

发病率和流行病学

宫颈癌在不发达国家中是第二大常见的恶性肿瘤，在女性癌症死亡原因中居第三位。2012年，全球宫颈癌新发病例约527600，死亡人数约265700。近90%的宫颈癌死亡病例发生在发展中国家。宫颈癌发病率的地域性差异反映了宫颈癌筛查（用于检测和排除宫颈癌前病变）的有效性和人乳头瘤病毒（HPV）感染率的差异。

然而，即使在发达国家中，宫颈癌仍然是一个重要的公共卫生问题：欧洲国家中每年宫颈癌新发病例至少为58000人，死亡病例约为24000人。2000年至2007年，诊断为宫颈癌的欧洲妇女其5年相对生存率为62%，其中，东欧为57%，北欧为67%。宫颈癌的生存率在保加利亚、拉脱维亚和波兰相对较低（约为55%），在挪威的生存率是最高的（约为71%）。患者的生存率随着年龄的增长而降低，可从15-44岁的81%下降至75岁的34%。患者的生存率从1999-2001年的61%显著提高到2005-2007年的65%。FIGO分期是影响预后的最重要因素之一。

发生宫颈癌最重要的原因是持续性的人乳头瘤病毒感染。99%的宫颈癌可以检测到HPV病毒，其中最常见的致癌亚型是HPV 16和18。

到目前为止，有三种HPV疫苗获得了批准并且应用到临床：二价HPV病毒颗粒疫苗(2vHPV)，四价HPV病毒颗粒疫苗(4vHPV)和九价HPV病毒颗粒疫苗(9vHPV)。3种疫苗均可预防HPV16和18型感染。四价的HPV疫苗同时可以预防HPV6和11型感

染，约 90%的生殖器疣与之相关。此外，九价 HPV 疫苗除了包含四价 HPV 疫苗中所存在的 HPV 病毒亚型以外，还包括了其它 5 个致癌的 HPV 病毒亚型(HPV 31、33、45、52 和 58)，这也是导致女性另外 15%与 HPV 相关的癌症以及男性中 4%与 HPV 相关癌症发生的原因。二价和九价疫苗均对其它的致癌病毒有明显的交叉保护作用。这三种疫苗对 HPV 感染导致的宫颈、阴道、外阴和肛门病变均有效。

来自已建立 HPV 疫苗接种项目国家的评审报告显示：在 HPV 疫苗接种计划实施后的 3 年里，HPV 疫苗就开始对人类产生了有利的影响，包括降低高级别上皮内瘤变的发生率、疫苗相关 HPV 的感染率和生殖器疣的发病率。HPV 疫苗的预防性管理可以有效预防与疫苗相关 HPV 亚型的感染和疾病。接种疫苗对癌症负荷的影响仍有待确定，但根据可监视的指标，HPV 有望阻止超过 70%的宫颈癌发生。

多年来，宫颈脱落细胞(Pap)检测一直是筛查宫颈癌的标准方法，该方法的应用使宫颈癌的发病率降低了 60% - 90%，死亡率降低了 90%。然而，细胞学检测的局限性在于其敏感性仅约 50%，以及所采集到的样本大多数不合格。最近，HPV 检测作为一种新的宫颈癌筛查方法被引入，因为 HPV 脱氧核糖核酸(DNA) 几乎存在于所有的宫颈癌中，同时在多项研究中发现，HPV 检测与宫颈细胞学检查相比，在宫颈高级别上皮内瘤变(CIN2+)中显示出了更高的灵敏度。基于 HPV 宫颈筛查和传统细胞学的 4 个随机对照试验的汇总分析显示，前者预防侵袭性癌发生的几率较后者提高了 60%-70%。研究结论指出，自 30 岁开始进行基于 HPV 筛查的时间间隔可以适当延长。当病变发生几率较低，尤其是在接种疫苗的人群中，使用巴氏实验进行筛查将会更加困难。巴氏细胞学筛查具有明显的局限性。它是基于对宫颈样本形态学改变的主观解释，在取样过程中必须对转

化区的样本细胞进行充分的收集。此外，筛查工作的高度重复性导致了医务人员的疲劳，这必然会导致错误的发生。

因此，通过高效 HPV 疫苗的免疫接种使宫颈癌的初级预防成为可能，敏感的 HPV DNA 检测改进了传统的细胞学筛查项目，使得宫颈癌的二级预防也取得了明显进展。

诊断和病理 / 分子生物学

对于宫颈细胞学异常或高危 HPV 阳性的患者，应行阴道镜检查以及宫颈活检或切除术，如宫颈环形电切除术（LEEP）和冷刀锥切术。早期宫颈癌通常是无症状的，局部晚期宫颈癌可能会出现不规律的阴道流血（通常出现于性交后）、阴道排液、盆腔痛和性交困难。宫颈癌的肉眼观是多样化的。可表现为外生型，癌灶向外生长呈乳头样或菜花样，也可以表现为内生型，癌灶向子宫颈深部组织浸润，表面生长很小。早期的癌症不易被发现，即使是存在深部浸润癌，也可能在肉眼检查中被漏诊。如果检查较困难，或者不能确定是否存在阴道或宫旁的转移，那么最好是在麻醉的情况下由包括妇科肿瘤学家和放射肿瘤学家的多学科团队来进行。

WHO 将宫颈上皮性癌分为 3 类：鳞状细胞癌、腺癌和其它上皮性肿瘤，包括腺鳞癌、神经内分泌癌和未分化癌。鳞状细胞癌占宫颈癌的 70%-80%，腺癌占 20%-25%。

鳞状细胞癌

鳞状细胞癌由可辨认的鳞状细胞所组成，但其生长方式和细胞学形态有所差异。最初采用 Broders 评分系统，随后被分为角化、非角化以及小细胞鳞癌。在最新的 WHO 分类中，小细胞癌被划分在神经内分泌类型的肿瘤中。角化的鳞状细胞癌的特征是存在

角化株。有丝分裂不常见，从定义上看，非角化的鳞状细胞癌不形成角化株，但可以出现单个细胞的角质化。透明细胞在某些肿瘤中变化显著，不应被误解为透明细胞癌。

腺癌

浸润性宫颈腺癌的腺体排列是高度可变的，有些肿瘤存在部分或广泛的乳头状凸起。80%的腺癌为宫颈腺癌，也就是非特殊类型腺癌，它与正常的宫颈粘液上皮不同，肿瘤细胞内不含有明显的粘液，表现出嗜酸性细胞质的特征。黏液性腺癌是最常见的特殊类型的宫颈腺癌，包括内膜样腺癌、肠型腺癌和胃型腺癌。绝大多数的宫颈子宫内膜样腺癌在结构上是高分化的，但其细胞学分级多为 2 级或 3 级。仅有一组分类为乳头状或绒毛腺管状乳头状的腺癌，当其不合并其它成分时，分化良好且预后较好；当含有传统腺癌成分时，与非特殊类型的宫颈腺癌表现行为是一致的。与宫颈鳞状细胞癌不同的是，由于浸润性腺癌的结构比较复杂，早期浸润性宫颈腺癌与宫颈原位腺癌的鉴别诊断相对困难。在粘液型腺癌中，富含粘液的细胞占主导地位，可以表现为胃型特性，也可为微偏腺癌（恶性腺瘤）。宫颈混合性腺鳞癌是一种罕见的宫颈腺癌类型，包括所谓的毛玻璃样细胞癌。其它罕见的宫颈腺癌类型包括透明细胞腺癌和中肾管腺癌。

其它类型的宫颈癌

神经内分泌肿瘤包括类癌、非典型类癌和神经内分泌癌。诊断依靠组织学证据，可以通过神经内分泌标记物来证实。

发病机制-分子生物学

HPV 是宫颈癌最常见的病因。世界范围内，至少有 2/3 的宫颈癌由 HPV16/18 感染所引起，HPV31、33、35、45、52 和 58 是导致宫颈癌最常见的类型。

HPV 疫苗对宫颈癌以及男女均可发生的与 HPV 相关的癌症产生了巨大的影响，每年可以减少 90% 的宫颈癌、85% 与 HPV 相关的阴道癌、87% 与 HPV 相关的外阴癌、92% 与 HPV 相关的肛门癌以及 85% 与 HPV 相关的阴茎癌的发生。

几乎所有的病例中，宫颈鳞状细胞癌和其癌前病变-宫颈上皮内瘤变，均与 HPV 感染相关，HPV16 DNA 的存在与患者的不良预后有关。腺癌包括一组异质性肿瘤。非特殊类型的宫颈腺癌和其癌前病变-宫颈原位腺癌，两者存在 HPV 感染的几率分别为 90% 和 100%。与鳞状细胞癌相比，HPV18 在宫颈腺癌和腺鳞癌中更常见。与非特殊类型的宫颈腺癌不同，透明细胞癌和中肾管腺癌等较为罕见的类型与 HPV 感染无关。

分期和风险评估

宫颈浸润癌采用的是国际妇产科联盟(FIGO)修订的宫颈癌临床分期和国际抗癌协会 (UICC)提出的 TNM 分类法 (8 版)。宫颈癌是唯一基于肿瘤大小、阴道或宫旁浸润、膀胱/直肠侵犯和远处转移而进行临床分期的妇科肿瘤。它需要在麻醉和影像学检查 (胸部 X 光片和静脉肾盂造影) 的条件下进行，这些都被更及时的诊断工具所取代。其它的影像学检查通常是用来明确疾病的进展程度以及制订合适的治疗方案，并不影响临床分期。计算机断层扫描 (CT) 可以发现是否存在病理性淋巴结，磁共振成像 (MRI) 可以帮助确定肿瘤大小、基质浸润深度、有无宫旁浸润、阴道转移以及其它部位的扩散。最近，正电子发射断层扫描 (PET) 被认为有可能准确的描绘出疾病进展的程度，尤其是对于发现的距离较远以及体积较小的淋巴结，具有高度的敏感性和特异性。在疾病的

早期阶段，PET / CT 检查发现淋巴结转移的敏感性为 53%-73%，特异性为 90%-97%，而在疾病的晚期，发现腹主动脉旁淋巴结转移的敏感性提高到 75%，特异性为 95%。是否有必要在术前对局部晚期宫颈癌的患者进行腹主动脉旁淋巴结的评估仍在存在争议。肿瘤的风险评估包括肿瘤大小、分期、浸润深度、淋巴结状态、淋巴脉管间隙浸润(LVSI)以及组织学分型。淋巴结状态和数目是与预后相关的最重要的因素。在 IB-IIA 有无淋巴结转移的患者中，5 年生存率分别为 51%-78%以及 88%-95%。

组织学类型是否为影响生存的独立预后因子目前仍存在争议。尽管有研究表明腺癌和鳞状细胞癌患者的预后无明显差异，但大多数研究显示，腺癌与鳞状细胞癌相比，5 年总生存率下降约 10%-20%。

宫颈小细胞神经内分泌癌发病罕见，仅占有侵袭性宫颈癌的 2%，具有与小细胞肺癌类似的向远处转移的特殊倾向性。因此，患者可以出现全身症状，如体重减轻等。另外，有可能出现副肿瘤综合征，如抗利尿激素分泌异常综合征（SIADH）、库欣综合征、高钙血症或神经系统障碍等。最常累及的器官包括肝脏、肾上腺、骨髓和大脑。

局限病变的处理

初始治疗

手术

需要根据宫颈癌 FIGO 分期和 TNM 分级选择合适的手术治疗方法。对于不伴有 LVSI 的微浸润宫颈癌（IA1）患者，可以行保留生育功能的宫颈锥切术或单纯性宫颈切除术。

如果患者没有保留生育功能的要求，可以行单纯的子宫切除术。对于伴有 LVSI 的 IA1 期患者，外科手术前需要对盆腔淋巴结进行评估，包括前哨淋巴结（SLN）。

对于 FIGO 分期为 IA2, IB 和 II A 无保留生育要求的患者，根治性子宫切除术加双侧盆腔淋巴结切除术（有或无 SLN）是标准的治疗方法。可以通过剖腹或腹腔镜（可以是机器人辅助）手术来完成。微创手术获得了越来越多的肯定，在大多数中心已经成为标准的治疗方式，它为肿瘤的治疗提供了良好的安全性，并且降低了并发症的发生率。

宫颈癌的前哨淋巴结切除

前哨淋巴结切除（SLND）是乳腺癌和外阴癌的标准治疗方法，越来越多的证据表明，SLND 在宫颈癌的治疗中也扮演着重要的角色。虽然对于 SLND 的治疗证据仍不完善，指南也没有明确的定义，但对于 FIGO 分期为 I 期，肿瘤直径 $\leq 4\text{cm}$ 的患者仍可考虑。有证据表明，肿瘤直径 $< 2\text{cm}$ 检出的几率是最高的。示踪剂直接注入宫颈，包括蓝色染料、放射性胶体锝以及荧光剂吲哚菁绿。SLND 只有在具备足够专业知识以及经过培训的中心才能进行。需要对双侧的前哨淋巴结进行检测。

子宫的手术治疗

对于早期宫颈癌，放疗和手术治疗同样有效，因此，手术仅适用于不存在高危因素需要辅助治疗的 FIGO 分期 \leq II A 的患者，然而，这种多模式的治疗方法并没有提高患者的生存率，反而增加了并发症的发生率。

值得注意的是，目前所进行的根治性子宫切除术以及广泛的宫旁组织切除术，对于大多数患者来说，存在过度治疗的情况，尤其是那些仅局部肿瘤受累的患者。大量的随

机试验研究，包括正在招募患者的 SHAPE 试验，均试图比较单纯性子宫切除术以及根治性子宫切除术的疗效。

手术前的新辅助化疗

使用新辅助化疗 (NACT) 的理由包括:(i)缩小瘤体，利于肿瘤切除；(ii)消除微小转移灶；(iii)肿瘤富血管化，减少乏氧细胞的数量。

在一项 NACT 联合根治性手术与单纯放疗进行比较的荟萃分析显示，与单纯放疗相比，前者的死亡风险降低了 35%，5 年生存率由 50%提高到 64%，增加了 14%。该项研究包括 5 个不同的临床试验，涉及 872 名局部晚期宫颈癌患者。在另一荟萃分析中，涉及一项规模最大的临床试验，包括 441 名 FIGO 分期为 IB2-III 期的宫颈癌患者，比较了铂类为基础的新辅助化疗联合根治性手术与传统放疗的疗效。该研究存在质疑的地方是对放疗的选择并不合理；27% 的患者没有接受腔内放疗；11% 的患者接受的 A 点盆腔外照射剂量小于 60Gy，所接受的中位辐射剂量为 70Gy，而推荐的 A 点最佳辐射剂量为 80Gy-90Gy。

另外，在所有的这些研究中，对照组仅选择了单纯放疗，并没有进行辅助化疗，并不是目前 LACC 标准的治疗方案。除此之外，放疗的总剂量以及中位放疗时间的选择不合理。

正在进行的两个 III 期随机临床试验，比较了 NACT 联合手术与放化疗的疗效，目前还没有得出最终的结论。(EORTC Protocol 55994 and NCT00193739)

此外，最近的一项荟萃分析比较了 NACT 联合手术与单纯手术治疗的疗效，结论指出，NACT 联合手术治疗具有更高的局部控制率。对 NACT 病理反应的探索性分析显示，NACT 后可以减少阳性病理结果的检出率。然而，由于治疗的毒性反应或缓解率较低，相当一部分患者并不会接受手术。

以上结果表明，对于中危局部晚期宫颈癌、淋巴结阳性以及 MRI 提示宫旁浸润的患者，NACT 较手术治疗的唯一好处在于减少了辅助放疗的几率。

局部晚期宫颈癌的放化疗

近二十年来，放化疗一直是 IB2-IVA 宫颈癌患者的标准治疗方式。5 个几乎同时发表的随机试验，其中 3 个涉及局部晚期宫颈癌，结果均显示，与标准的放疗 / 羟基脲联合治疗相比（国家癌症研究所认可），放化疗的联合治疗明显改善了患者的 DFS 和 OS，世界范围内改变了临床实践。但是，也有学者对入组患者的选择、治疗时间过长、缺乏单纯放疗对照组以及对照组的预后较差等方面提出了质疑。为了解决这些问题，我们对个体患者的临床数据进行了荟萃分析。作者从 11 个国家中选择了 18 项涉及单纯放疗对照组的随机试验，最终入组进行分析的仅有 13 项试验。研究结果证实了放化疗的益处，但受益较小。OS 和 DFS 的风险比分别为 0.81 和 0.78，也就是说，放化疗组患者其 OS 和 DFS 较单纯放疗组分别提高了 6% 和 8%。相对于单纯放疗的患者而言，FIGO I/II 期行放化疗的患者其预后提高了 10%，III/IVa 期的患者预后仅提高了 3%。尽管有荟萃分析报道非铂类药物的显著疗效，但是最常用的治疗方案仍为顺铂 40mg/m² / 每周。

最近，墨西哥的学者们报道了一项大型随机 III 期试验，比较了标准的放化疗以及更强的联合治疗方法的疗效，即吉西他滨+顺铂联合化疗，然后再进行两周期的辅助化疗。

尽管有报道称，在 3 年的强化治疗过程中，患者的 PFS 提高了 9%，但是由于对化疗副反应的担心，此种治疗方法并没有被广泛采用，与此同时，两项国际性试验对放化疗前（INTERLACE）或放化疗后（OUTBACK）的额外化疗疗效的比较正在进行，并有望回答此种治疗方法是否可以改善患者的 OS。

成像技术以及放疗规划的进步提高了近距离放疗的精确性。这一方法得到了奥地利、丹麦和法国治疗小组的支持，他们的目标是希望通过增加放疗剂量改善治疗效果，但同时可以减少辐射对周围正常组织的毒性。最近发表的一项多中心队列研究（RetroEMBRACE）表明，近距离放疗对 FIGO II B 和 III B 期患者 3 年的局部控制率分别为 93% 和 79%。患者的 5 年 OS 为 65%，虽然优于既往研究结果，但是否真正代表了其疗效优于传统的低剂量放疗加化疗联合治疗，还有待观察。中位随访时间为 43 个月，膀胱、胃肠道和阴道的 5 年局部复发率分别为 5%、7% 和 5%，证实了局部控制率的改善，同时也降低了复发的风险。由于小细胞神经内分泌癌较为罕见，对于此种类型的宫颈癌治疗数据是有限的。大多数临床医生赞成：对于早期存在可以切除病灶的时候使用联合治疗方法（手术+化疗或联合放化疗）；对于局部晚期手术难以切除但不存在转移时可以选择放化疗；对于存在转移的患者，类似于小细胞肺癌，可以选择化疗。

新辅助化疗和放疗

放疗前进行化疗（新辅助化疗或诱导化疗）的概念在临床试验中得到了验证，但治疗效果仍存在争议。一项已完成的包括 18 个随机试验在内的个体数据荟萃分析，共涉及 2000 多名患者。试验设计的异质性使数据结果并不统一。然而，作者明确指出，化疗周期和铂类剂量的选择是影响预后的重要因素。化疗周期小于 14 天的患者，风险比为 0.83，5 年生存率提高了 7%。相比之下，化疗周期大于 14 天的患者，风险比为 1.25，

5 年生存率提高了 8%。新辅助化疗和放疗之间的长时间间隔（在某些研究中可长达 6 周），可使耐药的癌细胞加速再生，导致了一些研究中所出现的不利影响。正在进行的 INTERLACE 试验，对所选取的局部晚期宫颈癌患者，随机分为两组，一组接受单纯的标准放化疗，另一组首先进行 6 周的诱导化疗，第 7 周即进行标准的放化疗治疗，试图通过剂量密集时间表，合并紫杉醇类化疗药物的使用，消除诱导化疗和放疗的时间间隔，寻求解决上述问题的方法。

淋巴结分期和放射治疗

对于局部晚期宫颈癌患者，放疗的选择依赖于精确的分期。盆腔 MRI 和临床检查可以确定肿瘤的累及范围，对远距离放射治疗和近距离放疗的选择是至关重要的。腹主动脉旁淋巴结的状态对治疗方式的选择也尤其重要，尤其是选择远距离放射治疗的最高照射范围时。FIGO 分期并没有考虑到淋巴结的状态，这也是该分期系统的不足之处。外科手术表明，FIGO I 期的患者中有 5% 的人存在腹主动脉旁淋巴结转移，FIGO III 期的患者存在腹主动脉旁淋巴结转移的几率上升到 25%。

关于评估腹主动脉旁淋巴结状态的最佳方法仍存在争议。在某些国家，PET / CT 是常规应用协助分期的，而在其它地区，则主要依赖于腹主动脉旁的淋巴结切除。希望正在进行的随机试验能够解决上述问题。尤其重要的是，一项多中心随机试验的研究结果表明，PET 扫描阴性以及手术切除后病理提示小于 5mm 转移灶的患者，随后追加扩大照射视野的放疗和化疗，其预后明显改善。

辅助治疗

对于子宫切除术后存在病理高危因素的患者需要进行辅助治疗。高危因素分为中危和高危两类。然而，诸如 LVSI、肿瘤体积较大以及深肌层浸润等中危因素，并没有显著的增加复发几率，但是当多种中危因素并存时，肿瘤复发的风险类似于高危因素，可高达 15%-20%。

中度风险的疾病

GOG 一项试验随机选择了 277 名女性患者，分为盆腔放疗（未联合化疗）组和未进行辅助治疗组，结果发现，具有以下特征的患者术后追加放疗其预后得到明显改善：宫颈间质浸润深度达 1/3-1/2，淋巴脉管间隙浸润，肿瘤体积大于 4cm。中位随访时间为 10 年，PFS 明显改善，但是对 OS 没有影响。

高度风险的疾病

存在一个或多个负面预后因素的患者具有较高的复发风险，例如手术切缘阳性，淋巴结阳性，以及存在宫旁浸润。随机选取 268 名 IA2, IB 和 IIA 期患者，术后追加 4 个疗程的辅助放疗和（或）化疗，基于该项临床试验的结果，对于此类患者建议辅助放化疗。化疗的选择显著延长了患者 4 年总生存期（OS）和无进展生存期（PFS），完成 3 或 4 个周期化疗的患者预后显著改善。

存在中危因素的宫颈癌患者术后无需进行辅助治疗，而存在高危因素的患者术后推荐进行辅助放化疗。

晚期 / 转移性疾病的处理

转移性或复发性宫颈癌通常情况下是有症状的，对患者的伤害也是毁灭性的。如果患者的体力状态评分（PS） ≤ 2 ，不存在明确的禁忌症，可以选择姑息化疗，目的在于缓解症状以及改善患者生活质量。近 20 年间标准的化疗方案是顺铂 50mg/m²，间隔 3 周。然而，由于反应率较低（20%），中位 PFS（2.8-3.2 个月）及 OS（6.2-8.0 个月）均较短，疗效令人失望。

与顺铂单药化疗相比，顺铂联合拓扑替康或紫杉醇具有更高的反应率和更长的 PFS。与顺铂单药治疗相比，顺铂联合拓扑替康具有更长的 OS。这两项试验均证实，既往接受过放化疗的患者，反应率明显降低。此外，回顾性汇总分析表明，黑人、复发位置位于盆腔、体力状态评分 1 或 2 以及 1 年内出现的复发均有可能是预后不良的相关因素，并与低反应率有关。

对于晚期或复发性宫颈癌，紫杉醇-异环磷酰胺-顺铂的联合化疗被认为是一种较为有效的治疗方法，总体反应率为 62%，完全反应率为 26%，且相关的副反应可以接受。一项大型的随机 III 期临床试验（GOG-204）比较了顺铂联合紫杉醇、拓扑替康、吉西他滨以及长春瑞滨四种不同药物的疗效，结果并没有发现哪种治疗方案具有明显的优越性。尽管如此，紫杉醇联合顺铂表现出了更高的反应率（29%）、中位 PFS（5.8 个月）、中位 OS（12.8 个月），被认为是基于疗效和毒性反应平衡的首选治疗方案。

肿瘤血管生成在宫颈癌的进展过程中发挥着重要作用，并与患者的不良预后有关。在对复发性宫颈癌的 II 期试验（GOG-227C）中发现，贝伐单抗可以通过抑制血管内皮生长因子来阻碍肿瘤血管生成。基于这一项研究，GOG-240 在一项随机 III 期试验（2*2 析因设计）中对化疗后加用贝伐单抗的疗效进行了观察，以 OS 为主要观察终点。入组患者为 IVB 期原发或复发 / 持续性宫颈癌，体力状态评分 0 或 1 以及肿瘤可测量，随机

分为紫杉醇-顺铂组或紫杉醇-拓扑替康组，和（或）贝伐单抗。从该项研究中可以得出两个主要结论：首先，使用贝伐单抗组的患者其 OS 明显延长（16.8vs13.3 个月），其次，即使对于既往使用顺铂化疗的患者，非铂类的药物并不优于顺铂-紫杉醇的疗效。使用贝伐单抗的患者发生 2 级以上高血压（25% vs 1.8%）、3 级以上静脉血栓栓塞事件（8.2% vs 1.8%）以及 2 级以上瘰（8.6% vs1%）的风险明显升高，在治疗过程中需要密切注意。

对于不能使用顺铂的患者，可以选用紫杉醇和卡铂联合化疗。尽管日本的一项随机临床试验证实两种药物具有相似的疗效，但与顺铂相比，在既往未使用顺铂的患者中，二者联合治疗的疗效优于与卡铂联合。正在进行的一项多中心、单盲、干预性研究（CECILIA），试图对复发性或转移性宫颈癌患者使用卡铂 / 紫杉醇 / 贝伐单抗的安全性及有效性进行评估（NCT02467907）。

基于有效性和毒性反应的平衡，紫杉醇和顺铂联合贝伐单抗治疗可以作为转移性或复发性宫颈癌的一线治疗方案。

对于已接受一线治疗的患者，进一步比较了长春瑞滨、拓扑替康、吉西他滨以及纳米微粒白蛋白结合型紫杉醇的疗效。然而，以上药物反应率均较低且持续时间较短。因此，目前并没有合适的药物可以推荐作为最有效的二线治疗方案。

对于一部分转移性小细胞肺癌的患者，进展较为缓慢，可以使用立体定向放疗和（或）观察性等待，通常可以在相当长的一段时间内延迟系统化疗。

对于复发性疾病的患者来说，放疗可以发挥重要作用，对于寡转移性疾病或仅于盆腔、腹主动脉旁和（或）锁骨上区存在淋巴结转移的患者，高剂量的放疗可以明显提高

疾病的长期控制率，延长无进展时间间隔。短疗程的姑息放疗用于治疗有症状的远处转移患者。

根治性手术后局部复发宫颈癌

对于根治性手术后转移发生于盆腔的患者，其治疗方案为根治性放疗或盆腔脏器廓清术。据报道，经过治疗后的生存率约为 6%-77% 不等；中心型较盆腔侧壁复发具有更好的预后。对于没有明显肿瘤且为中心型复发的患者其 10 年生存率为 77%，转移灶小于 3cm 的患者，10 年生存率为 48%；而对于转移灶大于 3cm 的患者，患者的生存时间均较短。在发生盆腔转移且经过挽救性放疗的患者中，与预后相关的主要因素包括：无病间隔期，复发的部位（中心型或位于骨盆侧壁）以及肿瘤大小。通过高剂量的近距离放射治疗，可以提高疾病的局部控制率，减小中心型复发患者肿瘤的体积。肿瘤体积较大的中心型或盆腔侧壁复发的患者，预后较差，因此，应尽早发现盆腔复发，尽可能增加患者长期存活的机会。

保留生育功能

超过 40% 的早期宫颈癌发生于渴望保留生育功能的生育期妇女。因此，多数患者需要更为保守的治疗方案来治疗这些病变，以增加未来再次妊娠的可能性。

FIGO IA1 期

根据大多数国际性指导方针，存在微浸润的早期宫颈癌患者第一步的诊断和治疗步骤为宫颈锥切术。在切缘阴性且不存在手术临床禁忌症的时候，锥形活检可以作为确切的治疗方法。对于存在 LVSI 淋巴结转移风险增加的患者，推荐进行盆腔淋巴结清扫术

(PLND)。应该考虑进行前哨淋巴结活检。此外，对于此部分患者，也有一些学者建议行宫颈切除术，切除子宫颈和其周围的组织。

FIGO IA2 期

对于希望保留生育功能的患者，标准的治疗方案为锥形活检或根治性宫颈切除术加盆腔淋巴结清扫术。可以考虑行前哨淋巴结活检，但仍需进一步的验证。

FIGO IB1 期 (< 2cm)

研究证据显示，对于此部分希望保留生育功能的患者来说，宫颈切除加盆腔淋巴结清扫术是最合适的治疗方法。肿瘤直径 > 2cm 可以明显增加复发的风险 (≤2cm 时为 3% , ≥2cm 时为 17%) ; 因此，指南中强调，该治疗方法主要适用于肿瘤直径 < 2cm 的患者。

目前，根据大多数国际性指南的推荐，肿瘤直径 < 2cm 且希望保留生育功能的早期宫颈癌患者，根治性宫颈切除术是一种标准的治疗方法。然而，对于肿瘤直径 < 2cm、无淋巴结转移或 LVSI 的患者，发生宫旁浸润的可能性较小，对于有生育要求的患者可以选择较为保守的治疗方案 (低发病率，高妊娠率)。

有研究报告称，大约有 60%-65% 的患者进行根治性宫颈切除术后的标本未发现残余病变的存在，因此，对低危风险的患者是否需要行根治性手术提出了质疑。

最后，也有学者建议此类患者可以选择行宫颈锥切术和 (或) NACT。

FIGO IB1 期 (> 2cm)

肿瘤直径 > 2cm，NACT 联合宫颈锥切术或根治性宫颈切除术均是经过验证的有效
的治疗方式，但是对于 IB1 和 IB2 期患者，实施保留生育功能手术前通过 NACT 降分期
的治疗方案仍处在研究阶段。

个体化药物

对于此类疾病，需要更多的研究来确定有效的分子标记物，从而促进个体化药物的
开发。

随访、长期预后和生存

对于宫颈癌的最佳后续治疗方案，目前并没有达成明确的共识。最低限度的随访检
查需要进行彻底的体格检查，由癌症患者监控中心有经验的医生来完成盆腔-直肠检查以
及病史采集。几乎没有证据表明阴道穹窿细胞学检查在检测宫颈癌早期复发时增加了临
床检查。在无症状的病人中，不提倡常规使用其它的放射性或生物追踪标记物，因为这
些标记物的作用尚未得到肯定。临床需要时可以选择行 CT 或者 PET / CT 扫描。合理的
随访计划包括前两年每 3-6 月随访一次，随后的 3-5 年间每 6-12 月随访一次。患者经
过 5 年随访无复发的情况下，可以回到正常人群每年进行的常规体检和盆腔检查。

