

局部晚期宫颈癌的治疗现状

杨佳俊, 冯 蓓, 杨卫卫

延安大学附属医院, 陕西 延安

收稿日期: 2021年10月11日; 录用日期: 2021年11月8日; 发布日期: 2021年11月15日

摘 要

目前宫颈癌治疗主要采用手术治疗、体外照射、近距离放射治疗、化学药物治疗等, 除此以外靶向及免疫治疗也在研究发展中。国际妇产科联盟将局部晚期宫颈癌(Locally Advanced Cervical Cancer, LACC)分为狭义及广义, 狭义局部晚期宫颈癌是指肿瘤未发生远处转移但癌灶直径等于或超过4 cm, 主要是指IB3和IIA2期(FIGO分期2018版)宫颈癌; 广义局部晚期宫颈癌包括IB2-IVA期的宫颈癌。本文所讨论的局部晚期宫颈癌主要是狭义局部晚期宫颈癌。目前针对局部晚期宫颈癌的治疗方法多样, 均在不同程度上提高局部晚期宫颈癌的治愈率及患者生活质量, 但仍在世界范围内尚未达成共识。所以本文主要就局部晚期宫颈癌的治疗现状展开论述。

关键词

局部晚期, 宫颈癌, 同步放化疗

Treatment Status of Locally Advanced Cervical Cancer

Jiajun Yang, Bei Feng, Weiwei Yang

Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shanxi

Received: Oct. 11th, 2021; accepted: Nov. 8th, 2021; published: Nov. 15th, 2021

Abstract

At present, the treatment of cervical cancer mainly adopts surgical treatment, external irradiation, brachytherapy, chemotherapeutic therapy, etc. In addition, targeted and immunotherapy are also under development. The International Union of Obstetrics and Gynecology divides Locally Advanced Cervical Cancer (LACC) into narrow sense and broad sense. Narrow sense refers to Locally Advanced Cervical Cancer that has no distant metastasis but has a tumor diameter that equals to or greater than 4 cm, which mainly refers to IB3 and IIA2 cervical cancer (FIGO stage 2018 edi-

tion); generalized local advanced cervical cancer includes ib2-IVA stage cervical cancer. The local advanced cervical cancer discussed in this paper is mainly narrow local advanced cervical cancer. At present, there are various treatments for locally advanced cervical cancer, all of which can improve the cure rate and the quality of life of patients to varying degrees, but there is still no consensus in the world. Therefore, this article mainly discusses the treatment status of local advanced cervical cancer.

Keywords

Local Advanced, Cervical Cancer, Concurrent Chemoradiotherapy

Copyright © 2021 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. 前言

宫颈癌是妇科最常见的恶性肿瘤，占全球女性恶性肿瘤的第2位。在发展中国家，宫颈癌占恶性生殖系统肿瘤的第一位，是发展中国家第二高发的恶性肿瘤。目前治疗宫颈癌治疗主要采用手术治疗、体外照射、近距离放射治疗、化学药物治疗等，除此以外靶向及免疫治疗也在如火如荼地发展中，但因其研究结果未成熟因此未广泛应用于临床。对于有手术机会的宫颈癌可行宫颈癌根治术，根据术后是否合并高危因素决定是否行术后辅助治疗。不可手术者可行外照射治疗+/-化疗。基于2018年国际妇产科联盟(FIGO)分期标准，对于IB1、IB2和IIA1期的早期宫颈癌首选手术或放疗。局部晚期宫颈癌(Locally Advanced Cervical Cancer, LACC) (IB3和IIA2期FIGO分期2018版)其特点为肿瘤直径大于4cm，手术难度大，术后多存在病理高危因素，术后易复发及转移等特点使其5年总生存率为60%，不够理想[1]。目前主要的治疗方式包括手术和(或)术后辅助放疗、新辅助化疗(Neoadjuvant Chemotherapy, NACT) + 手术和(或)术后辅助放疗、同步放化疗等。局部晚期宫颈癌在我国宫颈癌新发病例中占一半以上且呈年轻化趋势，加之不同地区的医疗水平不一，患者之间也存在个体差异，因此局部晚期宫颈癌的标准治疗在世界范围内并没有达成共识，新辅助化疗的价值并未在LACC的应用中体现出显著意义。本文针对局部晚期宫颈癌的治疗现状展开论述。而对于IIB期以上的未发生远处转移的宫颈癌，放化疗是其主要治疗方式；发生远处转移的IV期晚期宫颈癌患者，主要以全身化疗为主。

2. 宫颈癌手术和(或)术后辅助放疗

手术治疗作为恶性肿瘤包括宫颈癌在内的传统的治疗方法之一，以子宫及其双侧卵巢切除和盆腔淋巴结清扫为标准术式。因癌灶较大且常合并预后不良因素，单纯的手术或化疗或放疗局部控制率较低，容易复发及转移。因此一般在患者手术后，根据术后的病理检查确定是否继续进行后续放化疗。存在边缘受累、宫旁受累、淋巴结转移的病例需在手术后辅助同步放化疗；存在肿瘤较大 > 4 cm、宫颈间质浸润超过 1/3~1/2、脉管瘤栓时需辅助放疗+/-同步化疗；对于特殊病理类型如腺癌、未分化癌、小细胞癌、透明细胞癌等也需术后同步放化疗。2021NCCN指南推荐局部晚期宫颈癌盆腔EBRT + 同步含铂化疗 + 短程化疗(类别1)或根治性子宫切除术 + 盆腔淋巴结切除术 ± 腹主动脉旁淋巴结切除术(类别2B)或盆腔EBRT + 同步含铂化疗 + 短程化疗，选择性完成子宫切除术(类别3)。因同步放化疗与手术及术后辅助治疗具有相似的无进展生存期及总生存期，但手术带来的创伤如淋巴囊肿、术中出血、感染等并发症

不仅降低患者的生活质量也加大了其经济负担。所以各大指南均将同步放化疗作为局部晚期宫颈癌的 I 级推荐。由于宫颈癌对化疗敏感, 建议将铂类为基础的同步放化疗(CCRT)作为 LACC 的标准治疗方案。

3. 新辅助化疗 + 宫颈癌手术和(或)术后辅助放疗

随着宫颈癌的年轻化, 同步放化疗所造成的膀胱阴道瘘、直肠阴道瘘等不良反应的发生以及年轻病人对于预后的期盼, 可缩小或消除肿瘤, 降低分期。新辅助治疗后手术治疗增加了局部晚期肿瘤的可切除率及 R0 切除率, 其在鼻咽癌、胃癌、食管癌、乳腺癌等各种肿瘤的成功实践, 使新辅助治疗也在宫颈癌治疗尤其是局部晚期宫颈癌的治疗中也逐渐开展, 但目前的研究中, 新辅助化疗后手术治疗及术后辅助治疗在局部晚期宫颈癌的治疗中并未取得明确效果, 目前对于其目标人群及适应症仍在进一步研究中。目前根据在欧洲、日本和拉丁美洲的多项研究结果, NACT + 宫颈癌手术与单独放疗相比, 患者的总生存期(OS)和无病生存期(PFS)明显延长, 被认为是有效的可替代治疗方案, 但暂未明确证实 NACT 的有效性。另有部分研究则证实, 上述二者相比, 其 OS 无统计学意义。因此在欧洲、日本、韩国以及拉丁美洲, LACC 的其他治疗方式被认为具有同样的治疗效果, 包括 NACT + 宫颈癌手术、CCRT + 辅助化疗或宫颈癌手术、NACT + CCRT 等[2]。对于局部晚期宫颈癌, 虽然各种治疗手段很多, 但最新研究提示同步放化疗后行手术可以获得较好的临床缓解率、病理缓解率、较长的无进展生存率及总生存率。同步放化疗后手术较单纯放疗后手术、新辅助化疗后手术、直接手术有更好的总生存率、无进展生存率和局部控制率, 能够明显降低肿瘤复发及致死亡的风险[3]。虽然目前国内尚缺乏大样本多中心的临床研究, 进一步评价疗效及不良反应。因此, 同步放化疗加手术治疗局部晚期宫颈癌可能是一种有前途的治疗手段, 值得进一步探讨。

4. 同步放化疗

同步放化疗是指放疗期间同步小剂量铂类化疗药增敏增加放疗疗效, 后续再加以足剂量紫杉及铂类化疗, 相比较于序贯放化疗, 同期放化疗具有治疗周期相对较短、每个治疗间期肿瘤细胞再生长的概率明显降低、药物的副反应亦相对较轻的特点。但另一方面, 根据目前的研究成果, 同步放化疗后化疗较单纯放化疗未达到有统计学意义的 DFS 及 OS, 而目前化疗诱导后放疗序贯化疗较同步放化疗虽未达到有统计学意义的 PFS 及 OS, 但其 PFS、OS 均较后者有延长。

5. 靶向治疗

靶向治疗是指针对致癌位点设计的精准抗肿瘤药物, 可使肿瘤细胞特异性死亡, 减少了治疗带来的不良反应[4]。宫颈癌靶向治疗主要是指针对肿瘤微环境的药物, 如血管内皮生长因子(VEGF)受体抑制剂、血管内皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂、雷帕霉素靶蛋白(mTOR)抑制剂、PARP 抑制剂、EGFR 抑制剂。其中贝伐珠单抗因其应用时间较久、适应症广泛及其可及性, 在包括宫颈癌在内的癌种治疗中广泛应用。贝伐珠单抗联合化疗显著提高了晚期宫颈癌的总生存期, 已被批准用于晚期宫颈癌的治疗, 但对于局部晚期宫颈癌尚未推荐。以顺铂为基础的放化疗(CRT)标准治疗方案中联合厄洛替尼在局部晚期宫颈癌患者进行的 II 期临床试验证明 EGFR-TKIs 联合 CRT 治疗局部晚期宫颈癌是有效的且患者的总体耐受性良好。由此可见随着 EGFR-TKIs 的深入研究, 越来越多的宫颈癌患者将受益于靶向治疗。

6. 免疫治疗

目前免疫治疗有以下几种方向, 针对符合年龄段女性预防性接种疫苗、宫颈癌患者治疗性接种疫苗、过继细胞疗法、免疫检查点抑制剂等[5]。针对 HPV 的治疗是指宫颈癌 HPV 预防性治疗, 其疫苗有二价、四价及九价疫苗, 且安全有效、有长期的免疫效力、可预防 90% 的宫颈癌发生。近年来, 免疫检查点抑

制剂的应用也在包括宫颈癌等的恶性肿瘤治疗中取得了突破性的进展。NCCN 指南 2019 版推荐, 帕博丽珠单抗可用于程序性死亡蛋白 1 配体(PD-L1)阳性或错配修复缺陷(dMMR)/高度微卫星不稳定性(MSI-H)的复发或转移性宫颈癌的二线治疗[6]。尽管如此, 帕博丽珠单抗在 PD-L1 阳性患者有效率仍较低, 约 14%, 这需要筛查出更有效、准确的预测免疫治疗疗效的标志物, 实现精准治疗及个体化治疗。宫颈癌的治疗性接种疫苗、过继细胞疗法等免疫治疗也在发展研究过程中。但免疫疗法针对癌症的治疗取得了一定的进展, 然而针对单分子或通路的免疫治疗方式仍然不足以实现晚期宫颈癌患者的持久临床效应。这就促使免疫疗法需与其他治疗策略联合使用, 来延长免疫疗法的持久性并提高其有效性[5]。

7. 总结

总之, 目前宫颈癌的治疗手段多样, 包括单一治疗和联合治疗。单一治疗如手术、化疗及局部放疗; 联合治疗如手术 + 化疗、手术 + 放疗、新辅助化疗/放疗或放疗 + 手术 + 术后辅助放疗、免疫及靶向治疗与手术及放疗的联合等。较单一治疗而言, 联合治疗在宫颈癌的诊治中凸显了其相对优势, 目前治疗也大多以联合治疗为主。相对于其他瘤种而言, 对于早期宫颈癌的治疗可达到基本治愈; 而对于局部晚期宫颈癌, 虽有效延长其 PFS 及 OS 但其治疗在全球范围内仍未达到统一; 对于晚期宫颈癌目前仍以延长其生存期、提高其生活质量为主。临床工作中, 我们会面对各种各样的宫颈患者, 其治疗遵循指南、却又不完全服从指南, 需要我们个体化应用上述的各种治疗手段, 使患者最终获得最大利益。

参考文献

- [1] 章文华, 吴令英. 关于子宫颈癌综合治疗的商榷[J]. 中华肿瘤杂志, 2003(2): 104-106.
- [2] 张师前, 王稳. 局部晚期宫颈癌新辅助化疗和放疗联合治疗[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2016, 32(9): 834-837.
- [3] 陈兰, 廖科丹. 中国大陆部分地区局部晚期宫颈癌治疗状况调查及分析[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2018, 34(11): 1247-1252.
- [4] 崔然, 张震宇. 局部晚期宫颈癌靶向治疗的现状和未来[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2018, 34(11): 1216-1220.
- [5] 程琳, 狄文. 宫颈癌的免疫治疗进展[J]. 中华转移性肿瘤杂志, 2020, 3(4): 308-310.
- [6] 李明秀, 许振. 靶向治疗、免疫治疗及其联合疗法在宫颈癌治疗中的研究进展[J]. 现代妇产科进展, 2020, 29(9): 710-712+715.