

宫颈癌筛查里的逻辑

来源：爱思考的希波克拉底信徒

宫颈癌是威胁中国妇女健康和生命的主要杀手之一，每年新发病例 130 000 例，占世界新发病例的 28 %，死亡病例 20 000 ~ 30 000 例。

宫颈癌是一个较为独特的癌症。几乎所有的宫颈癌跟 HPV 感染有关。1976 年，德国科学家 zurHausen 教授首先提出了 HPV 与宫颈癌发病可能有关的假想；1977 年 Lavery 首次在宫颈癌活检组织中用电镜观察到 HPV 病毒颗粒的存在。1995 年国际癌症研究机构 (International Cancer Research Institute, IARC) 专题讨论会指出：HPV 感染是宫颈癌发生的主要原因。2008 年 ZurHausen 因发现 HPV 感染导致宫颈癌的重大发现获得诺贝尔生理学 and 医学奖。

目前研究认为宫颈癌的发生要经历 4 个主要步骤：

- 1, 子宫颈上皮被致癌性 HPV 感染
- 2, HPV 感染的持续存在
- 3, 持续性病毒感染导致宫颈细胞克隆进展为癌前病变
- 4, 癌前病变进展为真正的宫颈癌

实际上，几乎所有有性行为的成人均曾感染 HPV。好在多数被感染者在感染后的 6-12 个月内能自我清除 HPV，故并不存在针对干预治疗的需要。致癌性的 HPV 感染亦是如此。而致癌性 HPV 持续超 1 年的感染也并不能统一走向宫颈癌。

不过免疫受抑制的病友并不一样。比如，HIV 感染者、使用免疫抑制治疗者（器官移植、正在用激素或免疫抑制剂治疗的红斑狼疮等风湿病人）对 HPV 的清除能力下降。因此她们的 HPV 持续感染更为普遍，走向癌前病变、乃至宫颈癌的也更多。

对一般的宫颈癌患者来说，从致癌性 HPV 感染到宫颈癌前病变的平均时限是 10 年，到真正的浸润性宫颈癌是 15 年。但对于免疫受抑制的病友来说，这个时间段显著缩短。

在没有认识 HPV 感染跟宫颈癌的关系前，医学界采用宫颈细胞学检查来早期发现宫颈癌。1920 年代起，George Papanicolaou 医生开始进行了宫颈阴道涂片研究。1941 年 George Papanicolaou 和搭档 DrHerbert Traut 首次发表了关于宫颈细胞学涂片与妇科肿瘤的研究，也就是后来众所周知的“巴氏宫颈细胞学筛查”。虽然没有大规模随机对照临床试验来证明宫颈细胞学筛查的有效性，但是全球性的流行病学研究发现进行宫颈细胞学筛查的地区，宫颈癌的发病率和死亡率都明显下降。

不过必须指出的是，美国自从开始大规模宫颈癌筛查后，20 岁以下人群中宫颈浸润癌的发病率基本没有变化，由此可见此人群中的宫颈癌筛查并没有发挥作用。因此在今天不再对 21 岁以下女性做宫颈癌筛查。

同时，传统的宫颈细胞学筛查存在大量的漏诊情况。普遍认为，传统细胞学敏感性只有 51%，即 49% 会被漏诊。其根源是宫颈细胞阅片具有主观性。因此曾经采用每年进行一次宫颈细胞学筛查来克服。但即便如此，Spence 等学者对 1950 年-2007 年的 42 项研究进行了 meta 分析发现，估计有 29% 宫颈浸润癌是由于细胞学的假阴性（即宫颈细胞筛查漏诊）导致的。

而且，每年一次的宫颈细胞学检查也给患者带来痛苦。比如，Kulasingham 等学者发现，对

于 21 岁到 29 岁的女性（未满 30 岁）来说，筛查间隔为 3 年时预测宫颈癌死亡率为 0.05/1000 人，而和筛查间隔为 2 年相比较预测的宫颈癌死亡率一致，但阴道镜检查率增加了 40%。而每年一次的宫颈细胞学检查既不降低死亡率，且增加的阴道镜检查更多！必须提醒的是，如果间隔时间大于 3 年，则人群预测死亡率是增加的。因此，目前主流观点是对这些人群行间隔 3 年的宫颈细胞学检查。

必须指出的是：临床试验时会选择高水平的病理医生和规范的流程来保证宫颈细胞学检查的可靠性。但真实的临床工作时，阅读宫颈细胞的病理医生未必有较高水准。尤其是在高水平病理医生匮乏的地区，比如中国。何况，就如前文所述，哪怕是参与临床研究，仍有 29% 的宫颈癌是因为细胞学筛查漏诊带来的。考虑真实的临床工作中的质量差距，这个数据只能更高。

既然现在已经明确 HPV 感染是导致宫颈癌的主要原因，把 HPV 检查加入宫颈癌筛查就成为自然的选择。而且，很显然 HPV 检查比宫颈细胞学检查更为可靠。

欧洲一项 330,000 女性研究发现，细胞学阴性，3 年发生宫颈癌前病变的风险为 0.17%；而 HPV 阴性者，无论是单独 HPV 检测还是细胞学 HPV 检测，其 5 年发生宫颈癌前病变的风险分别为 0.17% 和 0.16%。Katki 等学者发现 ≥ 30 岁女性细胞学阴性，5 年发生宫颈癌前病变的累积发病率为 7.1/100,000 人，而如果同时细胞学和 HPV 均为阴性，此发病率将会下降超过一半至 3.2/100,000。

加入 HPV 的筛查频率增加会如何呢？就如前面提到的单独细胞学检查频率增加，其死亡风险几乎没有变化，但是却增加了很多的阴道镜检查。

总之，今天的宫颈癌筛查以死亡风险降低为目标，对比不同的检查方法、检查频率，寻求一个最佳的检查策略和频率；最终实现检查副反应最小化，让检查收益最大化。

在这样的大前提下，对于免疫功能正常的女性来说，目前的主流策略如下：

- 1，对 21 岁到 29 岁，每 3 年一次宫颈细胞学检查；
- 2，而 30 岁以上，可以每 5 年一次宫颈细胞学 HPV 检查；或者每 3 年一次单独的宫颈细胞学检查
- 3，如筛查未发现任何异常，则 65 岁后无需筛查。

不过，对于免疫功能受损者，例如 HIV 感染者、器官移植者、正在高强度激素和免疫抑制剂治疗者（比如正罹患系统性红斑狼疮），她们应在头一年每 6 个月细胞学筛查，而后每年一次。

参考资料：

- 1，Lees BF, Erickson BK, Huh WK. Cervical cancer screening: evidence behind the guidelines. Am J Obstet Gynecol. 2016;214(4):438-43
- 2，《2015 年美国宫颈癌筛查过渡期临床指南》解读，王宝晨，薛凤霞；国际生殖健康 / 计划生育杂志 2015 年 11 月第 34 卷第 6 期 J Int Reprod Health 蠹 Fam Plan, November 2015, Vol. 34, No. 6
- 3, uptodate 医学文献数据库