

# 九价HPV疫苗所针对的高危型HPV亚型在宫颈癌及其癌前病变中应用有效性的初步预测

万晓春<sup>1</sup>, 周晓燕<sup>1</sup>, 平波<sup>1</sup>, 杨慧娟<sup>2</sup>, 杨文涛<sup>1</sup>, 郑雨薇<sup>1</sup>,

向礼兵<sup>2</sup>, 陆永明<sup>1</sup>, 朱晓丽<sup>1</sup>

1. 复旦大学附属肿瘤医院病理科, 复旦大学上海医学院肿瘤学系, 上海 200032;
2. 复旦大学附属肿瘤医院妇瘤科, 复旦大学上海医学院肿瘤学系, 上海 200032

**[摘要]** 背景与目的: 宫颈癌是世界范围内女性第4常见的恶性肿瘤, 在我国其发病率和死亡率都呈上升趋势, 高危型人乳头状瘤病毒(high-risk human papillomavirus, hrHPV)持续感染与浸润宫颈癌(invasive cervical carcinoma, ICC)及其癌前病变的发生、发展关系密切, HPV预防性疫苗的研制应用成为宫颈癌一级预防的有效措施。该研究拟通过分析九价HPV疫苗所针对的7种HPV高危亚型(HPV16、18、31、33、45、52和58)在经组织学证实的宫颈癌及癌前病变中的分布, 为九价疫苗在本地区人群的应用前景评估提供更多依据。方法: 回顾性收集复旦大学附属肿瘤医院病理科行聚合酶链反应-反向点杂交法(polymerase chain reaction-reverse dot blot, PCR-RDB)进行HPV基因分型检测的患者, 经计算HPV阳性患者中特定HPV亚型的阳性比例来评价HPV亚型对宫颈癌及其癌前病变的相对贡献。采用比例权重归因(proportional weighting attribution, PWA)方法将多重感染中亚型占比折算至相应的单型别感染。结果: 符合入组条件者共计624例, 分别为117例未见上皮内病变及恶性病变(negative for intraepithelial lesion or malignancy, NILM), 45例低级别鳞状上皮内病变(low-grade squamous intraepithelial lesion, LSIL), 268例高级别鳞状上皮内病变(high-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL)和194例ICC。HPV总感染率为84.29%(526/624), 在LSIL、HSIL及ICC组中的感染率分别为71.11%, 95.90%及91.75%。HPV16/18 PWA合计占比在LSIL、HSIL和ICC组中依次上升, 分别为50.00%、70.44%和91.71%。九价疫苗针对的7种hrHPV的PWA合计占比均较HPV16/18提高, 在LSIL、HSIL和ICC中分别为86.34%, 98.61%和94.89%。额外增加的5种hrHPV(HPV31、33、45、52和58)的相对贡献在LSIL、HSIL和ICC组中依次下降, 分别为36.34%、28.17%和3.18%。结论: 九价疫苗额外增加的5种hrHPV型别在本地区有望令更高比例的ICC及癌前病变得到预防, 尤其对于LSIL和HSIL的预防有较大改善。

**[关键词]** 基因型别; 九价人乳头状瘤病毒疫苗; 鳞状上皮内病变; 宫颈恶性肿瘤

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2017.07.006

中图分类号: R737.33 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2017)07-0552-07

**Preliminary prediction of the effectiveness of high-risk HPV types included 9-valent HPV vaccine in uterine cervical cancers and precancerous lesions** WAN Xiaochun<sup>1</sup>, ZHOU Xiaoyan<sup>1</sup>, PING bo<sup>1</sup>, YANG Huijuan<sup>2</sup>, YANG wentao<sup>1</sup>, ZHENG Yuwei<sup>1</sup>, XIANG Libing<sup>2</sup>, LU Yongming<sup>1</sup>, ZHU Xiaoli<sup>1</sup> (1. Department of Pathology, Fudan University Shanghai Cancer Center, Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China; 2. Department of Gynecologic Oncology, Fudan University Shanghai Cancer Center, Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Correspondence to: ZHU Xiaoli E-mail: shhxl22@126.com

**[Abstract]** **Background and purpose:** Cervical cancer is the fourth most common cancer in females

worldwide. In recent years, the morbidity and mortality are rising in China. The continued infection with high-risk human papillomavirus (hrHPV) is closely related to the invasive cervical carcinoma (ICC) and the precancerous lesions. The application of HPV prophylactic vaccine has become an effective measure for the prevention of cervical cancer. This study aimed at providing more evidence for the estimation of the potential impact of 9-valent HPV vaccine, by analyzing the distribution of 7 hrHPV types (HPV16/18/31/33/45/52/58), included in the vaccine, in histology-confirmed ICCs and precancerous lesions from local women. **Methods:** Cervical samples with histology follow-up from Fudan University Shanghai Cancer Center were collected for HPV genotyping by polymerase chain reaction-reverse dot blot (PCR-RDB). Relative contribution of HPV types in ICCs and precancerous lesions was expressed as the percentages of type-specific cases among HPV-positive cases. Multiple infections were incorporated into single infection using the method of proportional weighting attribution (PWA). **Results:** A total of 624 cases were obtained, including 117 cases of negative for intraepithelial lesion or malignancy (NILM), 45 low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL), 268 high-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL) and 194 ICC. The HPV prevalences of all, and of LSIL, HSIL and ICC were 84.29%, 71.11%, 95.90% and 91.75%, respectively. The PWA of HPV 16/18 to LSIL, HSIL and ICC were 50.00%, 70.44% and 91.71%, whereas the attribution of HPV16/18/31/33/45/52/58 to LSIL, HSIL and ICC were increased to 86.34%, 98.61% and 94.89%, respectively. The addition of 5 hrHPV types (HPV31/33/45/52/58) resulted in the reduction of relative contribution in LSIL, HSIL and ICC, as 36.34%, 28.17% and 3.18%, respectively. **Conclusion:** With the inclusion of additional 5 hrHPV types, the 9-valent HPV vaccine would likely prevent the occurrence of more ICC and precancerous lesions, and would especially benefit the prevention of LSIL and HSIL in China.

[ **Key words** ] Genotype; 9-valent human papillomavirus vaccine; Squamous intraepithelial lesion; uterine cervical cancer

宫颈癌是世界范围内女性第4常见的恶性肿瘤<sup>[1]</sup>。根据2000—2011年我国癌症发病和死亡趋势分析, 宫颈癌的发病率和死亡率都呈上升趋势, 而且宫颈癌与前列腺癌和女性甲状腺癌共同位居发病率增幅前3位<sup>[2]</sup>。加重的疾病负担表明宫颈癌预防仍是我国公共卫生亟待解决的问题。大量流行病学研究证明, 高危型人乳头状瘤病毒(high-risk human papillomavirus, hrHPV)持续感染与浸润宫颈癌(invasive cervical carcinoma, ICC)及其癌前病变的发生、发展关系密切, 90%以上的宫颈癌组织中可检测到hrHPV DNA<sup>[3-4]</sup>。因此, 一方面联合检测13或14种(HPV16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、66及68)hrHPV亚型与宫颈细胞学检查共同使用作为或单独作为25~30岁女性的宫颈癌初筛工具已被列入美国阴道镜和宫颈病理学会(American Society for Coloscopy and Cervical Pathology, ASCCP)等发表的指南<sup>[5]</sup>。另一方面, HPV预防性疫苗的研制应用成为宫颈癌一级预防的有效措施。美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)已批准上市的HPV预防性

疫苗有3种, 分别为针对HPV16和18亚型的二价疫苗Cervarix、针对HPV6、11、16和18亚型的四价疫苗Gardasil以及最新于2014年上市针对HPV6、11、16、18、31、33、45、52和58的九价疫苗Gardasil 9。其中, 国家食品药品监督管理总局(China Food and Drug Administration, CFDA)仅在2016年7月批准二价疫苗Cervarix上市。目前仅有个别研究涉及九价疫苗覆盖的hrHPV亚型变化对中国大陆宫颈癌和癌前病变预防可能产生的影响<sup>[6]</sup>。本研究拟通过评价本地区有组织学证实的宫颈癌及癌前病变中九价疫苗所针对的hrHPV亚型的分布, 为九价疫苗在中国大陆人群的应用前景评估提供更多依据。

## 1 资料和方法

### 1.1 患者收集

回顾性收集复旦大学附属肿瘤医院病理科2010年6月—2015年7月的HPV亚型检测病例。患者入组标准: 所有标本提取DNA后内参阳性, 如为石蜡切片标本, 经连续切片后仍保留有目标组织。所有标本需有病理诊断结果, 如

为脱落细胞标本需有组织学对照结果。所有患者均无其他恶性肿瘤病史。病理诊断为未见上皮内病变及恶性病变(negative for intraepithelial lesion or malignancy, NILM)者既往需无组织学证实的宫颈癌及癌前病变病史, 且无宫颈细胞学异常病史。病理诊断为NILM或癌前病变者经6个月随访, 未出现更高级别病变。获得患者或家属签署的知情同意书。

## 1.2 临床病理资料

符合本研究入组条件者共计624例, 包括160例经宫颈活检、锥切或子宫切除术获得的石蜡包埋组织和464例宫颈脱落细胞学标本。病理诊断(细胞学标本以随访组织学诊断为最终病理诊断)分别为117例NILM, 45例低级别鳞状上皮内病变(low-grade squamous intraepithelial lesion, LSIL), 268例高级别鳞状上皮内病变(high-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL)和194例ICC(含151例鳞癌, 30例腺癌, 6例腺鳞癌及7例其他类型的癌)。年龄范围为18~77岁, 平均年龄44岁, 中位年龄57岁。

## 1.3 HPV DNA检测

从组织学切片及宫颈脱落细胞中提取HPV DNA, 选取DNA内参阳性者, 使用CFDA认证的聚合酶链反应-反向点杂交法(polymerase chain reaction-reverse dot blot, PCR-RDB)HPV基因分型检测试剂盒[购自亚能生物技术(深圳)有限公司]。膜条上探针与PCR产物杂交显色后可形成深蓝色斑点, 根据斑点出现的位点可以判断有无HPV感染以及感染的HPV亚型。每张膜条上含内对照质控点PC, 除PC点以外无任何蓝色斑点着色, 即为HPV阴性, PC点以外的点阳性视作HPV阳性。该试剂盒可检测23种HPV亚型, 包括HPV16、18、31、33、35、39、45、51、52、53、56、58、59、66、68、73、83、81(MM4)、6、11、42、43和44。

## 1.4 统计学处理

HPV感染率定义为所有检测标本中HPV阳性患者的比例。评价HPV亚型对宫颈癌及其癌前病变的相对贡献则通过计算特定疾病分类内HPV阳性患者中特定HPV亚型阳性患者的比

例<sup>[7]</sup>。由于HPV存在多重感染现象, 如逐个累计特定HPV亚型在单型别和多重感染患者中出现的次数, 总感染频次将超过总例数, 因此本研究在分析某种HPV亚型分布时除计算该亚型单型别感染次数/比例和单型别+多重感染次数/比例外, 还参考以往研究<sup>[6-9]</sup>对多重感染患者采用比例权重归因(proportional weighting attribution, PWA)的分析方法, 即将多重感染按同类型病变中相应单型别感染的比例折算为单个亚型感染的频次。例如, 如果ICC组存在两例HPV16和31二重感染患者, 此外ICC组中HPV16单型别感染和HPV31单型别感染分别占所有单型别感染的60%和30%, 那么按比例权重归因计算HPV16感染的频次为1.33 [ $2 \times 60 / (60 + 30)$ ], HPV31感染的频次为0.67 [ $2 \times 30 / (60 + 30)$ ], 最后2例总计感染频次依然为2次。

## 2 结果

### 2.1 不同类型宫颈病变中HPV感染率

入组患者共计检出22种HPV亚型, 试剂盒针对的23种HPV亚型中仅HPV MM4未见检出。HPV总感染率为84.29%(526/624), 在LSIL、HSIL及ICC组中的感染率分别为71.11%(32/45)、95.90%(257/268)及91.75%(178/194)。

### 2.2 九价疫苗针对的7种hrHPV亚型在HPV阳性的宫颈癌和癌前病变中的分布特点

为研究特定HPV亚型对宫颈癌及其癌前病变的相对贡献, 本研究进一步比较了HPV阳性的LSIL(N=32)、HSIL(N=257)和ICC(N=178)中九价疫苗所针对的7种hrHPV亚型的分布情况, 分别统计了上述不同宫颈病变中HPV单型别感染次数/比例和单型别+多重感染次数/比例(表1), 并对单个亚型或亚型组合进行了PWA分析(表2)。发现在HPV阳性的LSIL、HSIL和ICC组中HPV16均为最常见的单型别感染类型, 同时也是各病变组中PWA占比最高的亚型, 分别为46.06%、69.77%和78.06%, 且比例随病变严重程度增加而上升。虽然属于二价疫苗和

九价疫苗均覆盖的重要亚型，HPV18在HPV阳性的LSIL和HSIL中的PWA占比分别为3.94%和0.67%，按比例由高到低排序，仅分别位列7种hrHPV中的第4位和第6位，然而在ICC组中，

HPV18的PWA占比却高达13.11%，在7种hrHPV中仅次于HPV16，位列第2。HPV16/18PWA合计占比也在LSIL、HSIL和ICC组中依次上升，分别为50.00%、70.44%和91.71%。

表 1 7种hrHPV亚型在HPV阳性的宫颈癌及癌前病变中的分布

Tab. 1 Distribution of 7 hrHPV types in HPV-positive ICCs and precancerous lesions

HPV type	[n(%)]					
	LSIL (n=32)		HSIL (n=257)		ICC (n=178)	
	Single type infection	Single and multiple type infection	Single type infection	Single and multiple type infection	Single type infection	Single and multiple type infection
HPV16	5(15.63)	19(59.38)	94(36.58)	188(73.15)	94(52.81)	143(80.34)
HPV18	1(3.13)	3(9.38)	1(0.39)	18(7.00)	17(9.56)	39(21.91)
HPV31	0(0.00)	5(15.63)	4(1.56)	18(7.00)	3(1.69)	13(7.30)
HPV33	3(9.38)	6(18.75)	13(5.06)	53(20.62)	0(0.00)	14(7.87)
HPV45	0(0.00)	1(3.13)	1(0.39)	2(0.78)	0(0.00)	3(1.69)
HPV52	1(3.13)	1(3.13)	4(1.56)	25(9.73)	0(0.00)	7(3.93)
HPV58	4(12.50)	10(31.25)	21(8.17)	55(21.40)	1(0.56)	12(6.74)

7 hrHPV types: HPV 16, 18, 31, 33, 45, 52, and 58, which were included in the 9-valent vaccine

表 2 PWA方法计算HPV阳性的ICC及癌前病变中的HPV亚型分布

Tab. 2 The proportional weighting attribution of HPV types to HPV-positive ICCs and precancerous lesions

HPV type	[n(%)]		
	LSIL (n=32)	HSIL (n=257)	ICC (n=178)
Individual HPV type			
HPV16	14.74(46.06)	179.31(69.77)	139.91(78.60)
HPV18	1.26(3.94)	1.72(0.67)	23.33(13.11)
HPV31	0.00(0.00)	6.77(2.63)	4.27(2.40)
HPV33	4.11(12.84)	23.61(9.19)	NA
HPV45	0.00(0.00)	1.01(0.39)	0.00(0.00)
HPV52	1.00(3.13)	7.49(2.91)	NA
HPV58	6.52(20.38)	33.52(13.04)	1.39(0.78)
Combinations of HPV type			
14 hrHPV types	29.99(93.72)	257.30(100.01)	174.97(98.30)
7 hrHPV types	27.63(86.34)	253.43(98.61)	168.90(94.89)
HPV16/18	16.00(50.00)	181.03(70.44)	163.24(91.71)
HPV31/33/45/52/58	11.63(36.34)	72.40(28.17)	5.66(3.18)
Other hrHPV types	2.36(7.38)	3.87(1.50)	6.07(3.41)

14 hrHPV types: HPV16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 and 68; 7 hrHPV types: HPV16, 18, 31, 33, 45, 52, and 58, which were included in the 9-valent vaccine; Other hrHPV types: HPV35, 39, 51, 56, 59, 66, and 68, which were among the 14 hrHPV types but not included in the 9-valent vaccine; "NA": PWA was not available because the infection of the individual type was all found in the form of multiple infection, and for the other co-infected HPV types, there was also no single type infection detected in the same disease category

除HPV16和18外, 九价疫苗针对的其他5种hrHPV(HPV31、33、45、52和58)中, HPV58和33在LSIL和HSIL组中均分别为第2和第3常见的单型别感染类型, 且在两组中的PWA占比也同样都为第2和第3位, 但在ICC组中, HPV58和33无论在单型别感染比例还是PWA占比均低于HPV18, 甚至ICC组中未见HPV33单型别感染。各病变组中HPV31、45和52的单型别感染比例和PWA占比排序则波动于第3至第7位。最终九价疫苗针对的7种hrHPV的PWA合计占比均较HPV16/18提高, 在HSIL组中达到最高的98.61%, 其次为ICC组的94.89%和LSIL组的86.34%, 额外增加的5种hrHPV的相对贡献在LSIL、HSIL和ICC组中依次下降, PWA合计占比分别为36.34%、28.17%和3.18%。

另外, 本研究中3组不同宫颈病变均见非九价疫苗型别其他hrHPV亚型感染, 这些亚型的PWA合计占比在LSIL、HSIL和ICC组中分别为7.38%、1.50%和3.41%, 甚至在ICC组中可见3例HPV59和2例HPV66的单型别感染。

### 2.3 PWA方法计算HPV阳性的不同组织学类型ICC中的HPV亚型分布

由于前述HPV阳性的ICC组中HPV16/18的PWA合计占比高达91.71%, 我们继而通过比较不同组织学类型ICC中的HPV亚型分布, 进一步分析可能的原因。结果显示, 除鳞癌外的其他恶性肿瘤约占ICC组的16.85%(30/178), 且在这些肿瘤中均检出HPV16和(或)HPV18的感染, 甚至腺癌和腺鳞癌患者中HPV16/18以外的hrHPV亚型PWA占比均为0.00%(表3)。

表3 PWA方法计算HPV阳性的不同组织学类型ICC中的HPV亚型分布

Tab. 3 The proportional weighting attribution of HPV types to HPV-positive ICCs according to histology

HPV type	[n(%)]			
	SCC (n=148)	ADC (n=19)	ADSCC (n=5)	Others (n=6)
Individual HPV type				
HPV 16	119.38(80.66)	12.84(67.58)	3.84(76.80)	3.85(64.17)
HPV 18	14.14(9.55)	6.15(32.37)	1.15(23.00)	1.89(31.50)
HPV 31	4.27(2.89)	0.00(0.00)	0.00(0.00)	0.00(0.00)
HPV 33	NA	0.00(0.00)	0.00(0.00)	0.00(0.00)
HPV 45	0.00(0.00)	0.00(0.00)	0.00(0.00)	0.00(0.00)
HPV 52	NA	0.00(0.00)	0.00(0.00)	0.00(0.00)
HPV 58	1.34(0.91)	0.00(0.00)	0.00(0.00)	0.05(0.83)
Combinations of HPV type				
14hr HPV types	147.00(99.32)	19.00(100.00)	5.00(100.00)	6.00(100.00)
7hr HPV types	139.13(94.01)	18.99(99.95)	4.99(99.80)	5.79(96.50)
HPV16/18	133.52(90.22)	18.99(99.95)	4.99(99.80)	5.74(95.67)
HPV31/33/45/52/58	7.61(5.14)	0.00(0.00)	0.00(0.00)	0.05(0.83)
Other hrHPV types	5.86(3.96)	0.00(0.00)	0.00(0.00)	0.21(3.50)

SCC: Squamous cell carcinoma; ADC: Adenocarcinoma; ADSCC: Adenosquamous cell carcinoma; 14hrHPV types: HPV16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 and 68; 7 hrHPV types: HPV 16, 18, 31, 33, 45, 52, and 58, which were included in the 9-valent vaccine; Other hrHPV types: HPV35, 39, 51, 56, 59, 66, and 68, which were among the 14 hrHPV types but not included in the 9-valent vaccine; "NA": PWA was not available because in certain disease category the infection of the referred individual type was only found in the form of multiple infection, so as the other co-infected HPV types

### 3 讨 论

本研究回顾性分析了具备组织学随访结果的624例宫颈标本的HPV基因型检测结果,以评价尚未获CFDA批准上市的九价HPV疫苗Gardasil 9所针对的7种hrHPV亚型对宫颈癌及其癌前病变的相对贡献,并与近期上市的二价疫苗所针对的HPV16和18亚型进行比较。总体上九价疫苗针对的7种hrHPV对LSIL、HSIL和ICC的相对贡献均较HPV16/18提高,PWA合计占比分别为86.34%、98.61%和94.89%,HPV16/18则分别为50.00%、70.44%和91.71%。此外ICC组中尚存在3例HPV59单型别感染和2例HPV66单型别感染,HPV59和66均是未纳入九价疫苗体系中的高危亚型。虽然目前尚无一种疫苗能够预防所有hrHPV感染,但本研究结果提示,九价疫苗额外增加的5种hrHPV(HPV31、33、45、52和58)对于预防LSIL和HSIL的效果可能有较大改善,而对ICC的保护率虽有所提高,但幅度相对LSIL和HSIL而言较为有限。鉴于预防癌前病变的发生同样为宫颈癌防治的关键环节,九价疫苗增加的hrHPV型别预计仍将令我国大陆地区接种人群获益非浅。

上述结果一方面与常见hrHPV亚型在我国宫颈癌和癌前病变中的分布差异性有关。本研究及我国其他研究均表明,虽然HPV16在宫颈LSIL、HSIL和ICC中均为最常见的亚型,但HPV18仅在ICC中为第2常见亚型,在LSIL和HSIL中却往往不如HPV58、33及52等亚型多见<sup>[4,10]</sup>。本研究结果显示,HPV18在HPV阳性的LSIL和HSIL中的PWA占比分别为3.94%和0.67%,远低于HPV58(LSIL为20.38%,HSIL为13.04%)和HPV33(LSIL为12.84%,HSIL为9.19%),然而在ICC中则相反,HPV18占比高达13.11%,远高于HPV58的0.78%,而HPV33则在ICC中未见单型别感染。

另一方面,在本研究HPV阳性的ICC患者中,HPV16/18PWA占比高达91.71%,而基于世界范围的研究显示,HPV阳性的ICC中

HPV16/18亚型感染所致者往往波动于70%左右<sup>[6,8,11]</sup>,Serrano等<sup>[6]</sup>报道的中国ICC患者中HPV16/18的PWA占比也高达85.5%,高于印度、墨西哥及巴西等国家的相应数据。我们继而分析了HPV亚型对不同组织学类型ICC的相对贡献,发现鳞癌HPV16/18的PWA占比为90.22%,低于腺癌(99.95%)、腺鳞癌(99.80%)和其他恶性肿瘤(95.67%),每1例非鳞癌均可见HPV16和(或)HPV18阳性,包括单型别或多重感染的形式。HPV31、33、45、52和58在非鳞癌中PWA占比仅为0.00%~0.83%。非鳞癌中HPV16/18亚型占优的相似现象也曾见于我国其他文献<sup>[10]</sup>。因此,ICC患者的组织学类型组成和数量差异可能影响对HPV亚型相对贡献的评价。由于我们回顾性收集的HPV亚型检测患者并非宫颈癌或癌前病变的连续患者,其中可能包括以诊断或鉴别诊断为目的而开展的HPV检测,本研究中非鳞癌约占HPV阳性ICC的16.85%(30/178),可能为HPV16和HPV18在ICC组占比较高的原因。

虽然有此不足之处,然而研究中每个患者均有可靠组织学随访对照结果,其中hrHPV阳性ICC共有178例,含148例鳞癌和30例非鳞癌,数据有一定代表性,也有助于对非鳞癌患者HPV亚型分布的了解。进一步调查九价疫苗针对的HPV型别在中国大陆人群宫颈癌及癌前病变的覆盖情况,有待于多中心合作以获取更大的研究规模,并开展具有长期随访结果的前瞻性研究。

#### [参 考 文 献]

- [1] FERLAY J, SOERJOMATARAM I, DIKSHIT R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 [J]. *Int J Cancer*, 2015, 136(5): E359-E386.
- [2] CHEN W, ZHENG R, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-132.
- [3] MUNOZ N, BOSCH F X, DE SANJOSE S, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer [J]. *N Engl J Med*, 2003, 348(6): 518-527.
- [4] 万晓春, 杨慧娟, 周晓燕, 等. 高危型HPV亚型及亚型组合检测宫颈癌及高级别宫颈上皮内瘤变的比较研究 [J]. *中国癌症杂志*, 2014(5): 342-348.

- [ 5 ] HUH W K, AULT K A, CHELMOW D, et al. Use of primary high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening: interim clinical guidance [ J ] . J Low Genit Tract Dis, 2015, 19(2): 91-96.
- [ 6 ] SERRANO B, ALEMANY L, RUIZ P A, et al. Potential impact of a 9-valent HPV vaccine in HPV-related cervical disease in 4 emerging countries (Brazil, Mexico, India and China) [ J ] . Cancer Epidemiol, 2014, 38(6): 748-756.
- [ 7 ] SERRANO B, DE SANJOSE S, TOUS S, et al. Human papillomavirus genotype attribution for HPV6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 and 58 in female anogenital lesions [ J ] . Eur J Cancer, 2015, 51(13): 1732-1741.
- [ 8 ] WENTZENSEN N, SCHIFFMAN M, DUNN T, et al. Multiple human papillomavirus genotype infections in cervical cancer progression in the study to understand cervical cancer early endpoints and determinants [ J ] . Int J Cancer, 2009, 125(9): 2151-2158.
- [ 9 ] INSINGA R P, LIAW K L, JOHNSON L G, et al. A systematic review of the prevalence and attribution of human papillomavirus types among cervical, vaginal, and vulvar precancers and cancers in the United States [ J ] . Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2008, 17(7): 1611-1622.
- [ 10 ] 唐霄, 杨帆, 何英, 等. 人乳头瘤病毒基因亚型分布及与宫颈病变关系分析 [ J ] . 实用妇产科杂志, 2013(4): 302-305.
- [ 11 ] DE SANJOSE S, QUINT W G, ALEMANY L, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study [ J ] . Lancet Oncol, 2010, 11(11): 1048-1056.
- (收稿日期: 2017-01-17 修回日期: 2017-03-23)

## 《中国癌症杂志》2017年征订启事

《中国癌症杂志》是由国家教育部主管、复旦大学附属肿瘤医院主办的全国性肿瘤学术期刊, 读者对象为从事肿瘤基础、临床等研究工作的中高级医务工作者。主要报道内容: 国内外研究前沿的快速报道、专家述评、肿瘤临床研究、基础研究、综述、学术讨论、临床病理讨论、病例报道、讲座和简讯等。《中国癌症杂志》已入选中文核心期刊、中国科技核心期刊及全国肿瘤类核心期刊, 并为中国科技论文统计源期刊, 先后被“中国期刊网”、“万方数据——数字化期刊群”和“解放军医学图书馆数据库(CMCC)”等收录。

《中国癌症杂志》为月刊, 大16开, 80页铜版纸(随文彩图), 每月30日出版, 单价15元, 全年180元。国际标准连续出版物号1007-3639, 国内统一连续出版物号CN 31-1727/R, 邮发代号4-575。

读者可在当地邮局订阅, 漏订者可直接向本刊编辑部订阅。

主 编: 沈镇宙

联系地址: 上海市东安路270号复旦大学附属肿瘤医院内

《中国癌症杂志》编辑部

邮 编: 200032

电 话: 021-64188274; 021-64175590-83574

网 址: www.china-oncology.com

电子邮件: zgazzz@163.com

《中国癌症杂志》编辑部