

漫談預防型和治療型子宮頸癌疫苗的現況與未來

嚴婉倫 劉士任

國家衛生研究院 感染症與疫苗研究所

前 言

子宮頸癌為全世界女性健康的頭號威脅，根據世界衛生組織 (WHO) 的報告，子宮頸癌是全世界婦女癌症的前三名，每年平均有五十三萬個新增病例；在台灣為婦女惡性腫瘤死因的前五名，每年約有五千個包含原位癌與侵襲癌的新增病例。人類乳突病毒 (human papillomavirus, HPV) 的感染是導致子宮頸癌生成的重要致病因子。除此之外，陰道癌、肛門癌、陰莖癌、咽喉癌和頭頸癌也與 HPV 的感染有關。現今已知約有 20 種 HPV 型別可感染男女的生殖器官，根據致癌的風險可將 HPV 分為高危險型別和低危險型別。HPV 第 6 和 11 型感染會長出生殖器疣，但因不具有致癌性，因此為低危險型別。在子宮頸癌的病例中，70% 是感染第 16 和 18 型所引起，第 31、33、45、52、58 型感

染佔子宮頸癌病例的 30%，因此這些皆分類為高危險型別。當 HPV 成功感染最外部的扁平細胞後，就一直躲在細胞內，它不會殺害宿主細胞或是進入血液循環系統，無法活化血液裡的免疫細胞，因此不容易引起強而有力的免疫反應。目前已有預防 HPV 病毒感染的預防型子宮頸癌疫苗上市。但全世界有相當的人數已受到 HPV 的感染，這時使用預防型子宮頸癌疫苗並無保護作用；並且子宮頸癌是個發展緩慢並易輕忽的過程，如何使這些已感染 HPV 之人得到適當的治療，不致轉成癌症，治療型疫苗於是成為防疫必要的發展重點，現在已有許多治療型疫苗正在人體臨床試驗研究中。HPV 感染為常見的性傳染疾病，並與子宮頸癌息息相關，因此如何防範與治療一直是學界和藥廠努力的目標。

防範未然—預防型子宮頸癌疫苗

子宮頸抹片是檢測子宮頸上皮是否有不正常的細胞增生，目的是提早發現子宮頸的癌前病變，減少癌症惡化的機會，所以子宮頸抹片檢查並無法抵抗 HPV 病毒感染，唯有接種疫苗使免疫系統產生中和病毒的抗體才能降低被病毒感染的機會。現今已有安全有效的疫苗可用來預防高致癌風險 HPV 第 16 和 18 型感染，分別是葛蘭素史克藥廠 (GSK) 二價的保蓓疫苗 (Cervarix) 及默克藥廠 (Merck) 四價的嘉喜疫苗 (Gardasil)。嘉喜疫苗除可預防 HPV 第 16 和 18 型感染外，亦可預防第 6 和 11 型感染引起的生殖器疣，並推薦男性一起施打。這兩種疫苗的作用機轉為施打病毒的外殼蛋白 L1 為抗原，預先演練免疫系統對抗病毒感染但不會致病，當人體實際受到 HPV 自然感染時，人體免疫系統能產生大量抗體中和病毒，阻止 HPV 感染細胞，進而達到主動免疫保護效果。疫苗是否具備長時間的免疫保護效力是決定長期子宮頸癌預防的關鍵因素。根據研究報告[1]，施打二價保蓓疫苗後持續追蹤至 6.4 年，接種者體內的抗體濃度比自然被感染者高約 10 倍左右，顯示疫苗具有長期的免疫保護效力。除此之外，此試驗包含台灣受試者 (15~25 歲女性佔全研究的 8% 及 10~14 歲青少年佔全研究的 17.5%)，可代表疫苗對台灣女性的免疫保護效力和耐受性。然而 HPV 已

知至少有 15 型與子宮頸癌相關，現行疫苗提供的保護範圍只占 70%，對於其他 HPV 型別的預防效果有限。因此默克藥廠進一步研發九價疫苗 (V503)，除了可預防 HPV 第 16、18 高風險型別感染外，亦可預防第 31、33、45 型及亞洲地區常見第 52、58 型感染造成的子宮頸、陰道或外陰的癌前病變。這九價疫苗在第三期人體臨床試驗結果顯示能阻止 97% 由 HPV 第 31、33、45、52、58 型感染導致子宮頸癌前病變的發生率，目前已獲得美國 FDA 通過，預估近期內即將上市。

目前西歐各國、英國、美國、墨西哥、澳洲及亞洲區的日本和馬來西亞等全球 27 國將預防型子宮頸癌疫苗列為青少年常規接種項目，公費施打子宮頸癌疫苗。我國子宮頸癌疫苗接種政策仍為自費，因完成三劑子宮頸癌疫苗接種費用共約一萬兩千元價格昂貴，現只針對中低收入戶以下、山地原住民和離島地區的國中女生為公費接種對象，並有少數縣市如新北市、新竹市、嘉義縣市和金門縣地方政府運用經費提供青少年免費施打。然而因疫苗價格高，又或者對疫苗的安全性與效果質疑，許多未受惠於公費接種的未滿 26 歲年輕女性不願意施打子宮頸癌疫苗，導致疫苗的接種率低。在美國也有相同的接種瓶頸，從 2007 年四價的嘉喜疫苗核准使用截至 2012 年為止，全美僅有 33.4% 13 至 17 歲的青少年及 6.8% 的青少男完

成 3 劑子宮頸癌疫苗的接種，距離 2020 年達到 80% 的接種目標還有一大段距離[2]。子宮頸癌疫苗的低普及率，顯示男女仍處在受到 HPV 高危險型別感染的風險中，婦女仍未遠離子宮頸癌的威脅，這是個重要的公共衛生問題。現在各國除了積極推廣預防型子宮頸癌疫苗的施打並加強 HPV 與子宮頸癌正關聯性的觀念外，學界也努力研發治療型子宮頸癌疫苗，以期能醫治已受到病毒感染的婦女。

亡羊補牢—治療型子宮頸癌疫苗

HPV E6 和 E7 蛋白是啟動致癌進展的關鍵蛋白。E6 和 E7 蛋白會分別與細胞內負責抑制細胞生長的 p53 和 pRB 結合並將其分解，使細胞持續不受控制的生長分裂，進而生成惡性腫瘤。從高危險型 HPV 持續感染發展至侵襲性子宮頸癌約需 10 至 20 年的時間。但一生中若已受到 HPV 感染或是已引發子宮頸上皮癌前病變的婦女，預防型疫苗則不具有治療效果。這是因為當 HPV 感染細胞後，E6 和 E7 會嵌入至未分化基底細胞內的 DNA，使正常細胞轉化為生長不受調控的異常細胞，這時異常細胞內預防型疫苗可辨認的抗原 L1 表現量很少，無法活化專一性免疫細胞毒殺表現 E6 和 E7 的異常細胞，因此預防型疫苗無法發揮治療的作用。對於被告知已感染高致癌型但尚未進展至侵襲性子宮頸癌的婦女，目前沒有可用的

治療方法，唯一方法就是定期子宮頸抹片檢查並密切觀察是否有不正常的細胞增生，直到患者免疫系統自發的成功清除病毒和低度子宮頸上皮細胞病變，或當進展至侵襲性子宮頸癌時以手術切除病灶。治療型子宮頸癌疫苗與預防型疫苗不同之處在於治療型疫苗可活化毒殺性 T 細胞 (cytotoxic CD8⁺ T lymphocyte, CTL) 專一性的消滅表現 E6 和 E7 蛋白的腫瘤細胞。活化腫瘤抗原專一性的 CD8⁺ T 細胞是多步驟的過程：首先腫瘤抗原必須被抗原呈現細胞 (antigen-presenting cell, APC) 經由主要組織相容性複合體 (major histocompatibility complex, MHC) 分子呈現給 CD8⁺ T 細胞，使 CD8⁺ T 細胞進一步增生並活化成 CTL。接著 CTL 經淋巴循環系統至腫瘤生成處，專一性釋放穿孔素 (perforin)、顆粒溶解酶 (granzymes) 並引發細胞凋亡 (apoptosis) 清除被癌化的細胞，而不影響正常細胞的生長。若活化 CD8⁺ T 細胞過程中的其中一步失敗，最後腫瘤細胞則無法順利被清除。因此如何調節免疫反應，進而得到良好的 CTL 毒殺效果是研發治療型疫苗的策略之一。HPV E6 和 E7 持續在子宮頸癌前病變和腫瘤中表現，因此很適合做為疫苗開發的腫瘤抗原。以下介紹治療型子宮頸癌疫苗的開發策略與現況：

一、活載體疫苗

利用減毒的病毒或細菌攜帶腫瘤

抗原基因片段進入細胞內複製和表現抗原蛋白。病毒感染宿主細胞的能力可促進抗原在細胞間傳遞，進而引起有效的免疫反應。

(一) 減毒李斯特菌活疫苗

李斯特單核細胞增生菌 (*Listeria monocytogenes*) 是經食物傳染的致命病原菌之一。當李斯特菌被 APC 巨噬細胞吞入後，此病原菌會釋放溶血素 (listeriolysin O, LLO)，防止受到細胞內溶菌酶 (lysozyme) 的分解，而能持續在細胞內生長。美國 Advaxis 公司的 ADXS-HPV 疫苗藉由李斯特菌可留在 APC 內，增強抗原呈現給 T 細胞的特性，對此病原菌進行 DNA 重組技術的改造：一、減毒，使細菌能安全注射入人體，避免轉變成有害致病體的危險；二、將 E7 抗原與 LLO 融合在一起。因此當李斯特菌被吞入至巨噬細胞內時，會分泌 E7 抗原，因此能將 E7 抗原片段經 MHC 呈現給 CD4⁺ T 和 CD8⁺ T 細胞，進而增加人體抵抗腫瘤的能力。在第一期臨床試驗中，13 位經化療、放射線和手術治療均無效的子宮頸癌晚期婦女經過兩次靜脈注射 ADXS-HPV 治療後，有 4 位出現完全緩解反應 (complete response)，包括其中一人在治療後腫瘤消失，另外三人的腫瘤萎縮[3]。

(二) 病毒活載體疫苗

常見的病毒載體有牛痘病毒

(vaccinia virus)、腺病毒 (adenovirus)、腺相關病毒 (adeno-associated virus) 及反轉錄病毒 (retrovirus)。目前臨床試驗都集中在牛痘病毒為載體，因為它具有良好的感染效力與乘載較大基因體的能力。TA-HPV 疫苗是表現 HPV 第 16、18 型 E6 和 E7 的重組牛痘病毒疫苗。在第一期臨床試驗中，29 位子宮頸微侵犯性癌 (Ia) 及侵犯性癌 (IIb) 的患者接種 2 次的重組牛痘病毒後，皆無明顯不良副作用產生，其中 18 位產生抗體，4 位產生專一性的 CTL 毒殺反應，確認 TA-HPV 牛痘疫苗的安全性及能引起良好的免疫反應[4]。此外 12 位外陰或陰道癌前病變的婦女在接種一次 TA-HPV 後，10 位患者的病灶直徑縮小[5]。

二、蛋白質疫苗

蛋白質疫苗因不需接觸病原菌，相較於活載體疫苗其安全性較高。此外一個完整蛋白質包含所有可能的抗原決定位 (epitope)，因此無須確認病人的人類白血球抗原 (human leukocyte antigen, HLA) 的型別及所呈現的抗原片段。但蛋白質本身是低免疫源性，因此常需要搭配佐劑以誘發良好的免疫反應。本研究團隊藉由 B 群腦膜炎雙球菌的一段脂質蛋白質與已剔除 pRB 結合位的 HPV16 E7 蛋白接合形成重組蛋白，以細菌的脂質蛋白質作為內生性佐劑的功能，活化第二型類鐸受體 (toll-like receptor 2, TLR2)，誘導 APC 樹突細胞分化成熟。對種入

腫瘤的小鼠皮下注射一劑疫苗後，結果腫瘤沒有長出來並且有良好的毒殺型 T 細胞反應[6]，顯示脂質化的 HPV16 E7m 疫苗具有抑制腫瘤生長的能力，目前此疫苗已進入臨床前研究階段。

三、DNA 疫苗

DNA 疫苗的優點是可快速大量製造，不易受溫度影響，因此易於保存且運輸方便。DNA 疫苗的原理是將攜帶抗原基因的 DNA 質體 (plasmid) 藉由肌肉注射或搭配電穿孔法 (electroporation) 注入肌肉或皮膚中，在肌細胞和表皮生成細胞內表現出蛋白抗原並呈現給 APC 樹突細胞，或部分的 DNA 質體直接被 APC 擷取表現抗原蛋白後，進一步活化 T 細胞產生細胞毒殺反應。然而現階段發展 DNA 疫苗的關卡是如何增加 DNA 疫苗的效力。電穿孔法是目前認為能提升 DNA 遞送效率的方法，使 DNA 抗原表現增加，並伴隨局部組織發炎而增強免疫反應。DNA 疫苗 pNGVL4a-Sig-E7 (detox)/Hsp70 表現 HPV16 E7 並藉由 Hsp70 的表現增加 E7 抗原被 APC 擷取。9 位 HPV16 感染導致中度至重度子宮頸癌前病變 (CIN2/3) 的婦女接受 3 劑肌肉注射疫苗後，在第 15 週 3 位婦女出現細胞病變的範圍縮小，且在高劑量治療下患者沒有嚴重的副作用，目前已完成第一期臨床試驗[7]。另外，Inovio 公司的 VGX-3100 疫苗表現 HPV 第

16、18 型的 E6 和 E7 共四種抗原，在第一期臨床試驗結果顯示[8]，18 位診斷為子宮頸上皮中度和重度癌前病變的婦女接受 3 劑經肌肉內電穿孔注射 VGX-3100 疫苗後，14 位產生專一性的 CTL 反應，目前第二期臨床試驗正在進行中。

結語

HPV 是男女感染機會均等的性傳染疾病，HPV 的感染是子宮頸癌的成因。因此若能有效預防 HPV 感染，提升預防型子宮頸癌疫苗的接種率，感染 HPV 的人口盛行率就可有效降低，婦女能逐漸免於子宮頸癌的威脅。由於目前的預防型疫苗並未能完全預防所有與子宮頸癌相關的 HPV 型別感染，所以施打預防型子宮頸癌疫苗後，一定要搭配定期抹片檢查，這是保護女性的第一道防線，兩者缺一不可。根據統計，當世界各國大規模接種預防型子宮頸癌疫苗後，需要將近 20 年的時間子宮頸癌的發生率才能顯著降低。因現今有相當的人數為 HPV 的感染者，又 HPV 感染發展至惡性腫瘤是緩慢的癌變過程，使婦女容易輕忽。為了有效減少 HPV 相關惡性腫瘤的發病率和死亡率，持續開發治療型子宮頸癌疫苗是當務之急。治療型疫苗的優點是安全性高，相較於化學療法對身體的副作用低。在臨床試驗上疫苗免疫療法合併化學治療藥物也是熱門治療癌症的策略，以期藉由免疫療法增加自身免疫反

應，同時減輕化療的劑量與副作用，使病人有較好的生活品質。

參考文獻

1. Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX, et al: Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369: 2161-70.
2. American Cancer Society: American Cancer Society recommendations for human papillomavirus (HPV) vaccine use to prevent cervical cancer and pre-cancers [Internet], Atlanta. Available <http://www.cancer.org/cancer/cancercauses/othercarcinogens/infectiousagents/hpv/acs-recommendations-for-hpv-vaccine-use>
3. Maciag PC, Radulovic S, Rothman J: The first clinical use of a live-attenuated *Listeria monocytogenes* vaccine: A Phase I safety study of Lm-LLO-E7 in patients with advanced carcinoma of the cervix. *Vaccine* 2009;27:3975-83.
4. Kaufmann AM, Stern PL, Rankin EM, et al: Safety and immunogenicity of TA-HPV, a recombinant vaccinia virus expressing modified human papillomavirus (HPV)-16 and HPV-18 E6 and E7 genes, in women with progressive cervical cancer. *Clin Cancer Res* 2002;8:3676-85.
5. Baldwin PJ, van der Burg SH, Boswell CM, et al: Vaccinia expressed human papillomavirus 16 and 18 e6 and e7 as a therapeutic vaccination for vulval and vaginal intraepithelial neoplasia. *Clin Cancer Res* 2003;9:5205-13.
6. Huang CY, Chen JJ, Shen KY, et al: Recombinant lapidated HPV E7 induces a Th-1-biased immune response and protective immunity against cervical cancer in a mouse model. *PLoS ONE* 2012;7:e40970.
7. Trimble CL, Peng S, Kos F, et al: A Phase I Trial of a Human Papillomavirus DNA Vaccine for HPV16+ Cervical Intraepithelial Neoplasia 2/3. *Clin Cancer Res* 2009;15:361-7.
8. Bagarazzi ML, Yan J, Morrow MP, et al: Immunotherapy against HPV16/18 generates potent TH1 and cytotoxic cellular immune responses. *Sci Transl Med* 2012;4:155ra138.