

## 子宮頸癌簡介

汐止國泰醫院婦產科/黃奕堯醫師

### ◇ 簡介

子宮頸癌是台灣婦科癌症的頭號殺手，過去 80%發現時已是侵犯性子宮頸癌。但由於國健署近年來大力推廣子宮頸癌抹片篩檢，子宮頸癌的死亡率已有逐年下降趨勢。婦癌中心統計資料顯示子宮頸原位癌數目已是侵犯性子宮頸癌的 2-5 倍，且有逐年增加的趨勢。

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%仍低有一段距離。子宮頸癌抹片篩檢已大幅降低因子宮頸癌造成的死亡率。然而子宮頸癌抹片篩檢單次檢查仍存在高達 30%的偽陰性且也不易檢測出常發生於子宮頸深部組織的腺癌。液基薄層抹片於 90 年代問世以後，乎已能提高子宮頸抹片敏感度，但民眾仍應勤做抹片避免偽陰性。

HPV 檢測已成為子宮頸癌篩檢防治的輔助方法之一，HPV 檢測已由美國食品藥物管理署(FDA)核准用於子宮頸癌第一線

篩檢，可篩檢出是否感染主要致癌型別 16 型和 18 型。如感染 16 型和 18 型，就算抹片正常，仍有 20%的人經由切片證實罹患子宮頸細胞病變。若能配合抹片結果找出高危險群的病人加以密集追蹤，藉由仔細的採樣檢查，就有機會使子宮頸癌的前身—子宮頸癌前病變(CIN)現出原形，如此便能在子宮頸癌尚未發生之前，及早作出診斷以及採取相應的治療措施，使得到子宮頸癌的機會幾近於零。

#### ◇ 流行病學

子宮頸癌的危險因子包括初次性交年齡過早、多位性伴侶、性傳染病史、人類乳突病毒 (human papillomavirus, HPV) 感染、抽煙的婦女或免疫系統缺陷(如愛滋病患者或帶原者)。開始性行為三年後的女性應開始接受子宮頸抹片篩檢，其後每年接受一次子宮頸抹片，如連續三次篩檢結果皆為正常，可以延長為每 3 年一次。流行病學證據顯示，人類乳突病毒的持續感染是導致子宮頸癌的必要條件，一般婦女的 HPV 感染率約為 10-15%，但是幾乎 99.7%子宮頸癌組織都可以偵測到人類乳突病毒。30-65 歲婦女如人類乳突病毒檢測是陰性反應可 5 年再測。

## ◇ 子宮頸的 HPV 感染

HPV 分為「低危險型」與「高危險型」兩類，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。

不論是感染高危險型 HPV 或是低危險型 HPV，目前的醫療技術均無有效的藥物可以治療，但感染高危險型 HPV 並不等於 CIN 或子宮頸癌，仍需靠抹片篩檢確診。感染 HPV 通常也不是永久性感染，多數不需要治療，大約有 80% 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的，此過程一般需要五至十年以上的時間。全世界子宮頸癌最常見的 HPV 致癌型別是 16 型和 18 型。在台灣及亞洲地區，52 型和 58 型亦常見於子宮頸高度病變和子宮頸癌。

## ◇ 人類乳突病毒(子宮頸癌疫苗)

人類乳突病毒疫苗是預防性的疫苗，目前有默沙東已有 9 價疫苗上市，含 16 18、52、58、31、33 和 45 型子宮頸癌主

要致癌型別，6 型及 11 型致菜花(尖頭濕疣) 型別。葛蘭素史克藥廠 2 價疫苗，含 16，18，45 型子宮頸癌主要致癌型別。此類疫苗是以生物科技製造成與 HPV 病毒極為相似的空殼顆粒，稱為類病毒顆粒(VLP: virus like particle)；這些類病毒顆粒是不含病毒基因(DNA)的空外殼，能夠模擬病毒誘發抗體反應，卻不會引發 HPV 病毒感染或 HPV 相關疾病。所以並不會因為施打此疫苗而感染人類乳突病毒(HPV)。台灣目前核准施打的年齡是 9-45 歲。HPV 疫苗的預期效應應可預期降低 65%~80%罹患子宮頸癌的風險，及預防罹患外陰癌與陰道癌。預期降低 35%~50%子宮頸癌前期病變、陰道癌前期病變、外陰癌前期病變、降低 90% 生殖器疣(菜花)、期降低 97%人類乳突病毒 16/18 感染。

#### ◇ 人類乳突病毒的致癌分子機轉

人類乳突病毒的致癌分子機轉是病毒 DNA 嵌入宿主細胞的染色體中，嵌入後，病毒 E2 蛋白的功能消失而 E6 與 E7 蛋白大量表現。病毒的 E6 與 E7 蛋白質可分別和人類抑瘤基因產物—TP53 及 Rb 蛋白質結合，使這些抑瘤蛋白質喪失功能，因而細胞生長失控，逐漸演變成侵犯性癌症。

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。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）。雖然感染 HPV 的女性中，只有 1%-5% 會演變成惡性腫瘤，但是感染了致癌型的 HPV，便屬於高危險群了，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，感染了致癌型的 HPV，發展成高度的 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，在 CIN3 和子宮頸癌中，最常見的 HPV 致癌型別是 16 型和 18 型。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」中的任一點切入。這可能與感染的 HPV 型別及宿主因素有關。

#### ✧ 子宮頸癌臨床症狀

常見症狀如不正常陰道出血、兩次月經中間的不正常出血、性行為後陰道出血，也有人分泌物變多且具有腐敗性臭味。

## ◇ 診斷及追蹤治療

子宮頸抹片仍然是篩檢子宮頸癌的最佳方法，臺灣是子宮頸癌的好發國家，無論有無危險因子 30 歲以上有性行為的婦女均可每年接受政府提供免費抹片檢查；如有危險因子可加作人類乳突病毒檢測。當抹片異常或 16 及 18 型人類乳突病毒陽性者均需施行陰道鏡檢查，如發現異常即需進一步切片檢查。若發現輕度子宮頸癌前病變，請配合婦產科醫師每三個月至六個月追蹤檢查；若為中重度子宮頸癌前病變，則考慮行圓錐狀切除合併內頸搔刮。

## ◇ 子宮頸癌之分類

依組織病理分類，子宮頸癌可分為：

- 鱗狀上皮癌(squamous cell carcinoma)
- 腺癌(adenocarcinoma)
- 腺鱗狀上皮癌(adenosquamous carcinoma)
- 亮細胞癌(clear cell carcinoma)
- 類子宮內膜腺癌(endometrioid adenocarcinoma)
- 未分化細胞癌(undifferentiated carcinoma)
- 神經內分泌腫瘤(neuroendocrine tumor)
- 小細胞癌(small cell carcinoma)...等。

## ◇ 常見轉移部位

子宮頸癌轉移的途徑是經由血液及淋巴轉移，會擴散到骨盆腔、腎臟、膀胱、直腸，遠端轉移則包括肺臟、肝臟、骨骼、或腦等。

## ◇ 分期

**第零期** 指癌細胞（原位癌，CIS）仍侷限在子宮頸上皮區內

**第一期** 癌細胞只侷限在子宮頸部位。而從第一期開始，癌症已經開始有了侵犯的現象，

**IA:** 微侵襲癌，依其侵犯程度的深淺又分 **IA1** 與 **IA2** 兩期。

**IB:** 肉眼可見腫瘤侷限在子宮頸或顯微病灶範圍超出 **IA2**，依其侵犯腫瘤的大小又分 **IB1** 與 **IB2** 兩期。

**第二期** 癌細胞已經侵犯到陰道的上三分之二或是子宮旁的結組織

**IIA:** 無子宮頸旁組織侵襲，依其侵犯腫瘤的大小又分 **IIA1** 與 **IIA2** 兩期。

**IIB:** 已有子宮頸旁組織侵襲。

**第三期** 癌細胞已經侵犯到陰道的下三分之一，或是已經侵犯到了骨盆壁，或造成腎水腫或無功能腎臟。

**IIIA:** 癌細胞已經侵犯到陰道的下三分之一，未達骨盆壁。

IIIB：癌細胞已經侵犯到骨盆壁，或造成腎水腫或無功能腎臟。

第四期 癌細胞已經突破生殖器官部份，或是已經超過了骨盆腔的範圍，而直接侵犯了直腸或膀胱，甚至發生了遠端的轉移。依其侵犯程度的深淺又分 IVA 與 IVB 兩期。

#### ◇ 治療

初期子宮頸癌的適當處理模式：應以手術或放射線治療為主。手術應行根除性子宮切除術合併骨盆淋巴摘除。或是直接接受放射線治療。兩者療效差不多。手術後病理若具危險因子，可同步施行放射線治療合併化學治療減低再復發機率。較晚期子宮頸癌的處理模式（FIGO Stage IIb 及 IIb 以上）：目前標準治療是同步施行放射線治療合併化學治療，以取代過去單獨放射線治療；同步治療效果最佳，同時能延長病人存活率。

#### ◇ 預後

國建署最新回饋本院資料顯示 99-106 年新診斷個案，本院不分期別 5 年觀察存活率為 66.6%優於全國平均 64.7%，汐止國泰綜合醫院婦癌團隊所治療的婦癌病人於各期別子宮頸癌存活率皆有優異表現。治療成績亮眼主要歸功於婦科病理診



斷準確、婦癌團隊會議運作順暢成熟、嚴格遵守婦癌臨床治療指引、臨床期別診斷準確。分期手術嚴謹、婦癌醫師子宮頸癌根除手術技術精湛。

## ◇ 總結

子宮頸抹片檢查是目前篩檢子宮頸癌前病變最好的方法，但根本的預防之道，應該是在尚未被人類乳突病毒感染前，就注射可預防子宮頸癌的人類乳突病毒疫苗。婦女在施打疫苗後，目前追蹤 10 年的疫苗保護效力仍可有效保護免於感染人類乳突病毒。台灣婦女接受子宮頸抹片檢查的比率仍然偏低，最近統計的數據顯示，台灣每 3 年至少做一次子宮頸抹片篩檢率約為百分之五十到五十五之間，距離歐美國家的百分之七十至八十，還是有一段差距。因此，目前子宮頸癌防治的首要目標為加強衛生教育、提升抹片受檢率。有性行為及停經婦女每 3 年至少做一次子宮頸抹片檢查。