

ÜLKEMİZDE SERVİKAL KANSER EPİDEMİYOLOJİSİ VE HPV SEROTİPLERİ

Süleyman Engin AKHAN

İstanbul Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İSTANBUL
akhan93@hotmail.com

ÖZET

Serviks kanseri, tüm dünyada kadınlarda kansere bağlı ölümler içinde ikinci sırada yer alır. 2002 yılında 493,000 yeni olgunun saptandığı ve 274,000 hastanın kaybedildiği düşünülmektedir. Serviks kanseri olgularının % 83'ü gelişmekte olan ülkelerde saptanır. Bunun en önemli sebebi düzenli tarama programlarının olmayışıdır. Maalesef ülkemize ait epidemiyolojik veriler son derece zayıftır. Türkiye'deki HPV enfeksiyonu sıklığını bilmiyoruz. Globokan 2002 verilerine göre Türkiye'de serviks kanseri sıklığı 100,000'de 4.5'dur.

Anahtar sözcükler: epidemiyoloji, HPV, insan papilloma virüsü, servikal kanser

SUMMARY

The Epidemiology of Cervical Cancer and HPV Serotypes in Turkey

Cancer of the cervix uteri is the second most common cancer among women worldwide, with an estimated 493,000 new cases and 274,000 deaths in 2002. 83 % of the cases occur in developing countries because the absence of PAP smear programs. Unfortunately the epidemiologic data of Turkey is so weak. There is no data about the incidence of HPV infection. The incidence of cervix cancer estimated 4.5/100,000 after Globocan 2002.

Keywords: cervical cancer, epidemiology, HPV, human papillomavirus

Serviks kanseri, tüm dünyada kadınlarda kansere bağlı ölümler içinde ikinci sırada yer alır. 2002 yılı içinde 493,000 yeni olgu saptanmıştır^(5,7,12). Serviks kanseri sıklığı özellikle gelişmiş ve PAP-smear tarama programlarını uygulayan ülkelerde büyük oranda azaltılmıştır. NCI (National Cancer Institute) tarafından 1973-1995 yılları arasında yapılan bir araştırma, tarama programları sayesinde serviks kanseri insidansında % 43, serviks kanserine bağlı ölümlerde % 46 azalma olduğunu göstermiştir^(8,12,15). Ancak sitolojik tarama yöntemleri kullanılmayan bölgelerde serviks kanseri sıklığında farklılık gözlenmemiştir. Epidemiyolojik çalışmalar serviks kanseri için majör risk faktörünün insan papillomavirüsü (HPV) enfeksiyonu olduğunu göstermektedir^(1,5,8,14). Serviks kanseri-HPV enfeksiyonu ilişkisi akciğer kanseri - sigara ilişkisinden daha sıkı bir ilişkidir. Diğer taraftan HPV enfeksiyonu son derece yaygın bir enfeksiyondur. Amerika Birleşik Devletleri "Hastalık Kontrol Merkezleri" verilerine göre

dünyada seksüel aktif kadın ve erkeklerin yaşam boyu HPV ile enfekte olma olasılığı en az % 50 olarak bildirilmiştir. Serviks kanseri olgularının neredeyse tümünde (% 99.7) HPV DNA izole edilir. Dolayısıyla serviks kanseri sıklığında azalma HPV enfeksiyonlarının tanınması, önlenmesi ve tedavi edilmesi yoluyla mümkün olabilir^(1,7,14).

Türkiye'ye ait geniş bir veri tabanımız olmamasına rağmen eldeki verilere göre (Globocan) kadınlarda ölüme sebep olan 5. kanserdir. Ülkemizde 8 ilde yapılan çok yeni bir çalışmada serviks kanseri görülme sıklığı 100,000'de 3.96 olarak bildirilmiştir⁽⁵⁾.

İnsan papillomavirüsleri ikozahedral, zarfsız, çiftsarmal, sirküler 7.9 kb'lık DNA molekülü içeren virüslerdir. Genom 8 açık zincir (open reading frame, ORF), kodlanmayan alan olan transkripsiyon regülatör sekansları ve replikasyon başlangıcını (origin of replication) içeren uzun kontrol bölümü (long control region, LCR) içerir. 6 adet erken açık zinciri bölümü

(E1, E2, E4, E5, E6 ve E7) DNA replikasyonu, transkripsiyonu ve hücresel transformasyonu regüle eder. Viral kapsid proteinleri (majör kapsid proteini L1 ve minör kapsid proteini L2) geç açık zincir bölümü ile kodlanır, 72 kapsomerdan oluşan ikozahedral kapsid oluşturur^(1,7,13,17).

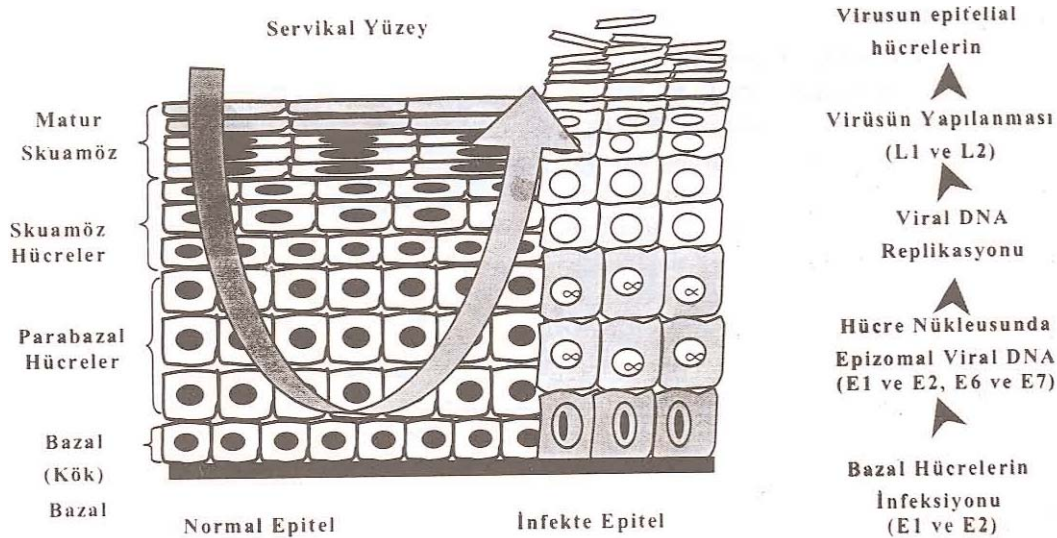
HPV'ler ana olarak serviksin epitel hücrelerini infekte eder. HPV siklüsünü tamamlamak için keratinositin differansiasyon programına bağlıdır. Epitelin proliferatif bölümünde yer alan bazal keratinositler olgunlaştıkça suprabazal seviyelere ilerler. En olgun keratinositler epitel yüzeyindeki nükleusu olmayan yassı epitel hücreleridir. Takiben bu hücreler epitel yüzeyinden atılır. HPV virionları transformasyon zonundaki epitelin bazal tabakasındaki keratinositleri infekte eder. Bu invazyon mikrotravma sonrasında görülebilir. L1 ve L2 kapsid proteinleri hücre zarındaki reseptörler ile iletişime girerek viral DNA'nın hücre içine alınmasında rol alır^(1,3,16,17).

Viral gen ekspresyonu epitelin differansiasyon derecelerine göre farklılık gösterir. E1 ve E2 parabazal keratinositlerde bulunur; viral epizomun stabilize edilmesi ve viral replikasyonun başlatılması için gereklidir. E2; E6 ve E7'nin genlerinin transkripsiyonunu regüle eder. Bu proteinler hücrenin büyüme ve siklüs kontrol mekanizmalarını bozar, DNA sentezini yeniden başlatırlar ve replikasyon proteinlerini aktive

ederler. Kapsid proteinleri L1 ve L2, sadece en olgun keratinositlerde görülür. E4 de bu hücrelerde eksprese edilir. E4 proteininin hazır virionların hücreden salınımında rol aldığı düşünülmektedir^(2,6,16,17).

Geniş epidemiyolojik çalışmalar sonucunda HPV ile anogenital tümörler (kondilomlar, servikal displazi ve servikal karsinom) arasında güçlü ilişki saptanmıştır. Mukozaya afiniteleri olan HPV genotipleri selim ya da habis oluşumlarla ilişkilerine göre düşük-risk ve yüksek-risk olarak iki gruba ayrılmıştır. Düşük risk HPV-6 ve HPV-11 kondiloma akuminatada tesbit edilirken bu HPV tipleri kendi DNA'larını konakçı DNA'sına entegre etmezler. DNA'ları ekstrakromozomaldır^(6,16,17). Buna karşın yüksek riskli olarak tanımlanan HPV-16 ve HPV-18 serviksin yassı hücreli kanserlerin önemli bir bölümünde saptanır. Diğer yüksek risk HPV tipleri arasında HPV-31, -33, -35, -39, -45, -51, -52, -56, -58, -59, -68 bulunmaktadır. Yüksek riskli HPV tipleri kendi DNA'larını konakçı DNA'sına entegre ederler. Entegrasyon sonrası kodlanan E6 ve E7 genleri keratinositleri ölümsüz kılan onkoproteinleri kodlarlar. Bu özellik sadece yüksek risk tiplere ait gibi durmaktadır; çünkü HPV-6 ve HPV-11'e ait E6 ve E7 genleri aynı özelliği göstermemektedir^(2,6).

Yüksek riskli HPV'lerde E6 ve E7 sırasıyla tümör supresör genleri p53 ve pRb'nin ürünlerini inaktive ederek hücre büyüme regülasyonu



Şekil: HPV infeksiyonu.

nunu engelleyebilir. Dolayısıyla E6 ve E7'ye viral onkogenler denilir. E6'nın p53'e bağlanması, p53'ün hücre içinde degradasyonuna neden olur. Sadece yüksek-risk HPV-E6 p53'ün yıkımını sağlayabilir⁽¹¹⁾. Aynı şekilde sadece yüksek-risk HPV-E7'nin Rb'ye bağlanması transkripsiyon regülasyonunda aksamaya ve kontrolsüz hücre proliferasyonuna neden olur^(9,11).

Selim lezyonlarda viral genom her zaman ekstrakromozomal epizom olarak bulunur. Habis transformasyonda tipik olarak viral DNA hücre genomuna eklenir. HPV genom entegrasyonu sırasında viral E2 proteinin geninde (E2 ORF) bozulma meydana gelir. E2, E6 ve E7'nin transkripsiyonunu regüle ettiği için entegre olan olgularda E2'deki bozulma nedeni ile E6-E7 daha stabil olarak eksprese edilir. Entegrasyon sonrasında viral partikül replikasyonu görülmese bile E6 ve E7 hücre siklusunu uzatarak ve DNA tamir mekanizmalarını bozarak genetik bozuklukların birikmesine neden olur. E6 ve E7'nin kombine etkisi siklusun kontrol edilmediği ve proliferasyonun arttığı bir ortam sağlar^(4,9,11). Bu ortam mitotik olaylara ve mutasyonlara olanak sağlar. Bunlar da hücreyi onkogenik transformasyona iter. E6, telomerazı aktive ederek hücrenin immortalizasyonunu, ölümsüzlüğünü sağlar. Servikal kanser gelişimi çok basamaklı bir süreçtir^(9,10). Persistan HPV enfeksiyonu, onkogenlerin destabilize olması ve daha ileri genetik olayların birikimi kanser gelişimine katkıda bulunur.

HPV insanda onkogenik süreci tetikleyen ciddi mekanizmalara sahip ve dünyada son derece yaygın olmasına rağmen virüs ile enfekte olan kadında 1 yılda % 70, 2 yılda ise % 90 oranında immün sistem tarafından ortadan kaldırılır. Virüsün vücuttan eradikasyonu tipi ile doğrudan ilişkilidir. Özellikle kendi DNA'larını konakçı DNA'sına entegre eden yüksek riskli HPV tiplerinde (Tip 16 ve 18) eradikasyon uzun sürmektedir. Hastaların % 10 kadarında persiste enfeksiyon görülür ve bu olgularda invazif servikal kanser gelişmesi 15-20 yıllık bir süreci kapsamaktadır⁽¹⁰⁾. Bu nedenle preinvazif lezyonların PAP-smear tarama programları ile erken dönemde yakalanması son derece önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Adams M, Borysiewicz L, Fiander F et al: Clinical studies of human papilloma vaccines in pre-invasive and invasive cancer, *Vaccine* 2001;19(17-19):2549-56.
2. Bosch FX, Manos MM, Munoz N et al: Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: A worldwide perspective. International Biological Study on Cervical Cancer (IBSCC) Study Group, *J Natl Cancer Inst* 1995;87(11):796-802.
3. De Villiers EM: Heterogeneity of the human papillomavirus group, *J Virol* 1989;63(11):4898-903.
4. Doorbar J: The papillomavirus life cycle, *J Clin Virol* 2005;32(Suppl 1):7-15.
5. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM: Globocan 2002 cancer incidence. Mortality and prevalence worldwide, IARC Cancer Base No.5 version 2.0, IARC Press, Lyon (2004).
6. Howley PM: Papillomaviridae: The viruses and their replication, "Fields BN, Knipe DM, Howley PM (eds): *Fundamental virology*" kitabında s.947-78, Lippincott-Raven, Philadelphia (1996).
7. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: Vol. 90, Human Papillomaviruses, IARC Press, Lyon (2005).
8. International Agency for Research on Cancer: Handbooks of Cancer Prevention, Vol 9, Cervix Cancer Screening, IARC Press, Lyon (2004).
9. Lowy DR, Howley PM: Fields virology, "Knipe DM, Howley PM (eds): *Papillomaviruses*" kitabında s.2231-64, Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia (2001).
10. Munger K, Baldwin A, Edwards KM, Hayakawa H, Nguyen CL, Owens M: Mechanisms of human papillomavirus-induced oncogenesis, *J Virol* 2004;78(21):11451-60.
11. Nasiell K, Roger V, Nasiell M: Behavior of mild cervical dysplasia during long-term follow-up, *Obstet Gynecol* 1986;67(5):665-9.
12. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Teppo L, Thomas DB (eds): *Cancer Incidence in Five Continents*, Vol. VIII, IARC Scientific Publications No.155, IARC Press, Lyon (2002).
13. Pisani P, Parkin DM, Bray F, Ferlay J: Estimates of the world-wide mortality from 25 cancers in 1990, *Int J Cancer* 1999;83(1):18-29 [83(6):870-3].
14. Ries LAG, Eisner MP, Kosary CL, Hankey BF, Miller BA, Clegg L, Mariotto A, Feuer EJ, Edwards BK (eds): *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2002*, National Cancer Institute, Bethesda, MD (2005) http://seer.cancer.gov/csr/1975_2002/.
15. Sadjadi A, Malekzadeh R, Derakhshan MH et al : Cancer occurrence in Ardabil. Results of a population-based cancer registry from Iran, *Int J Cancer* 2003;107(1):113-8.
16. Stanley MA: Virus-keratinocyte interactions in the infectious cycle, "Stern PL, Stanley MA (eds): *Human Papillomaviruses and Cervical Cancer*" kitabında s.116-31, Oxford University Press, Oxford (1994).
17. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM et al: Human Papillomavirus is a necessary cause of invasive cancer worldwide, *J Pathol* 1999;189(1):12-9.