



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™

宫颈癌临床实践指南(中国版)

2010年 第一版

(源自英文版 V.1.2010)

www.nccn.org

Copyright © National Comprehensive Cancer Network 2010. All rights reserved. “NCCN”, the NCCN logo, and “National Comprehensive Cancer Network” are registered trademarks of the National Comprehensive Cancer Network.

The Chinese edition of NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology-Cervical Cancer Guideline 2010 is the Chinese adapted version of NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology-Cervical Cancer Guideline, V.1.2010 as permitted and endorsed by NCCN. It is the collaborative outcome of the National Comprehensive Cancer Network and Chinese key opinion leaders of the field.

The original guideline and Chinese edition are both available at: <http://www.nccn.org>. To view the most recent and complete version of the guideline, go online to www.nccn.org. These Guidelines and illustrations herein may not be reproduced in any form for any purpose without the express written permission of the NCCN.

These Guidelines are a work in progress that will be refined as often as new significant data becomes available. The NCCN Guidelines are a statement of consensus of its authors regarding their views of currently accepted approaches to treatment. Any clinician seeking to apply or consult any NCCN guideline is expected to use independent medical judgment in the context of individual clinical circumstance to determine any patient's care or treatment. The National Comprehensive Cancer Network makes no warranties of any kind whatsoever regarding their content, use or application and disclaims any responsibility for their application or use in any way.

This publication should not be used for commercial purpose. It is provided for free to Chinese medical professions with the support of the unrestrictive educational grant of GlaxoSmithKline (China) Investment Co. Ltd. which exerts no influence to the formation of the Chinese edition of NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology-Cervical Cancer Guideline 2010.

NCCN宫颈癌专家组成员

* Benjamin E. Greer, MD/Co-Chair Ω
Fred Hutchinson Cancer Research
Center/Seattle Cancer Care Alliance

* Wui-Jin Koh, MD/Co-Chair §
Fred Hutchinson Cancer Research
Center/Seattle Cancer Care Alliance

Nadeem R. Abu-Rustum, MD Ω
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

Sachin M. Apte, MD, MS Ω
H. Lee Moffitt Cancer Center & Research
Institute

Michael A. Bookman, MD †
Fox Chase Cancer Center

Robert E. Bristow, MD Ω
The Sidney Kimmel Comprehensive
Cancer Center at Johns Hopkins

Susana M. Campos, MD, Mph, MS †
Dana-Farber / Brigham and Women's
Cancer Center

John Chan, MD Ω
UCSF Helen Diller Family Comprehensive
Cancer Center

Kathleen R. Cho, MD ≠
University of Michigan
Comprehensive Cancer Center

Larry Copeland, MD Ω
The Ohio State University Comprehensive
Cancer Center - James Cancer Hospital
and Solove Research Institute

Marta Ann Crispens, MD Ω
Vanderbilt-Ingram Cancer Center

Nefertiti duPont, MD, MPH Ω
Roswell Park Cancer Institute

Patricia J. Eifel, MD §
The University of Texas
M. D. Anderson Cancer Center

Warner K. Huh, MD Ω
University of Alabama at Birmingham
Comprehensive Cancer Center

Daniel S. Kapp, MD, PhD §
Stanford Comprehensive Cancer Center

John R. Lurain, III MD Ω
Robert H. Lurie Comprehensive Cancer
Center of Northwestern University

Mark A. Morgan, MD Ω
Fox Chase Cancer Center

Robert J. Morgan, Jr., MD † ‡
City of Hope Comprehensive
Cancer Center

Steven W. Remmenga, MD Ω
UNMC Eppley Cancer Center at
The Nebraska Medical Center

R. Kevin Reynolds, MD Ω
University of Michigan
Comprehensive Cancer Center

Angeles Alvarez Secord, MD Ω
Duke Comprehensive Cancer Center

William Small, Jr., MD §
Robert H. Lurie Comprehensive Cancer
Center of Northwestern University

Nelson Teng, MD, PhD Ω
Stanford Comprehensive Cancer Center

Ω 妇科肿瘤
† 肿瘤内科
‡ 血液科
§ 放疗科/放射肿瘤科
≠ 病理科
* 编委会成员

NCCN特别鸣谢

NCCN指南中国版专家组 召集人：

孙 燕
中国医学科学院北京协和医学院
肿瘤医院

NCCN代表：

Robert J. Morgan, Jr., MD
City of Hope Comprehensive
Cancer Center

NCCN宫颈癌临床实践指南（中国版）专家组

组 长：

沈 铿
中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院

成 员（按拼音排序）：

曹泽毅
清华大学第二附属医院
崔 恒
北京大学人民医院
狄 文
上海交通大学医学院附属仁济医院
丰有吉
复旦大学附属妇产科医院
高雨农
北京大学临床肿瘤学院、北京肿瘤医院
郭丽娜
中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院
郝 权
天津医科大学附属肿瘤医院
孔北华
山东大学齐鲁医院
郎景和
中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院
李 力
广西医科大学附属肿瘤医院
李子庭
复旦大学附属肿瘤医院
林仲秋
中山大学附属第二医院

执笔人：

吴小华
复旦大学附属肿瘤医院

刘继红
中山大学附属肿瘤医院
刘丽影
中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院
马 丁
华中科技大学同济医学院附属同济医院
盛修贵
山东省肿瘤医院
宋 磊
中国人民解放军总医院（三〇一医院）
魏丽惠
北京大学人民医院
吴令英
中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院
吴 鸣
中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院
吴 强
江苏省肿瘤医院
向 阳
中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院
谢 幸
浙江大学医学院附属妇产科医院
张福泉
中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院

目录

[NCCN宫颈癌专家组成员](#)

[NCCN特别鸣谢](#)

[指南更新概要](#)

[临床分期 \(CERV-1\)](#)

[IA1期 \(CERV-2\)](#)

[IA2、IB1期和IIA1期 \(CERV-2\)](#)

[IB2和IIA2期 \(CERV-2\)](#)

[部分巨块型IB2期、IIA2期和IIB、IIIA、IIIB、IVA期 \(CERV-4\)](#)

[单纯子宫切除时意外发现的宫颈浸润癌 \(CERV-7\)](#)

[监测 \(CERV-8\)](#)

[局部/区域复发 \(CERV-9\)](#)

[远处转移 \(CERV-10\)](#)

[宫颈癌的化疗方案 \(CERV-A\)](#)

[分期](#)

[讨论](#)

[参考文献](#)

临床试验：NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验研究。

NCCN对证据和共识的分类：

除非特别指出，NCCN对所有建议均达成2A类共识。

见[NCCN对证据和共识的分类](#)

声明：

本指南中标注“※”处为中国专家根据国内实际情况进行明显改动或补充之处，内容有别于英文版，参考时请注意。

NCCN宫颈癌指南包括了对宫颈鳞状细胞癌、宫颈腺鳞癌和宫颈腺癌的处理。

作为共识，NCCN肿瘤学临床实践指南反映了作者们对目前认可的治疗方法的观点，欲参考或应用这些指南的临床医师应根据个人具体的临床情况做出独立的医疗判断，以决定患者所需的护理和治疗。任何寻求使用这些指南的患者或非医生人员应咨询医生关于它们的合理应用。

NCCN肿瘤学临床实践指南编译力求精确表达反映原版英文指南。NCCN不保证指南编译的有效性，也不承认任何无限制性的担保、表达及暗示。NCCN不担保指南编译或指南本身的精确性和完整性。NCCN不保证或担保或陈述指南的应用及应用结果。NCCN及其成员不对涉及指南无限制性应用的任何偶然的、间接的、特殊的、惩罚性或作为结果的补偿费承担任何责任。

指南更新概要

宫颈癌指南中国版2010年与2009年相比，变更之处主要包括：

(目录)：

- 增加了以下陈述：“NCCN宫颈癌指南包括了对宫颈鳞状细胞癌、宫颈腺鳞癌和宫颈腺癌的处理。”

(CERV-2)：

- 新增脚注“c”——“采用顺铂单药或顺铂加氟尿嘧啶方案的以顺铂为基础的同步化疗联合放疗”，以做出进一步阐释。

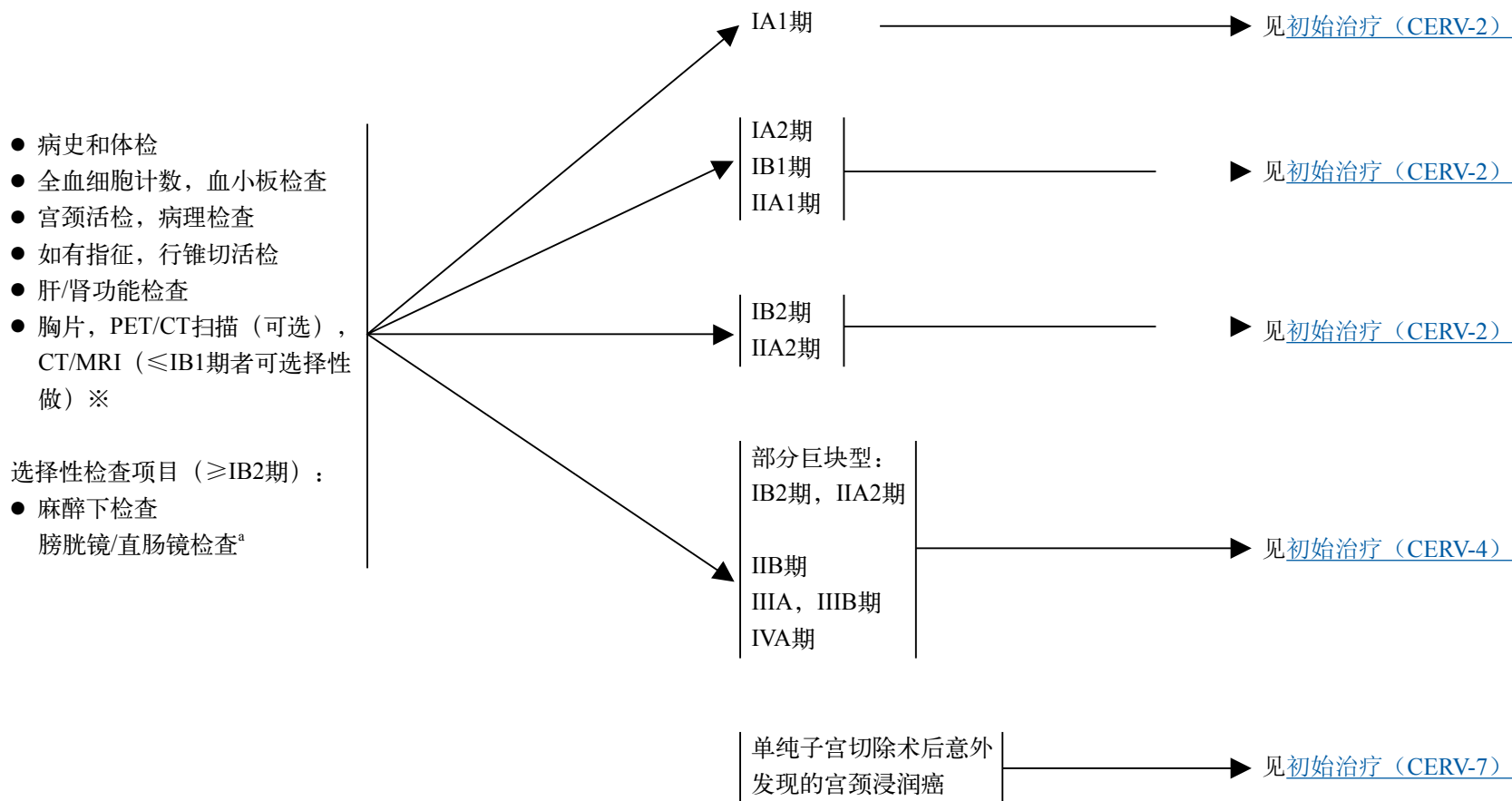
(CERV-A) 复发或转移性宫颈癌的化疗方案

- 一线联合方案：“顺铂/紫杉醇”的推荐级别由2A类改为1类。
- 可供选择的一线单药方案：在“顺铂”之后，专家组补充了“作为单药治疗首选”。
- 吉西他滨和托泊替康被从“可供选择的一线单药方案”中去除，改列于“二线方案”中。

宫颈癌

检查

临床分期



^a 对可疑膀胱/肠管受侵, 需要做膀胱镜/直肠镜下活检。

临床分期

初始治疗

IA1期	筋膜外子宫切除术 或 如果患者要求生育或不宜手术（仅当锥切活检切缘阴性时） 可观察 或 如果脉管间隙受侵，行改良根治性子宫切除术 + 盆腔淋巴结切除术（2B类）	见 监测（CERV-8）
IA2期	根治性子宫切除术 + 盆腔淋巴结切除术 ± 腹主动脉旁淋巴结取样 或 近距离放疗 + 盆腔放疗（A点剂量：75~80 Gy） ^b 或 根治性宫颈切除术以保留生育功能 + 盆腔淋巴结切除术 ± 腹主动脉旁淋巴结取样	见 手术发现（CERV-3）
IB1期 和IIA1期	根治性子宫切除术 + 盆腔淋巴结切除术 ± 腹主动脉旁淋巴结取样（1类） 或 盆腔放疗 + 近距离放疗（A点剂量：80~85 Gy） ^b 或 对IB1期患者行根治性宫颈切除术以保留生育功能 + 盆腔淋巴结切除术 ± 腹主动脉旁淋巴结取样	见 手术发现（CERV-3）
IB2期和IIA2期 （见 CERV-4 ）	根治性子宫切除术 + 盆腔淋巴结切除术 + 腹主动脉旁淋巴结取样（2B类） 或 盆腔放疗 + 含顺铂的同步化疗 ^c + 近距离放疗（A点剂量：≥85 Gy） ^b （1类） 或 盆腔放疗 + 含顺铂的同步化疗 ^c + 近距离放疗（A点剂量：75~80 Gy） ^b + 辅助性子宫全切术（3类）	见 手术发现（CERV-3）
		见 监测（CERV-8）

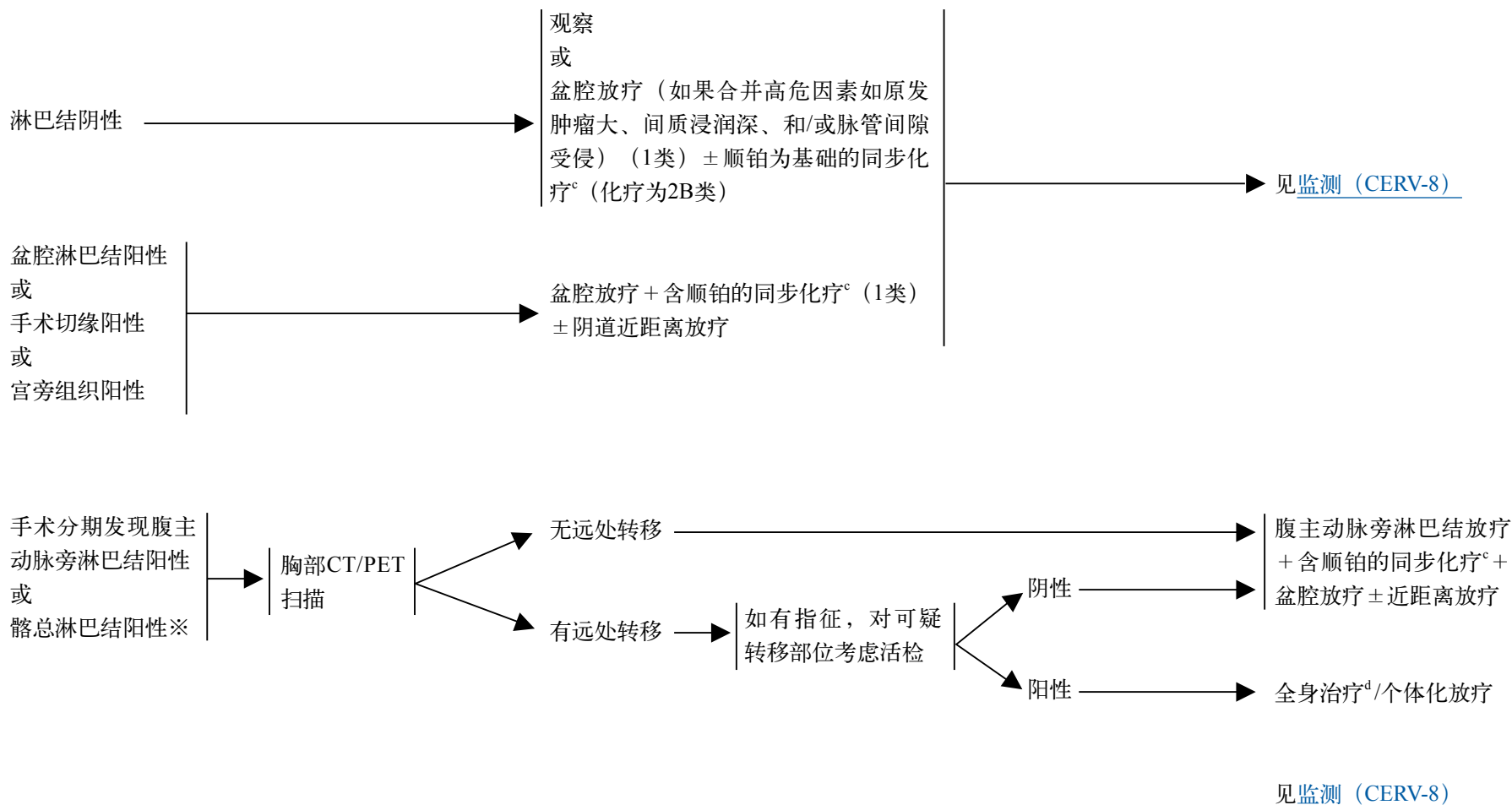
^b 这些剂量系根据传统外放射单次分割剂量和低剂量率（40~70 cGy/h）近距离放疗同等剂量之和确定，对大多数患者可推荐使用。可根据正常组织耐受性调整治疗。

^c 采用顺铂单药或顺铂+氟尿嘧啶方案的以顺铂为基础同步化疗联合放疗。

宫颈癌

手术发现

辅助治疗

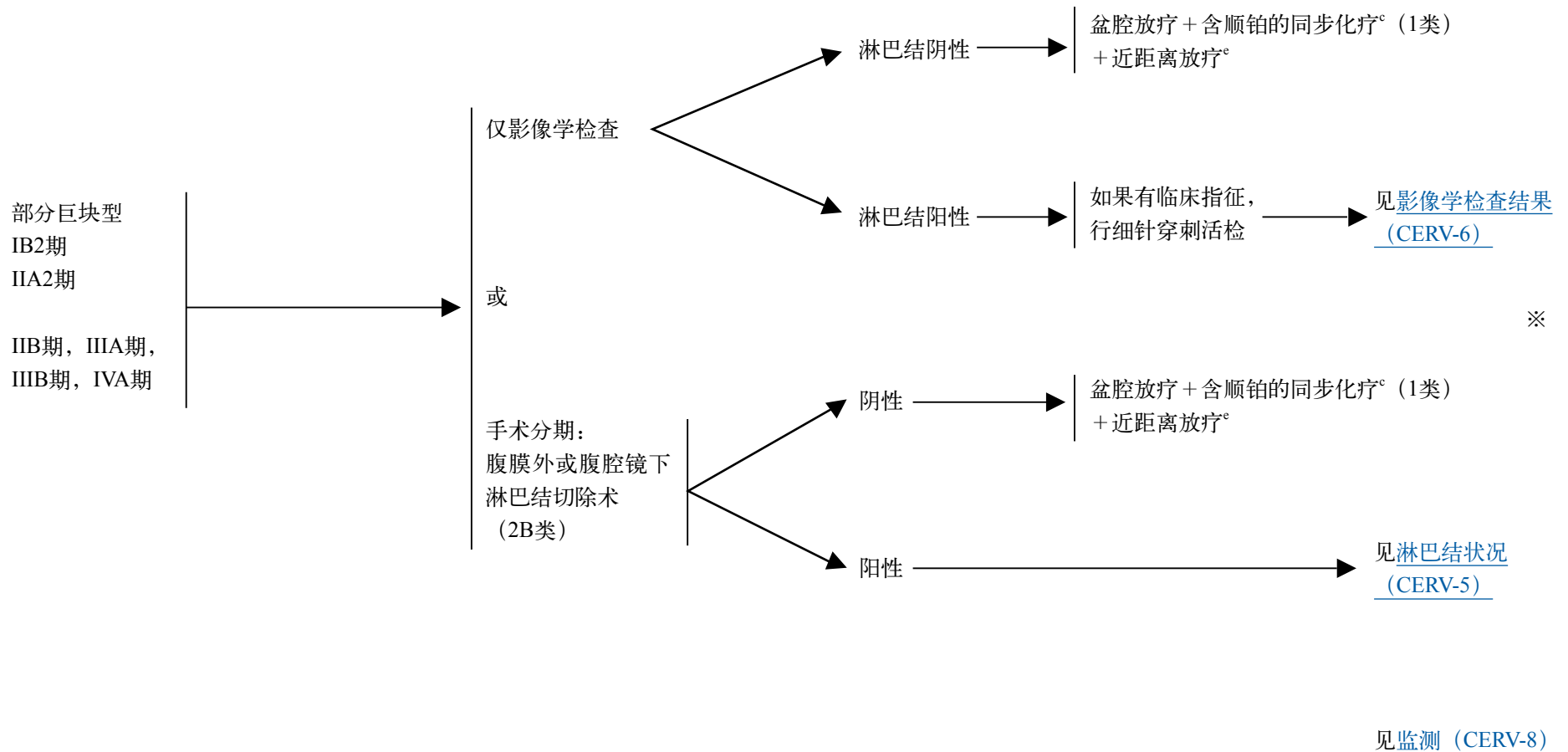


^c 采用顺铂单药或顺铂+氟尿嘧啶方案的以顺铂为基础的同步化疗联合放疗。

^d 见复发或转移性宫颈癌的化疗方案（CERV-A）。

临床分期

初始治疗

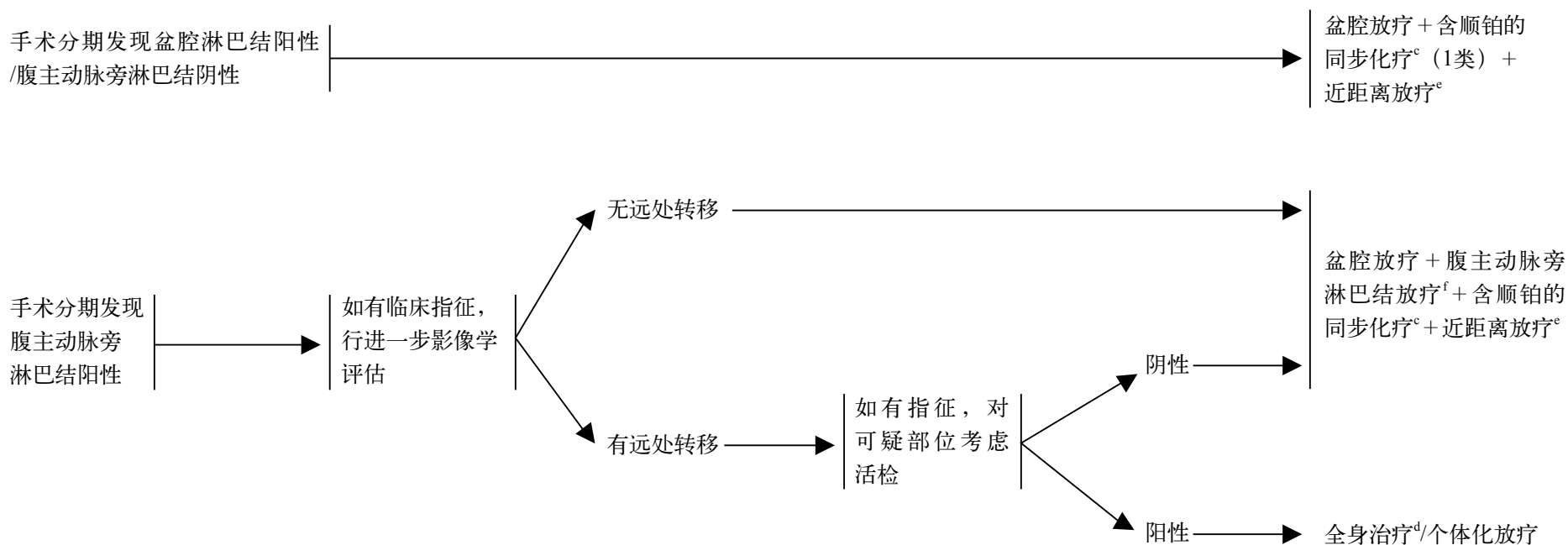


[°] 采用顺铂单药或顺铂+氟尿嘧啶方案的以顺铂为基础的同步化疗联合放疗。

[°] 盆腔放疗+近距离放疗A点总剂量≥85 Gy。

部分巨块型IB2期，IIA2期
IIB，IIIA，IIIB，IVA期
淋巴结状况

初始治疗



见监测 (CERV-8)

^c 采用顺铂单药或顺铂+氟尿嘧啶方案的以顺铂为基础同步化疗联合放疗。

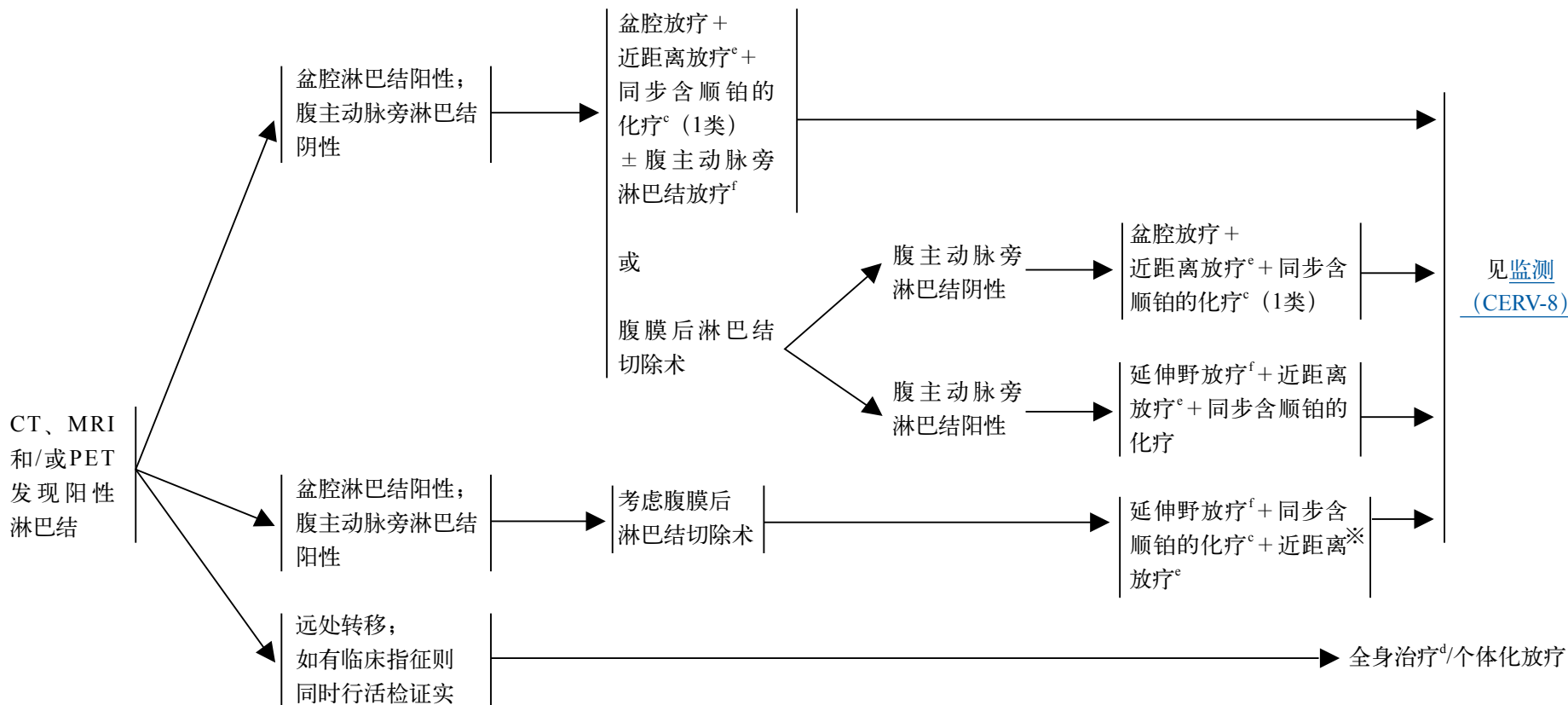
^d 见复发或转移性宫颈癌的化疗方案 (CERV-A)。

^e 盆腔放疗+近距离放疗A点总剂量≥85 Gy。

^f 对临床肿瘤靶区 (CTV)，放疗剂量为45~50 Gy。

部分巨块型IB2期，IIA2期；
IIB，IIIA，IIIB，IVA期
影像学检查结果

初始治疗



见监测 (CERV-8)

° 采用顺铂单药或顺铂+氟尿嘧啶方案的以顺铂为基础的同时化疗联合放疗。

d 见复发或转移性宫颈癌的化疗方案 (CERV-A)。

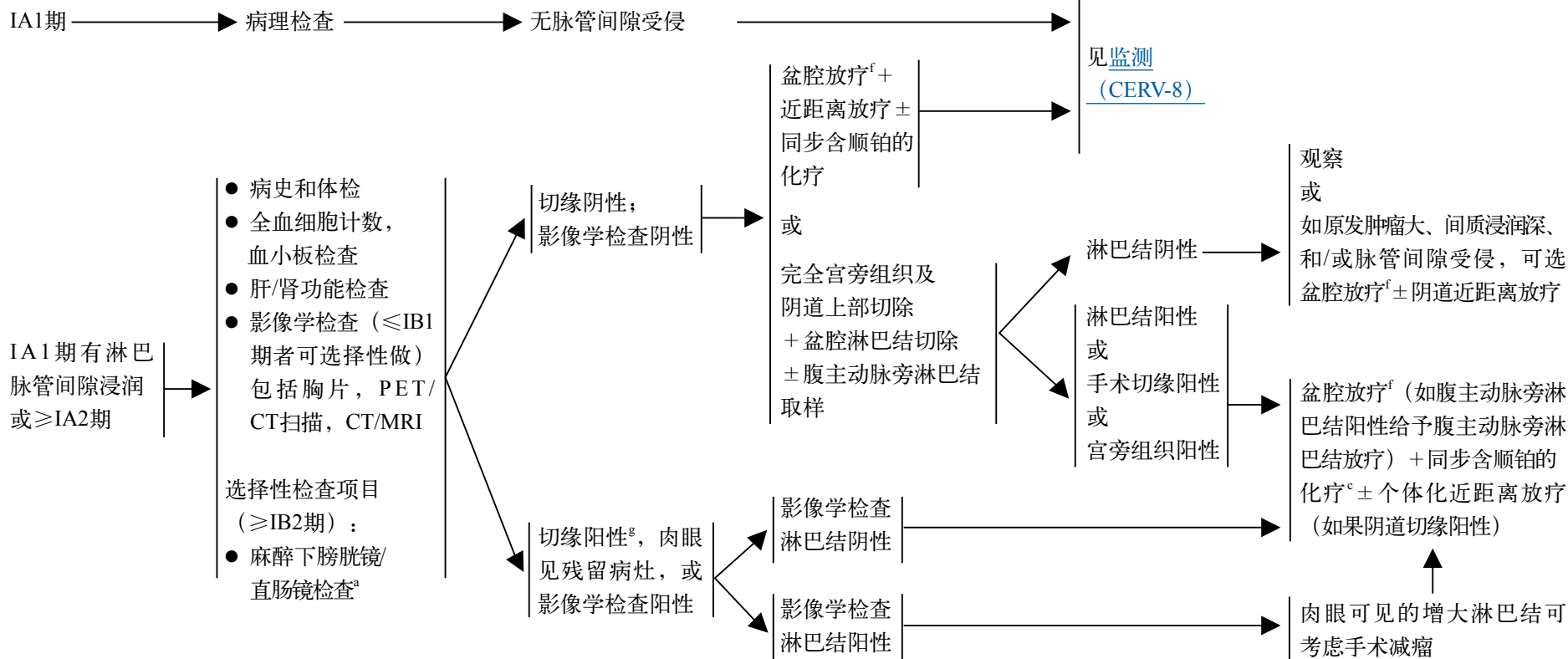
° 盆腔放疗+近距离放疗A点总剂量≥85 Gy。

f 对临床肿瘤靶区 (CTV)，放疗剂量为45~50 Gy。

宫颈癌

单纯子宫切除术时
意外发现的宫颈浸润癌

初始治疗



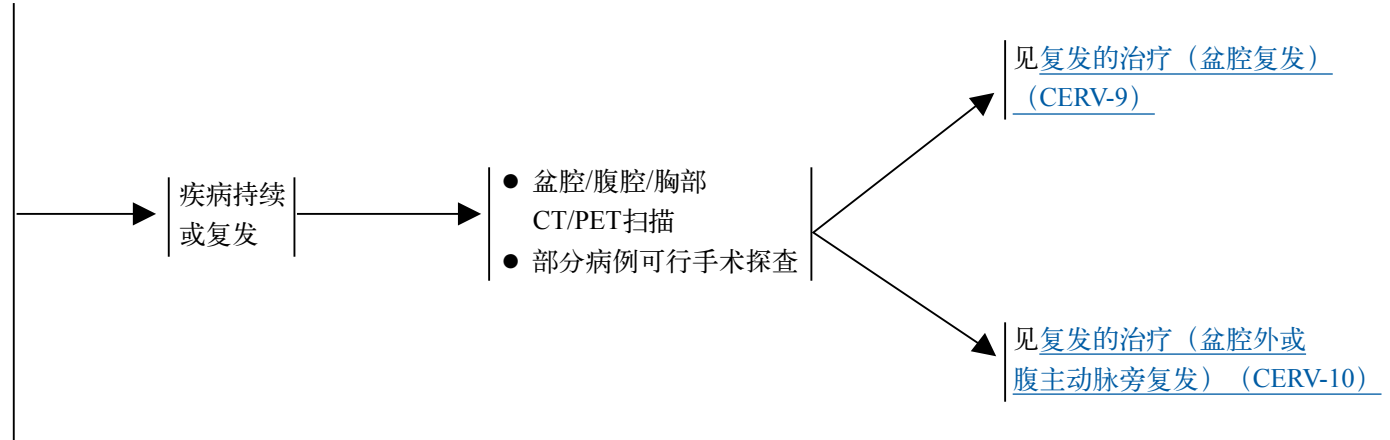
见监测 (CERV-8)

^a 对可疑膀胱/肠管受侵，需要行膀胱镜/直肠镜下活检。^c 采用顺铂单药或顺铂+氟尿嘧啶方案的以顺铂为基础的同时化疗联合放疗。^f 对临床肿瘤靶区 (CTV)，放疗剂量为45~50 Gy。^g 手术切缘见浸润性癌。

监测

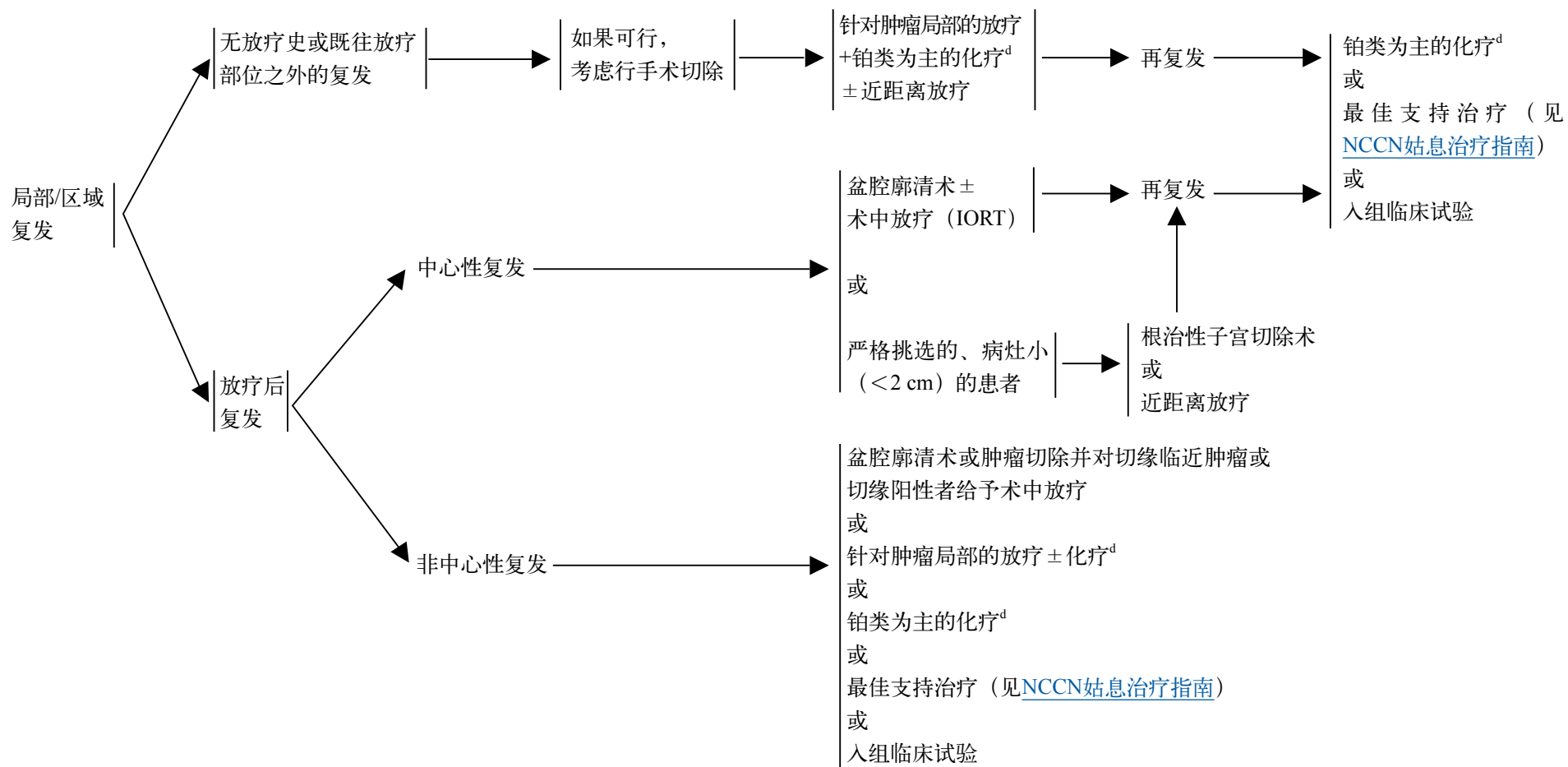
- 定期询问病史和体检
- 宫颈/阴道细胞学检查：
前2年，每3~6个月1次；
之后3~5年，每6个月1次；
然后，每年1次
- 每年1次胸片（2B类）※
- 每6个月1次全血细胞计数，
尿素氮，肌酐检查（选择性）
- 如有临床指征，行PET/CT扫描
- 建议放疗后使用阴道扩张器
- 如有指征，行鳞状细胞癌抗原检查 ※

检查

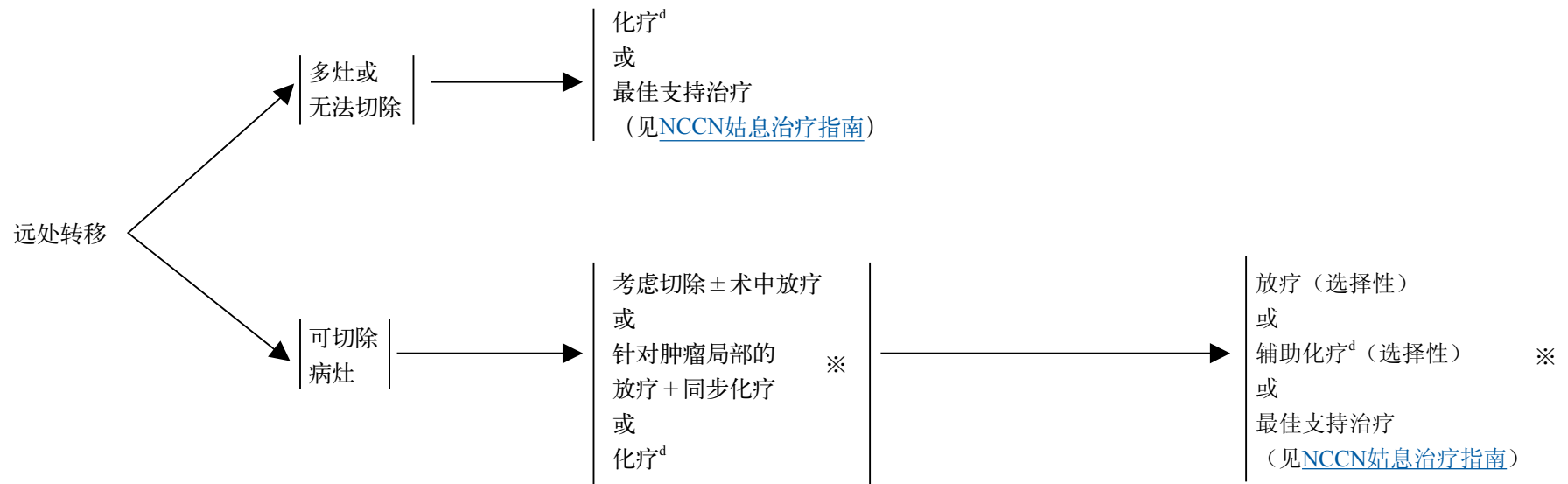


宫颈癌

复发的治疗

^d 见 [复发或转移性宫颈癌的化疗方案 \(CERV-A\)](#)。

复发的治疗



^d 见复发或转移性宫颈癌的化疗方案 (CERV-A)。

复发或转移性宫颈癌的化疗方案 (积极参加临床试验)

一线联合方案

- 顺铂/紫杉醇 (1类)¹
- 卡铂/紫杉醇
- 顺铂/托泊替康
- 顺铂/吉西他滨 (2B类)

可供选择的一线单药方案

- 顺铂 (作为单药治疗首选)
- 卡铂
- 紫杉醇

二线方案

(下列均为2B类)

- 贝伐珠单抗[§]
- 多西他赛
- 表柔比星
- 5-氟尿嘧啶
- 吉西他滨
- 异环磷酰胺
- 伊立替康
- 多柔比星脂质体
- 丝裂霉素
- 培美曲塞
- 托泊替康
- 长春瑞滨

¹ Monk BJ, Sill MW, McMeekin DS, et al. Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. J Clin Oncol 2009 0: JCO.2009.21.8909.

[§] 国内尚未批准。

分期

表1
宫颈癌的国际妇产科联盟（FIGO）分期（2009）[†]

I期	肿瘤严格局限于宫颈（扩展至宫体可以被忽略）
IA期	镜下浸润癌。间质浸润深度≤5 mm，水平浸润范围≤7 mm
IA1期	间质浸润深度≤3.0 mm，水平浸润范围≤7.0 mm
IA2期	间质浸润深度>3.0 mm，但不超过5.0 mm，水平浸润范围≤7.0 mm
IB期	临床肉眼可见病灶局限于宫颈，或是临床前病灶>IA期*
IB1期	临床肉眼可见病灶最大直径≤4.0 cm
IB2期	临床肉眼可见病灶最大直径>4.0 cm
II期	肿瘤已经超出子宫颈，但未达盆壁，或未达阴道下1/3
IIA期	无宫旁组织浸润
IIA1期	临床肉眼可见病灶最大直径≤4.0 cm
IIA2期	临床肉眼可见病灶最大直径>4.0 cm
IIB期	有明显宫旁组织浸润
III期	肿瘤侵及盆壁和/或侵及阴道下1/3和/或导致肾盂积水或无功能肾**
IIIA期	肿瘤侵及阴道下1/3，未侵及盆壁
IIIB期	肿瘤侵及盆壁和/或导致肾盂积水或无功能肾
IV期	肿瘤超出真骨盆或（活检证实）侵及膀胱或直肠粘膜。泡状水肿不能分为IV期
IVA期	肿瘤侵及邻近器官
IVB期	肿瘤侵及远处器官

*所有肉眼可见病灶即便是浅表浸润也都定义为IB期。浸润癌局限于测量到的间质浸润范围，最大深度为5 mm，水平范围不超过7 mm。无论从腺上皮或者表面上皮起源的病变，从上皮的基底膜量起浸润深度不超过5 mm。浸润深度总是用mm来报告，即便那些早期（微小）间质浸润（~1 mm）。无论脉管间隙受侵均不改变分期。

**直肠检查时，肿瘤与盆腔壁间没有无肿瘤浸润间隙。任何不能找到其他原因的肾盂积水及无功能肾病例都应包括在内。

[†] Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Int J Gynaecol Obstet 105 (2009) 103-104

讨论

NCCN对证据和共识的分类

1类：基于高水平证据（如随机对照试验）提出的建议，专家组一致同意。

2A类：基于低水平证据提出的建议，专家组一致同意。

2B类：基于低水平证据提出的建议，专家组基本同意，无明显分歧。

3类：基于任何水平证据提出的建议，专家组意见存在明显的分歧。

除非特别指出，NCCN对所有建议均达成2A类共识。

概述

美国2009年预计将有大约11,270例新发宫颈癌患者，并且将有4,070例患者死亡^[1]。虽然西班牙/拉丁裔女性的宫颈癌发病率仍居高不下，但美国所有各个种族人群女性宫颈癌的发病率都在下降^[2,3]。尽管如此，宫颈癌仍然是威胁全世界女性健康的主要问题。2002年全球宫颈癌发病人数为493,243例，每年死亡人数为273,505例。宫颈癌是世界范围内女性最常见的第三大肿瘤^[4,5]，78%的病例发生于发展中国家，在那里宫颈癌是女性肿瘤致死的第二位原因。

发达国家宫颈癌发病率和死亡率的实质性下降归功于有效的宫颈癌筛查。人乳头瘤病毒（HPV）的持续感染被认为是宫颈癌发病最重要的原因。人群中HPV的感染率和宫颈癌的发病率相关。在宫颈癌高发率的国家，慢性HPV感染率为10%~20%，而在低发病率国家，感染率只有5%~10%^[4]。针对HPV的免疫接种[使用Gardasil或Cervarix，这两项产品均已被美国食品和药品管理局（FDA）批准上市]可以预防某些亚型的HPV持续感染，因而被期

待用来预防HPV感染引起的女性肿瘤（见“针对HPV的免疫接种”）^[6-10]。其他与宫颈癌有关的流行病学危险因素包括吸烟史、经产、使用避孕药、性交年龄过早、多个性伴侣、性传播疾病史以及长期免疫力低下。

严格来讲，NCCN临床实践指南并不能涵盖所有可能的临床情况，也无意取代好的临床判断以及个体化治疗措施。在制定本指南的过程中，宫颈癌专家组成员讨论了许多一般规律之外的情况。

诊断和全面评估

NCCN指南主要讨论了宫颈鳞状细胞癌、腺鳞癌和腺癌。鳞状细胞癌占所有宫颈癌的80%^[12]。神经内分泌癌、小细胞肿瘤、透明细胞癌、肉瘤以及其他病理类型不在本指南范畴之内。

目前，国际妇产科联盟（FIGO）对分期的评价措施限于阴道镜、活检、宫颈锥切、膀胱镜和乙状结肠镜。更多更复杂的影像学检查和手术结果未列入FIGO分期。然而，在美国CT、MRI、PET和手术分期经常被用来指导治疗方案的选择和设计^[13-15]。

宫颈癌极早期可以没有症状或有水样阴道分泌物和性交后出血或阴道间歇点滴出血。这些早期症状经常被患者忽略。因为医生可以触及宫颈，宫颈细胞学检查或宫颈抹片检查（Pap）和宫颈活检通常就可以得出准确诊断（见[NCCN宫颈癌筛查指南](#)）。如果宫颈活检不足以确定肿瘤浸润情况，或者需要对宫颈的微小浸润进行准确评价时，建议使用锥切术。然而，由于宫颈原位腺癌累犯的宫颈部位（例如，宫颈管内）比较难以取样，宫颈细胞学筛查方法对于宫颈腺癌诊断的帮助不大^[3,16]。

对这些患者的全面评价包括询问病史、体格检查、全血细胞计数、血小板检查、肝肾功能检查。影像学检查包括胸片、CT、MRI或PET。然而对IB1期或期别更早的患者，影像学检查为可选。对于临床考虑可疑膀胱或直肠肿瘤的患者，应该为其预约麻醉下膀胱镜检查 and 直肠镜检查（即对于IB2期或更高期别的患者）。

NCCN宫颈癌专家组成员讨论了腹腔镜操作是否应该作为NCCN指南中分期和治疗的一部分。这些技术的应用越来越频繁,但目前尚未获得长期随访数据。在一些NCCN成员机构,腹腔镜下分期术、淋巴结清扫和根治性子宫切除已经在一些有指征的患者中常规应用,并且达到了满意的效果^[17-19]。国外研究的数据提示:接受腹腔镜下根治性子宫切除术的患者,术后随访3~6年的肿瘤复发率低^[20,21]。机器人根治性子宫切除术作为另一种微创手术技术,目前被用于早期宫颈癌患者的治疗。腹腔镜及机器人手术技术的潜在优势主要体现在住院时间缩短以及患者恢复快^[22,23]。

分期

因为无创性影像学检查仍有争议,FIGO分期系统将影像学检查仅限于胸片,静脉肾盂造影(IVP)和钡灌肠。宫颈癌分期主要依靠临床评价。尽管手术分期比临床分期更为精确,但是在一些医疗资源并不丰富的国家,手术分期通常难被采用^[14,24,25]。英文版指南专家组沿用了FIGO 1994年的定义和分期标准^[26]。FIGO新的分期系统已在2009年秋天获批,中国专家建议采用新的分期(见表1)^[24,27]。※

历史上,FIGO的分期定义修改过很多次,特别是宫颈微浸润癌的定义。现在,FIGO对IA期的定义为只能在显微镜下病理确诊的浸润癌。IA1期包括宫颈间质浸润深度≤3.0 mm的浸润癌,IA2期包括间质浸润深度>3.0 mm但未超过5.0 mm的浸润癌。IA1期和IA2期的水平浸润范围都≤7.0 mm。

有必要指出的是,脉管间隙受侵(LVSI)不会影响FIGO分期。FIGO分期不包括脉管间隙受侵,是因为病理医生对组织标本中是否存在LVSI有时候不能达成一致意见。一些专家组成员认为IA1期患者若存在LVSI,则应该按照IB1期的指南进行治疗。

MRI、CT或PET扫描可以用来帮助制定治疗计划,但并不正式用于分期^[14,25]。而且,FIGO一直主张分期只是用来比较,并不是用来指导治疗。因此,本指南采用FIGO分期定义作为分层体系,影像学检查(例如CT和

MRI)结果被用于指导治疗方案的选择和设计。

初始治疗

在详细的临床评价和分期后,早期宫颈癌的初始治疗可选择手术或放疗(RT)。意大利的一项随机试验比较了单纯放疗与根治性子宫切除加淋巴结清扫术的疗效^[28]。在这项试验的手术组患者中手术分期为pT2b(相当于FIGO分期IIB)或以上,未受侵的宫颈间质小于3 mm,切缘阳性或淋巴结阳性的患者给予了术后辅助放疗。结果发现,放疗与手术(加或没有加术后放疗)的效果一样,但是联合治疗后的并发症发生率较高。这项试验的手术组因为术后放疗指征过宽和并发症发生率过高而受到了外科医生的指责。

使用FIGO分期(见表1)对治疗计划进行分层。手术通常适用于低分期和小病灶的患者,如IA和IB1期。

基于5项随机临床试验的结果(见表2),NCCN专家组一致认为放疗联合顺铂为基础的同步化疗[顺铂单药或顺铂/5-氟尿嘧啶(5-FU)联用]应成为IIB、IIIA、IIIB和IVA期宫颈癌患者的治疗选择。其中3项临床试验的长期随访数据证实:与放疗联合(或不联合)羟基脲相比,以顺铂为基础的同步化放疗可以改善患者的无进展生存和总生存结果^[29-31]。根据最近的一项meta分析报道:化放疗可以使5年生存率提高6%[风险比(HR)=0.81, $P<0.001$]^[32]。尽管化放疗在多数情况下是可被耐受的,有关化放疗的急性期和长期副作用仍可见诸报道^[32-34]。一些肿瘤医生认为同步放化疗时,顺铂单药优于顺铂加5-FU,因为后者毒性反应更重^[35]。对于无法耐受含顺铂化放疗的患者,可选择卡铂或其他不含铂类的同步化放疗方案^[32,36-40]。

最近,加拿大的一项大样本的治疗模式研究($n=4,069$)也证实了放化疗的疗效优于单纯放疗^[41]。法国国家联邦癌症中心(FNCLCC)的指南[标准、选择和建议(SOR)项目]也指出放化疗应该作为宫颈癌的标准治疗^[42]。注意,当使用同步放化疗时,典型的用法是盆腔外照射期间进行化疗^[35]。

对临床IA1期的宫颈癌患者,通常建议行筋膜外子宫切除术;若脉管受

宫颈癌

侵, 则可选择改良根治性子宫切除加盆腔淋巴结清扫术(2B类)。不宜手术或有生育要求的患者, 如果锥切活检切缘阴性, 可以选择观察^[43]。IA2期可以选择根治性子宫切除加盆腔淋巴结清扫加(或不加)腹主动脉旁淋巴结取样。新近研究数据显示: 对于早期宫颈癌, 接受前哨淋巴结活检的患者可能免于再行盆腔淋巴结切除术, 然而指南专家组成员认为该技术的准确性目前尚且不足^[44,45]。不管怎样, 这是值得进一步研究的有意思的领域^[46-48]。盆腔放疗加近距离放疗(A点剂量: 70~80 Gy)是另一种治疗选择。该剂量系根据传统外放射单次分割剂量和低剂量率(40~70 cGy/h)近距离放疗同等剂量之和确定, 对大多数患者可推荐使用。使用高剂量率近距离治疗时, 根据正常组织的耐受量, 或根据生物学等效剂量, 调整治疗。

早期宫颈癌(IA2期或IB1期)且希望保留生育功能的患者, 推荐行根治性宫颈切除加盆腔淋巴结清扫术(加或不加腹主动脉旁淋巴结取样)(见CERV-2)^[49-52]。近期一项研究显示, 早期宫颈癌根治性宫颈切除术后试图怀孕的患者, 5年内的累计妊娠率为52.8%, 肿瘤复发率低, 但流产率高^[53]。年轻(<45岁)的绝经前早期宫颈鳞癌患者选择保留卵巢(即仅切除子宫)后卵巢转移率低^[54,55]。

IB或IIA期的患者通过根治性子宫切除加双侧盆腔淋巴结清扫加或不加腹主动脉旁淋巴结取样^[28](对IB1或IIA1期的患者为1类, 对IB2或IIA2期的患者为2B类), 或盆腔放疗联合近距离放疗[对巨块型IB2期或IIA2期患者, 同步加用含顺铂的化疗(1类)], 可以得到有效治疗(见CERV-2)。对临床IB2或IIA2期的患者, 放疗加以顺铂为主的同步化疗已被证实可以显著改善患者的生存^[56,57]。同步化放疗对于早期宫颈癌根治性子宫切除术加盆腔淋巴结清扫术后有高危因素(淋巴结阳性、宫旁组织侵犯和/或切缘阳性)的患者, 也可以显著延长无进展生存期和总体生存期(1类)^[58]。对IB2或IIA2期的患者, 专家组在推荐初始放化疗后辅以子宫切除术的方案上意见不一致(3类)^[56]。EORTC目前正在进行一项III期随机试验(EORTC 55994), 比较以顺铂为基础的新辅助化疗加手术与放疗加化疗在IB或II期宫颈癌患者中的疗效。

对更晚期且拟行初始放化疗的患者, 照射范围很关键。应该根据盆腔和腹主动脉旁淋巴结受累的情况选择合适的照射野。对部分巨块型IB2期或更晚期别的病变, 建议影像学检查评估疾病状况。但对影像学检查发现可疑的病变, 应该考虑做细针穿刺(FNA)。对这部分患者, 手术分期(即, 腹膜外或腹腔镜下淋巴结清扫术)也是一个选择(2B类)。手术分期发现没有淋巴结转移或病灶限于盆腔的患者, 治疗包括盆腔放疗加以顺铂为基础的同步化疗(1类)和近距离放疗^[57]。然而对腹主动脉和盆腔淋巴结阳性的患者, 应该先做腹膜后淋巴结清扫, 然后做延长野的放疗, 含顺铂的化疗, 和近距离放疗(见CERV-6)。对腹主动脉旁淋巴结阳性且有远处转移的患者, 应该给予全身化疗(见CERV-A)和个体化放疗。

辅助治疗

宫颈癌根治性子宫切除术后是否加辅助治疗取决于手术发现和疾病分期。对IA2、IB1或IIA1期、术中发现淋巴结为阴性的患者, 处理选择如下: (1)密切观察或(2)有高危因素(原发肿瘤大、间质浸润深和/或LVSI)者行盆腔放疗(1类)加(或不加)顺铂为基础的同步化疗(化疗为2B类)^[59-61]。一项随机试验[妇科肿瘤组(GOG)92]在经选择的IB期宫颈癌患者中比较了子宫切除加盆腔淋巴结清扫术后给予辅助放疗与不再进一步治疗的情况^[62]。入选条件是根治性子宫切除术加盆腔淋巴结清扫术后至少符合以下两项: (1)间质浸润超过1/3; (2)LVSI; 或(3)宫颈肿瘤直径>4 cm。淋巴结阳性或手术切缘阳性者除外。结果发现, 术后放疗组复发率低于“无进一步治疗组”(15% vs. 28%), 且差异有统计学意义。生命量表分析表明术后放疗组复发风险(相对风险度=0.53; $P=0.008$)显著下降47%。2年无复发率在术后放疗组为88%, 在无进一步治疗组79%。但是经更长时间的随访发现, 两组的生存期差异没有显著的统计学意义($P=0.07$)^[63]。

对于盆腔淋巴结阳性、切缘阳性或宫旁组织阳性的患者应该给予术后盆腔放疗加含顺铂的同步化疗(1类)^[58]加(或不加)阴道近距离放疗(见

[CERV-3](#))。前面已经提过, 组间试验0107已经表明, 对于手术发现淋巴结阳性、切缘阳性或宫旁组织显微镜下受侵的IA2、IB或IIA期患者, 可以从术后辅助盆腔放疗加5-FU联合顺铂化疗中显著获益^[58]。

如果术中发现腹主动脉旁淋巴结阳性, 必须进一步行胸部CT或PET扫描明确有无其他转移。对有远处转移的患者, 只要有指征就应该考虑在可疑部位取活检以明确诊断(见[CERV-3](#))。如果所有检查结果为阴性, 则患者应该接受针对腹主动脉旁淋巴结的放疗加以顺铂为基础的同步化疗和盆腔放疗加(或不加)近距离放疗。而检查结果发现远处转移者, 应该接受全身化疗(见[CERV-A](#))和个体化放疗。

监测

因为宫颈癌治疗后监测的最佳方法还没有明确的研究结果或统一意见, 专家组结合了NCCN成员机构的临床监测模式, 最后达成了一致的建议。对患者的随访内容包括定期询问病史和体格检查, 及进行宫颈/阴道细胞学检查, 前2年每3~6个月1次, 之后的3~5年每6个月1次, 以后每年1次。一些研究提示: 对于I-II期治疗后无症状的宫颈癌患者, 巴氏涂片并没能检测出她们疾病的复发^[64,65]。因此有些医生认为, 即使严格的细胞学随访, 其结果也并不能说明什么。由于采用宫颈和阴道细胞学检查检出复发性宫颈癌的概率较低^[66], 将重点放在做好临床评估并保持高度怀疑的警觉性是非常重要的。

可选择进行每年1次的胸部X线摄片检查^[66,67]。根据临床指征可以有选择地进行一些其他检查, 例如每半年行1次血常规、血尿素氮, 和血肌酐检查。需要采用影像学检查方法(例如盆腔/腹部/胸部CT/PET扫描)来对肿瘤持续状态或肿瘤复发的患者进行评估, 对于接受挽救治疗(指针对复发的治疗)之后的部分病例, 可以采用手术探查^[68]。

推荐对放疗之后的患者采用阴道扩张。这是因为接受放疗的患者有发生阴道狭窄的倾向, 而这可能影响患者的性功能。女性患者可以使用阴道扩张器来预防或治疗阴道狭窄。放疗结束后的2~4周就可以开始用阴道扩

张器进行阴道扩张, 之后可以不定期进行(http://www.ukons.org/storage/dilators_guidelines.pdf)。

复发后的治疗

局部/区域治疗

宫颈癌术后局部复发的患者应该考虑给予放疗。已有人报道这种情况下的挽救率为40%^[69]。而对于既往未行放疗的局部/区域复发患者或局部放疗后其他部位复发的患者, 治疗方案包括针对肿瘤局部的放疗联合以铂类为基础的化疗加(或不加)近距离放疗; 可能的情况下可考虑手术切除。放疗后盆腔中心性复发的患者应该考虑给予盆腔廓清术加(或不加)术中放疗(IORT)^[70-76]; 在部分精心选择的复发病灶小于2 cm的患者, 还可以考虑行根治性子宫切除或近距离放疗。手术死亡率通常为5%或更小, 生存率在20%到60%之间。根治性手术后还应该针对患者因为手术产生的心理社会和性心理影响给予足够的康复训练和重建手术^[71,77-79]。盆腔廓清术后复发的患者应该给予以铂类为基础的化疗、最佳支持治疗或入组临床试验。单病灶复发的患者可能会从手术切除加(或不加)IORT, 针对肿瘤局部的放疗联合同步化疗, 或化疗中获益。对那些非中心性复发的患者, 应该做盆腔廓清术, 或肿瘤切除并在术中对切缘临近肿瘤或切缘阳性者给予放疗, 针对肿瘤局部的放疗联合(或不联合)化疗, 以铂类为基础的化疗, 最佳支持治疗或入组临床试验。

全身治疗和姑息治疗

对多灶性远处转移或无法切除的复发, 应该给予化疗(见[CERV-A](#))或最佳支持治疗。对于病灶可切除的复发患者, 治疗选择包括: 1) 考虑手术切除, 联合(或不联合)术中放疗, 2) 放疗和同步化疗联合, 或者3) 化疗

(见CERV-10)。

盆腔高强度放疗部位的复发对局部镇痛技术或手术切除等姑息治疗都不适用,是目前临床无法解决的难题。这些部位通常对化疗也不敏感。对这种复发造成的疼痛、漏管等并发症进行足够的姑息治疗仍是临床工作中的难题。偶尔,对局限性复发的患者进行放疗可能会有效。通常,这些部位包括锁骨上淋巴结转移、骨转移或引起疼痛的腹主动脉旁淋巴结转移。明确的是,对化疗有反应的患者可以暂时缓解癌痛。

化疗对延长生存期或提高生活质量作用有限,因此仅推荐用于不适合放疗或廓清手术的盆腔外转移或复发的患者。顺铂是被普遍认为最有效的化疗药物,被推荐用于复发或远处转移宫颈癌患者的一线单药化疗。目前报道的有效率为20%~30%,个别患者可以达到完全缓解^[80-82]。接受顺铂治疗的总生存期约为6~9个月。然而对既往将顺铂作为放疗增敏剂使用过的患者,首选(作为一线治疗)联合化疗方案(见下一段)。有报道称卡铂和紫杉醇也有效且可以耐受,也是可供选择的一线单药化疗方案^[83-86]。因此,对于无法接受手术或者放射治疗的复发患者,单药顺铂、卡铂或紫杉醇姑息化疗都是合理的治疗方法。使用托泊替康和紫杉醇都有达到完全缓解的患者,然而托泊替康较卡铂和紫杉醇的毒性反应更大。其他一些报道证实作为二线化疗方案可以达到部分缓解或有效的药物包括,贝伐珠单抗^[87]、多西他赛^[88]、表柔比星^[89,90]、5-FU^[91]、吉西他滨^[92]、异环磷酰胺^[93,94]、伊立替康^[95]、多柔比星脂质体^[96]、丝裂霉素^[97]、培美曲赛^[98]、托泊替康^[99,100]和长春瑞滨^[101]。

顺铂/紫杉醇和顺铂/托泊替康等以顺铂为主的联合化疗方案已经在临床试验中被广泛研究过^[102-105]。一项随机III期试验在264例合格患者中比较了紫杉醇联合顺铂与顺铂单药的疗效,结果表明尽管中位生存期没有改善,两药联合可以提高缓解率(36% vs. 19%)和肿瘤无进展生存期(4.8个月 vs. 2.8个月, $P>0.001$)^[102]。另一项GOG随机III期试验研究了顺铂联合托泊替康和顺铂单药治疗复发或持续性宫颈癌的疗效。共294例患者入选,结果表明联合托泊替康的化疗方案在缓解率(27% vs. 13%, $P=0.004$)、肿瘤无进展生存期(4.6个月 vs. 2.9个月, $P=0.014$)和中位生存期(9.4个月 vs. 6.5个月, $P=0.017$)

方面都优于单药化疗^[103]。一项II期试验评价了顺铂联合吉西他滨(2B类)在晚期、复发性或持续性宫颈癌患者中的疗效,共17例患者入选^[106]。在既往未接受过放疗的患者中缓解率为57%;1例患者达到完全缓解14个月。

最近有试验评价了紫杉醇联合卡铂在复发性或持续性宫颈癌患者中的疗效,15例患者中4例完全缓解,5例部分缓解,总缓解率为60%。接受治疗的所有15例患者的中位生存期为17个月(4~39个月)^[107]。另一项研究中,25例患者接受了紫杉醇和卡铂治疗,中位总生存期为21个月^[108]。最近一项采用紫杉醇和卡铂联合化疗的研究显示,51例患者的中位总生存期为13个月^[109]。近期一项回顾性试验对顺铂/紫杉醇方案和卡铂/紫杉醇方案进行比较和评估后,得出的结论显示,后一种方案的应用相对容易且毒性较小^[110]。另有试验也评价了顺铂联合长春瑞滨在42例复发或转移性宫颈癌中的疗效,总缓解率为48%^[111]。GOG已完成了一项III期试验(GOG 204),在513例患者中评价了含顺铂的4种两药化疗方案在晚期转移性或复发性宫颈癌中的疗效(顺铂/紫杉醇、顺铂/托泊替康、顺铂/吉西他滨、顺铂/长春瑞滨)。总生存期和毒性反应方面两组未见显著差异;然而,缓解率、无进展生存期以及总生存期(12.9个月 vs 10个月)方面的趋势表明,顺铂/紫杉醇方案优于其他方案。数据表明,顺铂/紫杉醇是晚期转移性或复发性宫颈癌的最佳化疗方案(1类)。

疫苗治疗目前在临床试验之外尚没有肯定的疗效^[113,114]。靶向治疗(采用小分子或单克隆抗体治疗)目前尚正临床试验中^[87,115-117]。因此对于难治性全身转移的患者,应该给予综合性个体化对症治疗,包括临终关怀、镇痛、情绪和精神支持。

意外发现的宫颈癌

在临床工作中,需要肿瘤医生进行治疗的一个特殊情况是单纯子宫切除术后发现宫颈浸润癌。对这些患者的全面评价包括询问病史和体格检查、全血细胞计数、血小板检查、肝肾功能检查。影像学检查包括胸片、CT、MRI或PET。对IB1期或期别更早的患者,以上检查为可选。但对于临床可疑膀

胱或直肠癌的患者，应该为其预约麻醉下膀胱镜检查 and 直肠镜检查（临床IB2期或期别更高者）。

这部分患者随后的恰当治疗方案目前尚缺乏肯定的数据。专家组认为对有LVSI的IA1期、IA2期和更高期别（病理学发现）的患者，合理的治疗方案应该根据手术切缘的状态决定。如果切缘阳性且影像检查未发现淋巴结转移，应该推荐同步放化疗加或不加个体化的近距离治疗（见CERV-7）。

IA2期和更高期别的患者，如果切缘或影像学检查为阴性，选择包括：(1)盆腔放疗和近距离放疗加（或不加）含顺铂的同步化疗；或(2)全部宫旁组织切除，阴道上端切除，和盆腔淋巴结切除加（或不加）腹主动脉旁淋巴结取样。对淋巴结阴性的患者可以观察或对同时有高危因素者（如原发肿瘤大、深间质浸润和/或LVSI）进行盆腔放疗加（或不加）阴道近距离放疗。对肉眼残留病灶、影像学检查阳性、淋巴结或宫旁转移或手术切缘阳性的患者推荐行以顺铂为基础的同步化放疗；阴道切缘阳性者完全适合给予个体化近距离放疗。IA1期且没有LVSI可以给予密切观察（见CERV-8）。

放疗

NCCN指南流程图中推荐了放疗剂量。这些放疗剂量不应该被解释为独立的推荐，因为放疗技术和临床判断是构成一项恰当的治疗方案的必要组成部分。

外照射剂量是指传统单次分割剂量的总和（对CTV：45~50 Gy），近距离治疗剂量是指外照射剂量基础上使用低剂量率者（40~70 cGy/h）对A点的剂量，以进行治疗的比较。这些放疗剂量应该是个体化的，以使肿瘤达到足够的治疗剂量，并考虑到正常组织的耐受程度。

外照射和近距离治疗技术已经有了很大进展，同时对总治疗时间对结果的影响也有了进一步理解^[118-120]。对巨块型或晚期患者，推荐通过盆腹腔影像学检查（CT、MRI或PET扫描）精确描述原发肿瘤的体积和淋巴结引流区状况来作出更适宜的肿瘤分期。

放射野的计划制定

为外照射野和近距离放疗位置制定三维治疗计划或许有助于传统的剂量分布构形，以保证在各个方向上覆盖足够的肿瘤，并使正常组织接受最小的照射。前野边界应该包括肿瘤可能向子宫体扩散的区域，后野边界应该包括肿瘤可能向宫骶韧带扩散的区域和骶前淋巴结。侧野边界应该包括足够的盆腔淋巴结。调强放疗（IMRT）正在被越来越广泛地应用，但有关靶区界定、体位固定以及重复性等方面的问题仍待验证^[121-125]。

对肿瘤侵及阴道下1/3的患者，腹股沟淋巴结应该在治疗范围之内。对隐匿性或肉眼下的腹主动脉旁淋巴结肿大进行延伸野放疗时，应该进行详细的计划，以保证足够的剂量（显微镜下病变：45 Gy）并且保证肠道、脊髓或肾脏可以耐受。腔内或组织间近距离放疗技术已经被证明是浸润性宫颈癌治疗的重要组成部分，尤其对较晚期宫颈癌的治疗更为重要。

为使肿瘤缩小后进行满意的腔内放疗，有必要对全盆腔进行40 Gy的初始照射。低剂量率照射下，目前推荐对A点近距离放疗和外照射的总剂量至少为80 Gy（小肿瘤）或85 Gy（较大肿瘤）。

正常组织损伤的最小化

应该通过调整以尽可能使周围正常组织（如膀胱、直肠、乙状结肠）的受量最小化。对盆腔淋巴结受累和宫旁浸润应该使用椎形向下的推量照射野。这些部位治疗的总剂量应该达到60~65 Gy。腔内放疗时应该使用个体化的中央挡铅技术，以保护暴露在高剂量区的部分小肠、直肠和膀胱。因为治疗方案变化范围很广（通常剂量分割次数为3~6次，分次剂量为5~10 Gy），对高剂量率腔内治疗系统也推荐个体化中央挡铅技术。对随后要行子宫切除术或术后治疗者的剂量应该适当调整。

部分，但非全部，回顾性分析已经发现延长放疗时间对转归有不良效应。总治疗时间超过6~8周者，每额外增加1天，可以使盆腔控制和原因明

确的生存期减少约0.5%~1%。因此,完成整个放疗的时间应该及时(如小于8周)。尽管没有前瞻性随机试验证实,放疗过程中,延迟和中断也应尽可能避免。

同步化放疗

5项随机性III期试验已经证实了以顺铂为基础的同步化放疗在晚期宫颈癌治疗中具有显著性获益(见表2及下文)^[56-58,126-128]。这5项试验已经表明,与单纯放疗相比,同步化放疗可以使死亡风险下降30%~50%。尽管与放疗同步使用的最佳化疗方案尚需深入研究,这5项试验已经明确证实了以顺铂为主同步化放疗的作用。最近的一项meta分析报道,化放疗可使5年生存率提高6%^[32]。

目前可接受的方案

对于同步化放疗,目前可接受的化疗方案为顺铂单药(周疗)或顺铂联合静脉输注5-FU,每3~4周1次。某些肿瘤医师认为,顺铂单药同步化放疗优于顺铂加5-FU的同步化放疗,因为后者的毒性可能更大^[35]。有研究数据提示,单用5-FU(联合放疗)并非最佳方案;但是该项研究的检验效能不足^[32,129]。对于无法耐受含顺铂化放疗的患者,可选择卡铂或其他不含铂类药物的同步化放疗方案^[32,36-40]。NCCN宫颈癌专家组认为,“系统性巩固治疗”(例如,放化疗之后加用化疗)目前只应当在临床试验(例如,RTOG 0724研究)中使用^[32,116,130]。

5项III期随机试验

Peters及其同事在组间试验INT-0107(SWOG-8797)中评价了淋巴结阳性、切缘阳性或显微镜下宫旁浸润的IA2、IB和IIA期宫颈癌术后盆腔放疗加

(或不加)5-FU、顺铂联合化疗的疗效^[58]。放疗加化疗(5-FU+顺铂)与单纯放疗相比,4年生存期显著提高(81% vs. 63%, $P=0.01$),相对死亡风险下降50%。该试验部分最近更新的结果提示:复发风险较低[例如,肿瘤较小(< 2 cm)或仅有一个淋巴结转移]的患者,放化疗获益较少^[59]。

Keys及其同事在GOG 123试验中研究了在筋膜外子宫切除术前放疗时,加用顺铂的辅助作用。该试验包括肿瘤直径等于或超过4 cm或宫颈为桶状的巨块型IB期宫颈癌。放疗加顺铂化疗加全子宫切除术组与放疗加全子宫切除术组相比,3年生存率分别为83%和74%。加用顺铂导致的相对死亡风险为0.54^[56]。长期随访(101个月)的数据也证实了上述结果^[31]。

Rose及其同事在GOG 120试验中研究了腹主动脉旁淋巴结阴性的IIB、III或IVA期的宫颈癌患者,在标准盆腔放疗的同时分别加用3种不同同步化疗方案的疗效。这3种化疗方案分别为羟基脲单药、顺铂单药、或顺铂加5-FU加羟基脲。两种含顺铂的化疗组与放疗加羟基脲组相比,3年生存率分别为65%和47%。与放疗加羟基脲单药化疗组相比,放疗联合顺铂单药化疗和放疗联合顺铂加5-FU加羟基脲化疗的相对死亡风险分别为0.61和0.58^[128]。长期随访(106个月)的数据证实,与放疗联合羟基脲相比,以顺铂为基础的同步化放疗可以改善无进展生存和总生存^[29]。

Morris及其同事在RTOG试验9001中研究了在IIB~IVA期的宫颈癌患者和肿瘤直径等于或超过5 cm或盆腔淋巴结转移的IB或IIA期患者中,盆腔和腹主动脉旁放疗和盆腔放疗加顺铂、5-FU联合化疗的疗效。顺铂治疗组与盆腔和腹主动脉旁放疗组的5年生存率分别为73%和58% ($P=0.004$)。加用顺铂导致相对死亡风险为0.52^[57]。8年后,接受同步顺铂化疗组的总生存率仍显著高于单纯放疗组(67% vs. 41%, $P<0.0001$)^[30]。

Whitney及其同事(GOG 85)也证实了患者可以从以顺铂为基础的同步化疗中显著获益^[127]。入组的患者为手术分期证实腹主动脉旁淋巴结阴性的IIB~IVA期的患者。这些患者被随机分入放疗联合羟基脲化疗和放疗联合顺铂加5-FU化疗两组。含顺铂化疗组显著提高3年生存率(67% vs. 57%),相对死亡风险为0.72。

HPV疫苗

Gardasil是针对引起宫颈癌、外阴癌、阴道癌和生殖道疣的特定型别的人乳头瘤病毒（6、11、16、18型）的四价预防性疫苗^[6-9,131]。Gardasil疫苗目前已经被批准用于9~26岁的女性，以预防由HPV 6、11、16和18亚型引起的宫颈癌、外阴癌、阴道癌和生殖道疣；而最有效的时机是在开始性生活前注射。Gardasil也被批准用于预防9~26岁男性的生殖道疣。Cervarix是针对HPV 16、18亚型的二价预防性疫苗^[132,133]。近期美国已经批准将Cervarix用于预防10~25岁女性由HPV 16、18亚型引起的宫颈癌和癌前期病变（<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm187048.htm>）。该二价疫苗也已在除美国之外的90多个国家被批准使用。

美国妇产科学院（ACOG）、疾病控制和预防中心（CDC）和美国癌症协会（ACS）的指南一致同意11~12岁的女性应该常规注射HPV疫苗，但对于其他年龄组的建议，这3个组织没有统一的意见^[134-136]。HPV疫苗不推荐用于年龄超过26岁的女性。

对于疫苗注射前没有感染过16或18型HPV的女性，注射Gardasil疫苗3年后可以预防99%由16或18型HPV引起的宫颈上皮内瘤样病变（CIN2/3，宫颈癌的前期病变）。而对于疫苗注射前已经感染过16或18型HPV的女性，有效率仅为44%^[7]。许多学者认同CIN3是进展成为浸润性宫颈癌风险的最好指标^[137]。最近的研究数据表明：四价HPV疫苗能降低巴氏涂片结果的异常率，同时也使阴道镜、宫颈活检及其他侵袭性诊疗的发生率减少[Koutsky LA等：第25届国际乳头状瘤病毒大会（IPV）；瑞典，Malmö，2009年]。该四价HPV疫苗似乎可在长达9.5年的时间内保护接种者免受HPV 16亚型的侵害（Stanley M等：25届IPV，2009年）。对于也可导致宫颈癌但非疫苗针对型别的HPV病毒（例如，HPV-31亚型），该四价疫苗也能提供一定的交叉保护作用^[138]。

已接种过HPV疫苗的女性，仍必须接受常规的巴氏涂片检查或其他更准确的宫颈癌筛查，因为目前的HPV疫苗仅对某些型别的HPV有效。

妊娠与宫颈癌

孕前因为CIN接受过治疗[如使用环行电圈切除术（LEEP）]的女性，妊娠后胎膜早破^[139]或早产的几率增加^[140-142]。对孕期诊断为早期宫颈癌且希望继续妊娠的女性，延迟肿瘤治疗直到胎儿成熟已经成功实现^[143,144]。一小部分患者已经成功接受了经阴道根治性宫颈切除术或其他保守治疗^[145,146]。已经有妊娠合并宫颈癌的患者在孕期接受过化疗^[147,148]，然而为了避免重大的先天性畸形，治疗时机应该在13孕周以后^[149-151]。短期随访已经证实母亲孕期接受过治疗的后代无异常；然而孕期给予新辅助化疗的长期疗效尚未知。

总结

因为筛查的普遍开展，美国宫颈癌的发病率正在下降；然而因为许多女性没有进行筛查，发展中国家宫颈癌的发病率正呈上升趋势（每年死亡约270,000人）。经过有效的治疗后（包括手术、同步化放疗），早期宫颈癌（I和II期）的治愈率为80%，III期宫颈癌患者为60%。有希望的是，针对HPV的免疫治疗（使用这种新疫苗）可以预防某些型别的HPV持续感染，因此被期望可以预防某些特定HPV引起的宫颈癌^[9,10,152]。

表2：关于同步化放疗的5个临床试验中的相对死亡风险评估

试验	FIGO分期	对照组	试验组	试验组的相对死亡风险
Keys et al.*	IB2	放疗	放疗加顺铂周疗	0.54
Rose, Bundy, Watkins et al.*	IIB~IVA	放疗加羟基脲	放疗加顺铂周疗	0.61
			放疗加顺铂、氟尿嘧啶和羟基脲	0.58
Morris et al.*	IB2~IVA	延伸野放疗	放疗加顺铂和氟尿嘧啶	0.52
Whitney et al.	IIB~IVA	放疗加羟基脲	放疗加顺铂和氟尿嘧啶	0.72
Peters et al.	IB或IIA（部分为术后）	放疗	放疗加顺铂和氟尿嘧啶	0.50

缩写：FIGO：国际妇产科联盟。

*：这些试验结果已更新（见讨论）。

经过允许，引自：Thomas GM. Improved treatment for cervical cancer concurrent chemotherapy and radiotherapy. N Engl J Med 1999;340(15):1198-1200. Copyright© 1999 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

参考文献

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin*. 2009;59:225-249.
2. Howe HL, Wu X, Ries LA, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2003, featuring cancer among U.S. Hispanic/Latino populations. *Cancer*. 2006;107:1711-1742.
3. Sherman ME, Wang SS, Carreon J, Devesa SS. Mortality trends for cervical squamous and adenocarcinoma in the United States. Relation to incidence and survival. *Cancer*. 2005;103:1258-1264.
4. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*. 2005;55:74-108.
5. Kamangar F, Dores GM, Anderson WF. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. *J Clin Oncol*. 2006;24:2137-2150.
6. Villa LL, Costa RL, Petta CA, et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol*. 2005;6:271-278.
7. Ault KA. Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-likeparticle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomised clinical trials. *Lancet*. 2007;369:1861-1868.
8. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent highgrade cervical lesions. *N Engl J Med*. 2007;356:1915-1927.
9. Arbyn M, Dillner J. Review of current knowledge on HPV vaccination: an appendix to the European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. *J Clin Virol*. 2007;38:189-197.
10. Rambout L, Hopkins L, Hutton B, Fergusson D. Prophylactic vaccination against human papillomavirus infection and disease in women: a systematic review of randomized controlled trials. *CMAJ*. 2007;177:469-479.
11. Comparison of risk factors for invasive squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix: collaborative reanalysis of individual data on 8,097 women with squamous cell carcinoma and 1,374 women with adenocarcinoma from 12 epidemiological studies. *Int J Cancer*. 2007;120:885-891.
12. Reimers LL, Anderson WF, Rosenberg PS, Henson DE, Castle PE. Etiologic heterogeneity for cervical carcinoma by histopathologic type, using comparative age-period-cohort models. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18:792-800.
13. ACOG practice bulletin. Diagnosis and treatment of cervical carcinomas. Number 35, May 2002. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet*. 2002;78:79-91.
14. Gold MA, Tian C, Whitney CW, Rose PG, Lanciano R. Surgical versus radiographic determination of para-aortic lymph node metastases before chemoradiation for locally advanced cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer*. 2008;112:1954-1963.
15. Monk BJ, Tian C, Rose PG, Lanciano R. Which clinical/pathologic factors matter in the era of chemoradiation as treatment for locally advanced cervical carcinoma? Analysis of two Gynecologic Oncology Group (GOG) trials. *Gynecol Oncol*. 2007;105:427-433.
16. Sasieni P, Castanon A, Cuzick J. Screening and adenocarcinoma of the cervix. *Int J Cancer*. 2009;125:525-529.
17. Ramirez PT, Slomovitz BM, Soliman PT, Coleman RL, Levenback C. Total laparoscopic radical hysterectomy and lymphadenectomy: the M. D. Anderson Cancer Center experience. *Gynecol Oncol*. 2006;102:252-255.
18. Abu-Rustum NR, Gemignani ML, Moore K, et al. Total laparoscopic radical hysterectomy with pelvic lymphadenectomy using the argon beam coagulator: pilot data and comparison to laparotomy. *Gynecol Oncol*. 2003;91:402-409.
19. Chi DS. Laparoscopy in gynecologic malignancies. *Oncology (Williston Park)*. 1999;13:773-782; discussion 782-775 passim.
20. Chen Y, Xu H, Li Y, et al. The outcome of laparoscopic radical hysterectomy and lymphadenectomy for cervical cancer: a prospective analysis of 295 patients. *Ann Surg Oncol*. 2008;15:2847-2855.
21. Puntambekar SP, Palep RJ, Puntambekar SS, et al. Laparoscopic total radical hysterectomy by the Pune technique: our experience of 248 cases. *J Minim Invasive Gynecol*. 2007;14:682-689.
22. Lowe MP, Chamberlain DH, Kamelle SA, Johnson PR, Tillmanns TD. A multi-institutional experience with robotic-assisted radical hysterectomy for early stage cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2009;113:191-194.
23. Nezhat FR, Datta MS, Liu C, Chuang L, Zakashansky K. Robotic radical hysterectomy versus total laparoscopic radical hysterectomy with pelvic lymphadenectomy for treatment of early cervical cancer. *JSLs*. 2008;12:227-237.

24. Pecorelli S, Zigliani L, Odicino F. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix. *Int J Gynaecol Obstet.* 2009;105:107-108.
25. Moore DH. Surgical staging and cervical cancer: after 30 years, have we reached a conclusion? *Cancer.* 2008;112:1874-1876.
26. Benedet JL, Bender H, Jones H, 3rd, Ngan HY, Pecorelli S. FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. *Int J Gynaecol Obstet.* 2000;70:209-262.
27. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet.* 2009;105:103-104.
28. Landoni F, Manco A, Colombo A, et al. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer. *Lancet.* 1997;350:535-540.
29. Rose PG, Ali S, Watkins E, et al. Long-term follow-up of a randomized trial comparing concurrent single agent cisplatin, cisplatinbased combination chemotherapy, or hydroxyurea during pelvic irradiation for locally advanced cervical cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 2007;25:2804-2810.
30. Eifel PJ, Winter K, Morris M, et al. Pelvic irradiation with concurrent chemotherapy versus pelvic and para-aortic irradiation for high-risk cervical cancer: an update of radiation therapy oncology group trial (RTOG) 90-01. *J Clin Oncol.* 2004;22:872-880.
31. Stehman FB, Ali S, Keys HM, et al. Radiation therapy with or without weekly cisplatin for bulky stage 1B cervical carcinoma: followup of a Gynecologic Oncology Group trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;197:503 e501-506.
32. Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 18 randomized trials. *J Clin Oncol.* 2008;26:5802-5812.
33. King M, McConkey C, Latief TN, Hartley A, Fernando I. Improved survival after concurrent weekly cisplatin and radiotherapy for cervical carcinoma with assessment of acute and late side-effects. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2006;18:38-45.
34. Tan LT, Zahra M. Long-term survival and late toxicity after chemoradiotherapy for cervical cancer--the Addenbrooke's experience. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2008;20:358-364.
35. Monk BJ, Tewari KS, Koh WJ. Multimodality therapy for locally advanced cervical carcinoma: state of the art and future directions. *J Clin Oncol.* 2007;25:2952-2965.
36. Cetina L, Garcia-Arias A, Uribe Mde J, et al. Concurrent chemoradiation with carboplatin for elderly, diabetic and hypertensive patients with locally advanced cervical cancer. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2008;29:608-612.
37. Dubay RA, Rose PG, O'Malley DM, Shalodi AD, Ludin A, Selim MA. Evaluation of concurrent and adjuvant carboplatin with radiation therapy for locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2004;94:121-124.
38. Higgins RV, Naumann WR, Hall JB, Haake M. Concurrent carboplatin with pelvic radiation therapy in the primary treatment of cervix cancer. *Gynecol Oncol.* 2003;89:499-503.
39. Lorvidhaya V, Chitapanarux I, Sangruchi S, et al. Concurrent mitomycin C, 5-fluorouracil, and radiotherapy in the treatment of locally advanced carcinoma of the cervix: a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;55:1226-1232.
40. Wong LC, Ngan HY, Cheung AN, Cheng DK, Ng TY, Choy DT. Chemoradiation and adjuvant chemotherapy in cervical cancer. *J Clin Oncol.* 1999;17:2055-2060.
41. Pearcey R, Miao Q, Kong W, Zhang-Salomons J, Mackillop WJ. Impact of adoption of chemoradiotherapy on the outcome of cervical cancer in Ontario: results of a population-based cohort study. *J Clin Oncol.* 2007;25:2383-2388.
42. Haie-Meder C, Fervers B, Fondrinier E, Haugh M, Lhomme C, Guastalla JP. SOR guidelines for concomitant chemoradiotherapy for patients with uterine cervical cancers: evidence update bulletin 2004. *Ann Oncol.* 2005;16:1100-1108.
43. Koliopoulos G, Sotiriadis A, Kyrgiou M, Martin-Hirsch P, Makrýdimas G, Paraskevaidis E. Conservative surgical methods for FIGO stage IA2 squamous cervical carcinoma and their role in preserving women's fertility. *Gynecol Oncol.* 2004;93:469-473.
44. Lecuru F, Bats A, Mathevet P, et al. Impact of sentinel lymph node biopsy on staging of early cervical cancer: Results of a prospective, multicenter study. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts).* 2009;27:CRA5506-.
45. Altgassen C, Hertel H, Brandstadt A, Kohler C, Durst M, Schneider A. Multicenter validation study of the sentinel lymph node concept in cervical cancer: AGO Study Group. *J Clin Oncol.* 2008;26:2943-2951.
46. Selman TJ, Mann C, Zamora J, Appleyard TL, Khan K. Diagnostic accuracy of tests for lymph node

status in primary cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ*. 2008;178:855-862.

47. van de Lande J, Torrença B, Raijmakers PG, et al. Sentinel lymph node detection in early stage uterine cervix carcinoma: a systematic review. *Gynecol Oncol*. 2007;106:604-613.

48. Schneider A. The sentinel concept in patients with cervical cancer. *J Surg Oncol*. 2007;96:337-341.

49. Bernardini M, Barrett J, Seaward G, Covens A. Pregnancy outcomes in patients after radical trachelectomy. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;189:1378-1382.

50. Boss EA, van Golde RJ, Beerendonk CC, Massuger LF. Pregnancy after radical trachelectomy: a real option? *Gynecol Oncol*. 2005;99:S152-156.

51. Plante M, Renaud MC, Hoskins IA, Roy M. Vaginal radical trachelectomy: a valuable fertility-preserving option in the management of early-stage cervical cancer. A series of 50 pregnancies and review of the literature. *Gynecol Oncol*. 2005;98:3-10.

52. Marchiole P, Benchaib M, Buenerd A, Lazlo E, Dargent D, Mathevet P. Oncological safety of laparoscopic-assisted vaginal radical trachelectomy (LARVT or Dargent's operation): a comparative study with laparoscopic-assisted vaginal radical hysterectomy (LARVH). *Gynecol Oncol*. 2007;106:132-141.

53. Shepherd JH, Spencer C, Herod J, Ind TE. Radical vaginal trachelectomy as a fertility-sparing procedure in women with early-stage cervical cancer-cumulative pregnancy rate in a series of 123 women. *BJOG*. 2006;113:719-724.

54. Landoni F, Zanagnolo V, Lovato-Diaz L, et al. Ovarian metastases in early-stage cervical cancer (IA2-IIA): a multicenter retrospective study of 1965 patients (a Cooperative Task Force study). *Int J Gynecol Cancer*. 2007;17:623-628.

55. Shimada M, Kigawa J, Nishimura R, et al. Ovarian metastasis in carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol*. 2006;101:234-237.

56. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, et al. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *N Engl J Med*. 1999;340:1154-1161.

57. Morris M, Eifel PJ, Lu J, et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med*. 1999;340:1137-1143.

58. Peters WA, 3rd, Liu PY, Barrett RJ, 2nd, et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-

risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol*. 2000;18:1606-1613.

59. Monk BJ, Wang J, Im S, et al. Rethinking the use of radiation and chemotherapy after radical hysterectomy: a clinical-pathologic analysis of a Gynecologic Oncology Group/Southwest Oncology Group/Radiation Therapy Oncology Group trial. *Gynecol Oncol*. 2005;96:721-728.

60. Chernofofsky MR, Felix JC, Muderspach LI, et al. Influence of quantity of lymph vascular space invasion on time to recurrence in women with early-stage squamous cancer of the cervix. *Gynecol Oncol*. 2006;100:288-293.

61. Marchiole P, Buenerd A, Benchaib M, Nezhat K, Dargent D, Mathevet P. Clinical significance of lympho vascular space involvement and lymph node micrometastases in early-stage cervical cancer: a retrospective case-control surgico-pathological study. *Gynecol Oncol*. 2005;97:727-732.

62. Sedlis A, Bundy BN, Rotman MZ, Lentz SS, Muderspach LI, Zaino RJ. A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol*. 1999;73:177-183.

63. Rotman M, Sedlis A, Piedmonte MR, et al. A phase III randomized trial of postoperative pelvic irradiation in Stage IB cervical carcinoma with poor prognostic features: follow-up of a gynecologic oncology group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;65:169-176.

64. Bodurka-Bervers D, Morris M, Eifel PJ, et al. Posttherapy surveillance of women with cervical cancer: an outcomes analysis. *Gynecol Oncol*. 2000;78:187-193.

65. Morice P, Deyrolle C, Rey A, et al. Value of routine follow-up procedures for patients with stage I/II cervical cancer treated with combined surgery-radiation therapy. *Ann Oncol*. 2004;15:218-223.

66. Elit L, Fyles AW, Devries MC, Oliver TK, Fung-Kee-Fung M. Followup for women after treatment for cervical cancer: a systematic review. *Gynecol Oncol*. 2009;114:528-535.

67. Zanagnolo V, Ming L, Gadducci A, et al. Surveillance procedures for patients with cervical carcinoma: a review of the literature. *Int J Gynecol Cancer*. 2009;19:194-201.

68. Chung HH, Jo H, Kang WJ, et al. Clinical impact of integrated PET/CT on the management of suspected cervical cancer recurrence. *Gynecol Oncol*. 2007;104:529-534.

69. Thomas GM, Dembo AJ, Myhr T, Black B, Pringle JF, Rawlings G. Long-term results of concurrent radiation and chemotherapy for carcinoma of the cervix recurrent after surgery. *Int J Gynecol Cancer*. 1993;3:193-198.

70. Berek JS, Howe C, Lagasse LD, Hacker NF. Pelvic exenteration for recurrent gynecologic malignancy: survival and morbidity analysis of the 45-year experience at UCLA. *Gynecol Oncol*. 2005;99:153-159.
71. Goldberg GL, Sukumvanich P, Einstein MH, Smith HO, Anderson PS, Fields AL. Total pelvic exenteration: the Albert Einstein College of Medicine/Montefiore Medical Center Experience (1987 to 2003). *Gynecol Oncol*. 2006;101:261-268.
72. Morley GW, Hopkins MP, Lindenauer SM, Roberts JA. Pelvic exenteration, University of Michigan: 100 patients at 5 years. *Obstet Gynecol*. 1989;74:934-943.
73. Maggioni A, Roviglione G, Landoni F, et al. Pelvic exenteration: tenyear experience at the European Institute of Oncology in Milan. *Gynecol Oncol*. 2009;114:64-68.
74. Fleisch MC, Pantke P, Beckmann MW, et al. Predictors for longterm survival after interdisciplinary salvage surgery for advanced or recurrent gynecologic cancers. *J Surg Oncol*. 2007;95:476-484.
75. Tran PT, Su Z, Hara W, Husain A, Teng N, Kapp DS. Long-term survivors using intraoperative radiotherapy for recurrent gynecologic malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;69:504-511.
76. Averette HE, Lichtinger M, Sevin BU, Girtanner RE. Pelvic exenteration: a 15-year experience in a general metropolitan hospital. *Am J Obstet Gynecol*. 1984;150:179-184.
77. Soper JT, Secord AA, Havrilesky LJ, Berchuck A, Clarke-Pearson DL. Comparison of gracilis and rectus abdominis myocutaneous flap neovaginal reconstruction performed during radical pelvic surgery: flapspecific morbidity. *Int J Gynecol Cancer*. 2007;17:298-303.
78. Mirhashemi R, Averette HE, Lambrou N, et al. Vaginal reconstruction at the time of pelvic exenteration: a surgical and psychosexual analysis of techniques. *Gynecol Oncol*. 2002;87:39-45.
79. Turns D. Psychosocial issues: pelvic exenterative surgery. *J Surg Oncol*. 2001;76:224-236.
80. Thigpen T, Shingleton H, Homesley H, Lagasse L, Blessing J. Cisplatin in treatment of advanced or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix: a phase II study of the Gynecologic Oncology Group. *Cancer*. 1981;48:899-903.
81. Thigpen JT, Blessing JA, DiSaia PJ, Fowler WC, Jr, Hatch KD. A randomized comparison of a rapid versus prolonged (24 hr) infusion of cisplatin in therapy of squamous cell carcinoma of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 1989;32:198-202.
82. Pectasides D, Kamposioras K, Papaxoinis G, Pectasides E. Chemotherapy for recurrent cervical cancer. *Cancer Treat Rev*. 2008;34:603-613.
83. McGuire WP, 3rd, Arseneau J, Blessing JA, et al. A randomized comparative trial of carboplatin and iproplatin in advanced squamous carcinoma of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 1989;7:1462-1468.
84. Weiss GR, Green S, Hannigan EV, et al. A phase II trial of carboplatin for recurrent or metastatic squamous carcinoma of the uterine cervix: a Southwest Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 1990;39:332-336.
85. Kudelka AP, Winn R, Edwards CL, et al. An update of a phase II study of paclitaxel in advanced or recurrent squamous cell cancer of the cervix. *Anticancer Drugs*. 1997;8:657-661.
86. McGuire WP, Blessing JA, Moore D, Lentz SS, Photopulos G. Paclitaxel has moderate activity in squamous cervix cancer. A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 1996;14:792-795.
87. Monk BJ, Sill MW, Burger RA, Gray HJ, Buekers TE, Roman LD. Phase II trial of bevacizumab in the treatment of persistent or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol*. 2009;27:1069-1074.
88. Garcia AA, Blessing JA, Vaccarello L, Roman LD. Phase II clinical trial of docetaxel in refractory squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. *Am J Clin Oncol*. 2007;30:428-431.
89. van der Burg ME, Monfardini S, Guastalla JP, de Oliveira C, Renard J, Vermorken JB. Phase II study of weekly 4'-epidoxorubicin in patients with metastatic squamous cell cancer of the cervix: an EORTC Gynaecological Cancer Cooperative Group Study. *Eur J Cancer*. 1992;29A:147-148.
90. Calero F, Rodriguez-Escudero F, Jimeno J, et al. Single agent epirubicin in squamous cell cervical cancer. A phase II trial. *Acta Oncol*. 1991;30:325-327.
91. Look KY, Blessing JA, Gallup DG, Lentz SS. A phase II trial of 5- fluorouracil and high-dose leucovorin in patients with recurrent squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *Am J Clin Oncol*. 1996;19:439-441.
92. Schilder RJ, Blessing J, Cohn DE. Evaluation of gemcitabine in previously treated patients with non-squamous cell carcinoma of the cervix: a phase II study of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol*. 2005;96:103-107.
93. Coleman RE, Harper PG, Gallagher C, et al. A phase II study of ifosfamide in advanced and relapsed carcinoma of the cervix. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1986;18:280-283.
94. Sutton GP, Blessing JA, McGuire WP, Patton T, Look KY. Phase II trial of ifosfamide and mesna

in patients with advanced or recurrent squamous carcinoma of the cervix who had never received chemotherapy: a Gynecologic Oncology Group study. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;168:805-807.

95. Verschraegen CF, Levy T, Kudelka AP, et al. Phase II study of irinotecan in prior chemotherapy-treated squamous cell carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol.* 1997;15:625-631.

96. Chen JR, Yang YC, Chen TC, et al. Salvage chemotherapy in recurrent cervical cancer with biweekly pegylated liposomal Doxorubicin (lipo-dox). *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2008;47:322-326.

97. Wagenaar HC, Pecorelli S, Mangioni C, et al. Phase II study of mitomycin-C and cisplatin in disseminated, squamous cell carcinoma of the uterine cervix. A European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Gynecological Cancer Group study. *Eur J Cancer.* 2001;37:1624-1628.

98. Miller DS, Blessing JA, Bodurka DC, Bonebrake AJ, Schorge JO. Evaluation of pemetrexed (Alimta, LY231514) as second line chemotherapy in persistent or recurrent carcinoma of the cervix: a phase II study of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol.* 2008;110:65-70.

99. Bookman MA, Blessing JA, Hanjani P, Herzog TJ, Andersen WA. Topotecan in squamous cell carcinoma of the cervix: A Phase II study of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol.* 2000;77:446-449.

100. Mudderspach LI, Blessing JA, Levenback C, Moore JL, Jr. A Phase II study of topotecan in patients with squamous cell carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol.* 2001;81:213-215.

101. Muggia FM, Blessing JA, Method M, et al. Evaluation of vinorelbine in persistent or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 2004;92:639-643.

102. Moore DH, Blessing JA, McQuellon RP, et al. Phase III study of cisplatin with or without paclitaxel in stage IVB, recurrent, or persistent squamous cell carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol.* 2004;22:3113-3119.

103. Long HJ, 3rd, Bundy BN, Grendys EC, Jr., et al. Randomized phase III trial of cisplatin with or without topotecan in carcinoma of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 2005;23:4626-4633.

104. Moore DH. Chemotherapy for advanced, recurrent, and metastatic cervical cancer. *J Natl Compr Canc Netw.* 2008;6:53-57.

105. Tao X, Hu W, Ramirez PT, Kavanagh JJ. Chemotherapy for recurrent and metastatic cervical

cancer. *Gynecol Oncol.* 2008;110:S67-71.

106. Burnett AF, Roman LD, Garcia AA, Mudderspach LI, Brader KR, Morrow CP. A phase II study of gemcitabine and cisplatin in patients with advanced, persistent, or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol.* 2000;76:63-66.

107. Sit AS, Kelley JL, Gallion HH, Kunschner AJ, Edwards RP. Paclitaxel and carboplatin for recurrent or persistent cancer of the cervix. *Cancer Invest.* 2004;22:368-373.

108. Tinker AV, Bhagat K, Swenerton KD, Hoskins PJ. Carboplatin and paclitaxel for advanced and recurrent cervical carcinoma: the British Columbia Cancer Agency experience. *Gynecol Oncol.* 2005;98:54-58.

109. Pectasides D, Fountzilias G, Papaxoinis G, et al. Carboplatin and paclitaxel in metastatic or recurrent cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2009;19:777-781.

110. Moore KN, Herzog TJ, Lewin S, et al. A comparison of cisplatin/paclitaxel and carboplatin/paclitaxel in stage IVB, recurrent or persistent cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2007;105:299-303.

111. Gebbia V, Caruso M, Testa A, et al. Vinorelbine and cisplatin for the treatment of recurrent and/or metastatic carcinoma of the uterine cervix. *Oncology.* 2002;63:31-37.

112. Monk BJ, Sill MW, McMeekin DS, et al. Phase III Trial of Four Cisplatin-Containing Doublet Combinations in Stage IVB, Recurrent, or Persistent Cervical Carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 2009.

113. Monie A, Tsen SW, Hung CF, Wu TC. Therapeutic HPV DNA vaccines. *Expert Rev Vaccines.* 2009;8:1221-1235.

114. Hung CF, Ma B, Monie A, Tsen SW, Wu TC. Therapeutic human papillomavirus vaccines: current clinical trials and future directions. *Expert Opin Biol Ther.* 2008;8:421-439.

115. Gonzalez-Cortijo L, Carballo N, Gonzalez-Martin A, et al. Novel chemotherapy approaches in chemoradiation protocols. *Gynecol Oncol.* 2008;110:S45-48.

116. Poveda A, Gonzalez-Martin A. Multimodality treatment in locoregional gynecological cancer: cervical cancer treatment update. *Ann Oncol.* 2008;19 Suppl 7:vii70-76.

117. Gonzalez Martin A. Molecular biology of cervical cancer. *Clin Transl Oncol.* 2007;9:347-354.

118. Potter R, Haie-Meder C, Van Limbergen E, et al. Recommendations from gynaecological (GYN) GEC ESTRO working group (II): concepts and terms in 3D image-based treatment planning in cervix cancer brachytherapy-3D dose volume parameters and aspects of 3D image-based anatomy, radiation

physics, radiobiology. *Radiother Oncol.* 2006;78:67-77.

119. Haie-Meder C, Potter R, Van Limbergen E, et al. Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (I): concepts and terms in 3D image based 3D treatment planning in cervix cancer brachytherapy with emphasis on MRI assessment of GTV and CTV. *Radiother Oncol.* 2005;74:235-245.

120. Nag S. Controversies and new developments in gynecologic brachytherapy: image-based intracavitary brachytherapy for cervical carcinoma. *Semin Radiat Oncol.* 2006;16:164-167.

121. Beriwal S, Gan GN, Heron DE, et al. Early clinical outcome with concurrent chemotherapy and extended-field, intensity-modulated radiotherapy for cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;68:166-171.

122. Chen MF, Tseng CJ, Tseng CC, Kuo YC, Yu CY, Chen WC. Clinical outcome in posthysterectomy cervical cancer patients treated with concurrent Cisplatin and intensity-modulated pelvic radiotherapy: comparison with conventional radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;67:1438-1444.

123. Chen MF, Tseng CJ, Tseng CC, Yu CY, Wu CT, Chen WC. Adjuvant concurrent chemoradiotherapy with intensity-modulated pelvic radiotherapy after surgery for high-risk, early stage cervical cancer patients. *Cancer J.* 2008;14:200-206.

124. Salama JK, Mundt AJ, Roeske J, Mehta N. Preliminary outcome and toxicity report of extended-field, intensity-modulated radiation therapy for gynecologic malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;65:1170-1176.

125. Small W, Jr., Mell LK, Anderson P, et al. Consensus guidelines for delineation of clinical target volume for intensity-modulated pelvic radiotherapy in postoperative treatment of endometrial and cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;71:428-434.

126. Thomas GM. Improved treatment for cervical cancer--concurrent chemotherapy and radiotherapy. *N Engl J Med.* 1999;340:1198-1200.

127. Whitney CW, Sause W, Bundy BN, et al. Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 1999;17:1339-1348.

128. Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med.* 1999;340:1144-1153.

129. Lanciano R, Calkins A, Bundy BN, et al. Randomized comparison of weekly cisplatin or protracted venous infusion of fluorouracil in combination with pelvic radiation in advanced cervix cancer: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol.* 2005;23:8289-8295.

130. Duenas-Gonzalez A, Zarba JJ, Alcedo JC, et al. A phase III study comparing concurrent gemcitabine (Gem) plus cisplatin (Cis) and radiation followed by adjuvant Gem plus Cis versus concurrent Cis and radiation in patients with stage IIB to IVA carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts).* 2009;27:CRA5507-.

131. Joura EA, Leodolter S, Hernandez-Avila M, et al. Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like-particle vaccine against high-grade vulvar and vaginal lesions: a combined analysis of three randomised clinical trials. *Lancet.* 2007;369:1693-1702.

132. Keam SJ, Harper DM. Human papillomavirus types 16 and 18 vaccine (recombinant, AS04 adjuvanted, adsorbed) [Cervarix]. *Drugs.* 2008;68:359-372.

133. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, et al. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet.* 2006;367:1247-1255.

134. ACOG Committee Opinion No. 344: Human papillomavirus vaccination. *Obstet Gynecol.* 2006;108:699-705.

135. Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, Lawson HW, Chesson H, Unger ER. Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2007;56:1-24.

136. Saslow D, Castle PE, Cox JT, et al. American Cancer Society Guideline for human papillomavirus (HPV) vaccine use to prevent cervical cancer and its precursors. *CA Cancer J Clin.* 2007;57:7-28.

137. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet.* 2007;370:890-907.

138. Brown DR, Kjaer SK, Sigurdsson K, et al. The impact of quadrivalent human papillomavirus (HPV; types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine on infection and disease due to oncogenic nonvaccine HPV types in generally HPV-naïve women aged 16-26 years. *J Infect Dis.* 2009;199:926-935.

139. Sadler L, Saftlas A, Wang W, Exeter M, Whittaker J, McCowan L. Treatment for cervical intraepithelial neoplasia and risk of preterm delivery. *JAMA.* 2004;291:2100-2106.

140. Samson SL, Bentley JR, Fahey TJ, McKay DJ, Gill GH. The effect of loop electrosurgical excision procedure on future pregnancy outcome. *Obstet Gynecol.* 2005;105:325-332.
141. Jakobsson M, Gissler M, Sainio S, Paavonen J, Tapper AM. Preterm delivery after surgical treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol.* 2007;109:309-313.
142. Sjoborg KD, Vistad I, Myhr SS, et al. Pregnancy outcome after cervical cone excision: a case-control study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2007;86:423-428.
143. Alouini S, Rida K, Mathevet P. Cervical cancer complicating pregnancy: implications of laparoscopic lymphadenectomy. *Gynecol Oncol.* 2008;108:472-477.
144. Takushi M, Moromizato H, Sakumoto K, Kanazawa K. Management of invasive carcinoma of the uterine cervix associated with pregnancy: outcome of intentional delay in treatment. *Gynecol Oncol.* 2002;87:185-189.
145. van de Nieuwenhof HP, van Ham MA, Lotgering FK, Massuger LF. First case of vaginal radical trachelectomy in a pregnant patient. *Int J Gynecol Cancer.* 2008;18:1381-1385.
146. Ben-Arie A, Levy R, Lavie O, Edwards C, Kaplan A. Conservative treatment of stage IA2 squamous cell carcinoma of the cervix during pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2004;104:1129-1131.
147. Bader AA, Petru E, Winter R. Long-term follow-up after neoadjuvant chemotherapy for high-risk cervical cancer during pregnancy. *Gynecol Oncol.* 2007;105:269-272.
148. Swenson R. Cancer in the pregnant patient. In: WJ Hoskins CP, RC Young, et al., ed. *Principles and Practice of Gynecologic Oncology*, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
149. Amant F, Van Calsteren K, Halaska MJ, et al. Gynecologic cancers in pregnancy: guidelines of an international consensus meeting. *Int J Gynecol Cancer.* 2009;19 Suppl 1:S1-12.
150. Cardonick E, Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy. *Lancet Oncol.* 2004;5:283-291.
151. Gwyn K. Children exposed to chemotherapy in utero. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2005:69-71.
152. Chan JK, Berek JS. Impact of the human papilloma vaccine on cervical cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25:2975-2982.

NCCN Asia liaison:

EMD Scientific Communication Group



Scientific
Communication

Bring great knowledge to LIFE

Beijing:

Rm 1602, 16th Floor, Tong Guang Building, 12 Nong Zhan Nan Li, Chaoyang District,
Beijing 100125, China

Tel: 86-10-65389428/29/38 Fax: 86-10-65389047

Hongkong:

Unit 4002B, 40th Floor, Metroplaza Tower 2, 223 Hing Fong Road, Kwai Fong, NT, Hong Kong

Tel: 852-36901213 Fax: 852-36901219

Shanghai:

Room 2901-2903, Junling Plaza, 500 Chengdu Road (N), Huangpu District, Shanghai
200003

Tel: 86-21-63279901/02/03/05/06 Fax: 86-21-63279968

Taipei:

3F.-2, No.25, Sec. 4, Xinyi Rd., Da-an District,

Taipei City 106, TaiWan

Tel: 886-2-27050579 FAX: 886-2-27050879

北京:

北京市朝阳区农展南里12号通广大厦16楼1602室

电话: 86-10-65389428/29/38

传真: 86-10-65389047

邮编: 100026

香港:

香港新界葵兴芳路223号新都会广场第二座40楼4002B室

电话: 852-36901213

传真: 852-36901219

上海:

上海黄浦区成都北路500号峻岭广场29楼2901-03室

电话: 86-21-63279901/02/03/05/06

传真: 86-21-63279968

邮编: 200003

台北:

台北市大安区106信义路4段25号3F.-2

电话: 886-2-27050579

传真: 886-2-27050879

Supported by unrestricted educational fund of Glaxo Smith Kline.
This version for distribution in China only.