

行政院及所屬各機關出國報告

(出國類別：開會)

參加「第二十二屆國際人類乳突病毒研討會議」

出國報告

出國報告書

出國人員職稱姓名：行政院衛生署國民健康局 技正 蔡春美

出國地區：加拿大（溫哥華）

出國期間：中華民國94年4月29日～94年5月8日

報告日期：94年6月30日

## 行政院及所屬各機關出國報告提要

出國報告名稱：

參加「第二十二屆國際人類乳突病毒研討會議」

頁數： 18      含附件：是 否

出國計畫主辦機關/ 聯絡人/ 電話

衛生署國民健康局/ 張弘潔/ 02-29978616轉512

出國人員姓名/ 服務機關/ 單位/ 職稱/ 電話

| 姓名  | 服務機關     | 單位    | 職稱 | 電話           |
|-----|----------|-------|----|--------------|
| 蔡春美 | 衛生署國民健康局 | 癌症防治組 | 技正 | 29978616轉321 |
|     |          |       |    |              |
|     |          |       |    |              |

出國類別：1開會    2進修    3研究    4實習    5其他

出國期間：94年4月29日至94年5月8日

出國地區：加拿大（溫哥華）

報告日期：94年6月30日

## 內容摘要：

人類乳突病毒（HPV）已經證實與婦女子宮頸癌息息相關。為了解國外目前對 HPV 的研究結果，及相關新知，以作為本局未來推展人類乳突病毒篩檢及疫苗政策的參考，故參加94年4月30日至5月6日於加拿大溫哥華召開之「第二十二屆國際人類乳突病毒研討會議（the 22nd International Papillomavirus Conference and Clinical Workshop）」。

研討會的內容談到：1.HPV 是當今最常見的性傳染病；2.性伴侶數是做主要的危險因子，其他包括年齡低、吸菸、營養及避孕藥物；3.感染後大多（80%）會自動痊癒，只有少部分會演變為子宮頸病變；4.高危險型中以 HPV16、18為主要致病型別，其中又以 E6、E7為主要致病基因；5.男性是 HPV 的帶原者及宿主，使用保險套對預防感染 HPV 是有效的；6.35-64歲婦女每3-5年進行子宮頸抹片可以降低至少80%的子宮頸癌發生率；7.LSIL 即為 HPV(+)的表現；HSIL 即為細胞顯著發生改變的表現；HPV 在 HSIL 的預測上比抹片的效果高。8.治療效果很好，但易有副作用；9.HPV 與其他病變如皮膚濕疣及皮膚癌、肛門癌、咽喉癌、陰莖癌、會陰癌、生殖道濕疣有關；10.HPV 疫苗正在進行臨床測試中，以16、18為主要型別，預計仍需兩年才能上市；11.強調感染 HPV 只是易得子宮頸癌的高危險群，把宣導的角度朝向這是腫瘤的疾病，而不只是性傳染病。

利用網路進行教育訓練的做法可供我國參考，未來需要對國內子宮頸抹片篩檢登記資料庫進行相關分析，以建立我國政策之參考指標。

# 目 次

|                |    |
|----------------|----|
| 壹、出國目的 .....   | 5  |
| 貳、開會內容簡介 ..... | 5  |
| 參、出國心得 .....   | 16 |
| 肆、建議事項： .....  | 17 |
| 伍、成果照片 .....   | 18 |

## 壹、出國目的

此次出國參與「第二十二屆國際人類乳突病毒研討會議 (the International Papillomavirus Conference and Clinical Workshop)」的目的主要為：

- 一、 參加臨床人員 HPV 工作坊，對於 HPV 的基本病毒學、病理、流行病學、疫苗等有所深入了解。
- 二、 學習及擷取他國進行 HPV 的研究結果新知及相關實務經驗。

## 貳、開會內容簡介

### 一、 HPV 流行病學

- (一) 盛行率：HPV 是當今最常見的性傳染病，生育年齡婦女的盛行率大概是10-40%，特定幾種型別會導致相關癌症。在美國大概2000萬名婦女感染，整體來說約75%。
- (二) 危險因子：性伴侶數是最主要的危險因子；另一個危險因子是年齡，年齡越輕危險程度越高。
- (三) 致病條件：有一項追蹤研究發現，未感染的婦女一年之後有20%感染 HPV；再追蹤一年之後，陽性個案中有1/3仍然維持陽性。HPV 持續感染與子宮頸癌十分有關。
- (四) 高危險分型：16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、68 (13型)、73、82 (15型)，但68、73、82的致癌性仍不明；6、11與子宮頸癌無關，但是與咽喉癌、陰莖癌及肛門癌有關。
- (五) 仍待進一步研究的問題：
  1. 除性行為外有沒有其他傳染途徑？

2. 影響持續感染的因子？
3. 不同子型的感染，其危險因子及致病情形？
4. 影響演變為 CIN 及癌症的因子？
5. 感染 HPV 後有免疫反應，但為何仍重複感染？為什麼會自動痊癒？

(六) 男性 HPV 感染的情形：

1. 各國的盛行率：西班牙3.5%~墨西哥42.7%。
2. 感染 type 多為36-48.5%。
3. 與年齡無關，與性伴侶數、嫖妓有關。感染源多因為嫖妓。
4. 抗體比女性的盛行率為低。
5. 男性是 HPV 的帶原者及宿主，與男性的陰莖癌有關。
6. 使用保險套對預防感染 HPV 是有效的。

## 二、 HPV 致病機轉

- (一) 感染到高危險的型別。
- (二) 持續感染，HPV 會藏於上皮細胞內。
- (三) 子宮頸細胞過度增生、染色體不穩定、細胞分化不全等。
- (四) 一段時間之後感染的細胞產生癌病變及轉變為侵襲癌（圖 1）。
- (五) HPV 的致癌性以 E6及 E7為主要的致病基因。
- (六) 81%青少年女性感染 HPV 後會在12-18的月後自動痊癒。

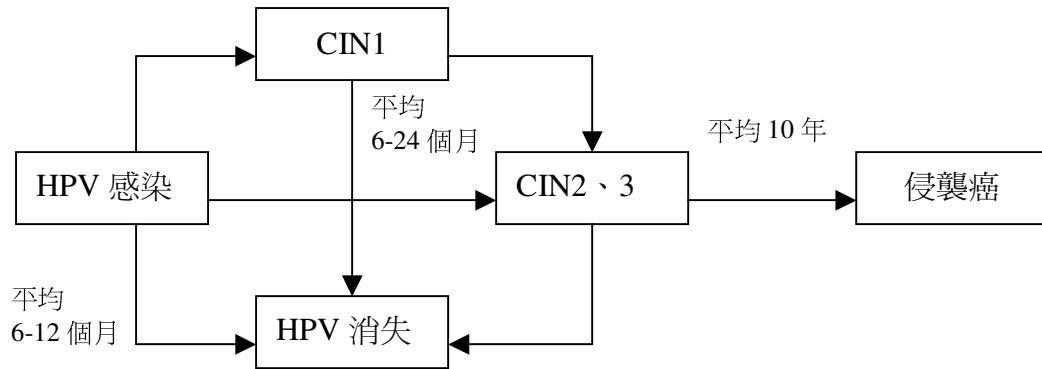


圖1 HPV 致病機轉圖

### 三、子宮頸癌流行病學

- (一) 最高的發生率是在非洲、拉丁美洲及東南亞，最低的是西班牙、芬蘭、以色列和中國。
- (二) 感染 HPV 後發展成子宮頸癌的共同影響因子：營養、抽菸、荷爾蒙、使用口服避孕藥、C trachomatis、HSV-2(3)、HIV 與 HPV 感染也有關。
- (三) 國際癌症研究機構 IARC (international agency for research on cancer) 指出，35-64歲婦女每3-5年進行子宮頸抹片可以降低至少80%的子宮頸癌發生率。任何一個年齡層每年篩檢一次的話，成效並沒有特別的改善。

### 四、檢驗方式

- (一) HPV DNA 的檢驗方式：
  1. Hybrid Capture 2(HC 2): sensitivity of 5000HPV copies。
  2. Polymerase chain reaction(PCR): sensitivity of 1-10 copies。
- (二) 子宮頸抹片：American Cancer Society 建議篩檢的時間為第一次性經驗後3年，因為在第一次暴露 HPV 之後，前3年得到

HSIL 的危險性較低；建議從21歲才開始；不需要進行骨盆檢查。

### (三) 子宮頸細胞診斷檢驗

The Bethesda System(TBS)為目前細胞診斷依據。比較詳表1。

表1 TBS 說明及比較表

| PAP | PAP transiation    | Dysplasia/CIS      | CIN      | Bethesda |
|-----|--------------------|--------------------|----------|----------|
| I   | Normal             | Normal             | Normal   | Normal   |
| II  | Mild atypia        | Squamous atypia    | Atypical | ASCUS    |
| III | Suspicious         | Mild dysplasia     | I        | LSIL     |
| IV  | Probably malignant | Moderate dysplasia | II       | HSIL     |
| V   | malignant          | Severe dysplasia   | III      | HSIL     |
|     |                    | Carcinoma in situ  | III      | HSIL     |
|     |                    | Cancer             | Cancer   | Cancer   |

其中，LSIL 即為 HPV(+)的表現；HSIL 即為細胞顯著發生改變的表現；HPV 在 HSIL 的預測上比抹片的效果高。

### (四) 薄層 ThinPreps：一項以薄層作為檢驗工具的檢驗追蹤結果：

| Cytological Category | HPV | ≥CIN2 | CIN3 |
|----------------------|-----|-------|------|
| ASCUS                | 63% | 12%   | 5%   |
| ASC-H                | 86% | 40%   | 24%  |
| HSIL                 | 99% | 59%   | 38%  |

(五) IARC 目前正在進行抹片，和 HPV 陽性後抹片的成本效益分析，結果尚未出來。

### (六) 各國的篩檢經驗：

1. 歐洲：30歲以上分兩階段，HPV(+) (hybrid capture II) 者進行抹片。
2. 美國：進行123909名個案 HPV 及 PAP cotesting，結果發現 PAP(-) 但 HPV(+)有3.7%。另一項研究是2001-2003年有335AGC 婦女，經 colpo(-)追蹤11.9個月後，原先95個 HPV (+)婦女之後變成 CIN2/3+有24人(25%)。



## 五、子宮頸癌診斷

- (一) 「陰道鏡(colposcopy, 以下簡稱 colpo)」非診斷工具，而是疾病的預測工具。診斷為 CIN2的個案中，有30%以上的曾做過 colpo 且遺漏掉，假陽性率為30%，且 colpo 檢驗人員的一致性係數為0.13-0.63。colpo 的敏感性為70-100%，假陽性率高於50%。Colpo 與病理診斷的一致性為57.0%-58.1%。
- (二) 在腺瘤的個案中，檢驗出有 HPV 者：HPV16型佔50%，HPV18型佔40.2%，綜合者有9.7%。

## 六、子宮頸癌的治療

- (一) 治療方法優缺點：
  1. electrocaterly：有效但很痛，且非常容易變成子宮頸狹窄。
  2. 冷凍療法 (cryotherapy)：病變區域小的時候有效，10%會出現流血的現象，容易有水狀分泌物。
  3. 雷射 (laser)：昂貴，必須有專業的技術。
  4. LEEP：效果好，選擇性治療。
  5. 錐形切除 (cone biopsy)：必須有專業的技術，很難控制區域，相對來說副作用較高，較少應用於腺體的病變。
  6. 新的方法：
    - (1) trichloroacetic acid(TCA)：大量應用於外在生殖器濕疣。便宜、安全、局部性副作用，很少文獻發現轉變為 CIN。
    - (2) 5-FU：局部使用，但是容易引起陰道狹窄，或是其他細胞的癌症，效果還待研究。
    - (3) 飲食的方法：服用抗氧化食品、Folic acid (B12、B6及 methionine 與 HPV 相關病變有關，但是與 CIN 的變化情

形仍待研究。)

(4) 免疫療法：增加宿主的免疫系統，非常昂貴、顯著的副作用。

(5) 化學療法及 photodynamic 療法(laser light)的效果仍進行實驗中。

**【Q：治療 cancer 先還是治療 HPV 先？】**

(二) 各種方法的治療效果及副作用都沒有差異 (Nuovo et al., 2000)，一般 CIN2以上就治療，CIN3以上才進行切除。

(三) 治療的副作用：子宮頸狹窄、早產等。原因與病變是鱗狀上皮還是腺瘤、操作者技術與經驗、病變大小及位置有關。

(四) 治療後的追蹤期程：至少4-6個月。

(五) 容易出現誤診及過度治療。

(六) ASCUS/LSIL 的追蹤：

1. 在美國子宮頸抹片的檢查結果：ASC 佔200-300萬，LSIL 佔125萬，HSIL 佔30萬，AGC 佔18-30萬，cancer 為10500片。針對 ASC-H 及 LSIL、HSIL、AGC 以上才處理，並進行 colpo。

2. ASCUS 的處理：從 cytology 來的會建議立即做 colpo，每4-6個月做一次抹片，以及進行 HPV 篩檢；如果是由 liquid-based 做的，則建議做 HPV 篩檢。

3. 估計 ASCUS 中8.8%為 CIN3，且1/1000有 cancer。

4. 處理流程圖 (圖2)：

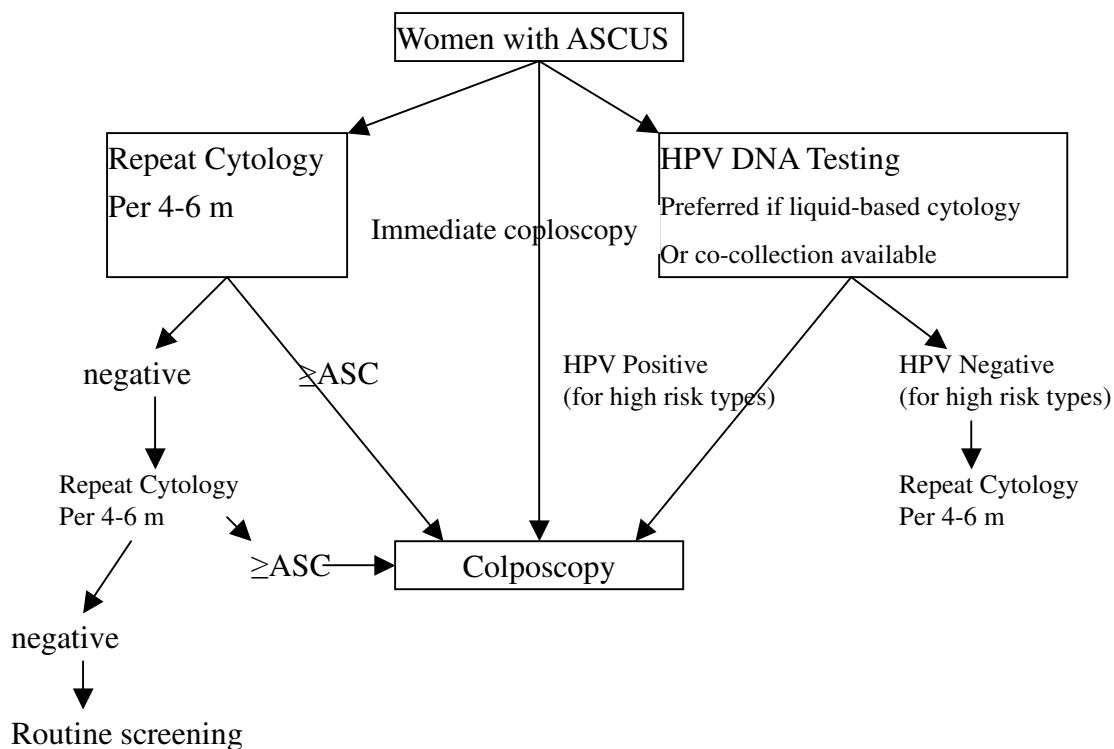


圖2 ASCUS 處理流程

(七) ASCUS 變成 CIN2/3的危險性：

|            | HPV<br>Positive | HPV<br>Negative | Total Risk<br>ASCUS |
|------------|-----------------|-----------------|---------------------|
| Cox 1995   | 17%(14/81)      | 0.74%(1/136)    | 6.9%(15/217)        |
| Manos 1999 | 15%(45/300)     | 1.2%(6/498)     | 6.4%(51/801)        |
| ALTS 2001  | 20.1%(136/651)  | 1.1%(6/541)     | 11.9%(142/1192)     |
| Total      | 17.9%(195/1087) | 17%(14/81)      | 17%(14/81)          |

(八) LSIL 的處理：

1. LSIL 者中83%高危險型 HPV 是陽性。
2. 建議持續追蹤抹片及 coplo。HPV 陽性者做陰道鏡，HPV 陰性者每12個月進行子宮頸抹片採檢。
3. ASCUS HPV(+) 及 LSIL 追蹤兩年後，變成 CIN2的危險性是 26.7%及27.6%，所以 ASCUS HPV(+) 及 LSIL 應該以同樣的方式處理。

(九) 765名 HSIL 婦女進行 conization 追蹤3年後，有10.3%會再復

發為 HSIL，且90%與持續感染 HPV 有關。

(十) 在英國罹患侵襲癌的婦女，50-60%從未或間隔三年以上未採檢，將近20%無法追蹤。

(十一) 五年存活率：

| 子宮頸癌      | 5年存活率  |
|-----------|--------|
| STAGE I   | 85%    |
| STAGE II  | 55-60% |
| STAGE III | 25-30% |
| STAGE IV  | 5-10%  |

(十二) 懷孕婦女的治療：

1. 早期：無特別病變者，PAP(+)者進行陰道鏡，嚴重者再進行 cone biopsy。
2. 後期：建議剖腹生產暫不建議治療，等出生後再治療。

七、 HPV 與其他部位病變：

(一) 皮膚病變：通常合併紫外線的暴露

1. HPV 1、3、10、28、29、77、94：皮膚惡性癌
2. 63：濕疣
3. 41：腎移植治療後的皮膚腫瘤
4. 2、27、57手的濕疣，口腔及生殖器濕疣，易導致皮膚癌
5. 7：與免疫缺乏如 HIV(+)者有關

(二) 上消化道感染病變：

1. HPV 6、11與良性 recurrent respiratory papillomatosis (RRP)，6與生殖道有關，11為出生時經產道感染而來；RRP 好發於2-5歲的幼童及20-30歲成人，嚴重的時候會阻塞呼吸道。治療方法：開刀切除呼吸道疣瘤；預防方法：疫苗、剖腹產可以保護達80%以上。

2. HPV 16與咽喉癌有關 (90%)，HPV(-)的咽喉癌比 HPV(+)的咽喉癌較少有 P53的突變，尤其是見於男性、非吸菸者及輕微的飲酒者；預後 HPV(+)比 HPV(-)好。目前流行病學及病因均不明。【Q：唾液會不會感染？】

### (三) 肛門癌

1. 好發族群：HIV(+)的 MSM 族群，盛行率為90%，而 HIV(-)的 MSM 族群，盛行率為60%；但 HIV(-)男性未肛交也是高危險群。
2. 251名 HIV(+)婦女中，感染 HPV 的比率為76%；68名 HIV(-)的婦女中，感染 HPV 的比率為42%。
3. HIV(+)的男性，當 CD4小於500時，追蹤4年後發現肛門病變機會增加；雞尾酒療法 HARRT 對 HPV 並沒有效果。
4. 肛門病變 HIV(+)是 HIV(-)的兩倍，男同志是異性戀的37倍，HIV(+)的婦女肛門病變發生率是一般婦女的6.8倍。

### (四) 女性會陰癌：HPV type 16、31、33

## 八、品質控制：利用網路進行數位陰道鏡訓練

加拿大 Laval 大學教授 M. Roy 利用網際網路進行數位陰道鏡訓練及電子遠距諮詢 (Quebec program)。研究者認為這是一項收集資料非常適用的方法，可以用來進行教學及品質管控，也可以與其他單位進行分享及交流。

## 九、HPV 疫苗

### (一) 目前進度：

1. MERCK：發展 HPV16型，現在發展到16、18、6、11，目前進行 CIN2追蹤3-4年的臨床試驗中。

## 2. GSK：發展16、18型，

→上述的保護效果都非常好，達100%。可以降低癌症發生率及 HPV 感染率。上市還要兩年。

### (二) 考慮的問題：

1. HPV 必須持續長期感染才會致病，且大部分會自動痊癒。
2. 無法治療 HPV。
3. 安全性？
4. 免疫可以多久？保護可以多久？需不需要起始劑量？
5. 對於感染、已發展為 CIN 病變、已發展為癌症者的效果？
6. 男生打還是女生打？理論上是男性，但是從幾歲？證據？（目前實驗對象以女性為主）
7. 是性傳染病的疫苗還是癌症的疫苗？
8. 還是有感染其他型別的危險性？

### (三) 預防子宮頸癌死亡的效果：

1. 只用疫苗：約65%
2. 子宮頸抹片：約80%
3. 疫苗加上子宮頸抹片：90%以上。

## 十、防治注意事項

- (一) 強調感染 HPV 只是易得子宮頸癌的高危險群，把宣導的角度朝向這是腫瘤的疾病，而不只是性傳染病，以減輕 stigma。
- (二) 「暴露並不是問題」，感染 HPV 是很普遍的事情，只有長期持續感染才有致病的危險性。

## 十一、HPV 研討會重要內容節錄

- 2000年，全世界有17.6%(190萬)的癌症是因為被傳染而導致的癌

症，致癌病毒或細菌有：HBV、HCV、HPV、E-B virus、HTLV-1 (lukemias)、HIV、the bacterium Helicobacter pylori、schistosomes、liver flukes。其中以 H. pylori(佔全世界所有癌症5.6%)、HPV(5.1%)、hepatitis virus(4.9%)為最主要致癌病因。

- 追蹤10000名婦女，其中302為 HPV 16(+)，5年後其他基因型與 ICC 的關係沒有 HPV 16強。
- 對11個國家15613名15-74歲婦女進行 HPV PCR 檢測，結果：各國感染的情形及 HPV 子型都不一樣，以西班牙最低(1.3%)奈及利亞最高(24.7%)；歐洲則以 HPV 16為主要型別，發展疫苗時，地區性必須列入考慮。
- HPV 合併子抹的方式對於篩檢 CIN3以上比傳統子抹方式效果好。
- 追蹤90個進行 loop excision 的婦女，發現31人(34%)再度感染 HPV，其中23人為高危險性，13(57%)人為 HPV 18；40人(45%) HPV(-)者，另外19(21%)持續 HPV 存在。
- 522 HIV(+) and 279 HIV(-)婦女，平均追蹤4.4年，目前有沒有抽菸並不影響他們感染 HPV 後的痊癒情形，對 HIV(-)的婦女，抽菸比較會影響高危險型 HPV 的自癒。
- 調整性活躍度之後，50-66歲比18-22歲婦女感染 HPV 的危險性 OR 為0.43，致癌性型別隨年齡增長而降低。
- 營養的因素對 HPV 自我痊癒是非常重要的因子。
- 另一項研究認為保險套並不能預防 HPV 的傳染，僅能降低感染生殖器濕疣，及降低發展為 CIN 及侵襲癌的危險，但還是建議使用。
- 生殖器的濕疣與 HPV6、11有關。

- 研討會報告內容的研究領域：HPV 各型別致病率、HPV 各型別導致的臨床病變、HPV 病毒學特性、HPV 在各地區的發生率、傳染途徑、疾病危險因子、疾病自然史、篩檢工具成效比較、HPV 搭配子抹篩檢效益評估、疫苗臨床試驗結果、子宮頸癌治療、HPV 對男性的影響、HPV 及子宮頸抹片的成本效益評估等。

## 參、出國心得

就我個人來說，這是一次難得的經驗，可以參加專業性討論 HPV 的工作坊及研討會。工作坊的課程包括 HPV 的流行病學、子宮頸癌的流行病學、病毒學、子宮頸癌篩檢政策、檢驗方式、治療方式、副作用及診斷，內容十分完整，讓我對 HPV 與子宮頸癌有更深入的了解。研討會的內容部分則對各項主題均有詳細的研究，許多國家都在進行篩檢、抹片品質管控、HPV 檢驗、致病因子的臨床研究，研究結果大多趨向一致，但可見的是各國都在努力進行子宮頸癌的防治。

但遺憾的是，會議及工作坊當中談到許多臨床的程序，例如抹片判讀、儀器使用，以及病毒基因學、病毒學、致病生理機轉等等，對自己來說有些陌生，因此，應該在出國前先熟悉之課程內容，事先對相關名詞及內容有所了解，方能更吸收相關的資訊。另外有一個如何宣傳促進民眾進行子宮頸抹片及 HPV 篩檢的工作坊，最後因為參加人數不足而取消，甚感可惜。

我國的子宮頸抹片資料庫已經累積10年，有相當豐富的資料可以提供進一步分析作為未來推動相關業務的參考，甚至可以在國外發表，以建立與國外資訊交換的平台



## 肆、建議事項：

- 一、 可以仿照加拿大經驗利用網路進行數位陰道鏡訓練的經驗，研議利用網路進行細胞醫檢師及醫師的子宮頸抹片判讀訓練，以及進行品質管控及交流討論。
- 二、 從研討會中各國報告的資料來看，國內子宮頸抹片的資料庫已經有10年之久，累積相當寶貴的資料，應該可以進行後需相當多資料的分析，例如：全國各縣市婦女 HPV 感染情形的比較，在子宮頸抹片的部分，包括感染後的疾病自然史、全國婦女的子頸癌發生率、盛行率、死亡率，治療情形、危險比...等等資料，可以進一步作為日後擬定政策之參考依據。

## 伍、成果照片



大會會場



大會壁報展



大會入口處