

预防性人类乳头瘤病毒疫苗开启了 宫颈癌的全面防控时代

赵方辉 张莉

国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院
流行病学研究室, 北京 100021

通信作者: 赵方辉, Email: zhaofangh@cicams.ac.cn, 电话: 010-87788900

【摘要】 宫颈癌病因明确, 且存在多种筛查方案适合不同资源地区使用, 尤其是预防性人类乳头瘤病毒(HPV)疫苗的成功研发, 开启了宫颈癌的全面防控时代, 是人类肿瘤防控史上的里程碑。但目前宫颈癌仍是全球, 特别是发展中国家的重大公共健康问题, 其防控瓶颈主要在于提高宫颈癌筛查和 HPV 疫苗的覆盖率。尤其在我国, 人口众多, 各地区经济发展不平衡, 且 HPV 疫苗晚于世界十年之久, 如何使更多妇女参与宫颈癌筛查、接种 HPV 疫苗, 最终消除宫颈癌, 任重而道远。

【关键词】 疫苗; 宫颈肿瘤; 人类乳头瘤病毒; 筛查;

基金项目: 中国医学科学院医学与健康科技创新工程重大协同创新项目(2016-I2M-1-019)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2019.01.003

Prophylactic human papilloma virus vaccines launch the era of comprehensive cervical cancer control

Zhao Fanghui, Zhang Li

Cancer Epidemiology Department, National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China

Corresponding author: Zhao Fanghui, Email: zhaofangh@cicams.ac.cn, Tel: 0086-10-87788900

【Abstract】 The etiology of cervical cancer has been fully demonstrated. Different screening strategies are available for different areas with various level of development. The prophylactic human papilloma virus (HPV) vaccine has launched the era of comprehensive cervical cancer control, which is the milestone in the history of human fighting against cancer. However, cervical cancer is still a major public health issue in the world, especially in developing countries. The main challenge lies in the improvement for the coverage of cervical cancer screening and HPV vaccination. Especially for China with large population, various level of the economic development, and the HPV vaccine later than the world for ten years, how to improve the coverage of cervical cancer screening and HPV vaccination? There is a long way to go for the elimination of cervical cancer.

【Key words】 Vaccines; Uterine cervical neoplasms; Human papillomavirus; Screening

Fund program: Chinese Academy of Medical Science Initiative for Innovative Medicine (2016-I2M-1-019)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2019.01.003

2012 年世界范围内宫颈癌死亡病例 26.6 万, 新发病例 52.8 万, 其中约 85% 的宫颈癌发生在发展中国家^[1]。宫颈癌疾病负担在国家和地区间的分布差异, 与当地卫生资源、医疗水平以及卫生政策密切相关。在过去的 20~30 年间, 发达国家宫颈癌疾病负担显著下降, 主要得益于以人群为基础的组织性宫颈癌筛查, 以及预防性人类乳头瘤病毒(human papilloma virus, HPV)疫苗的引入^[2-3]。官

颈癌明确的病因和疾病自然史、系统的筛查方案及有效的预防性疫苗, 使人类从控制到消除宫颈癌成为现实。

一、宫颈癌病因、筛查和 HPV 疫苗的研究进展

HPV 感染与宫颈癌的关系最早可以追溯到 19 世纪 80 年代^[4], 德国科学家楚尔豪森揭示了 HPV 与宫颈癌的病因学关系, 于 2008 年被授予诺贝尔生理学或医学奖。病因学关系的确立不仅是

科学史上的一大进步,更为预防性 HPV 疫苗的研发以及 HPV DNA 检测用于宫颈癌初筛奠定了坚实的理论基础。HPV 感染主要通过性行为传播,80%~90% 的妇女在性生活开始后会发生至少 1 次的 HPV 感染,但绝大多数为无症状的一过性感染,可在 2 年内被机体清除^[5],影响 HPV 感染的主要因素以及 HPV 致癌的生物学机制目前仍在探索之中。

宫颈癌筛查经历了以细胞学为主到以 HPV DNA 检测为主导的改变,实现了从细胞形态学向分子生物学的变革。细胞学依赖当地医疗资源以及细胞学家的阅片水平,难以在发展中国家建立有效、成熟的细胞学筛查系统。HPV 初筛的灵敏度较高、可重复性较好,已经积累了充分的证据支持用于人群筛查。然而很多妇女虽然 HPV 阳性,但并不会发展为有临床意义的宫颈癌前病变,这造成 HPV 检测技术的筛查特异度和阳性预测值较低,因此,急需探索有效的分流方法,减少筛查阳性妇女不必要的精神负担,更合理的分配卫生资源。HPV 分型、E6 癌蛋白、宿主基因甲基化等是目前 HPV 阳性分流领域研究的热点。

预防性 HPV 疫苗是第一个经临床试验证实可以预防癌症的疫苗,具有划时代的里程碑意义。目前世界范围内,有 3 种预防性 HPV 疫苗成功上市,分别是针对 HPV6/11/16/18 的四价疫苗,针对 HPV16/18 的二价疫苗以及针对 HPV6/11/16/18/31/33/45/52/58 的九价疫苗。目前二价疫苗和四价疫苗已经在全球 130 多个国家批准上市,九价疫苗主要在北美和欧盟地区上市。截止到 2018 年 1 月,将 HPV 疫苗纳入到国家免疫接种规划中的国家上升至 79 个。在预防性 HPV 疫苗在国外上市已十余年之际,大量真实世界应用的数据再次充分证实了疫苗的有效性和安全性。澳大利亚在 2007 年对 12~13 岁女孩提供四价 HPV 疫苗,为 14~26 岁女性实行补接种,是世界上第一个推行免费 HPV 疫苗接种的国家。最新发表的一项研究显示,2015 年,18~24 岁女性 3 剂 HPV 疫苗接种率高达 53.3%,在 18~24 岁女性在引入疫苗之前(2005—2007 年) HPV16/18/6/11 的感染率为 22.7%,在引入疫苗后(2010—2012 年)下降至 7.3%,至 2015 年进一步下降到 1.5%。相应的在 25~35 岁女性中,则由 11.8% 下降至 1.1%^[6]。HPV 疫苗大幅度降低了人群 HPV 感染率,使澳大利亚有可能成为第一个消除宫颈癌的国家。

二、我国宫颈癌防治现状和进展

在过去的 20 多年中,我国学者开展了一系列的病因学和宫颈癌筛查研究,揭示了我国女性人群 HPV 感染和各级宫颈病变的分布状况以及疾病自然史,用大规模人群数据证明了以 HPV DNA 检测作为我国进行宫颈癌初筛的有效性和可行性,为制定适合我国的宫颈癌筛查方案提供科学证据^[7-8]。自 2005 年以来我国政府开始高度重视宫颈癌防控工作,以中央财政转移支付的形式在各省开展试点项目,2009 年实施大规模组织性的两癌(宫颈癌和乳腺癌)筛查项目,截至 2017 年,两癌筛查项目已经扩大到我国 2 200 多个县的 9 000 多万名妇女。除了农村地区,城市地区也陆续开展了两癌筛查项目。2006 年 HPV 疫苗在美国获批上市,葛兰素史克的二价疫苗和默沙东的四价疫苗先后于 2008、2009 年在我国开展临床试验,在中国人群中也显示了良好的有效性和安全性,分别于 2016 年 7 月、2017 年 5 月在我国批准上市。近期,九价疫苗在我国有条件批准上市。2012 年,我国首个拥有自主知识产权的国产疫苗临床试验启动,之后,多家国产以疫苗开始申请临床试验,预计不久的将来国产疫苗会在我国上市。

《中华预防医学杂志》2018 年第 5 期刊出了一组有关于 HPV 的重点号文章,其围绕 HPV 和宫颈癌防控开展了多方面的研究:卫飞雪等^[9]从前瞻性的角度阐释了男性人群 HPV 感染的自然史,为控制人群 HPV 感染提供证据。沈洁等^[10]和王月云等^[11]基于北京市和深圳市政府启动的女性宫颈癌筛查项目,探讨 HPV 感染现况以及 HPV 型别分布,均发现 HPV16/18/52/51/58 是我国妇女常见的感染型别,为今后完善城市 HPV 阳性分流策略以及识别宫颈癌重点防治人群提供科学支撑。赵雪莲等^[12]基于多个地区以人群为基础的筛查研究探讨适宜我国的宫颈癌筛查方案,重点讨论了 HPV 与细胞学联合筛查与 HPV 单独筛查的效果以及成本效益,提示在我国细胞学专业人才缺乏的背景下,与单独采用 HPV 检测作初筛相比,细胞学和 HPV 联合筛查投入成本多,但效果并未显著提高,成本效益不佳,在制定宫颈癌筛查策略应综合考虑多方面因素。在宫颈癌筛查中,阴道镜检查也是非常重要的环节,直接影响宫颈病变的检出。在目前我国阴道镜专业人员数量和质量均需提高的阶段,需要探索改进阴道镜检查效能的技术和方法,尤其是不依赖于主观判断的分子标志物等。徐小倩等^[13]发

现在轻度异常妇女[即非典型鳞状细胞(atypical squamous cells of undetermined significance, ASC-US)且 HPV 阳性]中,高 HPV 病毒载量组宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasia grade, CIN)3 级及以上(CIN3+)病变检出率较高,可以考虑在阴道镜正常时采集随机活检以明确病理诊断,进而减少漏诊。

三、挑战与机遇

目前宫颈癌筛查与 HPV 疫苗接种面临的主要挑战均是提高覆盖率,这一挑战在发展中国家尤为严峻。筛查技术本身以及认知是限制宫颈癌筛查和疫苗接种覆盖率的主要原因。因此,通过健康教育及健康促进的预防策略,提高人群对宫颈癌筛查、HPV 疫苗的认知水平具有重要的现实意义。宫颈癌筛查方面:多数 HPV 筛查技术的价格昂贵、操作复杂限制了其推广应用。随着我国科技的发展,简单、快速的 HPV 检测技术如雨后春笋般涌现,目前多数技术处于临床试验前期或临床试验阶段,相信不久的将来将会在我国批准上市。HPV 疫苗方面,价格也是影响接种意愿的主要因素。目前在我国上市的 HPV 疫苗价格超过了大部分妇女愿意支付的范围。通过多个产品的市场良性竞争或者研发具有我国自主知识产权的国产疫苗将有可能降低疫苗的价格。我国首个具有自主知识产权的国产疫苗的 III 期临床试验目前已接近尾声,相信不久的将来会为我国广大妇女带来福音,也会造福更多发展中国家的妇女。

宫颈癌是唯一一个病因明确,现在已经具备多种筛查技术和 HPV 疫苗作为有效的二级预防和一级预防措施,是最有可能被人类消除的恶性肿瘤。近日,国际乳头瘤病毒学会(International human papilloma virus society, IPVS)联合全球宫颈癌专家发表声明:综合高接种率的 HPV 疫苗和高覆盖率的宫颈癌筛查,人类可以彻底消除宫颈癌。该声明旨在呼吁全球,尤其是发展中国家利用科学与技术、制定相关政策向消除宫颈癌而努力^[14]。HPV 疫苗在中国的获批终于使我国迎来宫颈癌综合防控的时代,提高各界人士和民众对筛查和疫苗的认知、加大政府支持力度,探讨适合我国国情的筛查与 HPV 疫苗相结合的综合防治模式,提高 HPV 疫苗接种和筛查覆盖率,控制并消除宫颈癌指日可待。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Schild SE, Vokes EE. Pathways to improving combined modality therapy for stage III nonsmall-cell lung cancer[J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(4): 590-599. DOI: 10.1093/annonc/mdv621.
- [2] Simonella L, Canfell K. The impact of a two-versus three-yearly cervical screening interval recommendation on cervical cancer incidence and mortality: an analysis of trends in Australia, New Zealand, and England[J]. *Cancer Causes Control*, 2013, 24(9): 1727-1736. DOI: 10.1007/s10552-013-0250-9.
- [3] Tsu VD, Ginsburg O. The investment case for cervical cancer elimination[J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2017, 138 Suppl 1: 69-73. DOI: 10.1002/ijgo.12193.
- [4] Dürst M, Gissmann L, Ikenberg H, et al. A papillomavirus DNA from a cervical carcinoma and its prevalence in cancer biopsy samples from different geographic regions[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1983, 80(12): 3812-3815.
- [5] Bosch FX, Burchell AN, Schiffman M, et al. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections and type-specific implications in cervical neoplasia[J]. *Vaccine*, 2008, 26 Suppl 10: K1-16. DOI: 10.1016/j.vaccine.2008.05.064.
- [6] Machalek DA, Garland SM, JML B, et al. Very Low Prevalence of Vaccine Human Papillomavirus Types Among 18- to 35-Year Old Australian Women 9 Years Following Implementation of Vaccination[J]. *J Infect Dis*, 2018, 217(10): 1590-1600. DOI: 10.1093/infdis/jiy075.
- [7] Zhao FH, Lewkowitz AK, Hu SY, et al. Prevalence of human papillomavirus and cervical intraepithelial neoplasia in China: a pooled analysis of 17 population-based studies[J]. *Int J Cancer*, 2012, 131(12): 2929-2938. DOI: 10.1002/ijc.27571.
- [8] Zhao FH, Lin MJ, Chen F, et al. Performance of high-risk human papillomavirus DNA testing as a primary screen for cervical cancer: a pooled analysis of individual patient data from 17 population-based studies from China[J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(12): 1160-1171. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70256-4.
- [9] 卫飞雪, 郭蒙, 马心静, 等. 男性包皮环切对外生殖器 HPV 感染自然史影响的前瞻性研究[J]. *中华预防医学杂志*, 2018, 52(5): 486-492. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2018.05.007.
- [10] 沈洁, 高丽丽, 张月, 等. 北京市宫颈癌筛查妇女中高危型 HPV 感染状况及在宫颈癌前病变中的分布[J]. *中华预防医学杂志*, 2018, 52(5): 493-497. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2018.05.008.
- [11] 王月云, 林威, 吴波, 等. 2014—2016 年深圳市子宫颈癌筛查中 HPV 阳性者 HPV 高危亚型分布及相关因素[J]. *中华预防医学杂志*, 2018, 52(5): 480-484. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2018.05.006.
- [12] 赵雪莲, 热米拉·热扎克, 胡尚英, 等. 高危型 HPV DNA 单独检测及与薄层液基细胞学联合筛查对宫颈癌及宫颈高度病变的筛查效果比较[J]. *中华预防医学杂志*, 2018, 52(5): 469-474. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2018.05.004.
- [13] 徐小倩, 张莉, 胡尚英, 等. HPV 载量在阴道镜下随机活检中的作用分析[J]. *中华预防医学杂志*, 2018, 52(5): 475-479. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2018.05.005.
- [14] Garland SM, Giuliano A, Brotherton J, et al. IPVS statement moving towards elimination of cervical cancer as a public health problem[J]. *Papillomavirus Res*, 2018, 5: 87-88.

(收稿日期: 2018-03-22)

(本文编辑: 梁明修)