



Human Papillomavirus (HPV) Aşıları

Macit ARVAS, Altay GEZER

Department of Obstetrics and Gynecology, Cerrahpaşa Faculty of Medicine, İstanbul University, İstanbul, Turkey

Received and accepted 30 August 2006

Abstract

Human Papillomavirus Vaccines

The current strategy for prevention of cervical cancer depends on the screening and early treatment of the precancerous lesions. There is a significant amount of epidemiological and molecular scientific evidence that prove HPV is the major causative agent for the cervical cancer. As a result, the studies on developing vaccines to prevent HPV infections and cervical cancer have increased. The vaccines for HPV are prophylactic or therapeutic. The prophylactic vaccines are for protecting healthy women against infection by the virus. The therapeutic vaccines aim to regress the precancerous lesions. It is obligatory to admit that the success with the prophylactic vaccines is far beyond with the therapeutic vaccines.

Up to date, three randomized phase 2 and 3 HPV VLP vaccine studies were completed. The studies agreed on the high tolerability and immunogenicity of the VLP vaccines. The vaccines were effective to protect against persistent HPV infections and related clinical disease. The results for the prospect of cervical cancer eradication will be available after 20 years of population based vaccination programs.

The studies and their results indicate the beginning of an era with the hope of cervical cancer eradication. Some characteristics of the HPV and the novelty of the issue of 'vaccination against cancer' reveal too many questions to be answered on the HPV vaccines.

Keywords: HPV, cervical cancer, vaccine, prophylaxis

Özet

Serviks kanserinin önlenmesine yönelik stratejiler günümüzde benign prekanseröz lezyonların erken tanısı ve tedavisine dayanmaktadır. Bazı HPV tipleri ile enfeksiyonun serviks kanseri ve öncül lezyonlarının gelişmesinde primer risk faktörü olduğuna ilişkin önemli derecede epidemiyolojik ve moleküler düzeyde bilimsel kanıt bulunmaktadır. Sonuç olarak, primer korumada, HPV enfeksiyonu ve dolayısıyla serviks kanserinin gelişimini engelleyebilecek aday aşılarda çalışmaları yoğunlaşmıştır.

HPV enfeksiyonlarına karşı, hem profilaktik hem de terapötik aşılarda çalışılmaktadır. Profilaktik aşılarda, sağlıklı kişilerde HPV enfeksiyonu ve bağlı lezyonların gelişimini önlemek için geliştirilmektedir. Terapötik aşılarda prekanseröz lezyon ve serviks kanseri gelişmiş olgularda lezyonların regresyonunu ve remisyonunu sağlamayı amaçlanmaktadır. Ancak profilaktik aşılarda alınan yol ve başarının terapötik aşılarda kıyaslanamayacak kadar ileride olduğu kabul edilmesi gereken bir gerçektir.

Günümüze değin, faz 2 ve 3, üç randomize HPV VLP profilaktik aşı çalışması tamamlanmıştır. Bu çalışmaların ortak sonuçları, HPV VLP aşılarının iyi tolere edildiği ve yüksek oranda immünojenik olduğu, sonuç olarak yüksek antikor titrelerini sağladıkları, persistan HPV enfeksiyonu ve HPV-ilişkili klinik hastalığın azaltılmasında etkili oldukları ve bivalent aşı ile antikor titrelerinin süresinin daha uzun olduğudur. Serviks kanseri eradikasyonu ile ilgili sonuçların alınabilmesi için toplum bazlı aşılama çalışmalarının başlamasından 20 yıl sonrasına kadar beklemek gerekmektedir.

Aşı konusundaki araştırmaların sonuçları gelecekte serviks kanserinin eradikasyonu için umut veren bir dönemi başlatmaktadır. Ancak, HPV'nin bazı özellikleri ve aşılama kavramının henüz çok yeni olması konu ile ilgili sorunları gündemde tutmaktadır.

Anahtar sözcükler: HPV, serviks kanseri, aşı, profilaksi

HPV ile ilişkili kanserler dünyada görülen tüm yaygın kanserlerin %5.2'sini oluşturmaktadır (1). Ancak serviks kanseri, HPV enfeksiyonu ile arasındaki neden-sonuç ilişkisinin netliği açısından özeldir. Öyle ki HPV Tip 16 enfeksiyonu

oluşturduğunda serviks kanseri gelişimi için Odds oranı (OR) 434 olarak hesaplanmaktadır. HPV Tip 18 için OR 248'dir. Karşılaştırma açısından, sigara içiciliği sonucunda akciğer kanseri gelişimi için OR 8'dir. HBV enfeksiyonu sonucunda karaciğer kanseri gelişimi için OR yaklaşık 50 olarak hesaplanmaktadır (2,3). Son yıllarda HRT ile meme kanseri ilişkisi konusunda, menopoz tedavilerinde yaklaşımı değiştiren WHI çalışmasında ise, östrojen-progesteron kullanımının meme kanseri gelişimindeki hazard oranı (HR) 1.3 olarak hesaplanmıştır (Şekil 1).

Corresponding Author: Prof. Dr. Macit Arvas
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Jinekolojik Onkoloji Bilim Dalı
Phone : +90 212 414 30 00/22043
E-mail : macitarvas@hotmail.com

Serviks kanseri 'önlenebilir' nitelikte olan çok az kanser türünden biridir. Serviks kanserinin önlenmesine yönelik stratejiler günümüzde benign ve prekanseröz lezyonların erken tanısı ve tedavisine dayanmaktadır. Servikal smear'de rastlanılan morfolojik bozukluklarda daha ayrıntılı inceleme ve kolposkopi uygulanmakta ve prekanseröz lezyonların erken dönemde tedavisi yapılmaktadır. Tarama ve bunu izleyerek etkin korumanın sağlanmasındaki başarı açısından serviks kanseri diğer kanserlerden farklıdır. Ancak bu yaklaşım görüldüğünden çok daha karmaşıktır. Başarılı olabilmesi için hedef kitlenin büyük çoğunluğunun kapsanması, 20-65 yaşları arası düzenli tarama yapılması, alınan servikal örneklerin yeterli olması, morfolojik incelemenin standart olması, etkili kolposkopi ve biyopsi uygulanması ve prekanseröz lezyonların etkin tedavisinin yapılması gereklidir.

Günümüzde, bazı HPV tipleri ile enfeksiyonun serviks kanseri ve öncül lezyonlarının gelişmesinde primer risk faktörü olduğuna ilişkin, önemli derecede epidemiyolojik ve moleküler düzeyde bilimsel kanıt bulunmaktadır (1). Bunun sonucunda prekanseröz serviks lezyonları ve serviks kanserinin taranması ve önlenmesinde yeni yaklaşımlar gündeme gelmiştir. Genel olarak HPV testleri ile servikal smear'in birleştirilerek kullanımının erken tanı performansını artırdığı kabul edilmektedir. Servikal smear sonuçları yönlendirici olmadığında da (ASCUS) HPV testleri yararlı olabilmektedir (Sekonder koruma). Primer korumada, HPV enfeksiyonu ve dolayısıyla serviks kanserinin gelişimini engelleyebilecek aday aşilar üzerinde çalışmalar yoğunlaşmıştır.

HPV virüs ailesi, deri ve mukozaları tutan oldukça geniş bir virüs ailesidir. Genel anlamda siğil (warts) olarak isimlendirilen epitel proliferasyonuna neden olmaktadır. İki yüzden fazla farklı tipi izole edilmiş ve bunların en az 40 tanesinin devamlı ya da sporadik olarak genital traktü enfekte ettiği belirlenmiştir. Ancak genel popülasyonda HPV enfeksiyonları oldukça sıktır. Yaşamı boyunca her 10 kadından 7'sinin HPV ile en az bir kez karşılaştığı belirlenmiştir (4). Tedavi olmadığı takdirde, HPV'ye maruz kalan her 5 kadından 1'inde serviks kanseri geliştiği hesaplanmaktadır (5). Bu virüs-

lerle temas, cinsel ilişki sırasında olmaktadır; bu da sıklıkla ilk partnerle olmaktadır. Otuz yaş öncesi HPV enfeksiyonu prevalansı yaklaşık olarak %30 iken, 30-50 yaş arasında %10'a ve 50 yaş sonrası %5'e düşmektedir (6).

Genital yolda enfeksiyon oluşturan HPV virüsleri genel olarak iki grupta incelenebilir (7).

- HPV 6, 11, 42 ve 44 anogenital siğillere (*condyloma acuminata*) neden olurlar ve malign anogenital hastalıklarda saptanmaları oldukça ender görülen bir durumdur. Düşük riskli, non-onkojen tipler olarak anılırlar. Buna karşın, genital siğiller en sık izlenen cinsel yolla bulaşabilen hastalıklardır. Bu lezyonların sıklığı giderek artmakta ve önemli halk sağlığı sorunlarından birini oluşturmaktadır.
- 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 açmaktadır. Öyle ki, yüksek riskli HPV DNA'sı serviks kanseri biyopsilerinde neredeyse %100, HSIL biyopsilerinde %90 izole edilebilmektedir.

Serviks kanseri ile HPV enfeksiyonu arasında çok kuvvetli bir ilişkinin olması ve bunda immünojenik çeşitli mekanizmaların da etkili oluşu, araştırmacıları HPV enfeksiyonuna karşı aşı geliştirmeye zorlamıştır. Aşının HPV enfeksiyonu gelişmesine engel olarak, serviks kanseri insidansını azaltacağı ve böylece çok pahalıya mal olan serviks kanseri ya da HPV tarama programlarına gerek kalmayacağına inanılmaktadır.

Aşı Tipleri

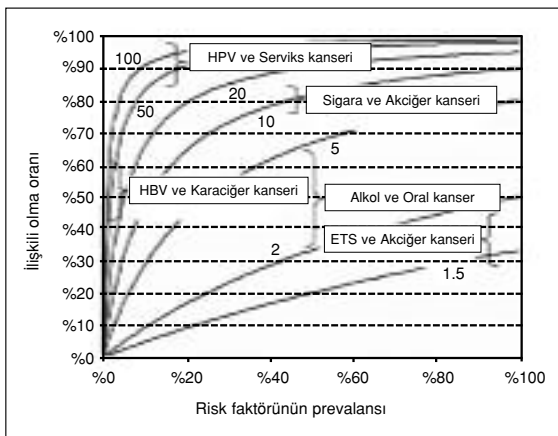
HPV enfeksiyonlarına karşı, hem a) profilaktik (Tablo 1) hem de b) terapötik (Tablo 2) aşilar geliştirilmektedir. Terapötik aşı tipleri de, 1) enfekte kişilerde virüsün çoğalmasını önleyen ve 2) servikte gelişmiş olan tümörün geriletilmesini sağlayan olmak üzere iki tiptir.

Profilaktik aşilar, sağlıklı kişilerde HPV enfeksiyonu ve bağlı lezyonların gelişimini önlemek için geliştirilmektedir. Terapötik aşilar prekanseröz lezyon ve serviks kanseri gelişmiş olgularda lezyonların regresyonunu ve remisyonunu sağlamayı amaçlamaktadır.

Profilaktik HPV Aşiları

Bu aşilar serviks sekresyonunda nötralizan antikor miktarını artırarak, virüsün buradan içeri girmesini immünojenik olarak önlemektedir. Bu aşilar daha çok, majör kapsül proteini L1 veya L1+L2 proteinlerini içerir ve VLP (virus-like particles) şeklinde hazırlanmaktadır. VLP'ler baculovirus'la enfekte böcek hücreleri ya da maya hücreleri ile üretilmektedir. Bu virüs benzeri parçacıklar, hem morfolojik olarak virüse benzemekte hem de hücre yüzeyine yapışabilmektedir. Bunlarla elde edilen bağışıklık oldukça özgün ve uzun süreli olabilmektedir (8,9).

Günümüze değin, Merck firması tarafından ilki monovalan (faz 2) ve devamında tetravalan (faz 3) ve Glaxo-Smith-Kli-



Şekil 1. HPV ile serviks kanseri ilişkisi (4)

Tablo 1. Günümüze kadar tamamlanmış profilaktik VLP HPV aşısı faz 2 ve 3 çalışmaları (13)

<i>Çalışmanın Özelliği</i>	<i>Merck Çalışması</i>	<i>Merck Çalışması</i>	<i>GlaxoSmithKline (GSK) Çalışması</i>
Referans	Koutsky et al, NEJM 2002	Villa et al, Lancet Oncol 2005	Harper et al, Lancet 2004
Aşı tipi	Faz 2 Monovalan HPV 16 VLP L1, kapsid komponent	Faz 3 Tetravalan HPV 16, HPV 18, HPV 6, HPV 11 VLP L1, kapsid komponent	Faz 2 Bivalan HPV 16 ve HPV 18 VLP L1, kapsid komponent
Ekpresyon sistemi	Maya	Maya	Baculovirus
Konsantrasyon	40 µg HPV 16	20 µg HPV 6, 40 µg HPV 11, 40 µg HPV 16, 40 µg HPV 18	20 µg HPV 16, 20 µg HPV 18
Adjuvan	Alüminyum hidroksifosfat sulfat	Alüminyum hidroksifosfat sulfat	ASO4
Doz ve uygulama	0.5 ml, im	0.5 ml, im	0.5 ml, im
Şema	0, 2 ve 6. aylar	0, 2 ve 6. aylar	0, 1 ve 6. Aylar
Olgu	768 aşı, 765 plasebo	239 aşı, 242 plasebo	560 aşı, 553 plasebo
Yer	ABD	Brezilya, Avrupa, ABD	ABD, Kanada, Brezilya
Yaş	16-23 yaş	16-23 yaş	15-25 yaş
Seçim kriterleri	Servikal lezyon öyküsü yok, az sayıda cinsel partner	HPV DNA +/- Seroloji +/-	Servikal lezyon öyküsü yok, az sayıda cinsel partner
Süre	48 ay	48 ay	27 ay
Geçici enfeksiyonlarda etkinlik	%91 (80-97)		%92 (65-98)
Kalıcı enfeksiyonlarda etkinlik	%100 (90-100)	%89 (HPV 6 %100, HPV 11 Belirsiz, HPV 16 %86, HPV 18 %89)	%100 (77-100)
Sitolojik anormalliklerde etkinlik	Belirtilmemiş		%93 (70-98)
Preinvazif lezyonların önlenmesi	%100 (24-100)	%100	%100 (51-100)
Yan etki frekansı	Kabul edilebilir	Kabul edilebilir	Kabul edilebilir
Önemli yan etki	Yok	Yok	Yok
Serokonversiyon	%100	%100	%100
Titre	60x		50x HPV 16 80x HPV 18

Tablo 2. Günümüze kadar üstünde çalışılan bazı terapötik HPV aşıları

Aşı	Özellik	HPV tipi	Aşı tipi	Faz
TA-HPV (Cantab)	Canlı virüs Rekombinan	HPV 16 ve 18 E6 ve E7'ye karşı	Teröpatik	I/II
TA-GW (Cantab)	Rekombinan	HPV 6 L2 ve E7'ye karşı	Teröpatik	Ila

ne firması tarafından bivalan (faz 2) olmak üzere üç rando-mize VLP profilaktik aşı çalışması tamamlanmıştır. Bu çalışmaların özellikleri ve güncel sonuçları Tablo 1'de sunulmuştur (10,11,12).

Bu çalışmaların ortak sonuçları, HPV VLP aşılarının iyi tolere edildiği ve yüksek oranda immünojenik olduğu, sonuç olarak yüksek antikor titrelerini sağladıkları, persistan HPV enfeksiyonu ve HPV ile ilişkili klinik hastalığın azaltılmasında etkili oldukları ve bivalan aşı ile antikor titrelerinin süresinin daha uzun olduğudur (10,11,12).



Faz 2 çalışmasında bivalan GSK aşısı için plasebo ile kontrol edildiğinde, serokonversiyon oranı 1000 kat, doğal enfeksiyondan 80-100 kat daha yüksektir (12). Persistan enfeksiyonlar için etkinlik %100 ve sitolojik anormallikler için %93 olarak bildirilmiştir (12).

Faz 3 çalışmasında kuadrivalan Merck aşısının etkinliği persistan enfeksiyonlar için %90 olarak bulunmuştur (15). HPV 18, 6 ve 11 için serokonversiyon oranları 36 ay sonrasında anlamlı biçimde düşmüştür (11).

Aday aşılardan faz 3 çalışmaları halen devam etmektedir. Glaxo-Smith-Kline firmasının aşısı (Cervarix) bivalandır ve HPV 16 ve 18 VLP L1 içermektedir. Özellikle SIL ve servikal kanser gelişimini önlemek amaçlanmaktadır. Merck firmasının aşısı (Gardasil) kuadrivalandır ve HPV 16, 18, 6 ve 11'in VLP L1 içermektedir. SIL ve serviks kanserinin önlenmesinden başka, özellikle genç kadınlarda eksternal genitallerde sıklıkla izlenen kondiloma akuminatum lezyonlarının da önlenmesini amaçlamaktadır.

Devam etmekte olan bir diğer büyük çalışma, ABD'de 25 000 olgunun katıldığı faz 3 FUTURE II çalışmasıdır. Aşılama izleyen 17. ayda 10 000'den fazla olguda HPV 16 ve 18 enfeksiyonu için etkinlik %100 olarak saptanmıştır. Bu çalışmanın sonuçlarının 2006 yılının sonlarında bildirileceği sanılmaktadır (13).

Aşıların içerdikleri virüs tipi sayısı da önemli bir konudur. Pentavalan (beşli) aşı ile potansiyel olarak serviks kanseri olgularının %83'ünün, heptavalan (yedili) aşı ile olguların %87'sinin önlenilebileceği öngörülmüştür (2). Ancak maliyet-etkinlik çalışmalarında en fazla yararın kuadrivalan (dörtlü) aşı ile elde edilebileceği hesaplanmaktadır.

Bundan farklı olarak, plazmid DNA aşılardan da hazırlanmaktadır. Bu aşılardan yapısal proteinleri kodlayan genleri içermektedir (14). Bunlar, VLP aşılardan daha kolay ve ucuz hazırlanabilmektedir.

HPV Aşılması ile İlgili Temel Sorunlar

HPV Aşılmasının Etkisi

Serviks kanseri olgularının çoğunun HPV 16 ve 18 sonucunda olması nedeniyle etkili profilaktik aşılama programları ile bu hastalığa bağlı ölümlerde %95 azalma izlenecektir. Hedef kitle daha genç kabul edildikçe, aşılamadan etkilerinin gözlenmesi için daha uzun sürelerle gerek duyulacaktır.

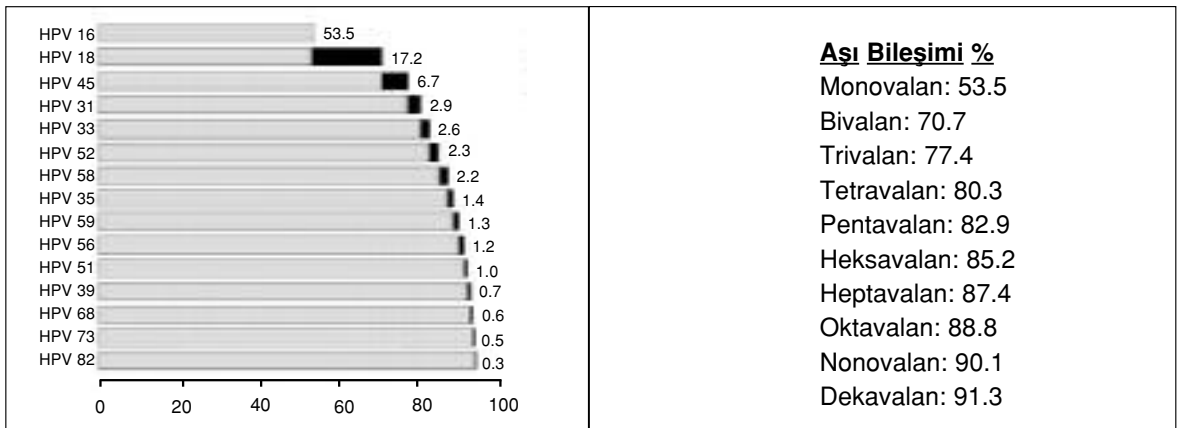
HPV aşılmasının en önemli etkisi gelişmekte olan ya da geri kalmış ülkelerde izlenecektir. Bu ülkelerde sitolojik tarama ya yoktur ya da etkisiz kalmaktadır. HPV 16 ve 18'e karşı aşılamadan servikal kanser olgularının %70'ini önleyebilecektir (Şekil 2). Ancak HPV enfeksiyonunun doğal gidişi göz önüne alındığında bu etki en erken 20 yıl sonra ölçülebilir hale gelecektir (2,11,12). Gelişmiş ülkelerde tarama üzerindeki etkiler daha hızlı gözlenebilecektir. HPV enfeksiyonu insidansında %90 azalma, sitolojik anormalliklerde %50 azalma, LSIL olgularında %50 azalma ve HSIL olgularında %70 azalma olacağı öngörülmekte ve bu etkilerin izlenmesi için gereken sürenin 3-5 yıl olacağı hesaplanmaktadır (11,12).

HPV Aşılmasının Maliyet-Yarar Oranları

Gelişmiş ülkelerde, HPV aşılması ile birlikte sitolojik taramaların kombine edilmesinin en iyi maliyet-yarar oranları sonuçlarını vereceği hesaplanmaktadır (15,16). Yalnız HPV aşılmasına dayanan bir korunma stratejisi ile serviks kanseri olguları azaltılabilir, ancak elimine edilemez. En iyi stratejinin, preadolesanların aşılanmasını izleyerek, 30 yaşından itibaren 5 yıllık aralarla 3 kez sitolojik tarama uygulanması olacağı öngörülmektedir.

İdeal Hedef Kitle

Serviks kanserinin önlenilmesi için, HPV aşılmasının 20 yaşından önce uygulanması gerekmektedir. Virüse maruz kalmış olan erişkinlerin aşılanmasının yararlı olup olamayacağı belirsizdir. İlk cinsel birliktelik yaşı, özellikle gelişmiş ülkelerde giderek daha genç yaşlara inmektedir (17). Avrupa'da 17 yaş civarında olduğu hesaplanmaktadır (17). Kont-



Şekil 2. HPV aşılmasının olası etkinliği (4)

Aşı Bileşimi %

Monovalan: 53.5
 Bivalan: 70.7
 Trivalan: 77.4
 Tetralan: 80.3
 Pentavalan: 82.9
 Heksavalan: 85.2
 Heptavalan: 87.4
 Oktavalan: 88.8
 Nonovalan: 90.1
 Dekavalan: 91.3



rasepsiyonla ilgili yapılacak konsültasyonlarla birlikte, 18 yaş civarında aşılanma yapılması uygun görünmektedir. Aşılanma kampanyası ile birlikte, olguların ve ailelerinin eğitimi için kampanyalar gerekli olabilir.

Cinsiyet

Yalnızca kız çocuklar mı, yoksa hem kız hem de erkek çocuklar mı aşılanmalıdır? Bu sorunun yanıtı halen belirsizliğini korumaktadır. Erkeklerin de aşılanması HPV yayılımını sınırlayacak olmakla beraber, prekanseröz lezyonların gelişimi her bireyin kendi immün düzeyine bağlı olarak değişebilmektedir. Bunun yanı sıra, serviks kanseri HPV enfeksiyonunun ender görülen bir komplikasyonudur. Temel olarak, serviks kanserinin önlenmesi için yalnızca kızların aşılanması yeterli olacaktır (13).

Koruyuculuğun Süresi

Aşılanma sonrası izlem süreleri, günümüzde ancak 4 yıllı sınırlıdır (11,12). Randomize çalışmalar, ardışık 3 aşılanma sonrası en yüksek antikor titrelerinin oluştuğunu göstermektedir (11,12). Aşılanma sonrası 18. ayda nötralizan antikor titrelerinin doğal enfeksiyona oranla 10-50 kat fazla olduğu bildirilmiştir. HPV 16 için antikor titreleri 36. ayda halen yüksekken, HPV 18 ve 6 için belirgin olarak düşmekte ve HPV 11 içinse plasebo grubuna eşitlenmektedir (11).

Risk Gruplarının Aşılanması

İmmünsüpresif tedavi alan olgular, otoimmün hastalığı olan olgular ve HIV+ olgular HPV enfeksiyonu için risk gruplarıdır. Bu olguların aşılanmasının sağlayacağı yarar toplum sağlığı açısından küçük bir yarar gibi görünse de, bu olguların aşılanması sonucunda elde edilecek sonuçlar bilinmelidir (13).

Aşı Kampanyaları ve Eğitim

Aşı kampanyalarında, serviks kanserinin aşı ile önlenebileceğinin üzerinde durulması ve bunun ön planda sunulması, cinsel yolla bulaşabilecek bir hastalığa karşı aşılanma yapıldığı kavramından daha etkili olabilecektir. HPV aşılanmasının önündeki bir diğer engel de, serviks kanseri ile HPV enfeksiyonu arasındaki ilişkinin toplumda bilinmemesidir. Araştırmalar, kadınların %80'inin serviks kanserine neyin neden olduğunu bilmediklerini göstermektedir (18). Aşılanma kampanyaları, bu eğitimin sağlanabilmesi için bir adım olabilir. Bunun yanı sıra, aşılanma kampanyalarında katılım istenen sonuçlara ulaşılabilmesi için kritik önem taşımaktadır. Toplumun %40'ının aşılandığı bir programın serviks kanseri olgularının ancak %25'ini önleyebileceği hesaplanmıştır (16). Yüzde 80 oranında aşılanma yapıldığında bu oran %51'e yükselmektedir (16).

Aşılanma ile Birlikte Tarama

Aşılanmamış toplumlarda, HPV testi ile birlikte ya da olmadan sitolojik tarama serviks kanserinin önlenmesi için temel olma özelliğini koruyacaktır. Aşılanmış toplumlarda, sitolojik tarama ve HPV testinin değişik kombinasyonları ile çeşitli stratejiler geliştirilebilir. Ancak taramanın öneminin süreceğine ilişkin düşüncenin topluma aktarılması gereklidir (13).

HPV Enfeksiyonu Taşıyan Olguların Aşılanması

Aşılanmanın HPV enfeksiyonu taşıyan olgular üzerindeki etkisi henüz belirlenmemiştir. Aşılanmakla ilgili kuvvetli motivasyonları olan bu grubun aşılanmasını reddetmek olanaklı olmayacaktır. Bunun ekonomik etkilerinin araştırılması gerekmektedir (13).

Sonuç olarak, profilaktik aşılarla ilgili pek çok yanıtlanmamış soru ve uygulamada karşılaşılabilecek pek çok sorun bulunmaktadır. Bunlar arasında ön planda olanlar; sağlıklı olan kişilerde kullanımın gerekliliği, olguların çok az bir kısmının kanser olma ihtimali olduğu, doğal olarak en yüksek riskli olan tiplere karşı olmakla birlikte, hangi tiplere karşı aşı geliştirileceğinin tam netlik kazanmamış olması, sağlanan koruyucu antikor titresinin kaç yıl devam edeceği ve revaksinasyonun ne zaman yapılacağına belirsizliği ve aşı geliştirilen tipin yerine ekosistemde başka bir tipin geçebilme olasılığının varlığı, onkogenез süresinde tipler arası etkileşim olabileceği olasılığının varlığı (örneğin, Tip 6 ve Tip 16 arası), ideal aşılanma yolunun ve aralığının belirsizliği, aşının erkeklerle uygulanmasının gerekli olup olmadığı ve maliyet-yarar oranlarının netleşmemiş olmasıdır. Ancak bütün bu belirsizliklere karşılık, Haziran 2006 itibarıyla FDA ABD'de adolesan dönemden başlayarak VLP bivalan HPV aşılarının uygulanmasını onaylamış bulunmaktadır.

Terapötik HPV Aşıları

Virüsün Çoğalmasını Engellenen Terapötik HPV Aşıları

Bu aşılarla sekonder profilaktik aşılar da denmektedir. Virüsle enfekte olmuş kişilerde, virüsün çoğalmasını engellemektedir. Epitel tabakaları içindeki HPV'nin çoğalabilmesi için E1 ve E2 proteinlerinin sentezi gereklidir. İşte, E1 ve E2 proteinlerini içeren rekombinan yolla elde edilmiş aşılar hücresel bağışıklık sistemini uyarmakta, buna karşı çalışmaya başlayan bağışıklık sistemi de gerçekte çoğalmaya çalışan virüslerin gelişimini durdurmaktadır (19,20).

Serviks Neoplazisi Tedavisini İçin Terapötik HPV Aşıları

Virüsün etkisiyle oluşmuş tümörlerde, virüs kökenli antijenler bulunur. Serviks karsinomu, HPV kökenli bir tümör olduğundan, özellikle HPV E6 ve E7 proteinlerini bol miktarda içerir. İşte bu nedenle, E6 ve E7 proteinlerini içeren rekombinan aşılar, vücudun bağışıklık sistemini ve sitotoksik lenfositleri harekete geçirerek antitümör etki gösterir. Bu aşılar insanda, özellikle HIV enfeksiyonu gibi immünosüpresif durumdaki hastalarda denenmektedir (21).

Her geçen gün daha yeni ve özellikli aşılar üzerinde çalışmalar devam etmektedir; ancak profilaktik aşılarla alınan yol ve başarının terapötik aşılarla kıyaslanamayacak kadar ileride olduğu kabul edilmesi gereken bir gerçektir.

Özetle, aşı konusundaki araştırmaların sonuçları gelecekte serviks kanserinin eradikasyonu için umut veren bir dönemi başlatmaktadır. Ancak, HPV'nin bazı özellikleri ve aşılanma kavramının henüz çok yeni olması konu ile ilgili sorunları gündemde tutmaktadır.



Doku kültür sistemlerinde gelişim göstermeyen HPV, aşı yapımı için rekombinan teknolojinin kullanılmasını gerektirmektedir. Bu, maliyetleri artırmaktadır. Serviks kanseri gelişiminde en önemli etken olmasına karşın, tek sorumlu etken HPV olmadığından, HPV enfeksiyonu olan kişilerin ancak az bir kısmında serviks kanseri gelişecektir. Hem bu durum hem de profilaktik aşıların tamamen sağlıklı bireylerde kullanılacak olması, hazırlanacak olan HPV aşılarının yan etkisinin az olması ve güvenilir olmasını gerektirmektedir.

Günümüzde, HPV'nin 200'ün üzerinde genotipi olup bunların en az 40'ının genital sistemde bulunabildiği ve 15'inin de serviks kanseri gelişiminde yüksek riskli olarak etkili olabileceği bilinmektedir. Bu genotiplerin arasında benzerlik az olup, hangi tipe karşı aşı geliştirilmesi gerektiği çok önemli bir problemdir. Bununla birlikte, serviks kanseri olgularında %50 oranında HPV 16 tipinin sorumlu olduğu bildirildiğinden, öncelikle bu tipe karşı aşı üretilmesi düşünülmüştür (22). Ayrıca, HPV 16, 18, 31 ve 45 tiplerine karşı yapılacak bir aşı da serviks kanseri olgularının %80'ini kapsayacaktır (Şekil 2).

Tüm bunlara ek olarak, geliştirilen bir aşının etkinliğini araştırmak da oldukça zordur. Serviks kanseri, HPV enfeksiyonu geliştikten uzun bir süre sonra ortaya çıkabilmektedir. Bu da aşının etkinliğinin kısa zamanda anlaşılmasını güçleştirir. Cinsel ilişki sırasında HPV geçişi ve enfeksiyon gelişmesi hemen olmamakta, bu bazen oldukça uzun bir zaman alabilmektedir. Bu durumda aşının ömrünü kestirmek ve bir kadının hangi aralarla yeniden aşılınması gerektiğini bulmak da zor olacaktır. Ancak, epidemiyolojik çalışmalar HPV enfeksiyonunun yerleşme riskinin adolesan dönemde en yüksek olduğunu göstermiştir. Bu nedenle, HPV aşısı adolesan dönemde, cinsel ilişki başlamadan hemen önce uygulanacak olursa kolayca ve kısa sürede etkinliğini anlamak mümkün olacaktır.

Kaynaklar

- Bosch FX, Munoz N. The viral etiology of cervical cancer. *Virus Res* 2002;89(2):183-90.
- Franco EL, Harper DM. Vaccination against human papillomavirus infection: a new paradigm in cervical cancer control. *Vaccine* 2005;18;23(17-18): 2388-94.
- Franco EL, Rohan TE, Villa LL. Epidemiologic evidence and human papillomavirus infection as a necessary cause of cervical cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999;17;91(6):506-11.
- Franco EL, Villa LL, Sobrinho JP et al. Epidemiology of acquisition and clearance of cervical human papillomavirus infection in women from a high-risk area for cervical cancer. *J Infect Dis* 1999;180(5):1415-23.
- Koutsky L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Am J Med* 1997;5;102(5A):3-8.
- Schiffman M, Kjaer SK. Chapter 2: Natural history of anogenital human papillomavirus infection and neoplasia. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003; (31):14-9.
- Chellappan S, Kraus VB, Kroger B 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 USA* 1992;15;89(10):4549-53.
- Breitbart F, Kimbauer R, Hubbert NL et al. Immunization with viruslike particles from cottontail rabbit papillomavirus (CRPV) can protect against experimental CRPV infection. *J Virol* 1995;69:3959-63.
- Jansen KU, Rosolowsky M, Schultz LD et al. Vaccination with yeast expressed cottontail rabbit papillomavirus (CRPV) virus-like particles protects rabbits from CRPV-induced papilloma formation. *Vaccine* 1995;13: 1509-14.
- Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM et al. Proof of Principle Study Investigators. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med* 2002;347(21):1645-51.
- Villa LL, Costa RL, Petta CA 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(5):271-8.
- Harper DM, Franco EL, Wheeler C et al. GlaxoSmithKline HPV Vaccine Study Group. 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(9447):1757-65.
- Monsonego J. Prevention of cervical cancer: Challenges and perspectives of HPV Prophylactic vaccines. In Monsonego J (ed): *Emerging Issues in HPV infections. From Science to Practice*. Karger. Basel, 2006, pp 184-205.
- Donnelly JJ, Martinez D, Jansen KU et al. Protection against papillomavirus with a polynucleotide vaccine. *J Infect Dis* 1996;173:314-20.
- Sanders GD, Taira AV. Cost-effectiveness of a potential vaccine for human papillomavirus. *Emerg Infect Dis* 2003;9(1):37-48.
- Kulasingam SL, Myers ER. Potential health and economic impact of adding a human papillomavirus vaccine to screening programs. *JAMA* 2003 Aug 13;290(6):781-9.
- Bozon M. Sexuality, gender, and the couple: a sociohistorical perspective. *Annu Rev Sex Res* 2001;12:1-32.
- Anhang R, Wright TC Jr, Smock L, Goldie SJ. Women's desired information about human papillomavirus. *Cancer* 2004;100(2):315-20.
- Selvakumar R, Borenstein LA, Lin YL et al. Immunization with nonstructural proteins E1 and E2 of cottontail rabbit papillomavirus stimulates regression of virus induced papillomas. *J Virol* 1995;69:602-5.
- Jensen ER, Selvakumar R, Shen H et al. Recombinant Listeria monocytogenes vaccination eliminates papillomavirus-induced tumors and prevents papilloma formation from viral DNA. *J Virol* 1997;71:8467-74.
- Borysiewicz LK, Fiander A, Nimako M et al. A recombinant vaccinia virus encoding human papillomavirus types 16 and 18, E6 and E7 proteins as immunotherapy for cervical cancer. *Lancet* 1996;347:1523-7.
- Bosch FX, Manos MM, Munoz N et al. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. International biological study on cervical cancer (IBSCC) Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87:796-802.