

Human Papilloma Virüs Aşılarına Genel Bakış

Human Papilloma Virus Vaccines: Overview

Adnan İNCEBİYİK

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları

Yazışma adresi: Adnan İncebiyik, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Yenişehir Yerleşkesi, 63000, Şanlıurfa, Tel: (0414) 3183027, Fax: (0414) 3183192, E-mail: dr.aincebiyik@mynet.com ve Doğum Anabilim Dalı, Şanlıurfa

ÖZET

Serviks kanseri kadınlarda meme kanserinde sonra ikinci sıklıkta görülen kanser türüdür. Her yıl dünya genelinde yaklaşık 500.000 yeni kanser vakası saptanmakta ve bunların yarısına yakını ölmektedir. Serviks kanseri ile human papilloma virüs (HPV) arasındaki ilişkinin saptanmasının ardından hem profilaktik hem de hastalığı tedavi edici aşı bulunmasına yönelik çalışmalar hızlanmıştır. 2006 yılında HPV tip 6-11-16-18 L1 kapsid antijeni içeren bir kuadrivalan aşı, 2007 yılında HPV tip 16-18 L1 kapsid antijeni içeren bir bivalan aşı piyasaya sürülmüştür. HPV aşıları HPV'nin dört tipine karşı koruyucu antikor oluşturabilmektedir. Yapılan çalışmalarda aşıların güvenli, iyi tolere edilebilir, serviks kanseri öncü lezyonları ve serviks kanserine karşı koruyucu olduğu yönünde bulgular saptanmıştır. HPV aşılarının 9-26 yaş aralığında ve mümkünse ilk cinsel temastan önce yapılması önerilmektedir. Profilaktik aşı serviks kanserine karşı koruyucu olsa da aşı yapıldıktan sonra serviks kanseri tarama yöntemlerine devam edilmelidir.

Anahtar kelimeler: Serviks kanseri, human papilloma virüs, aşılama

ABSTRACT

Cervical cancer is the second common form of cancer in women after the breast cancer. Each year, approximately 500,000 new cases of cancer worldwide recognize and nearly half of them die. After detection of the relationship between cervical cancer and human papilloma virus (HPV) studies both the prophylactic and therapeutic vaccine was accelerated. In 2006, a quadrivalent HPV 6-11-16-18 vaccine containing L1 capsid antigen, in 2007, a bivalent vaccine containing HPV 16-18 L1 capsid antigen were released. HPV vaccines produce protect antibodies against four types of HPV. Vaccines are safe and well tolerated, and leading lesions of cervical cancer and cervical cancer can be prevented. HPV vaccines are recommended in the possible range of 9-26 years, and especially before the first sexual contact. Although the prophylactic vaccine protective against cervical cancer, cervical cancer screening should be continued after vaccinations.

Key words: Cervical cancer, human papilloma virus, vaccination

Giriş

Servikal kanser dünya genelinde kadınlarda meme, kolorektal kanserden sonra en yaygın üçüncü kanser durumundadır (1). Yirminci yüzyıl başlarında Amerika Birleşik Devletlerinde servikal kanserden ölümler diğer kanserlerden ölümlerden daha fazla iken 1940' lı yıllarda papanicolaou smear yönteminin kullanılması ile birlikte preinvaziv lezyonların erken tanısı ve tedavisi mümkün olmuştur. Sonuç olarak 20.yüzyıl sonlarına doğru serviks kanseri sıklığı %75 oranında azalmıştır (2-4). Ancak yinede 2000 yılında dünya genelinde 493000'den fazla yeni vaka tespit edilmiş, 273000 hasta ölmüştür (5). Türkiye de ise Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Kanserle Savaş dairesi verilerine göre serviks kanseri sıklığının 100000'de 4,5 olduğu tahmin edilmektedir (6). Servikal kanserin gelişimi ile ilgili çok sayıda epidemiyolojik çalışma mevcuttur. Pek çok çalışmada cinsel yolla bulaşan hastalıklar vurgulanmıştır. Bu hastalıklar içerisinde moleküller araştırma sonuçlarına göre HPV'nin en olası ajan olduğu saptanmıştır (2). Preinvaziv servikal neoplazilerin çoğunda ve serviks kanserlerinin hemen tamamında HPV virüsü tespit edilmektedir (7). Dolayısıyla HPV ile serviks kanseri arasındaki ilişkinin

saptaması aşı ile ilgili korunma yöntemlerini gündeme getirmiştir (8).

Human papilloma virüsü

İnsan papilloma virüsleri papillomaviridae ailesinden çift sarmallı bir DNA virüsü olup, sadece insanları enfekte eder. DNA düzenindeki farklılığa bağlı olarak 100'den fazla HPV tipi belirlenmiştir (8). Servikal kansere neden olabilecek 13 onkogenik HPV tipi (16-18-31-33-35-38-45-51-52-56-58-59-66) belirlenmiştir (9, 10). Bunlara ek olarak servikal kansere neden olabileceği belirtilen HPV'nin 5 tipi daha saptanmıştır: HPV 26-53-68-78-82 (D4). Bu suşlar içerisinde HPV 16-18 servikal kanserlerin %70' nin, servikal intraepitelial neoplazilerin (CIN) %52'nin, HPV 6-11 ise genital sigillerin %90'nın nedenidir (11).

HPV enfeksiyonları dünya genelinde en sık cinsel yolla bulaşır. HPV enfeksiyon sıklığı %2-44 arasında belirtilmektedir. Enfeksiyon en sık 25 yaş altı kadınlarda izlenir, yaşın artması ile enfeksiyon sıklığında bir azalma izlenir(12-14). Bulaş sonrası anatomik olarak uygun olan servikal kolumnar epiteldeki bazal epitelyal hücreleri enfekte eder. Enfeksiyon L1-L2 kapsid proteinlerin hücre reseptörüne bağlanması ile başlar. Bundan sonra virüs konakçı hücrenin DNA replikasyon sistemlerini kendi

replikasyonu için kullanmaya başlar (15). Sonuçta HPV konakçı immun sisteminde pratik olarak görünmez bir şekilde çok uzun süre vücutta kalır (16). HPV tarafından üretilen E6-E7 onkoproteinleri konakçı hücrenin P53 ve pRB tümör süpresör genleriyle kompleks oluşturarak bunları inaktive ederek invaziv kansere progresyon gerçekleştirir (17). HPV enfeksiyonları tedavi edilemez, HPV ile ilişkili lezyonlara yönelik tedavi uygulanır. Ancak olguların çoğunda 9-15 ay içerisinde immun sistem tarafından HPV enfeksiyonu sınırlandırılır ve vücuttan atılır (15).

HPV aşıları

HPV ile serviks kanseri arasındaki ilişkinin saptanması aşı ile korunmayı gündeme getirmiştir(8). HPV enfeksiyonlarına karşı geliştirilen aşılar profilaktik ve teröpatik aşılar olmak üzere 2 tiptir. Profilaktik aşılar; sağlıklı kişilerde HPV enfeksiyonunu ve enfeksiyona bağlı lezyonların gelişimini önlemek, teröpatik aşılar ise prekanseröz lezyon ve serviks kanseri gelişmiş olgularda lezyonların rejerasyonunu ve remisyonunu sağlamak amacıyla üretilmiştir (15). Günümüze dek yapılan aşı çalışmaları büyük oranda profilaktik aşılar ile ilgilidir (18). Papilloma virüsünün kapsidi iki parçadan oluşur: mayor kapsid protein veya L1, minor kapsid protein veya L2 (19). Bu kapsid antijenlerine karşı üretilen antikorlar virüsü nötralize ederler. L1Antikorları tipe spesifiktir (20). L2 proteini ise daha içeride olup küçük bir parçası hücre yüzeyine doğru uzanır. Bu uzanan kısım virüs nötralizan antikorları indükleyebilir. L2 antijenleri L1 antijenlerine oranla antikor üretimi açısından daha az potenttir(21). Fakat bunlar heterolog HPV tipleri ile çapraz reaksiyon verebilirler (22). HPV aşıları mayor kapsid proteini olan L1'in ökaryotik hücreler tarafından ekspresyonu sonucu virüs benzeri partikül yani VLP'nin elde edilmesiyle üretilmiştir. Morfolojik olarak doğal virüse benzerlik gösteren VLP, yüksek oranda immunojenik olup onkogen viral DNA içermemektedir. Doğal enfeksiyona benzer şekilde nötralizan antikor üretir ve hücrel immun yanıtı aktive eder (22, 23).

Günümüzde kullanıma sunulmuş iki profilaktik HPV aşısı mevcuttur. Bunlardan ilki Merk firması tarafından geliştirilen kuadriyalan aşı Gardasil, diğeri Glosmithkline tarafından üretilen bivalan aşı Cervarix'dir.

Kuadriyalan aşı

HPV 6-11-16-18 tiplerine ait VLP'ler içerir. VLP'ler rekombinat DNA teknolojisi ile Sacchoromyces cerevisioe tarafından eksprese edilirler ve amorf alüminyumhidroksifosfat sülfat(AADS) içere bir adjuvanla adsorbe edilmiştir (24). AAHS daha fazla miktarda anti HPV üretilmesini sağlamakta ve immun bellek oluşumunda da etkili olduğu gösterilmiştir (25). Sonuçta serviks sekresyonlarında nötralizan antikor miktarını artırarak virüsün penentre olmasını engellemektedir (15).

FDA 2006 yılında kuadriyalan aşı olan HPV 6-11-16-18 tipleri için VLP L1 içeren Gardasilin 9-26 yaşları arasındaki bayanlarda kullanılmasına izin vermiştir. Dolayısıyla aşıda yer alan HPV tipleri ile oluşan

servikal kanser, servikal insitu adenokarsinom, CIN (grade 1-2-3), vulvar intraepitelyal lezyon (VIN grade 2-3), vajinal intraepitelyal lezyonlar (VaIN grade 1-2) ve kondiloma karşı korunmada kullanılmasını onaylamıştır (15). İçerisinde 20µgr HPV 6, 40µgr HPV 11, 40µgr HPV 16, 20µgr HPV 18 kapsid antijeni bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda aşının yüksek oranda immunojenik olduğu, her bir HPV tipine karşı %98'in üzerinde serokonversiyon geliştirdiği saptanmıştır. Üç dozluk aşı serisini izleyerek yapılan çalışmalarda olguların %99,8'inde her dört HPV tipine karşı yeterli immünolojik yanıt geliştirdiği gösterilmiştir(25,26). Elde edilen bulgulara göre en yüksek antikor titrelere 9-15 yaş arası kız ve erkeklerde gelişmektedir.(27). 20000'den fazla kadında yapılan bir çalışmanın sonuçlarına göre kuadriyalan aşının HPV enfeksiyonu ve HPV'ye bağlı lezyonların gelişimini önleme etkisi %98-100 olarak bulunmuştur (28-30). Ayrıca HPV tip 16 ve 18 bağlı vajinal ve vulvar yüksek dereceli intraepitelyal lezyonları önlemede %100 etkin bulunmuştur (31). Koruyuculuğun aşılama 5 yıl sonra bile devam ettiği ve olguların %97'inde aşıda HPV tiplerine karşı yüksek antikor titrelere varlığı gösterilmiştir (26, 32). Rapel gerekip gerekmediği veya kaç yılda bir yapılacağı hakkında kesin bilgi mevcut değildir (33). Bununla birlikte koruyuculuk süresinin 5 yıl olduğu düşünülmektedir (15).

Bivalan aşı

HPV tip 16-18'e karşı etkilidir. VLP gelişiminde bacilovirus sinek hücre sistemi kullanılmıştır. Adjuvan olarak alüminyum hidroksit ve 3 deasile monofosforil alüminyum lipit A (aso4) içermektedir (34). Adjuvanlar daha yüksek antikor titresi ve hücrel yanıt oluşumuna neden olmaktadır. FDA 2007 yılında bivalan aşı olan ve içerisinde HPV tip 16-18'i içeren Cervarix'in 9-26 yaş aralığında kullanımına onay vermiştir. İçeriğinde 20µgr HPV 16 ve 20µgr HPV 18 kapsid antijeni bulunmaktadır. Aşının amacı CIN ve servikal kanser gelişimini önlemektir (15). Persistan enfeksiyonlar için etkinlik %100, sitolojik anomaliler için %93 olarak bildirilmiştir. Serokonversiyon aşılama 4,5 yıl sonra %98 olarak saptanmıştır. HPV 16 ile 31 ve HPV 18 ile 45 arasında çapraz serokonveriyon olabileceği bildirilmiştir (22). Aşının koruyuculuk süresinin 5 yıl olduğu düşünülmektedir (15). Her iki aşı tipide tüm HPV türlerini içermediğinden aşılama sonrası serviks kanseri tarama programlarına devam edilmelidir (37).

HPV aşılarının zamanlaması ve uygulanması

Profilaktik aşıların etkinliklerinin en yüksek düzeyde olması için enfeksiyonla karşılaşılardan önce yapılmalıdır. Dolayısıyla 25 yaşında önce daha da önemlisi cinsel ilişki başlamadan önce yapılmalıdır (15). Yapılan çalışmalarda ilk cinsel ilişkiden aylar sonra enfeksiyonun ortaya çıktığı gösterilmiştir(35). Ek olarak adolesanlarda aşı yapılmasını takiben oluşan antikor titresi ileri yaşlarda yapılan aşıda oluşan antikor titesinde fazladır (27, 36). Bu dönemi geçiren kişilerde aşının yapılması önerilmektedir. Çünkü aşıda bulunan 4 tip HPV enfeksiyonunu aynı anda geçirme olasılığı çok düşüktür ve aşılama önce HPV tiplendirilmesi yapılması önerilmemektedir. Ayrıca aşıda bulunan HPV tipleri ile enfekte olmak aşı yapılması için bir kontendikasyon

oluşturmamaktadır (15, 33).

Kuadrivalan aşı 3 doz halinde 0-2-6. Ayda intramusküler olarak uygulanmaktadır. Bivalan aşı ise 0-1-6. Aylarda intramusküler olarak yapılır. HPV aşıları ile eş zamanlı olarak tetanoz, difteri, boğmaca, hepatit B ve meningokok aşıları farklı enjeksiyonlar halinde yapılabilir. Emzirme ve immun yetmezlik (AIDS dahil) durumları aşılama engel teşkil etmezler (33). FDA'ya göre HPV aşıları gebelik döneminde kategori B de yer almaktadır. Spontan düşük, kongenital anomali açısından artmış bir risk saptanmamıştır. Ancak yinede insanlarda yeteri kadar çalışma bulunmamaktadır. Kuadrivalan aşısı ile sıçan çalışmalarında doğurganlık ve fetal etkilenme ilişkin olumsuz verilere rastlanılmamıştır (15).

Aşının yan etkilerine %1 civarında rastlanılmış olup plasebo grupla arasında bir farklılık izlenmemiştir.

Sıklık sırasına göre aşının yan etkileri: pireksi, enjeksiyon bölgesinde eritem, ağrı, şişlik, kanama, kaşıntı, bronkospazm ve ürtikerdir.

Sonuç

HPV ile serviks kanseri arasındaki ilişkinin saptanması HPV enfeksiyonundan korunma için aşı geliştirme çabalarının artmasına yol açmıştır. Aşılar ile HPV tip 6-11-16-18'e karşı antikor oluşturulması amaçlanmaktadır. Ancak aşılama serviks kanseri gelişimini tamamıyla engellemektedir. Serviks kanserlerinin yaklaşık %30'unda yukarıda sayılan HPV tipleri dışında diğer alt gruplara da rastlanılmaktadır. Dolayısıyla aşılama sonrası serviks kanseri açısından takiplere devam edilmelidir. Ancak aşılama serviks kanseri taramasını daha ileri yaşlara erteletebilir ve daha uzun intervallerle taramalara izin verir.

Yazarlarla ilgili bildirilmesi gereken konular (Conflict of interest statement) : Yok (None)

Kaynaklar

1. Taşkın L (2006). Kadın Hastalıkları ve Doğum Hemşireliği, Palme Yayıncılık.
2. John A. Rock, Howard W. Jones "Te Linde's Operative Gynecology" s:1231-2005
3. Gül P, Topuz Ş, An Ş, Doğan N, Kaya N, Algier L "Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğine Başvuran Kadınların HPV Aşısı ve Serviks Kanseri İle İlgili Bilgi Düzeyleri" Türk Jinekolojik Onkoloji Dergisi 2010-1: 11-8
4. American Cancer Society. (2006). Cancer facts and figures 2006. Retrieved November 7, 2006, from <http://www.cancer.org/downloads/STT/CAFF2006>
5. Ayhan A., Durukan T., Günalp S., Gürkan T., Önderoğlu LS., Yaralı H., Yüce K. (2008). Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi Güneş Tıp Kitabevi.2. Baskı. Ankara. s.1027.
6. T.C. Sağlık Bakanlığı: Türkiye'de Bölgelere ve Cinsiyete Göre Kanser Olguları, 2003 yılı verileri, www.saglik.gov.tr.
7. Slomovitz Bm, Sun CC, Frumovitz M, Soliman PT, Schmeler KM, Pearson HC, Brenson A, Ramez PT, Lu KH, Bodurka DC "Are women ready for the HPV vaccine" Gynecologic Oncology 2006; 103: 151-4
8. Vanchiere JA, Demmler GJ: Human Polyomaviruses and Papillomaviruses, "Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, Kaplan SL (eds): Textbook of Pediatric Infectious Diseases, 5.baskı" kitabında s.1809-31, Saunders, Philadelphia (2004).
9. Cogliano V, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, ElGhissassi F. Carcinogenicity of human papillomaviruses. Lancet Oncol 2005; 6: 204.
10. Munoz N, Bosch FX, Castellsague X, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. N Engl J Med 2003; 348: 518-27.
11. Smith JS, Lindsay L, Hoots B, et al. Human Papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a meta-analysis update. Int J Cancer 2007; 3: 621-32.
12. Bosch FX, de Sanjosé S: Chapter 1: Human papillomavirus and cervical cancer-burden and assessment of causality, J Natl Cancer Inst Monogr 2003; 31: 3-13.
13. Trottier H, Franco EL: The epidemiology of genital human papillomavirus infection, Vaccine 2006; 24: 1-15.
14. World Health Organization: Report of the consultation on human papillomavirus vaccines, WHO, Geneva (2005).
15. Dede M "Profilaktik HPV Aşıları: Güncel Yaklaşımlar" Gülhane Tıp Dergisi 2010; 52: 148-156
16. Stanley M. Immunobiology of HPV and HPV vaccines. Gynecol Oncol 2008; 109: 15-21.
17. Atasü T "Jinekoloji onkoloji(genişletilmiş) Logos yayıncılık, İstanbul 1999(2. Baskı)
18. Pagliusi SR, Aguado TM: Efficacy and other milestones for human papillomavirus vaccine introduction, Vaccine 2004; 23: 569-78.
19. Greenstone HL, Nieland JD, de Visser KE, et al. Chimerc papillomavirus virus-like particles elicit antitumor immunity against the E7 oncoprotein in an HPV 16 tumor model. Proc Natl Acad Sci USA 1998; 95: 1800-5.
20. Carter JJ, Koutsky LA, Wipf H, et al. The natural history of human papilloma virus type 16 capsid antibodies among a cohort of university women. J Infect Dis 1996; 174: 927-36.
21. Villa LL, Costa RLR, 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: 271-8.
22. Harper DM, Franco EL, Wheeler C, et al. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus type 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. Lancet 2004; 364: 1757-65.
22. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM 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.
23. Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM et al: A controlled trial of human papillomavirus type 16 vaccine, N Eng J Med 2002; 347: 1645-51.
24. Munoz N, Bosch FX, de Sanjosé et al: Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer, N Eng J Med 2003; 348: 518-27.
25. Villa LL, Ault KA, Giuliano AR et al: Immunologic 100 responses following administration of a vaccine targeting human papillomavirus types 6, 11, 16, and 18, Vaccine 2006; 24: 5571-83.
26. Block SL, Nolan T, Sattler C et al: Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16 and 18) L1 virus-like particle vaccine in male and female adolescents and young adult women, Pediatrics 2006; 118: 2135-45.
27. Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M et al: Quadrivalent human papillomavirus vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), MMWR Recomm Rep 2007; 56: 1-24.
28. Ault KA, The FUTURE II Study Group: Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: A combined analysis of four randomised clinical trials, Lancet 2007; 369: 1861-8.
29. Garland S, Hernandez-Avila M, Wheeler CM et al: Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases, N Eng J Med 2007; 356: 1928-43.
29. Villa LL, Ault KA, Giuliano AR et al: Immunologic 100 responses following administration of a vaccine targeting human papillomavirus types 6, 11, 16, and 18, Vaccine 2006; 24: 5571-83.
30. The FUTURE II Study Group: Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions, N Engl J Med 2007; 356: 1915-27.
31. Joura EA, Leodolter S, Hernandez-Avila M et al: Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine against high-grade vulvar and vaginal lesions: A combined analysis of three randomised clinical trials, Lancet 2007; 369: 1693-702.
32. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM et al: Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle against human papillomavirus types 16 and 18: Follow-up from a randomised control trial, Lancet 2006; 367: 1247-55.
33. Somer A "Human Papillomavirüs Aşıları" Ankem Dergisi 2009; 23: 96-101
34. Pedersen C, Petaja T, Strauss G and for the HPV Vaccine Adolescent Study Investigators Network: Immunization of early adolescent females with human papillomavirus type 16 and 18 L1 viruslike particle vaccine containing AS04 adjuvant, J Adolesc Health 2007; 40: 564-71.
35. Winer RL, Lee SK, Hughes JP, Adam DE, Kiviat NB, Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students. J Epidemiol 2003; 157: 218-26.
36. Schiffman M, Castle PE: The promise of global cervical cancer prevention, N Eng J Med 2005; 353: 2101-4.
37. Wright TC, Van Damme P, Schmitt HJ, Meheus A: HPV vaccine introduction in industrialized countries, Vaccine 2006; 24: 122-31.