

宫颈癌早期预防及疫苗应用的研究进展

刘景慧, 杨 姣, 蒿艳蓉

基金项目: 南宁市青秀区科学研究与技术开发计划项目(编号:2013S03)

作者单位: 530021 南宁, 广西壮族自治区人民医院体检中心(刘景慧), 临床肿瘤中心(杨 姣, 蒿艳蓉)

作者简介: 刘景慧(1964-), 女, 大学本科, 医学学士, 副主任医师, 研究方向: 慢性病的预防、治疗和随访。E-mail: ljhui0900@126.com

通讯作者: 蒿艳蓉(1967-), 女, 医学博士, 主任医师, 研究方向: 恶性肿瘤基础及临床研究。E-mail: 282174944@qq.com



蒿艳蓉, 主任医师, 医学博士, 硕士研究生导师, 广西壮族自治区人民医院教学部部长、临床肿瘤中心化疗一区副主任。任中国生物医学工程学会肿瘤靶向治疗委员会委员、广西医学会肿瘤生物靶向治疗学分会副主委兼秘书、广西抗癌协会肿瘤药物临床研究专业委员会副主任委员、第一届广西抗癌协会肿瘤心理学专业委员会副主任委员、广西医师协会第一届医学模拟教育分会副主任委员、广西抗癌协会肿瘤转移专业委员会第二届青年委员会副主委、第一届广西抗癌协会肿瘤免疫治疗专业委员会常务委员、广西医师协会第一届肿瘤多学科综合治疗专业委员会常务委员。主持国家自然科学基金、广西科技厅重大项目、广西卫健委重点课题及南宁市青秀区科研课题等多项项目, 获广西医药卫生适宜技术推广奖二等奖2项, 广西壮族自治区人民医院“新技术新项目二等奖”4项。发表专业学术论文30余篇。

[摘要] 在全球范围内, 宫颈癌的发病率位于乳腺癌、结直肠癌和肺癌之后, 排名第四, 是女性最常见的恶性肿瘤之一。2015年我国宫颈癌新发病例9.89万例, 死亡3.05万例。由于筛查项目的普及, 从20世纪70年代至90年代宫颈癌的发病率及死亡率下降了约69%。但是, 由于我国宫颈癌筛查的覆盖率不足, 2010年全国城市平均宫颈癌筛查率仅29.1%, 东部经济发达地区约31.3%, 农村地区约16.9%。因此, 我国宫颈癌的预防仍是亟待解决的问题。该文针对宫颈癌的一级预防、二级预防进行综述, 希望更多的女性能够通过定期筛查、积极接种疫苗, 进一步降低宫颈癌的发病率。

[关键词] 宫颈癌; 人类乳头瘤病毒; 疫苗; 筛查

[中图分类号] R 737.33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2019)04-0377-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2019.04.06

Advances in early prevention and vaccine application of cervical cancer LIU Jing-hui, YANG Jiao, HAO Yan-rong. Health Examination Center, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China

[Abstract] Worldwide, cervical cancer is one of the most common cancers among females and the incidence of cervical cancer follows that of breast, colorectal, and lung cancers in 4th position. In 2015, it was estimated that there were approximately 98 900 new cases of cervical cancer with 30 500 deaths annually. Because of the prevalence of screening programs, the incidence and mortality of cervical cancer fell by about 69% from the 1970s to the 1990s. However, the main problem facing cervical cancer screening in China is insufficient coverage. In 2010, the average cervical cancer screening rate in urban areas was only 29.1%, and that in economically developed areas in the east was about 31.3%, and that in rural areas was about 16.9%. The prevention of cervical cancer in China is still an urgent problem to be solved. This paper gives a brief overview about the primary and secondary preventions of cervical cancer. We hope that through vaccination and regular screening women get protected from cervical cancer around the world.

[Key words] Cervical cancer; Human papilloma virus; Vaccine; Screening

在全球范围内, 宫颈癌仍然是女性最常见的恶性肿瘤之一, 位列于乳腺癌、结直肠癌和肺癌之后,

排名第四。在中低收入国家, 宫颈癌更为常见, 在女性癌症发病率中排名第二, 在死亡率中排名第三。

据统计,2012 年全球宫颈癌新发病例约 52.76 万例,其中死亡 26.57 万例,而 85% 的病例发生在中低收入国家^[1]。2015 年我国宫颈癌新发病例 9.89 万例,死亡病例 3.05 万例^[2]。人乳头瘤病毒(human papilloma virus, HPV)是宫颈癌最主要的致病因素,同时很多外在因素也对宫颈癌的发生发展产生着潜移默化的影响,如免疫状况(免疫力低下、感染艾滋病毒或接受免疫抑制治疗)、其他性传播感染(单纯性疱疹、衣原体和淋球菌感染)、吸烟、胎次和首次怀孕时的年龄等^[3],甚至包括精神上的创伤,都有可能促进宫颈癌的发生发展^[4]。目前大量的研究发现,炎症因子、单核苷酸的多态性、EB 病毒等也都能在宫颈癌的发生中起着一定的作用^[5,6]。近年来,我国宫颈癌发病率呈上升趋势,但由于我国宫颈癌筛查覆盖率的不足,宫颈癌的预防仍是亟待解决的问题。本文针对宫颈癌的一级预防、二级预防进行综述,希望更多的女性能够通过定期筛查、积极接种疫苗,进一步降低宫颈癌的发病率。

1 宫颈癌的一级预防

1.1 健康教育 通过对青少年女性和适龄妇女、与宫颈癌防控相关的专业技术人员、社区领导和社区人员、政策制定者、卫生管理人员、非政府组织、社会团体和媒体人等广泛地传播宫颈癌防治的基本知识,使大众可以正确认识到 HPV 疫苗接种、宫颈癌定期筛查的重要性,了解及时治疗癌前病变的必要性。

1.2 预防性 HPV 疫苗

1.2.1 HPV 的危害 目前国际上公认的高危型 HPV 有 15 种,下生殖道长期持续的感染 HPV 是引起宫颈癌的重要因素,在每年约 53 万例新发宫颈癌患者中,感染 HPV16 和 HPV18 占 71%,而感染 HPV31、HPV33、HPV45、HPV52 和 HPV58 占宫颈癌患者的 19%^[7,8]。子宫颈持续感染 HPV 可能会进展为鳞状上皮内病变,病理组织学上分为宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN)和癌。事实上,超过 80% 的女性一生至少会感染一种高危 HPV,全球健康女性中感染 HPV 的平均患病率约为 11.7%,其中撒哈拉沙漠以南的非洲地区最高,约为 24%,全球各国的患病率在 2%~42% 之间^[9]。宫颈癌在各国的死亡率可相差 18 倍,其在发达国家的死亡率约为 2/10 万,而在发展中国家的死亡率达 28/10 万^[10]。

1.2.2 宫颈癌疫苗的种类及用法 HPV 基因工程疫苗的研制已经成为医学的研究热点。从动物实验中推测,HPV 疫苗的保护机制可能是通过调节病毒外壳蛋白 L1 的多克隆中和抗体实现的。接种疫苗

后的血清学应答比自然感染后的应答强 1~4 倍。疫苗靶向激活淋巴细胞的数量水平比黏膜感染后激活的要更高一些,存活的浆细胞会不断产生免疫球蛋白 G(IgG)抗体以保证 HPV 特异性抗体能够持续存在^[8]。疫苗诱导的抗体通过女性生殖道中活跃的 IgG 渗出到达感染部位。同时免疫也会激发记忆 B 细胞,起到长期的保护作用^[11]。首次疫苗剂量诱导的记忆 B 细胞至少需要 4~6 个月才能成熟并分化为具有高亲和力的 B 细胞。因此,为了有效地激活记忆 B 细胞,并触发它们分化为浆细胞,疫苗接种计划都应该包括从最初剂量到最后剂量之间至少要有 4 个月的间隔。目前许多国家有三种预防性 HPV 疫苗,可用于预防高危 HPV 类型导致的宫颈癌。它们分别是以 HPV16 和 HPV18 为靶点的二价疫苗,以 HPV6、HPV11、HPV16 和 HPV18 为靶点的四价疫苗,和以 HPV6、HPV11、HPV16 和 HPV18、HPV31、HPV33、HPV45、HPV52 和 HPV58 为靶点的九价疫苗。这些疫苗都是由病毒样颗粒组成的重组疫苗,由于不含病毒 DNA,因此不具有传染性。四价疫苗于 2006 年首次获得许可,二价疫苗于 2007 年获得许可,九价疫苗于 2014 年获得许可^[12]。(1)二价 HPV 疫苗:对于 9~14 岁的男孩和女孩,建议按照 2 次给药计划(0.5 ml 于 0 月和 5~13 个月时)接种疫苗;如果年龄 ≥ 15 岁,建议按照 3 次给药计划(0.5 ml 于 0、1、6 个月时)接种疫苗,第二次给药可在第一次给药后的 1~2.5 个月,第三次给药可在第一次给药后的 5~12 个月。对于其他年龄段的人群在第一次接种后的 5 个月之内必须接种第二次疫苗,同时还应接种第三次疫苗^[13]。(2)四价 HPV 疫苗:对于 9~13 岁的男孩和女孩,建议可使用 2 次给药计划(0.5 ml 于 0 月和 6 月时)接种疫苗,若第二次注射疫苗的时间早于第一次注射后 6 个月,则应注射第三次。或者也可以使用 3 次给药计划(0.5 ml 于 0、2、6 个月时)接种疫苗,第二次给药应在第一次给药后至少 1 个月,第三次给药应在第 2 次给药后至少 3 个月。对于 14 岁及以上的男孩和女孩,应严格按照 3 次给药计划(0.5 ml 于 0、2、6 个月时)接种疫苗^[14]。(3)九价 HPV 疫苗:对于 9~14 岁的男孩和女孩,建议按照 2 次给药计划(0.5 ml 于 0 月和 5~13 个月时)接种疫苗,若第二次注射疫苗的时间早于第一次注射后 5 个月,则应注射第三次;也可以使用 3 次给药计划(0.5 ml 于 0、2、6 个月时)接种疫苗,第二次给药应在第一次给药后至少 1 个月,第三次给药应在第 2 次给药后至少 3 个月。对于 15 岁

及以上的人群,应按照3次给药计划(0.5 ml于0、2、6个月时)接种疫苗^[15]。

1.2.3 宫颈癌疫苗的安全性 接种疫苗最常见的不良反应为接种部位的疼痛、红斑、肿胀,主要表现为接种当时的疼痛,接种数小时后或者数天后的疼痛并不常见^[16]。在四价疫苗与安慰剂对照的临床试验中,疼痛发生的频率约为84%,高于安慰剂组(49%)和铝安慰剂组(75%)^[16]。在一项纳入了1 000多例18~45岁妇女的临床试验中发现,二价疫苗比四价疫苗更容易引发疼痛(92.9% vs 71.6%)、红斑(44.3% vs 25.6%)和肿胀(36.5% vs 21.8%)等局部反应,约6%的疫苗接种者出现了严重疼痛,包括自发性疼痛或妨碍正常活动的疼痛^[17]。当九价疫苗接种者和四价疫苗接种者相比时,九价疫苗引起的局部疼痛、红斑、肿胀等不良反应率略高于四价疫苗(90.7% vs 84.9%)^[18]。目前世界卫生组织疫苗安全全球咨询委员会(GACVS)定期审查有关HPV疫苗安全性的证据表明,使用HPV疫苗没有任何安全隐患,世界卫生组织(WHO)审查得出的结论也认为HPV疫苗没有安全问题^[19]。

2 宫颈癌的二级预防

2.1 我国宫颈癌筛查现状 由于筛查项目的普及,宫颈癌的发病率及死亡率已大幅度下降,从20世纪70年代至90年代下降了约69%。对宫颈癌定期的筛查以及采取有效的预防措施可预防宫颈癌的发生。早期筛查在宫颈癌预防中占有无可替代的地位,多项宫颈癌普查计划已被证实在不同的社会环境下都是有效的^[20]。我国宫颈癌筛查面临的主要问题是覆盖率不足,2010年,全国城市平均宫颈癌筛查率仅29.1%,东部经济发达地区约31.3%,农村地区约16.9%^[21],宫颈癌的筛查工作任重道远。目前我国初筛方法有3种:(1)以高危型HPV检测(分型或不分型)作为初筛;(2)以细胞学(传统巴氏或液基细胞学)作为初筛;(3)以HPV联合细胞学作为初筛。醋酸白和碘试验的肉眼筛查(VIA/VILI)方法已很少采用^[22]。检测HPV大多数使用原位杂交、聚合酶链反应和混合捕获技术进行检测。HPV检测已被用于初筛、与细胞学共检和细胞学阳性者(反射性hrHPV)的随访检测^[23]。单纯进行细胞学筛查、单纯进行HPV检测或者两者结合使用,有各自的优点和不足,30~65岁的女性可根据自身条件选择一个更合适的方案。来自随机对照试验和动物实验的证据表明,单纯细胞学筛查对检测CIN 2和CIN 3的敏感性略低于单纯HPV检测筛

查^[24,25]。不提前筛查而直接进行阴道镜检查会带来一些不必要的损伤^[26]。

2.2 不同年龄阶段人群的宫颈癌筛查 对于不同年龄阶段的人群,筛查的要求也是不一样的。宫颈癌在<21岁的女性中,疾病进展缓慢,且感染消除的可能性很高,发病十分罕见,所以对于<21岁女性进行筛查,无论性史如何,均弊大于利。另外,对于<21岁的女性,CIN 2或CIN 3的治疗可能会增加不良妊娠结局的风险^[27]。对于>65岁的女性,来自美国癌症协会、美国阴道镜和子宫颈病理学协会以及美国临床病理学协会的联合指南(ACS/ASCCP/ASCP)建议可以停止筛查,但停止筛查的前提是此前连续10年内有3次细胞学阴性或连续2次细胞学和HPV共检阴性,最近一次检查需为5年内^[28]。同时,指南建议对于自发消退或癌前病变得适当治疗后的患者,常规筛查应至少持续20年,即使筛查的年龄超过65岁也应该继续定期筛查。对于>65岁且停止筛查后的女性,即使她们有新的性伴侣也不应该恢复筛查。对年龄在21~65岁的女性进行筛查可大大降低宫颈癌的发病率及死亡率,对21~29岁的女性每3年进行一次细胞学检查获得的收益远大于其弊端。对30~65岁的女性,每3年进行一次细胞学检查,每5年单独进行一次HPV检测,或每5年同时进行细胞学和HPV的联合检测,其获得的收益也将远大于弊端^[29]。经宫颈癌筛查结果阳性或异常者,需接受阴道镜检查或组织病理学诊断以确定是否存在宫颈癌前病变或宫颈浸润癌。

3 宫颈癌的三级预防

目前对于宫颈癌的三级预防主要措施是根据不同临床分期采取不同的治疗方法,包括手术、放疗、化疗、靶向、姑息疗法以及多种不同治疗方法的联合使用。主要参考我国恶性肿瘤诊疗规范、恶性肿瘤临床指南以及国际上权威的临床指南,结合患者的治疗意愿,选取最合适的治疗方法。

4 结语

目前,HPV疫苗在全球范围内已得到较为广泛的应用,但是如何进一步提高疫苗的安全性和免疫原性仍是值得探索的问题。我国仍存在宫颈癌筛查覆盖率不高、诊疗不规范以及随访率较低等问题,宫颈癌的防治工作任重道远。如今,女性已越来越多地参与社会活动,保护女性免受疾病的困扰尤为重要。接种合适的宫颈癌疫苗,不失为一种有效的一级预防手段,同时定期筛查也将有利于病变的及早发现,以便更好地治疗。我们相信坚持定期筛查、

积极接种疫苗以及医疗技术的进步会使全球女性受到宫颈癌的威胁逐步减少。

参考文献

1 Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide; IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France; International Agency for Research on Cancer, 2013. <http://globocan.iarc.fr> (6 October 2014, date last accessed).

2 Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2):115-132.

3 Denny LA, Franceschi S, de Sanjosé S, et al. Human papillomavirus, human immunodeficiency virus and immunosuppression[J]. *Vaccine*, 2012, 30 (Suppl 5):F168-F174.

4 徐又先,袁林,陈静,等. 年轻宫颈癌病因多因素分析-微量元素、营养因素与其他因素的作用[J]. *实用医学杂志*, 2013, 29(16):2683-2685.

5 Berti FCB, Pereira APL, Cebinelli GCM, et al. The role of interleukin 10 in human papilloma virus infection and progression to cervical carcinoma[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2017, 34: 1-13.

6 马丁. 精准医疗在宫颈癌防治中的应用[J]. *实用妇产科杂志*, 2017, 33(6):404-407.

7 Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer[J]. *J Clin Pathol*, 2002, 55(4):244-265.

8 IARC Working Group. Human Papillomaviruses[J]. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*, 2007, 90:1-636.

9 Bruni L, Diaz M, Castellsagué X, et al. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: Meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings[J]. *J Infect Dis*, 2010, 202(12):1789-1799.

10 de Martel C, Plummer M, Vignat J, et al. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type[J]. *Int J Cancer*, 2017, 141(4):664-670.

11 Giannini SL, Hanon E, Moris P, et al. Enhanced humoral and memory B cellular immunity using HPV16/18 L1 VLP vaccine formulated with the MPL/aluminium salt combination (AS04) compared to aluminium salt only[J]. *Vaccine*, 2006, 24(33-34):5937-5949.

12 Food and Drug Administration. Gardasil 9. Available at <https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM426457.pdf>, accessed February 2017.

13 Summary of Product Characteristics. European Medicines Agency. Cervarix. Available at http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000721/WC500024632.pdf, accessed February 2017.

14 Summary of Product Characteristics. European Medicines Agency. Gardasil. Available at http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000703/WC500021142.pdf, accessed February 2017.

15 Summary of Product Characteristics. European Medicines Agency. Gardasil 9. Available at http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/

003852/WC500189111.pdf, accessed February 2017.

16 Reiter PL, Brewer NT, Gottlieb SL, et al. How much will it hurt? HPV vaccine side effects and influence on completion of the three-dose regimen[J]. *Vaccine*, 2009, 27(49):6840-6844.

17 Einstein MH, Baron M, Levin MJ, et al. Comparative immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 vaccine and HPV-6/11/16/18 vaccine; follow-up from months 12-24 in a phase III randomized study of healthy women aged 18-45 years[J]. *Hum Vaccin*, 2011, 7(12):1343-1358.

18 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.

19 World Health Organization. Human papillomavirus vaccines; WHO position paper, May 2017-Recommendations[J]. *Vaccine*, 2017, 35(43):5753-5755.

20 Sankaranarayanan R. Screening for cancer in low- and middle-income countries[J]. *Ann Glob Health*, 2014, 80(5):412-417.

21 Wang B, He M, Chao A, et al. Cervical cancer screening among adult women in China, 2015[J]. *Oncologist*, 2015, 20(6):627-634.

22 赵昉,魏丽惠. CSCCP 关于中国宫颈癌筛查及异常管理相关问题专家共识解读[J]. *实用妇产科杂志*, 2018, 34(2):101-104.

23 Melnikow J, Henderson JT, Burda BU, et al. Screening for Cervical Cancer With High-Risk Human Papillomavirus Testing: A Systematic Evidence Review for the US Preventive Services Task Force: Evidence Synthesis No. 158. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2018. AHRQ publication 15-05224-EF-1.

24 Kim JJ, Burger EA, Regan C, et al. Screening for Cervical Cancer in Primary Care: A Decision Analysis for the US Preventive Services Task Force. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2018. AHRQ publication 15-05224-EF-2.

25 Melnikow J, Henderson JT, Burda BU, et al. Screening for cervical cancer with high-risk human papillomavirus testing: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force[J]. *JAMA*, 2018, 320(7):687-705.

26 Huh WK, Ault KA, Chelmow D, et al. Use of primary high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening: interim clinical guidance[J]. *Obstet Gynecol*, 2015, 125(2):330-337.

27 Benard VB, Watson M, Castle PE, et al. Cervical carcinoma rates among young females in the United States [J]. *Obstet Gynecol*, 2012, 120(5):1117-1123.

28 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.

29 US Preventive Services Task Force, Curry SJ, Krist AH, et al. Screening for Cervical Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement[J]. *JAMA*, 2018, 320(7):674-686.