

單純人類乳突病毒檢測(HPV DNA test)適合當作子宮頸癌第一線篩檢工具嗎?

【增修版】 增加最新資料:2015 年 4 月 15 日-Cancer Cytopathology 2015 Apr 10.

doi: 10.1002/cncy.21544) (如附件)

台杏病理暨細胞抹片診斷中心-鐘坤井醫師 提供

2015.04.02 第一版

2015.04.28 增修版

子宮頸癌是常見的婦女癌症之一，根據 2008 國健局統計顯示，每十萬人口其粗發生率(不含原位癌)為 15.12% (1725 位) 佔第五位·粗死亡率為第六位佔 7.15% (813 位)·但於 2010 年則降至國人十大常見癌症之第十位·(2009 年：1796 人，2010 年：1680 人·零期癌除外)。至目前為止，其發生率及死亡率皆因政府實施全民健保及各醫療院所，衛生署，各縣市衛生局所之不惜辛苦，任勞任怨，極力推行此預防保健工作，其子宮頸癌死亡率已經大大減少很多(自 1998 年每十萬人中有 12%降至 2010 年的 7%)·我們在此與大家分享其輝煌成果！

對於子宮頸癌與其他癌症相比，是一種可以早期預防，早期診斷及治療的·其存活率非常的高，再加上最近幾年來，由於人類乳突病毒 DNA 之檢測及疫苗之發明與極積推廣施打，必想在不久的將來可以大大降低子宮頸癌之發生率及死亡率，於未來十幾年後，子宮頸癌之發生，可說是少之又少，有可能自此消失無蹤。

近年來，由於臨床醫學診斷之突飛猛進，許多新的輔助診斷方法不斷出現，其中美國 FDA 於去年 4 月 24 日宣佈核准羅氏藥廠 Cobas HPV DNA 試劑可以在不做子宮頸抹片細胞學檢查的狀況下，單獨使用作為第一線的子宮頸癌篩檢，如果是陰性時，可以以後每五年做一次此種 HPV DNA test 即可。這種消息之公佈是否意味不久將來傳統抹片檢查會被 HPV DNA 測試取代而消失? 這種檢測方法可以說完全與傳統子宮頸抹片檢查大相逕庭。一般子宮頸抹片檢查下，可以發現超過 20 多種以上病變(包括 HSV、Candida、Trichomonas、Shift in flora(Bacterial vaginosis)、Actinomyces、Radiation effect、Inflammation、Atrophy with lymphocytic follicular cervicitis、HPV infection 以及多種不同程度之子宮頸鱗狀癌、腺癌及內膜腺癌或由其他不同部位轉移而來的癌症等等之變化)，而做不同之處置，例如：Other Primary Tumors(包括 chorio-carcinoma. yolk sac tumor, teratomas, Leukemia/lymphoma malignant melanoma)以及 Secondary or Metastatic Tumors (包括 Metastatic gastric carcinoma, Breast, Stomach, Ovary and tube, Colon, Kidney, Bladder 以及 Malignant Melanoma、Malignant Lymphoma 諸如此類等等)。據以上之可能發生，如果只單獨使用 HPV DNA test，只是偵測是否感染病毒(包括高危險之

16、18 型及其他 12 型) 而已，無法於第一時間告訴受檢者婦女如何做更進一步處置，在心理上與精神上受盡煎熬。在此狀況下，於檢查日期之間隔是否會被延長，因而延誤治療之最適當時間，必想會在我們婦產科界會引起另波漣漪與爭議。

目前於美國仍然每年約有 12000 個子宮頸癌病人發生，其中約有六成病人在過去五年內未曾做過子宮頸癌抹片篩檢，由於以上這些原因，即使使用 HPV DNA test 替代抹片檢查，但這些 60% 未曾做過篩檢的婦女，如何促使回來做檢查，才是真正困擾且非常重要議題。一般大部份的子宮頸癌是由高危險群 (16 及 18 型) HPV 感染而來，但約有 9.4% 的子宮頸癌的發生是與 HPV 感染無關。3.2% 的子宮頸癌是 HPV DNA test 驗不到的少見病毒型。因此若單獨使用 HPV DNA test 做為子宮頸癌篩檢是危險的，導致把這些個案會遺漏而錯失。據以上這些舉証，本人認為於將來如果我們政府有關當局藉於現代醫療診斷之進步，必須改變預防子宮頸癌發生之篩檢方法，以使用 co-testing (抹片檢查與 HPV DNA test 合併使用) 是恰當的與必要的。(如附件)

(附件)

※附最新 2015 年 4 月 15 日-Cancer Cytopathology 2015 Apr 10. doi: 10.1002/cncy.21544

一個全國性研究發現，對於 30 歲以上之婦女，單單用檢驗 HPV 病毒作篩檢，將會較單獨使用子宮頸抹片篩檢或者使用抹片加 HPV 病毒之雙重篩檢，漏失更多的子宮頸癌

(HPV-Only Screening Misses More Cervical Cancers in Women 30 and Older Than Pap-Only or Pap-HPV Co-testing, Finds National Study)

Blatt AJ, Kennedy R, Luff RD, Austin RM, Rabin DS. Comparison of Cervical Cancer Screening Results Among 256,648 Women in Multiple Clinical Practices. Cancer Cytopathology 2015 Apr 10. doi: 10.1002/cncy.21544. [Epub ahead of print] (2015.04.15 網路新聞資料)

奎斯持健康趨勢診斷之研究，在癌症細胞病理雜誌發表，針對 256,648 位婦女所作，最大型的子宮頸癌不同篩檢方式之研究，發現有 19% 的子宮頸癌婦女患者，若僅

作 HPV 病毒測驗來篩檢，會得到偽陰性之結果。

2015.04.15 紐澤西之麥迪遜新聞網發表：對於 30-65 歲婦女，若僅用測是 HPV 病毒來偵測子宮頸癌及癌前病變，較不可能比包含子宮頸抹片的篩檢方法，來的更敏感準確。此新聞刊載於癌症細胞病理雜誌。這是一本註過美國癌症學會的專家們，仔細評審過的雜誌。這篇研究，是由奎斯特診斷中心(NYSE:DGX)，以及匹茲堡大學醫學中心(UPMC)提出，更加強了學會以前所提出的醫學篩檢導引，建議在這段年紀的婦女，宜用子宮頸抹片加上 HPV 病毒測驗之雙重篩檢。但卻於 2014 年，遭到食管局(FDA)核准單單測定 HPV 之病毒，就足夠來篩檢子宮頸癌，使得雙重篩檢遭到質疑。

這次的研究，相信是對於 HPV 及子宮頸抹片之篩檢效能，最大型的檢驗之一，乃是由奎斯特診斷中心，針對 860 萬 30-65 歲之婦女，均同時接受了子宮頸抹片及 HPV 病毒測驗(雙重測驗)。其中的 256,648 位婦女，又接受了切片來測定癌症，而其中 526 位確證為子宮頸癌患者。按照此分析看來，已確認為子宮頸癌之患者中，有 18.6%其 HPV 測驗結果是陰性的，而同時 12.2%之癌症患者其子宮頸抹片為陰性，而有 5.5%的癌症患者，雙者測驗之結果為陰性。此外，對於 169 位子宮頸腺體癌之患者，這是子宮頸癌中最難於篩檢者，其中 26.6%之 HPV 測驗結果為陰性，20.7%之子宮頸抹片結果陰性，而 8.3%之雙重測驗結果陰性。

匹茲堡醫學中心的秩吉婦女醫院的病理教授馬歇爾奧斯丁，也就是此篇研究的會同作者說：「我們的研究，就在百萬婦女同胞面臨著子宮頸篩檢方式演變的緊要關頭浮現出來。」「我們大規模的，真刀真槍的病患資料，提供了具說服力的證據，證明單作 HPV 測驗，將會悲劇性地漏失許多子宮頸癌患者，若照原來學會推薦的雙重測驗，是可以篩檢出來的。事實上，我們的研究顯示，子宮頸抹片較 HPV 病毒測驗可靠地篩檢出更多的子宮頸癌，這是一個極為重要的發現，尤其是面對著如今最熱門的爭論，是否該用 HPV 一測驗作為基本的，唯一的篩檢方式。子宮頸癌篩檢是癌症預防方面最成功的故事。我們希望醫學界能夠認真看待此研究，尤其在思考什麼是最好的篩檢方式，以便促進婦女最佳的健康結果。醫學界所發表刊行的導引原則，建議 30-65 歲之婦女，定期接受抹片加 HPV 之雙重篩檢。HPV 測驗可測出導致癌症病毒之存在，而抹片可確認子宮頸細胞由 HPV 感染而引起之不正常病變，可指出已有癌症或癌前病變。子宮頸

癌，尤其若於早期偵測出，可用許多種方法來處理消除。

在 2014 年 4 月，食管局（FDA）核准了一種證據，羅氏公司的 Cobas HPV 測驗可用來作 25 歲以上婦女篩檢子宮頸癌之基本方式。食管局的核准，是基於提供之實驗數據，在 8 位 確認的子宮頸癌患者，比較其 HPV 測驗與抹片之結果。然而美國婦產科協會(ACOG)卻繼續推薦對 30-65 歲之婦女，繼續用雙重測驗。同時婦癌協會及美國陰道鏡及子宮頸病理學會於 2015 年 1 月提出了暫時性的專業導引，認為單作 HPV 為可接受的方法，類同於抹片加 HPV 雙重測驗或單作子宮頸抹片。

奎斯特診斷中心婦女健康部的醫務長，格拉斯拉賓醫師說：「在美國開始推行子宮頸抹片之前，子宮頸癌是美國婦女首要的癌症死因。最近的奎斯特健康趨勢研究包含了一個最大的雙重測驗族群，證實子宮頸抹片仍須擔任對抗子宮頸癌的第一線角色。」

大型研究發現在婦女子宮頸癌患者中，HPV 測驗不可靠

研究員分析在 30-65 歲婦女間，用 HPV 測驗及子宮頸抹片測驗對作過雙重測驗之婦女，並與單作 HPV 測驗及單作抹片檢查者，其陽性率與陰性率之差異。在 256648 位婦女之測試結果作分析。其中 1.6%或 4090 人有第三期癌前病變（CIN3），一種癌前之狀況，其切片結果可能更嚴重，對於 CIN3 建議用積極治療以減少癌症之傷害。

關鍵發現：

- HPV 單獨測驗比單作抹片漏失更多癌症病患，在此研究中有 526 位婦女已診斷有子宮頸癌，但其中 18.6%作 HPV 為陰性，相較之下，單作子宮頸抹片僅有 12.2%為陰性，而作雙重測驗者，僅 5.5%為陰性，可見雙重測驗比單作 HPV 好三倍。此外，有 26.6%之子宮頸腺體癌患者，其 HPV 測試結果為陰性。
- 雙重測驗可指認出更多的 CIN3 或更嚴重的病例。雙重測驗指認出 98.8%之 CIN3 或更嚴重之切片結果，相於單作 HPV 測試，只能指證 94.0%，而抹片僅能指 91.3%，在婦女有不正常抹片報告者中，並有 HPV 結果陰性，而切片結果有 CIN3 或更嚴重病變，則有 35.4%確有子宮頸癌。
- 較老年紀與 HPV 測試為陰性但卻有子宮頸癌有關連。此群作陰道抹片之婦女，其平均年齡為 45.8 歲，而有子宮頸癌但 HPV 測試陰性者，平均年齡 52-53 歲，全部 HPV

陰性者，平均年齡 43-44 歲。此研究” 比較在各不同診治單位中 256648 位婦女子宮頸癌篩檢結果” 可自網路 <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/CNCY.21544/full> 查到。

” 此研究指出在大約 12400 位每年被診斷出有子宮頸癌之患者中，可有 19% 或者 2400 位，如果作 HPV 測驗可為陰性，則被誤判為陰性篩檢結果或沒有癌症。我們知道，子宮頸癌之早期診斷與治療才可能有良好的結果，因此如何找出最好，最敏感的診斷方法，並使之普及，讓每一位女性都能享有，是最重要的。我們的數據支持在 30-65 歲間的婦女，作雙重測試是最佳的篩檢方式” 拉賓醫師說。按照美國癌症學會之資料，美國每年有 12400 位婦女被診斷有子宮頸癌，而超過 4000 位死於此病(按照疾病防治中心 (CDC) 的說法)。子宮頸癌之死亡數在美國有大幅下降。” 由於用子宮頸抹片篩檢而早期發現” ，但是有超過半數的新子宮頸癌患者是從來不作篩檢或極少作篩檢的。

上述研究的寶貴之處是他的病患數很大，全國性的研究，針對非特選的一般病患，並非嚴格控管的，而是一般病患，並用有水準的實驗方法，此 HPV 測試可能沒有羅氏公司的 Cobas 那麼精準，並且不是設計為僅用 HPV 作唯一篩檢方法的，此研究符合一般隱私權之要求，符合公司嚴格的私權要求，並決定排除部機構。

關於奎斯特健康趨勢診斷中心 (略)

關於奎斯特診斷中心 (略)

連絡人：Wendy Bost, Quest Diagnostics, 973-520-2800

Dan Haemmerle, Quest Diagnostics, 973-520-2900

結論：

最後本人部份引用國內二位細胞病理診斷專業醫師 (包括台北榮總醫院賴瓊如醫師及台南奇美醫院李文瑛醫師) 刊登於相關雜誌幾段文章做為結論。(如下共 5 點)

- 若抹片與 HPV Test 都以同年度之資料做比對，抹片敏感度其實比一般認知的數據高出許多，實際上與 HPV test 差不多，成本卻只有 HPV Test 的 1/7 而已。國家癌症篩檢預算有限，錢要花在刀口上，吾人更應該選擇抹片作為第一線篩檢工具。
- 對偵測子宮頸腺癌病變而言，只要使用恰當的採樣工具(例如子宮內頸刷)，抹片仍然具有足夠且優於 HPV test 的敏感度。另外在子宮內膜癌的偵測與診療上，子宮頸抹片可扮演重要角色，但 HPV test 卻毫無著力點。
- HPV Test 作第一線篩檢並不切實際，因為對帶原者而言，沒有病變，當然就沒有治療，

病人會長期處於恐懼中卻無計可施，對受檢婦女的精神負擔十分沉重，長期也不利於婦女之身心健康。而且在美國等絕大部分國家目前也還沒有被相關婦科癌症學會接受作法定建議第一線的工具且不論在任何年齡層！

- 子宮頸抹片雖然是目前篩檢子宮頸病變最有力之工具，但仍有缺點存在，不管是臨床醫師，護理人員，篩檢技術人員，診斷病理醫師及病人甚至家屬本身都必須對此有明確認識，充分瞭解子宮頸抹片之優缺點，才能將抹片篩檢的應用發揮到最大功效。
- 目前在台灣，從教育訓練到品質監督，已建立一套完善的抹片篩檢系統。若以 HPV DNA test 取代 Pap smear 做為第一線篩檢工具，將會造成這套系統瓦解，數年之後想再把流失的細胞醫檢師的人力和能力重新建立，會非常辛苦。目前國家衛生政策要做的應該是繼續積極努力增加婦女做抹片的意願。例如，建立友善的環境及流程，提高婦女上內診台做抹片的意願，同時也可以幫忙診斷到婦科疾病：例如子宮頸部變化以及做內診時會發現子宮及卵巢是否有腫瘤，甚至於可以達到早期發現、早期診斷及早期治療。