



CYBİÇG

HPV İnfeksiyonunda Yeni Ufuklar; Aşı, Tarama ve Tedavide Yeni Ufuklar

Dr.Fethiye AKGÜL

Batman Eğitim ve Araştırma Hastanesi

II. VİRAL İNFEKSİYONLAR VE BAĞIŞIKLAMA SİMPOZYUMU

18-20 EYLÜL 2025

THE ANKARA HOTEL/ ANKARA

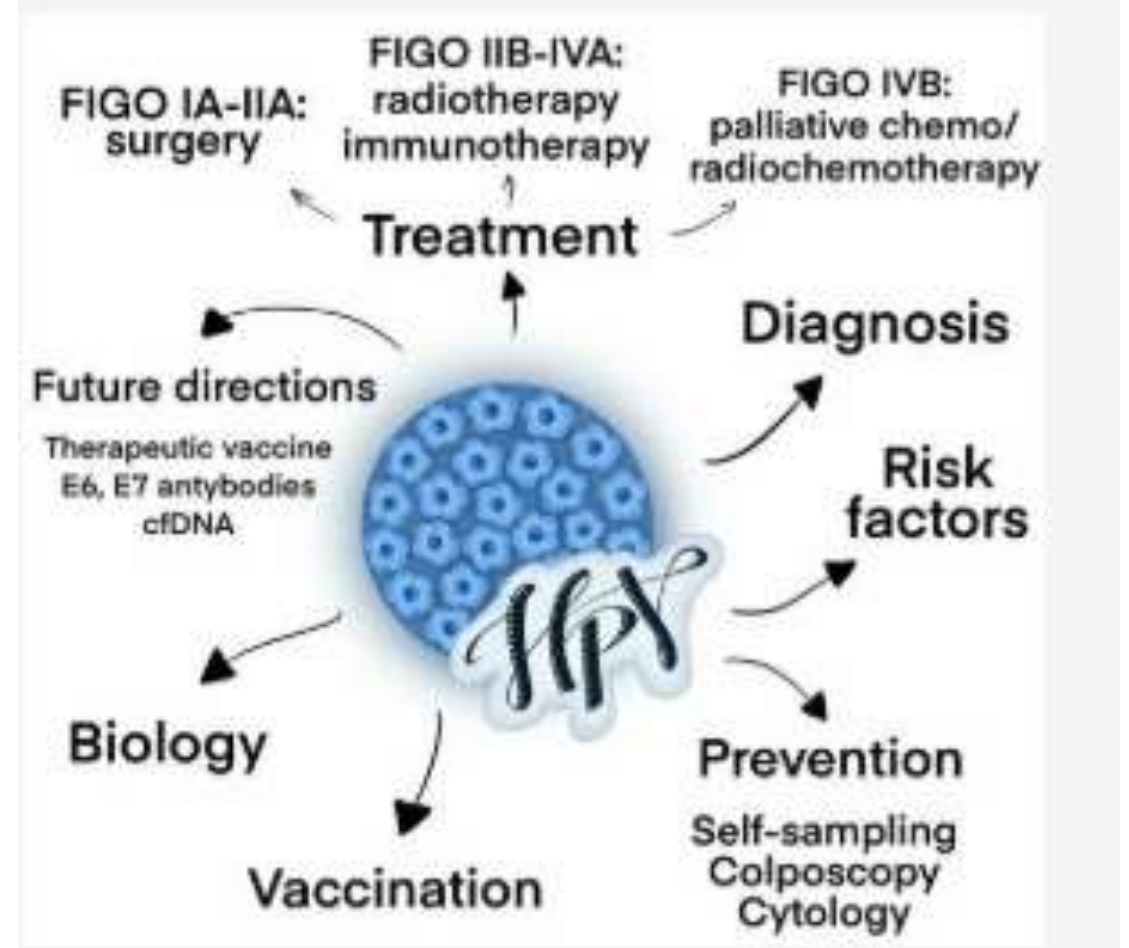


KLİMİK

TÜRK KLİNİK MİKROBİYOLOJİ VE
İNFEKSİYON HASTALIKLARI DERNEĞİ

Sunum Planı

- Genel Bilgi
- HPV Profilaktik Aşılar
- HPV Tanı
- Tarama
- HPV Tedavi
- HPV Terapötik Aşılar

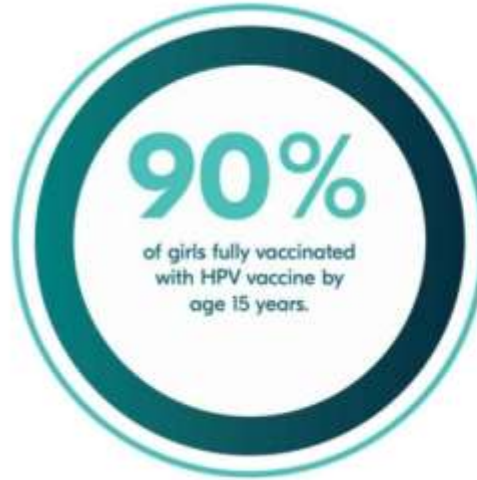


Servikal Kanser Eliminasyonu İçin Global Strateji

Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem



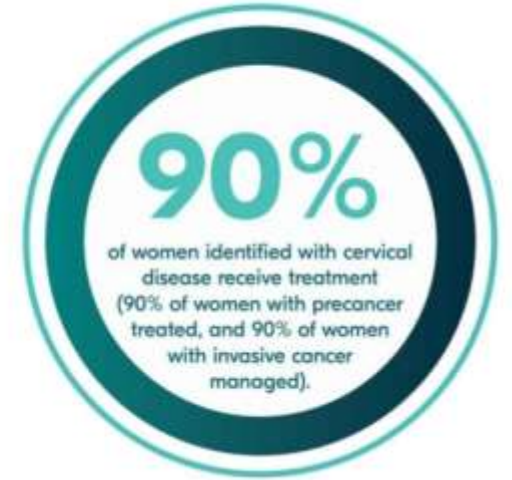
Aşılama



Tarama



Tedavi



World Health Organization (WHO). *Global Strategy to Accelerate the Elimination of Cervical Cancer as a Public Health Problem*; Geneva: WHO; 2020.

HPV HAKKINDA KISA GEÇMİŞ

1941

George Papanicolaou Pap
smear'i buldu!

1992.^{3,4}

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

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

HUMAN PAPILLOMAVIRUS IS A NECESSARY CAUSE OF INVASIVE CERVICAL CANCER WORLDWIDE

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

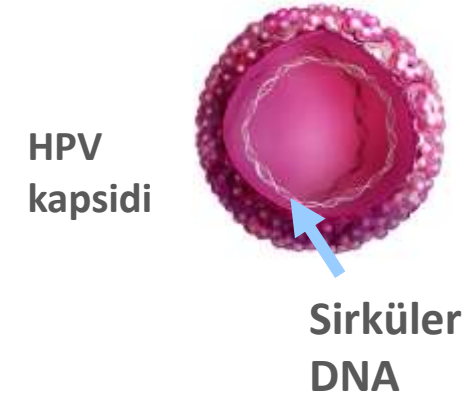
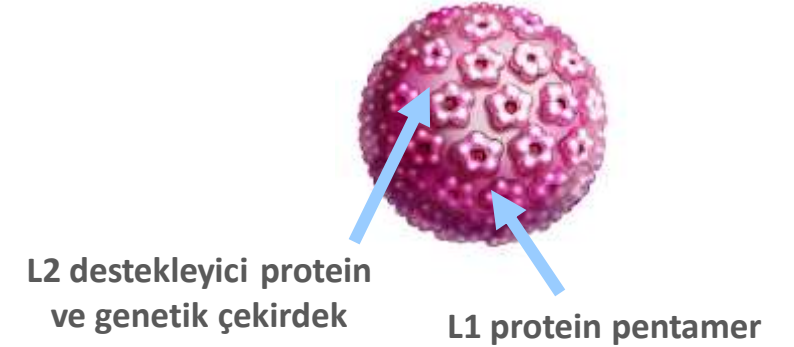
2014:

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.

HUMAN PAPİLLOMA VİRÜSÜ (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

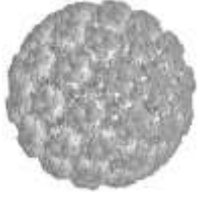


Dünyada Mevcut HPV Aşıları

9vHPV



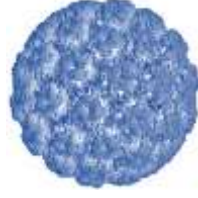
HPV 6 VLPs
30 µg



HPV 11 VLPs
40 µg



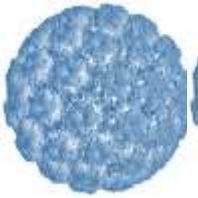
HPV 16 VLPs
60 µg



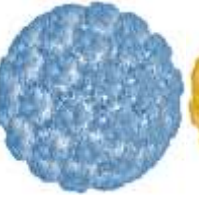
HPV 18 VLPs
40 µg



HPV 31 VLPs
20 µg



HPV 33 VLPs
20 µg



HPV 45 VLPs
20 µg



HPV 52 VLPs
20 µg

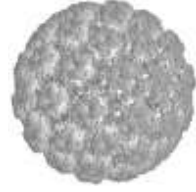


HPV 58 VLPs
20 µg

4vHPV



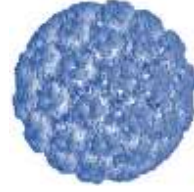
HPV 6 VLPs
20 µg



HPV 11 VLPs
40 µg



HPV 16 VLPs
20 µg

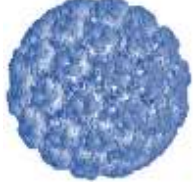


HPV 18 VLPs
20 µg

2vHPV



HPV 16 VLPs
20 µg



HPV 18 VLPs
20 µg

9v HPV Aşısı¹

- Premalign lezyonlar (servikal, vulvar, vajinal ve anal)
- Servikal kanser
- Anal kanser
- Genital siğiller

4v HPV Aşısı²

- Premalign lezyonlar (servikal, vulvar, vajinal ve anal)
- Servikal kanser
- Anal kanser
- Genital siğiller

2v HPV Aşısı³

- Premalign ano-genital lezyonlar
- Servikal kanser
- Anal kanser

Profilaktik HPV Aşıları



Vaccine Brand Name	Valency and VLP Types	Manufacturer and Licensure Date	Adjuvant	Expression System
Gardasil®	Quadrivalent HPV-6, HPV-11, HPV-16, HPV-18	Merck & Co. 2006	Amorphous aluminium hydroxyphosphate sulphate 225 µg AS04	Yeast <i>Saccharomyces cerevisiae</i> expressing L1
Cervarix®	Bivalent HPV-16, HPV-18	GlaxoSmithKline 2007	0.5 mg aluminium hydroxide and 50 µg 3-O-desacyl-4' monophosphoryl lipid A	Insect cell line infected with recombinant baculovirus encoding L1
Gardasil 9®	Nonavalent HPV-6, HPV-11, HPV-16, HPV-18, HPV-31, HPV-33, HPV-45, HPV-52, HPV-58	Merck & Co. 2014	Amorphous aluminium hydroxyphosphate sulphate 500 µg	Yeast <i>Saccharomyces cerevisiae</i> expressing L1
Cecolin®	Bivalent HPV-16, HPV-18	Xiamen Innovax Biotechnology 2020 Shanghai Zerun	Aluminium hydroxide 208 µg	<i>Escherichia coli</i> expressing L1
Walvax recombinant HPV vaccine	Bivalent HPV-16, HPV-18	Biotechnology (Subsidiary of Walvax Biotechnology) 2022	Aluminium	Yeast <i>Pastoris</i> expressing L1

**CERVAVAC
DÖRT VALANLI
HİNDİSTAN**

WHO Cecolin Ekim
2024'te tek kullanım için
onay verdi

Walrinvax 2
Ağustos
2024'te Çin'de
onaylı

Walrinvax şu anda tek doz kullanım için önerilmese de,
ileride yapılacak ek araştırmalar bu yaklaşımın
uygunluğunu belirleyebilir.

HPV aşılarının 15-26 yaş arası kadınlarda pre-lisans çalışmaları

Trial	Number of Participants	Participant Ages	Efficacy against Vaccine-Type CIN2+
FUTURE I-II, 3 doz, Daha önce enfekte olmayanlarda %98-100, enfekte olanlarda %44			
PATRICA; HPV naiv'lerde CIN-3 %100 önlenmiş			
CVT [] NCT00128661			
NCT00543543 []			
NCT01735006 []			

Nonavalent Gardasil® 9 aşısı;
16-25 yaş,14.000'den fazla katılımcı, kontrol grubu dörtlü Gardasil®
HPV-6, HPV-11, HPV-16 ve HPV-18 immünojenitesi dörtlü aşınıninkine
benzer

HPV-31, HPV-33, HPV-45, HPV-52 ve HPV-58 (dörtlü aşının
kapsamadığı HPV alt tipleri) ile ilişkili yüksek dereceli serviks
hastalığına karşı aşı etkinliği %97,1;

Antikor yanıtı beş yıla kadar devam etmekte

Cecolin;

Katılımcılar yaşlarına göre iki gruba ayrıldı: 18-26 ve 27-45, bu da bir alt grup analizine olanak sağladı. Cecolin®
aşısının 3. faz klinik çalışması Bangladeş ve Gana'da sonuçlandı.

Cecolin

Clinical Trial > Lancet Infect Dis. 2025 Aug;25(8):861-872. doi: 10.1016/S1473-3099(25)00031-3.

Epub 2025 Mar 19.

Immunogenicity and safety of an Escherichia coli-produced bivalent human papillomavirus vaccine (Cecolin) in girls aged 9–14 years in Ghana and Bangladesh: a randomised, controlled, open-label, non-inferiority, phase 3 trial

Tsiri Agbenyega¹, Anne E Schuind², Samuel Adjei¹, Kalpana Antony³, John J Aponte³, Patrick B Y Buabeng¹, John D Clemens⁴, Lokman Hossain⁵, Troy J Kemp⁶, Laina D Mercer³, Ligia A Pinto⁶, Firdausi Qadri⁵, Kristen Sukraw³, Niranjana Bhat³, Khalequ Zaman⁵

Affiliations + expand

PMID: 40120597 PMCID: PMC12287245 DOI: 10.1016/S1473-3099(25)00031-3

Abstract

Background: Human papillomavirus (HPV) vaccines have been available for nearly 20 years. However, the overall coverage of girls aged 15 years and younger is low, especially in low-resource settings, where the burden of cervical cancer is highest. Increasing access and facilitating implementation of HPV vaccination will contribute to cervical cancer elimination efforts. To generate data in different dosing regimens and in low-resource settings, we aimed to evaluate the safety and immunogenicity of various schedules of an Escherichia coli-expressed bivalent HPV vaccine (2vHPV) compared with a widely used quadrivalent vaccine.

- Gardasil ile **benzer güvenlik profillerine** sahiptir.
- Altı ay arayla uygulanan iki Cecolin® dozu, Gardasil'e göre immünolojik olarak daha düşük değildir.
- Cecolin®, **düşük ve orta gelirli ülkelerde HPV aşılama opsiyonu** olarak değerlendirilebilir.
- Uzun süreli iki dozlu 2vHPV rejimlerinde düşük olmayan immünojenite, doz esnekliğini destekler.
- 24 aya kadar, tek doz 2vHPV, tek doz 4vHPV'ye benzer bir immünojenisite ortaya çıkarmıştır ve bu da tek doz 2vHPV kullanımını desteklemektedir.

Cervavac

Clinical Trial > Lancet Oncol. 2023 Dec;24(12):1321-1333. doi: 10.1016/S1470-2045(23)00480-1.
Epub 2023 Nov 7.

Immunogenicity and safety of a new quadrivalent HPV vaccine in girls and boys aged 9–14 years versus an established quadrivalent HPV vaccine in women aged 15–26 years in India: a randomised, active-controlled, multicentre, phase 2/3 trial

Hitt Sharma¹, Sameer Parekh², Pramod Pujari², Sunil Shewale², Shivani Desai², Neerja Bhatla³, Smita Joshi⁴, Sharmila Pimple⁵, Anand Kawade⁶, Latha Balasubramani⁷, Anitha Thomas⁸, Vanita Suri⁹, Sanjay Lalwani¹⁰, Rajini Uday¹¹, Veena Kamath¹², Ranajit Mandal¹³, A Rajeswar¹⁴, Abraham Peedicayil⁸, Usha Rani Poli¹⁴, Dipanwita Banerjee¹³, Rengaswamy Sankaranarayanan¹⁵, Partha Basu¹⁶, Richard Muwonge¹⁶, Sunil Gairola², Vikas Dogar², Harish Rao², Umesh Shaligram²

Affiliations + expand

PMID: 37949086 DOI: 10.1016/S1470-2045(23)00480-1

Abstract

Background: To meet global cervical cancer elimination efforts, a wider range of affordable and accessible vaccines against human papillomavirus (HPV) are needed. We aimed to evaluate the immunogenicity and safety of a quadrivalent HPV vaccine (targeting HPV types 6, 11, 16, and 18), developed and manufactured by the Serum Institute of India (SIIPL). Here we report outcomes in the 9–14 years cohort.

Methods: This randomised, active-controlled, phase 2/3 trial was conducted at 12 tertiary care hospitals across India. Healthy participants aged 9–14 years or 15–26 years with no history of HPV vaccination were eligible for enrolment. Female participants were randomly assigned (1:1) with an interactive web response system, by use of a central computer-generated schedule and block randomisation (block sizes of 2, 4, 6, and 8), to receive the SIIPL quadrivalent HPV vaccine (Cervavac;

- Hindistan Serum Enstitüsü (SIIPL) tarafından geliştirilen ve üretilen dörtlü bir HPV aşısının (HPV tipleri 6, 11, 16 ve 18'i hedef alan) immünogenitesini ve güvenliğini değerlendirme amaçlanmıştır.
- 9-14 yaş arası kız ve erkek çocuklarda SIIPL dörtlü HPV aşısı 15-26 yaş grubundaki mevcut dörtlü HPV aşısı ile eşit düzeyde bir bağışıklık yanıtı.
- HPV aşılara olan küresel talebi karşılamaya ve hem kız hem de erkek çocuklar için küresel kapsamı artırmaya yardımcı olabilir.

Yeni Profilaktik Aşı Çalışmaları

Vaccines 2025, 13, 511



Article

Safety, Tolerability, and Immunogenicity of a Recombinant Nonavalent Human Papillomavirus Vaccine (*Escherichia coli*) in Healthy Chinese Women Aged 18–45 Years: A Phase 1 Clinical Trial

Mingwei Wei ^{1,2,3,†}, Weiwei Han ^{1,†}, Jing Zhang ⁴, Yongjiang Liu ⁵, Hongyang Yu ⁵, Jingxin Li ^{1,2,3,*} and Wenjuan Wang ^{2,3,*}

- Bu yeni rekombinant nonvalan HPV aşısının 18-45 yaş aralığındaki kadınlarda iyi tolere edilebilirlik ve güçlü immünogenite gösterdiği, daha geniş popülasyonlarda daha fazla etkinlik çalışmasının yapılmasını desteklediği görülmüştür.

Yeni Profilaktik Aşı Çalışmaları

Review > Infect Agent Cancer. 2025 Mar 10;20(1):16. doi: 10.1186/s13027-025-00643-5.

Prophylactic vaccines against HPV-caused cervical cancer: novel vaccines are still demanded

Sogand Amiri ^{1 2}, Shiva Rasekh ^{1 2}, Seyed Mohammad Iman Moezzi ³, Nadia Seifi ^{1 2}, Seyed Amirreza Fatemi ^{1 2}, Shirin Fathi ², Ashkan Bagheri ⁴, Manica Negahdaripour ^{5 6}

Affiliations + expand

PMID: 40059217 PMCID: PMC11892266 DOI: 10.1186/s13027-025-00643-5

Abstract

Several high-risk types of human papillomaviruses (HPVs) are associated with cervical cancer and other malignancies. Despite the tremendous success of marketed prophylactic HPV vaccines for the past 18 years, cervical cancer remains a significant global challenge. A nearly 10% increase in new cervical cancer cases worldwide from 2020 to 2022 underscores the urgent need for enhanced vaccination efforts. Current HPV vaccines, including Cervarix®, Gardasil®, Gardasil®9, Cecolin®, and Walrinvax® utilize VLP (virus-like particle) structures and have demonstrated significant efficacy. However, challenges such as type-limited coverage, cold-chain requirements, and affordability emphasize the critical need for further research and development of novel HPV vaccines. Some investigational vaccines, for instance, those using VLPs to carry protective antigens with broader coverage across different viral types, show promise for the future of cervical cancer prevention. Realizing this hope and making further progress still depend on the dedication and innovation of the scientists and authorities involved. This review focuses on both approved and investigational preventive vaccines, including also those designed for simultaneous prevention and therapy. Clinical trials are briefly reviewed, and potential strategies to advance vaccination against HPV-induced cervical cancer are summarized. This review emphasizes approaches that require further investigation in the future.

- 2020 ile 2022 yılları arasında dünya çapında yeni rahim ağzı kanseri vakalarında yaklaşık %10'luk bir artış, aşılama çalışmalarının acilen artırılması gerektiğini göstermekte
- Faz-1 ve Faz-2 aşamasında olan birçok çalışma mevcut
- Daha geniş kapsamlı, daha uygun fiyatlı ve daha kolay taşıma ve saklama koşullarına sahip yeni aşılar talep var

Yeni Profilaktik Aşı Çalışmaları

> Lancet Reg Health West Pac. 2025 Aug 27;62:101671. doi: 10.1016/j.lanwpc.2025.101671.
eCollection 2025 Sep.

Immunogenicity comparison of an *Escherichia coli*-produced 9-valent human papillomavirus vaccine and Gardasil9 in Chinese women aged 18–26 years: three-year follow-up data from a randomised clinical trial

Abstract

Background: Cecolin9, a second-generation 9-valent HPV vaccine derived from the WHO-prequalified Cecolin, has received marketing authorisation in China in May 2025. The non-inferiority of type-specific immune responses between Cecolin9 and Gardasil9 has been previously established at month 7 in Chinese women aged 18–26 years (NCT04782895). This study aimed to compare the plateau antibody levels between the two vaccines three years post the first dose.

Methods: This was a prospective extension study of a randomised, single-blind trial conducted in China (ClinicalTrials.gov, NCT06197802). All the participants included in the base study were invited to participate in this extension. Blood samples were collected at year 3 (median follow-up time of 34 months) for neutralising antibody detection, assessed by a triple-colour pseudovirion-based neutralisation assay. The primary outcome, geometric mean concentrations (GMCs), was analysed within three-dose recipients without major protocol violations, seronegative for the relevant type at baseline, and with available serum results at year 3. Non-inferiority of the GMC ratios (Cecolin9 vs Gardasil9) was determined as the lower bound of the two-sided 95% confidence interval (CI) in excess of 0.5.

Findings: Of the 487 participants enrolled in the base study, 82.8% (403/487) completed the three-year follow-up visit. The mean age at the first vaccination was 22.2 years among the 200 Cecolin9 recipients and 22.1 years among the 203 Gardasil9 recipients, respectively. The GMC ratios (Cecolin9 vs Gardasil9) for all nine HPV types ranged from 0.78 (95% CI 0.64–0.95) to 1.91 (95% CI 1.54–2.37), with the lower bounds of 95% CIs spanning from 0.64 to 1.54. Furthermore, sustained seropositivity rates were similar between groups, ranging from 84.7% to 100.0% in the Cecolin9 cohort and 86.2% to 100.0% in the Gardasil9 cohort. Notably, both groups presented consistent antibody decay trends over the observation period.

Interpretation: The Cecolin9 cohort demonstrated sustained non-inferior HPV type-specific plateau antibody levels compared to the Gardasil9 cohort, supporting Cecolin9's potential for enduring protection.

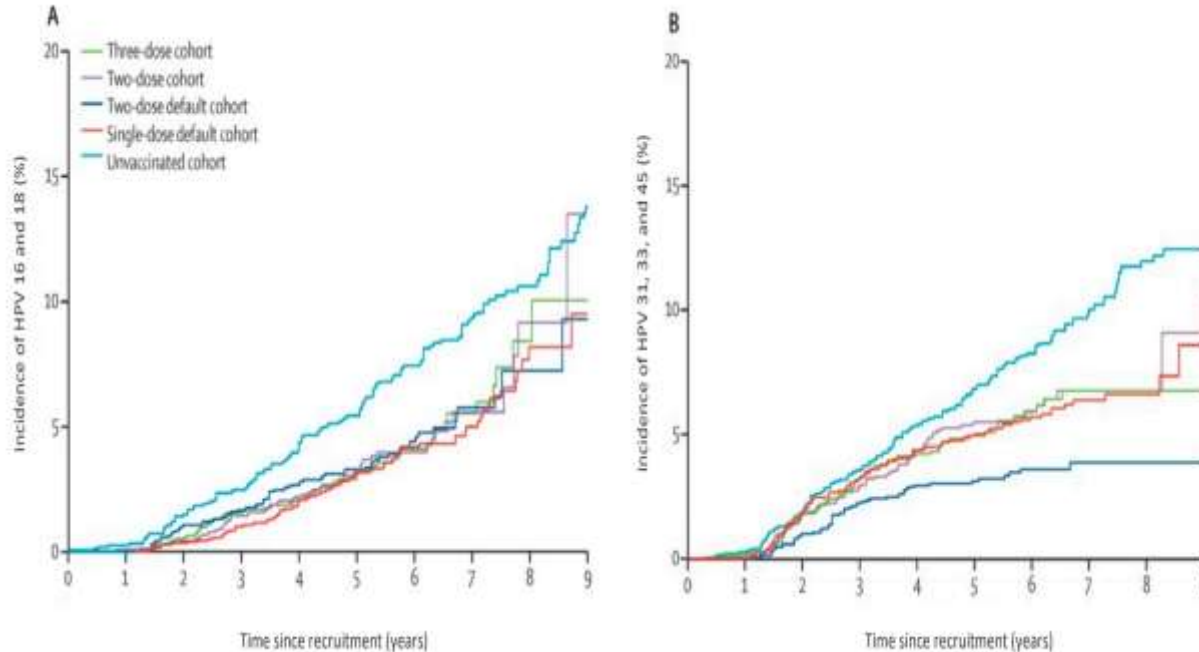
- DSÖ tarafından ön yeterlilik almış Cecolin'den türetilen ikinci nesil 9-valanlı HPV aşısı Cecolin9, Çin'de Mayıs 2025'te pazarlama onayı almıştır.
- Cecolin9 kohortu, Gardasil9 kohortuna kıyasla HPV tipine özgü plato antikör düzeylerinin sürekli olarak daha düşük olmadığını göstererek Cecolin9'un kalıcı koruma potansiyelini desteklemektedir.

Tek doz etkili mi ?

Comparative Study > Lancet Oncol. 2021 Nov;22(11):1518-1529.

doi: 10.1016/S1470-2045(21)00453-8. Epub 2021 Oct 8.

Vaccine efficacy against persistent human papillomavirus (HPV) 16/18 infection at 10 years after one, two, and three doses of quadrivalent HPV vaccine in girls in India: a multicentre, prospective, cohort study



- 4348 katılımcı--- üç doz,
4980 katılımcı---iki doz (0 ve 6 ay)
4949 katılımcı---tek doz
- Ortalama 9 yıllık takip
- Sonuç: **Tek doz HPV aşısı**, serviks kanserlerinin yaklaşık %70'inden sorumlu genotipler olan HPV 16 ve 18'den kaynaklanan kalıcı enfeksiyona karşı **iki veya üç dozun sağladığına benzer koruma sağlar.**

Tek doz- Düşük gelirli ülkelerde matematik modelleme

THE LANCET
Public Health

ARTICLES · Volume 8, Issue 10, E788-E799, October 2023 · [Open Access](#)

Potential population-level effectiveness of one-dose HPV vaccination in low-income and middle-income countries: a mathematical modelling analysis

[Élodie Bénard, MSc^{a,b}](#) · [Mélanie Drolet, PhD^b](#) · [Jean-François Laprise, PhD^b](#) · [Guillaume Gingras, PhD^b](#) · [Prof Mark Jit, PhD^{c,d}](#) · [Prof Marie-Claude Boily, PhD^{a,b,e}](#) · et al. [Show more](#)

[Affiliations & Notes](#) · [Article Info](#) · [Linked Articles \(1\)](#)

- Tek doz rutin aşılama, koruma süresi 20-30 yıldan fazla olursa iki doz aşılama ile önlenen serviks kanserlerinin çoğunu önleyebilir
- Tek doz rutin kullanılırsa tasarruf edilen dozlar 9-14 yaş arası kız erkek bütün çocukları hatta daha büyük yaş gruplarını kapsayabilir.

Changes in Genital Human Papillomavirus (HPV) Prevalence During 12 Years of Girls-Only Bivalent HPV Vaccination: Results From a Biennial Repeated Cross-sectional Study

Tek doz etkili mi?

Background: Between 2009-2021, bivalent human papillomavirus (HPV) vaccination was offered to girls in the Netherlands. We studied the impact of girls-only HPV vaccination on genital HPV prevalence among young adults.

Results: Among females (irrespective of vaccination status), prevalences of HPV-16/18/31/33/35/45 decreased significantly over time. Increasing trends were observed for HPV-39/52/56. Among both HMs and unvaccinated females (54.3%), HPV-16/18 significantly declined, as did HPV-31 among HMs. Contrastingly, HPV-52/58 increased significantly among HMs and unvaccinated females. The type-specific aAAC correlated well with the phylogenetic distance to HPV-16/18.

Conclusions: During 12 years of girls-only bivalent HPV vaccination in the Netherlands, decreasing trends of the vaccine types and cross-protected types were observed among females. Herd protection of vaccine types was observed for HMs and unvaccinated females, and 1 cross-protected type for HMs. Increasing prevalence trends of HPV types with large phylogenetic distance to the vaccine types might indicate type replacement.

Tek doz etkili mi?

Optimizing HPV vaccine effectiveness: impact of vaccination age and dose schedule on immunogenicity and cervical cancer prevention

[Mehran Rostami Varnousfaderani](#)¹, [Zahedeh Khoshnazar](#)¹, [Hamidreza Zeratie](#)², [Parisa Hosseini Koukamari](#)^{3,*}

► Author information ► Article notes ► Copyright and License information

PMCID: PMC12093129 PMID: [40401053](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40401053/)

Abstract

Cervical cancer is the fourth most common cancer among women globally, claiming over 443,000 lives annually, with 98% of these deaths occurring in developing countries. Vaccination against human papillomavirus (HPV) is a preventive strategy. This review investigates the role of age at vaccination and the number of doses in determining vaccine effectiveness. Articles from 2013 to 2023 were retrieved from PubMed, Scopus, SID, and Google Scholar using keywords related to HPV, vaccine, age, and dose. The findings suggest that the highest vaccine effectiveness is observed in younger age groups (ages 9–14: 74–93%) and decreases with age. Studies indicate that while three doses provide optimal protection, a single dose may also confer significant benefits in younger populations. These

Çalışmalar, üç dozun optimum koruma sağlarken, tek bir dozun da daha genç popülasyonlarda önemli faydalar sağlayabileceğini göstermektedir.

Tek Doz Etkili mi?

Randomized Controlled Trial > Vaccine. 2025 May 10;55:127015.

doi: 10.1016/j.vaccine.2025.127015. Epub 2025 Mar 21.

Head-to-head immunogenicity comparison of one-dose Cecolin and Gardasil in Chinese girls aged 9–14 years: A randomized and open-label clinical trial

Abstract

Background: The World Health Organization (WHO) urges global administration of at least one dose of the HPV vaccine, particularly for girls aged 9–14, to work towards the elimination of cervical cancer. However, data on the efficacy of a single dose of Cecolin®, a bivalent HPV vaccine, remain quite limited. Therefore, it is crucial to design studies investigating the protective effects of a single dose of Cecolin® in Chinese girls.

Methods: The randomized clinical trial began on February 23, 2023 (NCT06345885). 198 Chinese girls aged 9–14 received a single dose of Cecolin® or Gardasil®. Seroconversion rates and geometric mean titers (GMTs) for HPV16 and HPV18 were assessed at one and two months post-vaccination. Non-inferiority was declared if the lower limit of the 95 % confidence interval (CI) exceeded -5 %. Safety of vaccine was evaluated in all vaccinated participants.

Conclusion: The immunogenicity and safety of a single dose of Cecolin® in Chinese girls aged 9–14 years were comparable to those of Gardasil. These findings support the use of single-dose Cecolin® to enhance HPV vaccination coverage for cervical cancer prevention.

> BMC Public Health. 2025 May 8;25(1):1696. doi: 10.1186/s12889-025-22776-3.

Overcoming challenges and achieving high HPV vaccination uptake in Cameroon: lessons learned from a gender-neutral and single-dose program and community engagement

Results: Cameroon introduced the HPV vaccine to nine-year-old girls in October 2020 amidst negative rumours. The first dose coverage stayed around 20% for three years. Following the National Immunization Technical Advisory Group recommendation, the Ministry of Health intensified communication and community engagement, switched to a single-dose vaccination for nine-year-old boys and girls in January 2023, and PIRI in households and schools in March 2023. All regions improved, with four (Adamawa, East, Far North, and North) having coverages for girls over 90% and around 40% for boys. National-level vaccination coverage for girls improved three-fold, and boys recorded 26%. Interrupted time series highlighted an immediate improvement in girls' vaccination following PIRI in 70% of regions and nationally. In contrast gender-neutral-single-dose vaccination led to immediate improvement in coverage in 30% of regions (Far North, South, South West) and at the national level, while intensified communication lacked significant contribution.

Conclusion: HPV vaccination in Cameroon has faced significant challenges. However, interventions such as adopting a gender-neutral, single-dose policy and implementing PIRI have greatly improved coverage across various levels of the health system since 2023.

İleri yaşta HPV aşı etkinliği

Clinical Trial > Lancet Infect Dis. 2016 Oct;16(10):1154-1168.

doi: 10.1016/S1473-3099(16)30120-7. Epub 2016 Jun 28.

Efficacy, safety, and immunogenicity of the human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in women older than 25 years: 7-year follow-up of the phase 3, double-blind, randomised controlled VIVIANE study

Abstract

Background: Although the risk of human papillomavirus (HPV) infection is greatest in young women, women older than 25 years remain at risk. We present data from the VIVIANE study of the HPV 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in adult women after 7 years of follow-up.

Findings: The first participant was enrolled on Feb 16, 2006, and the last study visit took place on Jan 29, 2014. 4407 women were in the according-to-protocol cohort for efficacy (n=2209 vaccine, n=2198 control) and 5747 women in the total vaccinated cohort (n=2877 vaccine, n=2870 control). At month 84, in women seronegative for the corresponding HPV type in the according-to-protocol cohort for efficacy, vaccine efficacy against 6-month persistent infection or CIN1+ associated with HPV 16/18 was significant in all age groups combined (90.5%, 96.2% CI 78.6-96.5). Vaccine efficacy against HPV 16/18-related cytological abnormalities (atypical squamous cells of undetermined significance and low-grade squamous intraepithelial lesion) and CIN1+ was also significant. We also noted significant cross-protective efficacy against 6-month persistent infection with HPV 31 (65.8%, 96.2% CI 24.9-85.8) and HPV 45 (70.7%, 96.2% CI 34.2-88.4). In the total vaccinated cohort, vaccine efficacy against CIN1+ irrespective of HPV was significant (22.9%, 96.2% CI 4.8-37.7). Serious adverse events related to vaccination occurred in five (0.2%) of 2877 women in the vaccine group and eight (0.3%) of 2870 women in the control group.

Interpretation: In women older than 25 years, the HPV 16/18 vaccine continues to protect against infections, cytological abnormalities, and lesions associated with HPV 16/18 and CIN1+ irrespective of HPV type, and infection with non-vaccine types HPV 31 and HPV 45 over 7 years of follow-up.

- Çalışmalar HPV aşısının ileri yaşta kadınlar da kullanımını destekliyor
- Ancak bu gruptaki aşının etkinliği ergenlerdekinden daha az
- 25 yaş üstü kadınlarda HPV 16/18 aşısı, HPV tipinden bağımsız olarak HPV 16/18 ve CIN1+ ile ilişkili enfeksiyonlara, sitolojik anormalliklere ve lezyonlara karşı ve 7 yıllık takip süresince aşı dışı HPV 31 ve HPV 45 tipleri ile enfeksiyona karşı koruma sağlamaya devam etmektedir.

Yaşıa göre HPV prevalansı

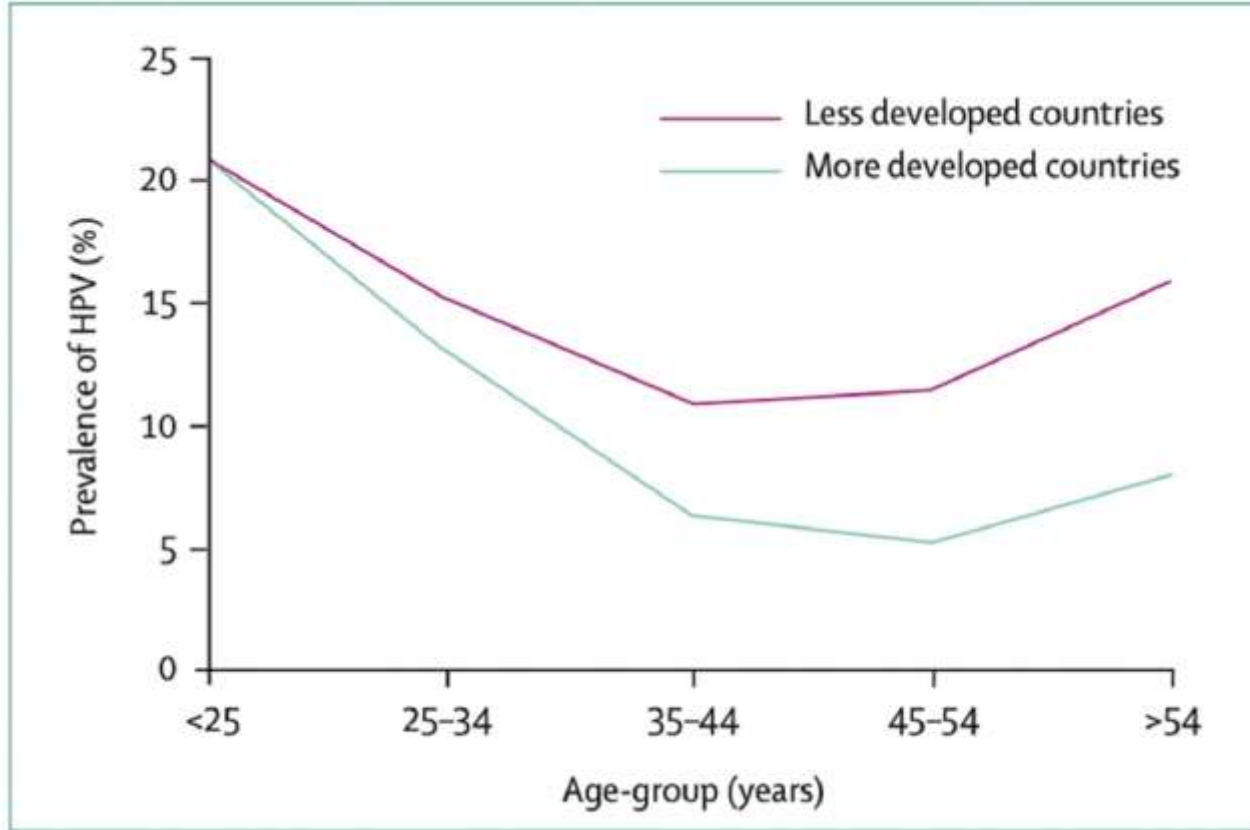


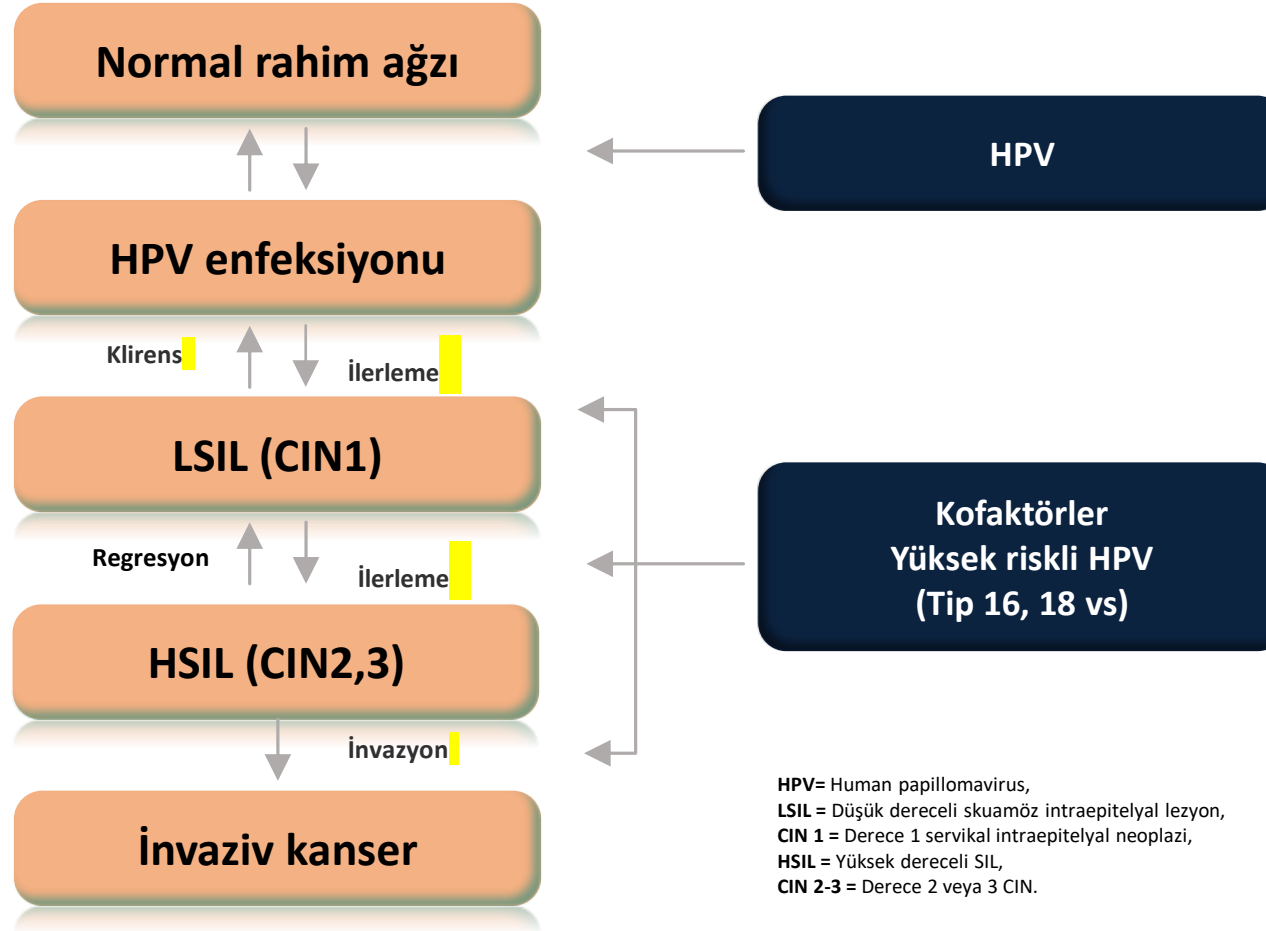
Figure 1. Prevalence of HPV worldwide by age (reproduced with permission from de Sanjosé et al. [11]).

İleri yaşta;

- Aşının etkinliği azalıyor
- HPV prevalansı azalıyor

**Aşı ileri yaşta
maliyet etkin
mi?**

Rahim Ağzı Kanseri Gelişimi



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.

13 HPV tipinin neden olduğu kanserlerin oranı ve enfeksiyondan CIN 3+'ya ilerleme riski

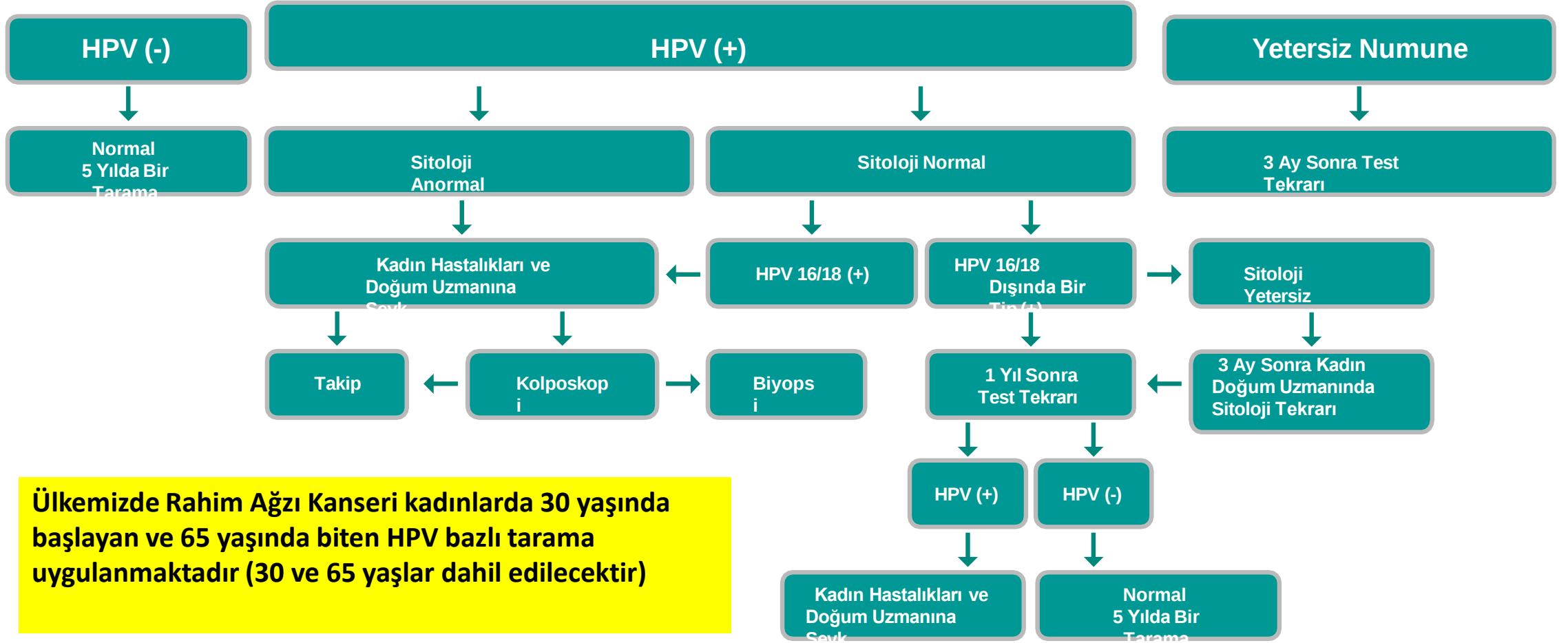
Carcinogenic HPV type	Percent of cervical cancers	9-year risk of progression to CIN3+ of incident HPV infection	Risk group
16	60.3	6.3	16
18	10.5	3.0	18/45
45	6.1	2.2	18/45
33	3.7	4.5	16-related
31	3.6	2.2	16-related
52	2.7	2.2	16-related
58	2.2	1.9	16-related
35	2.0	2.8	16-related
39	1.6	1.1	Other
51	1.2	1.1	Other
59	1.1	0.9	Other
56	0.9	0.8	Other
68	0.6	1.0	Other

TARAMA

- Rahim ağzı kanseri taraması, rahim ağzındaki kanser öncesi değişiklikleri (örneğin, rahim ağzı displazisi) tespit ederek, genellikle rahim ağzı kanseri gelişmeden önce tedaviyi mümkün kılar.
- Taramada insan papilloma virüsü (HPV) testi, rahim ağzı sitolojisi (Pap testi) veya bu iki testin bir kombinasyonu kullanılır.
- Spekulum muayenesi sırasında serviks sitolojisi ve HPV testi için hücre örnekleri alınır. Çoğu zaman aynı örnek hem sitoloji hem de HPV analizi için kullanılabilir.
- Serviks kanseri tarama sonuçları anormal olan hastalarda, kolposkopi ve serviks biyopsileri ile yapılan takip, serviks intraepitelyal neoplazi (CIN) veya serviks kanseri tanısıyla sonuçlanabilir.

HPV Tabanlı Tarama Programı^{1,2}

HPV ve Pap-smear testi her beş yılda bir tekrarlanır. Son iki HPV ve Pap-smear testi negatif olan 65 yaşındaki kadınlarda tarama kesilir.



Ülkemizde Rahim Ağzı Kanseri kadınlarda 30 yaşında başlayan ve 65 yaşında biten HPV bazlı tarama uygulanmaktadır (30 ve 65 yaşlar dahil edilecektir)

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

1. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Ulusal HPV-Smear Tarama Testi Nasıl Yapılır Bilgilendirme. <https://hpvtarama.saglik.gov.tr/duyurular/>. (SET: 10.06.2022) . 2. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Serviks Kanseri Tarama Programı Ulusal Standartları. <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kanser-tarama-standartlari/listesi/serviks-kanseri-tarama-program%C4%B1-ulusal-standartlar%C4%B1.html>. (SET: 10.06.2022).

¶ Cinsel aktiviteye başlama yaşı ne olursa olsun

Organization	Age to initiate (years) [¶]	Age to discontinue (years)	Recommended screening test and frequency		Post-hysterectomy (with cervix removed) for benign disease	HPV vaccination
In our practice, we use the following guidelines, in order of preference:						
USPSTF (2018)	21	65 ^Δ	Age 21 to 29 years Pap test every 3 years	Age ≥30 years One of these methods: ▪ Pap test every 3 years ▪ Primary HPV testing[◊] alone every 5 years ▪ Co-testing (Pap test and HPV testing) every 5 years	Not indicated [§]	Same recommendations as unvaccinated patients
ACS (2020)	25	65 [¥]	Age ≥25 years One of these methods: ▪ Primary HPV testing[◊] every 5 years (preferred) ▪ Co-testing (Pap test and HPV testing) every 5 years ▪ Pap test every 3 years		Not indicated [§]	Same recommendations as unvaccinated patients
Other expert group recommendations:						
			Age 21 to 29 years	Age ≥30 years		
ACOG (2021)	21	65 ^Δ	Pap test every 3 years	One of these methods: ▪ Pap test every 3 years ▪ Primary HPV testing[◊] alone every 5 years ▪ Co-testing (Pap test and HPV testing) every 5 years	Not indicated [§]	Same recommendations as unvaccinated patients

USPSTF: United States Preventive Services Task Force, ACS: American Cancer Society, ACOG: American College of Obstetricians and Gynecologists

§ Serviksi çıkarılmış iyi huylu histerektomi geçirmiş ve CIN 2 veya daha yüksek öyküsü olmayan hastalar için

Organization	Age to initiate (years) [¶]	Age to discontinue (years)	Recommended screening test and frequency		Post-hysterectomy (with cervix removed) for benign disease	HPV vaccination
ACP (2015)	21	65 ^Δ	Pap test every 3 years	One of these methods: ▪ Pap test every 3 years ▪ Alternative: Co-testing (Pap test and HPV testing) every 5 years	Not indicated [§]	N/A
ASCCP/SGO (2015 interim guidelines)	21	N/A	Can consider primary HPV testing [°] every 3 years for patients age ≥ 25	Can consider primary HPV testing [°] every 3 years	N/A	N/A
ACS/ASCCP/ASCP (2012)	21 [¶]	65 [‡]	Pap test every 3 years (preferred)	One of these methods: ▪ Co-testing (Pap test and HPV testing) every 5 years (preferred) ▪ Pap test every 3 years	Not indicated ^{**}	Same recommendations as unvaccinated patients

Birincil HPV testi için yalnızca belirli HPV testleri FDA tarafından onaylanmıştır (örneğin, Cobas, BD Onclarity)

^{**} Son 20 yıl içerisinde CIN 2, CIN 3 öyküsü olmayan ve serviksi çıkarılmış iyi huylu histerektomi geçirmiş hastalar için, ayrıca daha önce serviks kanseri öyküsü olmayan hastalar için.

ACS: American Cancer Society; ASCCP: American Society for Colposcopy and Cervical Pathology; ASCP: American Society for Clinical Pathology; SGO: Society of Gynecologic Oncology; ACOG: American College of Obstetricians and Gynecologists; ACP: American College of Physicians

Self-Sampling for HPV Testing

- HPV kendi kendine örnekleme ile serviks muayenesine gerek yok
- Yüksek riskli HPV testi için kendi kendine toplanan vajinal örneklerin, klinisyen tarafından toplanan serviks örneklerinin sitolojik incelemesi kadar hassas olduğunu göstermekte
- Kendi kendine örnekleme kitlerinin gönderilmesinin, klinisyen tarafından toplanan örneklerle kıyasla yeterince taranmamış kadınlar arasında tarama katılımını artırdığını göstermekte
- Bunun tarama sıklığını nasıl etkilediğini ve herhangi bir toplumsal zarara veya olumsuz sonuçlara yol açıp açmadığını anlamak için daha fazla araştırmaya ihtiyacımız var.

HPV-Kolposkopi

- HPV testi, serviks intraepitelyal neoplaziyi (CIN) tespit etmede kolposkopiden daha yüksek duyarlılık gösterirken, kolposkopi daha iyi özgüllük göstermektedir.
- HPV testi ve kolposkopinin birleştirilmesi, CIN tespiti için en etkili yöntem gibi görünmektedir

REVIEW

JOURNAL OF
MEDICAL VIROLOGY WILEY

Usefulness of high-risk HPV early oncoprotein (E6 and E7) serological markers in the detection of cervical cancer: A systematic review and meta-analysis

Serolojik Belirteçler Olarak Onkoprotein E6 ve E7 Antikorları

HR-HPV16/18 E6 ve E7 serolojik belirteçleri yüksek özgüllük gösterdi, ancak duyarlılık, hem popülasyon tarama ortamlarında hem de hasta başı tarama testlerinde serviks kanserinin tespiti için optimum değil

REVIEW ARTICLE

OPEN



Epidemiology

Accuracy of HPV E6/E7 oncoprotein tests to detect high-grade cervical lesions: a systematic literature review and meta-analysis

Laura Downham¹✉, Iman Jaafar², Mary Luz Rol¹, Victoria Nyawira Nyaga², Joan Valls^{1,3}, Armando Baena¹, Li Zhang¹, Marc J. Gunter^{4,5}, Marc Arbyn^{1,2,6} and Maribel Almonte^{1,7}

© The Author(s) 2023

BACKGROUND: Cervical carcinogenesis is mediated by the HPV-E6 and E7 oncoproteins, considered as biomarkers usable in managing screen-positive women.

METHODS: We conducted a systematic review and meta-analysis assessing the accuracy of HPV-E6/E7-oncoprotein tests to detect underlying cervical-precancer and cancer. We included studies reporting data on oncoprotein test accuracy detecting cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or worse. Random effects logistic regression models were applied for pooling absolute and relative accuracy.

RESULTS: Twenty-two studies were included. Sensitivity and specificity estimates ranged from 54.2% (95%CI: 45.2–63.0) to 69.5% (95%CI: 60.8–76.9) and from 82.8% (95%CI: 50.4–95.8) to 99.1% (95%CI: 98.8–99.3), respectively in the population irrespective of HPV status. Higher sensitivity estimates ranging from 60.8% (95%CI: 49.6–70.9) to 75.5% (95%CI: 71.7–78.9) but lower specificity estimates ranging from 83.7% (95%CI: 76.1–89.3) to 92.1% (95%CI: 88.5–94.6) were observed in studies enrolling high-risk-HPV-positive women. Studies recruiting only HIV-positive women showed a pooled sensitivity of 46.9% (95%CI: 30.6–63.9) with a specificity of 98.0% (95%CI: 96.8–98.7).

CONCLUSIONS: The high specificity of oncoprotein tests supports its use for triaging HPV-positive women. However, oncoprotein-negative women would not be recommended to undertake routine screening, requiring further follow-up. Large-scale and longitudinal studies are needed to further investigate the role of E6/E7-oncoprotein detection in predicting the risk of developing cervical pre-cancer and cancer.

Serolojik Belirteçler Olarak Onkoprotein E6 ve E7 Antikorları

Yüksek özgüllüğü nedeniyle HPV pozitif kadınların triyajında kullanılmaya uygun olduğunu belirtmiştir; ancak onkoprotein negatif kadınların takiplere ihtiyaç duymaları nedeniyle rutin tarama yaptırmaları önerilmemekte

Dolaşımdaki Hücre Dışı DNA (cfDNA)



Journal of Clinical Virology
Volume 114, May 2019, Pages 32-36



Liquid biopsy of HPV DNA in cervical cancer

Tak Hong Cheung ^{a 1}, So Fan Yim ^{a 1}, Mei Yun Yu ^{b 1}, Michael J. Worley Jr. ^{c 1},
Stephen J. Fiascone ^{c 1}, Rossa W.K. Chiu ^d, Keith W.K. Lo ^a, Nelson S.S. Siu ^a, Martin C.S.
Wong ^e, Apple C.M. Yeung ^f, Raymond R.Y. Wong ^a, Zi Gui Chen ^f, Kevin M. Elias ^c, Tony K.H.
Chung ^a, Ross S. Berkowitz ^c  , Yick Fu Wong ^{a c}  , Paul K.S. Chan ^f  

- Plazmadan damlacık dijital PCR kullanılarak çıkarılan hücresiz DNA'da (cfDNA) ölçülen **HPV'ye özgü E7 ve L1** genleri için kan bazlı bir test rapor edilmiştir
- Bu tanı yöntemi, tedaviye rehberlik etmek ve serviks kanserinde erken nüksü tespit etmek için bir tümör belirteci olarak kullanılabilir

SERS kullanılarak serviks kanseri biyobelirteci miR-21'in son derece hassas tespiti

> *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc.* 2026 Jan 5;344(Pt 2):126725.
doi: 10.1016/j.saa.2025.126725. Epub 2025 Jul 22.

Highly sensitive detection of cervical cancer biomarker miR-21 using surface-enhanced Raman scattering (SERS)

Biqing Chen ¹, Xinyu Yao ², Shuwen Zhang ¹, Xinyue Hu ², Jiayin Gao ¹, Haizhu Sun ¹, Zhi Chen ¹, Xiaodong Sun ³, Xiaohong Qiu ⁴, Yang Li ⁵

Affiliations + expand

PMID: 40712483 DOI: 10.1016/j.saa.2025.126725

Abstract

Cervical cancer's frequent late-stage diagnosis due to asymptomatic progression necessitates advanced early detection tools. This study pioneers a SERS platform for ultrasensitive detection of miR-21-a key cervical cancer biomarker-combining thiol-modified DNA probes for high-affinity miR-21 capture with AgNP-enhanced SERS substrates that convert hybridization events into amplified Raman signals. The platform achieves sensitivity in serum and demonstrates exceptional stability through DNA-RNA duplex formation, enabling robust reproducibility in complex biofluids. Unique spectral fingerprints enable precise target quantification while exhibiting promising potential for non-invasive lesion severity prediction. By overcoming critical limitations of conventional methods-including Pap smear's low sensitivity and HPV testing's inability to detect active cancer-this approach offers a rapid, specific liquid biopsy solution to enhance early diagnosis, dynamic monitoring, and clinical outcomes in cervical cancer management.

- Bu çalışma önemli bir serviks kanseri biyobelirteci olan miR-21'in ultra hassas tespiti için bir SERS platformuna öncülük etmekte
- Pap smear'in düşük hassasiyeti ve HPV testinin aktif kanseri tespit edememesi gibi geleneksel yöntemlerin kritik sınırlamalarının üstesinden gelerek, bu yaklaşım serviks kanseri yönetiminde erken tanı, dinamik izleme ve klinik sonuçları iyileştirmek için hızlı ve spesifik bir sıvı biyopsi çözümü sunmakta

HPV mRNA Testi

- HPV'nin E6/E7 onkoproteinlerini kodlayan mRNA'sını saptar
- Bu genler hücre döngüsünü bozarak servikal displazi ve kansere yol açar...
Dolayısıyla viral aktivite ve persistans hakkında daha güçlü bilgi verir.
- Yüksek özgüllük...
- Sitolojinin yetersiz olduğu ya da HPV DNA pozitifliği saptanan olgularda triyaj test olarak kullanılabilir
- Düşük dereceli lezyonlarda duyarlılık düşük
- Her HPV DNA pozitif hastada mRNA testi yapmak ek maliyet

HPV mRNA Testi

► Turk J Med Sci. 2017 Feb 27;47(1):194-200. doi: 10.3906/sag-1508-155.

HPV types and E6/E7 mRNA expression in cervical samples from Turkish women with abnormal cytology in Ankara, Turkey

İpek Tüney ¹, Aylin Altay ², Koray Ergünay ¹, Sevgen Çelik Önder ³, Alp Usubütün ⁴, Mehmet Coşkun Salman ⁵, Güleendam Bozdayı ², Erdem Karabulut ⁶, Osman Selim Badur ⁷, Kunter Yüce ⁵, Ahmet Pinar ¹

Affiliations + expand

PMID: 28263489 DOI: 10.3906/sag-1508-155

[Free article](#)

Abstract

Background/aim: Human papillomaviruses have been established as a risk factor for invasive carcinoma of the uterine cervix. HPV E6/E7 oncogene expression has recently emerged as a promising biomarker to determine the risk for progression to high-grade cervical lesions. The aim of this study was to evaluate HPV mRNA and DNA detection in samples with abnormal cytology.

Materials and methods: Cervical specimens were obtained at the Department of Obstetrics and Gynecology via cervical brushes during January-October 2011. Liquid-based cytology slides were evaluated according to the 2001 Bethesda System. Cytology specimens from a total of 81 women with abnormal cytology were included. Real-time PCR and NASBA assays were performed to detect HPV DNA and E6/E7 mRNA, respectively.

Results: HPV DNA was identified in 73 samples (90.1%). HPV E6/E7 mRNA expression was observed in 45 samples (55.6%). A statistically significant difference was observed among cytological diagnosis groups. In 25 patients, a biopsy was performed during the follow-up. HPV DNA was detected in all of these patients. HPV E6/E7 expression was present only in CIN I-III diagnosed patients.

Conclusion: The E6/E7 mRNA test is a robust indicator of cytological atypia and correlates better with progressive lesions than DNA assays.

- HPV E6/E7 ekspresyonu yalnızca CIN I-III tanısı almış hastalarda mevcuttu
- E6/E7 mRNA testi sitolojik atipinin güçlü bir göstergesidir ve DNA analizlerine göre ilerleyici lezyonlarla daha iyi korelasyon gösterir.

TEDAVİ

Amerika Birleşik Devletleri'nde serviks kanseri hastalarında sağ kalım oranı 1970'lerden bu yana önemli ölçüde iyileşmemiştir, bu da serviks kanseri için mevcut tedavi yaklaşımlarının acilen iyileştirilmesi gerektiğini göstermektedir.

- HPV' nin çoğu türü 1-2 yıl içinde regrese
- Genital siğiller
 - Kriyoterapi
 - Elektrokoter
 - Lazer tedavisi
 - Cerrahi çıkarma
 - Topikal ilaçlar
- Servikal displazi/CIN
 - Lezyonun derecesine göre
 - LLETZ/LEEP (elektrikl halka ile çıkarma)
 - Konizasyon (konik doku çıkarılması)
 - Kriyoterapi veya lazer
- HPV'ye özel immünoterapiler
- CRISPR-Cas9 tabanlı gen tedaviler(pembrolizumab,nivolumab)
- Topikal immünomodülatörler

- 1)Terapötik HPV aşıları
- 2)Dendritik Hücre Aşıları
- 3)Peptid ve Proten Bazlı İmmünoterapiler
- 4)Viral Vektör Aşıları
- 5)Kontrol Noktası İnhibitörleri

Imiquimod kremi genital siğillerde
CIN lezyonlarında sınırlı başarı

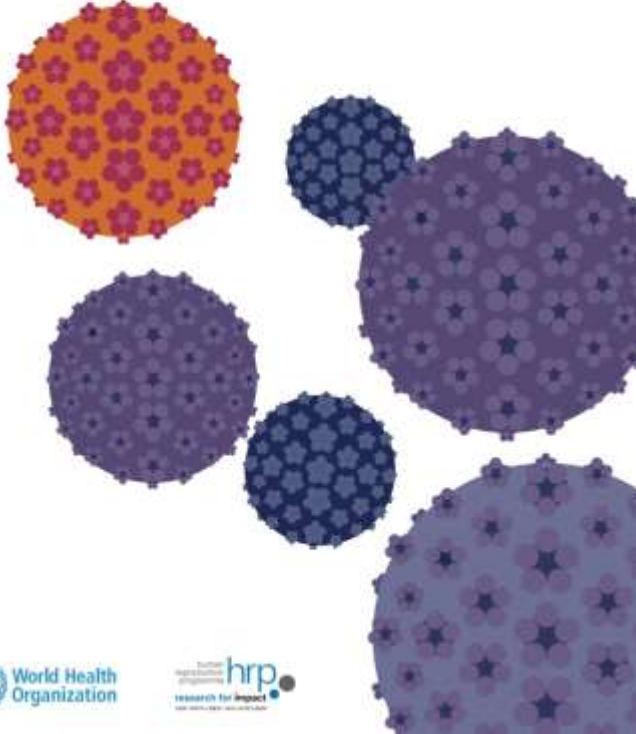
TEDAVİ

Tablo 3. HPV ile ilişkili serviks kanserinin tedavisine ilişkin güncellemeler.

FIGO Sahnese	Kılavuzlar	Yeni Seçenekler	Ek Bilgiler
ŞEKİL IA	Trakelektomi		
FIGO IB- IIA	Radikal/basit histerektomi		- Laparoskopi veya robot yardımcı cerrahi, açık cerrahiye kıyasla tercih edilen tedavi yöntemi olarak kabul edilemez - Radyoterapi, menopo2 sonrası hastalar için cerrahiden daha güvenli olabilir
ŞEKİL IIB- IVA	Platin türevi kemoterapi ve eş zamanlı harici radyasyon tedavisinin ardından brakiterapi	- indüksiyon kemoterapisinin eklenmesi - konvansiyonel kemoradyoterapiye pembrolizumab eklenmesi	- Yüksek tümöral PD-L1 ekspresyonu olan hastalarda durvalumab kullanımının araştırılması
FIGO IVB	Palyatif kemoterapi/kemoradyoterapi (platin bazı kemoterapinin kombinasyonu) İkinci basamak tedavi	- kemoterapi ile kombine pembrolizumab (+/-bevacizumab) - standart bevacizumab artı platin rejimine atezolizumab eklenmesi	-İkinci basamak tedavi seçimi tümör özelliklerine bağılıdır

Terapotik Aşılar

WHO preferred product
characteristics for therapeutic
HPV vaccines



- Profilaktik HPV aşılarının yüksek etkinliğine rağmen
 - HPV enfeksiyonunun dünya çapındaki yaygınlığı
 - Esas olarak düşük küresel aşı alımı
 - Humoral yanıtın terapötik ekisinin az olması

HPV ilişkili hastalıkların ortadan kaldırılmasının hala on yıllar alabileceği anlamına gelir.

- Bu durum, terapötik HPV aşılarının geliştirilmesine yönelik büyük bir araştırma çabasına yol açmıştır.
- Terapotik aşılar, mevcut HPV enfeksiyonlarına ve lezyonlarına karşı hücresel bağışıklığı uyararak çalışır.
- Bu aşıların çoğu, premalign ve invaziv lezyonlarda hücre döngüsünün durması ve malignitenin başlangıcı ve ilerlemesi için gerekli olan E6 ve E7 onkoproteinlerini hedef alır.
- Lisanslı terapötik aşılar henüz yoktur

Terapotik Aşılar

- CIN ve serviks kanserinin tedavisinde kullanılmak üzere birkaç terapotik aşı faz 2 ve 3 klinik çalışmalarından geçmiştir.
- **VGX-3100;**
 - HPV-16 ve -18'in E6 ve E7 proteinlerini hedef alan DNA tabanlı bir terapötik aşıdır.
 - Faz 2 klinik çalışması; %49'unda CIN2/3'ten CIN 1'e histopatolojik gerileme olduğunu göstermiştir.
 - Şu anda faz 3 klinik çalışmalarındadır (NCT03185013 ve NCT03721978).
- Bakteriyel vektör terapotik aşılar;
 - **GMKK16E7** Laktobasil bazlı
 - **ADXS11-001** Listeria bazlı

Geç klinik deneme fazında

İleri evre serviks kanserinin tedavisinde kullanıldığında %38'lik 12 aylık sağ kalım göstermektedir. (%25'lik tarihsel sağ kalımdan önemli ölçüde daha yüksektir)

- İleri evre ve relaps serviks kanseri tedavisinde terapötik HPV aşılar+antikanser ajanlar birlikte kullanımı denenmektedir.

Vvax001, a Therapeutic Vaccine, for Patients with HPV16-Positive High-grade Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Phase II Trial

Anneke L Eerkens¹, Martha D Esajas¹, Koen Brummel¹, Anneg  Viedder¹, Nienke van Rooij¹, Annechien Plat¹, Stefany B Avalos Haro¹, Sterre T Pajens², Lorian Slagter-Menkema^{3,4}, Ed Schuurin³, Naomi Werner³, Jos G W Kosterink^{5,6}, Bart-Jan Kroesen⁷, Jan C Wilschut⁸, Toos Daemen⁸, Joost Bart³, Hans W Nijman^{9,1}, Marco de Bruyn^{9,1}, Refika Yigit^{9,1}

Affiliations + expand

PMID: 39849926 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-24-1662

Abstract

Purpose: Human papillomavirus (HPV) infection is the major cause of (pre)malignant cervical lesions. We previously demonstrated that Vvax001, a replication-incompetent Semliki Forest virus vaccine encoding HPV type 16 (HPV16) E6 and E7, induced potent anti-E6 and -E7 cytotoxic T-cell responses. In this study, we investigated the clinical efficacy of Vvax001 in patients with HPV16-positive cervical intraepithelial neoplasia (CIN) grade 3 (CIN3).

Patients and methods: Patients with newly diagnosed HPV16-positive CIN3 were eligible for participation. Patients received three immunizations of Vvax001 (5 × 10⁷ infectious particles) at a 3-week interval. Up to 19 weeks after the last immunization, patients were monitored for regression of CIN3 and a standard-of-care HPV test. Pathologic response and immune responses were assessed.

Results: Examination revealed a median of 19 weeks onward after the last immunization (range 10–30 weeks) for CIN3 regression (33%). Vvax001 did not induce severe events were observed.

Conclusions: Treatment with Vvax001 is safe and feasible and shows preliminary clinical effectiveness in patients with HPV16-associated CIN3 lesions.

 2025 American Association for Cancer Research.

- HPV16 pozitif servikal intraepitelyal neoplazi (CIN) evre 3 (CIN3) hastalarında Vvax001'in klinik etkinliğini araştırılmış
- Toplam 18 hasta çalışmaya dahil edildi ve aşıları tam olarak yapıldı.
- Kolposkopik inceleme, 18 hastanın 17'sinde (%94) son aşılamadan 3 hafta sonra CIN3 lezyon boyutlarında küçülme olduğunu gösterdi.
- 18 hastanın 9'unda (%50) histopatolojik olarak tam yanıt (CIN derece 1'e gerileme veya displazi yok) ve 16 hastanın 10'unda (%63) HPV16 klirensi gözlendi.
- Vvax001 diğer HPV tiplerinin klirensini sa lamadı. Bugüne kadar herhangi bir nüks gözlenmedi ve medyan ve en uzun hastalıksız sağkalım süreleri sırasıyla 20 ve 30 ay oldu. Ciddi bir yan etki gözlenmedi.

Terapotik Aşılar

> [Vaccines \(Basel\)](#). 2025 Jan 9;13(1):49. doi: 10.3390/vaccines13010049.

Developing an Effective Therapeutic HPV Vaccine to Eradicate Large Tumors by Genetically Fusing Xcl1 and Incorporating IL-9 as Molecular Adjuvants

Zhongjie Sun ¹ ², Zhongyan Wu ², Xuncheng Su ¹

Affiliations + expand

PMID: 39852828 PMCID: [PMC11768903](#) DOI: [10.3390/vaccines13010049](#)

Abstract

Background: Human papillomavirus (HPV) is a prevalent infection affecting both men and women, leading to various cytological lesions. Therapeutic vaccines mount a HPV-specific CD8+ cytotoxic T lymphocyte response, thus clearing HPV-infected cells. However, no therapeutic vaccines targeting HPV are currently approved for clinical treatment due to limited efficacy. Our goal is to develop a vaccine that can effectively eliminate tumors caused by HPV.

Methods: We genetically fused the chemokine XCL1 with the E6 and E7 proteins of HPV16 to target cDC1 and enhance the vaccine-induced cytotoxic T cell response, ultimately developing a DNA vaccine. Additionally, we screened various interleukins and identified IL-9 as an effective molecular adjuvant for our DNA vaccine.

Results: The fusion of Xcl1 significantly improved the quantity and quality of the specific CD8+ T cells. The fusion of Xcl1 also increased immune cell infiltration into the tumor microenvironment. The inclusion of IL-9 significantly elevated the vaccine-induced specific T cell response and enhanced anti-tumor efficacy. IL-9 promotes the formation of central memory T cells.

Conclusions: the fusion of Xcl1 and the use of IL-9 as a molecular adjuvant represent promising strategies for vaccine development.

Keywords: HPV; IL-9; Xcl1; therapeutic vaccines.

- Xcl1 füzyonu, spesifik CD8+ T hücrelerinin niceliğini ve kalitesini önemli ölçüde iyileştirdi. Xcl1 füzyonu ayrıca bağışıklık hücrelerinin tümör mikroçevresine sızmasını da artırdı. IL-9'un eklenmesi, aşı kaynaklı spesifik T hücresi yanıtını önemli ölçüde artırdı ve tümör karşıtı etkinliği artırdı. IL-9, merkezi hafıza T hücrelerinin oluşumunu destekler.
- **Sonuçlar:** Xcl1'in füzyonu ve IL-9'un moleküler adjuvan olarak kullanımı, aşı geliştirme için umut verici stratejileri temsil etmektedir.

Terapotik Aşılar

Clinical Trial > J Immunother Cancer. 2025 Jan 7;13(1):e010827. doi: 10.1136/jitc-2024-010827.

Safety and efficacy of the therapeutic DNA-based vaccine VB10.16 in combination with atezolizumab in persistent, recurrent or metastatic HPV16-positive cervical cancer: a multicenter, single-arm phase 2a study

Peter Hillemanns¹, Michal Zikan², Frédéric Forget³, Hannelore G Denys⁴, Jean-Francois Baurain⁵, Lukas Rob⁶, Linn Woelber⁷, Pawel Blecharz⁸, Mariusz Bidzinski⁹, Josef Chovanec¹⁰, Frederik Marmé¹¹, Theresa Link^{12,13}, Christian Dannecker¹⁴, Anders Rosholm¹⁵, Kaja C G Berg¹⁵, Roberto S Oliveri¹⁵, Kristina Lindemann^{16,17}; VB C-02 investigators; VB C-02 study

Collaborators, Affiliations + expand

PMID: 39773564 PMCID: PMC11749841 DOI: 10.1136/jitc-2024-010827

Abstract

Background: Second-line treatment options for persistent, recurrent or metastatic (r/m) cervical cancer are limited. We investigated the safety, efficacy, and immunogenicity of the therapeutic DNA-based vaccine VB10.16 combined with the immune checkpoint inhibitor atezolizumab in patients with human papillomavirus (HPV)16-positive r/m cervical cancer.

Patients and methods: This multicenter, single-arm, phase 2a study (NCT04405349, registered 26 May 2020) enrolled adult patients with persistent, r/m HPV16-positive cervical cancer. Patients received 3 mg VB10.16 (every 3 weeks (Q3W) for 12 weeks, hereafter every 6 weeks) combined with 1,200 mg atezolizumab (Q3W) for 48 weeks in total with a 12-month follow-up. The primary endpoints were incidence and severity of adverse events (AEs) and objective response rate (ORR; Response Evaluation Criteria in Solid Tumor V.1.1). ORR was assessed in the efficacy population, being all response-evaluable patients who received any administration of VB10.16 and atezolizumab and had at least one post-baseline imaging assessment.

- Bu çok merkezli, tek kollu, faz 2a çalışmasına ([NCT04405349](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04405349) , 26 Mayıs 2020'de kaydedildi) kalıcı, r/m HPV16 pozitif serviks kanseri olan yetişkin hastalar dahil edildi.
- Atezolizumab ile kombine edilen terapötik DNA tabanlı aşı VB10.16, güvenli ve iyi tolere edilmiş olup, özellikle PD-L1 pozitif ise, kalıcı, r/m HPV16 pozitif serviks kanseri olan hastalarda kalıcı yanıtlarla klinik olarak anlamlı bir etkinlik göstermektedir.

Terapotik Aşılar

> [Minerva Obstet Gynecol.](#) 2024 Apr;76(2):127-134. doi: 10.23736/S2724-606X.22.05141-7. Epub 2022 Oct 4.

Therapeutic human papilloma virus vaccination in patients at risk for cervical dysplasia

Ashley M Florence ¹, Joshua Fogel ^{1 2}, Makayla Mozey ¹, Shachi Dave ¹, Heidi O'Dell ³, Mary Fatehi ⁴

Affiliations + expand

PMID: 36193830 DOI: [10.23736/S2724-606X.22.05141-7](#)

Abstract

Background: Shared decision making between patients and their healthcare providers is recommended for use of the human papillomavirus (HPV) vaccine Gardasil 9 (9v-HPV) in women ages 27-45 years. We studied HPV vaccination as a treatment modality for patients undergoing colposcopy older than age 26 years who tested positive for high-risk subtypes of HPV (HR-HPV).

- 26 yaş üstü, kolposkopi uygulanan ve HPV'nin yüksek riskli alt tipleri (HR-HPV) için pozitif test sonucu alan hastalar için bir tedavi yöntemi olarak HPV aşılması incelenmiş

Servikal displazi riski taşıyan 27 yaş ve üzeri aşılanmamış hastalarıyla 9v-HPV aşısının yararlılığını tartışmalarını önermişler

HGSIL Tedavisi Sonrası HPV Aşılması

- 2007-2010 yılları arasında n= 737 (20-45 yaş arası)
- LEEP yapıp takip edilen CIN2-3
- Aşılanan n= 360, aşılanmamış n= 377

İlişkili HPV tipleriyle rekürren hastalık

- **Aşılı grupta %2.5, aşılanmamış grupta %8.5**

Aşı sadece profilaktik kullanıma yöneliktir ve aktif HPV enfeksiyonlarına veya mevcut klinik hastalığa karşı bir etkisi yoktur.²

Çalışma Tasarımı:¹ Ağustos 2007 - Temmuz 2010 tarihleri arasında 20-45 yaşları arasında CIN2-3 tanısı alan 737 hasta LEEP ile tedavi edildi ve takip edildi. Üç yüz altmış hastaya LEEP sonrası dört değerlikli HPV aşısı (aşılama grubu) uygulandı ve 377 hasta aşısız (aşılama dışı grup) takip edildi. Aşı grubu ilk dozu LEEP'ten 1 hafta sonra ve kalan iki dozu iki ve altı ay sonra aldı. LEEP sonrası takip ilk 2 yıl 3, 6, 9, 12, 18 ve 24. aylarda ve sonrasında yıllık olarak yapıldı.

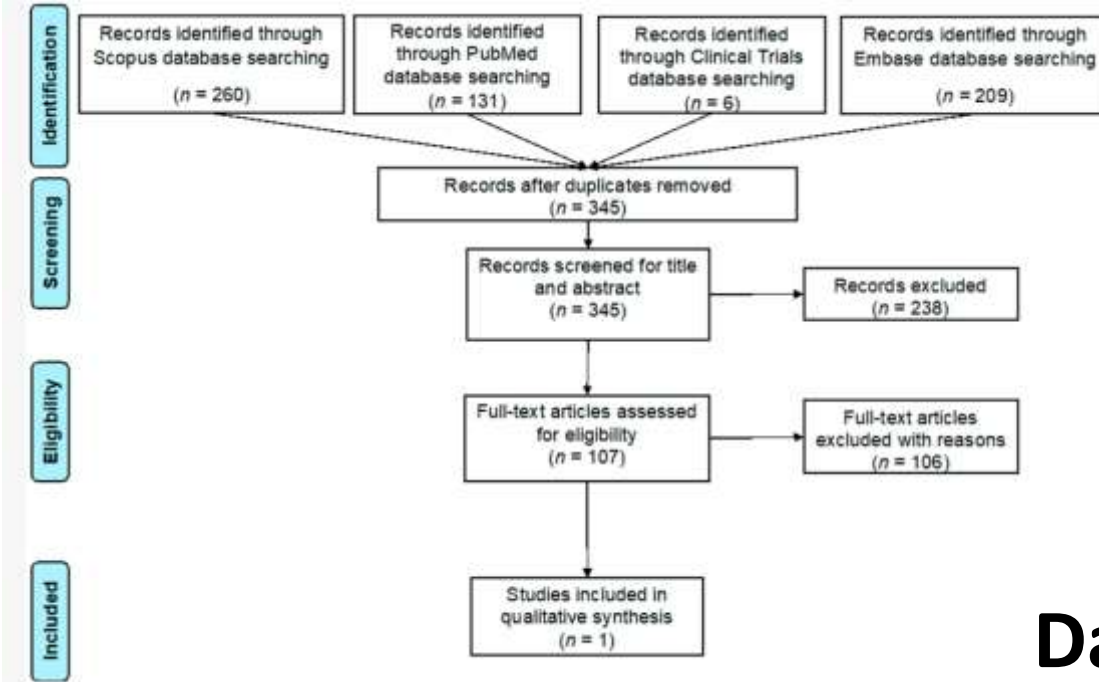
Kang WD, et al. Gynecol Oncol. 2013;130(2):264-8.

LEEP: Loop Electrosurgical Excision Procedure

Daha Önce Tedavi Görmüş Kadınlarda Vulvar ve Vajinal Rekürrens Açısından HPV Aşılmasının Etkinliği

> Vaccines (Basel). 2023 Jun 9;11(6):1084. doi: 10.3390/vaccines11061084.

Efficacy of HPV Vaccination Regarding Vulvar and Vaginal Recurrences in Previously Treated Women: The Need for Further Evidence



- 2006'dan Kasım 2022'ye kadar, yalnızca bir çalışma,
- Vulvar yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyonun (HSIL) cerrahi tedavisinden sonra uygulanan dörtlü HPV aşısının hastalığın rekürrensini azaltabileceğini gösterdi.

Daha fazla kanıta ihtiyaç var

Vulvar HSIL tanısı alan hastalarda nonavalent HPV aşısı



► BMC Cancer. 2025 May 20;25:903. doi: [10.1186/s12885-025-14275-w](https://doi.org/10.1186/s12885-025-14275-w)

Adjuvant nonavalent HPV vaccination in women treated for vulvar HSIL, a randomized placebo-controlled trial; VulVaccin study protocol

- vHSIL tanısı almış 498 kadını kapsayan randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışma protokolü
- Katılımcılar, standart tedaviye ek olarak non-navalan HPV aşısı veya plasebo almak üzere randomize edilmiş
- Birincil sonuç, tedaviden sonraki 24 ay içinde vHSIL'nin tekrarlaması
- İkincil sonlanım noktaları ise tedavi etkinliği, bağışıklık tepkisi, maliyet etkinliği ve yaşam kalitesi
- Uzun süreli takipte, 5 ve 10 yıl sonraki aşı etkisi ve vulva malignitelerinin oluşumu incelenmektedir.

Çalışma devam etmekte

Efficacy and Safety of Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Cervical Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study

Authors: [Hyun Cheol Chung, MD, PhD](#)  , [Willeke Ros, MSc](#), [Jean-Pierre Delord, MD, PhD](#), [Ruth Perets, MD, PhD](#), [Antoine Italiano, MD, PhD](#), [Ronnie Shapira-Frommer, MD](#), [Lyudmila Manzuk, MD](#), [Sarina A. Piha-Paul, MD](#), [Lei Xu, PhD](#), [Susan Zeigenfuss, RN](#), [Scott K. Pruitt, MD, PhD](#), and [Alexandra Leary, MD, PhD](#) | [AUTHORS INFO & AFFILIATIONS](#)

Publication: Journal of Clinical Oncology • Volume 37, Number 17 • <https://doi.org/10.1200/JCO.18.01265>

- Pembrolizumab monoterapisi, ileri evre serviks kanserli hastalarda kalıcı antitümör aktivite ve yönetilebilir güvenlik göstermiştir.
- Bu sonuçlara dayanarak, FDA, kemoterapi sırasında veya sonrasında progresyon gösteren ileri evre PD-L1 pozitif serviks kanserli hastalar için pembrolizumabın hızlandırılmış onayını vermiştir.

Pembrolizumab'ın bu hastalarda yanıt oranı yalnızca %15 olsa da, bu önemli bir ilk adımdır.

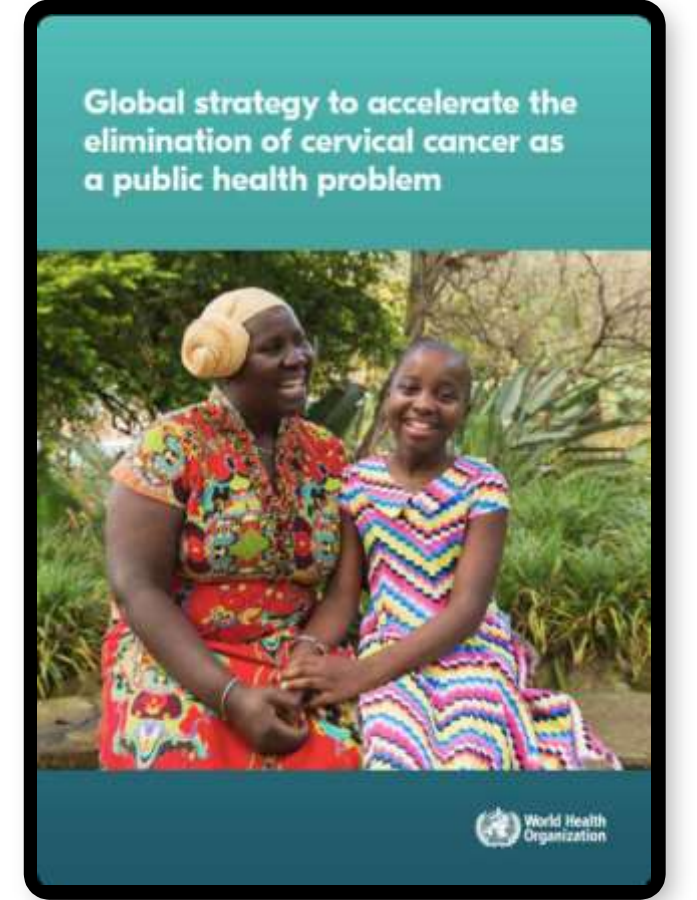
Rahim Ağzı Kanserinden Arınmış Bir Gelecek Çağrısı

17 Kasım 2020

- Tarihte bir ilk
- 194 ülke rahim ağzı kanserini ortadan kaldırmayı taahhüt etti

Amaç 2030 yılına kadar aşağıdaki hedeflere ulaşmak:

- 15 yaşına kadar olan kız çocuklarının %90'ını aşılama
- Kadınların 70%'inin taranması
- Rahim ağzı pre-kanseröz lezyonu veya kanseri tanısı konmuş kadınların %90'ının tedavi edilmesi



SONUÇ

- HPV'nin serviks kanserinin zorunlu nedeni olarak tanımlanmasından bu yana, HPV tabanlı teknolojiler hem birincil hem de ikincil önleme için yenilikçi stratejilerin merkezinde yer almıştır.
- Tarama programlarında HPV testinin kullanımı ve ergenlik öncesi kızlar ve genç kadınlar için HPV aşılarının uygulanması
- Geniş kapsamlı ve stratejik bir şekilde uygulandığında, serviks kanserini ortadan kaldırma vizyonunu, önlemenin faydalarını dünya çapında gelişmekte olan bölgelerdeki nüfusa yayarak gerçekleştirme potansiyeline sahiptir.
- Tıbbi teknolojilerin sürekli gelişmesiyle birlikte, bu tür testleri gerçekleştirmek için daha hızlı ve daha kolay yöntemler mevcuttur.
- Serviks kanseriyle mücadelede birincil strateji test ve aşılama olmaya devam etmektedir.
- Yeni klinik çalışmalar, daha ileri evre serviks kanserlerinin tedavisine immünoterapi ve indüksiyon tedavisi içeren yeni protokollerin eklenmesini araştırmaktadır ve gelecekteki uygulamalar için umut verici sonuçlar vermektedir.