子宮頸癌診查與藥物治療

完整臨床實務手冊

前言：

本手冊涵蓋子宮頸癌從病因與 HPV 篩檢預防、FIGO 2018 最新臨床分期、早期手術治療策略、術後輔助療法、晚期與復發性疾病的全身性藥物治療，至罕見的子宮頸小細胞神經內分泌癌 (NECC) 之完整臨床流程。內容整合了國際最新實證，結合台灣「六分鐘護一生」篩檢政策與 2025 年防治政策更新。透過圖表、流程圖與臨床情境解析，協助醫護人員快速掌握診斷分期、風險評估與個別化治療選擇，提升醫療品質與患者存活率。

目錄：

第一章、子宮頸癌病因與篩檢預防 2

第二章、子宮頸癌診斷流程與 FIGO 臨床分期 11

第三章、早期子宮頸癌初始治療 20

第四章、子宮頸癌之術後輔助療法與追蹤 29

第五章、晚期與復發性疾病的全身性療法 35

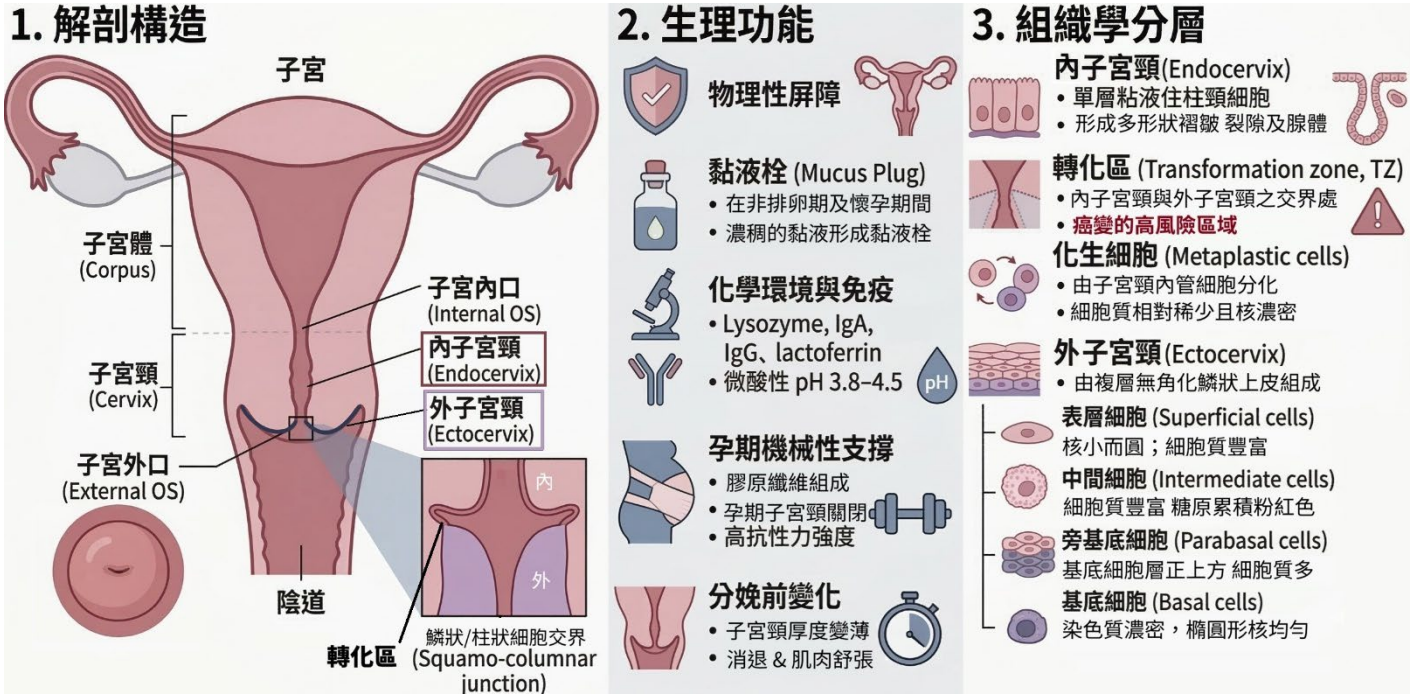
第六章、子宮頸小細胞神經內分泌癌 (NECC) 47

結語 53

第一章、子宮頸癌病因與篩檢預防

1.1 子宮頸之解剖構造[1][2]

1.1.1 子宮頸之解剖構造



- **子宮頸 (Cervix)：**位於骨盆腔內的直腸前方、膀胱後方，是一個連接子宮與陰道的纖維肌肉器官。子宮的上三分之二被稱為子宮體 (Corpus)，而下三分之一則由子宮頸組成，其上邊界稱為子宮內口 (Internal os)。
- **子宮頸解剖層次由內而外依序為**：子宮腔 → 子宮內口 (Internal os) → 內子宮頸 (Endocervix) → 子宮外口 (External os) → 外子宮頸 (Ectocervix) → 陰道。在停經前女性中，子宮頸朝下並突出至陰道內。子宮頸作為子宮內膜腔與陰道之間的通道，在生殖與分娩過程中具有重要的生理意義。

1.1.2 子宮頸之生理功能

- **物理性屏障**：由於陰道開口直接向外，子宮頸的首要任務是保護上生殖道 (子宮、輸卵管及骨盆腔) ，以免受外部病原體的感染。
  - **黏液栓(Mucus Plug)**：在非排卵期及懷孕期間，子宮頸腺體會分泌濃稠的黏液，形成物理性的栓子，阻擋細菌與病原體入侵。
  - **化學環境與免疫**：子宮頸分泌物含有 Lysozyme、免疫球蛋白 (IgA、IgG) 以及 lactoferrin。正常的陰道環境維持在微酸性 (pH 3.8-4.5)，能抑制多數致病菌的生

長。

- **孕期機械性支撐：**孕期子宮頸主要由膠原纖維組成。40 週的懷孕過程中，子宮頸須保持閉合，並維持極高的抗張強度，以承受胎兒與羊水的重量，防止早產。
- **分娩前變化**：當孕期接近足月 (約 37 至 42 週之間) 時，子宮頸會經歷變薄消退 (Effacement) 與擴張 (Dilation)，以利胎兒從子宮通過陰道產道。

1.1.3 子宮頸之組織學分層

內子宮頸 (Endocervix)：

- **上皮由單層黏液柱狀細胞組成**，細胞核濃密、均勻且呈橢圓形，位於基底處，細胞頂端充滿黏液。
- **基底構造**：下方有一層不明顯的儲備細胞層 (Reserve cell layer)。 形態特徵：形成多種形狀的褶皺、裂隙及腺體。

轉化區 (Transformation zone, TZ)：

- 內子宮頸與外子宮頸的組織型態不同，其交界處即為轉化區，為癌變的高風險區域 。
- **化生細胞 (Metaplastic cells)**：由子宮頸內管儲備細胞向鱗狀細胞系分化而成。外觀與旁基底細胞相似，細胞質相對稀少且核濃密。

外子宮頸 (Ectocervix)：

- **由複層無角化鱗狀上皮組成**，其細胞層次由淺至深如下：
  - **表層細胞 (Superficial cells)：**核小而圓；細胞質豐富，呈粉紅色或透明；細胞變扁平並與基底膜平行排列。
  - 中間細胞 (Intermediate cells)：細胞質豐富，因糖原累積而呈粉紅色或透明狀。
  - **旁基底細胞 (Parabasal cells)：**位於基底細胞層正上方；細胞質略多於基底細胞；可能厚達數個細胞層。
  - **基底細胞 (Basal cells)**：位於最深層；染色質濃密，橢圓形核均勻且垂直於基底膜，細胞質稀少。

1.2 子宮頸癌之癌變機制

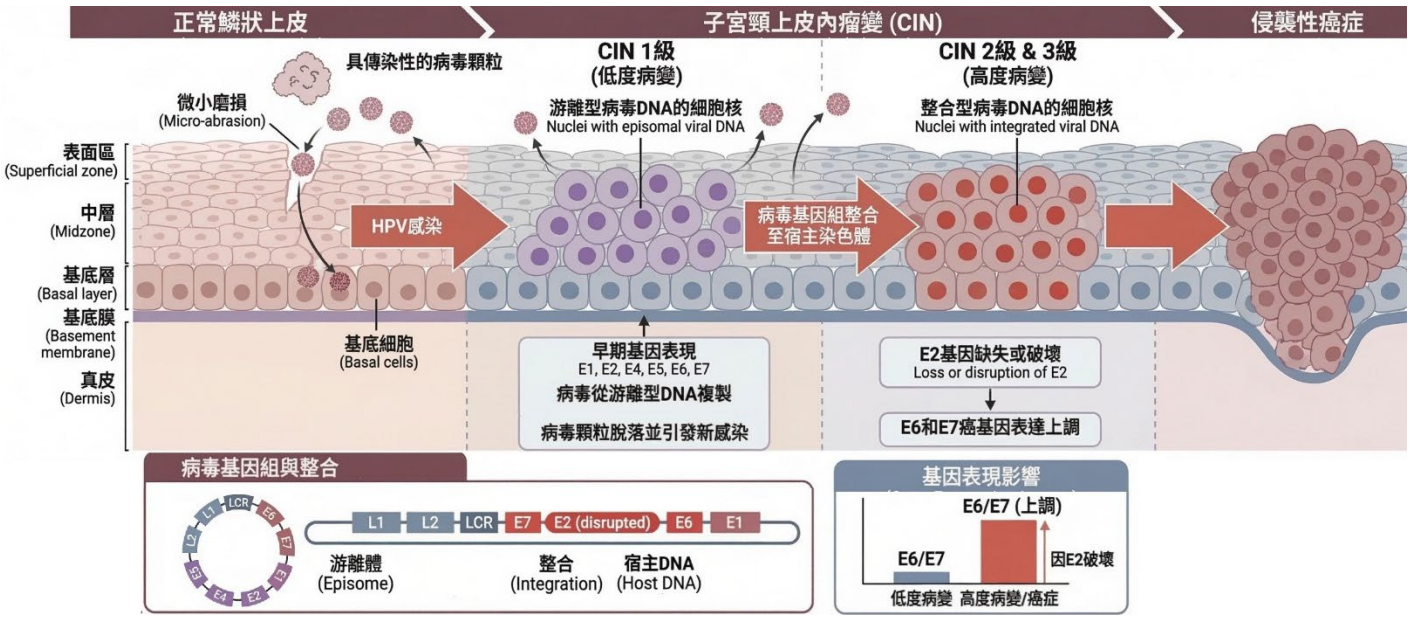
1.2.1 HPV 感染與子宮頸癌關聯 [3]

HPV 型別與子宮頸癌之流行病學關聯

- **高風險 HPV 型別**：美國 CDC 針對 HPV 型別引發的癌症病例數進行了估計。截至目前已發現 15 種型別與子宮頸癌的發生與發展相關，其中 HPV-16 與 HPV-18 貢獻了近 75% 的子宮頸癌病例，而 HPV-31、33、45、52 及 58 則佔了另外的 15–20%。[4]

- **其他癌症關聯：**包括口咽、肛門、陰道、外陰、陰莖癌和非黑色素瘤皮膚癌。

HPV 感染過程：



- 目前普遍認為，子宮頸癌癌變機制與 HPV 持續性感染高度相關。
- **人類乳突病毒 (Human Papillomavirus, HPV)** 的 DNA 可以游離型 (episomal forms)、整合型 (integrated forms) 或兩者兼具的混合型形式存在。
- **HPV 感染途徑**：先透過子宮頸上皮的微小傷口，進入並感染基底細胞。感染後，HPV 的早期基因 (E1、E2、E4、E5、E6 和 E7) 開始表現，並以游離型 DNA 進行複製 。
- **在上皮的高層區域**：中層與表層細胞中，病毒基因組進一步複製，並表現**晚期基因 L1、L2 及 E4**。L1 和 L2 封裝病毒基因組，在細胞核中形成子代病毒顆粒，脫落的病毒隨後可於上皮間傳播，引發新的感染。

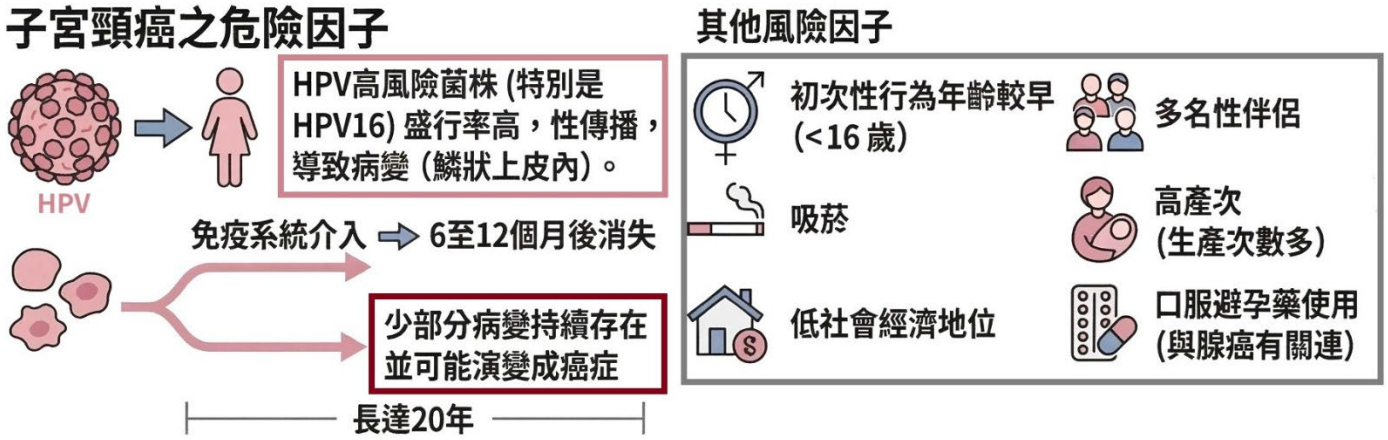
1.2.2 子宮頸癌前病變 [5]

HPV DNA 嵌入與病變過程

- **低惡性度病變 (Low-grade cervical intraepithelial neoplasia, LGCIN)**：此階段受感染的基底細胞惡性度並不高，尚未有顯著的基因變異，但能快速進行病毒的複製。
- **高惡性度病變 (High-grade cervical intraepithelial neoplasia, HGCIN) 與侵襲性癌**：HPV 基因嵌入至宿主 DNA 後，基因斷裂常會導致 E2 基因的缺失或破壞，進而失去對致癌基因 (如 E6 與 E7) 表現的負回饋控制，容易發展成侵襲性癌症。
- **致癌蛋白誘發癌症機轉：E6 和 E7 蛋白**能透過促進細胞增殖、抑制細胞凋亡、逃避免疫監視、促進細胞侵襲以及破壞細胞代謝平衡來誘發癌症。

1.3 子宮頸癌之危險因子 [6]

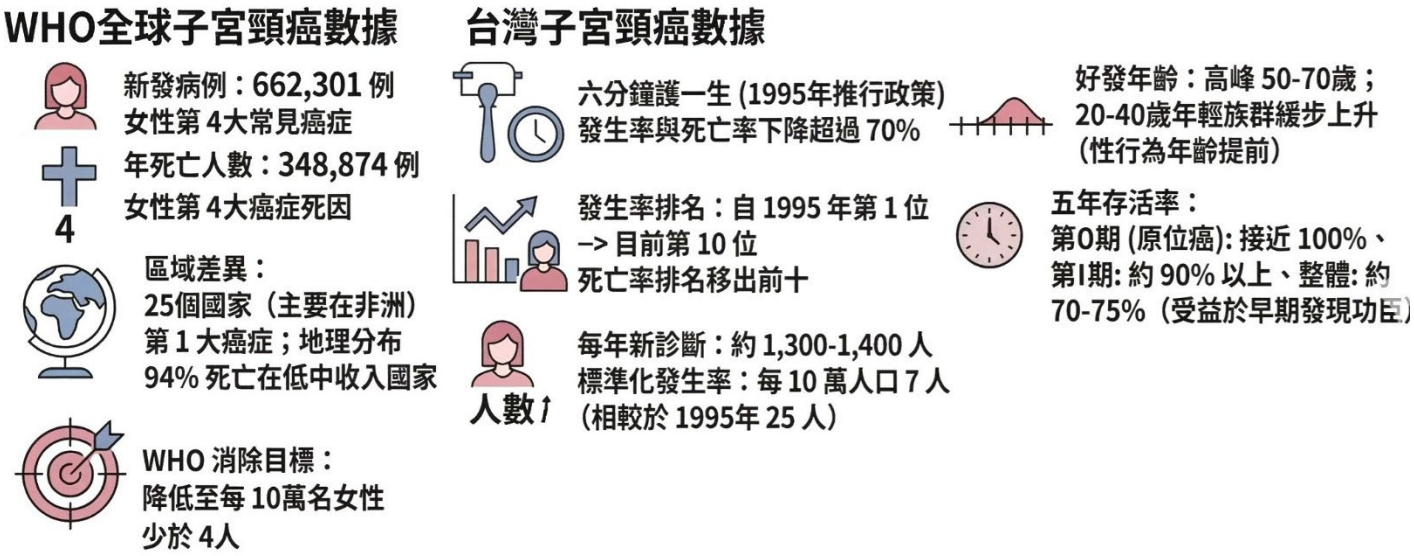
- **HPV 高風險菌株 (特別是 HPV16)** 在人群中的盛行率極高，感染通常透過性接觸傳播，導致鱗狀上皮內病變。由於免疫系統的介入，大多數病變會在 6 至 12 個月後消失。然而仍有少部分病變會持續存在並可能演變成癌症。



- **子宮頸癌的多項風險因子均與 HPV 的暴露密切相關**。從受性行為傳播的 HPV 感染導致的癌前病變，進展至侵襲性癌症的過程可能長達 20 年。
- **其他風險因子**：初次性行為年齡較早 (<16 歲)、多名性伴侶、吸菸、高產次 (生產次數多) 、低社會經濟地位與口服避孕藥使用 (與腺癌有關連)。

1.4 子宮頸癌流行病學

1.4.1 WHO 全球子宮頸癌流行病學數據 [7]



- **子宮頸癌新發病例**：662,301 例，為女性第四大常見癌症。
- **年死亡人數**：348,874 例，為女性第四大癌症死因。
- **區域差異**：在 25 個國家 (主要在非洲) 仍是女性第 1 大癌症，地理分布 94%的死亡發生在低中收入國家，反映全球醫療資源與篩檢普及率之不平等。WHO 定義的消除目標為

降低至**每 10 萬名女性少於 4 人**。

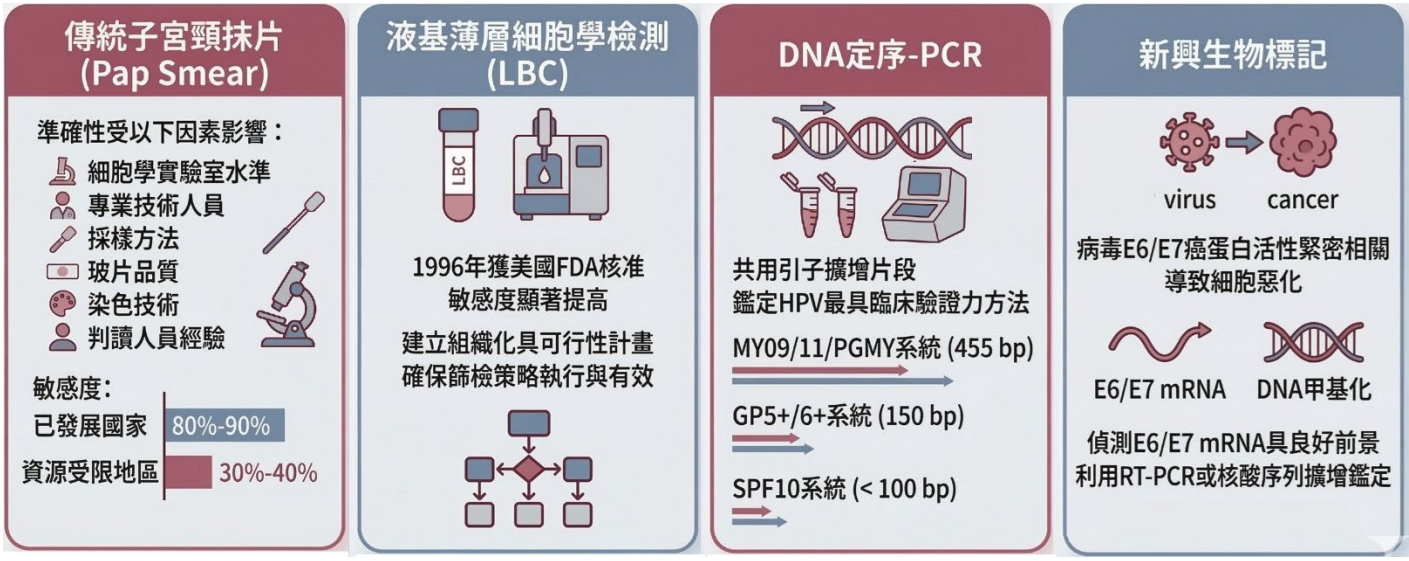
1.4.2 台灣子宮頸癌流行病學數據 [8]

- **六分鐘護一生抹片檢查**：台灣自 1995 年以來推行之政策，自此子宮頸癌的發生率與死亡率已大幅下降超過 70%。
- **發生率排名**：自 1995 年的女性癌症第 1 位，已降至目前的第 10 位。
- **新發人數：**每年新診斷個案約 1,300-1,400 人。標準化發生率：每 10 萬人口 7 人 (相較於 1995 年的 25 人，降幅顯著，但仍高於 WHO 每 10 萬人口 4 人的消除標準)。
- **死亡率排名**：已移出女性十大癌症死因之列。
- **好發年齡**：**高峰集中在 50-70 歲**。但值得注意的是，近期研究觀察到 20-40 歲年輕族群的發生率有緩步上升跡象，與**性行為年齡提前有關**。
- **篩檢與預後特徵五年存活率**：
  - **第 0 期 (原位癌)**：接近 100%。
  - **第 I 期**：約 90%以上。
  - **整體 (全期別)**：約 70-75% (受益於早期發現比例高)

1.5 子宮頸癌之篩檢與預防

1.5.1 子宮頸癌之篩檢方式 [9]

子宮頸癌篩檢方法包括：



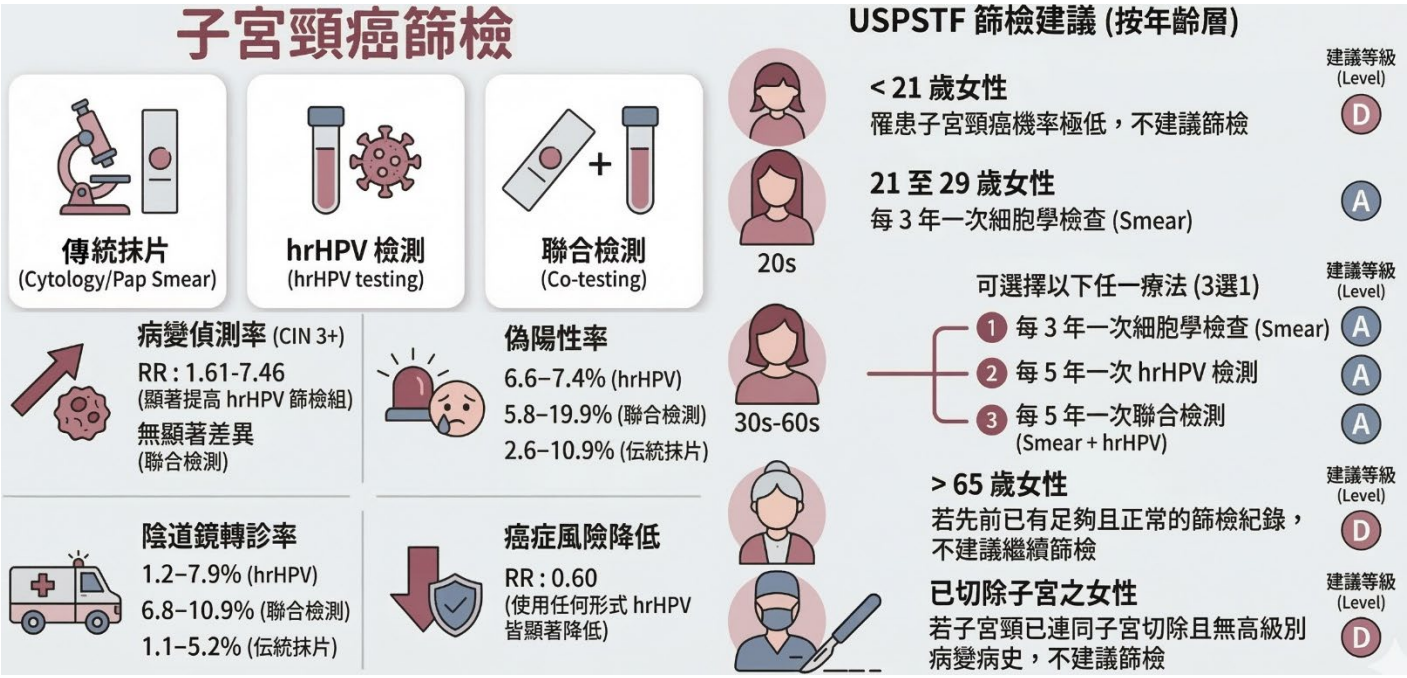
- **傳統子宮頸抹片 (Papanicolaou smear or PAP smear)**：準確性極易受以下因素影響：細胞學實驗室水準、專業技術人員、採樣方法、抹片品質、染色技術以及細胞學判讀人員的經驗。在已發展國家，細胞學檢測的敏感度可高達 80%–90%；相較之下，在資源

受限地區，其敏感度可能低至 30%–40%。

- **液基薄層細胞學檢測 (liquid-based cytology, LBC)**：於 1996 年獲美國 FDA 核准用於臨床。與傳統抹片相比，LBC 的敏感度顯著提高。同時，發達國家建立了組織化且具可行性的 LBC 篩檢計畫，確保了篩檢策略的持續與有效執行。
- **DNA 定序-PCR**：使用共用引子 (consensus primers) 來擴增不同長度的片段，例如：MY09/11/PGMY 系統 (455 bp)、GP5+/6+系統 (150 bp)、SPF10 系統 (< 100 bp)，這些技術目前仍是鑑定具臨床意義之 HPV 最具臨床驗證力的指標方法。
- **新興生物標記-E6/E7 mRNA 與 DNA 甲基化**：子宮頸癌的惡化路徑與病毒 E6 和 E7 癌蛋白的活性緊密相關。因此，偵測 HPV E6/E7 mRNA 在篩檢中展現出良好前景。大多數檢測利用 RT-PCR 或核酸序列擴增技術來識別 E6/E7 基因片段。

1.5.2 子宮頸癌之篩檢建議[10]

根據美國預防服務工作小組 (USPSTF) 提供建議的系統性回顧，它詳細比較了高風險型 HPV (hrHPV) 檢測與傳統抹片在篩檢效益與風險上的差異：



- **納入研究**：8 項 RCT 、5 項 Cohort studies 及 1 項個別參與者數據整合分析。
- 結果顯示：
  - **病變偵測率 (CIN 3+)**：相較於單純抹片，hrHPV 篩檢組中的偵測率顯著提高 (RR: 1.61-7.46)。而聯合檢測之偵測率與單純抹片無顯著差異。
  - **偽陽性率**：單一 hrHPV 篩檢為 6.6–7.4%；聯合檢測則高達 5.8–19.9% (相比之下，單純抹片僅 2.6–10.9%)。

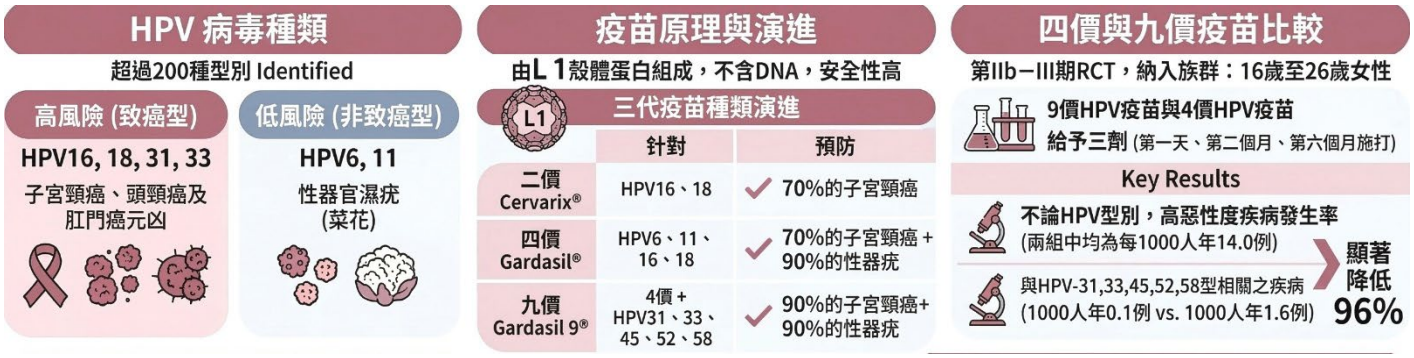
- **陰道鏡轉診率**：單一 hrHPV 檢測為 1.2–7.9%；聯合檢測為 6.8–10.9% (單純抹片為 1.1–5.2%)。
- **癌症風險降低**：相較於單純抹片，使用任何形式的 hrHPV 篩檢皆能顯著降低侵襲性子宮頸癌的風險 (RR: 0.60)。

- **2018 年 USPSTF 根據年齡層區分**了不同的篩檢建議、風險評估以及後續治療原則。

表 1.5.2 USPSTF 篩檢建議[10]

適用對象	USPSTF 建議篩檢方式	建議等級
小於 21 歲女性	由於罹患子宮頸癌機率極低，不建議篩檢	D
21 至 29 歲女性	每 3 年一次細胞學抹片檢查 (Smear)	A
30 至 65 歲女性	可選擇以下任一療法： 1. 每 3 年一次細胞學抹片檢查 (Smear) 2. 每 5 年一次 hrHPV 檢測 3. 每 5 年一次聯合檢測 (Smear + hrHPV)	A
大於 65 歲女性	若先前已有足夠且正常的篩檢紀錄 不建議繼續篩檢	D
已切除子宮之女性	若子宮頸已連同子宮切除且無高級別病變病史，不建議篩檢。	D

1.5.3 HPV 疫苗於子宮頸癌之預防[11]

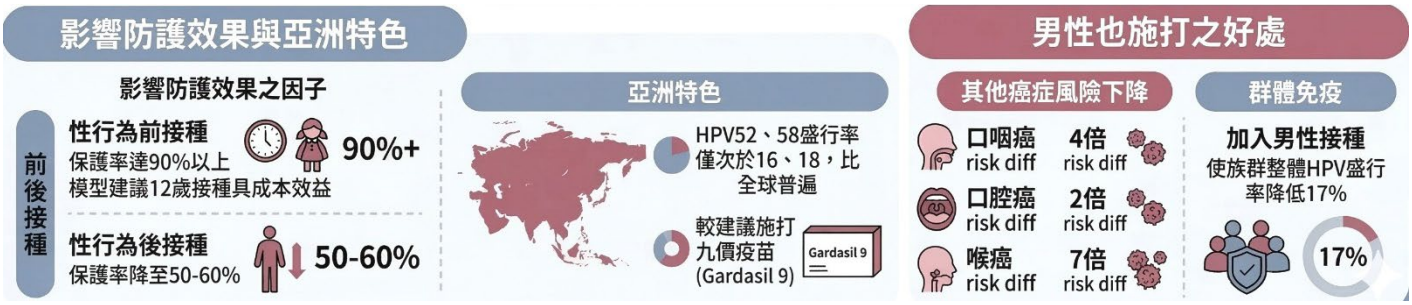


- HPV 病毒種類繁多，目前已鑑定超過 200 種型別。
  - **高風險 (致癌型)**：如 HPV16、18、31、33，是子宮頸癌、頭頸癌及肛門癌的元凶。
  - **低風險 (非致癌型)**：如 HPV6、11，主要引起性器官濕疣 (菜花)。
- **疫苗原理：**由 L1 殼體蛋白組成，外表像病毒但不含 DNA，故不具感染性，安全性高。
- **三代疫苗種類演進**：市場上有三款主流疫苗，防護範圍不斷擴大：

疫苗與價數	針對病毒株	預防率
二價 Cervarix®	HPV16、18	約 70%的子宮頸癌

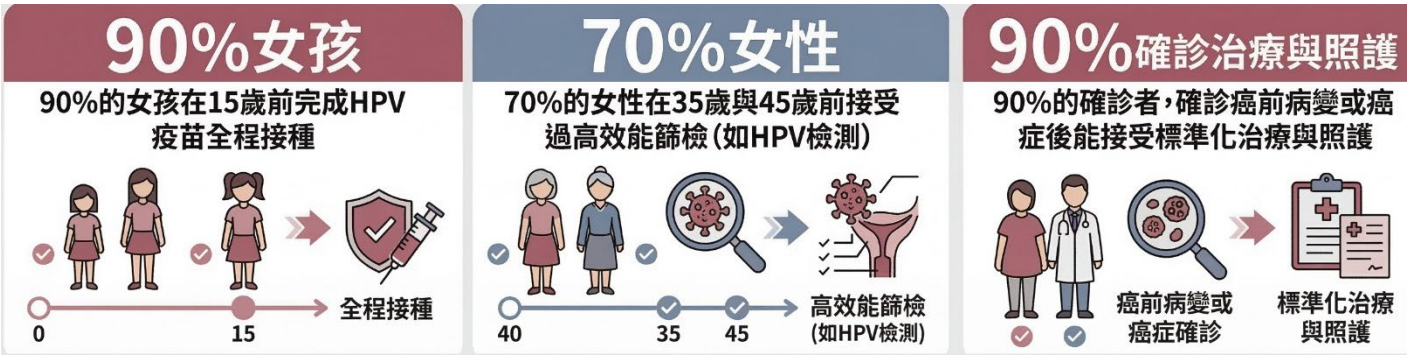
四價 Gardasil®	HPV6、11、16、18	約 70%的子宮頸癌 + 90%的性器疣
九價 Gardasil 9®	4 價 + HPV31、33、45、52、58	90%的子宮頸癌+ 90%的性器疣

- **四價與九價疫苗之差異**：[12]
  - **研究設計**：第 IIb–III 期 RCT
  - **納入族群**：16 歲至 26 歲女性
  - **實驗/對照組**：9 價 HPV 疫苗與 4 價 HPV 疫苗，均給予三劑。分別於第一天、第二個月、第六個月施打。
  - **關鍵結果** (中位追蹤時間為 4 年)：
    (1) 不論 HPV 型別，高惡性度子宮頸/外陰或陰道疾病的發生率：在兩組中均為每 1000 人年 14.0 例。
    (2) 與 HPV-31、33、45、52 及 58 型相關的高惡性度子宮頸/外陰或陰道疾病發生率：1000 人年 0.1 例 vs. 1000 人年 1.6 例 (顯著降低 96%)。
- **影響防護效果之因子**



  - **性行為前接種**：保護率達 90%以上。模型建議 12 歲接種是最具成本效益的選擇。
  - **性行為後接種**：保護率降至 50-60%。
  - 亞洲特色：HPV52、58 在亞洲的盛行率僅次於 16、18，比全球其他地區更為普遍。因此較建議施打九價疫苗 (Gardasil 9)。
- **男性也施打之好處**：
  - **其他癌症風險下降**：口咽癌、口腔癌與喉癌發病率分別是女性的 4 倍、2 倍與 7 倍。
  - **群體免疫**：研究顯示加入男性接種，可使族群整體的 HPV 盛行率降低 17%。

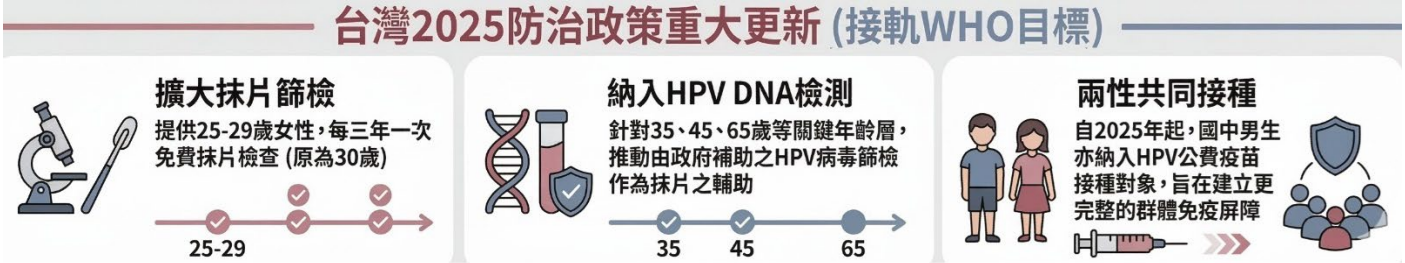
1.5.4 WHO "90-70-90" 2030 消除戰略目標[7]



- 90%的女孩在 15 歲前完成 HPV 疫苗全程接種。
- 70%的女性在 35 歲與 45 歲前接受過高效能篩檢 (如 HPV 檢測)。
- 90%的確診者，確診癌前病變或癌症後能接受標準化治療與照護。

1.5.5 台灣 2025 年防治政策重大更新[8]

為了接軌 WHO 2030 消除目標，衛福部 2025 年啟動了新一代防治計畫

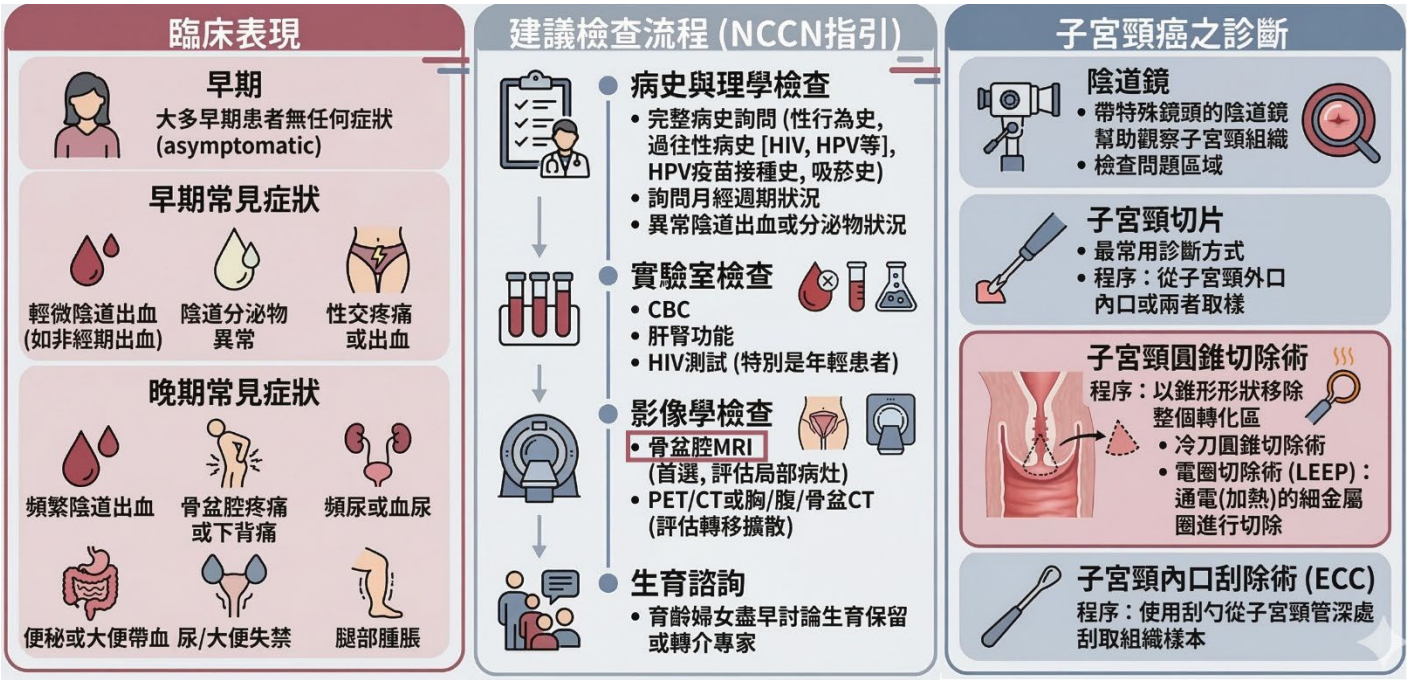


- **擴大抹片篩檢：提供 25-29 歲女性**，每三年一次免費抹片檢查 (原為 30 歲)。
- **納入 HPV DNA 檢測：**針對 35、45、65 歲等關鍵年齡層，推動由政府補助之 HPV 病毒篩檢 作為抹片之輔助。
- **兩性共同接種 HPV 疫苗**：自 2025 年起，國中男生亦納入 HPV 公費疫苗接種對象，旨在建立更完整的群體免疫屏障。

第二章、子宮頸癌診斷流程與 FIGO 臨床分期

2.1 臨床檢查與診斷流程[13]

2.1.1 子宮頸癌的臨床表現



- **早期子宮頸癌**：大多早期患者無任何症狀。
- **早期常見症狀**：輕微陰道出血 (如非經期出血)、陰道分泌物異常、性交疼痛或出血。
- **晚期常見症狀**：頻繁陰道出血、骨盆腔疼痛或下背痛、頻尿或血尿、便秘或大便帶血、尿/大便失禁、腿部腫脹。

2.1.2 子宮頸癌的檢查項目與流程[14]

對於疑似個案，NCCN 指引建議之檢查流程包括：

- **病史與理學檢查**：完整病史詢問須包含：性行為史 (如第一次性行為的年紀、過往對象)、過往的性病史 (HIV, HPV 等)、HPV 疫苗接種史及吸菸史。並詢問月經週期狀況、異常陰道出血或陰道分泌物狀況。
- **實驗室檢查**：CBC、肝腎功能、HIV 測試 (特別是年輕患者)。
- 影像學檢查：
  - **骨盆腔 MRI**：首選，用於評估局部病灶範圍 (如子宮旁侵入、陰道侵入)。
  - PET/CT 或胸/腹/骨盆 CT：用於評估淋巴結轉移及遠端擴散。
- **生育諮詢**：對於育齡婦女，需儘早介入生育保留討論，或轉介生殖內分泌專家。

2.1.3 子宮頸癌之診斷

陰道鏡 (Colposcopy)：通常先使用帶有特殊鏡頭的陰道鏡，放置於陰道口以幫助觀察子宮頸組織，並檢查子宮頸或陰道內是否有任何問題區域。

子宮頸切片 (Cervical Biopsy)

- 為診斷子宮頸癌最常用的切片方式。
- **程序：**會從子宮頸外口 (Ectocervix)、子宮頸內口 (Endocervix) 或兩者同時取樣。

子宮頸圓錐切除術 (Cone Biopsy)

- **程序：**以錐形形狀移除整個轉化區。可能採用冷刀圓錐切除術 (Cold knife conization)、或是電圈切除術 (LEEP)： 使用通電 (加熱) 的細金屬圈進行切除。

子宮頸內口刮除術(Endocervical curettage, ECC)

- **程序**：使用一種稱為刮勺 (Curette)的工具，從子宮頸管深處刮取組織樣本。

2.2 病理學評估

- 根據 2018 年國際婦產科聯盟 (FIGO) 的標準，腫瘤的大小與基質浸潤深度 (DOI) 是決定分期的核心指標。

2.2.1 子宮頸腺癌浸潤模式：Silva 分類系統[15]

- **侵犯深度評估**：內頸部腺體的解剖結構極其複雜，正常腺體在形狀、大小以及向基質延伸的距離上存在顯著差異，這使得區分原位腺癌 (AIS) 與早期浸潤性腺癌變得困難。為了提供更具預後指導價值的分類方式，Silva 分類系統應運而生。

- **Silva 系統**：主要針對 HPV 相關的內頸部腺癌，根據腺體形態、基質反應及淋巴管血管侵犯 (LVSI) 狀態將其分為三種模式。這套系統的價值在於其能極高精確地預測淋巴結轉

移風險，進而決定患者是否適合接受保留生育能力的保守治療。

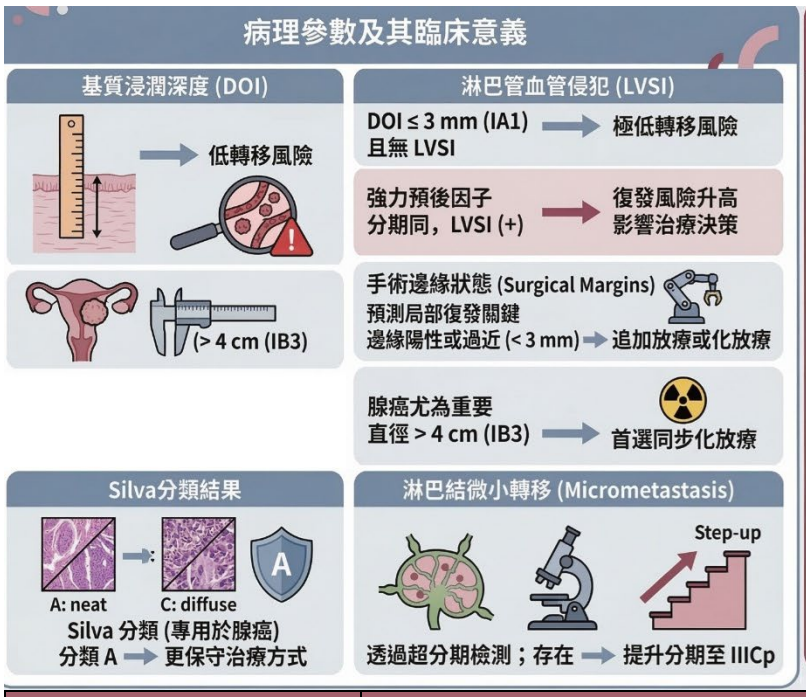
Silva 分類 A (Pattern A)	**為無破壞性浸潤的生長方式。**其特徵包括腺體邊界極其清晰且外輪廓圓潤，腺體常成群出現。顯微鏡下觀察不到單個浸潤細胞，亦不會誘發促結締組織增生性基質反應。即使腺體呈現複雜的內生性生長 (如篩狀結構或乳突狀結構)，只要無破壞基質且無 LVSI，均歸為此類。研究數據顯示，分類 A 患者的淋巴結轉移風險幾乎為零，預後極佳，是執行子宮頸錐切術或單純子宮頸切除術的理想族群。
Silva 分類 B (Pattern B)	**為早期破壞性浸潤。**其特徵是在背景中仍可見到類似分類 A 的圓潤腺體，但局部出現了小規模的破壞性基質侵犯。此類患者可能伴隨或不伴隨 LVSI。分類 B 患者的淋巴結轉移率約為 4.4%，復發率約為 1.2%。需考慮更積極的淋巴結評估方法。
Silva 分類 C (Pattern C)	**為瀰漫破壞性浸潤。**其特徵是腺體排列極度混亂，伴隨廣泛的基質反應與顯著的 LVSI。此類腫瘤展現高度的侵略性，研究顯示其淋巴結轉移率高達 23.8%，復發率則為 22.1%。**分類 C 患者必須接受根治性子宮切除術並配合骨盆腔淋巴結摘除，且術後往往需要輔助性化放療。**

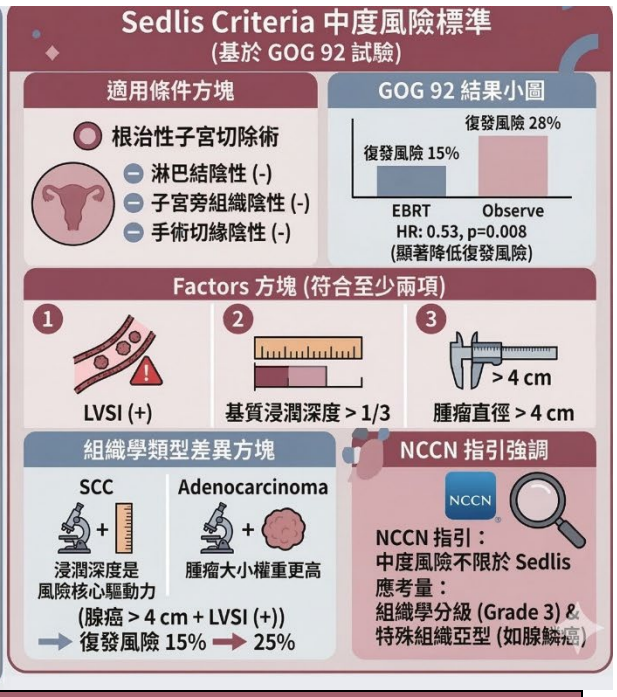
2.2.2 Silva 分類的演進：二元分類法與臨床驗證[16]

- **二元分類法之誕生**：為了減少不同病理醫師間的觀測誤差，近年來有學者 (如 Stolnicu 等人) 提出了二元 Silva 分類系統，將患者簡化為低風險組與高風險組。
  - 低風險組：包含所有的模式 A 以及不具備 LVSI 的模式 B。
  - 高風險組：包含具備 LVSI 的模式 B 以及所有的模式 C。
- **二元分類法實證**：在一項針對 15 家國際機構、共 341 名患者的研究中發現，HPV 獨立型的腺癌 (如胃型腺癌) 在病理上 100%表現為模式 C，這進一步證實了 Silva 系統主要應用於 HPV 相關型子宮頸內膜腺癌。
- **Silva 模式與 LVSI 狀態**於臨床解讀上，應作為 FIGO 分期的**重要補充資訊**，幫助識別處於 IA1 或 IB1 期，但實際上具有極低轉移風險、可免除根治性手術負擔的患者。

2.2.3 病理學結果之重要預後因子[17]

- 在評估手術標本時，病理報告應詳盡記錄多維度的指標。下表彙整了子宮頸癌中關鍵的病理參數及其臨床意義：





病理參數	臨床意義與解讀
基質浸潤深度 (DOI)	從上皮的基底膜開始算至浸潤最深處的垂直距離；DOI ≤ 3 mm (IA1) 且無 LVSI 者轉移風險極低。
淋巴管血管侵犯 (LVSI)	強力預後因子；即使分期相同，LVSI 陽性者復發風險顯著升高，不計入 FIGO 分期但影響治療決策。
手術邊緣狀態 (Surgical Margins)	預測局部復發的關鍵；邊緣陽性或邊緣過近 (通常 < 3 mm) 需考慮追加放療或化放療。
腫瘤直徑 (Tumor Diameter)	在腺癌中尤為重要；直徑 > 4 cm (IB3) 通常建議首選同步化放療而非首選手術。
Silva 分類結果	專用於腺癌；分類 A 患者可考慮更保守的治療方式。
淋巴結微小轉移 (Micrometastasis)	應透過超分期檢測；微小轉移的存在會將分期提升至 IIICp。

2.2.4 Sedlis Criteria 中度風險標準[18]

- 接受根治性子宮切除術且證實**淋巴結陰性、子宮旁組織陰性、手術切緣陰性的患者**，臨床上仍需判斷是否需要術後輔助放療。
- Sedlis Criteria 成為臨床決策的核心指引，這套標準是基於 GOG 92 試驗制定的，旨在識別具有中度復發風險的患者群體。該試驗證實，符合以下條件患者於術後接受輔助性 EBRT，能顯著降低復發風險 (15% vs. 28%, HR: 0.53, p=0.008)。[18]

患者若符合以下至少兩項因素，則建議接受輔助性**骨盆腔體外放射治療 (EBRT)**：

- 淋巴管血管侵犯 (LVSI) 呈陽性。
- 基質浸潤深度超過 1/3。
- 腫瘤直徑大於 4 公分。

組織學類型差異：

- 最新的研究分析指出，Sedlis 標準在不同組織學類型中表現出差異。在鱗狀細胞癌 (SCC) 中，浸潤深度是風險的核心驅動力；但在腺癌 中，腫瘤大小的權重更高。對於腺癌患者，若腫瘤 > 4 cm 且 LVSI 陽性，其復發風險會從 15%激增至 25%。
- NCCN 指引強調，中度風險因素不應僅限於 Sedlis 標準。組織學分級 (Grade 3) 及特定的組織亞型 (如腺鱗癌) 亦應納入考量。

2.3 子宮頸癌症之組織學分型[19]

- 隨著 2020 年世界衛生組織 (WHO) 對女性生殖系統腫瘤分類的更新，**區分 HPV 相關型與 HPV 獨立型(非依賴型)**
- **腫瘤**已成為診斷的標準步驟。這種分類不僅反映了發病機制的不同，更直接關係到患者的預後與放化療的敏感性。
- 子宮頸癌主要分為三種常見組織學類型、及一種罕見神經內分泌癌。

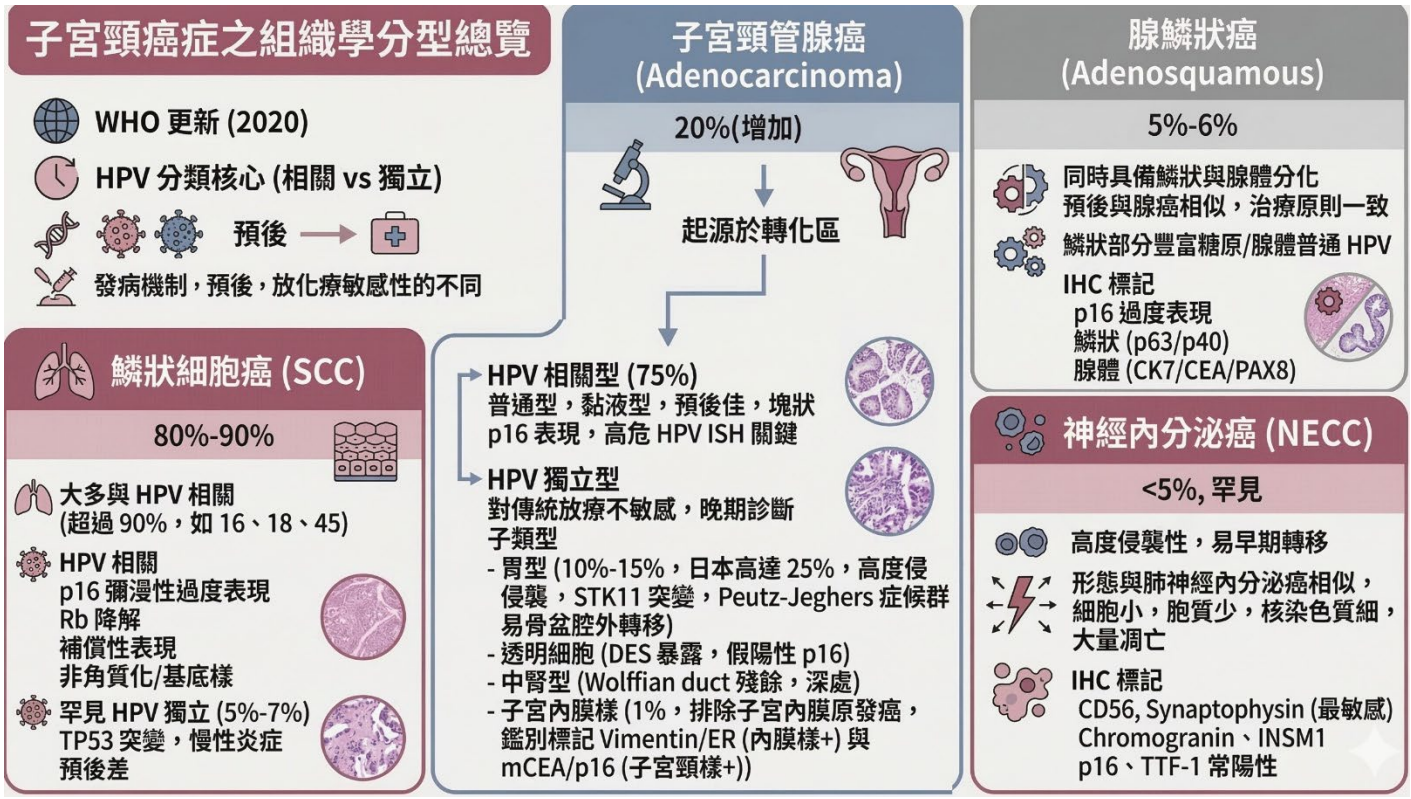


表 2.3 子宮頸癌症組織學分類：

癌種類別	盛行率	組織學特徵	IHC 與分子特徵
鱗狀細胞癌 (SCC)	**佔 80%–90% 大多與 HPV 相關**	呈浸潤性上皮生長	**HPV 相關**：p16 彌漫性過度表現 常見非角質化/基底樣 **HPV 非依賴型**：多為角質化型，常見 TP53, KRAS, PTEN 突變
子宮頸管腺癌 (Adenocarcinoma)	起源於轉化區分為 HPV 相關型(**預後佳**)與獨立型	HPV 相關：包含普通型 (75%)、黏液型 (Mucinous) HPV(非依賴型)：胃型、透明細胞型、中腎型	p16：HPV 相關者呈塊狀表現
腺鱗狀癌 (Adenosquamous)	佔 5%–6% 同時具備鱗狀與腺體分化 **預後與腺癌相似**	鱗狀與腺體混合 鱗狀部分常含有豐富的糖原 腺體成分多為普通 HPV 相關型	**p16**: 常呈現過度表現 鱗狀標記: p63/p40 腺體癌標記: CK7/CEA/PAX8
神經內分泌癌 (NECC)	罕見 (<5%) 但**高度侵襲性**，易早期轉移。	形態與肺部神經內分泌癌相似。細胞小 胞質少、核染色質細 大量細胞凋亡	CD56、Synaptophysin (最敏感)；Chromogranin, INSM1 p16, TTF-1: 常呈陽性

2.3.1 鱗狀細胞癌 (SCC) 的分子特徵

最常見類型，其中超過 90%與高危型 HPV (如 16, 18, 45 型) 感染密切相關。

- **p16 過度表達**：在 HPV 相關型 SCC 中因為 HPV 的 E7 蛋白會引起抑癌蛋白 Rb 的降解，進而導致 p16 的補償性過度表達。
- **HPV 非依賴型(獨立)SCC**：極其罕見 (僅約 5%-7%)，通常與 p53 突變或慢性炎症相關，其預後往往較 HPV 相關型差。

2.3.2 腺癌 (AC) 與腺鱗狀癌 (ASC)

約佔子宮頸癌的 20%，其發生率在過去三十年有所上升，部分原因是由於子宮頸管內的病變較難透過傳統抹片採樣檢出。

- **腺鱗癌 (ASC)**：同時具備鱗狀與腺體分化的上皮腫瘤，約佔 5%-6%。其臨床行為與預後

與單純腺癌相似，治療原則亦保持一致。

- **HPV 相關型 EAC：**預後優於 HPV 獨立型。檢測 p16 的 block-type 表達或直接進行高危型 HPV 原位雜交 (ISH) 是診斷的關鍵。

2.3.3 HPV 非依賴型(獨立型)腺癌

這類腫瘤對傳統的放射治療相對不敏感，且往往在診斷時已處於晚期。

- **胃型腺癌 (Gastric type)：**佔腺癌的 10%-15% (在日本可高達 25%) 。這類腫瘤常與 Peutz-Jeghers 症候群 (STK11 基因突變) 相關，極具侵襲性，易發生骨盆腔外轉移。
- **透明細胞癌 (Clear cell)：**與子宮內暴露於 Diethylstilbestrol 有關，亦可自發產生。其形態學特徵顯著，但需注意 p16 有時會呈假陽性。
- **中腎管腺癌 (Mesonephric type)：**源於 Wolffian duct 殘餘，正常情況下女性胚胎中此組織會自然退化。通常位於子宮頸側壁深處。
- **子宮內膜樣腺癌 (Endometrioid)：** 非常罕見 (約 1%) 。診斷時的首要任務是排除子宮內膜原發癌侵犯子宮頸。利用 Vimentin、ER (子宮內膜樣陽性) 與 mCEA、p16 (子宮頸樣陽性) 的染色組合可有效鑑別。

2.4 FIGO 2018 子宮頸癌分期系統[20]

- **FIGO 2018 分期系統**相較於過去版本，納入了**影像學 (r) 與病理學 (p) 證據來決定淋巴結侵犯情況**。例如：影像學顯示淋巴結侵犯，應標記為分期 IIIC1r，若經由手術病理證實，則應修正為 IIIC1p。
- **淋巴血管間隙侵犯 (LVSI)** 雖不改變分期，但必須在報告中詳細記錄，因其會顯著影響後續輔助治療的選擇。

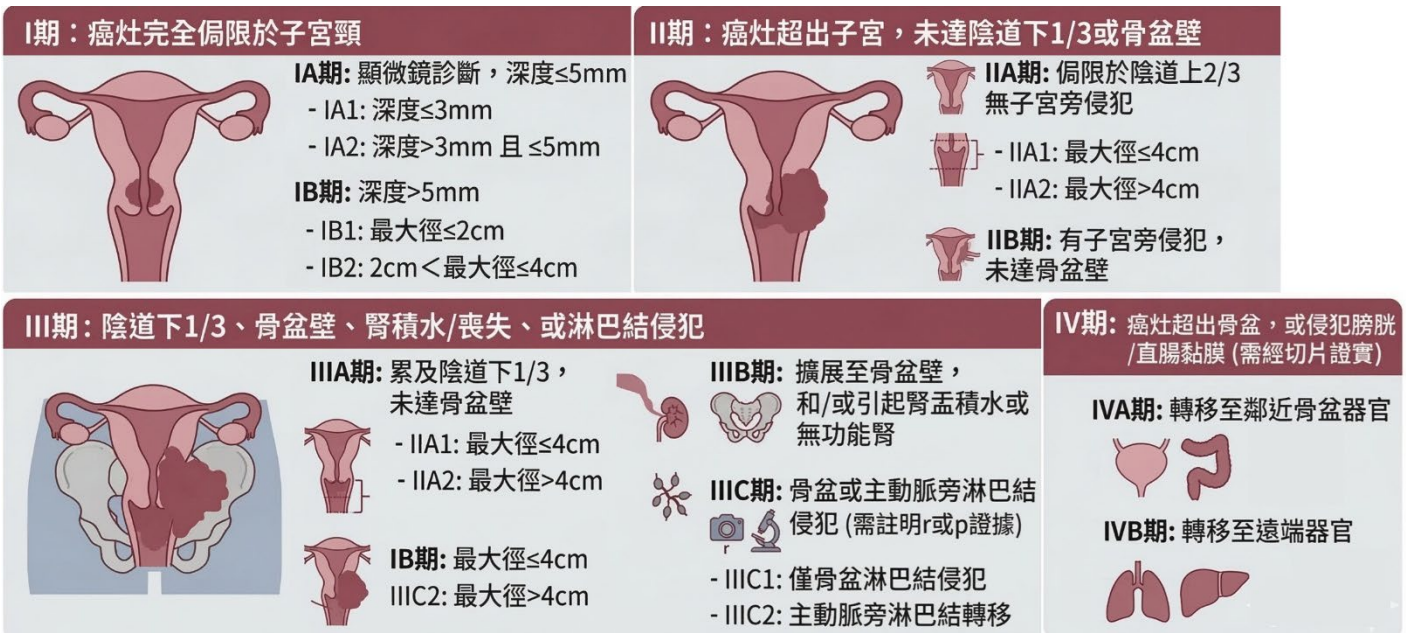


表 2.4 FIGO 分期定義表[20]

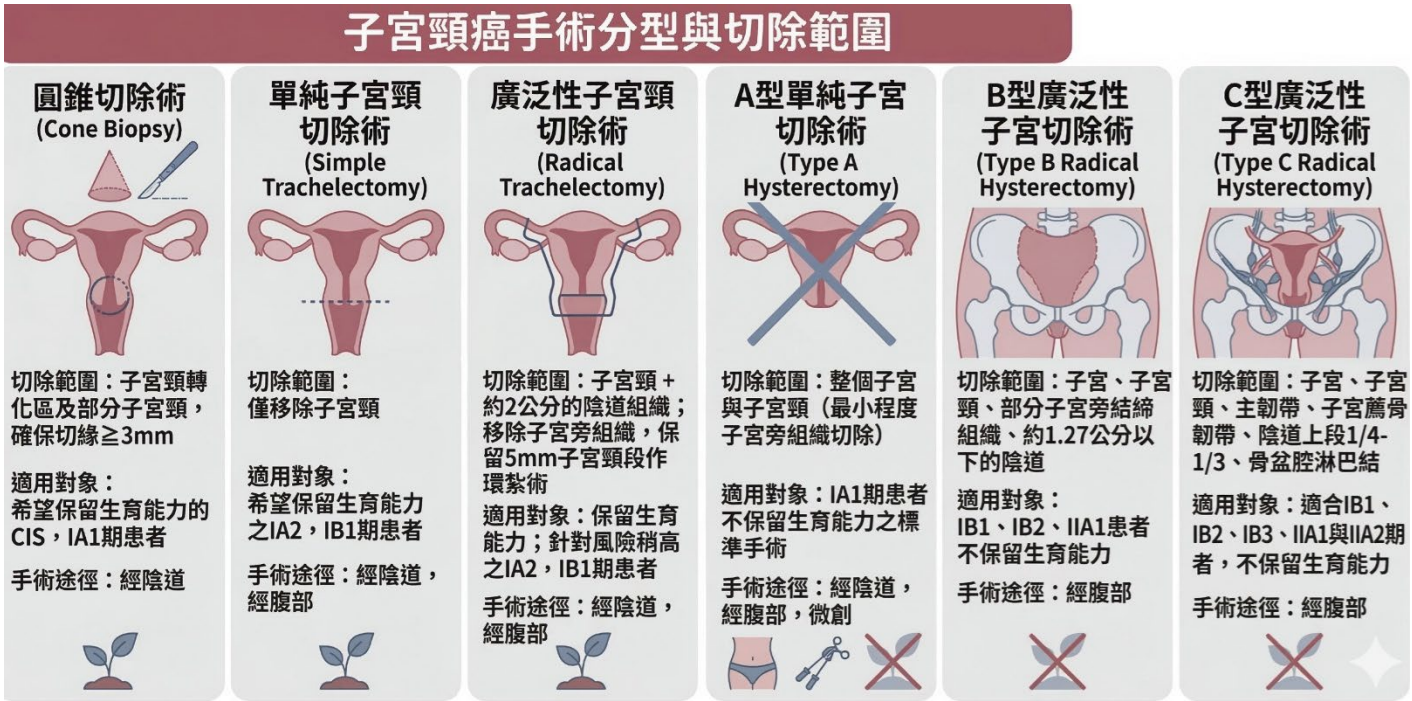
分期	描述與診斷標準
I 期	**癌灶完全侷限於子宮頸 (不論是否侵犯至子宮體)**
IA 期	僅能透過顯微鏡診斷的侵襲癌，最大侵襲深度 ≤ 5 mm
-IA1 -IA2	測量間質侵襲深度 ≤ 3 mm 測量間質侵襲深度 > 3 mm 且 ≤ 5 mm
IB 期	測量最大侵襲深度 > 5 mm；病灶仍侷限於子宮頸
-IB1 -IB2 -IB3	侵襲深度 > 5 mm 且病灶最大徑線 ≤ 2 cm 侵襲癌最大徑線 > 2 cm 且 ≤ 4 cm 侵襲癌最大徑線 > 4 cm
II 期	**癌灶侵犯超出子宮，但未達陰道下 1/3 或骨盆壁**
IIA 期	侷限於陰道上 2/3，無子宮旁 (Parametrial) 侵犯
-IIA1 -IIA2	侵襲癌最大徑線 ≤ 4 cm 侵襲癌最大徑線 > 4 cm
IIB 期	已有子宮旁侵犯，但未達骨盆壁
III 期	**陰道下 1/3 侵犯、擴展至骨盆壁、導致腎盂積水/腎功能喪失、或骨盆/主動脈旁淋巴結侵犯**
IIIA 期	癌灶累及陰道下 1/3，但未達骨盆壁
IIIB 期	擴展至骨盆壁，和/或引起腎盂積水或無功能腎
IIIC 期	骨盆或主動脈旁淋巴結侵犯 (不論腫瘤大小，需註明 r 或 p 證據)

-IIIC1 -IIIC2	僅骨盆淋巴結侵犯 主動脈旁淋巴結轉移
IV 期	**癌灶超出骨盆腔，或侵犯膀胱/直腸黏膜 (需經切片證實)**
IVA 期	轉移至鄰近骨盆器官
IVB 期	轉移至遠端器官

第三章、早期子宮頸癌初始治療

3.1 早期子宮頸癌的治療策略與考量

3.1.1 子宮頸癌手術分型與切除範圍 [14][21]

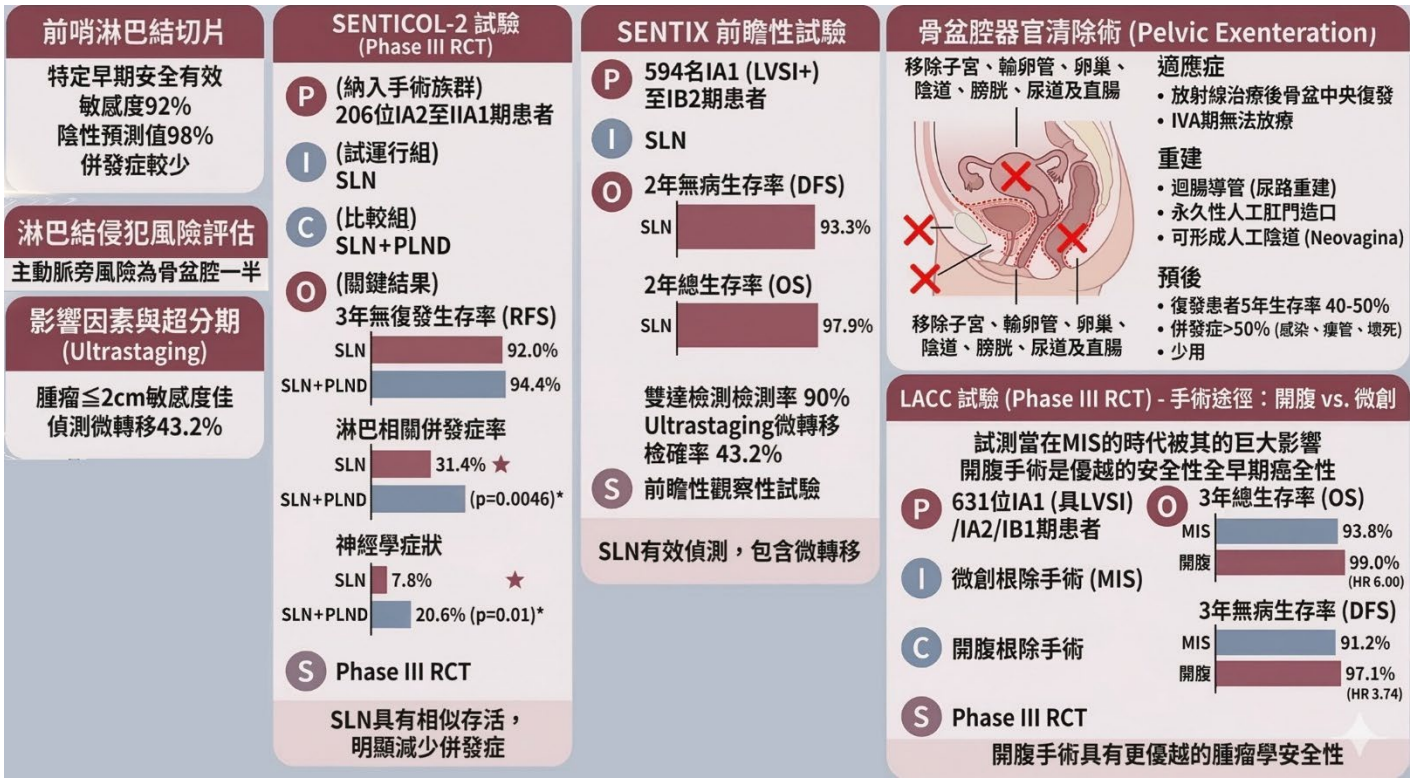


- **圓錐切片 (Cone biopsy)**：使用手術刀或雷射進行冷刀圓錐切除，移除子宮頸轉化區及部分子宮頸，並確保切緣至少達 3 mm。
- **子宮頸切除術 (Radical Trachelectomy)**：移除大部分子宮頸、切除子宮旁組織，但需保留 5 mm 的子宮頸段以便進行環紮術 (Cerclage)，維持生育功能。
- **A 型子宮切除術 (Type A Hysterectomy, 單純性子宮切除)**：為早期子宮頸癌標準術式，A 型為最小程度的子宮旁組織切除。
- **B 型子宮切除 (Type B Hysterectomy，改良式根除性子宮切除)**：除 A 型切除範圍外，也移除了部分子宮旁結締組織、約 1.27 公分以下的陰道。
- **C 型廣泛性子宮切除術 (Type C Radical Hysterectomy)**：除了 A 型切除範圍外，也移除了部分子宮旁結締組織、陰道上端 1/4 至 1/3。

手術類型	切除範圍	適用對象	手術途徑
圓錐切除術 (Cone Biopsy)	子宮頸的圓錐形組織 (含內、外子宮頸)	希望保留生育能力的 CIS, IA1 期患者	經陰道
單純子宮頸切除術	僅移除子宮頸	希望保留生育能力	經陰道

(Simple Trachelectomy)		之 IA2, IB1 期患者	經腹部
廣泛性子宮頸切除術 (Radical Trachelectomy)	子宮頸 + 約 2 公分的陰道組織	保留生育能力；針對風險稍高之 IA2, IB1 期患者	經陰道 經腹部
A 型單純子宮切除術 (Type A Hysterectomy)	整個子宮與子宮頸	IA1 期患者 不保留生育能力之標準手術	經陰道 經腹部 微創
B 型廣泛性子宮切除術 (Type B Radical Hysterectomy)	子宮、子宮頸、部分子宮旁結締組織、約 1.27 公分以下的陰道	IB1, IB2, IIA1 患者不保留生育能力	經腹部
C 型廣泛性子宮切除術 (Type C Radical Hysterectomy)	子宮、子宮頸、主韌帶、子宮薦骨韌帶、陰道上段、骨盆腔淋巴結	適合 IB1, IB2, IB3, IIA1 與 IIA2 期患者不保留生育能力	經腹部

3.1.2 淋巴結評估手術



- **淋巴結侵犯風險評估**：風險隨分期增加；主動脈旁 (Para-aortic) 淋巴結風險通常是骨盆腔淋巴結風險的一半。

- **前哨淋巴結切片(Sentinel node biopsies)**：對於特定早期患者，SLN 切片是安全且有效的淋巴結手術。敏感度達 92%，陰性預測值為 98%，且淋巴併發症較少。
  - **Indocyanine green (ICG) 顯影劑**：整體與雙側偵測率上表現相當，甚至在 FILM 第 III 期試驗中顯示 ICG 辨識出的 SLN 數量多於傳統藍色染料。
  - **腫瘤大小的影響**：此方法對於直徑 ≤ 2 cm 的腫瘤敏感度較佳。對於術中評估 (如冷凍切片) 可能遺漏微轉移的情況，超分期被證實能增強對微轉移的偵測。
  - **Ultrastaging (超分期)**：將前哨淋巴結切成數十片極薄的切片，以確保沒有死角。
- **骨盆腔器官清除術 (Pelvic Exenteration or pelvic lymph node dissection, PLND)**：為最激進的手術子宮頸癌術式。
  - **切除範圍**：包含移除子宮、輸卵管、卵巢、陰道、膀胱、尿道及直腸。
  - **適應症**：放射線治療後出現骨盆腔中央復發，或無法接受放療的 IVA 期患者。
  - **重建**：包括迴腸導管 (尿路重建) 及永久性人工肛門。可形成人工陰道 (Neovagina)。
  - **預後**：復發性患者的五年生存率約 40-50%。手術死亡率雖已降至 5% 以下，但手術併發症率仍超過 50% (包含感染、瘻管、造口壞死等)，現已少用。

實證建議：

- **SENTICOL-2 試驗**顯示：SLN 切片與加上 PLND 組的 3 年 RFS 無顯著差異，但前者淋巴相關併發症率顯著低於後者，且術後神經系統症狀也較少。[22]
- **而 SENTIX 試驗**證實：前哨淋巴結切片方式能達到雙側 SLN 90%的檢出率，並維持與一半手術無顯著差別的存活率。而超分期 (Ultrastaging) 額外發現 43.2%的轉移病灶。基於此結果，SLN 造影已納入早期子宮頸癌的初次治療建議。[23]

3.1.3 手術途徑差異

- **開腹手術之實證**：LACC 試驗在微創手術 (Minimal invasive surgery, MIS) 盛行的年代，給全球醫學界帶來了巨大衝擊。**此試驗證實早期子宮頸癌儘管 MIS 恢復快、併發症少，但在早期癌的根除手術中，開腹手術仍具備更優越的腫瘤學安全性**。[26]

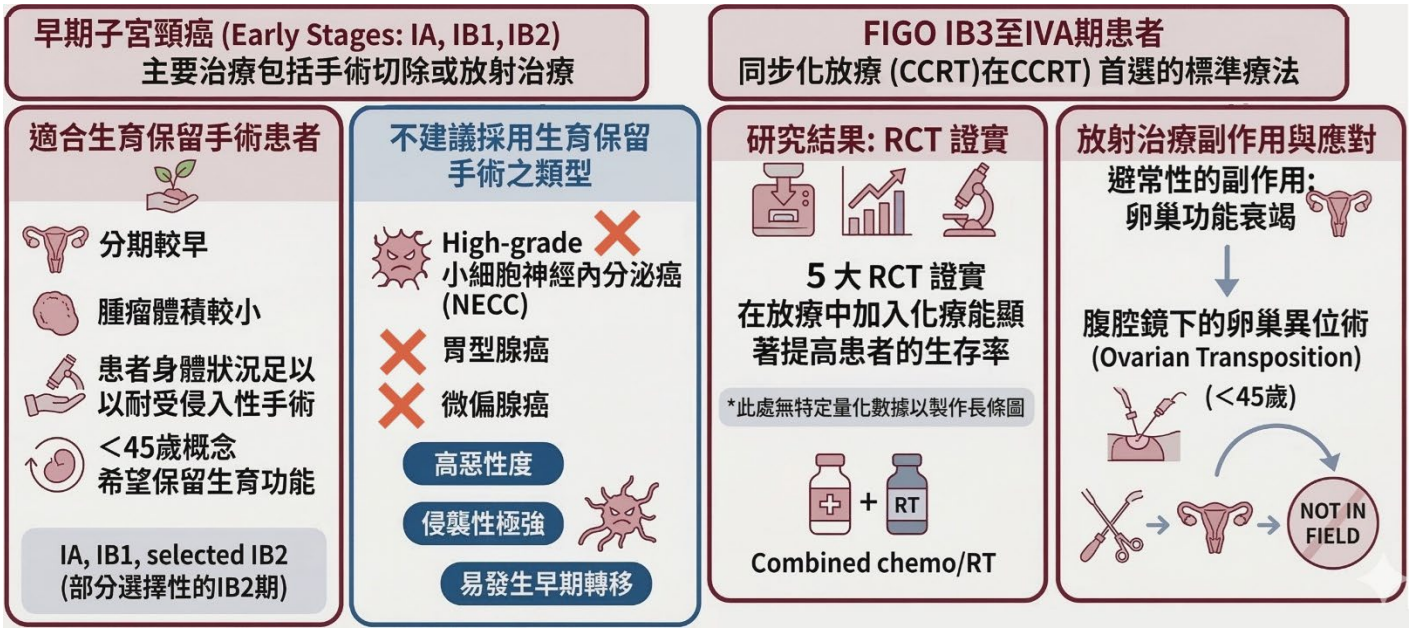
表 3.1 子宮頸癌術式相關試驗

試驗/對照組	試驗名稱	納入族群	關鍵結果
SLN 切除 vs. SLN 切除 + PLND	SENTICOL-2, phase III RCT [22]	206 位 IA2 至 IIA1 期子宮頸癌患者	3 年 RFS: 92.0% vs. 94.4% 淋巴相關併發症率: 31.4% vs. 51.5%; (p=0.0046)* 神經學症狀: 7.8% vs. 20.6%

			(p=0.01)*
SLN 切除	SENTIX 前瞻性觀察性試驗[23]	594 名第 IA1 (LVSI+) 至 IB2 期子宮頸癌患者	2 年 DFS: 93.3%; 2 年 OS: 97.9% 超分期能檢出 43.2%的微量轉移
微創根除手術 vs. 開腹根除手術 (下刀差異)	LACC, phase III RCT[26]	631 位 IA1 (具 lVSI) /IA2/IB1 期子宮頸癌患者	3 年 OS: 93.8% vs 99.0% (HR: 6.00, 95%CI, 1.77-20.30)* 3 年 DFS: 91.2% vs. 97.1% (HR: 3.74; 95%CI: 1.63-8.58)*

DFS: disease-free survival; HR: hazard ratio; OS: overall survival; SLN: sentinel lymph node; PLND: pelvic lymph node dissection; RCT: randomized controlled trial.

3.1.4 各期別局部治療策略總覽[14]



早期子宮頸癌的主要治療手段包括**手術切除或放射治療**。

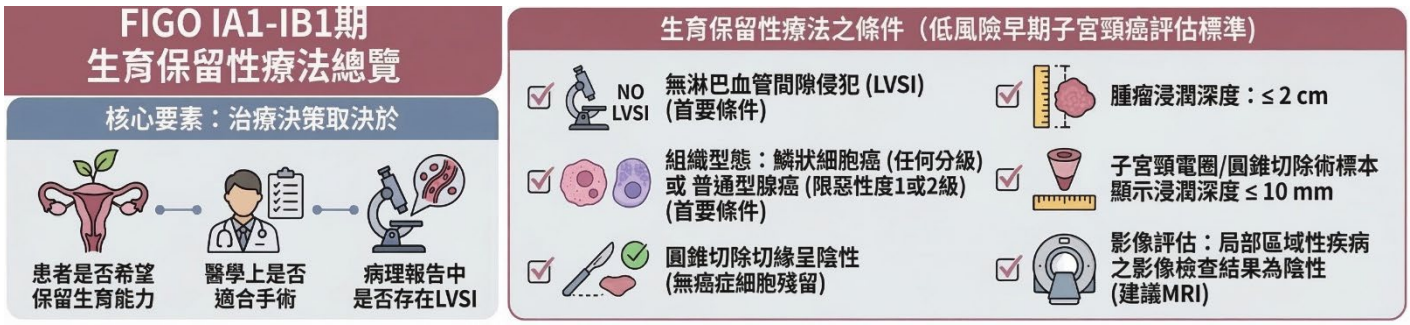
- **適合生育保留手術患者**：分期較早、腫瘤體積較小且患者身體狀況足以耐受侵入性手術之個案，特別是希望保留生育功能 (如 IA、IB1 期及部分選擇性的 IB2 期) 的年輕患者。
- 不建議採用生育保留手術之類型：高惡性度的小細胞神經內分泌癌 (NECC) 、胃型腺癌或微偏腺癌，因其侵襲性極強且易發生早期轉移，故不建議採用生育保留手術。
- **FIGO IB3 至 IVA 期患者：同步化放療 (CCRT)** 為首選的標準療法。五項大型 RCT 已證實，在放療中加入化療能顯著提高患者的生存率。
- **骨盆腔放射治療之副作用-卵巢功能衰竭**：骨盆腔區放射治療將不可避免地會導致**卵巢功**

能衰竭。為了保留年輕患者 (小於 45 歲) 的內分泌功能，在進行骨盆腔放療前，應考慮進行腹腔鏡下的**卵巢異位術 (Ovarian Transposition)**，將卵巢移出預定的放射野外。

3.2 FIGO IA1-IB1 期疾病之治療[14]

- FIGO IA1 期的定義為微侵犯癌。其治療取決於三個核心要素：
  - 患者是否希望保留生育能力
  - 醫學上是否適合手術
  - 病理報告中是否存在 LVSI

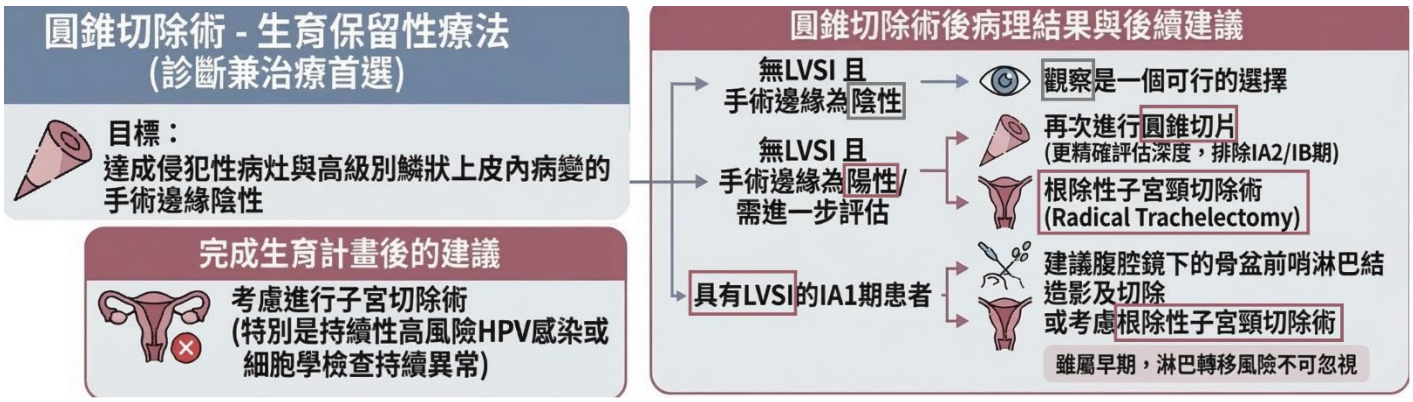
3.2.1 生育保留性療法之條件



適合生育保留性療法之**低風險早期子宮頸癌**，**須符合以下評估標準**：

- 無淋巴血管間隙侵犯 (LVSI) (首要條件)
- **組織型態**：鱗狀細胞癌 (任何分級) 或普通型腺癌 (限惡性度 1 或 2 級) (首要條件)
- 圓錐切除切緣呈陰性 (無癌症細胞殘留)
- **腫瘤浸潤深度**： ≤ 2 cm
- 子宮頸電圈切除術或圓錐切除術標本顯示浸潤深度 ≤ 10 mm
- **影像評估**：局部區域性疾病之影像檢查結果為陰性 (建議進行 MRI)

3.2.2 圓錐切除術-生育保留性療法



- **圓錐切除術**是希望保留生育能力的 IA1 期患者，診斷兼治療的首選。其目標在於達成侵

犯性病灶與高級別鱗狀上皮內病變的手術邊緣陰性。

圓錐切除術後病理結果與後續建議：

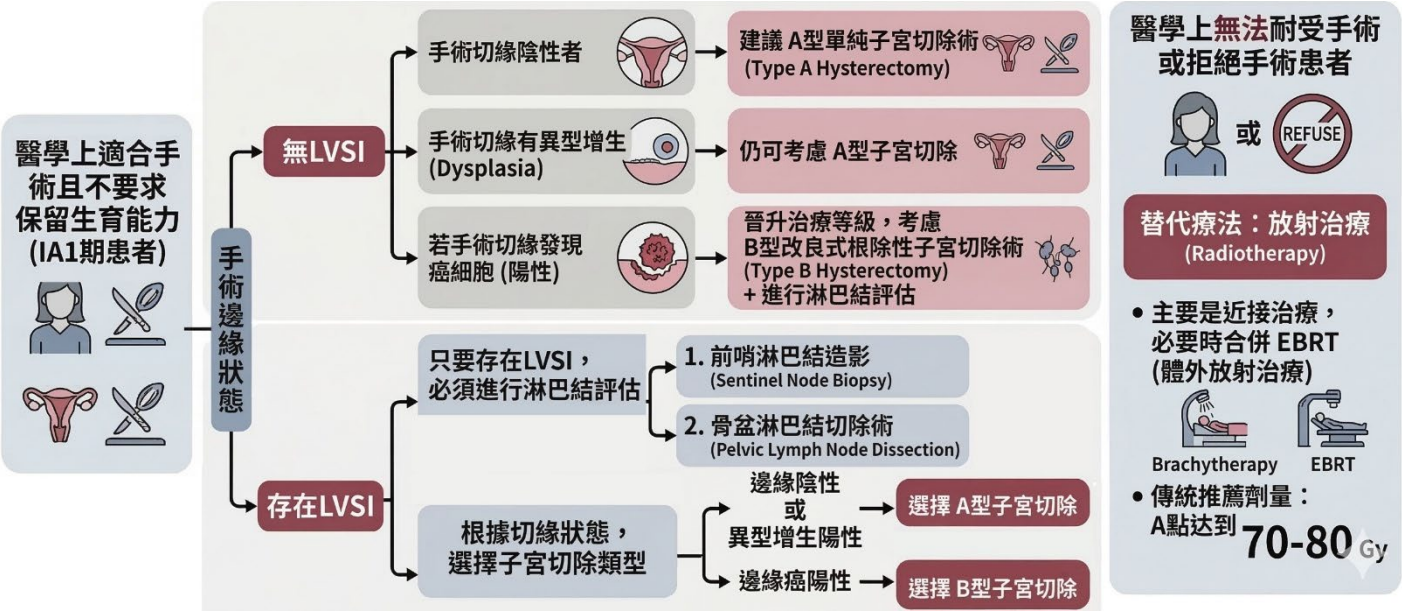
- **對於無 LVSI 且手術邊緣為陰性患者**：觀察是一個可行的選擇。
- **對於無 LVSI 且手術邊緣為陰性患者**：有兩種建議
  - **再次進行圓錐切片**，以更精確地評估侵犯深度，確保排除 IA2 或 IB 期疾病
  - 根除性子宮頸切除術 (Radical Trachelectomy)
- **對於具有 LVSI 的 IA1 期患者**：
  - 建議腹腔鏡下的骨盆前哨淋巴結造影及切除、或考慮根除性子宮頸切除術。
  - 雖然仍屬於早期，但其淋巴轉移風險已不容忽視。根據 SENTIX 試驗的最新發現，前哨淋巴結的超分期對於檢測低容量轉移至關重要。

完成生育計畫後的建議：

- **考慮進行子宮切除術**，特別是有持續性高風險 HPV 感染或細胞學檢查持續異常的患者。

3.2.3 非生育保留性療法

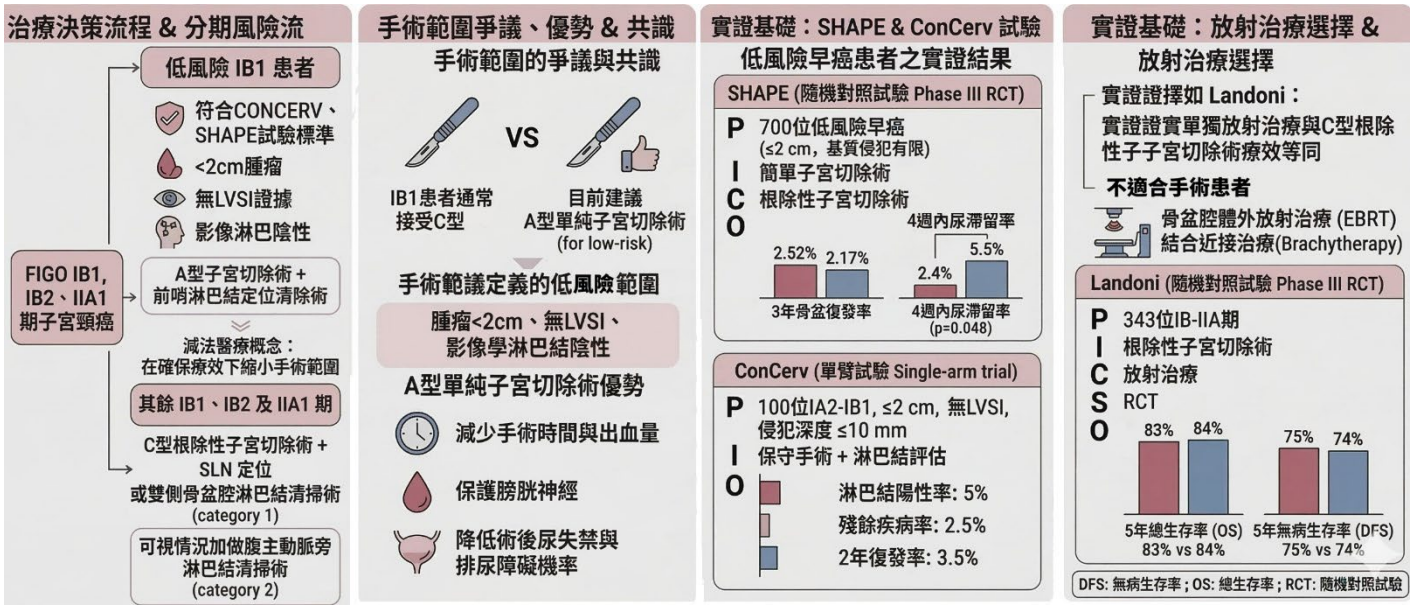
對於醫學上適合手術且**不要求保留生育能力**的 IA1 期患者，治療選擇取決於**手術邊緣狀態**。



- **無 LVSI**：
  - 手術切緣陰性者：建議 A 型單純子宮切除術 (Type A Hysterectomy)
  - 手術切緣有異型增生 (Dysplasia) ：仍可考慮 A 型子宮切除
  - 若手術切緣發現癌細胞 (陽性)：應晉升治療等級，考慮進行 B 型改良式根除性子宮切除術 (Type B Hysterectomy)，並進行淋巴結評估。
- **存在 LVSI**：

- 只要存在 LVSI，就必須進行前哨淋巴結造影或骨盆淋巴結切除術。
- **根據切緣狀態**，選擇 A 型子宮切除 (邊緣陰性或異型增生陽性) 或 B 型子宮切除 (邊緣癌陽性) 。
- **對於醫學上無法耐受手術或拒絕手術的患者**：放射治療 (主要是近接治療，必要時合併 EBRT) 是標準替代療法，其傳統推薦劑量在 A 點達到 70-80 Gy。

3.3 FIGO IB1、IB2 及 IIA1 期之治療



- **低風險 IB1 期**： 若無 LVSI 證據，且符合 CONCERV、或 SHAPE 等試驗的保守標準，建議行 A 型子宮切除術 + 前哨淋巴結定位清除術。
- **低風險早期癌患者之減法醫療**：即在確保療效的前提下，盡可能縮小手術範圍。
- **其餘 IB1、IB2 及 IIA1 期**： 建議 **C 型根除性子宮切除術 + SLN 定位**或雙側骨盆腔淋巴結清掃術 (category 1)，可視情況加做腹主動脈旁淋巴結清掃術（category 2）。

3.3.1 手術範圍的爭議與共識：SHAPE 與 ConCerv 試驗[24][25]

- IB1 期患者通常接受 C 型根除性子宮切除術，**但目前建議 A 型單純子宮切除術**。
- 實證研究結果：
  - **SHAPE 與 ConCerv 兩項重要試驗**定義了低風險的範圍：**腫瘤小於 2 公分、無 LVSI 證據、影像學檢查淋巴結陰性**。在此範圍內的患者 A 型子宮切除術 (配合同步的前哨淋巴結評估) 已成為首選療法。
- **A 型單純子宮切除術優勢**：減少手術時間與出血量，保護了膀胱神經，降低了術後尿失禁與排尿障礙的機率。

表 3.3 子宮切除術範圍相關試驗

試驗名稱	試驗/對照組	納入族群	關鍵結果
SHAPE, phase III RCT[24]	**簡單子宮切除術** vs. 根除性子宮切除術	700 位低風險早期子宮頸癌 (病灶 ≤ 2 cm 且基質侵犯有限)	**3 年骨盆復發率**: 2.52% vs 2.17% **4 週內尿滯留率**: 2.4% vs. 5.5%; (p=0.048)*
ConCerv, single-arm trial[25]	**保守手術 (圓錐切除或簡單子宮切除)** + 淋巴結評估	100 位 IA2-IB1 期, ≤2 cm, 無 LVSI, 侵犯深度 ≤10 mm	淋巴結陽性率僅 5% 殘餘疾病率 2.5% **2 年復發率**: 3.5%

3.3.2 放射治療選擇

- **實證結果**：一項義大利的 Landoni 試驗證實，**單獨放射治療與 C 型根除性子宮切除術的長期療效等同**。故對於不適合手術者，另一選擇是骨盆腔體外放射治療 (EBRT) 結合近接治療(Brachytherapy)。[27]

試驗名稱	試驗/對照組	納入族群	關鍵結果
Landoni, phase III RCT [27]	根除性子宮切除術 vs. 放射治療	343 位 IB-IIA 期子宮頸癌患者	5 年 OS: 83% vs. 84% 5 年 DFS: 75% vs. 74%

DFS: disease-free survival; OS: overall survival; RCT: randomized controlled trial.

3.4 FIGO IB3 至 IIA2 期治療

同步化放療 (Concurrent Chemoradiotherapy, CCRT) 長期以來為此類患者之標準首選治療。這類患者的腫瘤體積較大或已侵犯周邊組織，單靠手術難以達到完全切除，且術後合併放療的副作用極大。

- **首選療法**：根治性體外放射線治療 (EBRT) 配合同步含 cisplatin 化療及近接治療。
- **放射治療劑量**：傳統上 A 點 (Point A) 的總劑量為 75–80 Gy。

手術選項：

- **C 型廣泛性子宮切除術**：需合併 SLN 造影定位除或骨盆腔淋巴結清掃 (Category 2A)。

3.5 偶然發現之子宮頸癌 (Incidental Cervical Cancer) 的處理

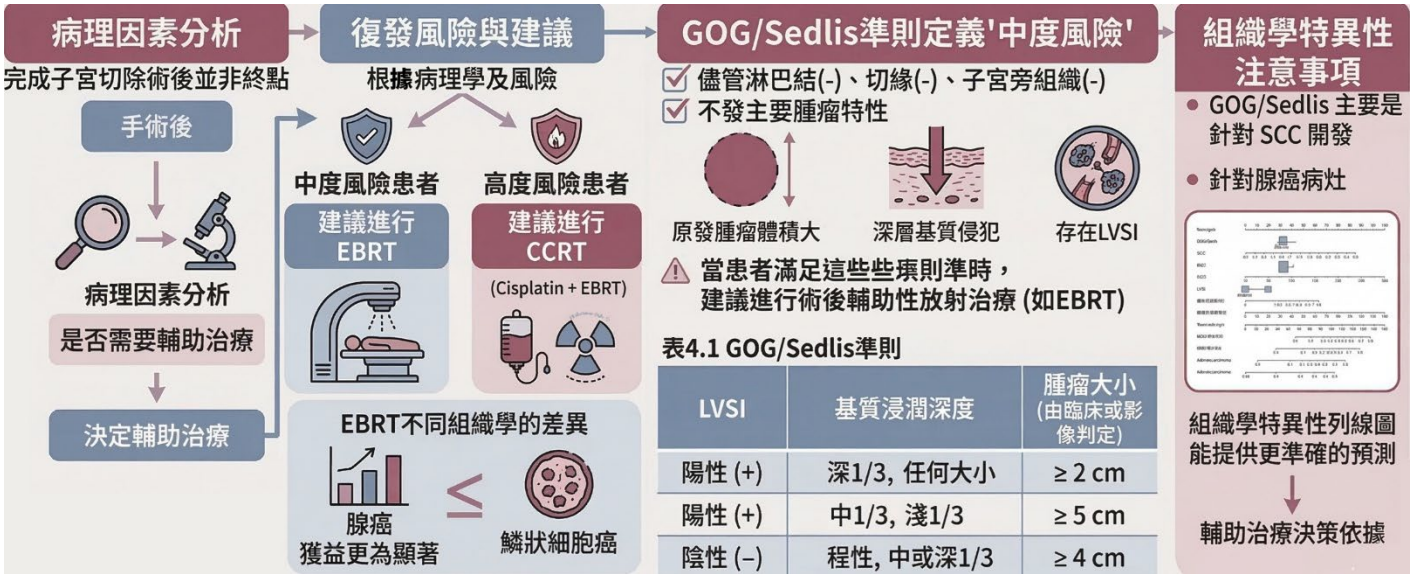
- **定義**：子宮頸侵襲癌有時是在，因良性疾病 (如子宮肌瘤) 進行**單純性子宮切除**後的病理報告中意外發現的。
- **目標**：釐清原發腫瘤的範圍、是否有 LVSI 以及切緣狀態。

偶然發現之子宮頸癌的分期處置如下：

- **低風險族群**：對於 IA1 期且無脈管侵犯的患者，單純監測通常足夠。
- **中高風險族群**：若病理顯示為 IA1 期伴隨脈管侵犯，或 IB1 期及以上，則需評估是否進行二次手術。首選療法通常是進行盆腔淋巴結清掃，以釐清分期。若影像學檢查顯示有殘餘腫瘤或淋巴結轉移，則必須啟動同步化放療。
- **邊緣陽性或大塊殘餘**：若子宮切緣呈陽性，或影像顯示有大塊殘餘腫瘤，同步化放療是標準建議。對於陰道邊緣陽性者，可能需追加個體化的陰道近接放射治療。

第四章、子宮頸癌之術後輔助療法與追蹤

4.1 病理結果判讀與臨床建議



- 完成子宮切除術後並非終點，**病理因素分析**是決定是否需要輔助治療的重要指標。
- 根據術後病理結果，能將復發風險分為：中度風險與高度風險。
  - **中度風險患者**：建議進行 EBRT
  - **高度風險患者**：建議進行 CCRT (Cisplatin + EBRT)

4.1.1 GOG/Sedlis 準則協助定義"中度風險"[28]

若其原發病灶具備某些不利特徵，儘管手術後淋巴結陰性、邊緣陰性且子宮旁組織陰性，**仍有相當高的復發機率**。Sedlis 準則能協助定義出這些**中度風險病人**。

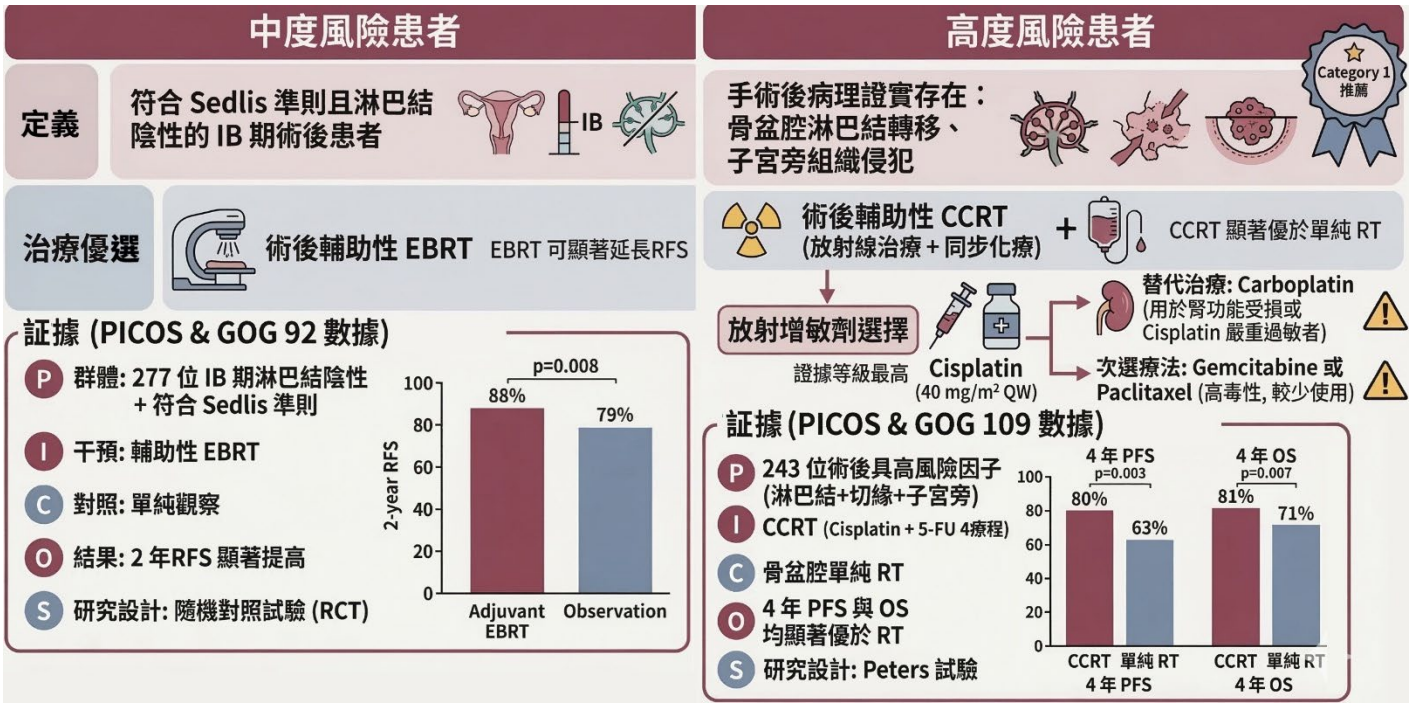
- **GOG/Sedlis 準則 (中度風險)**：**原發腫瘤體積大**、**深層基質侵犯**以及**存在 LVSI**。當患者具備上述條件時，建議進行術後輔助性放射治療 (如 EBRT)。
- **EBRT 在不同組織學的差異**：腺癌患者從輔助放療中的獲益比鱗狀細胞癌更為顯著。

表 4.1 GOG/Sedlis 準則[28]

LVSI	基質浸潤深度	腫瘤大小 (由臨床或影像判定)
陽性 (+)	深 1/3	任何大小
陽性 (+)	中 1/3	≥ 2 cm
陽性 (+)	淺 1/3	≥ 5 cm
陰性 (-)	中或深 1/3	≥ 4 cm
GOG/Sedlis 準則主要是針對鱗狀細胞癌 (SCC) 所開發。針對腺癌病灶的組織學特異性		

列線圖能**提供更準確的預測，並作為輔助治療決策依據**。

4.1.2 中度風險患者之治療首選：術後輔助性 EBRT



- **實證結果：GOG 92 隨機分派試驗**納入 IB 期術後淋巴結陰性但具備符合 Sedlis Criteria 患者，結果顯示術後輔助性 EBRT，相較於單純觀察，能顯著延長兩年 RFS。[29]
- 術後中度風險患者建議：輔助性放射治療。

4.2 高度風險患者：術後輔助性 CCRT

4.2.1 術後高度風險之標準輔助性療法：CCRT

- **高度風險的定義**：手術後病理證實存在**骨盆腔淋巴結轉移、子宮旁組織侵犯或手術邊緣陽性**。對於這類患者，CCRT 是 Category 1 的最高等級推薦。[14]
- **CCRT 的實證：GOG 109 試驗**納入符合上述高風險條件之患者，並隨機分配到接受 CCRT 或是單純 RT。結果顯示 **CCRT 組 PFS 與 OS 都顯著優於單純 RT 組別**。[30]

4.2.2 放射增敏劑的選擇與應用

- **Cisplatin (40 mg/m² QW)** 為證據等級最高的放射增敏劑 (Category 2B)。
- **對於腎功能受損或對 Cisplatin 有嚴重過敏反應的患者**：**Carboplatin** 是公認的替代療法 。其他如 Gemcitabine 或 Paclitaxel 雖有部分研究支持，但在常規應用中因毒性較高而多列為次選。

表 4.2 術後輔助療法關鍵試驗

試驗名稱	試驗/對照組	納入族群	關鍵結果
GOG 92 RCT [29]	**輔助 EBRT** vs. 觀察	277 位 IB 期術後淋巴結陰性但具備符合 Sedlis Criteria 患者	**2 年 RFS: 88% vs 79% (RR: 0.53, p=0.008)***
GOG 109 (Peters Trial) [30]	**CCRT (Cisplatin + 5-FU 4 療程)** vs. 骨盆腔 RT	243 位術後具高風險因子 (骨盆腔淋巴結或切緣陽性、或子宮旁侵犯)之子宮頸癌患者	**4 年 OS: 81% vs. 71% (HR: 0.51; p=0.007)*** 4 年 PFS: 80% vs. 63% (HR: 0.50; p=0.003)*

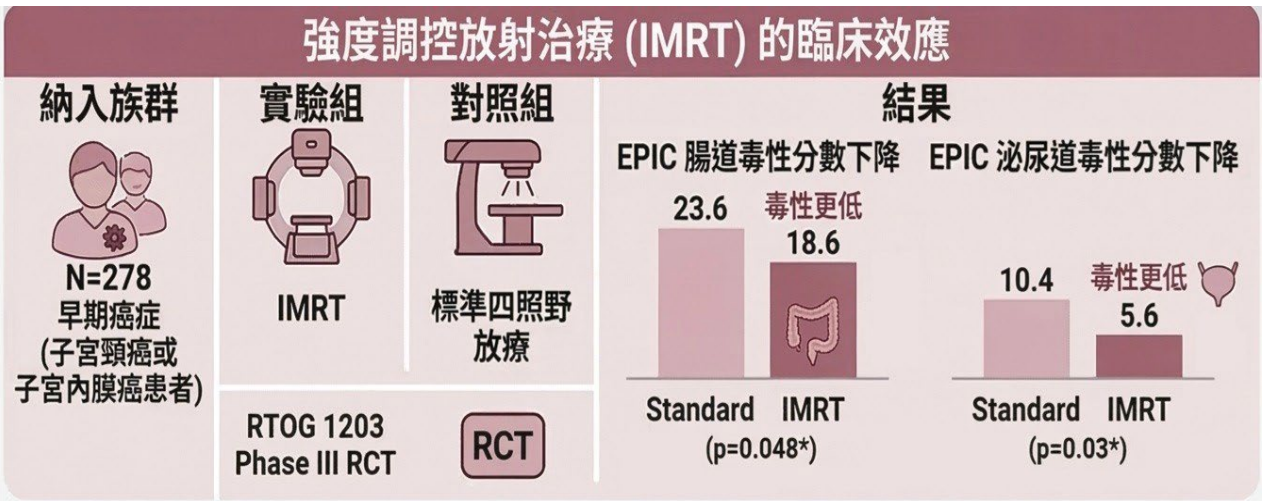
CCRT: concurrent chemoradiotherapy; EBRT: External beam radiation therapy; HR: hazard ratio; OS: overall survival; PFS: progression-free survival; RCT: randomized controlled trial.

4.3 放射治療之原則

放射治療在子宮頸癌中具有治癒性的核心地位。對於局部晚期患者，高品質的放射治療 (EBRT + VBT) 其效果等同甚至優於手術。[14]

4.3.1 體外放射治療 (EBRT) 的技術要領

現代放射治療之規劃，不再依賴傳統的二維骨骼標誌，而是轉向三維影像引導。



- **強度調控放射治療 (IMRT)**：相較於傳統的四方照野放療 (從前後左右)，IMRT 能在腫瘤區域達到高劑量，同時大幅降低周邊器官 (如小腸、直腸、膀胱) 的照射劑量。這在合併每週化療時尤為重要，因為它能減少骨髓抑制與腸胃道毒性。
- **IMRT 實證**：RTOG 1203 試驗證實，IMRT 相較於傳統四方照野放療，能顯著降低腸胃道與泌尿道症狀嚴重度。[31]
- **影像引導 (IGRT)**：利用 Cone Beam CT 進行每日位置校正。由於膀胱充盈程度與腸道充氣不同將導致子宮頸腫瘤位置發生公分級位移，IGRT 是確保精確打擊目標的關鍵。
- **劑量分割**：骨盆腔放療標準劑量通常為 45-50.4 Gy。對於影像上可見的腫瘤淋巴結，可透過 SIB (同步整合加量) 技術將局部劑量提升至 60 Gy 以上。

4.3.2 近接放射治療 (Brachytherapy)

- **陰道近接放射治療 (VBT, vaginal brachytherapy)** 是子宮頸癌放療重要的一環。
- **過程**：將放射源直接置入宮頸與陰道中，因劑量遵循平方反比定律，能提供極高的中心劑量，同時使周邊正常組織暴露量迅速下降。
- **MRI 引導的影像輔助型近接放療 (IGABT, image-guided adaptive brachytherapy)**：傳統的近接放療劑量是計算在 Point A (子宮頸管上方 2 公分、側向 2 公分處) ，但這無法反應腫瘤的三維形狀。
- **IGABT 實證**：**EMBRACE-I cohort study** 證實了 MRI 引導的 IGABT 是目前局部晚期子宮頸癌的黃金標準，能顯著提升局部控制並降低晚期併發症。[32]

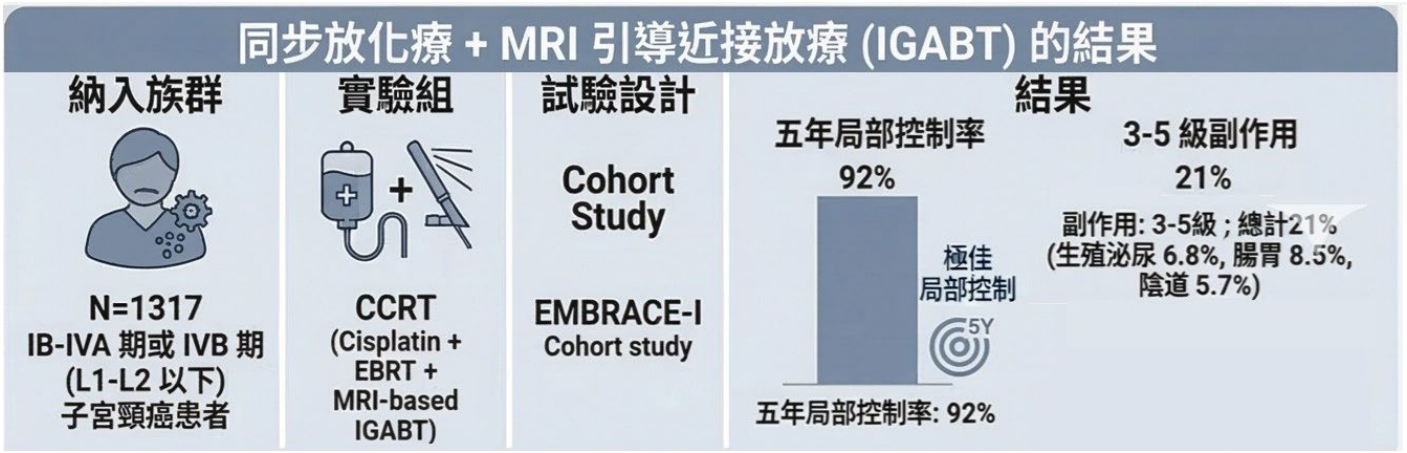


表 4.3 放射治療方式的關鍵試驗

實驗/對照組	試驗設計	納入族群	關鍵結果
IMRT vs. 標準四方照野放療	RTOG 1203, phase III RCT [31]	278 位早期子宮頸癌或子宮內膜癌患者	EPIC bowel score decline: 18.6 vs. 23.6 (p=0.048)* EPIC urinary score decline: 5.6 vs. 10.4 (p=0.03)*
CCRT (Cisplatin + EBRT + MRI-based IGABT)	EMBRACE-I, Cohort study [32]	1317 位 IB-IVA 期或 IVB 期疾病但轉移灶侷限於 L1-L2 椎間隙以下的腹主動脈旁淋巴結	**五年局部控制率:92%** 3-5 級副作用: 6.8% (生殖泌尿), 8.5% (腸胃), 5.7% (陰道)

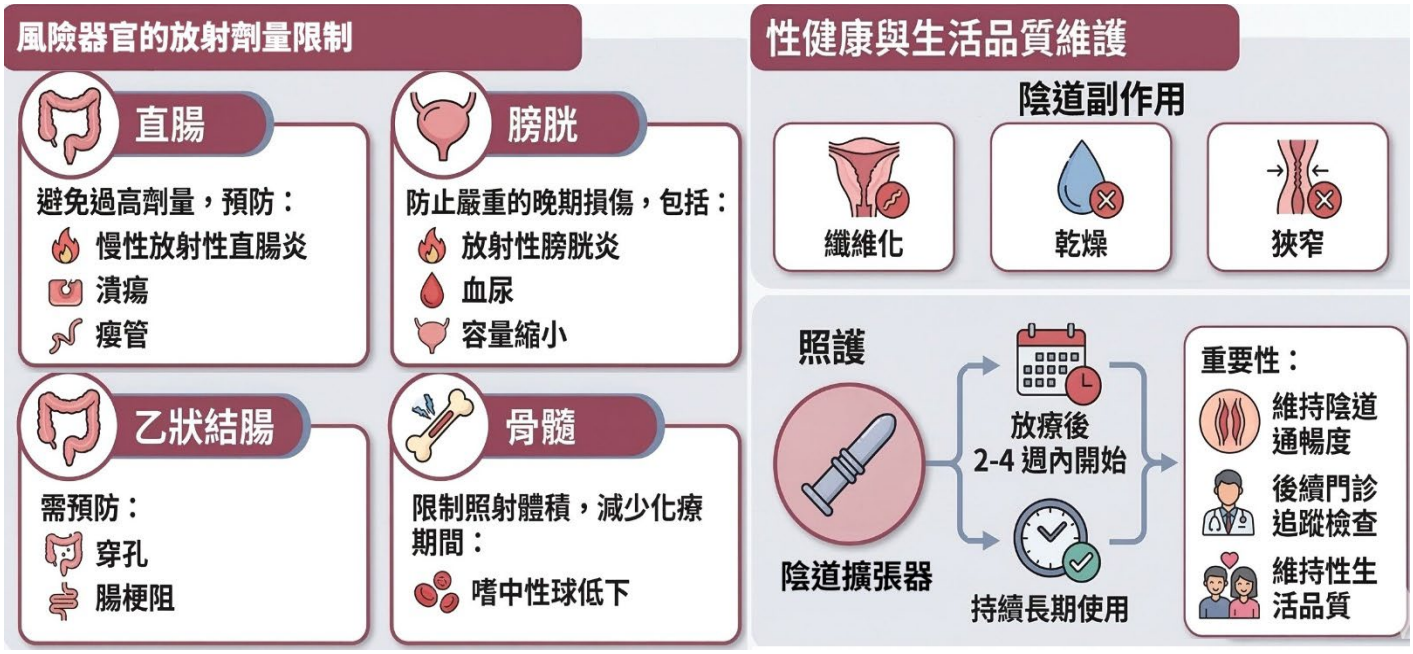
CCRT: concurrent chemoradiotherapy; IGABT: image-guided adaptive brachytherapy; IMRT: intensity modulated radiation therapy; RCT; randomized controlled trial.

4.3.3 治療總時間的掌控

- **放射治療總時間對生物學效應影響極大**。研究顯示，從體外放療開始到近接放療結束，**總時間應控制在 8 週 (56 天) 以內**。每多延遲一天，局部控制率就會下降約 0.5%至 1%。因此，除非發生威脅生命的併發症，否則不應隨意中斷放療計畫。

4.4 放射治療副作用管理

放射治療的臨床決策須**考量降低復發可能，亦需權衡正常組織的耐受度**。



4.4.1 風險器官 (Organs at Risk) 的劑量限制

醫學物理師與放射腫瘤醫師在設計計畫時，必須遵循特定的劑量約束建議，以防止嚴重的晚期損傷：

- **直腸**：過高劑量會導致慢性放射性直腸炎、潰瘍或瘻管。
- **膀胱**：可能引發放射性膀胱炎、血尿或容量縮小。
- **乙狀結腸**：需預防穿孔與腸梗阻。
- **骨髓**：限制骨髓照射體積能減少化療期間的嗜中性球低下。

4.4.2 性健康與生活品質維護

- **陰道副作用**：放療常導致陰道纖維化、乾燥與狹窄。
- **照護**：建議患者在放療後 2 至 4 週內開始使用陰道擴張器 (Vaginal Dilator) ，並持續長期使用，以維持陰道通暢度，這對於後續的門診追蹤檢查與維持性生活品質至關重要。

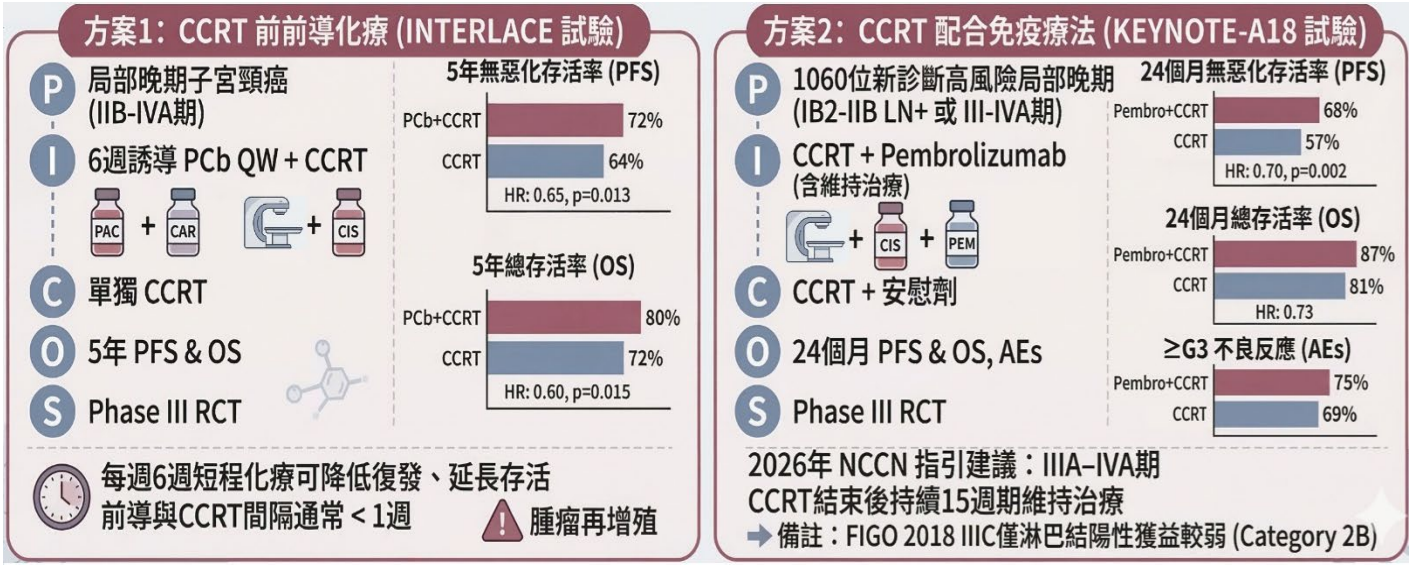
第五章、晚期與復發性疾病的全身性療法

5.1 局部晚期子宮頸癌治療

- 局部晚期 (advanced stage) 定義：包括第 IIB-IVA 期。
- **局部晚期首選療法：**CCRT (EBRT + VBT + cisplatin)
- **這類患者 RT 的照射範圍至關重要**，且必須根據對骨盆腔與腹主動脈旁淋巴結之侵犯程度的評估來決定。

5.1.1 CCRT 前的前導化療

- **前導化療之實證**：**INTERLACE 試驗**納入 IIB-IVA 期子宮頸癌患者，並隨機分派至先前導化療 PCb QW*6 週再執行 CCRT，或是只進行 CCRT。**結果顯示加入前導化療顯著延長 5 年 OS 與 PFS**，是相當有效之策略。[33]
- **前導化療與 CCRT 間隔**：**不應超過一週**，以避免腫瘤細胞在放療開始前發生再增殖。



5.1.2 CCRT 配合免疫療法

- **免疫療法於局部晚期患者之實證**：KEYNOTE-A18 試驗證實，在局部晚期子宮頸癌患者中，加入 pembrolizumab 於 CCRT 治療中能顯著延長 PFS。[34]
- **免疫療法之建議：**根據以上試驗結果，2026 年 NCCN 指引建議，針對第 IIIA–IVA 期局

部晚期子宮頸癌患者，加入 pembrolizumab 於 CCRT 治療中。CCRT 結束後並持續 15 個週期的維持治療。

表 5.1 局部晚期之全身性療法

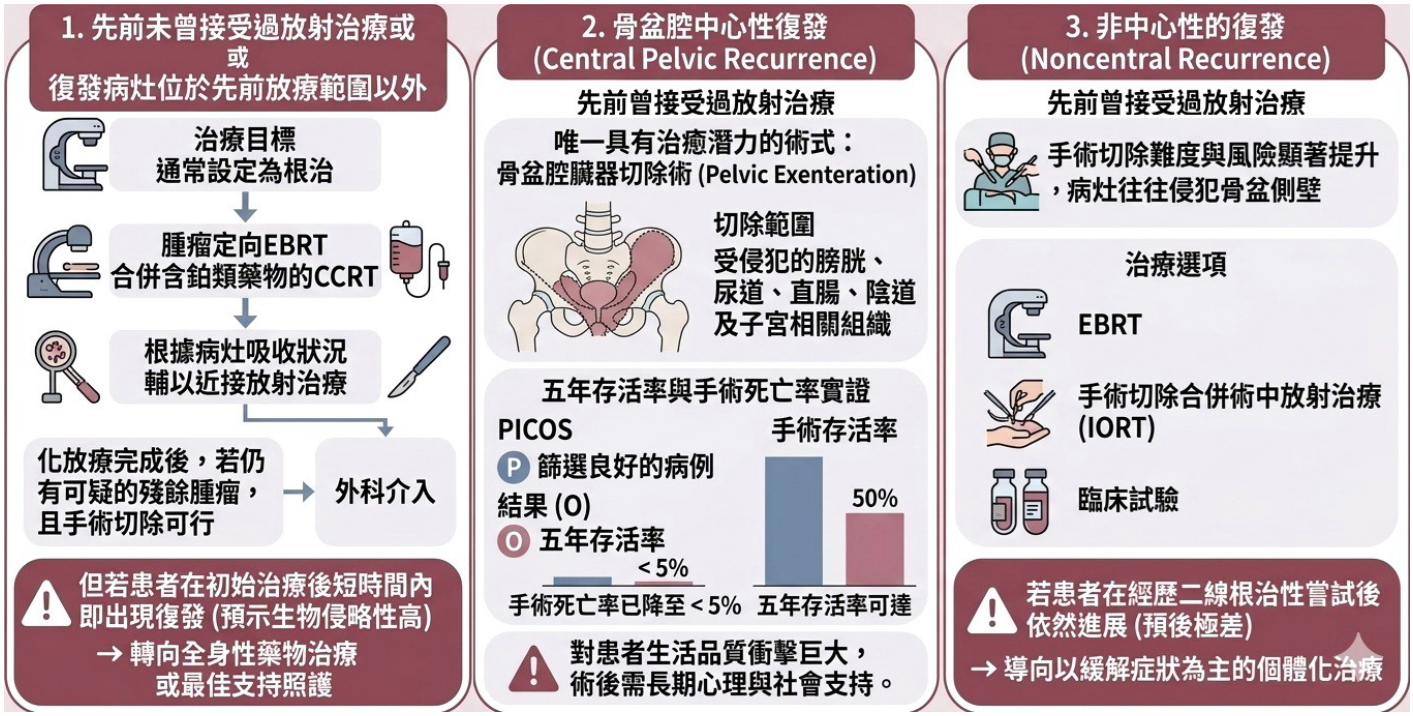
試驗/對照組	試驗名稱	納入族群	關鍵結果
6 週誘導 PCb QW + CCRT vs. 單獨 CCRT	INTERLACE, phase III RCT [33]	局部晚期子宮頸癌 (IIB-IVA 期)	**5 年 PFS: 72% vs. 64% (HR: 0.65; p=0.013)*** 5 年 OS: 80% vs. 72% (HR: 0.60; p=0.015)*
CCRT + Pembrolizumab (含維持治療) vs. CCRT + 安慰劑	KEYNOTE-A18 (ENGOT-cx11), phase III RCT [34]	1060 位新診斷高風險局部晚期子宮頸癌 (第 IB2-IIB 淋巴結陽性或第 III-IVA 期)	**24 個月 PFS: 68% vs. 57% (HR: 0.70; p=0.002) [a]*** 24 個月 OS: 87% vs. 81% (HR: 0.73 (0.49-1.07) ≥G3 AEs: 75% vs. 69%

AEs: adverse events; RCT: randomized controlled trial; RFS: relapse-free survival.

[a] FIGO 2018 分期中僅因淋巴結陽性而列為 IIIC 的患者，其獲益證據相對較弱，目前列為 Category 2B.

5.1.3 局部區域復發的根治性治療

臨床決策-先區分先前是否接受過放射治療。



- 對於先前未曾接受過放射治療，或復發病灶位於先前放療範圍以外的患者：**治療目標通**

常設定為根治。此類患者應接受**腫瘤定向的 EBRT 合併含鉑類藥物的 CCRT，並根據病灶吸收狀況輔以近接放射治療**。在化放療完成後，若仍有可疑的殘餘腫瘤，且手術切除可行，則可考慮進行外科介入。

- **但若患者在初始治療後短時間內即出現復發**，這往往預示著腫瘤具有較高的生物學侵略性，此時醫療團隊需審慎評估是否應**轉向全身性藥物治療**或提供最佳支持照護。

骨盆腔中心性復發 (Central Pelvic Recurrence)

- **骨盆腔臟器切除術 (Pelvic Exenteration)** 是對於且先前曾接受過放射治療的患者，唯一具有治癒潛力的術式。**這項手術在婦科腫瘤界屬於極大手術**，其切除範圍涵蓋受侵犯的膀胱、尿道、直腸、陰道及子宮相關組織。
- **近年手術死亡率已降至 5%以下**，且五年存活率在篩選良好的病例中可達 50%，但其對患者生活品質的衝擊巨大，術後往往需要長期的心理與社會支持。

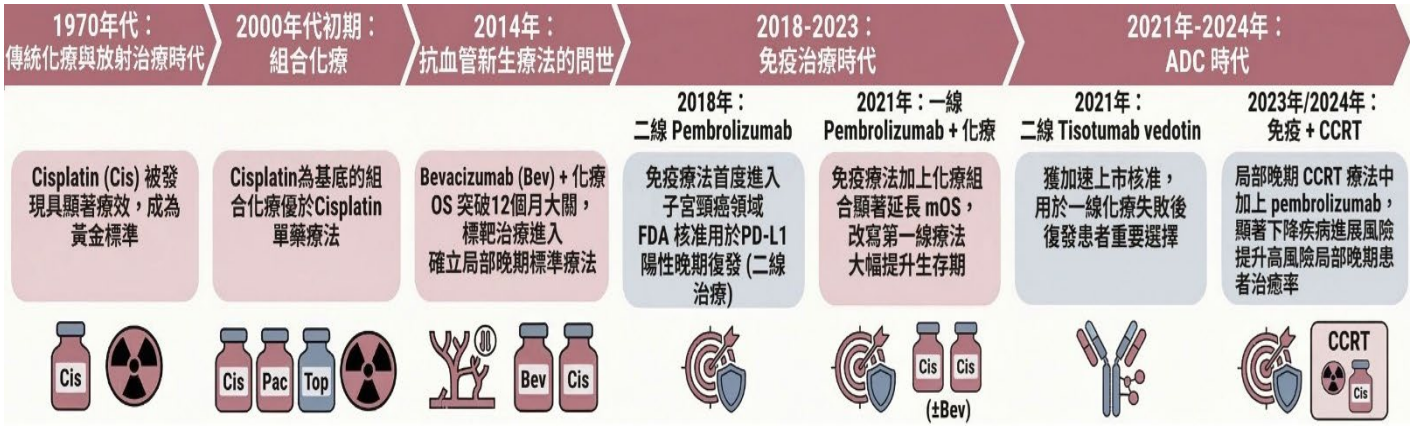
對於非中心性的復發 (Noncentral Recurrence)：

- 此類患者手術切除的難度與風險顯著提升，由於病灶往往侵犯骨盆側壁或其他關鍵結構。治療選項通常包括 **EBRT、手術切除合併術中放射治療 (IORT)，或是參與臨床試驗**。若患者在經歷二線根治性嘗試後依然進展，則預後極差，應導向以緩解症狀為主的個體化治療。

5.2 轉移性疾病之治療

- 對於無法進行局部根治性治療的復發或轉移性子宮頸癌患者，**全身性藥物治療是主要的介入方式**。指引將治療區分為一線治療與二線及後續治療。

5.2.1 轉移性子宮頸癌治療的歷史進展[35][36]



- **傳統化療與放射治療 (1970-2000)**。晚期子宮頸癌的治療從 1970 年代的 Cisplatin，到 2000 年代初期的組合療法。[37][38]
- **抗血管新生療法的問世 (2014)**。Bevacizumab 加上化療組合療法，可將晚期子宮頸癌

的 OS 首次突破 12 個月的大關。這標誌著標靶治療正式進入子宮頸癌領域。[39]

- **免疫治療時代 (2018-2023)**：免疫檢查點抑制劑的出現，徹底改變了晚期患者的預後。2018 年 Pembrolizumab 先取得 FDA 核准於治療 PD-L1 陽性的晚期復發子宮頸癌 (二線治療)；並於 2021 年證實免疫療法加上化療組合，能顯著延長 mOS，改寫第一線療法。2023 更是證實於局部晚期患者的 CCRT 療法中加上 pembrolizumab，能顯著下降疾病進展風險。[40][42]
- **ADC 時代 (2021 年)**：Tisotumab vedotin 獲 FDA 核准，用於一線化療失敗後的治療。2024 年根據 innovaTV 301 試驗結果獲得全面核准，成為復發性子宮頸癌的重要二線選擇。[41]

表 5.2.1 子宮頸癌藥物里程碑簡表[35][36]

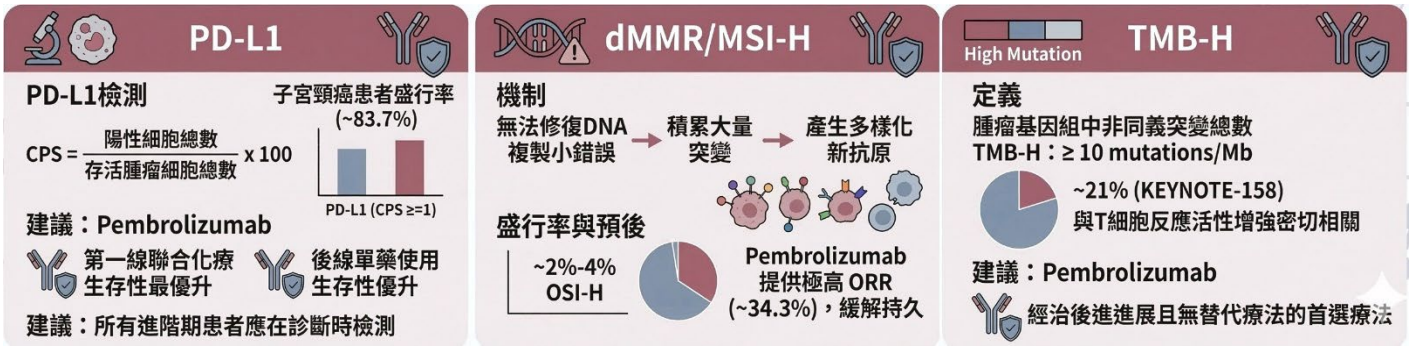
年份	療法	關鍵意義
1970	Cisplatin	被發現對子宮頸癌具有顯著療效，成為後續幾十年治療的黃金標準
2000	Cisplatin 為基底的組合化療	多項研究 (如 GOG 169, GOG 179) 證實，組合化療 (如 Cisplatin + Paclitaxel 或 Cisplatin + Topotecan) 在晚期/復發患者中優於 cisplatin 單藥療法[37][38]
2014	Bevacizumab + 化療	**GOG-240 試驗**證實化療聯合 Bevacizumab，可將晚期子宮頸癌患者之 mOS 突破 17 個月，確立局部晚期標準療法 [39]
2018	二線 Pembrolizumab	PD-L1 陽性的晚期復發子宮頸癌免疫療法首度進入子宮頸癌領域 [40]
2021	二線 Tisotumab vedotin	2021 年加速上市，2024 年 FDA 根據 innovaTV 301 試驗結果正式核准，成為復發患者首選 [41]
	一線 Pembrolizumab + 化療	晚期患者的生存期獲得大幅提升 [42]
2024	免疫 + CCRT	提升高風險局部晚期患者的治癒率 [34]

CCRT: concurrent chemoradiotherapy;

5.2.2 遠端轉移疾病的臨床決策分析 [14]

- **治療目標**：初次診斷即為遠端轉移 (FIGO IVB 期) 或復發後出現遠端轉移的患者，治療的核心目標為**緩和醫療與延長生存期**。
- **強烈建議進行全面的分子譜分析，檢測如 PD-L1、MSI/dMMR、TMB、HER2、NTRK 或 RET 等生物標記**，以提供精準的生物靶向或免疫治療。
- **寡轉移 (Oligometastatic Disease)**：即遠端轉移病灶數量極少且位置局限 (如單一淋巴結、肺部、肝臟或骨骼轉移) 的特定患者，積極的局部介入 (如手術切除或立體定位放射治療 SBRT) 配合全身性化療，有時能帶來意外的長期生存收益。
- 然而對於大多數遠端轉移患者，全身性藥物治療仍是基石。**若患者先前曾使用過 cisplatin 作為放射增敏劑**，在轉移階段的化療依然偏好使用含鉑類療法，因為單藥治療的緩解時間往往過於短暫。

5.2.3 免疫治療的指標



PD-L1

- **PD-L1 檢測**：通常使用**綜合陽性分數 (CPS)** 來評分。CPS 是指陽性細胞 (包括腫瘤細胞、淋巴細胞及巨噬細胞) 總數除以存活腫瘤細胞總數，再乘以 100。
- **PD-L1 比率：**約 83.7%的子宮頸癌患者為 PD-L1 陽性 (CPS ≥ 1)。Pembrolizumab 對於這類患者，無論是在第一線與化療聯合使用，或後線單藥使用，均展現了優異的生存獲益。
- 建議所有進階期患者應在診斷時即進行 PD-L1 檢測。

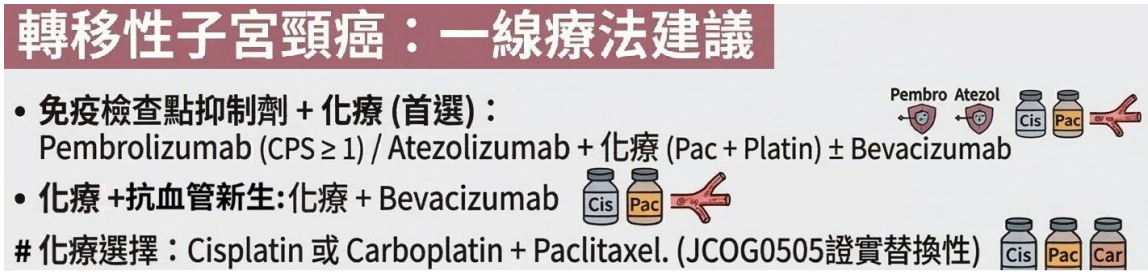
dMMR/MSI-H

- **dMMR 陽性腫瘤**因無法修復 DNA 複製過程中的小錯誤，會積累大量的突變，進而產生多樣化的**新抗原 (Neoantigens)**。這些新抗原能有效地被免疫系統識別，使腫瘤對免疫檢查點抑制劑高度敏感。
- **dMMR 陽性之比率與預後**：雖然在子宮頸癌中 MSI-H 的發生率僅約 2%-4%，但對於這類患者，Pembrolizumab 提供了極高的 ORR (約 34.3%)，且緩解時間非常持久。

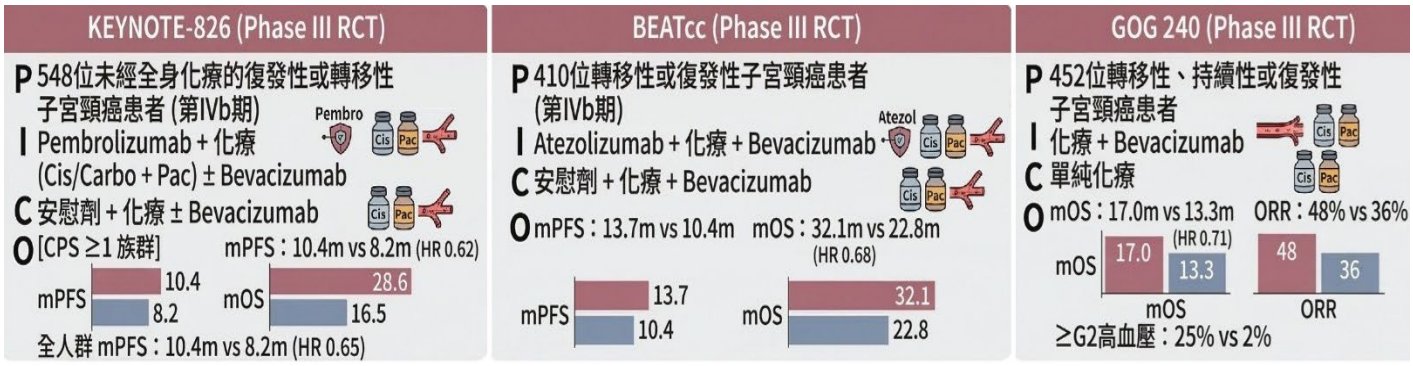
TMB-H

- **腫瘤突變負荷 (TMB) 定義**：指腫瘤基因組中非同義突變的總數。高突變負荷 (TMB-H，通常定義為 ≥ 10 mutations/Mb) 與 T 細胞的反應活性增強密切相關。
- **TMB-H 比率**：在 KEYNOTE-158 研究的子宮頸癌亞群中，TMB-H 患者比例約為 21%，是所有受測實體瘤中最高的。對於經治後進展且無替代療法的 TMB-H 患者，Pembrolizumab 是目前的首選療法。

5.2.4 轉移性子宮頸癌：一線療法建議



- **Bevacizumab**：GOG 240 試驗確立了 Bevacizumab 在轉移性子宮頸癌的地位。
- **免疫療法之整合**：近年來的 KEYNOTE-826 與 BEATcc 試驗進一步將免疫檢查點抑制劑與化療之合併藥療法推向了一線首選 (可合併/不合併 bevacizumab)。
  - 目前 FDA 核可 Pembrolizumab 合併化療± Bevacizumab，使用於 **CPS ≥ 1 之轉移性子宮頸癌患者**。
  - **Atezolizumab + Bevacizumab + 化療**。2024 年 **BEATcc 試驗**證實此四藥合併療法於第一線轉移性使用，能顯著延長 PFS 與 OS 中位數。



- **化療組合之選擇**：可選用 Paclitaxel + Cisplatin/Carboplatin 組合療法。
  - 2000 年代初期，GOG 169 試驗已奠定了 **Cisplatin 與 Paclitaxel** 合併療法之標準。[38]
  - **Cisplatin/Carboplatin 可替換性**：2015 年發表的 JCOG0505 試驗證實，Paclitaxel 與兩種鉑類化療 Cisplatin/Carboplatin 之合併療法，其效果相當。[44]

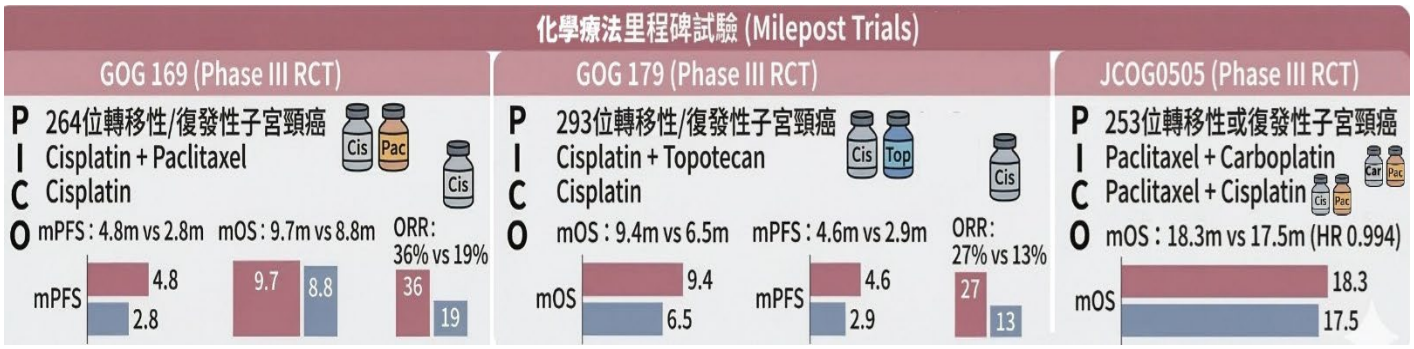


表 5.2 轉移性子宮頸癌一線療法相關試驗

試驗/對照組	試驗名稱	納入族群	關鍵結果
Pembrolizumab + 化療 (Cis/Carbo + Pac) ± Bevacizumab vs. 安慰劑 + 化療 ± Bevacizumab	KEYNOTE-826, phase III RCT [42]	548 位未經全身化療的復發性或轉移性子宮頸癌患者 (第 IVb 期)	**mPFS: 10.4 vs. 8.2 個月 (HR: 0.65; p<0.001)*** [PD-L1 CPS ≥1 次族群] **mPFS: 10.4 vs. 8.2 個月 (HR: 0.62; p<0.001)*** mOS: 28.6 vs. 16.5 個月 (HR: 0.60)*
Atezolizumab + 化療 + Bevacizumab vs. 安慰劑 + 化療 + Bevacizumab	BEATcc, phase III RCT [43]	410 位轉移性或復發性子宮頸癌患者 (第 IVb 期)	**mPFS: 13.7 vs. 10.4 個月 (HR: 0.62, p<0.0001)*** mOS: 32.1 vs. 22.8 個月 (HR: 0.68; p=0.0046)*
化療 + Bevacizumab vs. 單純化療	GOG 240, phase III RCT [39]	452 位轉移性、持續性或復發性子宮頸癌患者	**mOS: 17.0 vs. 13.3 個月 (HR: 0.71; p=0.004)*** ORR: 48% vs. 36% (p=0.008)* ≥G2 高血壓: 25% vs 2%
以往一線療法之里程碑式試驗			

Cisplatin + Paclitaxel vs. cisplatin	GOG 169, phase III RCT [38]	264 位轉移性/復發性子宮頸癌患者	**mPFS: 4.8 vs. 2.8 個月 (p < 0.001)*** mOS: 9.7 vs. 8.8 個月 ORR: 36% vs. 19% (p=0.002)*
Cisplatin + Topotecan vs. Cisplatin	GOG 179, phase III RCT [39]	293 位轉移性/復發性子宮頸癌患者	**mOS: 9.4 vs. 6.5 個月 (p=0.017)*** mPFS: 4.6 vs. 2.9 個月 (p=0.014)* ORR: 27% vs. 13%
PCb vs. PC	JCOG0505, phase III RCT [44]	253 位轉移性或復發性子宮頸癌患者	**mOS: 18.3 vs. 17.5 個月 (HR: 0.994; p=0.032)***

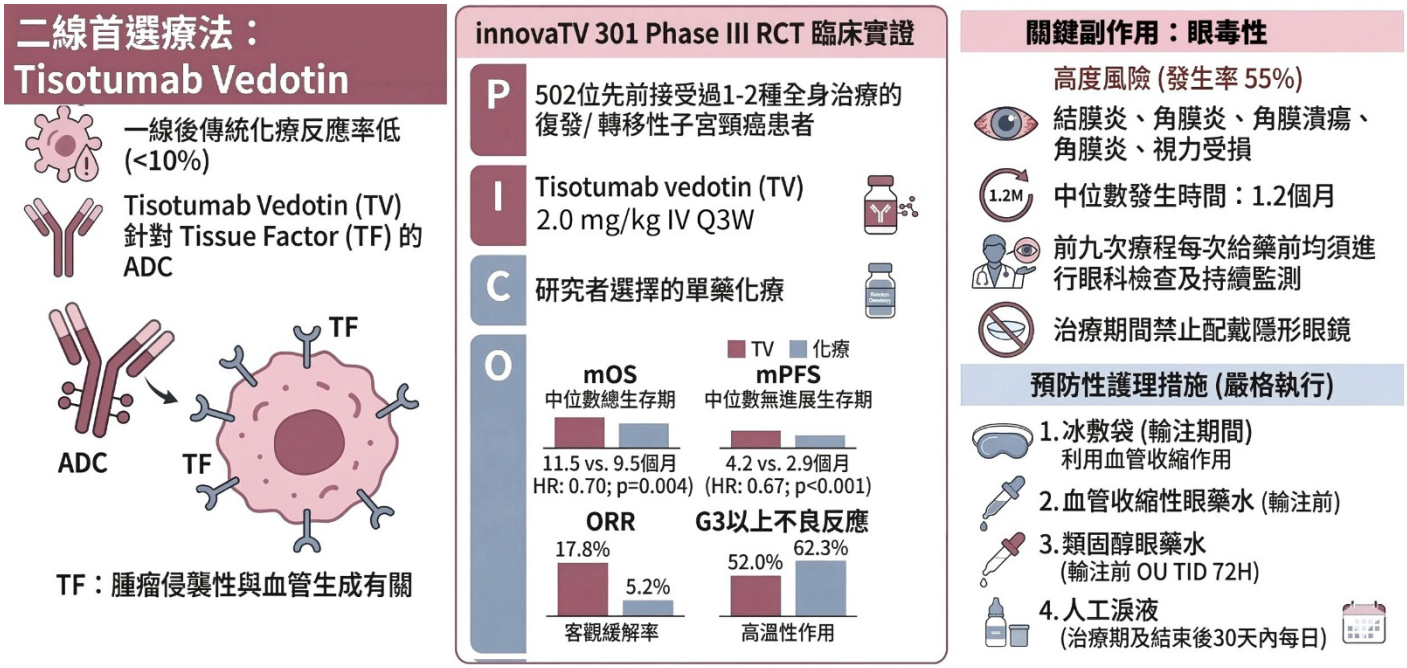
mPFS: median progression free survival; mOS: median overall survival; ORR: objective response rate; RCT: randomized controlled trial.

5.3 二線及後續治療：抗體藥物複合體 (ADC) 與生物標記定向治療

- **二線藥物發展**：當一線治療進展後，傳統化療的反應率極低 (通常低於 10%) ，因此**新興的 ADC 藥物**與**基於基因檢測的精準醫療**成為了二線治療的重心。

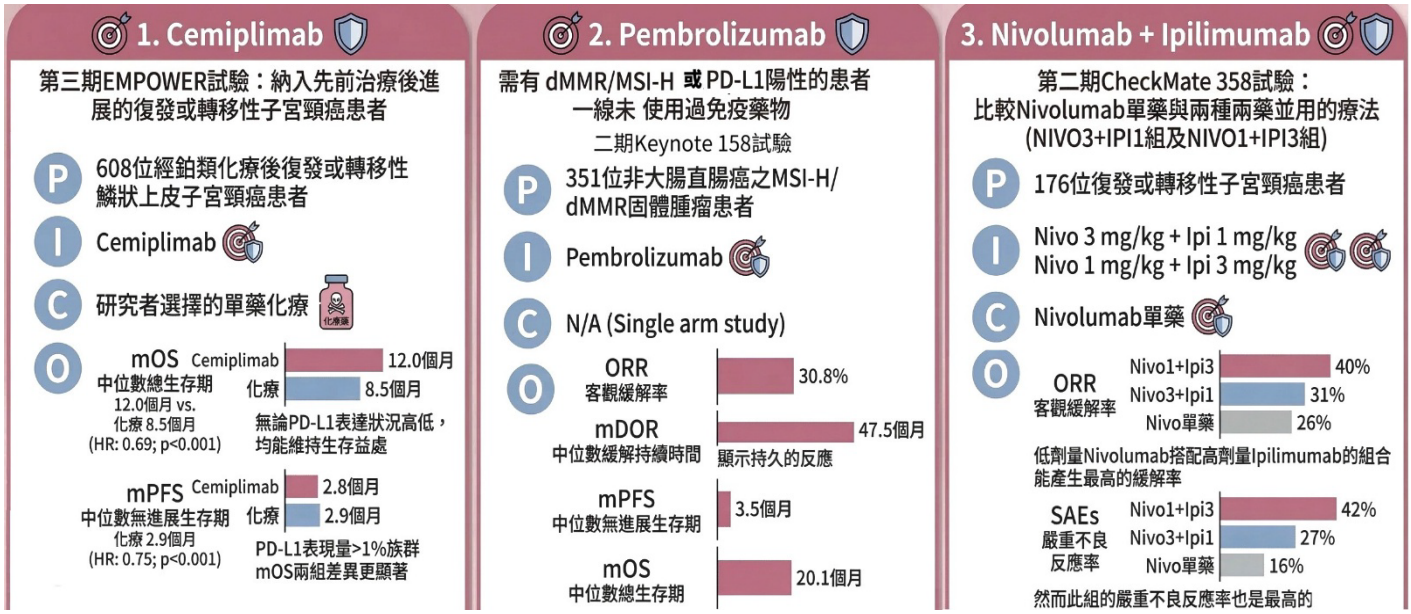
5.3.1 二線首選療法：Tisotumab Vedotin (Tivdak)

- **Tisotumab vedotin (TV)**：為針對 Tissue Factor (TF) 的 ADC。TF 在子宮頸癌細胞表面高度表達，與腫瘤的侵襲性與血管生成有關。[45]



- **二線臨床實證：innovaTV 301 試驗**證實，TV 於第二線使用，相較於傳統單藥化療能顯著延長 OS 與 PFS 中位數。[41]
  - TV 劑量： 2.0 mg/kg IV Q3W。
- **眼毒性**：TV 具有**高度的眼毒性風險 (發生率達 55%)，可能導致結膜炎、角膜炎甚至嚴重的角膜潰瘍與視力受損**。前九次療程的每次給藥前均須進行眼科檢查，且患者必須嚴格執行預防性護理措施 (如：縮瞳劑、冷敷、人工淚液)，並持續監測眼毒性。
  - **中位數發生時間**：1.2 個月
  - **預防措施 1：冰敷袋** (利用血管收縮的作用) 建議於輸注期間持續戴在眼睛上。
  - **預防措施 2：血管收縮性眼藥水**，建議於輸注前滴注雙眼。
  - **預防措施 3：類固醇眼藥水**，建議輸注前滴注 OU TID，並持續 72 小時。
  - **預防措施 4：人工淚液**，建議治療期間與治療結束後 30 天內，均需每日滴注。
  - **注意事項**：治療期間禁止配戴隱形眼鏡。

5.3.2 二線免疫治療選項



- **Cemiplimab**。
  - **第三期 EMPOWER 試驗**，納入在先前治療後進展的復發或轉移性子宮頸癌患者，並比較 Cemiplimab 與後線化療之療效。[46]
  - 結果顯示，Cemiplimab 組之 mOS, mPFS 顯著優於後線化療組。且無論 PD-L1 表達狀況高低，對於第一線含鉑化療後復發的患者均能維持生存益處。
- **Pembrolizumab**。需有 dMMR/MSI-H。
  - 對於 PD-L1 陽性的患者，若一線未使用過免疫藥物，Pembrolizumab 單藥治療在 KEYNOTE-158 試驗中顯示了持久的反應 (反應率約 14.6%) [40]。
- **Nivolumab + Ipilimumab**。(Nivo 1 mg/kg + Ipi 3 mg/kg)
  - **第二期 CheckMate 358 試驗**納入復發或轉移性子宮頸癌患者，比較 Nivolumab 單藥與兩種兩藥並用的療法 (NIVO3+IPI1 組及 NIVO1+IPI3 組)。[47]
  - 結果顯示：低劑量 Nivolumab 搭配高劑量 Ipilimumab 的組合能產生最高的緩解率；然而此組的嚴重不良反應率也是最高的。因此選用此療法時應審慎選擇合適的病人，並積極監測免疫相關不良反應。

5.3.3 基於生物標記的精準治療

隨著次世代定序 (NGS) 的普及，醫護人員應關注以下罕見但具備高效標靶藥物的基因變異。(各項臨床試驗關鍵數據詳見表 5.3)

- **HER2 陽性**：約 2-6%的子宮頸癌呈現 HER2 陽性。**Trastuzumab deruxtecan (T-DXd)** 在 DESTINY-PanTumor02 試驗中，針對 HER2 IHC 3+的子宮頸癌亞組顯示了高達 75%的反應率；確立了 HER2 作為子宮頸癌具標靶治療價值的生物標記。[42]

- **HER2 突變 (非擴增)**：針對**非擴增而是突變的 HER2 變異**，**Neratinib** 在 SUMMIT 試驗中的子宮頸癌子族群，顯示了初步活性，提供了非化療的替代療法。[48]
- **NTRK 融合**：對於 NTRK 融合陽性 (約 1%) 的實體瘤，**Larotrectinib**、**Entrectinib** 及新一代的 **Repotrectinib** 均被列為在特定情況下有用的建議。**Repotrectinib** 作為新一代 TRK 抑制劑，在療效與安全性平衡上具有優勢。[49]
- **RET 融合**：**Selpercatinib** 已獲得腫瘤不限癌種 (Tumor-agnostic) 的核准，可用於 RET 融合陽性的晚期子宮頸癌。為極少數此類患者提供了精準治療的希望。[50]

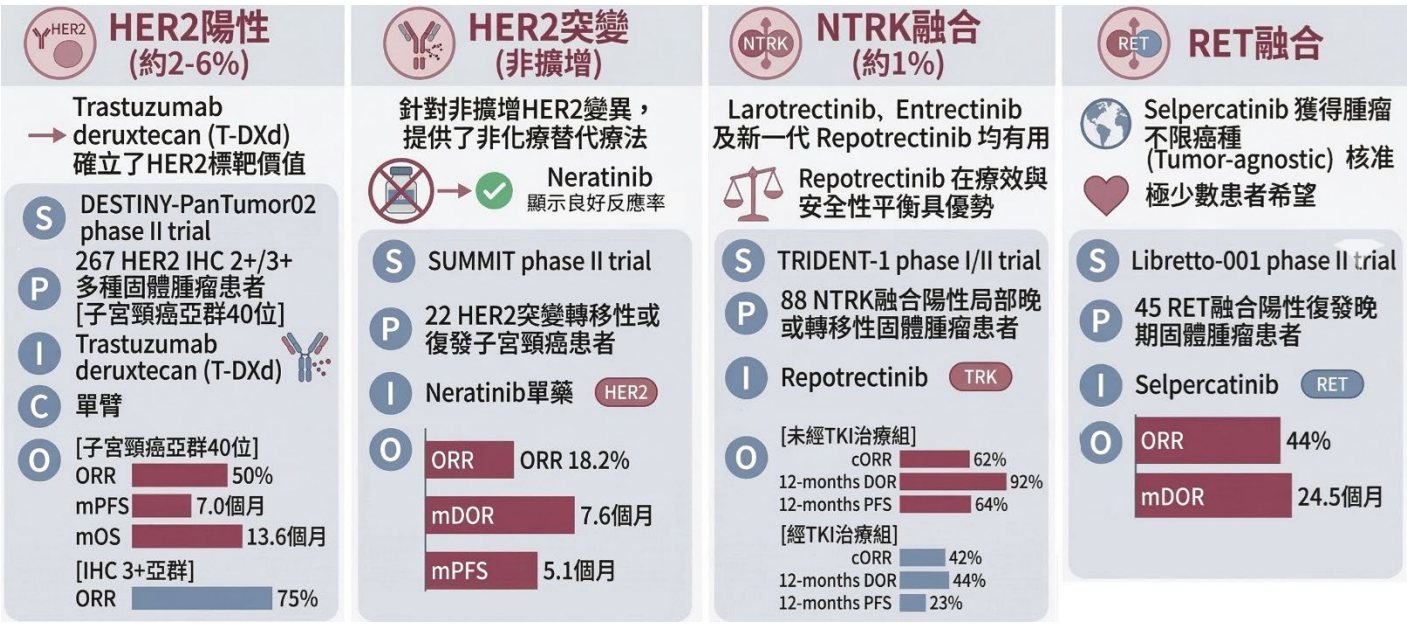


表 5.3 二線療法關鍵試驗結果

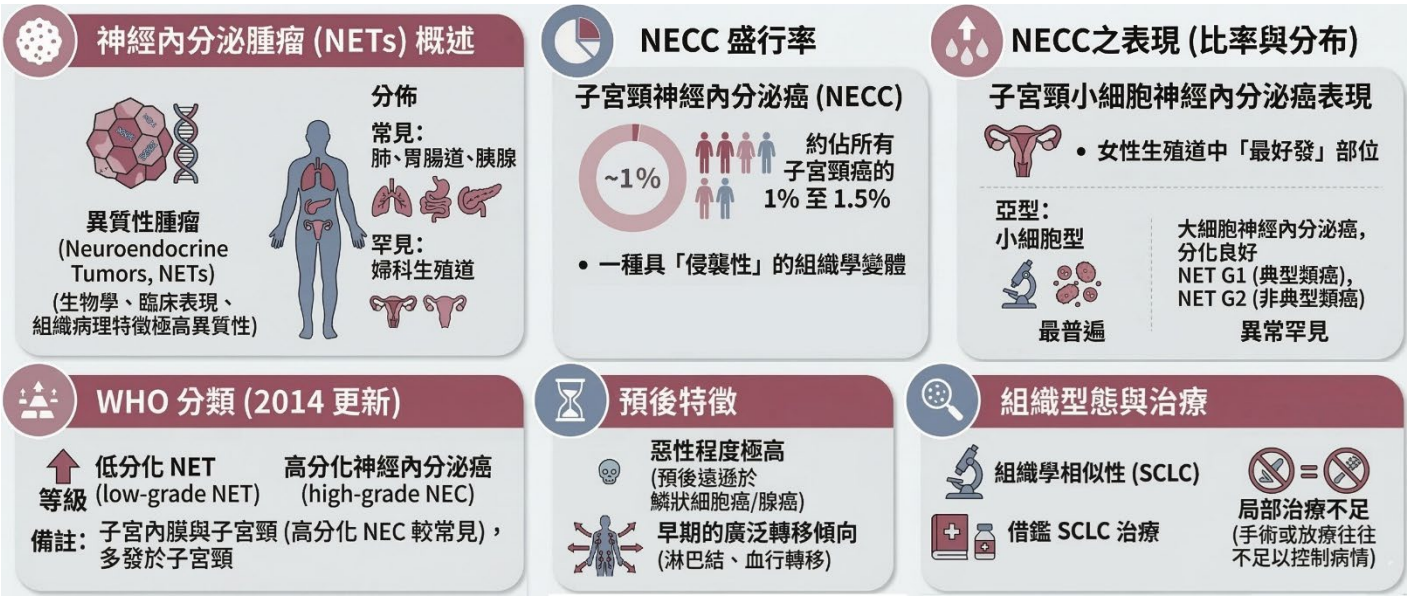
試驗/對照組	試驗名稱	納入族群	關鍵結果
Tisotumab vedotin (TV) vs. 研究者選擇的單藥化療	innovaTV 301, phase III RCT [41]	502 位先前接受過 1-2 種全身治療的復發/轉移性子宮頸癌患者	mOS: 11.5 vs. 9.5 個月 (HR: 0.70; p=0.004)* mPFS: 4.2 vs. 2.9 個月 (HR: 0.67; p<0.001)* ORR: 17.8% vs. 5.2% (p<0.001)* G3 以上不良反應: 52.0% vs. 62.3%
Cepilimumab vs. 研究者選擇的單藥化療	EMPOWER-Cervical 1, phase III RCT	608 位經鉑類化療後復發或轉移性鱗狀上皮子宮	mOS: 12.0 vs. 8.5 個月 (HR: 0.69; p<0.001)* mPFS: 2.8 v.s. 2.9 個月 (HR:

	[46]	頸癌患者	0.75; p<0.001)* [PD-L1 表現量>1%族群] mOS 兩組差異更顯著
Pembrolizumab	**KEYNOTE-158**, multi- cohorts study [40]	351 位非大腸直腸癌之 MSI-H/ dMMR 固體腫瘤患者	ORR: 30.8%; mDOR: 47.5 個月 mPFS: 3.5 個月 mOS: 20.1 個月
Nivo 3+ Ipi 1 vs Nivo 1+ Ipi 3 vs Nivolumab 單藥	**CheckMate 358**, phase II trial [47]	176 位復發或轉移性子宮頸癌患者	ORR: 31% vs. 40% vs. 26% SAEs: 27% vs. 42% vs. 16%
Trastuzumab deruxtecan (T-DXd)	**DESTINY-PanTumor02**, phase II trial [42]	267 位 HER2 表達 (IHC 2+/3+) 的多種固體腫瘤患者	[子宮頸癌亞群 40 位] ORR: 50% mPFS: 7.0 個月 mOS: 13.6 個月 [IHC 3+ 亞群] ORR: 75%
Neratinib 單藥	**SUMMIT**, phase II trial [48]	22 位 HER2 突變的轉移性或復發子宮頸癌患者	ORR: 18.2%; mDOR: 7.6 個月 mPFS: 5.1 個月
Repotrectinib	**TRIDENT-1**, phase I/II trial [49]	88 位 NTRK 融合陽性的局部晚期或轉移性固體腫瘤患者	[未經 TKI 治療組] cORR: 62% 12-months DOR: 92% 12-months PFS: 64% [經 TKI 治療組] cORR: 42% 12-months DOR: 44% 12-months PFS: 23%
Selpercatinib	**Libretto-001**, phase II trial [50]	45 位 RET 融合陽性的復發晚期之固體腫瘤患者	ORR:44% mDOR: 24.5 個月

IHC: immunochemistry; G3: grade 3 or greater; mDOR: median duration of response; mPFS: median progression free survival; mOS: median overall survival; ORR: objective response rate; RCT: randomized controlled trial. SAEs: severe adverse events.

第六章、子宮頸小細胞神經內分泌癌 (NECC)

6.1 神經內分泌腫瘤特徵 [14]

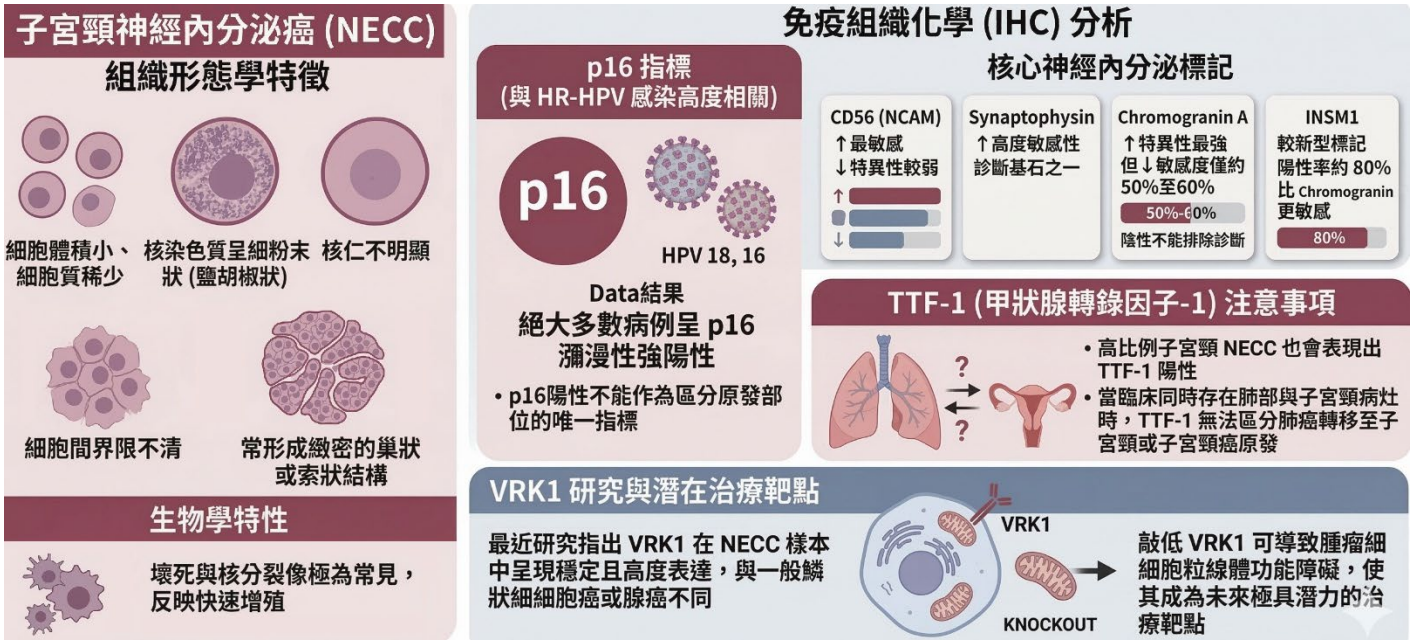


- **異質性腫瘤**：神經內分泌腫瘤 (Neuroendocrine Tumors, NETs) 在生物學、臨床表現以及組織病理學特徵上展現極高異質性的癌症。
- **分布：常見於肺、胃腸道及胰腺**，但在婦科生殖道等較為罕見的部位亦有其蹤跡。
- **WHO 分類**：2014 年 WHO 分類已更新，採用「低分化 NET (low-grade NET)」與「高分化神經內分泌癌 (high-grade NEC)」等術語。在子宮內膜與子宮頸中，高分化 NEC 較為常見，且多發於子宮頸。
- **盛行率**： NECC 約佔所有子宮頸癌的 1% 至 1.5%，是一種具侵襲性的組織學變體。

6.1.1 NECC 之表現

- **比率與分布：子宮頸小細胞神經內分泌癌 (Small Cell Neuroendocrine Carcinoma of the Cervix, NECC)：**約佔所有子宮頸癌的 1%至 1.5%。儘管其發生率較低，卻算是女性生殖道中最好發神經內分泌癌的部位，其中又以小細胞型最為普遍，而大細胞神經內分泌癌、分化良好的 NET G1 (典型類癌) 與 NET G2 (非典型類癌) 則顯得異常罕見。
- **預後特徵**：**NECC 的惡性程度極高**，其預後遠遜於常見的子宮頸鱗狀細胞癌或腺癌，且有**早期的廣泛轉移傾向**，尤其是傾向於發生淋巴結與血行轉移。
- **組織型態與治療關聯**：診斷初期，許多患者可能已有微小的遠端轉移病灶，使得局部治療 (如手術或放療) 往往不足以控制病情。NECC 在組織形態學上與肺部的小細胞癌 (SCLC) 極為相似，目前的臨床治療策略，很大程度上是借鑑自 SCLC 的治療指引。

6.1.2 病理學原則與免疫組織化學分析



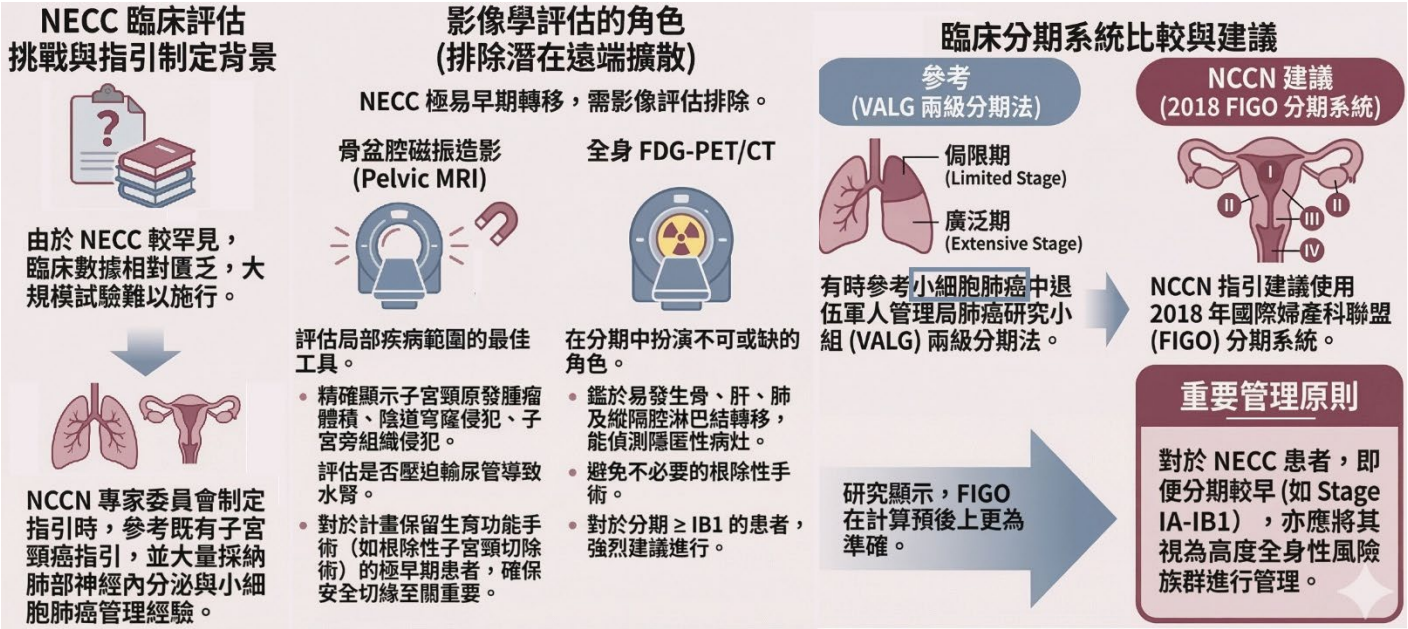
- **組織形態學特徵**：細胞體積小、細胞質稀少、核染色質呈細粉末狀 (鹽胡椒狀) 、核仁不明顯，且細胞間界限不清，常形成緻密的巢狀或索狀結構。壞死與核分裂像極為常見，這反映了其快速增殖的生物學特性。

在診斷 NECC 時，**多種 IHC 指標的組合應用**能提高診斷的準確性：

- **p16 指標**：絕大多數 NECC 病例呈 p16 瀰漫性強陽性。這是因為其與高風險型人類乳突病毒 (HR-HPV) 感染高度相關，尤其是 HPV 18 型與 16 型 (18 型比 16 型更常出現在神經內分泌亞型中) 。然而 p16 陽性不能作為區分腫瘤原發部位的唯一指標，因為來自其他部位的神經內分泌癌也可能因其他機制呈現 p16 陽性。
- **核心神經內分泌標記**：
  - **CD56 (NCAM)**：這是最敏感的標記物，但在特異性方面較弱。
  - **Synaptophysin**：具備高度敏感性，是診斷神經內分泌分化的基石之一。
  - **Chromogranin A**：這是特異性最強的標記，但敏感度僅約 50%至 60%。如果此項呈陰性，並不能排除 NECC 的診斷。
  - **INSM1 (Insulinoma associated protein 1)**：作為較新型的標記，其在 NECC 中的陽性率約為 80%，被認為是比 Chromogranin 更敏感且更具診斷價值的工具。
- **TTF-1 (甲狀腺轉錄因子-1)**：值得注意的是，高比例的子宮頸 NECC 也會表現出 TTF-1 陽性。這意味著在遇到臨床上同時存在肺部與子宮頸病灶的患者時，TTF-1 無法用來區分這究竟是肺癌轉移至子宮頸，還是子宮頸癌原發。
- **VRK1 (痘病毒相關激酶 1)**：最近的研究指出，VRK1 在 NECC 樣本中呈現穩定且高度的

表達，與一般鱗狀細胞癌或腺癌的波動性表現不同。降低 VRK1 可導致腫瘤細胞粒線體功能障礙，這使其成為未來極具潛力的治療靶點。

6.2 臨床評估與分期治療 [14]



- 由於 NECC 較罕見，臨床數據相對匱乏，大規模的臨床試驗難以施行，因此 NCCN 專家委員會在制定指引時，除了參考既有的子宮頸癌指引外，亦大量採納了肺部神經內分泌與小細胞肺癌的管理經驗。

6.2.1 影像學評估的角色

由於 NECC 極易發生早期轉移，需藉由影像學評估以排除潛在的遠端擴散：

- **骨盆腔磁振造影 (Pelvic MRI)：MRI 被認為是評估局部疾病範圍的最佳工具**。它能精確顯示子宮頸原發腫瘤的體積、對陰道穹窿的侵犯程度、對子宮旁組織 (Parametrium) 的侵犯以及是否壓迫輸尿管導致水腎。對於計畫接受保留生育功能手術 (如根除性子宮頸切除術) 的少數極早期患者，MRI 對於確保安全切緣至關重要。
- **全身 FDG-PET/CT：PET/CT 在 NECC 的分期中扮演著不可或缺的角色**。鑑於該病容易發生**骨、肝、肺以及縱隔腔淋巴結轉移**，PET/CT 能偵測出隱匿性病灶，進而避免不必要的根除性手術。對於分期大於或等於 IB1 的患者，應強烈建議進行 PET/CT。

6.2.2 臨床分期系統

- **臨床分期**：時而會參考**小細胞肺癌**中**退伍軍人管理局肺癌研究小組 (VALG) 兩級分期法 (分侷限期與廣泛期)**，但 NCCN 指引建議使用 2018 年國際婦產科聯盟 (FIGO) 分期系

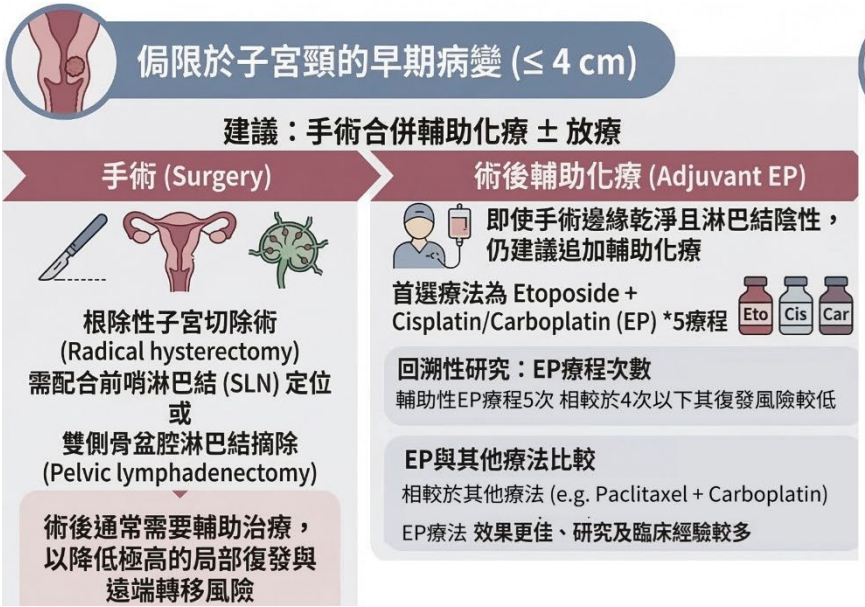
統。研究顯示，FIGO 分期在計算預後上比 VALG 兩級法具備更為準確。(參考第 2.5 章)

- 對於 NECC 患者，即便分期較早 (如 Stage IA-IB1) ，亦應將其視為高度全身性風險族群進行管理。

6.3 NECC 不同期別之治療

6.3.1 侷限於子宮頸的早期病變 (≤ 4 cm)

對於腫瘤直徑小於或等於 4 cm 的患者，建議**手術合併輔助化療 ± 放療**：



- **根除性子宮切除術 (Radical hysterectomy)**：需配合前哨淋巴結 (SLN) 定位或雙側骨盆腔淋巴結摘除 (Pelvic lymphadenectomy)。術後通常需要輔助治療，以降低極高的局部復發與遠端轉移風險。
- **術後輔助化療 (Adjuvant EP)**：即使手術邊緣乾淨且淋巴結陰性，仍建議追加輔助化療。**首選療法為 Etoposide + Cisplatin/Carboplatin (EP) *5 療程**。根據回溯性研究之結果，**進行五次以上的 Adjuvant EP 療法**，其預後較僅做四次以下的患者為佳。且 EP 療法的效果相較於其他療法(如：Paclitaxel + Carboplatin) 為佳，且研究及臨床經驗較多。[51]

6.3.2 較大病變 (> 4 cm) 或局部晚期 (Stage IIA-IVA)

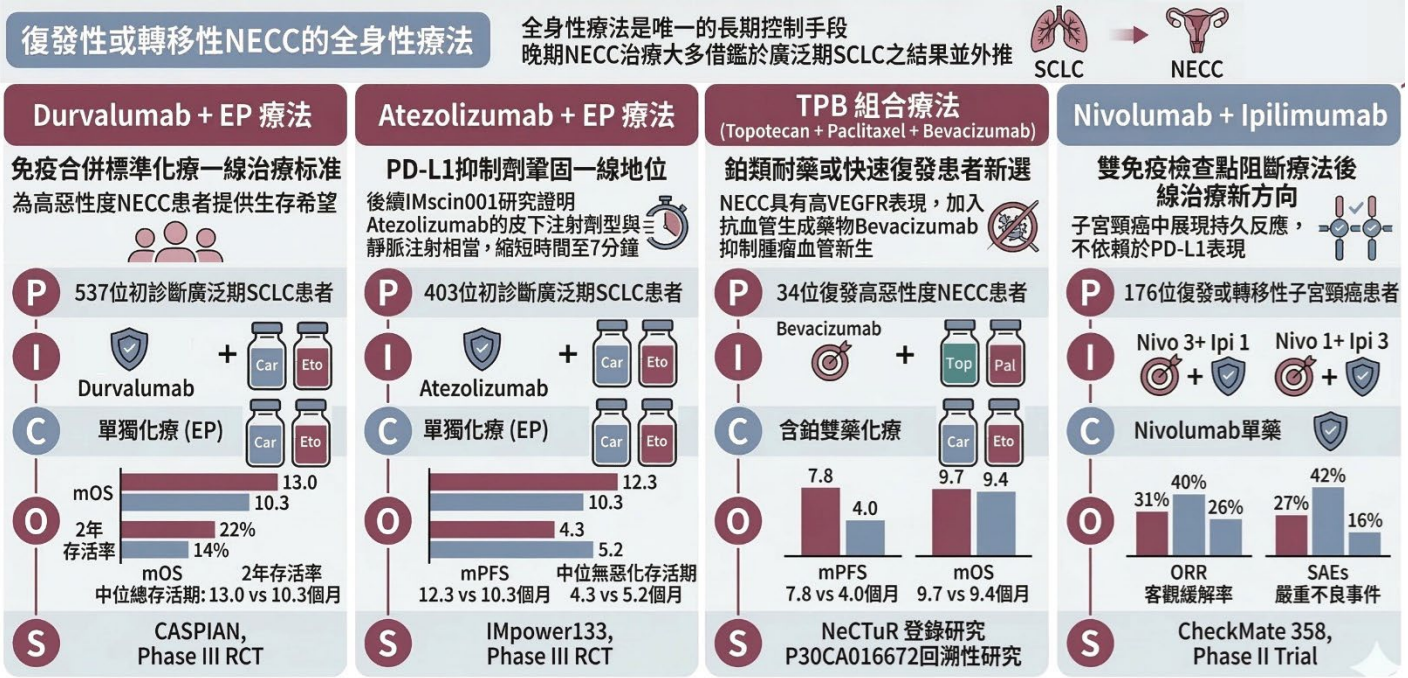
對於腫瘤體積較大或已擴散至子宮旁的患者，單純手術通常不足夠，**需合併放療及化療**：

- **同步化放療 (CCRT)**：合併 Cisplatin/Carboplatin 與 Etoposide 進行化放療，並配合近接放射線治療 (Brachytherapy) 是標準做法。
- **術前輔助化療 (Neoadjuvant Chemotherapy)**：可考慮先進行數個療程的含鉑化療以縮

小腫瘤體積，再評估是否能進行手術切除或放療。

6.3.3 全身性藥物治療與關鍵臨床試驗解析

在復發性或轉移性 NECC 的治療，全身性療法是唯一的長期控制手段。然而**晚期 NECC 的治療，大多借鑑於廣泛期 SCLC 中重要試驗之結果，並加以外推適用於 NECC**。以下是影響當前治療標準的重要療法與其臨床試驗結果。



- **Durvalumab + EP 療法**：**CASPIAN 試驗**確立了免疫療法合併標準化療作為高惡性度 NECC 的一線治療標準。這為患者提供了在傳統化療外更具希望的生存選項。[52]
- **Atezolizumab + EP 療法**：**IMpower133 研究**鞏固了 PD-L1 抑制劑在一線神經內分泌癌治療中的地位。值得注意的是，後續的 IMscin001 研究證明 Atezolizumab 的皮下注射劑型具備與靜脈注射相當的暴露量與安全性，可大幅縮短治療時間至 7 分鐘。[53]
- **TPB (Topotecan + Paclitaxel + Bevacizumab) 組合療法**：**NeCTuR 登錄研究**對一線鉑類藥物產生耐藥，或在短時間內復發的 NECC 患者，**分析 TPB 組合療法與含鉑雙藥化療**之療效。結果顯示 TPB 組之存活期顯著較長。其藥理基礎在於 NECC 具有高 VEGFR 表現，**因此加入抗血管生成藥物 Bevacizumab，能有效抑制腫瘤血管新生**。[54]
- **Nivolumab + Ipilimumab**：雙免疫檢查點阻斷療法 (PD-1 + CTLA-4) 在子宮頸癌中展現了持久的反應，且這種反應不完全依賴於 PD-L1 的表現水平，為 NECC 患者提供了後線治療的新方向。[47]

表 6.3 NECC 全身性療法關鍵試驗 (由 SCLC 經驗外推適用)

試驗/對照組	試驗設計	納入族群	關鍵臨床數據結果
Durvalumab + EP vs. 單獨化療 (EP)	CASPIAN, phase III RCT [52]	537 位初診斷廣泛期 SCLC 患者	**mOS: 13.0 vs. 10.3 個月 (HR: 0.73, p=0.0047)*** 2 年存活率：22% vs. 14%
Atezolizumab + CP/ET vs. CP/ET	IMpower133, phase III RCT [53]	403 位初診斷廣泛期 SCLC 患者	**mOS: 12.3 vs. 10.3 個月 (HR: 0.70, p=0.0069)*** mPFS: 4.3 vs. 5.2 個月
TPB (Topotecan + Paclitaxel + Bevacizumab) vs. 含鉑雙藥化療	P30CA016672 回溯性研究 [54]	34 位復發高惡性度 NECC 患者	**mPFS: 7.8 vs. 4.0 個月 (HR: 0.21, p=0.001)*** mOS: 9.7 vs. 9.4 個月 (HR: 0.54, p=0.13)
Nivo 3+ Ipi 1 vs Nivo 1+ Ipi 3 Nivolumab 單藥	**CheckMate 358**, phase II trial [47]	176 位復發或轉移性子宮頸癌患者	**ORR: 31% vs. 40% vs. 26%** SAEs: 27% vs. 42% vs. 16%

mPFS: median progression free survival; mOS: median overall survival; ORR: objective response rate; RCT: randomized controlled trial. SAEs: severe adverse events.

結語

- **子宮頸癌主要由高風險 HPV 持續感染所致**，透過定期抹片、HPV DNA 檢測與九價疫苗接種，能有效阻斷癌前病變進展。
- **子宮頸癌的正確診斷仰賴陰道鏡、切片與病理評估**。FIGO 2018 分期納入影像與病理淋巴結證據及組織學型別 (鱗狀、腺癌、腺鱗癌) 有助精準風險分層與個別化治療規劃。
- **早期子宮頸癌首選手術治療**，低風險患者可採用 A 型單純子宮切除合併前哨淋巴結評估。術後輔助療法依病理中度與高度風險決定是否追加放療或化放療。
- **晚期與復發性疾病以同步化放療為首選治療；全身性療法則結合含鉑類化療、免疫檢查點抑制劑、bevacizumab**；標靶藥物如 RET 抑制劑更能針對特定突變延長存活時長。
- **子宮頸小細胞神經內分泌癌雖罕見但高度侵襲，治療上多參考小細胞肺癌模式**，以化療合併免疫治療為主，需多學科團隊嚴密追蹤管理。

作者：傅彥崴 藥師

References:

1. Evbuomwan O, Chowdhury YS. Physiology, Cervical Dilation. [Updated 2023 May 16]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557582/.
2. Devins K, Schwartz L. Histology. PathologyOutlines.com website. https://www.pathologyoutlines.com/topic/cervixnormalhistology.html. Accessed February 21st, 2026.
3. Zhang Y, Qiu K, Ren J, Zhao Y, Cheng P. Roles of human papillomavirus in cancers: oncogenic mechanisms and clinical use. Signal Transduct Target Ther. 2025;10(1):44. Published 2025 Jan 24.
4. Saraiya M, Unger ER, Thompson TD, et al. US assessment of HPV types in cancers: implications for current and 9-valent HPV vaccines. J Natl Cancer Inst. 2015;107(6):djv086. Published 2015 Apr 29.
5. Woodman CB, Collins SI, Young LS. The natural history of cervical HPV infection: unresolved issues. Nat Rev Cancer. 2007;7(1):11-22.
6. Zhang S, Xu H, Zhang L, Qiao Y. Cervical cancer: Epidemiology, risk factors and screening. Chin J Cancer Res. 2020;32(6):720-728.
7. International Agency for Research on Cancer. Cervix uteri: source, GLOBOCAN 2022. World Health Organization. Published 2024. Accessed February 22, 2026. https://gco.iarc.fr/today
8. Lin KY, Chiang YC, Hsu NW, et al. Trends in cervical cancer incidence and mortality in Taiwan, 1995–2021: a population-based study. Journal of Formosan Medical Association. 2024;123(1):45-56.
9. Zhang S, Xu H, Zhang L, Qiao Y. Cervical cancer: Epidemiology, risk factors and screening. Chin J Cancer Res. 2020;32(6):720-728.
10. Melnikow J, Henderson JT, Burda BU, Senger CA, Durbin S, Weyrich MS. Screening for Cervical Cancer With High-Risk Human Papillomavirus Testing: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. JAMA. 2018;320(7):687-705.
11. Cheng L, Wang Y, Du J. Human Papillomavirus Vaccines: An Updated Review. Vaccines (Basel). 2020;8(3):391. Published 2020 Jul 16.
12. Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, et al. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. N Engl J Med. 2015;372(8):711-723.
13. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines for Patients®: Cervical Cancer. 2026 ed. National Comprehensive Cancer Network; 2026. Accessed February 22, 2026. https://www.nccn.org/patientguidelines.
14. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Cervical Cancer. Version 2.2026. National Comprehensive Cancer Network; 2026. Accessed February 22, 2026.
15. Diaz De Vivar A, Roma AA, Park KJ, et al. Invasive endocervical adenocarcinoma: proposal for a new pattern-based classification system with significant clinical implications: a multi-institutional study. Int J Gynecol Pathol. 2013;32(6):592-601.
16. Stolnicu S, Hoang L, Almadani N, et al. Clinical correlation of lymphovascular invasion and Silva pattern of invasion in early-stage

endocervical adenocarcinoma: proposed binary Silva classification system. Pathology. 2022;54(5):548-554.
17. Levinson K, Beavis AL, Purdy C, et al. Beyond Sedlis-A novel histology-specific nomogram for predicting cervical cancer recurrence risk: An NRG/GOG ancillary analysis. Gynecol Oncol. 2021;162(3):532-538.
18. 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(2):177-183.
19. Höhn AK, Brambs CE, Hiller GGR, May D, Schmoeckel E, Horn LC. 2020 WHO Classification of Female Genital Tumors. Geburtshilfe Frauenheilkd. 2021;81(10):1145-1153.
20. Bhatla N, Berek JS, Cuello Fredes M, et al. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri. Int J Gynaecol Obstet. 2019;145(1):129-135.
21. Fowler JR, Maani EV, Dunton CJ, et al. Cervical Cancer. [Updated 2023 Nov 12]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK431093/.
22. Mathevet P, Lécuru F, Uzan C, et al. Sentinel lymph node biopsy and morbidity outcomes in early cervical cancer: Results of a multicentre randomised trial (SENTICOL-2). Eur J Cancer. 2021;148:307-315.
23. Cibula D, Marnitz S, Jarkovský J, et al. Sentinel lymph node biopsy without systematic pelvic lymphadenectomy in females with early-stage cervical cancer: final outcome of the SENTIX prospective, single-arm, noninferiority, international trial. Nat Cancer. 2025;6(9):1585-1594.
24. Plante M, Mayadev J, Santana-Offenberg V, et al. Simple versus radical hysterectomy in women with low-risk cervical cancer. N Engl J Med. 2024;390(9):812-821.
25. Schmeler KM, Pareja R, Lopez Blanco A, et al. ConCerv: a prospective trial of conservative surgery for low-risk early-stage cervical cancer. Int J Gynecol Cancer. 2021;31(10):1317-1325.
26. Ramirez PT, Frumovitz M, Pareja R, et al. Minimally Invasive versus Abdominal Radical Hysterectomy for Cervical Cancer. N Engl J Med. 2018;379(20):1895-1904.
27. Landoni F, Maneo A, Colombo A, et al. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer. Lancet. 1997;350(9077):535-540.
28. 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(1):169-176.
29. 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(2):177-183.
30. 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(8):1606-1613.
31. Klopp AH, Yeung AR, Deshmukh S, et al. Patient-Reported Toxicity During Pelvic Intensity-Modulated Radiation Therapy: NRG Oncology-RTOG 1203. J Clin Oncol. 2018;36(24):2538-2544.
32. Pötter R, Tanderup K, Schmid MP, et al. MRI-guided adaptive brachytherapy in locally advanced cervical cancer (EMBRACE-I): a multicentre prospective cohort study. Lancet Oncol. 2021;22(4):538-547.
33. McCormack M, Eminowicz G, Gallardo D, et al. Induction chemotherapy followed by standard chemoradiotherapy versus standard chemoradiotherapy alone in patients with locally advanced cervical cancer (GCIG INTERLACE): an international, multicentre, randomised phase 3 trial. Lancet. 2024;404(10462):1525-1535.
34. Lorusso D, Xiang Y, Hasegawa K, et al. Pembrolizumab or placebo with chemoradiotherapy followed by pembrolizumab or placebo for newly diagnosed, high-risk, locally advanced cervical cancer (ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18): a randomised, double-blind, phase 3 clinical trial. Lancet. 2024;403(10434):1341-1350.
35. Liontos M, Kyriazoglou A, Dimitriadis I, Dimopoulos MA, Bamias A. Systemic therapy in cervical cancer: 30 years in review. Crit Rev Oncol Hematol. 2019;137:9-17.
36. Ang DJM, Chan JJ. Evolving standards and future directions for systemic therapies in cervical cancer. J Gynecol Oncol. 2024;35(2):e65.
37. 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(15):3113-3119.
38. 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(21):4626-4633.
39. Tewari KS, Sill MW, Long HJ 3rd, et al. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. N Engl J Med. 2014;370(8):734-743.

40. Chung HC, Ros W, Delord JP, et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Cervical Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. J Clin Oncol. 2019;37(17):1470-1478.
41. Vergote I, González-Martín A, Fujiwara K, et al. Tisotumab Vedotin as Second- or Third-Line Therapy for Recurrent Cervical Cancer. N Engl J Med. 2024;391(1):44-55.
42. Colombo N, Dubot C, Lorusso D, et al. Pembrolizumab for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer. N Engl J Med. 2021;385(20):1856-1867.
43. Oaknin A, Gladieff L, Martínez-García J, et al. Atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy for metastatic, persistent, or recurrent cervical cancer (BEATcc): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2024;403(10421):31-43.
44. Kitagawa R, Katsumata N, Shibata T, et al. Paclitaxel Plus Carboplatin Versus Paclitaxel Plus Cisplatin in Metastatic or Recurrent Cervical Cancer: The Open-Label Randomized Phase III Trial JCOG0505. J Clin Oncol. 2015;33(19):2129-2135.
45. TIVDAK (tisotumab vedotin-tftv) for injection, for intravenous use. US Food and Drug Administration website. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/761208s010lbl.pdf. Revised April 2024. Accessed March 11, 2026.
46. Tewari KS, Monk BJ, Vergote I, et al. Survival with Cemiplimab in Recurrent Cervical Cancer. N Engl J Med. 2022;386(6):544-555.
47. Oaknin A, Moore K, Meyer T, et al. Nivolumab with or without ipilimumab in patients with recurrent or metastatic cervical cancer (CheckMate 358): a phase 1-2, open-label, multicohort trial. Lancet Oncol. 2024;25(5):588-602.
48. Friedman CF, D'Souza A, Bello Roufai D, et al. Targeting HER2-mutant metastatic cervical cancer with neratinib: Final results from the phase 2 SUMMIT basket trial. Gynecol Oncol. 2024;181:162-169.
49. Repotrectinib in patients (pts) with NTRK fusion-positive (NTRK+) advanced solid tumors, including NSCLC: Update from the phase I/II TRIDENT-1 trial Solomon, B.J. et al. Annals of Oncology, Volume 34, S787 - S788.
50. Subbiah V, Wolf J, Konda B, et al. Tumour-agnostic efficacy and safety of selpercatinib in patients with RET fusion-positive solid tumours other than lung or thyroid tumours (LIBRETTO-001): a phase 1/2, open-label, basket trial. Lancet Oncol. 2022;23(10):1261-1273.
51. Miyoshi AI, Ueda Y, Kurita T, Kimura T, Yoshino K. Recent Advances in the Management of Small Cell Carcinoma of the Uterine Cervix. Anticancer Res. 2023;43(4):1397-1405.
52. Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, et al. Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2019;394(10212):1929-1939.
53. Horn L, Mansfield AS, Szczęsna A, et al. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2018;379(23):2220-2229.
54. Frumovitz M, Munsell MF, Burzawa JK, et al. Combination therapy with topotecan, paclitaxel, and bevacizumab improves progression-free survival in recurrent small cell neuroendocrine carcinoma of the cervix. Gynecol Oncol. 2017;144(1):46-50.