



Servikal Kanser Kontrolünde Human Papilloma Virüs İnfeksiyonlarına Karşı Aşılama

Vaccination Against Human Papillomavirus Infection in Cervical Cancer Control

Jale METİNDİR¹

¹ SB Dr. Abdurrahman Yurtarslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları Kliniği, ANKARA

ÖZET

Serviks kanseri, dünyada kadınları etkileyen kanserler içinde 2. sırada yer alarak hâlâ önemli bir halk sağlığı problemini oluşturmaktadır. Son yıllarda, serviks kanserinin epidemiyolojisi ve onkojenik human papilloma virüsün (HPV) rolüne dair bilgilerimizde belirgin gelişmeler olmuştur. Bu bilimsel gelişmelere rağmen, serviks kanseri dünyada yıkıcı etkisini sürdürmektedir. Her yıl 400.000 kadında serviks kanseri gelişirken, 200.000 kadın bu hastalıktan ölmektedir. Son 50 yıl içinde yüksek gelişmişlik düzeyindeki ülkelerde Papanicolau sitoloji test ile yapılan yaygın taramalar, serviks kanser zararını dörtte üç oranında azaltmıştır. Bununla beraber, gelişmekte olan ülkelerde servikal kanser için tarama programları ile serviks kanser hızındaki düşüş istenilen düzeyde olmamıştır. HPV ve servikal kanser arasındaki ilişkinin gösterilmesi, hastalıkta görülen en yaygın HPV tiplerine karşı profilaktik aşı araştırmalarına ivme kazandırmıştır. HPV 16 ve 18'i içeren L1 virüs benzeri aşılardan, serviks kanserine sebep olan infeksiyonların en az %90'ını önlediği gösterilmiştir. Farklı onkojenik HPV tiplerine karşı daha geniş Faz III çalışmalar devam etmektedir. Onkojenik HPV tiplerinin primer önlenmesinde aşılama ve sekonder korumada servikal sitoloji taramasının bir arada kullanıldığı stratejiler invaziv serviks kanserinden ölümleri azaltacaktır. Ancak aşının insan sağlığı üzerine etkileri, etkinlik-maliyet analizi, aşılama için en uygun yaş ve koruma süresinin tanımlanmasına ihtiyaç olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Serviks kanseri, human papilloma virüs, aşı.

SUMMARY

Cervical cancer is the second most common malignant neoplasm affecting women worldwide that remains an important public health. In the past several years, there have been substantial advances in our understanding of the epidemiology of cervical carcinogenesis and the causal role of oncogenic human papillomavirus (HPV). Despite this scientific progress, cervical cancer continues to have a devastating impact on women worldwide, with an estimated 400.000 women developing cervical cancer and 200.000 dying from this disease each year. Widespread programmatic or opportunistic screening with the Papanicolau cytology technique has likely contributed to reducing about three-fourths of the cervical cancer burden in high-income countries during the last 50 years. However, in developing countries that have not implemented screening programmes for cervical cancer, the effect of a drop in rates of cervical cancer. Establishment of the link between HPV and cervical cancer has provided the impetus for research into prophylactic vaccination against the most common HPV types associated with the disease. Initial studies have provided evidence that L1 virus-like particle vaccines against HPV 16 and HPV 18 (as monovalent, bivalent, or quadrivalent vaccines) prevent at least 90% of incident and persistent infections and their associated precursors of cervical cancer. Larger phase III trials of vaccines targeted against different oncogenic HPV types are underway. A combined strategy of vaccination for primary prevention of oncogenic HPV infection and cervical cytologic screening for secondary prevention of cervical cancer offers an intriguing option to further reduce the mortality from invasive cervical cancer. However, such implementation will need definition of the vaccine's effect on public health, cost-effectiveness, the optimum age for vaccination, and the duration of protection.

Key Words: Cervical cancer, human papilloma virus, vaccine.

GİRİŞ

Son 50 yıldır yüksek gelir düzeyli ülkelerde Papanicolaou sitoloji teknikleri yani kısaca Pap test ile serviks kanser hasarı dörtte üç azalmıştır. Serviks kanserinin azalmasında popülasyon fertilitesindeki tedrici düşüş ve batının yeme alışkanlığındaki değişiklik de etkili olmuştur (1). Son meta-analizler, Pap sitolojinin servikal intraepitelyal neoplazi (CIN) veya invaziv servikal kanserin tespitinde %51 sensitivite ve %98 spesifiteye sahip olduğunu göstermiştir (2). Pap testin yüksek yanlış negatif hızı, bu testin en önemli sınırlayıcılığıdır. Yaklaşık üçte bir yanlış negatif tanı slayt değerlendirme hatalarına, üçte ikisi de kötü örnek toplama ve slayt hazırlamaya bağlıdır (3). Yanlış negatif tanı önemli medikal, finansal ve legal sorunlara sahiptir. Pap sitoloji morfolojik değişikliklerin subjektif değerlendirmesini baz alır ve optimal örnek toplama ya bağlıdır. HPV'nin belirli tipleri ile servikal kanser arasındaki sebep ilişkisinin anlaşılması, CIN ve servikal kanserin önlenmesine dair çalışmaları başlatmıştır (4). Pap test ve onkojenik HPV-DNA'sının tespiti erken tanının doğruluğunu düzeltebilir. HPV-DNA testi, anormal sitoloji sonuçları için sekonder test (triaj test olarakta isimlendirilir) olarak kullanılabilir. HPV üzerine çalışmalar HPV enfeksiyonunu ve son olarak serviks kanserini önleyen aşuların gelişimini sağlamıştır. HPV'ye karşı geliştirilen aşuların etkinlik ve güvenliği üzerine yapılan araştırmalar, aşuların servikal prekanseröz lezyonların ve tekrarlayan inatçı enfeksiyonların gelişiminin önlenmesinde en az %90 etkili olduğunu göstermiştir (5-7). Devam eden klinik çalışmaların aşı etkinliği konusunda ileri kanıtlar sağlayacağı ümit edilmektedir. HPV ile aşılanmış kadınların uygun gözetimi için servikal kanser tarama stratejilerinin maliyet-etkinlik dengesinin oluşturulması ise uzun zaman alacaktır.

Bu derlemede HPV enfeksiyonuna karşı immünizasyon yolu ile serviks kanserinin primer koruma yolları tartışılacaktır.

DÜNYADA SERVİKS KANSERİ

Serviks kanseri dünyada kadın malign neoplazmlarının ikinci en yaygın olanıdır. Diğer kanserlere göre daha genç yaştaki bireyleri etkiler (8). Gelişmekte olan ülkelerde birinci sıradadır (9). Tüm kanserlerin ise yaklaşık %10'unu oluşturur (nonmelanom cilt kanserleri dışında). 2002 yılında 493.000 yeni invaziv servikal kanser vakası tespit edilmiştir. Bu vakaların %83'ü gelişmekte olan ülkelerdedir (9). Serviks kanseri için en yüksek risk alanları Güney ve Doğu Afrika, Karayipler ve Orta Amerika'dır.

Dünyada her yıl serviks kanserinden 273.000 ölüm gerçekleşmektedir. Bunların dörtte üçünden fazlası gelişmekte olan ülkelerdedir (9). Genelde insidans ve mortalite arasında bir korelasyon vardır. Fakat Afrika gibi bazı bölgelerde orantısız yüksek mortalite saptanmıştır.

Gelişmekte olan ülkelerdeki serviks kanserli kadınların %50'den azı 5 yıldan daha uzun yaşar. Gelişmiş ülkelerde 5 yıllık sağkalım hızı %66'dır (10).

SERVİKS KANSERİNİN SEBEBİ OLARAK HPV İNFEKSİYONU

Serviks kanserinde en önemli faktör olarak HPV enfeksiyonu gösterilmiştir (9). HPV ve servikal kanser arasındaki ilişki kanserler içinde tektir, zira diğer hiçbir kanser için tek sebep yoktur. Seksüel aktif kadınların %70'inden fazlası yaşamları boyunca HPV ile enfekte olurlar (11). Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'da her yıl 35.000 kadın bu hastalıktan ölmektedir (9). Pap testle yapılan taramalar serviks kanser riskini düşürmekle beraber, HPV enfeksiyonunu ve prekanseröz lezyonların gelişmesini önlemez (12). Yüzün üzerinde HPV tipi tanımlanmıştır. Bunların 40'ının genital yolu enfekte ettiği bilinmektedir (13). HPV servikal kanser ilişkisinin gösterilmesi iki yolla korumaya ışık tutar. Biyolojik ajan olarak HPV enfeksiyonunun taranması asemptomatik servikal kanser prekürsör lezyonlarının gösterilmesini sağlar. Bu sekonder korumadır. Lezyonların başlamasından önce HPV enfeksiyonlarına karşı immünizasyon ise primer koruma sağlayacaktır.

HPV tip 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 ve 68 yüksek onkojenik risk taşımaktadır. Çünkü bu tipler sıklıkla serviks kanseri, servikal intraepitelyal lezyon (SIL) gibi preinvaziv lezyon evreleri ile birlikte dir. Diğer genital tipler 6, 11, 42-44 ve bazı daha nadir tipler onkojenik değil veya düşük risktedir. Bu tipler genellikle subklinik lezyonlara veya dış genital siğillere sebep olur.

HPV zarfsız, kapsüle, çift sarmallı DNA virüsüdür. Yüksek riskli HPV onkogenlerinden E6 ve E7'nin ekspresyonu servikal karsinogenezisten sorumludur. Rb gen yapımı ile E7 kompleksleri kontrolsüz hücre proliferasyonuna sebep olur (14). P53'e E6'nın bağlanması protein yapımını bozar, DNA'nın onarım fonksiyonu bozulur ve hücrenin apoptozise gitmesi önlenir (15). Hücre ileri hasarı daha fazla durduramaz. Böylece mutasyon ve genomik instabilite oluşur.

İnatçı HPV enfeksiyonları özellikle onkojenik grup CIN ve kansere sebep olur (16). Tekrarlayan, inatçı

HPV infeksiyonları, HPV genomunun E6 ve E7 proteinleri tarafından p53'ün inaktivasyonu ile sonuçlanır ve p Rb tümör süpresyon genleri ciddi intraepitelial lezyonlara ve sonunda kansere yol açar. HPV-DNA'sı servikal kanserlerin %99.7'sinde tespit edilmiştir. Her yıl teşhis edilen servikal kanserlerin %50'den fazlasında HPV 16 ve 18 vardır (13). Profilaktik aşı HPV 16 ve 18'in sebep olduğu yüksek riskli infeksiyonları azaltır veya önler (17). HPV aşuları ile ilgili Faz II çalışmalarda, tekrarlayan HPV 16 infeksiyon ve HPV 16 spesifik CIN'in önlenmesinde 18 aylık periyotta %100 etkinlik saptanmıştır (5). Farklı onkojenik HPV tiplerine karşı daha geniş Faz III çalışmalar devam etmektedir (17).

Klinik, subklinik ve latent HPV infeksiyonları en yaygın seksüel geçişli infeksiyonlardır. Latent genital HPV infeksiyonları fertil yaştaki seksüel aktif kadınların %5-40'ında tespit edilmiştir (4). Seksüel aktiviteye başladıktan hemen sonra genç kadınlar arasında HPV prevalansı en yüksek seviyededir. Yaşla beraber tedrici olarak düşer. Dördüncü veya beşinci dekattan sonra bazı toplumlarda ikinci bir pik yapar. Genç yaşlardaki pik sonrası prevalanstaki hızlı düşüş sonradan edinilen immüniteyi gösterir. İkinci yaş spesifik prevalans piki HPV tiplerine karşı orijinal immünite kaybının göstergesidir. Seksüel aktif kadınların çoğu yaşamlarının bir döneminde HPV infeksiyonu geçirecektir. Ancak bu infeksiyonların büyük bir çoğunluğu spontan olarak gerileyecek ve duyarlı yollarla dahi tanımlanamayacaktır. Onkojenik HPV ile uzun süreli ısrarlı infeksiyonlar ise CIN ve servikal kanser riskini artırmaktadır (2,3,9,10,14).

HPV AŞILARI

HPV aşularının iki ana tipi geliştirilmiştir. HPV infeksiyonları ve birlikte olan hastalıkları önleyen profilaktik aşular ve prekanseröz lezyonların regresyonu veya ileri evre serviks kanserinin remisyonunda kullanılan tedavi edici aşular.

Bu derlemede profilaktik aşular tartışılacaktır.

Profilaktik HPV aşuları serviks sekresyonunda nötralizan antikor miktarını artırarak, virüsün buradan içeri girmesini immünolojik olarak önlemektedir. Bu aşular, majör kapsül proteini L1 veya L1 + L2 proteinlerini içerir ve VLP (virus-like particles) şeklinde hazırlanır. VLP'ler Baculovirus ile infekte böcek veya maya hücreleri ile üretilir. HPV aşı araştırma ve gelişmelerinde anahtar konu immünojen olarak dahil edilen HPV tiplerinin sayısıdır. HPV tip 16, 18, 31, 33, 45 tiplerini içeren pentavalan aşı serviks kanserini %83 ön-

leme potansiyelindedir. Diğer taraftan heptavalan aşı tip 52 ve 58'i de içerir ve serviks kanserini %87 önler (18). Dört tip üzerinde aşılarda koruyuculuk hızla azalmaktadır.

Günümüze kadar Merck firması tarafından monovalan ve tetravalan, GlaxoSmithKline firması tarafından bivalan olmak üzere üç randomize VLP aşı çalışması tamamlanmıştır (5-7). Bu çalışmaların ortak sonuçları, HPV VLP aşularının iyi tolere edildiği ve yüksek oranda immünojenik olduğu, ısrarlı HPV infeksiyonlarının azaltılmasında etkili olduğu şeklindedir (5-7).

HPV'ye karşı immünizasyon, gelişmekte olan ülkelerde büyük değere sahip olabilir. Çünkü serviks kanseri hasarlarının %80'i bu ülkelerde olur. Bu Pap taramanın etkili olamamasındandır.

HPV-DNA'sı tüm servikal kanserlerin %99.7'sinde saptanmıştır. Her yıl tespit edilen tüm serviks kanserlerinin %75'inde infeksiyon HPV'nin dört tipinden biriyedir (Tip 16, 18, 31 veya 45) (13,18) .

Pek çok rapor (19-22) tip spesifik HPV aşularının serviks kanserini azalttığını, ancak elimine etmediğini göstermiştir. Aşının uzun süreli etkinliği, immünite süresi tip spesifik aşılamanın diğer HPV tipleri üzerine etkisi ile ilgili veriler birkaç 10 yıl daha bilinmeyecektir.

Yaygın servikal kanserden koruma programları primer koruma (aşılama) ve sekonder koruma (tarama) programları şeklinde olmalıdır.

Servikal kanser taramasında önerilenler gelecek birkaç yıl içinde olasılıkla değişikliğe uğrayacaktır. Sitolojik metotlarda yeni teknolojiler gelişecek ve HPV DNA'sının yüksek riskli tiplerinin tespiti kolaylaşacaktır (22-25). Çalışma sonuçları, aşı ve sitolojik taramanın bir arada kullanılmasını, sadece sitolojik tarama yöntemlerine göre mali olarak daha etkin bulmuştur (19). On iki yaşında aşılama ile beraber 25 yaşında başlayan 3 yıllık tarama fiyat ve yararlılık arasındaki en iyi dengeyi göstermiştir. Aşılama ile birlikte yapıldığında tarama daha geç yaşlarda başlamakta ve daha az sıklıkla yapılmaktadır (15,19).

Aşı ile ilgili sorunlardan biri, eğer 50 yaşındaki kadınların servikal kanserlerinin büyük bir çoğunluğu yeni bir HPV infeksiyonunun sonucu olarak geliyorsa ki 25 veya 30 yaşından sonra infeksiyon alınmış olacaktır, 12 yaşındaki bir kıza aşı yapılması 10-15 yıldan sonra serviks kanseri korumasını dramatik olarak düşürecektir. Diğer bir ekstrem durum, eğer servikal kanserlerin çoğunluğu latent veya daha önceden kazanılmış HPV'nin reaktivasyonu ile oluşuyorsa, 12

yaşında yapılan HPV 16/18 aşısı 10-15 yıl etkili olacak, sonraki yıllarda kadın HPV infeksiyon ve serviks kanseri riskine sahip olabilecektir. Bu tahminler için daha çok bilgiye ihtiyaç vardır.

Yapılan aşı ile ilgili çalışmalarda sınırlayıcılıklar vardır. Dünyada farklı bölgeler arasında HPV 16/18'e bağlı invaziv kanser oranlarının iyi dokümanite edilmesi gerekir. Eğer HPV 16/18'in sebep olduğu serviks kanseri oranları bizim tahminimizden daha yüksekse, biz aşı yararını eksik hesaplıyoruz demektir. Seksüel aktivitenin başlangıç yaşı, seksüel davranış paterni, diğer risk faktörleri (oral kontraseptif, sigara gibi) ile değişen yaş spesifik HPV prevalansında değişkenlikler vardır. Yaşlı kadınlardaki HPV infeksiyonunun büyük çoğunluğu latent veya daha önceden kazanılmış HPV'nin reaktivasyonu ile ortaya çıkmaktadır. Kansere yol açan ısrarlı HPV infeksiyonunun ne oranda latent veya daha önceden kazanılmış HPV reaktivasyonunu sonucu olduğunun daha iyi bilinmesi önemlidir. Ayrıca uzun süreli aşı etkisi henüz bilinmemektedir.

Tarama ve aşısı içeren gelecek sağlık politikası, tarama programı üzerine aşılamanın pozitif etkisini göstermelidir. Mesela eğer bir HPV 16/18 aşısı SIL prevalansında azalma ile beraberse, daha az tarama maliyeti ile ekonomik yarar sağlayacaktır (21).

Belli HPV tipleri arasında karşılıklı reaktivite olduğuna dair kanıtlar olmasına rağmen (26), bu görünüm %1'den azdır. İnfeksiyondan korunma tipe spesifiktir. Etkili HPV aşuları polivalan olmalıdır ve çoğu servikal kanserden sorumlu HPV tiplerine karşı olmalıdır. Servikal kansere sebep olan HPV tiplerinin jeografik dağılımında farklılık varsa, HPV tiplerinin dünyadaki dağılımının tespiti aşı yapımında önemlidir. Munoz ve arkadaşlarının (18) 25 ülkeden 3085 servikal kanser vakası üzerinde yaptıkları analizde HPV tiplerinin prevalansı ve jeografik farklılıkları incelenmiştir. Bu analizde total 30 farklı HPV tipi tespit edilmiştir. HPV 16 %57.4 , HPV 18 %16.6 vakada, iki tip %74 vakada tespit edilmiştir. HPV 45, 31, 33, 52 ve 58 vakaların %19.6'sında bulunmuştur. HPV 16 ve 52 skuamöz hücreli tipe, HPV 18 adenokarsinomda daha yaygın bulunmuştur. Jeografik farklılıklara rağmen, tüm bölgelerde en yaygın iki tip HPV 16 ve 18 olarak saptanmıştır. HPV 16'nın en yüksek prevalansı Avrupa, Kuzey Amerika ve Kuzey Afrika'dadır. En düşük Sahra altı Afrika ve Asya'dadır. HPV 18 Güney Asya'da, Orta ve Güney Amerika'dan iki kez daha yaygındır. Üçüncü en yaygın tip HPV 45 Afrika, Güney Asya, Avrupa ve Kuzey Amerika'da saptanmıştır. HPV 31 ise,

Orta ve Güney Amerika'da üçüncü sıklıkta bulunmuştur. HPV 58 prevalansı Çin ve Kore'de ve Afrika'nın bazı bölgelerinde yüksek saptanmıştır (27-29).

HPV 16/18 aşısı tüm dünyada serviks kanserlerinin %71'ini önleyecektir (5,30). Bu oranlar Asya'da %73.5, Avrupa/Kuzey Amerika'da %71.5, Afrika'da %67.7 ve Orta/Güney Amerika'da %65 olarak hesaplanmıştır.

Yedi en yaygın HPV'yi içeren (16, 18, 45, 31, 33, 52, 58) aşılar tüm dünyadaki servikal kanserlerin %87.4'ünü önleyecektir: Kuzey Afrika'da %90.6, Güney Asya'da %88.8, Sahra altı Afrika'da %86.5, Avrupa/Kuzey Amerika'da %85.8 ve Orta/Güney Amerika'da %84.9 olarak hesaplanmıştır (31).

Sonuçta 7 yaygın HPV tipini içeren aşılar tüm dünyadaki küçük bölgesel değişikliklerle servikal kanserin %87'sini önler. Yedi HPV tipli aşılar teknik olarak kolay hazırlanabilir, bununla beraber üretim maliyeti yüksektir.

HPV aşılması, Pap test ile tanımlanan anormallikleri ve CIN yönetimi ile birlikte tıbbi, psikolojik ve ekonomik maliyeti azaltabilir. Bir aşıda HPV 6 ve 11'in olması genital siğillerin ve düşük gradeli CIN'in insidansını azaltır. Yaygın HPV aşılması 10-13 yaşlarda henüz HPV negatifken yapıldığında en etkin olabilir. Onkojenik HPV tip 16 ve 18'e karşı aşının yararı heteroseksüel erkeklerde önemsizdir. Çünkü onlarda nadiren HPV'ye bağlı genital kanser gelişir. Bununla beraber nononkojenik HPV tip 6 ve 11'e karşı aşılama erkek ve kadınlarda genital siğillerin profilaksisini sağlar.

Aşı Uygulamaları

Serviks kanserinin önlenmesi için, HPV aşılmasının 20 yaşından önce uygulanması gerekmektedir. Aşılama kampanyası ile beraber, olguların ve ailelerin eğitimi için de kampanyalar gerekli olacaktır.

Aşı ile ilgili Faz II çalışmalarda katılımcılar, ortalama 20 yaş grubunda, gebe olmayan, daha önceden anormal Pap smear göstermeyen, yaşamları boyunca 4 ve daha az erkek partneri olan sağlıklı kadınlardan seçilmiştir. Genellikle daha önce HPV infeksiyonu geçiren hastalar da çalışmalara dahil edilmiştir (7). Çalışma sırasında katılımcılar etkili doğum kontrol yöntemlerini kullanmışlardır. 0.5 mL aşı veya plasebo 1. gün, 2 ve 6. aylarda yapılmıştır. Aşılama sonrası 30 dakika izlenmişlerdir. Aşılama sonrası 5 gün oral olarak dereceleri alınmıştır. Aşılama sonrası 14 gün için yan etkileri not edecekleri kart çıkarılmıştır. En sık görülen lokal yan etki enjeksiyon yerinde ağrı, en sık

rastlanılan sistemik yan etki ise baş ağrısı olmuştur. Yan etkilerin çoğu hafif ve orta düzeyde bulunmuştur. Jinekolojik muayene 1. gün, 7, 12, 24 ve 36. aylarda yapılmıştır. Pap test ve dış genital, lateral vajinal ve servikal örnekler HPV analizi için 1. gün, 7, 12, 18, 24, 30 ve 36. aylarda yapılmıştır.

SONUÇ

Servikal kanser hasarında son 50 yılda Pap tarama yöntemlerinin yaygınlaşması ile azalma görülmesine rağmen, bu azalma özellikle yüksek ve orta gelişmişlik düzeyindeki ülkelerdedir. Özellikle Afrika ve Latin Amerika gibi düşük gelişmişlik düzeyindeki ülkelerde hâlâ serviks kanseri önemli bir halk sağlığı problemidir. Bu nedenle bu bölgelerde HPV aşılması büyük halk sağlığı değerindedir. Zira, Pap tarama bu ülkelerde çoğunlukla etkisizdir. Her yıl oluşan servikal kanserin global hasarının %80'i de gelişmekte olan ülkelerdedir.

Genel bir ortak görüş geleceğin aşısının en yaygın yüksek riskli HPV tiplerini içermek zorunda olduğudur. Ancak hangi immünojenlerin, ne sayıda kullanılacağı, her tipe ait spesifik cevabın süresinin saptanması zaman alacaktır.

HPV aşısının hastalığı eradike edeceği görüşü, servikal taramaların azalmasına yol açabilir. Çalışma sonuçları, aşı ve sitolojik taramanın bir arada kullanılmasını, sadece sitolojik tarama yöntemlerine göre mali olarak daha etkin bulmuştur. On iki yaşında aşılama ile beraber 25 yaşında başlayan 3 yıllık tarama fiyat ve yararlılık arasındaki en iyi dengeyi göstermiştir. Aşılama ile birlikte yapıldığında tarama daha geç yaşlarda başlayacak ve daha az sıklıkla yapılacaktır.

Sağlıklı kişilerde HPV aşısı kullanımının gerekliliği, hangi tiplere karşı aşı geliştirileceğinin netlik kazanmamış olması, sağlanan koruyuculuğun kaç yıl devam edeceği, revaksinasyonun ne zaman yapılacağına belirsizliği, onkogeneze süresinde tipler arası etkileşim olabileceği olasılığının varlığı, aşının erkeklere uygulamasının gerekli olup olmadığı ve maliyet-yarar oranlarının netleşmemiş olmasına karşın, Haziran 2006'dan itibaren "Food and Drug Administration (FDA)" ABD'de adolesan dönemden başlayarak VLP bivalent HPV aşılarının uygulanmasını onaylamıştır.

Ülkemizde serviks kanserinden korunmada HPV aşılarının maliyet-etkinlik yararının tespiti için HPV tiplerine ve sıklık araştırmalarına ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Franco EL, Harper DM. Vaccination against human papillomavirus infection: A new paradigm in cervical cancer control. *Vaccine* 2005;23:2388-94.
2. Nanda K, McCroy DC, Myers ER, et al. Accuracy of the papnicolaou test in screening for and followup of cervical cytologic abnormalities: A systematic review. *Ann Intern Med* 2000;132:810-9.
3. Franco EL, DuarteFranco E, Ferenczy A. Cervical cancer: Epidemiology, prevention, and role of human papilloma virus infection. *Can Med Assoc J* 2001;164:1017-25.
4. IARC Working Group. Human papillomaviruses. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, vol.64. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 1995.
5. Koutsky LA, Ault K, Wheeler CM, et al. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med* 2002;347:1645-51.
6. Harper DM, Franco EL, Cosette MW, 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.
7. Villa LL, Costa RLR, Petta CA, et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: A randomised doubleblind placebocontrolled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncology* 2005;6:271-8.
8. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Estimates of the worldwide incidence of major cancers in 1990. *Int J Cancer* 1999;80:827-41.
9. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2002: cancer incidence, mortality and prevalence worldwide IARC Cancer Base No. 5, version 2.0. Lyon:IARC Press; 2004.
10. Lorincz AT, Richart RM. Human papillomavirus DNA testing as an adjunct to cytology in cervical screening programs. *Arch Pathol Lab Med* 2003;127:959-68.
11. Bosch FX, de Sanjose S. Chapter 1. Human papillomavirus and cervical cancer-burden and assessment of causality. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003;31:3-13.
12. Peto J, Gilham C, Fletcher O, Matthews FE. The cervical cancer epidemic that screening has prevented in the UK. *Lancet* 2004;364:249-56.
13. Walboomers J, Jacobs M, Manos M, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999;189:12-9.
14. Chelappan 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* 1992;89:4549-53.
15. Thomas M, Matlashewski G, Pim D, Banks L. Induction of apoptosis by p53 is independent of its oligomeric state and can be abolished by HPV-18 E6 through ubiquitin mediated degradation. *Oncogene* 1996;13:265-73.
16. Schlecht NF, Kulaga S, Robitaille J, et al. Persistent human papillomavirus infection as a predictor of cervical intraepithelial neoplasia. *JAMA* 2001;286:3106-14.
17. Lowy DR, Frazer IH. Chapter 16: Prophylactic human papillomavirus vaccines. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003;31:111-6.

18. Munoz N, Bosch FX, Castellsague X, et al. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. *Int J Cancer* 2004;111:275-85.
19. Goldie S, Kohli M, Grima D, et al. Projected clinical benefits and costeffectiveness of a human papillomavirus 16/18 vaccine. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:604-15.
20. Hughes JP, Gamett GP, Koutsky L. The theoretical populationlevel impact of a prophylactic human papillomavirus vaccine. *Epidemiology* 2002;13:631-9.
21. Sanders GD, Taira AV. Cost-effectiveness of a potential vaccine for human papillomavirus. *Emerg Infect Dis* 2003;9:37-48.
22. Kulasingham SL, Myers ER. Potential health and economic impact of adding a human papillomavirus vaccine to screening programs. *JAMA* 2003;290:781-9.
23. Saslow D, Runowicz CD, Solomon D, et al. American Cancer Society guideline for early detection of cervical neoplasia and cancer. *CA Cancer J Clin* 2002;52:342-62.
24. Sherman ME, Lorincz AT, Scott DR, et al. Baseline cytology, human papillomavirus testing, and risk for cervical neoplasia: A 10-year cohort analysis. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:46-52.
25. Goldie SJ. Public health policy and cost-effectiveness analysis: Mathematical modeling of HPV and cervical cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003;31:102-10.
26. Combita AL, Touze A, Bousarghin L, Christensen ND, Coursaget P. Identification of two crossneutralizing linear epitopes within the L1 major capsid protein of human papillomaviruses. *J Virol* 2002;76:6480-6.
27. Lo KW, Wong YF, Chan MK, et al. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: A multicenter study in China. *Int J Cancer* 2002;100:327-31.
28. Cho NH, An HJ, Jeong JK, et al. Genotyping of 22 human papillomavirus types by DNA chip in Korean women: Comparison with cytologic diagnosis. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:56-62.
29. Xi LF, Toure P, Critchlow CW, et al. Prevalence of specific types of human papillomavirus and cervical squamous intraepithelial lesions in consecutive, previously unscreened, West African women over 35 years of age. *Int J Cancer* 2003;103:803-9.
30. Ferris D. The GSK HPV 16/18 VLP vaccine preliminary efficacy results. 5th International Multidisciplinary Congress EUROGIN 2003. Final program and abstract book. Paris EUROGIN, 2003.
31. Liaw KL, Hildesheim A, Burk RD, et al. A prospective study of human papillomavirus (HPV) type 16 DNA detection by polymerase chain reaction and its association with acquisition and persistence of other HPV types. *J Infect Dis* 2001;183:8-15.