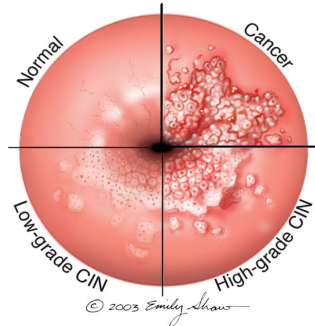


Human Papilloma Virus (HPV)

Tanım. HPV, genital bölge ve mukoza enfeksiyonları yapan, "condyloma acuminatum" adı verilen siğil şeklinde kitlelerin oluşumuna neden olan ve servikal kanserle ilişkili olduğu kesin olarak saptanmış bir virüstür. Yaklaşık 100 farklı genotipi bulunan bu virüs vücuda girdiğinde hücre içine yerleşmekte ve immun sistemin zayıfladığı zamanlarda ortaya çıkmaktadır.

HPV kimlik kartı. Papovavirus ailesinden, 72 kapsomerli, 45-50 nm boyutlarında, ikosaedral simetri gösteren zarfsız virüslerdir. 6.500-8.000 baz çiftinden oluşan çift sarmal sirküler DNA içeren bir genom taşımaktadır.¹

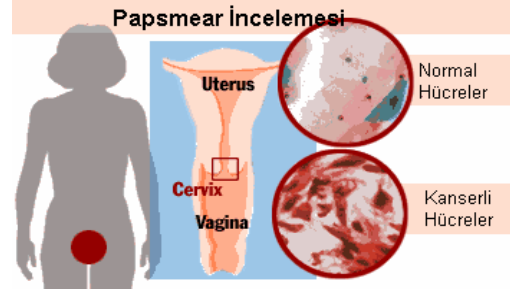


Şekil.1 Kanser aşamaları

Kontaminasyon. HPV cinsel yolla bulaşan bir hastalık olarak kabul edilmektedir, ancak doğum sırasında anneden bebeğe geçebildiği ve kontamine eşyalardan, genel tuvalet, duş gibi hijyenik olmayan ortamlardan da bulaşabildiği bildirilmektedir.²

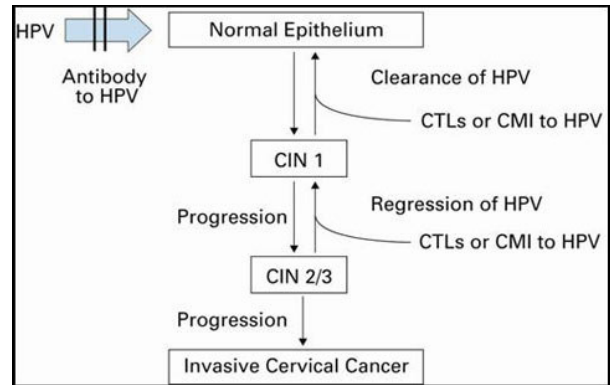
Prevelans. Özellikle gelişmiş ülkelerde son derece yaygın bir virüs olan HPV ile tüm dünyada 630 milyon enfekte kişi bulunduğu kabul edilmektedir.

Ülkemizde 2007 yılında yayınlanan, 1353 kadın taranarak yapılan bir çalışmada katılımcıların %20'sinde HPV virüsü saptanmış olup, %0.7'sinde



ise HPV'nin neden olduğu preinvazif servikal lezyonlar tespit edilmiştir. Türkiye servikal HPV kolonizasyonu sıklığı %2.1 olarak belirtilmektedir.³

Servikal kanser olguları ve prekürsör intraepitelyal lezyonların HPV kaynaklı olduğu bilinmektedir. Düşük virülanslı tipler ise genital bölgede siğil şeklinde kitlelerin oluşumuna sebep olmaktadır.



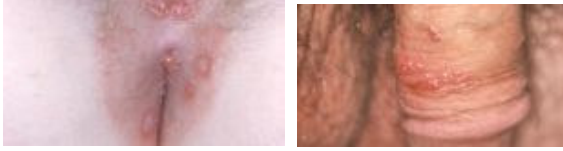
Şekil.2 Servikal doku kanser dönüşüm safhaları

Serviks kanseri kadınlarda en sık görülen 2. kanser kaynaklı ölüm nedeni olarak kabul edilmektedir. Erken teşhis ile prekanseröz lezyonlara gerekli müdahaleler yapılabilmekte ve invaziv kanser (CIN2/CIN3) gelişimi önlenebilmektedir.

Human Papilloma Virus (HPV)

Condyloma Akuminatum. Genital bölge ve anüs etrafında saptanan HPV düşük virulanslı tiplerinin (6,11..) sebep olduğu karnibahar görünümlü siğillerdir. Genellikle asemptomatik olarak seyreden bu siğiller çeşitli metotlarla fiziksel olarak yok edilebilmekte fakat vücutta virus varlığı devam ettiği sürece immün sistemin zayıfladığı zamanlarda siğillerin tekrar etmesi engellenememektedir.

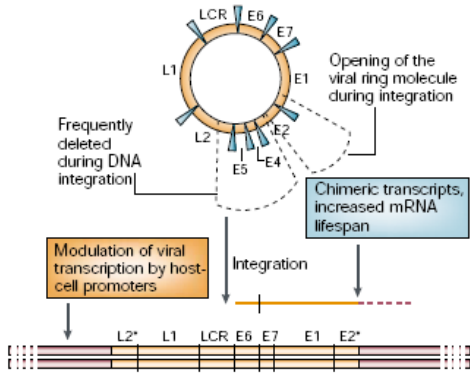
Şekil.3 Genital Siğiller



Tanı.

- ✓ Pap Smear
- ✓ HPV DNA GENOTİPLEMESİ (PCR)
- ✓ Biyopsi: Koilositoz, piknotik nükleus, akanthosis, multinükleasyon...⁴

Moleküler genetiği. HPV genomu 6.500-8.000 baz çiftinden oluşmakta ve 8 açık okuma çerçevesi (open reading frame) içermektedir: E1, E2, E4, E5, E6, E7, L1 ve L2. E grubu erken (early), L grubu ise geç (late) fonksiyonları yansıtmaktadır.



Kanser gelişim sürecinde viral DNA konak hücre DNA'sına entegre olmaktadır. Viral halka, E₂ açık okuma çerçevesinden başlayarak açılmaktadır. p53 ve Rb gibi tümör supresör proteinleri inaktive ettiği kanıtlanan E₆ ve E₇ onkoproteinleri, HPV 16 ve 18 gibi yüksek riskli genotiplerde saptanmış olup malignitenin ortaya çıkmasına neden olmaktadır.⁵

HPV enfeksiyonları virüsün genotipine bağlı olarak rahim ağzını döşeyen skuamöz hücrelerde displaziye ve uzun dönemde serviks kanserine neden olabilmektedirler.

Protein	Fonksiyon
L1	Major kapsid proteini
L2	DNA'ya bağlanır
E6	p53 inhibisyonu
E7	Rb inaktivasyonu
LCR	HPV gen regülasyonu

Rahim ağzında HPV kaynaklı lezyon saptanan hastaların yaklaşık %80'inde 2 yıl içinde belirtilerin ortadan kalktığı bildirilmektedir. HPV klirensinin sağlanamadığı ve enfeksiyonun süreklilik kazandığı vakalar ise serviks kanseri açısından riskli grubu oluşturmaktadır.⁶

RİSK	HPV Genotipleri ⁵
Yüksek risk	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82
Olası yüksek risk	26, 53, 66
Düşük risk	6, 11, 40, 42, 44, 54, 61, 70, 72, 81

Human Papilloma Virus (HPV)

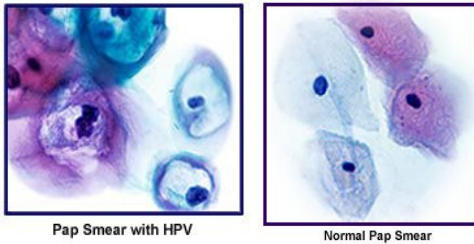
Serviks Ca. Tüm dünyada sıklık açısından ön sıralarda yer alan bir kanser türü iken erken tanı yöntemlerinin (tarama testleri) geliştirilmesi ve kullanılması ile başlangıç aşamasında yakalanabilen ve etkili bir şekilde tedavi edilebilen bir hastalık haline gelmiştir.

Serviks kanseri; özellikle tarama testlerinin yaygın olarak kullanılmadığı ülkelerde halen önemini korumaktadır. Genellikle 40 yaş ve sonrasında bir hastalığı olarak kabul edilmesine karşın her yaşta ortaya çıkabilmektedir.

Erken cinsel aktivite (<20 yaşından önce), çok eşli yaşam tarzı ve sigara kullanımı hastalığın gelişimi açısından en önemli risk faktörleri olarak öngörülmektedir. 4,7

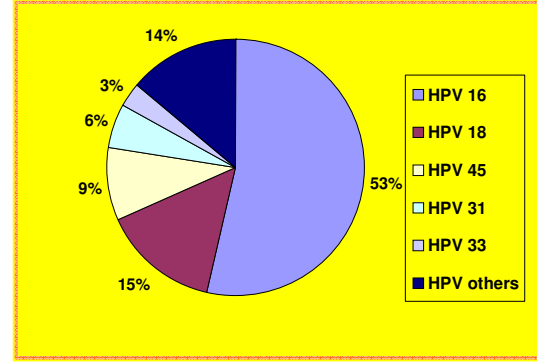
Pap Smear. Temel amacı serviks kanseri öncü lezyonlarını yakalamak olan bir tarama testidir. Materyal, patoloji uzmanı tarafından mikroskop altında incelenerek tanı konmaktadır.

Şekil.4 Displazili Hücreler



ACS (American Cancer Society) 100'den fazla HPV tipi bulunduğunu bildirmektedir. 40'dan fazla HPV tipi genital bölgede enfeksiyona yol açmaktadır. Düşük riskli HPV tipleri (özellikle tip 6 ve 11) genital siğillere,

yüksek riskli HPV tipleri ise (16, 18) servikal kansere sebep olmaktadır. Yapılan çalışmalarda servikal kanserlerin %97'sinde yüksek riskli HPV tipleri tespit edilmiştir. Bu nedenle HPV (+) vakalarda genotipin mutlaka saptanması gerekmektedir. 8



Şekil. 5 Serviks kanserinde hvp tiplerinin rolü

HPV-DNA PCR testi. Virüs genetik materyalinin (DNA) saptanması temeline dayanan bir analiz olup yüksek riskli HPV varlığının CIN2/3+ tanısında sitolojiden daha duyarlı olduğu kabul edilmektedir.

2003 yılında FDA (American Food and Drug Administration) 30 yaş üstü kadınlarda yapılan kanser taramalarında HPV-DNA analizinin Pap smear ile birlikte eş zamanlı kullanımını onaylamıştır. Ancak literatürde serviks kanseri araştırmasında primer tarama testi olarak kullanılmasının daha doğru olduğu ve zaman içerisinde tek tarama testi olarak kullanılacağı yönünde makaleler yayınlanmaya başlamıştır.

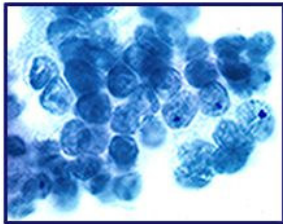
Servikal smear değerlendirilmesindeki teknik zorluklar nedeniyle optimal şartlarda bile tekrarlanabilirlik problemi bulunduğu bildirilmektedir.

Human Papilloma Virus (HPV)

Amerika'da National Cancer Institute (NCI) ve üniversitelerde görevli sitoloji uzmanlarının katıldığı bir çalışmada tanısı kesinleşmiş çok sayıda Pap-Smear preparatı değerlendirilmiş ve tekrarlanabilirlik sonuçları yukarıdaki tabloda belirtildiği gibi bulunmuştur (American Collage of Obstrecians and Gynecologists- ACOG Practice of Bulletin, 2005).^{6, 9}

PAP Smear	Örnek Sayısı	Tekrarlanabilirlik
ASC	1473	%43
LSIL	1335	%68
HSIL	433	%47

Yüksek onkojenik risk taşıyan virus genotiplerinin (HPV-DNA PCR) CIN ve servikal kanser gelişmesinin en önemli sebebi (%97) olduğu anlaşılmıştır. Servikal kanser tarama testlerinde anormal sitoloji tespit edilen hastaların mutlaka HPV DNA testi ve genotipleme ile konfirme edilmeleri hastalığın kesin tanısı, prognozu ve tedavisi hakkında yol göstermektedir. Bu yaklaşımla

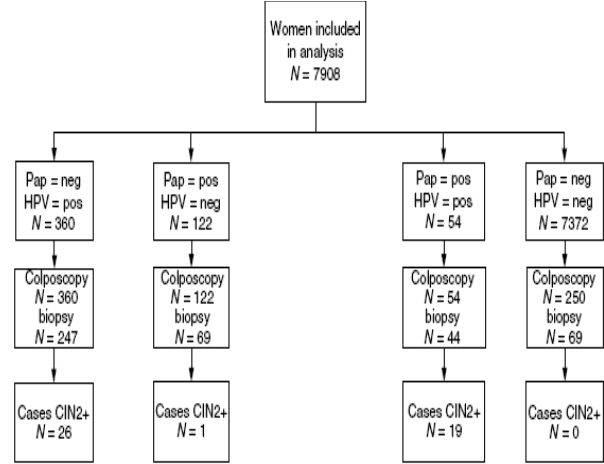


Cervical Cancer

hastalara gereksiz invazif girişimler önlenmekte ve ülke ekonomisine önemli bir katkı sağlanmış olmaktadır.¹⁰

Sitoloji bazlı tekniklerde duyarlılığın sınırlı oluşu servikal kanser önleme çalışmalarında önemli bir problem oluşturmaktadır. Pap Smear analizi mikroskopik hücresel değişiklikleri saptayabilmekte ve HPV varlığını kanıtlamakta yetersiz kalmaktadır. HPV-DNA

PCR tekniği uygulandığında ise düşük düzey HPV pozitiflikleri de yakalanabilmekte ve latent enfeksiyonlar dahi saptanabilmektedir.^{11, 12}

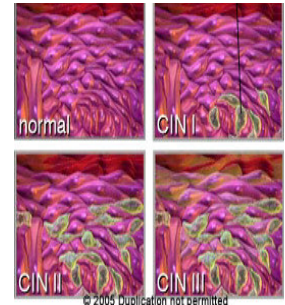


Şekil.6 HPV-DNA ve Pap smear karşılaştırılması

Gelecekte servikal kanser önleme programları dahilinde yalnızca HPV-DNA PCR testinin kullanılacağı ve servikal sitoloji tekniklerinin yüksek riskli HPV (+) varlığı saptanmış hastalarda kanserleşme sürecini takip etme amacıyla kullanılacağı ileri sürülmektedir.¹³

Human Papilloma Virus ile ilgili son gelişmeler:

Aşı. 2006 Haziran ayında FDA, HPV tip 6, 11, 16 ve 18'in neden olduğu servikal kanser, prekanseröz lezyon ve genital siğillerin oluşumunu engellediği iddia edilen ilk aşı için onay vermiştir. 9-26 yaş kadınlarda uygulanabilen bu aşı sadece tip 6, 11, 16 ve 18'e karşı koruma sağlamakta, daha önce HPV'nin bu tipleri ile enfekte olmuş kadınlarda ve diğer HPV tiplerine karşı koruma sağlamamaktadır.



Human Papilloma Virus (HPV)

SIK SORULAN SORULAR

1. HPV bulaşması ile kanserleşme süresi arasındaki ilişki nedir?

- HPV bulaşması sonrasında aylar içerisinde CIN ortaya çıkabilmektedir.
- CIN3'ün invazif kansere dönüşümü ortalama 10 yıl (8.1-12.6) sürmektedir.
- Normale dönme, CIN1 vakalarının %60'ında, CIN2'lerin ise %40'ında görülmektedir.

2. HPV-DNA testi kimlere yapılmalıdır?

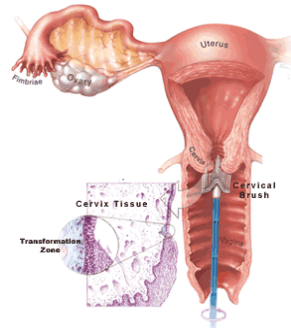
1. Aktif cinsel yaşamın başlangıcından sonraki üçüncü yıldan itibaren tarama amaçlı olarak yapılmalı ve her üç yılda bir kez tekrarlanmalıdır (American Cancer Society, 2004).

2. Pap-smearde ASC-US/LSIL saptanması sonrasında kolposkopi endikasyonunun belirlenmesinde

3. Tedavi sonrasında HPV pozitifliğinin takibinde kullanılmaktadır.

3. HPV materyali (sürüntü) nasıl alınmalıdır?

Smear fırçası serviks yerleştirilir ve saat yönünde 5-6 kez çevrilerek sürüntü alınır, mümkün olduğunca fazla döküntü almaya çalışılmalıdır. Daha sonra smear çubuğunun fırçası özel solüsyonu içine bırakılmalı ve en kısa zamanda ilgili moleküler tanı merkezine gönderilmelidir.



4. HPV DNA testinin (-) prediktif değerinin % 99 olması ne anlam ifade eder?

HPV DNA test sonucunun negatif (-) olması **CIN2/CIN3 olasılığını %99 olasılıkla dışlamakta**, prekanseröz lezyon mevcudiyetinin değerlendirilmesinde ve kolposkopi endikasyonunun belirlenmesinde hekime çok önemli bilgiler sağlamaktadır. Sonucun negatif bulunması ya da düşük riskli tiplerin tespit edilmiş olması gereksiz pek çok işlem olasılığını ortadan kaldırmaktadır.

5. Pap smear ve HPV-DNA testi negatif (-) olan kişi bir daha ne zaman tarama yaptırmalıdır?

ACS (American Cancer Society) ve ASCCP (American Society for Colposcopy and Cervical Pathology)'nin ortak kararına göre 3 yıldan önce Pap smear ve HPV-DNA testinin tekrarlanması gerekli görülmemektedir.

6. Pap smear negatif (-) HPV DNA pozitif (+) ise ne yapılmalıdır?

ACS ve ASCCP'e göre 6 ay sonra Pap smear ve HPV DNA testi tekrar edilmelidir.

7. Altı ay sonra yapılan HPV DNA testi tekrar pozitif (+) çıkarsa ne yapılmalıdır?

ACS ve ASCCP'ye göre Pap smear sonucunun negatif (-) olmasına rağmen HPV-DNA testinin pozitif (+) olması nedeniyle kolposkopiye gidilmelidir.

Human Papilloma Virus (HPV)

Referanslar

8. Pap smear pozitif (+) ve HPV-DNA pozitif (+) ise ne yapılmalıdır?

ACS ve ASCCP' ye göre direkt kolposkopi önerilmelidir.

9. HPV virüsünün diğer kanserlerle de ilişkisi var mıdır?

HPV 16 yüksek riskli genotipinin anüs, vulva, vagina ve penis gibi diğer anogenital kanserlerle de ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca respiratuar ve gastrointestinal traktuslarda da HPV ile ilişkili bazı kanserler saptanmıştır.

10. Aşı hayat boyu koruma sağlar mı?

Aşı uygulaması yapılmış kadınlarda bile servikal kanser tarama programlarının hayat boyu devam ettirilmesi önerilmektedir.¹⁴

10. Neden tarama testleri yaptırılmalıdır?

Kanser kaynaklı kadın ölümlerinde 2. sırada bulunan serviks kanseri erken tanı metodları kullanılarak erken safhada yakalanabilmektedir. DNA tabanlı testlerin kullanımı ile tarama testlerinde ciddi mesafeler alınmış durumdadır. Çok kolay uygulanabilen bu tekniklerin kullanımıyla düşük maliyetlerle ciddi koruyucu hekimlik hizmeti verilebilmekte ve erken teşhisin hasta, hekim ve sağlık sistemi açısından tüm maddi ve manevi avantajlarına olanak sağlanmaktadır.

1. Berek J. Novak's Gynecology, 14th ed. Philadelphia, 2002: 16; 475-496
2. Cunningham G.F, William's Obstetrics 22nd ed. USA, 2005: 59; 1317-1319
3. Inal M, Yıldırım Y, Özdemir Y, Özelmas I, Tinar S. The relationship between human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia in Turkish women. Int J Gynecol Cancer. 2007
4. Munoz N, Bosch FX, De Sanjose S et al: Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer, N Engl J Med 2003;348(6):518-27
5. Mitra S, Mista C, Singh RK. Association of Specific Genotype and Haplotype of p53 gene with Cervikal Cancer in India. J Clin Pathology 2005; 58: 26-31
6. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin. Management of abnormal cervical cytology and histology. VOL. 106, NO. 3, SEPTEMBER 2005
7. Pekin T. Servikal Epitelyumyal Lezyonların Tanı ve Tedavilerinde Pap-Smear ile HPV Testlerinin Kombinasyonunun Önemi. J. Gynecol Obst. 2002; 12: 203-207
8. HPV Test is a Better Long-Term Predictor of Cervikal Cell Abnormalities than Pap-Smear www.aacr.org (American Association for Cancer Research)
9. Wright TC. Cervikal Cancer Screening in the 21st Century; Is it Time to Retire the Pap Smear?, Clin. Obst. Gynecol. 2007; 50 (2): 313-23
10. Kim JJ, Wright TC, Goldie SJ. Cost-effectiveness of alternative triage strategies for atypical squamous cells of undetermined significance. JAMA 2002; 287: 2382-90
11. Lagand R, Gray A, Wolstenholme J, Moss S. Lifetime Effects, Costs Effectiveness of Testing for HPV to Manage Low-Grade Cytological Abnormalities: Results of the NHS Pilot Studies. BMJ 2006; 14; 332 (7533): 79-85
12. Novaes LC, Novaes MR, Simoes A. Diagnosis of HPV PCR in Cases of divergence between Results of Hybrid Capture and Pap Cytology, Brazil J. Infec. Disease; 2006; 10 (3): 169-72
13. Speich N., Schmitt C., Bollmann R., Bollmann M. Human Papillomavirus (HPV) study of 2916 cytological samples by PCR and DNA sequencing: genotype spectrum of patients from the west German area. J Med Microbiol 2004;53(2):125-8
14. HPV vaccine:new drug cervical cancer prevention: high hopes. Prescrire Int. 2007; 16 (89): 91-4