

公益力量助力宫颈癌筛查技术取得突破

■ 本报记者 于俊如

2003年底,纵横香港演艺圈21年的梅艳芳因宫颈癌在40岁就永别人世。由于梅艳芳巨大的影响力,很多人对被成为“女性第二大杀手”的宫颈癌,开始有了进一步的认识。

事实上,在经济发达地区,对宫颈癌这个“有明确病因、致病途径清晰”的癌症,早已有了对策。像梅艳芳一样的女性,如果能保证五年一次的定期检查,早诊早治,悲剧或可避免。但在经济欠发达地区要做到这一点并不容易。

据世界卫生组织估计,目前,发达国家每年有40%到50%的女性做过宫颈癌筛查,而发展中国家女性做过此类筛查的比率仅为5%。全世界每年大约有50万名妇女患上宫颈癌,每年27万名患者不幸去世,其中80%发生在发展中国家。

这种情况下,迫切需要一种能为发展中国家所用的宫颈癌快速筛查技术。2003年,比尔及梅琳达·盖茨基金会向美国健康适宜技术研究所(PATH)捐赠1300万美元,对世界卫生组织在2002年通过的全球多中心宫颈癌快速筛查技术与预防研究(START)项目进行资助,该项目历时五年(2003-2007)。

五年后,该项目在中国临床试验成功,并于2013年率先在中国上市。

又时隔五年,CareHPV作为世界第一个宫颈癌筛查体外诊断检测试剂,通过了世界卫生组织预认证。2018年8月1日,以中国医学科学院肿瘤流行病学研究室主任乔友林博士为领导的团队,在简短的发布会上公布了这个消息。

至此,这项检测产品已经走过了15年的历程,而其因为“价格不超过5美元、检测准确、结果获得快、谁都可以操作”的特点,将通过中国的“两癌筛查”行动和世卫组织的采购,惠及更多的发展中国家女性。

从事肿瘤防治研究40余年的董志伟教授表示,宫颈癌是人类防治的榜样,疫苗在前,可以极大减少发生;筛查、早诊早治,很好地阻断了癌症的风险。此次世界卫生组织对careHPV检测的认证,是第一步棋,下一步相信是对更合格、更便宜有效的疫苗的认证。

“今天的疫苗可能是几千元,后期可能就几十块钱。”董志伟推断道。

疫苗有了,但筛查仍不可或缺

2006年,美国的制药巨头默沙东(Merck)和美国的葛兰素史克(GSK)相继宣布,他们成功研发出宫颈癌预防性疫苗,之后该疫苗相继在160多个国家和地区获准上市。

但直到2017年,中国内地才

获准此疫苗上市。

有了疫苗并不等于万事大吉。

在HPV疫苗收效最好的年龄组——尚未发生性行为的青春前期或青春少女——接种三针HPV疫苗具有很高的挑战性,尤其在发展中国家,因为这些国家中该年龄段的女孩很少与健康服务发生联系。

虽然目前接受初级教育的儿童,尤其是女孩的人数不断增加,但是有关宫颈癌疾病负担及其与致病病毒的关系的知晓率极低,而且疫苗价格昂贵,加之女孩接种疫苗的社会文化价值观的顾虑以及其他健康需求的竞争等,使得该类疫苗无法有效投入市场。

并且,乔友林指出:“就疫苗本身而言,当前的HPV疫苗还存在一些不足,因为这些疫苗只能预防70%左右的宫颈癌病例,而且对已经感染HPV病毒的女性(包括部分20岁以上女性)的预防效果欠佳。”

因此,筛查仍是当前20岁及以上女性预防宫颈癌的主要手段,并且至少在未来30年内,筛查仍将继续应用于宫颈癌预防。

探索适合中国国情的筛查方法

目前宫颈癌的预防分三级进行。

一级预防是接种HPV疫苗,最近国家已经批准宫颈癌二价疫苗、四价疫苗、九价疫苗上市;二级预防是筛查,已有性生活的女性定期进行宫颈癌筛查,完全有可能早期发现宫颈病变,筛查包括HPV检测和细胞学检测,现阶段HPV检测作为宫颈癌的初筛手段已经得到了国内外专家的共识;三级是宫颈癌发生后的治疗,由于接种疫苗后也只能预防60%到70%的宫颈癌,定期进行宫颈癌筛查是非常必要的。

诞生于上世纪40年代的检测子宫颈脱落细胞病变的技术——巴氏涂片,更适合发达国家和地区,在发展中国家广泛推广该技术比较困难。

究其原因,乔友林说:“首先,需要建立符合规范、有较好质量控制标准的细胞学检查系统,以及培养训练有素、能准确阅读巴氏涂片的细胞学技术人员,这两方面所需的费用相当可观。”

“在发展中国家,有限的医疗经费主要消耗在了疾病治疗而不是预防上。其结果是,全世界的宫颈癌病例中,有80%是在发展中国家。”乔友林表示。

巴氏涂片不易在发展中国家推广的另一个原因是,它的敏感度并不令人满意,假阴性率(漏诊率)可高达40%。

其准确性受诸多因素的影响,如取材方法、图片制作、染色技巧、阅片水平等,不可避免地会导致假阴性的出现。

2003年,HPV第二代杂交捕获技术(HC2)获得美国FDA批准用于宫颈癌筛查。

乔友林说,从理论上讲,液基细胞学加上HC2,是针对HPV的最佳组合检测方法,其假阴性率为2%,假阳性率为15%。

“唯一的问题是,做一次这样的检测需要花费500多元,即便是对城市工薪阶层女性,这个费用也不低。它只适合中国比较发达的大中城市。”

但在发展中国家,贫困妇女是受宫颈癌威胁的最大群体。

为了解脱她们的痛苦,上世纪90年代中期,世界卫生组织印度籍的肿瘤预防学家桑卡博士提出了基于醋酸染色肉眼观察法的筛查技术(VIA)。

目前,醋酸染色观察法是贫困地区宫颈癌筛查的主要模式。这个检测只需要10元,但效果难如人意。

乔友林说:“如果妇科医生不熟练,或没有接受良好的培训,醋酸染色肉眼观察法的假阴性和假阳性率可高达40%和30%。”

许多地方早诊早治的筛查技术不规范,成为了中国在癌症预防工作中的最大难题。因此寻找一种经济、准确、安全、快速而有效的宫颈癌筛查方法也就成为学术界和国际社会关注的焦点。

差点因“非典”流产的项目

2003年,为了探索适合发展中国家的HPV快速筛查技术,比尔及梅琳达·盖茨基金会向美国健康适宜技术研究所(PATH)捐赠1300万美元,对世界卫生组织在2002年通过的全球多中心宫颈癌快速筛查技术与预防研究(START)项目进行资助,项目历时五年(2003-2007)。

中国的乔友林博士和印度的桑卡博士领导各自的研究团队,分别负责START项目在中国和印度各自针对10000多名妇女、历时5年的HPV快速筛查方法的研究实验。

可是这项开始于2003年的项目试验,差点因为那场席卷中国大地的“非典”而流产。项目选择的是中国和印度两个地方。在开始的两年里,印度方面交了白卷,作为中国的负责人,乔友林决定无论如何都要把这个项目做下来。他带领团队开始在山西襄垣和广东深圳两个项目点进行,才有了以下的成绩。

“应该说项目的前四年,我们都在探索各种可能的生化检测方法,除HPV快速筛查试验外,还包括寻找其他肿瘤标志物。但是这些肿瘤标志物的试验都失败了。”乔友林说。

正当乔友林团队还在贫瘠的宫颈癌高发区反复探索试验时,美国的制药巨头默沙东(Merck)和美国的葛兰素史克(GSK)相继宣布,他们已成功研



8月1日,以中国医学科学院肿瘤流行病学研究室主任乔友林博士为领导的团队发布消息,CareHPV作为世界第一个宫颈癌筛查体外诊断检测试剂,通过了世界卫生组织预认证。盖茨基金会供图

发出宫颈癌预防性疫苗。

2006年以来,预防宫颈癌的疫苗已在160多个国家和地区获准上市。

2007年,一张题为《careHPV快速筛查与第二代杂交捕获技术准确性比较》的数据表格成型,上面记录着:careHPV快速筛查,敏感度为89.7%,特异度为84.2%;第二代杂交捕获技术,敏感度为97.1%,特异度为85.7%。

至此,中国的HPV快速筛查临床试验宣告成功,并于2013年率先在中国上市。

“我们整个项目用了5年时间,花了盖茨基金会提供的1300万美元,终于得到这张数据表。”乔友林风趣地说。

careHPV快速筛查技术,除了效果接近第二代杂交捕获技术外,筛查所用时间也显著缩短。第二代杂交捕获技术7小时出结果,而快速筛查技术两个半小时即可获得结果,当天就能送到病人手中。

乔友林说:“不要小看了这几个小时的提速。早半天,就可以对病人实时地提供监测结果。等待时间一长,很多病人就流失了。医生发现了癌前病变,病人却不知去向了。”

越傻瓜的产品对技术要求越高

为确保HPV检测技术能够惠及世界上所有地区的女性,careHPV检测试剂具有无需水和电(可用电池)、携带方便、操作简单、检测时间短及结果获得快的优点,这对于需要从偏远乡村长途跋涉到诊所就诊以及当天就需要进行治疗的妇女们来说是至关重要的。“特别强调的是,这个产品是专门为发展中国家偏远地区开发的。”凯爱健康董事长施晨阳说。

“越傻瓜,越难做,技术要求也越高。”施晨阳说,“我想再次强调,宫颈癌的预防不需要依靠任何未来的科技。今天我们已经拥有了这项技术,我们需要策略性地、明智地开展并普及有效筛查。我们所有人都可以为之努力。”

同时,盖茨基金会中国区代表李一诺也表达了同样的观点:越傻瓜的产品,对技术和开发人员的要求也越高,对开发人员的突破和创新能力,以及成本的控制方面都有很高的要求。她引用了一句比尔·盖茨的话:“我天生乐观,坚信人类凭创造力和聪明才智可以让世界日益美妙。”李一诺说,盖茨基金会主要做的就是资助企业无法承担的风险,这一次careHPV快速检测的突破是典型案例。

另外,李一诺也表示,中国一方面可以应对自身的挑战,比如首支获世卫组织预认证的乙脑疫苗和此次的careHPV快速检测;另一方面,也有能力去帮助更多的发展中国家来解决相关问题。这也是为什么盖茨基金会要着力推动中国的疫苗等产品通过世界卫生组织认证。

董志伟对以乔友林为中心的团队在寻找适合发展中国家宫颈癌防治的15年研究之路给与了高度肯定,他开玩笑地说:“王宝钏等薛平贵回家也不过苦守寒窑18年,这15年把我们这代人做回家啦!”董志伟说,这其中的公益精神和职业精神值得大力倡导。这样的研究不是为了追求金钱,而是通过自己高质量标准的工作惠及百姓,持之以恒,这是非常难得的。

同时,董志伟给出了自己的判断,此次世界卫生组织对careHPV检测的认证,是第一步棋,下一步相信是对更合格、更便宜有效的疫苗的认证,“今天的疫苗可能是几千元,后期可能就几十块钱”。

董志伟解释说:“这样就技术层面的东西做到公共卫生服务系统。技术再好,必须成为政策,技术只有做成政策,才会有完整的资金投入、完整的推动机制,这个事情才能做得有效。”

2018年5月19日,世界卫生大会总干事发出总动员令:全球范围内消除宫颈癌危害。

宫颈癌也将由此可能成为人类通过注射疫苗、筛查和早诊早治来全面预防以至消除的第一个恶性肿瘤。