

HPV İlişkili Hastalıklar ve Kanserler, HPV Aşıları

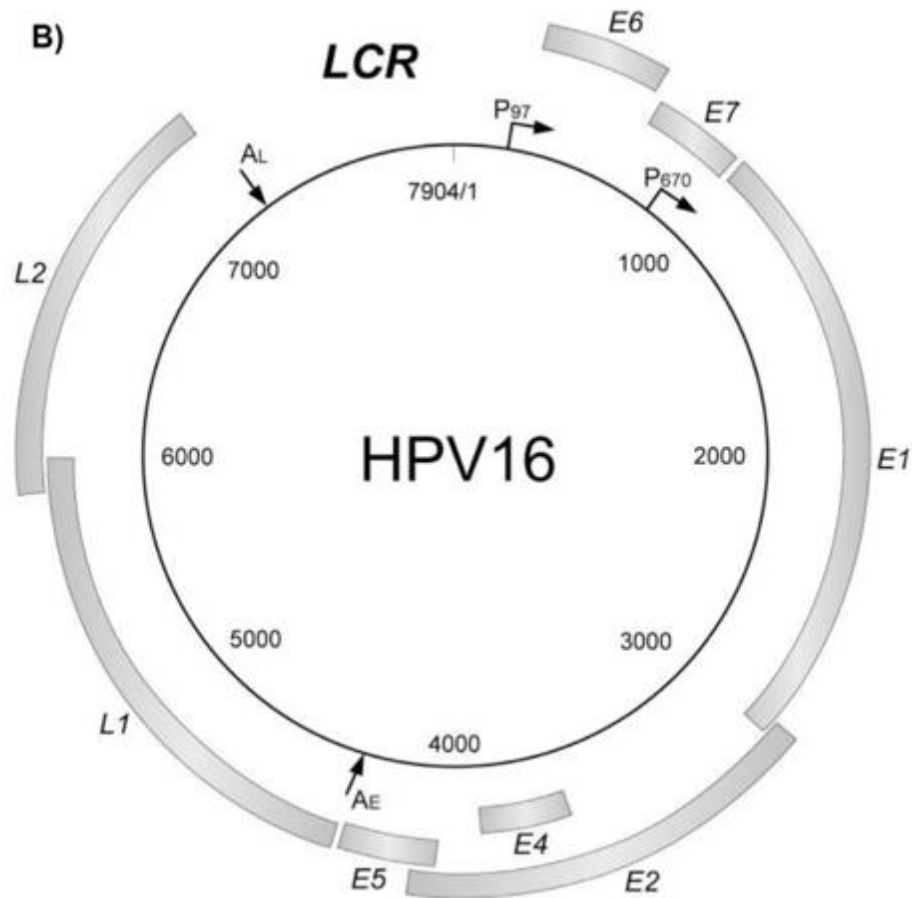
Ahmet Çağkan İnkaya
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı
inkaya@hacettepe.edu.tr



Çıkar Çatışması

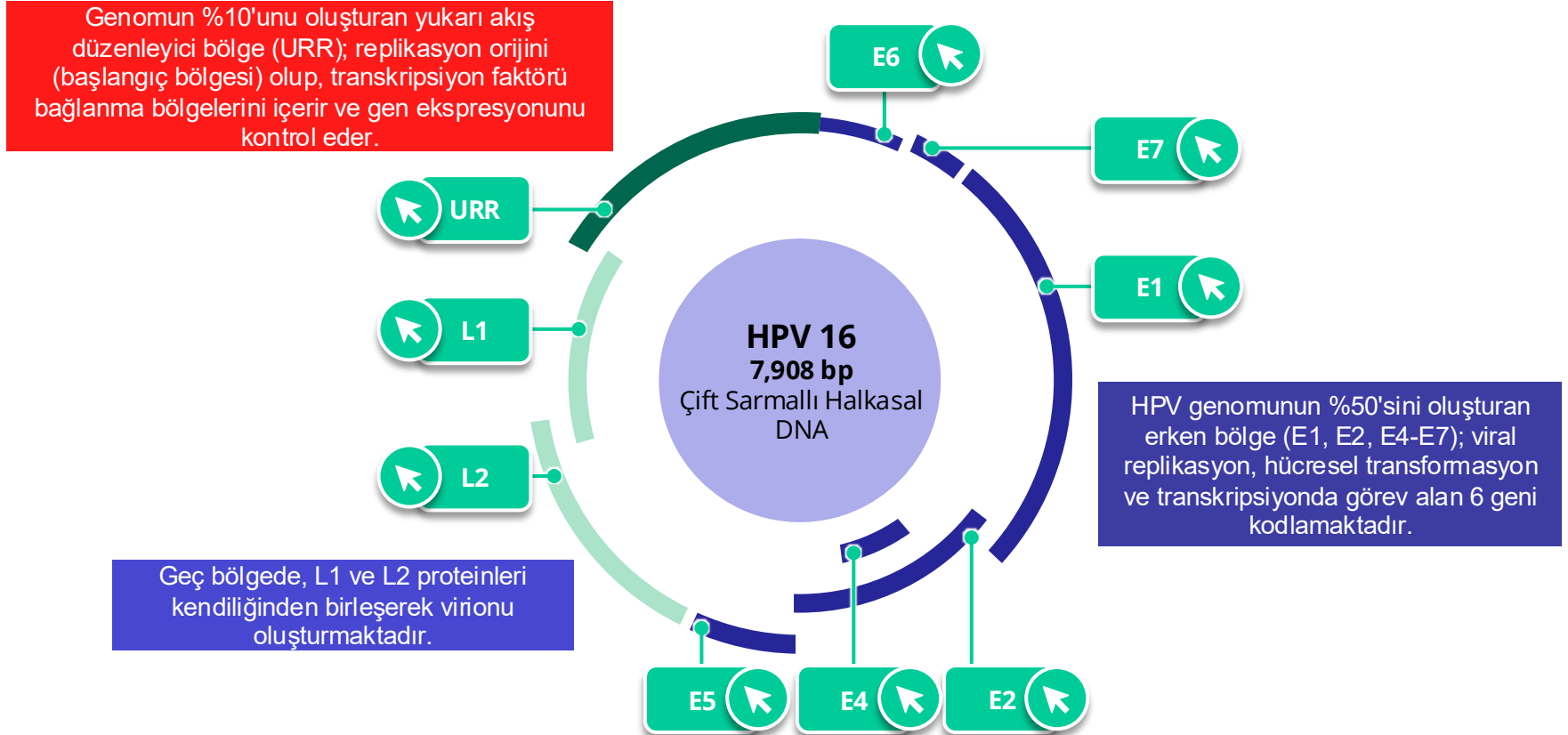
- Konuşma: Gilead, MSD, GSK ViiV, Humanis
- Araştırma: MSD, TUBİTAK, TUSEB
- Danışma Kurulu: Gilead, GSK-ViiV, MSD, Humanis, TUSEB, TCSB

Virüs



HPV Genomu ve Gen Ürünlerinin Fonksiyonları

HPV genomu 3 bölgeden oluşmaktadır



HPV ve Ürettiği Proteinler

■ E1:

- Initiate viral replication and regulate transcription of the viral genome

■ E2:

- G2 arrest

■ E5:

- Immune evasion; blocks host-cell differentiation and drives proliferation of infected cells

■ E6:

- Binds p53 and triggers its proteasomal degradation, so infected cells escape apoptosis

■ E7:

- Binds pRb and pushing the cell cycle toward uncontrolled proliferation

HPV Genom Yerleşimi



Integrated

- **More frequent in cervical cancer (CESC) than in HNSCC**
- **Linked to worse prognosis**



Episomal

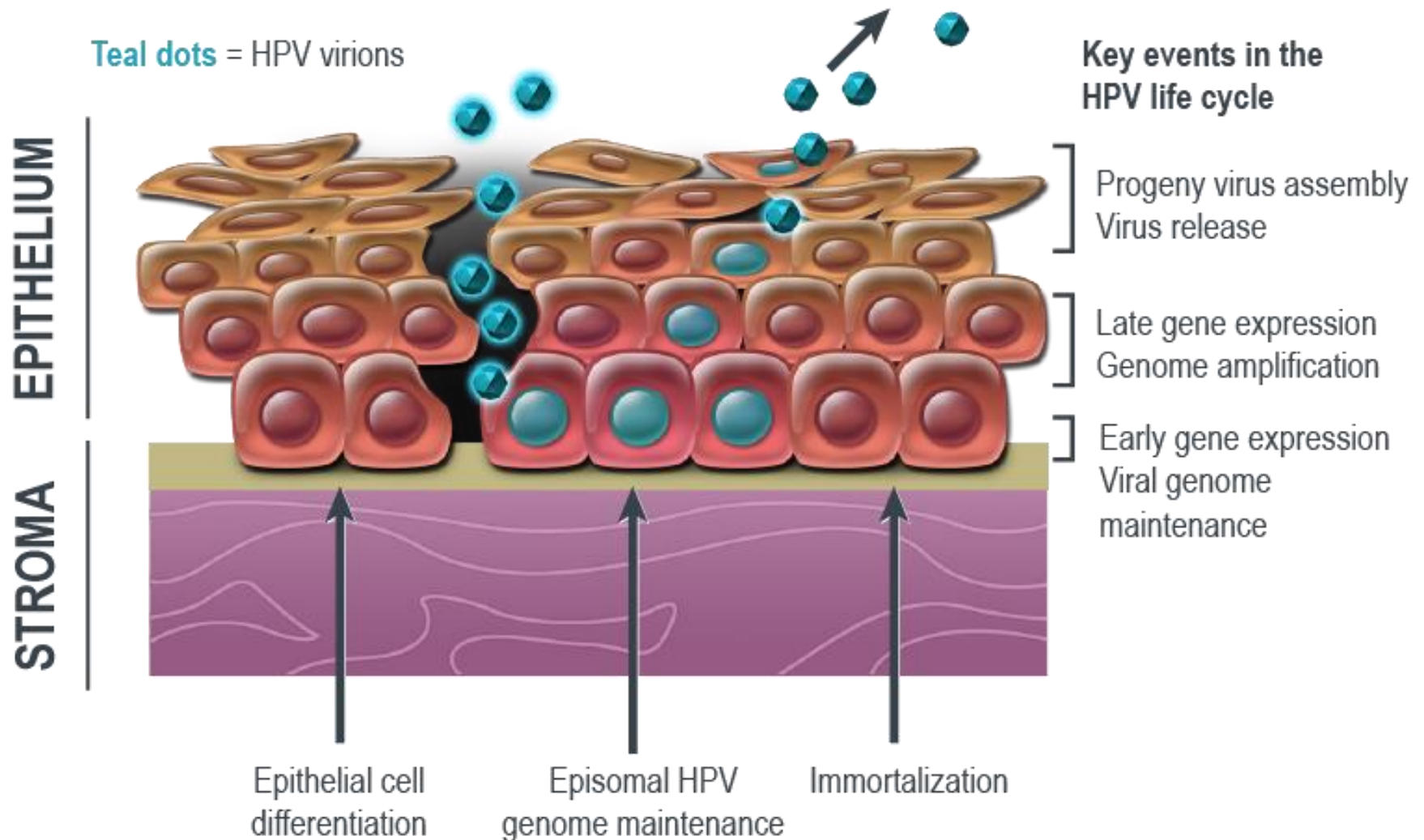
- **Typical form in HPV-associated HNSCC**
- **An intact E2 gene means higher viral load and higher oncogene expression**
- **Associated with better patient outcomes**



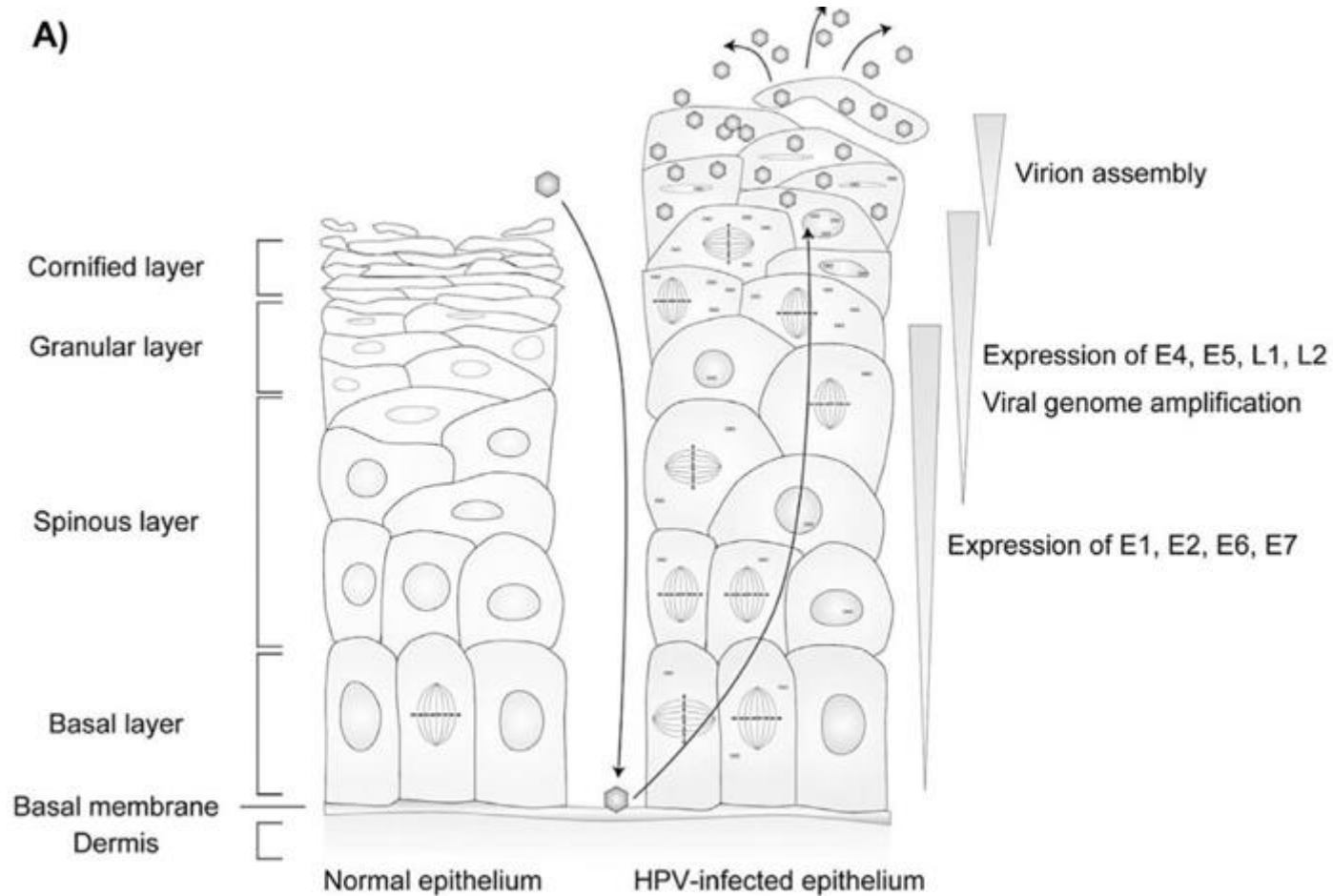
Mixed

- **HPV–human DNA hybrid episomes occur in both tumor types**

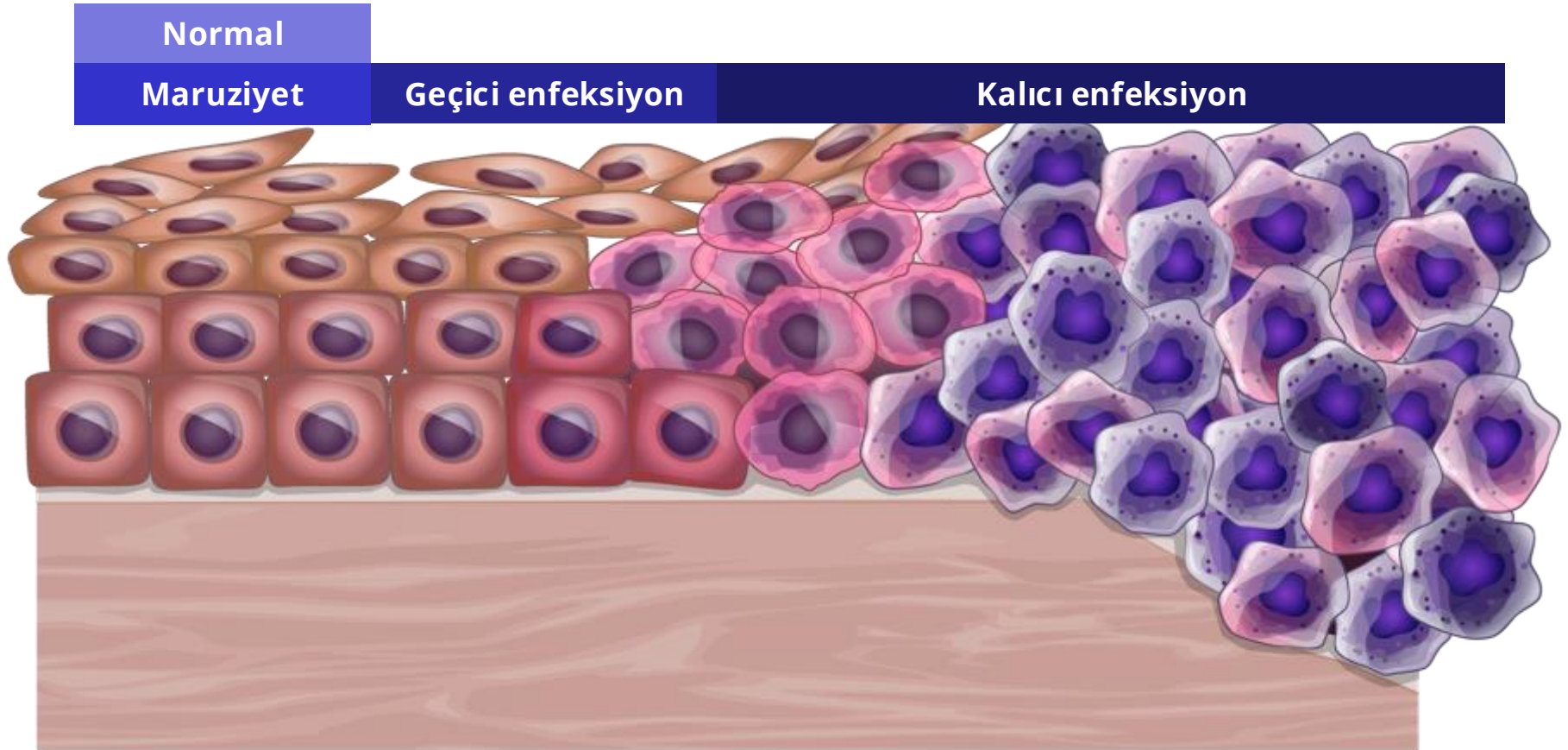
HPV Enfeksiyonu



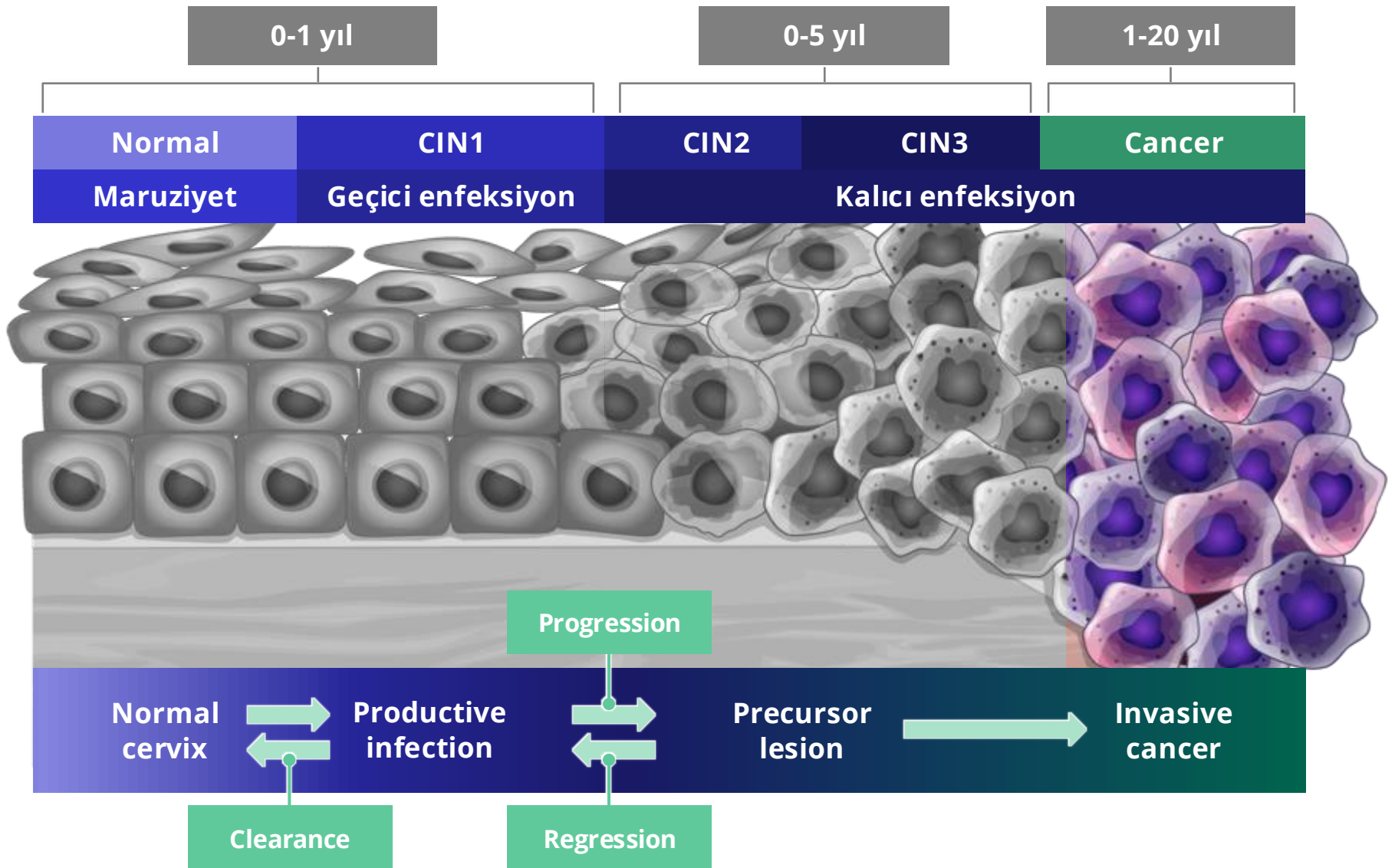
Virüs Yaşam Döngüsü



Servikal enfeksiyonların %90'ı birkaç yıl içinde temizlenir

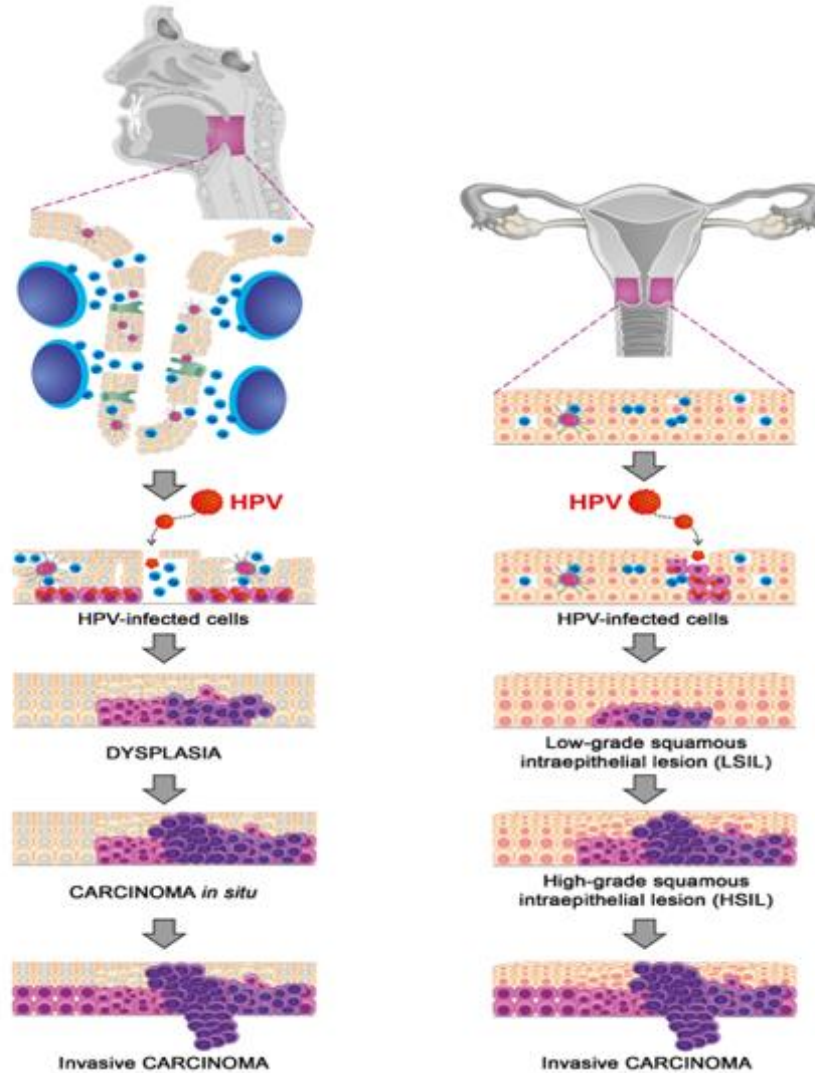


1. Shiller JT et al. Human papillomavirus vaccines. In: Plotkin S, Orenstein W, Offit PA, Edwards KM, eds. *Plotkin's Vaccines*. 7th ed. Elsevier; 2018:430-455.
2. de Sanjose S et al. The natural history of human papillomavirus infection. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018;47:2-13.
3. Meites E et al. Human papillomavirus. In: Hall E, Wodi AP, Hamborsky J, et al, eds. *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases*. 14th ed. Centers for Disease Control and Prevention; 2021.
4. Crow JM. HPV the global burden. *Nature*. 2012;488:S2-S3.
5. Sudenga SL and Shrestha S. Key considerations and current perspectives of epidemiological studies on human papillomavirus persistence, the intermediate phenotype to cervical cancer. *Int J Infect Dis*. 2013;17(4):e216-e220.



1. Shiller JT et al. Human papillomavirus vaccines. In: Plotkin S, Orenstein W, Offit PA, Edwards KM, eds. *Plotkin's Vaccines*. 7th ed. Elsevier; 2018:430-455.
2. de Sanjose S et al. The natural history of human papillomavirus infection. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018;47:2-13.
3. Meites E et al. Human papillomavirus. In: Hall E, Wodi AP, Hamborsky J, et al, eds. *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases*. 14th ed. Centers for Disease Control and Prevention; 2021.
4. Crow JM. HPV the global burden. *Nature*. 2012;488:S2-S3.
5. Sudenga SL and Shrestha S. Key considerations and current perspectives of epidemiological studies on human papillomavirus persistence: the intermediate phenotype to cervical cancer. *Int J Infect Dis*. 2013;17(4):e216-e221.

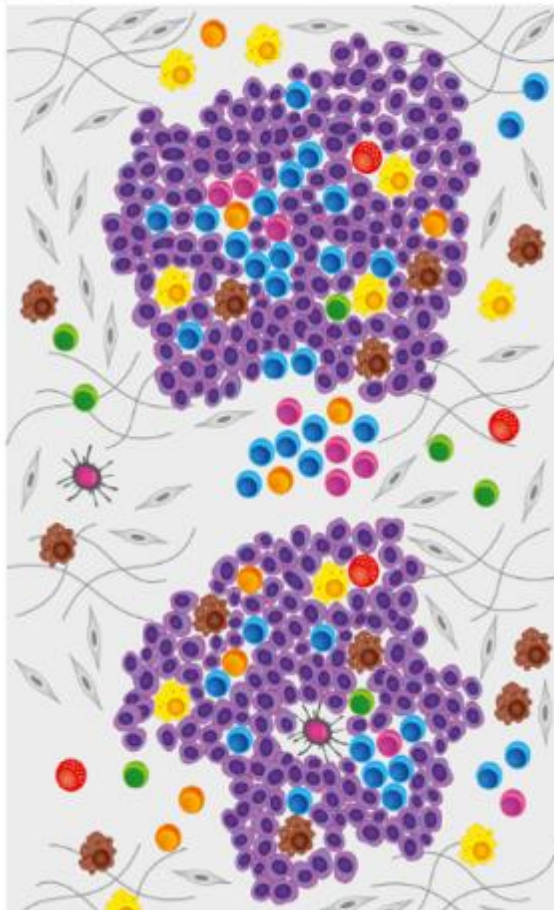
İki Ayrı Bölge Benzer Patogenez



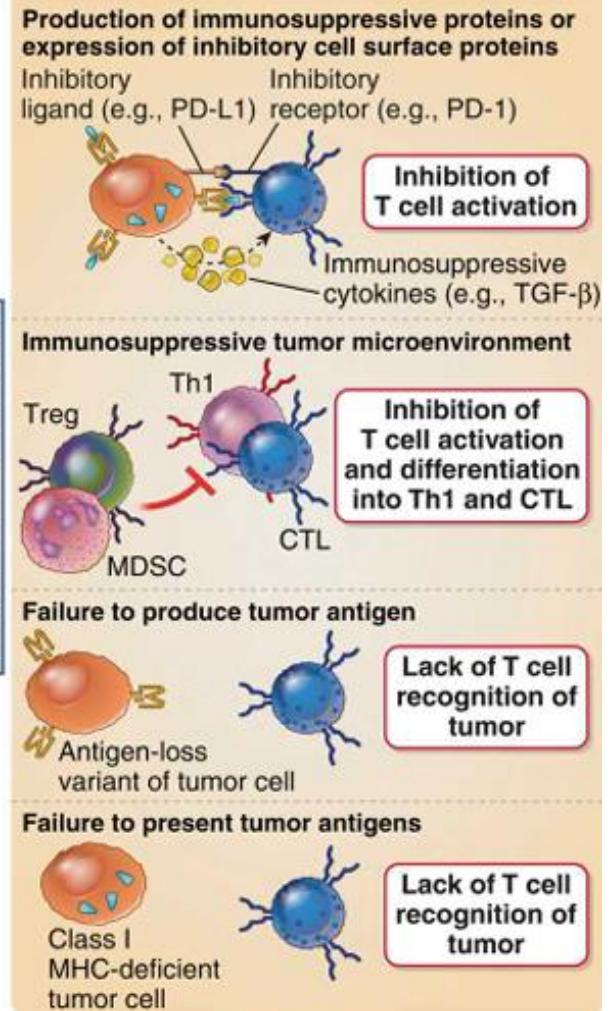
Palckova K et al 2026 *The microenvironment of HPV associated cancers: From viral oncogenesis to immunotherapy response* Front in Imm

A hot but suppressed microenvironment

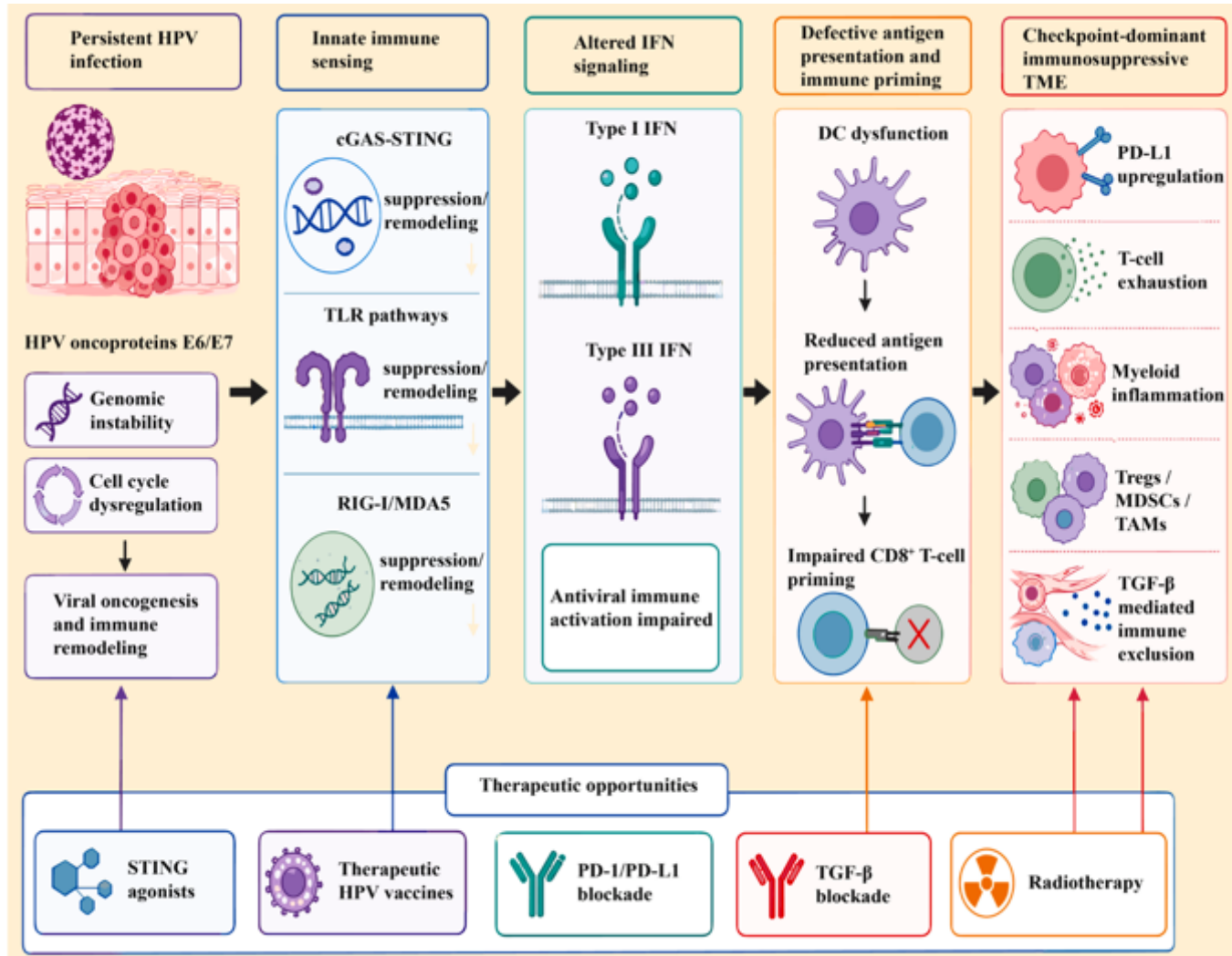
HPV⁺



-  CD8+ T cell
-  CD4+ T cell
-  Treg cell
-  B cell
-  NK cell
-  Dendritic cell
-  M1 macrophage
-  M2 macrophage
-  Tumor cell
-  Fibroblast



Virüs İmmün Sistem



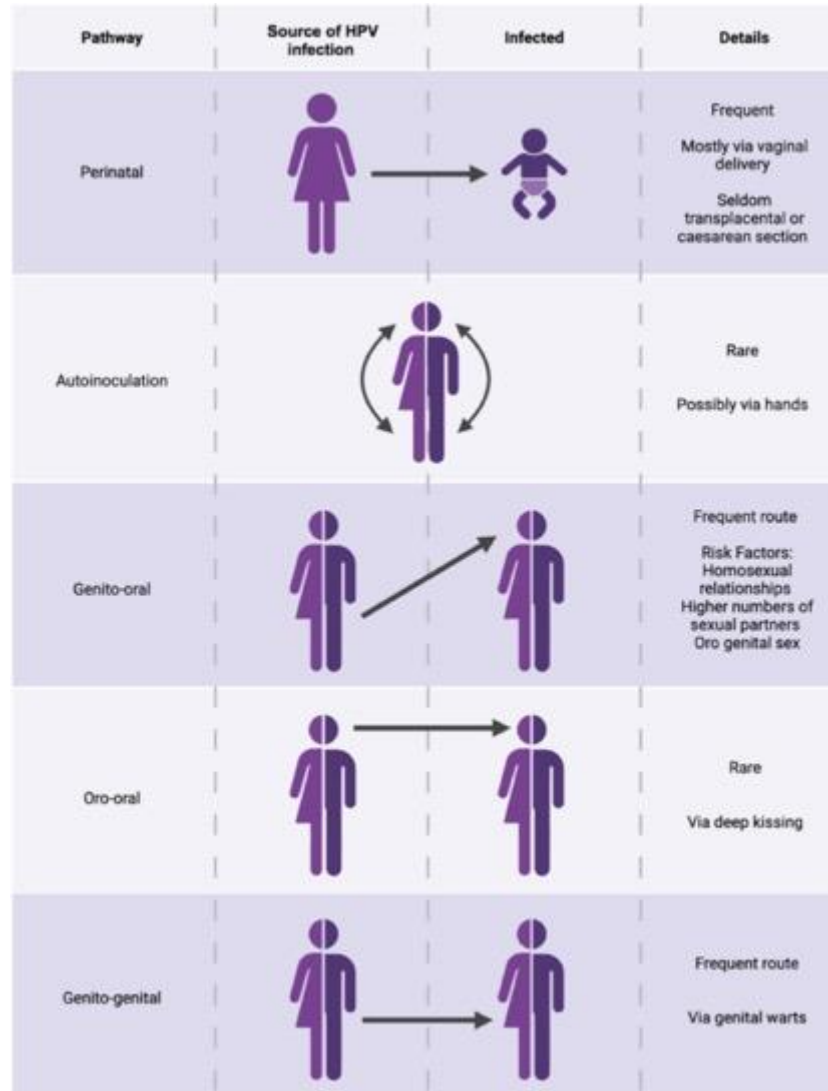
Bai X et al 2026 *Targeting innate immunity to overcome immune evasion in HPV-associated cancers* Front. Cell. Infect. Microbiol.

Fırsat: *İmmün Düzenleme*

Prognostic marker	Defined as	Tissue	Impact on prognosis	Method	Reference
Bregs	CD19+IL10+	Tumor	Negative	IHC	(74)
TLSs	CD20+CD3+PNAd+/-	Tumor	Positive	IHC	(88)
	GC+ TLSs	Tumor	Positive	IHC, IF	(65)
	13-chemokine signature	Tumor	Positive	In silico analysis	(80)
	CD20+PNAd+/-	Tumor	Positive	IHC	(14)
Neutrophils	mRNA signature	Tumor	Negative	In silico analysis	(26)
NLR	neutrophil/lymphocyte ratio	PBMC	Negative	Differential blood count	(100)
	neutrophil/lymphocyte ratio	PBMC	Negative	Meta-analysis	(99)
M1/M2 ratio	mRNA signature	Tumor	Positive	In silico analysis	(26)
MDSCs	CD33dimHLA-DR-CD66b+CD14-	PBMC	Negative	Flow cytometry	(125)
	CD33+IL4Rα+	Tumor	Negative	IF	(124)
NK cells	CD56+/CD57+	Tumor	Positive	Meta-analysis	(143)
	CD56+	Tumor	Positive	IHC	(144)
	CD56+/CD57+	Tumor	Positive	Meta-analysis	(145)
mDCs	CLEC9A+	Tumor	Positive	IF	(169)
pDCs	IRF7+BDCA2+	Tumor	Negative	IF	(169)
	CD123+	Tumor	Negative	IHC	(171)
B cells	CD19, IGJ	Tumor	Positive	In silico analysis	(66)
	GC B cell signature	Tumor	Positive	scRNA-seq	(65)

Plackova K etal 2026 *The immune microenvironment of HPV-associated cancers: from viral oncogenesis to immunotherapy response* Front. Immunol.

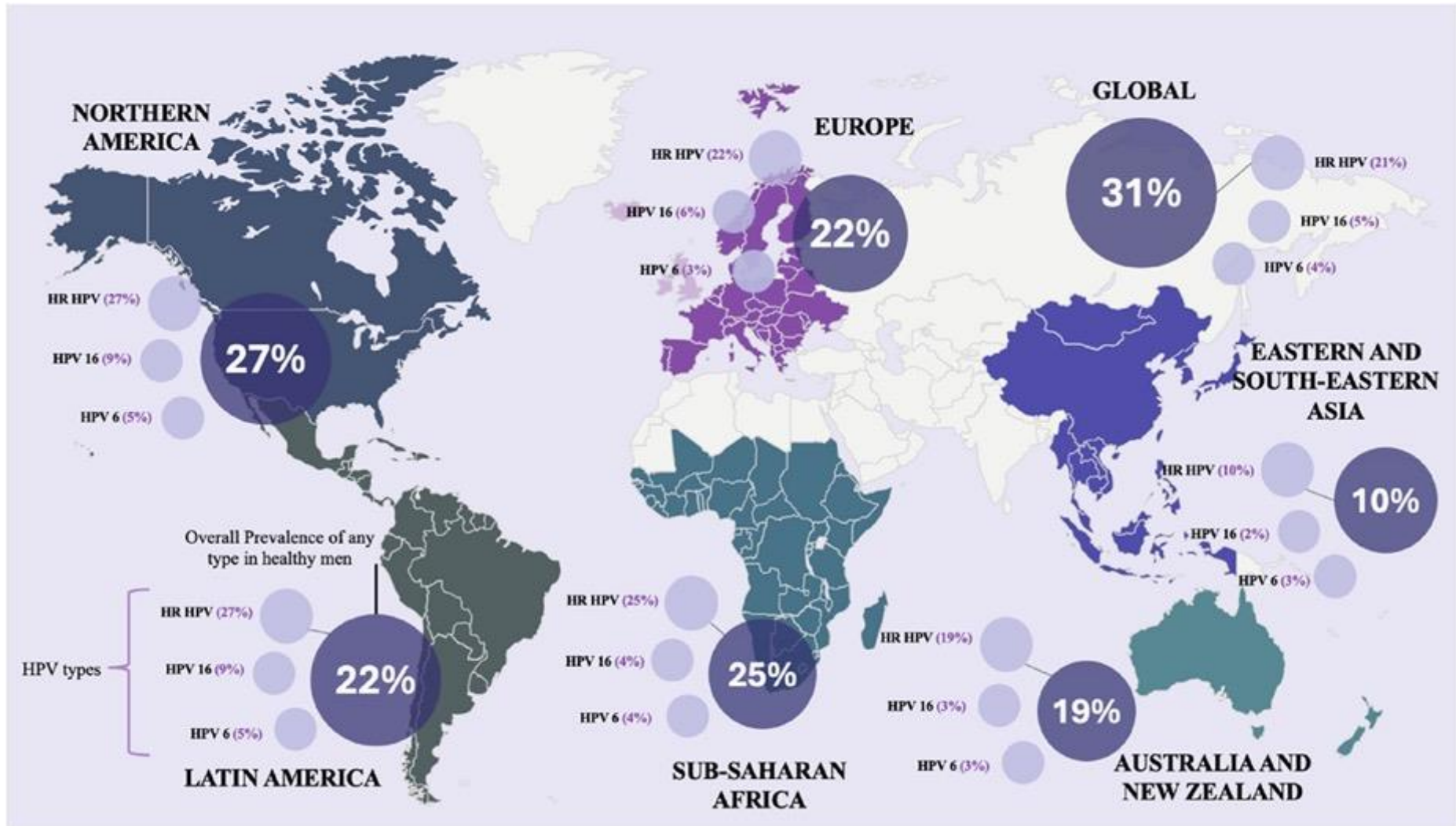
HPV Bulaş Yolları



HPV Prevalans: *Kadın*

- Servikal örneklerde
 - Genel HPV: %11,7
 - Sahra Altı Afrika (%24), Latin Amerika ve Karayipler (%16), Doğu Avrupa (%14) Güneydoğu Asya (%14).
- Dünya genelinde ülkelere göre düzeltilmiş
 - %1,6 ile %41,9

HR-HPV Erkeklerde Prevalans



Yüksek Riskli Anogenital HPV enfeksiyonunun cinsel deneyimli yetişkin erkekler ve kadınlar arasında yaygınlıklarının karşılaştırılması: Amerika Birleşik Devletleri, 013-2014a

Yaşlara Göre Erkek ve Kadın HR-HPV Yaygınlığı

Age (years)	Weighted Prevalence of HR-HPV, % (95% CI)		PR (95% CI)
	Males	Females	
Total	25.7 (23.4, 28.1)	20.7 (17.8, 23.9)	1.24 (1.07, 1.43) ^b
20-24	28.2 (23.2, 33.7)	39.2 (28.2, 51.6)	0.72 (0.49, 1.05)
25-29	33.0 (25.7, 41.2)	25.3 (19.3, 32.4)	1.30 (0.88, 1.94)
30-39	25.2 (22.1, 28.6)	19.2 (15.4, 23.6)	1.31 (1.03, 1.68) ^b
40-49	22.6 (17.2, 29.1)	15.4 (11.2, 20.8)	1.47 (1.11, 1.94) ^b
50-59	26.9 (21.8, 32.5)	14.3 (10.6, 19.1)	1.88 (1.32, 2.66) ^b

Genel olarak, HR-HPV prevalansları erkeklerde kadınlara göre anlamlı şekilde daha yüksekti, ancak cinsiyet farkları yaş grubuna göre değişiyordu.

^a Overall analysis conducted in sexually experienced participants aged 14-59 years who had adequate HPV DNA typing results from self-collected penile swabs. Weighted estimates using the examination sample weights account for unequal probability of selection and nonresponse. HR-HPV includes positivity to any of 14 types considered HR-HPV (16/18/31/33/35/39/45/51/XR(52)/56/58/59/66/68). PRs used females as the reference group.

^b $P < 0.05$.

CI = confidence interval; DNA = deoxyribonucleic acid; HPV = human papillomavirus; HR-HPV = high-risk HPV; PR = prevalence ratio.

Lewis RM, et al. *J Infect Dis*. 2018;217(6):869-877. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5991084/>.

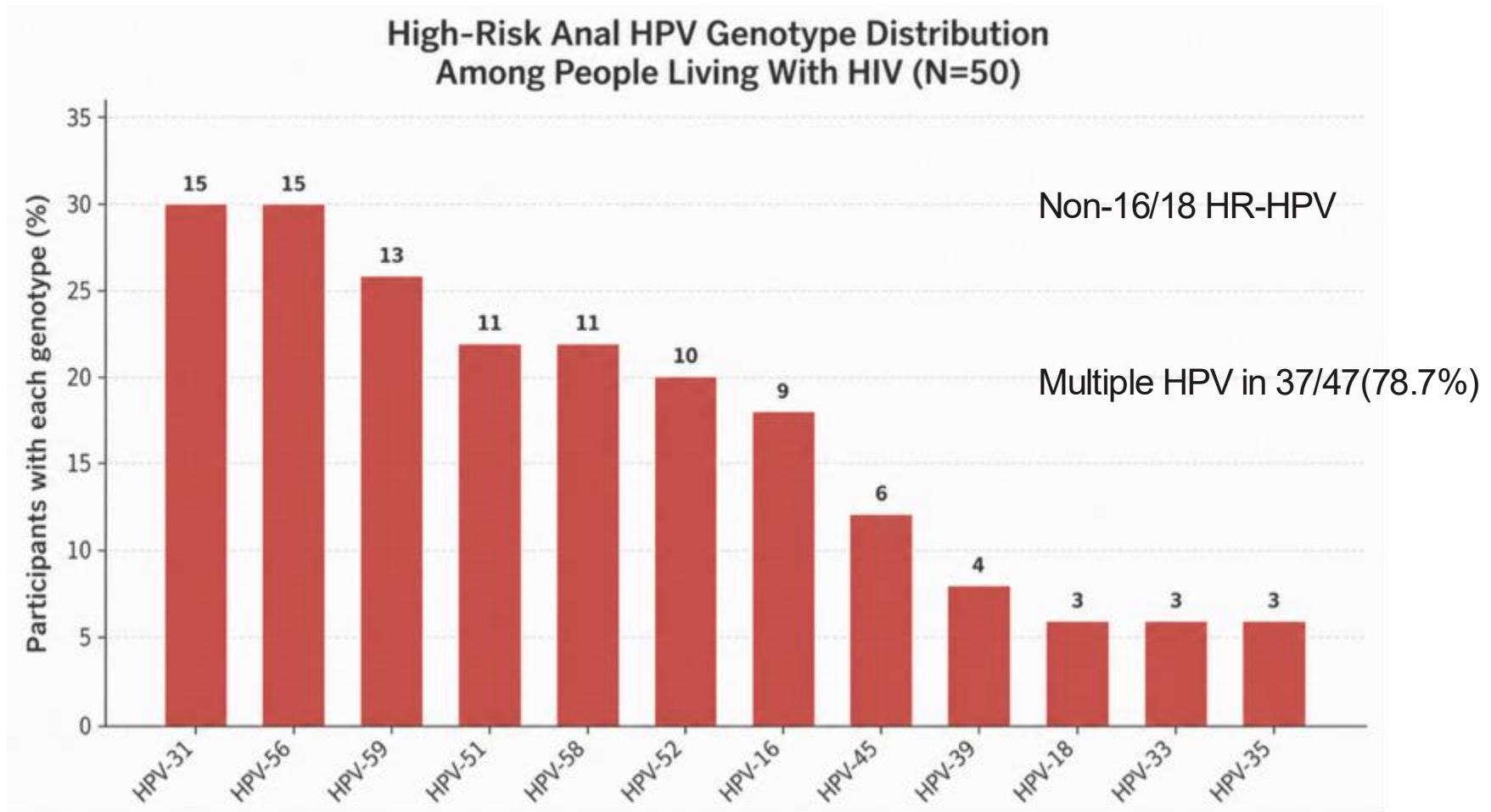
HPV Klirens

- Yaş, immün durum, sigara ve koenfeksiyonlar
 - HIV negatif erkeklerde medyan klirens süresi :7.52 ay
 - Herhangi HPV 16 klirens süresi 12.19 ay (%95 CI 7.16–18.17)
- Genital HPV
 - erkeklerde klirens 5.9 ay (HPV 16: 11 ay), %75 1 yılda düzelir
- Orofarenks'de kalıcı enfeksiyon riski daha yüksek
- Erkeklerde orofarenks prevalansı kadına kıyasla 3 kat fazla

HPV Klirens

- Yaşlı erkeklerde klirens daha hızlı olabilir
- Yaşlı kadınlarda ise reaktivasyon sık ve muhtemelen klirens daha yavaş
- Yüksek gelirli bölgelerde klirens daha hızlı (Erken tanı? Aşı kapsamı?)
- Kadınların üreme sağlığı hizmetlerine ulaşımı kolay, erkeklerde stigma?
- Sünnet

HPV & HIV İle Yaşayan Kişiler



HPV Tipleri

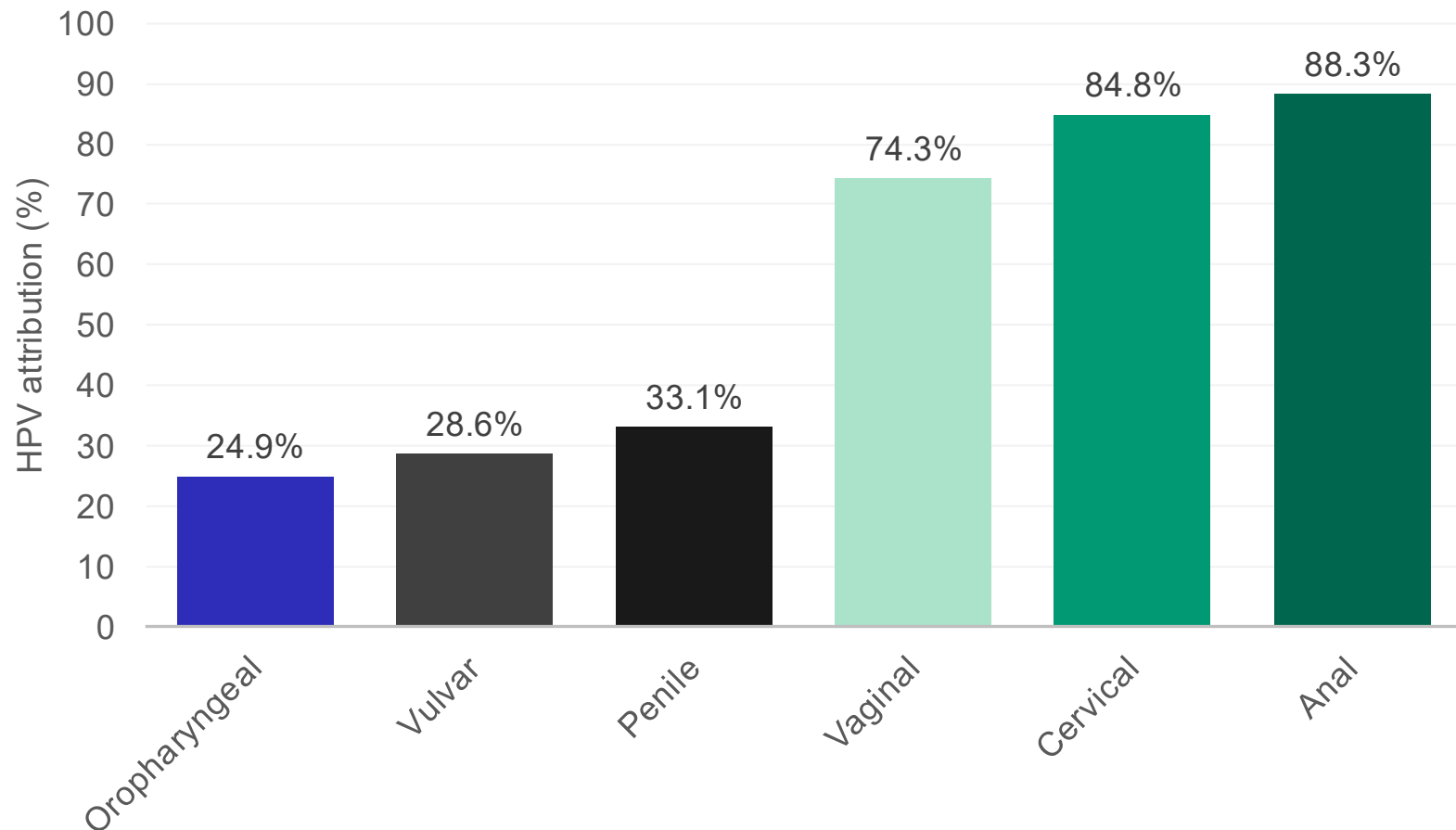
■ Düşük riskli tipler

- Benign veya düşük dereceli servikal hücre anomalileri
- Anogenital siğiller
- Solunum yolu papillomları

■ Yüksek riskli tipler

- Prekanseroz lezyonlar
- Servikal kanser (Rahim ağzı kanseri)
- Vajinal ve vulvar kanser
- Anal kanser
- Penil kanser
- Orofaringeal kanser

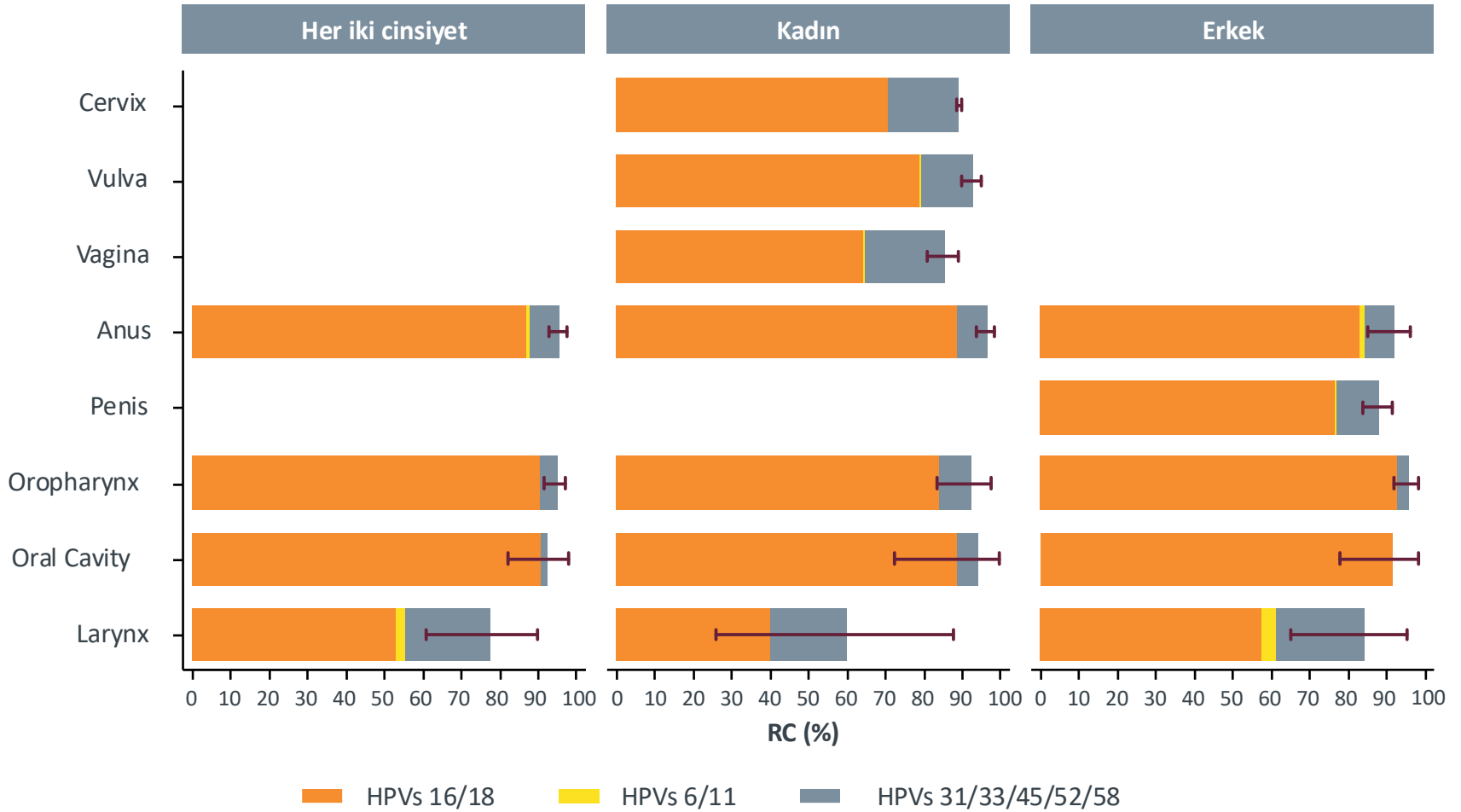
HPV'ye Atfedilen Kanser Oranları



de Sanjose S et al; RIS HPV TT, VVAP and Head and Neck Study Groups. Burden of human papillomavirus (HPV)-related cancers attributable to HPVs 6/11/16/18/31/33/45/52 and 58. JNCI Cancer Spectr. 2019;2(4):pky045.

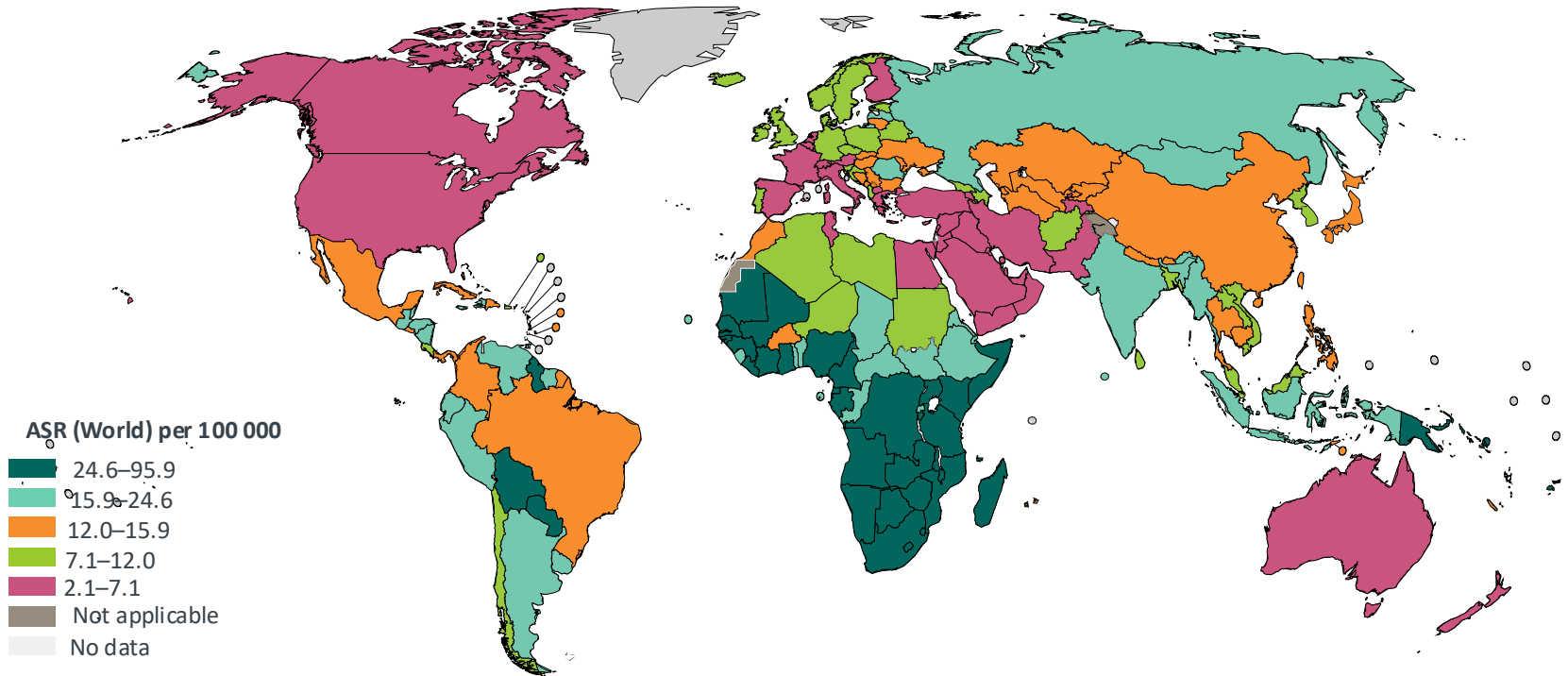
World Health Organization. Human papillomavirus (HPV) and cervical cancer. [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-\(hpv\)-and-cervical-cancer](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-(hpv)-and-cervical-cancer). Accessed: 1 October, 2021.

HPV İlişkili Kanserlerde HR-HPV Tipleri



de Sanjose S et al; RIS HPV TT, VVAP and Head and Neck Study Groups. Burden of human papillomavirus (HPV)-related cancers attributable to HPVs 6/11/16/18/31/33/45/52 and 58. JNCI Cancer Spectr. 2019;2(4):pky045.

Global Serviks Kanser Yüğü 2022



https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-map?v=2020&mode=population&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=2&cancer=23&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=10&group_cancer=1&include_nmssc=1&include_nmssc_other=1&projection=natural-earth&color_palette=default&map_scale=quantile&map_nb_colors=5&continent=0&show_ranking=0&rotate=%255B10%252C0%255D

HPV'nin Yol Açtığı Kansere Yükü

HPV'ye bağlı kanser vakaları



831.204
735.796 kadın - 95.407 erkek

HPV'ye bağlı ölümler



422.935
378.897 kadın – 44.038 erkek

Vakaların **%75,6** serviks kanseri

Sekiz kanser türü: serviks, orofarenks, anüs, vulva, vajina, penis, ağız boşluğu ve larenks

Küresel HPV kanser epidemiyolojisine genel bakış

Küresel HPV'ye bağlı kanser vakaları, 2022

57.8%

Asya

15.4%

Avrupa

11.3%

Afrika

Asya + Afrika küresel yükün $\approx$ %70'ini

Hindistan %23,5 · Çin %16,2

İki ülke, dünyadaki HPV'ye bağlı kanserin yaklaşık %40'ını taşımaktadır.

77.4

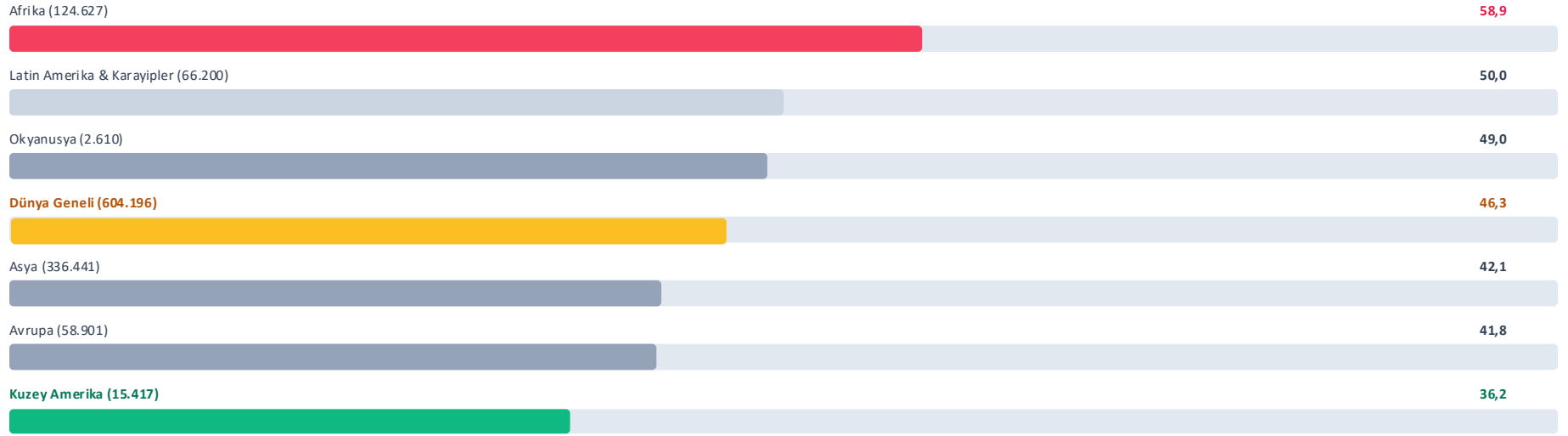
HPV ilişkili kanser için en yüksek ASIR'e (77,4/100.000) ve en yüksek ASMR (52,1/100.000) olan ülke Eswatini'dir

Age-standardized incidence rate (ASIR)

Age-standardized mortality rate (ASMR)

Aynı hastalık, farklı sonuçlar

Rahim ağzı kanseri teşhisi konulan her 100 kadındaki ölüm oranı (2024, vaka sayıları)



⚠ Afrika: Tanı alan her 100 kadından yaklaşık 60 ölüm

vs.

✓ Kuzey Amerika: Tanı alan her 100 kadından 36 ölüm

HPV'ye Atfedilen Kanser Oranları

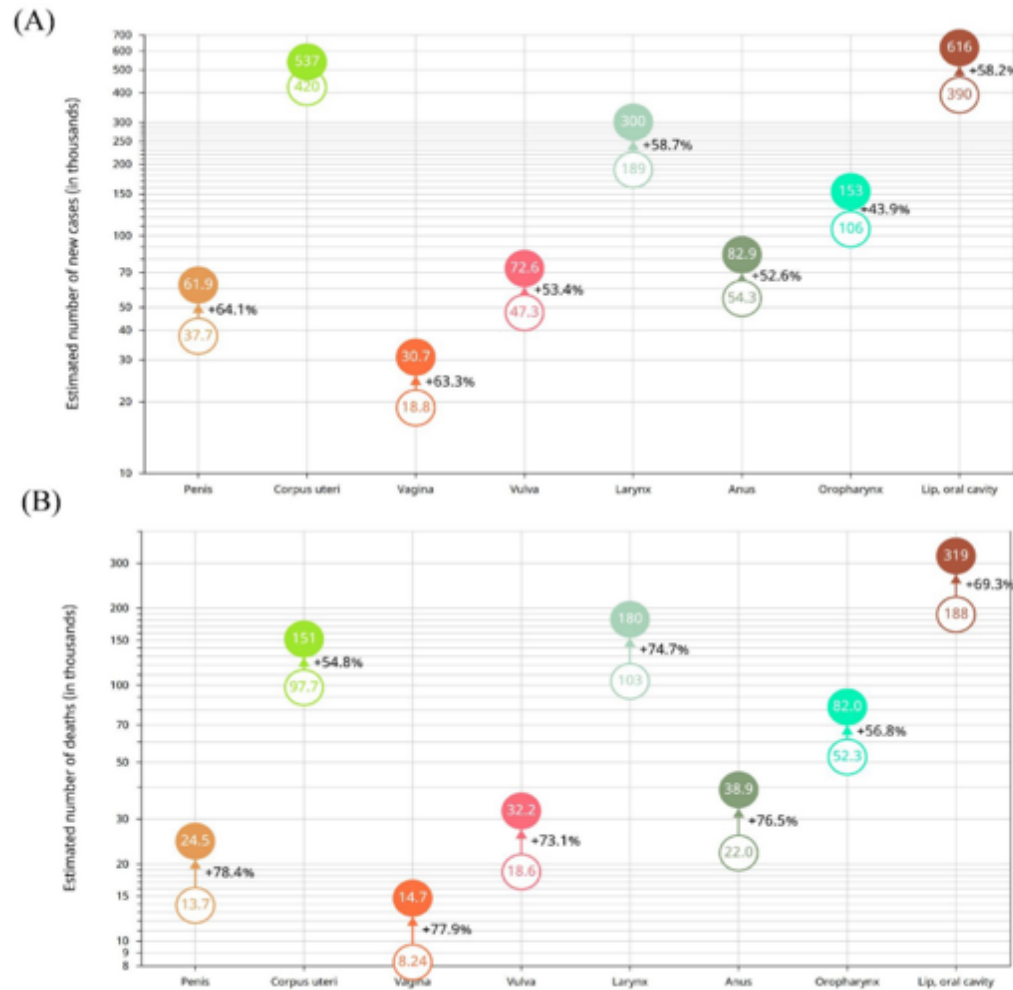


Fig. 3. The absolute incidence and mortality growth trends of eight cancers from 2022 to 2045.

Böyle Gitmez: 90-70-90



Health Topics ▾

Countries ▾

Newsroom ▾

Emergencies ▾

Data

A global strategy

In May 2018, the WHO Director-General announced a global call for action to eliminate cervical cancer, underscoring renewed political will to make elimination a reality and calling for all stakeholders to unite behind this common goal.

In August 2020 the World Health Assembly adopted the [Global Strategy for cervical cancer elimination](#).

Now is the time to act to eliminate cervical cancer as a public health problem.

Achieving elimination

To eliminate cervical cancer, all countries must reach and maintain an incidence rate of below four per 100 000 women. Achieving that goal rests on three key pillars and their corresponding targets:

- Vaccination: 90% of girls fully vaccinated with the HPV vaccine by the age of 15;
- Screening: 70% of women screened using a high-performance test by the age of 35, and again by the age of 45;
- Treatment: 90% of women with pre-cancer treated and 90% of women with invasive cancer managed.

Eliminasyon İçin 3 Adım

1

Aşılama



Kız çocuklarının %90'ının 15 yaşına kadar HPV aşısı ile tam olarak aşılanması

2

Tarama



Kadınların %70'inin 35 yaşına kadar ve tekrar 45 yaşına kadar yüksek performanslı bir testle taranması

3

Tedavi



Prekanseroz lezyon veya servikal hastalık tespit edilen kadınların %90'ının tedavi edilmesi ve invaziv kanseri olan kadınların %90'ının yönetilmesi/klinik takibinin yapılması

WHO 90:70:90 hedeflerine ulaşılmasının ve bu hedeflerin sürdürülmesinin, önümüzdeki on yıllarda 78 düşük ve orta gelirli ülkede 74 milyon yeni servikal kanser vakasını ve 62 milyon ölümlü önleyeceğini tahmin etmektedir

HPV Enfeksiyonları ve Lezyonlarının Azaltılması: HPV Aşıları Gerçek Dünya Etkinliği

YAYGIN HPV ENFEKSİYONLARI

ANOGENİTAL SİĞİLLER

PREMALİGN SERVİKAL, VULVAR, ANAL LEZYONLAR

RAHİM AĞZI KANSERİ

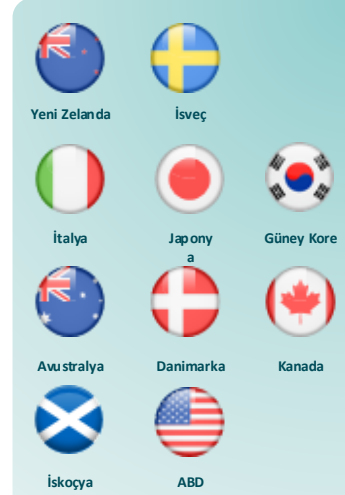
HPV AŞISI



AYLAR



AYLAR - YILLAR



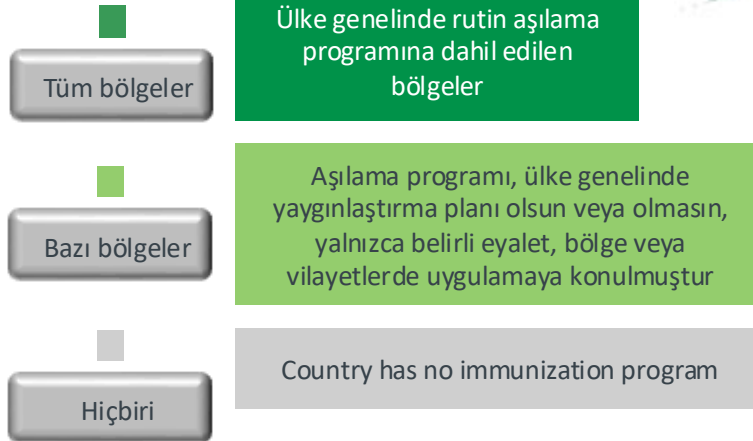
ON YILLAR



1. Gafand SM ve diğerleri. *Clin Infect Dis*. 2016; 63:519–527. 2. Brotherton JML ve diğerleri. *Agri*. 2019;37:412–416. 3. Arbyn M. ve diğerleri. *Kanser Epidemiyosu*. 2016;41:152–158. 4. Deleré Y ve diğerleri. *BMC Infect Dis*. 2014;14:87. 5. Åhrlund-Richter A ve diğerleri. *Ön Hüce Mikrobiyoloji Enfekte Eder*. 2019;9:59. 6. Lynge E ve diğerleri. *Int J Kanser*. 2020; 147:3446–3452. 7. Markowitz LE ve diğerleri. *J Infect Dis*. 2020;221:910–918. 8. Bausano I ve diğerleri. *Acil Enfekte Dağılımı*. 2021;27:1–9. 9. Sekine M ve diğerleri. *PLoS One*. 2019;14:e0228612. 11. González JV ve diğerleri. *Papilloma virüsü Res*. 2020;10:100208. 12. Goggin P ve diğerleri. *Hum Vaccin Immunother*. 2018;14:118–123. 13. Basu P ve diğerleri. *Papilloma virüsü Res*. 2019;7:75–81. 14. Carozzi F ve diğerleri. *BMC Infect Dis*. 2018;18:38. 15. Labuzbaia A ve diğerleri. *Kanser Epidemiyosu*. 2019;63:101593. 16. Batmunkh T ve diğerleri. *Papilloma virüsü Res*. 2019;8:100175. 17. Jeannot E ve diğerleri. *Int J Çevre Halk Sağlığı Raporu*. 2018;15:1447. 18. Avusturya'da HIV, viral hepatit ve cinsel yolla bulaşabilir enfeksiyonlar: yıllık gözlem raporu 2018. Kibiy Enstitüsü Web sitesi. Erişilebilir adres: kirby.unsw.edu.au/kibiy/enfeksiyonlar/2018.pdf. 2. Subal 2021 içinde: et al. 19. Dominkak-Felden G ve diğerleri. *PLoS One*. 2015;10:e012404. 20. Willows K ve diğerleri. *Cinsiyet Transm Dis*. 2018;45:254–259. 21. Checchi M ve diğerleri. *Cinsel Transm Enfeksiyon*. 2019;95:368–373. 22. Duyduk İ ve diğerleri. *J Infect Dis*. 2017;215:757–763. 23. Thöne K ve diğerleri. *Agri*. 2017;35:3342–3346. 31. Racey CS ve diğerleri. *J Infect Dis*. 2020;221:81–90. 32. Verdoet F ve diğerleri. *Clin Infect Dis*. 2020;70:608–614. 33. Palmer T ve diğerleri. *BMJ*. 2019; 366:11161. 34. Dahlendoff C ve diğerleri. *Agri*. 2018;36:6373–6378. 35. Johnson Jones M ve diğerleri. *J Epidemiol*. 2020;189:265–276. 36. Shiko Y ve diğerleri. *BMC Infect Dis*. 2020;20:808. 37. Thamsborg LH ve diğerleri. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020;99:1290–1296. 38. Rasmussen CL ve diğerleri. *Gynecol Oncol*. 2020;157:664–670. 39. Acuti M et al. C ve diğerleri. *BJOG*. 2021;128:532–539. 40. Innes CR ve diğerleri. *N Z Med J*. 2020;133:72–84. 41. Seong J ve diğerleri. *J Gynecol Oncol*. 2020;31:e4. 42. Dehlendorf C ve diğerleri. *J Ulusal Kanser Enstitüsü*. 2021;113:869–874. 43. Luostarinen T ve diğerleri. *Int J Kanser*. 2018;142:2186–2187. 44. Guo F ve diğerleri. *J Prev Med*. 2018;55:197–204. 45. Lei J ve diğerleri. *N Engl J Med*. 2020;383:1340–1348. 46. Mix J ve diğerleri. *Kanser Epidemiyoloji Biyobelirteçleri Önce*. 2021;30:30–37. 47. Kjaer SK ve diğerleri. *J Natl Kanser Enstitüsü*. 2021;113(10):1329–1335. 48. Mavr PJ ve diğerleri. *Agri*. 2018;36:5416–5423. 49. Comblat A ve diğerleri. *Kanser Önceki Res (Phila)*. 2022; 15(1):55–66. 50. EM ve diğerleri. *Agri*. 2021;39:1840. 51. Palmer T ve diğerleri. *J Natl Kanser Enstitüsü*. 2024; 116(6):857–865. 52. Gonzalez ve diğerleri. *Papilloma virüsü Res*. 2020;10:100208.

Ulusal Aşı Programlarına Göre HPV Aşısındaki Gelişmelerin Haritalandırılması

Güncel Uygulanan Program:

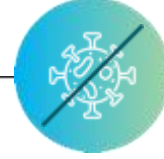


Şekil, Uluslararası Aşı Erişim Merkezi (International Vaccine Access Center) izniyle uyarlanmıştır. Harita. Erişim tarihi: 28 Ekim 2025.

HPV aşısı içeriği¹



DNA içermez.



**Enfeksiyon
oluşturmaz.**



**Onkojenik
değildir.**



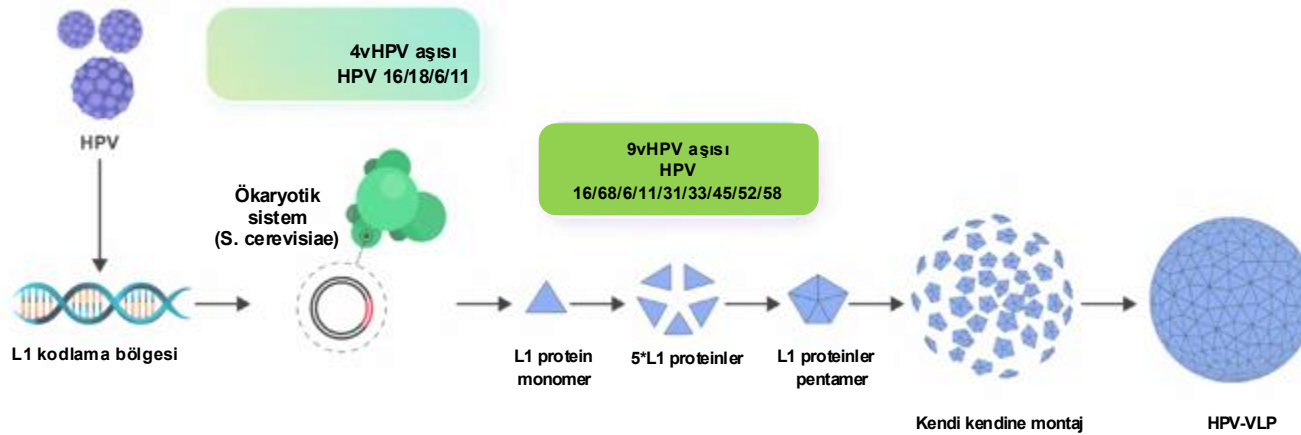
**Güçlü bir
immünojendir.**

HPV: İnsan papiloma virüsü, DNA: Deoksiribonükleik asit
Referans 1'den alınmıştır.

Referans: 1. Hendrix S. J Am Osteopath Assoc. 2008;108(suppl 2):S8-S12

HPV aşı teknolojisi¹

4vHPV ve 9vHPV Yapım Mekanizması



Bu aşılar, virüs benzeri partiküllerin (VLP'ler) enfeksiyöz olmayan formuna kendiliğinden monte olan HPV L1 kapsidproteinleri kullanılarak rekombinant DNA teknolojisi ile üretilmiştir.

VLP'ler viral DNA genomu ve canlı HPV içermez, bu da bulaşıcı değildir ve onkojenik değildir.

HPV: İnsan papilloma virüsü, DNA: Deoksiribonükleik asit, VLP: Virüs benzeri partiküller.

Referans: 1. Yousefi Z, et al. Frontiers in Immunology 2022;12: 805695.

HPV aşıları uzun dönem yüksek antikör üretir

HPV L1 virüs benzeri partikül (VLP) aşıları, klinik çalışmalarda dikkate değer profilaktik ve yüksek kapsama oranlarında etkinlik göstermiştir.¹

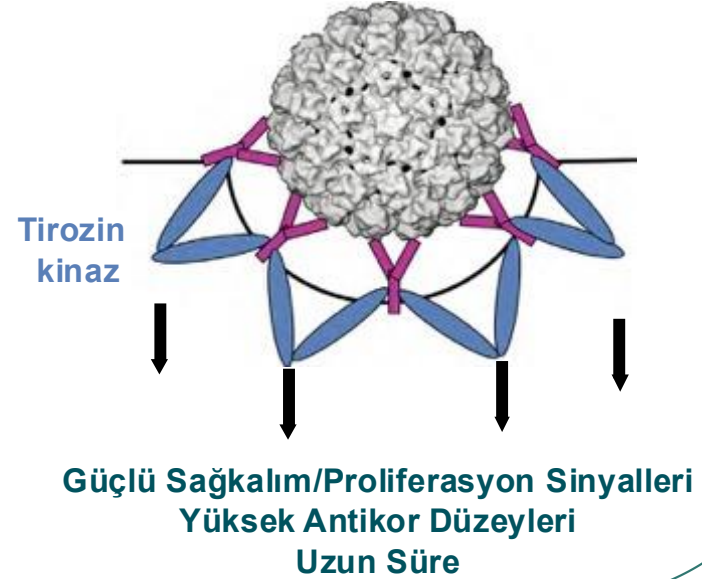
HPV aşıları vücudu gelecekte HPV ile karşılaştığında virüse bağlanan ve hücrelere bulaşmasını önleyen antikörler üretmeye teşvik eder.²

Mevcut HPV aşıları, HPV yüzey bileşenleri tarafından oluşturulan virüs benzeri parçacıklara (VLP'ler) dayanmaktadır. VLP'ler bulaşıcı değildir çünkü virüsün DNA'sından yoksundurlar.²

Doğal virüse çok benzerler ve VLP'lere karşı antikörler da doğal virüse karşı aktiviteye sahiptir.²

VLP'lerin güçlü bir şekilde immünojeniktir, bu da vücut tarafından yüksek düzeyde antikör üretimine neden oldukları anlamına gelir.²

BCR/VLP Sinyal Komplekslerinin Oligomerizasyonu



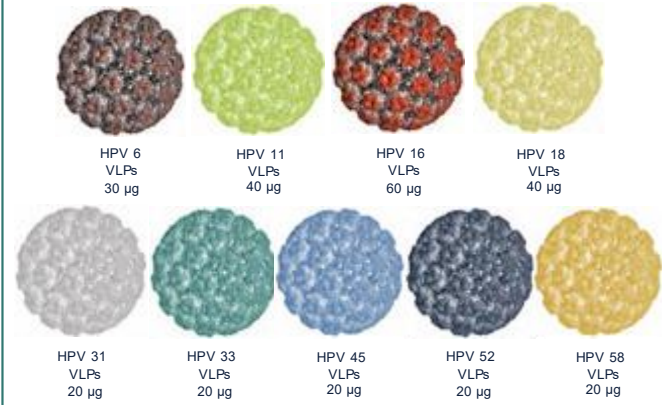
Şekil, referans 1'den alınmıştır.

VLP: Virüs benzeri partiküller, HPV: İnsan papilloma virüsü, DNA: Deoksiribonükleik asit

Referanslar: 1. Schiller J, Lowy D. Vaccine 2018;36(32,Part A):4768-4773. 2. HIH, Human Papillomavirus (HPV) Vaccines <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/infectious-agents/hpv-vaccine-fact-sheet/how-do-hpv-vaccines-work> (Son erişim tarihi: 06.02.2025)

Dünyada mevcut FDA ve EMA onaylı HPV Aşıları

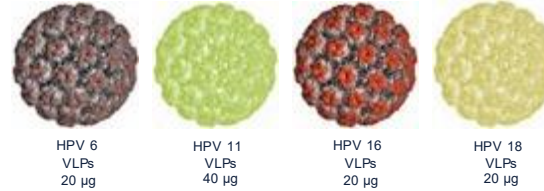
9vHPV¹



9v HPV Aşısı¹

- Premalign lezyonlar (rahim ağzı, vulvar, vajinal ve anal)
 - Rahim ağzı kanseri
 - Anal kanser
 - Vulva kanser
 - Vajinal kanser
 - Genital siğiller

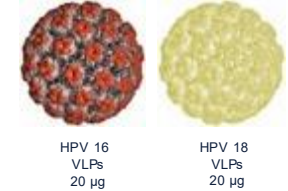
4vHPV²



4v HPV Aşısı²

- Premalign lezyonlar (rahim ağzı, vulvar, vajinal ve anal)
 - Rahim ağzı kanseri
 - Anal kanser
 - Vulva kanser
 - Vajinal kanser
 - Genital siğiller

2vHPV³



2v HPV Aşısı³

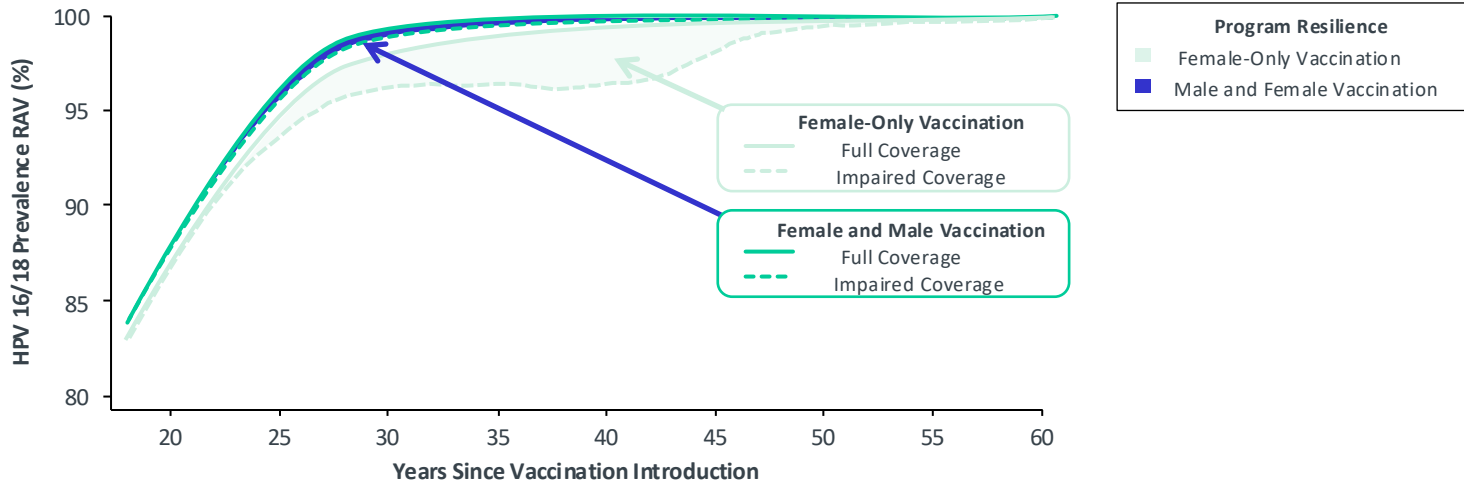
- Premalign ano-genital lezyonlar
 - Rahim ağzı kanseri
 - Anal kanser

HPV modeli Modis Y, et al (2002). Atomic model of the papillomavirus capsid. EMBO J. 21: 4754-62'den alınmış ve renklendirilmiştir. **HPV**: İnsan papilloma virüsü **FDA**: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi, **EMA**: Avrupa İlaç Ajansı

Referanslar: 1. Gardasil 9 Kısa Ürün Bilgisi. 2. Gardasil Kısa Ürün Bilgisi. 3. Cervarix Kısa Ürün Bilgisi.

Global Aşılamada: Sadece Kadınlara Yönelik Aşı Programlarının Etkisi

Kadınlarda rutin ve uzun süreli Catch-up aşısı, erkeklerde ise rutin aşı



Erkeklerin rutin aşılanması, bir aşılamada programının kapsama değerinin azalmasına karşı direncini yalnızca kadınlara yönelik aşılamalara kıyasla ~7 kat artırabilir.^b

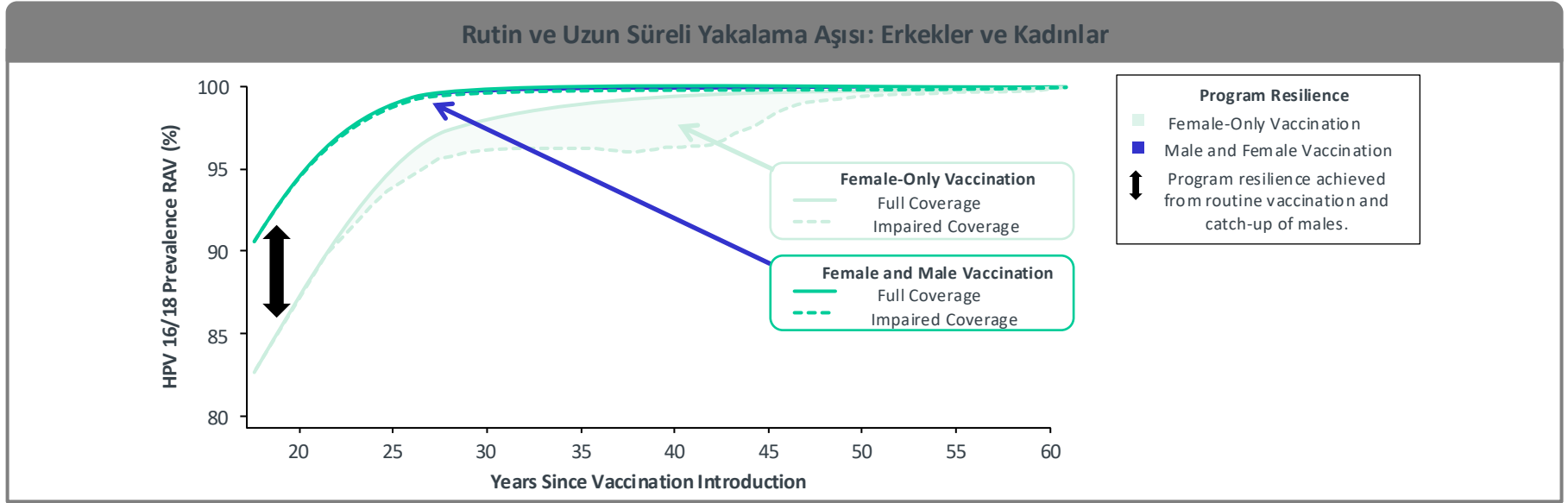
RAV, reduction attributable to vaccination.

^aCalculations based on 2-dose completion in girls in the initial vaccination cohorts, with follow-up through 2014.

^bResilience was defined as the propensity to maintain high vaccine effectiveness; calculated as the percentage difference in RAV estimated with and without temporary 50% coverage reduction within an existing routine vaccination program.

Elfström KM et al. *J Infect Dis.* 2016; 213 (2):199–205. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26142436/>

Catch-up ile Global aşılama: Sadece Kadınlara Yönelik Aşı Programlarının Dayanıklılığı Üzerindeki Etkisi



26 yaşına kadar erkeklerin rutin ve uzun süreli aşılınması, bir aşı programının kapsama değerinin azalmasına karşı direncini sadece kadınlara yönelik aşılamalara kıyasla ~13 kat artırabilir.^b

RAV, reduction attributable to vaccination.

^aCalculations based on 2-dose completion in girls in the initial vaccination cohorts, with follow-up through 2014.

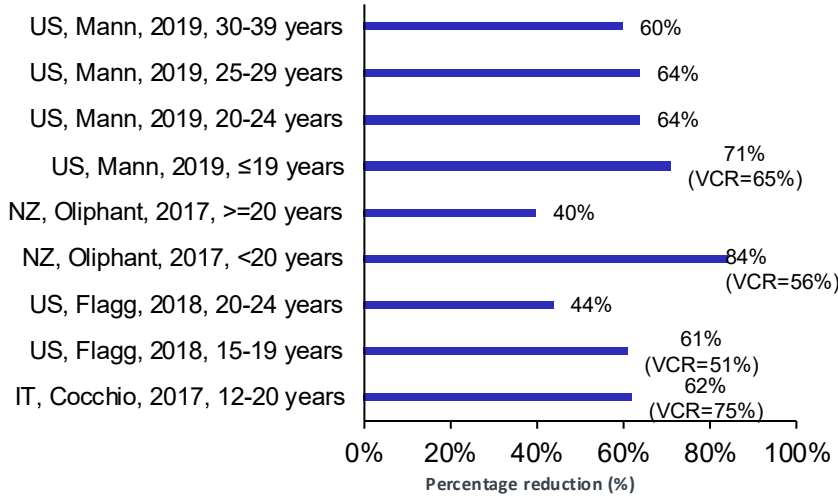
^bResilience was defined as the propensity to maintain high vaccine effectiveness; calculated as the percentage difference in RAV estimated with and without temporary 50% coverage reduction within an existing routine vaccination program.

Eiðström KM et al. *J Infect Dis.* 2016; 213 (2):199–205. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26342436/>

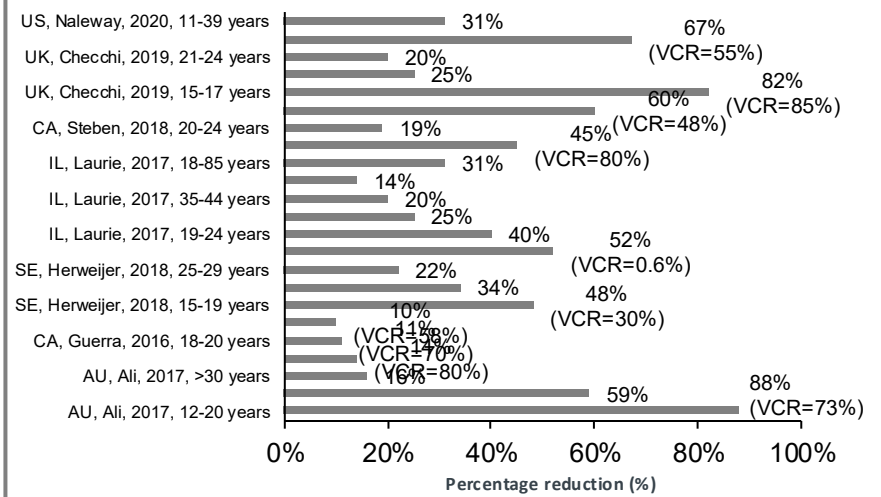
4-valent HPV aşısının Gerçek Dünya Etkisi ve Etkinliği

Aşı Kadın Anogenital Siğil Üzerindeki Etkisi: Global

4 valanlı HPV aşısının tanıtılmasından sonraki 9 yıl boyunca azalma



Aşı Öncesi ve Aşı Sonrası Dönemin Karşılaştırılması



Aşı hedefli kadın yaş gruplarında AGW insidansında azalmalar gözlemlenmeye devam etmektedir.
Daha genç yaş gruplarında daha büyük azalmalar (%88'e kadar) gözlemlenmiştir.

AGW, anogenital wart; AU, Australia; CA, Canada; DE, Germany; HPV, human papillomavirus; IL, Israel; IT, Italy; NZ, New Zealand; SE, Sweden; UK, United Kingdom; US, United States; VCR, vaccination coverage rates.

*Systematically reviewed observational studies on HPV vaccination to evaluate the real-world impact and vaccine effectiveness of HPV vaccines; peer-reviewed publications within MEDLINE, Embase, and Google Scholar;

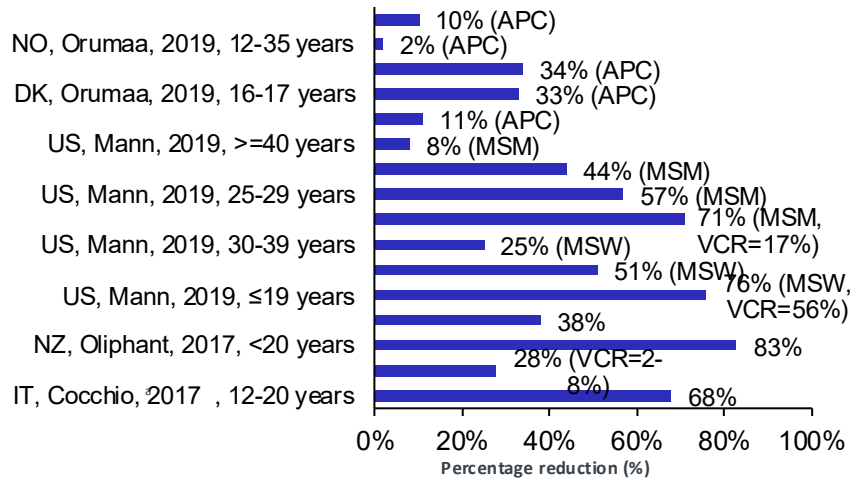
14 years of follow-up data; examine the role of GNV program in reducing the burden of HPV-related disease; the study is an update to the et al 2016 review of real-world data (2007-2016).

^bData based on Supplementary Figure 3 in the publication.

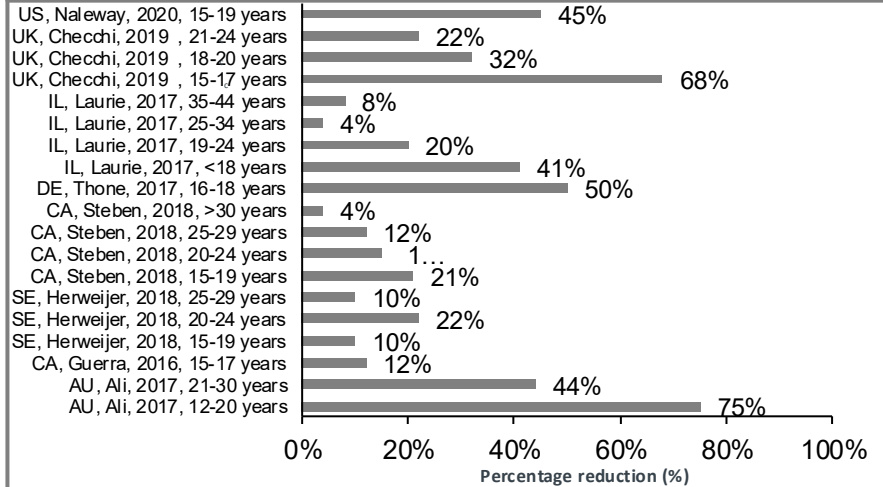
Wang WV, et al. *Expert Rev Vaccines*. 2022;21(12):1799–1817.

4-Valentli HPV Aşısının Gerçek Dünya Etkisi ve Etkinliği - Aşının Erkek Anogenital Siğil Üzerindeki Etkisi: GLOBAL

Kadınlarda 4-valent HPV aşısının tanıtılmasından sonra 9 yıl boyunca azalma



Aşı Öncesi ve Aşı Sonrası Dönemin Karşılaştırılması



Aşılanmamış erkeklerde AGW'de azalmalar, kadınların aşılanmasından dolayı herd immünitete bağlıyor

AGW, anogenital wart; APC, annual percentage change; AU, Australia; CA, Canada; DE, Germany; DK, Denmark; HM, heterosexual men; HPV, human papillomavirus; IL, Israel; IT, Italy; MSM, men who have sex with men; MSW, men who have sex with women; NO, Norway; NZ, New Zealand; SE, Sweden; UK, United Kingdom; US, United States; VCR, vaccination coverage rate.

*Systematically reviewed observational studies on HPV vaccination to evaluate the real-world impact and vaccine effectiveness of HPV vaccines; peer-reviewed publications within MEDLINE, Embase, and Google Scholar;

14 years of follow-up data; examine the role of GNV program in reducing the burden of HPV-related disease; the study is an update to the et al. 2016 review of real-world data (2007-2016).

*Cocchio 2017: For males, the overall rate increased over the study period due to anal warts, while penile warts decreased. *Data based on Supplementary Figure 4 in the publication. *Checchi 2019: Significant reduction among HM, but not MSM.

Wang WV, et al. Expert Rev Vaccines. 2022;21(12):1799-1817.

HPV Aşılama Sonrası GBO-MSM'de HPV Değişimi

■ 5787 rektal swap

– 3291 (2017-19)

– 2496 (2021-24)

■ HPV16/8

– %36 azalma

■ HPV 16/18 Prevalans

– %16.6% (%95 CI 15.2-18.1) vs %15.8 (%95 CI 14.5-17.1)

Vaccination status

Unvaccinated (including vaccinated on/after attendance)

1,821 (55.3%)

1,300 (52.1%)

Vaccinated (partial)²

516 (15.7%)

256 (10.3%)

Vaccinated (full)³

954 (29.0%)

940 (37.7%)

Time since vaccination

Within 1 year since initiation

954 (29.0%)

326 (13.1%)

Within 2 years since initiation

479 (14.6%)

160 (6.4%)

Within 3 years since initiation

11 (0.3%)

146 (5.8%)

>3 years since initiation

0 (0%)

516 (20.7%)

History of bacterial STI

2,149 (65.3%)

1,767 (70.8%)

HIV status: Person living with HIV

681 (20.7%)

189 (7.6%)

History of genital warts diagnosis (first episode)

340 (10.3%)

161 (6.5%)

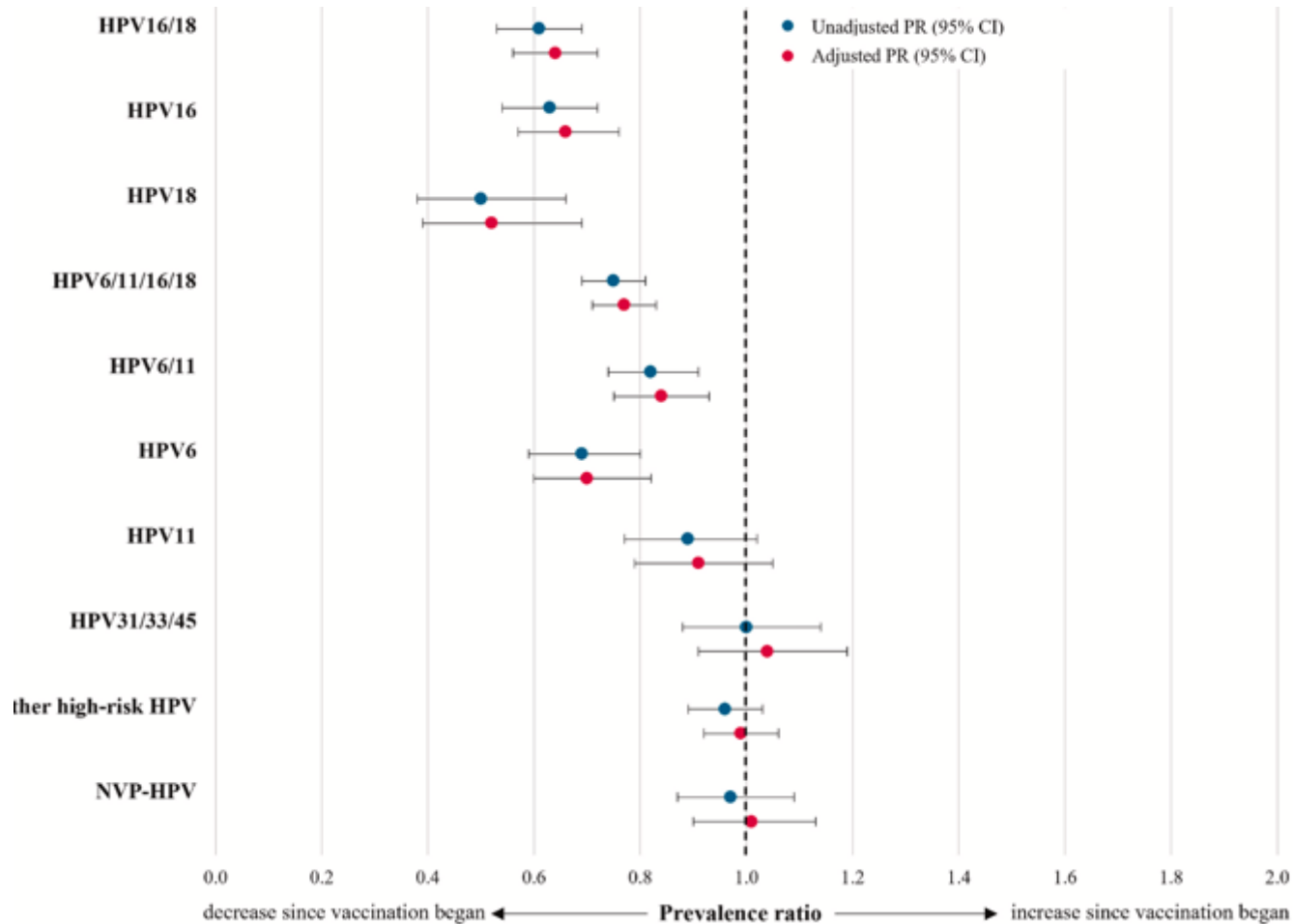
PrEP use at attendance⁴

255 (7.7%)

589 (23.6%)

Checchi M ETA 2026 *Impact of the HPV vaccination programme on anal HPV infection in gay, bisexual and other men who have sex with men: multi-site enhanced surveillance study in specialist sexual health services in England* Vaccine

HPV Aşılama Sonrası GBO-MSM'de HPV Değişimi

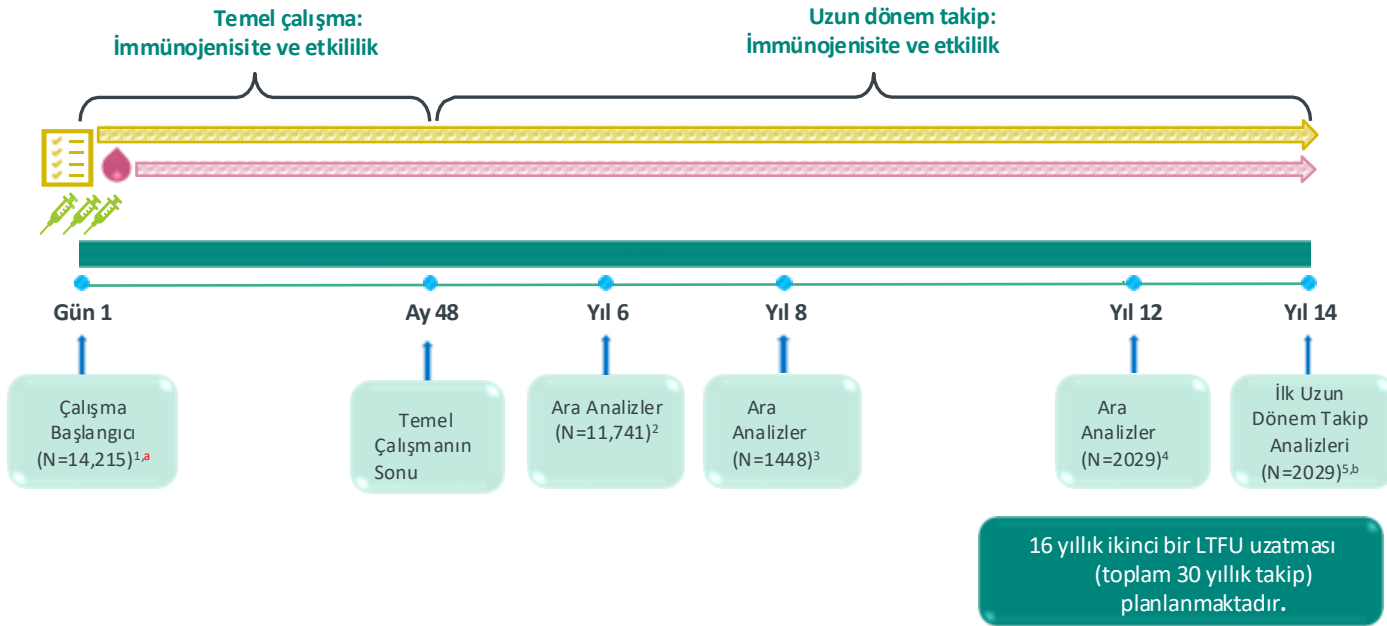


Checchi M ETA 2026 *Impact of the HPV vaccination programme on anal HPV infection in gay, bisexual and other men who have sex with men: multi-site enhanced surveillance study in specialist sexual health services in England* Vaccine

Uzun dönem veriler: 9 Valanlı HPV aşısı

16–26 yaş arası kadınlar

Çalışma Dizaynı¹⁻⁵



HPV=human papillomavirus; LTFU=long-term follow up.

^aDay 1: 7106 participants received 9-valent and 7109 participants received 4-valent HPV vaccines.

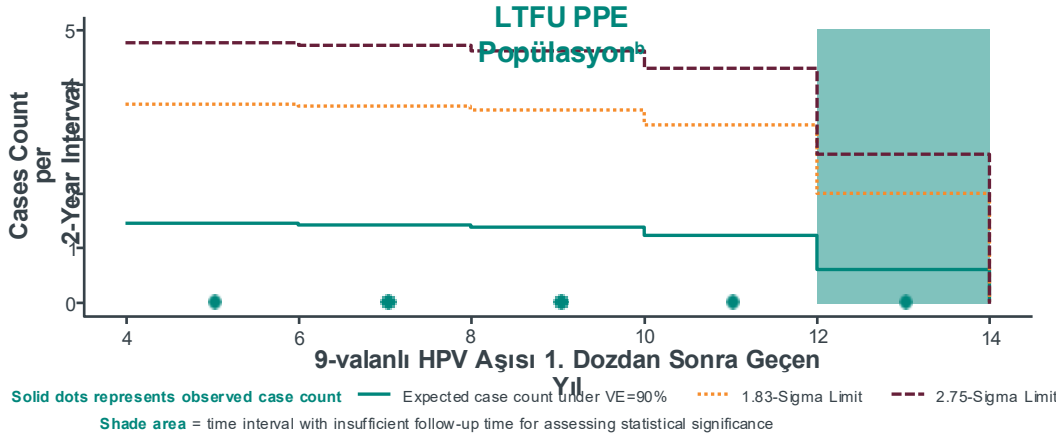
^bWomen from Denmark, Norway, and Sweden who received ≥ 1 dose of the 9-valent HPV vaccine dose and consented to registry-based effectiveness LTFU.

1. Joura E, et al. *New Engl J Med*. 2015;372(8):711-723. 2. Huh W, et al. *Lancet* 2017;390(10108):2143-2159. 3. Kjaer SK, et al. *Hum Vaccin Immunother*. 2021;17(4):943-949.

Uzun dönem veriler: 9 Valanlı HPV aşısı

16–26 yaş arası kadınlarda 14 yıllık takip

- HPV 16/18/31/33/45/52/58 ile ilişkili CIN-2 veya daha kötü yeni vaka gözlenmemiştir.
- LTFU analizi boyunca 9 valanlı HPV aşısı, HPV 16/18/31/33/45/52/58 ile ilişkili CIN2 veya daha kötü hastalığa karşı >%90 etkililik göstermiştir.
- 10.362,6 hasta-yılı takip süresine sahip 851 katılımcıda, aşı dışı HPV tipleriyle ilişkili toplam 19 CIN-2 veya daha kötü vaka gözlenmiştir.



Aşı etkinliğinde azalma görülmemiştir

Aşılamadan 14 yıl sonra devam eden uzun dönem koruma gözlemlenmiştir; per-protokol popülasyonda etkinlik >%90'dır.

CIN=cervical intraepithelial neoplasia; HPV=human papillomavirus; LTFU=long-term follow-up; PYFU= person-years follow-up; VE=vaccine effectiveness.

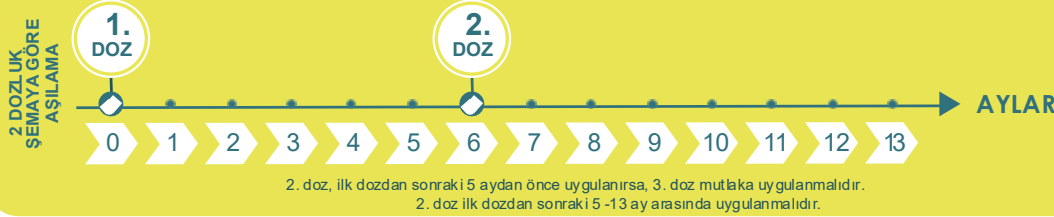
^aFor this first LTFU analysis, 2029 participants were followed up for 12.1 years post-Dose 3 (median: 12.4 years) or 12.6 years post-Dose 1 (median: 12.9 years).

^bPoints on the plot indicate the number of cases observed in each 2-year analysis interval starting from Year 4. Shaded intervals indicate time periods where the number of person-years of follow-up was insufficient to attribute statistical significance to the results in the time intervals. In unshaded areas, no points crossed the 1.83- or 2.75-sigma limits in the evaluable period from 4 to 12 years post vaccination, indicating maintenance of vaccine effectiveness above 90%.

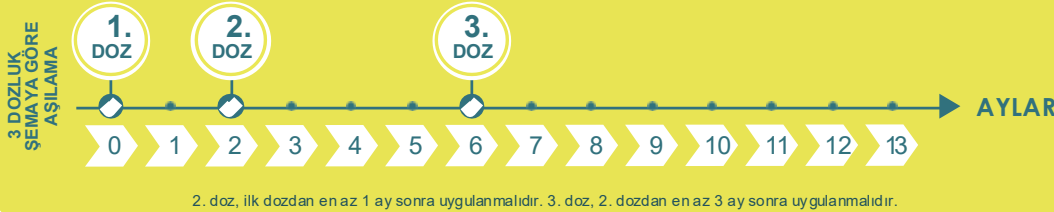
Kjaer SK, et al. Oral presentation at the 31st EUROGIN 2026. Vienna, Austria. March 18-21, 2026.

9 Valanlı HPV Aşısı Pozoloji

İlk enjeksiyon sırasında 9-14 yaş (14 yaş dahil) arasında olan bireyler¹



İlk enjeksiyon sırasında 15 yaş ve üzerinde olan bireyler¹



Tüm dozlar 1 yıl içinde tamamlanmalıdır.¹

HPV: İnsan papilloma virüsü

Referans: 1. Gardasil® 9 Kısa Ürün Bilgisi.

İlk GARDASIL® 9 dozunu alan bireylerin, aşılama programını GARDASIL® 9 ile tamamlaması önerilmektedir.

Gardasil® 9 için HPV aşılarının birbirlerinin yerine kullanımı çalışmaları yapılmamıştır.

Gardasil® 4 ile 3 doz aşılanan kişiler GARDASIL® 9'un 3 dozunu alabilirler.¹

Eliminasyon İçin 3 Adım

1

Aşılama



Kız çocuklarının %90'ının 15 yaşına kadar HPV aşısı ile tam olarak aşılanması

2

Tarama



Kadınların %70'inin 35 yaşına kadar ve tekrar 45 yaşına kadar yüksek performanslı bir testle taranması

3

Tedavi



Prekanseroz lezyon veya servikal hastalık tespit edilen kadınların %90'ının tedavi edilmesi ve invaziv kanseri olan kadınların %90'ının yönetilmesi/klinik takibinin yapılması

WHO 90:70:90 hedeflerine ulaşılmasının ve bu hedeflerin sürdürülmesinin, önümüzdeki on yıllarda 78 düşük ve orta gelirli ülkede 74 milyon yeni servikal kanser vakasını ve 62 milyon ölümlü önleyeceğini tahmin etmektedir

3 Temel Strateji Projeksiyonu

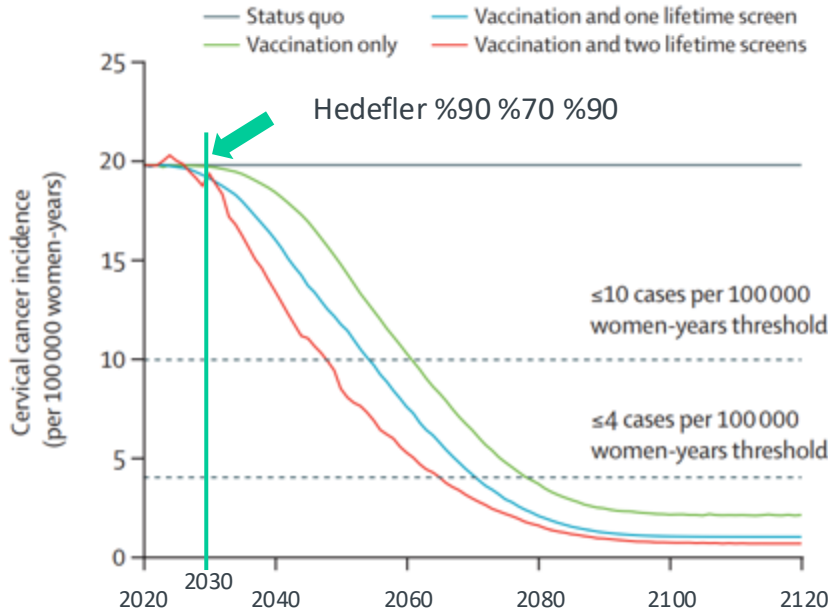


Figure modified with permission from Brisson M, et al. *Lancet*. 2020;395:575–590

- Düşük ve alt orta gelirli ülkelerde 2030'a kadar 90-70-90 hedefleri ulaşırsa, medyan rahim ağzı kanseri insidans oranı 2045'e kadar %42, 2120¹'e kadar ise %97 oranında düşecektir
- Önlenebilir rahim ağzı kanseri ölümlerinin medyan kümülatif sayısı:^{2,3}
 - 2030'a kadar 300.000
 - >2070'e kadar 14 milyon
 - >2120'ye kadar 62 milyon

Eliminasyon İçin 3 Adım

1

Aşılama



Kız çocuklarının %90'ının 15 yaşına kadar HPV aşısı ile tam olarak aşılanması

2

Tarama



Kadınların %70'inin 35 yaşına kadar ve tekrar 45 yaşına kadar yüksek performanslı bir testle taranması

3

Tedavi



Prekanseroz lezyon veya servikal hastalık tespit edilen kadınların %90'ının tedavi edilmesi ve invaziv kanseri olan kadınların %90'ının yönetilmesi/klinik takibinin yapılması

WHO 90:70:90 hedeflerine ulaşılmasının ve bu hedeflerin sürdürülmesinin, önümüzdeki on yıllarda 78 düşük ve orta gelirli ülkede 74 milyon yeni servikal kanser vakasını ve 62 milyon ölümü önleyeceğini tahmin etmektedir

Bor'un Pazarı Karışık

- Nanocarrier-based therapeutics
- siRNA-mediated E6/E7 silencing
- CRISPR-based disruption of the HPV genome
- Therapeutic vaccines
- Immune checkpoint inhibition
- $\gamma\delta$ T-cell-based immunotherapy

HNSCC

- HNSCC olan kadın ve erkeklerde HPV aşısı
- n=162
 - 24 tanıdan 1 yıl içinde, 79 tanı öncesi
- Propensity score match
 - Kadınlarda aşı tanı öncesi daha sık
 - HPV aşılması 2 yıllık sağ kalım %97 vs 92
 - HPV aşılması 5 yıllık sağ kalım %93 vs 74

Son Söz

HPV enfeksiyonu edinme riski, hem kadınlarda hem erkeklerde yaşam boyu devam eder.

Çoğu erişkin, HPV aşısında yer alan tüm tiplerine karşı henüz korunmuş değildir ve doğal bağışıklık tam koruma sağlamaz.

HPV aşılarının, erişkin kadın ve erkeklerde koruma sağladığı gösterilmiştir

HPV aşılarının, adölesanlarda, erişkinlerde, erkeklerde ve kadınlarda yüksek etkinlik gösterdiği; daha önce HPV'ye maruz kalmış olanlar dahil, 18 yıla kadar süren koruma sağladığı ve Avrupa Kısa Ürün Bilgisi'nde (SmPC) yaş sınırı bulunmadığı gösterilmiştir

Erişkin nüfusun aşılınması, eliminasyon hedeflerine ulaşılmasını hızlandırabilir