

复发性宫颈癌的治疗策略

翟静宇¹, 王国庆²

¹西安医学院研究生处, 陕西 西安

²陕西省肿瘤医院妇瘤科, 陕西 西安

收稿日期: 2023年8月24日; 录用日期: 2023年9月17日; 发布日期: 2023年9月26日

摘要

宫颈癌是危害女性生命健康和生活质量的恶性肿瘤, 随着治疗方法和治疗手段的改进, 其治疗效果也得到改善, 但是仍有部分患者出现复发, 从而影响到患者生存时间。本文对当前临床复发性宫颈癌的诊治特点和治疗策略进行综述, 认为当前复发性宫颈癌的主要治疗方式包括手术、化疗、免疫治疗、分子靶向治疗、放射治疗等, 由于患者初次发病治疗方式、肿瘤进展程度的不同, 需要采取相应个体化方案开展治疗, 本文对当前复发性宫颈癌治疗策略进行总结, 以为此类患者治疗提供思路。

关键词

复发性宫颈癌, 肿瘤复发, 综述

Treatment Strategies for Recurrent Cervical Cancer

Jingyu Zhai¹, Guoqing Wang²

¹Graduate School, Xi'an Medical College, Xi'an Shaanxi

²Department of Gynecology and Oncology, Shaanxi Provincial Cancer Hospital, Xi'an Shaanxi

Received: Aug. 24th, 2023; accepted: Sep. 17th, 2023; published: Sep. 26th, 2023

Abstract

Cervical cancer is a malignant tumor that endangers women's life and health and quality of life. With the improvement of treatment methods and means, the treatment effect has also been improved, but there are still some patients with recurrence, which affects the survival time of patients. In this paper, the current clinical characteristics and treatment strategy of diagnosis and treatment of recurrent cervical cancer were reviewed, think that the main treatment of recurrent cervical cancer includes surgery, chemotherapy, radiation therapy, immunotherapy, molecular

targeted therapy, etc.; due to the first treatment, patients with tumor progression degree of different, need to adopt corresponding individualized programs to carry out the treatment. This article summarizes the current treatment strategies for recurrent cervical cancer, in order to provide ideas for the treatment of such patients.

Keywords

Recurrent Cervical Cancer, Tumor Recurrence, Summarize

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

宫颈癌主要是由于人乳头瘤病毒持续感染而引发的肿瘤疾病, 女性因患宫颈癌而死亡的现象在发展中国家尤为普遍, 根据相关数据显示, 全球因患宫颈癌而死亡的女性中, 几乎有 88% 的病例发生在发展中国家[1]。据统计, 全世界每年都会新出现 45 万名宫颈癌患者, 而中国每年新增的宫颈癌病例占比超过 28%, 近十年以来, 宫颈癌在我国发生率的增高使得其逐渐成为临床所关注的重点话题, 且患者的年龄也越来越小[2]。尽管当前通过手术、放化疗等治疗方法可以对病灶进行消除, 但是部分患者在经过根治性治疗后仍会出现复发现象, 而复发性宫颈癌患者预后相较于初发患者来说更差, 5 年内总生存率不到 10% [3], 且会给患者生活质量带来严重影响, 当前针对复发性宫颈癌的主要治疗策略包括手术治疗、放化疗、分子靶向治疗及免疫治疗等, 均取得不错的治疗效果, 使得患者生存期延长[4]。本文基于当前有关宫颈癌发生现状及治疗进展的文献进行综述, 期望为当前复发性宫颈癌的治疗策略提供一定帮助。

2. 复发性宫颈癌的诊治

2.1. 复发性宫颈癌的发生现状及临床特点

宫颈癌治疗后复发或未控率大约在 29%~38%, 且还有持续性研究更新表明宫颈癌根治后早期不复发生存率一直处于较高水平, 然而长期存活率却普遍不高, 一般不到 40%, 宫颈癌一旦复发, 治疗效果也十分有限, 主要是患者预后差, 平均存活时间约在 23.4 个月左右, 因此复发是该病的主要死因, 而宫颈癌一旦复发, 其治疗相当棘手, 尤其是患者如果为短期复发, 其预后会受到转移部位、程度、初次治疗方式影响, 不仅给手术带来较大难度, 还会影响其后续放化疗治疗方案的制定, 因而对于此类疾病应当引起临床重视[5]。

复发性宫颈癌患者早期并没有特异性临床症状, 分泌物、阴道血流液可能在一定程度上增加并伴有下肢水肿等, 但到了晚期肿瘤细胞会不断向远处增殖, 从而出现无法缓解的骨性疼痛和多器官功能障碍症状, 进而影响到患者正常生活, 这时只能选择接受相应治疗以缓解缓和症状[6]。

2.2. 复发性宫颈癌的诊治现状

要想早期对复发性宫颈癌进行诊断, 需要在初次宫颈癌后进行规律性的随访, 从而便于在患者出现特异性症状前即可对患者复发情况进行查明, 从而便于早期接受治疗[7]。用于宫颈癌复发的早期检测指

标主要包括影像学检查和病理组织学检查, 影像学检查包括计算机断层扫描、磁共振成像等, 而组织学指标包括宫颈癌细胞学检查、鳞状细胞癌抗原, 既往报道发现, 宫颈阴道细胞学检查对无症状检出率仅 6%, 但 PET-CT 联合细胞学检查敏感度和特异度可达到 93%~96% 和 93%~95% [8], 故而尽管组织学病理检查仍是早期检出该病的金标准, 但病理检测联合影像学检查可明显提升诊断率, 从而实现对于复发病灶的有效定位。

当前临床对于复发性宫颈癌的治疗缺少统一治疗方案, 这主要由于该病治疗难度大, 预后差, 一般认为没有经过放疗的复发病灶可在手术切除后进行外放疗, 如果复发病灶较小, 直径在 2 cm 以下时可采取根治性全子宫切除, 同时在术后给予阴道近距离放疗[9]。而远处转移患者如果能适应局部治疗可对转移局部病灶进行切除后采取放化疗, 而不适宜局部切除的患者只能采取全身治疗。

3. 复发性宫颈癌的手术治疗进展

目前国内外对于复发性宫颈癌的治疗趋势主要以综合治疗为主, 提倡依据患者复发前的治疗方法、肿瘤情况及全身状况拟定个性化治疗方案, 因而对于复发性宫颈癌的手术治疗也需要根据患者自身具体情况区分开展。

3.1. 未放疗区域盆腔复发的手术治疗

在患者本次宫颈癌复发前未曾采取放射治疗或复发区域在初次放疗照射区域之外的地方, 这时患者复发区域未曾经受放疗治疗, 这样可以通过手术对局部区域进行切除后采取相应的放射疗法, 从而增强手术治疗效果。韩瑛等[10]对 45 名未放疗区域盆腔复发患者开展肿瘤切除术, 并在术中给予放射治疗, 显示其生存中位时间为 43 个月, 2 年生存时间为 37.5%, 5 年生存时间为 18.8%。但是由于复发患者手术方式选择各有不同, 也不能进一步对其与非手术治疗对复发性宫颈癌患者益处进行探讨。

3.2. 放疗区域盆腔复发的手术治疗

既往采取放疗治疗后仍有复发的患者需要考虑是否为中心型复发, 中心型复发或残留病灶直径不高于 2 cm 时可采取广泛性子官切除[11]。但是由于放疗本身可能影响到患者盆腔内组织, 故而手术时可能增加出血或输尿管瘘等发生几率[12]。此外, 筋膜外全子宫切除术治疗放疗区域盆腔中心型复发患者相对可行, 相对于广泛性全子宫切除术来说有着更低的并发症发生率。

然而对于非中心型复发目前尚无推荐的手术治疗方案, 盆腔廓清术是当前应用于此类患者所考虑的主要方法。

3.3. 其他手术治疗

其他手术治疗主要为姑息性治疗, 患者已发展至疾病晚期, 仅能通过一些姑息性治疗来缓解患者痛苦[13]。尤其是对于宫颈癌出现远处转移的患者, 此类患者预后较差, 而由于恶性肿瘤侵扰而出现较多相关症状, 此时通过手术对患者相关消化系统和泌尿系统症状进行改善, 从而帮助患者缓解肿瘤痛苦, 提高肿瘤晚期的生存质量[14]。因此建议对于存在单个病灶远处转移的患者需要采取姑息性手术治疗, 而合并多个复发病灶或转移灶手术困难时则考虑全身治疗。

4. 复发性宫颈癌的化疗进展

宫颈癌整个治疗过程中, 化疗始终贯穿于手术、同步放疗以及晚期的姑息性治疗, 特别对于大范围转移患者, 化疗的优势可能较为明显, 本文对当前临床不同化疗方式进行阐述。

4.1. 单药化疗

国内外对于宫颈癌细胞毒性药物进行大量研究,其中顺铂单药治疗宫颈癌是当前临床常用治疗方案,既往多数研究认为顺铂无论在术前辅助化疗还是后期同步放化疗都比单独的手术及化疗所带来的治疗效果要好,故而是进展期和复发性宫颈癌的基础化疗药物[15]。但就单药化疗来说,其有效率不高。在多年的化疗林场实践中人类发现许多细胞毒性药物对于宫颈癌来说可明显产生抗肿瘤效果,然而能在晚期或复发性宫颈癌患者中产生治疗效果的药物微乎其微,这主要是由于单药治疗能够发挥的效果有限[16]。据既往临床有关报道表明[17],瘤可宁、顺铂、5-氟尿嘧啶等单药化疗总有效率分别为25%、23%、20%,想要增强治疗效果,联合化疗已成为当前临床化疗的必行之势。

4.2. 联合化疗

4.2.1. 紫杉醇联合顺铂

紫杉醇联合顺铂成为当前多种恶性肿瘤的化疗方案,甚至有报道称其应用反应率可达到90%以上。紫杉醇作为一类抗微管药物,能使得细胞中的微管实现聚合或稳定,从而促使细胞有丝分裂受到阻碍,实现对于肿瘤的对抗作用,另外还能使得细胞停留于放疗敏感期,达到放疗增敏的作用而此类方案不管在疗效还是耐受性方面都是同步化疗的重要选择之一。既往研究部发现[18],在术前采取紫杉醇联合顺铂化疗能促使患者宫颈癌肿瘤直径缩小,从而使得宫旁组织变软,使得手术操作更加彻底,提升患者治疗效果。

4.2.2. 5-氟尿嘧啶联合顺铂

5-氟尿嘧啶应用于临床宫颈癌的治疗在既往临床早有报道,属于标准化疗方案,且有研究将其联合同步放疗5年生存率明显高于单纯放疗患者,但是该方案不可避免的表现出较强的消化道毒性,使得患者较难耐受[19]。国内研究也有将5-氟尿嘧啶与顺铂相联合进行化疗的报道,也提出其具有较高的有效率,可作为宫颈癌治疗的重要手段之一,尽管对于改善严重晚期宫颈癌的转移、复发有一定的抑制和改善效果,但是受到5-氟尿嘧啶消化道毒性的影响,使得该方案难以在临床被大量推广[20]。

4.2.3. 其他联合化疗方案

顺铂和其他传统宫颈癌有效药物联合如异环磷酰胺有效率可增加至5%~62%,且在无放疗史患者中的有效率可达到65%~100%,但是也有研究认为这种联合化疗尽管改善肿瘤病灶消除的有效率,但是在总体生存率上却并没有较单药化疗有显著改善效果,且还会增加化疗药物的血液毒性、肾脏毒性和神经毒性[21]。

顺铂联合吉西他滨在复发性或转移性宫颈癌的二线治疗中有较高活性,然而其血液毒性反应重,二联合伊立替康后又会增加明显腹泻反应,故而有待大规模的研究。不少联合化疗方案可在一定程度上提升反应率,然而生存期方面没有明显延长,故而在临床实际应用上受到一定程度的限制。

总之随着当前临床研究的不断深入,联合化疗药物的选择及方案在晚期或复发性宫颈癌治疗的应用中逐渐变得明朗,也将会有越来越多的药物在复发性宫颈癌的治疗中发挥明显效果。

5. 复发性宫颈癌的其他治疗

5.1. 复发性宫颈癌的免疫治疗

肿瘤的免疫治疗主要以人体自身免疫调节系统作为目的,主要是为了激活人体免疫系统,从而通过人体自身免疫实现对癌细胞和肿瘤组织的杀灭,而当前对于复发性宫颈癌免疫治疗的主要靶点包括T淋巴细胞相关抗原4(CTLA-4)、程序性死亡受体(PD-1)、程序性死亡受体配体1(PD-L1)为主要靶点。当前

一般认为高危型人乳头瘤病毒(HPV)持续感染是宫颈癌发生较为主要的原因, 而 HPV 会导致 PD-1 表达增加, 接着与 PD-L1 相结合, 实现对下游信号的抑制, 从而弱化了 T 细胞的增殖而此时肿瘤细胞逃避免疫监视, 就会对化疗药物不敏感, 从而影响化疗治疗效果。当前临床免疫治疗方案包括阿维鲁单抗 + 阿昔替尼, 蒂索瘤抑菌素、西米普利单抗等, 均取得一定效果, 免疫治疗在复发性宫颈癌的应用中有良好的前景, 和手术、铂基化疗和放疗联合能发挥更好的疗效, 也是当前肿瘤治疗的热点。

5.2. 复发性宫颈癌的分子靶向治疗

宫颈癌的分子靶向治疗在近年来得到较多关注, 分子靶向治疗研究方向目前来说多种多样, 包括抗血管生成、细胞受体及信号转导等方面, 且取得了不同程度的研究进展。美国妇科肿瘤组甚至将抗血管生成药物贝伐单抗列为晚期复发性或顽固性宫颈癌治疗的主要药物[22]。贝伐单抗的出现使得复发性宫颈癌患者肿瘤治疗效果明显改善、生存期得到显著延长, 且生存质量明显改善, 但是也存在一定的缺点, 如费用明显较高, 只有少数群体可以进行购买, 而其他相关药物治疗效果不是特别理想, 故而寻找有效且费用较低的分子靶向治疗方案成为当前医学工作者目前继续解决的迫切问题, 也是当前我们医学工作者所需要共同努力的方向。

5.3. 复发性宫颈癌的放射治疗

既往研究发现宫颈癌患者在初次完成放疗后效果好, 且并发症发生率低, 但是对于复发患者预后无明显改善, 因而不建议再进行放射治疗。然而随着当前放射治疗不断发展, 多种放疗方式被证实可发挥一定效果, 因而可应用于当前临床, 美国综合癌症协会还指出盆腔廓清术或非中心型转移患者使用术中放疗能实现肿瘤的完全切除[23]。此外对于初始放疗后本次无法接受近距离放射治疗的复发性宫颈癌患者, 立体定向放射治疗也是被证实安全有效的。

6. 结语

当前对于复发性宫颈癌的治疗治愈的可能性较小, 故而选择合理的治疗方式来延长患者生存期并改善其生活质量显得尤为重要。目前对于复发性宫颈癌, 临床主要以手术、放化疗为主, 此外随着分子生物学技术的发展, 免疫治疗和分子靶向治疗也逐渐应用于此类患者的治疗并发挥一定的效果。一般认为, 复发性宫颈癌患者的治疗受到多种因素的影响, 这使得患者的治疗效果和治疗方式受到限制, 临床治疗上也期待新的治疗方案出现, 可以使得患者复发性宫颈癌生存率得到明显提升, 同时避免患者生存质量的降低。

参考文献

- [1] 许晓荣. 贝伐珠单抗与阿帕替尼治疗复发性宫颈癌的疗效及安全性比较[J]. 实用癌症杂志, 2022, 37(4): 679-682.
- [2] 陈卓也, 王新宇. 靶向治疗药物在治疗晚期复发宫颈癌中的研究进展[J]. 现代妇产科进展, 2022, 31(6): 478-480.
- [3] 彭蕊婷, 唐均英. 复发性宫颈癌治疗策略研究进展[J]. 现代医药卫生, 2020, 36(21): 3446-3450.
- [4] 陈媛媛, 袁香坤, 郜蕾, 等. 3D 打印模板植入后装放疗联合深部热疗对盆腔复发性宫颈癌的疗效分析[J]. 中国肿瘤临床, 2022, 49(3): 120-123.
- [5] 王彤, 孙洪赞, 张军. PET/CT 显像对宫颈癌局部复发诊断价值的 Meta 分析[J]. 海南医学, 2021, 32(21): 2819-2824.
- [6] 彭瑾, 付梦迪, 张溪, 等. PD-1 单抗影响复发性宫颈癌后线化疗 1 例报道[J]. 现代妇产科进展, 2021, 30(10): 799-800.
- [7] 何敏, 刘潇涵, 肖琳. 复发性宫颈癌诊治研究进展[J]. 现代医药卫生, 2018, 34(17): 2683-2687.
- [8] Bailly, C., Thuru, X. and Quesnel, B. (2020) Combined Cytotoxic Chemotherapy and Immunotherapy of Cancer:

- Modern Times. *NAR Cancer*, **2**, zcaa002. <https://doi.org/10.1093/narcan/zcaa002>
- [9] 刘金阳, 权丽丽. 同步放化疗治疗复发性宫颈癌的疗效及安全性[J]. 癌症进展, 2021, 19(7): 737-740.
- [10] 韩瑛, 吴令英, 李宁, 等. 45例复发性宫颈癌患者手术治疗的临床分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2017, 39(5): 369-373.
- [11] Paterniti, T.A., Dorr, K., Ullah, A., *et al.* (2021) Complete Response to Combination Nivolumab and Ipilimumab in Recurrent Neuroendocrine Carcinoma of the Cervix. *Obstetrics & Gynecology*, **138**, 813-816. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004573>
- [12] 王凯, 王新萍, 陈进, 等. 宫颈癌IB1期术后放疗后右髂外假性动脉瘤输尿管瘘一例报告及文献复习[J]. 中华介入放射学电子杂志, 2020, 8(2): 192-195.
- [13] 周祝君, 杨娟娟, 孙芬. 贝伐珠单抗联合表阿霉素介入栓塞化疗治疗复发性转移性宫颈癌临床疗效观察[J]. 慢性病学杂志, 2020, 21(9): 1374-1376.
- [14] 乔佳明, 陶陶, 高嵩, 等. 调强放疗对复发性宫颈癌淋巴结转移的疗效分析[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2020, 6(3): 103-107.
- [15] 丁燕, 司天斌, 王雨村, 等. 细胞毒性T细胞、巨噬细胞和调节性T细胞在复发性宫颈癌患者中的免疫特征分析[J]. 免疫学杂志, 2020, 36(7): 617-622.
- [16] 李仁河, 邓清华, 麦冰芳, 等. 贝伐单抗联合TP化疗方案对复发性宫颈癌患者血清肿瘤标志物及生存周期的影响[J]. 广东医科大学学报, 2020, 38(3): 358-360.
- [17] De Felice, F., Giudice, E., Bolomini, G., *et al.* (2021) Pembrolizumab for Advanced Cervical Cancer: Safety and Efficacy. *Expert Review of Anticancer Therapy*, **21**, 221-228. <https://doi.org/10.1080/14737140.2021.1850279>
- [18] 巩雪. 同步放化疗联合恩度靶向治疗复发性宫颈癌的临床疗效及安全性[D]: [硕士学位论文]. 西宁: 青海大学, 2020.
- [19] 刘萍, 潘九林. 补救性放化疗对宫颈癌术后盆腔复发和未控患者的治疗价值[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2020, 14(4): 267-271.
- [20] 张灿, 张国楠. 盆腔廓清术在原发及复发性宫颈癌中应用的系统评价[J]. 现代妇产科进展, 2020, 29(2): 92-97.
- [21] 谢王踢, 吉喆, 江萍, 等. 放射性¹²⁵I粒子植入治疗在复发性宫颈癌中的应用进展[J]. 癌症进展, 2019, 17(10): 1123-1125+1142.
- [22] 崔悦, 王俊杰. 复发性宫颈癌的放射治疗进展[J]. 癌症进展, 2018, 16(5): 546-549.
- [23] 牛国梁. GEMOX方案动脉灌注化疗治疗复发性宫颈癌的疗效分析[J]. 中国现代医学杂志, 2018, 28(8): 118-120.