




宫颈癌的一级预防

胡尚英, 博士, 副研究员

国家癌症中心
中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院

2021年10月14日

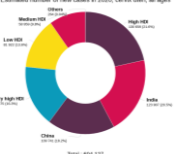


报告提纲

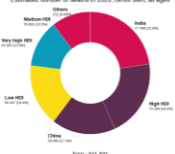
- HPV感染与宫颈癌
- 宫颈癌的一级预防——预防性HPV疫苗
 - HPV疫苗的有效性、持久性和安全性
 - 缓解疫苗供应紧缺的可能途径——单剂次HPV疫苗接种方案
- 总结

全球宫颈癌疾病负担的不均衡性

- 宫颈癌是全球女性第四大常见恶性肿瘤，癌症相关死亡的第四大常见原因



全球宫颈癌**新发病例**: 604,127
中低收入国家 (LMICs): 532,239 (88.1%)

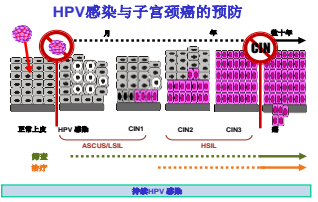


全球宫颈癌**死亡病例**: 341,831
LMICs: 312,373 (91.4%)

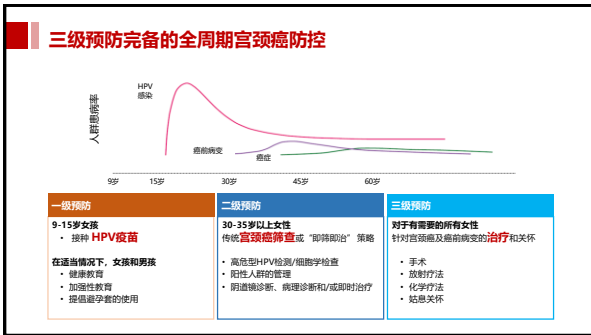
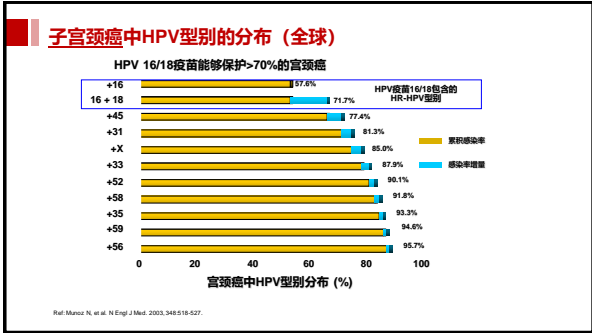
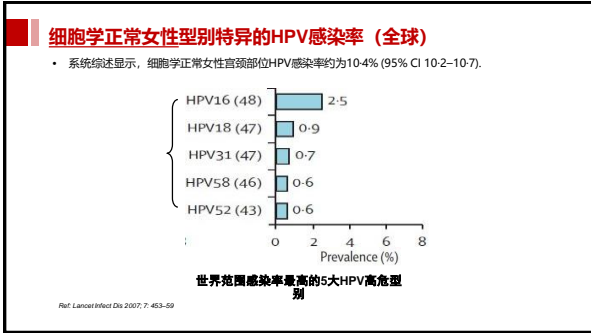
Ref: 1. Global Cancer Observatory 2020: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <https://gco.iarc.fr/today>

高危型HPV持续感染是造成宫颈癌的重要病因

- 根据基因序列不同HPV分为200余种基因型，其中40余种与生殖道感染有关
 - 14种 HPV型别被确认为具有**致癌性** (高危型): 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73
 - **非-致癌性** (低危型) 型别引起良性生殖道疣/病变



HPV感染与子宫颈癌的预防



WHO发布《加速全球消除宫颈癌战略》

- 2018年5月: WHO总干事发起全球消除宫颈癌战略
- 2020年5月, 第73届世界卫生大会通过WHO消除宫颈癌全球战略草案
- 2020年11月, WHO发布《加速消除宫颈癌全球战略》其中概述了三个关键措施: **疫苗接种、筛查和治疗**。——至2050年, 成功实施这三项措施可以减少40%以上的新病例和500万相关死亡。
- 2020年12月, 国务院官网发布“中国支持《加速消除宫颈癌全球战略》”, 中国将与全球携手消除宫颈癌!

- 本次发布是一个历史性的里程碑, 标志着全球194个国家将首次承诺消除一种癌症。
- 到2030年实现下列目标, 使所有国家走上消除宫颈癌的道路:
 - 90%的女孩在15岁之前完成**HPV疫苗接种**;
 - 70%的妇女在35岁和45岁之前接受**高效筛查**;
 - 90%确诊宫颈癌疾病的妇女得到**治疗 and 护理**。

备注: 消除: 发病率<4/10万

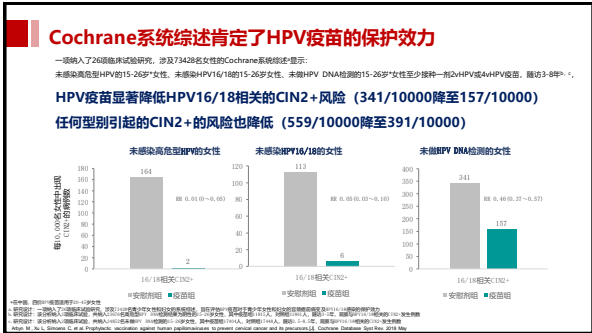
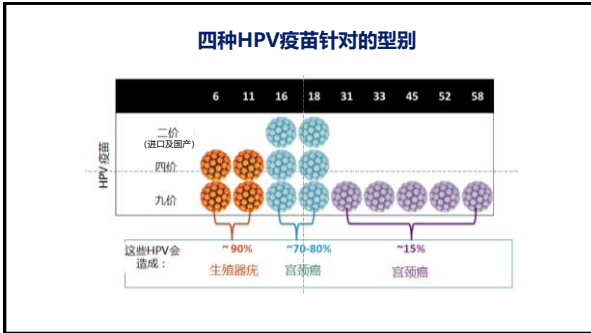
HPV疫苗通过刺激机体产生抗体，发挥预防作用

- 目前预防性HPV疫苗都是基于HPV病毒样颗粒(VLPs)为抗原的疫苗，通过基因重组的方法表达HPV的L1结构蛋白，经过纯化，在一定条件下使其组装为VLPs，辅以佐剂制成。
- 由于VLPs不含有病毒DNA，所以不具感染性和致癌性，从而保障疫苗的安全性。
- HPV疫苗接种后，刺激机体产生特异性中和抗体，抗体中和入侵的HPV病毒，阻止HPV的感染。

来源: Understanding Modern Vaccines/Perspectives in Vaccinology 11161-88

目前上市的HPV预防性疫苗

制造商	Merck	Merck	GSK	Innovax
VLP型别	6/11/16/18	6/11/16/18 /31/33/45/52/58	16/18	16/18
表达系统	酿酒酵母	酿酒酵母	杆状病毒	大肠杆菌
抗原含量 (ug/0.5ml)	20/40/40/20	30/40/60/40/20/20/20/20/20	20/20	40/20
佐剂	铝佐剂	铝佐剂	AS04	铝佐剂
FDA批准	2006年	2014年	2009年	/



HPV疫苗的保护持久性

HPV疫苗在全球的使用至今已仅有15年，保护效力在接种后可以持续多少年有待于继续观察总结

对9-45岁女性的临床研究证实：
2vHPV (国产) 疫苗为9-45岁女性提供长达**5.5年**的持久保护¹

对16-26岁女性的长期² 跟踪研究证实：
9vHPV疫苗为16-26岁女性提供长达**8年**的持久保护²

一项对16-17岁女性长达12年的跟踪研究显示：
2vHPV (GSK) 疫苗为16-17岁女性提供长达**12年**的保护³

一项对巴西16-23岁女性的长期随访研究证实：
4vHPV疫苗为16-23岁女性提供长达**14年**的持久保护⁴

常规三剂接种后，尚不需要加强免疫

1. Ho, M. et al. Sci China Life Sci. 2019, Aug 21
 2. Okuma, E. et al. Infectious Diseases, 2020, Elsevier, Amsterdam, The Authors, Marco Poljan, et al.
 3. Amonkar, H. et al. The Journal of Infectious Diseases. 2019, 219(6), 102-109
 4. Kuper, L. et al. Gynecologic Oncology. 2020, 154

全球HPV疫苗免疫规划的系统综述肯定了HPV疫苗免疫规划的人群效果

一项纳入高收入国家的65篇文章包括6000万接种人群的系统综述显示：

接种HPV疫苗后5-8年：

HPV16/18感染率：

- 13-19岁女孩降低**83%**(RR 0.17,95%CI 0.11-0.25), 20-24岁女性降低**66%**(RR 0.34, 95% CI 0.23-0.49)

HPV31/33/45感染率：

- 13-19岁女孩降低**54%**(RR 0.46, 95% CI 0.33-0.66)

生殖道疣：

- 15-19岁女孩降低**67%**(RR 0.33, 95% CI 0.24-0.46), 在20-24岁女性降低**54%**(RR 0.46, 95% CI 0.36-0.60) , 25-29岁女性降低**31%**(RR 0.69, 95% CI 0.53-0.89)
- 在15-19岁男孩降低**48%**(RR 0.52, 95% CI 0.37-0.75), 在20-24岁男性降低**32%**(RR 0.68, 95% CI 0.47-0.98)

接种HPV疫苗5-9年：

CIN2+发病率：

- 在15-19岁女性降低**51%**(RR 0.49, 95% CI 0.42-0.58), 在20-24岁女性降低**31%**(RR 0.69, 95% CI 0.57-0.84)

Lancet, 2019

在未接种HPV疫苗的女性人群中观察到群体免疫

苏格兰一项纳入138 692名筛查女性的真实世界研究显示，接种HPV二价疫苗后与未接种HPV疫苗的1988-1990年出生队列的女性相比，在1995-1996年出生队列观察到**群体免疫**

CIN1降低63%(11% to 85%), CIN2 降低67%(19% to 86%), CIN3+降低100%(69% to 100%)

1988-1989: 未接种队列; 1990-1994: 补接种队列; 1995-1996: 常规接种队列

BMJ, 2019

在未接种HPV疫苗的男性人群中观察到群体免疫

接种HPV四价疫苗后，在开展多出生队列接种且接种率>50%的国家/地区，男性人群生殖器疣发病率显著降低

多国队列接种及覆盖率大于50%的国家：澳大利亚、丹麦、新西兰、加拿大

Lancet, 2019

瑞典研究首次证实HPV疫苗降低浸润性子宫颈癌发病率

2020年一项纳入近170万女性的瑞典真实世界研究显示^[1]：
追踪2006-2017年间近170万名10-30岁女性信息，与未接种者相比，至少接种1剂四价HPV疫苗的女性浸润性子宫颈癌发病率显著降低，在17岁之前接种的女性获益更显著，浸润性子宫颈癌发病率降低达98%

HPV疫苗接种状态

- 未接种
- 17-30岁接种
- <17岁接种

浸润性子宫颈癌发病率/100,000人

随年龄的年龄

经调整，与未接种者相比，接种四价HPV疫苗女性浸润性子宫颈癌发病率

- 53% 降低 (95% CI: 0.94-1.07)
- 88% 降低 (95% CI: 0.88-1.00)
- <17岁接种

1. 瑞典真实世界研究首次证实HPV疫苗降低浸润性子宫颈癌发病率。研究背景：瑞典是世界上第一个全面接种HPV疫苗的国家。研究目的：评估HPV疫苗在真实世界中的有效性。研究方法：回顾性队列研究，纳入2006-2017年间近170万名10-30岁女性。主要结果：与未接种者相比，至少接种1剂四价HPV疫苗的女性浸润性子宫颈癌发病率显著降低，在17岁之前接种的女性获益更显著，浸润性子宫颈癌发病率降低达98%。结论：HPV疫苗在真实世界中具有显著的有效性，支持其作为预防宫颈癌的重要手段。参考文献：Schwartz et al. JAMA. 2017; 318(12):1197-1204.

全球大量监测数据证明了疫苗的安全性

- 针对26项已开展临床试验的Cochrane系统综述结果显示：HPV疫苗组和对照组严重不良事件的发生率无显著差异 RR=0.98[95%CI: 0.92, 1.05]
- WHO全球疫苗安全顾问委员会（GACVS）2017年系统审查了HPV疫苗的安全性数据，认为现有证据表明使用HPV疫苗不存在安全性顾虑
- 国际妇产科联盟（FIGO）审查了现有数据后，支持HPV疫苗在适用人群中的持续使用

1. Schwart et al. JAMA. 2017; 318(12):1197-1204. 2. WHO Global Vaccine Safety Adjuvancy Committee (GACVS) 2017 Systematic Review of HPV Vaccine Safety Data. 3. FIGO 2017 Systematic Review of HPV Vaccine Safety Data.

WHO建议将HPV疫苗纳入国家免疫规划

World Health Organization

2017年世界卫生组织（WHO）《HPV疫苗：WHO立场文件》

Weekly epidemiological record
Relevé épidémiologique hebdomadaire

Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017

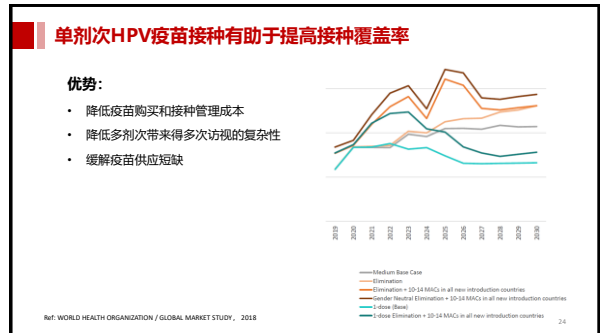
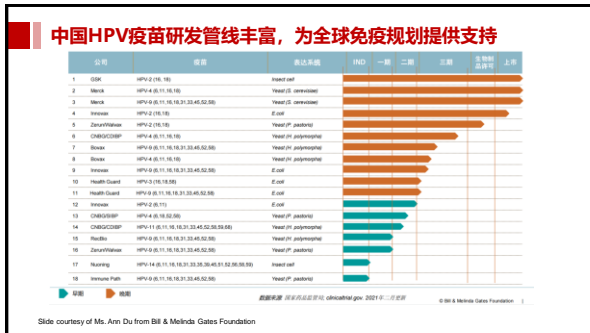
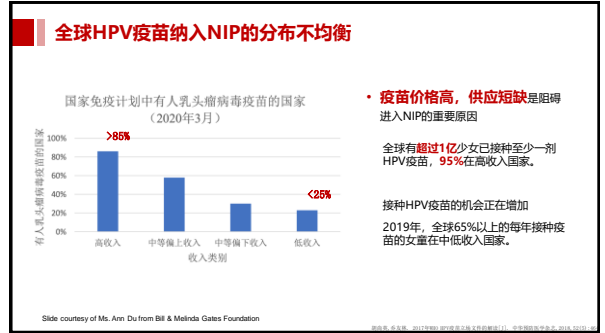
- WHO认识到宫颈癌和其他HPV相关疾病作为全球公共卫生问题的重要性，并再次建议将HPV疫苗纳入国家免疫规划。
- HPV疫苗应成为宫颈癌及其他HPV引起的疾病预防综合战略的一部分。
- 已上市的三种HPV疫苗均有良好的安全性和有效性。

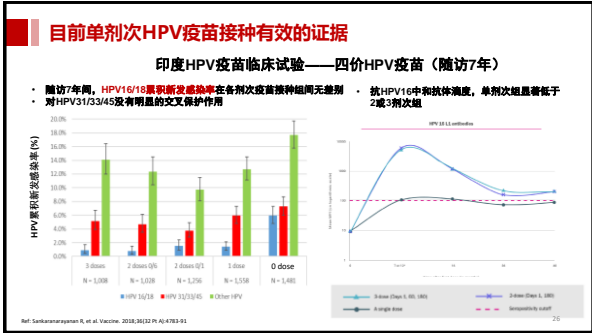
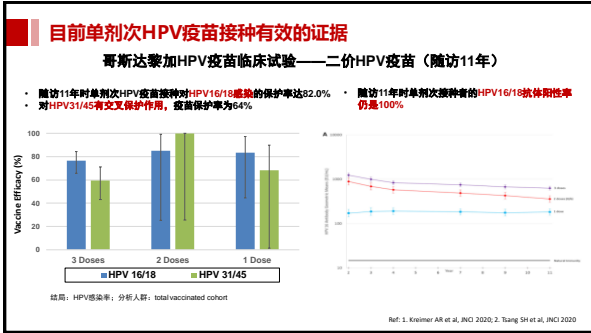
1. WHO Weekly Epidemiol Record. 2017; 92(17):41-44. 2. WHO Position Paper on Human Papillomavirus Vaccines, May 2017.

WHO对HPV疫苗接种的推荐立场

- 接种人群**
 - 主要目标年龄人群：发生首次性行为前的女孩，年龄范围 9-14岁
 - 次要目标人群：较大的女性青少年和年轻妇女
 - 不推荐将男性HPV疫苗接种列为优先重点，特别是在资源有限的地区
- 接种程序**
 - 15岁以下的女孩：间隔时间为6个月的2剂次接种程序（性活跃期之前）
 - 年满15岁的女性：3剂次接种程序（0、1/2、6个月）
 - 尚未证实需要给予加强接种
 - 接种前无需进行HPV或HIV检测

1. WHO Weekly Epidemiol Record. 2017; 92(17):41-44. 2. WHO Position Paper on Human Papillomavirus Vaccines, May 2017.





正在进行的单剂次HPV疫苗临床试验

研究名称/地点	证据类型	简介
ESCUDDO Costa Rica	Efficacy/Immuno	Girls 12-16 yo randomized to received 1 or 2 doses of 2v or 9v (n=5000 per arm); survey of 5000 unvax women aged 16 to 20
Primavera Costa Rica	Immunobridging	Girls aged 9 to 14 received 1d of 2v; women aged 18 to 25 received 3 doses of 4v (n=620 per group)
DORIS Tanzania	Immunogenicity	Girls 9-14 yo randomized to 1, 2, or 3 doses of HPV2 or HPV9; n=155 per arm
KEN-SHE Kenya	Efficacy	Girls 15-20 yo randomized to 1 dose of HPV2, HPV9, or MenA; n=750 per arm
Thailand Impact Study Thailand	Effectiveness	Girls in grade 8 given 1 or 2 doses; n=8000 each arm, prevalence surveys of girls grades 10, 12; n=2,400 each grade x 2 provinces
HOPE South Africa	Effectiveness	Girls 15-16 yo catch-up 1-dose, 9 yo routine dose, 17-18 yo unvaccinated (baseline); n=3260

总结

- HPV疫苗接种从源头上“遏制”住了子宫颈癌，从而可有效地降低子宫颈癌的发病率，使妇女远离子宫颈癌危险的有效方式
- 一般普通人群中低龄人群接种效果优于高龄人群，性暴露前接种免疫效果最佳，应着力推进适龄人群覆盖率提升
- 疫苗价格高，供应短缺是阻碍进入NIP的重要原因
 - 更多疫苗研发的上市，有望缓解疫苗供应短缺的问题
 - 更多研究证据，尤其是RCT研究证据的产生，将推动单剂次HPV疫苗接种方案引入WHO和各国NIP推荐