

Human Papillomavirüs Aşıları

Human Papillomavirus Vaccines: Review

Dr. Aydın KÖŞÜŞ,^a
Dr. Nermin KÖŞÜŞ,^a
Dr. Metin ÇAPAR^b

^aKadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü,
Gözde Hastanesi, MALATYA
^bKadın Hastalıkları ve Doğum AD,
Selçuk Üniversitesi
Meram Tıp Fakültesi, KONYA

Geliş Tarihi/Received: 01.01.2008
Kabul Tarihi/Accepted: 07.02.2008

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Aydın KÖŞÜŞ
Özel Müjde Hastanesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği,
MALATYA
aydinkosus@turkei.net

ÖZET Human Papillomavirus (HPV), servikal kanserin gelişiminde en önemli faktörlerden biridir. Servikal kanserlerin %99,7'sinde, genital siğillerin %90'ında ve anal kanserlerin %70'inde HPV tespit edilmektedir. HPV 16 ve 18 tipleri servikal kanserlerin %70'i ve yüksek gradeli lezyonların %50'sinde rastlanmaktadır. HPV 6 ve 11 tipleri ise genital siğillerin %90'ında ve düşük gradeli lezyonların %10'unda bulunmaktadır. Profilaktik HPV aşıları nötralizan antikor oluşturarak hastalığı engellemektedir. Yapılan çalışmalarda profilaktik HPV aşısının sadece güvenilir değil aynı zamanda iyi tolere edildiği, akut ve persistan HPV enfeksiyonunun ve ona bağlı sitolojik anormalliklerin ve lezyonların engellenmesinde etkili olduğu görülmüştür. Glaxo-Smith-Kline firmasının aşısı (Cervarix) bivalenttir ve HPV 16 ve 18 Viruse Benzer Protein (VLP) L1 içermektedir. Merck firmasının aşısı (Gardasil) kuadriyalandır ve HPV 16, 18, 6 ve 11'in VLP L1 içermektedir. Terapötik HPV aşılarının etkinliği hücrel immünyete bağlıdır. Terapötik aşılar gelecekte HPV 'ye bağlı hastalıklarda cerrahi tedaviye iyi bir alternatif olabilir. Bu aşılar lokalizasyona bağlı olmaksızın bütün HPV lezyonlarını tedavi edecek ve reküransi engelleyecektir. Düşük gradeli servikal lezyonlarda terapötik aşıların etkinliği daha fazladır. Yüksek gradeli servikal hastalıklarda ve invaziv kanserde aşının etkinliği azalmaktadır. Terapötik aşılar üzerinde çalışmalar halen devam etmektedir. Profilaktik aşıların HPV enfeksiyonu gelişmesine engel olarak, serviks kanseri insidansını azaltacağı ve böylece maliyeti çok yüksek olan serviks kanseri ya da HPV tarama programlarına da gerek kalmayacağına inanılmaktadır. HPV aşısı ile ilgili araştırmaların sonuçları gelecekte serviks kanserinin ortadan kaldırılması için umut vericidir.

Anahtar Kelimeler: Papillomavirüs aşıları; servikal kanser

ABSTRACT Human Papillomavirus (HPV) is the most important factor that causes cervical cancer. HPV is present in 99.7% of cervical cancers, 90% of genital warts and 70% of anal cancers. HPV 16 and 18 are responsible for 70% of cervical cancers and 50% of high grade lesions. HPV 6 and 11 are involved in 90% of genital warts and approximately 10% of low grade cervical abnormalities. Prophylactic HPV vaccines produce neutralising antibodies and prevent infection. Clinical trials indicate that vaccine is not only safe but at the same time tolerable and effective against acute and persistent HPV infections and cytologic abnormalities. Vaccine produced by Glaxo-Smith-Kline (Cervarix) is bivalent and contains HPV 16,18 VLP L1 protein. The licensed quadrivalent vaccine produced by Merck (Gardasil) contains HPV 16,18,11,6 VLP L1 protein. Effect of therapeutic vaccines depend on cell-mediated immunity. This vaccine offers an alternative treatment strategy to surgical treatment of HPV related diseases. It can target all HPV-associated lesions regardless of location and prevent recurrence. Therapeutic vaccines are more effective in treatment of low-grade cervical disease. Their effectiveness are decreased in high-grade cervical disease and invasive cancer. Studies on therapeutic vaccines are still continued. It is believed that HPV vaccines will decrease cervical cancer incidence by preventing HPV infections. HPV or cervical cancer screening programmes which have high economic burden would not be necessary any more. Results of studies about HPV vaccines are hopeful for eradication of cervical cancer in future.

Key Words: Papillomavirus vaccines; uterine cervical neoplasms

HPV VE SERVİKAL KANSER

Human Papillomavirüs (HPV) zarfsız, çift sarmallı DNA virüsüdür. HPV ile enfekte bir kişi ile temas sonucu bulaşma oranları %50'nin üzerindedir.¹ En yüksek prevalans seksüel olarak aktif olan 25 yaş ve altındaki kadınlarda tespit edilmiştir. Otuz yaş öncesi HPV enfeksiyonu prevalansı yaklaşık olarak %30 iken, 30-50 yaş arasında %10'a ve 50 yaş sonrası %5'e düşmektedir.² Seksüel olarak aktif kadın ve erkeklerin %80'i hayatlarının bir döneminde HPV enfeksiyonuna maruz kalmışlardır.³ Tedavi olmadığı takdirde, HPV'ye maruz kalan her 5 kadından 1'inde serviks kanseri geliştiği hesaplanmıştır.³

HPV, servikal kanserin gelişiminde en önemli faktörlerden biridir. Her yıl tüm dünyada 288.000 kadın serviks kanseri nedeniyle ölmekte ve gelişmekte olan ülkelerde 510.000 kişi serviks kanserine yakalanmaktadır. A.B.D.'de 2007 yılında 11.000 yeni serviks kanseri vakası tespit edildiği ve 3700 hastanın serviks kanseri nedeniyle öleceği tahmin edilmektedir.⁴

Servikal kanserlerin %99,7'sinde, genital siğillerin %90'ında ve anal kanserlerin %70'inde HPV saptanmaktadır.^{5,6} Yüzün üzerinde HPV tipi vardır. Bunlardan 40 tanesi anogenital tip olup genel olarak iki grupta incelenir.⁷

■ HPV 6, 11, 42 ve 44 anogenital siğillere (kondiloma aküminata) neden olurlar ve malign anogenital hastalıklarda saptanmaları oldukça ender görülen bir durumdur. Düşük riskli, non-onkojen tipler olarak anılırlar. Özellikle HPV 6 ve 11 tipleri genital siğillerin %90'ında ve düşük gradeli lezyonların %10'unda bulunmaktadır.^{6,8}

■ HPV 16, 18, 31, 33, 35, 45, 51, 52, 58, 59 ve 68 onkojenik ya da yüksek riskli HPV tipleri olarak kabul edilirler ve anogenital kanserlerle bağlantılı oldukları gösterilmiştir. Kadında serviks, vulva ve anüs; erkekte penis ve anüs kanserlerine yol açmaktadırlar. Özellikle HPV 16, 18, 31 ve 45 tipleri daha sık görülmektedir. HPV 16 ve 18 servikal kanserlerin %70'i ve yüksek gradeli lezyonların %50'sinde, HPV 31 ve HPV 45 ise

serviks kanserlerinin %10'unda tespit edilmektedir.⁹⁻¹¹

HPV enfeksiyonuna maruz kalan kadınların çoğunda enfeksiyon spontan olarak düzelir. Ancak kadınların %3-10'unda yüksek riskli HPV persistansı görülür. Pap smearde görülen düşük gradeli skuamöz epitelyal lezyonlar (SIL) genelde akut HPV enfeksiyonunu işaret eder. Düşük gradeli HPV enfeksiyonu genelde genç kadınlarda görülür. Yüksek gradeli skuamöz intraepitelyal lezyonlar ise viral persistansı gösterir ve tedavi gerektirir. Bu lezyonların invaziv skuamöz karsinoma dönüşümü yıllar alır.

Serviks kanseri ile HPV enfeksiyonu arasında çok kuvvetli bir ilişkinin olması ve bunda immüno-lojik çeşitli mekanizmaların da etkili oluşu, araştırmacıları HPV enfeksiyonuna karşı aşı geliştirmeye yönlendirmiştir. Aşının HPV enfeksiyonu gelişmesine engel olarak, serviks kanseri insidansını azaltacağına ve böylece maliyeti çok yüksek olan serviks kanseri ya da HPV tarama programlarına da gerek kalmayacağına inanılmaktadır.

PROFİLAKTİK HPV AŞILARI

İlk kez 1991'de Zhou ve ark.nın¹² HPV 16 L1 kapsid proteinini göstermesiyle aşı alanında ilk adım atılmış oldu. Bu proteinden rekombinant sistemle virion denen virüse benzer partiküller (VLP) üretildi. HPV aşıları daha çok, majör kapsül proteini L1 veya L1+L2 proteinlerini içermekte ve VLP (virus-like particles) şeklinde hazırlanmaktadır. VLP'ler baculovirus'la enfekte böcek hücreleri ya da maya hücreleri ile üretilmektedir. Bu partiküller oldukça antijenik olup, bunların parenteral enjeksiyonu yüksek titrede nötralizan antikor oluşumunu sağlamaktadır.^{13,14}

VLP ile aşılama, deneysel inokulasyona karşı immünite sağlamaktadır. Ancak HPV'nin seksüel geçişini engellemek için mukozal yüzeylerde etkili olacak nötralizan antikorlara da ihtiyaç vardır. Parenteral aşılama sonrasında serum nötralizan Ig G antikorları transudasyonla genital yola geçebilir ve menstürel siklus boyunca immüniteyi sağlayabilir. Nötralizan antikorlar plazmadan genital yola transudasyonla geçebileceği gibi, lokal plazma hü-

releri tarafından da sentezlenebilir. Yeni klinik çalışmalarında HPV-16 VLP ile intramüsküler aşılama yapıldığında servikal sekresyonlarda yüksek titrede antikor oluşturduğu görülmüştür.¹⁵

Yeni çalışmalarda farelerde, nazal olarak VLP'nin verilmesiyle serumda IgG ve mukozada IgA antikorlarının yeterli düzeyde olduğu görülmüştür.¹⁶ Yine VLP'nin farelerde oral verilmesi sonucu antikor gelişimini uyardığı, HPV VLP'nin gastrointestinal sistemde stabil kaldığı gösterilmiştir. Yakın zamanda yapılan başka bir çalışmada HPV-16 L1 proteini bütün bitkisine transgenik olarak verildiğinde doğal VLP proteinine benzer şekilde eksprese olduğu görülmüş ve bu transgenik bitkilerin aşılama kullanılabileceği düşünülmüştür.¹⁷ Bu çalışmalar gelecekte oral yoldan da büyük popülasyonların aşılanabileceğini göstermesi açısından önemlidir.

Günümüze değin, Merck firması tarafından ilki monovalan (faz 2) ve devamında tetravalan (faz 3) ve Glaxo-Smith-Kline firması tarafından bivalan (faz 2) olmak üzere üç randomize VLP profilaktik aşı çalışması tamamlanmıştır. Yapılan çalışmalarda HPV aşısının sadece güvenilir değil aynı zamanda iyi tolere edilen, akut ve persistan HPV enfeksiyonunun ve ona bağlı sitolojik anormalliklerin ve lezyonların engellenmesinde etkili olduğu görülmüştür.¹⁸⁻²⁰

Glaxo-Smith-Kline firmasının aşısı (Cervarix) bivalandır ve HPV 16 ve 18 VLP L1 içermektedir. Özellikle servikal intraepitelial lezyon ve serviks kanseri gelişimini önlemek amaçlanmıştır. Merck firmasının aşısı (Gardasil) kuadriyalandır ve HPV 16, 18, 6 ve 11'in VLP L1 içermektedir. SIL ve serviks kanserinin önlenmesinden başka, özellikle genç kadınlarda eksternal genital bölgede sıklıkla izlenen kondiloma aküminatum lezyonlarının da önlenmesi amaçlanmıştır.²¹

AŞININ İMMÜNOJENİTESİ

HPV aşısı oldukça immünojeniktir. 3. dozdan 1 ay sonra aşılananların %99.5'i aşının içerdiği HPV tiplerine karşı seropozitif olmaktadır. Aşı sonrası oluşan antikor titreleri doğal bağışıklık olanlardan daha yüksektir. Antikor cevabının uzun süreli olduğu ve hafızaya alınmış immün cevap oluşturduğu düşünülmektedir.

ETKİNLİK

HPV enfeksiyonundan serviks kanserine kadar olan sürecin uzun olması, grade 2-3 servikal intraepitelial neoplazi (CIN) tedavisinin serviks kanseri riskini ve mortalitesini azalttığına pek çok çalışmayla kanıtlanması, aşının gelecekteki önemini göstermektedir. Pek çok randomize plasebo kontrollü çalışmada HPV 16²²⁻²⁴ 16 ve 18,^{20,25} 6,11,16,18¹⁰ profilaktik aşılarının HPV 16 ve 18'e bağlı persistan enfeksiyonu ve CIN 2/3'ü engellediği saptanmıştır. Bu çalışmalarda 4-5 yıl takip boyunca HPV tip spesifik enfeksiyonların ve CIN 2/3 'ün engellendiği görülmüştür. Kuadriyalan aşı aynı zamanda HPV 6, 11, 16, 18'e bağlı gelişen genital siğillere, vulvar ve vajinal neoplaziye karşı koruma sağlar.^{26,27} Pap testi normal olan ve çalışmaya alındıktan sonraki 90 gün içinde 14 karsinojenik HPV tipinden herhangi biriyle enfekte olmayanlarda bivalan aşı HPV 16/18'e bağlı sitolojik anormallikleri %93 azaltmıştır.

Kuadriyalan aşı ile yapılan faz 3 çalışmalarında şu önemli sonuçlar elde edilmiştir. 15-26 yaşları arasında aşılama programını tamamlayan, protokolü ihlal etmeyen ve aşılama öncesinde virolojik olarak HPV enfeksiyonu bulgusu olmayan kadınlarda aşının HPV 16, 18'e bağlı CIN 2/3 ve adenokarsinoma in situyu engellemede etkinliği %100 bulunmuştur. Plasebo vakalarının 15'inde CIN 3 görülmüştür.²⁸

Yine 16-23 yaş arası, daha önce HPV ile enfekte olmamış kadınlarda kuadriyalan aşının 3 doz uygulanmasının HPV 6/11/16/18'e bağlı genital siğil veya vulvar-vajinal intraepitelial neoplazinin (VIN)engellenmesinde etkinliği %100 bulunmuştur. Yine HPV'ye bağlı servikal lezyonları %100 oranında önlemiştir.²⁸

Ayrıca kuadriyalan aşığı en az bir doz alan ve HPV serolojik statusüne bakılmaksızın çalışmaya alınan kadınlarda aşının etkinliği araştırılmıştır. Hastalar son dozdan sonra 1,5 yıl takip edilmişlerdir. Bu hastalarda HPV 16/18'e bağlı CIN 2/3 ve adenokarsinoma in situ (AIS) insidansında %39, HPV 6/11/16/18'e bağlı CIN 2/3 ve AIS'de %46, HPV 16/18'e bağlı VIN 2/3 ve VaIN 2/3'te %69, HPV 6/11/16/18'e bağlı genital siğillerde %69 azalma saptanmıştır. Aşılama sonrasında CIN, VIN, VaIN ve genital siğil gelişen hastaların büyük bir kısmında enfeksiyonun aşılama öncesinde de var olduğu gö-

rülmüştür.²⁸ Bivalan aşı ile 15-25 yaş arası kadınlara 3 doz aşı programı uygulanarak hastalar 4.5 yıl takip edilmiş, aşının HPV 16/18'e bağlı CIN 'yi engellemedeki etkinliği %100 olarak bulunmuştur. Plasebo vakalarının 5'inde CIN 2, 3'ünde ise CIN 1 ortaya çıkmıştır.²⁵

Aşının etkinliğine, tarama sıklığına, taramanın başlama yaşına bağlı olarak serviks kanseri riskinde %67-99 arasında değişen azalma görülmektedir. Persistan HPV enfeksiyonu ve servikal displaziyi önlemedeki etkinlikleri %100 olarak bulunmuştur.²⁹ Aşının en az %70 etkili olduğu, aşılamanın 12 yaşında başladığı, sitolojik taramanın da 25 yaşından itibaren 3 yılda bir tekrarlanması durumunda serviks kanseri insidansında %92 azalma sağlanacağı düşünülmektedir.

GÜVENİLİRLİK

Hem kuadriyalan aşıda hem de bivalan aşıda klinik çalışmalar esnasında görülen belirgin bir yan etki olmamıştır. Enjeksiyon bölgesinde eritem, ağrı ve şişlik en fazla görülen lokal yan etkilerdendir. En sık görülen sistemik yan etkiler ise ateş, baş ağrısı ve bulantıdır. Beş hastada (%1,8) aşıya bağlı ciddi reaksiyon bildirilmiştir. Bir vakada bronkospazm, bir vakada gastroenterit, bir vakada hipertansiyon ve ciddi baş ağrısı, bir vakada enjeksiyon bölgesinde eklem hareketini kısıtlayan ağrı ve bir vakada vajinal kanama ortaya çıkmıştır. Vakaların sadece %0.2'si yan etkiler nedeniyle tedaviyi bırakmışlardır.¹⁰

Yapılan bir çalışmada aşılamanın yapılacağı günde kanda beta hCG bakılarak gebelik tespit edilen hastalara aşı uygulanmamış, ancak aşılanan kadınların bazıları birkaç hafta veya ay içinde gebe kalmışlardır. Kuadriyalan aşı alanların %10.7'si, plasebo alanların %12.6'sı hamile kalmış, gebelik sonuçları aşının yapıldığı zaman ile gebeliğin başlangıcı arasındaki süreye göre değerlendirilmiştir. Gebe kalan aşı alan hastaların %62'si, plasebo alanların %60'ı canlı doğumla sonuçlanmıştır. Kuadriyalan aşı alan 56 kadın, plasebo alan 58 kadın enjeksiyondan sonraki 30 gün içinde, 512 kuadriyalan aşı ve 509 plasebo grubundan kadın ise enjeksiyondan 1 ay sonrasındaki dönemde gebe kalmıştır. Spontan gebelik kaybı her iki grupta da %26.1 bulunmuştur. Aşılardan sonraki ilk bir ayda gebe kalan olguların beşinin bebeğin-

de konjenital anomali görülürken plasebo grubunda herhangi bir anomaliye rastlanmamıştır. Görülen anomaliler arasında bir benzerlik tespit edilmemiştir. Bir bebekte pilor stenozu ve ankiloglossi, bir bebekte konjenital megakolon, bir bebekte hidronefroz, bir bebekte kalça displazisi ve bir bebekte club foot görülmüştür. Aşılardan 30 gün sonra gebelik oluşarlarda ise vaka grubunda 10, plasebo grubunda 16 konjenital anomali saptanmıştır.²⁸

Aşının güvenilirliğinin ve nadir görülen yan etkilerinin tespit edilmesi önemlidir. Çünkü HPV aşısı daha çok gebelik potansiyeli olan genç kız ve kadın popülasyonuna uygulanacaktır. Bundan dolayı daha fazla çalışmalara ihtiyaç vardır. HPV aşısının gençlerde diğer aşılarla birlikte kullanımı hakkında da yeterli bilgi bulunmamaktadır.

KORUMA SÜRESİ

Aşıya bağlı immünitinin süresi konusunda yeterli bilgi henüz bulunmamaktadır. Doğal olarak meydana gelen HPV enfeksiyonlarında pek çok kadın HPV'ye karşı antikor üretmemektedir. Mesela daha önce HPV 16 ile enfekte olan kadınların günümüzdeki serolojik testlerinde sadece %54-60'ında tip spesifik antikorlar tespit edilmiştir.³⁰ Bu nedenle serolojik olarak HPV aşısına bağlı antikor titrelerinin ölçümü aşının etkinliğinin süresini göstermez. Bununla beraber Villa ve ark. ile Harper ve ark., yaptıkları çalışmalarda HPV aşılarının 5 yıla kadar koruyuculuk süresi olduğunu rapor etmişlerdir.^{20,31} Ancak şu anki HPV aşıları tüm karsinogenik HPV tiplerine karşı etkili değildir. Rapel gerekip gerekmediği, ne zaman gerektiği henüz net bilinmemektedir. Bunun için daha uzun süre takibe ihtiyaç vardır.

AŞILANMA YAŞI

Aşılama yaşının belirlenmesinde 3 önemli faktör vardır: Aşının koruyuculuk süresi, optimal etkinin elde edildiği yaş, dağıtım açısından uygun planın yapılması. Olguların hastalıkla karşılaştıkları yaştan önce aşılama önemli. Yapılan çalışmalarda en küçük yaş 9 idi. Yalnız bu çalışmalar aşının güvenilirliği ve immünojenitesi ile ilgiliydi. Aşının etkinliğinin araştırıldığı kuadriyalan aşı çalışmalarında en düşük yaş 16 ve bivalan aşıda 15 idi. Aşı profilaktik olduğundan aşılama kişinin daha önce enfekte olmaması yani daha önce seksüel aktivite-

nin olmaması gereklidir. ABD’de kadınların %24’ü 15 yaşından itibaren, %40’ı 16 yaşından ve %70’i 18 yaşından itibaren seksüel olarak aktiftir.³² Yine 13-21 yaş arası adölesan ve genç kadınları içeren bir çalışmada %70’inin seksüel aktiviteye başladığı sonraki 5-7 yıl içinde HPV ile enfekte olduğu görülmüştür.³⁶ Öte yandan HPV enfeksiyonunun çok kısa süreli ve asemptomatik olması nedeniyle epidemiyolojik çalışmalarda insidansın gerçek enfeksiyon insidansından çok daha düşük olduğu tahmin edilmektedir. Bu nedenle optimal etkinliğin sağlanması için aşının seksüel aktivite başlamadan hemen önce veya sonrasında yapılması gerekmektedir.

HPV’ye bağlı servikal hastalıklar kadınlarda görülen en önemli sağlık sorunlarından. Seksüel olarak aktif olan kadınların pek çoğu HPV 16 ve/veya HPV 18 ile karşılaşmış olduğundan bunlarda aşının etkinliği azalmaktadır. Karsinojenik ve karsinojenik olmayan HPV tipleriyle karşılaşma riski partner sayısının artmasıyla birlikte artmaktadır. Yapılan bir çalışmada 19 yaş üzeri kadınların %50’sinde 4 veya daha fazla partnerin olduğu görülmüştür.³⁴

Bu nedenle 19 yaş üzeri kadınların aşılmasının faydası tartışmalıdır. Ama 19 yaşın üzerinde olup henüz cinsel ilişkisi olmamış kadınlarda aşı etkilidir. Kuadriyalan aşı çalışmasına katılan 16-26 yaşları arasındaki kadınların sadece %25’inde daha önce 4 partnerin olduğu, ortalama partner sayısının 2 olduğu anlaşılmıştır.²⁸

HPV aşısının 19-26 yaş grubuna uygulanması konusunda yeterli veri henüz yoktur. Kuadriyalan aşının klinik çalışmalarında daha önce HPV seropozitif veya PCR pozitif olanlarda aşının hastalıktan korumadığı bulunmuştur. HPV, seksüel aktif popülasyonda daha sık görüldüğünden ve 19-26 yaş grubunda ortalama seksüel partner sayısı 3-4 olduğundan bu yaş grubunda aşının faydası tartışmalıdır.^{34,35}

Aşı denemelerinde daha önce HPV’ye maruz kalanlarda aşının etkinliği azalmakla birlikte güvenilirliği iyi bulunmuştur. Aşılama öncesi HPV testi önerilmemektedir. Çünkü geçirilmiş enfeksiyonu gösteren iyi bir metod yoktur. Şu andaki klinik

testler sadece o dönemdeki viral dökülmeyi göstermektedir.

ERKEKLERİN AŞILANMASI

Kuadriyalan aşı ile yapılan çalışmalarda 9-15 yaş arası erkek çocuklar da değerlendirilmektedir. Erkeklerde etkinliği gösterilirse, aşılama gelecekte anogenital siğillerin engellenmesinde, indirekt olarak kadınlarda ve onların erkek partnerlerinde anogenital siğillerin ve neoplazilerin engellenmesinde, anal, oral, penil, baş-boyun kanserlerinin engellenmesinde ve çocuklarda juvenil respiratuvar papillomatozisin önlenmesinde kullanılabilir. Erkeklerin aşılmasının sadece kadınların aşılmasına göre servikal hastalıkları önlemedeki etkinliği sınırlıdır. Oysaki aşılama sadece kadınlara yapılırsa ve büyük çoğunluğu da kapsarsa erkekleri de koruyacaktır.³⁶⁻³⁸

GEBELERİN AŞILANMASI

HPV aşılarının gebelikte kullanımıyla ilgili herhangi bir veri yoktur. Aşı dozlarından önce gebelik testi yapıp gebelik tespit edilirse aşılama gebelik sonuna bırakılmalıdır. Bununla birlikte aşılama grubta, gebelik oluşan hastalar takip edildiğinde spontan abortus oranlarında normal gebelere göre artma saptanmamıştır.³⁹

Yine fetal anomali görülme sıklığı farklı bulunmamıştır. Kuadriyalan HPV aşısı ile ratlar kullanılarak yapılan çalışmalarda fetus üzerine herhangi bir zarar olmadığı görüldüğünden risk sınıflamasında B grubundadır.

LAKTASYONDA AŞILAMA

Yapılan klinik çalışmalarda aşılama ve emziren annelerin çocuklarında %3,4 oranında yan etki görülmüştür. Bunlar solunum yolu enfeksiyonları ve gastroenterit olup, bunların aşıyla ilgili olmadığı düşünülmüştür.⁴⁰

HPV’NİN EKONOMİK BOYUTU

ABD’de her yıl anogenital siğillerin ve servikal HPV ile ilgili hastalıkların tedavisi için milyarlarca dolar harcanmaktadır. Yıllık yaklaşık 200 milyon dolar genital siğillerin tedavisinde, 300-400

milyon dolar invaziv serviks kanserinin tedavisinde ve serviks kanseri tarama testlerinde kullanılmaktadır.^{41,42} Eğer HPV ile ilgili diğer hastalıklar da göz önüne alınırsa (anal kanser, vajinal kanser, vb) maliyet daha da artmaktadır.

KONTRENDİKASYONLARI

HPV aşılı minör akut hastalıklarda (diyare, hafif üst solunum yolu enfeksiyonu, vb) kullanılabilir. Ancak akut hastalığı ağır seyredenlerde aşılanma hastanın durumu düzeline kadar ertelenmelidir.⁴³ Kuadrivalan HPV aşısı, aşı içeriğindeki herhangi bir şeye allerjisi olana veya maya allerjisi olana kontrendikedir. Yapılan çalışmalarda rekombinant maya hücrelerinden elde edilen aşılarında anafilaktik reaksiyon riski minimaldir.⁴⁴ Aşı sonrası senkop özellikle gençlerde daha sık olmak üzere görülebilmektedir. Bu nedenle aşılanma sonrası en az 15 dk. hastanın gözlemde tutulması önerilmektedir.⁴³

DOZ VE UYGULAMA

HPV aşısı 0,5 ml.lik üç doz şeklinde intramusküler yolla uygulanır. İkinci doz kuadrivalan aşıda ilk dozdan 2 ay sonra, bivalan aşıda 1 ay sonra, 3. doz her ikisinde de 6 ay sonra yapılır.

TERAPÖTİK HPV AŞILARI

Profilaktik aşıların serviks kanseri insidansı üzerindeki etkisini hemen görmek mümkün değildir. Çünkü serviks kanseri gelişmesi HPV enfeksiyonundan yaklaşık 20 yıl sonra olmaktadır.⁴⁵ Ama terapötik aşıların HPV ile enfekte olmuş kadınlarda kullanılması serviks kanseri insidansını azaltacaktır. Terapötik HPV aşısı düşük gradeli hastalığın ilerlemesine engel olmalı, mevcut lezyonların gerilemesini sağlamalı, metastatik kanserin yayılımını durdurmalı ve tedavi sonrası serviks kanserinin nüksünü engellemelidir.⁴⁵

Terapötik aşıların etkili olabilmesi için hücrel immüniteyi uyarması gerekmektedir. Çünkü antikolar virüs hücre içine girdikten sonra virüse ulaşamazlar ve onu elimine edemezler.^{46,47}

Terapötik aşılar prekanseröz lezyonlar için diğer tedavi seçeneklerine göre daha az invazivdir. Şu anki HPV 'ye bağlı hastalıklarda tedaviler daha çok ablasyon veya eksizyon olup primer hastalığı tedavi etmemektedir. Eğer hastalık lokalize değilse bu tedaviler ciddi morbiditeye yol açmakta ve nüks oranları yüksek olmaktadır. Ablasyon eğer hastalık lokalize ise (örneğin CIN gibi) etkili olmaktadır ancak rekürens ihtimali devam etmektedir.^{48,49} Konvansiyonel eksizyonel tedaviler (konizasyon veya LEEP gibi) kadın fertilitatesini etkilemekte ve bazen ciddi komplikasyonlara neden olabilmektedir.⁵⁰ İmmünoterapi bu nedenle iyi bir alternatif olup HPV'nin hem görünen hem mikroskopik lezyonlarında etkili olacak, lokalizasyona bağlı olmaksızın bütün HPV lezyonlarını tedavi edecek ve rekürensi engelleyecektir.^{48,49}

Düşük gradeli servikal lezyonlar homojen olup, genetik olarak stabildir. Bu özellik terapötik aşıların etkinliğinin artmasını ve rekürensini önlenmesini sağlayacaktır.^{49,51} Yüksek gradeli servikal hastalıklarda ve invaziv kanserde terapötik aşının etkinliği azalmaktadır. Yüksek gradeli hastalıklar hem heterojen hem de genetik olarak anstabil olduğundan HPV gen ekspresyonu aynı hastada bile değişebilmektedir. Bu nedenle aşının etkinliği hiç cevap alınamamasından, tam tedaviye kadar değişebilmektedir.⁴⁹ HSIL ve malign hastalıklarda immünoterapi ancak konvansiyonel tedaviye yardımcı olarak kullanılabilir. Aşının tümörün tedavisindeki etkinliği sınırlıdır. Ancak aşının ileri evre kanser hastalarında denendiği, bunlarda da immün sistemin baskılanmasına bağlı yeterince immün yanıt alınmadığı da düşünülmektedir.⁵⁰

Profilaktik aşılar nötralizan antikor oluşturarak hastalığı engellemektedir. Terapötik aşıların etkinliği ise hücrel immüniteye bağlıdır.^{48,52,53} Terapötik aşılarında profilaktik aşılar göre farklı HPV proteinleri hedef olarak kullanılmaktadır. HPV hücre içine girdikten sonra kapsid proteinleri L1 ve L2 artık eksprese edilmemektedir. Hastalığın geç döneminde E6 ve E7 proteinleri sentezlenmektedir. Bu iki onkoprotein tümör suppressör geni p53 ve pRB'ye bağlanarak HPV ile enfekte olan hücrelerde malign transformasyona yol

açmaktadır. Terapötik aşılarla E6 ve E7 proteinlerine karşı hücrel immünite aktive edilmektedir.⁵⁴

Çeşitli tipte terapötik aşılar mevcuttur:

- Viral vektör (adenovirus, adeno-associated virus ve alfavirus) aşıları^{55,56}
- Bakteriyel vektör (*Listeria*, *Salmonella* ve BCG) aşıları.^{57,58}
- Peptid/protein aşılar^{60,61}

- Nükleik asid (DNA ve RNA) aşıları⁶²
- Hücrel (dendritik hücre ve tümör hücre kaynaklı) aşılar^{63,64} tanımlanmıştır.

Her geçen gün daha yeni ve özellikli aşılar üzerinde çalışmalar devam etmektedir. Profilaktik aşılarla ilgili çok ciddi gelişmeler sağlanmakla birlikte aşılama ile ilgili hala pek çok sorun bulunmaktadır. Aşı konusundaki araştırmaların sonuçları gelecekte serviks kanserinin ortadan kaldırılması için umut vericidir.

KAYNAKLAR

1. Breitburd F, Kirnbauer R, Hubbert NL, Nonnenmacher B, Trin-Dinh-Desmarquet C, et al. Immunization with viruslike particles from cottontail rabbit papillomavirus (CRPV) can protect against experimental CRPV infection. *J Virol* 1995;69:3959-63.
2. Schiffman M, Kjaer SK. Chapter 2: Natural history of anogenital human papillomavirus infection and neoplasia. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003;31:14-9.
3. Koutsky L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Am J Med* 1997;102:3-8.
4. Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, Lawson HW, Chesson H, Unger ER, et al. Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2007;56:1-24.
5. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999;189:12-9.
6. Rouzier R, Uzan C, Collinet P. HPV vaccination: principles, results and future perspectives. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2007;36:13-8.
7. Chellappan S, Kraus VB, Kroger B, Munger K, Howley PM, Phelps WC, et al. Adenovirus E1A, simian virus 40 tumor antigen, and human papillomavirus E7 protein share the capacity to disrupt the interaction between transcription factor E2F and the retinoblastoma gene product. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992;89:4549-53.
8. Clifford GM, Rana RK, Franceschi S, Smith JS, Gough G, Pimenta JM. Human papillomavirus genotype distribution in low-grade cervical lesions: comparison by geographic region and with cervical cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:1157-64.
9. Hampl M. Prevention of human papilloma virus-induced preneoplasia and cancer by prophylactic HPV vaccines. *Minerva Med* 2007;98:121-30.
10. Gissmann L, Müller M. Development of prophylactic HPV vaccines. *Coll Antropol* 2007;31(Suppl 2):113-5.
11. Huh WK, Kendrick JE, Alvarez RD. New advances in vaccine technology and improved cervical cancer prevention. *Obstet Gynecol* 2007;109:1187-92.
12. Zhou J, Sun XY, Stenzel DJ, Frazer IH. Expression of vaccinia recombinant HPV 16 L1 and L2 ORF proteins in epithelial cells is sufficient for assembly of HPV virion-like particles. *Virology* 1991;185:251-7.
13. Stanley M. Prophylactic HPV vaccines. *J Clin Pathol* 2007;60:961-5.
14. Bryan JT. Developing an HPV vaccine to prevent cervical cancer and genital warts. *Vaccine* 2007;25:3001-6.
15. Nardelli-Haeffliger D, Wirthner D, Schiller JT, Lowy DR, Hildesheim A, Ponci F, et al. Specific antibody levels at the cervix during the menstrual cycle of women vaccinated with human papillomavirus 16 virus-like particles. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1128-37.
16. Nardelli-Haeffliger D, Roden RB, Benyacoub J, Sahli R, Kraehenbuhl JP, Schiller JT, et al. Human papillomavirus type 16 virus-like particles expressed in attenuated *Salmonella typhimurium* elicit mucosal and systemic neutralizing antibodies in mice. *Infect Immun* 1997;65:3328-36.
17. Liu HL, Li WS, Lei T, Zheng J, Zhang Z, Yan XF, Wang ZZ, Wang YL, Si LS. Expression of human papillomavirus type 16 L1 protein in transgenic tobacco plants. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)* 2005;37:153-8.
18. Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, Brown DR, Barr E, Alvarez FB, et al. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med* 2002;347:1645-51.
19. Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Ault KA, Giuliano AR, et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol* 2005;6:271-8.
20. Harper DM, Franco EL, Wheeler C, Ferris DG, Jenkins D, Schuid A, et al. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:1757-65.
21. Ames A, Gravitt P. Human papillomavirus vaccine update. *Curr Infect Dis Rep* 2007;9:151-8.
22. Mao C, Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, Brown DR, Wiley DJ, et al. Efficacy of human papillomavirus-16 vaccine to prevent cervical intraepithelial neoplasia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2006;107:18-27.
23. Emeny RT, Wheeler CM, Jansen KU, Hunt WC, Fu TM, Smith JF, et al. Priming of human papillomavirus type 11-specific humoral and cellular immune responses in college-aged women with a virus-like particle vaccine. *J Virol* 2002;76:7832-42.
24. Kadish AS, Einstein MH. Vaccine strategies for human papillomavirus-associated cancers. *Curr Opin Oncol* 2005;17:456-61.
25. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Moscicki AB, Romanowski B, Roteli-Martins CM, et al. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet* 2006;367:1247-55.

26. Joura EA, Leodolter S, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Koutsky LA, et al. Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like-particle vaccine against high-grade vulval and vaginal lesions: a combined analysis of three randomised clinical trials. *Lancet* 2007;369:1693-702.
27. Reisinger KS, Block SL, Lazcano-Ponce E, Samakoses R, Esser MT, Erick J, et al. Safety and persistent immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus types 6, 11, 16, 18 L1 virus-like particle vaccine in preadolescents and adolescents: a randomized controlled trial. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:201-9.
28. Saslow D, Castle PE, Cox JT, Davey DD, Einstein MH, Ferris DG, et al. American Cancer Society Guideline for human papillomavirus (HPV) vaccine use to prevent cervical cancer and its precursors. *CA Cancer J Clin* 2007;57:7-28.
29. Monk BJ, Mahdavi A. Human papillomavirus vaccine: a new chance to prevent cervical cancer. *Recent Results Cancer Res* 2007;174:81-90.
30. Ho GY, Studentsov YY, Bierman R, Burk RD. Natural history of human papillomavirus type 16 virus-like particle antibodies in young women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13:110-6.
31. Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Paavonen J, Iversen OE, et al. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. *Br J Cancer* 2006;95:1459-66.
32. Abma JC, Martinez GM, Mosher WD, Dawson BS. Teenagers in the United States: sexual activity, contraceptive use, and childbearing, 2002. *Vital Health Stat* 23. 2004;24:1-48.
33. Moscicki AB, Hills N, Shiboski S, Powell K, Jay N, Hanson E, et al. Risks for incident human papillomavirus infection and low-grade squamous intraepithelial lesion development in young females. *JAMA* 2001;285:2995-3002.
34. Mosher WD, Chandra A, Jones J. Sexual behavior and selected health measures: men and women 15-44 years of age, United States, 2002. *Adv Data* 2005;362:1-55.
35. Santelli JS, Brener ND, Lowry R, Bhatt A, Zabin LS. Multiple sexual partners among U.S. adolescents and young adults. *Fam Plann Perspect* 1998;30:271-5.
36. Barnabas RV, Laukkanen P, Koskela P, Kontula O, Lehtinen M, Garnett GP. Epidemiology of HPV 16 and cervical cancer in Finland and the potential impact of vaccination: mathematical modelling analyses. *PLoS Med* 2006;3:138.
37. Sanders GD, Taira AV. Cost-effectiveness of a potential vaccine for human papillomavirus. *Emerg Infect Dis* 2003;9:37-48.
38. Garnett GP. Role of herd immunity in determining the effect of vaccines against sexually transmitted disease. *J Infect Dis* 2005;191 (Suppl 1):97-106.
39. Polednak AP. Later-stage cancer in relation to medically underserved areas in Connecticut. *J Health Care Poor Underserved* 2000;11:301-9.
40. National Advisory Committee on Immunization (NACI). Statement on the recommended use of pentavalent human-bovine reassortant rotavirus vaccine. An Advisory Committee Statement (ACS). *Can Commun Dis Rep* 2008;34(ACS-1):1-33.
41. Seeff LC, McKenna MT. Cervical cancer mortality among foreign-born women living in the United States, 1985 to 1996. *Cancer Detect Prev* 2003;27:203-8.
42. Nobbenhuis MA, Walboomers JM, Helmerhorst TJ, Rozendaal L, Remmink AJ, Risse EK, et al. Relation of human papillomavirus status to cervical lesions and consequences for cervical-cancer screening: a prospective study. *Lancet* 1999;354:20-5.
43. Kroger AT, Atkinson WL, Marcuse EK, Pickering LK; Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). General recommendations on immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2006;55(RR-15):1-48.
44. DiMiceli L, Pool V, Kelso JM, Shadomy SV, Iskander J; V.A.E.R.S. Team. Vaccination of yeast sensitive individuals: review of safety data in the US vaccine adverse event reporting system (VAERS). *Vaccine* 2006;24:703-7.
45. Galloway DA. Is vaccination against human papillomavirus a possibility? *Lancet* 1998;351 (Suppl 3):22-4.
46. Hildesheim A. Human papillomavirus variants: implications for natural history studies and vaccine development efforts. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:752-3.
47. Hines JF, Ghim S, Schlegel R, Jenson AB. Prospects for a vaccine against human papillomavirus. *Obstet Gynecol* 1995;86:860-6.
48. Chu NR. Therapeutic vaccination for the treatment of mucosotropic human papillomavirus-associated disease. *Expert Opin Biol Ther* 2003;3:477-86.
49. Stanley M. Genital papillomaviruses, polymerase chain reaction and cervical cancer. *Genitourin Med* 1990;66:415-7.
50. Brinkman JA, Caffrey AS, Muderspach LI, Roman LD, Kast WM. The impact of anti HPV vaccination on cervical cancer incidence and HPV induced cervical lesions: consequences for clinical management. *Eur J Gynaecol Oncol* 2005;26:129-42.
51. FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007;356:1915-27.
52. Lin YY, Alphas H, Hung CF, Roden RB, Wu TC. Vaccines against human papillomavirus. *Front Biosci* 2007;12:246-64.
53. Maclean J, Rybicki EP, Williamson AL. Vaccination strategies for the prevention of cervical cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2005;5:97-107.
54. Tomson TT, Roden RB, Wu TC. Human papillomavirus vaccines for the prevention and treatment of cervical cancer. *Curr Opin Investig Drugs* 2004;5:1247-61.
55. Daemen T, Pries F, Bungener L, Kraak M, Regts J, Wilschut J. Genetic immunization against cervical carcinoma: induction of cytotoxic T lymphocyte activity with a recombinant alphavirus vector expressing human papillomavirus type 16 E6 and E7. *Gene Ther* 2000;7:1859-66.
56. Davidson EJ, Boswell CM, Sehr P, Pawlita M, Tomlinson AE, McVey RJ, et al. Immunological and clinical responses in women with vulvar intraepithelial neoplasia vaccinated with a vaccinia virus encoding human papillomavirus 16/18 oncoproteins. *Cancer Res* 2003;63:6032-41.
57. Liu DW, Tsao YP, Kung JT, Ding YA, Sytwu HK, Xiao X, et al. Recombinant adeno-associated virus expressing human papillomavirus type 16 E7 peptide DNA fused with heat shock protein DNA as a potential vaccine for cervical cancer. *J Virol* 2000;74:2888-94.
58. Chu NR, Wu HB, Wu TC, Boux LJ, Mizzen LA, Siegel MI. Immunotherapy of a human papillomavirus type 16 E7-expressing tumor by administration of fusion protein comprised of Mycobacterium bovis BCG Hsp65 and HPV16 E7. *Cell Stress Chaperones* 2000;5:401-5.
59. Gunn GR, Zubair A, Peters C, Pan ZK, Wu TC, Paterson Y. Two *Listeria monocytogenes* vaccine vectors that express different molecular forms of human papilloma virus-16 (HPV-16) E7 induce qualitatively different T cell immunity that correlates with their ability to induce regression of established tumors immortalized by HPV-16. *J Immunol* 2001;167:6471-9.
60. Mahdavi A, Monk BJ. Recent advances in human papillomavirus vaccines. *Curr Oncol Rep* 2006;8:465-72.

61. Gérard CM, Baudson N, Kraemer K, Bruck C, Garçon N, Paterson Y, et al. Therapeutic potential of protein and adjuvant vaccinations on tumour growth. *Vaccine* 2001;19: 2583-9.
62. Smahel M, Síma P, Ludvíková V, Vonka V. Modified HPV16 E7 Genes as DNA Vaccine against E7-Containing Oncogenic Cells. *Virology* 2001;281:231-8.
63. Chang EY, Chen CH, Ji H, Wang TL, Hung K, Lee BP, et al. Antigen-specific cancer immunotherapy using a GM-CSF secreting allogeneic tumor cell-based vaccine. *Int J Cancer* 2000;86:725-30.
64. Ferrara A, Nonn M, Sehr P, Schreckenberger C, Pawlita M, Dürst M, et al. Dendritic cell-based tumor vaccine for cervical cancer II: results of a clinical pilot study in 15 individual patients. *J Cancer Res Clin Oncol* 2003;129: 521-30.