

宫颈癌防治研究进展

张燕茹^{1,2}, 王月云¹ 综述, 刘植华¹ 审校

(1. 深圳市妇幼保健院, 广东 深圳 518048;

2. 华中科技大学同济医学院公共卫生学院, 湖北 武汉 430030)

摘要:随着宫颈癌病因学研究取得突破性进展, 宫颈癌防治有了明显进步。已经明确 HPV 持续感染与宫颈癌密切相关。HPV 预防性疫苗成功研制并在临床推广应用, 使宫颈癌病因学预防成为可能, 宫颈癌防治可以提前到一级预防。目前情况下, 二级预防即宫颈癌与癌前病变的筛查及早期诊断与早期治疗仍然是宫颈癌防治的重要手段。宫颈癌筛查手段也在不断改进与进步之中, 与宫颈癌防治策略有关的卫生经济学相关问题将日益受到重视。

关键词:宫颈癌; 病因学; 防治

中图分类号: R737.33 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-0242(2015)12-0998-05

doi: 10.11735/j.issn.1004-0242.2015.12.A008.

Research Progress in Prevention and Control of Cervical Cancer

ZHANG Yan-ru^{1,2}, WANG Yue-yun¹, LIU Zhi-hua¹

(1. Shenzhen Maternity & Child Healthcare Hospital, Shenzhen 518048, China; 2. School of Public Health, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China)

Abstract: Prevention and control of cervical cancer have the obvious progress. It has been clear that continuous HPV infection is closely related to cervical cancer. Etiology prevention and primary prevention for cervical cancer can be realized by the development and clinical application of HPV prophylactic vaccine. Currently, cervical screening, early diagnosis and early treatment are still important means of cervical prevention and control. The improvement of cervical screening was on progress and health economic problems associated with cervical prevention and control strategy are played more and more attention.

Key words: cervical cancer; etiology; prevention and control

宫颈癌是常见的妇科恶性肿瘤之一, 在女性生殖系统恶性肿瘤中, 其发病率仅次于乳腺癌, 位居第二位^[1]。宫颈癌病因明确, 筛查及早诊早治技术成熟, 有多种方案可供社会发展水平不同的地区选用。发达国家通过开展有组织的、以细胞学和 HPV 检查方法为主的宫颈癌筛查计划已显著性降低了宫颈癌的发病率和死亡率。目前, 大多数国家已经将适龄妇女的宫颈癌筛查纳入医疗保障。近几十年来, 随着病因学研究的进展, HPV 预防性疫苗的研制和应用, 使宫颈癌病因预防成为可能, 宫颈癌防治策略和技术手段取得了明显进步, 卫生经济学评价和高危人

群风险预测也开始受到关注。本文将从宫颈癌的防治策略、病因预防、筛查技术进展和高危人群风险预测研究等方面进行综述。

1 病因学研究的进步促进了宫颈癌防治策略改变

20 世纪 50 年代, 细胞学应用于宫颈癌防治, 实现了宫颈癌的早期发现与早期治疗, 宫颈癌防治好的国家和地区成功的经验证实, 健康人群筛查与早期诊断早期治疗能使宫颈癌发病率与死亡率下降 70%~90%。

近几十年来, 宫颈癌的病因学研究取得了突破性进展, 系列研究发现 HPV 病毒感染与宫颈癌密切

收稿日期: 2015-09-21; 修回日期: 2015-11-06

基金项目: 深圳市科创委基础研究项目 (JCYJ20130402094702481)

通讯作者: 刘植华, E-mail: drzhliu@163.com

相关,是宫颈癌发病的必要条件^[2]。由于病因学研究的进步,促进了宫颈癌防治策略的变化,宫颈癌病因学预防已经成为可能,针对 HPV 感染预防性疫苗已在开始成功应用,治疗性疫苗也在研究之中,宫颈癌预防可以提前到一级预防。同时,HPV 检测应用于宫颈癌的筛查也更进一步提高了宫颈癌筛查效果。

由于预防性疫苗应用刚刚起步,有相当一部分人群没有能得到 HPV 疫苗的有效保护,加上 HPV 预防性疫苗远期效果尚在观察之中,目前情况下,二级预防,即宫颈癌与癌前病变的筛查及早期诊断、早期治疗仍然是宫颈癌防治的重要手段。

2 宫颈癌病因学预防进展

随着病因学研究的进步,宫颈癌预防性疫苗研究也取得了极大的进展。2006 年 6 月,HPV 预防性疫苗在历经多年的临床研究后获得批准上市,是人类历史上第一个癌症预防性疫苗。研究结果发现,HPV 预防性疫苗的出现对预防、控制 HPV 感染起到了显著作用,是癌症预防领域的重大突破。

目前世界上已经在成功应用的 HPV 预防性疫苗包括 Merck 公司生产的 Gardasil 四价疫苗(针对 HPV-6/11/16/18 型 HPV),和葛兰素史克公司的 Cervarix 二价疫苗(针对 HPV-16/18 型 HPV),在尚未感染 HPV 的女性中表现出长期高度的有效性^[3]。

默沙东公司最新研制成功的新型九价 HPV 疫苗,涵盖 HPV 6,11,16,18,31,33,45,52,58 共 9 种型别。多项临床试验显示,九价疫苗中包含的 HPV6,11,16,18 引起接种者抗体应答水平、不良事件发生率与四价疫苗比较差异均无统计学意义($P>0.05$)^[4]。2014 年 12 月,已经获得美国食品药品监督管理局(food and drug administration,FDA)批准上市^[5]。

国内自主研发的 HPV 预防性疫苗也正在临床试验中。已有的疫苗的安全监测数据显示,与其他疾病预防性疫苗相比,HPV 预防性疫苗接种后出现的全身症状或局部轻微不良反应是可接受的,目前没有发生与接种 HPV 疫苗直接相关的死亡病例^[6]。WHO、美国疾病控制与预防中心(centers for disease control and prevention,CDC)等 6 个国家的多个部门一致认为 HPV 预防性疫苗是安全有效的。HPV 疫苗安全有效的运用可阻断 HPV 传播,是有效的宫颈

癌预防措施^[7]。HPV 预防性疫苗已在全球 160 多个国家或地区获批使用,一些国家或地区考虑将疫苗纳入到强制接种范围^[8,9]。由于各国国情不同,疫苗的推广应用情况也有所不同。我国正在对 HPV 疫苗进行有效性、安全性的随机对照三期临床试验。

3 宫颈癌与癌前病变筛查技术

宫颈癌的疾病自然史明确,发生发展缓慢,为宫颈癌筛查与早诊早治提供了有利时机^[10]。临床实践证明,宫颈癌的筛查与早诊早治可以有效降低人群宫颈癌的发病率和死亡率、延长宫颈癌患者生存期并提高其生存质量。WHO 建议在全球范围内开展宫颈癌的筛查及早诊早治,全球很多国家包括中国在内已经有了适宜的宫颈癌防治计划。

3.1 细胞学检查

细胞学检查是最早采用的宫颈癌筛查技术,可以有效发现早期宫颈癌及癌前病变。上世纪五十年代,希腊医师 Georgios Papanikolaou 发明阴道及宫颈脱落细胞涂片后,世界各国将巴氏涂片作为宫颈癌常规筛查的一种手段应用于临床,已经有半个多世纪的历史,细胞学筛查的应用使宫颈癌的发病率和死亡率下降了 70%~90%。

传统的巴氏涂片法简便、价格低^[11];但是其准确性受到许多因素影响^[12],导致其敏感度低,只有 50%,甚至更低^[13],容易出现大量的假阴性诊断结果。

液基细胞学检查技术(liquid-based cytology test,LCT)的应用,很好地改进了标本取材方法、保存方法、制片技术,进而提高了读片水平,与传统的宫颈刮片巴氏涂片检查相比明显提高了标本的满意度及宫颈异常细胞检出率,大大地提高了敏感度和特异性,减少了假阴性。

目前,受种种因素影响,宫颈癌筛查面临着细胞学检测敏感度较低(50%~70%)、观察者间重复性差、质量控制不足、技术人员缺乏等问题。2012 年 7 月,美国病理学家协会(CAP)和美国阴道镜和宫颈病理学会(ASCCP)指南推荐 CINTec PLUS(p16/Ki-67 细胞学双染检测)改善宫颈癌筛查分流管理。其原理是在同一细胞中同时检测 p16 和 Ki-67 可作为细胞周期失调的标志物,其与高危型 HPV 病毒诱导的致癌性转化相关,能够帮助检出真正的病变细胞,

且不依赖于形态学检查结果。当 p16/Ki-67 检测阳性时,强烈提示高级别病变,为区分潜在高级别病变妇女提供了客观的检测指标。

高敏感度和特异性的 CINtec PLUS 检测可应用无明确意义的非典型鳞状上皮细胞 (ASC-US)的分流(特别是针对年轻女性)、低度鳞状上皮内病变 (LSIL)分流、细胞学与 HPV 联合筛查时、对细胞学阴性但高危型 HPV 阳性者进行分流以及 HPV 作为初筛时,对高危型 HPV 阳性者进行分流检测。CINtec PLUS 技术可有效降低高级别宫颈病变的漏诊率,为临床和患者诊疗提供充分的时间与依据,改善宫颈疾病检测和早期干预。同时,也可以减少和避免不必要的阴道镜检查。

值得注意的是,细胞学检查受到很多因素的影响,即便是经过严格训练的专业人员,仍然会出现漏诊。受卫生经济水平限制,加之发展中国家缺乏专业的细胞学检查体系,在发展中国家以细胞学检查技术作为人群筛查手段难以实现^[10]。

3.2 HPV 检测

成熟的 HR-HPV 检测方法具有敏感度高和阴性预测值高的特点,并且具有客观、可靠、易于重复及短时间内可获得结果等优势,国内外大量研究已经证实,成熟的 HPV DNA 检测方法作为宫颈癌的初筛方法,其敏感度可达 90%以上^[14,15]。

HPV 检测方法主要有实时荧光聚合酶链反应 (PCR)法、基因芯片法、杂交捕获法;其中杂交捕获法是目前国际认可的一种 HPV 检测技术,是最早经美国食品和药品监督管理局 (FDA)、欧洲 CE 和中国食品药品监督管理局 (SFDA)共同认证的领先检测技术,它利用分子生物学技术在分子水平直接检测高危型 HPV 病毒,在临床上使用最多,已经广泛应用到临床中,其缺点是不能进行 HPV 分型,且试剂费用较高。

由于杂交捕获法价格高昂,影响到发展中国家宫颈癌防治的应用。为了缩小发展中国家和发达国家在宫颈癌防治方面的差距,2003 年,中国研究团队在比尔·盖茨基金资助下,与国际团队合作,开展全球多中心宫颈癌防治与快速筛查技术研究,成功研发出简单、快速、准确、安全、并且成本较低的 HPV 检测技术 careHPV,其筛查 CIN II 及以上病变的敏感度及特异性分别达 90.0%与 84.2%^[16]。与临

床常用的第二代杂交捕获实验 (HC2)相似,有望成为资源贫乏地区公共卫生宫颈癌预防计划中可负担的宫颈癌初筛方法^[16]。

HPV 检测作为宫颈癌筛查方法,不是筛查出 HPV 感染的人群,而是明确 HPV 感染中真正发生宫颈高度病变的风险人群。宫颈癌筛查最佳策略应当是最大化筛查的益处,最小化筛查的潜在危害^[17]。美国阴道镜和宫颈病理学会 (ASCCP)、美国临床病理学会 (ASCP)认为良好的筛查策略是既能识别癌前病变,又不会对良性病变或一过性 HPV 感染进行不必要的治疗^[18],HPV 检测技术也在不断改进之中。

研究发现 70%以上的宫颈浸润癌与 HPV16 和 HPV18 感染相关,HPV16 和 HPV18 感染较其他型别感染有更高的患宫颈癌风险。一项大样本研究^[19]结果表明,在年龄 30 岁及以上的妇女中,每 10 名 HPV 16 和/或 18 阳性的女性中就有 1 例为宫颈癌前病变,而她们的巴氏涂片检查结果是正常的,并且感染 HPV16 或 18 的女性,发展为宫颈癌前病变的风险比不携带这类病毒的女性高 35 倍。高危型 HPV 分型检测受到重视,并且得以广泛应用。美国阴道镜及宫颈病理学会 (ASCCP)指南推荐细胞学检查与高危型 HPV 基因检测“联合筛查”应用于 30 岁以上女性宫颈癌筛查,HPV16 或 18 感染的女性,即使细胞学结果正常者也需要接受阴道镜检查,可见 HPV16 和 18 检测对宫颈癌预防的重要性。

近二十年来国内已在应用分型检测技术进行 HPV 分型检测,并且进行了内质控方面工作,以保证筛查质量。2014 年,美国食品药品监督管理局 (FDA) 顾问委员会推荐将 cobas 4800 HPV DNA 检测用于宫颈癌一线初筛。该技术特异性地鉴别高危 HPV16、HPV18 亚型,同时监测其他 12 种高危 HPV 亚型 (HPV31,33,35,39,45,51,52,,56,58,59,66 和 68)。该项技术除了检测 HPV 病毒之外,也检测 β -球蛋白,作为内部质控并确定样本是否含有抑制扩增的因素。

为了提高 HPV 检测特异性,2012 年高危型 HPV E6、E7 mRNA 检测技术也已在临床推广应用^[20]。HPV 检测可以替代细胞学检查单独或联合细胞学检查用于宫颈癌筛查,与单独进行细胞学筛查相比,以同样的筛查频率,结合 HPV 检查可保证更低的患癌风险^[21]。《2012 年美国宫颈癌筛查新指南解读》中

提出,对于30~65岁女性,高危型HPV检测和细胞学联合检测被认为是宫颈癌筛查的最佳方案,其阴性预测值高达99.9%。

4 宫颈癌高危人群的风险预测研究

根据各国成功的经验及疾病防治的规律,宫颈癌防癌筛查需要覆盖足够比例的健康人群,耗费大量的卫生资源,为了进一步提高防癌筛查效果,需筛选高危人群进行重点筛查和管理,宫颈癌高危人群发病风险预测研究受到关注。

针对宫颈癌的风险评估目前主要有两类方法:第一类是建立在单一危险因素与宫颈癌发病率基础上,计算单一的危险因素与宫颈癌发病率的关系,以相对危险度来评价其作用强度^[22~24];第二类是建立在多因素分析的基础上,使用统计学概率理论的方法建立危险因素与患病风险的关系模型,一般多采用多元回归、神经网络等方法。

风险预测模型可以实现对疾病的定量预测,针对个体,根据疾病的发病相关危险因素,并结合计算机语言,编写程序,完成复杂的快速计算,是目前疾病控制较为青睐的手段,也是现代疾病预测的主流方法。这种方法已经广泛应用于心血管疾病、糖尿病及肿瘤等慢性病发病风险的预测^[25]。宫颈癌在这方面的研究多为风险判别模型^[26],尚无针对个体未来的发病风险的研究。

综上所述,由于HPV预防性疫苗的研制成功和应用,使宫颈癌病因学预防成为可能;宫颈癌及癌前病变筛查技术的不断进步,宫颈癌防治效果不断提高。居于宫颈癌防治卫生经济学层面的考虑,筛选宫颈癌高危人群进行重点筛查与管理,进行宫颈癌发病风险预测研究是一个值得关注的方向。

参考文献:

- [1] Yang BH, Bray FI, Parkin DM, et al. Cervical cancer as a priority for prevention in different world regions: an evaluation using years of life lost [J]. *Int J Cancer*, 2004, 109(3): 418-424.
- [2] Qiao YL, Zhang LQ. The mechanism of human papillomavirus caused cervical cancer and the discovery of human immunodeficiency virus-reviewed of the 2008 Nobel

Prize in physiology/medicine[A]. *Chinese Science Academy, Scientific Development Report of 2009* [M]. Beijing: Chinese Science Academy, 2009. 112-119. [乔友林, 张林琦. 人乳头瘤病毒引起宫颈癌机理和人免疫缺陷病毒的发现-2008年诺贝尔生理学/医学奖评述[A]. 中国科学院 2009 科学发展报告 [M]. 北京: 中国科学院, 2009. 112-119.]

- [3] Schiller JT, Castellsague X, Villa LL, et al. An update of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like particle vaccine clinical trial results [J]. *Vaccine*, 2008, 26(suppl 10): K53-61.
- [4] Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, et al. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(8): 711-723.
- [5] Kirby T. FDA approves new upgraded Gardasil 9 [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(2): e56.
- [6] Agorastos T, Chatzigeorgiou K, Brotherton JM, et al. Safety of human papillomavirus(HPV) vaccines: a review of the international experience so far [J]. *Vaccine*, 2009, 27(52): 7270-7281.
- [7] Allen JD, Coronado GD, Williams RS, et al. A systematic review of measures used in studies of human papillomavirus (HPV) vaccine acceptability[J]. *Vaccine*, 2010, 28(24): 4027-4037.
- [8] Wigle J, Coast E, Watson-Jones D. Human papillomavirus (HPV) vaccine implementation in low and middle-income countries(LMICs): health system experiences and prospects [J]. *Vaccine*, 2013, 31(37): 3811-3817.
- [9] Xiang Z, Yin YP. Advances in the application and research of prophylactic humanpapillomavieus vaccine [J]. *International Journal of Epidemiology and Infectious Disease*, 2010, 37(4): 273-275. [向志, 尹跃平. 预防性四联人乳头瘤病毒疫苗的研究及应用进展[J]. 国际流行病学传染病学杂志, 2010, 37(4): 273-275.]
- [10] Qiao YL, Li J. New progress of cervical screening[J]. *Journal of Medical Research*, 2009, 38(11): 3-4, 110. [乔友林, 李静. 宫颈癌筛查方法新进展 [J]. 医学研究杂志, 2009, 38(11): 3-4, 110.]
- [11] He LM, Yang YQ, Tan CJ, et al. Pap smear technology in the cervical screening of rural women among poor mountainous areas[J]. *Maternal & Child Health Care of China*, 2010, 25(26): 3698-3699. [何龙明, 杨玉琴, 谭彩菊, 等. 巴氏涂片技术在贫困山区农村妇女宫颈癌筛查中的意义 [J]. 中国妇幼保健, 2010, 25(26): 3698-3699.]
- [12] Camp EA, Prehn AW, Shen J, et al. Factors associated with a lack of pap smear utilization in women exposed in

- utero to diethylstilbestrol[J]. J Womens Health (Larchmt), 2015, 24(4):308-315.
- [13] Khodakarami N, Farzaneh F, Aslani F, et al. Comparison of Pap smear, visual inspection with acetic acid, and digital cervicography as cervical screening strategies[J]. Arch Gynecol Obstet, 2011, 284(5):1247-1252.
- [14] Ronco G, Dillner J, Elfstrom KM, et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials[J]. Lancet, 2014, 383(9916):524-532.
- [15] Ogilvie GS, Krajden M, van Niekerk DJ, et al. Primary cervical cancer screening with HPV testing compared with liquid-based cytology: results of round 1 of a randomised controlled trial—the HPV FOCAL Study[J]. Br J Cancer, 2012, 107(12):1917-1924.
- [16] Qiao YL, Sellors JW, Eder PS, et al. A new HPV-DNA test for cervical-cancer screening in developing regions: a cross-sectional study of clinical accuracy in rural China [J]. Lancet Oncol, 2008, 9(10):929-936.
- [17] Lang JH. Accurate screening, risk strategy. Prevention and control of HPV and cervical cancer[J]. Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology, 2014, 49(10):746-748. [郎景和. 精确筛查风险分层 HPV 与宫颈癌防治[J]. 中华妇产科杂志, 2014, 49(10):746-748.]
- [18] Saslow D, Solomon D, Lawson HW, et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer[J]. J Low Genit Tract Dis, 2012, 16(3):175-204.
- [19] Stoler MH, Wright TC Jr, Sharma A, et al. High-risk human papillomavirus testing in women with ASC-US cytology: results from the ATHENA HPV study [J]. Am J Clin Pathol, 2011, 135(3):468-475.
- [20] Wis-Draper T, Wells S. Papillomavirus E6 and E7 proteins and their cellular targets[J]. Front Biosci, 2008, 13(1):1003-1017.
- [21] Huh WK, Ault KA, Chelmow D, et al. Use of primary high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening: interim clinical guidance [J]. Gynecol Oncol, 2015, 136(2):178-182.
- [22] Huang W, Zhu J. Smoking and cervical cancer[J]. Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology, 2012, 47 (5):391-393. [黄雯, 朱瑾. 吸烟与宫颈癌[J]. 中华妇产科杂志, 2012, 47(5):391-393.]
- [23] Liu JH, Guan MF, Qian DY, et al. Study on cervical intraepithelial neoplasia in relation to human papillomavirus and co-factors: a case-control study in China and Australia [J]. Chinese Journal of Epidemiology, 2007, 28 (10):958-963. [刘继红, 关明飞, 钱德英, 等. 中国和澳大利亚妇女宫颈上皮内瘤变人乳头瘤病毒感染和相关危险因素的病例对照研究 [J]. 中华流行病学杂志, 2007, 28(10):958-963.]
- [24] Zhang HY, Zhan JQ, Cao YG, et al. Meta-analysis on the relationship between behavioral risk factors and cervical cancer [J]. Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment, 2011, 18(3):165-169. [张宏彦, 占瑾琼, 曹玉广, 等. 中国妇女行为危险因素与宫颈癌发病关系的Meta分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2011, 18(3):165-169.]
- [25] Wang CJ, Li YQ, Yu EM, et al. Application of artificial neural network in individual essential hypertension prediction [J]. Chinese Journal of Health Statistics, 2010, 27 (6):591-593. [王重建, 李玉倩, 于二曼, 等. 人工神经网络在个体患原发性高血压预测中的应用[J]. 中国卫生统计, 2010, 27(6):591-593.]
- [26] Hu B, Tao N, Zeng F, et al. A risk evaluation model of cervical cancer based on etiology and human leukocyte antigen allele susceptibility [J]. International Journal of Infectious Diseases, 2014, 28(11):8-12.