

1
1987
20
KÜLÖNLENYOMAT

A

Magyar Nőorvosok Lapja

C. FOLYÓIRATBÓL

Vírusfertőzések szerepe a portió kóros hámelváltozásainak kialakulásában*

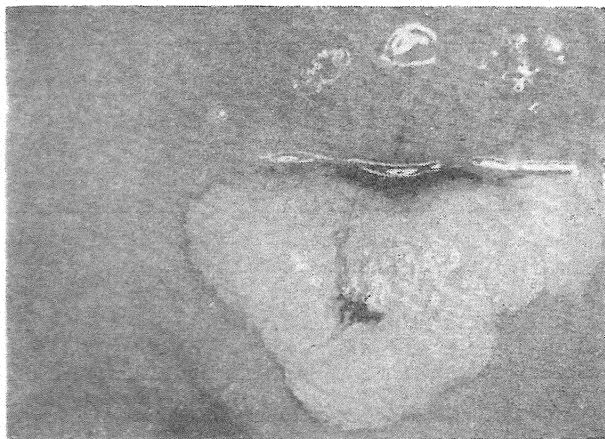
HERNÁDI ZOLTÁN DR., GERGELY LAJOS DR.,
LAMPÉ LÁSZLÓ DR.

A Debreceni Orvostudományi Egyetem Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika (igazgató: Lampé László dr., egyetemi tanár) és Mikrobiológiai Intézet (igazgató: Váczy Lajos dr., egyetemi tanár) közleménye

Összefoglalás: A szerzők 36, a portio felszínéről és a nyakcsatornából forszírozott exfoliációval nyert sejtmintából párhuzamosan készítettek cytológiai keneteket, és a sejtek magjában DNS/DNS hybridizációs módszerrel vizsgálták a humán papillómavírusok (HPV) valamely típusára jellegzetes DNS szakasz jelenlétét. Egyidejűleg kolpofotókkal rögzítették a portión lévő elváltozások szubmakroszkópos képét. A minták 77,8%-ában sikerült valamelyik HPV típusra jellegzetes DNS szakaszt kimutatniuk. Megvizsgálva a HPV típusok megoszlását a kolposzkópos elváltozás jellege szerint, azt találták, hogy a malignus transzformáció szempontjából legveszélyesebb HPV 16 DNS egyedül egy, a leukoplakiára emlékeztető condyloma típusban fordult elő. Leírják az elváltozás kolposzkópos jellegzetességeit. A HPV 18 DNS, amely a malignus sejtekben a második leggyakrabban jelenlévő, a HPV 11 DNS után a leggyakrabban fordult elő mindegyik elváltozás esetén. Azon betegeket tehát, akiknél HPV-re jellegzetes kolposzkópos vagy cytológiai elváltozások észlelhetők, vagy éppen sikerül is a fertőzést szerológiai vagy DNS/DNS hybridizációs technikával bizonyítani, a méhnyakrák szempontjából különösen veszélyeztetett populációként kell kezelniük.

Kulcsszavak: HPV típusok, kolposzkópos elváltozás, carcinogenesis

A vírusok által a női genitális traktus alsó szakaszán okozott benignus hámelváltozások jól ismertek. Leggyakrabban a condiloma acuminatum és a herpes genitalis fordul elő. Kevésbé ismertek azok az újabb adatok szerint preblastomatosishoz tekinthető, a vírusfertőzéseket követően primer vagy secunder módon keletkezett hámelváltozások, amelyekben a szövettani vizsgálat során koilocitózis, hyper- és dyskeratózis, valamint a súlyos dyspla-



1. ábra. Leukoplakiára emlékeztető „lapos” condyloma a portio felszínén (HPV 16)

* A Magyar Nőorvos Társaság Cervixpatológiai Szekciójának 10 éves jubileuma alkalmából megrendezett tudományos ülésen (1986. október 3.) elhangzott referátum.



2. ábra. Leukoplakiára emlékeztető „lapos” condyloma a portio felszínén (HPV 16)

siákra általában jellemző nukleáris atypia figyelhető meg.

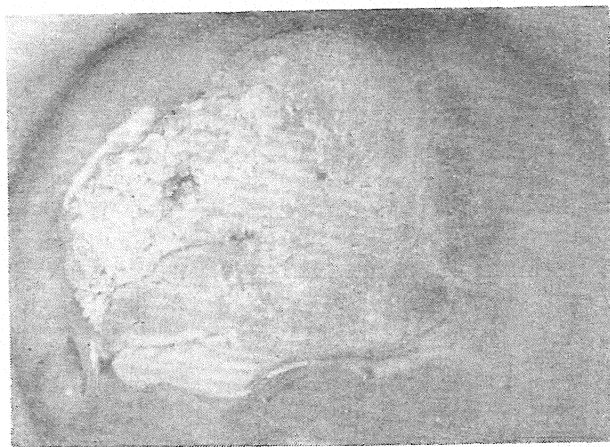
A kolposzkópos kép inkább leukoplakiára, mint condylomára emlékeztet. A különbség, hogy az elváltozás alapjához szívósabban tapad, mint a leukoplakia, és felszíne egyenetlenebb, papillarizált. Ezek a papillák azonban kevésbé emelkednek ki alapjukból, mint a condylomás függőlyök, laposabbak. Innét származik a condyloma lata, avagy „flat type” condyloma elnevezés (1. ábra).

Esetenként az elváltozás legnagyobb részét sima felszínű és csak helyenként észlelhetők condyloma acuminatumra emlékeztető papillák (2. ábra).

Máskor az elváltozás felszíne kifejezetten papillarizált és jobban emlékeztet a condylomára (3. ábra).

A condyloma jelleget az is igazolja, hogy már egyetlen alkalommal végzett podophyllines ecsetelést követően is jelentős szöveti destrukció észlelhető. (4. ábra)

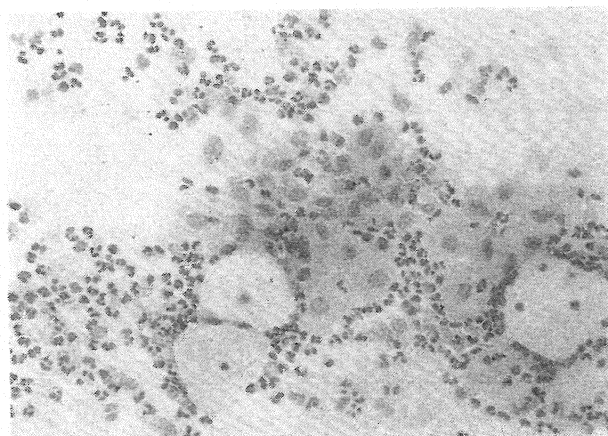
Némelykor a kolposzkópos kép tagoltságot vagy pontozottságot mutat, és a szövettani preparátumokban a súlyos dysplasia szövettani képe mellett



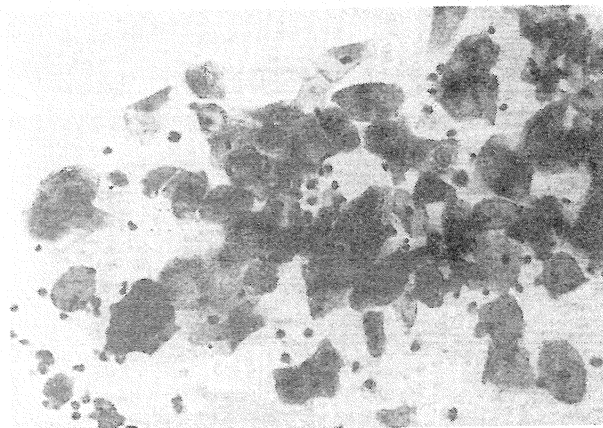
3. ábra. Papillarizált felszínű „lapos” condyloma a portio felszínén (HPV 18)



4. ábra. Podophyllines ecsetelést követően az elváltozásokon belül jelentős destructio észlelhető



5. ábra. Kolposzkópos tagoltság esetén észlelt cytológiai kép



6. ábra. „Lapos” condyloma esetén észlelt cytológiai kép koilocytosisal, amely mindig kevésbé kifejezett, mint a szövettani preparátumokban

csak kisfokú koilocytózis utal a víruseredetre (5. ábra).

A cytológiai kenetekben a koilocytózis kevésbé szembetűnő, inkább a magatypia dominál. Nagy, hólyagszerű magok láthatók egyenetlen kromatin struktúrával (6. ábra).

Koilocytosist mutató sejtek csak elvétve láthatók. Az elváltozásokból nyert sejtek magjában DNS/DNS hybridizációs technikával 77,8%-ban sikerült kimutatni a humán papillomavírusok valamely típusára jellemző DNS szakaszt. A vizsgálatok a DOTE Mikrobiológiai Intézet Víruslaboratóriumában történtek. A papillomavírus típusok megoszlása a kolposzkópos atypia jellege szerint a következő volt (I. táblázat).

Condyloma lata esetén a HPV 11 DNS típus fordult elő leggyakrabban. Két esetben sikerült, a méhnyakrákos sejtekben leggyakrabban előforduló, HPV 16-os DNS típust kimutatni. A 12 vizsgálatból 2 bizonyult negatívnak.

Tagoltság esetén szintén a HPV 11 DNS típus volt a leggyakoribb. A 13 vizsgálat közül 3 volt negatív.

Pontozottság esetén szintén a HPV 11-es DNS fordult elő leggyakrabban. A 11 vizsgálatból 3 volt negatív.

Cervicalisatio esetén az exfoliált sejtek magjában 3 esetben sikerült HPV DNS-t kimutatni.

I. táblázat

A betegek megoszlása a kolposzkópos atypia jellege és a vírus-típus szerint

Vírus-típus (DNS)	A kolposzkópos atypia jellege		
	Pontozottság	Tagoltság	Condyloma „Flat type”
HPV 6	1	1	1
HPV 11	4	5	4
HPV 16	—	—	2
HPV 18	3	4	3
Negatív	3	3	2
Összesen	11	13	12

Összegzésképpen megállapítható, hogy a malignus transzformáció szempontjából legveszélyesebb HPV 16 DNS egyedül a „flat type” condylomákban volt kimutatható. A HPV 18 DNS, amely a malignus sejtekben a második leggyakrabban előforduló HPV DNS, a HPV 11 DNS után a leggyakrabban fordult elő mindegyik elváltozás esetén.

Egy elváltozáson belül néhány esetben többféle HPV típusra jellemző DNS is kimutatható volt.

A papilloma vírusfertőzések kimutatásának az ad különös jelentőséget, hogy egyre több adat támasztja alá a HPV 16 és 18 típusok szerepét a portio hámelváltozások malignus transzformációjában.

Ezek az adatok a következők:

A HPV 16 és 18 DNS az eddigi vizsgálatok szerint a méhnyakrákos daganatsejtek 70%-ában kimutatható. A leggyakrabban előforduló a HPV 16 DNS, amelynek jelenléte a biopsziák 50%-ában bizonyított. 10%-ban más HPV típusokra jellegzetes DNS-t tartalmazott a daganatsejtek magja.

Ezek a típusok a HPV 6, 11, 34, 36. Így megállapítható, hogy a méhnyakrákos sejtek magja 80%-ban tartalmaz valamilyen HPV típusra jellegzetes DNS szakaszt. A jelenleg HPV negatívnak tartott tumorok is tartalmaznak HPV DNS szegmentumokat, cross-hybridizált állapotban. Ez fölveti annak lehetőségét, hogy előfordulhatnak eddig még nem identifikált újabb HPV típusok is.

Heterotranszplantációs xenograft rendszerek kifejlesztése lehetővé tette koilocytozist mutató dysplasiák indukcióját HPV 11-es típussal humán méhnyakszövet transzplantátumokban.

A két utóbbi megállapításnak az ad különös jelentőséget, hogy általuk a Koch-féle posztulátumok közül kettő teljesül. Nevezetesen az elváltozásban sikerült a kórokozók jelenlétét igazolni és azzal az elváltozást újra előidézni.

A HPV 16 és 18 fertőzések jellegzetes elváltozásokat okoznak a női nemi szerveken. Az elváltozások képét korábban bemutattam, és a szövettani leletekre is utaltam. Vírustípusonként is megfigyelhető bizonyos fokú specificitás a szövettani vizsgálat során. A HPV 16 és 18 fertőzések esetén a sejtmag és cytoplazma atypia dominál, a koilocytosis kismértékű. A HPV 6, 11 és 31 típusok kifejezett koilocytosis mellett enyhébb dyskariozissal járnak együtt.

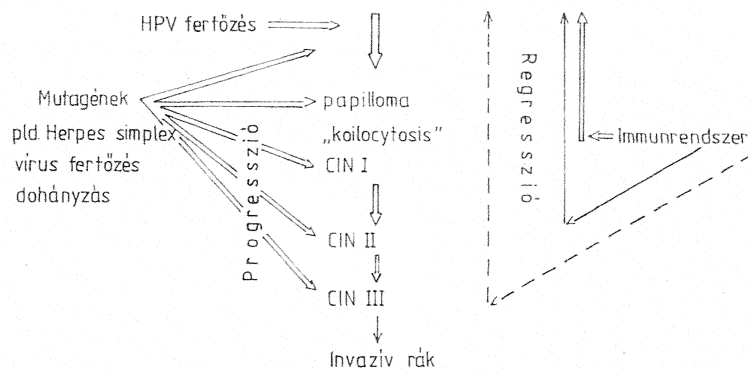
A vírus DNS különböző helyzetben található a gazdasejti kromoszómákban, premalignus és malignus elváltozások esetén. Amíg a premalignus léziókban a vírus DNS a gazdasejti DNS lánc terminális szakaszához kapcsolódik, episomálisan helyezkedik el, addig a már malignusan transzformált sejtekben a gazdasejti DNS láncba beépülve található.

A beépült virális DNS molekulák transzkripcióra kerülnek, amelynek megfelelő mRNS képződés az eredménye. Ahol, a beépült vírus DNS terminális szakasza kapcsolódik a gazdasejti DNS állományhoz, olyan nukleinsav-, ill. fehérjeképződés folyik, amely egyszerre tekinthető vírus-és tumorsejt eredetűnek, azaz tartalmazza a produktum a vírus és a gazdaszervezeti sejt DNS-e által hordozott információkat egyaránt.

Mindezek közvetett bizonyítékok és nem teszik egyértelművé a női genitális traktus alsó szakasza malignus daganatainak víruseredetét, de a vírusfertőzések etiológiai szerepe igen valószínű. A karcinogenezis folyamata mai ismereteink szerint a következőképpen képzelhető el (7. ábra).

A papilloma vírusoknak, hogy hatásukat kifejtéssék, proliferációs képességgel rendelkező sejtekkel kell érintkezésbe jutniuk. A portio felszínén a lap- és hengerhám határán a squamo-columnaris junctionnak megfelelően élénk sejtproliferatio folyik. Ez a magyarázata annak, hogy itt a leggyakrabban a vírusfertőzések által okozott hámelváltozások, és a dysplasiák mintegy 90%-a is ezen a területen keletkezik. A fertőzés következtében különböző típusú papillomák jönnek létre, és ha ezeket a sejteket iniciator hatás éri, megindul a malignus transzformatio. Ilyen iniciatorok lehetnek a már ismert fizikai és kémiai karcinogének, valamint a baktériumok, protozoonok és egyéb vírus-, elsősorban a herpes simplex és cytomegalo vírusfertőzések során keletkező metabolitok.

A szervezet immunvédekezése képes a folyamatot leállítani a CIN III fázissal bezárólag. Mint az ábra utal rá, a HPV vírusfertőzött sejtek malignus transzformációja bizonyos co-faktorok, iniciatorok hatására következik be. Különösen jelentős a herpes simplex vírusfertőzések jelentősége ebből a szempontból, és egyben így oldódik fel az az ellentmondás, miszerint a sero-epidemiológiai adatok alátámasztják a Herpes simplex vírustípusok jelen-



7. ábra. A méhnyak laphámrákjának kialakulása a vírusokra vonatkozó újabb ismeretek tükrében

tőségét a méhnyakrák keletkezésében, de a biopsziás anyagokban HSV DNS nem mutatható ki.

Az elmondottakból a gyakorlat számára levonható következtetés, hogy azokat a betegeket, akiknél HPV-re jellegzetes elváltozásokat észlelünk, vagy éppen sikerült is a fertőzést szerológiai vagy az általunk is alkalmazott DNS/DNS hybridizációs technikával bizonyítani, a méhnyakrák szempontjából különösen veszélyeztetett populációként kell kezelnünk, annak minden diagnosztikus és terápiás következményével.

IRODALOM

1. Crum, C. P., Miao, M., Levine, R. U. and Silverstein, S.: Cervical papillomaviruses segregate within morphologically distinct precancerous lesions. *J. Virol.* 54, 675 (1985). — 2. Dürst, M., Kleinheinz, A., Hotz, M. and Gissmann, L.: The physical state of human papillomavirus type 16 DNA in benign and malignant genital tumours. *J. Gen. Virol.* 66, 1515 (1985). — 3. zur Hausen, H.: Human genital cancer: synergism between two virus infections or synergism between a virus infection and initiating events? *Lancet* 2, 1370 (1982). — 4. Kreider, J. W., Howett, M. K., Wolfe, S. A., Bartlett, G. L., Zaino, R. J., Sedlacek, T. V. and Mortel, R.: Morphological transformation in vivo of human uterine cervix with papillomavirus from condyloma acuminata. *Nature* 317, 639 (1985). — 5. Campion, M. J., Singer, A. and Clarkson, P. K.: Increased risk of cervical neoplasia in consorts of men with penile condylomata acuminata. *Lancet* 1, 943 (1985).

Хернади, З., Гергей, Л., Лампе, Л.: Роль вирусной инфекции в возникновении патологического изменения эпителия шейки матки

Авторы звяли образцы у 36 больных из поверхности и канала шейки матки. Авторы делали цитологическую мазку и с методом гибридизации ДНК/РНК исследо-

вали присутствие ДНК, характерная на гуманный папиллома-вирус. Этот вирус, то есть его характерная ДНК, отмечался в 77,8%-ах случаев. Устанавливалось, со стороны злокачественной трансформации является особенно опасным а ГПВ 16 ДНК, который наблюдался только у одной больной. Авторы подробно опишут колпоскопическую характеристику этого изменения. В злокачественных клетках часто наблюдаются и ГПВ 18 ДНК и ГПВ 11 ДНК. Подчеркивают, что те больные, у которых эти колпоскопические и цитологические изменения, которые характерные на ГПВ, являются особенно угрожаемыми с аспекта рака шейки матки.

Ключевые слова: Гуманные папиллома-вирусы, колпоскопическое изменение, возникновение рака

Hernádi, Z., Gergely, L., Lampé, L.: The influence of viral infections on the development of atypical epithelial changes in the uterine cervix

Authors combined onco cytological and colposcopic examinations as well as molecular hybridisation of 36 smears from the uterine cervix to correlate the presence of certain strains of human papillomaviruses (HPVs) with specific cytological and colposcopically evaluable epithelial changes. HPV sequences were frequently detected (77.8%) in the smears taken from patients with different epithelial changes, however the most dangerous HPV 16 occurred only in case of a special "flat" kind of condylomatous lesion. Authors describe in details the colposcopic features of these lesions characteristic for HPV 16 and HPV 18 infections. The HPV 18 which is also known as carcinogenic was the third after HPV 11 as far as the rate of occurrence is concerned. Authors underline the importance of the very strict follow up of patients with lesions described above.

Key words: HPV sequences, colposcopic evaluation, carcinogenesis

Közlésre elfogadva: 1986. október 30.