

中国宫颈癌防治研究20年历程与成就

张韶凯¹ 赵方辉² 乔友林²

¹河南省癌症中心 郑州大学附属肿瘤医院 河南省肿瘤医院, 郑州 450000; ²国家癌症中心 中国医学科学院/北京协和医学院肿瘤医院, 北京 100021

通信作者: 乔友林, Email: qiaoy@cicams.ac.cn

【摘要】 宫颈癌是全球女性第四大常见恶性肿瘤, 我国发病人数占全球的18.6%, 防控形势严峻。经过20年的探索与努力, 我国形成了宫颈癌流行病学及病因学科学证据, HPV预防性疫苗取得突破进展, 筛查技术日渐成熟以及初步提出适用于不同经济水平条件地区的多种宫颈癌筛查方案。尽管如此, 基层卫生服务能力亟待提高, 以缩小其与实际需求之间的差距, 加速实现全球消除宫颈癌的宏伟目标。

【关键词】 宫颈癌; 疫苗; 筛查; 预防

DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20191203-00849

Development and achievements regarding the prevention and control of cervical cancer in the last 20 years in China

Zhang Shaokai¹, Zhao Fanghui², Qiao Youlin²

¹Henan Cancer Center, Affiliated Cancer Hospital of Zhengzhou University, Henan Cancer Hospital, Zhengzhou 450000, China; ²National 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: Qiao Youlin, Email: qiaoy@cicams.ac.cn

【Abstract】 Cervical cancer is the fourth common cancer in women globally, with the number of new cases accounted for 18.6% among all the cancer patients, in China. It is well known that the situation of prevention and control programs are quite challenging. Based on the efforts being made in the last 20 years, the etiology and carcinogenesis on cervical cancer had been clearly understood. Breakthroughs had been achieved in the development of prophylactic human papillomavirus vaccine and the technology of in screening. Various screening strategies are already available in areas with different economic status. Nevertheless, the capacity of health care services at the primary care clinics needs to be improved to narrow the gap between the reality and the demands.

【Key words】 Cervical cancer; Vaccine; Screening; Prevention

DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20191203-00849

高危型人乳头状瘤病毒(human papillomavirus, HPV)持续性感染是宫颈癌发生的必要病因^[1-2]。宫颈癌病因的明确加速了综合防控体系的建立与实施。国际上将晚期宫颈癌及由此所致死亡视为医疗可及性和健康公平性失效的指标。2018年5月, WHO向全球发出了消除宫颈癌的总动员令, 70多个国家的政府和国际学术机构积极响应^[3-6]。2019年7月, 国务院发布的《健康中国行动(2019—2030年)》方案中也明确提出宫颈癌筛查覆盖率需要在2030年达到80%以上^[7], 表明了宫颈癌防控的重要性以及严峻性。自1998年起, 中国医学科学院肿瘤医院牵头的国内多家合作单位开展宫颈癌流行病与防治研究, 经过20年的探索与努力, 我国的宫颈癌防治工作不仅取得了重大突破, 而且也推动全球消除宫颈

癌行动的实施和加速“健康中国2030”目标的实现。本文将从流行病学、病因学、一级预防、二级预防、人群防治实践等方面对既往20年的宫颈癌防治工作进行梳理总结, 全面回顾我国的宫颈癌防治历程, 展示我国宫颈癌防治所取得的成就和贡献, 探讨未来的发展方向, 为今后的防治工作提供参考。

一、流行病学和病因学研究

宫颈癌是影响全球女性健康的第四大恶性肿瘤^[8], 也是我国第二大女性恶性肿瘤。国家癌症中心的数据显示, 2015年我国宫颈癌新发及死亡病例数分别为9.89万例及3.05万例^[9]。近20年来, 我国宫颈癌的发病率和死亡率更呈逐年升高趋势^[10]。

1998—2002年, 我国在山西省宫颈癌高发区开展了两项队列研究, 分别为SPOCCS-1和SPOCCS-2

(Shanxi Province Cervical Cancer Screening Study 1、2),首次在中国人群中阐述了高危 HPV 感染和宫颈癌及其癌前病变的病因学关联强度(OR 值:135~170; RR 值:22~355)以及归因危险度百分比($ARP>99%$)^[11-13],明确了高危型 HPV 持续感染和吸烟是宫颈癌发病的危险因素,而 6 年的随访结果也为后续开展宫颈癌防控工作奠定基础^[14]。

2004—2007 年,我国科研团队与 WHO/国际癌症研究署以及美国克里夫兰医学中心合作,分别在 8 个农村和城市地区(山西省襄垣县、山西省阳城县、河南省新密市、新疆维吾尔自治区和田市、上海市、北京市、广东省深圳市、辽宁省沈阳市)的 15~59 岁女性人群中开展了基于人群的多中心 HPV 型别分布研究,分析了中国农村和城市人群 HPV 优势型别以及女性 HPV 感染状态和年龄别分布规律^[15]。研究证实,高危型 HPV 的持续感染与宫颈癌的发生密切相关。高危型 HPV 有 14 种,分别为 HPV16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、68 和 73。一项多中心的横断面调查研究显示,我国高危 HPV 的感染率约为 14.3%,优势型别依次为 HPV16(2.9%)、HPV52(1.7%)、HPV58(1.5%)、HPV33(1.0%)和 HPV18(0.8%),且呈现青春期和围绝经期双峰现象^[16]。在全球范围内,HPV16 的感染率最高,HPV18 则是第二大常见型别,而 HPV33 在亚洲地区常见,HPV52 和 HPV58 的感染率相对较低。由此可见,我国的 HPV 流行病学与全球相比,既有相同点,也有不同之处。这也提示我国的宫颈癌防控实践需要契合我国国情。

随后,我国科研团队基于全国 7 个地理大区(东北、华北、西北、华中、华东、西南、华南)的 19 家医院开展横断面多中心宫颈癌和癌前病变 HPV 基因分型研究,通过严格质控的病理实验室程序,发现宫颈癌变组织中的优势 HPV 型别分别为 HPV16、18、31、52 和 58 等,以 HPV16 和 18 的致癌性最强,可以引起 84.5% 以上的宫颈癌^[17]。以上从不同角度围绕 HPV 优势型别开展的研究,为今后我国人群中开展预防性 HPV 疫苗和体外诊断技术的研究及应用、流行病学研究以及卫生经济学研究提供了坚实的科学证据与支撑。

二、宫颈癌的一级预防——预防性 HPV 疫苗

1976 年,德国科学家 Harald zur Hausen 在宫颈癌组织中找到 HPV DNA 与人 DNA 整合的证据,证实 HPV 是宫颈癌病因的假说,因此获得 2008 年诺贝尔医学/生理学奖。

1991 年,澳大利亚和美国的科学家发现 HPV16 病毒衣壳蛋白 L1 在一定表达系统中能重新自我组装成病毒样颗粒(virus like particles, VLP)。这种 VLP 保持了 HPV 的抗原表位,可以激发强烈的免疫应答,但是,其不含病毒核酸成分,没有毒性及传染性,是一种理想的疫苗制备技术。如今全球已经上市的 3 种疫苗均以 VLP 为基础辅以不同佐剂以激活人体免疫系统,抵抗 HPV 的入侵,达到预防 HPV 感染的效果。

2006 年,默克公司研发的四价 HPV 疫苗(Gardasil)在美国获批。2007 年,葛兰素史克公司(GSK)的二价 HPV 疫苗(Cervarix)在澳大利亚获批。2014 年,默克公司研发的九价 HPV 疫苗(Gardasil®9)在美国获批。二价 HPV 疫苗(Cervarix)和四价 HPV 疫苗(Gardasil) 在我国 III 期临床试验分别于 2008、2009 年正式启动,并分别于 2016 和 2017 年获得我国食品药品监督管理总局(CFDA)批准上市。2018 年,九价 HPV 疫苗也在我国有条件获批上市,其国内 III 期临床试验于 2019 年正式启动。

由国家“863 计划”支持的我国自主研发的首个二价 HPV 疫苗(大肠埃希菌, INNOVEX) III 期临床试验于 2012 年正式启动。研究结果显示,在 7 372 名 18~45 岁受试女性中,疫苗能有效预防 HPV16/18 型相关的癌前病变(100.0%)以及持续性感染(95.5%~97.8%)。该项临床试验在 2018 年通过了我国 CFDA 的现场核查和结果评审。

宫颈癌疫苗的问世在人类克服癌症道路上具有里程碑式的意义,标志着人类在癌症的研究方面向前迈出了一大步,让人民大众实现了拥有癌症疫苗的梦想。目前,有关预防性 HPV 疫苗上市后的效果监测、长期保护效果和卫生经济学效果评价等相关研究也正在积极开展。

三、宫颈癌的二级预防——早诊早治

20 世纪 90 年代,我国科研团队通过在宫颈癌高发现场开展 SPOCCS 两期研究,首次将 HPV DNA 检测技术(第二代杂交捕获技术, hybrid capture II, HC2)、液基细胞学检测(liquid based cytology, LBC)、醋酸/碘染色肉眼观察法(visual inspection with acid/Lugol's iodine, VIA/VILI)等筛查方法引进国内并评价其人群筛查效果,提供了临床准确性的科学证据^[18]。研究发现,HPV DNA 检测和液基细胞学检查均为宫颈癌筛查的有效手段,而在欠发达地区,醋酸/碘染色肉眼观察法则是适宜的筛查技术^[19-20]。研究提出,由于 HPV DNA 检测具有高度敏感性和

重复性,可用于人群宫颈癌初筛。2010年,基于在中国不同省份开展的17项涵盖3万余名女性的横断面研究,对VIA/VILI、LBC、HC2等方法筛查宫颈癌及其癌前病变的准确性进行了综合评价^[18]。研究结果为HPV核酸检测在中国乃至其他类似的发展中国家作为宫颈癌筛查方法的准确性和可行性提供了强有力的循证医学证据。同时,也进一步明确妇女在“一生中接受一次或几次HPV核酸检测进行宫颈癌筛查是发展中国家开展宫颈癌二级预防的可行办法”。这些研究所取得的科研成果对中国乃至世界的宫颈癌筛查临床实践均产生了重要影响。

HPV核酸检测技术的应用实现了宫颈癌筛查从细胞形态学向分子生物学的变革。2003—2007年,Qiao等^[21]在比尔·盖茨基金会支持下开展了全球多中心的宫颈癌防治与快速筛查技术合作研究(START和START-UP),研发简单、快速、经济的筛查技术,以缩小发达国家和发展中国家在宫颈癌防治方面的差距。2008年,研发成功适宜发展中地区应用的宫颈癌筛查技术——careHPV,该技术主要采用磁珠法和杂交捕获的原理,能够检测14种高危型HPV,可以在普通实验室进行检测,其具有简单、快速、经济且准确性高的特点。这一研究成果以快速通道的方式发表^[21],并配有述评文章^[22]。2018年7月13日,careHPV通过了WHO的预认证,有望让更多的非洲、东南亚地区的发展中国家、资源匮乏地区人群获益^[23]。此外,我国科学家也在积极开展careHPV监测结果阳性女性转诊阴道镜的最优低成本策略及其他适宜资源有限地区的宫颈癌筛查技术等相关研究^[15,24-26]。

近年来,科学技术飞速发展,人工智能产品的应用越来越广泛,而人工智能产品在癌症防控领域的应用也成为了研究热点。国家新一代人工智能开放创新平台——腾讯觅影团队正在与我国宫颈癌防治研究团队合作研发人工智能电子阴道镜辅助诊断系统,该系统可以智能识别病灶并且能够给出阴道镜活检位置,辅助基层医务人员进行临床检查与诊断,从而缓解基层医疗单位在医疗技术及诊疗方面的短板问题。

四、我国宫颈癌的人群防治实践

科学研究的成果最终要能够转化为产品,在实践中得到应用,使人类受益。2004年,在国家原卫生部和中国癌症基金会领导下,基于前期研究成果制定了《中国宫颈癌筛查及早诊早治技术指南》,并用于实践。2005年2月2日,“国家宫颈癌早诊早治

示范基地”分别落户于深圳市妇幼保健院(城市)和山西省襄垣县妇幼保健院(农村),积极探索适合我国国情的宫颈癌防治实践经验^[27]。

2006—2008年,我国通过中央财政转移支付的形式在全国开展宫颈癌筛查与早诊早治试点工作,为后续宫颈癌筛查方案的选择和制定提供了重要的科学理论基础、适宜技术方法和宝贵示范经验^[28]。2009年,原国家卫生和计划生育委员会和中华全国妇女联合会启动了针对全国农村妇女的宫颈癌检查项目^[29],这也是我国重大公共卫生服务项目。优先实行宫颈癌防治的公共卫生措施反映了政府与社会对于人民大众健康尤其是欠发达地区的重视,也折射一个国家与社会的文明与进步。至今,该项目已累计完成7398.5万例妇女的宫颈癌检查和12余万例癌症及癌前病变的治疗,目前宫颈癌筛查的覆盖率已经达到54%^[30-31],而且形成了政府主导、部门协作、专家支持、社会参与的宫颈癌防控模式,建立了从筛查、诊断到治疗、随访、康复的宫颈癌防控体系,对保障妇女健康和家庭幸福起到了积极的作用。经过不断的探索与积累,我国于2017年正式发布了《子宫颈癌综合防控指南》,以促进我国宫颈癌防控工作规范有序开展。

五、总结与展望

我国宫颈癌的防控已经取得显著成效,在全球其他地区上市的3种预防性HPV疫苗也均在我国获批上市,而且我国自主研发的预防性二价HPV疫苗也即将上市;现有多种宫颈癌筛查技术即将获得临床验证,为制定适用于不同经济条件地区的筛查方案提供科学证据;同时,我国在宫颈癌防控方面的经验将能够为其他发展中国家提供宝贵的经验和范本,提升国际影响力及辐射带动能力。此外,我国的宫颈癌防控也积极响应WHO发起的全球消除宫颈癌的号召,与WHO共建健康丝绸之路,让世界了解中国在全球消除宫颈癌行动中的努力与贡献。

尽管如此,我国的宫颈癌防控工作仍然任重而道远,将来仍然需要在宫颈癌及HPV流行趋势监测、预防性HPV疫苗接种率提高、筛查人群的覆盖率、人工智能产品在宫颈癌防治实践中的应用推广等几方面开展相关研究,构建全面系统的防控体系,尽快让人类科学进步的成果应用到癌症防治实践中去。

宫颈癌将由此可能成为人类通过注射疫苗、筛查和早诊早治来全面预防以致消除的第一个恶性肿瘤。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Zur Hausen H. Papillomaviruses in anogenital cancer as a model to understand the role of viruses in human cancers[J]. *Cancer Res*, 1989, 49(17):4677-4681.
- [2] Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide[J]. *J Pathol*, 1999, 189(1):12-19. DOI: 10.1002/(SICI)1096-9896(199909)189:1<12: AID-PATH431>3.0.CO;2-F.
- [3] The American Cancer Society. UICC members respond to the global call to action to eliminate cervical cancer [EB/OL]. [2019-12-01]. <https://www.uicc.org/newsletter/June-2018/uicc-members-respond-global-call-action-eliminate-cervical-cancer>.
- [4] Garland SM, Giuliano A, Brotherton JML, et al. IPVS statement moving towards elimination of cervical cancer as a public health problem[J]. *Papillomavirus Res*, 2018, 5:87-88. DOI: 10.1016/j.pvr.2018.02.003.
- [5] Ghebreyesus TA. WHO Director-General calls for all countries to take action to help end the suffering caused by cervical cancer [R]. Geneva: WHO, 2018.
- [6] Herrero R. Eliminación del cáncer de cérvix en América Latina (Editorial) [J]. *Salud publica de Mexico*, 2018, 60(6):621. DOI: 10.21149/10170.
- [7] 健康中国行动推进委员会. 健康中国行动(2019—2030年) [EB/OL]. (2019-07-15) [2019-12-03]. <http://www.nhc.gov.cn/guihuaxxs/s3585u/201907/e9275fb95d5b4295be8308415d4cd1b2.shtml>.
Healthy China Promotion Committee. Healthy China action plan (2019-2030) [EB/OL]. (2019-07-15) [2019-12-03]. <http://www.nhc.gov.cn/guihuaxxs/s3585u/201907/e9275fb95d5b4295be8308415d4cd1b2.shtml>.
- [8] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6):394-424. DOI: 10.3322/caac.21492.
- [9] Chen WQ, Zheng RS, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2):115-132. DOI: 10.3322/caac.21338.
- [10] 胡尚英, 郑荣寿, 赵方辉, 等. 1989至2008年中国女性子宫颈癌发病和死亡趋势分析[J]. *中国医学科学院学报*, 2014, 36(2):119-125. DOI: 10.3881/j.issn.1000-503X.2014.02.001.
Hu SY, Zheng RS, Zhao FH, et al. Trend analysis of cervical cancer incidence and mortality rates in Chinese women during 1989-2008[J]. *Acta Acad Med Sin*, 2014, 36(2):119-125. DOI: 10.3881/j.issn.1000-503X.2014.02.001.
- [11] 赵方辉, 李楠, 马俊飞, 等. 山西省襄垣县妇女人乳头状瘤病毒感染与宫颈癌关系的研究[J]. *中华流行病学杂志*, 2001, 22(5):375-378. DOI: 10.3760/j.issn.0254-6450.2001.05.020.
Zhao FH, Li N, Ma JF, et al. Study of the association between human papillomavirus infection and cervical cancer in Xiangyuan county [J]. *Chin J Epidemiol*, 2001, 22(5):375-378. DOI: 10.3760/j.issn.0254-6450.2001.05.020.
- [12] Zhao FH, Forman MR, Belinson J, et al. Risk factors for HPV infection and cervical cancer among unscreened women in a high-risk rural area of China [J]. *Int J Cancer*, 2006, 118(2):442-448. DOI: 10.1002/ijc.21327.
- [13] Shi JF, Belinson JL, Zhao FH, et al. Human papillomavirus testing for cervical cancer screening: results from a 6-year prospective study in rural China [J]. *Am J Epidemiol*, 2009, 170(6):708-716. DOI: 10.1093/aje/kwp188.
- [14] Feng RM, Hu SY, Zhao FH, et al. Role of active and passive smoking in high-risk human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or worse [J]. *J Gynecol Oncol*, 2017, 28(5):e47. DOI: 10.3802/jgo.2017.28.e47.
- [15] 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.
- [16] Wu EQ, Liu B, Cui JF, et al. Prevalence of type-specific human papillomavirus and pap results in Chinese women: a multi-center, population-based cross-sectional study [J]. *Cancer Causes Control*, 2013, 24(4):795-803. DOI: 10.1007/s10552-013-0162-8.
- [17] Chen W, Zhang X, Molijn A, et al. Human papillomavirus type-distribution in cervical cancer in China: the importance of HPV 16 and 18 [J]. *Cancer Causes Control*, 2009, 20(9):1705-1713. DOI: 10.1007/s10552-009-9422-z.
- [18] Belinson JL, Qiao YL, Pretorius RG, et al. Shanxi Province cervical cancer screening study II: self-sampling for high-risk human papillomavirus compared to direct sampling for human papillomavirus and liquid based cervical cytology [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2003, 13(6):819-826. DOI: 10.1136/ijgc-00009577-200311000-00013.
- [19] Pan QJ, Hu SY, Zhang X, et al. Pooled analysis of the performance of liquid-based cytology in population-based cervical cancer screening studies in China [J]. *Cancer Cytopathol*, 2013, 121(9):473-482. DOI: 10.1002/cncy.21297.
- [20] 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.
- [21] 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. DOI: 10.1016/S1470-2045(08)70210-9.
- [22] Arbyn M, Walker A, Meijer CJLM. HPV-based cervical-cancer screening in China [J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(12):1112-1113. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70262-X.
- [23] Qiagen. QIAGEN's careHPV™ 通过世界卫生组织宫颈癌筛查技术资格预认证 [EB/OL]. (2018-08-01) [2019-12-03]. https://corporate.qiagen.com/newsroom/press-releases/2018/20180801_who_carehpv/.
Qiagen. QIAGEN's careHPV™ Test wins WHO prequalification status for cervical cancer screening [EB/OL]. (2018-08-01) [2019-12-03]. https://corporate.qiagen.com/newsroom/press-releases/2018/20180801_who_carehpv/.
- [24] Zhao FH, Jeronimo J, Qiao YL, et al. An evaluation of novel, lower-cost molecular screening tests for human papillomavirus in rural China [J]. *Cancer Prev Res*, 2013, 6(9):938-948. DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-13-0091.
- [25] Zhao FH, Lewkowitz AK, Chen F, et al. Pooled analysis of a self-sampling HPV DNA test as a cervical cancer primary screening method [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2012, 104(3):178-188. DOI: 10.1093/jnci/djr532.
- [26] Zhao FH, Qiao YL. Cervical cancer prevention in China: a key to cancer control [J]. *Lancet (London, England)*, 2019, 393(10175):969-970. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32849-6.
- [27] Wen CH. China's plans to curb cervical cancer [J]. *Lancet Oncol*, 2005, 6(3):139-141. DOI: 10.1016/S1470-2045(05)01761-4.
- [28] 李凌, 徐小玲, 徐延香, 等. 2008—2010年四省7个筛查点子宫颈癌早诊早治实施情况介绍 [J]. *中国肿瘤临床*, 2012, 39(21):1648-1651. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2012.21.021.
Li L, Xu XL, Xu YX, et al. Introduction of the project for the early detection and treatment of cervical cancer at seven screening points in four provinces from 2008 to 2010 [J]. *Chin J Clin Oncol*, 2012, 39(21):1648-1651. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2012.21.021.
- [29] 卫生部, 全国妇联. 卫生部、全国妇联关于印发《农村妇女“两癌”检查项目管理方案》的通知 [EB/OL]. (2009-06-30) [2019-12-03]. <http://www.nhc.gov.cn/fys/s3581/200906/cd3c33a7ad624a50b8100b262041dabe.shtml>.
Ministry of Health, All-China Women's Federation. The management protocol for cervical and breast cancer screening project for rural women residents [EB/OL]. (2009-06-30) [2019-12-03]. <http://www.nhc.gov.cn/fys/s3581/200906/cd3c33a7ad624a50b8100b262041dabe.shtml>.
- [30] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 农村妇女“两癌”检查项目进展情况 [EB/OL]. (2019-02-18) [2019-12-03]. <http://www.nhc.gov.cn/jkfpwzlz/gzdt1ur/201902/6a19776dd4374223a07dfe9f76ed5157.shtml>.
- [31] 宋莉. 中国妇女宫颈癌筛查工作进展 [Z]. 北京, 2019.
Song L. The update of cervical cancer screening for rural women residents [Z]. Beijing, 2019.

(收稿日期: 2019-12-03)

(本文编辑: 万玉立)