

IIB期子宫颈癌多模态治疗进展：从传统范式到精准医学

吴丹, 唐均英*

重庆医科大学附属第一医院妇产科, 重庆

收稿日期: 2026年2月28日; 录用日期: 2026年3月23日; 发布日期: 2026年3月31日

摘要

IIB期子宫颈癌因存在宫旁浸润其治疗面临独特挑战。本文综述当前多模式治疗证据, 以及向精准医学策略转变的趋势。通过评估指南推荐、随机试验、荟萃分析及近期临床研究, 比较了标准治疗方案——同步放化疗, 与在某些地区更受青睐的新辅助化疗联合根治性子宫切除术策略的疗效与地位。尽管两种治疗模式的总生存期似无明显差异, 但其短期与长期毒性谱存在不同。精准肿瘤学的最新进展进一步拓展了治疗选择。血管内皮生长因子抑制剂贝伐珠单抗、抗体药物偶联物及免疫检查点抑制剂等药物, 改善了复发或转移性患者的预后, 并显示出与同步放化疗方案结合的日益增长的潜力。然而, 诸多挑战依然存在, 包括针对初治IIB期患者的证据有限、生物标志物异质性、毒性管理, 以及治疗成本与可及性方面的显著差异。总之, 将靶向及免疫治疗药物纳入多模式治疗方案, 或能改善部分IIB期宫颈癌患者的预后。当前仍需高质量的多中心临床试验, 以及具有成本效益、由生物标志物驱动的治疗策略, 以建立最优的个体化治疗框架。

关键词

子宫颈癌, IIB期, 新辅助化疗, 根治性子宫切除术, 同步放化疗

Advances in Multimodal Treatment for Stage IIB Cervical Cancer: Transitioning from Traditional Methods to Precision Medicine

Dan Wu, Junying Tang*

Department of Obstetrics and Gynecology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: February 28, 2026; accepted: March 23, 2026; published: March 31, 2026

*通讯作者。

文章引用: 吴丹, 唐均英. IIB期子宫颈癌多模态治疗进展: 从传统范式到精准医学[J]. 临床医学进展, 2026, 16(4): 307-315. DOI: 10.12677/acm.2026.1641253

Abstract

Stage IIB cervical cancer presents unique treatment challenges due to its presence of parametrial invasion. This review summarizes current evidence for multimodal therapy and the trend toward precision medicine strategies. By evaluating guideline recommendations, randomized trials, meta-analyses, and recent clinical studies, we compared the efficacy and status of standard concurrent chemoradiotherapy with the increasingly favored neoadjuvant chemotherapy plus radical hysterectomy strategy in certain regions. Although overall survival appears comparable between the two treatment modalities, their short- and long-term toxicity profiles differ. Recent advances in precision oncology have further expanded therapeutic options. Drugs such as the vascular endothelial growth factor inhibitor bevacizumab, antibody-drug conjugates, and immune checkpoint inhibitors have improved outcomes for recurrent or metastatic patients and demonstrate growing potential when combined with concurrent chemoradiotherapy. Nevertheless, significant challenges persist, including limited evidence for treatment-naïve stage IIB patients, biomarker heterogeneity, toxicity management, and substantial disparities in treatment costs and accessibility. In summary, incorporating targeted and immunotherapy agents into multimodal treatment regimens may improve outcomes for selected stage IIB cervical cancer patients. High-quality multicenter clinical trials and cost-effective, biomarker-driven therapeutic strategies are still needed to establish optimal personalized treatment frameworks.

Keywords

Cervical Cancer, Stage IIB, Neoadjuvant Chemotherapy, Radical Hysterectomy, Concurrent Chemoradiotherapy

Copyright © 2026 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

1.1. 疾病负担与流行病学特征

子宫颈癌是全球女性第四大常见癌症,对发展中国家女性健康威胁尤为突出。2022 年全球新发病例约 66.1 万,死亡病例约 34.8 万[1]。该病在 25 个国家中发病率居首,并在 37 个国家中成为女性癌症死亡的主要原因。过去几十年,多数地区发病率呈下降趋势,但 2007~2017 年间日本和中国发病率略有上升[1]。世界卫生组织提出消除子宫颈癌的全球战略目标,即将其年发病率降至 4/10 万以下[2],然而 2022 年仅 10 个国家达到该阈值。中国 2022 年新发病例约 15.1 万,死亡病例约 5.6 万,整体呈上升且年轻化趋势[3]。因此,为消除这一公共卫生问题,必须着力提升筛查与治疗能力[4]。

1.2. IIB 期子宫颈癌的生物学特性

子宫颈癌采用国际妇产科学联盟(International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO) 2018 年版分期方法,将子宫颈癌分为四期。其中,IA 到 IIA 常被定义为早期子宫颈癌,而 IB3、IIA2、IIB 到 IVA 期常被定义为广义上的局部晚期宫颈癌[5]。早期宫颈癌常采用手术治疗,预后较好。局部晚期因病灶较大,多推荐根治性放化疗。IIB 期指肿瘤已超越子宫,存在宫旁浸润,癌细胞易通过淋巴系统扩散,盆腔淋巴结转移率达 30%~40%。宫旁浸润常伴随淋巴血管间隙浸润(LVSI),即癌细胞侵入淋巴管或血管腔隙,

预示微转移风险升高, 是独立预后危险因素[6] [7]。

1.3. 治疗争议与研究价值

IIB 期子宫颈癌作为局部晚期子宫颈癌, 在中国、美国、韩国的相关指南中被推荐采用根治性放化疗的治疗方式, 而在日本及欧洲的一些指南中, 手术综合治疗同样被推荐应用到 IIB 期子宫颈癌的治疗中[8]。相关资料显示, 在日本目前有 40% 的 IIB 期子宫颈癌患者采用手术治疗[9], 主要的原因可能是日本采用的是 Okabayashi 术式, 即切除至少 2 cm 的阴道壁和完全切除宫旁组织, 切除得较为彻底, 相应的预后也较好[10]。

2. 传统治疗模式比较

2.1. 根治性放射治疗(Radical Radiotherapy, RT)

放疗一直以来都被认为是治疗子宫颈癌的有效方法, 特别是 HPV 相关的宫颈鳞状细胞癌。宫颈鳞癌细胞分裂活跃、增殖快, 对 DNA 损伤较敏感, 因此对高能射线较敏感。放疗通过高能射线破坏肿瘤细胞的 DNA, 使其无法复制和生存, 从而达到治疗效果[11]。对于 IIB 期子宫颈癌, 肿瘤已侵犯至宫旁组织但未达盆壁, 放疗(尤其是外照射 + 腔内照射联合)可以精确覆盖宫颈及其周围受侵犯区域, 有效控制局部病灶, 降低肿瘤负荷, 阻止进一步扩散[12]。同时, IIB 期患者存在较高的盆腔淋巴结转移风险, 放疗可以覆盖整个盆腔, 消灭肉眼不可见的亚临床微转移灶, 预防局部复发和区域转移。

因宫颈的解剖位置独特, 宫颈暴露与阴道腔内, 与外界相通, 可以进行腔内近距离放疗(brachytherapy), 直接在肿瘤区域释放高剂量辐射。外照射 + 腔内放疗的方法可以显著提高肿瘤区的放疗剂量, 减少对膀胱、直肠等周围正常组织的损伤。随着图像引导放疗(Image-Guided Radiation Therapy, IGRT)和调强放疗(Intensity-Modulated Radiation Therapy, IMRT)技术的发展, 子宫颈癌的放疗剂量学策略正在从传统的“统一剂量”模式向“个体化精准剂量”转变。EMBRACE (Image-guided intensity-modulated External beam radiotherapy and MRI-based Adaptive BRachytherapy in locally advanced CErvical cancer)研究作为一项多中心前瞻性研究, 提出了更为优化的剂量分布策略, 强调在保障肿瘤控制率的同时, 最大程度减少正常组织的损伤。EMBRACE 明确推荐在外照射联合腔内放疗的基础上, 通过 MRI 引导进行高精度靶区勾画, 并实施高危临床靶区(HR-CTV)生物等效剂量(EQD2)达到 85 Gy 或以上的治疗目标。同时, 对膀胱、直肠和乙状结肠等器官的剂量限值进行了严格定义, 以降低严重放射性并发症(如直肠瘘、膀胱炎)的发生率。研究表明, 这种剂量学优化策略不仅显著提高了局部控制率和生存率, 还显著减少了 ≥ 3 级毒性发生率, 体现了治疗强度与治疗安全性的精准平衡[12] [13]。EMBRACE 为当前子宫颈癌放疗提供了科学、系统的剂量参考标准, 也推动了放疗由“经验治疗”向“证据指导的精准治疗”迈进。

2.2. 同步放化疗(Concomitant Chemotherapy and Radiotherapy, CCRT)

与传统单纯放疗相比, 20 世纪末, 许多研究发现, 同步放化疗可提高子宫颈癌患者的总体生存率和无进展生存率, 并减少局部和远处复发, 尤其是含铂方案的同步放化疗[14]-[16]。美国国家癌症研究在 1999 年指出所有子宫颈癌患者均应考虑同步化疗和放疗[16]。

铂类药物增敏机制可能与以下几点相关: 1) DNA 损伤协同作用: 放疗通过电离辐射直接破坏肿瘤细胞 DNA, 而顺铂等铂类药物可与 DNA 交联形成铂-DNA 加合物, 阻断 DNA 复制与修复。两者协同作用显著增强癌细胞 DNA 双链断裂, 提高肿瘤细胞凋亡率; 2) 细胞周期同步化: G2/M 期细胞对放疗最敏感, 铂类药物可将癌细胞阻滞在 G2/M 期, 增加放疗敏感性; 3) 抑制放射损伤修复: 铂类药物抑制肿瘤细胞对放疗引起的 DNA 损伤的修复机制(如非同源末端连接修复), 延长损伤持续时间[17]-[19]。

子宫颈癌同步放化疗中化疗药物调整主要源于平衡疗效与毒性需求。铂类药物(如顺铂、卡铂、奈达铂)作为放疗增敏剂,通过增强 DNA 损伤发挥抗肿瘤作用,但高剂量常伴随骨髓抑制、肾毒性、胃肠道反应等副作用,且单药治疗易诱发肿瘤细胞耐药性。研究显示,个体化药物、剂量调整能提高患者耐受性,减少治疗中断风险,从而改善生存结局[20]。

3. 手术联合治疗策略

新辅助化疗(Neoadjuvant Chemotherapy, NACT)的价值重估

NACT + 广泛性全子宫切除术(Radical Hysterectomy, RH) vs RH 的 5 年 OS 比较

对于 IIB 期子宫颈癌的治疗除了根治性同步放化疗外,近年来,由于手术技术革新与循证更新,手术联合治疗策略为患者提供了更多的选择。IIB 期子宫颈癌由于其存在宫旁浸润,在首次治疗时直接手术很难达到根治性切除且切缘阴性,新辅助化疗可以提高子宫颈癌的局部控制率和手术切净率。在一项包含 1078 例患者的 6 个 RCT 的 Cochrane 分析报告中,与单纯手术治疗的患者相比,NACT + RH 治疗的患者显示出明显更好的 PFS (HR 0.75, 95% CI 0.61-0.93, $P = 0.008$)和 OS (HR 0.77, 95% CI 0.62~0.96, $P = 0.02$),NACT + RH 的 OS 优于单纯手术[21]。而在另一项针对早期子宫颈癌的 Meta 分析中,在 IB1~IIA2 期子宫颈癌患者中,与 RH 单独治疗相比,并没有显著改善 OS (HR 1.12, 95% CI 0.88~1.36)或 PFS (HR 1.12, 95% CI 0.85~1.46) [22]。目前尚未明确哪些患者可以在新辅助化疗 + 全子宫切除术中获益,但一些专家认为对于一些特定的高风险病例(例如肿瘤直径大于 4 cm;组织学分级 3 级;淋巴血管受累、血管受累,疑似淋巴结转移等),新辅助化疗 + 广泛全子宫切除术的预后可能优于单纯广泛子宫切除术[23]。

NACT + 广泛性全子宫切除术(RH) vs CCRT 的 5 年 OS 比较

目前尚无专门针对 IIB 期子宫颈癌的随机对照试验比较新辅助化疗后根治性全子宫切除术与同步放化疗的疗效。仅有几个针对局部晚期子宫颈癌的研究包括此分期。Kenter 等人开展的 EORTC-55994 III 期随机对照试验纳入了 626 例 IB2-IIB 期宫颈癌患者。该研究未公开发布 IIB 期亚组的 HR 及生存数据,整体人群分析显示,NACT + RH 组与 CCRT 组的 5 年 OS 率分别为 72% 和 76% ($P = 0.87$),但 NACT + RH 组的 3~4 级早期毒性发生率显著高于 CCRT 组(41% vs. 23%),而 CCRT 组的远期毒性(≥ 3 级)发生率较高(21% vs. 15%) [24]。该研究提示,两种治疗策略在总体人群中生存获益相当,但毒性谱存在差异。Gupta 等人开展的一项单中心 III 期随机对照试验纳入 633 例 IB2、IIA 及 IIB 期宫颈鳞癌患者,其中 IIB 期患者占 56.7% (NACT + RH 组)和 57.7% (CCRT 组)。该研究结果显示,在整体人群中,NACT + RH 组的 5 年无病生存率(DFS)显著低于 CCRT 组(69.3% vs. 76.7%; HR 1.38, 95% CI 1.02~1.87, $P = 0.038$),而 5 年总生存率(OS)无显著差异(75.4% vs. 74.7%; HR 1.025, 95% CI 0.752~1.398, $P = 0.87$) [25]。在 IIB 期患者中,NACT + RH 组的 5 年 DFS 显著劣于 CCRT 组(67.2% vs. 79.3%; HR 1.90, 95% CI 1.25~2.89, $P = 0.003$),治疗效应与分期间存在显著的交互作用。该研究同时报告,NACT + RH 组术后根据病理高危因素接受辅助放疗或放化疗者达 23.1%,提示该治疗策略存在“三明治疗法”的潜在过度治疗风险。在治疗相关不良事件方面,新辅助化疗加手术组更易发生短期毒性反应,尤其以血液系统并发症为主;相比之下,同步放化疗组的远期毒性反应(如肠道和阴道相关并发症)发生率更高。

4. 子宫颈癌精准治疗突破

4.1. 靶向治疗进展

近年来,随着肿瘤分子机制研究的深入,靶向治疗在 IIB 期子宫颈癌的多模态治疗中发挥着越来越重要的作用。靶向药物通过干预肿瘤生长、转移和免疫逃逸的关键通路,实现了从传统经验治疗向精准

治疗的转型, 显著提升了患者的生存获益。

4.1.1. VEGF 通路抑制剂: 贝伐珠单抗的临床应用

血管内皮生长因子(VEGF)是子宫颈癌发生及进展中的关键促血管生成因子。贝伐珠单抗(bevacizumab)作为首个获批的靶向 VEGF 的单克隆抗体, 其在 GOG-240 试验中联合化疗应用于晚期及复发转移性子宫颈癌患者, 显著延长了总生存期(OS) (17.0 个月 vs. 13.3 个月, $P=0.004$), 从而成为晚期子宫颈癌治疗的重要组成部分[26]。对于 IIB 期患者, 尤其是高风险局部晚期及伴远处转移风险的患者, 贝伐珠单抗已逐渐被纳入综合治疗方案, 有助于改善预后。

4.1.2. 抗体偶联药物(ADC)的创新应用

抗体偶联药物(ADC)是一类将单克隆抗体与细胞毒性药物通过化学连接子(linker)连接起来的靶向治疗药物。单克隆抗体特异性识别肿瘤细胞表面的抗原, 将细胞毒药物精准输送到肿瘤细胞内, 从而最大限度地杀伤肿瘤细胞, 减少对正常细胞的损伤, 降低全身毒副作用, 成为子宫颈癌靶向治疗的新兴方向[27]。目前, 针对组织因子(Tissue Factor, TF)和 HER2 的 ADC 在子宫颈癌中显示出良好疗效。Tisotumab vedotin 是一种靶向 TF 的 ADC, 结合细胞毒素单甲基奥瑞他汀 E (MMAE)。InnovaTV-301 III 期试验结果表明, 该药显著改善复发/转移性子宫颈癌患者的无进展生存期(PFS)和客观缓解率(ORR), 成为 FDA 于 2024 年批准的首个子宫颈癌 ADC [28]。此外, 在 innovaTV 205/GOG-3024/ENGOT-cx8 研究中评估了 tisotumab vedotin (TV)联合 bevacizumab、carboplatin 或 pembrolizumab 治疗复发性或转移性子宫颈癌的安全性和抗肿瘤活性。结果显示, TV 联合用药在各种治疗中表现出可接受的安全性和有效的抗肿瘤效果。一线治疗中, TV 联合 carboplatin 的客观缓解率(ORR)为 54.5%, 联合 pembrolizumab 的 ORR 为 40.6%; 二线或三线治疗中, TV 联合 pembrolizumab 的 ORR 为 35.3% [29]。Trastuzumab deruxtecan (T-DXd)作为 HER2 靶向 ADC, 主要适用于 HER2 3+或 2+且 FISH 阳性的子宫颈癌患者。DESTINY-PanTumor02 研究显示, 该药在 HER2 IHC 3+的患者中, ORR 为 75.0% (95% CI, 34.9 到 96.8) [30]。T-DXd 可能是 HER2 表达的子宫颈癌患者的一个潜在治疗选择, 尽管 HER2 在子宫颈癌中的表达率较低(约 5%~10%), 但其针对性治疗为个体化精准治疗提供了新的突破口。

4.1.3. 挑战与未来展望

靶向治疗虽为 IIB 期子宫颈癌带来治疗新策略, 但仍面临诸多挑战。患者间靶点表达异质性大, 精准筛选机制尚未完全建立; 靶向药物的耐药性及毒副反应管理仍需优化; 高昂的费用亦限制其广泛应用。未来, 靶向治疗将更加注重与免疫治疗的联合, 利用分子诊断技术提升患者筛选的精准度, 实现个体化治疗。同时, 通过优化药物设计和给药策略, 最大化疗效并降低毒性, 是实现靶向治疗广泛应用的关键方向。

4.2. 免疫治疗革命

近年来, 免疫治疗逐渐成为精准治疗的重要组成部分, 特别是基于子宫颈癌特有的病毒驱动机制, 免疫治疗为改善 IIB 期患者的预后提供了新思路。

4.2.1. 经典免疫治疗方法

免疫检查点抑制剂(ICIs)是目前子宫颈癌免疫治疗的主要方向。PD-1/PD-L1 通路抑制剂如 Pembrolizumab 在晚期或复发/转移性子宫颈癌中获得 FDA 批准, 显示出一定的抗肿瘤活性[31]。尽管 IIB 期患者多未直接纳入大规模晚期试验, 但越来越多的临床研究开始探索 ICIs 与标准放化疗的联合应用, 旨在通过协同激活免疫系统改善局部肿瘤控制。例如, 临床试验中同步给予 PD-1 抑制剂与放化疗, 可以增强放疗诱导的肿瘤抗原释放和免疫激活, 降低肿瘤免疫逃逸, 提升治疗效果[32] [33]。此类策略有望在

IIB 期宫颈癌实现疗效的突破, 尤其是在高风险局部进展患者中[34]。

4.2.2. 新兴免疫治疗方式

双特异性抗体(BsAbs)作为免疫治疗的创新形式, 结合了激活 T 细胞和阻断免疫抑制通路的双重功能[35]。在局部晚期子宫颈癌中, Cadonilimab (AK104)等 PD-1 × CTLA-4 双抗已进入临床试验阶段, 其独特的双靶点机制有望在联合放化疗中提升免疫反应强度, 增强肿瘤杀伤力[36]。与此同时, 针对 HPV 特异抗原的治疗性疫苗和免疫细胞治疗(如肿瘤浸润淋巴细胞 TILs 和 CAR-T)也在早期研究中表现出潜力, 这些疗法能够特异性激活针对病毒驱动肿瘤的免疫应答, 未来可能成为 IIB 期多模态治疗的重要补充[37]。

4.2.3. 临床挑战与未来方向

免疫治疗在 IIB 期宫颈癌的应用虽前景广阔, 但仍面临多方面挑战。首先, 免疫治疗与放化疗的联合可能带来更高的免疫相关不良事件, 需要合理的毒性管理和监测[38]。其次, 如何通过生物标志物如 PD-L1 表达水平、肿瘤突变负荷(TMB)等精准筛选受益患者, 是当前研究的重点[39]。未来, 多模态联合策略将整合免疫治疗、靶向治疗及传统放化疗, 基于患者个体的分子特征和免疫状态, 制定个性化的精准治疗方案, 从而实现 IIB 期宫颈癌治疗效果的最大化[40]。

综上所述, 免疫治疗已成为 IIB 期宫颈癌精准治疗不可忽视的新兴力量, 其在提升疗效、延长生存和改善生活质量方面具有广阔的应用前景。未来的研究需继续优化治疗组合、明确适应症及生物标志物, 推动免疫治疗早日融入 IIB 期宫颈癌的标准治疗体系。

4.3. 精准治疗视角下的联合治疗探索

随着免疫治疗在复发转移性宫颈癌中确立地位, 其在局部晚期(含 IIB 期)患者中的应用价值正通过一系列前瞻性临床试验得到验证。目前研究重点集中于免疫检查点抑制剂(ICI)与同步放化疗(CCRT)的联合模式, 旨在利用放疗诱导的免疫原性细胞死亡, 协同 ICI 解除免疫抑制, 以实现更持久的肿瘤控制。CALLA 研究是一项随机、双盲、安慰剂对照的 III 期临床试验, 旨在评估 PD-L1 抑制剂度伐利尤单抗(Durvalumab)联合 CCRT(顺铂/卡铂 + 外照射 + 后装放疗)后继续度伐利尤单抗维持治疗, 对比单纯 CCRT 在局部晚期宫颈癌(FIGO 2009 IB2-IIIB 期淋巴结阳性或 IIIA-IVA 期任意淋巴结状态)中的疗效与安全性。该研究全球共入组 770 例患者, 主要终点为无进展生存期(PFS), 关键次要终点为总生存期(OS)。研究于 2019 年 2 月启动, 2022 年 1 月完成主要终点收集, 2023 年 7 月整体完成。尽管研究整体结果尚未正式发表, 但基于 CALLA 研究的 ctDNA exploratory 分析已见于文献: 在 185 例基线样本中, ctDNA 检出率达 98.9%, 基线 ctDNA 水平可预测疾病进展和生存结局, 且这一预测价值独立于分期和淋巴结状态[41]。

5. 争议与挑战

5.1. 治疗模式选择的循证困境

IIB 期宫颈癌的首选治疗在不同地区仍存在较大分歧。根据 NCCN 和 CSCO 指南, 根治性同步放化疗(CCRT)仍是标准治疗, 而日本和部分欧洲中心则倾向于新辅助化疗(NACT)联合广泛子宫切除术(RH), 并在高危人群中辅以术后放疗[8] [9]。造成这种差异的原因可能包括以下几个方面: 1) 不同区域的手术标准存在差异, 如日本采用的 Okabayashi 术式切除至少 2 cm 的阴道壁和完全切除宫旁组织, 病灶切除得较为彻底, 2) 放疗设备和技术水平在全球范围内并不相同, 可能导致不同国家, 不同中心的放疗疗效存在差异; 3) 外科传统和学科话语权也在潜移默化中影响着治疗偏好。目前缺乏直接比较两种治疗方式的高质量随机对照试验(RCT), 临床决策更多依赖回顾性研究和区域性经验(一些初步的研究结果罗列在第三大点)。高质量 RCT 缺乏的核心原因在于患者识别及“标准化”治疗在实施中存在困难。如何提高 IIB 期患者在临床诊断的准确性? 如何确保参与 RCT 的全球多中心的手术质量(如宫旁切除范围、

淋巴结清扫)和放疗精度(如靶区勾画和剂量)保持一致? 如果无法控制这些变量, 研究结果的可信度将大打折扣。未来相关 RCT 的设计必须将患者识别、手术质量控制、放疗流程标准化作为核心前提。此外, 成本效益分析也存在争议。一些卫生经济学研究基于 QALY (质量调整生命年)指标比较发现, CCRT 在提高总体生存率的同时, 花费相对较低, 而 NACT+RH 在部分高危患者中显示更好的局部控制率, 但治疗成本和并发症管理支出增加[42]。不同模式的利弊平衡尚无统一结论, 还需前瞻性大样本证据。在医疗资源有限的前提下, 采用 NACT+RH 治疗方案所获得的局部控制率提升, 与其所带来的额外经济成本及患者生活质量代价相比, 是否具有净获益, 尚需进一步探讨。

5.2. 毒副反应管理新共识

随着放化疗技术的进步, IIB 期患者的局部控制率不断提高, 但长期毒副反应问题逐渐凸显。放射性纤维化、膀胱炎和直肠炎等并发症显著影响生活质量[43]。另一方面, 年轻患者在治疗后常面临生育力丧失和性功能障碍, 现有的保留生殖功能措施(如卵巢移位、辅助生殖技术)在 IIB 期患者中应用受限, 缺乏成熟的循证证据[44]。如何在提高治愈率的同时兼顾长期生活质量, 是治疗优化的核心难题。宫颈癌 IIB 期患者的放疗策略在未来优化方向包括: 1) 采用 IGRT、IMRT 等更精准的放疗技术, 使盆腔正常器官受到的放疗剂量进一步降低; 2) 探索疗效相当但毒性更低的系统性治疗方案(如免疫联合靶向); 3) 在治疗前与患者, 尤其是年轻患者, 就生育力及性功能保留策略进行充分的沟通和尝试。

5.3. 精准医学应用的局限性

虽然靶向治疗和免疫治疗为宫颈癌的治疗带来了突破性的进展, 但其在 IIB 期患者中的应用仍缺乏确凿证据。目前大部分临床试验集中于复发或转移性患者, 初治 IIB 期患者多被排除在外[39]。此外, 目前尚无经过验证的分子分型或生物标志物能够指导 IIB 期个体化治疗。价格也是限制其应用的因素。靶向药物、免疫检查点抑制剂价格高昂, 在中低收入国家中推广较为困难, 导致精准医学应用存在明显的地域限制。未来研究需要在患者中开展高质量试验, 并探索经济可行的个体化策略。同时开发廉价的生物学检测方法, 这对于在资源有限地区推广精准医学至关重要。

参考文献

- [1] Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Soerjomataram, I., *et al.* (2024) Global Cancer Statistics 2022: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **74**, 229-263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
- [2] World Health Organization (2020) Global Strategy to Accelerate the Elimination of Cervical Cancer as a Public Health Problem. World Health Organization.
- [3] Han, B., Zheng, R., Zeng, H., Wang, S., Sun, K., Chen, R., *et al.* (2024) Cancer Incidence and Mortality in China, 2022. *Journal of the National Cancer Center*, **4**, 47-53. <https://doi.org/10.1016/j.jncc.2024.01.006>
- [4] Bruni, L., Serrano, B., Roura, E., Alemany, L., Cowan, M., Herrero, R., *et al.* (2022) Cervical Cancer Screening Programmes and Age-Specific Coverage Estimates for 202 Countries and Territories Worldwide: A Review and Synthetic Analysis. *The Lancet Global Health*, **10**, e1115-e1127. [https://doi.org/10.1016/s2214-109x\(22\)00241-8](https://doi.org/10.1016/s2214-109x(22)00241-8)
- [5] Koh, W., Abu-Rustum, N.R., Bean, S., Bradley, K., Campos, S.M., Cho, K.R., *et al.* (2019) Cervical Cancer, Version 3.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, **17**, 64-84. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2019.0001>
- [6] Weyl, A., Illac, C., Lusque, A., Leray, H., Vaysse, C., Martinez, A., *et al.* (2020) Prognostic Value of Lymphovascular Space Invasion in Early-Stage Cervical Cancer. *International Journal of Gynecological Cancer*, **30**, 1493-1499. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2020-001274>
- [7] Balaya, V., Guani, B., Magaud, L., Bonsang-Kitzis, H., Ngô, C., Mathevet, P., *et al.* (2020) Validation of the 2018 FIGO Classification for Cervical Cancer: Lymphovascular Space Invasion Should Be Considered in IB1 Stage. *Cancers*, **12**, Article 3554. <https://doi.org/10.3390/cancers12123554>
- [8] Marth, C., Landoni, F., Mahner, S., McCormack, M., Gonzalez-Martin, A. and Colombo, N. (2017) Cervical Cancer:

- ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up. *Annals of Oncology*, **28**, iv72-iv83. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx220>
- [9] Mikami, M., Aoki, Y., Sakamoto, M., Shimada, M., Takeshima, N., Fujiwara, H., *et al.* (2014) Surgical Principles for Managing Stage IB2, IIA2, and IIB Uterine Cervical Cancer (Bulky Tumors) in Japan: A Survey of the Japanese Gynecologic Oncology Group. *International Journal of Gynecological Cancer*, **24**, 1333-1340. <https://doi.org/10.1097/igc.000000000000202>
- [10] Sakuragi, N., Kato, T., Shimada, C., Kaneuchi, M., Todo, Y., Mitamura, T., *et al.* (2020) Oncological Outcomes after Okabayashi-Kobayashi Radical Hysterectomy for Early and Locally Advanced Cervical Cancer. *JAMA Network Open*, **3**, e204307. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.4307>
- [11] Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-Analysis Collaboration (2008) Reducing Un-Certainties about the Effects of Chemoradiotherapy for Cervical Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Patient Data from 18 Randomized Trials. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, **26**, 5802-5812.
- [12] Pötter, R., Tanderup, K., Kirisits, C., de Leeuw, A., Kirchheiner, K., Nout, R., *et al.* (2018) The Embrace II Study: The Outcome and Prospect of Two Decades of Evolution within the GEC-ESTRO GYN Working Group and the EMBRACE Studies. *Clinical and Translational Radiation Oncology*, **9**, 48-60. <https://doi.org/10.1016/j.ctro.2018.01.001>
- [13] Pötter, R., Tanderup, K., Schmid, M.P., *et al.* (2021) MRI-Guided Adaptive Brachytherapy in Locally Advanced Cervical Cancer (EMBRACE-I): A Multicentre Prospective Cohort Study. *The Lancet Oncology*, **22**, 538-547.
- [14] Keys, H.M., Bundy, B.N., Stehman, F.B., Mudderspach, L.I., Chafe, W.E., Suggs, C.L., *et al.* (1999) Cisplatin, Radiation, and Adjuvant Hysterectomy Compared with Radiation and Adjuvant Hysterectomy for Bulky Stage IB Cervical Carcinoma. *New England Journal of Medicine*, **340**, 1154-1161. <https://doi.org/10.1056/nejm199904153401503>
- [15] Rose, P.G., Bundy, B.N., Watkins, E.B., Thigpen, J.T., Deppe, G., Maiman, M.A., *et al.* (1999) Concurrent Cisplatin-Based Radiotherapy and Chemotherapy for Locally Advanced Cervical Cancer. *New England Journal of Medicine*, **340**, 1144-1153. <https://doi.org/10.1056/nejm199904153401502>
- [16] Green, J.A., Kirwan, J.M., Tierney, J.F., Symonds, P., Fresco, L., Collingwood, M., *et al.* (2001) Survival and Recurrence after Concomitant Chemotherapy and Radiotherapy for Cancer of the Uterine Cervix: A Systematic Review and Meta-analysis. *The Lancet*, **358**, 781-786. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(01\)05965-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(01)05965-7)
- [17] Kelland, L. (2007) The Resurgence of Platinum-Based Cancer Chemotherapy. *Nature Reviews Cancer*, **7**, 573-584. <https://doi.org/10.1038/nrc2167>
- [18] Siddik, Z.H. (2003) Cisplatin: Mode of Cytotoxic Action and Molecular Basis of Resistance. *Oncogene*, **22**, 7265-7279. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1206933>
- [19] Galluzzi, L., Senovilla, L., Vitale, I., Michels, J., Martins, I., Kepp, O., *et al.* (2011) Molecular Mechanisms of Cisplatin Resistance. *Oncogene*, **31**, 1869-1883. <https://doi.org/10.1038/ncr.2011.384>
- [20] Monk, B.J., Sill, M.W., McMeekin, D.S., Cohn, D.E., Ramondetta, L.M., Boardman, C.H., *et al.* (2009) Phase III Trial of Four Cisplatin-Containing Doublet Combinations in Stage IVB, Recurrent, or Persistent Cervical Carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. *Journal of Clinical Oncology*, **27**, 4649-4655. <https://doi.org/10.1200/jco.2009.21.8909>
- [21] Rydzewska, L., Tierney, J., Vale, C.L. and Symonds, P.R. (2012) Neoadjuvant Chemotherapy Plus Surgery versus Surgery for Cervical Cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **12**, CD007406. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd007406.pub3>
- [22] Kim, H.S., Sardi, J.E., Katsumata, N., Ryu, H.S., Nam, J.H., Chung, H.H., *et al.* (2013) Efficacy of Neoadjuvant Chemotherapy in Patients with FIGO Stage IB1 to IIA Cervical Cancer: An International Collaborative Meta-analysis. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*, **39**, 115-124. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2012.09.003>
- [23] Mallmann, P. and Mallmann, C. (2016) Neoadjuvant and Adjuvant Chemotherapy of Cervical Cancer. *Oncology Research and Treatment*, **39**, 522-524. <https://doi.org/10.1159/000449023>
- [24] Kenter, G.G., Greggi, S., Vergote, I., Katsaros, D., Kobierski, J., van Doorn, H., *et al.* (2023) Randomized Phase III Study Comparing Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Surgery versus Chemoradiation in Stage IB2-IIB Cervical Cancer: EORTC-55994. *Journal of Clinical Oncology*, **41**, 5035-5043. <https://doi.org/10.1200/jco.22.02852>
- [25] Gupta, S., Maheshwari, A., Parab, P., Mahantshetty, U., Hawaldar, R., Sastri (Chopra), S., *et al.* (2018) Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Radical Surgery versus Concomitant Chemotherapy and Radiotherapy in Patients with Stage IB2, IIA, or IIB Squamous Cervical Cancer: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Clinical Oncology*, **36**, 1548-1555. <https://doi.org/10.1200/jco.2017.75.9985>
- [26] Tewari, K.S., Sill, M.W., Long, H.J., Penson, R.T., Huang, H., Ramondetta, L.M., *et al.* (2014) Improved Survival with Bevacizumab in Advanced Cervical Cancer. *New England Journal of Medicine*, **370**, 734-743. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1309748>
- [27] Zhang, Y., Ding, Y., Liao, Y., Shu, J. and Gong, Y. (2025) Unlocking the Potential of Antibody-Drug Conjugates in

- Cervical Cancer: Emerging Targets and Clinical Trials. *Frontiers in Pharmacology*, **16**, Article 1636120. <https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1636120>
- [28] Vergote, I., González-Martín, A., Fujiwara, K., Kalbacher, E., Bagaméri, A., Ghamande, S., *et al.* (2024) Tisotumab Vedotin as Second- Or Third-Line Therapy for Recurrent Cervical Cancer. *New England Journal of Medicine*, **391**, 44-55. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2313811>
- [29] Vergote, I., Van Nieuwenhuysen, E., O’Cearbhaill, R.E., *et al.* (2023) Tisotumab Vedotin in Combination with Carboplatin, Pembrolizumab, or Bevacizumab in Recurrent or Metastatic Cervical Cancer: Results from the innovaTV 205/GOG-3024/ENGOT-cx8 Study. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, **41**, 5536-5549.
- [30] Meric-Bernstam, F., Makker, V., Oaknin, A., Oh, D., Banerjee, S., González-Martín, A., *et al.* (2024) Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan in Patients with Her2-Expressing Solid Tumors: Primary Results from the Destiny-PanTumor02 Phase II Trial. *Journal of Clinical Oncology*, **42**, 47-58. <https://doi.org/10.1200/jco.23.02005>
- [31] Chung, H.C., Ros, W., Delord, J., Perets, R., Italiano, A., Shapira-Frommer, R., *et al.* (2019) Efficacy and Safety of Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Cervical Cancer: Results from the Phase II KEYNOTE-158 Study. *Journal of Clinical Oncology*, **37**, 1470-1478. <https://doi.org/10.1200/jco.18.01265>
- [32] Sidaway, P. (2024) Pembrolizumab Plus Chemoradiotherapy Effective in Locally Advanced Cervical Cancer. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **21**, 402-402. <https://doi.org/10.1038/s41571-024-00889-9>
- [33] Lorusso, D., Xiang, Y., Hasegawa, K., Scambia, G., Leiva, M., Ramos-Elias, P., *et al.* (2024) Pembrolizumab or Placebo with Chemoradiotherapy Followed by Pembrolizumab or Placebo for Newly Diagnosed, High-Risk, Locally Advanced Cervical Cancer (EN-GOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18): A Randomised, Double-Blind, Phase 3 Clinical Trial. *The Lancet*, **403**, 1341-1350. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(24\)00317-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(24)00317-9)
- [34] Mauricio, D., Zeybek, B., Tymon-Rosario, J., Harold, J. and Santin, A.D. (2021) Immunotherapy in Cervical Cancer. *Current Oncology Reports*, **23**, Article No. 61. <https://doi.org/10.1007/s11912-021-01052-8>
- [35] Keam, S.J. (2022) Cadonilimab: First Approval. *Drugs*, **82**, 1333-1339. <https://doi.org/10.1007/s40265-022-01761-9>
- [36] Pan, B., Huang, H., Wan, T., Huang, Q., He, S., Xu, S., *et al.* (2025) The Comparison of Efficacy and Safety between Cadonilimab (PD-1/CTLA-4) and Anti-PD-1 Inhibitors in Patients with Recurrent or Metastatic Cervical Cancer: A Retrospective Real-World Study. *Frontiers in Immunology*, **16**, Article 1582299. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1582299>
- [37] Huang, H., Nie, C., Liu, X., Song, B., Yue, J., Xu, J., *et al.* (2022) Phase I Study of Adjuvant Immunotherapy with Autologous Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Locally Advanced Cervical Cancer. *Journal of Clinical Investigation*, **132**, e157726. <https://doi.org/10.1172/jci157726>
- [38] Zhang, M., Liu, C., Tu, J., Tang, M., Ashrafzadeh, M., Nabavi, N., *et al.* (2025) Advances in Cancer Immunotherapy: Historical Perspectives, Current Developments, and Future Directions. *Molecular Cancer*, **24**, Article No. 136. <https://doi.org/10.1186/s12943-025-02305-x>
- [39] Colombo, N., Dubot, C., Lorusso, D., Caceres, M.V., Hasegawa, K., Shapira-Frommer, R., *et al.* (2021) Pembrolizumab for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer. *New England Journal of Medicine*, **385**, 1856-1867. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2112435>
- [40] Marth, C., Landoni, F., Mahner, S., McCormack, M., Gonzalez-Martin, A. and Colombo, N. (2018) Corrections to “cervical Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up”. *Annals of Oncology*, **29**, iv262. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy160>
- [41] Mayadev, J., Vázquez Limón, J.C., Ramírez Godinez, F.J., Leiva, M., Cetina-Pérez, L.D.C., Varga, S., *et al.* (2025) Ultrasensitive Detection and Tracking of Circulating Tumor DNA to Predict Relapse and Survival in Patients with Locally Advanced Cervical Cancer: Phase III CALLA Trial Analyses. *Annals of Oncology*, **36**, 1047-1057. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2025.05.533>
- [42] Chai, Y.L., Shi, F., Wang, J., Su, J., Yang, Y., Ma, H., *et al.* (2016) Cost-Effectiveness of Radical Hysterectomy with Adjuvant Radiotherapy versus Radical Radiotherapy for FIGO Stage IIB Cervical Cancer. *OncoTargets and Therapy*, **9**, 349-354. <https://doi.org/10.2147/ott.s90798>
- [43] Hsieh, H., Lu, C. and Wang, L. (2023) Long-Term Treatment Outcomes/Toxicities of Definite Chemoradiotherapy (Intensity-Modulated Radiation Therapy) for Early-Stage “Bulky” Cervical Cancer and Survival Impact of Histological Subtype. *Journal of the Formosan Medical Association*, **122**, 221-229. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2022.10.012>
- [44] Willows, K., Lennox, G. and Covens, A. (2016) Fertility-Sparing Management in Cervical Cancer: Balancing Oncologic Outcomes with Reproductive Success. *Gynecologic Oncology Research and Practice*, **3**, Article No. 9. <https://doi.org/10.1186/s40661-016-0030-9>