

Serviks kanserinde etiyoloji

Dr. Arzu Sungur*

Serviks kanseri, insidansındaki artış, genç yaşta görülmeye başlamış olması ve etiopatogenezinde ortaya çıkan yeni gelişmeler nedeniyle son yıllarda oldukça önem kazanmaya başlamıştır. Dünyada, kadınlarda meme kanserinden sonra en sık görülen kanserdir. Her iki seks birlikte değerlendirildiği tüm kanserler arasında sıklık açısından beşinci sırayı almaktadır. Ancak gelişmekte olan ülkeler ayrı olarak değerlendirildiği ve her iki seks birlikte ele alındığında en sık görülen kanserdir.¹

Bugüne kadar servikal intraepitelyal neoplazi (CIN) ve serviks kanseri için çok çeşitli risk faktörleri ortaya atılmıştır. (Tablo-I). Cinsel aktivite risk faktörleri içinde ön plana çıkmaktadır. Viral enfeksiyonların ve özellikle herpes enfeksiyonunun üzerinde bir zamanlar çok durulmuş, ancak daha sonraki yıllarda bu enfeksiyonunun yardımcı bir faktör olduğu görüşü ağırlık kazanmıştır.² Bugün üzerinde en çok durulan etken Human papillomavirüs (HPV). Önce sitoloji, daha sonra biyopsi materyallerinde yapılan çalışmalar ve son olarak da viral DNA'nın dokularda saptanabilmesini sağlayan yöntemler sayesinde bu ilişki çok daha iyi anlaşılmağa başlamıştır.

1950 yıllarında ilk kez HPV enfeksiyonunun bulgusu olan koilositotik atipi tanımlanmış ama HPV enfeksiyonu ile koilositotik atipi arasındaki ilişki 1970'li yıllarda ortaya konulmuştur. Son yıllarda moleküler patoloji alanındaki gelişmeler sonucunda HPV'nün virionları ve kapsid proteinleri saptanmış ve günümüze kadar 60'ın üzerinde HPV tipi saptanmıştır.³ Genital lezyonlarla ilişkili olan HPV tipleri Tablo-II'de özetlenmiştir.

HPV'ler küçük, zarfsız, ikozohedral simetri gösteren virüslerdir. Sekiz bin baz çifti içeren, çift sarmallı ve yuvarlak bir DNA genomuna sahiplerdir. Bütün hayvan ve insan papillomavirüslerinin genetik organizasyonu aynıdır ve tüm genetik bilgi tek sarmal üzerindedir. HPV genomunun şematik yapısı Şekil 1'de gösterilmiştir. Genomda yer alan erken bölge viral replikasyon ve transformasyon için gerekli olan bölgedir. Geç bölge ise kapsid proteinlerini kodlar. Düzenleyici veya uzun kontrol bölgesi (LCR: Long Control Region) replikasyonun başlatıldığı, transkripsiyonun ve replikasyonun düzenleyici elemanlarının olduğu bölgedir. Erken bölgede 8 adet (E1-E8), geç bölgede ise 2 adet (L1, L2) "Open Reading Frame (ORF)" yer alır ve ORF'ler potansiyel kodlama bölgeleridir.⁴ Tablo III'de bu bölgelerin işlevleri özetlenmiştir.

* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Ana Bilim Dalı

Tablo 1: CIN ve İnvaziv kanser için tanımlanmış risk faktörleri		
RISK FAKTÖRÜ	RÖLATİF RISK	
	CIN	KANSER
İLK CİNSEL İLİŞKİ YAŞI	1.05-3.33	1.0-2.9
DOĞURGANLIK	0.85	4.39-5.1
İRK (SIYAH/BEYAZ ORANI)	1.2	2.6
CİNSEL EŞ SAYISI	3.85-16.79	2.6-8.99
SOSYO EKONOMİK DURUM	4.84	
SIGARA (DAHA ÖNCE İÇMİŞ)	1.6-5.7	0.76-3.83
SIGARA (HIÇ İÇMEMİŞ)	1.07-6.76	1.21
SIGARA (HALEN İÇİYOR)	1.9-4.2	1.9-3.0
BESLENME YETERSİZLİKLERİ		
A VİTAMİNİ	0.9-3.7	
C VİTAMİNİ	4.35-6.71	
FOLAT	2.662.91	
İMMÜN YETMEZLİK		
RENAL TRANSPLANT	2.89-3.10	
HODGKIN HASTALIĞI	2.89-3.10	
HIV İNFEKSİYONU	?	
ORAL KONTRASEPTİF KULLANIMI	0.68-4.04	2.9
DİAFRAM KULLANIMI		0.67
KONDOM KULLANIMI		0.53
TRİCHOMONAS İNFEKSİYONU	2.73-6.8	2.10
HERPES SIMPLEX II İNFEKSİYONU	1.14-3.03	2.70
GENİTAL PAPİLLOMA ÖYKÜSÜ	3.8	0-1.3
HPV İNFEKSİYONU (SİTOLOJİ)	5.0-80.0	
HPV İNFEKSİYONU (BİOPSİ)	11.88-73.0	
HPV DNA	81-138	2.7-151.1

TABLO 2: Genital HPV tiplerinin neden olduğu klinik tablolar	
KLİNİK TABLO	VİRÜS TİP(LER)İ
GENİTAL	
Latent enfeksiyon	Hepsi
Egzotif kondülom	6.11
Bowenoid papülozis	16
Dev kondülom	6.11
SERVİKS CA	
Kuvvetli ilişki	16,18
Orta derecede ilişki	31,33,35,45,51,52,56
Zayıf ilişki	6,11,42,43,44
Hızla ilerleme	18
VULVA CA	
Genç kadınlarda	16
Yaşlı kadınlarda	Çoğu HPV ilişkisizdir
RESPIRATUAR PAPİLLOMA	6.11
KONJUNKTİVAL PAPİLLOMA	6,11

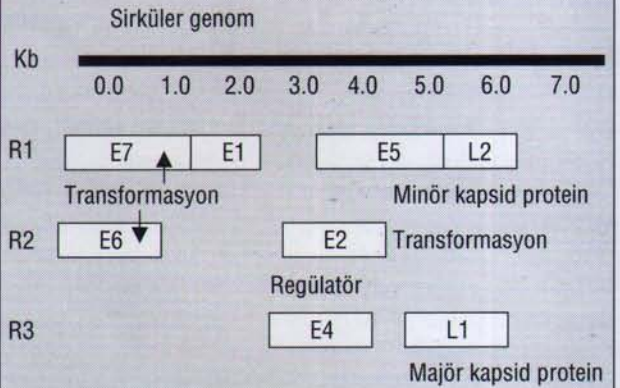
Virüs ile ilk karşılaşma çoğunlukla cinsel yolla olmaktadır. Virüs ilk önce bazal hücre membranına reseptörler aracılığıyla bağlanmakta ve hücre içine alınmaktadır. Hücre içine giren virüs hücrenin proliferere olmasına yol açmakta ve aynı zamanda epitelin üst tabakalarına doğru differansiye olan hücreleri içinde replike olmaktadır.

TABLO 3: Papillomavirüs "Open Reading Frame"lerinin işlevleri

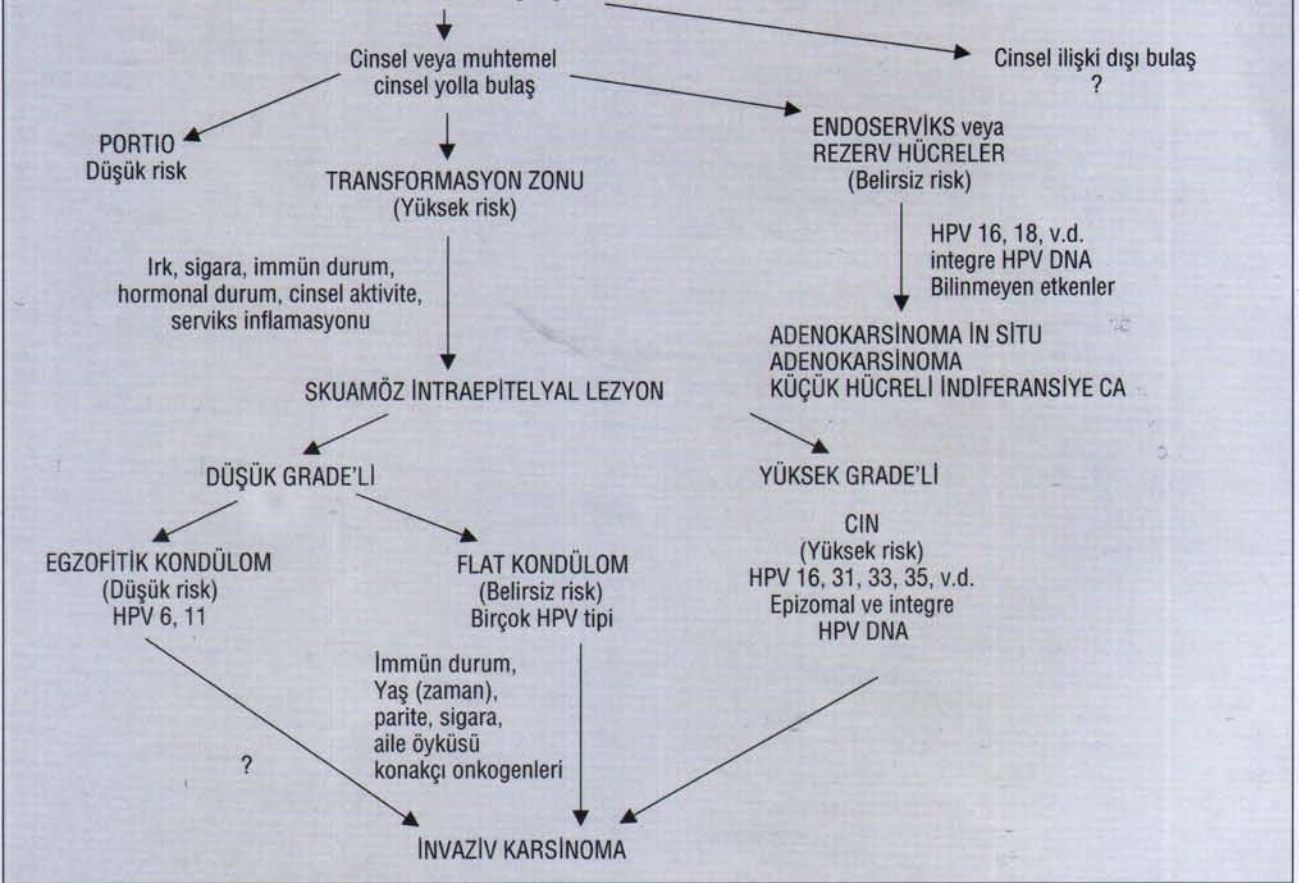
ORF	İŞLEV
E1	EPİZOMAL REPLİKASYON
E2	TRANSKRİPSYONUN DÜZENLENMESİ
E3	BİLİNİYOR; MUHTEMELEN PROTEİN KODLAMİYOR
E4	GEÇ SİTOPLAZMİK PROTEİNİN ÜRETİMİ
E5	EPİTEL HÜCRE PROLİFERASYONU
E6	TRANSFORMASYON: TÜMÖR SUPPRESSOR p53'E BAĞLANIR
E7	EN ÖNEMLİ TRANSFORMASYON PROTEİNİDİR: TÜMÖR SUPPRESSOR RB'İNE BAĞLANIR.
E8	BİLİNİYOR
L1	MAJOR KAPSİD PROTEİNİN ÜRETİMİ
L2	MİNÖR KAPSİD PROTEİNİN ÜRETİMİ

Replikasyon sırasında önce erken ve gec proteinler, daha sonra da kapsid proteinleri sentezlenmekte ve virionlar halinde yüze kadar ulaşmaktadır.⁴ Özellikle CIN III ve invaziv kanserlerde, HPV DNA'sı konakçı hücrenin DNA'sına entegre olmaktadır. Virüsün en önemli transformasyon proteini olan E6 proteini hücresel tümör süpresör proteini olan p53 ile, E7 proteini ise yine bir hücresel tümör süpresör proteini olan retinoblastom (RB) proteini ile bağlanır. Bunun sonucunda p53 ve RB proteinleri inakti-

Şekil 1: HPV genomunun lineer biçimdeki haritası

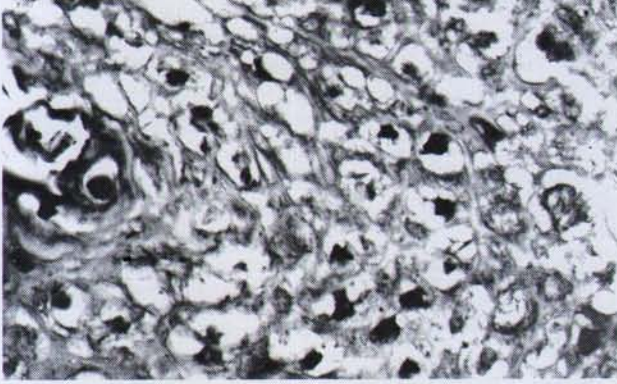


TABLO 4: HPV DNA ile ilk karşılaşma



TABLO 5: Human papillomavirus enfeksiyonunun histolojik bulguları

KOİLOSİTOZİS
MULTİNÜKLEASYON (SIKLIKLA BİNÜKLEASYON)
TEK HÜCRE KERATİNİZASYONU
AKANTOZ
PARAKERATOZ
PAPİLOMATOZ

**Resim 1:** Hiperkromatik ve pleomorfik nükleuslara sahip koilositotik hücreler (H-E x 460).

ve olur ve hücrede transformasyona yol açar. Bu olay karsinogeneze çok önemli bir aşamadır.^{5,6} Ancak HPV tek başına kanser oluşumuna yol açmamakta, büyük olasılıkla başka etkenlerin eşliğinde kanser ortaya çıkmaktadır. Bu etkenler henüz tam olarak tanımlanmamış olmakla birlikte sigara, immün durum, hücresel mutasyonlar, hormonal durum önemli yardımcı faktörlerdir.

Daha düşük grade'li CIN ve kondilomlarda, viral DNA hücre DNA'sı ile entegre olmamakta ve viral DNA hücre nükleusunda plazmid olarak kalmaktadır. Hücrenin HPV ile karşılaşmasından invaziv kanser gelişimine kadar sıralanan olaylar şematik olarak Tablo IV'de özetlenmiştir.

HPV servikte morfolojik olarak flat, inverted ve egzofitik olmak üzere 3 tipte kondilom oluşturmaktadır. HPV enfeksiyonunun servikte oluşturduğu histopatolojik bulgular ise Tablo V'te gösterilmiştir. Koilositotik hücreler özellikle epitelin üst tabakalarında yer almaktadır. Nükleuslarda pleomorfizm, hiperkromazi boşlukta gibi izlendiği dikkati çekmektedir⁷ (Resim 1).

CIN'lerde HPV enfeksiyonu vertikal ve horizontal olmak üzere iki ayrı patern gösterir. Horizontal paternde CIN ve koilositotik hücreler ayrı ayrı odaklarda izlenirken, vertikal paternde aynı odakta yer alırlar.⁸

HPV enfeksiyonunun tanısında çok çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Bu yöntemler ve tanıdaki kısıtlılıkları Tablo VI'ta özetlenmiştir. 1980'li yıllarda HPV'nin kapsid proteinine karşı geliştirilen poliklonal antikorun elde edilmesi ile kullanıma giren immünperoksidaz yöntemi son

TABLO 6: HPV enfeksiyonlarının tanısı ve çeşitli yöntemlerin kısıtlılıkları

TANISAL TEST	PRATİK SINIRLILIKLARI
İNŞPEKSYON/LENS	SUBKLİNİK ENFEKSİYONU SAPTAYAMAZ
SİTOLOJİ	İNSENSİTİF: ÖRNEKLEME HATASI
HİSTOLOJİ	İNVAZİV: KANTİTATİF DEĞİL
KOLPOSKOPİ	DİSPLAZİDEN AYIRIM ZORLUĞU
SERVİKOĞRAFI	YETERİ KADAR İNCELENMEMİŞ VE YAYGINLAŞMAMIŞ
İMMÜNPEROKSİDAZ	İNSENSİTİF: MALİN LEZYONLARDA BULUNMAYAN ANTİJENLER İÇİN SPESİFİK
ELEKTRON MİKROSKOPİ	PRATİK DEĞİL: İNSENSİTİF: ZAMAN ALICI
SEROLOJİ	YETERİ KADAR SENSİTİF DEĞİL: GELİŞMEKTE
KÜLTÜR	MÜMKÜN DEĞİL

TABLO 7: HPV tanısında kullanılan nükleik asit hibridizasyon testleri

TEST	YORUM
SOUTHERN HİBRİDİZASYON	Taze veya taze dondurulmuş doku gereklidir; genomun 10 ⁵ -10 ⁶ kopyasını saptayabilecek duyarlılıktadır; iş yükü fazladır.
DOT BLOT HİBRİDİZASYON	Taze veya taze dondurulmuş doku gereklidir; sensitivitesi Southern hibridizasyon ile aynıdır.
İN SİTU HİBRİDİZASYON	İş yükü fazladır; fikse edilmiş dokulara uygulanabilir; duyarlılığı değişkendir.
POLİMERAZ ZİNCİR	Genomun 10-100 kopyasını saptayabilecek duyarlılıktadır; kontaminasyon kolay olduğu için potansiyel olarak yalancı pozitif sonuç riski vardır.

yıllarda giderek artan oranlarda uygulanmaktadır. Ancak bu yöntemin duyarlılığı lezyonun grade'i arttıkça azalmaktadır. Ayrıca bu yöntemle viral tiplendirme yapılamamakta ve duyarlılığının az olması nedeniyle negatif sonuç elde edilmesi HPV enfeksiyonunu ekarte ettirmemektedir. Yine de uygulama kolaylığı nedeniyle günümüzde en sık kullanılan yöntemlerden biridir.

Günümüzde HPV enfeksiyonu tanısında kullanılan en geçerli yöntem nükleik asit hibridizasyon testleridir. Bu testler Tablo VII'de yer almaktadır. Bu yöntemin sağladığı avantajların başında viral tiplendirme ve viral DNA'nın lezyonda gösterilmesi sayılabilir.

Bugüne kadar yapılan birçok araştırma sonunda elde edilen bilgilere göre HPV ile CIN ve serviks kanserini

arasında önemli bir ilişki olduğu kesirleşmiştir. Bundan sonra araştırılması gereken konu nükleer tanı yöntemlerinin rutin tanı yöntemi haline getirilmesi ve HPV enfeksiyo-

nu saptanan hastalara uygulanacak klinik yaklaşımdır. Bu konularda yapılacak prospektif araştırmalar bu konuların aydınlatılmasında yararlı olacaktır.

KAYNAKLAR

- 1 Parkin DM, Laara E, Muir CS. Estimates of the worldwide frequency of sixteen major cancers in 1980. *Int J Cancer* 1988; 41: 184.
- 2 Spitzer M, Krumholz BA. Human papillomavirus-related diseases in the female patient. *Urol Clin North Am* 1992; 19(1): 71-82.
- 3 ZurHausen H. Papillomaviruses in human cancer. *Cancer* 1987; 59: 1692-1696.
- 4 Shah KV. Biology of genital tract human papillomaviruses. *Urol Clin North Am* 1992; 19(1): 63-69.
- 5 Schneffner M, Münger K et al. Targeted degradation of the retinoblastoma protein by human papillomavirus E7-E6 fusion proteins. *The EMBO J* 1992; 11(7): 2425-2431.
- 6 Lenchner MS, Mack DH et al. Human papillomavirus E6 proteins bind p53 in vivo and abrogate p53-mediated repression of transcription. *The EMBO J* 1992; 11(8): 3045-3052.
- 7 Anderson MC, Brown CL et al. Current views on cervical intraepithelial neoplasia. *J Clin Pathol* 1991; 44: 969-978.
- 8 Meisels A, Alonso de Ruiz P. Human papillomavirus related changes in the genital tract. Munoz N, Bosch FX, Jensen OM (eds). *Human papillomavirus and cervical cancer*. Lyon IARC Scientific Publications No 94, 1989, 67-85.