

Bölüm 33

HPV aşıları

Dr. Görker SEL

Human Papilloma Virüs (HPV)

Human Papilloma Virüs (HPV); küçük, zarfsız, sirküler çift zincirli DNA virüsüdür, genomunun ebatı 8 kb'dir. Genomu; 6 erken düzenleyici proteini (E1, E2, E4, E5, E6 ve E7) ve 2 geç yapısal proteini (L1 ve L2) kodlar. E5, E6, E7 onkojenidir, transformasyon sürecini modüle eder; E1 ve E2 ise transkripsiyon ve replikasyonu modüle ederler. Yapısal proteinler (L1, L2) ise viral kapsit proteinlerini oluşturur (1).

HPV en yaygın cinsel yolla bulaşan enfeksiyondür. Dünya çapında yılda yaklaşık 14 milyon kişi HPV ile enfekte olmakta ve yaşam boyu HPV enfeksiyon riski %80'den fazladır (2). HPV ile ilişkili kanserler, tüm kanserlerin %5'ini oluşturmaktadır (3). Kadınlarda, serviks kanseri, HPV kaynaklı en sık kanser nedeni; orofaringeal kanser erkeklerde en sık HPV kaynaklı kanserdir (4). Yalnızca HPV tip 16 ve 18, tüm serviks kanserlerinin %70'inin nedenidir (5,6). Bununla beraber serviks kanseri hastalarının %95'inin servikslerinde yüksek riskli HPV izole edilmiştir (7).

Tarihi

Serviks kanserinin riskli cinsel davranışları olanlarda daha sık olduğunun gözlenmesi, Alman virolog Harald zur Hausen'in ilgisini çekmiştir. Zur Hausen 1983'te, 24 serviks kanseri preparatının 3'ünde HPV 11 saptamış, ardından örneklerin yarısında var olan HPV 16'yı keşfetmiş, örneklerin 1/5'inde ise HPV 18'i saptamıştır. 2008 yılında Nobel Tıp

ödülünü bu keşfiyle almıştır (8). Ian Hector Frazer tarafından 1991 yılında Virüs benzeri parçacıkların (VLP)/L1 in vitro olarak sentezlenmesiyle aşı üretiminde en önemli basamak aşılanmıştır (9).

İlk olarak, Kuadrivalan (dörtlü) HPV aşısı, Gardasil 4 (Gardasil™, Merck, ABD), Haziran 2006'da Amerika'da Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmıştır (10). Ardından Ekim, 2009'da bivalan (ikili) aşı, Cervarix (Cervarix™; GSK Biologicals, Belçika), FDA tarafından onaylanmıştır (11).

Aralık, 2014'te ise Nüovalan (dokuzlu) HPV aşısı, Gardasil 9 (Gardasil™, Merck, ABD), Amerika'da FDA tarafından onaylanmıştır (10).

HPV ve kanser

Serviks kanseri tüm kadın kanserlerinin %6,6'sını oluşturarak, kadınlarda dördüncü en sık görülen (ayrıca mortalitede de dördüncü sıradadır) kanser olup, 2018'de 570.000 yeni tanı serviks kanseri olgusu, 311.000 serviks kanserine sekonder ölüm bildirilmiştir (12). Serviks kanserine bağlı ölümlerin en sık olduğu yerler; Sahraaltı Afrika ve Güneydoğu Asya'dır. Ülke bazında ise en çok serviks kanserine bağlı mortalitenin olduğu ülke İnsan İmmün Yetmezlik Virüsünün (HIV) de en sık görüldü ülke olan Swaziland'dır (yeni adıyla eSwatini) (12,13). Batı ülkelerinde yaygın tarama programları olmasına karşın, yine de serviks kanseri 40 yaş öncesi kadınlarda saptanan en sık 3. kanser, 20-39 yaş arası kadınların kanser ile ilişkili ölümlerinde 2. sıradadır

- Emziren anne aşı yaptırabilir.
- Sitolojik tarama aşılı grupta da devam etmelidir (46).

Aşı Sonrası Tarama Devam Edecek mi?

Evet. Çünkü aşı tüm HPV tiplerine karşı korumamaktadır. Ayrıca aşının kullanım süresine/talimatına tam uyulmadığında etkinlik düşebilmektedir. Bu sebeplerle de aşı sonrasında da serviks kanser tarama programlarına uyulmalıdır. Son yıllarda yapılan bir mikrosimülasyon çalışmasına göre, aşılanan hastaların aşılınmaya hastalara göre daha az sıklıkla taranması, günümüzdeki 3 ve 5 yıllık tarama programlarıyla benzer etkinliğe sahip bulunmuştur (47). Fakat yine de genel kabul gören uygulama, 3 ve 5 yıllık tarama programlarına uyulmasıdır.

Türkiye’de Aşılama?

Resmi olmayan 2017 rakamlarına göre tahminen 200 bin Gardasil 4 satışı olmuş ve bu veriden çıkarımla tahminen ülkemizde yalnızca **80 bin** kadın 3 doz aşılanmıştır. Ancak, Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) verilerine göre 9-26 yaş arasında yaklaşık **10 milyon** kadın mevcuttur. Pekiyi, aşılanma neden çok az? Nedenler arasında; aşıların pahalılığı, ödeme kapsamında olmaması, aşının ve servikal kanserin halk arasında cinsellikle bağdaştırılması, aşı tanıtımlarında kansere yeteri vurgu yapılmaması, ya da bu vurgunun halk tarafınca yeterince algılanmaması aşının zararı olacağı-infertilite korkusu ve medyada çıkan genel olarak aşı karşıtı yalan haberler olarak sayılabilir. Bu sebeplerin önüne geçmek için; aşı ödeme kapsamına girmeli, aşının kanseri önleyici etkisine vurgu yapılmalı, evlilik dışı ilişki yaşamayanların da HPV kaynaklı kanser riski olduğu, bu nedenle herkesin aşılanmasına dikkat çekilmelidir.

Sonuç

HPV aşıları

- Klinik etkinliği yüksek düzeyde ve uzun sürelidir.
- Toplumdaki hastalık yükünü azaltmada etkili, aşılanmayanlarda da HPV gözlenme oranı azalır, toplumsal bağışıklık (herd immunity) sağlar.
- Aşı içeriğinde bulunmayan HPV tiplerine karşı da koruma sağlayabilir.
- Birçok ülkede, uygulanması maliyet-etkin bulunmuştur.

- Güvenlidir, yalnızca lokal yan etkiler gözlenebilmektedir.
- HPV ile karşılaşmadan uygulanan aşılama, aşının etkinliğini ve koruyuculuğunu artırır.
- Genç yaşta yapılan aşı, daha güçlü immün yanıt oluşturur.

Kaynaklar

1. De Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, Zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology*. 2004 Jun 20;324(1):17-27.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Genital HPV Infection Fact Sheet. Human Papillomavirus (HPV). 2018. <http://www.cdc.gov/std/HPV/STD-Fact-HPV.htm>.
3. de Martel C, Plummer M, Vignat J, Franceschi S. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *International journal of cancer*. 2017 Aug 15;141(4):664-70.
4. Chesson HW, Dunne EF, Hariri S, Markowitz LE. The estimated lifetime probability of acquiring human papillomavirus in the United States. *Sexually Transmitted Diseases* 2014; 41(11):660-664.
5. Sankaranarayanan R. HPV vaccination: The most pragmatic cervical cancer primary prevention strategy. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2015 Oct;131:S33-5.
6. Winer RL, Hughes JP, Feng Q, et al. Condom use and the risk of genital human papillomavirus infection in young women. *New England Journal of Medicine* 2006; 354(25):2645–2654.
7. zur Hausen H. Papillomaviruses in the causation of human cancers—a brief historical account. *Virology*. 2009 Feb 20;384(2):260-5.
8. Nobelprize.org. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2008 Press Release 2014. https://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2008/press.html.
9. 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 Nov 1;185(1):251-7.
10. Nicol AF, Andrade CV, Russomano FB, Rodrigues LL, Oliveira NS, Provance Jr DW. HPV vaccines: a controversial issue?. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2016;49(5): e5060.
11. US Food and Drug Administration. FDA approves new vaccine for prevention of cervical cancer. Silver Spring, MD: FDA News. 2009 Oct 16.
12. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worl-

- dwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2018 Nov;68(6):394-424.
13. Pathmanathan I, Pasipamire M, Pals S, Dokubo EK, Preko P, Ao T, Mazibuko S, Ongole J, Dhlamini T, Haumba S. High uptake of antiretroviral therapy among HIV-positive TB patients receiving co-located services in Swaziland. *PloS one*. 2018;13(5):e0196831
 14. Arbyn M, Raifu AO, Weiderpass E, Bray F, Anttila A. Trends of cervical cancer mortality in the member states of the European Union. *European journal of cancer*. 2009 Oct 1;45(15):2640-8.
 15. de Villiers EM. Cross-roads in the classification of papillomaviruses. *Virology*. 2013 Oct 1;445(1-2):2-10.
 16. Sung YE, Ki EY, Lee YS, Hur SY, Lee A, Park JS. Can human papillomavirus (HPV) genotyping classify non-16/18 high-risk HPV infection by risk stratification?. *Journal of gynecologic oncology*. 2016 Jul 19;27(6):e56.
 17. Serrano B, de Sanjosé S, Tous S, Quiros B, Muñoz N, Bosch X, Alemany L. Human papillomavirus genotype attribution for HPVs 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 and 58 in female anogenital lesions. *European journal of cancer*. 2015 Sep 1;51(13):1732-41.
 18. Gultekin M, Zayifoglu Karaca M, Kucukyildiz I, Dundar S, Boztas G, Semra Turan H, Hacikamiloglu E, Murtuza K, Keskinilic B, Sencan I. Initial results of population based cervical cancer screening program using HPV testing in one million Turkish women. *International journal of cancer*. 2018 May 1;142(9):1952-8.
 19. World Health Organization. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper. *Weekly Epidemiological Record= Relevé épidémiologique hebdomadaire*. 2009;84(15):118-31.
 20. Green A. HPV vaccine to be offered to boys in England. *The Lancet*. 2018 Aug 4;392(10145):374.
 21. Vergote I, van der Zee AG, Kesic V, Sert B, Robova H, Rob L, Reed N, Luesley DM, Leblanc E, Hagen B, Gitsch G. ESGO statement on cervical cancer vaccination. *Int J Gynecol Cancer*. 2007 Nov 1;17(6):1183-5.
 22. Yurdakök K, İnce T. Aşı adjuvanları. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2008;51(4):225.
 23. García A, De Sanctis JB. An overview of adjuvant formulations and delivery systems. *Apmis*. 2014 Apr;122(4):257-67.
 24. Garçon N, Di Pasquale A. From discovery to licensure, the Adjuvant System story. *Human vaccines & immunotherapeutics*. 2017 Jan 2;13(1):19-33.
 25. Sankaranarayanan R, Bhatla N, Basu P. Current global status & impact of human papillomavirus vaccination: Implications for India. *The Indian journal of medical research*. 2016 Aug;144(2):169-80.
 26. Rambout L, Hopkins L, Hutton B, Fergusson D. Prophylactic vaccination against human papillomavirus infection and disease in women: a systematic review of randomized controlled trials. *CMAJ*. 2007;177(5):469-79. doi: 10.1503/cmaj.070948.
 27. Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, Bouchard C, Mao C, Mehlsen J, Moreira Jr ED, Ngan Y, Petersen LK, Lazcano-Ponce E, Pitisuttithum P. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. *New England Journal of Medicine*. 2015 Feb 19;372(8):711-23.
 28. Moreira ED Jr, Block SL, Ferris D, et al. Safety Profile of the 9-Valent HPV Vaccine: A Combined Analysis of 7 Phase III Clinical Trials. *Pediatrics* 2016; 138(2). pii: e20154387.
 29. Tota JE, Struyf F, Merikukka M, Gonzalez P, Kreimer AR, Bi D, Castellsagué X, De Carvalho NS, Garland SM, Harper DM, Karkada N. Evaluation of type replacement following HPV16/18 vaccination: pooled analysis of two randomized trials. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2017 Jul 1;109(7).
 30. Kang WD, Choi HS, Kim SM. Is vaccination with quadrivalent HPV vaccine after loop electrosurgical excision procedure effective in preventing recurrence in patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN2-3)? *Gynecologic oncology*. 2013 Aug 1;130(2):264-8.
 31. Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, Chesson HW, Curtis CR, Gee J, Bocchini Jr JA, Unger ER. Human papillomavirus vaccination: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morbidity and Mortality Weekly Report: Recommendations and Reports*. 2014 Aug 29;63(5):1-30.
 32. Kreimer AR, Herrero R, Sampson JN, Porras C, Lowy DR, Schiller JT, Schiffman M, Rodriguez AC, Chanock S, Jimenez S, Schussler J. Evidence for single-dose protection by the bivalent HPV vaccine—Review of the Costa Rica HPV vaccine trial and future research studies. *Vaccine*. 2018 Aug 6;36(32):4774-82.
 33. Food and Drug Administration. Highlights of prescribing information. Cervarix [human papillomavirus bivalent (types 16, 18) vaccine, recombinant]. Silver Spring, MD: US Department of Health and Human Services; Food and Drug Administration; 2009. <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM186981.pdf>
 34. Frazer IH, Cox JT, Mayeaux Jr EJ, Franco EL, Moscicki AB, Palefsky JM, Ferris DG, Ferenczy AS, Villa LL. Advances in prevention of cervical cancer and other human papillomavirus-related diseases. *The Pediatric infectious disease journal*. 2006 Feb 1;25(2):S65-81.

35. Future II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *New England Journal of Medicine*. 2007 May 10;356(19):1915-27.
36. Slade BA, Leidel L, Vellozzi C, Woo EJ, Hua W, Sutherland A, Izurieta HS, Ball R, Miller N, Braun MM, Markowitz LE. Postlicensure safety surveillance for quadrivalent human papillomavirus recombinant vaccine. *JAMA*. 2009 Aug 19;302(7):750-7.
37. Macki M, Dabaja AA. Literature review of vaccine-related adverse events reported from HPV vaccination in randomized controlled trials. *Basic and clinical andrology*. 2016 Dec 1;26(1):16.
38. Stillo M, Carrillo Santistevé P, Lopalco PL. Safety of human papillomavirus vaccines: a review. *Expert opinion on drug safety*. 2015 May 4;14(5):697-712.
39. Food and Drug Administration. Highlights of prescribing information. Gardasil 9 (human papillomavirus 9-valent vaccine, recombinant). Silver Spring, MD: US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration; 2014. <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM426457.pdf>
40. Chabeda A, Yanez RJ, Lamprecht R, Meyers AE, Rybicki EP, Hitzerth II. Therapeutic vaccines for high-risk HPV-associated diseases. *Papillomavirus Research*. 2018 Jun 1;5:46-58.
41. Lin K, Doolan K, Hung CF, Wu TC. Perspectives for preventive and therapeutic HPV vaccines. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2010 Jan 1;109(1):4-24.
42. Kawana K, Adachi K, Kojima S, Taguchi A, Tomio K, Yamashita A, Nishida H, Nagasaka K, Arimoto T, Yokoyama T, Wada-Hiraike O. Oral vaccination against HPV E7 for treatment of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 (CIN3) elicits E7-specific mucosal immunity in the cervix of CIN3 patients. *Vaccine*. 2014 Oct 29;32(47):6233-9.
43. Baldwin PJ, van der Burg SH, Boswell CM, Offringa R, Hickling JK, Dobson J, Roberts JS, Latimer JA, Moseley RP, Coleman N, Stanley MA. Vaccinia-expressed human papillomavirus 16 and 18 e6 and e7 as a therapeutic vaccination for vulval and vaginal intraepithelial neoplasia. *Clinical Cancer Research*. 2003 Nov 1;9(14):5205-13.
44. Granadillo M, Vallespi MG, Batte A, Mendoza O, Soria Y, Lugo VM, Torrens I. A novel fusion protein-based vaccine comprising a cell penetrating and immunostimulatory peptide linked to human papillomavirus (HPV) type 16 E7 antigen generates potent immunologic and anti-tumor responses in mice. *Vaccine*. 2011 Jan 29;29(5):920-30.
45. Alvarez RD, Huh WK, Bae S, Lamb Jr LS, Conner MG, Boyer J, Wang C, Hung CF, Sauter E, Paradis M, Adams EA. A pilot study of pNGVL4a-CRT/E7 (detox) for the treatment of patients with HPV16+ cervical intraepithelial neoplasia 2/3 (CIN2/3). *Gynecologic oncology*. 2016 Feb 1;140(2):245-52.
46. Eckert LO, Moscicki AB. Committee Opinion No. 704: Human Papillomavirus Vaccination. *Obstet Gynecol*. 2017 Jun 1;129(6):E173-8.
47. Landy R, Windridge P, Gillman MS, Sasieni PD. What cervical screening is appropriate for women who have been vaccinated against high risk HPV? A simulation study. *International journal of cancer*. 2018 Feb 15;142(4):709-18.
48. Kreimer AR, González P, Katki HA, Porras C, Schiffman M, Rodríguez AC, Solomon D, Jiménez S, Schiller JT, Lowy DR, van Doorn LJ. Efficacy of a bivalent HPV 16/18 vaccine against anal HPV 16/18 infection among young women: a nested analysis within the Costa Rica Vaccine Trial. *The Lancet Oncology*. 2011 Sep 1;12(9):862-70.