

一、宫颈癌与人乳头瘤状病毒 (HPV)

宫颈癌是最常见的妇科恶性肿瘤之一，而全球数据显示，其死亡率逐渐上升为妇科肿瘤首位。据世界卫生组织统计，每年有近 50 万宫颈癌新发病例，其中我国新发病例超过 10 万人，约占世界的三分之一，发病率明显上升且趋向于年轻化。

2008 年，德国医学科学家、病毒学家 Harald zur Hausen 发现导致宫颈癌的外因——HPV 病毒，即人乳头瘤状病毒，其主要通过性传播，目前发现的 HPV 病毒约有 170 种型别，不同型别 HPV 病毒带来的健康风险也各有差异，其中约有 14 种被认定为高危型 HPV 病毒。

医学证实，高危型 HPV 病毒持续性感染使得宫颈癌的发病风险增加了 300 倍。但感染了 HPV 并不等于患了宫颈癌，大量研究表明，超过七成女性一生中至少有一次 HPV 病毒感染，但绝大多数 HPV 感染都能被机体的自身免疫系统自然清除，只有约 1%-4% 的 HPV 感染者会逐渐发展为宫颈癌前病变或癌变。宫颈癌是目前唯一病因明确、可以早期预防和治愈的恶性肿瘤，因此，推行规范有效的 HPV 筛查策略、加强 HPV 检测试剂的监管是宫颈癌防治的关键。

二、HPV 相关疫苗

目前，全球上市 HPV 疫苗有 3 种：一是二价 HPV 疫苗，可预防 HPV16 和 HPV18 型诱发的下生殖道和肛周等部位的恶性肿瘤；二是四价 HPV 疫苗，除了可预防 HPV16、HPV18 型诱发的下生殖道和肛周等部位的恶性肿瘤以外，还可预防 HPV6、HPV11 导致的下生殖道及肛周的湿疣病变；三是九价 HPV 疫苗，主要针对 HPV16、HPV18、HPV31、HPV33、HPV45、HPV52、HPV58 型诱发的下生殖道和肛周等部位的恶性肿瘤以外，还有 HPV6、HPV11 可预防 HPV6、HPV11 导致的下生殖道及肛周的湿疣病变。目前国内上市的是二价和四价 HPV 疫苗。

即便接种了宫颈癌疫苗，也要定期做好宫颈防癌筛查。通过体检，即便感染了高危型 HPV 病毒，宫颈癌前病变也需要经过 8-10 年才逐渐进展到宫颈癌，在这个利于宫颈筛查的窗口期，通过简单且有效的干预，可阻断病灶发展成宫颈癌的可能。因此，HPV 疫苗重要，定期宫颈防癌筛查也同等重要。

三、2016 美国最新指南：高危型 HPV 检测用于宫颈癌初筛效益明显

2013 年，美国癌症学会、美国阴道镜和宫颈病理学会及美国临床病理学协会对宫颈癌以及癌前病变早期检测的筛查指南进行了更新，强调宫颈癌筛查的最佳策略：最大化筛查的益处、最小化筛查的潜在危害，即需要识别可能进展为浸润癌的癌前病变，并避免对一过性 HPV 感染及其相应良性病变的探查和不必要治疗。

美国食品药品监督管理局 (FDA) 注册的美国本土最大型前瞻性宫颈癌筛查临床试验 ATHENA 研究的终点数据显示，三年作为一个筛查周期，对比了三种不同的策略：细胞学筛查、细胞学联合 HPV 策略 (25-29 岁细胞学筛查；30 岁及以上细胞学+HPV 双筛)、HPV 初筛 (HPV16、18 和其他 12 种高危亚型)。相比单独细胞学策略及联合筛查策略，HPV 初筛策略不仅拥有更高的筛查敏感性，且每检出一例 CIN3+ 所需阴道镜检查数量与联合策略相似，从而支持 HPV 可作为除细胞学、细胞学 HPV 联合检测之外，另外一种可供选择的方法。

基于该研究结果，2015年初，ASCCP和美国妇科肿瘤协会（SGO）联合发布了《高危型人乳头状瘤病毒检测用于宫颈癌初筛：过渡期临床指南》（简称《过渡期指南》），使HPV检测作为宫颈癌初筛在美国的实践有了学术指导性文件，也使宫颈癌的筛查方案增加到三种。

考虑到高危型HPV（hrHPV）检测作为初筛具有与基于细胞学的筛查策略（单独细胞学或联合筛查）相同或更优的效益，美国妇产科医师学会（ACOG）于今年发布的《宫颈癌筛查和预防第157号实践指南》，全面总结了hrHPV检测及分型检测在宫颈癌筛查中的应用，并修订了对细胞学和HPV检测有异常的妇女临床处理。该《指南》正式推荐对于25岁及以上年龄女性，可以考虑采用2014年FDA批准的HPV检测进行初筛作为基于细胞学筛查方法的替代。若采用hrHPV检测作为单独筛查，应遵循ASCCP和SGO的过渡期指南，即hrHPV初筛为阴性，再次筛查间隔为3年；HPV16/18型阳性者，有高度的病变风险，应立即转阴道镜；而HPV16和18型之外的其它12种高危HPV阳性者，应结合细胞学进一步分流。美国目前批准的可以应用于宫颈癌筛查的HPV检测有四种，但批准可以应用于一线宫颈癌初筛的只有cobas® HPV检测。2015年，中国“两癌筛查”项目启动了对HPV检测用于一线初筛的评估。

刘继红教授表示：“传统的细胞学检查对实验室质控及病理医生的水平要求高，其准确性受人为因素影响大，筛查间隔较短。对于人口基数庞大的中国，hrHPV检测的应用将有助于推进宫颈癌筛查和节约公共医疗卫生成本。”

四、中国颁布指导原则，加强HPV检测监管

近年来，我国HPV检测技术飞速发展，临床应用的检测试剂多达60余种，为提高对HPV检测试剂的监管，中国国家食品药品监督管理局（CFDA）于2015年11月26日正式颁布《HPV核酸检测及基因分型、试剂技术审查指导原则》（以下简称《指导原则》），严格明确了HPV检测临床预期用途、型别范围、阳性判断值、HPV16/18分型和临床验证的具体方法。

依据世界卫生组织国际癌症研究机构（WHO-IARC）及其他国际组织的研究成果，《指导原则》明确HPV检测型别范围，将HPV16、HPV18等13种基因型列为高危型别以及其他5种基因型列为中等风险型别，并规定检测上述18种之外的HPV型别需要提供明确的理由和依据，以及国际权威机构的文献支持。同时，《指导原则》也明确指出，HPV16、18型的基因分型检测是有临床意义的，可以进行注册申请，不应盲目扩大分型范围。

向阳教授指出：“HPV检测的目的是为了发现已经存在的CIN2+病变或未来可能发展为CIN2+的真正高风险人群，而非检测单纯的HPV感染者，并不是HPV检测阳性，就需要处理和治疗。”因此，《指导原则》明确指出，应设定能够获得理想的临床灵敏度和临床特异性的阳性判断值，以保证对CIN2+人群具有非常高的检出率，又可避免因分析敏感度过高而造成的假阳性，同时需经过严格的临床验证。

此外，《指导原则》规定新的HPV检测产品注册需长期、大量的临床验证数据以及长时间的跟踪随访。临床采用hrHPV检测，应选择通过规范的临床验证、具备相应临床适应证的hrHPV检测方法。郎景和教授表示：“随着我国HPV检测的日益规范化，通过可靠的检测技术，确定良好的性能指标并充分理解和正确实施管理，宫颈癌防治率将能得到极大提升。”

来源：医学界妇产科频道 医者频道