Okmeydanı Tıp Dergisi 2018;34(1):31-37
doi:10.5222/otd.2018.70298

Derleme

Oral Kavite ve Orofarenks Benign ve Malign Lezyonlarında Human Papilloma Virüs İlişkisi, Güncel Yaklaşım

Zeynep Alev Sarısoy[1], Güven Yıldırım[2], Ahmet Burçin Sarısoy[1], Kürşat Murat Özcan[2]
[1]Prof. Dr. A. İlhan Özdemir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kulak-Burun-Boğaz Kliniği, Giresun, Türkiye
[2]Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak-Burun-Boğaz Anabilim Dalı, Giresun, Türkiye

ÖZ

Papillomavirus enfeksiyonu insanlarda çok sık görülen ve esas olarak cinsel yolla bulaşan bir hastalıktır. HPV enfeksiyonunun gelişimi, uterus serviksi, diğer alt genital bölge mukozası ve oral mukozadan başlayabilir. HPV subklinik veya klinik enfeksiyonlara neden olabilir. HPV ile ilişkili klinik enfeksiyonlar, genital papillomlar, cilt papillomları, nükseden solunum yolu papillomatozisi, skuamöz intraepitelyal lezyonlar ve serviks, oral kavite ve orofarinks kanseridir. Oral kanserlerin yaklaşık %20'si ve orofaringeal kanserlerin %60-80'inin HPV enfeksiyonuna bağlı olabileceği düşünülmektedir. 2007'de birçok Avrupa ülkesinde HPV aşısının kullanıma sunulmasından bu yana 40'dan fazla ülke, ulusal bağışıklama programlarında HPV aşılamayı başlattı. Orofarengeal ve Oral kavite kanser tedavisinden sorumlu hekimler, HPV aşısı hakkında bilgi sahibi olmalı ve HPV ile ilişkili enfeksiyon ve kanserleri azaltmak için teknolojideki gelişmeleri takip etmelidir.

Anahtar kelimeler: *HPV aşı, human papilloma virüs, oral kanser, orofarengeal kanser, papillom*

ABSTRACT

Relationship Between Human Papilloma Virus and Benign and Malign Lesions of Oral Cavity and Oropharynx, Current Approach

Papillomavirus infection is a very common and mainly sexually transmitted disease in humans. The development of HPV infection may start from uterine cervix, other lower genital area mucosa and oral mucosa. HPV can cause subclinical or clinical infections. Clinical infections associated with HPV are genital papillomas, skin papillomas, recurrent respiratorial papilomatosis, intraepithelial squamous lesions, cervix, oral cavity and oropharyngeal cancer. Approximately 20% of oral cancers and 60-80% of oropharyngeal cancers are thought to be due to HPV infection. Since the introduction of HPV vaccine in many European countries in 2007, more than 40 countries have launched HPV vaccination in national immunization programs. Physicians responsible for the treatment of oropharyngeal and oral cavity cancer should be knowledgeable about HPV vaccination and should follow developments in technology to reduce HPV-associated infections and cancers.

Keywords: *HPV vaccin, human papilloma virus, oral cancer, oropharyngeal cancer, papilloma*

GİRİŞ

Papillomavirus enfeksiyonu insanlarda çok sık görülen ve esas olarak cinsel yolla bulaşan bir hastalıktır. Enfeksiyonlar geçici ve asemptomatiktir, ancak enfeksiyon devam ederse, Human Pailloma Virüse (HPV) bağlı olarak deri ve mukozal membranlarda zedelenmeler ortaya çıkabilir [(1)].

HPV enfeksiyonu sırasında, hücreler tarafından bağışıklık sistemine lokal ya da sistemik viral antijen sunumu minimaldir, enfeksiyon, klinik olarak tanınmadan aylarca ya da yıllarca devam eder. İmmün yanıtların HPV enfeksiyonlarında önemli bir rol oynadığı bilinmektedir; Cilt siğilleri genellikle kendiliğinden gerilemektedir ve HPV ile indüklenen deri veya mukozal enfeksiyon insidansı, bağışıklığı yetersiz kişilerde daha yüksektir [(2)].

HPV enfeksiyonunun gelişimi, uterus serviksi, diğer alt genital bölge mukozası ve oral mukozadan başlayabilir. HPV nin invazyonu ve oral epitelin dönüşümü çok katlı skuamoz bir epitelden ve yoğun bağ dokusuna sahip lamina propriadan oluşan oral kavitenin histolojisine bağlı olarak değişir. Gingiva, sert damak, dil sırtı tamamen keratinizeyken dudak epiteli, yanak, vestibül, alveolar mukoza, ağız tabanı ve yumuşak damakta keratinizasyon yoktur. Bu

Alındığı Tarih: 09.08.2017
Kabul Tarihi: 09.11.2017
Yazışma adresi: Doç. Dr. Güven Yıldırım, Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak-Burun-Boğaz Anabilim Dalı, Giresun - Türkiye
e-posta: dr.gyildirim@yahoo.com.tr

morfolojik özelliklere dayanarak, oral mukozanın farklı skuamöz hücreli lezyonlarında hem mukozal hem de kutanöz HPV tiplerinin varlığı beklenebilir. Bu tür benign oral lezyonlar, HPV ile bağlantılı olan skuamoz hücre papilloması, kondilom ve fokal epitelyal hiperplaziyi (FEH) içerir [3]. Hem Avrupa'da hem de ABD'de, tonsil ve dil kökü kanserleri de dahil olmak üzere orofaringeal yassı hücreli karsinomi (OFYHK)'nin artan insidansı, HPV enfeksiyonu epidemisine bağlanmaktadır [4]. Japonya'da HPV pozitif olanlarda ise OFYHK %35 görülürken, HPV olmayan bölgelerdeki kanser oranında azalmanın görüldüğü bildirilmiştir [5].

1-HPV YAPISI ve SINIFLANDIRILMASI

HPV, amfibi hayvanların, sürüngenlerin, kuşların ve memelilerin epitel dokularını enfekte ettiği bilinen eski patojenler ailesinin bir parçasıdır. Bu DNA virüsü grubu, Papillomaviridae ve poliomavirüsleri içeren ayrı bir Papovaviridae ailesini oluşturur [6,7].

HPV, dairesel çift sarmal DNA'lı, zarflanmamış bir ikosahedral kapsid tarafından oluşturulmuştur. Bu küçük genom, erken bölge, geç bölge ve kontrol bölgesi olmak üzere üç farklı bölgeye sahip 8.000 baz çiftinden oluşur [6,7].

HPV ayrıca kutanöz veya mukozal yatkınlık özelliklerine göre sınıflandırılır. Kutanöz tipler cilt lezyonlarıyla ilişkilidir; HPV 1, 2 ve 4 plantar siğillerinde en yaygındır ve HPV 5, 8, 9, 12, 14, 15, 17, 19-25, 36, 46 ve 47 sıklıkla epidermodisplazi verrukiforme'de bulunur. HPV 5 ve 8 cilt karsinomlarıyla da ilgilidir [8-10].

Buna karşılık, mukoza türleri anogenital yol ve üst aerodigestif sistemi enfekte eder ve baş-boyun yassı hücreli kanser (BBYHK), orofaringeal yassı hücreli kanser (OFYHK) ve oral kanseri içerir. Mukozal tipler, onkojenik potansiyele dayalı olarak düşük riskli ve yüksek riskli türlere ayrılabilir. En ilgili düşük riskli tipler HPV 6 ve 11'dir ve benign genital mukozal lezyonlarda HPV 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70 ve 72 gözlemlenebilir. HPV 31, 33, 35, 52, 58 ve 67'nin orta ila yüksek risk olduğu bilinmektedir, yüksek riskli tipler arasında HPV 16 ile 18 en yaygındır, tip 16 çeşitli kanserlerde serviks kanseri, OFYHK ve penil karsinomda görülür [11-13].

HPV ENFEKSİYONUNUN ÖZELLİKLERİ

HPV subklinik veya klinik enfeksiyonlara neden olabilir. HPV ile ilişkili klinik enfeksiyonlar, genital papillomlar, cilt papillomları, nükseden solunum yolu papillomatozisi, skuamöz intraepitelyal lezyonlar ve serviks, oral kavite ve orofarinks kanseridir.

a. HPV enfeksiyonunun dikey geçişi için kanıt

Mammas ve ark. [14] tarafından yapılan bir retrospektif çalışmada, HPV'nin fiziksel olarak temas yoluyla geçebildiği gibi aynı zamanda HPV pozitif anneden yeni doğan bebeğe de dikey olarak iletilebildiği bildirilmiştir. Syrjänen [15] tarafından yapılan bir inceleme olguların yaklaşık %20'sinde HPV enfeksiyonunun dikey olarak bulaştığını ortaya koymaktadır. Bebeklerin oral mukozasındaki HPV enfeksiyonları sessiz enfeksiyonlardır ve bebeklerin yaklaşık %10'unda bulunurlar. Syrjanen ve ark.'na [15] göre, annelerin ve yeni doğanların oral ve genital örneklerinde HPV enfeksiyonlarının varlığı %0,2 ila %73 arasında değiştiği bildirilmiştir. Başka bir çalışmada ise, çocukluk çağındaki sessiz HPV enfeksiyonunun gerçek etkisinin bilinmediği belirtilmiştir [16].

b. Oral seksin HPV enfeksiyonu bulaşmasındaki yeri?

HPV enfeksiyonu bulaşmasında oral seksin rolünün sorgulandığı HPV enfeksiyonu çalışması sırasında, çiftler hem oral hem de genital bölge olarak test edilmiştir. Çiftlerde bulunan oral ve genital HPV tiplerinin farklılık gösterdiğinden, bir eşi enfekte eden suşların, diğerini enfekte eden suşlarla ancak az miktarda korelasyona uğradığı, oral yüksek riskli HPV enfeksiyonlarının prevalansının %15 ila %27 arasında olduğu saptanmıştır. Oral ve genital HPV suşları yalnızca deneklerde korelasyon göstermekle kalmamış aynı zamanda çiftler arasında da uyumlu bulunmuştur. Kadınların %12'si, erkeklerin %26'sı düzenli oral seks rapor etmelerine rağmen, oral seks alışkanlıkları, oral veya genital HPV enfeksiyonu ile herhangi bir ilişki göstermemişdir. Benzer şekilde, eşte ya da partnerde genital HPV enfeksiyonunun oral HPV enfeksiyonları arasında ilişki kurulamamıştır. Bu görüşe karşıt araştırmacılar, eşte var olan bir oral HPV enfeksiyonunun, diğer eşte on kat daha fazla oral HPV enfeksiyonu riskini artırdığını bildirmektedirler [17].

Edwards ve ark. [18] tarafından virüs enfeksiyonlarının cinsel yolla iletimiyle ilgili bir literatür taraması sonucunda HPV'nin oral yolla bulaşmasını destekleyen kanıtların yalnızca olgu incelemelerine dayandığı ortaya konmuştur.

2-Oral kavite ve orofarinks kanseri ile HPV ilişkisi

Oral kanserlerin yaklaşık %20'si ve orofaringeal kanserlerin %60-80'inin HPV enfeksiyonuna bağlı olabileceği düşünülmektedir. 2012'de Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı, HPV 16 alt tipini oral kanserlerle ilişkilendirecek yeterli kanıt olduğuna karar vermiştir [19].

Klinik olarak, HPV'ye bağlı tümörler, çoğunlukla dilin kökünde veya tonsil bölgesinde çilek benzeri bir ekzofitik lezyon olarak görülebilir. Çoğu, metastatik boyun lenf nodlarında kötü diferansiye patolojik bulgular ve kistik değişiklikler gösterir [20].

Oral yassı hücreli karsinomda (OYHK) normal oral mukozanın dönüşümü, oral lökoplaki (OL), oral eritroplaki (OE), oral liken planus (OLP), nikotin stomatit, tütün keratozu ve oral submukoz fibroz gibi prekanseröz lezyonlarla ilişkili olabilir [21].

BBYHK insidansında azalma olmasına karşılık HPV pozitif OFYHK insidansında artış görülmektedir. HPV pozitif kanserler dil ve palatin tonsilde sık görülür, genellikle kötü diferansiye tümörlerdir, düşük T evresi ve yüksek N evresi tespit edilir. HPV pozitif kanserler daha gençlerde ve erkeklerde sık görülür [22].

Prekanseröz lezyonların habis dönüşümünde HPV'nin rolü doğrulanmamıştır, ancak OL en sık görülen potansiyel malign lezyon olarak bildirilmiştir, OE ciddi epitelyal displaziyle birlikte karsinom in situ veya invaziv karsinom ile birlikte olabilir ve kronik mukokutanöz tip OLP, HPV enfeksiyonuna duyarlıdır [21,23-25].

Epidemiyolojik olarak HPV pozitif hastalarda BBYHK, tipik BBYHK hastalarına göre genç hastalarda (50 yaşın altında) daha sık görülür. HPV pozitif hastalar ile cinsel davranış arasında doğrudan bir korelasyon da BBYHK'de gösterilmiştir. Yüksek riskli HPV-16, preservatif kullanımı olmaksızın gerçekleştirilen vajinal cinsel ilişkilerle veya oral seks ile ilişkilidir. Daha erken yaştaki ilk cinsel deneyim, cinsel partner sayısı ve oral seks olasılığı yüksek olan cinsel uygulamalar, HPV enfeksiyonunun prevalansının artması ile ilişkili olabilir [26,27].

Ek olarak, bu HPV ile ilişkili oral kanserler, klinik yanıtı ve genel sağkalım oranları bakımından HPV negatif tümörler veya kanserlerden farklıdır. Ağız boşluğunda 24 tip HPV, 1, 2, 3, 4, 6, 7, 10, 11, 13, 16, 18, 30, 31, 32, 33, 35, 45, 52, 55, 57, 59, 69, 72 ve 73'te benign lezyonlar ve 12, 2, 3, 6, 11, 13, 16, 18, 31, 33, 35, 52 ve 57 malign lezyonlarla ilişkili bulunmuştur. BBSHK'de HPV enfeksiyonlarının toplam %99'u yüksek riskli tip 16, 18, 31 veya 33 ile ilişkilidir; HPV 16 en sık alttürdür ve HPV 33 olguların %10'u kadarında görülmüştür [28-33].

Ishibashi ve ark.'nın [34] yaptığı bir çalışmada, oral premalign lezyonlarda (OPL) ve OYHK'da HPV prevelansını değerlendirilmiştir. %96,6 servikal lezyon olgusu, PCR ile HPV pozitif iken, genotiplendirme ile %82,8 pozitif saptanmıştır. Servikal lezyonlarda toplam HPV pozitif oranı %96,6'imiş. %15,8 OPL ve %12,0 OYHK'da HPV-DNA, PCR ile belirlenmiştir. OPL olgularında %10,5 OYHK olgularında %6,0 genotiplendirme ile pozitif saptanmıştır. Oral lezyonlarda toplam HPV pozitif oranı %22,4 olarak bulunmuştur.

OYHK HPV'nin rolü, ilk olarak 1983'te bu ilişkiyi gösterdiğinden beri tartışma konusu olmuştur. Bouda ve ark. [30] tarafından yürütülen bir çalışmada, OYHK ve normal oral mukozadaki HPV varlığını saptamak için PCR kullanıldığında 53 (%91) OYHK örneğinden 48'inde HPV DNA varlığı ortaya konmuştur. Chaudhary ve ark. [35] PCR ve hibrid yakalama tekniği (HCA II) kullanarak bir çalışma yürütmüş ve OYHK'de HPV'yi HCA II PCR ile %32,4 pozitif, HCA II ile %31,4 pozitif bulmuşlardır.

HPV prevalansındaki çeşitlilik, farklı saptama tekniklerinden, küçük örneklem sayılarından, popülasyonların epidemiyolojik özelliklerinden ve örnekleme tekniklerinden kaynaklanabilir [36]. HPV için numune alma teknikleri, mikroskopi, ELISA, melez yakalama, DNA mikroarray ve prob amplifikasyonu için ligaz zincir reaksiyonunu içerir. Standart bir prosedür henüz genel olarak kabul edilmemiş olmakla birlikte, hem polimeraz zincir reaksiyonu hem de yerinde hibridizasyon testleri geçerlilik kazanmış ve DNA mik-

roarray ile gen ifadesi son zamanlarda daha yararlı bir yöntem olarak kabul görmüştür [33,36,37].

Potansiyel olarak malign lezyonlarda HPV varlığının saptanması için yürütülen bir çalışmada, labial mukoza, bukkal mukoza, dil, alveol ve damak dahil olmak üzere ağız boşluğunun farklı anatomik bölgelerinin OYHK'de HPV prevalansı %40,4 olarak saptanmıştır. Alveoler skuamöz hücreli karsinomda (SHK) incelenen olguların %75'inde HPV enfeksiyonlarının prevalansının yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Bunu ağız tabanı ve dil kökü izlemiştir. Hormia ve ark. [38] gingival sulkustaki HPV varlığını değerlendirmiş ve gingiva biyopsilerinin %26'sının HPV için pozitif olduğunu bulmuşlardır. Sonuçlar, periodontal cebin oral mukozada HPV'lerin rezervuarı olabileceğini düşündürmektedir.

Diğer taraftan, Zeng ve ark. [39,40] hem diş kaybı hem de periodontal hastalığın baş-boyun kanserlerinde bağımsız risk faktörleri olduğunu ortaya koymuştur. Benzer şekilde, Tezal ve ark. [41] baş-boyun kanserlerinde görülen tümör HPV enfeksiyonu durumunun, ağız boşluğunda kronik enflamatuvar hastalık öyküsü ile ilişkili olabileceğini ve bu ilişkinin oral papillomatöz hastaları arasında en güçlü olduğunu bildirmiştir.

3-Oral seks kanser gelişiminde etken midir?

Genden ve ark. [42] HPV pozitif orofaringeal skuamöz hücreli kanserin cinsel ilişkiye ve artan cinsel partner sayısına bağlantılı olduğunu ancak az cinsel partneri olan birçok bireyde de ortaya çıkabildiğini bildirmiştir. Rosenquist [43] bir makalede, serviks kanseri ile ilgili verileri özetlerken HPV ile enfekte olan kadınların çoğunda serviko-vajinal enfeksiyonların kendiliğinden ortadan kalktığı, bunun sonucunda serviks kanseri gelişen küçük bir yüzdenin kaldığını belirtmiştir. Böylece serviks kanseri gelişiminde HPV enfeksiyonunun tek faktör olmadığı ortaya konmuştur. Ayrıca serviko-vajinal HPV enfeksiyonunun ağırlıklı olarak 8-12 aylık bir sürede kendi kendini sınırladığını gösteren birkaç çalışma üzerinde durulmuştur. Büyük epidemiyolojik çalışmalarda yüksek riskli HPV'nin serviks kanserine yol açması için en sık rastlanan risk faktörleri olarak yüksek parite (çocuk sayısı), uzun süreli oral kontraseptif kullanım, sigara içimi ve diğer cinsel yollarla birlikte bulaşan enfeksiyonlar ortaya konmuştur.

Rosenquist ve ark. [43] oral seks, HPV ve kanser arasındaki bağlantının basit bir neden ve sonuç ilişkisi olmadığı sonucuna varmışlardır. Rosenquist, bir HPV enfeksiyonunun kalıcı hale gelmesi ve daha sonra kanserojen hale gelmesi için birçok faktörün dahil olması gerektiğini vurgulamış, bu faktörlerin bazılarının bilinmediği ve olasılıkla bağışıklık sistemi ile ilgili olduğu belirtilmiştir.

Li ve ark. [44] bir meta-analizde, oral seksin, oral kanser için bağımsız bir risk faktörü değil yalnızca bir risk markörü olduğunu göstermiştir.

4-HPV Aşı uygulamaları

2007'de birçok Avrupa ülkesinde HPV aşısının kullanıma sunulmasından bu yana 40'dan fazla ülke, ulusal bağışıklama programlarında HPV aşılamayı başlattı. Genellikle, birçok ülkede 11 ila 26 yaş arasındaki kadınlar ve aynı zamanda Avustralya gibi birçok ülkede ergen erkekler için HPV aşılaması öneriliyor [45,46].

a. Tarihi ve güncel aşılama

1975'te zur Hausen [46] önce HPV enfeksiyonunun serviks kanserinin başlıca etken ajanı olduğunu keşfetti ve HPV'nin insan serviks kanseri oluşumunda önemli bir rol oynayabileceği sonucuna vardı. Zur Hausen ve ark. [47] daha sonra serviks kanserinde HPV 16 ve 18 alt tiplerini tespit etti ve HPV enfeksiyonunun serviks malignitelerin neredeyse %100'ünde etyolojik faktör olduğunu onayladılar.

1983'te Syrjänen ve ark. [48] ışık mikroskobu kullanarak HPV ile non-neoplastik, benign ve malign lezyonları içeren oral lezyonlar arasında olası bir korelasyon ortaya koydular HPV ile oral kavite lezyonlarının DNA'sı arasındaki ilişkinin doğrulayıcı kanıtı 1991'de Cox ve ark. [49] tarafından sunuldu. Son 20 yılda artan literatür sonuçları, serviks kanserlerindeki kadar kanıtlanmış olmasa da HPV'nin oral kanserin olası bir etiyolojik faktörü olduğuna işaret ediyor.

Şu anda FDA onaylı iki serviks kanseri aşısı bulunmaktadır. Dört değerli bir HPV (qHPV) aşısı olarak-Gardasil (Merck Co, Rahway, NJ, ABD) tarafından ve iki değerli HPV (biHPV) aşısı olarakCervarix (GSK, Middlesex, İngiltere) üretilmektedir. HPV 6, 11, 16 ve 18 alt tiplerinin viral L1 ana kapsid proteinlerin-

den VLP'lerden oluşan qHPV aşısı, mayada üretilir. BiHPV aşısı, HPV 16 ve 18 L1 proteinlerini içerir [50].

Gelişmiş ülkelerde HPV aşılaması için standart aşılanma takvimi kabul edilmiştir. Kadınlar için ya qHPV aşısı ya da biHPV aşısı, 11-12 yaşlarında ve aynı zamanda 13-26 yaşlarında rutin aşılama olarak üç dozlu bir seride önerilir. Erkekler için, qHPV aşısı, daha önce aşılanmamışsa, 11-12 yaşlarında rutin aşılama için ve ayrıca 13 ila 21 yaşlarında üç dozlu bir seride önerilir. Tıbbi, mesleki, yaşam tarzı veya başka endikasyonlar varsa, 22 ila 26 yaş arasındaki erkekler aşılanabilirler [51].

b. HPV aşı genel konular

Sağlıklı erişkinlerin mukozasında düşük habis potansiyele sahip benign hiperplazi lezyonları, HPV enfeksiyonu olmaksızın maligniteye dönüşmeyebilir.Profilaktik aşılar öncelikle konakçı hücre enfeksiyonu yoluyla hümoral bağışıklığı uyarmadan önce HPV'yi inaktive ederek etkiler. Bu nedenle, birçok HPV alt türüne etkili bir şekilde korunmak için uygun terapötik ve profilaktik aşı yaklaşımlarını belirlemek önemlidir [2,52,53].

Ağız içi mukozanın çoğunluğu dil, dişler, protezler, bukkal mukoza ve protezler gibi çevresindeki ağız yapısıyla zaten temas halindedir, Bu nedenle mikroskopik mukozal lezyonlar olmadan sağlıklı oral mukozaya HPV penetrasyonu olası değildir. HPV aşılamadan önce ağız kanserinin önlenmesinde ilk işnormal ve sağlıklı bir ağız boşluğunun korunması için oral kavitenin temizliğidir. HPV aşılarının terapötik hedefine ulaşması için, aşı, hücre bağışıklığını uyarmalı ve prekanseröz lezyonların ilerlemesini önlemeli veya mevcut lezyonların gerilemesine neden olmalıdır.

Serviks kanseri için mevcut HPV aşı stratejisi, anal, penil ve vulvar kanserler gibi bazı anogenital karsinomların yanı sıra geniş çapta tanımlanan bazı oral skuamöz hücreli kanser gelişimini önleyecektir [37].

c. HPV aşısı etkinliği

HPV 16 ve 18 HPV enfeksiyonu, dünyadaki serviks kanseri olgularının yaklaşık %70'ini oluşturur ve göreceli olarak bölgeye göre farklılıklar gösterir. Erkeklerde qHPV aşısının daha çok genital siğiller ve premalign anal neoplaziye karşı koruduğu gösterilmiştir [54]. Oral HPV enfeksiyonlarına karşı aşı etkinliği bilinmemekle birlikte, bademcik ve dil kökü kanserini de içeren HPV pozitif OYHK'e karşı yapılan aşılanmanın orta yaşlı erişkinlerde oral HPV enfeksiyonunu azaltmada etkin olduğunu bildirmişlerdir [4].

Erkeklere, özellikle erkeklerle seks yapan erkeklere aşıların genişletilmesi, HPV'nin nüfus prevalansını daha da azaltabilir ve erkeklerde genital siğillere, anal, penil kanseri ve OPYHK'ye karşı doğrudan koruma sağlayabilir. HPV enfeksiyonu ve ağız kanseri arasındaki ilişki iyi bir şekilde ortaya konmuş olsa da, ağız kanseri sigara içimi, aşırı alkol tüketimi, kötü oral hijyen, oral protezlerin tahrişi, beslenme yetersizliği ve kronik oral enfeksiyonlar da kanser oluşumunda etkendir. Tütün çiğnenmesi oral kavitede erozyonlara ve zayıf bir mukoza yüzeyine neden olur, HPV enfeksiyonlarına duyarlılığı arttırır ve prekanseröz lezyonlar oluşumuna neden olabilir [55].

HPV enfeksiyonu ne olursa olsun, karsinogenezi engellemek için mukozal zayıflığın önlenmesi önemlidir. OLP, OL, OE ve nikotin stomatit de dahil olmak üzere iyileşmeyen ülserasyonlar ilk aşamalarda teşhis edilir ve tedavi edilirse, bu ilk tedavi, HPV aşısı olmadan kanseri önlemede etkili olabilir.

d. HPV profilaktik oral kanser aşılarının geleceği

Son zamanda, birçok araştırmacı HPV enfeksiyonuna karşı korunmayı artırmanın yolları üzerinde yoğunlaşmıştır. HPV pozitif oral kanserin çeşitli alt tipleri, HPV negatif kanserden daha iyi prognoza sahip olmakla birlikte, HPV kaynaklı patolojik durumlar için profilaktik aşı stratejisi desteklenmektedir. Birçok alt tip içeren uygun maliyetli aşı üretimi için çalışmalar sürmektedir. Burun spreyleri veya yama yolu gibi daha kolay uygulama yöntemlerinin geliştirilmesi, aynı zamanda daha kolay ve ucuz aşı erişilebilirliğine neden olabilir [56-59].

SONUÇ

HPV enfeksiyonu yalnızca oral kanserler için değil, potansiyel malign hastalıklarda da risk faktörü olabilmektedir. HPV ile ilişkili karsinogenezis sürecini anlamak, etkili HPV hedefli önleme stratejilerinin geliştirilmesi için kritik öneme sahiptir.

HPV enfeksiyonu ile oral kanser arasında birkaç öngörülebilir ve tutarlı korelasyon bildirilmiştir. Bununla birlikte, ırk ve cinsiyet farklılıkları ve ağız boşluğunun spesifik anatomik alanları, immun sistemdeki değişiklikler gibi birçok faktör de dikkate alınmalıdır. Orofarengeal ve Oral kavitekanser tedavisinden sorumlu hekimler, HPV aşısı hakkında bilgi sahibi olmalı ve HPV ile ilişkili enfeksiyon ve kanserleri azaltmak için teknolojideki gelişmeleri takip etmelidir.

KAYNAKLAR

1. Di Domenico M, Giovane G, Kouidhi S, et al. HPV epigenetic mechanisms related to oropharyngeal and cervix cancers. Cancer Biol Ther. 2017 Mar 31:0. https://doi.org/10.1080/15384047.2017.1310349
2. Chang F. Role of papillomaviruses. J Clin Pathol. 1990;43:269-76. https://doi.org/10.1136/jcp.43.4.269
3. Park MW, Cho YA, Kim SM, et al. Focal epithelial hyperplasia arising after delivery of metal-ceramic fixed dental prosthesis. J Adv Prosthodont. 2014;6:555-8. https://doi.org/10.4047/jap.2014.6.6.555
4. Ramqvist T, Dalianis T. An epidemic of oropharyngeal squamous cell carcinoma (OSCC) due to human papillomavirus (HPV) infection and aspects of treatment and prevention. Anticancer Res. 2011;31:1515-9.
5. Matsushita K, Sasagawa T, Miyashita M, et al. Oral and cervical human papillomavirus infection among female sex workers in Japan. Jpn J Infect Dis. 2011;64:34-39.
6. de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. Virology. 2004;324:17-27. https://doi.org/10.1016/j.virol.2004.03.033
7. Buck CB, Cheng N, Thompson CD, et al. Arrangement of L2 within the papillomavirus capsid. J Virol. 2008;82:5190-7. https://doi.org/10.1128/JVI.02726-07
8. Cardoso JC, Calonje E. Cutaneous manifestations of human papillomaviruses: a review. Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat. 2011;20:145-54.
9. Orth G. Host defenses against human papillomaviruses: lessons from epidermodysplasia verruciformis. Curr Top Microbiol Immunol. 2008;321:59-83. https://doi.org/10.1007/978-3-540-75203-5_3
10. Lazarczyk M, Cassonnet P, Pons C, Jacob Y, Favre M. The EVER proteins as a natural barrier against papillomaviruses: a new insight into the pathogenesis of human papillomavirus infections. Microbiol Mol Biol Rev. 2009;73:348-70. https://doi.org/10.1128/MMBR.00033-08
11. Stoler MH. Human papillomaviruses and cervical neoplasia: a model for carcinogenesis. Int J Gynecol Pathol. 2000;19:16-28. https://doi.org/10.1097/00004347-200001000-00004
12. Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P, Franceschi S. Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2005;14:467-75. https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-04-0551
13. Miralles-Guri C, Bruni L, Cubilla AL, et al. Human papillomavirus prevalence and type distribution in penile carcinoma. J Clin Pathol. 2009;62:870-8. https://doi.org/10.1136/jcp.2008.063149
14. Mammas IN, Sourvinos G, Spandidos DA. The paediatric story of human papillomavirus (review) Oncol Lett. 2014;8(2):502-6. https://doi.org/10.3892/ol.2014.2226
15. Syrjänen S. Current concepts on human papillomavirus infections in children. APMIS. 2010;118(6-7):494-509. https://doi.org/10.1111/j.1600-0463.2010.02620.x
16. Stewart JP, Usherwood EJ, Ross A, et al. Lung epithelial cells are a major site of murine gammaherpesvirus persistence. J Exp Med. 1998;187(12):1941-51. https://doi.org/10.1084/jem.187.12.1941
17. Rintala M, Grénman S, Puranen M, Syrjänen S. Natural history of oral papillomavirus infections in spouses: a prospective Finnish HPV Family Study. J Clin Virol. 2006;35(1):89-94. https://doi.org/10.1016/j.jcv.2005.05.012
18. Edwards S, Carne C. Oral sex and the transmission of viral STIs. Sex Transm Infect. 1998;74(1):6-10. https://doi.org/10.1136/sti.74.1.6
19. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans: IARC monographs, volume 100B. A review of human carcinogens. B. Biological agents. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2012. pp. 278-80.
20. Lajer CB, von Buchwald C. The role of human papillomavirus in head and neck cancer. APMIS. 2010;118:510-9. https://doi.org/10.1111/j.1600-0463.2010.02624.x
21. Mishra R. Biomarkers of oral premalignant epithelial lesions for clinical application. Oral Oncol. 2012;48:578-84. https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2012.01.017
22. Amini A, Jasem J, Jones BL, et al. Predictors of overall survival in human papillomavirus-associated oropharyngeal cancer using the National Cancer Data Base. Oral Oncol. 2016;56:1-7. https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2016.02.011
23. Napier SS, Speight PM. Natural history of potentially malignant oral lesions and conditions: an overview of the literature. J Oral Pathol Med. 2008;37:1-10. https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.2007.00579.x
24. Villa A, Villa C, Abati S. Oral cancer and oral erythroplakia: an update and implication for clinicians. Aust Dent J. 2011;56:253-6. https://doi.org/10.1111/j.1834-7819.2011.01337.x
25. Greer RO, Jr, Meyers A, Said SM, Shroyer KR. Is p16(INK4a) protein expression in oral ST lesions a reliable precancerous marker? Int J Oral Maxillofac Surg. 2008;37:840-6. https://doi.org/10.1016/j.ijom.2008.05.015
26. Gillison ML, D'Souza G, Westra W, Sugar E, Xiao W, Begum S, et al. Distinct risk factor profiles for human papillomavirus type 16-positive and human papillomavirus type 16-negative head and neck cancers. J Natl Cancer Inst. 2008;100:407-20. https://doi.org/10.1093/jnci/djn025
27. Heck JE, Berthiller J, Vaccarella S, et al. Sexual behaviours and the risk of head and neck cancers: a pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology (INHANCE) consortium. Int J Epidemiol. 2010;39:166-81. https://doi.org/10.1093/ije/dyp350
28. Fakhry C, Westra WH, Li S, et al. Improved survival of patients with human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma in a prospective clinical trial. J Natl Cancer Inst. 2008;100:261-269. https://doi.org/10.1093/jnci/djn011
29. Dayyani F, Etzel CJ, Liu M, et al. Meta-analysis of the impact of human papillomavirus (HPV) on cancer risk and overall survival in head and neck squamous cell

carcinomas (HNSCC) Head Neck Oncol. 2010;2:15. https://doi.org/10.1186/1758-3284-2-15
30. Bouda M, Gorgoulis VG, Kastrinakis NG, et al. "High risk" HPV types are frequently detected in potentially malignant and malignant oral lesions, but not in normal oral mucosa. Mod Pathol. 2000;13:644-53. https://doi.org/10.1038/modpathol.3880113
31. Kojima A, Maeda H, Sugita Y, Tanaka S, Kameyama Y. Human papillomavirus type 38 infection in oral squamous cell carcinomas. Oral Oncol. 2002;38:591-6. https://doi.org/10.1016/S1368-8375(01)00112-9
32. Kim KS, Park SA, Ko KN, Yi S, Cho YJ. Current status of human papillomavirus vaccines. Clin Exp Vaccine Res. 2014;3:168-75. https://doi.org/10.7774/cevr.2014.3.2.168
33. Snow AN, Laudadio J. Human papillomavirus detection in head and neck squamous cell carcinomas. Adv Anat Pathol. 2010;17:394-403. https://doi.org/10.1097/PAP.0b013e3181f895c1
34. Ishibashi M1, Kishino M, Sato S, et al. The prevalence of human papillomavirus in oral premalignant lesions and squamous cell carcinoma in comparison to cervical lesions used as a positive control. Int J Clin Oncol. 2011;16(6):646-53. https://doi.org/10.1007/s10147-011-0236-0
35. Chaudhary AK, Singh M, Sundaram S, Mehrotra R. Role of human papillomavirus and its detection in potentially malignant and malignant head and neck lesions: Updated review. Head Neck Oncol. 2009;1:22. https://doi.org/10.1186/1758-3284-1-22
36. Feller L, Wood NH, Khammissa RA, Lemmer J. Human papillomavirus-mediated carcinogenesis and HPV-associated oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. Part 2: Human papillomavirus associated oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. Head Face Med. 2010;6:15. https://doi.org/10.1186/1746-160X-6-15
37. Kim SM. Human papilloma virus in oral cancer. J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg. 2016;42(6):327-36. https://doi.org/10.5125/jkaoms.2016.42.6.327
38. Hormia M, Willberg J, Ruokonen H, Syrjänen S. Marginal periodontium as a potential reservoir of human papillomavirus in oral mucosa. J Periodontol. 2005;76:358-63. https://doi.org/10.1902/jop.2005.76.3.358
39. Zeng XT, Luo W, Huang W, et al. Tooth loss and head and neck cancer: a meta-analysis of observational studies. PLoS ONE. 2013;8(11):e79074. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0079074
40. Zeng XT, Deng AP, Li C, et al. Periodontal disease and risk of head and neck cancer: a meta-analysis of observational studies. PLoS ONE. 2013;8(10):e79017. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0079017
41. Tezal M, Scannapieco FA, Wactawski-Wende J, et al. Local inflammation and human papillomavirus status of head and neck cancers. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2012;138(7):669-75. https://doi.org/10.1001/archoto. 2012.873
42. Genden EM, Sambur IM, de Almeida JR, et al. Human papillomavirus and oropharyngeal squamous cell carcinoma: what the clinician should know. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2013;270(2):405-16. https://doi.org/10.1007/s00405-012-2086-4
43. Rosenquist SE. Is oral sex really a dangerous carcinogen? Let's take a closer look. J Sex Med. 2012;9(9):2224-32. https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2012.02684.x
44. Li S, Ni XB, Xu C, et al. Oral sex and risk of oral cancer: a meta-analysis of observational studies. J Evid Based Med. 2015;8(3):126-33. https://doi.org/10.1111/jebm.12159
45. Castle PE, Maza M. Prophylactic HPV vaccination: past, present, and future. Epidemiol Infect. 2016;144:449-68. https://doi.org/10.1017/S0950268815002198
46. zur Hausen H, Gissmann L, Steiner W, Dippold W, Dreger I. Human papilloma viruses and cancer. Bibl Haematol. 1975;(43):569-71.
47. zur Hausen H. Papillomaviruses in the causation of human cancers: a brief historical account. Virology. 2009;384:260-5. https://doi.org/10.1016/j.virol.2008.11.046
48. Syrjänen KJ, Pyrhönen S, Syrjänen SM, Lamberg MA. Immunohistochemical demonstration of human papilloma virus (HPV) antigens in oral squamous cell lesions. Br J Oral Surg. 1983;21:147-53. https://doi.org/10.1016/0007-117X(83)90060-4
49. Cox MF, Scully C, Maitland N. Viruses in the aetiology of oral carcinoma? Examination of the evidence? Br J Oral Maxillofac Surg. 1991;29:381-7. https://doi.org/10.1016/0266-4356(91)90006-Q
50. Murray M. Progress in preventing cervical cancer: updated evidence on vaccination and screening [Internet] Seattle (WA): Outlook 2010;27(2)/Program for Appropriate Technology in Health (PATH); [cited 2016 Aug 27]. Available from:http://www.path.org/publications/files/RH_outlook_27_2.pdf.
51. Recommended adult immunization schedule--United States, 2012 [Internet] Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention; [cited 2016 Aug 27]. Available from:http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6104a9.htm.
52. Majewski S, Jablonska S. Immunology of HPV infection and HPV-associated tumors. Int J Dermatol. 1998;37:81-95. https://doi.org/10.1046/j.1365-4362.1998.00435.x
53. Tindle RW, Frazer IH. Immune response to human papillomaviruses and the prospects for human papillomavirus-specific immunisation. Curr Top Microbiol Immunol. 1994;186:217-53. https://doi.org/10.1007/978-3-642-78487-3_12
54. Arya SC, Agarwal N. Extended coverage of HPV vaccination in middle-aged adults to prevent oropharyngeal cancers. Hum Vaccin Immunother. 2012;8:959. https://doi.org/10.4161/hv.20043
55. Zil-A-Rubab, Baig S, Siddiqui A, Nayeem A, Salman M, Qidwai MA, et al. Human papilloma virus--role in precancerous and cancerous oral lesions of tobacco chewers. J Pak Med Assoc. 2013;63:1295-8.
56. Brotherton JM, Ogilvie GS. Current status of human papillomavirus vaccination. Curr Opin Oncol. 2015;27:399-404. https://doi.org/10.1097/CCO.0000000000000211
57. Brisson M, Laprise JF, Chesson HW, et al. Health and economic impact of switching from a 4-valent to a 9-valent HPV vaccination program in the United States. J Natl Cancer Inst. 2015. https://doi.org/10.1093/jnci/djv282
58. Bazan SB, de Alencar Muniz Chaves A, Aires KA, Cianciarullo AM, Garcea RL, Ho PL. Expression and characterization of HPV-16 L1 capsid protein in Pichia pastoris. Arch Virol. 2009;154:1609-17. https://doi.org/10.1007/s00705-009-0484-8
59. Rybicki EP, Williamson AL, Meyers A, Hitzeroth II. Vaccine farming in Cape Town. Hum Vaccin. 2011;7:339-48. https://doi.org/10.4161/hv.7.3.14263