

Institut za plućne bolesti, Sremska Kamenica¹
Institut za onkologiju, Sremska Kamenica²

Pregledni članak
Review article
UDK 618.146-006.6-02
DOI:10.2298/MPNS0808364P

ETIOLOGIJA I PATOGENEZA PREKANCEROZNIH LEZIJA I INVAZIVNOG KARCINOMA GRLIĆA MATERICE

ETIOLOGY AND PATHOGENESIS OF PRECANCEROUS LESIONS AND INVASIVE CERVICAL CARCINOMA

Milana PANJKOVIĆ¹ i Tatjana IVKOVIĆ-KAPICL²

Sažetak - Cervikalni karcinom je drugi po učestalosti karcinom ženskog genitalnog sistema širom sveta. Opšte je prihvaćeno da su humani papiloma virusi najvažniji pojedinačni etiološki faktor u patogenezi prekanceroznih lezija i invazivnog karcinoma grlića materice. Humani papiloma virus pripada porodici *Papovaviride* i do sada je dokazano preko 100 tipova. Razlikuju se dva tipa virusne infekcije: latentna i produktivna. Onkogeneza izazvana ovim virusom posledica je interakcije između virusnih onkoproteina E6 i E7 i tumor-supresornih gena domaćina: p53 i Rb. Brojni kofaktori kao što su: imunosupresija, rano stupanje u seksualne odnose, veći broj seksualnih partnera, infekcije, pušenje i dr., doprinose nastanku prekanceroznih lezija i invazivnog karcinoma grlića materice. Prema onkogenom potencijalu humani papiloma virusi se dele na 3 grupe: niskog, srednjeg i visokog onkogenog potencijala. Molekularne tehnike koje se koriste u detekciji humanih papiloma virusa su: *In situ* hibridizacija, *Hibrid capture test* i *polymerase chain reaction*. Dokazivanje prisustva i tipova humanih papiloma virusa je od posebnog značaja u toku praćenja citoloških promena tipa: atipične skvamozne ćelije nejasnog značaja i niskostepenih skvamoznih intraepitelijalnih lezija.

Ključne reči: Karcinomi grlića materice; Prekancerozna stanja; Papilomaviride; Citologija; Žensko

Epidemiološke karakteristike prekanceroznih lezija i invazivnog karcinoma grlića materice

Cervikalni karcinom je drugi po učestalosti maligni tumor ženskog genitalnog sistema širom sveta. Njegova incidencija se kreće od 10 na 100 000 u razvijenim zemljama, do preko 40 na 100 000 stanovnika u zemljama u razvoju [1].

Opšte je prihvaćeno, da je infekcija humanim papiloma virusima (HPV) virusima sa srednjim i visokim onkogenim potencijalom najvažniji pojedinačni etiološki faktor u patogenezi karcinoma grlića materice i njegovih prekursora. Neki autori navode podatak da je povezanost HPV i cervikalnog karcinoma izraženija od veze između pušenja i karcinoma bronha [2,3].

Karcinom grlića materice nastaje najčešće u zoni transformacije u kojoj se kontinuirano odvija proces metaplastije. Najveći rizik od HPV infekcije poklapa se sa najvišim nivoom metaplastične aktivnosti tj. periodom 18-30 godina starosti a zatim postepeno opada. Oko 24% inficiranih visokorizičnim HPV tipovima je među ženama između 20 i 24 godine i opada sa godinama starosti na 6% kod žena iznad 35 godina [3-5]. Prevalencija inficiranih u populaciji razvijenih zemalja kreće se od 20% do 39,2% [6].

Osobine i građa humanog papiloma virusa

Humani papiloma virus spada u porodicu *Papovaviridae* i do sada je dokazano više od 100 tipova. Period inkubacije traje od tri nedelje do 8 meseci. Većina infekcija je prolazna i nestaje za oko

dve godine. Visoka stopa inficiranih sreće se u toku prve godine nakon stupanja u seksualne odnose, ali su te infekcije u 70% slučajeva prolaznog karaktera [7-9].

Humani papiloma virusi imaju sve morfološke, biofizičke i biohemijske karakteristike porodice i roda kome pripadaju. To su goli nukleokapsidi (bez omotača), veličine oko 55 nm u prečniku. Zrela virusna čestica izgrađena je od izohedralnog kapsida koga čine dva strukturna proteina: L1 protein koji čini 80% svih virusnih proteina i L2 protein koji je prisutan u maloj količini. Virusni genom je u vidu jednog molekula cirkularne dvočlane DNK. Zavisno od vremena kada se vrši transkripcija pojedinih regiona papilomavirusnog genoma tokom reproduktivnog ciklusa, genom je podeljen na rane i kasne sekvence. Rani geni kontrolišu virusnu replikaciju i ekspresiju virusne DNK a mogu da izazovu i transformaciju ćelija domaćina. Najvažniju ulogu u transformaciji ćelije imaju E6 i E7 proteini. Oni omogućavaju malignu transformaciju ćelije u određenim uslovima. Kasni geni kodiraju stvaranje strukturnih proteina virusa: L1 i L2, i do njihove ekspresije dolazi u završnoj fazi stvaranja virusa [1, 10].

Patogeneza i tipovi infekcije humanim papiloma virusom

HPV su epitelotropni virusi i njihov životni ciklus je tesno povezan s diferencijacijom pločastih ćelija. U grliću materice inicijalna infekcija događa se u bazalnim ćelijama kroz male abrazije tkiva ili

Skraćenice

HPV	- humani papiloma virus
PCR	- <i>polymerasa chain reaction</i>
ASCUS	- atipične pločaste ćelije nejasnog značaja
LSIL	- niskostepena skvamozna intraepitelijalna lezija
DNK	- dezoksiribonukleinska kiselina
HSV	- herpes simpleks virus
CIN	- cervikalna intraepitelijalna neoplazija
VAIN	- vaginalna intraepitelijalna neoplazija
VIN	- vulvarna intraepitelijalna neoplazija
AIN	- analna intraepitelijalna neoplazija
PIN	- penilna intraepitelijalna neoplazija

tokom metaplazije u zoni transformacije, kada su bazalne ćelije ogoljene [1].

Postoje dva tipa virusne infekcije: latentna i produktivna. U toku latentne infekcije nema produkcije infektivnih virusnih čestica. DNK ostaje u jedru u slobodnoj cirkularnoj formi (epizom) ili biva inkorporisana u genom ćelije domaćina. Replikacija epizomalne DNK u toku latentne infekcije tesno je povezana sa replikacijom ćelije domaćina. Pošto nema produkcije kompletnih virusnih čestica, citopatski efekat nije prisutan, a pločasti epitel sa latentnom infekcijom ne pokazuje morfološke abnormalnosti [2].

Drugi tip je produktivna virusna infekcija u toku koje se replikacija virusne DNK odvija nezavisno od deobe ćelije domaćina. Virusna replikacija odvija se pretežno u intermedijarnom i površnom sloju epitela. Kako inficirane ćelije sazrevaju, kreću se prema površini epitela i proizvode specifične faktore koji stimulišu stvaranje kapsidnih proteina što rezultuje pojavom velike količine viriona. U toku ovog tipa infekcije u površnom sloju pločastog epitela može da se zapazi citopatski efekat virusa [2]. Najbolji primer produktivne virusne infekcije je intraepitelijalna lezija niskog onkogenog potencijala (*low-grade* SIL, LSIL), gde citopatski efekat predstavlja karakterističnu histološko-citološku promenu. Citopatski efekat uključuje perinuklearnu citoplazmatsku kavitaciju (vakuolizaciju) sa zadebljanjem citoplazmatske membrane, nuklearnu atipiju i anizocitozu. Nuklearna atipija podrazumeva uvećanje, hiperhromaziju jedra, nepravilno zadebljanje jedarne membrane. Jedino ćelije u samoj blizini površine mogu imati piknotično jedro. Kombinacija nuklearne atipije i citoplazmatske kavitacije naziva se koilocitoza ili koilocitotična atipija. Ćelije sa produktivnom virusnom infekcijom su diploidne ili poliploidne i zato mogu da budu binuklearne i multinuklearne. Treba napomenuti da citoplazmatska vakuolizacija bez prisustva atipije jedra nije specifična lezija i može da nastane kao posledica atrofije ili infekcije druge prirode. Vakuolizacija citoplazme može da se nađe i u normalnom epitelu kao posledica povećane količine glikogena [2,3]. Morfološke karakteristike LSIL-a su direktna posledica produktivne HPV infekcije, koja izaziva abnormalnosti citoskeleta i deobe ćelija. Abnormalnosti

citoskeleta dovode do perinuklearne kavitacije, dok poremećaj deobe ćelije dovodi do multinuklearnosti i poliploidije istih [2].

Patogeneza virusom izazvane maligne transformacije

Sledeća važna osobina humanog papiloma virusa je njegova povezanost sa premalignim i malignim oboljenjima donjeg genitalnog trakta ali i drugih lokalizacija. U toku brojnih ispitivanja prisustvo virusne DNK kod cervikalnog karcinoma nađeno je u više od 90% slučajeva [1,8]. Inkorporacija virusne DNK u genom ćelije domaćina dovodi do fuzije virusne DNK i ćelijskih gena koji time bivaju strukturno i funkcionalno izmenjeni [10]. Iako ovaj proces nije u potpunosti rasvetljen poznato je da najvažniju ulogu u onkogenezi imaju E6 i E7 proteini virusa koji se vezuju za tumor supresorne gene domaćina. Ovi geni kodiraju proteine koji regulišu rast ćelije i sprečavaju malignu transformaciju ćelije. To su: Rb gen lociran na trinaestom hromozomu koji reguliše nuklearni protein zadužen za gensku ekspresiju, p53 gen lociran na sedamnaestom hromozomu koji učestvuje u reparaciji oštećene DNA i aktivira apoptozu ćelija sa genetskim abnormalnostima i drugi supresorni geni [1]. E6 protein se vezuje za p53 protein, koji je važan regulator ćelijskog sazrevanja i diferencijacije. Ovaj protein takođe zaustavlja rast ćelije nakon hromozomskog oštećenja i omogućava delovanje reparatornih DNA enzima. Nakon vezivanja za E6 protein p53 protein se razgrađuje što omogućava akumulaciju hromozomskih abnormalnosti. E7 protein se vezuje za ciklin A, p107 i p105RB koji regulišu prelazak ćelije iz G1 u S fazu ćelijskog ciklusa i na taj način dolazi do poremećaja ćelijskog rasta i gubitka kontrole rasta [3,11]. Onkoprotein E7 visoko onkogenih HPV tipova ima veći afinitet prema Rb genu nego protein niskorizičnih HPV tipova [12]. Transkripcija E6 i E7 gena je zavisna od E2 proteina koji funkcioniše kao supresor rane genske transkripcije i uključen je u kontrolni mehanizam virusne DNK replikacije. Alteracija E2 proteina usled oštećenja ili mutacije gena dovodi do povećane ekspresije E6 i E7 gena [7]. Dokazano je da je oštećenje gena E2 u korelaciji sa progresijom lezija grlića materice iz niskostepene u visokostepenu. Na osnovu ove činjenice oštećenje E2 gena može da bude prognostički marker kod hronično inficiranih žena sa visokorizičnim tipom humanog papiloma virusa [13]. Pored uloge virusnih faktora u malignoj transformaciji ćelije značajnu ulogu imaju i genetski faktori domaćina. HLA genotipske varijacije određuju imunološki odgovor na HPV infekciju, a time i njen ishod. Polimorfizam p53 se često sreće i utiče na mogućnost nastanka visokostepenih preinvazivnih lezija i invazivnog karcinoma grlića materice. Postoje dve varijante ovog gena: p53 arg i p53 pro. HPV onkoprotein E6 lakše inaktiviše p53 arg. Osobe koje su homozigoti za p53 arg su stoga slabije

Tabela 1. Faktori rizika za nastanak intraepitelijalnih neoplazija (CIN) i karcinoma grlića materice**Table 1.** Risk factors for the development of cervical neoplasia and its precursors.

Rano stupanje u seksualne odnose (pre 17. god)/Early age of first intercourse (under age 17)	Imunosupresija/Immunosuppression
Veći broj seksualnih partnera <i>Multiple sexual partners</i>	Pušenje/Tabacco use
Partner iz visokorizične grupe <i>High risk sexual partner</i>	Nizak socioekonomski status <i>Low socioeconomic status</i>
Infekcija humanim papiloma virusom <i>Human papilloma virus infection</i>	Upotreba oralnih kontraceptiva <i>Contraceptive hormones</i>
Prisustvo visokoonkogenih tipova virusa/High risk HPV subtype	Radijacija/Radiation exposure
	Ranije prisustvo seksualno prenosivih bolesti/History of sexually transmitted diseases

zaštićeni od onkogenih efekata HPV infekcije [1,7, 10,14].

Stanje virusne DNA se razlikuje u niskostepenim i visokostepenim intraepitelijalnim promenama. U prvoj DNA ostaje u cirkularnoj formi i ne integriše se u genom domaćina (nalazi se u formi epizoma). U drugom obliku infekcije, gde nema virusne replikacije virusna DNA, ostaje ekstrahromozomski element ili se integriše u genom domaćina obično na osetljivim tačkama hromozoma [1].

Kofaktori u nastanku prekanceroznih lezija grlića materice

Dug period latencije, visoka prevalencija HPV kod asimptomatskih osoba i činjenica da se proces maligne alteracije dogodi samo u jednoj od nekoliko hiljada inficiranih ćelija, ukazuje da je HPV infekcija potreban, ali ne i dovoljan uslov za malignu transformaciju ćelije (Tabela 1). Tradicionalni faktori rizika u nastanku ovih promena kao što su nizak socioekonomski status, rano stupanje u seksualne odnose i veći broj seksualnih partnera, danas se smatraju faktorima koji doprinose nastanku HPV infekcije [1,5].

Herpes simplex virus (HSV) tip 2 infekcija je jedan od kofaktora u nastanku prekanceroznih promena i invazivnog karcinoma grlića materice. Dobro kontrolisane retrospektivne seroepidemiološke studije su pokazale da pacijentkinje sa invazivnim i neinvazivnim karcinomom grlića imaju viši nivo anti-HSV antitela nego kontrolna grupa odgovarajuće starosti, rase i socioepidemiološkog statusa. Moguće je da HSV deluje sinergično kao inicijator i promotor kod HPV stimulisanog epitela što dovodi do češće i brže maligne transformacije ćelije [1,15].

Udružena infekcija HPV i *Chlamydiae trachomatis*, koja modifikuje imunitet i doprinosi hroničnoj infekciji, takođe se smatra kofaktorom u nastanku prekanceroznih lezija i invazivnog karcinoma grlića materice [16].

Imunološki sistem igra važnu ulogu u multifaktorijskom nastanku prekanceroznih lezija i invazivnog karcinoma grlića. Imunološka supresija je predisponirajući faktor za nastanak infekcije,

Tabela 2. Najčešće kliničke manifestacije infekcije humanim papiloma virusom**Table 2.** Clinical manifestations of Human papilloma virus infection

Benigne/Benign	
Kondilomi/Condylomata acuminata	
Premaligne/Premalignant	Maligne/Malignant
Cervikalna intraepitelijalna neoplazija (CIN)/Cervical intraepithelial neoplasia (CIN)	Invazivni planocelularni karcinom grlića materice/Invasive squamous carcinoma of the cervix
Vaginalna intraepitelijalna neoplazija (VaIN)/Vaginal intraepithelial neoplasia (VaIN)	Invazivni planocelularni karcinom vagine/Invasive squamous carcinoma of the vagina
Vulvarna intraepitelijalna neoplazija (VIN)/Vulvar intraepithelial neoplasia (VIN)	Invazivni planocelularni karcinom vulve/Invasive squamous carcinoma of the vulva
Analna intraepitelijalna neoplazija (AIN)/Anal intraepithelial neoplasia (AIN)	Invazivni planocelularni karcinom anusa/Invasive squamous carcinoma of the anus
Penilna intraepitelijalna neoplazija (PIN)/Penil intraepithelial neoplasia (PIN)	Invazivni planocelularni karcinom penisa/Invasive squamous carcinoma of the penis

naročito onkogenim tipovima virusa, dovodeći do nastanka i razvoja neoplastičnog procesa [1,5].

Infekcija humanim papiloma virusom je najčešća koinfekcija kod HIV pozitivnih pacijentkinja. Brojne studije pokazuju da je HPV infekcija češća, perzistentnija i agresivnijeg toka kod HIV pozitivnih nego kod HIV negativnih žena i da njena učestalost raste sa padom broja CD 4 limfocita [18].

Postoje dokazi da deficit folata i beta karotena u ishrani može da bude jedan od kofaktora u nastanku displazije pločastog epitela grlića materice, a sve veći broj autora ističe i povezanost pušenja i pojave neoplastičnog procesa ove lokalizacije [9,18].

Podela humanih papiloma virusa

Humani papiloma virusi dele se na tri velike grupe: mukokutana grupa - tipovi koji izazivaju infekciju kože i oralne sluznice, *epidermodysplasia verruciformis* grupa u koju spadaju tipovi virusa izolovani iz kožnih lezija ovog naslednog poremećaja imuniteta i anogenitalna grupa u koju se ubrajaju tipovi virusa koji izazivaju infekciju analne i genitalne sluznice [2,11].

Na osnovu specifičnog tipa promene koju izaziva, najveća i najznačajnija anogenitalna grupa može da se podeli na: grupu virusa niskog onkogenog potencijala koji su udruženi sa kondilomima genitalne regije i niskostepenim pločastim intraepitelijalnim lezijama grlića materice - tipovi 6, 11, 42, 43, 44 i novootkriveni tipovi 40, 54, 61, 70, 72, 81; grupu virusa srednjeg onkogenog potencijala koji su često udruženi sa svim tipovima intraepitelijalnih lezija, a retko sa invazivnim karcinomom grlića materice - 23, 53, 66 [2,19,20]; i grupu virusa visokog onkogenog potencijala koji su često udruženi sa invazivnim karcinomom anogenitalnog trakta - od kojih su najznačajniji tipovi 16, 18, 31, 33, 35 [21].

HPV tip 16 je najčešće izolovan iz tkiva grlića sa premalignim i malignim promenama.

Njegova učestalost raste sa porastom stepena lezije. Kvantitativne analize pokazuju da se velike količine virusne DNA HPV 16 tipa mogu naći samo u visokostepenim prekanceroznim lezijama, kao i u invazivnom karcinomu grlića [21]. Česte su i infekcije sa više različitih tipova virusa. Visoka prevalencija prisustva multiplih visoko onkogenih HPV tipova nađena je u svim stepenima cervikalne intraepitelijalne neoplazije, posebno kod mlađih žena, jer veća seksualna aktivnost dovodi do transmisije različitih tipova virusa. HPV tip 18 češće se nalazi u glandularnim intraepitelijalnim lezijama i kod invazivnog adenokarcinoma grlića materice [2].

Značaj tipizacije humanog papiloma virusa

Molekularne metode koje se koriste u detekciji HPV zasnivaju se na molekularnoj biologiji koja se koristi u otkrivanju široke lepeze HPV gena. Postoje tri osnovna tipa hibridizacije nukleinskih kiselina: direktna metoda, signalna amplifikacija i ciljana amplifikacija. U direktne metode ubraja se *Southern-blot* hibridizacija i *in situ* hibridizacija koja koristi tehniku sličnu imunohistohemijskom bojenju. Nedostaci ovih metoda su niska osetljivost, dužina trajanja i nemogućnost njihove primene u fiksiranom materijalu. U metode signalne amplifikacije spada *Hibrid Capture 2* test koji ima znatno veću osetljivost od direktnih tehnika, ali i malu specifičnost. Danas se ova metoda koristi u skriningu i otkrivanju nisko- i visokorizičnih HPV infekcija. Ciljana amplifikacija, nazvana *polymerase*

chain reaction (PCR), jeste metoda koja obećava u zadovoljavanju svih aspekata HPV testiranja. PCR omogućava *in vitro* multiplikaciju određenih regiona DNA. Ovo je i najsenzitivnija tehnika, a osim toga omogućava kvantifikaciju količine virusa u ćelijama i detekciju individualnih HPV tipova [3,22].

Određivanje tipa HPV infekcije primenjuje se kod žena sa citološkim nalazom atipičnih skvamoznih ćelija nejasnog značenja (ASCUS) i kod skvamoznih prekanceroznih lezija grlića materice, posebno niskog stepena (*low-grade SIL*) [4,23].

Zaključak

Najnovija otkrića mehanizama onkogeneze i uloge proteina E6 i E7 humanih papiloma virusa, otvaraju nove mogućnosti dijagnostike, praćenja i prognoze prekanceroznih lezija grlića materice. S obzirom da prevalencija ovih proteina korelira sa težinom promene njihova detekcija može da bude dijagnostički kriterijum u praćenju prekanceroznih lezija i njihove progresije, posebno kod pacijentkinja sa niskostepenim lezijama i visoko onkogenim tipom virusa. Virusna etiologija većine karcinoma i premalignih lezija grlića materice ukazuje na mogućnost specifične imunološke profilakse i terapije. U studijama na miševima pokazano je da HPV vakcina indukuje citotoksični T-ćelijski odgovor koji ne samo da eradicira lezije indukovane humanim papiloma virusima nego i štiti od posledičnih promena. Potpuno je stoga razumljivo očekivanje da vakcina koja može da prevenira nastanak infekcije dovodi i do redukcije incidencije karcinoma grlića materice.

Literatura

1. Brenna SMF, Syrjanen KJ. Regulation of cell cycles is of key importance in human papillomavirus (HPV)-associated cervical carcinogenesis. *Sao Paulo Med J* 2003;121(3):130-5.
2. Kurman RJ. Blaunstein's pathology of the female genital tract. 4th ed. New York: Springer-Verlag; 1994.
3. Eileen M. Human papillomavirus and cervical cancer. *Clin Microbiol Rev* 2003;16(1):1-17.
4. Crum C. Detecting every genital papilloma virus infection. What does it mean? *Am J Pathol* 1998;153(6):1667-71.
5. Sellors JW, Mahony JB, Kaczorowski J, et al. Prevalence and predictors of human papillomavirus infection in women in Ontario, Canada. *CMAJ* 2000;163(5):503-8.
6. Cuschieri KS, Cubie HA, Whitley MW, et al. Multiple high risk HPV infections are common in cervical neoplasia and young women in a cervical screening population. *J Clin Pathol* 2004;57(1):68-72.
7. Giannoudis A, Herrington S. Human papillomavirus variants and squamous neoplasia of the cervix. *J Pathol* 2000;193:295-302.
8. Karadaglić D, Krstić LJ. Bolesti koje se prenose polnim kontaktom. Beograd: Medicinska knjiga; 1995.
9. Sillins I, Kallings I, Dilliner J. Correlates of the spread of human papillomavirus infection. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000;9:953-9.
10. Patić VJ. Medicinska virusologija. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 1995.
11. Gompel C, Silverberg SG. Pathology in gynecology and obstetrics. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Company; 1994.
12. McCune KS, Kalman D, Robbins C, et al. Intranuclear localization of human papillomavirus 16 E7 during transformation and preferential binding of E7 to the Rb family member. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96(12):6999-7004.
13. Tonon SA, Picconi MA, Bos PD, et al. Physical status of the E2 human papillomavirus 16 viral gene in cervical preneoplastic and neoplastic lesions. *J Clin Virol* 2001;21:129-34.
14. Madeleine MM, Shera K, Schwartz SM, et al. The p53Arg72Pro polymorphism human papillomavirus and invasive squamous cell carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000;9:225-7.
15. Pandit AA, Khilnani PH, Powar HH, et al. Detection of HSV-2 antigen in carcinoma of cervix and premalignant conditions by immuno-cytochemistry. *J Postgrad Med* 1990;38(4):185-90.

16. Tamim-Hala, Finan-Ramzi, Sharida-Huda, et al. Cervicovaginal coinfection with human papillomavirus and Chlamydia trachomatis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002;43:277-81.
17. Weissenborn SJ, Funke AM, Hellmich M, et al. Oncogenic human papillomavirus DNA loads in human immunodeficiency virus-positive women with high-grade cervical lesions are strongly elevated. *J Clin Microbiol* 2003;41(6):2763-7.
18. Weinstein SJ, Ziegler RG, Frongillo EA, et al. Low serum and red blood cell folate are moderately, but nonsignificantly associated with increased risk of invasive cervical cancer in U.S. women. *J Nutr* 2001;131:2040-8.
19. Munoz N, Bosh H, Sanjose S, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *New Engl J Med* 2003;348:518-27.
20. Swan DC, Tucker RA, Tortolero-Luna G, et al. Human papilloma virus DNA copy number is dependent on grade of cervical disease and HPV type. *J Clin Microbiol* 1999;37(4):1030-4.
21. Zerbini M, Ventruoli S, Gricca M, et al. Distribution and viral load of type specific HPVs in different cervical lesions as detected by PCR-ELISA. *J Clin Pathol* 2001;54:377-80.
22. Hubbard RA. Human papillomavirus testing methods. *Arch Pathol Lab Med* 1999;127(8):940-5.
23. Kulasingam SL, Hughes JP, Kiviat NB, et al. Evaluation of human papillomavirus testing in primary screening for cervical abnormalities. *JAMA* 2002;288(14):1749-57.

Summary

Cervical cancer is the second most common gynecological malignancy in the world. Human papilloma virus (HPV) infection is the leading etiologic agent in the development of premalignant and malignant cervical diseases. HPV is a member of the Papovaviridae family and until now over 100 types have been recognized. There are two types of viral infection: latent and productive. Virus induced oncogenesis is the result of interaction between virus oncoproteins E6 and E7 and tumor suppressor host genes p53 and Rb. Many cofactors such as immunosuppression, early sexual relationship, multiple sexual partners, other sexually transmitted infections and smoking are

contributing factors of the precancerous and invasive cervical lesions. According to the oncogenic potential HPV are divided into three groups: low, intermediate and high oncogenic risk viruses. Molecular techniques which are used for the virus detection are: In situ hybridisation, Hybrid capture test and polymerase chain reaction. Human papilloma virus testing has an important role in the follow up and treatment of women with "atypical squamous cells of unknown significance" changes in cervical smears and low-grade squamous intraepithelial lesions, changes in punch biopsy.

Key words: Uterine Cervical Neoplasms; Precancerous Conditions; Papillomaviridae; Cytology; Female

Rad je primljen 21. II 2006.

Prihvaćen za štampu 28. II 2006.

BIBLID.0025-8105:(2008):LXI:7-8:364-368.