

网络出版时间: 2021-2-5 13:29 网络出版地址: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1065.R.20210205.1052.033.html>

晚期宫颈癌治疗进展

李超¹ 姚莉² 宗玲³ 刘泽岩¹ 张冕冕⁴ 王欣³

摘要 宫颈癌是女性最常见的恶性肿瘤之一。早期宫颈癌治疗效果良好,但晚期宫颈癌预后欠佳,治疗面临困境。目前晚期宫颈癌的治疗包括放射治疗、化疗、生物治疗等。近年来,放射治疗技术发展日新月异,生物治疗亦迅速发展,部分新药有效率高且不良反应小,放射治疗、化疗、生物治疗联合是晚期宫颈癌治疗的新方向。该文就近年来晚期宫颈癌治疗的研究进展做一综述,为临床治疗提供参考。

关键词 晚期; 宫颈癌; 生物治疗; 化疗; 放射治疗

中图分类号 R 737.33

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2021)03-0501-04

doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2021.03.034

宫颈癌是女性生殖系统中最常见的恶性肿瘤之一。根据 Global cancer statistics 2018 统计全球宫颈癌新发病例超过 56 万而死亡病例超过 31 万^[1]。2015 年我国宫颈癌新发病例数约为 11 万,死亡病例约为 3 万^[2]。宫颈癌发病率高,在我国女性恶性肿瘤中居第二位。作为临床难点,晚期宫颈癌的治疗越来越受到人们的重视。晚期宫颈癌治疗方法主要包括放射治疗、化疗、生物治疗等。该文综述宫颈癌的上述治疗进展,为其临床治疗提供综合参考。

1 放射治疗进展

过去的几十年间,大量研究^[3]表明调强放射治疗联合腔内近距离放射治疗是治疗局部晚期宫颈癌的重要手段之一。

2020-09-12 接收

基金项目: 2018 年省级临床重点专科建设项目(编号:卫科教秘[2018]180 号); 高校省级优秀青年人才基金重点项目(编号:2013SQRL021ZD); 安徽医科大学第三批中青年学术骨干资助项目(编号:校人字[2013]24 号)

作者单位: ¹ 安徽医科大学第二附属医院肿瘤科,合肥 230601

² 中铁四局集团中心医院妇产科,合肥 230023

³ 安徽医科大学基础医学院,合肥 230032

⁴ 安徽医科大学第一临床学院,合肥 230032

作者简介: 李超男,副主任医师;

姚莉女,副主任医师,责任作者, E-mail: 2505742148@qq.com;

王欣男,教授,硕士生导师,责任作者, E-mail: wxchem@ahmu.edu.cn

1.1 外照射 目前调强放射治疗是最常用的放射治疗技术。与传统二维放射治疗相比,调强放射治疗有助于提高靶区剂量,同时限制盆腔和腹部危及器官(包括卵巢、小肠、直肠、膀胱和骨髓)的剂量,降低胃肠道、泌尿生殖系统的早反应和晚反应发生率以及血液学等相关毒性反应的发生率。Lei et al^[4] 统计 108 例(ⅡB 期 45 例,ⅢB 期 63 例)宫颈癌的疗效及不良反应,中位随访时间为 65 个月。5 年总生存率为 67.6%,5 年无进展生存率为 53.7%。不良反应的发生率:晚期胃肠和泌尿生殖道毒性 ≥ 3 级为 9.2%,急性白细胞减少 ≥ 3 级为 51.8%。质子放射治疗是目前最先进的治疗技术,它利用质子的物理特性(Bragg 峰)将能量集中于肿瘤内从而减少损伤周围组织。Marnitz et al^[5] 研究发现,在相同剂量下,质子治疗使肠道受照射平均剂量下降 9~16 Gy,膀胱及直肠剂量下降 7~9 Gy,与光子治疗组相比差异有统计学意义。但是质子放射治疗对场所及设备的要求高且费用昂贵,限制了它的应用。

1.2 内照射 内照射作为宫颈癌外照射的重要补充,提高了肿瘤的局部剂量,降低周边危及器官受量,改善患者的总生存时间。相比传统的二维内照射,基于 CT 或 MRI 引导下的三维内照射以治疗效果良好及不良反应小的优势得到越来越多应用。基于 CT 的三维内照射具有较好的疗效,例如 Koh et al^[6] 分析 95 例基于 CT 行内照射的患者,3 年局部控制率达到 94.8%,3 年总生存率为 69.7%;不良反应率:3 级直肠炎为 11%,3 级膀胱炎为 2%,4 级不良反应为零。Rodríguez Villaba et al^[7] 分析基于 CT 和 MRI 进行三维内照射的差异,发现基于 MRI 组勾画的靶区及危及器官的体积要小于 CT 组,但 2 组 3 年局部控制率、总生存及无病生存均无统计学差异,不良反应 CT 组直肠出血发生率较 MRI 组明显升高(13% vs 2%),基于 MRI 三维内照射能更好保护正常组织。

2 生物治疗进展

肿瘤生物治疗是通过机体的防御机制、应用生

物大分子(细胞、核酸、蛋白质或肽)或小分子化合物调节机体生物反应的治疗。

2.1 DC-CIK 治疗 细胞免疫治疗是目前研究的热点。运用细胞免疫治疗能够促进免疫细胞的恢复,提高机体免疫力,增强疗效的同时减少机体损伤。最常用于宫颈癌细胞免疫治疗的细胞是树突状细胞(dendritic cell)、细胞因子诱导的杀伤细胞(cytokine induced killer, CIK)^[8]。成熟的树突状细胞表达抗原于细胞表面并呈递给T细胞,引发强大的特异性免疫^[9]。CIK是一群异质性细胞,它是一种由外周血单个核细胞在体外经多种细胞因子诱导培养,具有广谱的抗肿瘤作用,对肿瘤细胞有识别和杀伤作用而对正常细胞没有损伤。

江龙委等^[10]用DC-CIK细胞免疫治疗39例中晚期宫颈癌患者,结果显示疾病控制率为66.7%,客观缓解率为20.5%,1年生存率为61%,2年生存率为46%,3年生存率为46%。李宁等^[11]将89例中晚期宫颈癌患者随机分为实验组(CIK联合放化疗)与对照组(单纯放化疗),结果显示,实验组总有效率(88.64%)高于对照组(68.89%)($P < 0.05$);实验组1年、2年与3年生存率分别为93.18%、77.27%与47.73%,优于对照组(88.88%、68.89%与42.22%);治疗后实验组患者的外周血中CD3⁺、CD4⁺/CD8⁺显著上升($P < 0.05$)而CD8⁺下降,对照组患者的外周血中CD3⁺、CD4⁺/CD8⁺显著下降($P < 0.05$)而CD8⁺上升;实验组的生活质量较对照组有明显的改善。

2.2 PD-1/PD-L1 抑制剂 程序性死亡分子1(programmed death-1, PD-1)/及配体(PD-L1)抑制剂能够阻断PD-1和PD-L1的结合,上调T细胞的生长与增殖,减少T细胞凋亡并激活其攻击与杀伤功能,增强免疫系统的杀伤力^[12]。据报道^[13],1例39岁接受多次化疗及放射治疗后复发的宫颈癌患者,接受PD-1抑制剂帕博利珠单抗治疗后,腹腔病灶消失并维持了8个月,不良反应轻微。在KEY-NOTE-158临床试验中,入组98例复发或转移性宫颈癌患者,其中77例(79%)患者的肿瘤检测PD-L1阳性(评分 ≥ 1)。PD-L1表达阳性的患者平均随访11.7个月,总体缓解率为14.3%,完全缓解率为2.6%,部分缓解率为11.7%。但是PD-L1表达阴性(评分 < 1)的患者无效。在治疗有效的患者中,91%的患者缓解时间超过半年,尚未达到中位缓解时间。不良反应方面,8%的患者因不良反应停药,39%的患者发生严重不良反应。最常见的严重不良

反应包括贫血(7%)、食管(4.1%)、出血(4.1%)和感染(泌尿系感染除外)(4.1%)^[14]。目前PD-1/PD-L1抑制剂联合化疗、放射治疗或抗血管生成靶向治疗研究正在进行中^[15]。

2.3 靶向药物 靶向药物是从分子水平将肿瘤的恶性生物学行为阻断、针对明确的致癌位点研究设计的相应治疗药物,在药物进入体内后与特定的致癌位点相结合发挥抗肿瘤作用。目前用于晚期宫颈癌靶向药物有血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)抑制药、雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)抑制剂、多聚ADP核糖多聚酶(poly ADP-ribose polymerase, PARP)抑制剂和表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)抑制剂等。

2.3.1 VEGF 抑制药 VEGF抑制药包括贝伐珠单抗、西地尼布、帕佐帕尼、阿帕替尼等,可有效抑制肿瘤生长。

贝伐珠单抗为人源化的单克隆抗体,通过与VEGF结合以阻止肿瘤血管的生成而发挥作用,是治疗宫颈癌的最常用的VEGF抑制药^[16]。Suzuki et al^[17]开展一项紫杉醇、卡铂和贝伐珠单抗联合治疗晚期或复发性宫颈癌的疗效和安全性的II期临床研究,共有34名晚期或复发宫颈癌患者接受治疗。中位随访时间为18.5个月,客观有效率88%,17例(50%)出现完全缓解,13例(38%)出现部分缓解,中位持续时间为6个月。不良反应表现为中性粒细胞减少、白细胞减少、贫血、血小板减少,1例接受过骨盆放射治疗的病人出现2级直肠阴道瘘。鸥鹏举等^[18]使用贝伐珠单抗治疗9例经铂类化疗后复发的晚期宫颈癌患者,采用吉西他滨化疗两个周期后行贝伐珠单抗联合原化疗方案继续治疗。结果显示9例患者中部分缓解为7例,病情稳定为2例,缓解率为77.8%;中位总生存时间为11个月,中位无进展生存时间为6.2个月;生活质量评分较治疗前提高。冯燕等^[19]将患者随机分为对照组(吉西他滨化疗)和实验组(贝伐珠单抗联合吉西他滨化疗),每组40例,结果显示,实验组的总有效率(62.5%)、临床控制率(90.0%)均显著高于对照组(总有效率37.5%、临床控制率57.5%);实验组的严重不良反应率(10.0%)显著低于对照组(40%);实验组生活质量(健康状况、劳动能力、日常生活、精神状况及家人照顾等)显著高于对照组($P < 0.05$)。

西地尼布是一种口服的血管内皮生长因子受体

(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR) 酪氨酸激酶抑制剂, 抑制 VEGFR-1、VEGFR-2 和 VEGFR-3。在一项临床研究^[20]中, 口服西地尼布联合卡铂 + 紫杉醇组中位 PFS 优于口服安慰剂联合化疗组(8.1 月 vs 6.7 月), 但不良反应发生率高于口服安慰剂组, 常见的不良反应包括 2~3 级高血压、腹泻、疲劳、白细胞减少及中性粒细胞减少等。

帕佐帕尼靶向 VEGFR-2、血小板源性生长因子受体(platelet-derived growth factor receptor) 及 c-Kit 抑制肿瘤生长。而拉帕替尼有效抑制人类表皮生长因子受体-1(human epidermal growth factor receptor-1) 和人类表皮生长因子受体-2 酪氨酸激酶活性。在一项临床研究中, 共 230 名晚期或复发宫颈癌患者, 152 名被随机分配到单一治疗组: 帕佐帕尼(74 例) 或拉帕替尼(78 例)。帕佐帕尼和拉帕替尼中位总生存时间分别为 50.7 周和 39.1 周, 最常见的不良反应主要为腹泻。这项研究证实了帕佐帕尼在晚期和复发性宫颈癌中的作用^[21]。阿帕替尼是一种新型 VEGFR-2 抑制剂。Guo et al^[22] 入组了 52 组晚期宫颈癌患者, 随机分为阿帕替尼组(阿帕替尼 + 紫杉醇 + 卡铂联合近距离放射治疗) 和对照组(紫杉醇 + 卡铂联合近距离放射治疗)。结果显示阿帕替尼组和对照组的 PFS 分别为 10.1 月和 4.6 月, 客观有效率分别为 64.3% 和 33.3%, 阿帕替尼组效果优于对照组, 两组差异有统计学意义。但不良反应如各级别的蛋白尿、手足综合征、黏膜炎、高血压发生率均高于对照组。

2.3.2 mTOR 抑制剂 替西罗莫司(Temsirolimus) 可以与细胞内蛋白 FKBP-12 结合生成药物-蛋白复合物, 进而抑制 mTOR 活性并抑制细胞增殖。Tinker et al^[23] 使用替西罗莫司治疗 38 位宫颈癌患者, 结果显示, 19 例患者出现平均 6.5 个月的病情稳定期, 1 例患者肿瘤部分缓解, 6 个月的疾病无进展发生率达到 28%; 不良反应轻微, 未见大于 3 级的不良反应。

2.3.3 PARP 抑制剂 PARP 为一个多功能蛋白质翻译后修饰酶, 当 DNA 片段发生结构损伤时, 它通过识别上述 DNA 片段而被激活并修复损伤的 DNA。Bianchi et al^[24] 通过体外细胞实验及动物实验证实了宫颈癌细胞对奥拉帕尼高反应性, 为进一步临床研究提供了基础。

2.3.4 EGFR 抑制剂 EGFR 抑制剂包括西妥昔单抗、吉非替尼、厄罗替尼等。西妥昔单抗可以竞争性阻断 EGF 等配体与 EGFR 的结合, 阻断增殖信号在

细胞内的转导, 从而抑制癌细胞增殖并诱导其凋亡。Pignata et al 开展西妥昔单抗联合卡铂和紫杉醇治疗晚期宫颈癌的 II 期临床试验, 发现化疗组和化疗 + 西妥昔单抗组中位 PFS 分别为 5.2 个月、7.6 个月, 中位 OS 分别为 17.7 个月、17 个月。除皮肤毒性外, 严重不良事件的发生率无差异^[25]。一项研究^[26] 报道对 20 例复发或转移性宫颈癌患者予吉非替尼 250 mg/d 治疗, 结果显示实验组患者的中位生存期较对照组提高了 37.5% 且不良反应轻微, 吉非替尼对复发性或转移性宫颈癌可能有较好的治疗效果。临床试验联合应用厄罗替尼、顺铂同步放化疗治疗晚期宫颈癌, 平均治疗时间为 77 d, 平均随访 63.2 个月, 结果显示 53 例患者(95.1%) 有临床缓解, 3 年累积生存率为 82.3%, 大部分患者对该项治疗耐受性良好, 毒副作用小^[27]。

3 化疗药物进展

常见的晚期宫颈癌联用的化疗药物有紫杉醇、氟脲嘧啶、顺铂、卡铂、博来霉素及依托泊苷等^[28], 也有研究者在开展其它化疗药物治疗宫颈癌的探索研究。

王静等^[29] 选取 60 例局部晚期宫颈癌患者, 随机平均分成研究组(奈达铂 + 紫杉醇) 及对照组(顺铂 + 紫杉醇)。结果显示, 研究组与对照组的总有效率分别为 76.7% 及 80.0%, 两组间差异无统计学意义; 与对照组相比, 1~2 级恶心呕吐、贫血、肾功能损害等不良反应发生率较低而血小板降低发生率较高, 两组差异均存在统计学意义。孙亚芳^[30] 对 76 例中晚期宫颈癌患者的资料进行回顾性分析, 对照组(38 例) 予紫杉醇联合顺铂, 研究组(38 例) 予替加氟联合顺铂; 两组总有效率几乎一致, 但研究组不良反应发生率较低, 差异有统计学意义。以上研究表明替加氟、奈达铂可考虑做为常用化疗方案的备选药物。

参考文献

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA-Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.
- [2] 郑荣寿, 孙可欣, 张思维, 等. 2015 年中国恶性肿瘤流行情况分析 [J]. 中华肿瘤杂志, 2019, 41(1): 19-28.
- [3] Simha V, Rai B, Patel F D, et al. Clinical outcomes with MRI-guided image-based brachytherapy in cervical cancer: an institutional experience [J]. Brachytherapy, 2018, 17(2): 345-51.

- [4] Lei C, Ma S, Huang M, et al. Long-term survival and late toxicity associated with pelvic intensity modulated radiation therapy (IM-RT) for cervical cancer involving CT-based positive lymph nodes [J]. *Front Oncol* 2019, 9: 520.
- [5] Marnitz S, Wlodarczyk W, Neumann O, et al. Which technique for radiation is most beneficial for patients with locally advanced cervical cancer? Intensity modulated proton therapy versus intensity modulated photon treatment, helical tomotherapy and volumetric arc therapy for primary radiation-an intraindividual comparison [J]. *Radiat Oncol*, 2015, 10(1): 91.
- [6] Koh V, Choo B A, Lee K M, et al. Feasibility study of toxicity outcomes using GEC-ESTRO contouring guidelines on CT based instead of MRI-based planning in locally advanced cervical cancer patients [J]. *Brachytherapy*, 2017, 16(1): 126-32.
- [7] Rodriguez Villaba S, Richart Sancho J, Otal Palacin A, et al. Development and clinical implementation of a new template for MRI-based intracavitary/interstitial gynecologic brachytherapy for locally advanced cervical cancer: from CT-based MUPIT to the MRI compatible template Benidorm. Ten years of experience [J]. *J Contemp Brachytherapy*, 2016, 8(5): 404-14.
- [8] 杨 怡, 吴海霞, 王瑞芳, 等. DC-CIK 细胞免疫治疗联合放疗治疗中晚期宫颈癌的临床疗效 [J]. *健康之路*, 2017, 16(10): 57.
- [9] 毕 宏, 马金香, 赵丽平, 等. 树突状细胞在宫颈鳞癌及癌前病变中的分布及意义 [J]. *中国药物与临床*, 2018, 18(1): 1-3.
- [10] 江龙委, 黄伟谦, 姚 露, 等. DC 疫苗联合 CIK 细胞治疗 39 例中晚期宫颈癌的临床疗效观察及预后分析 [J]. *中国肿瘤生物治疗杂志* 2015, 22(6): 765-72.
- [11] 李 宁, 田永巍, 高 岭, 等. 自体 CIK 细胞联合放疗治疗中晚期宫颈癌的疗效 [J]. *中国肿瘤生物治疗杂志* 2016, 23(6): 830-4.
- [12] 杜无双, 胡 毅. 中晚期癌症患者使用抗 PD-1 单抗治疗前后外周血淋巴细胞刺激性免疫检查点 GITR 和 OX40 的变化及与疗效的关系 [J]. *解放军医学院学报*, 2018, 39(4): 308-11.
- [13] Martinez P, del Campo J M. Pembrolizumab in recurrent advanced cervical squamous carcinoma [J]. *Immunotherapy*, 2017, 9(6): 467-70.
- [14] Chung H C, Ros W, Delord J P, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab in previously treated advanced cervical cancer: results from the phase II KEYNOTE-458 study [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(17): 1470-8.
- [15] Saglam O, Conejo-Garcia J. PD-1/PD-L1 immune checkpoint inhibitors in advanced cervical cancer [J]. *Integr Cancer Sci Ther*, 2018, 5(2): 10.
- [16] Tewari K S, Sill M W, Penson R T, et al. Bevacizumab for advanced cervical cancer: final overall survival and adverse event analysis of a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial (Gynecologic Oncology Group 240) [J]. *Lancet*, 2017, 390: 1654-63.
- [17] Suzuki K, Nagao S, Shibutani T, et al. Phase II trial of paclitaxel, carboplatin, and bevacizumab for advanced or recurrent cervical cancer [J]. *Gynecol Oncol* 2019, 154(3): 554-7.
- [18] 欧鹏举, 安煜致. 贝伐珠单抗联合单药化疗治疗晚期宫颈腺癌的疗效研究 [J]. *中国全科医学*, 2015, 18(11): 1343-5.
- [19] 冯 燕, 肖琪琳. 贝伐珠单抗联合吉西他滨治疗晚期宫颈癌临床疗效研究 [J]. *实用中西医结合临床*, 2018, 18(6): 1-3, 51.
- [20] Symonds R P, Gourley C, Davidson S, et al. Cediranib combined with carboplatin and paclitaxel in patients with metastatic or recurrent cervical cancer (CIRCCa): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(15): 1515-24.
- [21] Monk B J, MasLopez L, Zarba J J, et al. Phase II, open-label study of pazopanib or lapatinib monotherapy compared with pazopanib plus lapatinib Combination therapy in patients with advanced and recurrent cervical cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(22): 3562-9.
- [22] Guo Q F, Sun Y W, Kong E Q, et al. Apatinib combined with chemotherapy or concurrent chemo-brachytherapy in patients with recurrent or advanced cervical cancer A phase 2, randomized controlled, prospective study [J]. *Medicine* 2020, 99(11): e19372.
- [23] Tinker A V, Ellard S, Welch S, et al. Phase II study of temsirolimus (CCI-779) in women with recurrent, unresectable, locally advanced or metastatic carcinoma of the cervix. A trial of the NCIC Clinical Trials Group (NCIC CTG IND 199) [J]. *Gynecol Oncol*, 2013, 130(2): 269-74.
- [24] Bianchi A, Lopez S, Altwerger G, et al. PARP-1 activity (PAR) determines the sensitivity of cervical cancer to olaparib [J]. *Gynecol Oncol*, 2019, 155(1): 144-50.
- [25] Pignata S, Scambia G, Lorusso D, et al. The MITO CERV-2 trial: A randomized phase II study of cetuximab plus carboplatin and paclitaxel, in advanced or recurrent cervical cancer [J]. *Gynecol Oncol*, 2019, 153(3): 535-40.
- [26] Sharma D N, Rath G K, Julka P K, et al. Role of gefitinib in patients with recurrent or metastatic cervical carcinoma ineligible or refractory to systemic chemotherapy: first study from Asia [J]. *Int J Gynecol Cancer* 2013, 23(4): 705-9.
- [27] Nogueira-Rodrigues A, Moralez G, Grazziotin R, et al. Phase 2 trial of erlotinib combined with cisplatin and radiotherapy in patients with locally advanced cervical cancer [J]. *Cancer* 2014, 120(8): 1187-93.
- [28] 雍家慧, 陈象逊, 罗薇薇, 等. 基因检测指导下晚期宫颈癌个体化治疗的临床应用 [J]. *安徽医科大学学报* 2019, 54(9): 1419-24.
- [29] 王 静, 经 莉, 胡增艳, 等. 奈达铂联合紫杉醇新辅助化疗方案在局部晚期宫颈癌患者中的应用效果 [J]. *安徽医学*, 2016, 37(11): 1367-70.
- [30] 孙亚芳. 不同化疗方案同期联合放疗治疗中晚期宫颈癌的临床效果评价 [J]. *临床医药文献电子杂志* 2019, 6(1): 4-5.