

人類乳突病毒疫苗預防肛門癌之文獻回顧

Literature review of human papillomavirus vaccine against anal cancer

學生姓名：陳思帆、李佳芸 | 指導老師：范怡琴老師、江濬如老師

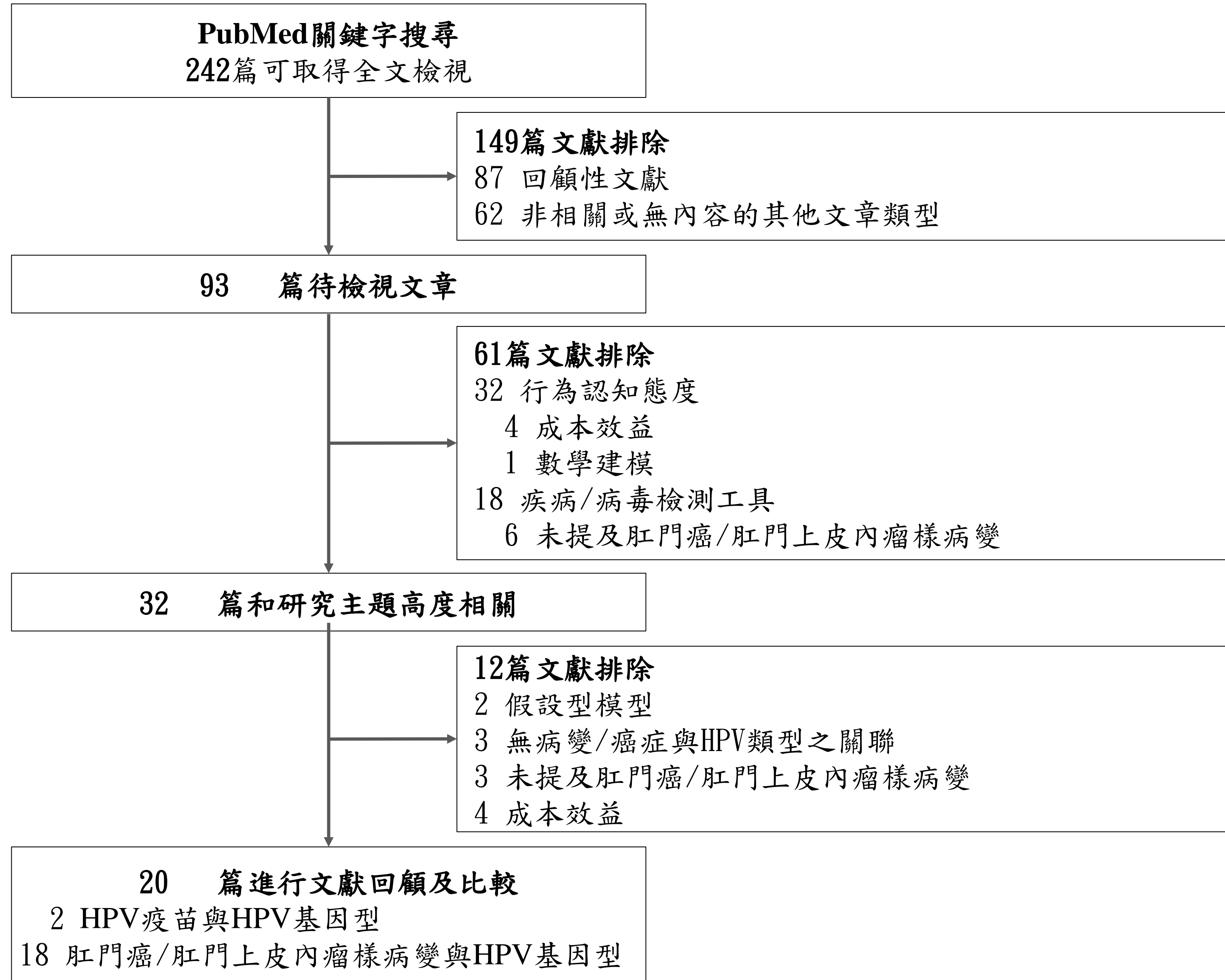
背景

衛福部108年國人死因統計結果顯示，「結腸、直腸和肛門癌」位居十大癌症第四位，縱觀全球，儘管肛門癌很少見，全球發生率約為2/100,000，但在普通人群中，男性和女性的發生率每年都以大約2%的速度增長，預防HPV感染和早期治療是防治肛門癌的最佳途徑。

人類乳突病毒(human papilloma virus, 簡稱HPV)的感染已經被證實是肛門上皮內瘤樣病變(anal intraepithelial neoplasia, 簡稱AIN)的主要原因，之所以會著眼在AIN是因為嚴重的AIN容易發展成為肛門癌(anal cancer)，而常見HPV引起的子宮上皮內瘤樣病變(cervical intraepithelial neoplasia, 簡稱CIN)僅會發生在女性身上，研究族群顯得比較侷限，再加上HPV跟CIN的關係已存在非常大量的研究，因此我們將焦點放在不論何種性別都有可能發生、且研究的累積比較少的AIN之上。各國的HPV疫苗施打逐漸普及，涵蓋的HPV基因型各自不同，主要引起AIN的HPV基因型是哪些？疫苗究竟對肛門癌預防有沒有效果？男性又是否應該在女性之後納入為施打的主要目標族群？這些問題的探討都會影響國家的疫苗政策評估。

研究方法

圖一、研究流程表



為了進一步了解HPV、疫苗和肛門癌之間的關係，我們運用文獻檢索資料庫PubMed蒐集相關文獻，並輸入關鍵字語法「(((HPV [Title/Abstract]) OR (human papilloma[Title/Abstract])) AND (vaccine[Title/Abstract])) AND (anal cancer[Title/Abstract]) OR (anal neoplasia[Title/Abstract])」，其表示“HPV”或“人類乳突”的“疫苗”，和“肛門癌”或“肛門瘤樣病變”，必須出現在標題或摘要中。依此法檢索出可取得全文之文獻有242篇。經瀏覽和排除後，最終保留20篇，再依其內容分為兩組：「HPV疫苗與HPV基因型」2篇以及「肛門癌/肛門上皮內瘤樣病變與HPV基因型」18篇，並進行文獻回顧及比較。(圖一)

結果

(一) 肛門癌/肛門上皮內瘤樣病變與HPV基因型

表一、肛門高惡性度鱗狀細胞上皮內病變(HSIL)的HPV基因型分布

| 第一位作者名·族群 發表年份 | 樣本數 | 研究類型 | HSIL ¹ 盛行率 n (%) | HSIL中· HPV盛行率 n (%) | | |
|---------------------------------|-----|--------------|-----------------------------------|---------------------|----------------|----------------|
| | | | | 不分型別 | HPV 16 | HPV 16 單一感染 |
| Sahasrabudde, 加州 V. V., 2013 | 342 | 橫斷面研究 | 104 (30) | 103/104 (99) | 57/104 (55) | 12/104 (12) |
| Limia CM, 2017 | 56 | 橫斷面研究 | ASCUS+, 53/56 (95) | 47/53 (89) | 27/53 (51) | 無法取得 |
| Alemanly L, 2015 | 43 | 回顧性 橫斷面研究 | 43 (100) | 41/43 (95) | 31/41 (75) | 27/41 (66) |

¹ HSIL：高惡性度鱗狀細胞上皮內病變(high-grade squamous intraepithelial lesion, 簡稱HSIL)。肛門上皮內瘤樣病變(anal intraepithelial neoplasia, 簡稱AIN)區分為AIN1、AIN2、AIN3，分別是輕度、中度、嚴重不典型細胞增生，而醫學界又常常將AIN1視作低惡性度鱗狀細胞上皮內病變(low-grade squamous intraepithelial lesion, 簡稱LSIL)；AIN2和AIN3則視作HSIL。

首先，我們希望了解哪些HPV基因型和病變有關。高惡性度鱗狀細胞上皮內病變(HSIL)較容易發展成肛門癌，若在HSIL中找到相關的HPV基因型，那麼我們也期待肛門癌會跟該基因型有強烈相關，進一步證明HSIL與肛門癌之間的關係。HSIL病例中有高HPV盛行率，約89%~99%。HPV 16是最常見的基因型，盛行率約51%~75% (表一)，而其他常見的高風險基因型包含HPV 18、31、33及51等，分別的盛行率都大約在22%以下。

表二、肛門癌的HPV基因型分布

| 第一位作者名· 國家/ 發表年份 | 族群 | 樣本數 | 研究類型 | 肛門癌中· HPV盛行率 n (%) | | |
|-----------------------------|-----|--------------------|--------------|--------------------|-----------------|-----------------|
| | | | | 不分型別 | HPV 16 | HPV 16 單一感染 |
| Abramowitz, L., 2011 | 法國 | 366 (男137·女225) | 回顧性橫 斷面研究 | 354 (97) | 274/366 (75) | 216/366 (59) |
| Steinau, M., 2013 | 美國 | 146 (男53·女93) | 橫斷面研 究 | 133 (91) | 113/146 (77) | 無法取得 |
| Rantshabeng, P. S., 2017 | 波札那 | 21 (男9·女12) | 回顧性橫 斷面研究 | 13 (62) | 8/21 (62) | 8/21 (62) |
| Baricevic I, 2015 | 英國 | 151 (男67·女84) | 橫斷面研 究 | 144 (95) | 134/151 (89) | 無法取得 |
| Ouhoumane N, 2013 | 加拿大 | 96 (無性別資訊) | 回顧性觀 察研究 | 88 (92) | 79/96 (82) | 73/96 (76) |
| Alemanly L, 2015 | 七國 | 496 (無性別資訊) | 回顧性橫 斷面研究 | 438 (88) | 354/438 (81) | 332/438 (76) |
| Hillman, R. J., 2014 | 澳洲 | 112 (男92·女20) | 橫斷面研 究 | 108 (96) | 81/108 (75) | 66/108 (61) |

接著，我們檢視肛門癌與基因型的關係。所納入的文獻皆屬於橫斷面研究(cross-sectional study)，利用肛門癌病例組織標本進行基因型分析。儘管研究招募族群不同，大部分研究中，肛門癌的HPV盛行率也都在62%~90% (表二)。

觀察各研究之基因型分佈結果，HPV 16的盛行率為62%~97%，而感染HPV 16的病例當中，約有62%~89%是HPV 16單一基因型感染。這些研究結果都顯示出，HPV 16是肛門癌中最主要之基因型，且沒有族群(性別、種族)與地理分布的差異，雖然無法證明HPV和肛門癌發展間的因果關係，但此結果仍顯示肛門癌與HPV的感染具有很高的關聯性。

比較HSIL和肛門癌的HPV 16盛行率，在肛門癌檢體中，HPV 16的盛行率反而比較低，推測因為癌症的成因更為複雜，HPV 16的影響力才會相對下降。

(二) HPV疫苗與HPV基因型

表三、四價、二價HPV疫苗對HPV不同基因型組合的保護效力

| 第一位 作者名· 發表年 份 | 疫苗種類 | 族群 | 樣本數 | 研究類型 | 疫苗效力 ³ (% ; 95%CI) | | | | |
|-----------------------------|------|-------------------|-----|------------------------------|---|---|---------------------|-------------------------|-------------------------|
| | | | | | HPV16, 18, 6 或 11 | HPV16/1 8 | HPV16 9.0~83.0 | HSIL (18.0- 75.3) | |
| Palefsky JM, 2011 | 四價 | 七國 MSM HIV- | 626 | 雙盲、安 慰劑對照· 1:1隨機分 配 | ITT ¹ 50.3 (25.7- 67.2) | PPE ² 77.5 (39.6- 93.3) | 55.2 (8.5-79.3) | 54.9 (- 9.0~83.0) | 54.2 (18.0- 75.3) |
| Woesten berg PJ, 2020 | 二價 | 荷蘭 女性 | 548 | 橫斷面研 究 | 無法取 得 | 89.9(63. 0-97.2) | 88.2(41. 3-97.6) | 無法取 得 | |

¹ ITT：Intention to treat analysis，治療意向分析法，其樣本納入的標準較寬鬆。

² PPE：Per-protocol efficacy，依計畫書分析法，此方法嚴格的排除了不符合要求的樣本。

³ 疫苗效力：對肛門感染HPV基因型或對肛門高惡性度鱗狀細胞上皮內病變之疫苗效力。

由於HSIL和肛門癌都跟HPV 16的感染最為相關，我們認為施打涵蓋HPV 16基因型的疫苗將會有助於預防疾病發生。

四價疫苗在ITT人群中針對HPV 16/18的效力為55.2 (95%CI 8.5-79.3)，在PPE人群中效力則是78.6 (95%CI -0.4~97.7)，後者統計並不顯著，ITT的結果比起PPE會更貼近疫苗在真實人群身上的表現；而二價HPV疫苗針對HPV 16/18的效力為89.9 (95%CI 63.0-97.2) (表三)。因為兩個研究納入的族群不同、終點定義也不同，前者是出現AIN，且該AIN要和HPV 6、11、16或18相關，後者則是不一定要出現病變，只要檢測出HPV 16/18存在即被認定為研究終點，故疫苗效力無法比較。

討論與結論

- 在高惡性度鱗狀細胞上皮內病變和肛門癌中，HPV盛行率很高，而最主要之基因型為HPV 16。
- 目前市面上可打的疫苗有二價、四價和九價疫苗，皆涵蓋HPV 16。有文獻假設疫苗效力皆100%，則三種疫苗可以預防61%~77%的肛門癌病例。
- 臺灣在2018年底開始提供七年級女生接種公費HPV疫苗，而澳洲則於2007年就開始為女性施打四價疫苗。目前已有31先進國家實施不分性別的HPV疫苗接種。
- 臺灣應擴大施打對象，如：與男性發生性行為的男性、HIV陽性族群等高危群體，因為其HPV盛行率更高，為女性施打疫苗帶來的畜群保護力並不會使男同志群體受益。至於如何在政策實行面上準確定位這些族群，又要維持去標籤、去汙名化的準則，是另外需要詳加考慮之處。

參考引用

