

## واکسن ویروس پاپیلومای انسانی (HPV)، پیشگیری از سرطان دهانه رحم: یک مقاله مروری

### چکیده

دریافت: ۱۴۰۱/۰۱/۲۰ ویرایش: ۱۴۰۱/۰۱/۲۷ پذیرش: ۱۴۰۱/۰۲/۲۵ آنلاین: ۱۴۰۱/۰۳/۰۱

طبق آمار سازمان جهانی بهداشت، سرطان دهانه رحم از سرطان‌های شایع در بین زنان پس از سرطان‌های سینه، کولورکتال و ریه است. همه زنان احتمال ابتلا به این بیماری را داشته و شانس وقوع آن در زنان بالای ۳۰ سال بیشتر می‌باشد. این سرطان، یکی از انواع سرطان‌های قابل پیشگیری از طریق واکسیناسیون است. مطالعه پیش رو با هدف تحقیق درباره نقش واکسن در پیشگیری از ابتلا به سرطان دهانه رحم انجام شده است. در این مطالعه مروری مقالات منتشر شده طی سال‌های ۱۴۰۰-۱۳۹۴ از پایگاه‌های Science Direct, Cochrane Library, Pubmed, SID و Google Scholar بررسی شدند. از کلمات کلیدی واکسن پاپیلوما و سرطان دهانه رحم در منابع فارسی و HPV vaccine و Cervical Cancer در منابع انگلیسی استفاده شد. جست‌وجوی موضوعی نیز با استفاده از سرعنوان‌های موضوعی پزشکی MeSH انجام شد. واکسیناسیون علیه ویروس پاپیلومای انسانی مقرون به‌صرفه‌ترین اقدام بهداشت عمومی علیه سرطان دهانه رحم می‌باشد. در بسیاری از کشورهای توسعه‌یافته و در حال توسعه برنامه‌های جدی واکسیناسیون ویروس پاپیلومای انسانی (HPV) و غربالگری علیه سرطان دهانه رحم در حال اجراست. واکسیناسیون HPV دارای اثربخشی بالا و در بسیاری از کشورها به برنامه ایمن‌سازی آن‌ها افزوده شده است. در حال حاضر سه نوع واکسن معرفی شده که واکسن گارداسیل نه ظرفیتی، اثربخشی بالاتری نسبت به دو نوع دیگر دارد، ولی از نظر هزینه- اثربخشی واکسن گارداسیل چهار ظرفیتی بیشتر توصیه گردیده است. باتوجه به شیوع بالای سرطان دهانه رحم در ایران، استفاده از واکسن، هدفمندسازی و اجرای به‌موقع تست‌های غربالگری و آموزش راه‌های پیشگیری از ابتلا به سرطان دهانه رحم پیشنهاد می‌شود.

سحر صدیق<sup>۱</sup>، فاطمه خلیلی<sup>۱</sup>، اصغر عبدلی<sup>۲</sup>، فاطمه آذرکیش<sup>۳</sup>، کمال عبدالمحمدی<sup>۴\*</sup>

۱- گروه بهداشت عمومی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد ساری، ساری، ایران.

۲- گروه ایباز و هیپاتیت، انستیتو پاستور ایران، تهران، ایران.

۳- مرکز تحقیقات بیماری‌های واگیر و گرمسیری، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران.

۴- گروه ایمنولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران.

\* نویسنده مسئول: اراک، دانشگاه علوم پزشکی اراک، گروه ایمنولوژی.

تلفن: ۰۵۴-۳۷۲۱۰۴۸۰

E-mail: k\_abdolmohammadi@yahoo.com

**کلمات کلیدی:** سرطان دهانه رحم، واکسن پاپیلوما، پیشگیری، واکسیناسیون.

به‌طور کلی ۱۴ نوع از این ویروس شامل تیپ‌های ۱۶، ۱۸، ۳۱، ۳۳، ۳۵، ۳۹، ۴۵، ۵۱، ۵۲، ۵۶، ۵۸، ۵۹، ۶۶ و ۶۸ پرخطر هستند و احتمال بیشتری می‌رود که ایجاد بدخیمی‌های سرطانی کنند. حال از بین این ۱۴ تیپ، دو نوع ۱۶ و ۱۸ بیشتر در سرطانی شدن و ایجاد بدخیمی‌ها نقش دارند. تیپ‌های کم خطر نیز که شامل دو نوع ۱۱ و ۶ هستند، در تشکیل زگیل تناسلی نقش دارند. این ویروس از طریق

ویروس پاپیلومای انسانی (Human papillomavirus)، ویروسی DNA دار، دو رشته‌ای و متعلق به خانواده پاپیلوما ویریده است. بیش از ۲۰۰ نوع ویروس پاپیلوما شناخته شده است که از این تعداد بالای ۴۰ نوع قادر به ایجاد عفونت در دستگاه تناسلی هستند، با این حال تعداد اندکی زیرگروه از این ویروس قادر به ایجاد فرایندهای نئوپلاستیک هستند.

در این مطالعه مروری مقالات منتشر شده بین سال‌های ۲۰۲۲-۲۰۱۶ میلادی با جست‌وجوی رایانه‌ای از پایگاه‌های اطلاعاتی Google Scholar، Pubmed، SID، Cochrane Library، Science Direct و Google Scholar مورد بررسی قرار گرفتند.

از کلمات کلیدی واکسن پاپیلوما و سرطان دهانه رحم در منابع فارسی و HPV vaccine و Cervical Cancer در منابع انگلیسی استفاده شد. جست‌وجوی موضوعی نیز با استفاده از سرعنوان‌های موضوعی پزشکی MeSH و از طریق بانک اطلاعاتی Pubmed انجام شد. از معیارهای ورود به مطالعه، درج کلمات کلیدی در عنوان و چکیده مقالات با جست‌وجوی پیشرفته بود.

برای سهولت و تسریع زمان مطالعه عنوان و چکیده‌های مقالات، آن‌ها را وارد نرم‌افزار Endnote software, version 7, Clarivate, USA کردیم. از تمامی پایگاه‌های اطلاعاتی ۱۱۸ مقاله یافت شد که از این تعداد، مقالات و گزارش‌های غیرمرتبط با موضوع بحث ما حذف گردید.

هم‌اکنون سه نوع واکسن و ویروس پاپیلوما‌ی انسانی (HPV) وجود دارد این واکسن‌ها در یک دوره شش ماهه در سه دوز تزریق می‌گردند.<sup>۷</sup>

\* واکسن گارداسیل (Gardasil) چهار ظرفیتی: این واکسن محافظت ۱۰۰٪ در برابر انواع کم خطر ویروس پاپیلوما‌ی انسانی که عامل اکثر زگیل‌های تناسلی هستند، یعنی تیپ‌های ۶ و ۱۱ ایجاد می‌کند و قابلیت استفاده در زنان و مردان را دارا می‌باشد همچنین محافظت در برابر انواع پرخطری، یعنی تیپ‌های ۱۶ و ۱۸ را نیز دارد. \*\* واکسن گارداسیل (Gardasil) نه ظرفیتی: این واکسن جدیدترین نوع است و در برابر نه تیپ HPV محافظت ایجاد می‌کند. دو نوع کم خطر عامل اکثر زگیل‌های تناسلی (۶ و ۱۱) و هفت نوع پرخطر شامل تیپ‌های ۱۶، ۱۸، ۳۱، ۳۳، ۴۵، ۵۲ و ۵۸.

\*\*\* واکسن دو ظرفیتی سرواریکس (Cervarix): در بررسی‌هایی که مطالعه شد، این واکسن تنها در زنان استفاده شده بود و محافظت بسیار زیادی در برابر تیپ‌های ۱۶ و ۱۸ که عامل ۷۰٪ سرطان‌های دهانه رحم هستند، ایجاد می‌کند.

آژانس دارویی اروپا مجوز هر سه واکسن را برای زنان و مردان بدون محدودیت سنی صادر کرده است. سازمان غذا و داروی آمریکا مجوز استفاده از واکسن گارداسیل (Gardasil) چهار ظرفیتی را تنها تا

ارتباط پوستی بین انسان‌ها منتقل می‌شود و بین هر دو جنس زن و مرد شایع می‌باشد.<sup>۸</sup>

طبق گزارش سازمان جهانی بهداشت سرطان دهانه رحم یا سرطان گردن رحم (Cervical Cancer)، چهارمین سرطان شایع در بین زنان است.<sup>۳</sup> این سازمان همچنین بیان داشته است که سرطان دهانه رحم تا سال ۲۰۳۰ سالانه بیش از ۴۴۳۰۰۰ زن را در سرتاسر جهان به کام مرگ می‌کشاند و ۹۸٪ این مرگ‌ها متعلق به کشورهای در حال توسعه علی‌الخصوص کشورهای جنوب صحرای آفریقا خواهد بود.<sup>۴</sup>

عوامل خطر سرطان دهانه رحم به دو دسته قابل تغییر و غیرقابل تغییر دسته‌بندی می‌شوند: عوامل قابل تغییر شامل عفونت ویروس پاپیلوما‌ی انسانی (HPV)، سابقه رابطه جنسی، سیگار کشیدن، داشتن سیستم ایمنی ضعیف، عفونت کلامیدیا، استفاده طولانی مدت از داروهای ضد بارداری خوراکی، داشتن چندین بارداری کامل، سن کم در اولین بارداری کامل، وضعیت اقتصادی، رژیم غذایی کم میوه و سبزیجات و عوامل خطر غیرقابل تغییر شامل دی اتیل استیل بسترول (Diethylstilbestrol) و داشتن سابقه خانوادگی سرطان دهانه رحم هستند.

۹۹٪ موارد سرطان دهانه رحم، به انواع پر خطر ویروس پاپیلوما‌ی انسانی ربط پیدا می‌کنند. خوشبختانه با توجه به وجود دو سطح پیشگیری فعال در رابطه با این بدخیمی، آمار مرگ‌ومیر ناشی از سرطان دهانه رحم در دنیا رو به کاهش است.<sup>۵</sup>

سطح اول پیشگیری از این بیماری، واکسیناسیون و سطح دوم شامل تست‌های غربالگری مانند پاپ اسمیر است. انجمن سرطان آمریکا تخمین زده است که در سال ۲۰۲۱، ۴۲۹۰ زن جان خود را به دلیل سرطان دهانه رحم از دست خواهند داد.<sup>۵</sup> این انجمن همچنین توصیه کرده است که واکسیناسیون باید در سنین ۹-۱۲ سالگی انجام شود. کودکان و بزرگسالان بین ۱۳-۲۶ سال که واکسن را دریافت نکرده و یا به صورت کامل همه دوزها را دریافت نکرده‌اند، باید سریعاً واکسینه شوند که البته با افزایش سن میزان اثربخشی این واکسن کاهش می‌یابد، به همین علت پیشنهاد کرده که واکسیناسیون در افراد بالای ۲۶ سال انجام نشود. باید توجه داشت که هیچ واکسنی ایمنی کامل در برابر همه تیپ‌های ویروس پاپیلوما‌ی انسانی ایجاد نمی‌کند، بنابراین همچنان آزمایش‌های روتین غربالگری نیاز است.<sup>۶</sup>

یافته‌ها نشان داد که طی سال‌های ۲۰۰۸-۲۰۱۱ که میزان HPV16 تقریباً ۳۵٪ و تیپ‌های HR-HPV بیش از ۶۰٪ بود، طی سال‌های ۲۰۱۳-۲۰۱۸، کاهش در شیوع تیپ‌هایی از ویروس پاپیلومای انسانی که در واکسن موجود بود، مشاهده شد، بدین صورت که HPV16 در خانم‌های واکسینه شده به ۵٪ و در خانم‌های واکسینه نشده به ۱۸٪- کاهش پیدا کرد.

شایع‌ترین ویروس‌های پاپیلومای انسانی (HR) در دهانه رحم، انواع HPV39، HPV51، HPV52، HPV56 و HPV59 بودند که مجموعاً ۱۰٪ سرطان‌های دهانه رحم را تشکیل می‌دهند، این در حالیست که تنها تیپ HPV52 در واکسن گارداسیل (Gardasil) ۹ موجود می‌باشد. همچنین بین سال‌های ۲۰۰۹-۲۰۱۱ شیوع ویروس پاپیلومای انسانی از نوع دهانی در جوانان واکسینه نشده در مرکز بهداشت جوانان سوئد تقریباً ۱۰٪ بود، اما پس از سال ۲۰۱۳ کاهش شدیدی پیدا کرد، به طوری که میزان این تیپ از ویروس‌ها به زیر ۲٪ در مرکز بهداشت مورد نظر و دبیرستان‌ها رسید.

نتیجه آن که تیپ‌هایی از ویروس پاپیلومای انسانی که در واکسن گارداسیل (Gardasil) موجود بود، کاهش یافت اما این همچنان مهم است که باقی تیپ‌های HR-HPV و پیشرفت سرطان مورد بررسی قرار بگیرند، به این دلیل که افزایش مداومی در بروز انواع این ویروس که مرتبط با سرطان‌های دهانی بویژه در نواحی لوزه و قاعده زبان و همچنین دهانه رحم هستند، در سوئد وجود دارد.<sup>۱۰</sup>

در ژاپن، زنان متولد ۱۹۹۹-۱۹۹۴ واکسیناسیون گسترده‌ای علیه ویروس پاپیلومای انسانی دریافت کردند، حال در سال ۲۰۲۱ آن‌ها به سن دریافت برنامه‌های غربالگری سرطان دهانه رحم رسیده‌اند، در جدیدترین مطالعه‌ای که در سال ۲۰۲۱ در این کشور انجام گرفت، سطح آگاهی درباره سلامت زنان واکسینه شده و واکسینه نشده مورد بررسی قرار گرفت. بررسی‌ها نشان داد که خانم‌هایی که واکسن HPV دریافت کرده بودند، نسبت به آن‌هایی که دریافت نکرده بودند، بیشتر تست‌های غربالگری سرطان دهانه رحم را نیز انجام داده بودند. همچنین مصاحبه‌ها و پرسشنامه‌های اینترنتی نیز این مطلب را ثابت کرد که سطح آگاهی از سلامت، در زنان واکسینه شده نسبت به زنان غیرواکسینه، بیشتر است.

این نکته نیز حایز اهمیت است که با وجود ارائه خدمات واکسیناسیون HPV در این کشور، همچنان ارائه خدمات غربالگری

سن ۲۶ سال، واکسن گارداسیل (Gardasil) ۹ را برای زنان و مردان تا سن ۴۵ سال و واکسن سرواریکس (Cervarix) را برای زنان تنها تا سن ۲۵ سال صادر کرده است.

مرکز مدیریت و پیشگیری از بیماری‌های آمریکا واکسیناسیون مرتب و برنامه‌ریزی شده در سن ۱۱ یا ۱۲ سال را پیشنهاد می‌دهد همچنین این واکسیناسیون می‌تواند در سن نه سال نیز آغاز شود.<sup>۷</sup>

در مطالعه‌ای که بین ۲۵۳ زن اهل کشور جمهوری چاد با میانگین سنی ۳۵ سال در محدوده سنی ۲۵-۶۵ سال صورت گرفت، شیوع عفونت ویروس پاپیلومای انسانی ۲۲/۹٪ بود که از این آمار ۶۸/۹٪ به عفونت HR-HPV (تیپ‌های پرخطر) تعلق داشت و ۲۷/۶٪ عفونت‌ها نیز به تیپ‌های مختلف ژنوتیپی مربوط می‌شد که مجموعاً شیوع تیپ‌های پرخطر را به ۱۵/۸٪ می‌رساند.

ژنوتیپ‌های پرخطر (HR-HPV) که بیشترین شیوع را داشتند، شامل تیپ‌های ۵۸، ۳۵، ۵۶، ۳۱، ۱۶، ۴۵، ۵۲ و ۱۸ بودند، در واقع نزدیک به ۷۰٪ (۶۷/۵٪) آن‌ها با واکسن گارداسیل (Gardasil) ۹ قابل پیشگیری هستند.<sup>۸</sup>

کشور بولیوی دارای بیشترین شیوع سرطان دهانه رحم در آفریقای جنوبی است، در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۲۰ در این کشور صورت گرفت، ثابت شد که الگوی تیپ‌های ویروس پاپیلومای ویروسی پرخطر (HR-HPV) بسیار متفاوت با دیگر کشورها بود، از بین ۳۷۶ مورد مثبت از نظر HPV، تیپ‌های ۳۱، ۳۹ و ۵۶ شیوع بیشتری داشتند، این در حالی است که در سال ۲۰۱۷ واکسن گارداسیل (Gardasil) به‌طور رسمی در این کشور اعلام شد. این واکسن به دختران ۱۲-۱۰ ساله داده شد، به طوری که در سال ۲۰۱۷، ۸۸٪ و در سال ۲۰۱۸، ۶۱٪ جمعیت مورد نظر تحت پوشش این واکسن قرار گرفتند.<sup>۹</sup>

در کشور سوئد واکسیناسیون HPV به تدریج طی سال‌های ۲۰۱۱-۲۰۰۶ معرفی شد، ابتدا واکسن گارداسیل (Gardasil) بین دختران ۱۲-۱۰ ساله، طبق برنامه واکسیناسیون مدرسه عرضه شد و سپس واکسیناسیون بقیه دختران ۲۶-۱۳ سال به‌طور رایگان انجام شد. از سپتامبر ۲۰۱۹، گارداسیل (Gardasil) ۹ در برنامه واکسیناسیون مدارس این کشور گنجانده شد و در پاییز ۲۰۲۰ واکسیناسیون پسران ۱۲-۱۰ سال آغاز گردید.

در مطالعه‌ای در کشور سوئد که در ارتباط با شیوع ویروس پاپیلومای انسانی و تاثیر واکسیناسیون در سال ۲۰۲۰ انجام گرفت،

تعداد دوز کمتر از استاندارد از واکسن HPV را دریافت کرده بودند، انجام گرفت.

در این مطالعه دختران و زنان ۲۶-۹ سال که یک و یا بیشتر از یک دوز واکسن HPV چهار ظرفیتی را طی سالهای ۲۰۱۵-۲۰۰۶ دریافت کرده بودند، از نظر ضایعات پیش سرطانی مورد بررسی قرار گرفتند. بررسی‌ها نشان داد که دریافت یک، دو و سه دوز از واکسن HPV توسط دختران ۱۹-۱۵ سال با احتمال کمتری به ابتلا به ضایعات خوش خیم یا بدخیم پیش سرطانی به نسبت افرادی که اصلاً واکسینه نشده‌اند، همراه است.<sup>۱۵</sup>

در کشور ما، مطابق با آمار یک مطالعه مرور سیستماتیک و متآنالیز، شیوع کلی این ویروس در زنان برابر ۹/۴٪، HPV16 ۲/۰۳٪، HPV18 ۱/۷٪ و شیوع سایر ژنوتیپ‌های HPV ۵/۳٪ گزارش شده است.<sup>۱۶</sup>

در ایران طی سالهای ۱۳۹۰-۱۳۷۸ روند سرطان دهانه رحم (Cervical Cancer) افزایشی بوده به طوری که میزان استاندارد شده سنی بروز این سرطان از ۲/۴ در سال ۷۸ به ۴/۱ به ازای هر ۱۰۰۰۰۰ زن در سال ۱۳۹۰ افزایش یافته و پس از آن یک روند نزولی در پیش گرفته به نحوی که در سال ۱۳۹۵ مجدد به ۲/۴ در هر ۱۰۰۰۰۰ زن کاهش یافته است.<sup>۱۷</sup>

این سرطان ۱/۲٪ کل موارد سرطان‌های زنان را به خود اختصاص می‌دهد. در ایران میزان بروز این سرطان با افزایش سن (به‌ویژه در سنین بالای ۵۰ سال) افزایش می‌یابد و تقریباً در سنین زیر ۳۰ سال نادر است.

در مطالعات مختلف انجام شده در ایران، شیوع عفونت HPV در مبتلایان به سرطان دهانه رحم از تا ۹۷٪-۱۳٪ متغیر بوده است. براساس نتایج متآنالیز انجام شده در سال ۲۰۲۰، شیوع HPV در زنان ایرانی مبتلا به سرطان سرویکس ۵۷٪ برآورد شده است. شیوع نوع ۱۶ و ۱۸ به ترتیب ۴۸/۵٪ و ۱۲/۵٪ برآورد شده است.<sup>۱۸</sup>

آگاهی در زمینه عفونت با ویروس HPV، نقش آن در ایجاد سرطان دهانه رحم و امکان پیشگیری از آن با انجام واکسیناسیون در جمعیت ایرانی پایین بوده هرچند نگرش نسبت به انجام واکسیناسیون مثبت و قوی است.<sup>۱۹</sup> به‌طور کلی با انجام واکسیناسیون می‌توان ۷۰٪ سرطان‌های سرویکس مرتبط با HPV را کاهش داد.<sup>۲۰، ۲۱، ۲۲</sup>

به‌صورت رایگان رواج دارد، زیرا واکسیناسیون علیه ویروس پاپیلومای انسانی محافظت ۱۰۰٪ ایجاد نخواهد کرد.<sup>۱۱</sup>

طبق آمار اخیر تا سال ۲۰۰۰ از اوساکای ژاپن، کاهش قابل توجهی در بروز سرطان دهانه رحم مرتبط با سن رخ داده است، اما پس از سال ۲۰۰۰ این روند برعکس گردیده و رشد بسیار چشم‌گیری تا به امروز داشته است.<sup>۱۲</sup>

در کشور ژاپن دختران نوجوان که از واکسیناسیون علیه HPV طی سالهای ۲۰۱۰-۲۰۱۳ بهره برده یا نبرده‌اند، الان هدف طرح غربالگری سرطان دهانه رحم در ژاپن قرار گرفته‌اند. از آن‌جا که زنانی که واکسیناسیون نشده‌اند، بسیار بیشتر در معرض خطر سرطان دهانه رحم قرار دارند، کاملاً آشکار است که ارایه آموزش به آن‌ها و ترویج و تشویق دائمی طرح غربالگری موثر اجباری است.<sup>۱۱</sup>

در مطالعه Phua و همکاران که با هدف آنالیز هزینه اثربخشی واکسن گارداسیل (Gardasil) نه ظرفیتی علیه سرطان دهانه رحم در سنگاپور انجام شد، نتایج حاکی از آن بود که بعید است واکسن گارداسیل (Gardasil) نه ظرفیتی از نظر هزینه-اثربخشی بتواند جایگزین نوع دو ظرفیتی (سرواریکس (Cervarix)) در طرح واکسیناسیون دختران ۱۳ ساله مدرسه‌ای در سنگاپور باشد، زیرا که در تحلیل شاخص سال‌های زندگی با کیفیت تعدیل شده، نسبت افزایشی هزینه-اثربخشی وجود دارد.<sup>۱۳</sup>

در مطالعه Joura پزشک اتریشی و همکاران، ایمونوژنیسیته (Immunogenicity) و اثر واکسن HPV نه ظرفیتی (گارداسیل ۹) در بین زنان در گروه‌های سنی ۲۷-۴۵ و ۲۶-۱۶ سال مقایسه شد، هر دو گروه سه دوز از این واکسن (روز اول، ماه دوم، ماه ششم) را دریافت کردند، در ماه هفتم میانگین هندسی تیتراهای آنتی‌بادی ضد تیپ‌های HPV6/11/16/18/31/33/45/52/58 در هر دو گروه سنی مورد مقایسه قرار گرفت.

این فرضیه مورد پذیرش قرار گرفت که تفاوت زیادی در سطح سرمی در بین دو گروه وجود ندارد و حتی اثر جانبی جدی و مرگ نیز در این مطالعه گزارش داده نشد. کارآزمایی بالینی حاضر، اثربخشی واکسن گارداسیل (Gardasil) ۹ را از ۱۶-۴۵ سال اثبات نمود.<sup>۱۴</sup>

در یک مطالعه کوهورت گذشته‌نگر که در ایالات متحده در سال ۲۰۲۰ انجام گرفت، مقایسه ای با هدف بررسی اثر بلند مدت و نتایج بالینی بین دو گروه از افراد که تعداد دوز استاندارد و

افزایش خاصیت ایمنی‌زایی واکسن طراحی شده گردد.<sup>۲۴</sup> نتیجه‌گیری: واکسن HPV علاوه بر عفونت‌های ناشی از ویروس پاپیلومای انسانی مانند زگیل تناسلی در زنان و مردان، از انواع سرطان‌های مرتبط با این ویروس مانند سرطان دهانه رحم، واژن و فرج، مقعد در زنان و مردان، حنجره در زنان و مردان و آلت تناسلی در مردان جلوگیری می‌کند. در بسیاری از کشورها واکسیناسیون علیه ویروس پاپیلومای انسانی به برنامه ایمن‌سازی اجباری آن‌ها در سنین کودکی اضافه گردیده است. با توجه به خطر بالای سرطان دهانه رحم، جای خالی این واکسن در برنامه ایمن‌سازی کشور ما به شدت احساس می‌شود. این نکته نیز حایز اهمیت است که واکسیناسیون دارای اثربخشی ۱۰۰٪ نمی‌باشد و همچنان تست‌های غربالگری چون پاپ اسمیر لازم الاجراست. در کشورهایی که واکسیناسیون HPV به‌طور کامل انجام نشده و یا اصلاً هنوز آغاز نگردیده است، سطح دوم پیشگیری یعنی غربالگری تقویت یافته است.

واکسیناسیون علیه این ویروس در ایران اجباری نبوده ولی در داروخانه‌های منتخب دانشگاهی و هلال‌احمر واکسن‌های وارداتی در حال توزیع می‌باشد. واردات این واکسن هزینه زیادی داشته و بسیار گران به‌دست متقاضیان می‌رسید. اخیراً واکسن دو ظرفیتی (نوع ۱۶ و ۱۸) ویروس پاپیلومای انسانی که حاوی پروتئین نوترکیب L1 نوع HPV16 و HPV18 می‌باشد، با نام تجاری پاپیلوگارد (Papilloguard) توسط شرکت دانش‌بنیان ایرانی مجوز تولید گرفته است. البته واکسن‌های موجود بر علیه HPV بخاطر این‌که از پروتئین‌های L1 و L2 ویروس استفاده می‌گردد، بیشتر جنبه پیشگیرانه (Prophylactic) دارند. در حالی‌که استفاده از پروتئین‌های E6 و E7 ویروس پاپیلومای انسانی می‌تواند خاصیت درمانی (Therapeutic) واکسن HPV را ارتقا بخشد.<sup>۲۴،۲۳</sup> همچنین مطالعات متعددی نشان دادند که استفاده از ادجوانت‌های مختلف به‌همراه پروتئین‌های ویروس پاپیلومای انسانی می‌تواند باعث

## References

- Smalley Rumfield C, Roller N, Pellom ST, Schlom J, Jochems C. Therapeutic Vaccines for HPV-Associated Malignancies. *Immunotargets Ther* 2020;9:167-200.
- Bowden SJ, Kyrgiou M. Human papillomavirus. *Obstet Gynaecol Reprod Med* 2020;30(4):109-18.
- Cervical Cancer. Available From: [https://www.who.int/health-topics/cervical-cancer#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/cervical-cancer#tab=tab_1) (accessed 21 Apr 2021).
- Mboumba Bouassa RS, Nodjikouambaye ZA, Sadjoli D, Adawaye C, Péré H, Veyer D, et al. High prevalence of cervical high-risk human papillomavirus infection mostly covered by Gardasil-9 prophylactic vaccine in adult women living in N'Djamena, Chad. *PLoS One* 2019;14(6):e0217486.
- Cervical Cancer. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/cervical-cancer.html>
- Causes, Risk Factors, and Prevention. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/cervical-cancer/causes-risks-prevention.html>
- McLucas B, Vail E, Chua KJ, Walt G. Cervical intraepithelial neoplasia grade 3 in a patient following Gardasil vaccination. *BMJ Case Rep* 2019;12(8):e230366.
- Mboumba Bouassa RS, Nodjikouambaye ZA, Sadjoli D, Adawaye C, Péré H, Veyer D, et al. High prevalence of cervical high-risk human papillomavirus infection mostly covered by Gardasil-9 prophylactic vaccine in adult women living in N'Djamena, Chad. *PLoS One* 2019;14(6):e0217486.
- Patzi-Churqui M, Terrazas-Aranda K, Liljeqvist JÅ, Lindh M, Eriksson K. Prevalence of viral sexually transmitted infections and HPV high-risk genotypes in women in rural communities in the Department of La Paz, Bolivia. *BMC Infect Dis* 2020;20(1):204.
- Du J, Åhrlund-Richter A, Näsman A, Dalianis T. Human papilloma virus (HPV) prevalence upon HPV vaccination in Swedish youth: a review based on our findings 2008-2018, and perspectives on cancer prevention. *Arch Gynecol Obstet* 2021;303(2):329-35.
- Taniguchi M, Ueda Y, Yagi A, Miyoshi A, Tanaka Y, Minekawa R, et al. Disparity of Cervical Cancer Risk in Young Japanese Women: Bipolarized Status of HPV Vaccination and Cancer Screening. *Vaccines (Basel)* 2021;9(3):280.
- Yagi A, Ueda Y, Kakuda M, Tanaka Y, Ikeda S, Matsuzaki S, et al. Epidemiologic and clinical analysis of cervical cancer using data from the population-based Osaka Cancer Registry. *Cancer Res* 2019;79(6):1252-9.
- Phua LC, Choi HCW, Wu J, Jit M, Low J, Ng K, et al. Cost-effectiveness analysis of the nonavalent human papillomavirus vaccine for the prevention of cervical cancer in Singapore. *Vaccine* 2021;39(16):2255-63.
- Joura EA, Ulied A, Vandermeulen C, Rua Figueroa M, Seppä I, Hernandez Aguado JJ, et al. Immunogenicity and safety of a nine-valent human papillomavirus vaccine in women 27-45 years of age compared to women 16-26 years of age: An open-label phase 3 study. *Vaccine* 2021;39(20):2800-09.
- Rodriguez AM, Zeybek B, Vaughn M, Westra J, Kaul S, Montealegre JR, et al. Comparison of the long-term impact and clinical outcomes of fewer doses and standard doses of human papillomavirus vaccine in the United States: A database study. *Cancer* 2020;126(8):1656-67.
- Malary M, Moosazadeh M, Hamzehgardeshi Z, Afshari M, Moghaddasifard I, Afsharimoghaddam A. The Prevalence of Cervical Human Papillomavirus Infection and the Most At-risk Genotypes Among Iranian Healthy Women: A Systematic Review and Meta-analysis. *Int J Prev Med* 2016;7:70.
- Eftekhazadeh S, Ebrahimi N, Samaei M, Mohebi F, Mohajer B, Sheidaei A, et al. National and Subnational Trends of

- Incidence and Mortality of Female Genital Cancers in Iran; 1990-2016. *Arch Iran Med* 2020;23(7):434-44.
18. Fani M, Mahmoodi P, Emadzadeh M, Avan A, Karimi E, Ferns GA, et al. Correlation of human papillomavirus 16 and 18 with cervical cancer and their diagnosis methods in Iranian women: A systematic review and meta-analysis. *Curr Probl Cancer* 2020;44(1):100493.
  19. Taebi M, Riazi H, Keshavarz Z, Afrakhteh M. Knowledge and Attitude Toward Human Papillomavirus and HPV Vaccination in Iranian Population: A Systematic Review. *Asian Pac J Cancer Prev* 2019;20(7):1945-9.
  20. Bergman H, Buckley BS, Villanueva G, Petkovic J, Garrity C, Lutje V, et al. Comparison of different human papillomavirus (HPV) vaccine types and dose schedules for prevention of HPV-related disease in females and males. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;2019(11):CD013479.
  21. Abdoli A, Soleimanjahi H, Fotouhi F, Teimoori A, Pour Beiranvand S, Kianmehr Z. Human Papillomavirus Type16- L1 VLP Production in Insect Cells. *Iran J Basic Med Sci* 2013;16(8):891-5.
  22. Kianmehr Z, Ardestani SK, Soleimanjahi H, Farahmand B, Abdoli A, Khatami M, et al. An effective DNA priming-protein boosting approach for the cervical cancer vaccination. *Pathog Dis* 2015;73(2):1-8.
  23. Smalley Rumfield C, Roller N, Pellom ST, Schlom J, Jochems C. Therapeutic Vaccines for HPV-Associated Malignancies. *Immunotargets Ther* 2020;9:167-200.
  24. Karimi H, Soleimanjahi H, Abdoli A, Banijamali RS. Combination therapy using human papillomavirus L1/E6/E7 genes and archaeosome: a nanovaccine confer immuneadjuvanting effects to fight cervical cancer. *Sci Rep* 2020;10(1):5787.
  25. Kianmehr Z, Soleimanjahi H, Ardestani SK, Fotouhi F, Abdoli A. Influence of Brucella abortus lipopolysaccharide as an adjuvant on the immunogenicity of HPV-16 L1VLP vaccine in mice. *Med Microbiol Immunol* 2015;204(2):205-13.

## Human papilloma virus (HPV) vaccine, prevention of cervical cancer: a review article

Sahar Seddiq B.Sc.<sup>1</sup>  
 Fatemeh Khalili Ph.D.<sup>1</sup>  
 Asghar Abdoli Ph.D.<sup>2</sup>  
 Fatemeh Azarkish Ph.D.<sup>3</sup>  
 Kamal Abdolmohammadi Ph.D.<sup>4\*</sup>

1- Department of Public Health, School of Medical Sciences, Sari Branch, Islamic Azad University, Sari, Iran.

2- Department of Hepatitis and Aids, Pasteur Institute of Iran, Tehran, Iran.

3- Tropical and Communicable Diseases Research Center, Iranshahr University of Medical Sciences, Iranshahr, Iran.

4- Department of Immunology, School of Medicine, Iranshahr University of Medical Sciences, Iranshahr, Iran.

\*Corresponding author: Department of Immunology, School of Medicine, Iranshahr University of Medical Sciences, Iranshahr, Iran.  
 Tel: +98-54-37210480  
 E-mail: k\_abdolmohammadi@yahoo.com

### Abstract

Received: 09 Apr. 2022 Revised: 16 Apr. 2022 Accepted: 15 May. 2022 Available online: 22 May. 2022

According to the official statistics of the World Health Organization (WHO), cervical cancer is one of the most common cancers among women after breast, colorectal, and lung cancers. The US Centers for Disease Control and Prevention (CDC) says all women have the chance to get the disease, and women over the age of 30 are more likely to get it. However, this cancer is a types of cancer that can be prevented through vaccination. This study aimed to investigate the role of vaccines in the prevention of cervical cancer. In this review study, articles published between 2016-2022 from PubMed, SID, Cochrane Library, Science Direct, and Google Scholar databases were examined. Keywords Papilloma vaccine and cervical cancer in Persian sources and HPV vaccine and Cervical Cancer in English sources were used. The subject search was also performed using MeSH medical subject headings and through the Pubmed database. Vaccination against human papillomavirus is the most cost-effective public health measure against cervical cancer. In many developed and developing countries, serious programs are underway for HPV vaccination and screening for cervical cancer. In most countries, HPV vaccination has been added to their mandatory immunization programs, effectively reducing the incidence of cervical infections and cancers. In countries where vaccination is not complete, health education and screening programs such as PAP smears every 2 years for all women and every year for those with high cancer risk or abnormal smears, have been consolidated. HPV vaccination is highly effective and has been added to immunization programs in many countries. Nowadays, three types of vaccines have been presented, of which the 9-valent Gardasil vaccine is more effective than the other two types, but in terms of cost-effectiveness, the 4-valent Gardasil vaccine is more suggested. Due to the high prevalence of cervical cancer in Iran, it is suggested that the HPV vaccine be used, screening tests be optimized and performed on a regular basis, and ways to prevent cervical cancer be taught.

**Keywords:** cervical cancer, papilloma vaccine, prevention, vaccination.

Copyright © 2022 Seddiq et al. Tehran University of Medical Sciences. Published by Tehran University of Medical Sciences.

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-Non-Commercial 4.0 International license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>). Non-commercial uses of the work are permitted, provided the original work is properly cited.