

提高中国宫颈癌筛查率的新思考

赵超,魏丽惠*

作者单位:100044 北京,北京大学人民医院妇科

作者简介:赵超,主任医师,中国优生科学协会阴道镜和宫颈病理学分会委员兼秘书,中华预防医学会妇女保健分会青年委员会及第五届委员会委员,妇幼健康研究会宫颈癌防控研究专业委员会委员。魏丽惠,教授,主任医师,北京大学妇产科学系名誉主任,中国优生协会阴道镜与宫颈病理学分会(CSCCP)主任委员、中国妇产科医师协会副会长、中国女医师协会妇产科专委会主任委员、《中国妇产科临床杂志》主编,国际阴道镜和宫颈病理联盟(IFCPC)提名委员会委员、教育委员会委员。

* 通讯作者, E-mail: weilhpku@163.com

【摘要】近十年以来,在宫颈癌筛查方面,我国已取得了初步成效。随着人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)疫苗、宫颈癌筛查普及,消除宫颈癌的目标愈发明晰。如何尽快消除宫颈癌,结合我国国情,提高人群筛查效率至关重要,也是难题。互联网结合 HPV 自取样有望成为提升宫颈癌筛查覆盖率有效解决方案。

【关键词】宫颈癌筛查; HPV; 自取样; 医取样

【中图分类号】R 737.33 **【文献标志码】**A **【文章编号】**1674-4020(2020)11-003-03

doi:10.3969/j.issn.1674-4020.2020.11.01

子宫颈癌在全球仍然是严重威胁女性健康的疾病。2018 年全球肿瘤流行病学统计数据(GLOBOCAN)报告显示在 25~59 岁成年女性中,子宫颈癌发病率及死亡率高居恶性肿瘤第二位^[1]。2015 年我国子宫颈癌新发病例 9.89 万,死亡病例 3.05 万^[2]。中国人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)相关疾病报告显示,2018 年中国女性子宫颈癌新发病例近 11 万,死亡病例近 5 万,而且有逐年增长和年轻化的趋势^[3]。细胞学检查作为子宫颈癌筛查的基本方法,已有 50 多年的历史。发达国家的经验表明,应用细胞学检查开展大规模人群筛查,减少了 80% 子宫颈癌的发生,其不足之处是敏感度低和重复性差。一些国家的数据表明,在有组织应用细胞学检查进行子宫颈癌筛查后,发现患子宫颈癌的妇女中 20%~55% 既往接受过 6 次以内的筛查,其结果均为阴性^[4]。因此,需要寻找更为准确的筛查方法补充细胞学筛查。

随着 HPV 感染与子宫颈癌发生的关系明确,HPV 检测作为筛查方法引起了关注。近 20 年来,高危型 HPV 检测从作为分流细胞学检查结果的辅助手段,进展到与细胞学检查的联合筛查,再到以高危型 HPV 检测作为初筛,大量的临床研究数据表明,HPV 检测作为初筛,具有稳定、自动化的特点,较其他筛查方法更能有效减少子宫颈癌的发生。1 项涉及多个国家的大样本量研究的荟萃分析显示,13 年间(1992~2015 年)共 14 万例

妇女(20~70 岁)接受了子宫颈癌筛查^[5]。结果显示,HPV 检测(HC-II 技术)、巴氏染色、液基细胞学检查检出宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN)II+ 的敏感度分别为 89.9%、62.5%、72.9%,特异度分别为 89.9%、96.6%、90.3%。提示 HPV 检测很少漏诊 CIN II+ 的病例,但会导致过度转诊。虽然如此,HPV 检测为阴性的结果要比细胞学检查为阴性的结果更可信,因为细胞学检查可以呈假阴性,漏诊病变的可能性更大;但从特异度上来说,细胞学检查有其优势。

由于我国缺乏高水平的细胞学病理医师,而 HPV 检测的方法多而杂,且价格贵,根据我国国情,中华预防医学会公布了子宫颈癌综合防控指南^[6],中国优生科学协会阴道镜及子宫颈病理学分会(CSCCP)也提出了中国子宫颈癌筛查及异常管理相关问题专家共识^[7],均指出根据我国现状,目前采取多元化的筛查方案。

我国从 2009 年开始实施两癌筛查项目,但由于各地区经济发展不平衡,贫困及医疗资源匮乏地区宫颈癌的筛查率仍很低^[8,9]。在我国如何实现更高的覆盖率,特别是如何提高边远经济不发达地区筛查覆盖率依然是未能解决的问题。随着 HPV 分型检测作为初筛方法的应用,引发了新的子宫颈癌筛查模式,其中最为突出的为筛查妇女的自取样子宫颈癌筛查模式^[10]。从国内、外已经进行的研究看,该模式在提高筛查覆盖率、方便受筛查者等方面显示了良好的应用前景。

HPV 自取样标本 (self-sampling), 是通过女性受检者自己经阴道取样获取的阴道宫颈脱落细胞, 进行 HPV 检测来完成宫颈癌筛查。研究者们采用多种基于 PCR 的 HPV 检测技术对深圳地区 2 010 例人群进行同步检测, 包括对 HPV 进行准确分型的第二代基因测序技术 (SeqHPV, BGI Shenzhen, China), 可分别报告 HPV16/18 亚型与其余 12 种高危亚型感染的 Cobas 4800 HPV 检测技术 (Cobas HPV, Roche Molecular Systems, USA) 和 HPV 分型定量检测技术 (BMRT HPV, BioPerfectus Technologies Taizhou, China)。结果这 3 种基于 PCR 的 HPV 检测技术用于自取样筛查, 检出 CIN II 及以上级别病变的敏感性分别为 92.86%、94.04% 和 95.24%, 3 种检测技术之间差异无统计学意义, 与医生取样的 Cobas 4800 HPV 检测敏感性 (95.24%) 比较差异亦无统计学意义 ($P > 0.05$)。这 3 种 HPV 技术检测自取样本, 检出 CIN III 及以上级别病变的敏感性均为 96%, 其与医生取样 Cobas 4800 HPV 检测敏感性 (98%) 比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)^[10]。

我们在对内蒙通辽地区 1 101 例 25~65 岁女性进行阴道自取样 (自取样) 和医生宫颈取样 (医取样) 两种取样方法宫颈癌筛查的资料研究^[11], 采用荧光定量 PCR 法检测自取样和对应医取样 15 种高危 HPV 亚型; 采用 RT-PCR 法检测同一医取样本 14 种高危 HPV 亚型作为对照; 对 HPV16/18 阳性或其他 12 种 HPV 阳性 + 宫颈液基细胞学 (TCT) 异常 (ASC-US 及以上) 者进行阴道镜检查及活检。结果 1 101 例阴道自取样本的合格率为 100%, 其中荧光定量 PCR 法自取样 HPV 阳性率为 17.44% (192/1 101), 医取样 HPV 阳性率为 16.35% (180/1 101), 自取样与医取样 HPV 检测的符合率为 97.28% (1071/1 101), 其中自取样阴性而医生医取样阳性 9 例 (0.82%), 自取样阳性而医取样阴性 21 例 (1.91%); RT-PCR 法医取样 HPV 阳性率为 14.82% (163/1 101); 两种检测方法医取样 HPV 阳性的符合率为 95.91% (1 055/1 101), 两者比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。自取样和医取样检出 CIN II/III 的敏感度均为 100%, 特异度分别为 83.33% 和 90.48%。自取样和医取样检出高危 HPV 型别的分布一致, 前 5 位者依次为 HPV 52、HPV 16、HPV 58、HPV 18 和 HPV 31 型。自取样检出双重及以上 HPV 阳性的比例增加 8.33% (16/192)。显示荧光定量 PCR 法检测阴道自取样与医取样 HPV 感染的符合率较高, 自取样可有效检出 HPV 和高级别宫颈上皮内病变感染者, 可成为一种宫颈癌筛查的新模式。

大量大样本的人群前瞻性研究得出了应用 PCR 检测技术可以达到与医生取样同样的高敏感性, 明确了自取样方法在宫颈癌筛查中的意义。随后, 国内外大量临床研究均证实影响自取样标本进行 HPV 检测敏感性最关键的因素是选择适宜的 PCR 技术进行 HPV 检测。一项针对包括了我国研究在内的 15 万例妇女的 36 个自

取样临床研究荟萃分析表明, 以捕获杂交信号方法 (HPV HC 2) 检测自取样标本的 HPV, 筛查结果无论是敏感性或特异性均低于医取样, 然而当采用基于 PCR 的 HPV 检测技术后, 比较女性自取样和医取样检测结果, 发现检出 CIN II 及以上级别病变的敏感性相同^[12]。

为了便于保存与转运由筛查者自己获取的样本, 研究人员探讨了用于标本保存的固体载体—DNA 样本保存卡用于自取样的效果。采用 SeqHPV 与 Cobas 4800 HPV 检测技术同步检测常规液体保存的医取样标本和自取样标本与采用固体转运卡保存的自取样本, 结果涂布在固体样本保存卡的样本与液体保存的医取样和自取样本检出 CIN II 和 CIN III 及以上级别病变的检出率差异无统计学意义^[13]。固体形式的样本储存为自取样筛查邮寄标本, 提供了方便条件。

受检者自取样筛查具有简便易行、筛查效率高的优点。自取样不受地点、时间的影响, 不用专门到体检中心去筛查, 在提高筛查覆盖率方面具有巨大的潜力^[8]。自取样方法不仅大大地节约了生活节奏快而无暇顾及自身体检女性的时间, 而且避免了女性接受妇科检查的不适; 对于经济不发达地区与医疗资源匮乏地区的妇女也能够解决筛查覆盖率的问题。

自取样筛查创新模式使传统的医取样宫颈癌筛查中工作量最大的筛查人群组织、信息收集、获取检测样本等工作交由所在社区或借助网络途径完成。在这一模式下, 妇女在自己家中取样、邮寄标本, 大大地增加了参加筛查的便捷性, 节省了筛查成本, 使筛查覆盖应筛查的人群, 解决了技术力量不足, 使低资源地区开展筛查成为可能。

目前, 自取样筛查在世界范围内迅速得到广泛的应用, 英国、澳大利亚与欧盟等多国政府已将自取样筛查作为未经常参加筛查妇女的首选初筛方案, 并纳入全民医疗保障计划。自取样筛查将有效地解决宫颈癌筛查覆盖率的难题, 结合 HPV 疫苗的使用和早诊早治等综合措施, 有望预防以致最终减少或消除宫颈癌。

2030 健康中国提出要全生命周期关注女性健康, 针对世界卫生组织提出消除宫颈癌行动计划, 结合我国在 2030 健康中国行动纲领中做好女性健康, 推动宫颈癌防治工作迫在眉睫。

【参考文献】

- [1] Data source: GLOBOCAN 2018 [EB/OL]. <https://geo.iarc.fr/today/online-analysis-multi-bars> [2020-01-20]
- [2] Chen WQ, Zheng RS, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66:115-132.
- [3] Bruni L, Albero G, Serrano B, et al. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in China. Summary Report 17 June 2019 [EB/OL]. <https://hpvcentre.net/statistics/reports/CHN.pdf> [2019-06-17]
- [4] Spence AR, Goggin P, Franco EL. Process of care failures in invasive cervical cancer: systematic review and meta-analysis [J]. PrevMed, 2007, 45(2-3):93-106.

(下转第 8 页)

- mapping in cancer of the cervix [J]. *Gynecologic Oncology*, 2011, 122(2): 269-274.
- [23] Slama J, Dunder P, Dusek L, et al. High false negative rate of frozen section examination of sentinel lymph nodes in patients with cervical cancer [J]. *Gynecologic Oncology*, 2013, 129(2): 384-388.
- [24] Salvo G, Ramirez P T, Levenback C F, et al. Sensitivity and negative predictive value for sentinel lymph node biopsy in women with early-stage cervical cancer [J]. *Gynecologic Oncology*, 2017, 145(1): 96-101.
- [25] 何善阳,袁力,李捷,等. 宫颈癌盆腔淋巴结高危型 HPV 分布及其临床意义的探讨 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2011, 18(16): 1259-1261, 1295.
- [26] Fuglsang K, Blaakaer J, Petersen L K, et al. Detection of high-risk human papillomavirus DNA in tissue from primary cervical cancer tumor, pelvic lymph nodes and recurrent disease [J]. *Papillomavirus Research*, 2019, 7: 15-20.
- [27] Matthias D, Hoyer H, Altgassen C, et al. Prognostic value of HPV-mRNA in sentinel lymph nodes of cervical cancer patients with pN0-status [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(26): 23015-23025.
- [28] 楼寒梅,朱滔,邵峰,等. 早期宫颈癌前哨淋巴结及非前哨淋巴结微转移的检测及其临床意义 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2013, 35(6): 434-438.
- [29] Okamoto S, Niikura H, Nakabayashi K, et al. Detection of sentinel lymph node metastases in cervical cancer: Assessment of KRT19 mRNA in the one-step nucleic acid amplification (OSNA) method [J]. *Gynecologic Oncology*, 2013, 130(3): 530-536.
- [30] 韩萌萌,姜鹏玲,陈薇,等. 前哨淋巴结阳性的早期乳腺癌患者免行腋窝淋巴结清扫的可行性研究 [J]. *天津医药*, 2018, 46(5): 532-535.
- [31] Tax C, Maroeska MR, Corinede G, et al. The sentinel node procedure in early stage cervical cancer, taking the next step; a diagnostic review [J]. *Gynecologic Oncology*, 2015, 139(3): 559-567.
- [32] Lennox G K, Covens A. Can sentinel lymph node biopsy replace pelvic lymphadenectomy for early cervical cancer [J]. *Gynecologic Oncology*, 2017, 144(1): 16-20.
- [33] Cibula D, Abu Rustum N, Dusek L, et al. Bilateral ultrastaging of sentinel lymph node in cervical cancer: Lowering the false-negative rate and improving the detection of micrometastasis [J]. *Gynecologic Oncology*, 2012, 127(3): 462-466.
- [34] Guani B, Dorez M, Magaud L, et al. Impact of micrometastasis or isolated tumor cells on recurrence and survival in patients with early cervical cancer: SENTICOL Trial [J]. *International Journal of Gynecological Cancer*, 2019, 29(3): 447-452.
- [35] Stany M P, Stone P J B, Felix J C, et al. Lymph node micrometastases in early-stage cervical cancer are not predictive of survival [J]. *International Journal of Gynecological Pathology: Official Journal of the International Society of Gynecological Pathologists*, 2015, 34(4): 379-384.
- [36] Erkanli S, Bolat F, Seydaoglu G. Detection and importance of micrometastases in histologically negative lymph nodes in endometrial carcinoma [J]. *European Journal of Gynaecological Oncology*, 2011, 32(6): 619-625.
- [37] Slama J, Drazdakova M, Dunder P, et al. High-risk human papillomavirus DNA in the primary tumor, sentinel, and nonsentinel pelvic lymph nodes in patients with early-stage cervical cancer [J]. *International Journal of Gynecological Cancer*, 2009, 19(4): 703-707.
- [38] Plentl A A, Friedman E A. Lymphatic system of the female genitalia. The morphologic basis of oncologic diagnosis and therapy [J]. *Major Problems in Obstetrics and Gynecology*, 1971, 2: 221-223.
- [39] Wuntakal R, Papadopoulos A J, Montalto S A, et al. Location of sentinel lymph node in cervical carcinoma and factors associated with unilateral detection [J]. *International Journal of Gynecological Cancer*, 2015, 25(9): 1663-1668.
- [40] Lu Y, Wei J Y, Yao D S, et al. Application of Carbon nanoparticles in laparoscopic sentinel lymph node detection in patients with early-stage cervical cancer [J]. *PLOS One*, 2017, 12(9): e 0183834.
- [41] Ouldamer L, Marret H, Acker O, et al. Unusual localizations of sentinel lymph nodes in early stage cervical cancer: a review [J]. *Surgical Oncology*, 2012, 21(3): e 153-e 157.
- [42] Ferrandina G, Pedone Anchorà L, Gallotta V, et al. Can we define the risk of lymph node metastasis in Early-Stage cervical cancer patients? A large-scale, retrospective study [J]. *Annals of Surgical Oncology*, 2017, 24(8): 2311-2318.

(收稿日期:2019-12-03 编辑:向晓莉)

(上接第4页)

- [5] Koliopoulos G, Nyaga VN, Santesso N, et al. Cytology versus HPV testing for cervical cancer screening in the general population [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 8: CD008587.
- [6] 中华预防医学会妇女保健分会. 子宫颈癌综合防控指南 [M]. 北京:人民卫生出版社, 2017: 46-54.
- [7] 中国优生科学协会阴道镜和宫颈病理学分会专家委员会. 中国子宫颈癌筛查及异常管理相关问题专家共识(一) [J]. *中国妇产科临床杂志*, 2017, 18(2): 190-192.
- [8] 吴瑞芳, 杜辉. 建立以 HPV 检测为基础的自取样宫颈癌筛查模式的探讨 [J]. *中华妇产科杂志*, 2017, 52(9): 582-585.
- [9] Wang B, He M, Chao A, et al. Cervical cancer screening among adult women in China [J]. *Oncologist*, 2015, 20(6): 627-634.
- [10] Chen Q, Du H, Zhang R, et al. Evaluation of novel assays for the

detection of human papilloma virus in self-collected samples for cervical cancer screening [J]. *Genet Mol Res*, 2016, 15(2): gmr. 15027896.

- [11] 李静然, 孟元元, 王悦, 等. 阴道自取样人乳头瘤病毒检测用于子宫颈癌筛查的有效性研究 [J]. *中国妇产科临床杂志*, 2018, 19(4): 311-314.
- [12] Arbyn M, Verdoort F, Snijders PJ, et al. Accuracy of human papillomavirus testing on self-collected versus clinician-collected samples: a meta-analysis [J]. *The Lancet Ncology*, 2014, 15: 172-183.
- [13] Luo H, Belinson JL, Du H, et al. Evaluation of Viral Load as a Triage Strategy With Primary High-Risk Human Papillomavirus Cervical Cancer Screening [J]. *J Low Genit Tract Dis*, 2017, 21: 12-16.

(收稿日期:2020-10-03 编辑:向晓莉)