

子宮頸癌臨床指引

一 前言

我國 2003 年共有 4,908 例子宮頸癌新病例，包括侵襲癌症 2,061 例及原位癌 2,847 例。其粗發生率為每年十萬名婦女 44.26 人；因子宮頸癌死亡人數 932 人，死亡率每十萬人 8.40 人，為女性癌症死亡的第五名^[1]。依據世界衛生組織估計在其 192 個會員國中（不包括台灣），2000 年至少有 470,000 名新病例，2002 年有 239,000 名婦女因子宮頸癌死亡，是全球女性常見癌症第三名。大部分的病例（80%）發生在開發中國家，而為其排名第一的女性癌症及第二癌症死因^[2]。根據 2006 年衛生署公佈 2004 年的癌症統計資料，子宮頸癌排名女性第五大癌症死因，在肺癌、肝癌、結腸直腸癌以及乳癌之後，子宮頸癌死亡年齡中位數為 66 歲；子宮頸癌死亡人數有 9 成以上是集中於 45 歲以上；其死亡率隨年齡增加而遞增。

已開發國家子宮頸癌死亡率的顯著下降，被認為是有效篩檢的結果。高風險性人類乳突病毒 (high risk human papillomavirus, HPV) 的感染是子宮頸癌形成的重要因子。在子宮頸癌發生率高的國家，人類乳突病毒感染的盛行率約 10 - 20%，高於低發生率國家的 5 - 10%。幾乎所有的子宮頸癌組織中都可以發現高風險性人類乳突病毒的存在，以及不同族群中子宮頸癌發生率和人類乳突病毒感染盛行率之間的正向相關，顯示出二者之間的關聯。

其它與子宮頸癌有關的風險因子，包括抽煙、生產次數、口服避孕藥的使用、發生性行為的年齡、性伴侶人數、低社經地位、性病史以及慢性免疫功能缺乏等等。雖然各國侵襲性子宮頸癌的發生率不同，但是診斷及治療的原則大致相同。本子宮頸癌診斷及治療指引的建立，除了依據已發表的實證醫學證據及專家意見外，並參考美國 National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 的 Practice Guidelines in Cervical Cancer 2002 及 2003 版^[3]、FIGO Staging Classifications and

Clinical Practice Guidelines in the Management of Gynecologic Cancer^[4]、
National Cancer Institute (NCI) Cervical Treatment 的 Health Professional Version^[5] 及法國 French National Federation of Cancer 的 Clinical Practice Guidelines for
Cancer Care^[6,7] 等。

二 組織病理分類與分化

鱗狀上皮癌 (Squamous cell carcinoma) 佔所有病例的 80 - 85%，腺癌 (Adeno-carcinoma) 及腺鱗狀上皮癌 (Adenosquamous carcinoma) 分別佔約 15% 以及 3 - 5%，其餘亮細胞癌 (clear cell carcinoma)、類子宮內膜腺癌 (endometrioid adenocarcinoma)、未分化細胞癌 (undifferentiated carcinoma)、神經內分泌腫瘤 (neuroendocrine tumor) 內含小細胞癌 (small cell carcinoma)，以及惡性子宮頸肉瘤則更罕見。

本指引僅對較為常見之子宮頸癌加以論述。

子宮頸癌的病理組織分化分為：

1. 分化良好 (grade 1)
2. 分化中度 (grade 2)
3. 分化不良或未分化 (grade 3)
4. 分化無法評估 (grade x)



症狀、診斷和檢查

早期子宮頸癌的症狀包括持續的陰道分泌物、性交後出血或間歇性出血，這些輕微而非特異性的症狀經常為病患忽略，有些侵襲性子宮頸癌甚至沒有症狀。子宮頸抹片則是篩檢子宮頸癌前病變或微侵襲性子宮頸癌的方法，並不適用於確認或排除已經高度懷疑是子宮頸癌的病灶。婦產科醫師可以經由目視或陰道鏡檢查直接觀察子宮頸表面是否有型態上的變化；對於可疑的病灶，子宮頸切片是簡單而能得到明確診斷的方法。因此，診斷子宮頸癌最確切的方法是子宮頸切片。假如子宮頸切片不足以確認是否為侵襲癌或是需進一步確定顯微侵襲的可能時，可採游子宮頸錐狀手術。如果子宮頸切片已經確診為侵襲性子宮頸癌，就不應再施行子宮頸錐狀手術。影像檢查，包括超音波、電腦斷層攝影或核磁共振檢查等，不應使用於尚未經病理組織確認為侵襲性子宮頸癌的患者。

如果醫師無法藉由詳細的內診決定兩側子宮頸旁組織是否已經有因癌組織轉移導致的硬結，可使用麻醉下的內診檢查 (examination under anesthesia) 進一步確定；對於大體積腫瘤和 / 或腫瘤向前方延展者，藉由膀胱鏡檢查 (cystoscopy) 並對可疑部位切片，可以確定是否已有膀胱黏膜的侵襲；假如肛診懷疑有直腸侵襲，則可藉由直腸鏡檢查 (proctoscopy) 及對可疑部位切片確認。由於子宮頸癌可能導致輸尿管阻塞，必須藉由泌尿道系統的檢查以排除或確定其存在的可能性。可使用靜脈腎盂攝影 (intravenous pyelography, IVP)、腎臟及膀胱超音波 (renal and bladder ultrasonography)、電腦斷層 (computed tomography, CT) 或核磁共振 (magnetic resonance imaging, MRI)；對骨盆器官的侵襲可選擇性使用恥骨上或陰道超音波 (supra-pubic or vaginal ultrasonography) 或 MRI 來評估；CT、MRI 可選擇性的使用於評估淋巴結的狀況。子宮頸癌的腫瘤指標 squamous cell carcinoma antigen (SCC-Ag) 或 carcinoembryonic antigen (CEA) 對於鱗狀上皮癌，CA125 及 CEA 對於腺細胞癌，可以做為治療前評估腫瘤進展程度的大略參考，治療前腫瘤指標超出正常值的病患，治療後也可以使用該指標評估治療效果及做為追蹤的工具。

四 分期

子宮頸癌的分期主要以臨床評估為主，國際婦產科聯盟 (International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO) 1994 年的分期，僅使用胸部 X 光 (chest X-ray)、腎盂攝影及鋇劑浣腸攝影 (barium enema) 等影像檢查做為分期的參考。FIGO 一向堅持分期只是為了比較的目的，而不是為了治療的指引。

淋巴攝影 (lymphangiography)、核磁共振或電腦斷層檢查，對於治療的規劃可能有所幫助，但檢查的結果並不影響既有的分期。

FIGO 分期的侵襲性檢查則限制在陰道鏡、子宮頸切片、子宮頸錐狀手術、膀胱鏡及直腸鏡等。腹腔鏡、子宮鏡、及後腹腔探查手術並不做為分期診斷的依據。

子宮頸癌 FIGO 臨床分期：

FIGO 分期		TNM Categories
	Primary tumor cannot be assessed. (主要腫瘤無法評估)	Tx
	No evidence of primary tumor. (沒有腫瘤之證據)	T0
0	Carcinoma in situ (pre-invasive carcinoma). (原位癌)	Tis
I	Cervical carcinoma confined to uterus (extension to corpus should be disregarded). (子宮頸癌侷限在子宮)	T1
IA	Invasive carcinoma diagnosed only by microscopy. (微侵襲癌)	T1a

FIGO 分期		TNM Categories
IA1	Stromal invasion no greater than 3.0 mm in depth and 7.0 mm or less in horizontal spread. (微侵襲癌，水平徑不超過 7 毫米，子宮頸基質侵襲不超過基底膜下 3 毫米)	T1a1
IA2	Stromal invasion more than 3.0 mm and not more than 5.0 mm with a horizontal spread 7.0 mm or less. (微侵襲癌，水平徑不超過 7 毫米，子宮頸基質侵襲為基底膜下 3 - 5 毫米之間)	T1a2
IB	Clinically visible lesion confined to the cervix or microscopic lesion greater than IA2 / T1a2. (肉眼可見腫瘤侷限在子宮頸或顯微病灶範圍超出 IA2 / T1a2)	T1b
IB1	Clinically visible lesion 4.0 cm or less in greatest dimension. (子宮頸腫瘤直徑不超過 4 公分)	T1b1
IB2	Clinically visible lesion more than 4.0 cm in greatest dimension. (子宮頸最大腫瘤直徑超過 4 公分)	T1b2
II	Tumor invades beyond the uterus but not to pelvic wall or lower third of vagina. (腫瘤侵襲已達子宮頸外組織，但未達骨盆壁及陰道下端 1/3)	T2
IIA	Without parametrial invasion. (無子宮頸旁組織侵襲)	T2a
IIB	With parametrial invasion. (已有子宮頸旁組織侵襲)	T2b
III	Tumor extends to pelvic wall and/or involves lower third of vagina and/or causes hydronephrosis or non-functional kidney. (腫瘤侵襲達骨盆壁或達陰道下端 1/3 或造成腎臟水腫或無功能腎臟)	T3

FIGO 分期		TNM Categories
IIIA	Tumor involves lower third of vagina, no extension to pelvic wall. (腫瘤侵襲達陰道下端 1/3，未達骨盆壁)	T3a
IIIB	Tumor extends to pelvic wall and/or causes hydronephrosis or non-functional kidney. (腫瘤侵襲達骨盆壁或造成腎臟水腫或無功能腎臟)	T3b
IVA	Tumor invades mucosa of bladder or rectum and/or extends beyond true pelvis. (腫瘤侵襲膀胱或直腸之黏膜層，或延展超過真骨盆腔)	T4
IVB	Distant metastasis. (遠處轉移)	M1

五 首次治療

子宮頸癌首次診斷後的治療，必須根據仔細的臨床評估：

早期的子宮頸癌，以手術治療為主，包括：

1. FIGO 分期 IA1：

- (1) 筋膜外 (extrafascial) 子宮切除，若同時有陰道癌前病變，亦需適當的切除。對希望保留生育能力且子宮頸錐狀手術切除標本邊緣為陰性者，可考慮以較密集的追蹤取代子宮切除手術。如果標本邊緣呈現原位癌變化，可以再次施行病變區切除或子宮頸錐狀手術。
- (2) 若子宮頸錐狀手術標本發現子宮頸基質之淋巴血管腔已有腫瘤細胞侵入，或可考慮較小範圍 (modified) 即第二型 (Type 2) 根治性子宮切除和骨盆淋巴結摘除。如果希望保留生育能力，可依據下述 IA2 原則處理，惟尚未有明確證據。

2. FIGO 分期 IA2：

- (1) 較小範圍 (modified) 即第二型 (Type 2) 根治性子宮切除和骨盆淋巴結摘除或併主動脈旁淋巴結取樣。如果希望保留生育能力，可選擇：
 - (A) 根治性子宮頸切除 (radical trachelectomy) 及骨盆淋巴結摘除手術或併主動脈旁淋巴結取樣。
 - (B) 子宮頸大範圍錐狀手術及腹膜外骨盆淋巴結摘除手術，但此仍有爭議。
- (2) 對於身體狀況不適合手術者，可以採取近接放射治療併骨盆放射治療。

3. FIGO 分期 IB1 或 IIA 直徑小於 4 公分者：

根治性子宮切除及骨盆淋巴結摘除或併主動脈旁淋巴結取樣。對於身體狀況不適合手術者，可以採取骨盆放射治療合併近接放射治療。

至於分期 IB2 或 IIA 直徑大於 4 公分者，由於術後有較高的機會接受放射治療，目前一般先考慮採用同時合併放射線及 cisplatin 化學治療。根治性子宮切除和骨盆淋巴結摘除或併主動脈旁淋巴結取樣，或術前化學治療後接續根治性子宮切除和骨盆淋巴結摘除或併主動脈旁淋巴結取樣，也可以使用於詳細檢查後，認為手術對其可能有較大助益的病患。

雖然手術療法是早期子宮頸癌的標準治療，對於 FIGO 臨床分期 IB - IIA 的子宮頸癌，放射治療也可以達到相同的效果。1986 - 1991 年間於義大利進行的隨機分配臨床試驗發現：接受根治性手術與接受放射治療兩組病患的五年總體存活與無病存活率分別各為 83%、83% 與 74%、74%。但是接受手術治療後又由於組織病理檢查發現有復發的高風險因子，而接受術後放射治療者有較高的治療併發症。手術組中，子宮頸腫瘤直徑超過 4 公分者，84% 接受術後放射治療。因此依據詳細檢查的結果，謹慎的選擇適於接受手術的病患，可以降低治療併發症發生的機會^[8]。

對於 IB2 及 bulky (腫瘤大於 4 公分) IIA 子宮頸癌，使用 cisplatin、vincristine 和 bleomycin (POB) 進行三回術前化學治療 (neoadjuvant chemotherapy)，可以在百分之八十以上的病患觀察到腫瘤的部分緩解。隨機分配比較術前化學治療伴隨根治性子宮切除術或單獨放射治療的前瞻性試驗顯示，兩組的無病存活率和整體存活率並無統計學上的差異，其 2 年存活率分別為 81% 及 84%，而 5 年存活率則分別為 70% 及 61%^[9]。英國 Medical Research Council (MRC) 曾於 2000 年逐例蒐集五個隨機分配臨床試驗，針對術前化學治療後接續根治性子宮切除術或單獨放射治療的結果，進行總合分析 (meta-analysis)。發現對於 IB2、IIA 且腫瘤直徑不小於 4 公分或 IIIB 的子宮頸癌，術前化學治療後接續根治性子宮切除術較單獨放射治療的無病存活及總體存活率較高，其死亡相對風險分別為 0.68 及 0.65。然而各試驗的進案條件及結果之間仍然存在有顯著的差異^[10]。而研究組術後接受放射治療的比例，介於 30% 與 100% 之間，以及可供分析的病患人數仍少 (五個研究共 872 人，其中 368 例死亡)，因此術前化療是否較優，尚無法遽下結論，同時也必須考慮到各

機構放射治療的水準。另一個術前化學治療合併根治性子宮切除和淋巴結摘除、以及只有根治性子宮切除和淋巴結摘除的臨床試驗，目前美國婦癌研究組織正在分析中 (GOG #141)；歐洲癌症研究及治療聯盟 (European Organization for Research and Treatment of Cancer, EORTC 55994) 正主導一個比較分期 IB 或 II 術前化學治療伴隨根治性子宮切除術或合併放射線及化學治療的第三期臨床試驗。

較晚期者則以放射治療為主。根據數個隨機分配臨床試驗^[11-14]的結果顯示，接受同時合併放射線及 cisplatin 化學治療的局部晚期病患，其存活率較僅單獨接受放射治療者顯著提高；接受合併治療者，治療後的復發率及總體死亡率較僅接受放射線者降低約 50%，主要是由於合併治療者有較高的骨盆局部控制率 (見附件)。英國 MRC 的總合分析也發現同時合併放射線及化學治療可以提高病患的存活，其 (死亡) 相對風險與單純放射治療相較為 0.71。其中以鉑類 (platinum) 化合物效果較佳，cisplatin 是最常使用的藥物^[15]。同時合併放射線及化學治療降低局部及遠端復發的機會，分別為僅接受放射治療者的 0.61 及 0.57。整體而言，接受合併化放療者，其疾病無惡化存活率提高 16% (95% 信賴區間 13 - 19%)，總存活率提高 12% (8 - 16%)。其中試驗的對象包含較高比例的 FIGO 第一期及第二期者，提高的比例較大。值得注意的是，先化學治療再放射治療的效果並不同於同時合併放射線及化學治療：MRC 對國際 18 個隨機分配臨床試驗，2,074 進案個案逐例的總合分析發現：放射前每回化學治療間隔為 14 天內，或治療使用的 cisplatin 劑量強度 (dose intensity) 每週不小於 25 mg/m² 時，放射治療前的化療與單純放射治療相較，可以提高病患的總體存活率，其死亡相對風險分別為 0.76 (95% 信賴區間 0.62 - 0.92) 及 0.91 (0.78 - 1.05)；反之，超過 14 天的化學治療間隔或 cisplatin 劑量強度每週小於 25 mg/m² 時，反而對治療效果有不利的影響^[16]。

放射治療前的後腹腔淋巴結取樣，以確定有否淋巴結轉移而決定放射治療範圍，是否有助於治療的成效，目前仍無定論。然而，影像學檢查發現的可疑淋巴結，可使用細針抽吸檢查 (fine-needle aspiration, FNA) 來確定其是否已有轉移。一

小規模隨機臨床試驗的結果顯示，對於預定接受放射治療且電腦斷層檢查無主動脈旁淋巴結腫大的病患，無論是採用腹腔鏡、腹膜外、或開腹手術摘取主動脈旁淋巴結，接受手術的病患比沒有接受手術的病患治療結果較差。其中摘取之淋巴結已有轉移者，雖然以延展放射治療的範圍來涵蓋主動脈旁淋巴結，大部分仍因疾病死亡^[17]。但是由於進入研究的病患人數少，有待更大規模的研究。

六 放射治療的使用

放射治療的劑量，除參考標準劑量外，必須將其他因素，如治療範圍、照射方法、正常組織的忍受限度等納入考量。整體的治療時間過度延長，也可能影響治療的效果。部分的回溯性分析發現治療時間超過 6 至 8 週以上，每多一天的治療延長，降低 0.5 - 1% 的骨盆控制率。即使缺乏前瞻性隨機試驗的證實，臨床上仍傾向於在病人情況容許的範圍內，儘量 8 週內完成全部放射治療療程，而儘量減少延遲或分段放射治療的機會。藉由腹部及骨盆電腦斷層或核磁共振影像的輔助，描繪出腫瘤體積及淋巴結狀態，可以為病人訂定更適當的治療計畫，尤以對於腫瘤體積較大或局部晚期者為然。

七 放射治療範圍

在外部照射時使用前後左右四個照野，劑量分佈的規劃宜採用電腦三度空間計算，以確保每個空間的照野都能涵蓋腫瘤，使其可以接受足夠的劑量，而儘量減少正常組織的照射。訂定照野範圍時應考慮腫瘤可能擴散的方向，其前緣應包括至子宮體，後緣應包括子宮薦骨韌帶及薦骨前淋巴結，側緣需要足夠地包涵骨盆淋巴結。

若是腫瘤侵襲達陰道的下端 1/3，需考慮是否將鼠膝部淋巴結納入照射的範圍。使用延展範圍 (extended field) 照射主動脈旁淋巴結時需要小心規劃，以確保淋巴結可以接受足夠的劑量 (例如以 45 Gy 以治療顯微性疾病) 而不超過小腸、脊髓或腎臟的容忍限度。腔內 (intracavitary) 或組織間 (interstitial) 近接治療的安排，除在非常早期的腫瘤外，應於至少施行 40 Gy 的全骨盆體外照射，將腫瘤縮小至近接治療可達成的範圍後才開始進行。

在大範圍照射後，開始縮小照射範圍，加強照射 (cone down boost) 骨盆淋巴結及子宮頸旁組織時，可藉由中央遮蔽技術降低正常周邊器官 (如小腸、直腸和膀胱) 接受的放射劑量。子宮頸旁組織及其附近淋巴結的標準治療總劑量為 60 至 65 Gy (含近接治療)。

法國 Institut Gustave-Roussy 於 1977 - 1981 年間曾以隨機分配方式，對 441 位於淋巴攝影顯示或經由病理檢查確定有骨盆淋巴轉移的 FIGO 分期 I - IIB 病患、或 FIGO 分期 III 病患，比較全骨盆或全骨盆合併主動脈旁淋巴結照射的治療效果，結果發現，雖然僅接受骨盆照射組其後發生主動脈旁淋巴結復發的機會較高，然而兩組的局部及遠端復發的機會以及總體存活並無差異。接受合併治療組有較高的機會發生重度腸道併發症^[18]。美國放射腫瘤研究組織 (Radiation Therapy Oncology Group, RTOG) 於 1979 - 1986 年間，以分層 (stratification) 隨機分配方式對 367 位

子宮頸腫瘤橫 (transverse) 徑不小於 4 公分的 FIGO 分期 IB 或 IIA 患者或分期 IIB 者，施行全骨盆或全骨盆合併主動脈旁淋巴結照射 (RTOG 79-20)。結果顯示，接受全骨盆合併主動脈旁淋巴結照射組的十年總體存活率為 55%，相較於接受全骨盆照射組的 44%，呈顯著差異。兩組的局部復發率相當，而合併主動脈旁淋巴結照射組的遠端首次復發機會較低。兩組的十年無病存活率分別為 42% (合併組) 及 40% (骨盆照射組)，並無顯著差異。進一步分析發現合併組的局部復發者，治療後有較長的存活率 (25% 對 8%)^[19]。其後 RTOG 90-01^[13] 則發現對於 IIB - IVA、或 IB - IIA 且腫瘤 ≥ 5 cm、或經切片證實有骨盆淋巴結轉移但無遠端或主動脈旁淋巴結轉移者，同時合併放射及化學治療的總體存活率顯著提高 (見附件)。然而對於已有主動脈旁淋巴結轉移者，除了化學治療外，如果也計畫給予放射治療，其治療範圍是否應涵蓋主動脈旁淋巴結，仍未有明確的證據。

我國各醫院皆使用高劑量速率腔內放射系統，一般分成 3 - 6 次治療，每次劑量為 4 - 10 Gy。對於預定接受子宮切除的病人，需要考慮腔內放射劑量的調整。

八 根治性手術後的輔助治療

根治性子宮切除手術標本的組織病理檢查如果呈現淋巴結轉移、腫瘤組織侵襲達子宮頸旁組織或手術標本邊緣時，病患的預後明顯較差，應接受術後輔助治療。美國 Intergroup #0107 及 SWOG #8797 臨床試驗顯示，接受根治性子宮切除及淋巴結摘除手術之早期 (FIGO 分期 IA2 - IIA) 子宮頸癌病人，病理檢查呈淋巴結轉移或手術標本邊緣或子宮頸旁組織有腫瘤組織侵襲等具復發高風險因子的病患，接受同時合併 cisplatin + 5-FU 及骨盆放射治療者，較僅接受骨盆放射治療者，其疾病進展或總體死亡的相對風險分別為 0.49 及 0.51。估計四年無疾病惡化存活率分別為 80% 及 63%，總體存活率分別為 81% 及 71%；接受同時合併 cisplatin 和 5-FU 及骨盆放射治療者的存活有顯著提高^[20]。

而病理檢查即使沒有呈現淋巴結轉移、腫瘤組織侵襲達子宮頸旁組織或手術標本邊緣等復發高風險因子，但具有如腫瘤組織侵襲已達子宮頸基質的外 1/3、腫瘤組織侵入微血管或淋巴管腔 (Capillary lymphatic space involvement, CLS) 或子宮頸腫瘤較大等中度風險因子者，是否需接受術後輔助療法，仍無定論。美國 GOG #92 試驗針對已接受根治性手術的 FIGO 分期 IB 病患，具有 (1) 腫瘤侵襲已達子宮頸基質的外 1/3、(2) 微血管或淋巴管腔侵入、(3) 腫瘤較大等三項風險因子的其中兩項者 (見下表)，隨機分配接受或不接受術後骨盆放射治療。

微血管或淋巴腔侵入 (CLS)	子宮頸基質侵襲	腫瘤大小
陽性	外層 1/3	任何大小
陽性	中層 1/3	≥ 2 公分
陽性	內層 1/3	≥ 5 公分
陰性	外層或中層 1/3	≥ 4 公分

結果發現疾病復發率在輔助放射治療組 (137 人) 為 15%，觀察組 (140 人) 為 28%；其中輔助放射治療組有 18 (13.1%) 位病人復發於骨盆或陰道 (局部復發)，相對於觀察組的 27 人 (19.3%)，放射治療組的復發風險呈顯著降低 (相對風險 0.53)。放射治療組的兩年無病存活率 (disease-free survival) 為 88%，觀察組為 79%；總死亡率在觀察組及放射線組分別為 21% (18% 死於癌症) 和 13% (11% 死於癌症)^[21]。然而放射線組較觀察組呈現較高的第三 (嚴重) 或第四度 (可能威脅生命的) 治療相關的毒性，分別為 6% 及 2.1%，其中放射線組有一病患因治療引發的腸道毒性死亡。我國大部分婦癌科醫師所施行的根治性子宮切除手術，對於子宮頸旁組織，包括基韌帶、子宮薦韌帶及部分子宮膀胱韌帶等切除的範圍，較美國醫師為廣^[22]，對於具如上之中度風險因子的病患，或許可以再就手術的範圍，決定是否安排術後輔助性放療。

九 單純式子宮切除後意外發現有子宮頸侵襲癌

單純式子宮切除而意外發現有侵襲癌 (FIGO 分期為 IA2 或更高) 時，治療方式應視手術標本邊緣是否有腫瘤組織侵襲決定。若有腫瘤組織侵襲，建議施行放射治療和陰道近接治療；如果沒有腫瘤組織侵襲，可選擇放射治療或子宮頸旁組織全切除 (complete parametrectomy) 及淋巴結摘除，並切除適當範圍的上段陰道。如果第二次手術的病理檢查發現淋巴結、子宮頸旁組織及陰道邊緣皆無殘留腫瘤組織，可以不需輔助治療。假如淋巴結、子宮頸旁組織或陰道標本邊緣有腫瘤組織侵襲，建議依據上述，給予同時合併 cisplatin 及放射治療。



治療後的追蹤

子宮頸癌完全治療後的追蹤檢查，包括身體狀況的詢問、理學檢查（包括詳細的骨盆內診）以及：

1. 抹片檢查：

前兩年每 3 個月一次抹片檢查，第三年每 4 個月一次，第四至五年則每 6 個月一次，以後每年一次。

2. 血清 SCC-Ag、CEA、CA-125 等腫瘤標記之定期追蹤。

3. 可依病人情況決定是否每 6 個月全血球計數 (CBC) 及血清腎功能標記 (BUN, creatinine) 檢驗。

4. 每年可給予胸部 X 光檢查。

5. 有臨床適應症時可安排電腦斷層檢查或葡萄糖正子攝影。

6. 建議放射治療後，使用陰道擴張棒 (vaginal dilator)。

十一 復發或持續性疾病的治療 (Salvage Therapy)

子宮頸癌完全治療後，一但發現有復發情形，除非只是陰道的上皮內病變，否則皆應先安排充分的檢查，包括詳細的理學及影像學檢查，如全身電腦斷層檢查或胸部 X 光及腹部及骨盆電腦斷層檢查或核磁共振檢查、腫瘤標記檢驗等，以了解全般情況。如果可能，也應選取代表性的可疑病灶，進行切片或細針抽吸取樣，以確定復發。如果懷疑復發的部位僅侷限於單側肺部，而無主動脈旁淋巴結腫大的情形，必須盡可能排除原發性肺癌的可能性。

經由詳細的檢查以確定復發的範圍後，才能決定治療的方向是以治癒為目標，抑或以減輕不適症狀為目標。原則上，未曾接受放射治療的復發病灶，除了陰道的上皮內病變外，可以施予同時合併放射線及化學治療。單獨的肺、肝或淋巴結轉移可能會因手術切除而有所助益。位於曾經接受過放射治療範圍內的復發病灶，由於其週邊正常組織可以再接受的放射線劑量有限，而此等病灶對化學治療的反應不佳，需考慮手術的可行性。

在針對復發或轉移性子宮頸癌上，使用的第一線化學治療藥物有 cisplatin、carboplatin、paclitaxel 和 topotecan；而可能使用的第一線合併化學藥物治療有 cisplatin / paclitaxel、cisplatin / topotecan、cisplatin / ifosfamide 及 carboplatin / paclitaxel。Cisplatin 被認為是緩和治療最有效的藥物，其腫瘤反應率約 20% 到 30%。偶而可以見到腫瘤完全消失的情形。Carboplatin 也有 19% 的反應率；其它可以使用的藥物包括 ifosfamide、epirubicin 和 vinorelbine，反應期間通常是 3 至 6 個月，平均存活約 1 年。由於緩和治療的目的在於減緩疾病的惡化或減輕因疾病引起的不適，治療時也需考慮維持病患的生活品質，採用單一化學藥物治療是合理的方式，然而合併化學藥物治療可能得到較高的腫瘤反應率 (response rate)。生物分子治療和疫苗治療的效果在現階段還沒有確定。

對於全身性治療無效的病人，應視個別情況給予最佳的支持療法，包括臨終照護 (hospice care)、疼痛照會、情緒及精神上的支持。

十二 參考文獻

- [1] 衛生署全國衛生統計資訊網 (Health and National Health Insurance Annual Statistics Information Service) : 民國九十二年國人主要死因統計資料 (<http://www.doh.gov.tw/statistic/index.htm>) · 4-28, 2004。
- [2] GLOBOCAN 2000: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. World Health Organization. 2004.
- [3] Cervical Cancer, in National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology, v.1. 2006. <http://www.nccn.org>.
- [4] Benedet JL, Bender H, Jones H, III, et al. FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. International Journal of Gynaecology & Obstetrics 2000; 70:209-262.
- [5] Cervical Cancer (PDQR): Treatment, Health Professional Version. National Cancer Institute. 2003.
- [6] Resbeut M, Fondrinier E, Fervers B, et al. Standards, Options and Recommendations for the management of invasive cervical cancer patients (non metastatic). Bulletin du Cancer 2003; 90:333-346.
- [7] Resbeut M, Fondrinier E, Fervers B, et al. Carcinoma of the cervix. Br. J. Cancer 2001; 84 Suppl 2:24-30.
- [8] Landoni F, Maneo A, Colombo A, et al. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer. Lancet 1997; 350:535-540.
- [9] Chang TC, Lai CH, Hong JH, et al. Randomized trial of neoadjuvant cisplatin, vincristine, bleomycin, and radical hysterectomy versus radiation therapy for bulky stage IB and IIA cervical cancer. J. Clin. Oncol. 2000. Apr.; 18(8):1740-1747.
- [10] Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 21 randomised trials. European Journal of Cancer 2003; 39:2470-2486.
- [11] Whitney CW, Sause W, Bundy BN, et al. Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study. J. Clin. Oncol. 1999; 17: 1339-1348.
- [12] Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, et al. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. N. Engl. J. Med. 1999; 340:1154-1161.
- [13] Morris M, Eifel PJ, Lu J, et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. N. Engl. J.

Med. 1999; 340:1137-1143.

- [14] Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340:1144-1153.
- [15] Green JA, Kirwan JM, Tierney JF, et al. Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2001; 358:781-786.
- [16] Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 21 randomised trials. *European Journal of Cancer* 2003; 39:2470-2486.
- [17] Lai CH, Huang KG, Hong JH, et al. Randomized trial of surgical staging (extraperitoneal or laparoscopic) versus clinical staging in locally advanced cervical cancer. *Gynecol. Oncol.* 2003; 89:160-167.
- [18] Haie C, Pejovic MH, Gerbaulet A, et al. Is prophylactic para-aortic irradiation worthwhile in the treatment of advanced cervical carcinoma? Results of a controlled clinical trial of the EORTC radiotherapy group. *Radiother. Oncol.* 1988; 11:101-112.
- [19] Rotman M, Pajak TF, Choi K, et al. Prophylactic extended-field irradiation of para-aortic lymph nodes in stages IIB and bulky IB and IIA cervical carcinomas. Ten-year treatment results of RTOG 79-20. *JAMA* 1995; 274:387-393.
- [20] Peters WA, Liu PY, Barrett RJ, 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. Apr.; 18(8):1606-1613.
- [21] Sedlis A, Bundy BN, Rotman MZ, et al. A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol. Oncol.* 1999; 73:177-183.
- [22] Bloss JD, Blessing JA, Behrens BC, et al. Randomized trial of cisplatin and ifosfamide with or without bleomycin in squamous cell carcinoma of cervix: A Gynecologic Oncology Group Study. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20(7):1832-1837.
- [23] 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.
- [24] Long III HJ, Bundy BN, Grendys Jr EC, 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.
- [25] 吳香達－子宮頸癌的手術治療：於子宮頸癌（初版），202-203 頁，吳香達編著。茂昌圖書公司出版。台北市，2002 年。

[附件] 局部晚期子宮頸癌首次治療的隨機分配臨床試驗結果

研究	納入研究病患的 FIGO 分期	治療方法		治療結果	相對治療毒性
		對照組	研究組		
GOG #123	IB, 腫瘤 \geq 4 cm	放射治療 (N = 186)	放射線 + cisplatin 40 mg/m ² /週 × 6 週 (N = 183)	在中數為 36 個月的追蹤期間，對照組與研究組的再發病患分別為 69 人及 38 人；死亡病患分別為 49 人及 28 人。研究組疾病進展及死亡的相對風險值分別為對照組的 0.51 及 0.54	治療中暫時性的第三或第四級血液毒性研究組為 21%，對照組 2%
GOG #120	IIB-IVA, 無主動脈旁淋巴結轉移者	放射治療外，176 位接受 cisplatin 40 mg/m ² /週 × 6 週，173 位接受 cisplatin、fluorouracil 及 hydroxyurea，177 位接受 hydroxyurea		接受 cisplatin 者，疾病進展或死亡的相對風險為僅接受 hydroxyurea 者的 0.57 及 0.55；在中數為 35 個月的追蹤期間，三組的死亡病患分別為 59、57 及 89 人	接受 cisplatin、fluorouracil 及 hydroxyurea 者，治療中暫時性的第三或第四級血液及腸道毒性較高

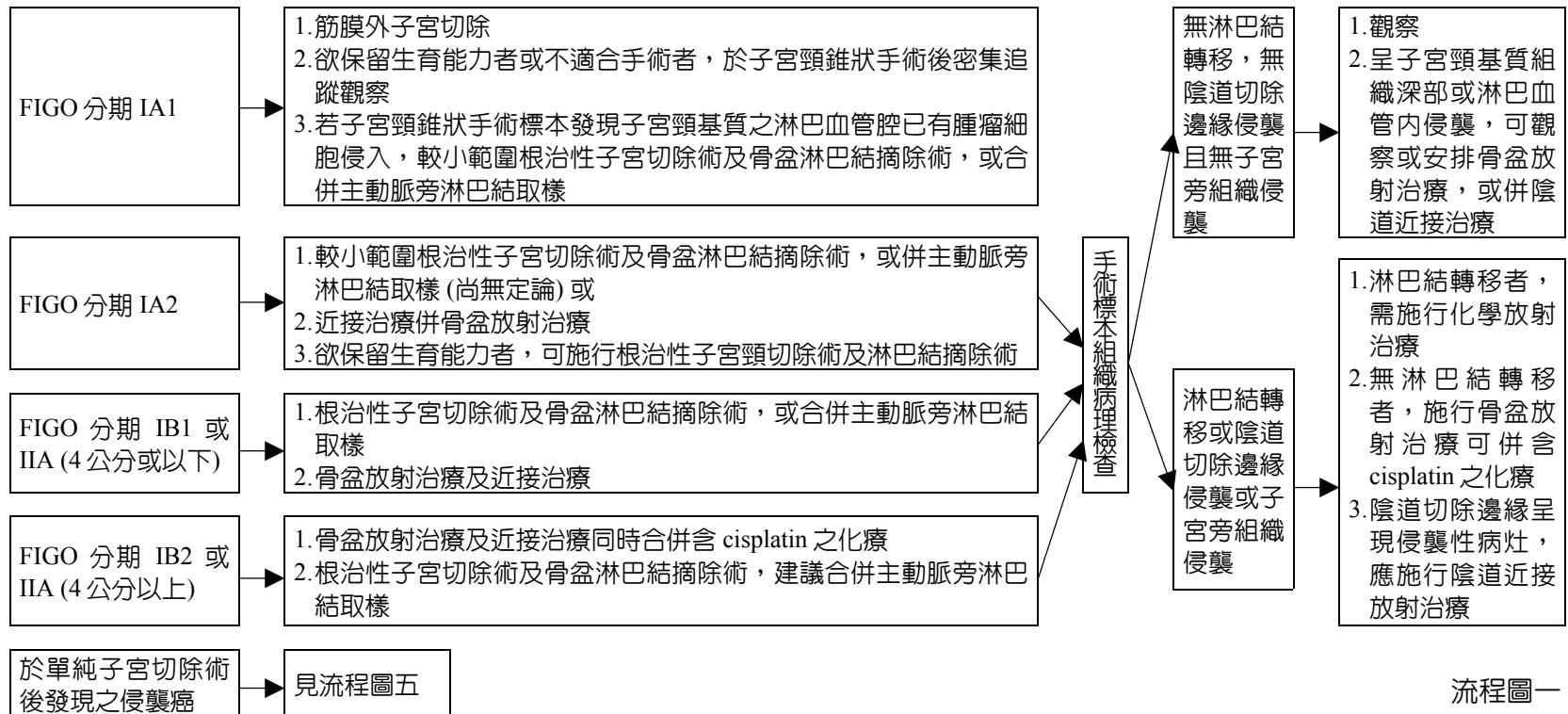
研究	納入研究病患的 FIGO 分期	治療方法		治療結果	相對治療毒性
		對照組	研究組		
RTOG 90-01	IIB-IVA；或 IB-IIA 且腫瘤 ≥ 5 cm；或經切片證實有骨盆淋巴結轉移而無遠端或主動脈旁淋巴結轉移者	延展照野至腹主動脈旁淋巴結的放射治療 (N = 195)	同時合併全骨盆放射治療及 cisplatin + fluorouracil (N = 194)	研究組的五年及八年總體存活率分別為 73% 及 67%，對照組為 52% 及 41%，研究組死亡的相對風險為 0.48	研究組者暫時性 (治療後 60 天內) 的第三或第四級血液及腸道毒性較高，其後則無差異
GOG #85, SWOG 8695	IIB-IVA，無主動脈旁淋巴結或腹腔內轉移者	同時合併放射治療及口服 hydroxyurea (N = 191)	同時合併放射線及 cisplatin + 5-FU (N = 177)	研究組疾病進展或死亡的相對風險值為對照組的 0.79；在中數為 8.7 年的追蹤期間，對照組與研究組的再發病患分別為 53% 及 43%；死亡病患分別為 57% 及 45%	對照組中發生暫時之第三 / 四級白血球下降者達 24.5%，研究組為 3.6%
NCIC CTG	IIB-IVA；或 IB-IIA 且腫瘤 ≥ 5 cm；或經切片證實有骨盆淋巴腺轉移者。已有骨盆外轉移或接受手術淋巴結分期者除外	放射治療 (N = 126)	放射線 + cisplatin 40 mg/m ² /週 × 6 週 (N = 127)	研究組的三年及五年總體存活率分別為 69% 及 62%，對照組為 66% 及 58%	研究組的急性毒性發生率較高

子宮頸癌臨床指引

國家衛生研究院 臺灣癌症臨床研究合作組織 (2007 年版)

子宮頸癌治療流程

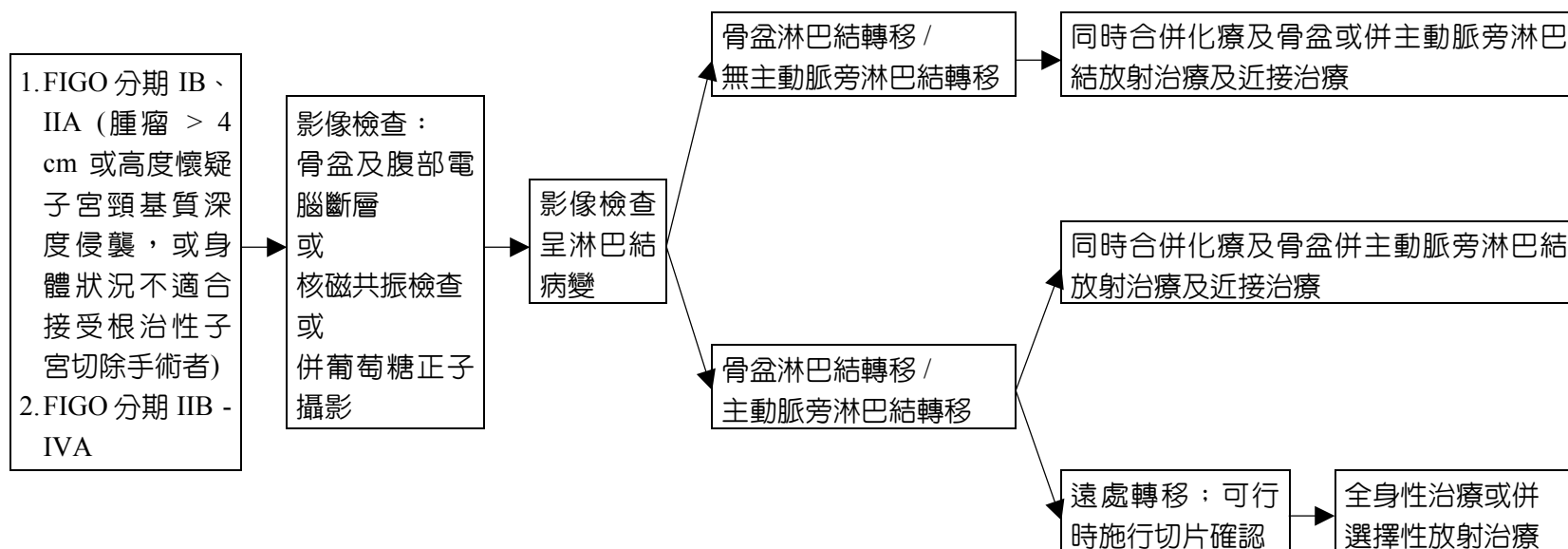
治療前檢查：1. 病史及理學檢查；2. 全血球計數；3. 子宮頸切片之組織病理檢查；4. 子宮頸錐狀手術 (當子宮頸切片之組織病理檢查結果為微侵襲癌者)；5. 胸部 X 光；6. 分期高於 IA 者，安排腎孟攝影 (IVP) 或腹部及骨盆電腦斷層或核磁共振檢查；7. 常規生化檢驗
選擇性檢查：# 分期為 IB2 或以上者，膀胱或直腸鏡檢；# 血清腫瘤標記檢驗 (SCC、CEA；腺癌者 CEA、CA-125)；# 葡萄糖正子攝影



流程圖一

FIGO 分期 IIB - IVA 子宮頸癌，或不適合施行根治性子宮切除手術之 IB、IIA 治療流程 (一)

1. 放射治療包括體外放射治療及近接治療
2. 鱗狀上皮細胞癌使用含 cisplatin 之化療；非鱗狀上皮細胞癌可使用不同於 cisplatin 之化療藥物



流程圖二

子宮頸癌臨床指引

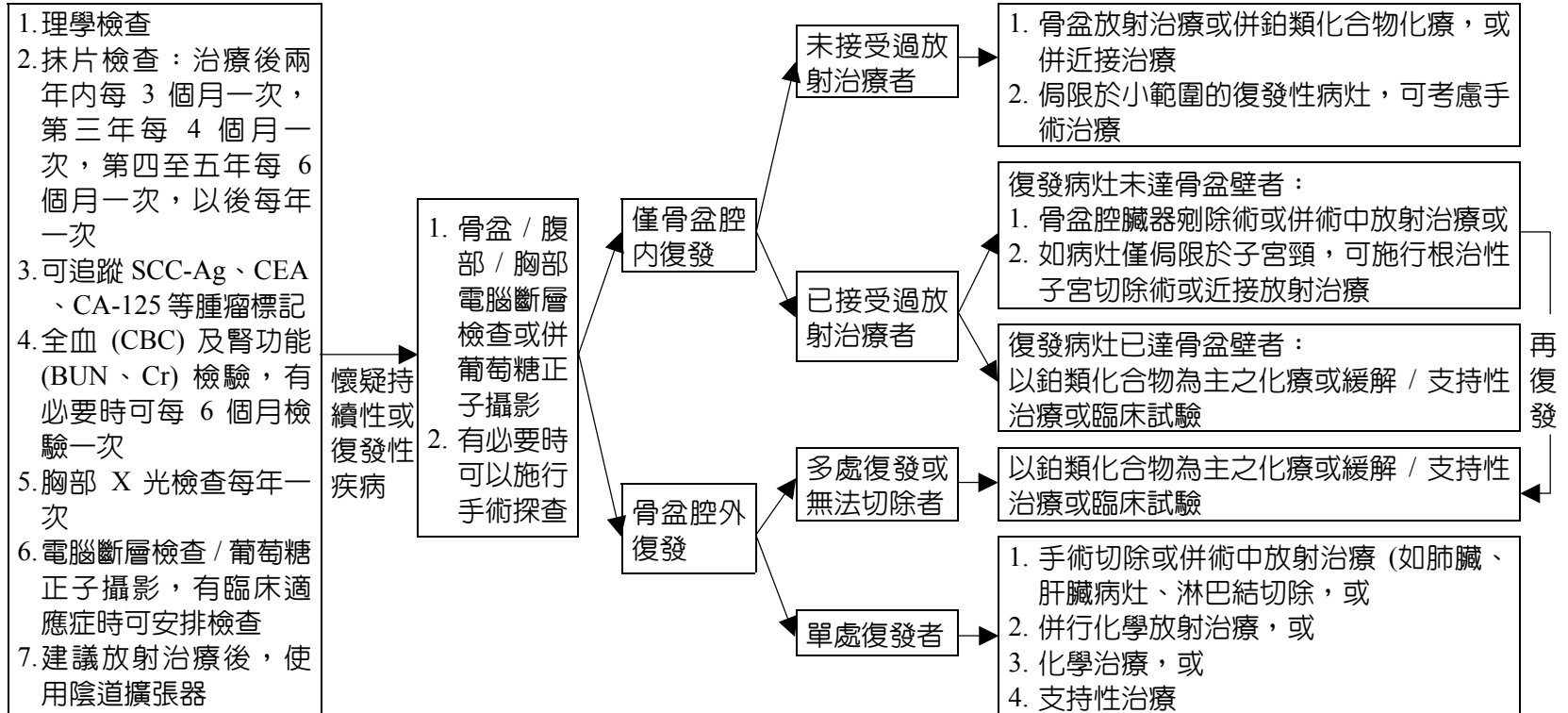
國家衛生研究院 臺灣癌症臨床研究合作組織 (2007 年版)

子宮頸癌治療後追蹤及復發的處置

定期追蹤方法

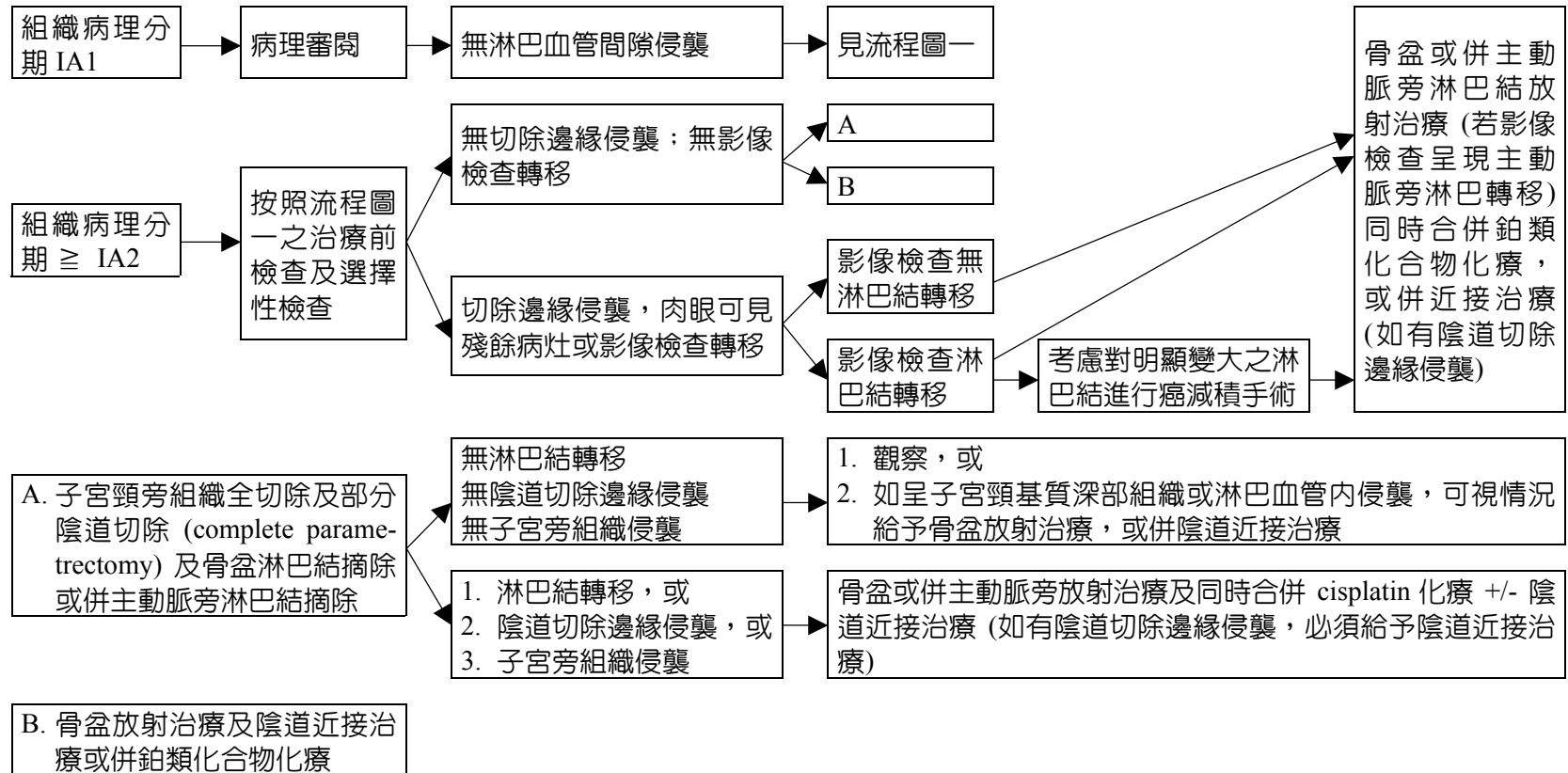
進一步檢查

救援性 (Salvage) 治療



流程圖三

單純子宮全切除後意外發現侵襲性癌症



流程圖四

子宮頸癌臨床指引

國家衛生研究院 臺灣癌症臨床研究合作組織 (2007 年版)

Chemotherapy Regimens for Recurrent or Metastatic Cervical Cancer

First-line therapy	Possible first-line combination therapy ¹	Second-line therapy
<ul style="list-style-type: none"> ◆ Cisplatin ◆ Carboplatin ◆ Paclitaxel ◆ Topotecan 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Cisplatin / paclitaxel ◆ Cisplatin / topotecan ◆ Cisplatin / ifosfamide ◆ Carboplatin / paclitaxel 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Docetaxel ◆ Gemcitabine ◆ Vinorelbine ◆ Irinotecan ◆ Epirubicin ◆ Mitomycin ◆ 5-FU