

# 人類乳突病毒和子宮頸癌

何志明<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>財團法人國泰綜合醫院婦產科婦癌中心

<sup>2</sup>社團法人台灣分子醫學會

## 摘要

子宮頸癌 (cervical cancer) 是全世界婦女健康的主要殺手。持續的人類乳突病毒 (human papillomavirus; HPV) 感染是導致子宮頸癌的必要條件。全世界子宮頸癌中，最常見的HPV致癌型別是16型 (type 16) 和18型，在臺灣及亞洲地區，52型及58型亦常見於子宮頸高度病變 (CIN3) 和子宮頸癌。HPV的致癌分子機轉是病毒DNA嵌入宿主細胞 (host cell) 的染色體 (chromosome) 中，嵌入後，病毒E2蛋白質的功能消失，而E6與E7蛋白質大量表現。病毒的E6與E7蛋白質可分別和人類抑瘤基因 (tumor suppressor gene) 之產物—TP53及Rb蛋白質結合，使這些抑瘤蛋白質喪失功能，導致細胞生長失控，逐漸演變成侵犯性癌症 (invasive cancer)。HPV 疫苗 (HPV vaccine) 能防止HPV的感染，預期可降低65-70%罹患子宮頸癌的風險，以及預防罹患子宮頸癌、陰道及外陰之癌前期病變 (vaginal intraepithelial neoplasia; VAIN, vulva intraepithelial neoplasia; VIN)。子宮頸抹片檢查 (pap smear) 是目前篩檢子宮頸癌前期病變最好的方法，但根本的預防之道，應該是在尚未被HPV感染之前，就注射可預防子宮頸癌的HPV疫苗。(生醫 2008;1(1):71-79)

關鍵字：人類乳突病毒 (human papillomavirus; HPV)、低度子宮頸鱗狀上皮癌前病變 (low grade squamous intraepithelial lesion; LSIL)、高度子宮頸鱗狀上皮癌前病變 (high grade squamous intraepithelial lesion; HSIL)、病毒嵌入 (viral integration)、信使核糖核酸 (message RNA; mRNA)

## 人類乳突病毒和子宮頸癌之流行病學

子宮頸癌 (cervical cancer) 在全世界婦女癌症中排名第二；在較落後及開發中國家，佔所有婦女癌症的第一位，約為20%；在已開發國家，佔全部婦女

癌症的5%<sup>1</sup>，尤其在美國，位居婦女癌症的第八位。台灣經濟雖然已屬高度開發，但子宮頸癌的發生率仍然高居婦女癌症的第二位，每年仍出現約二千例新診斷案例，並有八百多位婦女死於子宮頸癌<sup>2</sup>。流行病學證據顯示，人類乳突病毒 (human papillomavirus; HPV) 的持續感染是導致子宮頸癌的必要條件<sup>1,3-5</sup>。

通訊作者：何志明醫師

電話：886-2-27082121 ext 3562

傳真：886-2-27044761

地址：106台北市仁愛路四段280號財團法人國泰綜合醫院婦產科婦癌中心

電子郵件：cmho@cgh.org.tw

一般婦女的HPV感染率約為10-15%，但是幾乎99.7%的子宮頸癌組織都可以偵測到HPV<sup>3,5</sup>。

在子宮頸癌形成之前有一段病變時期。子宮頸癌的前期病變為子宮頸上皮內贅生（cervical intraepithelial neoplasia; CIN）。學者Richard提出，CIN可以分為輕度病變（CIN1）、中度病變（CIN2）及高度病變（CIN3）。在CIN3和子宮頸癌中，最常見的HPV致癌型別是16型（type 16）和18型<sup>3,6</sup>。雖然感染HPV的女性中，只有1-5%會演變成惡性腫瘤，但是感染致癌型的HPV便屬於高危險群，尤其是持續感染同一型HPV的人很有機會進展成CIN。已有CIN的人若感染致癌型的HPV，發展成高度CIN或子宮頸癌的機會則特別高。在CIN3和侵犯性子宮頸癌的子宮頸分泌物檢體中，有80-90%的機率可偵測到HPV DNA的存在，遠高於一般婦女正常子宮頸的HPV感染率<sup>7-9</sup>。子宮頸在癌化過程中，一般從CIN1進展到CIN2、CIN3，再演變成子宮頸癌，但未必所有的子宮頸癌都一定從CIN1開始，它可以在「CIN1-CIN2-CIN3-侵襲癌」過程的任一點切入。這可能與感染的HPV型別及宿主（host）因素有關。有別於學者Richard的CIN分類，Bethesda系統（the Bethesda System）使用低度子宮頸鱗狀上皮癌前病變（low grade squamous intraepithelial lesion; LSIL）及高度子宮頸鱗狀上皮癌前病變（high grade squamous intraepithelial lesion; HSIL）二分法。LSIL相當於CIN1，在LSIL患者發現的HPV型別中，HPV-6和-11佔21%，HPV-16和-18僅佔19%，而大部份都是尚未完成確認的新型別。約10%的LSIL患者為一種以上的HPV型別混合感染（mixed infection）。HSIL相當於CIN2和3，HSIL患者經常可以發現HPV-16感染，由不同的研究報告顯示，HPV-16所佔的比例為30-77%，平均為58%<sup>10</sup>。

## 子宮頸的HPV感染

至今已知至少有超過一百種的HPV型別。針對其致癌性，可將HPV分為「低危險型」（low risk types）與「高危險型」（high risk types）兩大類。其中，「高危險型」有HPV-16、18、26、31、33、35、39、45、51、52、53、56、58、59、66、68、73及82共18種型別<sup>5</sup>。

不論是感染高危險型或低危險型HPV，以目前的醫療技術，均無有效的藥物可以治療。但不是所有感染高危險型HPV的人都會有CIN或子宮頸癌。婦女感染HPV通常不是永久性的感染，多數不需要治療，大約有70%的感染者可以在2年內自行痊癒。但若持續感染高危險型HPV，子宮頸細胞便容易發生癌化，其中約有20-30%會形成CIN，但此時仍與子宮頸癌有一大段距離。如前所述，大部份的侵犯性子宮頸癌是由CIN慢慢長時間演進而來，此過程一般需要五至十年以上的時間。

因此，HPV的感染會有三種結果：（1）完全自然痊癒。這一部份佔絕大多數；（2）潛伏性感染。此時，病毒呈現潛沉狀態，不會複製（replicate），也不會隨著上皮細胞（epithelial cells）的剝落、稀釋而被排除。病毒雖然持續存在於細胞內，但不會對宿主細胞造成任何影響或傷害。（3）在病患感染的部位出現臨床及亞臨床病變。臨床病變是指很容易見到的病變，用肉眼即可辨識，如腫瘤（tumor）、菜花（condyloma acuminatum）、扁平濕疣（condyloma latum）等。亞臨床病變是指肉眼看不到的病變，需要藉由陰道鏡（colposcopy）等儀器的放大與輔助檢查才能發現。在病理組織切片下可再進一步得到證明。有時候即使用陰道鏡放大或顯微鏡組織切片檢查

都找不到任何異常。必須使用敏感的分生生物學技術檢測，才能找到病毒DNA的存在。臨床或亞臨床病變可以痊癒或轉變為潛伏性感染。潛伏性感染的細胞也同樣可以痊癒，或經過長時間的靜止與潛伏後，轉變為臨床或亞臨床病變<sup>11,12</sup>。

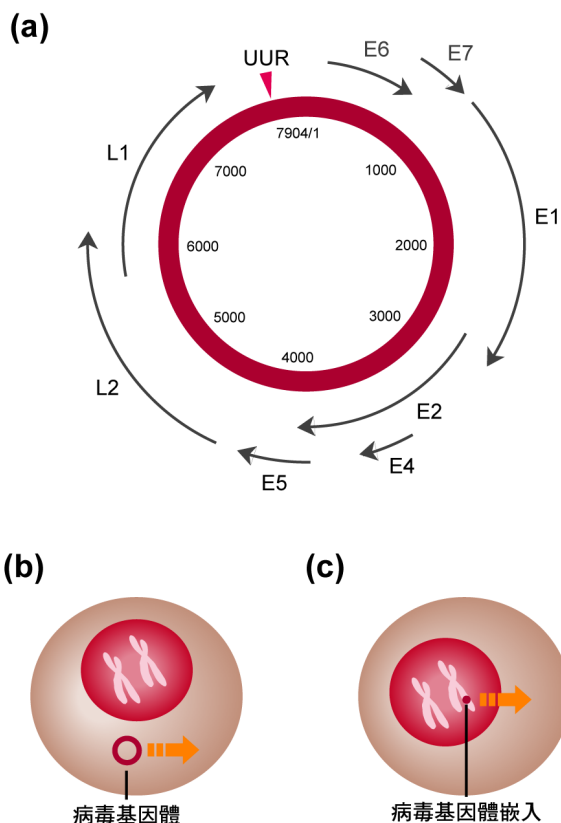
## HPV致癌之分子機轉

HPV的DNA呈環狀雙股（double strand），包含早期基因（early gene）E1-E7及晚期基因（late gene）L1-L2（圖一 a）。其中，晚期基因L1-L2編譯病毒的外殼蛋白質（capsid protein）。HPV的基因表現模式在上皮各層有所不同，隨病變等級而異。一般來說，病毒的生命週期（life cycle）與人類上皮的分化（differentiation）息息相關。在未分化的基底細胞（basal cell）內，病毒DNA中的促進子（promoter）和加強子（enhancer）序列會被病毒和宿主轉錄因子（transcription factor）所抑制。若是良性的HPV感染，病毒DNA會以基因附體型（episomal）的形式存在，亦即病毒以其DNA未嵌入宿主染色體（chromosome）的狀態進行複製（圖一 b），而E4和E5一般是最高度表現的蛋白質。E6和E7蛋白質是進入複製期時必要的，在基底細胞內他們的表現量極低<sup>13</sup>，就足以起動病毒複製。在上皮的上層，早期病毒複製蛋白質E1和E2的轉錄（transcription）會增加。E2的作用是活化複製作用，讓E1明確結合到病毒複製起源（replication origin）。另外，E2也會抑制E6和E7轉錄。在分化後期，晚期蛋白質（late protein）促進子被啟動，使得病毒外殼蛋白質L1和L2產生，因此，只有在高度分化的角質細胞（keratinocyte）才能偵測到病毒顆粒的產生。

如前所述，造成子宮頸癌的主要原因是高危險型

HPV（如HPV-16、18等）的感染所致，這也是目前被學界公認的<sup>14</sup>。子宮頸上皮細胞受高危險型HPV持續感染，而形成低度CIN，在進展到高度CIN後期時，HPV的基因體會嵌入宿主細胞的染色體，形成所謂的嵌入型（integrated）形式（圖一 c），並大量表現病毒的E6及E7蛋白質。E6及E7蛋白質可分別和宿主細胞內的抑癌基因（tumor suppressor gene）之產物—TP53/Rb蛋白質結合，使這些抑癌蛋白質的功能喪失<sup>15</sup>，導致細胞生長失控<sup>16,17</sup>，而逐漸演變成侵犯性癌症（invasive cancer）。在病毒基因體嵌入宿主染色體的過程中，HPV DNA必須先由閉鎖的圓環形斷裂成為直線形，而斷裂點好發於E1/E2序列，所以在斷裂處下游的E2、E4、E5、L1、L2等基因經常被丟棄或不再繼續表現，所以我們常偵測不到這些基因產生的蛋白質<sup>18</sup>。而其中，E2不再控制病毒轉錄，更導致E6和E7的表現量增加至造成細胞病變的程度。由此可見，病毒基因體嵌入宿主細胞的染色體似乎是早期癌化的重要階段。因此，準確預估HPV型別和嵌入狀態是瞭解子宮頸癌化的重要方法<sup>19,20</sup>。此外，E6和E7的表現會阻礙分化過程，且在高度病變的病灶上，E6和E7會在整個上皮中表現。所以，相較於偵測HPV DNA，偵測E6及E7的轉錄量無疑會是能更精確指出癌化過程的指標。

無論病毒基因體嵌入的過程如何複雜多變，通常只有E6與E7基因會穩定且完整地保留下來，並與病毒上游調控序列（upstream regulatory region; URR）一起嵌入宿主細胞的染色體中。由此可知，除了癌化過程的早期階段，E6、E7應該也在晚期階段持續扮演十分重要的角色。已有研究證實，腫瘤中有高危險型HPV的E6和E7基因表現。它們的產物與調節細胞生長的宿主蛋白質有交互作用，且有轉換細胞特質的情形。研究也證實，需要E6和E7表現以維持子



圖一、人類乳突病毒 (human papillomavirus; HPV) 基因體及其在宿主細胞 (host cell) 內的存在形式。

(a) 高危險型別HPV-16之基因體包含E1-E7早期基因 (early gene) 和L1-L2晚期基因 (late gene)，其中，L1和L2編碼病毒的外殼蛋白 (capsid protein)。

(b) 初期HPV感染時，HPV病毒會以基因附體型 (episomal) 形式存在於宿主細胞內。此時，病毒以未嵌入宿主細胞染色體 (chromosome) 的型態複製 (replicate)。(c) 病毒基因體嵌入宿主細胞染色體，呈所謂的嵌入型 (integrated) 形式，是造成早期癌化的重要機制。箭頭方向表示轉錄 (transcription) 方向，箭頭長度表示基因之長度。(彩圖請見本刊網頁)

宮頸癌惡性表現型<sup>21</sup>。最近數據亦顯示，E6和E7對抑制宿主細胞免疫反應有重要作用<sup>22,23</sup>。

相較之下，HPV 16、18型的致癌活性較強，HPV 6、11型的致癌活性較弱。而其他各型別的HPV

亦具有不同程度的致癌活性。不同型別HPV的E6蛋白質與TP53的親和力並不相同，高危險型HPV的E6與TP53的親和力較強，導致TP53被快速破壞；低危險型HPV的E6與TP53的親和力較弱，破壞TP53的速度較慢<sup>24-26</sup>。不同型別HPV的E7蛋白質與Rb之間的親和力也不一樣，高危險型HPV的E7與Rb的親和力比低危險型HPV的E7強<sup>27-29</sup>。

先前的研究認為，HPV感染於低度CIN中呈現基因附體型，但感染於子宮頸癌中卻呈現嵌入型。最近研究顯示，HPV-16嵌入型在CIN也常被發現，而快速演變成侵犯性癌症與嵌入型HPV的高病毒量有關。高病毒量會提高至少六十倍的機會發展成高度CIN<sup>30</sup>。Gallo進一步指出，超過50%的低度CIN中，可偵測到HPV-16嵌入型<sup>31</sup>。然而到目前為止，仍很少有大規模之前瞻性的垂直追蹤，來研究HPV16、18、52、58型的病毒量及病毒基因體形式 (基因附體型或嵌入型)，是否可以用來預測低度CIN的預後。

## HPV感染的分子診斷

診斷HPV的感染可分為定性和定量兩種檢測。目前廣泛被使用的是核酸雜交法 (nucleic acid hybridization) 及聚合酶鏈鎖反應 (polymerase chain reaction; PCR) 等分子診斷方法。PCR利用DNA複製的原理達到容易偵測的目標，此法的靈敏度很高，可針對各種型別HPV DNA序列的同質性或是差異性，設計出不同目的與用途的引子 (primer)，用以偵測樣本組織內的HPV感染情形。即時定量聚合酶連鎖反應 (real-time PCR) 是一種在PCR反應過程中，同時可以偵測PCR反應增幅情形與增幅趨勢的技術，利用偵測PCR反應之增幅趨勢，可計算子宮頸分泌物或組織檢體中所含之HPV DNA的量。



目前台灣已核准上市的「HPV Blot」(金車公司)可進行39種型別的分型檢測，其中已申請認證的基因型有20種，包括：HPV-6、11、16、18、31、33、35、39、45、51、52、53、56、58、59、62、66、68、70、CP8061，但目前台灣衛生署(Department of Health, Executive Yuan, R.O.C. (Taiwan))認可之檢測型別只有其中的15型。美國食品藥物管理局(U.S. Food and Drug Administration; FDA)已經核准上市的HPV檢測工具—Digene hybrid capture II (HC2)，則是針對高危險型及低高危險型HPV作分群的定性及定量，無法鑑定感染的HPV型別。此外，歐盟(European Union; EU)也核准Roche公司的產品做分型檢測。

NorChip AS (Kllokkarstua, 挪威)開發了一種利用核酸序列放大(nucleic acid sequence-based amplification; NASBA)技術的檢測法—PreTect HPV-Proofer。該法是用於HPV診斷的商業套裝工具(commercial kit)，以監測HPV E6和E7的活性為其主要的偵測方式，可對HPV-16、18、31、33和45等5種致癌型別進行分型，以及偵測完整的E6/E7信使基因(message RNA; mRNA)，並以人類U1A管家基因(housekeeping gene)作為評估病毒mRNA效能的控制組(control)。簡而言之，PreTect HPV-Proofer運用NASBA技術，藉由偵測mRNA，即能監測基因表現(gene expression)等活動<sup>32</sup>。在監測由HPV引起的子宮頸病變發展方面，PreTect HPV-Proofer被證實是具高穩定性和高再現性的工具。

HPV DNA檢驗的主要問題是，相較於實際發展成CIN3的人數，HPV的盛行率在子宮頸抹片(pap smear)結果為正常及未決定意義之非典型鱗狀細胞(atypical cells of undetermined significance;

ASCUS)或LSIL的女性中特別高。市面上的HPV DNA檢測工具，如上述之HPV Blot、HC2等，乃是專門針對偵測L1而設計的。L1殼蛋白質的表現出現在高度分化的上基底細胞及病毒生命週期後期<sup>33</sup>，是DNA檢測和最近開發之HPV疫苗(HPV vaccine)的共同主要目標。然而，雖然對病毒的結構而言，HPV的L1確實扮演重要的角色，但它明顯與致癌機制無關。而這些DNA檢測工具無法偵測之HPV致癌蛋白質的活性，卻是偵測細胞中致癌物質變化進展唯一真實的度量。如果樣本有致癌活性，但是由於病毒嵌入而喪失L1，那麼這些DNA檢測工具將無法檢測出來，以致於錯誤地將該樣本定義為陰性(negative)。而可以檢測完整E6/E7 mRNA的PreTect HPV-Proofer就能避免此問題，此外，它在子宮頸抹片結果為正常、ASCUS或LSIL的女性，亦能有效降低發生HPV DNA檢測偽陽性(false positive)的機會，且不影響對HSIL和子宮頸癌的偵測敏感性。

由於HPV在子宮頸癌化過程中扮演重要的角色，加上病毒基因體嵌入宿主染色體似乎是早期癌化的重要機制，故HPV-16嵌入宿主細胞的狀態被認為是癌化的潛力指標。雖然HPV DNA在大多數子宮頸癌呈現嵌入宿主細胞的狀態，然而在大部分的LSIL，HPV DNA並未嵌入宿主細胞，至於HSIL，則嵌入的百分比仍然未知。因為以不同方法檢測有不同結果，從5%到100%不等。為了更準確預測子宮頸癌化的進展，作者比較偵測HPV的DNA及mRNA兩種方法。初步結果發現，在HSIL及子宮頸癌抹片檢體中，有高百分比的HPV DNA可利用螢光原位雜交法(fluorescent in situ hybridization; FISH)技術，以螢光標記取代同位素(isotope)標記，形成的新的原位雜交方法，偵測其嵌入狀態，而且結果與HPV mRNA的表現呈現一致性。然而若是細胞的數目不足，則會影響FISH的判

讀。作者因而推測，若在抹片中可以利用FISH技術偵測HPV DNA的嵌入狀態，或是利用PCR技術偵測HPV mRNA的表現，則此兩種檢測將可用來更準確地預測子宮頸癌的進展，並作為第一線的篩檢工具。

## 子宮頸癌篩檢

使用已超過50年歷史的常規子宮頸抹片，可篩檢子宮頸癌，查出侵襲性子宮頸癌的發生。在台灣，30歲以上婦女3年內曾接受抹片檢查的百分比僅約50%，相較於歐美國家的80%仍有一段差距。子宮頸癌抹片篩檢已大幅降低因子宮頸癌造成的死亡率。然而，大家對其效能仍有疑慮，因為子宮頸癌抹片篩檢存在高達30%的偽陰性（false negative）<sup>34</sup>。此外，它也不易檢測出常發生於子宮頸深部組織的腺癌（adenocarcinoma）<sup>35</sup>。液體基薄層抹片（liquid-based cytology）於90年代問世以後，似乎已能改善傳統的子宮頸抹片。然而，該方法在技術方面仍有重大挑戰，例如殘餘的細胞殘骸在製作抹片的過程中會被處理掉。此外，由於細胞百分比非常小，陰性樣本常需要重新篩檢。

HPV檢測可能成為子宮頸癌篩檢防治的輔助方法之一，若能配合抹片結果找出高危險群的病人加以密集追蹤，藉由仔細地採樣檢查，就有機會使子宮頸癌的前身—CIN現出原形，如此一來，便能在子宮頸癌尚未發生之前，及早作出診斷並採取相應的治療措施。

## HPV疫苗與子宮頸癌的預防

目前的醫療技術仍沒有治療HPV感染的方法。雖然子宮頸抹片檢查是篩檢CIN最好的方法，但根本的

預防之道應該是預防HPV的感染。安全性行為與避免多重性伴侶是避免感染HPV最好的方法，不過最近在世界各國都已經有HPV的疫苗上市，這對民眾來說，是另一項很好的預防方式。

目前在台灣上市的疫苗是默沙東藥廠（MerckSharp & Dohme Corp.）的「四價HPV疫苗」（HPV vaccine），又稱「四價子宮頸癌疫苗」，商品名為Gardasil。其針對型別包含HPV-6、11、16及18。它是一種基因重組（gene recombination）疫苗。疫苗病毒之L1是以基因重組酵母菌（*Saccharomyces cerevisiae*）—CANADE 3C-5（菌株 1895）發酵（fermentation）產生，並且自行組裝成類病毒顆粒（virus-like particle; VLP）。每種型別的類病毒顆粒被純化，並吸附在含鋁佐劑（aluminum salts adjuvant），即非晶形鋁的羥基磷酸硫酸鹽（amorphous aluminum hydroxyphosphate sulfate）上。該疫苗已在全球的59個國家上市，台灣衛生署是在2006年審核通過並上市。美、澳、德、法等歐盟數國之衛生主管機關將子宮頸癌疫苗列為女性推薦施打，甚至公費施打的項目，由此可見此疫苗的上市對預防子宮頸癌的重要性。葛蘭素史克藥廠（GlaxoSmithKline; GSK）的「兩價HPV疫苗」（Cervarix, GSK）已被歐盟核准通過，其針對型別包含HPV-16及18，預計在2008年可在台灣核准上市。目前核准施打HPV疫苗的對象是12至26歲的女性。此疫苗為與HPV極為相似的空殼顆粒，稱為類病毒顆粒。它是不含病毒DNA的空外殼，能模擬病毒，誘發人體的抗體反應（neutralizing antibodies），卻不會造成HPV感染或引發與HPV相關的疾病。葛蘭素史克藥廠的兩價HPV疫苗所使用的佐劑是ASO<sub>4</sub>，可用來提高抗體的效價（titer）。

HPV疫苗預期可降低65-70%罹患子宮頸癌的風險，及預防罹患外陰癌（vaginal carcinoma）與陰道癌（vulvar carcinoma）。預期可降低35-50% CIN、陰道癌前期病變（vaginal intraepithelial neoplasia）、外陰癌前期病變（vulva intraepithelial neoplasia）。預期可降低90%俗稱菜花的生殖器疣。預期可降低97%的HPV-16、18感染。然而，造成子宮頸癌的HPV型別中，有30%不被四價疫苗的保護效益所涵蓋，所以已接受疫苗接種的女性仍可能被這些型別的病毒感染。四價HPV疫苗是用於預防而非治療。在尚未接觸過疫苗所含的HPV型別之前，接種四價HPV疫苗可提供很好的保護。HPV疫苗無法預防由非疫苗涵蓋之HPV型別所引起的疾病。如同任何其他疫苗，接種HPV疫苗無法完全保護所有的接種者。

## HPV型別在台灣婦女生殖道癌（female genital cancer）的分佈

西班牙的Xavier Bosch發起國際性合作計畫，研究HPV型別在婦女生殖道癌症的分佈情形。這個計畫的台灣地區子目的包括：（1）研究在台灣地區，各型別HPV在子宮頸癌、陰道癌和外陰癌的百分比；（2）比較台灣地區和全球子宮頸癌、陰道癌和會陰癌患者之各型HPV的相似度和差異度；（3）提供台灣地區研究HPV和婦女生殖道癌症相關性的基本資料。在台灣地區有5家醫院共同參與此國際合作計畫，包括臺大醫院（National Taiwan University Hospital）、成大醫院（National Cheng Kung University Hospital）、奇美醫院（Chi Mei Medical Center）、國泰醫院（Cathay General Hospital）及花蓮慈濟醫院（Buddhist Tzu Chi General Hospital, Hualien）。各醫院將標本整理後郵寄至西班牙。在

西班牙Bosch的實驗室中，這些病理石蠟塊被切下3至5片，每片5微米（ $\mu\text{m}$ ）厚，以分析是否含有HPV DNA，並鑑定其型別。這是全球最大的、有關於子宮頸癌組織病理石蠟塊中，HPV型別分佈百分比的報告。初步分析，在總共8785個子宮頸癌組織中，HPV 16型佔60.3%、18型佔10.3%、45型佔5.9%、31型佔4.2%、33型佔4.0%。而在亞洲地區，58型排名第三，僅次於16型和18型。在台灣只以一家醫學中心為收案對象的研究報告中顯示，52型和58型在台灣是常見的致癌型別<sup>36</sup>，然而，52型在台灣子宮頸癌佔的百分比仍然沒有定論。這可能和選用的52型引子非常有關。而這些研究結果對子宮頸癌疫苗（目前的子宮頸癌疫苗只針對16型和18型）究竟能提供台灣和亞洲地區的婦女多少保護效果，提出很好的質疑。藥廠是否應研發其他的子宮頸癌疫苗（含16型、18型、52型和58型），以供台灣和亞洲地區的婦女施打？顯然是很重要的議題。

## 總結

從全球子宮頸癌盛行率來看，致癌型HPV-16、18、45、31是造成子宮頸癌的主要因素（80%）。在亞洲地區，包括台灣、中國、韓國及日本，則以致癌型HPV-16、18、58、52為主<sup>37-40</sup>。目前已有葛蘭素史克及默沙東兩家跨國藥廠投入子宮頸癌疫苗的研發，他們已上市的兩支疫苗可預防造成子宮頸癌的致癌型HPV-16、18之感染。在台灣，如果全面施打子宮頸癌疫苗，預估將可減少60-70%子宮頸癌的發生。子宮頸癌疫苗配合子宮頸抹片篩檢將會是目前預防子宮頸癌的最佳方法。

雖然子宮頸抹片檢查是目前篩檢CIN最簡單的方法，但根本的預防之道，應該是在尚未被HPV感染



前，就注射可預防子宮頸癌的HPV疫苗。施打疫苗後，目前追蹤5年多的防禦力幾乎都可達100%。已有過性行為的婦女，還是可以施打此疫苗來預防感染HPV。

## 引用文獻

- Bosch FX, de Sanjosé S. Chapter 1: Human papillomavirus and cervical cancer--burden and assessment of causality. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003;31:3-13.
- National Cancer Report 2003" of National Cancer Registration System, Department of National Health, Taiwan, 2003.
- Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, Snijders PJ, Peto J, Meijer CJ, Muñoz N. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cancer worldwide. *J Pathol* 1999;189:12-19.
- zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat Rev Cancer* 2002;2:342-350.
- Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Herrero R, Castellsague X, Shah KV, Snijders PJ, Meijer CJ. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003;348:518-527.
- IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, volume 64 Human Papillomaviruses. Lyons: International Agency for Research on Cancer, 1995.
- Takob C, Schlotter CM, Bosse U, Fuzesi L. Human papillomavirus genotypes in cervical cancer association with different histological features. *Gynecol Obstet Invest* 2000;50:214-216.
- Reeves WC, Brinton LA, Garcia M. Human papillomavirus infection and cervical cancer in Latin America. *N Eng J Med* 1989;320:1437.
- Reeves WC, Rawls WE, Brinton LA. Epidemiology of genital papillomaviruses and cervical cancer. *Rev Infect Dis* 1989;11:426-439.
- Cervical and vaginal cancer. In: Berek JB, Adashi EY, Hillard PA, editors. *Novak's Gynecology*, 12th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996. p 447-486.
- Tay SK. Genital oncogenic human papillomavirus infection: a short review on the mode of transmission. *Ann Acad Med Singapore* 1995;24:598-561.
- Reid R, Greenberg M, Jenson AB, Lorincz AT. Sexually transmitted papillomaviral infections. *Am J Obstet Gynecol* 1987;156:212-222.
- Iftner T, Oft M, Bohm S, Wilczynski SP, Pfister H. Transcription of the E6 and E7 genes of human papillomavirus type 6 in anogenital condylomata is restricted to undifferentiated cell layers of the epithelium. *J Virol* 1992;66:4639-4646.
- Muñoz N, Bosch FX. HPV and cervical neoplasia: review of case-control and cohort studies. *IARC Sci Publ* 1992;(119):251-261.
- Scheffner M, Munger K, Byrne JC, Howley PM. The state of the P53 and retinoblastoma genes in human cervical carcinoma cell lines. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:5523-5527.
- Dyson N, Howley PM, Münger K, Harlow E. The human papilloma virus-16 E7 oncoprotein is able to bind to the retinoblastoma gene product. *Science* 1989;243:934-937.
- Phelps WC, Yee CL, Münger K, Howley PM. The human papillomavirus type 16 E7 gene encodes transactivation and transformation functions similar to those of adenovirus E1A. *Cell* 1988;53:539-547.
- Choo KB, Pan CC, Han SH. Integration of human papillomavirus type 16 into cellular DNA of cervical carcinoma: preferential deletion of the E2 gene and invariable retention of the long control region and the E6/E7 open reading frames. *Virology* 1987;161:259-261.
- Ho CM, Chien TY, Huang SH, Lee BH, Chang SF. Integrated human papillomavirus types 52 and 58 are infrequently found in cervical cancer, and high viral loads predict risk of cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2006;102:54-60.
- Ho CM, Cheng WF, Chu TY, Chen CA, Chuang MH, Chang SF, Hsieh CY. Human papillomaviral load changes in low-grade squamous intraepithelial lesions of the uterine cervix. *Br J Cancer* 2006;95:1384-1389.
- zur Hausen H. Papillomaviruses causing cancer: evasion from host-cell control in early events in carcinogenesis. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:690-698.
- Ronco LV, Karpova AY, Vidal M, Howley PM. Human papillomavirus 16 E6 oncoprotein binds to interferon regulatory factor-3 and inhibits its transcriptional activity. *Genes Dev* 1998;12:2061-2072.
- Um SJ, Rhyu JW, Kim EJ, Jeon KC, Hwang ES, Park JS. Abrogation of IRF-1 response by highrisk HPV E7 protein in vivo. *Cancer Lett* 2002;179:205-212.
- Werness BA, Levine AJ, Howley PM. Association of human papillomavirus type 16 and 18 proteins with p53. *Science* 1990;248:76-79.
- Androphy EJ, Schiller JT, Lowy DR. Identification of the protein encoded by the E6 transforming gene of bovine papillomavirus. *Science* 1985;230:442-445.
- Watanabe S, Kanda T, Yoshiike K. Human papillomavirus type 16 transformation of primary human embryonic fibroblast requires expression of open reading frame E6 and E7. *J Virol* 1989;63:965-969.
- Münger K, Werness BA, Dyson N, Phelps WC, Harlow E, Howley PM. Complex formation of human papillomavirus E7 protein with the retinoblastoma tumor suppressor gene product. *EMBO J* 1989;8:4099-4105.
- Smotkin D, Wettstein FO. Transcription of human papillomavirus type 16 early genes in a cervical cancer and a cancer-derived cell line and identification of the E7 protein. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986;83:4680-4684.



29. Brink AA, Snijders PJ, Meijer CJ. HPV detection methods. *Dis Markers* 2007;23:273-281.
30. Josefsson AM, Magnusson PK, Ylitalo N, Sørensen P, Qwarforth-Tubbin P, Andersen PK, Melbye M, Adami HO, Gyllensten UB. Viral load of human papilloma virus 16 as a determinant for development of cervical carcinoma in situ: a nested case-control study. *Lancet* 2000;355:2189-2193.
31. Gallo G, Bibbo M, Bagella L, Zamparelli A, Sanseverino F, Giovagnoli MR, Vecchione A, Giordano A. Study of viral integration of HPV-16 in young patients with LSIL. *J Clin Pathol* 2003;56:532-536.
32. Tyagi S, Kramer FR. Molecular beacons: probes that fluoresce upon hybridization. *Nat Biotechnol* 1996;14:303-308.
33. Ozbun MA, Meyers C. Characterization of late gene transcripts expressed during vegetative replication of human papillomavirus type 31b. *J Virol* 1997;71:5161-5172.
34. Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M, Raab S, Sherman M, Wilbur D, Wright T Jr, Young N; Forum Group Members; Bethesda 2001 Workshop. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA* 2002;287:2114-2119.
35. Schiller JT, Davies P. Delivering on the promise: HPV vaccines and cervical cancer. *Nat Rev Microbiol* 2004;2:343-347.
36. Lai CH, Huang HJ, Hsueh S, Chao A, Lin CT, Huang SL, Chao FY, Qiu JT, Hong JH, Chou HH, Chang TC, Chang CJ. Human papillomavirus genotype in cervical cancer: a population-based study. *Int J Cancer* 2007;120:1999-2006.
37. Chen CA, Liu CY, Chou HH, Chou CY, Ho CM, Twu NF, Kan YY, Chuang MH, Chu TY, Hsieh CY. The distribution and differential risks of human papillomavirus genotypes in cervical preinvasive lesions: A Taiwan Cooperative Oncologic Group Study. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16:1801-1808.
38. Huang S, Afonina I, Miller BA, Bechmann M. Human papillomavirus types 52 and 58 are prevalent in cervical cancers from Chinese Women. *Int J Cancer* 1997;70:408-411.
39. Masumoto N, Fujii T, Ishikawa M, Mukai M, Ono A, Iwata T, Kubushiro K, Nozawa S. Dominant human papillomavirus 16 infection in cervical neoplasia in young Japanese women; study of 881 outpatients *Gynecol Oncol* 2004;94:509-514.
40. An HJ, Cho NH, Lee SY, Kim IH, Lee C, Kim SJ, Mun MS, Kim SH, Jeong JK. Correlation of cervical carcinoma and precancerous lesions with human papillomavirus (HPV) genotypes detected with the HPV DNA chip microarray method. *Cancer* 2003;97:1672-1680.