

HPV疫苗与宫颈癌

HPV Vaccine and Cervical Cancer

许锐恒

xuruiheng@cdcp.org.cn

广东省疾病预防控制中心

2017.08

内容

1. 基本情况
2. 病原体
3. 宫颈癌筛查
4. 宫颈癌疫苗
5. 小结

1. 基本情况

宫颈癌

Cervical Cancer

- 估计全球有 >100万妇女患宫颈癌
- 许多人无法获得预防、治疗或缓和医疗等保健服务
- 宫颈癌是长期感染人乳头瘤病毒（HPV）的结果
- 大多数宫颈癌病例（> 80%）
发生在低、中等收入国家

<http://www.who.int/reproductivehealth/topics/cancers/fight-cervical-cancer/en/>



李媛媛 41岁



梅艳芳 40岁

人乳头瘤病毒（HPV）与宫颈癌

Human papillomavirus (HPV) and cervical cancer

重要事实

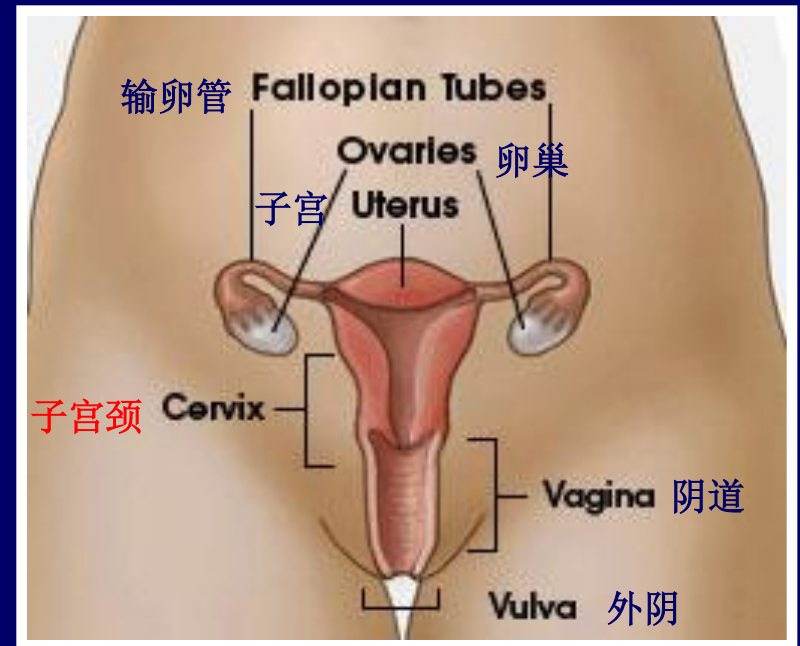
- HPV是全球均极为常见的一组病毒
- HPV有 >100型，至少13型可致癌症（又称高危型）
- HPV主要通过性接触传播，大多数人在性活动开始不久便感染 HPV
- 宫颈癌是由性行为感染某些型的 HPV引起的
- 两型HPV（16型和18型）引起70%的宫颈癌和宫颈癌前病变
- 也有证据表明，HPV与肛门癌、外阴癌、阴道癌和阴茎癌有关
- 宫颈癌是欠发达地区的妇女第2常见癌症
估计2012年的新发病例有44.5万（占全球新发病例的84%）
- 2012年，约有27万妇女死于宫颈癌，>85%在低、中收入国家
- 预防HPV16型和18型的疫苗，许多国家已批准使用

宫颈癌

Cervical Cancer

宫颈癌是**高度可防**（大多数发达国家）

- **有筛查试验**
- **有 HPV 疫苗**
- **宫颈癌早期发现，高度可治**
可长期生存和有好的生活质量



<https://www.cdc.gov/cancer/cervical/>

全球每年估计有宫颈癌病例 50万 80% 发生在发展中国家

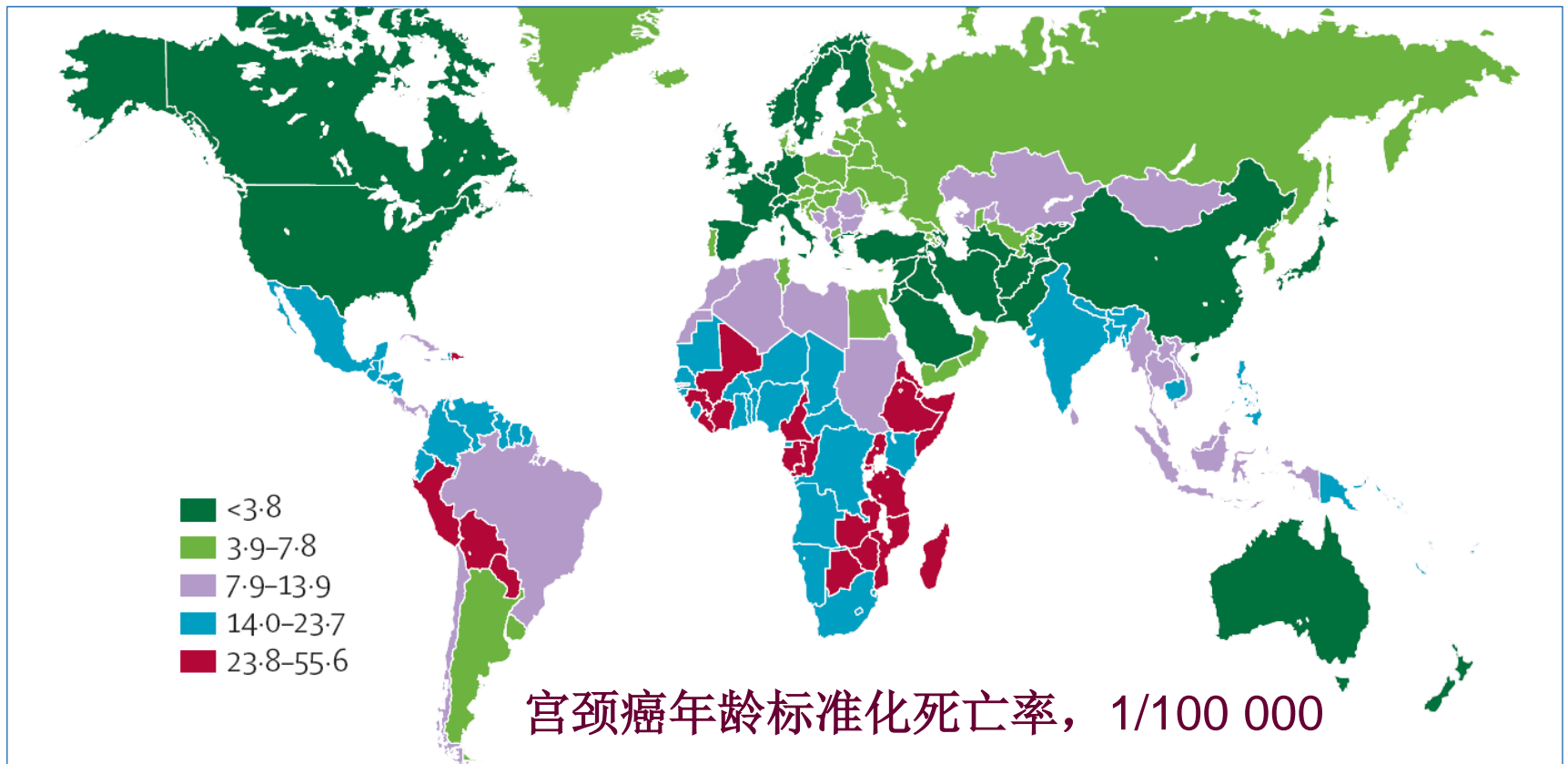


Figure: Age-standardised mortality rate from cervical cancer per 100 000 women

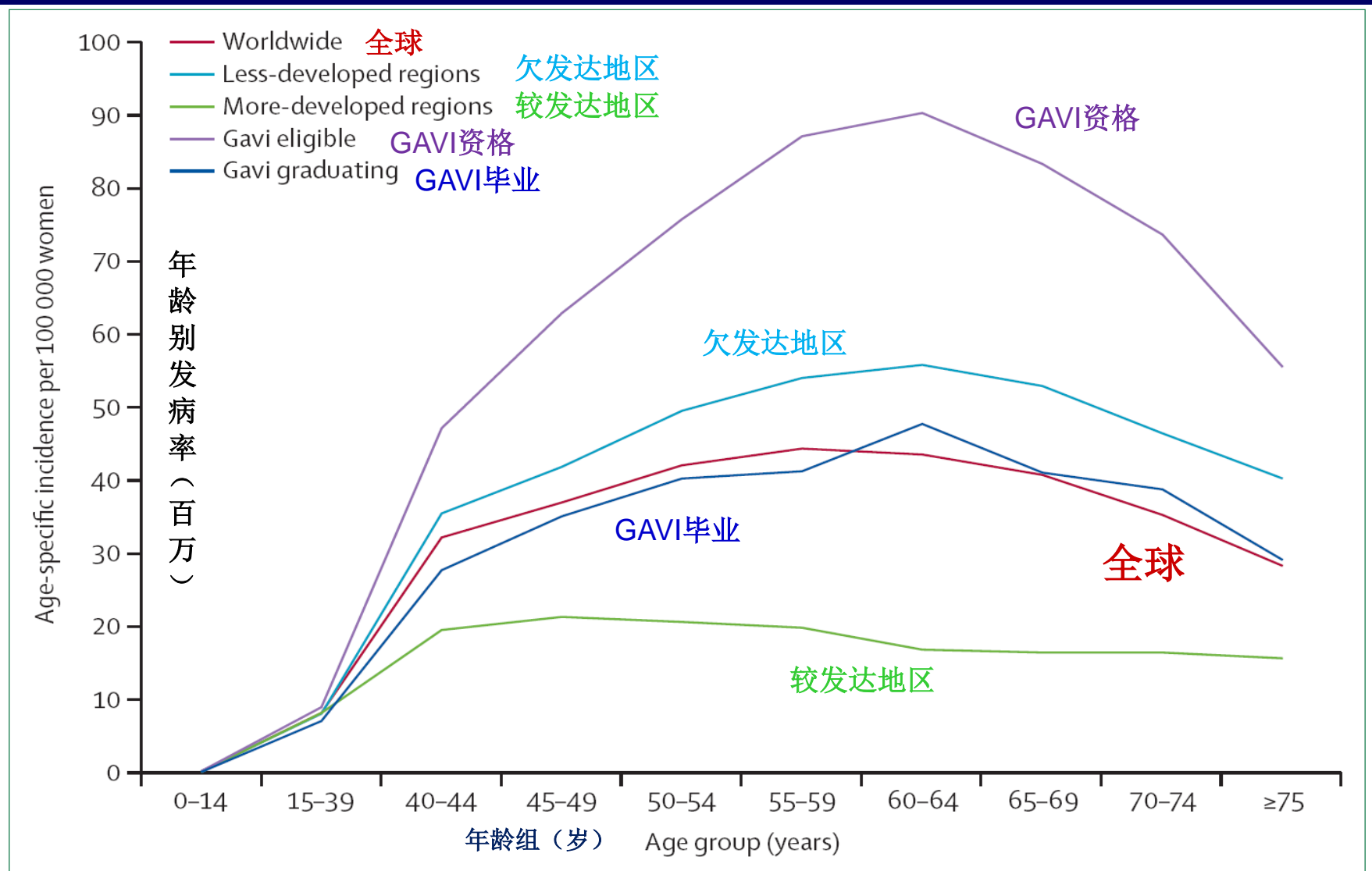


Figure: Estimated age-specific incidence of cervical cancer according to country development status and Gavi eligibility

估计宫颈癌年龄别发病率，根据国家发展现状和 GAVI 评定

Interventions to close the divide for women with breast and cervical cancer between low-income and middle-income countries and high-income countries, The Lancet, 389, 10071, 2017, 861-870

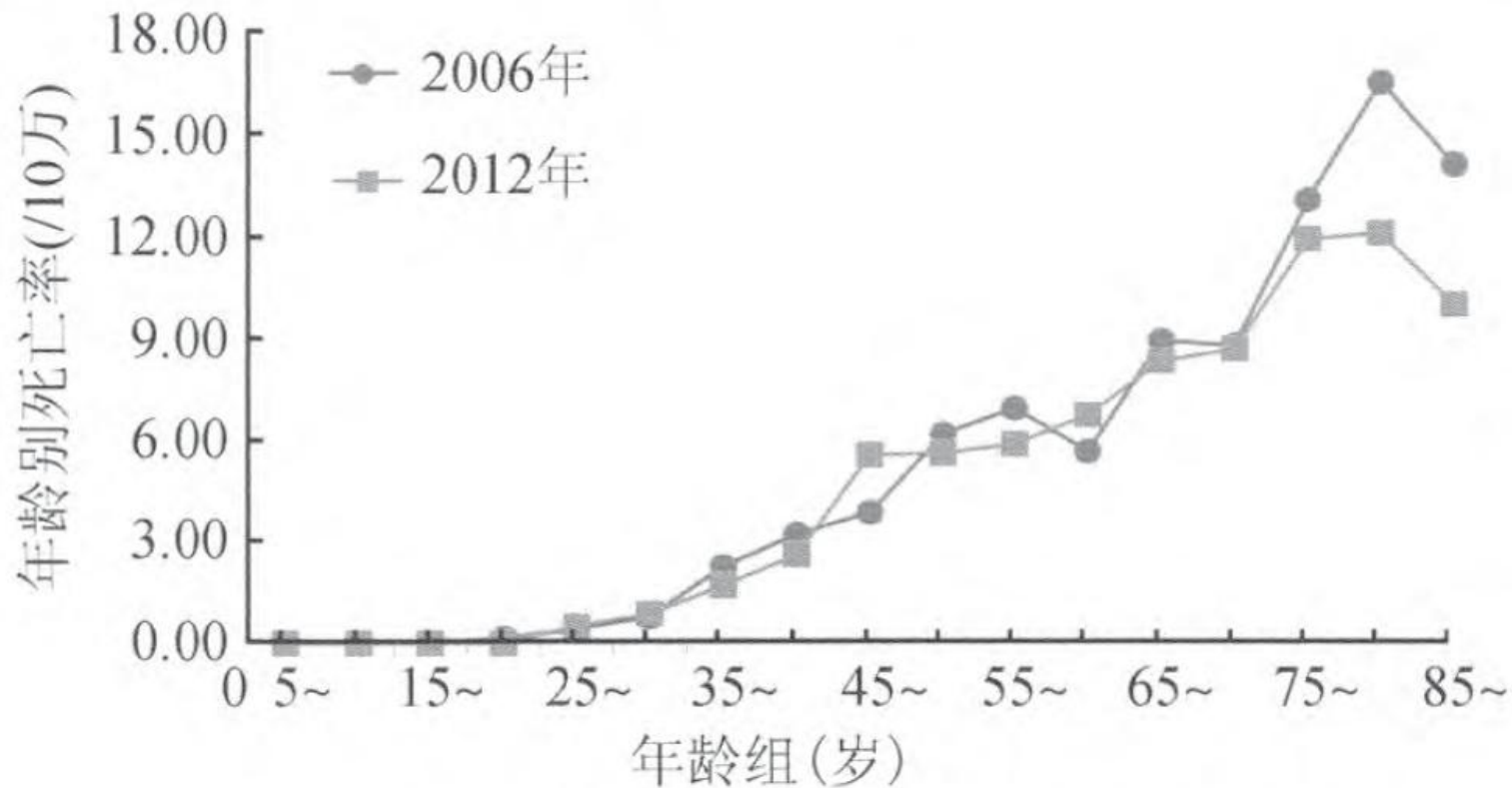


图3 2006年和2012年我国不同年龄女性
宫颈癌死亡率(/10万)

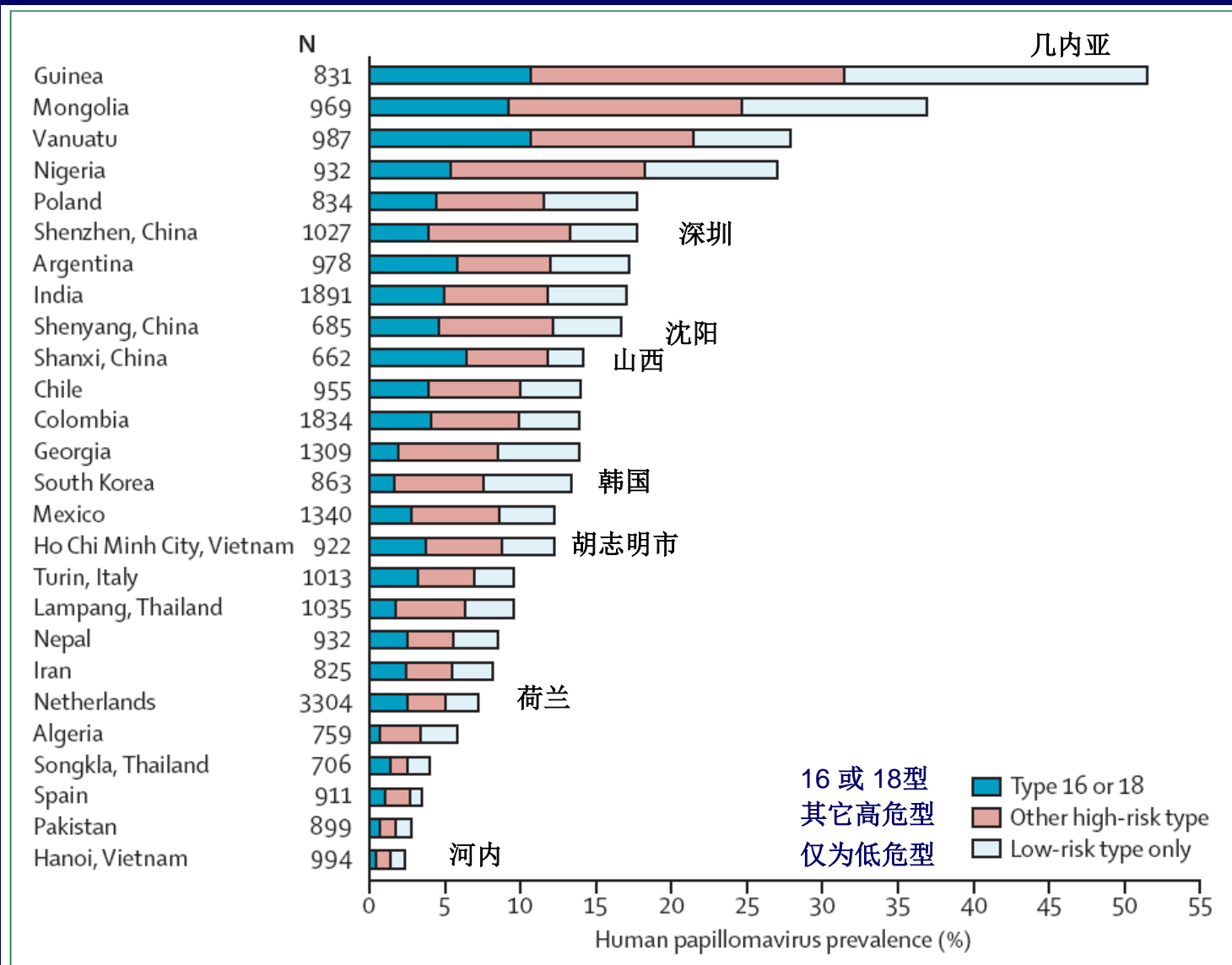


Figure 1: Age-adjusted prevalence of cervical human papillomavirus DNA in sexually active women aged

15-69 years **15~69 岁性活跃妇女的宫颈人乳头状瘤病毒 DNA 的年龄调整流行率**

Data are from IARC Prevalence Surveys, 1990-2012.*

HPV感染的自然史

Natural History of HPV Infection

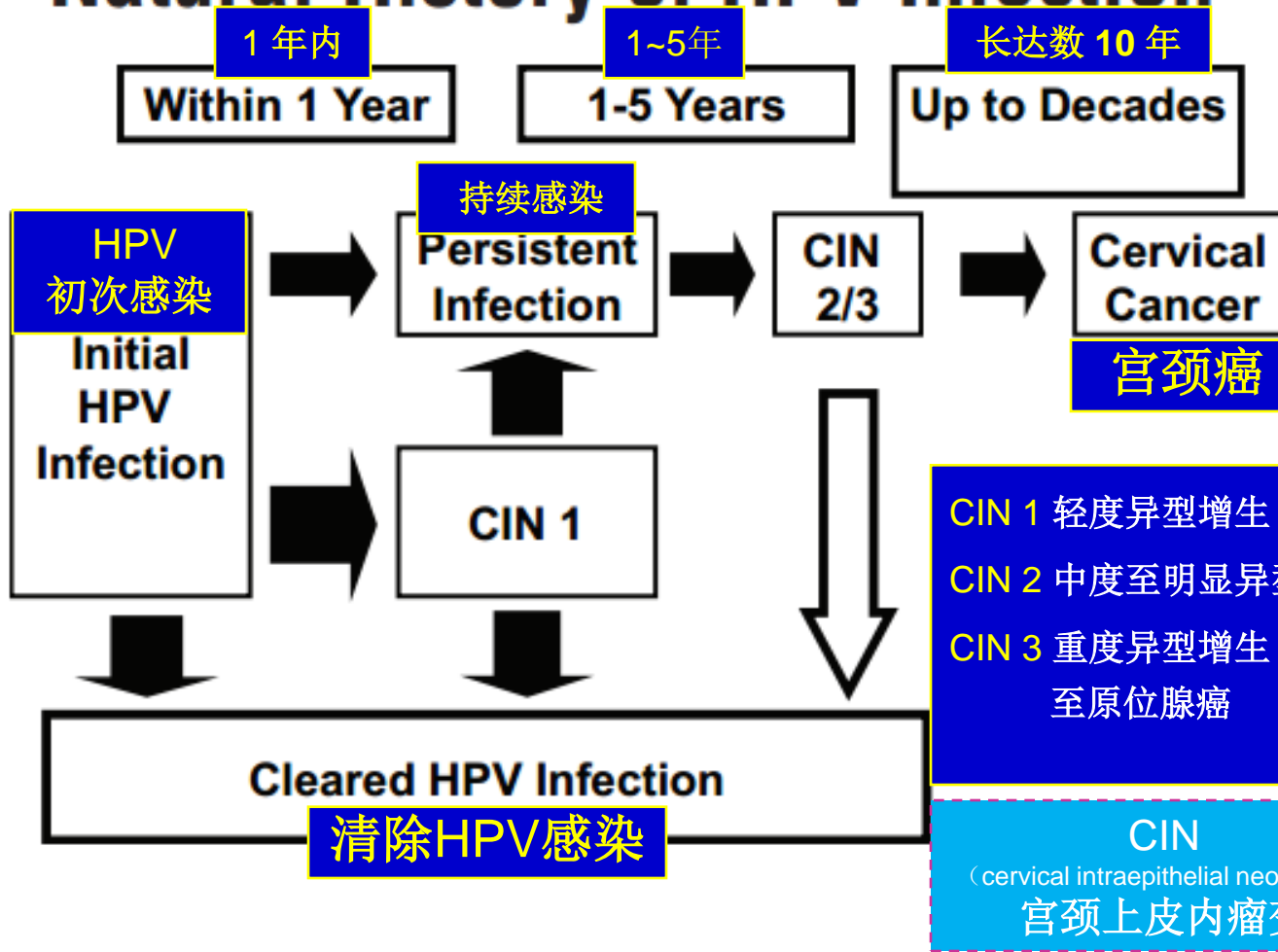
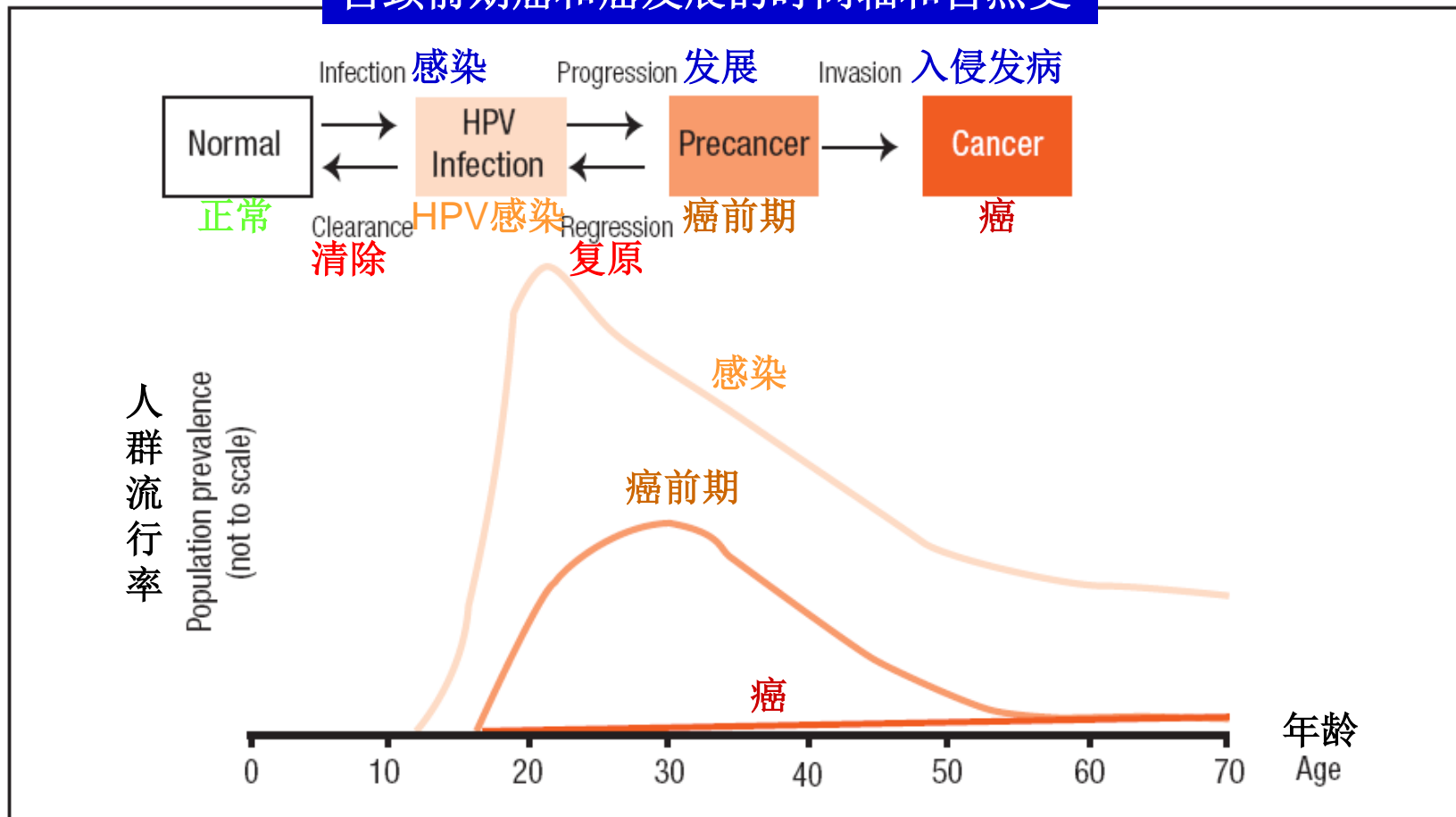


Figure 1.11: The timeline and natural history of cervical pre-cancer and cancer development

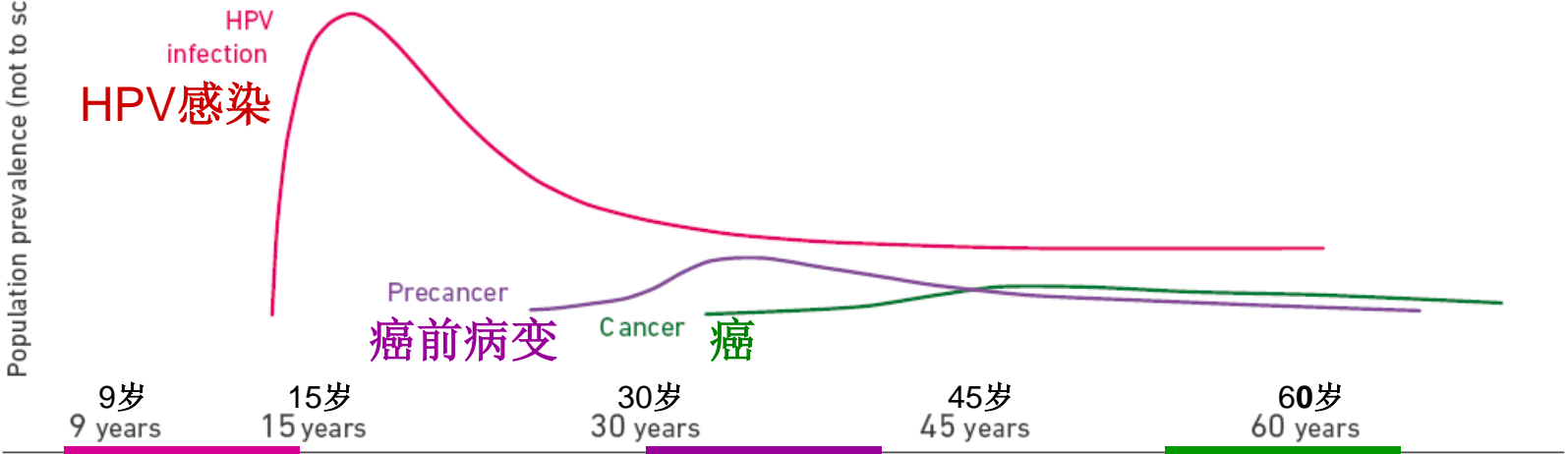
宫颈前期癌和癌发展的时间轴和自然史



Source: reproduced by permission of the first author from Schiffman M, Castle PE. The promise of global cervical-cancer prevention. N Engl J Med. 2005;353(20):2101-4.

▶ Figure 3 from WHO Guidance Note Comprehensive cervical cancer prevention and control: a healthier future for girls and women, 2013

WHO宫颈癌综合防治指南：女孩和妇女更健康的未来，2013



一级预防

- PRIMARY PREVENTION**
- Girls 9-14 years 女孩 9~14岁
 - HPV vaccination 接种HPV疫苗
 - Girls and boys, as appropriate 适合女孩男孩的
 - Health information and warnings about tobacco use* 健康信息和吸烟危害
 - Sexuality education tailored to age & culture 因年龄和文化特设的性教育
 - Condom promotion/provision for those engaged in sexual activity 安全套促进和供给
 - Male circumcision 男性包皮环切

二级预防

- SECONDARY PREVENTION**
- Women >30 years of age 女性>30岁
 - Screening and treatment as needed 筛查和按需治疗
 - "Screen and treat" with low cost technology VIA followed by cryotherapy 价廉的醋酸试验筛查然后冷冻治疗
 - HPV testing for high risk HPV types (e.g. types 16, 18 and others) HPV 检测，查高危型HPV 如16、18型等

三级预防

- TERTIARY PREVENTION**
- All women as needed 所有妇女
 - Treatment of invasive cancer at any age 侵袭性癌治疗
 - Ablative surgery 切除手术
 - Radiotherapy 放疗
 - Chemotherapy 化疗

Scaling-up HPV vaccine introduction, WHO,2016.12

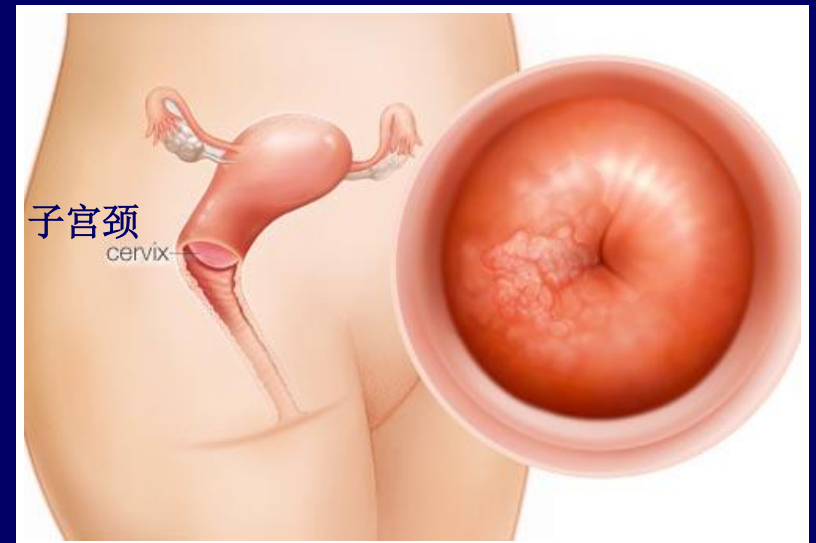
* Tobacco use is an additional risk factor for cervical cancer.

宫颈癌的症状

Symptoms of Cervical Cancer

宫颈细胞首次出现异常时，几乎没有任何征兆
随着癌症的进展，症状可能包括

- 阴道分泌物异常
- 月经期间阴道出血
- 绝经后出血
- 性交出血或疼痛



宫颈癌的危险因素有哪些？

What Are the Risk Factors for Cervical Cancer?

- 由于HPV很常见
因此大多数人一生中都有机会感染
- 感染HPV通常不会引起症状
所以你不知道已感染了
- 大多数感染妇女，HPV会自行消失
但如不消失，HPV可随时间推移引起宫颈癌

HPV
is the
main cause
of cervical
cancer.

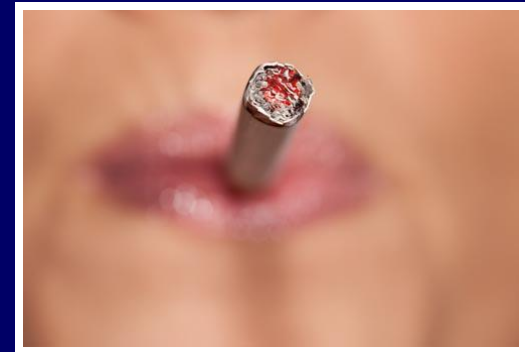


- 🕒 HPV is a very common virus, passed from one person to another during sex.
- 🕒 Most people get it, but it usually goes away on its own.
- 🕒 If HPV doesn't go away, it can cause cancer.

增加患宫颈癌的其他风险

Other things can increase your risk of cervical cancer

- 吸烟
- 感染 HIV 或 免疫力下降
- 长期服用避孕药 (≥ 5 年)
- 生过 ≥ 3 个孩子
- 有数个性伴
- 首次性交早



https://www.cdc.gov/cancer/cervical/basic_info/risk_factors.htm

<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs380/en/>

能做些什么来降低宫颈癌的风险？

What Can I Do to Reduce My Risk of Cervical Cancer?

可有助降低宫颈癌风险的一些措施

- 不吸烟
- 性交时使用安全套
- 限制性伴侣数
- 安全性行为教育，包括推迟开始性活动
- 男性包皮环切术

https://www.cdc.gov/cancer/cervical/basic_info/prevention.htm

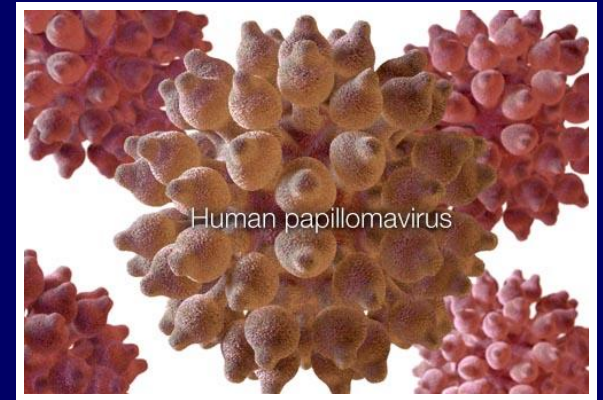
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs380/en/>

2. 病原体

宫颈癌的主要原因：HPV

Top Cause of Cervical Cancer: HPV

- HPV是一大类病毒
- 大约有 40 种类型可以感染生殖器区
- 有些是宫颈癌高危的
- 全球 > 90% 的宫颈癌是由 HPV 感染引起的



<http://www.webmd.com/cancer/cervical-cancer/ss/slideshow-cervical-cancer-overview>

病原体

Pathogen

- HPV属乳头瘤病毒科
- 高度的组织特异性，可感染皮肤和粘膜的上皮细胞
- HPV有 >200 型
- 据其致癌力，分为 高危型 和 低危型
- 国际癌症研究机构（IARC）目前已确定

12 种与人类癌症相关的高危型 HPV

16 18 31 33 35 39 45 51 52 56 58 59

和 致癌性证据有限的 HPV ， 68 73

宫颈癌的基本信息

Basic Information About Cervical Cancer

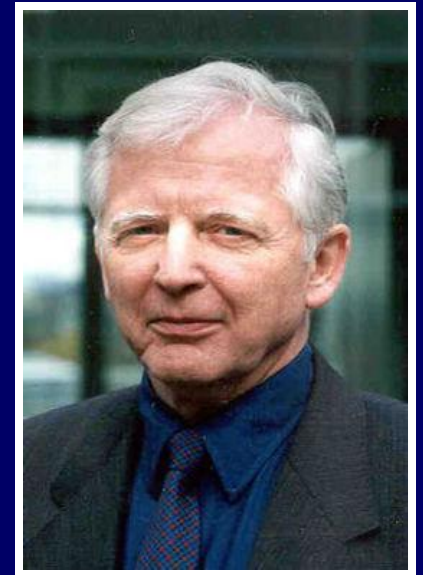
- 人乳头瘤病毒（HPV）是导致宫颈癌的主要原因
- HPV是常见的病毒，有多种类型
一些可引起宫颈变化，导致宫颈癌
而其他类型则可导致生殖器或皮肤疣
- 经性行为为人传人
- 至少有 1/2 性活跃者在生活的某时段会感染 HPV
但只有很少女性会患宫颈癌

https://www.cdc.gov/cancer/cervical/basic_info/

https://www.cdc.gov/cancer/cervical/basic_info/risk_factors.htm

楚尔·豪森，确认 HPV 是宫颈癌的病因

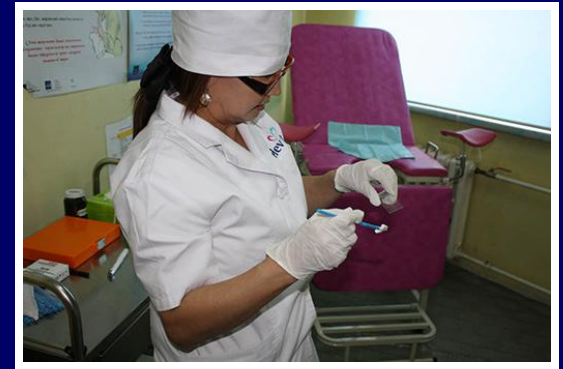
- 楚尔·豪森早期工作就是病毒与肿瘤的关系
- 1976年提出HPV是造成宫颈癌发生关键因素的假说
- 1983年鉴定出 HPV-16 亚型是宫颈癌发生的重要原因
- 随后又发现 HPV-18 也可造成宫颈癌
从而使大家开始关注 HPV 与宫颈癌的关联
- 2008年获诺贝尔生理学或医学奖
另外1/2由 HIV 发现者吕克·蒙塔格尼尔
和同事弗朗索瓦丝·巴尔-西诺西分享



3. 宫颈癌筛查

宫颈癌筛查

Screening for cervical cancer



由于癌前病变需要多年才能形成

因此建议 **30~49 岁的妇女** 一生至少做 **1 次筛查**，多次会好点

只有大部分妇女参与，筛查才能有效降低宫颈癌死亡率

目前存在 3 种类型的筛查

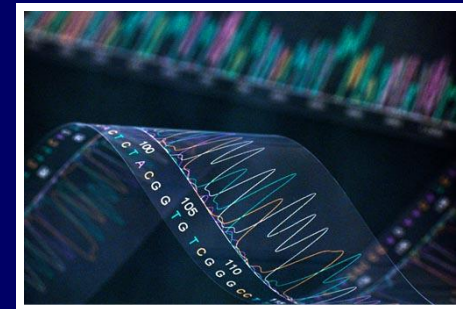
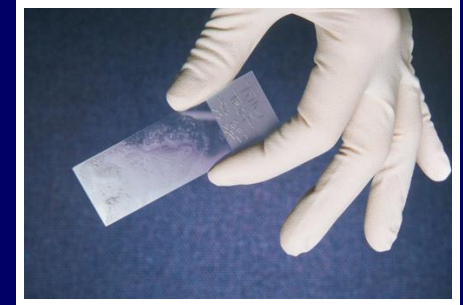
- 传统涂片（Pap）检查和液基细胞学检查（LBC）
- 醋酸染色肉眼观察法（VIA）
- 人乳头状瘤病毒（HPV）检测
检查高危型 HPV

能做些什么来降低宫颈癌的风险？

What Can I Do to Reduce My Risk of Cervical Cancer?

2 项检查可有助预防宫颈癌

1. **巴氏试验** (Pap test, 巴氏涂片)
检测宫颈细胞的癌前改变
如未恰当处理, 可进展为宫颈癌
因此应在 21 岁开始接受巴氏试验
2. **HPV 检测**
寻找能引起这些细胞改变的病毒



预防宫颈癌, **最重要的事情是**
从21岁开始定期进行筛查试验

大多数女性不需每年做
巴氏试验 (Pap) !

21岁时

就要做**第1次**

如果结果正常

3年后再做下一次

HPV检测

< 30岁女性
不推荐筛查

30岁时

你可选择

如结果正常

1. 每3年做1次Pap
或
2. 每5年做1次Pap
和1次HPV检测

Most women don't need
a Pap test every year!

Have your 1st
Pap test when you're

21

If your test results are normal,
you can wait **3** years
for your next Pap test.



HPV tests aren't
recommended for
screening women
under 30.



When you turn **30**
you have a choice:

If your test
results are
normal, get a Pap test
every **3** years.

OR

Get both a Pap test and
an HPV test every **5** years.

你可以**停止筛查**，如

1. 年龄 **>65岁**

且 Pap 多年来一直正常

2. 宫颈因非癌症已手术切除
如肌瘤

宫颈

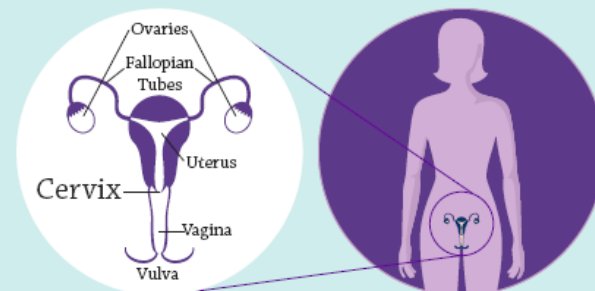
是子宫下端的狭窄部分
连接子宫和阴道（产道）

You can stop getting screened if:

- ① You're older than **65** and have had normal Pap test results for many years.
- ① Your cervix was removed during surgery for a non-cancerous condition like fibroids.



The cervix is the lower, narrow end of the uterus (womb) that connects the uterus to the vagina (birth canal).



4. 宫颈癌疫苗

HPV疫苗

- 四价疫苗，2006年获准上市
- 两价疫苗，2007年获准上市
- 九价疫苗，2014年获准上市

疫苗**最好在性生活开始之前接种**
即在首次暴露于 HPV 感染前

至 2017年 3 月 31日

全球 **71个国家** (37%) 将HPV疫苗纳入国家免疫计划**为女孩接种**
11个国家 (6%) **也为男孩接种**

HPV疫苗

- 4价HPV疫苗，2006年
HPV-6 HPV-11 (低危)
HPV-16 HPV-18 (高危)
- 2价HPV疫苗，2007年
HPV-16 HPV-18
- 9价HPV疫苗，2014年
HPV-6 HPV-11
HPV-16 HPV-18
HPV-31 HPV-33 HPV-45 HPV-52 HPV-58



Human papillomavirus (HPV), WHO position paper 2017
Human Papillomavirus, pinkbook, 2015

能做些什么来降低宫颈癌的风险？

What Can I Do to Reduce My Risk of Cervical Cancer?

接种HPV疫苗

- 该疫苗可**预防最常见的 HPV 类型**导致的宫颈癌、阴道癌和外阴癌
- 建议青春期前的孩子（男和女）**11~12 岁**，接种但可**早至 9 岁直到 26 岁**
- 接种剂次据年龄，可为 **2~3 剂**
- 特别要注意的是，即使**已接种 HPV 疫苗**的妇女也要从 **21 岁开始定期进行宫颈癌筛查**

疫苗有助于预防宫颈癌

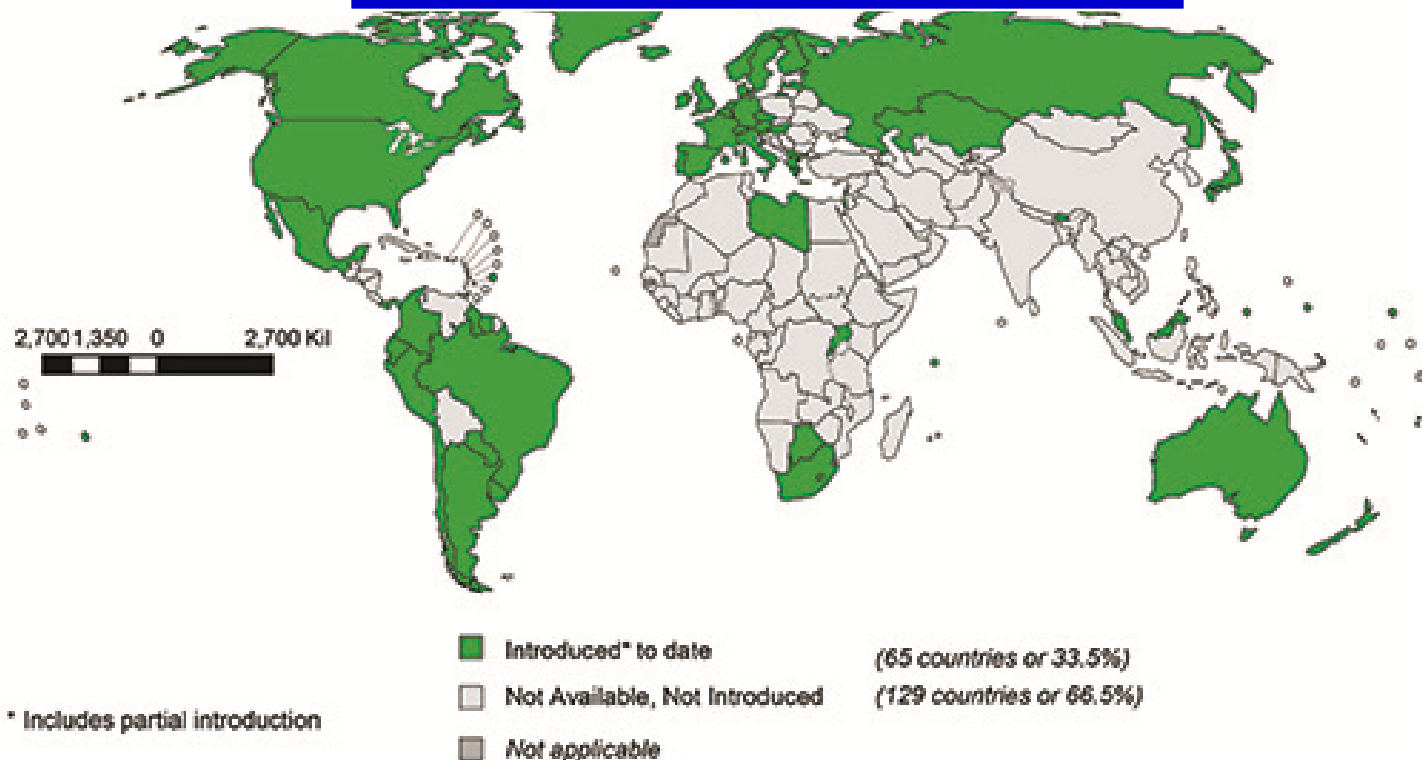
Vaccine to Help Prevent Cervical Cancer



- 已有疫苗预防与宫颈癌最密切相关的 2 型 HPV（16、18）
- 希瑞适（Cervarix）和 佳达修（Gardasil）
都需接种 3 剂，历时半年
- 研究表明，疫苗能有效预防导致 70% 宫颈癌的
两型 HPV 的慢性感染（16、18）
- 佳达修还可预防引起的生殖器疣的 2 型 HPV（6、11）
佳达修 - 9 已被证明有效预防 9 型 HPV
（6、11、16、18 + 31、33、45、52、58）

Countries with HPV vaccine in the national immunization programme

HPV 疫苗已纳入国家免疫规划的国家



已有安全、有效的 HPV 疫苗

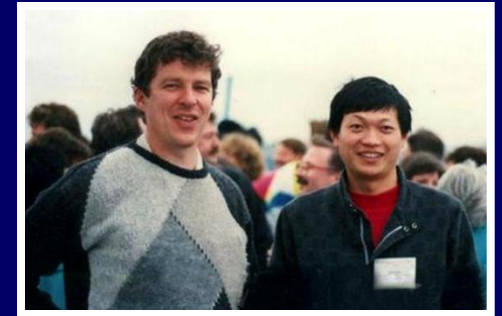
给 9~13 岁的女孩接种，可预防 HPV 感染，因此可以预防宫颈癌

HPV 疫苗接种已在许多高收入国家实施

但由于资源限制，中、低收入国家的进展较缓慢

中国科学家周健， 宫颈癌疫苗共同发明人

- 1991年，周健和弗雷泽利用重组DNA技术人工合成了HPV的病毒样颗粒
- 今天的宫颈癌疫苗不是用真正的病毒生产的而是用1991年他们的病毒样颗粒生产的
- 2006年，默克制药公司葛兰素史克制药公司生产的两种宫颈癌疫苗面世
一年之内，美国、英国、加拿大和澳大利亚等80个国家先后批准了这种疫苗的使用
- 2015年，周健和弗雷泽获欧洲发明奖“最受欢迎发明奖”
周健遗孀孙小依和弗雷泽在巴黎共同捧起奖杯



二价HPV疫苗

世界卫生组织

- 男孩和女孩，9~14岁，推荐2剂程序
(0.5毫升，0、5~13个月)
- 如接种第1剂时年龄 ≥ 15 岁，推荐3剂程序
(0.5毫升，0、1、6个月)
第2剂与第1剂间隔1~2.5个月
第3剂与第1剂间隔5~12个月
- 在任何年龄，如第2剂1剂的间隔 < 5 个月
应接种第3剂
- 是否需要加强剂接种尚未确定

四价HPV疫苗

世界卫生组织

- 男孩和女孩，9~13岁，可按2剂程序（0.5毫升，0、6个月）
 - 如果第2剂与第1剂间隔 < 6个月，应接种第3剂
 - 也可按3剂程序（0.5毫升，0、2、6个月）
 - 第2剂与第1剂间隔应至少1个月
 - 第3剂与第2剂间隔应至少3个月
- 男孩和女孩，≥14岁，应按3剂程序（0.5毫升，0、2、6个月）
 - 第2剂与第1剂间隔至少1个月
 - 第3剂与第2剂间隔至少3个月
- 是否需要加强剂接种尚未确定

九价HPV疫苗

世界卫生组织

- 男孩和女孩，9~14岁，推荐 2 剂程序
(0.5毫升，0、5~13个月)
 - 如果第 2 剂与第 1 剂间隔 < 5 个月，应接种第 3 剂
 - 也可按 3 剂程序 (0.5毫升，0、2、6个月)
 - 第 2 剂与第 1 剂间隔应至少 1 个月
 - 第 3 剂与第 2 剂间隔应至少 3 个月
- ≥ 15岁，应按 3 剂程序
(0.5毫升，0、2、6个月)

HPV 疫苗

(最小年龄为 9 岁，4 价和 9 价佳达修 [Gardasil])

常规和初始强化免疫接种

- 11岁或12岁的青少年

2 剂次程序，0、6~12个月，可在 9 岁时开始接种

- 未接种过的18岁青少年

接种剂次，依首次接种的年龄而异

- <15岁首次接种，建议**接种 2 剂**，0、6~12个月
- ≥15岁首次接种，建议**接种 3 剂**，0、1~2、6个月

(最小年龄为 9 岁, 4 价和 9 价佳达修 [Gardasil])

常规和初始强化免疫接种

- **较短间隔剂次** 应按推荐的间隔
 - **2 剂次程序**, 第 1 剂与第 2 剂间隔至少 5 个月
如第 2 剂间隔缩短, 需接种第 3 剂
与第 2 剂间隔至少 12 周, 与第 1 剂间隔至少 5 个月
 - **3 剂次程序**, 第 1 和第 2 剂间隔至少 4 周
第 2 剂与第 3 剂间隔 12 周
第 1 剂与第 3 剂间隔 5 个月

(最小年龄为 9 岁，4 价和 9 价佳达修 [Gardasil])

特别群体

- 有性虐待或性侵犯史的儿童，9 岁开始接种
- 免疫力低下的者，包括 HIV 感染
应接种 3 剂，0、1~2、6 个月，不论开始年龄
- 注意：
 - 不建议孕期接种，尽管没有证据表明疫苗会造成危害
 - 如妇女接种首剂后发现怀孕，不需干预
余下剂次应推迟到产后
 - 前不需妊娠测试

HPV程序改变

从2014年9月开始，女童接种 HPV疫苗剂次从 3 减为 2
程序主要改变如下：

- 第1剂，可在校 8 年级的任何时候（12~13岁）接种
- 第1 剂与第 2 剂间隔至少 6 个月
首剂接种年龄 <15岁
- 第1 剂与第 2 剂间隔最长为 24个月
- 实际上，建议两剂的间隔约为 12个月
- ≥ 15 岁首次接种，接种 3 剂， 0、1、6个月

France	法国	Years	
		11-14	15-19
		HPV ¹	HPV ²

- 1: **2剂次**, (0、6个月), 4价或2价疫, 或9价(11/14年)
- 2: **3剂次**, 0、1或2、6个月(女孩15~19岁)

Germany	德国	Years	
		9-14	15-17
		HPV ¹	HPV ²

- 1: 仅女性接种, 9~3岁或9~14岁(取决于所用的疫苗)
2剂次, 间隔6个月, (请参见产品说明书)
如2剂次间隔 < 6个月, 建议接种第3剂
- 2: 仅女性接种, 如在**13岁或14岁开始初始强化免疫接种**, 需要**3剂**
(根据决于所使用的疫苗), (请参见产品说明书)

现时本港三款注册 HPV 疫苗的特性及建议接种剂量：

疫苗	2 价疫苗	4 价疫苗	9 价疫苗
可预防的 HPV 类型	HPV-16, 18	HPV-6, 11, 16, 18	HPV-6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58
接种对象	9 岁起 (只限女性)	9 岁起 (女性及男性)	9 岁起 (女性及男性)
可预防由 HPV 感染引起的疾病			
· 子宫颈癌	是	是	是
· 性病疣	否	是	是
本港建议注射的剂 量及方式	9-14 岁：2 针 15 岁或以上：3 针	9-13 岁：2 针 14 岁或以上：3 针	9 岁或以上：3 针 (2016 年 10 月 31 日前) ***** 9-14 岁：2 针 15 岁或以上：3 针 (2016 年 10 月 31 日或以 后)

资料来源：卫生防护中心有关使用人类乳头瘤病毒疫苗于预防子宫颈癌的共识（2016 年 9 月）（只备英文版本）

双价重组人乳头瘤病毒疫苗

商品名：希瑞适®（CERVARIX®）

推荐用于 9~25 岁的女性

- 适用于**预防**因高危型 HPV 16、18 型所致下列疾病 □
 - 宫颈癌 □
 - 2级、3级宫颈上皮内瘤样病变（CIN2/3）和原位腺癌
 - 1级宫颈上皮内瘤样病变（CIN1）

- 推荐于 0、1 和 6 月分别接种1剂次，共接种 3 剂，每剂 0.5ml
根据国外研究数据，第 2 剂可在第 1 剂后 1~2.5 个月之间接种
第 3 剂可在第 1 剂后 5~12 个月之间接种

双价重组人乳头瘤病毒疫苗说明书
请仔细阅读说明书并在**医师**指导下使用

四阶人乳头瘤病毒疫苗（酿酒酵母）

商品名：佳达修®（GARDASIL®）

适用于 20~45 岁女性

国外已批准本品用于 9~19 岁女孩接种，但目前中国临床数据有限

- 适用于**预防**因高危型 **HPV 16/18 型** 所致下列疾病 □
 - 宫颈癌 □
 - 2级、3级宫颈上皮内瘤样病变（CIN2/3）和原位腺癌
 - 1级宫颈上皮内瘤样病变（CIN1）

国内临床试验尚未证实本品对低危 HPV 6/11 型相关疾病的保护效果

- 推荐于 **0、2 和 6 月** 分别接种 1 剂次，共接种 **3 剂**，每剂 0.5ml
根据国外临床研究数据，首剂与第 2 剂的接种间隔至少为 1 个月
而第 2 剂与第 3 剂的接种间隔至少为 3 个月
所有 3 剂应 1 年内完成

四阶人乳头瘤病毒疫苗（酿酒酵母）说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

5. 小结

- HPV是生殖道最常见的病毒感染
- 导致男性和女性的一系列疾病
包括癌前病变，可发展为癌
- 多数（70~90%）HPV感染不引起症状
且在1~2年内自行消退
- HPV持续感染可致病
女性，HPV特定型的持续感染可能导致癌前病变
（最常见的是 HPV-16和 HPV-18）
如果不治疗，可能会发展为宫颈癌
- HPV感染也与男性和女性的（HPV-6和 HPV-11）
口咽和肛门生殖癌及其它情况有关

宫颈癌高度可预防

- **健康促进**（生殖健康干预）
- **筛查**（早发现，早治疗）
- **HPV疫苗**（长期保护，成本效益）

所有12岁女孩都接种 HPV 疫苗
在她们一生中，全球可以避免
690,000 宫颈癌病例
420,000 宫颈癌死亡

Interventions to close the divide for women with breast and cervical cancer between low-income and middle-income countries and high-income countries, The Lancet, 389, 10071, 2017

Cancer Prevention

HPV vaccine protects against cancer and other diseases caused by human papillomavirus (HPV). Get your preteens and teens vaccinated.

[Learn more](#)



HPV 疫苗是救命的疫苗

预防人类乳头瘤病毒（HPV）引起的癌症和其他疾病

让你的孩子在 11 或 12 岁时接种

或如孩子已经 ≥ 13 岁 尽快接种

HPV vaccine is a life-saving vaccine that protects against cancer and other diseases caused by Human Papillomavirus (HPV). Get your kids vaccinated at 11 or 12, or as soon as possible if they're already 13 or older.

<http://www.cdc.gov/features/hpvvaccine/>

谢谢 Thanks



请指正！