

· 最新医学综述 ·

宫颈癌筛查现状相关进展

纪鹏¹, 陈丽^{2*}, 刘丽萍², 刘萍¹, 雷永懿¹

(1.承德医学院研究生学院,河北承德 067000; 2.保定市第一中心医院妇科,河北保定 071000)

摘要: 子宫颈癌在影响中国女性心理健康的恶性肿瘤位居前列,已经研究证实可以与其发病机制相关的因素分析中最重要主要的就是 HR-HPV 持续感染,因此在全球经济范围内,宫颈癌的筛查也在不断的完善与更新,目的是降低其发病率及死亡率,做到早发现、早诊断、早治疗,预防疾病需要进一步发展。因此,筛查时间间隔、初检年龄和筛查方案在中国仍是有争议的问题。为此,收集了宫颈癌筛查的最新进展,分析了我国宫颈癌筛查的现状。

关键词: 人乳头瘤状病毒; 宫颈液基细胞学; 子宫颈癌

中图分类号: R73.01

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1671-3141.2022.001.001

本文引用格式: 纪鹏, 陈丽, 刘丽萍, 等. 宫颈癌筛查现状相关进展 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2022, 22(001): 1-4.

Cervical Cancer Screening Status and Progress

JI Peng¹, CHEN Li^{2*}, LIU Li-ping², LIU Ping¹, LEI Yong-yi¹

(1. Baoding First Central Hospital, Chengde Medical University, Chengde Hebei 067000; 2. Baoding First Central Hospital, Baoding Hebei 071000)

ABSTRACT: Cervical cancer is one of the malignant tumors threatening women's health. It has been confirmed that hr-HPV continuous infection is closely related to its incidence. Therefore, cervical cancer screening is constantly improved and updated around the world, with the goal of reducing its morbidity and mortality, achieving early detection, early diagnosis, early treatment, and preventing further progress of the disease. Therefore, the screening time interval, initial screening age and screening program are still controversial issues in China. In this regard, the latest progress of cervical cancer screening was collected and the current situation of cervical cancer screening in China was analyzed.

KEY WORDS: Human papillomavirus; Cervical liquid based cytology; Cervical cancer

0 引言

子宫颈癌严重威胁中国女性的健康,成为了发展致使女性死亡的一大重要原因。据 2020 年全球最新数据统计,其中宫颈癌的发病率,占女性恶性肿瘤的第六位,占妇科恶性肿瘤的第一位,是 36 个国家中癌症死亡的主要原因^[1]。在我国,宫颈癌发病趋势仍然严峻,2018 年调查报告指出,在我们国家,它的发病率是全球的 18.2%,其死亡率占全球 17.3%^[2]。在我们中国国家进行发布的《2020 年全国癌症研究中心年度工作报告》指出:子宫颈癌死亡率是女性恶性循环肿瘤的第 8 位,是第 6 大女性高发恶性肿瘤。宫颈癌是世界上为数不多的病因明确的恶性肿瘤之一,可以通过接种疫苗和癌前筛查进行预防和阻断。因此,癌前筛查对预防宫颈

癌非常重要。目前我国及许多国家仍致力于研究探讨更为适当的宫颈癌筛查策略,从而可以达到早发现、早治疗。本文综述了国内外宫颈癌筛查的最新进展,以期更好地指导我国宫颈癌筛查策略的制定和应用。

1 宫颈癌筛查的历史演变

在没有找到宫颈癌患者发病主要原因之前,有相当长的一段工作时间,是以中国传统巴氏细胞学技术作为临床上唯一的筛查手段,这一研究发现,使当时筛查宫颈癌的水平得到了有很大的提高,很大程度上降低了发病率。随着人类科学技术的进步,由于传统宫颈细胞学容易受到多种因素的影响,宫颈液基细胞学发展较晚。但由于各国医疗水

作者简介: 第一作者: 纪鹏 (1995-), 女, 河北廊坊, 在读硕士, 从事的主要方向为妇产科相关疾病。

通信作者*: 陈丽 (1972-), 女, 山东临沂人, 主任医师, 博士, 硕士生导师, 主要从事妇科恶性肿瘤及宫颈病变研究与治疗。

平的不同,病理诊断标准也不统一。1988年在美国国家癌症研究所(NCI)研讨会上,由 Drs. Diane Solomon 和 Robert Kurman 作为领头人,创建了第一版 TBS 分类报告系统这样一个标准化的框架^[3],其中包括标本的充分评估、细胞学的描述及诊断建议等3方面,现已被广泛应用在全世界各个国家。之后又出现利用 p16 和 Ki-67 等方法,使细胞学灵敏度得到提升,但即使是这样,也只能使其灵敏度在 60%~80% 之间^[4]。所以人们没有停止探索。

早在 1975 年,诺贝尔生理或医学奖获得者 Harald zur Hausen 就提出人乳头状瘤病毒(human papilloma virus, HPV)感染与宫颈癌有密切关系^[5]。这一发现成为了预防和治疗宫颈癌发病的重要拐点,这促使宫颈癌疫苗出世,也出现了以 HPV DNA 检测的筛查方式^[6]。之后的一些年,人们可以通过进行大量的临床试验方法研究及相关数据分析结果得出,宫颈癌发病的主要问题原因,是高危型人乳头瘤状病毒^[7]。HPV 感染很长时间,才会导致宫颈癌的发生,在正常宫颈和宫颈癌之间,还存在着子宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN)这一疾病进展过程。筛查方法从单独的细胞学筛查,到联合筛查,再到单一应用 HPV DNA 检测,使其作为初使的筛查方式。最新的研究结果表明,与其他筛查方法相比,HPV DNA 检测具有更高的灵敏度和阴性预测值,是有效的筛查方法^[8]。

2 起始筛查年龄

2.1 国外起始筛查年龄

在 2021 年,WHO 发布的第 2 版《WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention》指出:资料显示,30 岁前为数不多的妇女患宫颈癌;在 15~29 岁之间,有很低的患 CIN2 和 CIN3 级的风险。对子宫颈上皮内瘤变 2 级的妇女随访 1 年,得出:小于 30 岁的妇女中,50% 的可能降至 CIN1 或正常;大于 30 岁以上女性,少有逆转至正常。与其从 35 岁初筛,可能自 30 岁进行宫初筛,会削减许多的宫颈癌^[9]。而美国癌症学会(ACS)2020 年新版指南与 2012 年指南在起始筛查年龄上也有所更新,新版指南建议从 25 岁开始筛查,不同于之前的 21 岁^[10]。2021 法国卫生高级管理局(HAS)最新宫颈癌筛查建议^[11],建议起始筛查年龄从 25 岁开始。开始筛查

的年龄各不相同,可能与不同国家的生活方式、宗教信仰等因素有关。

2.2 我国起始筛查年龄

根据国家癌症中心 2019 年的数据,中国宫颈癌的发病率和死亡率都高于美国,年轻人的数量也在逐年增加^[12]。因此一些国内学者为此争论不休,其中隋龙^[13]学者仍认为,将初始筛查年龄提早到 21 岁看起来更加合理。但是,为了可以减少 1 例 21~24 岁年轻中国女性的宫颈癌,需耗费数万次初筛,数千次转诊阴道镜,从社会主义经济学研究角度,从医疗信息资源进行分配不同角度分析考虑,不推荐将宫颈癌起始筛查年龄学生提早至 21 岁。即使在目前我国宫颈癌筛查的专家共识中,也并未说明推荐筛查起始年龄的问题^[22-23]。纵观中国的宫颈癌筛查研究,很少有人提出具体的初始筛查年龄,这可能与中国幅员辽阔,不同地区的生活方式和习惯不同有很大关系。为了统一初始筛查年龄,可能需要很长一段时间的数据统计和分析,才能找到适合中国的具体年龄。

3 关于初筛方法及筛查策略

新版 WHO^[9]建议在普通女性人群中使用醋酸/碘染色肉眼筛查(visual inspection with acetic acid, VIA)或细胞学作为主要初筛方法,每 3 年定期进行 1 次,如果有条件的国家,新版指南明确建议应逐渐转为以 HPV-DNA 检测作为初筛。我认为它可能会考虑到不同国家的不同发展水平和医疗条件,所以它提供了两个程序:

筛查至治疗:(1)用醋酸/碘染色结果肉眼筛查为初筛,阳性则去治疗。(2)人乳头瘤病毒基因检测初步筛查,阳性则去治疗。

筛查至分流至治疗:(1)细胞学筛查要求阴道镜检查至分流,如果阳性则进行治疗。(2)用人乳头瘤状病毒基因检测为初筛,就用 HPV 16/18 分流,感染(+)则治疗;如 HPV 16/18 感染(-)性,则需使用 VIA 分流。(3)用人乳头瘤状病毒基因检测为初筛,用 VIA 分流,阳性则治疗。(4)用人进行乳头瘤状病毒通过基因技术检测为初筛,就用电子阴道镜分流,阳性则治疗。(5)用人乳头瘤状病毒基因检测为初筛,细胞学分流,用阴道镜检及治疗^[11]。

而在 2020 年美国癌症学会(ACS)有关宫颈癌筛查上,明确指出,以 HPV 检测作为初始筛查方法效果。并且规范出 25~65 岁之间首选每 5 年进行一次

基本的 HPV 检测,如果无法进行基本的 HPV 检测,则建议每 5 年做一次联合筛查或每 3 年进行一次单独的细胞学检查^[10]。

2021 法国卫生高级管理局(HAS)最新宫颈癌筛查建议:(1)25 至 29 岁的女性,间隔 3 年的一次的采用液基细胞学筛查;(2)30 至 65 岁的女性,间隔 5 年做一次初级的 HPV 检测。经筛查 HPV 阳性 hr-HPV 阳性的妇女,下一步应该进行细胞学检查,如果细胞学检查为 ASC-US 或者更严重的异常,则应该接受阴道镜检查。虽然在法国,HPV 检测目前还不是主要的筛查方法,但新的指南也极大地肯定了 HPV 基因检测在宫颈癌筛查^[11]中的重要性,并有望在不久的将来改变筛查策略。

国内许多学者也开始探讨细胞学检查的选择。其中高燕玲^[14]指出,宫颈液基细胞学(TCT)检测的诊断,存在许多干扰因素,例如读片技术,巴氏染色法等,进而减低了其诊断正确性。而付海英、吴佳彬^[15]等则认为:TCT 检查图像清晰度高,随着 TCT 制片技术水平渐渐提高,也有有了比较成熟的诊断标准,使得其准确率减少;结果得出:宫颈液基细胞学检测与活组织病理学相比,二者的得出结果有较强的联系,表明在宫颈癌筛查中还是有很大作用的。孔北华教授指出^[16],细胞学检查虽然在防癌筛查中有着重要的意义,但是同一种宫颈病变细胞形态的不同,还是非常考验病理医生的阅片能力,但是我国还是很缺少相关有阅片经验丰富的病理科医生的,以及细胞图片的人员。因为对于我们一个国家发展需要宫颈癌筛查的女性人数之多,所以可以更加系统需要通过简便、准确且节约资金的筛查方法,来达到筛查效率的最大化,让越来越多的中国传统女性筛查准确性追赶甚至赶超发达地区国家的层次。

现在许多国际上的最新研究已经非常明确,高风险 HPV 检测方法,优于细胞学筛查,然后在这样的国际形势和背景下,中国将如何改变筛查模式,是值得我们妇科临床领域领导者和研究的问题。

4 关于终止筛查年龄

在这个问题上,各国之间存在差异,这可能与各国的经济水平和人口构成等因素有关。世界卫生组织认为,在无法实施针对大于 30 岁的所有女性进行宫颈癌筛查,那么可以选择主要针对 30-49 岁这一年龄段的女性来筛查;许多的国家建议以

64-65 岁为终止宫颈癌的年龄^[17-19],还有少数国家在 69 岁、73 岁或 74 岁终止筛查^[20-21]。大多数国家终止筛查的人群需满足患者既往需要接受充分筛查且无宫颈癌高危影响因素等条件。我们国家指南则建议:筛查起始年龄为 25 至 30 岁之间。如果在 10 年之内间隔 3 年细胞学筛查,接连有 3 次阴性,或间隔 5 年接连 2 次人乳头瘤状病毒检查阴性的大于 65 岁的妇女,无子宫颈上皮内瘤样病变史,就可以停止宫颈癌筛查了。

5 发展前景及预测

目前我国宫颈癌筛查已经有较为规范的、结合我国国情的筛查指南,例如,2017 年,中国阴道镜和子宫颈病理协会(Chinese Society for Colposcopy and Cervical Pathology,CSCCP)专家委员会结合我国国情和国外文献,制定了中国子宫颈癌筛查及异常管理相关问题专家共识^[22-23]。不可否认的是,我国宫颈癌筛查仍在初始阶段,较多的参考欧美国家的筛查措施,但是近些年来,由于我们应用细胞学筛查 Bethesda 分类系统(TBS),及 HPV 的检测宫颈癌高危型别(16/18),大大提高了我们对于宫颈病变的检出率。那么如果能培养更多的宫颈细胞学人才,加强标准化和严格的质量监督标准,就可以大大提高宫颈脱落细胞学对宫颈病变的特异性和敏感性,达到发达国家的水平,但只能将宫颈细胞学脱落作为年轻女性筛查的最佳开始。

6 总结

综上所述,我认为自己适合作为我国宫颈筛查的道路发展仍然任重而道远,原因一是在于促进我国社会女性消费人群易感的 HR-HPV 型别存在一定特殊性,是否会像 HPV16/18 那样,持续的感染而导致宫颈病变,我国企业缺少这方面的问题研究;二是 HPV、TCT 联合筛查,是否能实现真正的得做到既节约人力资源管理又能够通过提高筛出率;三是在初筛年龄上,我们国家是否应该可以做到全国人民统一中国标准,还是按区域活动进行因地制宜的筛查方案。这一系列的问题还需要通过实验来证明,但我可以看到,随着中国经济水平的发展,医疗水平正在逐渐全球化,在实践中取长补短,走出自己的道路。

参考文献

[1] Sung H, Ferlay J, Siegel R L, et al. Global cancer

- statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*,2021,71(3):209-249.
- [2] 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[OL].(2019-06-17)[2021-08-19]. <https://hpvcentre.net/statistics/reports/CHN.pdf?r%20%EF%BC%9D%201606722464904>.
- [3] Nayar R, Wilbur DC. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology: A Historical Perspective[J]. *Acta Cytologica*,2017,61:359-372.
- [4] Habbema D, De Kok I M, Brown M L. Cervical cancer screening in the United States and the Netherlands: a tale of two countries[J]. *Milbank Q*, 2012, 90(1):5-37.
- [5] Zur Hausen H, De Villiers E M, Gissmann L. Papillomavirus infections and human genital cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 1981, 12(2 Pt 2):S124-S128.
- [6] Yin D, Jiang Y, Wang N, et al. The diagnostic value of serum hybrid capture 2 (CH2) HPV DNA in cervical cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(9):9247-9253.
- [7] Schiffman M, Doorbar J, Wentzensen N, et al. Carcinogenic human papillomavirus infection[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2016, 2:16086.
- [8] Rebolj M, Rimmer J, Denton K, et al. Primary cervical screening with high risk human papillomavirus testing: observational study[J]. *BMJ*, 2019, 364:l240.
- [9] World Health Organization. WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention, second edition[OL].(2021-07-06)[2020-08-16].<https://www.who.int/publications/i/item/9789240030824>.
- [10] Fontham E T H, Wolf A M D, Church T R, et al. Cervical cancer screening for individuals at average risk: 2020 guideline update from the American Cancer Society[J]. *CA Cancer J Clin*,2020,70(5):321-346.
- [11] Hamers FF, Poullié AI, Arbyn M. Updated evidence-based recommendations for cervical cancer screening in France[J]. *European Journal of Cancer Prevention*.
- [12] 国家癌症中心. 2019 中国肿瘤登记年报 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2021:216-251.
- [13] 张璐, 隋龙. 中国 21-24 岁女性宫颈癌筛查现状及应对困扰 [J]. *现代妇产科进展*, 2021,30(12):81-83.
- [14] 高燕玲. 联合检测高危型 HPV-DNA 与 TCT 在宫颈癌筛查中的应用价值 [J]. *黑龙江医药*, 2021,34(05):1206-1207.
- [15] 付海英, 吴佳彬. HPV 检测和液基薄层细胞学检查在宫颈癌筛查中的应用及筛查策略优化 [J]. *中国妇幼保健*, 2021,36(12):2738-2740.
- [16] 王轶英, 王悦, 乔友林, 等. 中国宫颈癌筛查未来之路——细胞学初筛的弃或守 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2017,33(03).324-326.
- [17] Perkins RB, Guido RS, Castle PE, et al. 2019 ASCCP risk based management consensus guidelines for abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors[J]. *J Low Genit Tract Dis*,2020,24(2):102-131.
- [18] UK National Screening Committee.Guidance cervical screening: programme overview[EB/OL].[2020.11.06] <https://www.gov.uk/guidance/cervicalscreening-programme-overview>.
- [19] Health Service Executive. Cervical screening Cervical Check [EB/OL].[2020.11.08].<https://www2.hse.ie/cervicalscreening/cervicalcheck/>.
- [20] Dickinson J, Tsakonas E, Conner Gorber S, et al. Recommendations on screening for cervical cancer[J]. *CMAJ*,2013,185(1):3545.
- [21] The Australian health system. National cervical screening program[EB/OL].[20201106]<https://www.health.gov.au/initiativesandprograms/nationalcervicalscreening-program>.
- [22] 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.
- [23] 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 (二)[J]. *中国妇产科临床杂志*, 2017,18(3):286-288.