

DOI: 10.19538/j.fk2024010118

# 2024 子宫颈癌筛查和早期精准诊断现状白皮书

邱丽华<sup>1</sup>, 陈飞<sup>2</sup>, 赵卫东<sup>3</sup>, 孟元光<sup>4</sup>, 王沂峰<sup>5</sup>, 程文俊<sup>6</sup>, 杨清<sup>7</sup>, 隋龙<sup>8</sup>, 魏丽惠<sup>9</sup>, 狄文<sup>1</sup>**关键词:** 子宫颈癌筛查; 精准诊断; 分流管理; 风险管理和预后评估; 宿主六基因甲基化**Keywords:** cervical cancer screening; accurate diagnosis; triage management; risk management and prognostic assessment; host six-gene methylation**中图分类号:** R737.3 **文献标志码:** A

子宫颈癌是全球面临的重要公共卫生问题,同时也是严重威胁全球女性健康的常见恶性肿瘤之一。2020年全球估计有60.4万子宫颈癌新发病例,34.2万死亡病例<sup>[1]</sup>,其中85%的病例发生在发展中国家。国家癌症中心2023年发布的统计数据显示,中国子宫颈癌新发病例11.93万例,死亡3.72万例<sup>[2]</sup>。过去几十年,我国子宫颈癌的发病率及病死率均呈逐年上升趋势,发病年龄趋于年轻化,子宫颈癌防控形势十分严峻<sup>[3]</sup>。

为降低全球女性的子宫颈癌疾病负担,2020年世界卫生组织(World Health Organization, WHO)发布《加速消除子宫颈癌全球战略》,全球194个国家首次承诺消除子宫颈癌,确立了2030年消除子宫颈癌的“90-70-90”阶段性战略目标。在全球加速消除子宫颈癌战略背景下,我国政府高度重视和关注子宫颈癌的防治工作,为切实保护我国女性健康,促进子宫颈癌防控工作的开展,2015年组织制定了《中国子宫颈癌综合防控指南》<sup>[4]</sup>,2019年发布了《健康中国行动(2019—2030年)》和《健康中国行动—癌症防治实施方案(2019—2022年)》,组织专家制订子宫颈癌筛查和早诊早治技术指南,并逐步在全国范围内推广应用<sup>[5]</sup>。《子宫颈癌筛查工作方案(2021版)》明确指出,到2025年底实现以下目标:(1)逐步提高子宫颈癌筛查覆盖率,适龄妇女子

宫颈癌筛查率达到50%以上。(2)普及子宫颈癌防治知识,提高妇女子宫颈癌防治意识。适龄妇女子宫颈癌防治核心知识知晓率达到80%以上。(3)创新子宫颈癌筛查模式,提高筛查质量和效率,子宫颈癌筛查早诊率达到90%以上。

为了解我国子宫颈癌筛查、早期精准诊断的现状,由狄文教授召集、魏丽惠教授担任顾问指导,业内30多名专家共同发起问卷调查,了解该领域内子宫颈癌筛查和早期精准诊断的现状与难点,以及妇产科医生对于(宿主六基因)甲基化检测新技术在子宫颈癌筛查及早期精准诊断中应用的真实观点,并探讨其在子宫颈疾病筛查及早期精准诊断中的应用价值;结合文献资料,深入分析目前中国子宫颈癌及癌前病变筛查、早期精准诊断现状,并根据调研结果撰写本文,以期找到子宫颈癌及癌前病变筛查的创新模式,促进早期精准诊断,助力2030年消除子宫颈癌战略目标的达成。

## 1 问卷设计、调研方法及调研对象基本信息

1.1 问卷设计 本调研所用调查问卷根据国内外文献及在国家子宫颈癌筛查项目管理组指导用书《子宫颈癌检查质量保障及质量控制指南》的基础上设计,并通过咨询相关子宫颈癌专家对问卷进行完善。问卷内容主要包括:(1)基本信息。(2)子宫颈癌初筛早筛现状。(3)子宫颈癌早期诊断、分流管理现状。(4)子宫颈癌风险管理、预后评估现状等。

1.2 调研方法 于2023年3~5月分段抽样选取全国各省/直辖市/自治区从事子宫颈癌相关工作的医疗、医技、护理人员604名为调研对象,采取自填式问卷调查形式,每名被调研对象在手机微信上填完问卷后,直接由问卷网站统一收集调查数据,研究者在调查结束后通过问卷网站进行数据下载,并对收集到的数据进行质量控制。

1.3 调研对象基本信息 截至2023年5月20日,共收到604份调研问卷,共涉及26个省份/直辖市/自治区,见图1。

基金项目:国家自然科学基金(81974454;82072865)

作者单位:1.上海交通大学医学院附属仁济医院,上海200127;2.中国医学科学院北京协和医院,北京100730;3.中国科学技术大学附属第一医院,安徽合肥230001;4.中国人民解放军总医院第七医学中心,北京100700;5.南方医科大学珠江医院,广东广州510280;6.江苏省人民医院,江苏南京210029;7.中国医科大学附属盛京医院,辽宁沈阳110004;8.复旦大学附属妇产科医院,上海200011;9.北京大学人民医院,北京100044

共同第一作者:邱丽华,陈飞,赵卫东

通讯作者:魏丽惠,电子信箱:weilhpku@163.com;狄文,电子信箱:diwen163@163.com

参与调研对象中女性占比81.5%,男性占比18.5%;年龄分布中,41~50周岁占比最高,达37.8%;31~60周岁总占比92.8%。92.7%的调研对象来自公立医院,5.6%来自私立医院,1.7%来自(非隶属于医院的)体检机构;79.1%调研对象所在医院等级为三级,19.5%为二级,1.3%为一级。本次参与调研的对象主要来自妇科(含子宫颈科、阴道镜室),占比72.2%;其次为产科/妇产科(妇产科为未细分科室的医生),占比17.9%;另外有1.3%的(隶属于医院的)体检中心、6.3%的病理科以及2.3%的检验科医/技师参与了调研。调研对象91.7%为医师,3.6%为技师,4.3%为护师;37.8%的调研对象职称为正高,31.5%为副高,中级职称占比23.5%,初级职称占比6.0%。

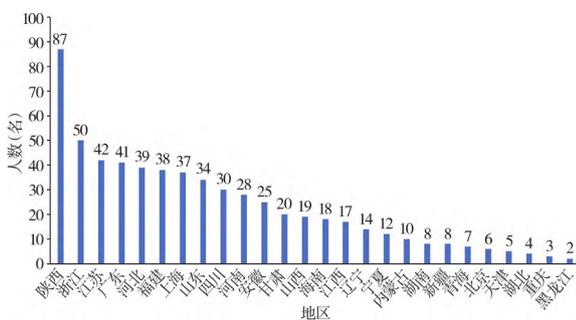


图1 各省/直辖市/自治区调研对象人数分布

## 2 子宫颈癌相关的健康教育和接种人乳头瘤病毒疫苗

《中国子宫颈癌综合防控指南》指出,子宫颈癌一级预防的主要措施包括开展健康教育和接种人乳头瘤病毒(HPV)疫苗<sup>[4]</sup>。健康教育是贯穿子宫颈癌疾病全周期综合防控策略的重要组成部分<sup>[3]</sup>。针对子宫颈癌健康教育行动传播的核心知识应紧密围绕子宫颈癌三级预防措施,涵盖子宫颈癌的可防可治性、常见的危险因素、HPV疫苗接种(如目标人群、接种程序、禁忌证、预约接种流程及异常反应处置)、筛查(如目标人群、筛查流程、禁忌证)及宫颈病变的诊断治疗(如常见症状和体征、手术及放化疗注意事项、随访管理的重要性及心理疏导)等内容<sup>[3,6]</sup>。研究显示,接受健康教育的适龄女性在子宫颈癌筛查认知程度、子宫颈癌筛查率方面均显著超过未接受的女性,提示对适龄女性进行健康教育与指导,能够帮助她们逐步提高认知水平,并进一步提升子宫颈癌筛查率。在本次调研中,93.3%的调研对象1年内至少进行过1次面向患者的子宫颈癌健康教育,尤其有44.7%的调研对象对患者的健康教育频率为每个月1次,未进行过健康教育的调研对象主要来自病理科和检验科,提示我国医疗机构的临床医务人员对患者的宣教重视程度较高。

HPV疫苗接种是预防子宫颈相关疾病的有效措施。WHO立场文件推荐将9~14岁女孩作为首要接种对象,且采用2剂次接种程序,男性或>15岁女性为次要接种人群<sup>[7]</sup>。我国相关指南和共识均推荐青少年和成年女性接种

HPV疫苗用于预防子宫颈癌<sup>[8-10]</sup>。但有研究估算我国9~45岁女性的HPV疫苗接种率远低于美国、英国等发达国家<sup>[11-12]</sup>。影响因素可能是HPV疫苗价格高、需自费接种、疫苗少预约接种难、担心疫苗安全性和缺乏健康意识等<sup>[5]</sup>。目前广东、海南、福建、西藏、江苏、江西、重庆等7个地区已印发免费为适龄女性接种国产2价HPV疫苗工作方案,海南省、厦门市、济南市等地适龄女性HPV疫苗接种率已达到90%以上。

## 3 子宫颈癌初筛早筛现状

子宫颈癌筛查是二级预防中重要的环节。WHO于2021年公布的中国子宫颈癌筛查概况显示,截止2019年,过去5年中国每10名30~49岁女性中仅2名接受过子宫颈癌筛查,提示中国子宫颈癌筛查覆盖率远远不足。中国子宫颈癌筛查的难点主要体现在以下3个方面:其一是人群筛查覆盖率不高;其二是我国HPV检测试剂种类繁多,但尚无可以确定用于子宫颈癌初筛的HPV试剂;其三是各地细胞学筛查水平参差不齐,难以保证能精确地评估临床阈值<sup>[13-14]</sup>。

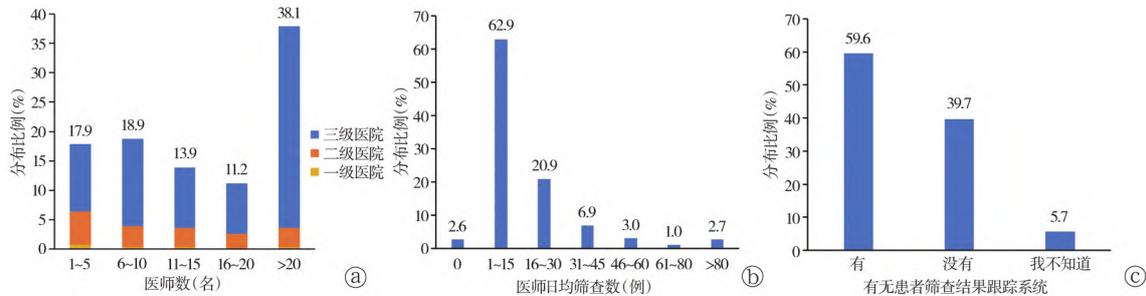
3.1 子宫颈癌筛查医疗人力及信息管理 子宫颈癌筛查是早发现、早诊断、早治疗宫颈病变的重要防控手段。我国《子宫颈癌筛查工作方案(2021版)》建议筛查服务对象为35~64周岁女性。《子宫颈癌检查质量保障及质量控制指南》要求筛查医师须为从事妇科临床工作3年及以上,具有住院医师及以上职称,每名医师每天筛查人数不超过80~100人次。此外,2022年《中国子宫颈癌综合防控路径建设专家共识》建议子宫颈癌防控应建立各级各类医疗机构组成的医疗服务体系,可实现子宫颈癌分层、分级和分流管理;建立多部门协同机制,实现子宫颈癌筛查防控信息系统互联互通,服务实施及管理功能涵盖:HPV疫苗接种预约及不良反应监测、子宫颈癌筛查预约及异常人群管理、疾病诊疗意见决策及各级医疗机构绿色通道定向转诊机制等功能<sup>[3]</sup>。

本次调研结果显示,38.1%医疗机构具有20名以上符合《子宫颈癌检查质量保障及质量控制指南》筛查资格的医师,其中三级医院占90.4%,二级医院占8.6%。17.9%医疗机构仅有1~5名符合《子宫颈癌检查质量保障及质量控制指南》筛查资格的医师,其中三级医院占64.1%,二级医院占32.1%,一级医院占3.8%,见图2a。62.9%调研对象的子宫颈癌筛查平均工作量在1~15例/天,20.9%在16~30例/天,但有2.7%的调研对象工作量较大,超过80例/天,均集中在三级医疗机构,见图2b。提示我国医疗人力资源及患者就诊渠道分布仍存在一定的不均衡,部分三级医疗机构承担过多筛查工作。

本次调研还发现32.5%的调研对象所在单位有特定的患者子宫颈癌筛查提醒机制,其形式主要有常规医院/门诊科普宣教、科室业务学习、每年两癌筛查项目、医院系统筛查提醒、微信公众号等,但58.0%的调研对象所在单位并没

有特定的方式提醒患者应及时进行子宫颈癌筛查。59.6% 调研对象所在单位拥有跟踪未完成或异常筛查结果患者的系统,但34.7%的单位没有,见图2c。以上情况均反映出目前我国子宫颈癌三级预防体系、信息系统的互联互通体

系尚未完善,仍然需要全社会多部门的通力合作,搭建各级各类医疗机构间的合作机制,建立特定区域内适龄女性子宫颈癌综合防控全周期信息的采集、整合、分析、反馈和管理系统。



a. 各医疗机构拥有符合《子宫颈癌检查质量保障及质量控制指南》筛查资格的医师数区间分布比例;b. 各筛查医师日均筛查数分布;c. 调研对象所在的单位拥有跟踪未完成或异常筛查结果患者系统的情况分布

图2 子宫颈癌筛查医疗人力及信息管理调研

3.2 子宫颈癌筛查方法的选择和使用 子宫颈癌筛查方法包括:子宫颈细胞学检查、HPV 核酸检测、联合筛查及醋酸和卢戈碘液染色肉眼观察法。20世纪70年代发现高危型 HPV (HR-HPV) 感染是子宫颈癌发生的主要病因后,从细胞学检查转向以 HPV 检测作为初筛的方法日趋成熟<sup>[13]</sup>。本次调研结果也显示,59.6%的调研对象会选择 HPV DNA 检测作为子宫颈癌初筛的工具,36.8%选择薄层液基细胞学检查(TCT),传统巴氏涂片及醋酸/复方碘液染色肉眼观察法(VIA/VILI)应用较少(分别是2.3%和1.3%)。说明 HPV DNA 检测已成为目前临床最常用的子宫颈癌初筛工具。82.1%的调研对象认为 HPV DNA 检测是提高一般风险子宫颈癌早诊率、降低病死率非常有效的工具。研究结果显示,第二代核酸杂交捕获法(HC2- II)检测的敏感度和特异度分别为94.49%和44.08%<sup>[14]</sup>;但 HPV DNA 检测在子宫颈癌筛查方面仍有其不足,文献报道单独运用 HPV 检测将有10%的子宫颈癌患者被漏诊<sup>[15]</sup>。应用 HPV 检测作为初筛的优点是方法敏感。尽管 HPV 阳性并不意味着已有子宫颈病变,但经常会使得这些女性产生焦虑,从而出现过度的 HPV 检测、过度筛查,以及医生的过度阴道镜转诊和过度治疗<sup>[16]</sup>。本次调研也显示,特异性差是造成 HPV DNA 检测应用于子宫颈癌初筛受限的最主要因素(比例为63.6%),其次价格偏高也是主要原因之一(比例为58.3%),见图3a。

对于 TCT 而言,由于受到采集标本方法不当、采集病灶范围小且不精确、标本保存不当、染色不佳、阅片人员经验不同、判读结果主观性较强等多种因素影响,其检查结果准确性存在一定误差。目前许多研究均证实单独细胞

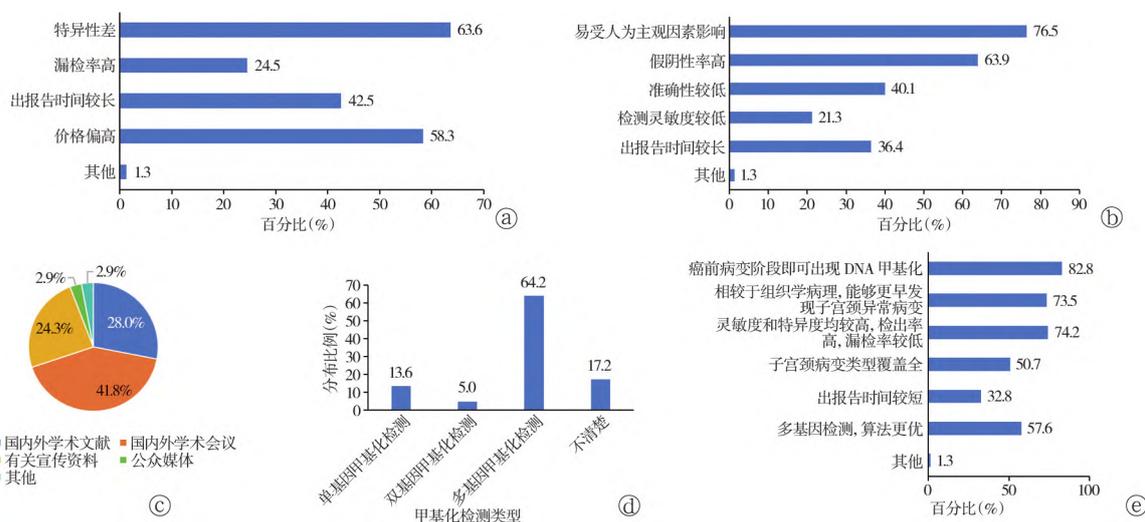
学检查存在较大漏诊率,但不同研究提示的假阴性结果变化很大(9.8%~65.0%)<sup>[17-19]</sup>。本次调研结果也反映出类似的观点,63.6%的调研对象认为其是提高一般风险子宫颈癌早诊率、降低病死率非常有效的工具,但易受人为主观因素影响,假阴性率高是造成 TCT 应用于子宫颈癌初筛受限的主要因素,见图3b。

近年来,随着对发病机制的深入研究,子宫颈癌筛查技术不断发展,如 DNA 甲基化检测、人工智能筛查技术等。DNA 甲基化是目前研究最多的表观遗传学修饰形式。DNA 甲基化是指在甲基转移酶(DNMT)的催化下,DNA 的 CG 两个核苷酸中胞嘧啶(cytosine)被选择性地添加甲基,形成5-甲基胞嘧啶(5-mC)。已有研究证实子宫颈癌的发生、发展与 DNA 甲基化密切相关<sup>[7,20]</sup>。基因甲基化异常在子宫颈细胞产生癌变状态时即可出现,决定其有望成为新的筛查手段<sup>[21]</sup>。2021年《世界卫生组织子宫颈癌前病变筛查和治疗指南》指出:子宫颈癌筛查的未来分子检测方法中包括 DNA 甲基化。《中国子宫颈癌三级规范化防治蓝皮书》推荐:DNA 甲基化检测技术具有客观、高重复性、与信号放大检测等特性,且具有子宫颈癌早筛较高的特异性与精准性,是一种有潜力的子宫颈癌筛查和分流手段。我国现有的宿主六基因甲基化检测试剂涵盖人 *ASTN1*、*DLX1*、*ITGA4*、*RFXP3*、*SOX17*、*ZNF671* 等6个基因的甲基化状态检测(国械注准:20223401036),通过创新加权算法实现敏感度和特异度的平衡,检测性能高。

在本次调研中,70.9%的调研对象对 DNA 甲基化检测可用于子宫颈癌及癌前病变初筛有所了解,其中国内外学术会议(41.8%)是主要的了解渠道,另外28.0%和24.3%分

别是通过国内外学术文献,以及有关宣传资料了解的,见图3C。说明学术会议及学术文献依然是我国临床医务工作人员了解创新技术的主要途径。此外,64.2%的调研对象倾向选择多基因甲基化检测用于子宫颈癌的初筛,提示我国临床医务工作人员对于新技术的接受度较高,愿意积极尝试,见图3d。宿主六基因甲基化检测用于子宫颈癌初筛的优势在于:“癌前病变阶段即可出现DNA甲基化”“敏感度和特异度均较高,检出率高,漏检率较低”“相较于组织学病理,能够更早发现宫颈异常病变”等,被绝大多数调研对象所认可(比例分别为82.8%、74.2%、73.5%),57.6%的调研对象还认为宿主六基因甲基化检测拥有“多基因检测,算法更优”的优点,见图3e。据文献报道,与细胞学检

查相比,宿主六基因甲基化标志物对于宫颈癌及癌前病变检测的敏感度更高(96.51% vs. 77.91%,  $P < 0.001$ )<sup>[22]</sup>;相对于HPV检测,宿主六基因甲基化检测的特异度更高(88.7% vs. 53.1%,  $P < 0.001$ )<sup>[19]</sup>;近期的研究证明宿主六基因甲基化检测在高级别鳞状上皮内病变(HSIL)组和子宫颈癌组中的诊断效能显著高于HPV检测和TCT<sup>[23]</sup>;宿主六基因甲基化检测能够同时覆盖多基因位点,创新加权算法能够兼顾敏感度和特异度[子宫颈上皮内瘤变(CIN)2+敏感度为86.2%,特异度为94.0%;CIN3+敏感度为95.4%,特异度为86.2%]。对于各类型子宫颈癌的检出率达到了100%<sup>[23-25]</sup>,能够降低非HPV依赖型子宫颈腺癌的漏诊率。该结果与本次调研对象的观点高度一致。



a. HPV DNA 检测应用于子宫颈癌初筛的限制因素; b. TCT 应用于子宫颈癌初筛的限制因素; c. 调研对象了解DNA甲基化检测的渠道分布; d. 调研对象选择DNA甲基化检测的倾向性; e. 宿主六基因甲基化检测可用于子宫颈癌初筛的优势调研对象选择分布

图3 子宫颈癌筛查方法的选择和使用

#### 4 子宫颈癌早期诊断与子宫颈癌筛查异常分流管理现状

4.1 中国子宫颈癌筛查早诊概况 一项依托由郎景和院士领导、南方医科大学南方医院负责实施的“中国子宫颈癌临床诊疗大数据库”(简称1538项目)的研究,对2004年1月至2019年12月共63926例子宫颈癌住院病例进行了回顾性调查,结果发现在“1538项目”的子宫颈癌患者中,有70.0%的患者是因症状主动就医后进一步检查确诊的子宫颈癌,仅有30.0%是常规筛查,通过HPV和(或)TCT结果异常进一步检查后确诊。但自2004年开始至2019年,因症状就诊的子宫颈癌患者比例在逐年降低,而由HPV和(或)TCT的检查发现率有逐步增高的趋势<sup>[24]</sup>。

本次面向临床医务工作者的调研结果显示,最终确诊的子宫颈癌患者中,初诊因症状来就诊的比例平均为37.2%,初诊因子宫颈癌筛查结果异常来就诊的比例平均为

53.5%。与回顾性调查结果不太一致的原因可能与被调研对象的主观因素和客观数据的差异有关。此外,也与近几年随着子宫颈癌筛查工作的推进,因筛查结果异常来就诊的比例有所升高有关,但与上述研究的总体趋势较一致。

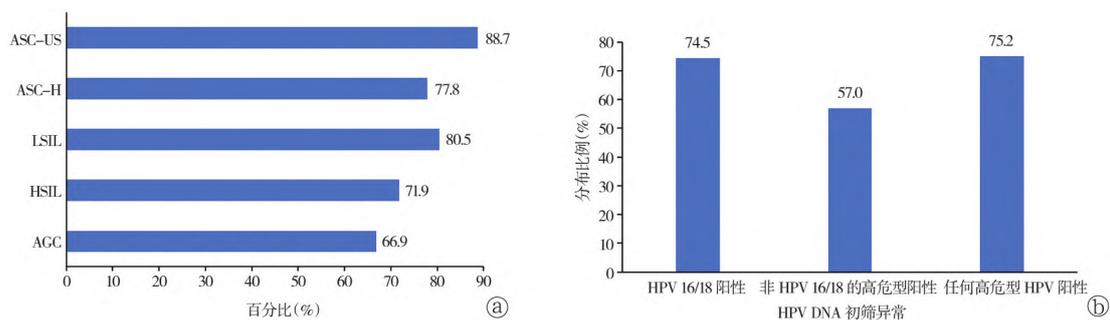
《子宫颈癌筛查工作方案(2021版)》指出,子宫颈癌筛查早诊率的考核标准为 $\geq 90\%$ ,即该地区统计年度内实际进行子宫颈癌筛查的35~64周岁妇女中子宫颈组织学病理检查结果为高级别鳞状上皮内病变、原位腺癌和微小浸润癌的人数,与该地区统计年度内实际进行子宫颈癌筛查的35~64周岁妇女中子宫颈组织病理检查结果为高级别鳞状上皮内病变、原位腺癌、微小浸润癌及浸润癌的人数的比例 $\geq 90\%$ ;但目前我国尚缺乏大范围的早诊率统计数据,关于甲基化检测在子宫颈癌筛查中的意义也有待积累更多大样本的前瞻性数据加以阐明。

4.2 子宫颈癌筛查异常分流管理现状与难点 子宫颈细胞学检查敏感度低、结果判读存在主观性差异;HPV DNA 检查特异性较低且无法区分一过性病毒感染与持续性病毒感染。现有的基于这两种方法的筛查分流策略,难免会导致过度的阴道镜转诊,给患者和社会带来巨大压力。参加筛查的大多数女性患子宫颈癌的风险非常低,最佳的子宫颈癌筛查分流策略应该让绝大多数女性放心,并且将子宫颈癌高风险人群在适当的时机分流至阴道镜检查,同时将需要持续监测的中等风险人群数降至最低<sup>[26]</sup>。同样的,美国阴道镜和子宫颈病理学会(ASCCP)认为子宫颈癌最理想的筛查策略需满足以下条件:(1)筛查益处最大化:发现有可能进展为癌症的子宫颈癌前病变。(2)潜在风险最小化:避免对一过性 HPV 感染导致的良性病变的过度检测和过度治疗。

目前对子宫颈癌筛查分流方法有细胞学、HPV 分型等,其中在 WHO 指南中将 VIA、阴道镜检查也作为分流方法之一<sup>[13]</sup>,将人工智能数字化、p16/Ki-67 细胞学双染、HPV E6/E7mRNA 检测,基因甲基化检测作为子宫颈癌筛查分流有临床应用前景的新技术。本次调研结果显示,88.7%的受调研对象认为:当细胞学检查结果为无明确诊断意义的不典型鳞状细胞(ASC-US)时就应进行 HPV DNA 分型检测;80.5%认为细胞学检查结果为低级别鳞状上皮内病变(LSIL)时,应进行 HPV 分型检测分流,见图 4a。认为筛查发现任何 HR-HPV 阳性均应进一步行细胞学检测分流的占 75.2%,认为筛查发现 HPV16/18 型阳性需进一步行细胞学检测分流的占 74.5%,见图 4b。该结果反映出当细胞学出现“轻微异常”,或当为任一 HR-HPV 阳性时,临床更倾向于进一步联合 HPV DNA 分型检测或细胞学进行

分流,符合“让绝大多数女性放心,并且在适当的时机,将风险最高的群体分流至阴道镜检查”的分流策略。

《世界卫生组织子宫颈癌前病变筛查和治疗指南(第 2 版)》提出“筛查-分流-治疗策略(screen-triage-treatment)”,即初筛阳性,且在分流检测中仍呈阳性者,无论是否有组织学确诊的诊断,均可以治疗。初筛阳性且分流检测仍为阳性者,需要进一步进行阴道镜检查和组织病理学检查<sup>[27-28]</sup>。阴道镜检查的准确性受受检者的年龄及雌激素水平、子宫颈病变累及范围、阴道镜医师的经验和操作流程的规范性等因素影响<sup>[29]</sup>。本次调研发现,42.7%医疗机构具有 1~5 名从事 1 年以上阴道镜专业技术工作实践经验的医师,32.5%具有 6~10 名,只有 23.5%医疗机构超过 10 名;另外,92.1%的阴道镜医师每日检查人数 $\leq 30$ 例,符合《子宫颈癌检查质量保障及质量控制指南》要求,但仍有近 10%的阴道镜检查医师每日检查人数 $> 30$ 例,这种情况大部分集中在三级医疗机构,工作负荷较重。此外,不同文献报道阴道镜检查对子宫颈病变检出的敏感度为 48%~87%<sup>[28]</sup>。围绝经期妇女因子宫萎缩或移行带上移,阴道镜检查图像不满意,或取材困难,可导致一定程度的漏诊。因此,阴道镜检查在一些地区或患者中有挑战性,难以实施<sup>[27]</sup>。故《世界卫生组织子宫颈癌前病变筛查和治疗指南(第 2 版)》提出不依赖于阴道镜检查可用性的分流策略,即对一般人群 HPV 初筛阳性者可以应用 HPV 分型、阴道镜、VIA 或细胞学进行分流<sup>[27]</sup>。然而,目前我国 HPV 检测试剂种类繁多,但尚无可以确定用于子宫颈癌初筛和分流的 HPV 试剂<sup>[13]</sup>;各地细胞学检查水平参差不齐,难以保证精准分流,故需要新的分流检测技术,以提高分流的精准度。



a. 当细胞学初筛出现任何异常时,调研对象倾向进行 HPV DNA 分型检测分流占比;b. 当 HPV DNA 初筛出现任何异常时,调研对象倾向进行细胞学检测分流占比

图 4 子宫颈癌筛查异常分流管理现状与难点

4.3 宿主六基因甲基化检测在子宫颈癌筛查异常分流管理中的应用 2019 年 ASCCP 针对 HPV 检测的初筛提出进行额外分流的建议,2021 年世界卫生组织国际癌症研究机构(IARC)推荐应用包含基因甲基化检测在内的分子标志

物检测作为分流手段<sup>[29-30]</sup>。近年来,国内外研究充分证实了宿主六基因甲基化检测可助力子宫颈癌初筛异常分流。2022 年发表的一项前瞻性队列研究,评估宿主六基因甲基化在 HPV 阳性的中国女性中的分流管理性能,结果显示,

宿主六基因甲基化检测降低了67.2%的阴道镜转诊率,检测CIN2+的敏感度和特异度分别为83.0%和69.9%。宿主六基因甲基化与HPV16/18型联合检测的符合率为96.6%。提示宿主六基因甲基化检测在HPV阳性人群分流中的应用价值<sup>[31]</sup>。2017年发表的一项研究证实宿主六基因甲基化检测可用于HR-HPV阳性人群的分流,与HPV检测联合使用对CIN3+病变的特异度高达88.7%,优于单独使用HPV检测(特异度为53.1%)<sup>[19]</sup>。近期研究证明宿主六基因中ZNF671基因甲基化检测在CIN3+检测中的优异性能,且ZNF671甲基化检测可进一步显著降低HR-HPV阴性女性患CIN3+的风险<sup>[32]</sup>。另一项研究显示,与QIASure®甲基化检测试剂相比,宿主六基因甲基化检测在CIN2+人群具有更高的特异度(87.6% vs. 67.4%)<sup>[33]</sup>。

在本次调研中,90.1%的调研对象认为DNA甲基化检测可用于子宫颈癌筛查异常的分流管理,并且大部分调研对象(>64%)认为当细胞学检测结果为ASC-US、不能排除高级别鳞状上皮内病变不典型鳞状细胞(ASC-H)、LSIL、HSIL及不典型腺细胞(AGC)时均可考虑进行宿主六基因甲基化检测。77.5%的调研对象认为HPV16/18型阳性者,可

考虑进行宿主六基因甲基化检测分流,并且认为HPV16/18阳性且有生育需求的女性更适用宿主六基因甲基化检测联合阴道镜检查,见图5a~c。

此外,当阴道镜检查不满意或不充分时,94.4%的调研对象表示会考虑宿主六基因甲基化检测;当阴道镜指导下多点活检病理结果无CIN1、2、3及以上病变检出,91.4%的调研对象认为如果患者同时合并HPV16/18型阳性时,会考虑宿主六基因甲基化检测作为进一步的辅助检查手段,84.4%调研对象则认为合并任一HR-HPV阳性时都会考虑下一步进行宿主六基因甲基化检测。另外,还有89.7%的调研对象表示当阴道镜下可见异常转化区会考虑进行宿主六基因甲基化检测,见图5d1~3。调研结果提示大部分调研对象认可宿主六基因甲基化检测在HR-HPV阳性、阴道镜指导下多点活检病理无改变时进行分流的作用。研究显示,62%的CIN3患者采用宿主六基因甲基化检测,比组织病理学检测提前6~18个月检出阳性。检测费用高是限制大多数被调研对象选择宿主六基因甲基化检测进行分流的主要影响因素。

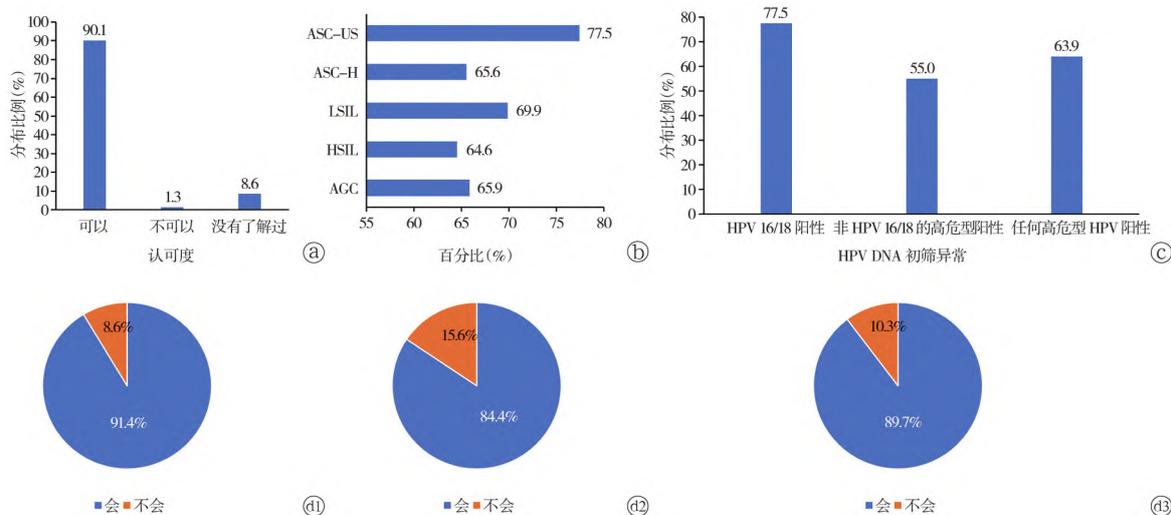


图5 宿主六基因甲基化检测在子宫颈癌筛查异常分流管理中的应用  
 a. 认为DNA甲基化检测可用于子宫颈癌筛查异常分流管理的调研对象比例分布;b. 面对哪些细胞学检测结果,调研对象会考虑进一步进行宿主六基因甲基化检测,为阴道镜检查提供参考;c. 对于哪些HPV DNA检测结果,调研对象会考虑进行宿主六基因甲基化检测,为阴道镜检查提供参考;d1. 当HPV16/18型阳性,阴道镜指引下多点活检病理结果无CIN1、2、3及以上病变检出时,会考虑进行宿主六基因甲基化检测的调研对象比例;d2. 当HR-HPV阳性,阴道镜指引下多点活检病理结果无CIN1、2、3及以上病变检出时,会考虑进行宿主六基因甲基化检测的调研对象比例;d3. 当阴道镜下可见异常转化区,会考虑进行宿主六基因甲基化检测以指导后续诊疗的调研对象比例

图5 宿主六基因甲基化检测在子宫颈癌筛查异常分流管理中的应用

## 5 子宫颈癌风险管理、预后评估现状

### 5.1 子宫颈癌风险管理

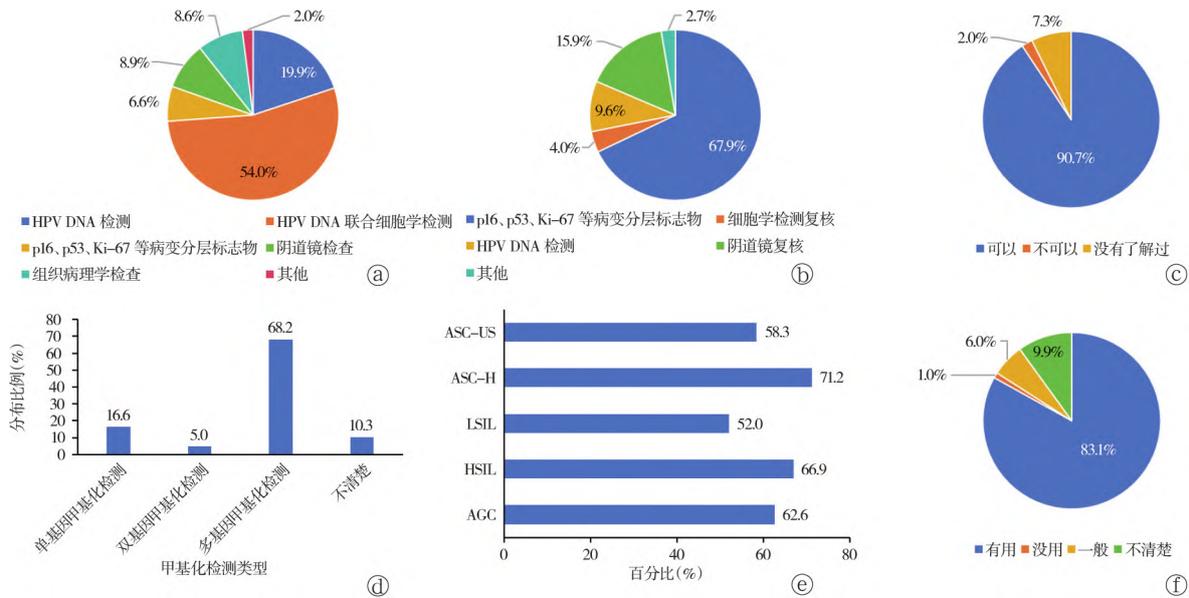
2012年ASCCP首次提出“同等风险,同等管理”的原则,即对5年内发生子宫颈CIN2+或CIN3+的风险进行分层管理<sup>[34]</sup>。2019年发布的《基于风险的子宫颈癌筛查结果异常和癌前病变管理指南》提出基于

筛查结果和既往筛查史(包括未知史)组合风险评估表,评估当前和5年内CIN3+的发生风险,进行分层管理,让“同等风险,同等管理”更加精细化<sup>[35]</sup>;同时强调基于HPV的检测是风险评估的基础,“基于HPV的检测”是指HPV初筛或HPV检测与子宫颈细胞学的联合筛查,认为联合筛查可延

长随访间隔和推迟低风险人群的阴道镜检查<sup>[34-35]</sup>。本次调研结果也体现这一观点,54.0%的调研对象选择 HPV DNA 联合细胞学检测作为最常用的子宫颈癌风险评估工具。但需要注意的是,HPV 检测特异性较低,且 HPV 阳性女性高级别病变的患病率较低<sup>[36]</sup>,不建议所有 HR-HPV 阳性女性都接受阴道镜检查,需要结合其他特异性高的检测手段

进行风险管理。而细胞学较低的敏感度和阴性预测值影响其作为长期风险预测的效果<sup>[34]</sup>。此外,HR-HPV 阳性的结果也会影响病理医生对细胞学结果的判读,易导致假阳性转诊的增加,造成过度诊疗,增加医疗保健系统的成本<sup>[37-39]</sup>。

子宫颈癌风险评估工具及调研结果见图 6a-f。



a. 调研对象最常用的子宫颈癌风险评估工具;b. 当病理医师难以确切报告 CIN2 时, 调研对象下一步最常用的辅助诊断方法分布;c. 认为“DNA 甲基化检测”可用于子宫颈癌的风险评估的调研对象比例分布;d. 不同子宫颈癌 DNA 甲基化检测用于子宫颈癌的风险评估, 调研对象的倾向性分布;e. 当组织病理结果为 LSIL (CIN1) 时, 对于哪些细胞学检测结果, 调研对象倾向于考虑宿主六基因甲基化检测以评估进展风险;f. 当病理医师难以确切报告 CIN2 时, 认为宿主六基因甲基化检测有助于辅助诊断的调研对象比例分布

图6 子宫颈癌风险管理

另外,关于病理诊断难以确切报告 CIN2 时,本次调研中有 67.9% 的调研对象选择 p16、p53、Ki-67 等病理分层标志物作为下一步辅助诊断方法。然而 2022 年《子宫颈高级别上皮内病变管理的中国专家共识》指出, CIN2 的诊断具有重复性差的特性,可能包含部分组织形态学类似 CIN1 或 CIN3 的病变,虽然 p16<sup>INK4a</sup> 蛋白可作为辅助诊断并判断预后的指标,但强调不能过分依赖 p16<sup>INK4a</sup> 蛋白标志物的检测<sup>[40]</sup>。临床上应避免因 p16 应用不当而造成的子宫颈组织学过度诊断风险,例如组织形态为 CIN1,即使 p16 阳性也不应升级为 CIN2<sup>[34]</sup>。有研究纳入 584 例组织学确诊的 LSIL 患者,随访 2 年,观察病变转归、进展情况,并对主要细胞周期相关蛋白进行 p53、pRb、p16、Ki-67 免疫组化检测,结果未发现这些标志物与病变预后的相关性<sup>[41]</sup>。另一项对 818 例病理诊断为 CIN1 的患者进行长达 11 年随访的队列研究显示,随访至 1、2、6 年,约 80% 的 CIN1 自然逆转,进展为 CIN2+ 分别为 3.7%、8.5% 和 12.2%<sup>[36]</sup>,提示组织学诊断的 LSIL 虽有一定的概率进展为 CIN2+,但逆转率更高,说明对 LSIL 应注意随访观察,但需要更精细化的管理<sup>[42]</sup>。

当前越来越多的研究表明, CIN 和子宫颈癌的发生、发展离不开表观遗传学的参与<sup>[43]</sup>。在 HPV 感染期间,宿主基因的异常甲基化,影响子宫颈癌细胞增殖、凋亡和宿主免疫反应,促进肿瘤病情进展<sup>[44]</sup>。宿主基因甲基化水平的逐渐增加代表了 HR-HPV 诱导的癌变过程中的普遍现象<sup>[45]</sup>。研究发现,在一系列 HR-HPV 阳性子宫颈刮片中,大多数宿主基因显示出相似的 DNA 甲基化模式,3/4 的 CIN3 和 1/2 的 CIN2 检测到癌症样高甲基化现象模式的发生,并且具有较高的短期进展为癌症的风险。相反,甲基化水平低的 CIN2/3 更有可能消退<sup>[46-47]</sup>。因此,宿主 DNA 甲基化检测有助于对子宫颈病变程度进行评估,并预测其发展成为子宫颈癌的风险,避免漏诊或过度诊疗,有助于患者得到更精准的治疗。研究显示,在 HPV 检测阳性的中国女性中,单纯宿主六基因甲基化检测阴性和联合检测阴性的患者 3 年累积 CIN2+ 事件发生风险显著低于 HR-HPV 阳性患者<sup>[31]</sup>。该研究提示宿主六基因甲基化检测有较令人满意的预测价值,尤其是与 HPV16/18 基因分型相结合;还提示宿主六基因甲基化检测阴性女性的 CIN2+ 风险显著降低, HPV 检

测的间隔可以安全地延长至至少2年。因此,宿主六基因甲基化检测不仅有助于评估子宫颈病变程度,预测发展成为子宫颈癌的风险,使患者能得到更精准的早期诊断,而且还有利于优化更加合理的子宫颈癌筛查间隔时间<sup>[31]</sup>。另有研究显示,62%的CIN3患者采用宿主六基因甲基化检测比组织病理学检测提前6~18个月检出阳性,提示宿主六基因甲基化检测可实现对子宫颈癌及癌前病变检出的关口前移。一项临床研究纳入子宫颈癌患者、CIN1~3患者和细胞学检查正常人群,使用宿主六基因甲基化检测,与cobas HPV和CINtec Plus生物标志物(p16和Ki-67)结果进行比较,结果显示宿主六基因甲基化检测特异度显著优于HPV检测和生物标志物检测。

本次调研中,90.7%的调研对象认为DNA甲基化检测可以用于子宫颈癌风险评估,并且68.2%的调研对象倾向于选择多基因甲基化用于子宫颈癌风险评估,同时超半数的调研对象(>51%)表示,组织病理结果LSIL(CIN1)合并细胞学检测结果ASC-US/ASC-H/LSIL/HSIL/AGC时,会考虑进行宿主六基因甲基化检测,以评估进展风险,其中以LSIL合并ASC-H患者是最高比例的被考虑群体(71.2%);当病理诊断难以确切报告CIN2时,83.1%的调研对象认为宿主六基因甲基化检测有助于辅助诊断。该结果提示,大部分调研对象了解DNA甲基化检测以及宿主六基因甲基化检测可用于疾病风险评估的应用价值,并且认可度较高。

**5.2 子宫颈癌及癌前病变患者预后的判断** 针对组织病理诊断为CIN2、CIN3以及子宫颈原位腺癌(AIS)的患者的治疗方式包括子宫颈切除性治疗和消融治疗<sup>[40]</sup>。子宫颈切除性治疗虽可以降低HSIL/AIS进展为浸润性癌的风险,但远期仍有病变持续/复发以及向浸润性癌进展的风险。有研究显示,CIN3/AIS治疗后5年HSIL及以上病变复发风险达8%~16%<sup>[48]</sup>,患子宫颈癌风险是普通人群的2~5倍,且治疗25年后仍有患子宫颈癌的风险<sup>[49]</sup>。此外,子宫颈癌治疗后的复发率高,据报道有6.4%~21.1%的子宫颈癌患者在治疗后出现肿瘤复发<sup>[50]</sup>。基于HPV(联合筛查或者单独HPV检测)的检测手段是子宫颈切除治疗后最主要的随访手段,《子宫颈高级别上皮内病变管理的中国专家共识》指出:HR-HPV检出是AIS治疗后疾病复发或进展为浸润性癌最重要的独立预测因子<sup>[40]</sup>。

有研究人员从癌症基因组图谱(TCGA)下载子宫颈癌患者的DNA甲基化数据,建立子宫颈癌复发预测模型,结果显示,基于宿主多基因甲基化的子宫颈癌复发预测模型有助于识别高复发风险患者并改善临床预后<sup>[51]</sup>。另一项研究的研究人员从基因表达综合(GEO)和TCGA数据库程序下载具有可用临床特征的宿主DNA甲基化谱,开发基于宿主DNA甲基化的生存预后预测模型对治疗后子宫颈癌患者预后进行风险分层,结果显示该模型能够有效地对高危和低危人群的预后进行分层,低危人群的5年和10年生

存率明显优于高危人群<sup>[52]</sup>。宿主六基因甲基化检测,所涵盖的*ASTN1*、*DLX1*、*ITGA4*、*RXFP3*、*SOX17*、*ZNF671*这6个基因甲基化,研究显示,在CIN3中*ZNF671*的甲基化显著高于CIN2(71.0% vs. 30.3%)。97.3%的子宫颈癌患者存在*ZNF671*基因高甲基化。*ITGA4*和*ZNF671*高甲基化对CIN2+的特异度分别达到93.5%和87.1%。*ITGA4*和*ZNF671*基因甲基化检测结果阳性患者发生CIN2+的可能性分别是甲基化检测结果阴性患者的10.322倍和13.909倍<sup>[25]</sup>。生存曲线分析证实,*ZNF671*基因高甲基化介导的其蛋白表达下调预示着子宫颈鳞癌的不良预后<sup>[53]</sup>。提示宿主六基因甲基化检测能够为子宫颈癌及癌前病变的进展提供直接的风险判断。

本次调研结果显示,对于子宫颈癌前病变且手术后切缘阳性或切缘状况不明者,95.7%的调研对象会考虑宿主六基因甲基化检测以评估进展风险。对于子宫颈癌前病变的手术后患者,89.1%的调研对象会考虑宿主六基因甲基化检测以评估疾病复发/进展风险;对于子宫颈癌术后患者,90.1%的调研对象会考虑宿主六基因甲基化检测以评估疾病复发或进展风险,图7a、b。提示经过国内外学术会议、文献资料等渠道的宣传,我国临床医务工作者对于宿主六基因甲基化检测在评估疾病复发/进展方面的应用有一定的认知,认可度较高,也反映出宿主六基因甲基化检测在评估疾病复发/进展方面有较好的应用前景。

## 6 中国子宫颈癌筛查诊疗工作面临的挑战及未来发展建议

目前,我国对子宫颈癌筛查的健康教育主要是通过医疗机构进行,在经济发达地区也越来越多地通过相关媒体、网络平台传播。然而,我国地域辽阔,人口众多,发达程度不一的地区的文化经济水平差别大<sup>[16]</sup>,城镇农村差别明显,许多经济落后地区接受信息条件落后,不同地区人群文化程度差异悬殊,筛查阻力较大。另外,特殊行业女性的健康体检,大学生的健康体检等都是筛查的盲区。因此,全民(女性)筛查覆盖难度较大。

本次调研发现,目前子宫颈癌综合防控路径建设尚未完善,故需要全国各地、各部门协同合作,先进帮扶后进,积累适宜不同资源地区的防控经验,制定可行易行的资源保障机制,确保供给侧的卫生服务设施、人员、HPV疫苗及检测试剂等医疗产品的普及性和公平性,保障适应中国国情的子宫颈癌防控措施的可持续性实施<sup>[3]</sup>。

此外,目前我国开展的筛查计划中筛查年龄范围在35~64岁,然而65岁及以上的老年女性仍有较高的子宫颈癌发病风险,导致部分老年女性、妊娠期女性、实体器官移植、造血干细胞移植、自身免疫疾病等各种原因需要使用免疫抑制剂的特殊人群的子宫颈癌漏诊。针对不同人群,制定科学合理的筛查及早期精准诊断计划,将有助于降低子宫颈癌的发生率及病死率<sup>[15-16]</sup>。



a. 对于宫颈癌前病变的手术后患者,会考虑随访时行宿主六基因甲基化检测以评估复发风险的调研对象比例分布;b. 对于宫颈癌术后患者,会考虑行宿主六基因甲基化检测以评估疾病复发或进展风险的调研对象比例分布

图7 宫颈癌及癌前病变患者预后的判断

当前宫颈癌筛查、分流、风险评估常用的方法包括HPV DNA与细胞学检测,但因检测方法的局限,无法达到敏感性和特异性的平衡;大量不必要的阴道镜转诊及过度诊查不仅造成医疗资源浪费,而且也给患者带来身心负担。亟需更加准确、高效的检测手段。

DNA甲基化是目前研究较多的新的分子检测技术,在预测宫颈癌的发生发展过程中起着重要的作用,多项研究证明了DNA甲基化作为宫颈癌及宫颈病变筛查、早期诊断的生物学标志物的应用价值<sup>[23,43]</sup>。WHO、IARC<sup>[30]</sup>、《中国宫颈癌三级规范化防治蓝皮书》和《中国宫颈癌筛查指南(一)》<sup>[54]</sup>等多项国内外指南共识对DNA甲基化检测在宫颈癌防治中的应用价值和前景进行了推荐。宿主DNA甲基化检测具有较高的检测性能,研究显示宿主DNA甲基化检测对宫颈癌及癌前病变的筛查效能高于细胞学检查与HPV DNA检查,可进一步优化HR-HPV或ASC-US患者的分流管理,及时检出需转诊阴道镜的高风险人群的同时可减少过度诊疗带来的危害,同时在风险评估、指导治疗、预后评估、复发检测等场景均可对临床提供帮助。未来以宿主DNA甲基化检测为代表的创新生物检测筛查技术的发展和普及,以及相关高质量临床研究的开展,将有助于更好地提供循证依据,帮助临床降低宫颈癌的漏诊和误诊率,助力我国消除宫颈癌战略目标的实现。

致谢:感谢《2024宫颈癌筛查和早期精准诊断现状白皮书》项目组全体专家在白皮书编写过程中付出的努力。

利益冲突:专家组所有成员均声明不存在利益冲突。

专家组名誉组长:魏丽惠(北京大学人民医院)

专家组组长:狄文(上海交通大学医学院附属仁济医院)

专家组副组长(按姓氏汉语拼音排序):陈飞(中国医学科学院北京协和医院);程文俊(江苏省人民医院);孟元光(中国人民解放军总医院妇产医学部);邱丽华(上海交通大学医学院附属仁济医院);隋龙(复旦大学附属妇产科

医院);王沂峰(南方医科大学珠江医院);杨清(中国医科大学附属盛京医院);赵卫东(中国科学技术大学附属第一医院)

专家组成员(按姓氏汉语拼音排序):陈春玲(北京弘和妇产医院);陈慧(郑州大学第二附属医院);陈丽宏(陕西省人民医院);陈炎(安徽医科大学第一附属医院);陈友国(苏州大学附属第一医院);符淳(中南大学湘雅二医院);洪颖(南京大学医学院附属鼓楼医院);李隆玉(江西省妇幼保健院);李长忠(北京大学深圳医院);郝明蓉(四川大学华西第二医院);孙蓬明(福建省妇幼保健院);谭宏伟(西北妇女儿童医院);滕银成(上海交通大学医学院附属第六人民医院);吴丹(上海交通大学医学院附属国际和平妇幼保健院);杨秋云(河南省人民医院);张梦真(郑州大学第一附属医院);张欣文(西安市人民医院);张友忠(山东大学齐鲁医院);张玉泉(南通大学附属医院);朱维培(苏州大学附属第二医院)

参与讨论专家成员(按姓氏汉语拼音排序):陈观娣(广东省人民医院);陈建翠(福建省妇幼保健院);陈丽红(福建医科大学附属第一医院);陈为(广州医科大学附属第五医院);陈鲜(成都中医药大学附属医院);陈雄(上海市宝山区吴淞中心医院);陈峥峥(中国科学技术大学附属第一医院);程伟(重庆医科大学附属第一医院);崔竹梅(青岛大学附属医院);代倩苓(成都市妇女儿童中心医院);董滨华(福建省妇幼保健院);杜彬(上海市第一妇婴保健院);傅云峰(浙江大学医学院附属妇产科医院);顾正田(广州市第一人民医院);郭艳红(广州医科大学附属第二医院);韩娜娜(南方医科大学珠江医院);何勉(中山大学附属第一医院);何玉(蚌埠医科大学第一附属医院);胡海燕(深圳市妇幼保健院);胡燕(温州医科大学附属第一医院);华平(成都市妇女儿童中心医院);黄守国(海口市人民医院);黄秀敏(厦门大学附属中山医院);贾琳(山东大学齐鲁医院);柯尊富(中山大学附属第一医院);李桦(泰安市中心医院);

李佳(空军军医大学西京医院);李建伟(连云港市妇幼保健院);李清(厦门市妇幼保健院);李延(四川省人民医院);李雨聪(重庆大学附属肿瘤医院);梁慧(徐州市妇幼保健院);林永红(成都市妇女儿童中心医院);刘明(西安交通大学第二附属医院);刘鸣(山东省立医院);刘志红(北京大学深圳医院);刘志艳(上海交通大学医学院附属第六人民医院);陆晓媛(徐州医科大学附属医院);吕卫国(浙江大学医学院附属妇产科医院);马成斌(上海市长宁区妇幼保健院);闵庆华(南昌大学第一附属医院);倪观太(皖南医学院弋矶山医院);浦筱雯(上海市第一妇婴保健院);钱建华(浙江大学医学院附属第一医院);丘瑾(上海交通大学医学院附属同仁医院);曲中玉(山东省立医院);沈谷群(新疆医科大学附属肿瘤医院);生秀杰(广州医科大学附属第三医院);石琨(广州市妇女儿童医疗中心);寿华锋(浙江省人民医院);谭布珍(南昌大学第二附属医院);王才智(蚌埠医科大学第一附属医院);王洪彩(淄博市妇幼保健院);王烈宏(青海红十字医院);王薇(成都市妇女儿童中心医院);王长河(济宁市第一人民医院);翁海燕(中国科学技术大学附属第一医院);谢榕(福建省肿瘤医院);徐锦屏(上海市长宁区妇幼保健院);徐灵(上海市闵行区中心医院);许飞雪(兰州大学第一医院);叶庆(中国科学技术大学附属第一医院);张丽娜(常州市妇幼保健院);张培海(山东大学齐鲁医院);张清华(淄博市中心医院);章培(成都市第二人民医院);赵绍杰(无锡市妇幼保健院);赵欣(上海市普陀区妇婴保健院);郑晓霞(济南市妇幼保健院);周怀君(南京大学医学院附属鼓楼医院);周家德(安徽医科大学第一附属医院);周建维(浙江大学医学院附属第二医院);朱根海(海南省人民医院);邹存华(青岛市妇女儿童医院)

## 参考文献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3):209-249.
- [2] 郑荣寿,张思维,孙可欣,等. 2016年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. *中华肿瘤杂志*, 2023, 45(3):212-220.
- [3] 中国宫颈癌综合防控路径建设专家共识编写组,中华预防医学会肿瘤预防与控制专业委员会. 中国宫颈癌综合防控路径建设专家共识[J]. *中国预防医学杂志*, 2022, 23(10):721-726.
- [4] 王临虹,赵更力. 中国宫颈癌综合防控指南[J]. *中国妇幼保健健康研究*, 2018, 29(1):1-3.
- [5] 徐辉,张家祥,张澄,等. 我国宫颈癌流行和防控研究进展[J]. *慢性病学杂志*, 2022, 23(9):1360-1363, 1368.
- [6] 李小伟,许丽萍,褚晓霞,等. 探析健康教育对妇女进行子宫颈癌机会性筛查率的影响[J]. *甘肃科技*, 2022, 38(20):90-92.
- [7] Organization WH. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017-Recommendations [J]. *Vaccine*, 2017, 35(43):5753-5755.
- [8] 中华医学会妇科肿瘤学分会,中国优生科学协会阴道镜和宫颈病理学分会. 人乳头瘤病毒疫苗临床应用中国专家共识[J]. *协和医学杂志*, 2021, 12(2):189-201.
- [9] 刘捷宸,吴琳琳,白庆瑞,等. 上海市2017-2019年人乳头瘤病毒疫苗接种率和疑似预防接种异常反应监测[J]. *中国疫苗和免疫*, 2020, 26(3):322-325.
- [10] 李小毛,李依芬,万璟,等. 青春前期女性接种人乳头瘤病毒疫苗专家共识[J]. *华南预防医学*, 2021, 47(9):1155-1161.
- [11] 赖江宜,吴夏秋. 杭州市女大学生人乳头瘤病毒及其疫苗认知和接种意愿调查[J]. *中国疫苗和免疫*, 2019, 25(3):303-307.
- [12] 冯雪娇,侯海龙,喻琼,等. 我国宫颈癌疫苗市场分析及对策研究[J]. *中国生物工程杂志*, 2020, 40(11):96-101.
- [13] 赵超,李明珠,魏丽惠. 加强子宫颈癌二级预防的精细化管理[J]. *中国妇产科临床杂志*, 2022, 23(1):1-3.
- [14] 胡家昌,单莺. TCT和HC2检测在宫颈病变筛查中的临床意义[J]. *检验医学与临床*, 2019, 16(17):2450-2452.
- [15] Blatt AJ, Kennedy R, Luff RD, et al. Comparison of cervical cancer screening results among 256, 648 women in multiple clinical practices [J]. *Cancer Cytopathol*, 2015, 123(5):282-288.
- [16] 魏丽惠. 面向加速消除宫颈癌的挑战[J]. *中国妇产科临床杂志*, 2021, 22(1):1-2.
- [17] 魏丽惠. 子宫颈癌筛查——从细胞学检查到HPV检测[J]. *中华妇产科杂志*, 2019, 54(5):289-292.
- [18] Franco EL, Cuzick J, Hildesheim A, et al. Chapter 20: Issues in planning cervical cancer screening in the era of HPV vaccination [J]. *Vaccine*, 2006, 24 Suppl 3:S3/171-27.
- [19] Schmitz M, Wunsch K, Hoyer H, et al. Performance of a methylation specific real-time PCR assay as a triage test for HPV-positive women [J]. *Clin Epigenetics*, 2017, 9:118.
- [20] 吴若兰,邱丽华. DNA甲基化预测宫颈癌及癌前病变的研究进展[J]. *国际妇产科学杂志*, 2023, 50(3):281-285.
- [21] Kremer WW, Steenbergen R, Heideman D, et al. The use of host cell DNA methylation analysis in the detection and management of women with advanced cervical intraepithelial neoplasia: a review [J]. *BJOG*, 2021, 128(3):504-514.
- [22] 吴欣瑜,向睿,吴雪辉,等. 多基因甲基化检测对宫颈癌及癌前病变筛查的价值[J]. *郑州大学学报(医学版)*, 2023, 58(1):129-133.
- [23] Fan C, Ma Q, Wu X, et al. Detection of DNA methylation in gene loci ASTN1, DLX1, ITGA4, RXFP3, SOX17, and ZNF671 for diagnosis of cervical cancer [J]. *Cancer Manag Res*, 2023, 15:635-644.
- [24] 刘佳琪,李朋飞,纪妹,等. 基于中国宫颈癌临床诊疗大数据的子宫颈癌诊疗规范化调查分析[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2021, 37(1):82-86.
- [25] Shi L, Yang X, He L, et al. Promoter hypermethylation analysis

- of host genes in cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancers on histological cervical specimens [J]. *BMC Cancer*, 2023, 23(1):168.
- [26] Wentzensen N, Schiffman M, Palmer T, et al. Triage of HPV positive women in cervical cancer screening [J]. *J Clin Virol*, 2016, 76(Suppl 1):S49-S55.
- [27] 魏丽惠, 李明珠, 王悦. 《世界卫生组织子宫颈癌癌前病变筛查和治疗指南(第2版)》解读[J]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2021, 13(9):44-48.
- [28] Muwonge R, Mbalawa CG, Keita N, et al. Performance of colposcopy in five sub-Saharan African countries [J]. *BJOG*, 2009, 116(6):829-837.
- [29] 陈飞, 尤志学, 隋龙, 等. 阴道镜应用的中国专家共识[J]. *中华妇产科杂志*, 2020, 55(7):443-449.
- [30] Bouvard V, Wentzensen N, Mackie A, et al. The IARC perspective on cervical cancer screening [J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(20):1908-1918.
- [31] Zhang L, Zhao X, Hu S, et al. Triage performance and predictive value of the human gene methylation panel among women positive on self-collected HPV test: results from a prospective cohort study [J]. *Int J Cancer*, 2022, 151(6):878-887.
- [32] Zhu P, Xiong J, Yuan D, et al. ZNF671 methylation test in cervical scrapings for cervical intraepithelial neoplasia grade 3 and cervical cancer detection [J]. *Cell reports. Medicine*, 2023, 4(8):101143.
- [33] Dippmann C, Schmitz M, Wunsch K, et al. Triage of hrHPV-positive women: comparison of two commercial methylation-specific PCR assays [J]. *Clin Epigenetics*, 2020, 12(1):171.
- [34] 李明珠, 赵昀, 李静然, 等. 2019 ASCCP 基于风险的子宫颈癌筛查结果异常的管理共识解读[J]. *中国妇产科临床杂志*, 2020, 21(4):446-448.
- [35] Perkins RB, Guido RS, Castle PE, et al. 2019 ASCCP risk-based management consensus guidelines for abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors [J]. *J Low Genit Tract Dis*, 2020, 24(2):102-131.
- [36] 胡尚英, 赵方辉, 马俊飞, 等. 轻度宫颈上皮内瘤变预后及其与人乳头状瘤病毒关系的前瞻性队列研究[J]. *中华预防医学杂志*, 2014, 48(5):361-365.
- [37] Bergeron C, Giorgi-Rossi P, Cas F, et al. Informed cytology for triaging HPV-positive women: substudy nested in the NTCC randomized controlled trial [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2015, 107:7.
- [38] Jr WT, Stoler MH, Aslam S, et al. Knowledge of patients' human papillomavirus status at the time of cytologic review significantly affects the performance of cervical cytology in the ATHENA study [J]. *Am J Clin Pathol*, 2016, 146(3):391-398.
- [39] Richardson LA, El-Zein M, Ramanakumar AV, et al. HPV DNA testing with cytology triage in cervical cancer screening: influence of revealing HPV infection status [J]. *Cancer Cytopathol*, 2015, 123(12):745-754.
- [40] 赵超, 毕蕙, 赵昀, 等. 子宫颈高级别上皮内病变管理的中国专家共识[J]. *中国妇产科临床杂志*, 2022, 23(2):220-224.
- [41] Quint KD, de Koning MN, Quint WG, et al. Progression of cervical low grade squamous intraepithelial lesions: in search of prognostic biomarkers [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2013, 170(2):501-506.
- [42] 毕蕙, 李明珠, 赵超, 等. 子宫颈低级别鳞状上皮内病变管理的中国专家共识[J]. *中国妇产科临床杂志*, 2022, 23(4):443-445.
- [43] 王淑玲, 赵卫红. DNA 甲基化作为宫颈病变潜在生物学标志物的研究进展 [J]. *医学研究杂志*, 2022, 51(11):178-181.
- [44] Durzynska J, Lesniewicz K, Poreba E. Human papillomaviruses in epigenetic regulations [J]. *Mutat Res Rev Mutat Res*, 2017, 772:36-50.
- [45] Verlaet W, Van Leeuwen RW, Novianti PW, et al. Host-cell DNA methylation patterns during high-risk HPV-induced carcinogenesis reveal a heterogeneous nature of cervical precancer [J]. *Epigenetics*, 2018, 13(7):769-778.
- [46] Castle PE, Schiffman M, Wheeler CM, et al. Evidence for frequent regression of cervical intraepithelial neoplasia-grade 2 [J]. *Obstet Gynecol*, 2009, 113(1):18-25.
- [47] Ostör AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review [J]. *Int J Gynecol Pathol*, 1993, 12(2):186-192.
- [48] Katki HA, Schiffman M, Castle PE, et al. Five-year risk of recurrence after treatment of CIN 2, CIN 3, or AIS: performance of HPV and Pap cotesting in posttreatment management [J]. *J Low Genit Tract Dis*, 2013, 17(5 Suppl 1):S78-84.
- [49] Strander B, Andersson-Ellström A, Milsom I, et al. Long term risk of invasive cancer after treatment for cervical intraepithelial neoplasia grade 3: population based cohort study [J]. *BMJ*, 2007, 335(7629):1077.
- [50] 李吉娜, 罗家有, 刘高明, 等. 宫颈癌复发的影响因素及风险预测模型 [J]. *中南大学学报(医学版)*, 2022, 47(12):1711-1720.
- [51] Ma JH, Huang Y, Liu LY, et al. An 8-gene DNA methylation signature predicts the recurrence risk of cervical cancer [J]. *J Int Med Res*, 2021, 49(5):3000605211018443.
- [52] Tu J, Chen S, Wu S, et al. Tumor DNA methylation profiles enable diagnosis, prognosis prediction, and screening for cervical cancer [J]. *Int J Gen Med*, 2022, 15:5809-5821.
- [53] Zhang J, Zheng Z, Zheng J, et al. Epigenetic-mediated down-regulation of zinc finger protein 671 (*ZNF671*) predicts poor prognosis in multiple solid tumors [J]. *Front Oncol*, 2019, 9:342.
- [54] 李明珠, 魏丽惠, 隋龙, 等. 中国子宫颈癌筛查指南(一) [J]. *中国妇产科临床杂志*, 2023, 24(4):437-442.

(2023-11-12收稿 2023-12-29修回)