

“四问”宫颈癌疫苗

▲重庆市肿瘤医院 周琦

问题一

HPV疫苗适宜哪些人群?

HPV疫苗主要适用于尚未开始性生活的青少年女性。但目前认为即使有性生活，仍可以接种疫苗。接种HPV疫苗适宜年龄根据疫苗获批的适宜年龄而异，以美国FDA为例，二价疫苗适宜年龄为9~25岁，四价和九价疫苗适宜于9~45岁。

已经上市的HPV疫苗包括三种：二价疫苗覆盖16和18型；四价疫苗覆盖16、18、6和11型；九价疫苗覆盖16、18、31、33、45、52、58、6和11型。我国获批上市的疫苗为二价疫苗和四价疫苗。接种HPV疫苗是预防HPV感染，减少HPV感染概率，是宫颈癌的一级预防，但不代表完全防止宫颈癌发生。

HPV是一种嗜上皮性DNA病毒，与人类疾病相关的有200余种，HPV可分为高危型和低危型。已知高危型HPV（如16、18、58、52、33等14甚至更多种）感染可引起宫颈病变或宫颈癌。低危型HPV（如6、11型等）感染常引起皮肤或黏尖锐湿疣。目前除重视高危型HPV感染除引起宫颈病变外，高危型HPV感染还可以引起的包括阴道、外阴的病变，口腔癌、咽喉甚至食管均可能因为感染高危型HPV所致，因此，预防HPV感染十分重要。

全世界超过80%的女性在其一生中可能有生殖道HPV感染，但多数是一过性感染，只有持续的高危型HPV感染才会导致宫颈病变或宫颈癌的发生。研究显示，99%的宫颈癌是由HPV病毒引起，其中70%与HPV的16、18型相关。

HPV疫苗如何接种?

根据WHO立场文件，二价、四价和九价疫苗应接种2针还是3针根据接种对象的年龄而定。对于9~14岁的低年龄人群而言，可采用2剂（0、6个月）的免疫程序，在这个年龄段女性，无论二价疫苗还是四价疫苗，免疫原性随机对照试验显示，

两剂的免疫应答与三剂免疫等效。而超过该年龄段的接种对象，应实施3剂的免疫程序（0、1~2、6个月）。另外，若第2剂接种时间距第1剂少于5个月，应于接种第1剂6个月后续种第3剂。而目前我国大陆的上市说明书中都推荐3针的免疫程序。

关于HPV感染交叉保护问题，WHO立场文件指出，根据临床试验和上市后资料分析，二价和四价疫苗对16、18型以外的高危型具有一定程度的交叉保护作用，尤其是对31、33和45型，但在交叉保护效果的Meta分析中也发现，二价和四价苗

仅证实了31型的交叉保护效果，而未发现对33和45型具有交叉保护效果的证据。文献也报道，对二价HPV疫苗保护效果长期的随访发现，针对持续性HPV感染，特别是在第7~9年时对所有疫苗外价型均无有效的交叉保护效果。

周琦 教授

问题二

问题三

有HPV病毒感染就是患宫颈癌?

通常说，99%的宫颈癌是由HPV病毒引发，但并不等于感染HPV的人99%得宫颈癌，这是两个完全不同的概念，单纯HPV感染无需治疗。事实上，HPV感染是一种极为常见的病毒感染，凡是有性生活的女性，都有可能通过性接触将HPV病毒带到女性生殖道内。正常情况下，感染HPV后，人的免疫系统会清除病毒，所以感染是短暂的（一过性）。感染HPV往往没有症状，只能通过实验室检测才知道宫颈或生殖道部位的感染。病毒从体内被清除，并不会发展为癌前病变或癌。只有未被免疫系统清除，或免疫缺陷无法清除体内的

HPV持续性感染女性，才有可能导致宫颈癌前病变或宫颈癌，或者其他部位的病变发生。

HPV致癌需要病毒需整合到宿主上皮细胞DNA，要经过HPV感染—持续感染—癌前病变—癌症几个阶段，通常需要5~10年，这个过程也是宿主抵抗病毒和逆转癌前病变的过程。部分宫颈癌前病变可自行好转，癌前病变可通过筛查体检发现癌前病变，治疗高度癌前病变可阻断癌症发生。

HPV感染是宫颈癌的早期事件，检测宫颈是否感染HPV是希望发现宫颈早期病变，而非治疗HPV感染。目前，还没有治疗和清除HPV感

染的特效方法。临床上，对HPV感染的过度治疗很严重，还导致公众对HPV感染的恐惧。不能认为有HPV感染是性行为不端。但应肯定的是女性应定期做HPV病毒检测或细胞学检查，是有效的宫颈癌二级预防。

按国际惯例，21岁以上或有性生活3年以上的女性，至少每2年做1次宫颈液基细胞学检查（TCT），35~65岁接受宫颈细胞学和HPV病毒联合筛查。如果检查发现高危型HPV阳性或细胞学异常，可以遵医嘱做阴道镜检查，必要时取宫颈组织，做病理组织学诊断，以判断是否发生癌前病变。

问题四

我国宫颈癌防治应走什么路径?

根据我国国情，建议35周岁以后开始做宫颈癌筛查，我国城市已经把HPV检测作为宫颈癌筛查的初筛，农村也有试点。HPV检测必须要有质量保障，主要是取材、检测方法和实验室诊断能力。目前为方便没有HPV检测条件的地区能够获得有效HPV检测，已经开始采用“自取样”，将样本送往有条件的单位检测，其产品已在我国获批上市。而且“自取样HPV检测模式”也是我国可以推广的一种模式。

因此，加强宫颈癌二级预防，利用现有条件和设施，是目前有效防治宫颈癌的更加重要措施。从我们多年宫颈癌诊治中发现还有约3%宫颈癌非HPV感染所致，癌症的发生发展是复杂的，攻克癌症非仅靠疫苗接种预防感染，但可以说，预防引起癌症的感染可有效预防感染导致的癌症发生，为癌症防控起到重要作用。

Create-X 研究结果解读 新辅助治疗热点问题的思考



金锋 教授

近期发表于《新英格兰杂志》的CREATE-X/JBCRG-04研究，针对早期乳腺癌患者术前新辅助治疗后的不同亚型人群，来选择是否给予术后卡培他滨辅助治疗，并评估相关疗效。研究结果表明：新辅助治疗后未达到pCR的HER2阴性乳腺癌患者应用卡

培他滨辅助治疗可以显著改善DFS及OS，而综合评估治疗的获益与不良反应也同样支持该类患者新辅助治疗后接受卡培他滨辅助治疗。该研究被评价为新辅助化疗后未达到pCR患者的重大发现。在此之前大多数学者并不认可更多的化疗会带来生存获益。

2014年发表在《柳叶刀》上的CTNeoBC汇集分析显示：侵袭性肿瘤亚型（三阴性乳腺癌和HER-2阳性乳腺

癌）患者有更高的pCR率，且其pCR可很好的预测预后；侵袭性较低的Luminal A、Luminal B（HER-2阳性）乳腺癌，PCR对远期预后价值不大，该类患者的总体预后可能更多获益于术后的辅助内分泌治疗。乳腺癌患者新辅助化疗后残留肿瘤负荷（RCB）与预后亦呈现一定的相关性，其在不同分子分型乳腺癌患者中的预后意义亦有差异。

分子分型对于乳腺癌的认识和实践具有重要意义，2010年，乳腺癌进入“分子时代”，金锋教授表示，“分子时代”之后“如何将乳腺癌的分子背景与新辅助、辅助和晚期解救治疗有机结合起来”“新辅助治疗后的PCR或者残留病灶是否可以对进一步的治疗产生指导意义。”值得思考。

MD安德森(Anderson)癌症中心的研究者研发的Neo-Bioscore预后评估系统，综合了肿瘤生物学特征以及对治疗反应性的主要信息，可能是目前为止预测远期预后更客观的指标，同时对于新辅助治疗后的强化治疗亦可提供參考，但其评分系统所涵盖的肿瘤生物学信息尚不全面，仍有待进一步完善。

CREATE-X研究所引发的另一个矛盾焦点是，新辅助

治疗后未达到pCR的HR阳性亚组患者。亚组分析表明该组患者获益与总体一致，但未达到统计学差异，考虑可能与HR+预后好，相同的随访时间，事件数更少，亚组样本量不够有关。那么HR+非PCR亚组强化化疗是否获益？该类患者术后化疗与内分泌是序贯还是联合？解决这些问题需要更多的研究证实。卡培他滨在非PCR患者强化治疗以及解救治疗中所取得的进步使其正由晚期走向辅助治疗，目前有很多进行中的研究结果值得期待。（杨宁 整理）