

在发展中国家与地区开展子宫颈癌防治的前景

乔友林

Perspective of cervical cancer prevention and control in developing countries and areas

You-Lin Qiao

[Abstract] Cervical cancer ranks second common cancer in women, affecting women severely in developing countries. It is a critical issue to develop simple, rapid, accurate, safe, acceptable, and inexpensive screening tests which can be used in cervical cancer prevention programs in developing countries. Due to the shortage of funding and qualified cytological professionals in most developing countries, WHO has been actively promote visual inspection with acetic acid/iodine solution (VIA/VILI) as the alternative approach to screening cervical cancer. After discovery of a link between human papillomaviruses (HPV) and cervical cancer, the HPV prophylactic vaccine and careHPV test have been successfully developed. The cervical cancer will be the first cancer eliminated by the combination of vaccination, screening, early diagnosis and treatment.

Key words: cervical cancer, human papillomavirus, cancer prevention, developing country

【摘要】 子宫颈癌是危害全世界妇女健康的第二大恶性肿瘤,发展中国家妇女受其危害尤其严重。如何找到适合发展中国家使用的简单、快速、有效并且便宜的筛查方法成为子宫颈癌防治中亟待解决的问题。由于资金和合格的细胞学专业技术人员等方面的短缺,醋酸/碘染色后肉眼观察法(VIA/VILI)是目前WHO推荐在发展中地区子宫颈癌筛查的替代手段。随着子宫颈癌HPV病因关系的揭秘,人类研制出了筛查子宫颈癌的快速检测方法和能够预防子宫颈癌的有效疫苗。子宫颈癌将有望成为人类通过注射疫苗、筛查和早诊早治等综合措施来预防以致消除的第一个恶性肿瘤。

关键词: 子宫颈癌;人乳头瘤病毒;肿瘤防治;发展中国家

中图分类号:R737.33 文献标识码:A

文章编号:1000-467X(2010)01-0001-03

Department of Epidemiology,
Cancer Institute,
Chinese Academy of
Medical Sciences,
Peking Union Medical College,
Beijing, 100021,
P. R. China

中国医学科学院/北京协和医学院
肿瘤研究所流行病学研究室,
北京 100021

通讯作者:乔友林

Correspondence to: You-Lin Qiao

Tel.: 86.10.67713648

Email: qiaoy@cicams.ac.cn

收稿日期:2009-10-09

接受日期:2009-11-05

子宫颈癌是全世界妇女第二大常见恶性肿瘤,严重危害妇女健康。据WHO统计,每年有50万新发病例和27.4万死亡病例,其中83%以上的病例来自发展中国家,占发展中国家女性肿瘤的15%;而在发达国家,子宫颈癌仅占女性肿瘤的3.6%^[1]。发展中国家癌症危险因素、新发病例数量以及癌症发病率和死亡率均呈上升趋势,这给患者及其家庭成员带来了极大的痛苦,从事经济活动的社会成员罹患癌症也会对社会发展产生不利影响。如果不尽快采取措施,未来10年内子宫颈癌导致的死亡率将上升25%^[2]。如何开展癌症的防控已成为世界性的公共卫生问题。

1 子宫颈癌病因与防治方法的突破

2008年诺贝尔生理学/医学奖,由德国科学家哈拉尔德·楚尔·豪

森(Harald zur Hausen)及两名法国科学家弗朗索瓦丝·巴尔-西诺西(Françoise Barré-Sinoussi)和吕克·蒙塔尼(Luc Montagnier)共同分享。豪森博士的获奖成就是发现了人乳头状瘤病毒(human papillomavirus, HPV)是导致宫颈癌的病因。宫颈癌成为人类历史上少数几个找到明确病因的肿瘤之一。这一发现使得人们进一步了解了宫颈癌的发病机制、揭示了 HPV 感染自然史的特点、奠定了 HPV 感染与宫颈癌的因果推论,为尔后应用 HPV DNA 的诊断性检测手段快速发现宫颈癌与癌前病变和最终为人类历史上第一个癌症疫苗——宫颈癌预防性疫苗的研发铺平了道路。宫颈癌也将由此成为人类通过注射疫苗、筛查和早诊早治等综合措施来预防以致消除的第一个恶性肿瘤^[3]。

目前,已有 200 多种类型的 HPV 被发现。其中 15 种能够导致宫颈上皮内瘤变和癌。通常,宫颈细胞上皮内瘤变早于宫颈癌好几年发生,早期筛查和有效的治疗方案可以避免宫颈癌的发生。巴氏涂片作为一种宫颈癌的筛查方法已应用了半个多世纪,对宫颈癌的防治做出了重要的贡献。随着细胞学技术的改进,20 世纪 90 年代中期薄层液基细胞学技术(liquid-based cytology, LBC)和电子计算机辅助下的自动阅片系统被批准用于宫颈癌筛查。这一技术不仅提高了制片质量,加快了阅片速度,并且其识别病理高度病变的灵敏度和特异度分别达到 87%和 94%,大大降低了假阴性率。随后研发成功的以第二代杂交捕获试验(hc2)为代表的 HPV DNA 检测法,其识别宫颈癌与癌前病变的灵敏度和特异度分别为 95%和 85%。这是宫颈癌筛查的重大突破,极大地提高了宫颈癌筛查的水平^[4]。2005 年 WHO 发表声明称,有充足的证据表明:HPV DNA 检测可作为宫颈癌的初筛手段,并可以降低宫颈癌的发病率和死亡率^[5]。印度农村一项长达 8 年的前瞻性研究发现,与对照组相比,HPV DNA(hc2)筛查可以显著降低晚期宫颈癌的发生率和死亡率^[6]。最近,由比尔及梅林达·盖茨基金会资助的、适合于发展中国家和地区的 HPV 快速筛查技术(careHPV)在中国研发成功,这为发展中国家和地区宫颈癌的早诊早治提供了一种简单易行且经济的手段^[7]。宫颈癌筛查方法学的不断突破,尤其是 HPV 快速筛查方法的成功,开创了宫颈癌防治历史上前所未有的新局面。

2 适合发展中国家与地区开展宫颈癌防治的技术

宫颈癌病因清楚,早期发现及早期治疗的技术成熟,而且有多种诊断和治疗方案,可供经济社会发展水平不同的地区选用,因此,宫颈癌具有良好的控制前景。WHO 建议在全球范围内开展宫颈癌的筛查及早诊早治,且认为宫颈癌防治较少依赖资源的充足程度,而主要取决于政府的态度及医疗卫生组织的有效性^[2]。目前,大多数国家已将适龄妇女的宫颈癌筛查纳入医疗保障,并使宫颈癌的发病率与死亡率大幅下降。

已建立了筛查制度的发达国家和一些发展中国家的流行病学资料显示,发达国家开展的有组织的、以细胞学和 HPV 检查方法为主的宫颈癌筛查计划已经显著降低宫颈癌的发病率和死亡率,这一点已经达成共识^[2]。国际上,还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^[2]。因而,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女性尤其是中年妇女社会作用的重视和肯定,也折射出一个国家与社会的文明和进步程度。但迄今为止,该方法还未被成功应用到发展中国家,仍未实现对广大适龄妇女进行规范的宫颈癌前病变的筛查服务的目标。这主要是因为许多发展中国家医疗与健康公平性普遍失衡,为数不多的医疗资源往往用于少数人身上。

其次,发展中国家和地区往往存在缺乏细胞学筛查的质量控制体系以及合格的细胞学技术人员等问题。巴氏涂片因其敏感度较低(漏诊较多)而并不令人满意,并且由于不能立即得到筛查结果,常常导致大量受检妇女失访,所以该方法很难在发展中国家广泛推广和有效应用^[8]。因此,应用巴氏涂片进行大规模、重复(每隔 2~3 年)筛查宫颈癌面临着许多困难和挑战。鉴于目前常用的巴氏涂片存在上述缺点,找到适合发展中国家使用的简单、快速、有效并且便宜的筛查方法成为宫颈癌防治中亟待解决的问题。

近年来,WHO/IARC 在印度开展的以人群为基础的大样本随机对照试验证明,在保证短期培训和有效质控的前提下,醋酸/碘染色后肉眼观察法(VIA/VILI)可作为有效的宫颈癌筛查手段用于发展中国家^[9]。该方法不需要实验室检测平台,操作简单,易于掌握,价格低廉,可以由有经验的医生或者其他医务人员(如护士或助产士等)来完成,是

目前 WHO 推荐在发展中国家和地区子宫颈癌筛查的主要方法。而最近研发成功的适合于发展中国家和地区的 HPV 快速筛查技术 (careHPV) 正在进行注册试验, 有望在 2010 年上市, 并由 WHO 在全球推广。

3 全面预防子宫颈癌的前景

应用安全有效的 HPV 疫苗, 是从根本上阻断 HPV 传播、预防子宫颈癌最有效的预防措施。子宫颈癌预防性疫苗的问世在人类征服癌症的道路上无疑具有里程碑式的意义, 标志着人类在癌症的研究上向前迈出了一大步。从 2007 年开始, 所有在世界卫生组织成员国召开的区域癌症控制会议都在讨论在 HPV 疫苗已经上市的背景下子宫颈癌的控制前景。各成员国一致认为: 要减轻子宫颈癌的疾病负担, 需要通过加大子宫颈癌筛查工作力度、改善治疗和监测手段, 并在可能的地区引入 HPV 疫苗。2008 年 11 月, 所有区域会议讨论的结果与一份全面介绍 HPV 疫苗背景的资料共同提交给了疫苗战略咨询专家组 (SAGE), 提出了全球范围 HPV 疫苗接种的建议。让发展中国家尽快共享子宫颈癌疫苗这一人类科学进步的成果^[10]。

目前我国开展的医疗卫生改革为我们提供了极好的机会。专家们已开始逐步探索全国范围的子宫颈癌筛查项目的方法: 从 2005 年卫生部-中国癌症基金会子宫颈癌早诊早治示范基地的建立, 到 2006 年中央财政地方转移支付癌症早诊早治项目, 再到 2009 年开始实施的 1000 万农村妇女子宫颈癌检查项目。子宫颈癌的防治工作在国内受到了政府和大众前所未有的重视。尽管在具体选用何种筛查技术与方案方面还存有许多争议, 但我们很高兴地看到许多关注癌症、生殖健康、青少年健康、免疫接种和性别平等问题的不同机构都渴望通过合作, 共同致力于子宫颈癌的预防。在制定具体的子宫颈癌综合防治计划时, 我们要面临考虑各个地区的经济可承受性、服务能力可行性和文化可接受性的挑战。这需要免疫接种、癌症控制和生殖健康等部门的通力协作来完成。在防治计划广泛实施之前, 还有除价格和技术之外的很多困难。有些困难源于态度与认识层面, 因此我们需要克服对一些基层医务人员易于掌握的简单筛查技术存在的偏见。

目前最为重要的是提高对健康需求、成本效益和即将开展的新技术的应用前景的关注。这样, 领导者和管理者们才能做好准备, 充分利用在不久的将来出现的机遇。

我们要把肿瘤防治工作整合到一个综合完善的卫生服务体系框架中, 纵观全局地考虑。我们应当创造条件保证子宫颈癌疫苗预防、癌前病变筛查和治疗服务这种降低子宫颈癌患者负担的综合防治计划能够尽早造福广大中国女性。如此, 在不远的将来, 我们将看到国家出台基于全体适龄女性的, 从根本上预防子宫颈癌的举措, 完全去除子宫颈癌对我国妇女健康的危害。

[参 考 文 献]

- [1] Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics, 2002 [J]. CA Cancer J Clin, 2005, 55(2): 74-108.
- [2] World Health Organization Reproductive Health and Research, Chronic Diseases and Health Promotion, et al. Comprehensive cervical cancer control: a guide to essential practice [C]. Geneva: World Health Organization, 2006: 15-22.
- [3] 乔友林, 张林琦. 人乳头瘤病毒引起子宫颈癌机理和人免疫缺陷病毒的发现——2008 年诺贝尔生理学/医学奖评述 [C]. 2009 科学发展报告. 北京: 中国科学院科学出版社, 2009: 112-119.
- [4] 乔友林, 章文华, 李 凌, 等. 子宫颈癌筛查方法的横断面比较研究 [J]. 中国医学科学院学报, 2002, 24(1): 50-53.
- [5] IARC/WHO Handbook of Cancer Prevention Volume 10- Cervix Cancer Screening [M]. Lyon: IARC Press, 2005.
- [6] Sankaranarayanan R, Nene BM, Shastri SS, et al. HPV screening for cervical cancer in rural India [J]. N Engl J Med, 2009, 360(14): 1385-1394.
- [7] 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.
- [8] Cuzick J, Clavel C, Petry KU, et al. Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening [J]. Int J Cancer, 2006, 119(5): 1095-1101.
- [9] Sankaranarayanan R, Esmy PO, Rajkumar R, et al. Effect of visual screening on cervical cancer incidence and mortality in Tamil Nadu, India: a cluster-randomised trial [J]. Lancet, 2007, 370(9585): 398-406.
- [10] Eckert L. WHO position on cervical cancer prevention in developing countries [J]. HPV Today, 2009, 19: 7.

[编辑: 甘可建; 校对: 夏宁静]