

# 晚期宫颈癌治疗的相关进展分析

郝凤臣<sup>1</sup> 李妍<sup>2</sup>(通讯作者)

1.青海大学临床医学院 青海 西宁 810000

2.青海大学附属医院肿瘤妇科 青海 西宁 810000

**【摘要】**晚期宫颈癌的治疗是全球性的临床难题，传统治疗模式已遭遇瓶颈。本文系统综述了晚期宫颈癌治疗领域的最新进展与未来方向。文章首先阐明了传统疗法的局限性，随后重点阐述了以靶向治疗和免疫治疗为代表的前沿策略。在靶向治疗方面，详细梳理了抗血管生成药物、PARP抑制剂及抗体偶联药物（ADC）等关键药物的作用机制与临床应用。在免疫治疗方面，深入探讨了以免疫检查点抑制剂为核心的突破性疗法及其面临的挑战。最后，文章展望了未来的发展趋势，强调个体化精准医疗、对肿瘤微环境的深入理解以及靶向与免疫联合治疗，将是攻克晚期宫颈癌的核心研究方向。

**【关键词】**晚期宫颈癌；靶向治疗；免疫治疗；抗体偶联药物；免疫检查点抑制剂；精准医疗；联合治疗

DOI:10.12417/2705-098X.26.02.014

## 1 研究背景

宫颈癌是全球第四大常见的女性癌症，同时也是影响45岁以下女性的三大癌症之一<sup>[1]</sup>。该癌症占女性每年癌症死亡人数的近8%<sup>[2]</sup>。高危型人类乳头瘤病毒（High-risk type human papillomavirus HR-HPV）如HPV16、18持续感染被认为是宫颈癌的主要致病因素，导致大约70%~75%的宫颈癌及40%~60%的宫颈癌前病变<sup>[3]</sup>。相关研究表明，约10-15%的高级别鳞状上皮内病变（High-grade squamous intraepithelial lesion HSIL）患者对高危HPV呈阴性，与高危HPV呈阳性的患者相比，复发率较低<sup>[4]</sup>。随着社会经济水平的提高和人乳头瘤病毒（human papillomavirus HPV）感染的有效控制，近年宫颈癌的全球发病率和死亡率均有所下降，但仍是女性第四常见的恶性肿瘤，也是导致癌症相关死亡的第四大病因。据统计，2020年全球约有60.4万例新确诊宫颈癌病例，34.2万例死亡病例<sup>[5]</sup>。尽管宫颈癌在筛查和预防方面取得了显著进展，但晚期宫颈癌的治疗效果仍不尽人意。特别是远处转移的发生大大降低了患者的生存率和生活质量，因此，早期识别和预防宫颈癌恶化进展对于改善宫颈癌患者的预后至关重要。

## 2 晚期宫颈癌的定义与分期

### 2.1 晚期宫颈癌的定义

晚期宫颈癌包括局部晚期以及存在远处转移（IV期），临幊上还常将术后复发或远处转移性宫颈癌归入晚期范畴。

### 2.2 晚期宫颈癌的分期

局部晚期子宫颈癌（LACC）的定义尚未统一。NCCN指南<sup>[6]</sup>定义为FIGO 2018分期IB3~IVA期；ESGO指南<sup>[7]</sup>则不包含IIA1期。临幊上狭义定义指肿瘤≥4cm的IB3和IIA2期，而中国2025年指南则扩展至包括侵犯临近器官或区域淋巴结转移的IB3、IIA2及IIB~IVA期。

## 3 宫颈癌传统治疗模式及局限性

传统宫颈癌治疗中，早期患者行个体化手术，晚期（IIB

期及以上）则采用铂类放化疗<sup>[8]</sup>。但该模式对远处转移控制有限，且存在骨髓抑制、放射性膀胱炎等副作用及耐药问题，严重影响疗效与生活质量。除FIGO分期外，年龄、肿瘤大小等也是重要预后因素<sup>[9-11]</sup>。幸运的是，免疫检查点抑制剂、抗血管生成药物和抗体药物偶联物等新疗法的问世，已为晚期及复发转移患者带来了新的治疗希望。

## 4 靶向治疗的研究进展

宫颈癌的发生发展是多因素、多通路参与的复杂过程。随着分子生物学研究的深入，肿瘤血管生成信号通路、表皮生长因子受体通路、PI3K/AKT/mTOR通路及DNA修复相关通路等逐渐被证实实在宫颈癌进展中发挥关键作用。针对这些通路的靶向治疗药物为晚期或复发性宫颈癌的治疗提供了新的选择。

### 4.1 抗血管生成靶向药物（Anti-angiogenesis Agents）

#### 4.1.1 作用机制

肿瘤生长和转移依赖新生血管的形成。血管内皮生长因子（VEGF）通过与其受体（VEGFR-1、VEGFR-2）结合，激活下游信号通路（RAS/RAF/MEK/ERK、PI3K/AKT），促进血管生成和肿瘤营养供给。抑制VEGF/VEGFR信号通路可阻断肿瘤血管形成，从而抑制肿瘤生长。

#### 4.1.2 代表药物及研究进展

（1）贝伐珠单抗（Bevacizumab）：作用机制为重组人源化单克隆抗体，可与VEGF-A结合，阻止其与受体结合<sup>[12]</sup>。被NCCN指南推荐为晚期宫颈癌一线治疗的重要组成部分。2014年FDA批准贝伐珠单抗作为紫杉醇和顺铂或拓扑替康联合紫杉醇用于治疗持续性、复发性或转移性子宫颈癌。

（2）小分子酪氨酸激酶抑制剂（TKIs）：阿帕替尼（Apatinib）：高选择性抑制VEGFR-2活性，阻断血管生成信号传导<sup>[13]</sup>；安罗替尼（Anlotinib）：同时抑制VEGFR、FGFR、PDGFR及c-Kit等靶点，具有多靶点抗血管生成作用；联合免疫治疗在中国人群中显示良好疗效。

## 4.2 表皮生长因子受体（EGFR）靶向药物

### 4.2.1 作用机制

EGFR 属于受体酪氨酸激酶家族，参与细胞增殖、分化及凋亡调控。在约 70% 的宫颈鳞癌中可见 EGFR 过表达。EGFR 激活后可通过 RAS/MAPK 及 PI3K/AKT 通路促进肿瘤细胞生长<sup>[14]</sup>。

### 4.2.2 代表药物及研究进展

(1) 西妥昔单抗 (Cetuximab)：作用机制为 EGFR 单克隆抗体，可竞争性结合 EGFR 胞外结构域，阻断其激活。早期研究显示单药疗效有限，但与放化疗联合可增强放射敏感性。

(2) 小分子 EGFR-TKI (如 Erlotinib、Gefitinib)：可抑制 EGFR 的 ATP 结合位点，阻断下游信号。在宫颈癌中的研究结果不一，目前仍处于探索阶段。

## 4.3 PI3K/AKT/mTOR 信号通路抑制剂

### 4.3.1 作用机制

PI3K/AKT/mTOR 通路调控细胞增殖、代谢和抗凋亡，是宫颈癌中常见的异常信号轴。PIK3CA 基因突变在宫颈癌中约占 25%，尤其在 HPV 阳性肿瘤中更为常见。抑制该通路可阻断细胞生长信号、诱导凋亡。

### 4.3.2 代表药物

Everolimus (依维莫司)：mTOR 抑制剂，阻断 mTORC1 复合体活性，抑制细胞周期进程；Tremsirolimus (替西罗莫司)：另一种 mTOR 抑制剂，在多种实体瘤中显示活性。其在宫颈癌中的单药疗效有限，但与化疗或靶向药物联合可增强作用。

## 4.4 DNA 修复与 PARP 抑制剂

### 4.4.1 作用机制

HPV 感染可通过 E6/E7 蛋白破坏 p53 和 Rb 通路，引起 DNA 损伤修复功能缺陷，使宫颈癌细胞对 DNA 修复依赖性增强。PARP 抑制剂通过阻断单链 DNA 损伤修复，导致肿瘤细胞凋亡。

### 4.4.2 代表药物

Olaparib (奥拉帕利)、Niraparib (尼拉帕利) 等 PARP 抑制剂已在卵巢癌等女性肿瘤中获批应用。在宫颈癌的证据仍属探索阶段 (部分前临床/早期临床或与放化疗联合研究)，未有特异适应证批准。HPV 相关基因组不稳定与 DDR 缺陷可能带来敏感性，但需更多前瞻验证<sup>[15]</sup>。

## 4.5 HER2 及其他分子靶点

### 4.5.1 HER2 靶点

HER2 扩增在部分宫颈腺癌中可检测到。曲妥珠单抗 (Trastuzumab) 联合化疗可改善 HER2 阳性宫颈癌患者疗效，但适用人群较少<sup>[16]</sup>。

## 4.5.2 Notch、Wnt 及 HPV 相关靶点

Notch 信号与肿瘤干细胞维持相关，部分抑制剂 (如  $\gamma$ -分泌酶抑制剂) 正在研究中。Wnt 通路及 HPV E6/E7 蛋白相关的小分子抑制剂为未来潜在靶点。

## 4.6 抗体偶联药物 (Antibody - Drug Conjugates, ADC)

### 4.6.1 作用机制

ADC 通过将细胞毒性药物与特异性抗体连接，实现“定向递药”，在杀伤肿瘤细胞的同时减少对正常组织的损伤。

### 4.6.2 代表药物

Tisotumab vedotin (TV)：以组织因子 (TF) 为靶点的 ADC 药物，在III期试验中显示出 24% 的客观缓解率 (ORR) 及较好的安全性。2021 年被 FDA 批准用于既往治疗失败的复发/转移性宫颈癌。其主要不良反应包括角膜毒性、神经病变和出血，治疗时需眼部预防与监测，但总体可控。2024.04.29 获 FDA 传统完全批准：用于化疗后进展的复发或转移性宫颈癌 (二线)。innovaTV301 显示相对化疗 OS 获益。用药不要求检测 TF 表达。

## 5 免疫治疗的突破与挑战

宫颈癌免疫治疗是近年来癌症治疗领域的一个重要突破。免疫治疗通过激活患者自身免疫系统来识别并攻击癌细胞，常用的药物主要包括免疫检查点抑制剂、细胞因子治疗等。以下是宫颈癌免疫治疗的几种主要药物及其作用机制：

### 5.1 免疫检查点抑制剂

免疫检查点抑制剂是目前在宫颈癌免疫治疗中应用最广泛的药物，主要通过解除免疫系统的“刹车”来增强对癌细胞的免疫反应<sup>[23]</sup>。

(1) 帕博利珠单抗 (Pembrolizumab)：程序性死亡受体-1 (PD-1) 抑制剂。帕博利珠单抗<sup>[24]</sup>通过与 PD-1 受体结合，阻断其与 PD-L1 配体的相互作用。PD-1 是一种免疫检查点受体，通常在 T 细胞上表达，通过与 PD-L1 结合抑制 T 细胞的功能，帮助癌细胞逃避免疫监视。通过抑制 PD-1，帕博利珠单抗<sup>[17]</sup>能解除免疫“刹车”，使 T 细胞恢复功能，增强对癌细胞的攻击。

(2) 纳武利尤单抗 (Nivolumab)：PD-1 抑制剂。纳武利尤单抗的作用机制与帕博利珠单抗类似，都是通过阻断 PD-1 与 PD-L1 的相互作用，解除对免疫反应的抑制。纳武利尤单抗已经被用于多种癌症的治疗<sup>[18]</sup>，包括宫颈癌。

(3) 阿替利珠单抗 (Atezolizumab)：程序性死亡配体-1 (PD-L1) 抑制剂。阿替利珠单抗通过与 PD-L1 结合，阻断 PD-L1 与 PD-1 的结合，从而解除免疫系统的抑制作用，促进 T 细胞的活化，增强免疫系统对肿瘤细胞的识别和攻击<sup>[19]</sup>。

## 5.2 细胞因子治疗

细胞因子治疗是宫颈癌的重要免疫策略,通过IL-2、IL-12、干扰素- $\alpha$ 等因子激活T细胞、自然杀伤细胞和树突状细胞,增强其对肿瘤的识别、攻击能力,并抑制肿瘤免疫逃逸<sup>[22]</sup>。临床证实,该疗法疗效积极,与免疫检查点抑制剂联用可产生协同效应。但治疗存在引发细胞因子风暴等副作用的风险,需精准调控剂量与方式。未来研究重点是根据患者个体差异,优化个体化及联合治疗方案。

(1) 白介素-2 (IL-2) : 免疫调节剂。IL-2是一个重要的免疫刺激因子,它能增强T细胞和自然杀伤细胞(NK细胞)的增殖和活性,增强机体对肿瘤的免疫反应<sup>[21]</sup>。

(2) 干扰素 $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) : 干扰素 $\alpha$ 通过增强抗病毒免疫反应,并通过刺激免疫系统中的T细胞、自然杀伤细胞(NK细胞)等,增加癌细胞的免疫识别。同时它还能够直接抑制肿瘤细胞的增殖,减少癌细胞的转移和侵袭。

## 5.3 其他免疫治疗方法

其他免疫疗法中,HPV疫苗通过增强免疫反应<sup>[20]</sup>预防宫颈

癌,而CAR-T疗法作为一种改造T细胞的攻击策略,尚在临床试验中。当前免疫治疗面临耐药性挑战,其核心在于肿瘤的免疫逃逸机制,如PD-L1表达和肿瘤微环境<sup>[25]</sup>的改变。未来的突破方向是:利用PD-L1<sup>[26]</sup>、TMB<sup>[27]</sup>、MSI<sup>[28]</sup>等生物标志物进行患者筛选,并结合大数据与人工智能<sup>[29]</sup>技术,制定精准的个体化联合治疗方案,以克服耐药,提升治疗效果。

## 6 总结

传统放化疗对晚期宫颈癌的效果因副作用和耐药性而受限,因此,免疫治疗、靶向治疗和抗体药物偶联物(ADC)等新兴疗法已成为治疗的重要组成部分。这些疗法通过靶向特定分子通路,显著改善了患者预后,但免疫逃逸和耐药性仍是主要挑战。未来治疗将聚焦于个体化与精准医疗,通过基因组学、免疫组学和生物标志物分析为患者量身定制方案,并深入研究肿瘤微环境与免疫逃逸机制。同时,借助人工智能和大数据技术优化治疗选择、探索新型联合疗法,将是克服现有局限、最终提升晚期宫颈癌患者生存期和生活质量的关键。

## 参考文献:

- [1] Small W Jr,Bacon MA,Bajaj A,Chuang LT,Fisher BJ,Harkenrider MM,et al.Cervical cancer:A global health crisis.Cancer,123(13),2404–2412.
- [2] Sung H,Ferlay J,Siegel RL,Laversanne M,Soerjomataram I,Jemal A,et al.Global Cancer Statistics 2020:GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries.CA:a cancer journal for clinicians,71(3),209–249.
- [3] Arbyn M,Weiderpass E,Bruni L,de Sanjosé S,Saraiya M,Ferlay J,et al.Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018:a worldwide analysis.The Lancet.Global health,8(2),e191–e203.
- [4] Bogani G,Sopravero F,Di Donato V,Ciavattini A,Ghelardi A,Lopez S,et al.High-risk HPV-positive and-negative high-grade cervical dysplasia:Analysis of 5-year outcomes.Gynecologic oncology,161(1),173–178.
- [5] Arbyn M,Weiderpass E,Bruni L,de Sanjosé S,Saraiya M,Ferlay J,et al.Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018:a worldwide analysis.The Lancet.Global health,8(2),e191–e203.
- [6] National Comprehensive Cancer Network.NCCN clinical practice guidelines in oncology:cervical cancer(version 3.2024)[EB/OL].(2024-05-28)[2024-10-20].
- [7] Cibula D,Rosaria Raspollini M,Planchamp F,et al.ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with cervical cancer-Update 2023[J].Radiother Oncol,2023,184:109682.
- [8] Li X,Zheng R,Li X,Shan H,Wu Q,Wang Y,et al.Trends of incidence rate and age at diagnosis for cervical cancer in China,from 2000 to 2014.Chinese journal of cancer research=Chung-kuo yen cheng yen chiu,29(6),477–486.
- [9] Chen W,Zheng R,Baade PD,Zhang S,Zeng H,Bray F,et al.Cancer statistics in China,2015.CA:a cancer journal for clinicians,66(2),115–132.
- [10] 孟令昊,胥秋艳,李科,等.1990~2019年中国女性宫颈癌疾病负担变化的分析[J].中国循证医学杂志,2021,21(06):648-653.
- [11] 张仲华,刘晨瑛,任会叶,等.2003—2018年间中国女性宫颈癌发病与死亡趋势研究[J].中华疾病控制杂志,2022,26(01):14-20.
- [12] Tewari,K.S.,Sill,M.W.,Long,H.J.,3rd,Penson,R.T.,Huang,H.,Ramondetta,L.M.,Landrum,L.M.,Oaknin,A.,Reid,T.J.,Leitao,M.M.,Michael,H.E.,& Monk,B.J.(2014).Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer.The New England journal of medicine,370(8),734–743.
- [13] Eskander,R.N.,Sill,M.W.,Beffa,L.,Moore,R.G.,Hope,J.M.,Musa,F.B.,Mannel,R.S.,Shahin,M.S.,Cantuaria,G.H.,Girda,E.,Lokich,E.,Ka-

- vecansky,J.,Leath,C.A.,3rd,Gien,L.T.,Hinchcliff,E.M.,Lele,S.B.,Landrum,L.M.,Backes,F.,O'Cearbhaill,R.E.,Baghdadi,T.A.,Aghajanian,C.(2025).Pembrolizumab plus chemotherapy in advanced or recurrent endometrial cancer:overall survival and exploratory analyses of the NRG GY018 phase 3 randomized trial.Nature medicine,31(5),1539–1546.
- [14] Schrevel,M.,Gorter,A.,Kolkman-Uljee,S.M.,Trimbos,J.B.,Fleuren,G.J.,&Jordanova,E.S.(2011).Molecular mechanisms of epidermal growth factor receptor overexpression in patients with cervical cancer.Modern pathology:an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology,Inc,24(5),720–728.
- [15] Peng,Y.,Wang,Y.,Zhou,C.,Mei,W.,&Zeng,C.(2022).PI3K/Akt/mTOR Pathway and Its Role in Cancer Therapeutics:Are We Making Headway.Frontiers in oncology,12,819128.
- [16] Buza N.(2025).The Rapidly Evolving Landscape of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2(HER2)Testing in Endometrial Carcinoma and Other Gynecologic Malignancies.Archives of pathology&laboratory medicine,10.5858/arpa.2025-0046-RA.Advance online publication.
- [17] Wijenayake,N.,Ladino,D.,Patterson,K.,Rosim,M.,Rojas Rojas,M.,Davies,A.,&Young,K.(2025).Evaluating the broad societal value of pembrolizumab in women's cancer in Brazil.Journal of medical economics,28(1),1651–1668.
- [18] Okamoto,K.,Kikuchi,D.,Yamashita,S.,Kinowaki,K.,Suzuki,Y.,&Hoteya,S.(2025).Long-term survival after resolution of pulmonary metastasis in a patient with unresectable cervical esophageal carcinoma after nivolumab-induced immune-related adverse events.Clinical journal of gastroenterology,10.1007/s12328-025-02207-x.Advance online publication.
- [19] Takekuma,M.,Nishio,S.,Yamaguchi,S.,Yunokawa,M.,Nishio,H.,Nishino,K.,Kurosaki,A.,Minobe,S.,Villacampa,G.,Oaknin,A.,&Okamoto,A.(2025).Atezolizumab,bevacizumab, and platinum chemotherapy in cervical cancer:results of Japanese population from BEATcc.Journal of gynecologic oncology,10.3802/jgo.2025.36.e116.Advance online publication.
- [20] Zhu,L.,Pu,J.,Tao,Y.,Shi,L.,Liu,S.,Zhang,X.,Liu,W.,Sun,M.,Yao,Y.,&Shi,L.(2025).A therapeutic multi-epitope protein vaccine targeting HPV16 E6 E7 elicits potent tumor regression and cytotoxic immune responses.Cancer biology&medicine,22(9),1102–1126.
- [21] Gutiérrez-Hoya,A.,Ortiz-Garrido,I.,Salazar-Valencia,I.,Romero-Hernández,C.,Valle-Mendiola,A.,Weiss-Steider,B.,&Soto-Cruz,I.(2024).Cervical Cancer Cells Use the CD95 and IL-2 Pathways to Promote Their Proliferation and Survival.Biomolecules,14(12),1543.
- [22] 杨长香.细胞因子诱导的杀伤细胞联合紫杉醇+顺铂化疗方案治疗宫颈癌的效果及近期预后观察[J].中国医学工程,2021,29(08):71-73.
- [23] 石蕊,冯淑娴,马薇,等.免疫检查点抑制剂治疗复发/转移性宫颈癌的预后预测指标研究进展[J].中国医药导报,2025,22(02):57-60+65.
- [24] 胡菁华,桑学梅,乔伟,等.PD-1 抑制剂帕博利珠单抗用于宫颈癌治疗效果的影响因素研究[J].中国药师,2024,27(08):1375-1382.
- [25] 邓清华,方醒艺,陈祝明,等.免疫通路调控对宫颈癌肿瘤微环境影响的研究进展[J].妇儿健康导刊,2025,4(04):22-26.
- [26] 刘堃,卢善明,郑志坚,等.宫颈癌淋巴结转移患者 PD-L1 与 TILs 表达水平及其与预后的关系[J].检验医学与临床,2024,21(15):2186-2192.
- [27] 肖宇航,李芳.宫颈癌中 RYR2 基因突变与肿瘤突变负荷和免疫调节的关系及其预后价值[J].同济大学学报(医学版),2025,46(02):193-199.
- [28] 王芳,平智广,袁佩.宫颈癌与微卫星不稳定性相关性的研究[J].第二军医大学学报,2012,33(09):991-995.
- [29] 王晓君,刘军秀.人工智能在妇科恶性肿瘤中的进展[J].中山大学学报(医学科学版),2025,46(01):21-29.