

HPV İlişkili Hastalıklar ve Kanserler, HPV Aşıları

İnsan Papilloma Virüsü (HPV) ve HPV Enfeksiyonu

Prof.Dr.Hüsnü Pullukçu

HPV İLE İLGİLİ BİR NOBEL ÖDÜLÜ VAR OLDUĞUNU BİLİYOR MUYDUNUZ?

HPV İLE İLGİLİ BİR NOBEL ÖDÜLÜ VAR OLDUĞUNU BİLİYOR MUYDUNUZ?

HARALD ZUR HAUSEN



HPV Hakkında

1941

George Papanicolaou Pap smear'i buldu.¹

1992:^{3,4}

Int. J. Cancer: 52, 743–749 (1992)
© 1992 Wiley-Liss, Inc.

THE CAUSAL LINK BETWEEN HUMAN PAPILLOMAVIRUS AND INVASIVE CERVICAL CANCER: A POPULATION-BASED CASE-CONTROL STUDY IN COLOMBIA AND SPAIN

N. MUÑOZ^{1,2}, F.X. BOSCH¹, S. DE SANJOSÉ¹, L. TAFUR³, I. IZARZUAGA³, M. GIL⁴, P. VILADIU⁵, C. NAVARRO⁶, C. MARTOS⁷, N. ASCUNCE⁸, L.C. GONZALEZ⁹, J.M. KALDOR¹⁰, E. GUERRERO¹¹, A. LÖRINCZ¹², M. SANTAMARIA¹³, P. ALONSO DE RUIZ¹⁴, N. ARISTIZABAL¹⁵ and K. SHAH¹⁶

Papillomavirüs majör kapsid proteini (L1), immünojenik virüs benzeri parçacıklar olarak kendi kendine bir araya gelir.



2006:

4vHPV Aşısı FDA onayını aldı.⁷



2009:⁹

Rapid decline in presentations of genital warts after the implementation of a national quadrivalent human papillomavirus vaccination programme for young women

C K Fairley,¹ J S Hocking,² L C Gurrin,³ M Y Chen,¹ B Donovan,⁴ C S Bradshaw⁵



1974–1976:

Harald zur Hausen, genital siğillerde bulunan bilinmeyen virüsün rahim ağzı kanserine de neden olabileceği hipotezini öne sürdü.²

1980–1984:

HPV 6, 11, 16 ve 18 keşfedildi.²

1999:⁵

JOURNAL OF PATHOLOGY
J. Pathol. 189: 12–19 (1999)

HUMAN PAPILLOMAVIRUS IS A NECESSARY CAUSE OF INVASIVE CERVICAL CANCER WORLDWIDE

JAN M. M. WALBOOMERS¹*, MARIELE S. JACOBS², M. MICHELLE MANSUR³, F. XAVIER BOSCH⁴, J. ALAN KUMMER⁵, KAREL N. SMOUF⁶, PETER J. F. SINDERS⁷, JULIAN REEF⁸, CHRIS J. L. M. MEER⁹ AND NURIA MICHIELS¹⁰

¹Department of Pathology, University Hospital Vrije Universiteit, Amsterdam, The Netherlands
²Department of Molecular Microbiology and Immunology, Johns Hopkins University, Baltimore, MD, U.S.A.
³Instituto Caner Oncológico, Barcelona, Spain
⁴Institute of Cancer Research, Belmont, Surrey, U.K.
⁵Unit of Field and Intervention Studies, IARC, Lyon, France

2003:

Hibrid Capture 2 (HC2) High-Risk HPV DNA Test, 30 yaş ve üzeri kadınlarda sitolojiye yardımcı olarak lisanslandı.⁶

2008:

Harald zur Hausen, HPV'nin rahim ağzı kanserindeki etiyolojik rolü keşfiyle Nobel Ödülü'nü kazandı.⁸

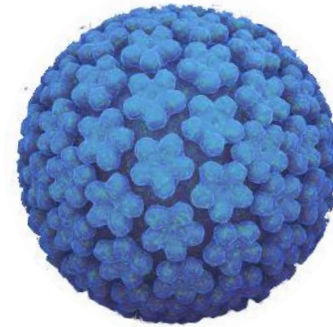
2014:

FDA, birincil rahim ağzı kanseri taraması için ilk HPV DNA testini onayladı.¹⁰

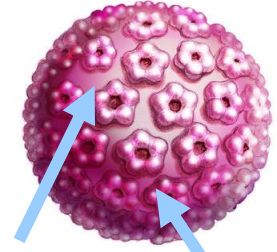
1. Vilos G. *Obstetrics & Gynecology*. 1998; 91(3):479-83. 2. Kim G. Harald zur Hausen (1936–). *Embryo Project Encyclopedia* (2017-07-24). ISSN: 1940-5030 <http://embryo.asu.edu/handle/10776/12965>. SET:4.2.2023. 3. Munoz N, et al. *Int J Cancer*. 1992;52:743–749. 4. Kirnbauer R, et al. *Proc Natl Acad Sci*. 1992;89:12180–12184. 5. Walboomers JM, et al. *J Pathol*. 1999;189:12–19. 6. FDA Department of Health and Human Services. Digene Hybrid Capture® 2 (HC2) High-Risk HPV DNA Test. http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf/p890064s009a.pdf. SET:4.2.2023. 7. Siddiqui MAA, et al. *Drugs* 2006, 66(9), 1263-1271. 8. The Nobel Prize. Harald zur Hausen Facts. <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2008/hausen/facts/>. SET:4.2.2023. 9. Fairley CK et al. *Sex Transm Infect*. 2009;85:499–502. 10. TIME. FDA Approves First HPV Test For Primary Cervical Cancer Screening. <https://time.com/76352/fda-cervical-cancer-screening/>. SET:4.2.2023.

İnsan Papilloma Virüsü (HPV)

- ❑ Zarfsız, çift sarmallı DNA virüsü¹
- ❑ >200 tipi tanımlanmış²
- ❑ ~30–40 anogenital^{3,4}
- ❑ Onkojenik bir türün kalıcılığı (HPV-16, -18, -31, -33, -35, -39, -45, -51, -52, -56, -58, -59,-66, -68, ve birkaç tür daha) prekanser ile güçlü bir şekilde bağlantılıdır.³
- En yaygın iki "yüksek riskli" genotip (HPV 16 ve 18), tüm rahim ağzı kanserlerinin yaklaşık %70'ine neden olur.¹
- ❑ Onkojenik olmayan tipler²
- Genital siğillerin çoğunluğundan HPV 6 ve HPV 11 sorumludur.³

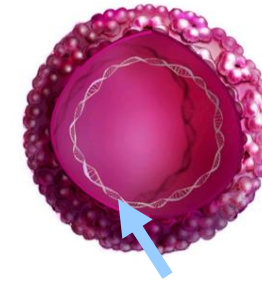


L2 destekleyici protein
ve genetik çekirdek



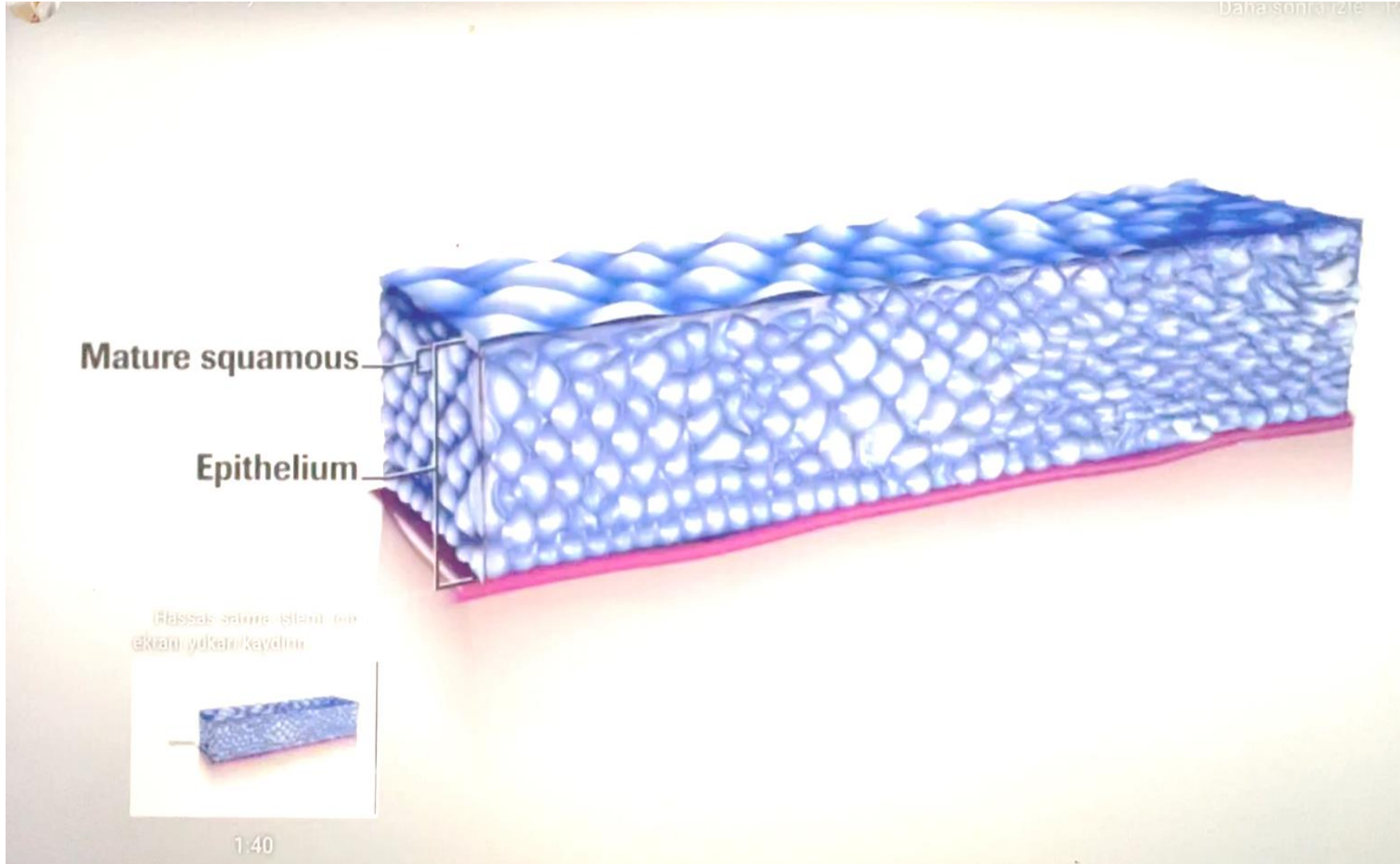
L1 protein pentamer

HPV
kapsidi



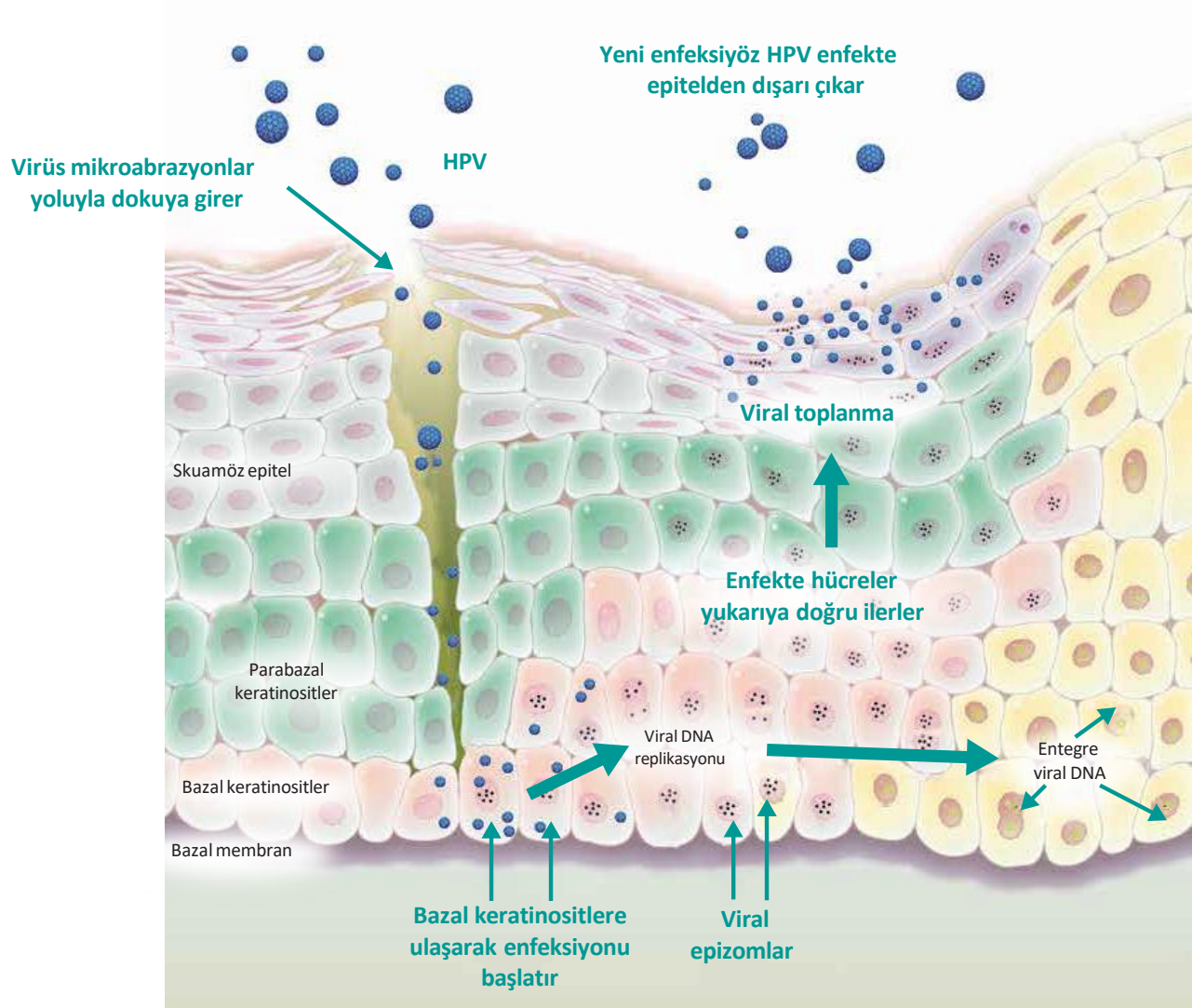
Sirküler
DNA

HPV'nin Yaşam Döngüsü



HPV'nin Yaşam Döngüsü

HPV, deri veya mukozadaki mikroabrazyonlar yoluyla bazal keratinositleri enfekte eder.



Şekil referans no.1'den uyarlanmıştır.

1. Kahn JA. N Engl J Med. 2009;361(3):271-8.

HPV Nasıl Bulaşır?

- HPV, virüsü taşıyan bir kişiyle temas yoluyla bulaşabilir.¹

- HPV, bulaştığı kişide hiçbir belirti göstermeyebilir.²

- Hiçbir belirti göstermeyen enfekte bir kişiden HPV bulaşabilir.²

HPV Enfeksiyonu

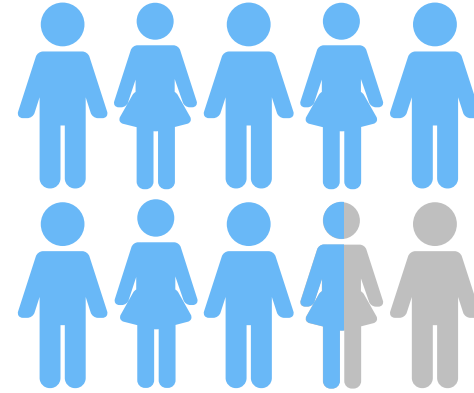
**Enflamasyon yoktur,
immün hücreler aktive olmaz.¹⁻³**

**Hücre ölümü olmaz,
yaşam döngüsü epitel içinde devam eder.^{1,2}**

Viremi yoktur.¹

HPV Enfeksiyonu Ne Kadar Sık Görülür?

HPV gençlerde ve yetişkinlerde görülen bir virüstür.^{1,2}



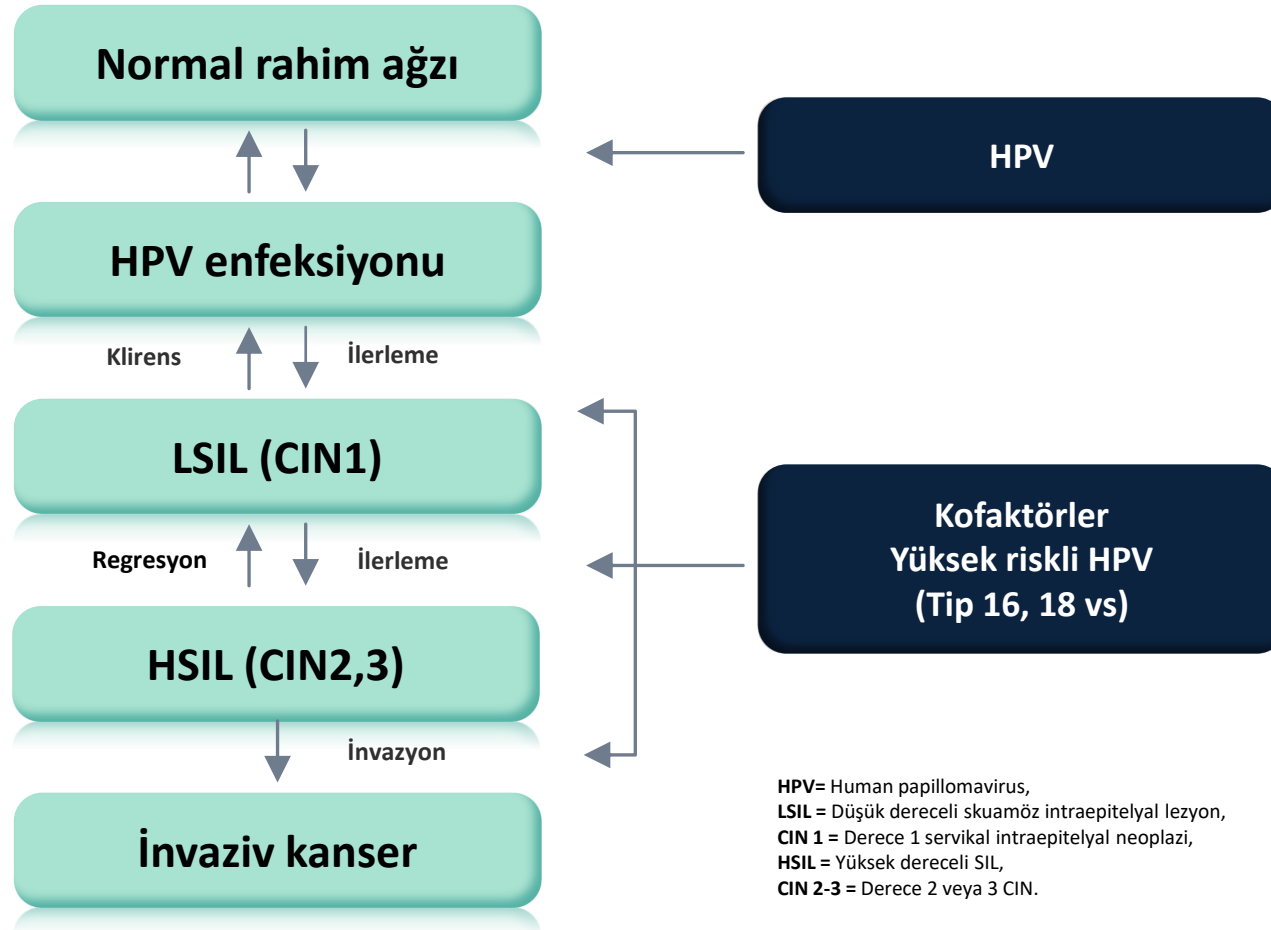
Hem erkek hem kadın bireylerin

%85'i

hayatlarının bir döneminde HPV ile enfekte olmaktadır.²

HPV Enfeksiyonunun Neden Olduğu Hastalıklar, Hastalık Yüğü ve Risk Faktörleri

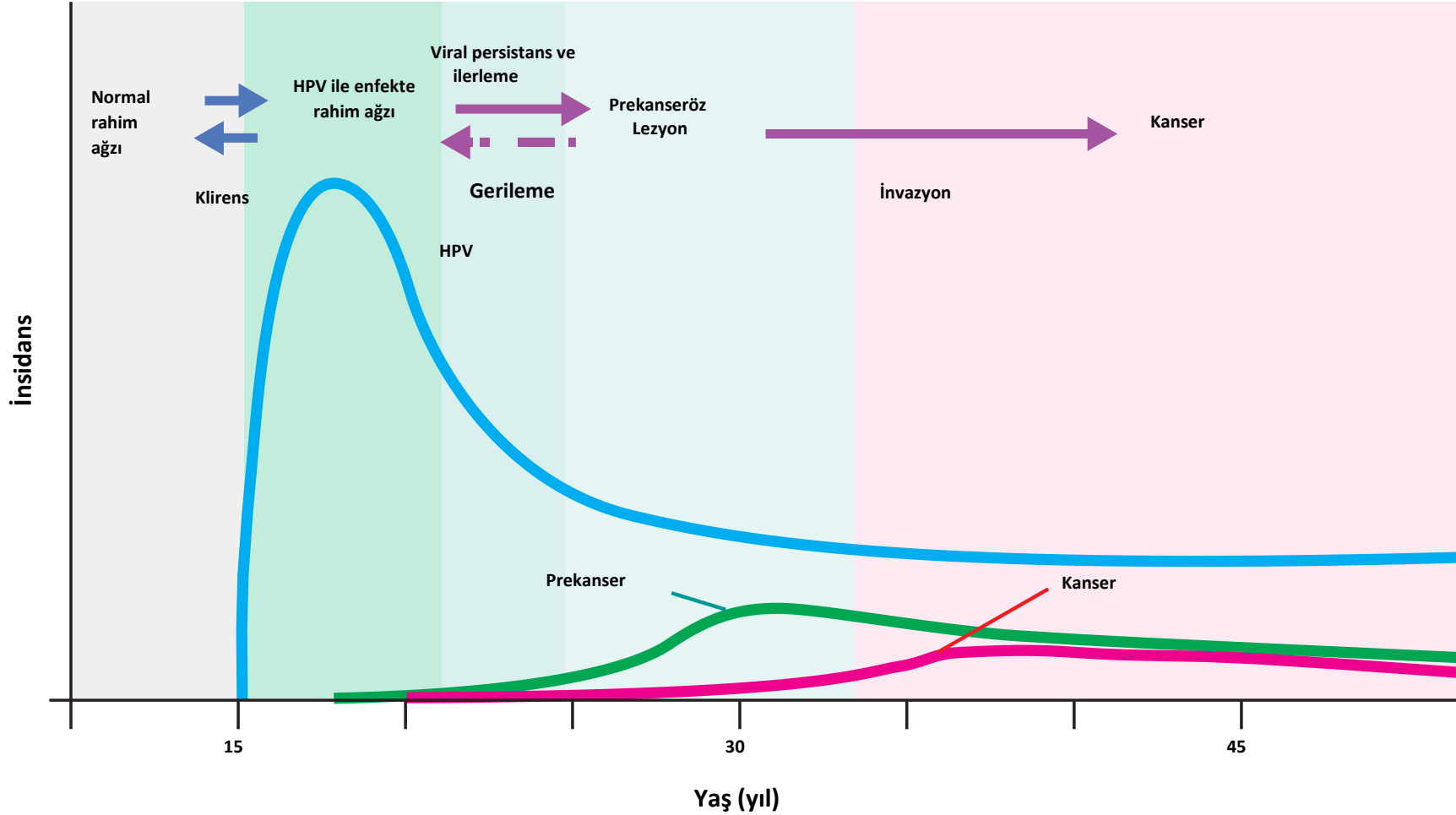
Rahim Ağzı Kanseri Gelişimi^{1,2}



Şekil, referans no.1 ve 2'den uyarlanmıştır.

1. Wright TC, Schiffman M. N Engl J Med, 2003;348(6):489-90. 2. Lau S, Franco EL. CMAJ. 2005;173(7):771-774.

HPV ve Rahim Ağzı Kanserinin Zamansal İlişkisi¹



Şekil, referans no.1'den uyarlanmıştır.

1. Lowy DR, Schiller JT. J Clin Invest. 2006;116:1167-1173..

HPV ve Kanseri İlişkisi ¹

Kanser	Rölatif Risk
Akciğer Kanseri – Sigara	10
Karaciğer Kanseri – HCV	20
Karaciğer Kanseri – HBV	50 – 100
Rahim Ağzı Kanseri – HPV	>500

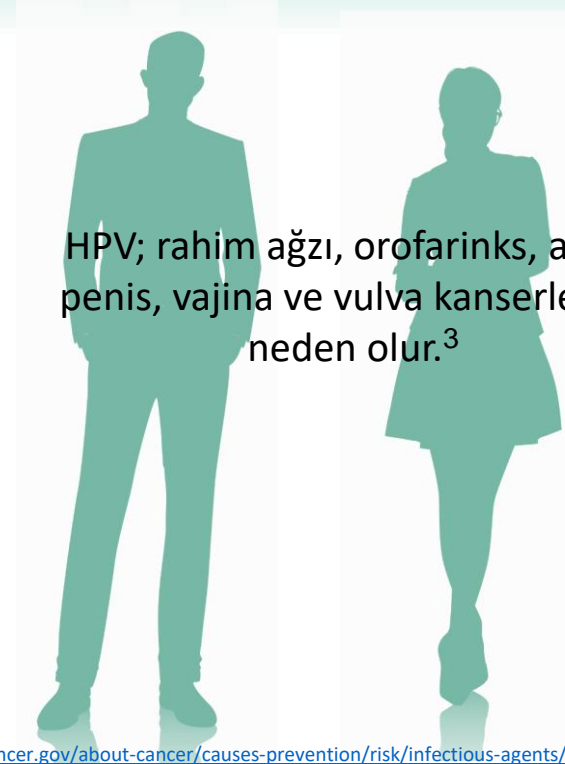
Tablo referans no.1'den uyarlanmıştır.

1. Bosch FX, et al. J Clin Pathol 2002;55:244–265.

HPV yaşamın ilerleyen dönemlerinde kansere neden olabilen yaygın bir virüstür¹

Oldukça yaygın olan HPV enfeksiyonunu neredeyse herkes hayatının bir döneminde geçirir.¹

HPV enfeksiyonu çoğunlukla kendiliğinden geçer ancak kimi zaman uzun sürebilir ve bazı kanserlere yol açabilir.¹



HPV; rahim ağzı, orofarinks, anüs, penis, vajina ve vulva kanserlerine neden olur.³

HPV'nin İlişkili Kanserlerdeki Rolü

❑ HPV'nin;

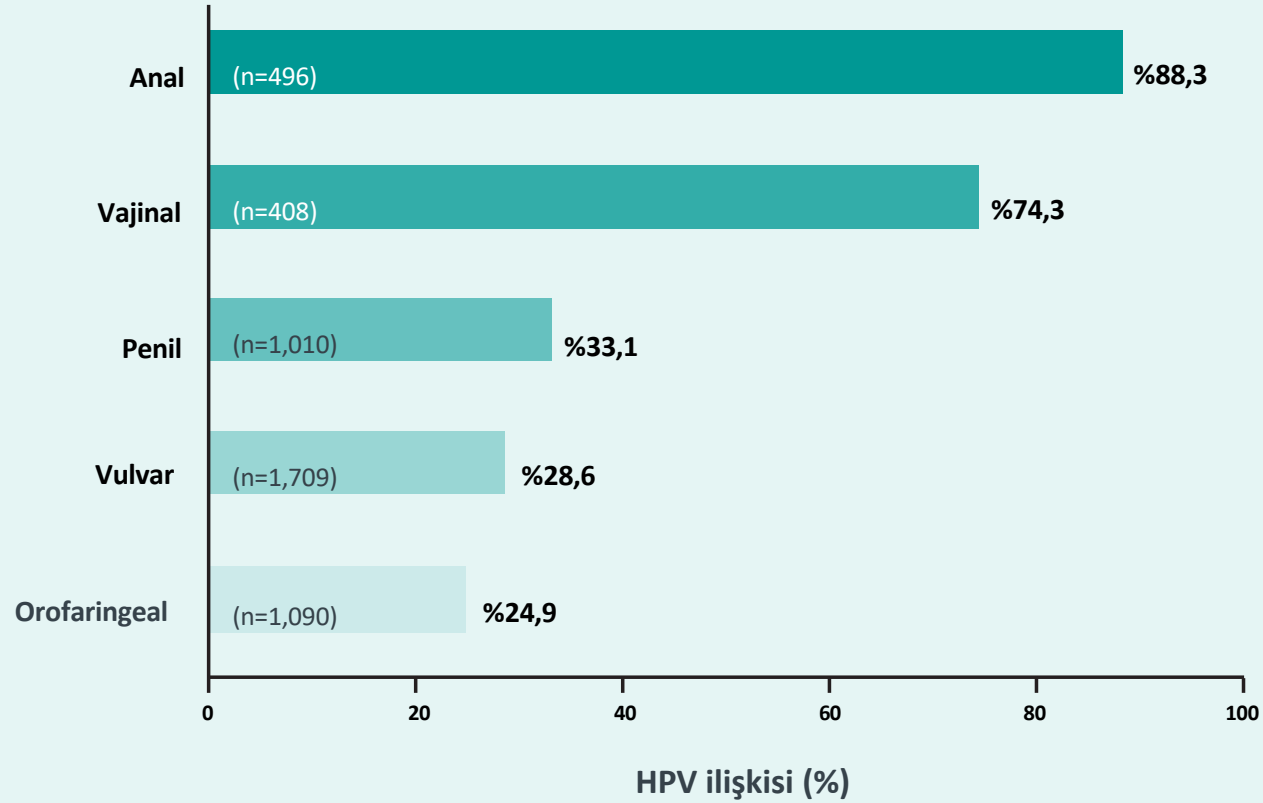
Rahim ağzı kanseri vakalarının %99'u ile bağlantılı olduğu düşünülmektedir.¹

Anal kanserlerin, %90'ı ile bağlantılı olduğu düşünülmektedir.²

❑ **Vajinal kanserlerin**, %74'ünde HPV DNA pozitif saptanmıştır.³

❑ **Vulvar kanserlerin** dokusunda HPV prevalansı %34 olarak tespit edilmiştir.⁴

Dünyada Farklı Kanser Türleri ile HPV İlişkisi¹

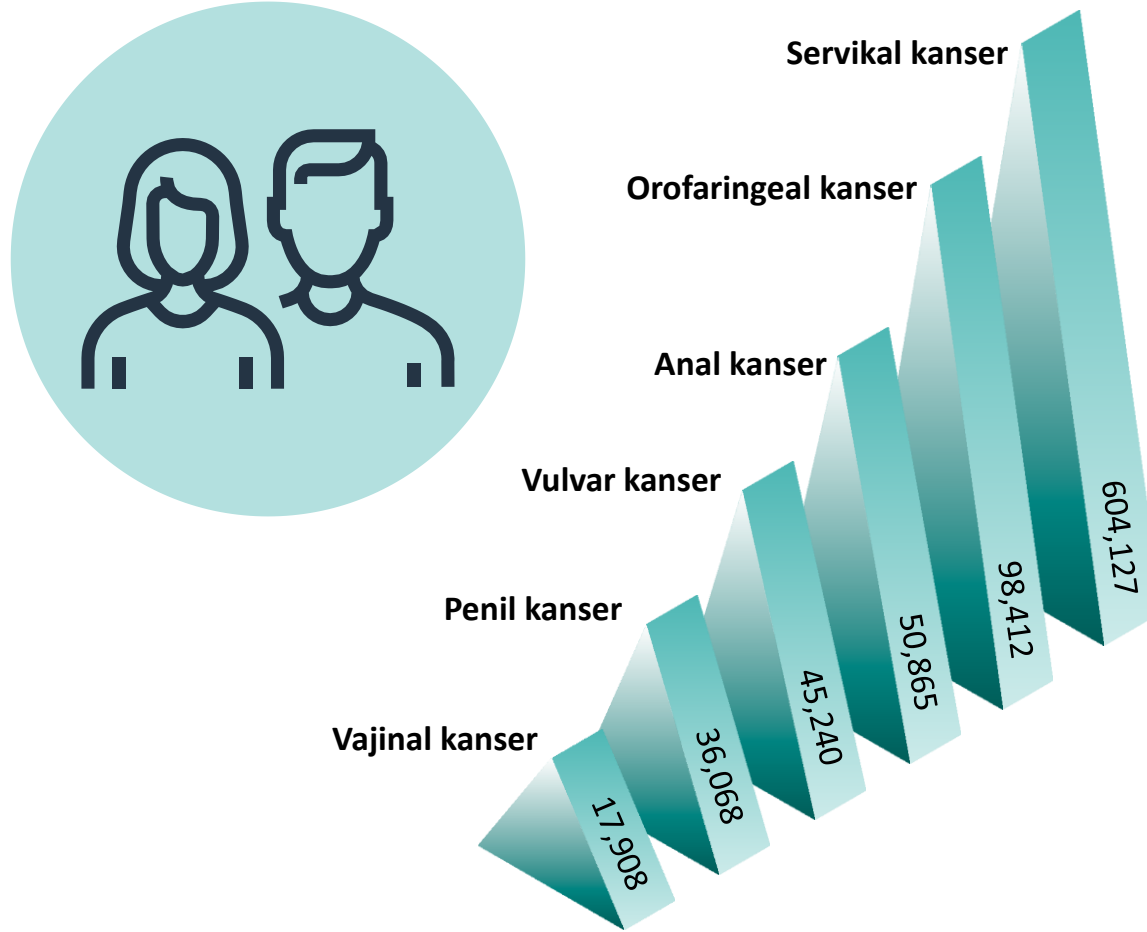


Örnekler HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 34, 35, 39, 40, 42, 43, 44, 45, 51, 52, 53, 54, 56, 58, 59, 66, 68, 70, 74 tipleri için analiz edilmiştir. n değerleri her kanser grubunda analiz edilen örnek sayısını temsil eder.

Grafik referans no.1'den uyarlanmıştır.

1. de Sanjose S, et al. JNCI Cancer Spectr. 2019;2(4):pky045.

HPV ilişkili Kanserlerin İnsidansları¹



1. Bruni L, et al. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in the World 22.oct.2021. <https://hpvcentre.net/statistics/reports/XWX.pdf>. SET: 6.2.2023.

Dünyada Kanser Yükü

RAHİM AĞZI KANSERİ

- Kadınlarda dünyada 4., 15-44 yaşlarında 2. en sık kanser¹
- Her yıl yaklaşık 604 bin kişi rahim ağzı kanserine yakalanıyor¹
- Yılda yaklaşık 342 bin kişi hayatını kaybediyor.¹
- Ölümlerin yaklaşık %90'ından fazlası orta ve düşük gelirli ülkelerde görülmektedir.¹

9 HPV tipini (HPV 16/18/6/11 /31/33/45/52/58) içeren bir aşı, rahim ağzı kanserlerinin %90'ını önleyebilir.²

ANAL KANSER

- Yılda 22.000 erkek ve 29.000 kadın anal kanser teşhisi alıyor.¹
- İnsidans oranı, özellikle yüksek gelirli ülkelerde olmak üzere, dünyadaki çoğu popülasyonda artmaktadır.³
- HIV'li bireyler yüksek risk altındadır.³

Vakaların %100'ü HPV kaynaklıdır, hem kadın hem erkeklerde görülebilir.¹

VULVAR VE VAJİNAL KANSER

- Yılda 18.000 kişi vajina, 45.000 kişi vulva kanserine yakalanıyor.¹
- Kadınlarda vulva kanseri vakalarının çoğu 65 yaş civarında teşhis edilir ve yaşla birlikte risk artar.⁴

Vajinal kanser vakalarının %78'ü ve vulva kanseri vakalarının %48'i* HPV kaynaklıdır.¹

GENİTAL SİĞİLLER

- 30-65 yaşlarındaki kadınlarda yıllık prevalans 154/100.000.⁵
- Rekürrens hızı %15-37.⁵

Vakaların yaklaşık %90'ından HPV 16 ve HPV 11 sorumludur.⁴

OROFARENGEAL KANSER

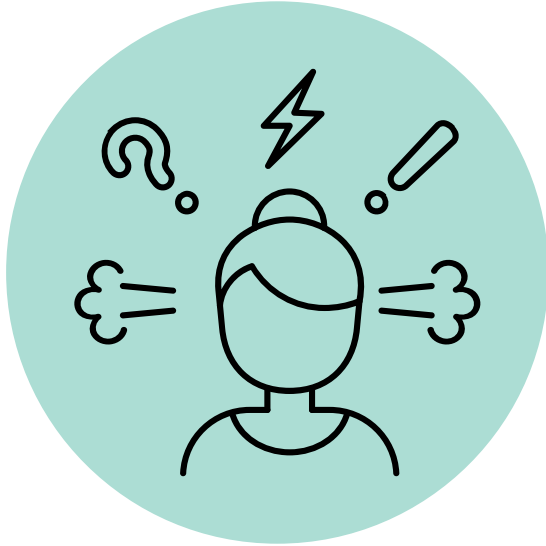
- Yılda 98.000 vaka.¹
- Yüksek gelirli ülkelerde insidansı hızla artmaktadır.⁶

Vakaların %33'ünden HPV sorumludur, ancak bu oran ülkeler arasında farklılık göstermektedir.⁶

*15-54 yaş arasında.

1. Bruni L, et al. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report 22 October 2021. SET: 4.2.2023. 2. de Sanjose S, et al. JNCI Cancer Spectr. 2019;2(4):pky045. 3. Kang JY, et al. PLoS One. 2018; 13(10): e0205105. 4. Mayo Clinic [Vulvar cancer](https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/vulvar-cancer/symptoms-causes/svc-20368051) <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/vulvar-cancer/symptoms-causes/svc-20368051>. SET: 4.2.2023. 5. Ozgul N, et al. Asian Pacific J Cancer Prev. 2011;12:2397-2440. 6. Lechner M, et al. Nat Rev Clin Oncol. 2022;19(5):306-327.

HPV'nin Yüğü Sadece Hastalıklar Deęil



Semptomlar¹

Depresyon^{1,2}

İş Gücü Kaybı³

Cinsel Problemler^{1,5}

Ađrı^{1,4}

Anksiyete^{1,4,5}

Kanser Korkusu^{4,5}

Maddi Sıkıntılar¹

Kendine Güven Kaybı¹

Sosyal İzolasyon^{1,2}

HPV Tipleri ve Taşıdığı Riskler^{1,2}

%96,6

Rahim ağzı kanserinde HPV varlığı (n=1918)

Yüksek Risk	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82
Orta Risk	26, 53, 66
Düşük Risk	6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81, CP6108



Tablo, 1 ve 2 no'lu referanstan uyarlanmıştır.

1. Sahiner F, Gümral R. Flora 2012;17(3):093-102. 2. Muñoz N, et al. N Engl J Med.2003;348:518-27.

Dünyada Rahim Ağzı Kanserinde HPV Tipleri



Grafik, referans no.1'den uyarlanmıştır.

1. Muñoz N, et al. Int J Cancer. 2004;111:278–285.

Dünyada Rahim Ağzı Kanserinin Görülme Sıklığı

Her yıl 604,127 yeni vaka görülmektedir.¹

Her gün 1655 kadın rahim ağzı kanseri tanısı almaktadır.¹

Dünyada kadınlarda en sık görülen 4. kanser türüdür.¹

15 ile 44 yaş arasındaki kadınlarda 2. en sık görülen kanser türüdür.¹

Türkiye'de rahim ağzı kanseri

Rahim ağzı kanseri, Türkiye'de 15-44 yaş arası kadınlarda görülen 5. kanser türüdür.¹

Rahim Ağzı Kanseri Yüğü ¹		
	İnsidans	Mortalite
Yıllık yeni vaka/ölüm	2.532	1.245
Kaba Oran	5.93	2.92
Yaşa göre standardize oran	4.81	2.23
Kümülatif Risk (0-74 yaş)	0.51	0.25



Her gün yaklaşık:
7 kadın rahim ağzı kanseri tanısı almaktadır



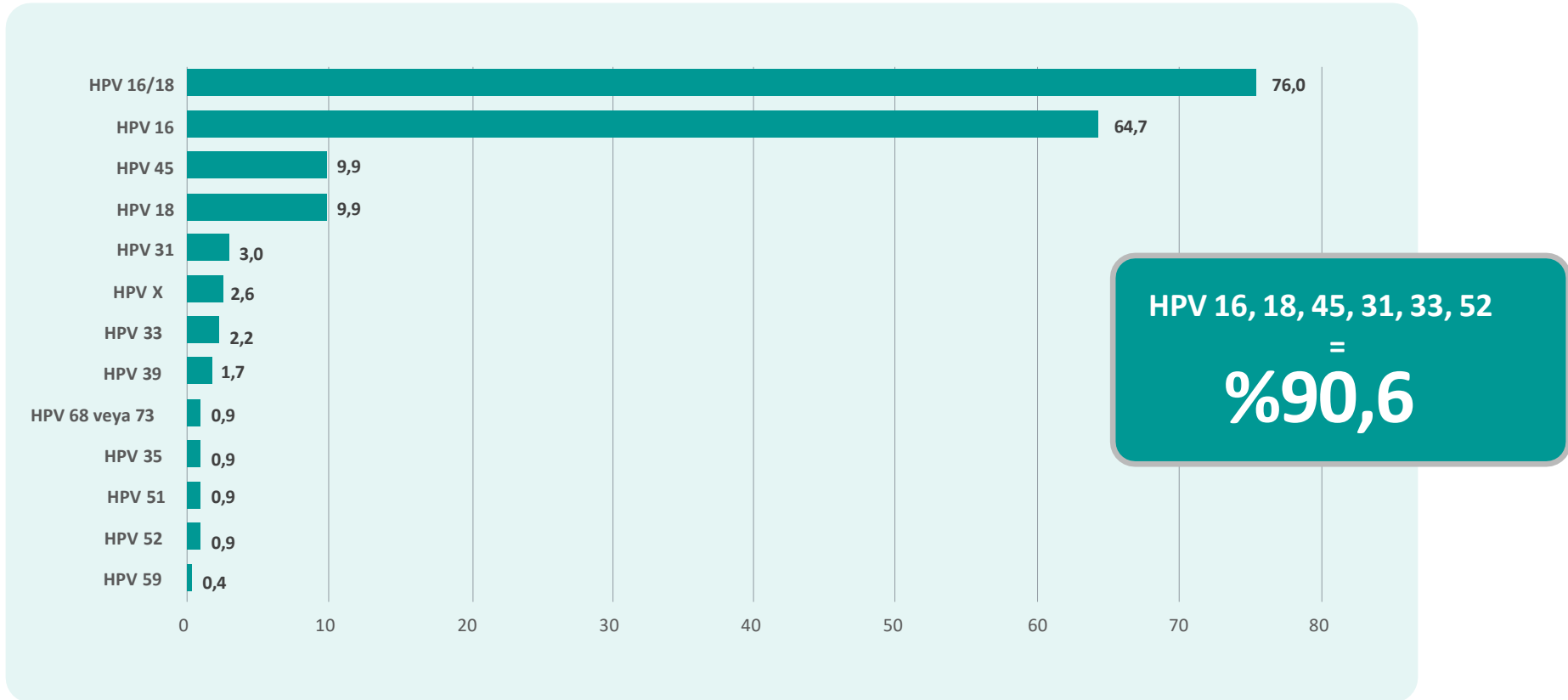
ve 3 kadın bu kanser nedeniyle hayatını kaybetmektedir.¹



Tablo, referans no.1'den uyarlanmıştır.

1. Bruni L, et al. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report 22 October 2021. SET: 4.2.2023.

Ülkemizde Rahim Ağzı Kanserine Neden Olan HPV Tiplerinin Dağılımı¹



Grafik, referans no.1'den uyarlanmıştır.

1. Usubatun A, et al. Int J Gynecol Pathol, 2009;28:541-548.

Türkiye’de HPV ile İlişkili Kanserlerin Yükü¹

HPV ile ilişkili Kanserlerin Kaba İnsidans Oranı

	Erkek	Kadın
Rahim Ağzı Kanseri	-	5,93
Anal Kanser	0,26	0,29
Vulva Kanseri	-	0,67
Vajinal Kanser	-	0,26
Penil Kanser	0,06	-
Orofarenks Kanseri*	0,41	0,12

*Nazofarenks hariç

Tablo, referans no.1’den uyarlanmıştır.

1. Bruni L, et al. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report 22 October 2021. SET: 6.2.2023.

Rahim Ağzı Kanseri Risk Faktörleri



**İnsan Papilloma Virüsü (HPV)
enfeksiyonu¹**



Sigara¹



Çok eşlilik²



Erken yaşta cinsel ilişki²



**İmmün sistemin
baskılanması¹**



Beslenme¹



Vajinal mikrobiyata³



Genetik faktörler¹

Preinvazif Lezyonlarda Kofaktörler



Sigara¹



İmmünosupresyon¹



Diğer genital enfeksiyonlar¹

Chlamydia¹
HSV¹



Multiparite¹



Genetik faktörler¹



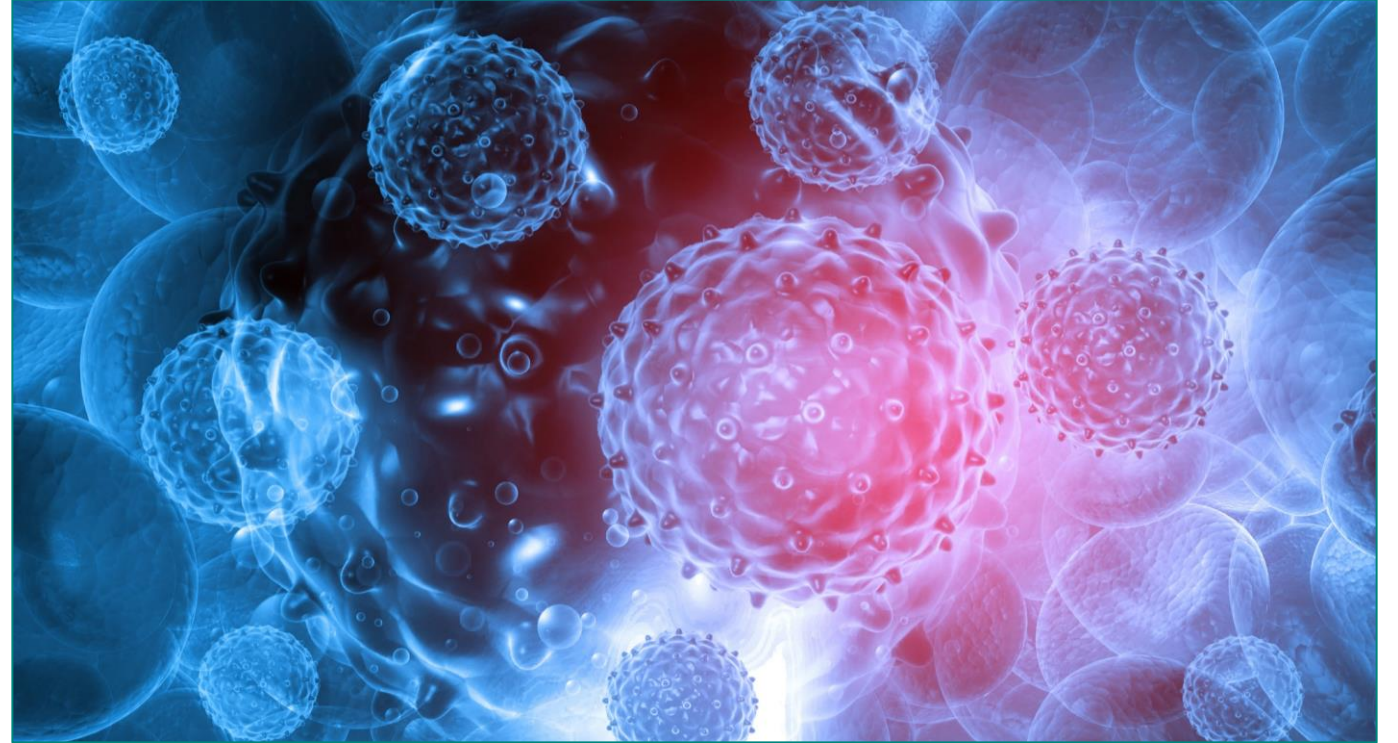
Oral kontraseptif ilaç kullanımı¹

HSV: Herpes simplex virus

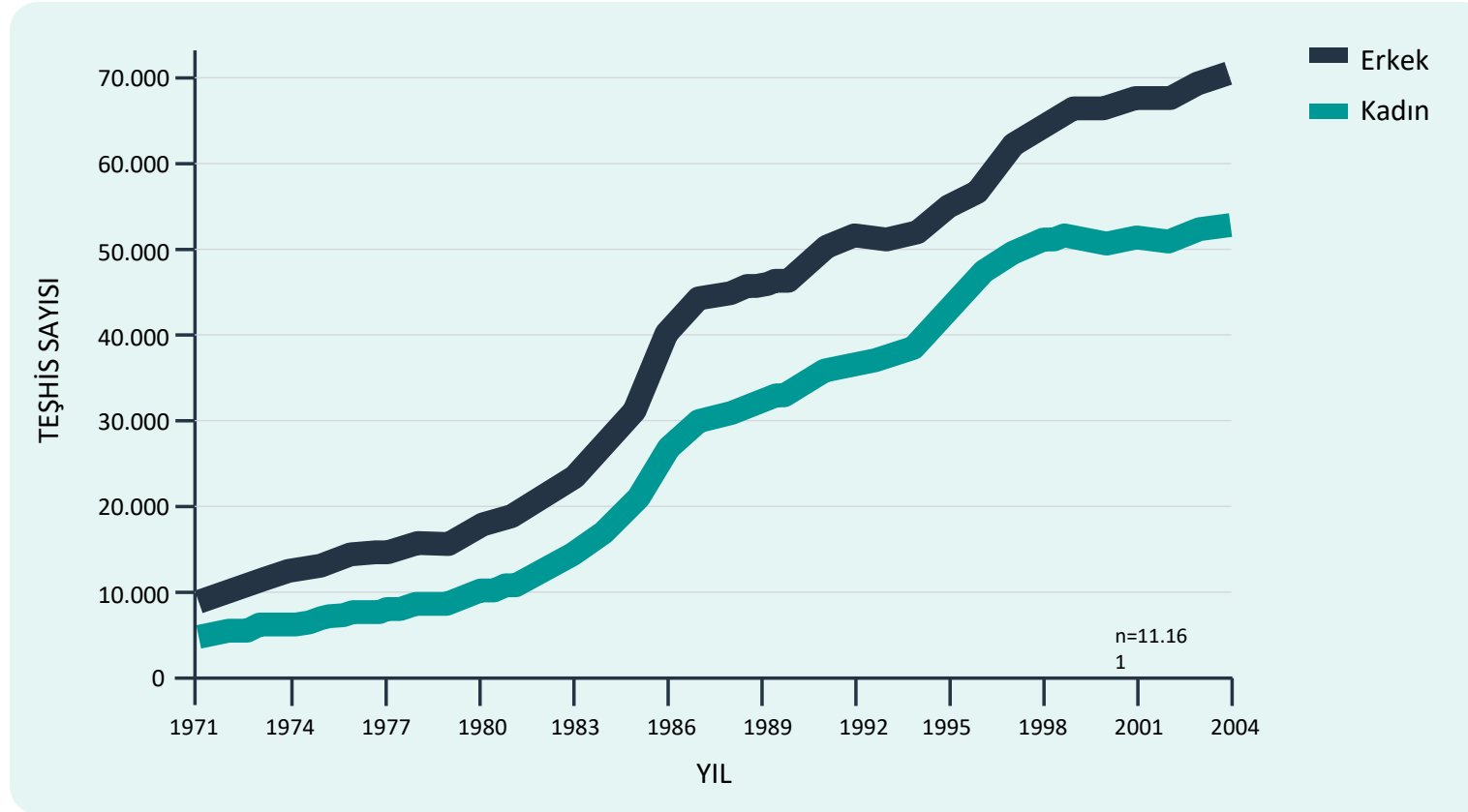
1. Köse FM, Naki MM. J Turk Ger Gynecol Assoc 2014;15:109-121.

Genital siğillerde HPV 6 ve HPV 11'in Yüku

- HPV 6 ve 11, genital siğillerin **%90'ından** sorumludur¹
- HPV 6 ve 11, **CIN1'in %10-20'sinden** sorumludur¹



Tüm dünyada genital siğil tanısı konan vaka sayısı artmıştır¹

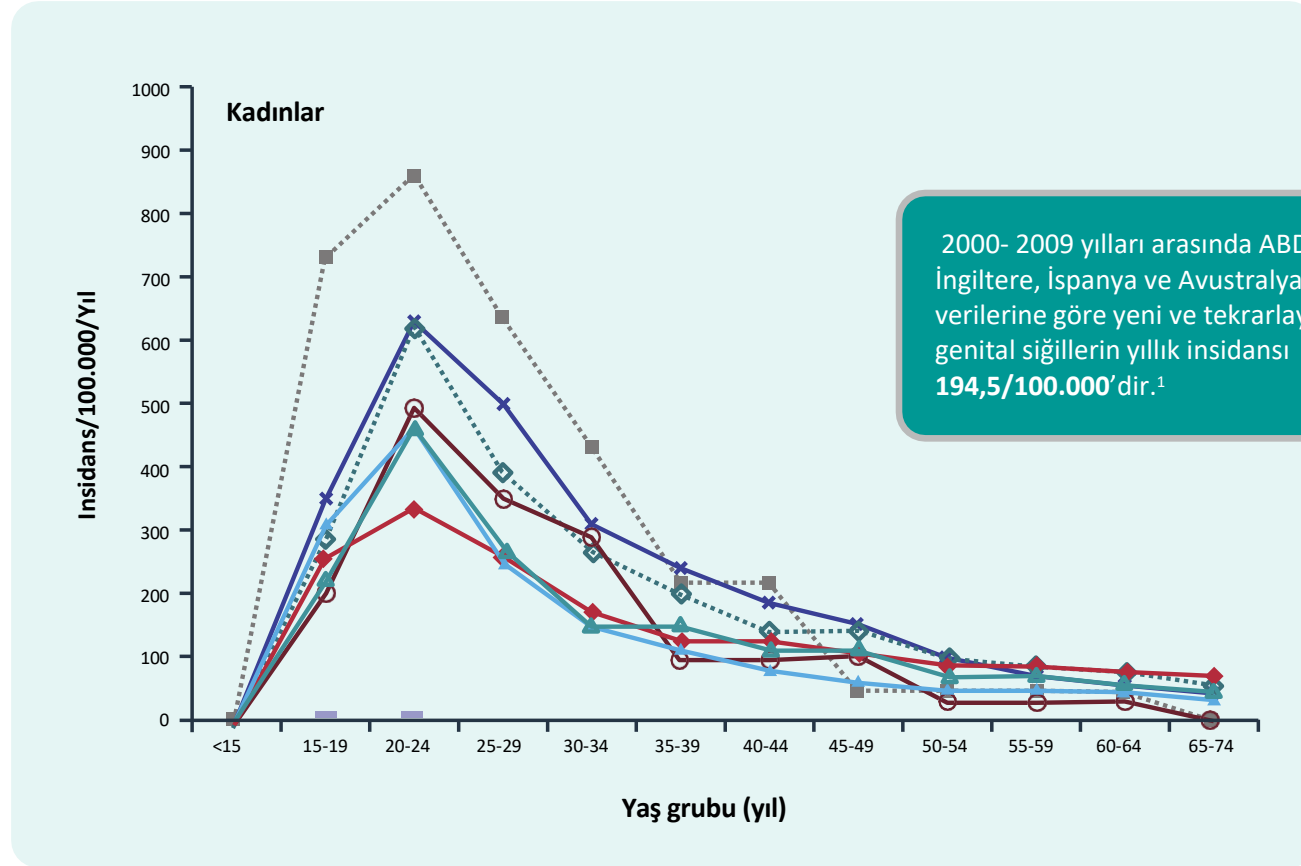


Grafik referans No:1 den uyarlanmıştır

Çalışma tasarımı: 1999 ve 2001 yılları arasında İngiltere'de 16-44 yaş aralığında 11,161 bireyin dahil olduğu, ilk heteroseksüel ilişki, cinsel yolla bulaşan hastalıklar gibi konularda olasılık örnek anketi çalışması yapılmıştır.

1. Lacey CJN, et al. Chapter 4: Burden and management of noncancerous HPV-related conditions: HPV-6/11 disease. Vaccine. 24S3 2006;S3/35- S3/41.

Dünyada Genital Siğil



Grafik, referans no.1'den uyarlanmıştır. Çizgilerin her biri farklı bir çalışmayı temsil etmektedir.

1. Patel H, et al. BMC Infect Dis. 2013 Jan 25;13:39.

Türkiye'de Genital Siğil



30-65 yaşlarındaki kadınlarda prevalans **154/100.000**¹

Rekürrens hızı **%15-37**¹



20-24 yaş

Anogenital siğil insidansı kadınlarda
20-24 yaş aralığında %20 ile pik yapmaktadır.¹

Çalışma tasarımı: Türkiye'de 81 ilde, Sağlık Bakanlığı destekli olarak Kansere Erken Teşhis Tarama ve Eğitim Merkezi'yle ilişkili 72 sağlık merkezinden 30-65 yaş arası, 4,013,084 kadın hastanın dahil olduğu, HPV taramasına ve önlemeye yönelik muayene ve anket çalışması gerçekleştirilmiştir. Bu çalışma Türkiye'de siğil oranlarını gösteren basılmış iki çalışmadan birisidir.

DIPNOT

*İspanya'da prevalans 182/100.000; Almanya'da prevalans 113.7/100.00, rekürrens hızı %34.7

1. Ozgul N, et al. Asian Pacific J Cancer Prev. 2011;12:2397-2440.

Genital Siğil Türkiye’de Yaygın Görülmektedir¹

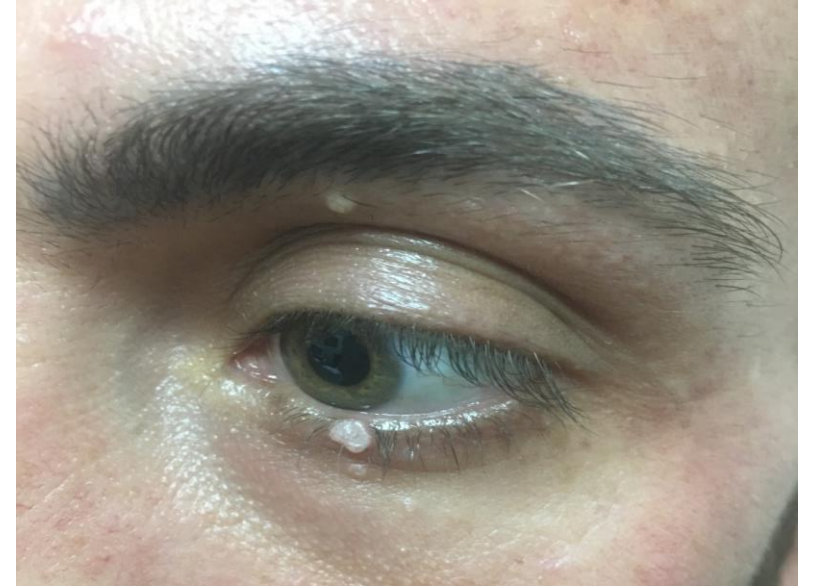
Genital Siğil	Bakanlık Hast		Üniversite		Özel		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Ağırlıklandırılmamış oranlar	13	3,4	60	3,8	40	4,1	114	3,8
Genel popülasyona göre hesaplanmış değerler								
Tüm çalışma grubu bazında	3,4 (3,4-4)		3,8 (2,2-6,5)		4,1 (2,0-8,1)		3,8** (3,4-4,3)	
Gebe kadınlar bazında	3,3 (3,3-3,3)		1,8 (0,3-11,5)		2,8 (0,5-15,2)		2,4** (1,3-4,3)	

*Genital siğillerin genel nokta prevalansının 3,5 olması toplumda yaygın olduğunu düşündürür.¹

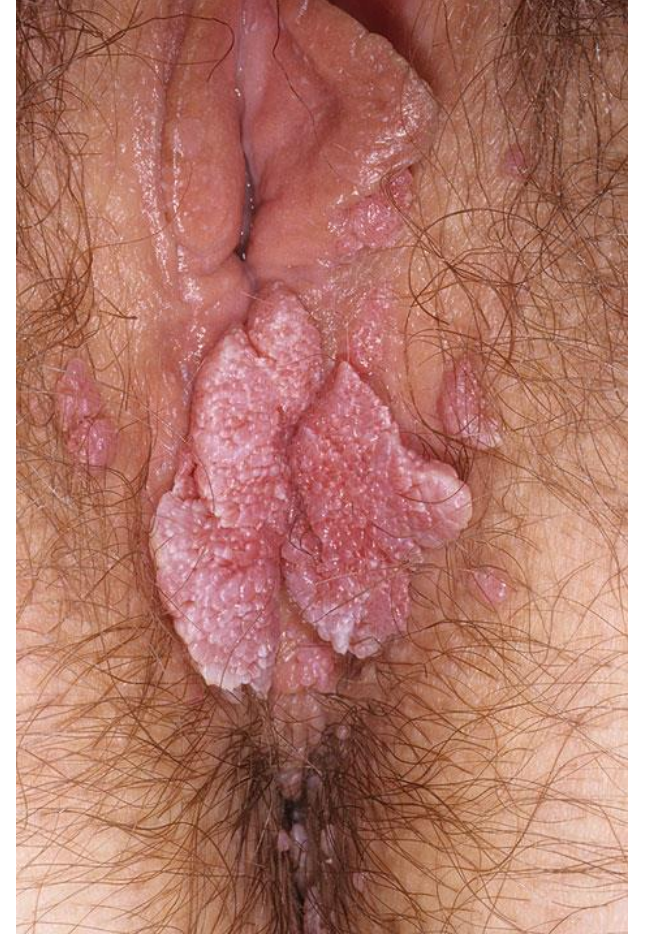
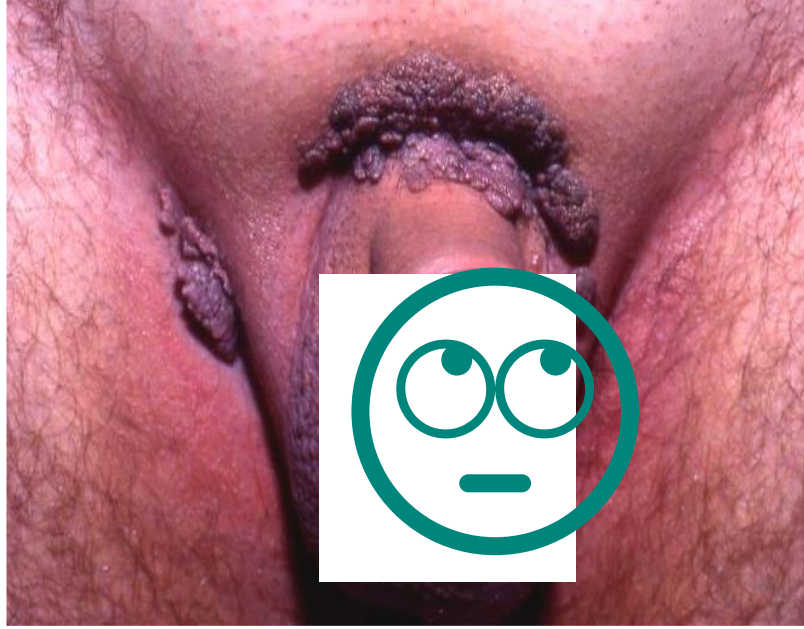
**Yaşa uyarlanmış nokta prevalans

Çalışma tasarımı: Türkiye’de çeşitli nedenlerle kadın hastalıkları poliklinigine başvuran 15-49 yaş arası 2,967 hastanın dahil olduğu çok merkezli, betimsel araştırma özelliğine sahip ankete dayalı çalışmada genital siğil sıklığının hesaplanması amaçlanmıştır.

ŞİMDİ BİR LEZYONLARA BAKALIM



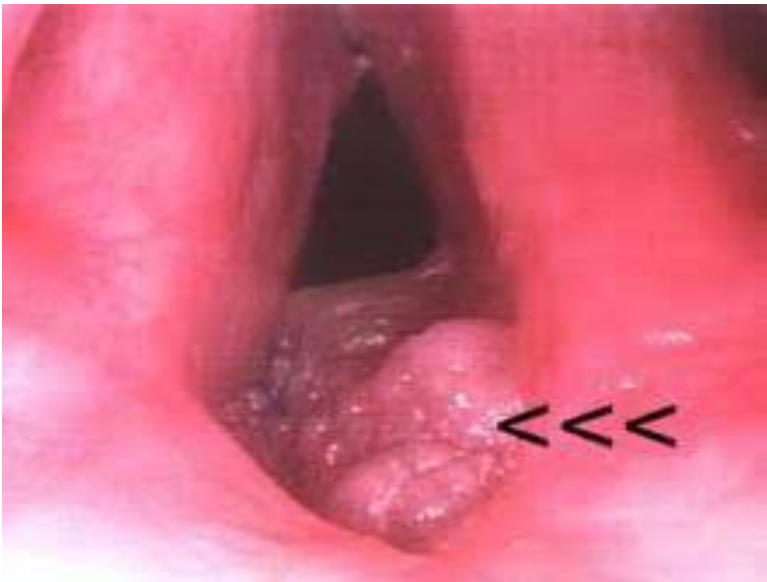
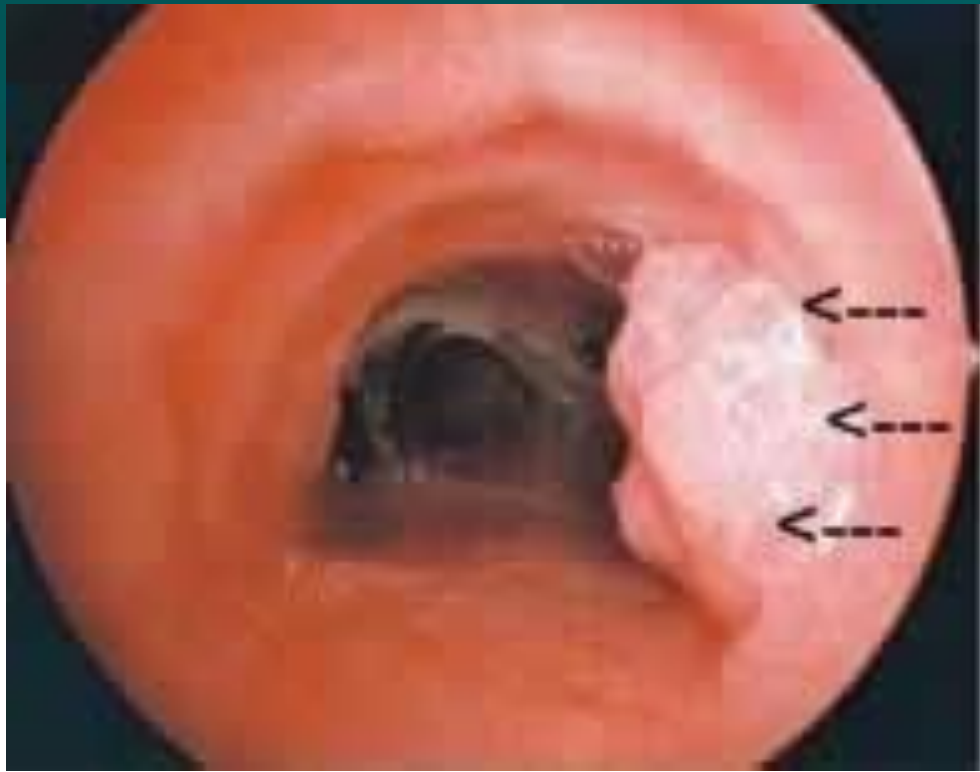
Hüsnü Pullukçu'nun hastalarıdır. Hastalardan paylaşım için onam alınmıştır.



Hüsnü Pullukçu'nun hastalarıdır. Hastalardan paylaşım için onam alınmıştır.



Hüsnü Pullukçu'nun hastalarıdır. Hastalardan paylaşım için onam alınmıştır.



EN İYİSİ HİÇ HASTALANMAMAK



İKİ SEÇENEK VAR YA AŞI YA DA...

