BAŞ - BOYUN KANSERLERİNDE HUMAN PAPİLLOMA VİRÜS İNFEKSİYONUNUN ROLÜ

THE ROLE OF HUMAN PAPILLOMA VIRUS INFECTION IN HEAD AND NECK CANCER

Dr. Fatih ÖKTEM (*), Dr. Sevilay AYDIN (*), Dr. Ferhan ÖZ (*), Dr. Murat TOPRAK (*), Dr. Mehmet ADA (*)

ÖZET: *Sigara başta olmak üzere pek çok etkenin baş-boyun kanserlerindeki yeri, uzun zamandır kulak-burun-boğaz hekimlerinin yaptığı sayısız araştırmaya konu olagelmektedir. Kadın genital bölge tümörleri ile ilişkisi çoktandır bilinen human papillomavirüs infeksiyonunun bizim bölgemizdeki tümörlerle bağlantısı ağırlıklı olarak son 10 yılda ilgi odağı haline gelmiştir. Bu amaçla 22 baş-boyun kanserli hastamızdan peroperatuar alınan doku örneklerinde polimerase chain reaction yöntemi ile human papillomavirüs incelemesi yaptık. Literatürde benzer ve farklı tekniklerle elde edilen sonuçlan özetlerken bunlar arasındaki uyumsuzlukların nedenlerini irdelemeye çalıştık. Vaka grubumuzda virüsü tespit edemesek de daha geniş seriler ve daha spesifik metodlarla elde edilecek değerlerin bu konuyla ilgilenen hekimlere ümit verip yeni çalışmalar için itici güç oluşturacağım düşünüyoruz.*

Anahtar Sözcükler: *Baş-boyun kanseri, human papillomavirüs infeksiyonu, PCR tekniği.*

SUMMARY: *The realtion of various factors (especially cigarette smoking) and head and neck cancer has been the primary focus of ear-nosethroat surgeons since many years. Human papillomavirus infection is one of the well-know causative factors of genital tract cancer and its the tumors of our region recently became a popular topic in ENT journals. For this purpose we searched Human papillomavirus in the peroperatively taken tissue samples of 22 head and neck cancer patients by polymerase chain reaction technique. While summarizing the studies with polymerase chain reaction technique and others we tried to explain the causes of unexpectedly different results. Despite we couldn't find any trace of Human papillomavirus in our group, we believe that in future larger and more specific studies will act as a repulsive force for researchers interesting in this subject.*

Key Words: *Head and neck cancer, human papillomavirus infection, PCR technique.*

GİRİŞ

Human papillomavirüs (HPV) Papova viridea ailesinden DNA grubu bir virüstür. 50 farklı tipi tanımlanmıştır. Moleküler biyolojik çalışmalar HPV'a bağlı karsinogeneziste spesifik mekanizmaların rol oynadığını göstermekte ve HPV infeksiyonu ile baş ve boyun kanserleri arasında bir bağlantı olabileceği düşünülmüktedir.

1940'lardan beri sigara ile larinks kanseri arasındaki ilişki bilinmekte ayrıca alkol, diet, oral hijyen vb faktörlerin hastalığa predispozisyon oluşturduğuna dair görüşler ortaya atılmaktadır. Larinks kanseri ile hereditenin ilişkisini aydınlatmak amacıyla hayvan deneyleri de yapılmış ve son yıllarda yapılan çalışmalarda diğer faktörlere ek olarak HPV infeksiyonları üzerinde durulmaya başlanmıştır. 1993 yılında Shope'un tavşanlarda papillomavirüs infeksiyonlarının ardından keratinöz lezyonların oluşturduğunu ve bunların bir kısmının da epitelyal neoplazmlara dönüştüğünü göstermesi sayesinde DNA virüslerinin memelilerde tümör oluşturabileceği anlaşılmıştır (24).

İleri araştırmalar göstermiştir ki bazı sfesifik HPV tipleri serviks uteri, vulva, penis, konjonktiva ve üst aerodijestiv sistemin premalign ve malign bir

(*) İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi KBB Anabilim Dalı, İSTANBUL

çok lezyonu ile ilişkilidir (26,35). Bu hastalarda karsinoembriyojenik antijen seviyesi yükselmiş olup, böylesi bir selüler immun süpresyonun kansere predispozisyon oluşturabileceği düşünülmektedir. Virüsün tespitinde kullanılan yöntemler elektron mikroskopisi, immünohistokimyasal boyama, hibridizasyon teknikleri (Southern Blot, dot blot ve insitu hibridizasyon) ve polimerase chain reaction (PCR) tekniğidir. HPV ve skuamöz hücreli kanserler arasında öngörülen bu sebep - sonuç ilişkisi virüsün varlığının yüksek risk göstergesi olabileceğini düşündürmektedir. Brandwein ve arkadaşları, laringeal tümörlerde HPV DNA'sının kötü prognozun göstergesi olduğunu belirtmişlerdir (3). Literatürde buna benzer pek çok araştırmada baş-boyun bölgesindeki kanserlerde HPV sıklığı araştırılmış ve ortalama % 34.5'lik pozitif sonuç tespit edilmiştir. Ancak seçilen tümör grubunun lokalizasyonu, kullanılan metod ya da hasta özelliklerine göre % 8 ila 55'lik geniş bir yelpaze ortaya çıkmıştır. Bizim çalışmamızdaki amacımız HPV'ün larinks ve hipofarinks tümörlerindeki etyolojik rolünü, rastlanma insidansını araştırmak ve bu arada literatür bilgilerini gözden geçirmektir.

YÖNTEM VE GEREÇLER

Bütün vakalar Kasım 1998- Haziran 1999 tarihleri arasında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kulak-Burun-Boğaz Anabilimdalı'nda larinks veya hipofarinks epidermoid karsinomu nedeni ile opere olan hastalar arasından seçilmiştir. Yaşları 37 ila 72 arasında değişen toplam 22 hastanın yaş ortalaması 54.4 olup sadece l tanesi kadındır. Hastaların dökümü **tablo 1**'de özetlenmiştir.

Tüm örnekler peroperatif alınmış olup her hastada bir adet eküvyonla tümör üzerinden sürüntü ile tümöral dokudan ve tümöre komşu mukozadan birer adet biopsi olmak üzere toplam üç tanedir.

Örnek Hazırlanışı: 50 - 200 μβ1 sürüntü örneği veya biopsi materyali eşit miktardaki sindirici solüsyonla karıştırılıp 1.5 ml'lik mikrosantrifüj tüplerine konuldu. 55 C'da l saat bekletildikten sonra santrifüj edildi. 95 C 'de 10 dakikalık ısı inaktivasyonuna tabi tutuldu (a) TE-50 digestion buffer içeriği 50 mM Tris-HCl (pH 8.5), ImM EDTA; b) % 10 Lawreth-12 veya % 10 noniyonik deterjan; c) Proteinase K (200 μg/ ml); sindirim solüsyonu, TE-50 tamponuna

NO	YAŞ	CİNS	TÜMÖR LOK.	TNM	SİGARA
1	70	E	Larinks (TG)	T3NOMO	+
2	45	E	Larinks (TG)	T3NOMO	+
3	52	E	Larinks (TG)	T3NOMO	+
4	60	E	Larinks (TG)	T3NOMO	+
5	59	E	Larinks (TG)	T3NOMO	+
6	58	E	Larinks (TG)	T3N1MO	+
7	48	E	Larinks (TG)	T3N1MO	+
8	56	E	Larinks (SG)	T2NOMO	+
9	64	E	Larinks (TG)	T3NOMO	+
10	56	E	Larinks (TS)	T3NOMO	+
11	58	E	Larinks (SG)	T4NOMO	+
12	38	E	Larinks (G)	T2N1MO	+
13	38	E	Larinks (SG)	T2N2bMO	+
14	37	E	Larinks (TG)	T4NOMO	+
15	46	E	Larinks (TG)	T4NOMO	+
16	62	E	Hipofarinks	T4N2cMO	+
17	55	K	Hipofarinks	T2N1MO	+
18	72	E	Larinks (SG)	T4N1MO	+
19	58	E	Larinks (TG)	T4NOMO	+
20	48	E	Larinks (TG)	T3NOMO	+
21	58	E	Larinks (TG)	T3N1MO	+
22	59	E	Larinks (TG)	T3N1MO	+

TG = Transglottik; SG = Supraglottik; G = Glottik tümör

Tablo 1: Hasta grubumuzun yaş, cinsiyet, tümör lokalizasyon ve TNM evresi ile sigara alışkanlığını gösteren tablo.

% 2 ve 200 µg/ml proteinase K son konsantrasyon olacak şekilde hazırlandı]. Bu hazmedilen örnekten 10 (µl'lik bir kısım alınarak hibridizasyon işlemi başlatıldı.

PCR Amplifikasyonu: HPV 4 ve β - Globülin DNA'nın hazırlanan örneklerinden amplifikasyon işlemi başlatıldı. Deteksiyon işlemi için DNA enzyme immunuassay kit (GEN-ETI-K ™; DiaSorin DEIA, Cat No: PS0001, Italy) kullanıldı, iki negatif, bir pozitif kontrol ve denatüre DNA örnekleri solid-faz hazırlanıp, optimal probe konsantrasyonu tayini ve DEIA test prosedürüne uygun olarak amplifiye edildi. MY 11 oligo (20 mer [5' GC (A,C) CAGG (A,T) CATAA (C,T) AATGG 3'] in TE tamponda); MY 09 (20 mer [5' CGTCC (AC) A (A,G) (A,G) GGA (A,T) ACTGAT 3'] in TE tamponda); GH 20 (γ- Globülin [GAA, GAC, CCA, AGG, ACA, GGT, AC]; PC 04 (p-Globülin [CAA, CTT, CAT, CCA, GGT, TCA, CC]) primerleri HPV Ll bölgesi çoğaltıldı.

Ayrıca deteksiyon için agaroz jel tekniği kullanılarakta değerlendirme yapıldı.

SONUÇLAR

Büyük çoğunluğu T3 / T4 evreli transglottik larinks kanseri nedeni ile opere olan 22 hasta üzerinde yapılan çalışmamızda yukarda da bahsedildiği şekilde taze doku hücre süspansiyonlarından ekstrakte edilen DNA'lar üzerinde PCR yöntemi ile HPV araştırdık. Hiçbir hasta da HPV pozitifliği elde edemedik. .

TARTIŞMA:

Papillomavirüs çift sarmallı küçük, ikozahedral, 55nm çaplı bir DNA virüsüdür. Ortalama 8000 baz çiftlik uzunluğu vardır. Regulatuar ve strüktürel proteinleri kodlayan 7 erken ve 2 geç açık okunan gen penceresinden (open reading frame) oluşur (8,28).

HPV + Tümör İlişkisi: HPV 6 ve ll'in juvenil laringeal papillomatoziste ve bazı erişkin laringeal papillomatozis vakalarında etyolojik faktör olduğu bilinmektedir (32). Erişkinlerdeki vakalarda % l .7 oranında malign transformasyon görülebilir (15). Human papillomavirüs infeksiyonu, insan genital keratinositlerini, oral ve tonsiller epitel hücrelerini ölümsüzleştirir (29,30). Ölümsüzleşen hücre serilerinin süregelen doku kültürleri sonucunda transforme bir fenotip gelişir. Bu bulgu HPV'ün maliniteye dönüşümde başlatıcı olarak önemli rol oynadığını göstermektedir.

E6 ve E7 genleri yeterli ölümsüzleşme için önemlidir. E6 geninin insan selüler genomuna integre olarak serviks uteri ve özefagusta malign transformasyon oluşturduğu düşünülmektedir. E7 ise transformasyonun kritik belirleyicilerini kodlar. Diğer erken ve geç genlerden E2, Ll ve L2'nin tüm tümörlerde delesyona uğradığı saptanmıştır (2,34) E6 ve E7 proteinlerini kodlayan yüksek riskli HPV'ler düşük riskli gruptakilere göre 10 kat fazla sıklıkta Rb ve p53 ile ilgili proteinlere bağlanırlar (l ,9,23).

Ancak HPV ile p53 ve hücre siklusunu kontrol eden diğer genlerin ilişkisi baş-boyun skuamöz hücreli karsinomlarında daha değişik ve karmaşıktır. Rb, epidermoid kanserlerde % 10'dan az oranda rnutasyona uğrarken (12) bu grup tümörlerle ilgili çalışmalar p53, p16, cyclin Dl'de değişimeleri göstermiştir. p53, % 42; p16, % 67 vakada mutasyona uğrarken cyclin D1 % 30 vakada amplifiye olur (21).

Yayınlanan çalışmalarda baş ve boyun skuamöz hücreli kanseri olan hastalardaki ortalama HPV sıklığı % 34.5 olup bunların % 40'ında HPV 16 bulunmuştur. PCR yöntemi ile baş ve boyun epidermoid kanserleri arasında en fazla oral kavitedekilerde HPV pozitifliği saptanmıştır (22).

HPV+Sigara İlişkisi: p53 ve p16 ile ilgili mutasyonlarda sigaranın da bilinen etkisi olduğu için etyolojide HPV'ün tek başına rolü tam olarak ayırt edilememektedir. HPV infeksiyonunun sigara gibi kimyasal faktörlerle laringeal karsinom gelişimindeki sinerjik veya kooperatif etkileşimi aynen serviks uteri karsinogenezisinde olduğu gibi önemle araştırılmalıdır (37). Sigara için veya içmeyen baş ve boyun skuamöz hücreli kanserlilerden oluşan popülasyonda HPV sıklığı araştırıldığında, sigara içmeyen grupta prevalans % 50 olarak saptanırken sigara içen grupta bu oran % 8.5'de kalmıştır (10). Sigara, p53 geninde mutasyon oluşturabilir (7,16). Ancak bu HPV'a bağlı olanlardan farklılık arz eder. Öyle ki HPV pozitif hastaların hiçbirinde 5-8 arası eksonlarda p53 gen mutasyonu saptanmamasına rağmen sigara ile indüklenen mutasyonların büyük çoğunluğu bu bölgede gelişmektedir (7). Snijders ve ark. 1994'de 63 baş ve boyun epidermoid kanserli hastada PCR ile yaptıkları çalışmada HPV ile sigara veya alkol arasında ilgi olmadığı saptamışlardır (25).

HPV Araştırma Metodları: İmmunohistokimyasal boyamada HPV ile infekte hücrelerde, kapsid antijenlerinin varlığı araştırılır (18). Elektron mikrosko-

pisi ile papillom, fibrom, verruka, kondiloma akuminata, fokal epitelyal hiperplazi ve oral nodüler lökoplakilerde HPV varlığı gösterilebilir. Ancak hem immunohistokimyasal boyama hem de elektron mikroskop kullanımı ile oldukça tutarsız sonuçların alınması bening veya malign lezyonlarda HPV DNA tayini için hibridizasyon ve PCR gibi daha ileri yöntemlerin geliştirilmesine neden olmuştur.

Hibridizasyon metodu ile baş ve boyun skuamöz hücreli kanserlerde ortalama % 15.8 oranında HPV pozitifliği elde edilmekte olup bunların % 49.4'ü HPV 16'dır. Hibridizasyon teknikleri doku veya hücrelerde spesifik viral genetik sekansları belirlemede kullanılır. Southern blot ve dot blot yöntemlerinde alınan örnekten hücresel DNA'nın izolasyonu ve saflaştırılması gerekmektedir. Southern blot yönteminde DNA, restriksiyon enzimleri ile sindirilir, büyüklüğüne göre ayrılır, filtrelerde immobilize edilir ve ardından radyoaktif veya kimyasal olarak işaretlenmiş problar ile belirlenmiş HPV tipine göre problanır. işaretlenmiş tek sarmal viral DNA veya RNA probları çift sarmal hibrid oluşturmak üzere tamamlayıcı sarmal ile birleşir. Southern blot yöntemi, HPV genotiplerini tiplendirmede altın standart olarak kabul edilir. Dot blot hibridizasyon yönteminde DNA örneği restriksiyon enzimleri ile sindirilmek yerine denatüre edilir. Bu yöntem daha hızlı bir tekniktir ve daha az oranda DNA ile sonuç verebilir; ancak Southern blot kadar spesifik değildir (30). In situ ve filtre in situ hibridizasyon yöntemlerinde dokudan DNA izolasyonu gerekmez, doku veya smearlardaki viral sekanslar direkt araştırılır, ancak hücresel sekanslar ile çapraz hibridizasyon önlenemediği için yanlış pozitiflik ayırt edilemez.

PCR: Bu teknik bir DNA örneğindeki hedef sekansları çoğaltarak hibridizasyon metodlarından daha yüksek oranda spesifite ve sensitivite elde eder. PCR için rölatif olarak daha az miktardaki DNA yeterli olabilir. Hücre süspansiyonlarından ekstrakte edilen DNA veya formalinle fikse edilmiş parafine yatırılmış doku kültürleri üzerinde çalışabilir. Biz çalışmamızda ilk PCR tekniğini uyguladık. Geniş bir spektrumda HPV tiplerini araştırmak için yüksek oranda korunmuş oligonükleotid primer çiftleri seçilir. Tip spesifik oligomerler daha sonra spesifik HPV tipleri arasında ayrım yapmak için prob gibi kullanılır. Tablo 2'de baş ve boyun skuamöz hücreli kanserlerinde hibridizasyon yöntemleri ve PCR ile elde edilen sonuçlar karşılaştırılmıştır. (22).

Metod	HPV
Southern blot	% 24.5
Dot blot	% 6.3
İn situ hib.	% 18.2
PCR	% 34.5

Tablo 2. Baş-boyun skuamöz hücreli kanserlerinde hibridizasyon teknikleri ve PCR ile elde edilen HPV tespit sonuçlarım gösteren tablo.

PCR'ın sensitivitesi her ne kadar yüksekse de kontaminasyon riski mevcuttur. Kontaminasyon yollan arasında çevresel yol, dışardan gelen DNA ve primer seçiminde varyasyonu sayabiliriz. PCR bazen yanlış pozitif sonuç verebilir. Bu durum çeşitli viral tiplerle oluşan "çifte infeksiyon" olarak algılanabilecek rekombine olayları akla getirir (31).

HPV ve Yaş: Cruz, 35 oral epidermoid kanserli hastada yaptığı inceleme ile HPV sıklığının yaşla belirgin bir ilişki olduğunu bulmuştur. 60 yaş ve üstü kişilerde HPV sıklığı 8 kat artmaktadır. Bu çalışmada erkeklerde HPV pozitifliğinin daha sık olduğu da görülmüştür (% 66.7 / % 35.7). Ancak HPV ile tümörün yeri, tanı sırasındaki evresi, alkol veya sigara kullanımı arasında belirgin bir ilişki gösterilememiştir (6).

Miller, HPV 16 ve 18 ile infekte, karsinomlu hastalarda yaptığı çalışmada bu iki tipten biri ile infekte olan hastaların yaş ortalamasının diğer popülasyona göre daha düşük olduğunu göstermiştir (19).

HPV+ Baş-boyun Kanseri: Brandwein ve ark. formalinle fikse edilmiş parafın içindeki 40 laringeal kanserli tümör bloğunu nonspesifik primerlerin birleşmesini önleyerek amplifikasyonun sensitivitesini daha da arttıran hot-start PCR tekniği ile incelemiş ve sadece 3 hastada pozitiflik saptamışlardır (% 8). 40 hastanın 25 tanesi postoperatuar dönemde izlenmiş ve HPV negatif hastaların hayatta olmasına rağmen pozitif 3 hastadan ikisinin 3. ve 16. aylarda öldüğü gözlenmiştir (4).

Clayman ve ark. larinks ve hipofarinks tümörlü 65 hastayı içeren serilerinde 30 vakada HPV DNA pozitifliği saptayarak % 46'lık bir oran elde etmişlerdir. Hastalar ortalama 42 ay takip edilmişlerdir. HPV pozitifliği standart patolojik evreleme sistemleri ile ilgili bulunmamıştır. HPV infeksiyonu varlığı yaşam

süresi tayininde; evre, ekstralaringeal yayılım, vasküler invazyon, subglottik yayılım ve pozitif lenf nodu gibi faktörler kadar önemli bulunmuştur. HPV varlığı lokal veya rejyonel nüks için 2.4 katlık rölatif bir risk oluşturmaktadır (5).

Snijders ise HPV'ün tümörün yerleşim yeri, diferansiasyon derecesi veya yaşam süresi ile ilgisi olmadığını göstermiştir (25).

Tutkun ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarında in situ hibridizasyon tekniği kullanılarak 20 larinks karsinomlu hastada % 50'lik HPV pozitifliği saptanmıştır. Ülkemizde HPV araştırılmasına yönelik bir diğer çalışma Hacettepe Üniversitesi'nde yapılmış olup (Akyol UM; 1990, uzmanlı tezi) 25 vakalık grupta PCR tekniği ile HPV araştırılmıştır (33).

Elimizdeki literatür bilgileri HPV'ün klinik ve prognostik yerini belirlemede yetersizdir. Önceki çalışmaların çoğu kısıtlı sayıdaki hasta, farklı yerleşim yerindeki tümör ve değişen takip süresi ile yapılmış olup yaşam süresine ve rekürrense etkisi hakkında tatminkar sonuçlar verememektedir.

Brandsma ve Abramson skuamöz hücreli karsinomlarda (214 hasta) ve normal kontrol vakalarında aynı anatomik bölgelerden örnek alarak, dokularda HPV prevalansını araştırmışlardır. Southern blot analiz tekniği kullanılan çalışmada % 18 dil, % 29 tonsil, % 13 farinks ve % 5 oranında da larinks karsinomunda HPV varlığını saptamışlardır. Kontrol grubundaysa larinkste % 4 oranında HPV saptanmış; tonsil, dil veya farinkste ise klinik veya histolojik olarak HPV tespit edilmemiştir (2).

Laringeal kanserlerde HPV genel sıklığı Southern blot tekniği ile % 3 - 40 (13, 17,27), PCR tekniği ile ise % 20 - 54 (14,20) arasında bulunmuştur.

Baş-boyun kanserli hasta grupları üzerinde HPV araştırılmasına yönelik çalışmalar Tablo 3'de özetlenmiştir:

Teknik Problemler: Oranlar arasındaki tutarsızlık farklı nedenlere bağlanmıştır: Mispriming ve primer oligomerizasyon sonucu oluşan istenmeyen DNA sentezi spesifik amplikasyonu bozar ve Southern blot hibridizasyonunda rastlanan yanlış negatif sonuçların bir nedeni budur.

Mispriming, insan DNA'sının nonspesifik amplikasyonunda önemli bir sorundur. Bu hot-start teknik modifikasyonunda oluşmaz. Perez Ayala (20) ile Hoshikawa (l 1) bu modifikasonu kullanmamışlardır.

Ayrıca PCR yüksek duyarlılığı nedeniyle kontaminasyondan kolaylıkla etkilenebilir. Kiyabu ve arkadaşlarının (14) çalışması, diğer anatomik bölgelerden de pek çok örnek içerdiği için yanlış pozitiflikle etkilenmiş olabilir. Bu çalışmada epidermoid kanserli 10

Araştırmacı	Vaka sayısı	Tümör Lok.	Teknik	HPV oranı
Brandwein[3]	40	Larinks	PCR (hot-start)	%8
Tutkun[33]	20	Larinks	in situ hib.	%50
Kahn[11]	42	Larinks	Southern blot	%2.3
Löning[17]	5	Baş-boyun	Dot blot	%40
Somers[27]	25	Larinks	Southern blot	%4
Kiyabu[14]	10	Larinks	PCR	%40
Perez-Ayala[20]	48	Larinks	PCR	%54
Hoshikawa[11]	34	Larinks	PCR	%20.6
Bu çalışma	22	Baş ve boyun	PCR	%0

Tablo 3: Literatürde mevcut HPV klinik çalışmalarının özetlenmesi

hasta üzerinde %40 gibi yüksek oranda pozitiflik elde etmişlerdir.

Düşük oranda saptanan HPV DNA'nın nedeni ise doku dekalsifikasyonu sonucunda DNA'nın parçalanması olabilir. Ancak çeşitli kemik kültürleri ve hücre serilerinde yapılan çalışmalarda dekalsifikasyon sonucunda da DNA ve RNA'nın amplifiye olabileceğini bilmekteyiz.

Tutarsız sonuçların sebepleri arasında coğrafik popülasyon farklılıklarını da sayabiliriz. Öyle ki farklı HPV prevalansı tespit eden, Perez Ayala Granada ve İspanya'da, Hoshikawa ise Tokyo da çalışmıştır.

SONUÇ

Görüldüğü gibi baş-boyun cerrahları için belki de hiç eksilmeyen bir istekle devam eden kanserli hastaya yaklaşım arayışlarının bir ürünü olan HPV infeksiyonu ve malinite ilişkisi henüz tam bir açıklığa kavuşmamıştır. Literatürdeki sonuçlar birbirleri ile zıt sonuçlar verebilmekte, baş-boyun kanserlilerdeki HPV sıklığı bizim çalışmamızda elde ettiğimiz %0 değerinden %54'lere varan geniş bir yelpaze çizebilmektedir. Bu dengesizliğin sebebi kullanılan ölçüm tekniklerin farklılığı ya da aşırı hassasiyeti olabileceği gibi vaka serilerinin darlığı ya da heterojenliği de sorumlu tutulabilir. Ancak bir takım modifikasyonlarla tekniğe bağlı aksaklıkların, grupların genişletilmesi ile vaka seçimine bağlı problemlerin aşılabileceği düşünülmektedir. Sonuçta, genital bölge tümörleri ile HPV infeksiyonu arasındakine benzer sıkı bir ilişkinin kurulabilmesi ile baş-boyun kanserli hastalara aklaşımda bir adım daha ileriye gidilmiş olacaktır.

Yazışma Adresi: Dr. Fatih ÖKTEM
İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fak.
KBB İSTANBUL

KAYNAKLAR

1. BRACHMAN DG, GRAVES D, VOKES,: Et al. Occurence of p53 gene deletions and human papilloma in human head neck cancer. Cancer Res; 1992; 52: 4832-6.
2. BRANDSMA J, ABRAMSON AL.: Association of papillomaviruses in head and neck. Arch Otolaryngol-Head Neck Surg 1989; l 15: 621-625.
3. BRANDWEIN MS, NUROVO GJ, BILLER H.: Analsis of prevalence of human papillomavirus in laryngeal carcinomas. Ann Otorhinolaryngol 1993; 102: 309-13
4. BRANDVVEIN MS, ZEITLIN J, NUOVO GJ,: et al. HPV detection using hot start polymerase chain reaction in patients with oral cancer: a clinicopathological stud of 64 patients. (review) Mod pathol 1994; 1:120-1.
5. CLAYMAN GL, STEWART MG, WEBER RS,: el-Naggar AK, Grimm EA. Human papillomaviruses in laryngeal squamos celi carcinomas. Intl J Cancer 1990; 46:8-11
6. CRUZ IBF, SNUDERS PJF, STEENBERGEN RDM,: et al. Age dependence of human papillomavirus. DNA peresence in oral squamous cell carcinomas. Oral Oncol Eur J Cancer 1996; 32b: 55-62.
7. DENISSENKO MF, PAO A, TANG M,: et al. Preferential formation of benzo (a) pyrene adducts at lung cancer mutational hotspots in p53. Science 1996; 214: 430-2.
8. DE VILLIERS EM.: Heterogeneity of the human pa pillomavirus group. J , Virol 1991; 63; 4898-903.
9. FARTHING AJ, VOUSDEN KH.: Functions of human papillomavirus E6 and El oncoproteins. (revicw)Trends Microbiol 1994; 2: 170-4.
10. FOURET P, MONCEAUX G, TEMAM S, LACOURREYE L, GUILY JLS.: Human Papillomavirus in Head and neck Squamous Cell Carcinomas in Nonsmoreks. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1997; 123:513-6,
11. HOSHIKA WAT T. NAKAJIMA T, UHARA H,: et al. Detection of human papillomavirus DNA in laryngeal squamous cell carcinoma by polymerase chain reaction. Laryngoscope 1990; 100: 647-50.
12. JEON S, LAMBERT PF.: Intergration of HPV 16 DNA into the human genome leads to increased stability of E6 and E7 mRNA's: implications of cervical carcinogenesis. Proc Natl Acad Sci USA 1995; 92: 1654-8.
13. KAHN T, SCHWARZ E, ZUR HAUSEN H:: Molecular cloning and characterization of the DNA of human papilomavirus (HPV 30) from a laryngeal car cinoma. Int J Cancer 1986; 37: 61-5.

14. KIYABU MT, SHIBATA D, ARNHEIM N, MAR TIN JW, FITZGIBBONS PL.: Detection of human papillomavirus in tbrmalin fixed incasive squamous carcinomas using the polymerase chain reaction. Laryngoscope 1990; 100:647-50.

15. KLOZAR J.: Laryngeal papillomatosis. Acta OtolaryngOtol Stockh 1997 suppl; 527:100-2.

16. LEE NK, YE Y, CHEN J,: et al. p53, retinoblastoma, and human papiltomavirus in squamous celi carcinoma and adjacent normal mucosa of the upper aerodigestive tract. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1993; 119: 1125-31.

17. LÖNING T, MEICHSNER M, MILDE-LANGOSCH K,: et al. HPV DNA detection in tumors of the head and neck: a comparative light microscopy and DNA hybridization. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec 1987; 49: 259-69.

18. LÖNING T, REICHART P, STAQUET MJ,: et al. Occurrence of human papillomavirus structurel antigens in oral papillomas and leukoplakias. J Oral Pathol 1984; 13: 155-65.

19. MILLER CS, ZEUSS MS, WHITE DK.: Detection of HPV DNA in oral squamous celi carcinorna using polymerase chain reaction together with in situ hybridization. Oral Surg Oral med Oral Pathol 1994; 77: 480-6.

20. PEREZ-AYALA M, RUIZ-CABELLO F, ESTEBAN F,: et al. Presence of HPV 16 sequences in laryngeal carcinomas. Int J Cancer 1990; 46: 8-11.

21. REED AL, CALIFANO J, CAIRNS P,: et al. High frequency of p16 (CDKN2/MTS1/İNK4A) Inactivation in head and neck squamous celi carcinorna. Cancer Res 1996; 56: 3630-3.

22. ROSEMARY G, MC KAIGI MPH, BARIC RS,: et al. Human papillomavirus and head and neck cancer: Epidemiology and Molecular biology. Head & Neck 1998; 250-70.

23. SHINDOH M, CHIBA I, ASUDA M.: Detection of human papillomavirus DNA sequences in oral squamos cell carcinomas and their relation to p53 and proliferating cell nuclear antigen expresion. Cancer Res 1995; 76:1513-21.

24. SHOPE RE, HURST EW.: Infectious papillomatosis of rabbits. J exp med 1933; 58: 607-23.

25. SNIJDERS PJ, SCHOLES AGM, HART CA,: et al. Prevalence of mucosotropic human papillomaviruses in squamous cell carcinomas of the head and neck. Intl J cancer 1996; 66: 464-469.

26. SNIJDERS PJ,: van den Brule AJ, Meijer CJ, et al Papillomaviruses and cancer of the upper digestive and respiratory tracts. (Review.) Curr Top Microbiol Immunol 1994; 186: 177-198.

27. SOMERS KD, CATWRIGHT SL, SCHECTER GL.: Human papillomavirus DNA in squamous cell carcinorna of the larynx and tongue (abstract). Proc Annu Meet Am Assoc Cancer Res 1990; 116:31-.

28. STEIMBERG BM.: Human papillomavirus and upper airway oncogenesis. Am J Otolaryngol 1990; 11: 370-4.

29. STOPPLER H, STOPPLER MC, SCHLEGEL R.: Transforming proteins of the papillomaviruses. (Review) Intervirology 1994; 37: 168-79.

30. SRIJANAN SM.: Basis concepts and practical applications of recombinant DNA techniques in detection of human papillomavirus (HPV) infection. (Review)APMIS 1990; 98:95-110.

31. TOMMASINO M, CRAVVFORD L.: Human papillomavirus E6 and E7: proteins which deregulate the
cell cycle. (review) Bioassays 1995; 170509-18.

32. TSUTSMA K, NAKAJIMA T, IKENBERG H,: et al. In situ Hybridization and Immunohistochemical Study of Human Papillomavirus infection in Adult Laryngeal Papillomas. Laryngoscope 1989; 99:80-5

33. TUTKUN A, İNANLI S, DADAŞZADE N, ÖZTÜRK Ö, BATMAN Ç, ŞEHİTOĞLU MA.: Larinks skuamöz hücreli karsinomlannda in situ hibridizasyon yöntemi ile HPV araştırılması 25. Ulusal Türk Otorinolarengoloji ve Baş-Boyun Cerrahisi Kongresi'nde (18-22 Eylül 1999/İZMİR) tebliğ olarak sunuldu.

34. TYAN YS, LIU ST, ONG WR,: et al. Detection of Ebstein-Barr virüs and human papillomavirus in head and neck tumors. J Clin Microbiol 1993; 31: 53-6.

35. WALBOORMERS JMM, HUSMAN AM,: van den Brule AVC, et al. Detection of genital human papillomavirus infections: critical riview of methods and prevalence studies in relation to cervical cancer. Stern PL, Stanley MA, eds. Human papillomaviruses and cervical cancer: biology and immunology. New York. Oxford University Press, 1994: 40-71.

36. ZUR HAUSEN H.: Viruses in human canceres. (review) Science 1991;254: 1167-73.

37. ZUR HAUSEN H.: Herpes Simplex Virus in Human Genital Cancer. Int Rev Exp Pathol 1993; 25: 307-26.