

預防癌症!

第一個核准上市的子宮頸癌疫苗—Gardasil

劉人璋

一、子宮頸癌

子宮頸癌是全世界女性第二常見的癌症。根據 2002 年時的統計資料，全世界每年有大約 50 萬名女性罹患子宮頸癌，且每年有 27 萬 5 千人死於這個癌症。子宮頸癌對於開發中國家來說，更是公共衛生上的一大隱憂，因為篩檢的不普及，通常偵測到癌症時都已經是末期。近年來對於子宮頸癌的研究有許多重大突破，發現幾乎所有子宮頸癌病例，都是由大約 15 種不

同亞型的人類乳突狀病毒 (human papillomavirus virus; HPV) 造成的。HPV 感染主要會發生在不同的上皮組織，例如子宮頸、肛門、或是口咽部。以病理學來說，鱗狀細胞惡性腫瘤 (squamous cell carcinoma) 是子宮頸癌最常見的形式。但近年來，腺惡性腫瘤 (adenocarcinoma) 的發生率有越來越高的趨勢，且原因未明。

二、人類乳突狀病毒

要造成扁皮細胞惡性腫瘤與腺惡性腫瘤必須感染致癌性 HPV。HPV 與人類宿主共同演化了數百萬年，不同的 HPV 亞型可以根據 DNA 序列、以及蛋白質同源性來區分。HPV 16 與 18 亞型是兩種最常見的致癌 HPV 亞型，這兩種亞型病毒約佔了所有子宮頸癌病因的 70%、以及第三級子宮頸表皮內腫瘤病變 (cervical intraepithelial neoplasia; CIN) 病因的 50%。相對的，

HPV 6 與 HPV 11 約佔生殖器疣病因的 90%。HPV 基因體僅包含 8 個基因，其中 E6 與 E7 為最主要的致癌蛋白。這兩個致癌蛋白都有不同的分子標的，E6 致癌蛋白會抑制 p53，使細胞凋亡失效；而 E7 蛋白會使得視網膜瘤腫瘤抑制蛋白 (retinoblastoma tumor suppression protein; pRB) 調控細胞週期的功能失效。在 HPV 感染的過程，這兩個致癌蛋白都有低程度的表現。

三、子宮頸癌的形成

子宮頸癌的形成牽涉到四項步驟，分別是感染 HPV、持續感染、持續受到感染的細胞演變成癌前病灶與侵入。HPV 感染的傳播主要是透過皮膚對皮膚、黏膜對黏膜的接觸。每次性行為接觸感染的機率未知，但顯然是很高的，且不同 HPV 亞型之間的感染率並無顯著差異。因為有共同的傳染途徑，

經常會同時感染不同的 HPV 亞型 (約 20-30%)。不僅僅是女性，男性也經常同時感染不同亞型的 HPV。具感染力的病毒顆粒會透過黏膜撕裂處入侵。男性割除過長包皮可能降低男性 HPV 感染與帶原機率，且因此可以降低傳播率。以 DNA 檢驗證實，有 HPV 感染的女性中，約有三分之一會有細胞病理學上的

異常。大部分的子宮頸 HPV 感染，不論是否出現細胞病理學上的異常，在感染的 1~2 年內會被免疫細胞清除或是壓抑。特定亞型 HPV 感染的時間延長，被清除的機率越低、且出現癌前病灶的風險越高。目前對於持續感染時間並無定論，少部份（約 10%）致癌感染持續超過數年以上的病例，發生癌前病灶的風險大增。持續感染的下一個階段就是癌前病灶的發生。癌前病灶發生時，固定基因異常的未分化細胞會取代整個子宮頸上皮。從感染到出現癌前病灶的時間可以是令人驚訝的短，通常在 5 年之內。目前為止，持續病毒感染與癌前病灶的危險因子尚未確立。但感染之

HPV 亞型的確會有影響，HPV 16 亞型特別具有致癌性，在持續感染 3~5 年後發生癌前病灶的機率大約是 40%。發生子宮頸癌的風險主要是 HPV 感染與缺乏有效篩檢的結果。其他傳統的致癌基因，相較於 HPV 感染較不具影響力。相較於其他成人癌症，侵襲性子宮頸癌發生率的高峰較早，大約是 35~55 歲之間。會有這種現象的原因，肇因於該癌症主要是 HPV 感染，且這樣的感染主要發生於青少年後期。除了年齡之外，另一個形成侵襲性子宮頸癌的危險因子是 HPV 亞型，第 16、18 與 45 亞型較於其他亞型的風險較高。

四、子宮頸癌的預防

近年來，對於子宮頸癌病因學的研究有重大進展，尤其是 HPV L1 病毒相似顆粒（VLP）疫苗的研發。這些疫苗是以不含基因材質的基因重組 L1 蛋白為基礎。HPV VLP 並不含 DNA 且不是活體或減毒疫苗，目前已經研發成功的子宮頸癌疫苗有兩種，分別是 Gardasil（由默克藥廠製造）以及 Cervarix（由葛蘭素威康藥廠製造），目前前者在美國等其他國家上市，後者目前僅在澳洲上市，其他國家核可

仍在申請中。這兩種疫苗都是針對 HPV 16 與 18 亞型。針對美國癌症醫學會（American Cancer Society）對於子宮頸癌疫苗用於預防子宮頸癌與其癌前病變的建議，目前的研究數據顯示，最佳的疫苗接種年齡應為 11~12 歲，13~18 歲的女性建議可以追加或補足疫苗療程，但 19~26 歲以上甚至是 26 歲以上女性，目前並沒有證據顯示使用於這個族群是有益的。

五、人類乳突病毒四價基因重組疫苗（Gardasil）

目前於台灣上市的女子宮頸癌疫苗為 Gardasil，這是一種非感染性、基因重組的四價疫苗，由純化的 HPV 第 6、11、16 與 18 亞型 L1 蛋白的病毒純化顆粒製成。Gardasil 僅供肌肉注射使用，目前市面上的製劑為每安瓿 0.5 毫升，內含 20 微克的 HPV 第 6 亞型 L1 蛋白、40 微克的第 11 亞型 L1 蛋白、

40 微克的第 16 亞型 L1 蛋白與 20 微克的第 18 亞型 L1 蛋白。該疫苗製劑中不含防腐成分。

在臨床研究中，Gardasil 可以有效地預防病理癌前病灶的發生，包括 CIN 與原位性上皮惡性腫瘤（adenocarcinoma in situ; AIS）的發生。綜合一項大型研究（FUTURE II）與兩項較小型研

究結果顯示，針對 20,583 位 16 至 26 歲女性，分別接受四價 HPV 6/11/16/18 疫苗 (9,087 位受試者)、HPV16 疫苗 (1204 位受試者)、或是安慰劑 (10,292 位受試者)，平均追蹤 3 年。以降低 CIN 2 或是 3 級、AIS 或是子宮頸惡性腫瘤發生率作為主要試驗終點。在未受到 HPV16 或 18 亞型感染的女性中 (共有 17,129 位)，使用疫苗的療效是 99%。但若不論是否感染 HPV，整體而言，疫苗的效果則下降至 44% (95% 信賴區間為 31-55%)。由此可見，HPV

疫苗的療效在未受感染病患身上極為顯著，對於已受 HPV 感染病患效果並不明顯。事實上，一項於哥斯大黎加針對已受 HPV 感染女性的研究中發現，HPV 疫苗並不能加速病毒的清除速度。在臨床研究中，最常發生與疫苗相關的不良反應主要與部位有關，包括疼痛 (83.9%)、腫脹 (25.4%)、發紅 (24.6%) 與搔癢 (3.1%)；全身性反應主要為發燒 (10.3%)，其次為噁心 (4.2%) 與嘔吐 (2.8%)。

六、目前對於 HPV 疫苗的使用建議

目前已經有部分官方組織與專業醫學會對 HPV 疫苗的使用提出建議 (表一)，包括美國疾病管制局、美國婦產科醫學會與美國癌症學會。對於接種年齡，目前仍有相當多的爭議。其中包括，目前的研究結果大都針對 15-25 歲女性，但若於第一次性行為前即接種完畢，則可能須將接種年齡下降至 9 歲，但太早接種，可能面臨

疫苗失效的風險、且可能與兒童時期接種的其他疫苗產生交互作用。因此，目前各醫學會與官方組織建議接種年齡並不一致。在使用上需特別注意，接種 HPV 疫苗並不能取代常規性篩檢，根據美國婦產科醫學會的建議，21 歲以上或開始性行為 3 年內，就要每年一次接受子宮頸抹片檢驗。

七、結論

HPV 疫苗代表人類在戰勝癌症上的一大進步，雖然目前僅有短期研究結果，仍需要後續長期追蹤。但 HPV 疫苗確實可以預防未受 HPV 感染女性

癌前病變的發生，若在未來可以進行大規模接種，或許根除子宮頸癌將不再是個夢想。

表一 官方組織與國際醫學會對 HPV 疫苗使用建議 (摘自參考文獻 2)

組織	建議
美國疾病管制局	11-12 歲女性建議常規接種；可以早在 9 歲即進行接種；後續接種年齡為 13-26 歲
美國婦產科醫學會	9-26 歲女性常規接種
美國癌症醫學會	11-12 歲女性建議常規接種；可以早在 9 歲即可以進行接種；後續接種年齡為 13-18 歲，針對 19-26 歲女性的資訊仍不足

八、参考文献

1. Ault KA; Future II Study Group. Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomised clinical trials. *Lancet*. 2007; 369: 1861-8.
2. Chan JK, Berek JS. Impact of the human papilloma vaccine on cervical cancer. *J Clin Oncol*. 2007; 25: 2975-82.
3. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet*. 2007; 370: 890-907.
4. Siddiqui MA, Perry CM. Human papillomavirus quadrivalent (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine (Gardasil). *Drugs*. 2006; 66: 1263-71.
5. The FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med*. 2007; 356: 1915-27.