

· 专家共识 ·

子宫颈癌多学科团队协作诊疗 临床实践专家共识

中国医师协会妇产科医师分会妇科肿瘤学组

中国医师协会微无创医学专业委员会妇科肿瘤学组

通信作者: 向阳, 中国医学科学院北京协和医院妇产科 国家妇产疾病临床医学研究中心, 北京 100730, Email: xiangy@pumch.cn; 张福泉, 中国医学科学院北京协和医院放射治疗科, 北京 100730, Email: zhangfq@pumch.cn; 吴焕文, 中国医学科学院北京协和医院病理科, 北京 100730, Email: wuhuanwen10700@pumch.cn; 周琦, 重庆大学附属肿瘤医院妇科肿瘤中心, 重庆 400030, Email: qizhou9128@163.com

【摘要】 子宫颈癌是全球女性常见的恶性肿瘤之一, 子宫颈癌在中国女性恶性肿瘤中的发病率和死亡率位列第 5 位, 严重威胁我国女性的健康和生命质量。随着分子病理学的发展以及化疗、放疗及精准医疗等治疗技术的进步, 子宫颈癌的诊疗迎来了新的机遇和挑战, 涉及流行病学、妇科学、肿瘤学、产科学、生殖医学、外科学、放射学、病理学、分子生物学及公共卫生等多个学科。多学科团队(MDT)协作诊疗模式在子宫颈癌的诊疗过程中日趋重要, 应用越来越广。本共识旨在从 MDT 协作诊疗的角度对子宫颈癌临床诊疗中疑难、棘手的问题进行循证分析, 形成共识和推荐意见。本共识的专家组成员经讨论后设定了 4 个主题: 子宫颈癌的诊断及评估, 早期子宫颈癌治疗中的特殊情况, 局部晚期子宫颈癌的诊治, 复发性及远处转移性子宫颈癌的诊治。以临床实践问题为切入点, 针对 4 个不同主题设立的各工作小组对文献进行预选和整理。专家组成员经过 3 次专题讨论会, 整合不同学科的意见, 结合国内外研究证据, 并最终投票产生共识。本共识以高质量研究证据为基础, 结合临床 MDT 协作诊疗相关的实际问题进行临床实践的建议和推荐, 以期提升子宫颈癌患者的治疗效果, 改善患者的预后和生命质量。

基金项目: 国家自然科学基金(82371757); 中国医学科学院临床与转化医学研究专项(2023-12M-C&T-B-037)

子宫颈癌是全球女性常见的恶性肿瘤之一, 发病率和死亡率位列全球女性恶性肿瘤的第 4 位。2022 年国际癌症研究机构(International Agency for Research on Cancer, IARC) 的 Globocan 数据库发布, 全球子宫颈癌年新发病例为 661 021 例, 死亡 348 189 例^[1]。在中国, 子宫颈癌在女性恶性肿瘤中的发病率和死亡率位列第 5 位, 每年新发病例为 15.07 万例, 死亡 5.57 万例, 发病率和死亡率分别占

全世界子宫颈癌的 22.8% 和 16.0%^[2]。随着人乳头状瘤病毒(human papillomavirus, HPV)疫苗的使用和子宫颈癌筛查的普及推广, 我国子宫颈癌的防控取得了有效进展, 但其发病率和死亡率仍居高不下, 严重威胁我国女性的健康和生命质量。

近年来, 分子生物学诊疗手段不断进展, 靶向治疗药物层出不穷, 放疗技术更新迭代, 这些新方法都为临床治疗子宫颈癌带来了新的机遇。随之

DOI: 10.3760/cma.j.cn112141-20241218-00682

收稿日期 2024-12-18 本文编辑 姚红萍

引用本文: 中国医师协会妇产科医师分会妇科肿瘤学组, 中国医师协会微无创医学专业委员会妇科肿瘤学组. 子宫颈癌多学科团队协作诊疗临床实践专家共识[J]. 中华妇产科杂志, 2025, 60(4): 241-259. DOI: 10.3760/cma.j.cn112141-20241218-00682.



而来的,技术革新时代中临床医师如何针对宫颈癌开展全面准确的临床诊疗将面临更多的挑战。因此,多学科团队(multi-disciplinary team, MDT)协作诊疗至关重要。诊断和治疗涉及流行病学、妇科学、肿瘤学、产科学、生殖医学、外科学、放射学、病理学、分子生物学及公共卫生等多个学科。在应对宫颈癌的复杂问题时,MDT协作诊疗能够发挥综合性优势,已成为宫颈癌临床诊疗中一种重要的模式。

本共识从MDT协作诊疗的角度对宫颈癌临床诊疗中应规范的及疑难、棘手的问题进行循证分析,结合最新的研究结果和临床实践经验,形成共识和推荐意见。专家组经过3次专题讨论会,以临床实践问题为切入点,整合不同学科的意见,结合国内外研究证据,投票产生共识和推荐意见,旨在为临床医师提供科学、规范、可操作的指导,进一步提高宫颈癌的早期诊断率和治疗效果,改善晚期患者的总体生存结局,最终进一步改善宫颈癌患者的预后。

本共识的制定流程及方法:本共识的专家组由38位宫颈癌诊疗相关领域的专家组成(成员名单见文末),专家们被分配到4个不同主题的工作小组中,每个小组负责不同的诊疗主题。4个主题包括:(1)宫颈癌的诊断及评估;(2)早期宫颈癌治疗中的特殊情况;(3)局部晚期宫颈癌的诊治;(4)复发性及远处转移性宫颈癌的诊治。

本共识在全体专家参与的首次专题讨论会上确定每个主题领域对应的临床相关问题。之后,每个工作小组负责检索并整理主题相关文献,文献统一采用根据问题的相关人群、干预方案、研究设计在中文数据库(知网、维普网)及英文数据库(Medline, Cochrane library, EMBASE)中进行检索,发表时间范围主要限定在近10年内。在形成对每个问题的初步建议后,对证据的等级(表1)进行判定。

表1 证据等级及其描述

证据等级	描述
I 级	Ⅲ期随机对照临床试验和(或)系统评价、荟萃分析
Ⅱ级	前瞻性的临床研究或小型随机对照临床试验
Ⅲ级	病例报告或广泛的临床经验

之后,每个工作小组将建议提交由全体专家参与的第2次专题讨论会,并根据需要进行修改;参考欧洲肿瘤内科学会(European Society for Medical Oncology, ESMO)/欧洲妇科肿瘤学会(European

Society of Gynaecological Oncology, ESGO)/欧洲放射肿瘤学会(European Society for Radiotherapy And Oncology, ESTRO)的改编版本^[3]定义专家共识度,见表2。

表2 专家共识度及其描述

专家共识度	描述
A	强烈推荐:高级别证据支持临床获益
B	一般推荐:高或中等级别证据支持有限的临床获益
C	选择性推荐:无充分证据证明临床获益或者获益无法超过风险(不良事件、花费等)
D	一般不推荐:中等级别证据证明不良临床结局
E	绝对不推荐:高级别证据证明不良临床结局

针对每项推荐意见,工作小组进行了投票,以确定小组成员的共识度。最后,召开由全体专家参与的第3次专题讨论会,通过讨论和投票结果(包括同意、不同意、弃权),最终确定每项推荐意见的证据级别及专家共识度。

一、宫颈癌的诊断及评估

(一)临床表现及妇科检查

宫颈癌的典型症状是性交后阴道流血及间歇性阴道流血,多数患者在就诊时并无明显症状。疾病晚期阶段,根据病灶浸润范围及转移部位出现相关的临床表现,如血尿、肛门坠胀、便秘、便血、贫血、下肢水肿、疼痛等,严重者出现肾盂积水、肾功能衰竭、恶液质等。

妇科检查方面,早期患者的子宫颈外观可呈正常或呈糜烂样改变,需要结合子宫颈细胞学检查或HPV检测情况进行阴道镜活检;疾病进展后子宫颈可呈糜烂状、糟脆菜花样、溃疡火山口样改变,伴有触血。子宫颈腺癌患者的子宫颈外观通常光滑,呈桶状增粗,质地坚硬。肿瘤侵犯宫旁组织至主韧带、宫骶韧带,可使其增厚、挛缩,形成团块状伸向盆壁或达到盆壁并固定;侵犯阴道,可导致阴道穹隆变浅或消失,组织增厚、质地脆硬;侵犯直肠,可通过三合诊扪及子宫颈肿瘤、盆底肿物或直肠内病灶。

问题1:拟诊宫颈癌时妇科检查需记录的内容?

推荐意见:双合诊或三合诊检查后,需记录宫颈病变的位置、大小、形态,阴道累及程度,子宫体的大小和位置,是否存在宫旁浸润、宫旁浸润是否达盆壁、附件情况、直肠黏膜情况、浅表淋巴结有无肿大等。(证据等级:Ⅱ级;专家共识度:A)

(二)影像学评估

1. 子宫颈癌的影像学评估:对于初诊子宫颈癌,盆腔增强磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)检查是评估原发性肿瘤最大径>10 mm的最佳影像学检查方式,可以准确评估肿瘤大小、宫旁浸润、盆壁受累和淋巴结转移情况,对于Ⅰb期及以上子宫颈癌的诊断准确率可达95%^[4]。弥散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)结合相应的表观弥散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)对子宫颈癌病灶的检测及定性评估有重要价值。

评估是否存在淋巴结转移或远处转移时,CT、正电子发射体层摄影(positron emission tomography, PET)-CT和MRI检查均可提供有效诊断信息,其敏感度和特异度分别为51%和87%,57%和95%,57%和93%^[5]。CT检查对于Ⅲb~Ⅳb期子宫颈癌的诊断准确率可达92%,尤其在评估输尿管、盆壁、膀胱、直肠受累及远处转移方面^[5]。PET-MRI检查目前尚未广泛应用于临床,但研究表明其对于淋巴结转移的诊断敏感度、特异度和准确率均超过单独使用MRI检查^[6]。

评估子宫颈癌放化疗的疗效时,可使用盆腔增强MRI、PET-CT检查结合妇科检查进行动态随访观察。MRI检查的功能图像可能有助于鉴别放化疗后的残留病灶及纤维化。PET-CT检查对放化疗后残留病灶的检测性能优于MRI检查。胸、腹、盆腔增强CT检查可用于评估淋巴结转移和远处转移灶的治疗反应。

评估子宫颈癌复发时,PET-CT检查有助于发现局部复发及远处转移病灶。盆腔增强MRI检查可用于评估局部复发情况。胸、腹、盆腔增强CT检查可用于已知远处转移灶的评估。MRI检查联合动态增强成像和DWI有助于检测复发性肿瘤,并能够与放疗后改变相鉴别。PET-MRI检查具有同时评估基于PET和MRI检查的功能生物

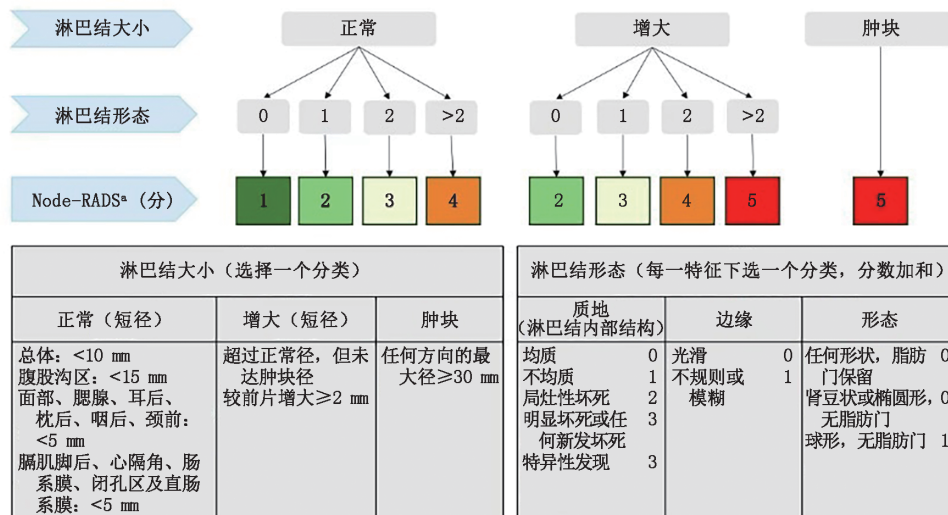
标志物的潜力,可以用于评估已知或可疑复发病灶。

2. 淋巴结转移的影像学评估:影像学肿大淋巴结的定义是淋巴结短径>10 mm,高度怀疑为转移淋巴结。其他有助于诊断转移淋巴结的影像形态学特征包括:淋巴结饱满呈球形、或具有分叶状或毛刺状轮廓,淋巴结成簇结群,MRI检查显示T₂加权成像(T₂ weighted imaging, T₂WI)信号强度不均伴中央坏死区(诊断淋巴结转移的阳性预测值为100%)^[7]。PET-CT检查在诊断淋巴结转移方面的表现最佳,指南推荐使用PET-CT检查对可疑淋巴结转移患者进行评估。MRI检查对于诊断淋巴结转移有一定价值,但其诊断微转移存在一定局限;DWI也可以提示淋巴结转移的存在,与未受累的淋巴结相比,转移性淋巴结的ADC值通常显著降低,但仍需结合解剖学大小和形态学特征进行评估^[8]。

基于淋巴结大小和形态学特征的淋巴结报告和数据系统(Node-RADS)评分(图1)有望协助子宫颈癌的淋巴结转移评估,盆腔淋巴结Node-RADS评分≥3分时,其诊断敏感度为93%、特异度73%,≥4分时,特异度可达100%^[9]。

问题2:对于短径<10 mm、形态疑似转移的淋巴结,应该如何进行影像学评估?

推荐意见:建议结合淋巴结解剖学形态、MRI检查的功能成像参数、PET-CT或PET-MRI检查等影像学特征进行综合评估。形态呈球形(淋巴结短长径比增大)、轮廓呈分叶状或毛刺状、有中央坏死区、DWI弥散受限、PET-CT或PET-MRI检查



注: “评分结果(淋巴结受累等级): Node-RADS评分1分=非常低, 2分=低, 3分=中等, 4分=高, 5分=非常高; Node-RADS表示淋巴结报告和数据系统

图1 Node-RADS评分及淋巴结受累情况判读

提示代谢明显增高、Node-RADS 评分 ≥ 3 分的淋巴结,应高度怀疑转移。(证据等级:II 级;专家共识度:A)

问题 3:如何进行子宫颈癌影像学评估的结构化报告?

推荐意见:推荐对以下方面进行系统记录:

(1)检查方法:所使用的影像学检查方法;(2)病灶大小:有无影像学检查可见病灶,肿瘤最大径;(3)浸润范围:重点报告宫旁、阴道下 1/3、盆壁、输尿管、膀胱、直肠等受累情况;(4)淋巴结:记录可疑转移淋巴结的位置、数量、大小(最大淋巴结的短径),可进行 Node-RADS 评分,PET-CT 检查记录其标准摄取值(standard uptake value, SUV);(5)远处转移:明确转移病灶的具体位置(肝、肺、骨等),记录转移病灶数量、大小,PET-CT 检查记录病灶的 SUV 值。记录 MDT 讨论的重点分歧内容,综合评估后可推荐进一步的影像学检查方法。(证据等级:II 级;专家共识度:A)

(三)分期

子宫颈癌分期主要采用国际妇产科联盟(International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO)2018 年分期标准,以及美国癌症联合会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)第 9 版的肿瘤-淋巴结-转移(tumor-node-metastasis, TNM)分期标准作为参考。妇科检查是临床分期的基础,需要 2 名及以上高年资医师同时检查以明确临床分期,如有分歧应结合影像学评估并进行 MDT 讨论。FIGO 2018 分期考虑了影像学及病理检查结果,但由于不同病理科医师对淋巴脉管间隙浸润(lympho-vascular space invasion, LVSI)的判断不一致,故 LVSI 尚未纳入分期标准。

对于 I b3、II a2~IV a 期影像学检查提示盆腔淋巴结阳性,而腹主动脉旁淋巴结阴性的子宫颈癌患者,也可选择腹主动脉旁淋巴结切除术进行手术病理分期。在一项评估手术病理分期对局部晚期子宫颈癌患者无病生存(disease-free survival, DFS)时间影响的前瞻性随机国际多中心研究(即 Uterus-11 研究)中,共纳入 255 例患者,分为手术病理分期组($n=130$)和临床分期组($n=125$),两组患者的 DFS 时间比较无显著差异($P=0.084$);但在 II b 期患者中,手术病理分期组 DFS 时间显著长于临床分期组($HR=0.51$, 95%CI 为 0.30~0.86, $P=0.011$)^[10]。

问题 4:何种情况建议进行手术病理分期?

推荐意见:对于临床考虑为 I b3、II a2~IV a 期

的子宫颈癌患者,影像学检查提示盆腔淋巴结阳性时,可以选择手术病理分期;如果盆腔淋巴结阴性,也可以考虑手术切除腹主动脉旁淋巴结进行手术病理分期,以明确淋巴结转移与否及制定放疗野的范围,但是否改善预后仍需进一步研究。(证据等级:III 级;专家共识度:C)

(四)病理诊断

1. 子宫颈癌病理类型:子宫颈癌的常见病理类型包括鳞癌及腺癌。在 2020 年第 5 版 WHO 女性生殖器官肿瘤分类中,根据子宫颈鳞癌及腺癌的 HPV 状态,将其进一步分为 HPV 相关性及 HPV 非相关性。子宫颈癌的其他病理类型相对少见或罕见,包括腺鳞癌、癌肉瘤、神经内分泌癌、腺样基底细胞癌等,多数与高危型 HPV 感染相关。见表 3。

表 3 子宫颈癌的病理类型

子宫颈鳞癌
HPV 相关性鳞癌
HPV 非相关性鳞癌
非特指型鳞癌
子宫颈腺癌
HPV 相关性腺癌
普通型子宫颈腺癌(包含绒毛管状腺癌亚型)
黏液性腺癌(包含非特指型黏液性腺癌、肠型腺癌、印戒细胞型黏液癌、浸润性复层产黏液腺癌等亚型)
HPV 非相关性腺癌
胃型腺癌
透明细胞癌
中肾管腺癌
子宫内膜样癌
其他类型子宫颈癌
腺鳞癌
癌肉瘤
神经内分泌癌
腺样基底细胞癌

注:HPV 表示人乳头状瘤病毒

子宫颈鳞癌是最常见的子宫颈癌病理类型。几乎所有的子宫颈鳞癌与 HPV 感染相关;HPV 非相关性子宫颈鳞癌罕见,多数为个案报道。子宫颈鳞癌的组织学特征对是否伴有 HPV 感染无明确提示意义。子宫颈鳞癌可根据细胞异型性、角化珠形成程度及是否有细胞间桥等病理形态特征,分为高分化、中分化及低分化子宫颈鳞癌;不同病理分化程度的子宫颈鳞癌之间预后无显著差异^[11]。子宫颈鳞癌还可以根据组织学形态分为角化型鳞癌、非角化型鳞癌、基底样鳞癌、乳头状鳞癌、疣状癌、湿

疣状鳞癌、淋巴上皮样癌、梭形和(或)肉瘤样鳞癌等。其中非角化型鳞癌及基底样鳞癌是常见的 HPV 相关性子宫颈鳞癌病理亚型。肿瘤细胞弥漫强阳性表达 p16, 提示 HPV 感染。

子宫颈腺癌中大部分为 HPV 相关性子宫颈腺癌, 占有子宫颈腺癌的 85%~90%^[12], 子宫颈腺癌最常见的 HPV 感染亚型为 HPV 18 型。在 HPV 相关性子宫颈腺癌中, Silva 分型系统对临床预后具有指导意义。根据肿瘤的生长浸润方式, 可分为 Silva A 型、B 型和 C 型。Silva A 型缺乏破坏性浸润生长方式及 LVSI, 临床分期较早, 预后好; Silva B 型呈现早期或局部破坏性浸润, 可有或无 LVSI, 淋巴结转移风险为 4%; Silva C 型为弥漫破坏性浸润生长方式, 更易出现 LVSI, 淋巴结转移率为 25%, 患者的复发风险较高, 生存时间相对较短^[13]。

子宫颈胃型腺癌是最常见的 HPV 非相关性子宫颈腺癌, 侵袭性强、预后较差。高分化子宫颈胃型腺癌(又称微偏腺癌)与良性病变的鉴别困难, 分化好的腺体类似于正常的子宫颈腺体, 缺乏细胞和结构异型性, 在活检标本中常被漏诊或低诊断。免疫组化(immunohistochemistry, IHC)法检测 p16 一般为阴性或局灶斑驳阳性表达, 抗黏蛋白单克隆抗体 1083(HIK1083)、黏蛋白 6(MUC6)以及紧密连接蛋白 18.2(Claudin18.2)常呈阳性表达, 具有鉴别诊断价值。TP53、CDKN2A(编码 p16 蛋白)及 STK11 基因突变常见^[14], 约 10% 的患者合并黑斑息肉综合征(P-J 综合征), 与 STK11 基因胚系突变有关。

2. 少见子宫颈癌病理类型: 子宫颈腺鳞癌约占子宫颈癌的 10%, 由形态学上可分辨的鳞癌及腺癌两种成分构成。子宫颈腺鳞癌的预后与子宫颈腺癌相似。

子宫颈癌肉瘤罕见, 由恶性上皮成分及恶性间叶成分构成的双相型肿瘤。癌成分可以是任何病理类型, 如鳞癌、腺癌、腺样基底细胞癌等; 肉瘤成分通常为单一形态, 如纤维肉瘤或子宫内间质肉瘤, 偶可出现异源性分化, 如骨肉瘤、横纹肌肉瘤等。子宫颈癌肉瘤患者的预后差, 2 年总生存(overall survival, OS)率约为 60%^[15]。

子宫颈神经内分泌癌罕见, 占子宫颈癌 <5%, 但子宫颈是女性生殖系统中最常见的神经内分泌癌的发病部位。神经内分泌癌均为高级别, 根据形态又被细分为小细胞神经内分泌癌和大细胞神经内分泌癌, 侵袭性强, 早期阶段即可发生淋巴结转移和(或)远处转移, 预后较鳞癌和腺癌差。神经内

分泌癌可以与原位和浸润性鳞癌或腺癌混合存在。子宫颈神经内分泌癌的病理确诊依赖于 IHC 法检测神经内分泌癌标志物[突触素(synaptophysin, Syn)、嗜铬素 A(chromogranin A, CgA)、CD₅₆]的表达, 在仅有 CD₅₆ 阳性表达时, 必须有典型的神经内分泌癌的形态学特征才能诊断。子宫颈神经内分泌癌与高危型 HPV 感染有关, 因而 p16 常呈弥漫强阳性表达, 必要时可行高危型 HPV 检测确定起源部位。子宫颈神经内分泌癌常发生 PIK3CA、RB1、PTEN、KMT2D/MLL2、ARID1A 等基因突变^[16]。

子宫颈腺样基底细胞癌, 占子宫颈腺癌的 1.0%~4.7%, 由分化好的较一致的基底样小细胞组成。单纯的腺样基底细胞癌属于低度恶性肿瘤, 一般不发生转移或引起死亡。如果合并有其他肿瘤成分, 应诊断为混合癌, 预后取决于其他癌成分的病理类型、病理分化程度及占比。

3. 组织病理学诊断: 规范化的组织病理学诊断是子宫颈癌治疗方法选择及预后判断的重要部分。早期子宫颈癌患者应在阴道镜引导下活检, 肉眼可见的浸润癌可直接活检诊断; 如果活检组织不足以诊断或需要准确评估浸润深度时, 须行切除性手术协助诊断, 子宫颈冷刀锥切术(cold knife conization, CKC)是首选方法, 子宫颈环形电切(loop electrosurgical excision procedure, LEEP)术也是一种可行的替代方法^[17]。锥切的形状和深度可根据病变的大小、类型和位置调整, 锥高至少 10 mm, 已完成生育者可增加至 18~20 mm^[18]。除妊娠妇女外, 应在锥切术后增加子宫颈管搔刮(endocervical curettage, ECC)术。子宫颈癌的子宫颈广泛性切除术标本也应进行结构化的病理报告^[19]。

4. 分子病理检测: (1) HPV 检测: 根据 2020 年第 5 版 WHO 女性生殖器官肿瘤分类, 需要明确子宫颈鳞癌及腺癌的 HPV 状态, 区分为 HPV 相关性 & HPV 非相关性; 在无法进行 IHC 法检测 p16 表达或 HPV 分子检测的情况下, 可将子宫颈鳞癌归入“非特指型”。虽然治疗上没有区别, 但是 HPV 相关性腺癌的预后明显优于 HPV 非相关性腺癌^[20]。此外, HPV 状态的确定对于子宫颈癌与子宫内膜癌、原发性癌与转移性癌的鉴别诊断也具有非常重要的价值。确定子宫颈癌组织中 HPV 状态的检测方法包括 p16 IHC 法、高危型 HPV 原位杂交(in situ hybridization, ISH)技术、HPV-PCR 技术等。

(2) 免疫治疗及靶向治疗相关标志物检测: ①细胞程序性死亡配体 1(programmed cell death

ligand 1, PD-L1): 基于一项帕博利珠单抗治疗子宫颈癌的随机、双盲、对照 III 期临床试验(即 KEYNOTE-826 研究)^[21], 美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)已批准帕博利珠单抗+化疗±贝伐单抗用于治疗 PD-L1 阳性[阳性比例分数(combined positive score, CPS)≥1]的持续、复发性或转移性子宫颈癌患者的一线治疗。基于另一项关于帕博利珠单抗治疗实体瘤的临床试验(即 KEYNOTE-158 研究)^[22], 美国 FDA 加速批准了帕博利珠单抗用于化疗期间或化疗后出现进展的 PD-L1 阳性(CPS≥1)的晚期子宫颈癌患者。PD-L1 表达的检测可以辅助复发性或转移性子宫颈癌患者的一线、二线及后线免疫治疗决策。②人类表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor receptor 2, HER-2): 一项全球性、多中心的开放标签 II 期临床试验(即 DESTINY-PanTumor02 研究)纳入了 267 例经过至少 1 次系统治疗或无其他治疗选择的 HER-2 表达阳性(IHC 法检测 HER-2 呈强阳性或中等阳性)的局部晚期或转移性实体瘤(包括 40 例子宫颈癌)患者, 给予 HER-2 的抗体偶联药物德曲妥珠单抗(trastuzumab deruxtecan, T-DXd)治疗, 结果显示, 在 HER-2 表达阳性(IHC 法检测呈强阳性或中等阳性)的子宫颈癌患者中, 客观缓解率为 50%; 在 IHC 法检测 HER-2 呈强阳性的子宫颈癌患者中, 客观缓解率为 75%, 中位 OS 时间为 13.6 个月^[23]。HER-2 表达的检测有助于晚期或转移性子宫颈癌患者的治疗决策。③其他泛实体瘤伴随诊断标志物: 2017 年美国 FDA 加速批准了帕博利珠单抗用于既往治疗后进展且无满意替代治疗方法的不可切除或转移的错配修复缺陷(mismatch repair deficient, MMR-d)和(或)高度微卫星不稳定性(high microsatellite instability, MSI-H; MMR-d/MSI-H)实体瘤患者, 2020 年批准了肿瘤突变负荷(tumor mutation burden, TMB)作为帕博利珠单抗的泛实体瘤伴随诊断标志物。近年来, NTRK 基因融合^[24]、RET 基因融合^[25]、BRAF V600E 基因突变也先后被美国 FDA 批准作为泛实体瘤靶向治疗的伴随诊断标志物, 但这些标志物在子宫颈癌中罕见(NTRK 基因重排的子宫颈肉瘤好发于年轻女性), 治疗及预后数据有待进一步积累。

问题 5: 如何通过 IHC 法检测及分子病理诊断子宫颈神经内分泌癌并开展 MDT 诊疗?

推荐意见:子宫颈神经内分泌癌的确诊依赖于神经内分泌癌标志物(Syn、CgA、CD₅₆)的 IHC 法

检测(证据等级: I 级; 专家共识度: A)。p16 弥漫强阳性表达支持为子宫颈原发, 必要时可行高危型 HPV 检测进一步确认(证据等级: II 级; 专家共识度: B)。子宫颈神经内分泌癌常发生磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)/腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)信号通路基因突变, 建议进行相关基因检测(证据等级: III 级; 专家共识度: C)。一旦确诊, 应积极开展包括肿瘤科医师、妇科肿瘤医师、病理科医师、肿瘤遗传学专家、放疗科医师在内的 MDT 讨论, 共同制定诊疗方案(证据等级: III 级; 专家共识度: A)。

问题 6: 子宫颈胃型腺癌的 IHC 法检测和分子病理特征是什么?

推荐意见:子宫颈胃型腺癌 IHC 法检测 p16 一般为阴性表达, 而 HIK1083、MUC6 以及 Claudin18.2 等胃型上皮分化标志物常呈阳性表达。子宫颈胃型腺癌的 TP53、CDKN2A 及 STK11 基因突变常见, 少数患者与 P-J 综合征(STK11 基因胚系突变)有关。(证据等级: III 级; 专家共识度: A)

问题 7: 子宫颈癌锥切或 LEEP 术标本的病理报告应包括哪些内容?

推荐意见:子宫颈切除性手术标本的病理报告应包括病理类型、病理分化程度、浸润深度、LVSI 情况、切缘情况、IHC 法检测 p16 表达等。HPV 相关性子宫颈腺癌还需报告 Silva 分型。(证据等级: II 级; 专家共识度: A)

问题 8: 子宫颈癌的子宫颈广泛性切除术标本的病理报告还应包括哪些内容?

推荐意见:子宫颈癌广泛性切除手术标本的病理报告除以上“问题 7”提到的内容, 还应包括肿瘤浸润深度占子宫颈管壁厚度的比例(浸润深度达管壁内 1/3、中 1/3 或者外 1/3)、左右宫旁、阴道壁以及其他组织器官的受累情况, 淋巴结受累情况, 分期等。在条件允许的情况下, 可区分广泛 LVSI(≥5 个/张切片)及局灶 LVSI(<5 个/张切片)。(证据等级: II 级; 专家共识度: A)

问题 9: 子宫颈癌可开展哪些分子标志物检测辅助诊疗决策?

推荐意见:对子宫颈癌组织标本可进行 PD-L1 表达的检测以指导选择更合适的一线、二线及后线免疫治疗方案(证据等级: II 级; 专家共识度: A)。考虑对复发、进展或转移性子宫颈癌予 IHC 法检测 HER-2 表达, 以指导 HER-2 抗体偶联药物治疗决策(证据等级: II 级; 专家共识度: A)。

考虑对复发、进展或转移性子宫颈癌进行错配修复 (mismatch repair, MMR) 和 (或) 微卫星不稳定性 (microsatellite instability, MSI; MMR/MSI)、TMB、NTRK 基因融合、RET 基因融合等分子标志物检测, 以辅助二线及后线治疗决策 (证据等级: III 级; 专家共识度: B)。进行更广泛的组合基因检测 (涵盖 PIK3CA、PTEN、KRAS、BRAF 等基因), 以寻求泛癌种靶向治疗临床试验的入组机会 (证据等级: III 级; 专家共识度: B)。

二、早期子宫颈癌治疗中的特殊情况

(一) 保留生育功能手术治疗

有近 40% 的新发子宫颈癌患者年龄 <45 岁^[1-2]。近年, 由于生育年龄的推迟, 许多年轻的子宫颈癌患者发病时还未完成生育。因此, 妇科肿瘤医师在治疗肿瘤的同时还需要考虑患者的生育需求。经过充分评估和知情告知后, 可以采取保留生育功能手术治疗。子宫颈癌保留生育功能手术治疗应由妇科肿瘤医师、辅助生殖医师和产科医师团队共同实施和管理。

1. 保留生育功能手术治疗的适应证: 在探索保留生育功能治疗方面, 目前仅限于常见的鳞癌、腺癌和腺鳞癌。一项纳入 132 例子宫颈广泛性切除术患者的回顾性研究中, 72% 为子宫颈鳞癌, 24% 为腺癌, 4% 为腺鳞癌^[26]。子宫颈癌的总体复发率为 7%, 中位复发时间 21 个月, 其中腺鳞癌的复发率最高, 达 20%, 腺癌为 13%, 鳞癌为 4%。一项关于子宫颈癌保留生育功能治疗相关危险因素的多中心临床研究显示, 733 例患者中 70% 为鳞癌, 24% 为腺癌, 其他为腺鳞癌, 病理类型并不是影响患者复发的危险因素^[27]。临床上, 对于一些肿瘤生物学行为相对“惰性”, 预后较好的子宫颈癌, 如绒毛管状腺癌^[28]以及腺样基底细胞癌^[29]等, 可结合患者的身体情况、生育需求以及肿瘤情况, 在患者充分知情后, 妇科肿瘤医师与生殖医学科、产科遗传咨询专家等开展 MDT 讨论后共同制定治疗策略。

子宫颈癌的分期和危险因素评估是决定是否进行保留生育功能手术和采取何种术式的重要因素。早期及复发风险低的患者, 包括 I a1 期或不伴有 LVSI、I a2~I b1 期 (肿瘤最大径 ≤2 cm)、无淋巴结转移、无子宫颈深层侵犯的情况下, 可以采用保留生育功能的手术治疗^[30]。一些研究者也在探索肿瘤最大径为 >2~4 cm 时是否可以保留生育功能, 由于这些患者可能需要术后辅助放化疗, 因此, 需在充分知情下谨慎选择保留生育功能的手术

治疗^[30]。

问题 10: 何种病理类型的子宫颈癌可以尝试保留生育功能治疗?

推荐意见: 建议对于病理确诊为 HPV 相关性子宫颈鳞癌、腺癌、腺鳞癌患者尝试保留生育功能治疗, 应充分知情告知腺癌和腺鳞癌较鳞癌的复发风险高。(证据等级: II 级; 专家共识度: A)

其他特殊类型的子宫颈癌缺乏相关证据, 对于预后较好的病理类型, 如绒毛管状腺癌、腺样基底细胞癌等, 肿瘤生物学行为相对“惰性”, 可开展 MDT 讨论后制定个体化的治疗计划。(证据等级: III 级; 专家共识度: B)

问题 11: 子宫颈癌患者保留生育功能手术治疗的适应证?

推荐意见: 对于病理类型为 HPV 相关性子宫颈鳞癌、腺癌、腺鳞癌患者, 如果影像学及活检评估分期为 I a1 期或不伴有 LVSI、I a2~I b1 期 (肿瘤最大径 ≤2 cm)、无淋巴结转移、无子宫颈深层侵犯的情况下, 患者有生育条件及需求, 可以考虑保留生育功能手术治疗 (证据等级: II 级; 专家共识度: A); 对于肿瘤最大径为 >2~4 cm 者, 如果强烈要求保留生育功能, 手术前需充分告知术后辅助治疗的可能性, 并在 MDT 评估后谨慎决策 (证据等级: III 级; 专家共识度: A)。

2. 保留生育功能手术治疗方式的选择: 在保留生育功能治疗的同时, 为减少妊娠相关并发症, 临床上也在不断探索缩小手术范围的适应证, 在保证肿瘤治疗安全性的前提下尽量选择范围小的手术方式。

对于 I a1 期子宫颈癌患者, 首选子宫颈锥切术以明确病变范围, 以及是否合并 LVSI。如果锥切术后病理诊断为 I a1 期, 标本切缘无肿瘤和高级别鳞状上皮内病变 (high-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL), 且不伴 LVSI 的患者, 观察随诊是安全的^[31]; 如果锥切术后切缘阳性, 需要进一步手术明确浸润深度和范围以评估是否有更高期别 (I a2、I b 期) 的病变, 可以考虑再次锥切术, 或行子宫颈广泛性切除术^[32]; 如果锥切术后是伴有 LVSI 的 I a1 期患者, 可行子宫颈广泛性切除+前哨淋巴结 (sentinel lymph node, SLN) 切除或系统性盆腔淋巴结切除术^[33-35]。

对于 I a2 期子宫颈癌患者, 总体来说建议行子宫颈广泛性切除+盆腔淋巴清扫术, 如果锥切术后切缘阴性且不合并 LVSI, 也可以考虑行 SLN 切除

后观察随诊^[30];如果锥切术后合并 LVSI,建议行子宫颈广泛性切除+盆腔淋巴清扫术,也可以考虑行二次锥切术或单纯性子宫颈切除+盆腔淋巴清扫术。

对于 I b1 期肿瘤最大径 ≤ 2 cm 的患者,满足保留生育功能条件者可行子宫颈广泛性切除+盆腔和(或)腹主动脉旁淋巴清扫术^[36]。

探索缩小手术范围方面,在一项对早期低危子宫颈癌患者仅行锥切及淋巴结切除术治疗的临床试验(即 ConCerv 研究)^[37]中,低危子宫颈癌的条件包括 FIGO 2009 分期为 I a2~I b1 期、鳞癌、G₁ 和 G₂ 腺癌、肿瘤最大径 ≤ 2 cm、无 LVSI、子宫颈浸润深度 ≤ 10 mm、影像学评估无转移、锥切标本切缘阴性,结果显示,中位随访 3 年的结果是相对安全的,但还需要更多的研究证实其安全性。

问题 12: 子宫颈癌保留生育功能手术方式的选择?

推荐意见:对于满足保留生育功能条件的子宫颈癌患者, I a1 期可行子宫颈锥切术达到切缘阴性,如合并 LVSI 则行 SLN 切除术; I a2 期锥切术后病理检查无 LVSI 且切缘阴性,可仅行 SLN 切除术,存在 LVSI 或切缘阳性可行子宫颈广泛性切除+盆腔淋巴清扫术; I b1 期建议行子宫颈广泛性切除+盆腔和(或)腹主动脉淋巴清扫或 SLN 切除术。(证据等级: II 级;专家共识度: B)

锥切术后病理诊断为 I a2~I b1 期的子宫颈癌,如符合低危条件,可以考虑仅补充盆腔淋巴结切除或 SLN 切除术。(证据等级: III 级;专家共识度: C)

3. 子宫颈广泛性切除术入路的选择:子宫颈广泛性切除术最早由 Dargent 医师提出,随着手术技术的发展,目前可以采用阴式、开腹或腹腔镜途径行子宫颈广泛性切除术^[38]。大部分回顾性研究表明,同期别患者行子宫颈广泛性切除术的生存率和复发率与子宫颈广泛性切除术相当^[39]。

一项系统评价比较了阴式、开腹和腹腔镜途径行子宫颈广泛性切除术的手术情况、肿瘤结局和产科结局^[38]。该系统评价纳入了 2 566 例患者,58% 为阴式手术、37% 开腹手术、5% 腹腔镜手术,阴式手术患者的中位手术时间更短、切缘阳性率更低、术后妊娠率最高(38%),而开腹和腹腔镜手术的术后妊娠率较低,分别为 10% 和 9%。由于阴式手术开展较早,病例数和随访时间都有一定优势,这可能是导致阴式手术妊娠率较高的混杂因素。

自 2018 年子宫颈癌腹腔镜手术路径(laparoscopic approach to cervical cancer, LACC)研究结果发表以来,微创技术在子宫颈广泛性切除术中的安全性受到质疑^[40]。欧洲的一项大样本量多中心回顾性研究(即 SUCCOR 研究)表明,对于 I b1 期子宫颈癌患者,微创手术使用举宫器是预后不良的危险因素,而未使用举宫器、阴道环扎后再切除子宫的患者预后与开腹子宫颈广泛性切除术的患者无明显差异^[41]。关于保留生育功能的子宫颈广泛性切除术的入路问题,国际子宫颈广泛性切除术评估(International Radical Trachelectomy Assessment, IRTA)研究比较了微创与开腹行子宫颈广泛性切除术的预后,共纳入 646 例患者,开腹手术和微创手术的复发率分别为 4.8% 和 6.3%, 4.5 年 OS 率分别为 99.2% 和 99.0%,两者的生存率无明显差异^[42]。目前认为,对于早期低危的子宫颈癌患者,在注意无瘤原则的基础上,微创手术也是相对安全的。

问题 13: 如何选择子宫颈广泛性切除术的入路?

推荐意见:子宫颈广泛性切除术可采用阴式、开腹和腹腔镜途径,根据术者习惯、肿瘤大小和预期达到的切除范围而决定。如果选择腹腔镜途径,应做到无瘤原则,避免使用举宫器(证据等级: II 级;专家共识度: B);如果肿瘤最大径为 $>2\sim 4$ cm,要求保留生育功能治疗,建议开腹手术(证据等级: III 级;专家共识度: B)。

4. 保留生育功能手术治疗后的辅助生殖治疗和围产保健:子宫颈癌保留生育功能手术治疗后,不孕症的发生率高达 33.0%~57.7%^[43]。而在有生育需求的患者中,子宫颈广泛性切除的实际妊娠率也不高,成功妊娠率为 17.4%~54.0%,其中近一半的患者通过辅助生殖治疗妊娠^[44]。因而,在保留生育功能治疗的决策阶段,应积极进行生殖内分泌咨询,术后由妇科肿瘤医师、生殖内分泌医师及产科医师 MDT 协作,帮助患者成功妊娠及生育^[43]。

术后子宫颈粘连是引起不孕的重要因素,发生率为 30% 左右,留置子宫颈支撑物如尿管等并不能降低粘连的发生率。回顾性研究表明,当宫底至重建之宫口的距离 >53 mm 时,子宫颈狭窄的发生率较低、妊娠成功率较高^[45]。术中尽量保留子宫下段组织,术后尽早备孕或辅助生殖治疗者的妊娠成功率较高。

妊娠后的管理也至关重要,最常见的产科并发

症是早产,妊娠<34周早产的发生率为31%~38%^[46]。由于子宫颈缩短,易发生感染、未足月胎膜早破等并发症。此外,子宫颈广泛性切除术后妊娠特有的一些并发症,如子宫-阴道吻合口静脉曲张、出血,由于预防性子宫颈环扎术而导致的并发症,以及妊娠期肿瘤复发等问题,都是影响成功妊娠的重要因素^[46]。妊娠相关的产科并发症高发,更需要MDT协作。

大部分患者在施行子宫颈广泛性切除术后需进行预防性环扎术,Dargent等^[47]提出的子宫颈广泛性切除术步骤中就包括了预防性环扎术。未行预防性环扎术的患者晚期流产或妊娠<34周早产的发生率为60%~100%^[44]。

问题 14: 子宫颈癌保留生育功能手术后有何有效降低早产、流产风险的措施?

推荐意见:建议在MDT协作下进行妊娠期管理,推荐行预防性环扎术(子宫下段),可于子宫颈广泛性切除术中同步进行,也可以在妊娠12周左右腹腔镜下进行。(证据等级:Ⅱ级;专家共识度:B)

(二)根治性手术的争议问题

1. 筋膜外子宫切除术的适应证:对于无生育需求的Ia1期子宫颈癌患者,如果锥切病理切缘阴性且不合并LVSI,可仅行筋膜外子宫切除术;如果切缘存在肿瘤,则推荐行改良子宫广泛性切除+SLN切除或盆腔淋巴清扫术;如果切缘存在子宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN),也可考虑行筋膜外子宫切除术,或直接行改良子宫广泛性切除术。

而对于Ia2期和Ib1期子宫颈癌患者,以往标准的手术治疗为子宫广泛性切除术^[30]。在回顾性研究的基础上,早期低危子宫颈癌手术方式的前瞻性随机对照临床试验(即SHAPE研究)表明,早期低危子宫颈癌行筋膜外子宫切除术的3年无复发生存率并不低于子宫广泛性切除术,而泌尿系统等手术并发症的发生率较低^[48]。对于Ia1~Ia2期且伴有LVSI的患者,可以考虑行改良子宫广泛性切除+双侧盆腔淋巴结切除或SLN切除术^[30]。

问题 15: 何种情况可仅行筋膜外子宫切除术?

推荐意见:锥切病理明确为Ia1期且无LVSI、切缘阴性的患者,锥切病理诊断为Ia2和Ib1期且无LVSI、切缘阴性、病理类型为鳞癌或G₁、G₂普通型腺癌、肿瘤最大径≤2 cm、浸润深度≤1 cm、影像学检查无其他部位转移征象的患者,推荐行筋膜

外子宫切除术(证据等级:Ⅰ级;专家共识度:B);如果存在LVSI,建议行改良子宫广泛性切除术(证据等级:Ⅱ级;专家共识度:A)。

2. 子宫广泛性切除术开腹和腹腔镜手术入路的选择:子宫广泛性切除术可以通过开腹手术、微创的腹腔镜或机器人系统腹腔镜手术来完成。2018年公布的LACC研究结果使得微创手术的安全性受到了质疑^[40]。LACC研究中319例患者接受了微创手术(84%腹腔镜手术,16%机器人系统腹腔镜手术),312例患者接受了开腹手术,其中Ib1期患者占92%,结果显示,与开腹手术组相比,微创组的DFS率较低(3年DFS率分别为97.1%、91.2%;HR=3.74,95%CI为1.60~8.58),OS率也较低(3年OS率分别为99.0%、93.8%;HR=6.00,95%CI为1.77~20.30)^[40]。基于肿瘤登记数据库的研究也表明,微创的子宫广泛性切除术较开腹手术的OS时间更短^[49]。因此,多个学会修订了指南,将开腹定为子宫颈癌子宫广泛性切除术的标准入路。

研究显示,肿瘤最大径>2 cm是子宫颈癌患者5年OS率降低的重要影响因素($P<0.001$)^[49]。大样本量的SUCCOR研究表明,对于Ib1期子宫颈癌患者,微创手术使用举宫器是预后不良的危险因素,而阴道环扎后再切除子宫患者的预后与开腹子宫广泛性切除术者无明显差异^[41]。我国的研究也表明使用无瘤技术的腹腔镜患者的预后较好^[50];一项纳入276例子宫颈癌患者的回顾性队列研究也显示,使用无瘤技术的腹腔镜子宫广泛性切除术患者的预后优于使用传统举宫器的腹腔镜手术^[51]。

问题 16: 子宫广泛性切除术的手术入路选择?

推荐意见:对于需要行子宫广泛性切除术的子宫颈癌患者,建议采用开腹入路的手术(证据等级:Ⅰ级;专家共识度:B)。如肿瘤最大径≤2 cm,权衡利弊及充分知情后可考虑微创手术,但需注意无瘤原则,避免使用举宫器,阴道闭合后再切开阴道等(证据等级:Ⅱ级;专家共识度:B)。

3. SLN切除术的适应证和手术方式:对于早期子宫颈癌,SLN切除可以减少系统淋巴清扫可能导致的并发症,病理超分期检查有助于发现早期的微小转移,因而可作为早期子宫颈癌手术病理分期的一种方法辅助分期和治疗决策^[52],目前主要应用于非特殊病理类型,且肿瘤最大径≤2 cm、术前评估没有明确淋巴结转移证据的子宫颈癌^[53]。一些前瞻性研究显示,早期子宫颈癌行SLN切除术是可行的;荟萃分析显示,早期子宫颈癌SLN的检出率为

89%~92%, 敏感度为 89%~90%, 阴性预测值为 98.7%^[54]。

传统的 SLN 显影方法为亚甲蓝与 ^{99m}Tc 双染法, 子宫颈癌的 SLN 研究表明, 吡啶菁绿显影的 SLN 检出率与传统双染法相似并优于单独亚甲蓝显影。病理检查方面, 术中快速冰冻病理检查容易漏诊微小转移, 因此, 建议使用 IHC 法检测行病理超分期^[55]。

子宫颈癌 SLN 相关的研究主要为关于早期子宫颈癌 SLN 的研究(即 SENTICOL 系列研究), 其中 SENTICOL-1 研究对子宫颈癌 SLN 分布情况进行了探讨^[56]; SENTICOL-2 研究显示, SLN 切除的淋巴相关并发症显著低于淋巴清扫术(分别为 31.4%、51.5%; $P=0.005$)^[57]; SENTICOL-3 研究是多中心随机对照研究, 观察患者的预后情况, 研究结果预计在 2026 年报道。回顾性和小规模队列研究显示, 早期子宫颈癌 SLN 切除患者的预后与淋巴清扫者无明显差异^[58]。

我国研究者对纳米炭混悬液示踪的 SLN 显影技术在早期子宫颈癌手术中应用价值进行了前瞻性研究^[59], 结果显示, 其检出率、敏感度和阴性预测值均较高, 表明, 纳米炭示踪 SLN 在早期子宫颈癌中是可行、安全和可靠的, 特别是对于肿瘤最大径 ≤ 2 cm 的患者具有很好的诊断价值, 该方法不依赖特殊设备, 不受手术路径的限制, 开腹手术及条件欠发达地区均可使用。

问题 17: 早期子宫颈癌实施 SLN 切除术的适应证?

推荐意见:对于临床及影像学评估的早期子宫颈癌、腺癌或腺鳞癌, 肿瘤最大径 ≤ 2 cm, 影像学检查无明显肿大或可疑转移的淋巴结, 可考虑行 SLN 切除术。(证据等级: II 级; 专家共识度: B)

问题 18: 如何进行术中 SLN 显影和检查?

推荐意见:可采用吡啶菁绿荧光显影, 纳米炭也可以作为示踪剂, 分别切除双侧显影的 SLN, 如果未显影则行该侧盆腔的系统淋巴清扫术。建议行 IHC 法检测和薄切进行病理超分期检查。(证据等级: II 级; 专家共识度: B)

4. 子宫广泛性切除术后的辅助放疗: 对于存在任意一项高危因素(包括淋巴结转移、切缘阳性、肿瘤侵犯宫旁组织)的子宫颈癌患者, 美国妇科肿瘤学组(GOG)-109 研究证实, 术后辅助同步放化疗显著改善这些患者的 OS 率, 因而建议行盆腔外照射放疗(external beam radiation therapy, EBRT)补充治

疗^[60], 同时可行同步的化疗增敏, 推荐的化疗增敏药物包括顺铂、卡铂及紫杉醇等。对于阴道切缘阳性的患者, 阴道内照射可能对局部控制较为重要。一项基于美国国家癌症数据库的队列研究($n=3\ 053$)再次证实了辅助放化疗的治疗效果, 且在淋巴结转移患者中的获益最为明显^[61]。

对于 I b 期术后病理检查证实无淋巴结转移且切缘阴性的子宫颈癌, 20 世纪 90 年代 Sedlis 提出对存在 2 个或以上中危因素(包括肿瘤侵犯子宫颈间质超过 1/3、LVSI 阳性、肿瘤最大径 >4 cm)^[62]的患者行盆腔辅助放疗。前瞻性随机对照研究(即 GOG-92 研究)的结果也表明, 这些患者接受辅助放疗后的无复发生存优于随访患者。随后又修订了 Sedlis 标准, 在后续长期的随访中, 再次验证了选择中危患者进行辅助放疗可有效控制局部复发, 改善患者预后^[63]。另有研究提出, 复发的风险因素可能不仅仅限于 Sedlis 标准, 其他风险因素如腺癌成分和肿瘤接近手术切缘等也应作为参考^[64]。放疗期间建议进行小剂量化疗增敏, 但是其应用意义有待进一步论证, 目前, 一项国际 III 期随机试验[即 GOG-263 研究; 国家临床试验(national clinical trial, NCT)01101451]正在进行中, 旨在评估放疗联合顺铂增敏在有中危因素的子宫颈癌患者中的作用。

问题 19: 子宫广泛性切除术后辅助放疗的适应证?

推荐意见:术后病理如存在任何一项高危因素(包括淋巴结转移、切缘阳性、肿瘤侵犯宫旁组织)或无上述高危因素但中危因素满足 Sedlis 标准时建议行术后辅助放疗(证据等级: I 级; 专家共识度: A); 对于不满足 Sedlis 标准, 但存在其他危险因素, 如病理类型为腺癌、病灶邻近切缘等, 是否辅助放疗应通过 MDT 讨论后决定(证据等级: III 级; 专家共识度: B)。

三、局部晚期子宫颈癌的诊治

(一)根治性同步放化疗的新技术及其应用

局部晚期子宫颈癌包括 I b3、II a2~IV a 期, 根治性同步放化疗是其首选的治疗方式。多项 III 期临床试验以及荟萃分析均支持局部晚期子宫颈癌采用根治性同步放化疗^[65-66]。一项前瞻性、随机对照研究发现, I b、II a 期子宫颈癌放疗组与手术组患者的 5 年 OS 率无差异(肿瘤最大径 ≤ 4 cm 者分别为 87%、90%, >4 cm 者分别为 70%、72%), 而手术组中行术后辅助放疗患者的泌尿系统副反应发生率更高; 但子宫腺癌手术组患者的 5 年 OS 率

及 DFS 率均优于放疗组^[67]。一项基于美国国立癌症研究所的监测、流行病学及最终结果(SEER)数据库中 10 933 例 I b~II b 期宫颈癌患者的研究发现,2000 年以后首选根治性放疗的比例明显增高,且手术与放疗联合应用的比例明显下降,其中有肿瘤最大径>4 cm、宫旁阳性、淋巴结阳性等危险因素者首选手术的比例下降^[68]。明确宫颈癌分期,尤其是肿瘤大小、淋巴结是否受累及累及范围,对于制定放疗决策、确定靶区至关重要^[69]。

外照射联合近距离治疗的放疗模式是局部晚期宫颈癌首选的治疗手段。调强放疗(intensity modulated radiation therapy, IMRT)技术能精准地将射线投照到肿瘤、子宫颈、宫体、宫旁、部分阴道、盆腔淋巴引流区等需要照射的部位,同时减少靶区周围正常组织受照射的剂量和体积从而达到保护正常组织的作用,是外照射首选的治疗技术。国际肿瘤放疗协作组(Radiation Therapy Oncology Group, RTOG)-0213 随机对照研究发现,IMRT 盆腔放疗组较传统箱式四野组更有利于保护小肠及泌尿系统功能,腹泻的发生率及程度也均有明显下降^[70]。一项国际多中心 II 期临床试验(即 INTERTECC-2 研究)论证了接受骨髓保护的 IMRT 技术可将子宫颈癌根治性同步放化疗相关的 ≥ 3 级中性粒细胞减少症的发生率从 27.1%降至 8.6%^[71]。对于腹主动脉旁及髂总淋巴结转移的宫颈癌患者,外照射的靶区范围除盆腔外,还应包括腹主动脉旁淋巴引流区。对于阴道下 1/3 受累的宫颈癌患者,外照射的靶区范围还应包括腹股沟淋巴引流区。回顾性研究也发现,对于腹主动脉旁淋巴结转移的宫颈癌患者采用 IMRT 技术可以同步将淋巴结剂量增加至 60~66 Gy,且能降低十二指肠区域剂量使其副反应减少^[72]。

由于治疗中宫颈肿瘤逐步退缩,膀胱、直肠充盈等因素导致实际治疗靶区的不确定性增加,图像引导的近距离放疗(image-guided brachytherapy, IGBT)技术可以较好地解决这些问题^[73]。容积旋转调强放疗(volumetric modulated arc therapy, VMAT)技术通过连续旋转的加速器机架和动态调整的多叶准直器来实现 IMRT,增加放疗精准度,可极大缩短宫颈癌每次外照射的时间,进而减少放疗过程中器官移动的影响。螺旋断层放疗系统(Tomotherapy, 又称 TOMO 刀)通过旋转机架提供窄强度调制光束,同时移动治疗床,实现断层照射,且每次治疗的同时进行 IGRT,增加精准度,更适用于

长靶区照射,回顾性研究表明,该放疗模式能进一步降低直肠受量及 2 级以上急性腹泻的发生率^[74]。自适应放疗(adaptive radiation therapy, ART)可依据图像引导的结果实时修改靶区并在短时间内完成计划优化及验证,目前的剂量学报道已发现其能更进一步降低膀胱、直肠、小肠等正常组织受量^[75]。在无 IGRT 设备或无法保证其使用频次的情况下,为确保靶区覆盖,推荐采用三维适形放疗(three dimensional conformal radiation therapy, 3D-CRT)技术。一项前瞻性随机对照研究发现,3D-CRT 组与 IMRT 组随诊至 27 个月时的 DFS 率(79.4%、60.0%; $P=0.651$)、OS 率(76.0%、85.7%; $P=0.645$)均相当^[76]。

近距离放疗将放射源直接置入宫颈肿瘤区域,给予高剂量照射,是宫颈癌根治性放疗不可或缺的部分。基于 CT、MRI 影像引导的三维近距离放疗较传统二维近距离放疗能提高靶区适形度,提高大肿瘤的靶区覆盖,减少周围膀胱、肠管受量,成为近距离治疗首选的治疗技术。在全球多中心前瞻性临床试验(即 EMBRACE-1 研究)中,采用 MRI 引导的腔内±组织间插植高剂量率近距离放疗技术能将 5 年局部控制率提高到 92%, ≥ 3 级泌尿生殖系统反应的发生率降至 6.8%(95%CI 为 5.4~8.6)、胃肠道反应降至 8.5%(95%CI 为 6.9~10.6)、阴道反应降至 5.7%(95%CI 为 4.3~7.6)、瘘管降至 3.2%^[77-78]。

局部进展期宫颈癌根治性放疗需予以 A 点或高风险肿瘤体积 90% 的剂量 ≥ 85 Gy 照射,其中外照射通常给予 45~50 Gy,转移淋巴结可推量至 55~60 Gy,近距离放疗通常分 4~5 次进行^[79]。照射应注意及时完成,几项回顾性研究表明,延长照射期可导致盆腔控制率下降 0.5%~1.0%,或导致 OS 率下降^[80]。

问题 20: 宫颈癌根治性放疗时外照射推荐的放疗技术是什么?

推荐意见:IMRT 是宫颈癌根治性放疗首选的外照射技术,可在此基础上加入图像引导技术,如 IGBT、VMAT 和 TOMO 刀等技术,以实现精准放疗。(证据等级: I 级;专家共识度: A)

问题 21: 宫颈癌根治性放疗时近距离治疗推荐的放疗技术是什么?

推荐意见:近距离放疗是宫颈癌根治性放疗中不可或缺的部分。基于 CT、MRI 影像引导的三维近距离放疗技术能提高肿瘤局部控制率,减轻副反应,作为首选推荐。无三维近距离治疗条件时应

进行二维近距离治疗。(证据等级:Ⅱ级,专家共识度:A)

问题 22: 子宫颈癌根治性放疗新技术的剂量推荐

推荐意见:外照射推荐给予 45~50 Gy, 1.8~2.0 Gy/次, 5 次/周的治疗, 转移淋巴结可推量至 55~60 Gy, 在保护正常组织的前提下, 可以根据淋巴结大小适当增加剂量。近距离放疗推荐给予 6 Gy×5 次或 7 Gy×4 次, 外照射结束后每周 2 次照射(证据等级:Ⅰ级;专家共识度:A)。所有照射需在 8 周内完成(证据等级:Ⅲ级;专家共识度:A)。

(二) 免疫治疗

高危局部晚期子宫颈癌患者, 尤其是淋巴结阳性者, 5 年 OS 率仅为 48%^[81], 免疫检查点抑制剂的使用可有效改善局部晚期子宫颈癌患者的预后。KEYNOTE-A18 研究是首个在局部晚期子宫颈癌中取得主要终点阳性结果的Ⅲ期随机对照研究, 共纳入 1 060 例高危局部晚期子宫颈癌患者, 治疗组接受同步放化疗联合帕博利珠单抗治疗后再接受帕博利珠单抗维持治疗 15 个周期, 结果表明, 帕博利珠单抗联合同步放化疗组的中位 PFS 时间较单纯同步放化疗组显著改善($HR=0.70$, 95%CI 为 0.55~0.89, $P=0.002$), 3 年 PFS 率提升了 12.4%, 中位 OS 时间也显著延长($HR=0.67$, 95%CI 为 0.50~0.90, $P=0.004$), 3 年 OS 率提升了 7.8%^[81]; 亚组分析进一步显示, 对于 FIGO 2014 分期Ⅲ~Ⅳa 期患者, PFS 率提升更加显著, 疾病进展或死亡风险降低了 42% ($HR=0.58$, 95%CI 为 0.42~0.80)^[81-82]。此外, KEYNOTE-A18 研究中中国亚组的 PFS 率提升更为明显, 疾病进展或死亡风险下降了 69% ($HR=0.31$, 95%CI 为 0.15~0.64)。

问题 23: 免疫治疗联合同步放化疗的适用人群有哪些?

推荐意见:对于临床及影像学评估的 FIGO 2014 分期Ⅲ~Ⅳa 期子宫颈癌患者(证据等级:Ⅰ级;专家共识度:A)和部分 FIGO 2018 分期Ⅲ~Ⅳa 期初治子宫颈癌患者(证据等级:Ⅱ级;专家共识度:B)可考虑帕博利珠单抗联合同步放化疗。

(三) 放疗后的子宫切除手术

大多数局部晚期子宫颈癌经过规范的同步放化疗可获得满意的控制, 放疗后常规子宫切除可能并不改善预后。一项荟萃分析纳入 11 项相关随机对照研究, 结果显示, 既往对于 FIGO 分期Ⅰb2~Ⅲ期的子宫颈癌患者, 没有充足证据证明手术联合

放疗±化疗患者的预后优于单独放疗或同步放化疗^[83]。考虑到放疗后子宫切除术的并发症增加, 因此, 并不推荐放疗后常规行子宫切除手术。

子宫颈腺癌对放疗相对不敏感以及放疗前体积较大的子宫颈肿瘤, 容易出现放疗后仍有残留病灶。这些患者的复发风险增加, 放疗后行子宫切除可能改善其预后。单中心 55 例子宫颈腺癌的回顾性研究显示, 46.9% 的子宫颈腺癌患者在同步放化疗后仍有残留灶, 放疗后接受筋膜外子宫切除术的患者 OS 时间更长(58、36 个月)^[84]。但是目前尚缺乏大样本量、高质量的证据证实上述推测。

问题 24: 放疗后是否应该行子宫切除手术?

推荐意见:放疗后如果无残留灶的证据, 不建议行子宫切除手术(证据等级:Ⅰ级;专家共识度:B)。如果有影像或病理残留灶, 无子宫外转移, 切除可达到无瘤边界时, 可考虑行筋膜外子宫切除术(证据等级:Ⅲ级;专家共识度:C)。

(四) 新辅助化疗

既往研究显示, 相比直接同步放化疗, 对于局部晚期子宫颈癌采用新辅助化疗并不能提高生存率, 甚至可能降低 DFS 率。Gupta 等^[85]的Ⅲ期前瞻对照研究显示, FIGO 2014 分期Ⅰb2~Ⅱb 期的子宫颈鳞癌患者随机分配到同步放化疗组和新辅助化疗组(紫杉醇+卡铂方案, 每 3 周 1 次, 共 3 次; 序贯手术), 结果显示, 新辅助化疗组的 5 年 DFS 率为 69.3%, 而同步放化疗组为 76.7%, 两组间的 5 年 OS 率相近, 但同步放化疗组的远期毒副反应较新辅助化疗组更重。

另一项欧洲癌症研究与治疗组织(EORTC)-55994 研究纳入 626 例 FIGO 2014 分期Ⅰb2~Ⅱb 期的子宫颈鳞癌、腺癌、腺鳞癌患者, 随机分配到同步放化疗组和新辅助化疗组(铂类药物为基础的单药或联合化疗+手术), 平均随访 8.7 年, 新辅助化疗组的短期副反应更明显, 而同步放化疗组的长期副反应更明显, 两组的 5 年 OS 率无显著差异(新辅助化疗组 72%, 同步放化疗组 76%)^[86]。

虽然没有证据支持新辅助化疗+手术能改善局部晚期子宫颈癌患者的预后, 但是新辅助诱导化疗+同步放化疗可改善患者预后。国际子宫颈癌诱导化疗联合同步放化疗的临床试验(即 INTERLACE 研究)纳入 500 例子宫颈鳞癌、腺癌或腺鳞癌患者, FIGO 2009 分期为Ⅰb1、Ⅰb2、Ⅱ、Ⅲb、Ⅳa 期, 一组接受单独的同步放化疗, 另一组则先接受连续 6 周的小剂量诱导化疗[卡铂的曲线下面积

(AUC)=2+紫杉醇 80 mg/m²,每周 1 次],随后在第 7 周开始相同的同步放化疗,接受了诱导化疗的患者 5 年 PFS 率提高了 9%(分别为 73%、64%),5 年 OS 率提高了 8%(分别为 80%、72%)^[87]。

问题 25:新辅助化疗的适用场景是什么?

推荐意见:在有充分放疗资源的医疗单位,同步放化疗应作为局部晚期宫颈癌的首选治疗,尤其是宫颈鳞癌。只有当医疗单位无放疗条件时,才考虑行新辅助化疗联合手术治疗或转送至有放疗条件的医疗单位施行根治性放疗。(证据等级: I 级;专家共识度: A)

四、复发性及远处转移性宫颈癌的诊治

(一)复发性及远处转移性宫颈癌的临床评估

复发性宫颈癌是指初始手术或根治性放化疗达到临床完全缓解后,再次出现相同病理类型的子宫、阴道等盆腔部位病灶或伴有区域淋巴结转移或远处转移。根据复发部位可分为盆腔复发和盆腔外复发,其中盆腔复发又分为中心型复发和非中心型复发。中心型复发是指局限于子宫、宫旁、阴道的局部复发,且复发病灶向侧方侵犯未达盆壁;非中心型复发是指盆腔淋巴结转移或盆腔侧壁的复发,或中心型复发病灶侵达盆壁^[88-89]。盆腔外复发是指盆腔以外的淋巴结转移(包括腹股沟淋巴结、腹膜后淋巴结、锁骨上淋巴结、纵隔淋巴结等)或初诊时无远处转移治疗后出现的远处病灶(肺、肝、骨等)^[89]。

远处转移性宫颈癌,即 FIGO 分期 IVb 期或 AJCC 分期的 TxNxM1 期,包括腹股沟淋巴结转移、腹腔内病灶、锁骨上淋巴结转移、纵隔淋巴结转移以及肺、肝、骨或脑转移等。无论任何分期,治疗达临床完全缓解后,出现盆腔或上述盆腔外的病灶视为远处转移性宫颈癌。远处转移性宫颈癌与复发性宫颈癌虽然治疗方法相近,均以全身系统治疗为主,但治疗选择有各自的重点。

问题 26:对复发性及远处转移性宫颈癌患者如何全面评估?

推荐意见:对复发性及远处转移性宫颈癌患者应详细了解病史及既往治疗史,同时进行妇科检查、肿瘤标志物检测、影像学检查等,必要时行膀胱镜和(或)结直肠镜检查,以评估复发肿瘤的局部侵犯部位和范围、淋巴结转移情况、远处转移部位和数量,明确复发类型、营养状态及评分,必要时抗肿瘤治疗前进行营养支持治疗;建议 IHC 法检测 PD-L1、MMR 蛋白、HER-2 的表达,二代测序

(NGS)技术检测 MSI 状态、TMB、RET 基因融合、NTRK 基因,或 NGS 技术组合基因检测;提交 MDT 讨论并制定治疗方案。(证据等级: II 级;专家共识度: A)

(二)盆腔局部复发宫颈癌的治疗

1. 中心型复发:对于单纯中心型复发(未累及盆壁或淋巴结)患者,治疗方案取决于既往治疗情况。既往曾接受根治性放疗、病灶孤立且位于子宫颈,评估可完全切除,首选子宫或病灶切除术;如果病灶累及膀胱或直肠,选择前盆腔、后盆腔或全盆腔廓清术^[90],同时行泌尿系统功能重建、肠道重建或盆底功能重建。也可根据复发时间,考虑再次放疗,对放射野内复发者再次放疗应考虑首次放疗的部位、剂量、分割方式、治疗技术、副反应程度和持续时间、再次放疗照射野重叠情况、危及器官类型及变化情况、靶区位置和大小、再次放疗时间间隔等多种因素。由于放疗影响因素多,再次放疗剂量难以达到根治性剂量,且容易导致器官穿孔,特别是累及膀胱、直肠者。

对于既往无根治性放疗史,首选放疗并同步顺铂为基础的增敏化疗。如果评估可行手术,也可选择手术切除,主要以子宫切除或子宫广泛性切除为主。术后或放疗后均应联合全身系统治疗^[91]。

2. 非中心型复发:非中心型复发患者推荐 MDT 讨论制定个体化治疗策略。推荐行全身系统治疗:对于 PD-L1 表达阳性患者,推荐帕博利珠单抗+紫杉醇和铂类药物联合化疗±贝伐单抗;对于 PD-L1 阴性或不适合使用免疫检查点抑制剂治疗的患者,推荐紫杉醇和铂类药物联合化疗+贝伐单抗。无论 PD-L1 表达状态如何,均可使用卡度尼利+紫杉醇和铂类药物联合化疗+贝伐单抗^[92]。除了全身系统治疗外,可以采取针对肿瘤的局部治疗,包括:局部放疗、局部肿瘤切除±术中放疗、局部消融治疗等。

问题 27:如何治疗盆腔复发?

推荐意见:单纯中心型复发患者,如果既往曾接受放疗、病灶可完全切除,首选盆腔廓清术,病变较小者也可行子宫广泛性切除术或再次放疗;既往无放疗史,首选同步放化疗。非中心型复发患者,制定个体化治疗方案,可考虑针对肿瘤的局部放疗+联合化疗+免疫治疗;局部肿瘤切除±术中放疗,全身系统治疗;以铂类药物为基础的联合化疗+免疫治疗±贝伐单抗。(证据等级: II 级;专家共识度: B)

3. 盆腔根治性手术:盆腔根治性手术包括盆腔廓清术和扩大盆腔内侧壁切除术(laterally extended endopelvic resection, LEER)。

盆腔廓清术适用于无盆腔外扩散,且复发病灶和骨盆侧壁存在明显间隙,手术切除可以达到治愈效果的患者。放疗后病灶持续存在或盆腔中心型复发者,影像学诊断无侧盆壁受累和远处转移,也可考虑实施盆腔廓清术。术前需对患者的身体和心理需求认真评估,并就手术并发症及造瘘等问题与患者及家属进行充分沟通^[93]。根据肿瘤的位置采用前、后或全盆腔的廓清术;若有足够的手术切缘,可保留盆底肌肉和肛门括约肌^[94]。术中放疗是指在开放的手术过程中对可能残留的瘤床或孤立的未切除残留灶实施单次照射,适用于既往接受过放疗的复发患者,但不适于肿瘤无法切净的患者。

LEER是指对累及侧盆壁的病变进行侧向扩展的切除术,切除部分或全部受累的侧盆壁组织,包括闭孔内肌、耻尾肌、髂尾肌、尾骨肌、髂内血管和腰骶神经丛^[94],可考虑应用LEER进行挽救性切除,同时进行术中放疗,但该手术复杂,需要在手术经验丰富、有手术MDT的医疗单位谨慎开展。

姑息性盆腔廓清术是指对无法进行根治性切除的复发性子宫宫颈癌患者进行的姑息性手术,目的为改善患者生命质量。仅对有肠梗阻、泌尿道瘘或消化道瘘,严重影响或损害患者的生命质量,且无其他任何治疗方案选择的患者,可考虑实施此种手术^[95]。

问题 28: 复发性子宫宫颈癌进行盆腔廓清术的最佳适应证是什么?

推荐意见:初始放疗后或手术+放疗后的中心型复发,且病理类型为鳞癌、腺癌或腺鳞癌患者,经全面评估未发现远处转移病灶,病变局限在盆腔且不侵犯骨盆侧壁,可选择根治性盆腔廓清术。而出现盆腔以外的转移、腹膜播散、坐骨神经或腰骶丛神经侵犯、盆腔外淋巴结转移的患者是盆腔廓清术的绝对禁忌证。(证据等级:Ⅲ级;专家共识度:C)

问题 29: 如何进行盆腔廓清术的术前评估?

推荐意见:盆腔廓清术的术前需要对患者进行全面评估,包括患者的体能状态、白蛋白水平、营养状态、心里状态等,除行影像学检查确诊病灶部位外,还应取得病理学证据,影像学评估可全面了解肿瘤复发的部位以及与周围器官的关系、有无远处转移,术前应进行MDT讨论。围手术期应重视改

善患者营养状况。(证据等级:Ⅲ级;专家共识度:B)

(三)远处转移性子宫宫颈癌的治疗

盆腔外复发或转移患者,应根据复发或转移灶部位、范围决定个体化的综合治疗方案。如果是局限的孤立病灶,或转移部位局限于腹主动脉旁、纵隔、肺部、颈部、腹股沟淋巴结或远处孤立病灶转移的患者,预后相对较好,可考虑行局部病灶切除或根治性放疗,辅以全身系统治疗。对于孤立的腹主动脉旁淋巴结复发,充分评估手术的可行性,术后辅以补充放疗及全身系统治疗。

患者合并全身多处转移,如果身体状况较好,应以全身系统治疗为主,酌情行姑息性放疗或手术等局部治疗、粒子植入治疗等;而对于身体状况较差者,给予支持治疗及对症处理,待体能状态好转,可酌情采用姑息性放疗和全身系统治疗。

化疗是全身系统治疗的重要手段,以顺铂为基础的联合化疗仍然是复发或转移子宫宫颈癌的主要化疗方案^[96]。靶向和免疫治疗在复发性及转移性子宫宫颈癌中的研究取得了重大突破。KEYNOTE-826研究显示,帕博利珠单抗+化疗±贝伐单抗治疗可显著延长患者的PFS和OS时间^[21,97]。基于该研究结果,美国FDA批准帕博利珠单抗+含铂化疗±贝伐单抗方案一线治疗PD-L1阳性的复发性及转移性子宫宫颈癌。我国研发的PD-1与细胞毒T淋巴细胞相关抗原4(CTLA-4)双特异性靶点单抗卡度尼利与一线标准化疗联合使用的研究表明,该治疗模式可改善持续性、复发性或转移性子宫宫颈癌患者的无进展生存时间和OS时间,并且具有可控的安全性^[92]。

抗体偶联药物在复发性及转移性子宫宫颈癌的治疗中也取得了显著的效果。替索单抗(tisotumabvedotin, TV)是全球首个获批用于治疗复发性及转移性子宫宫颈癌的抗体偶联药物。全球多中心子宫宫颈癌抗体偶联药物替索单抗Ⅲ期临床试验(即innovaTV-301研究)证实,在接受二线、三线治疗的子宫宫颈癌患者中,TV治疗的客观缓解率达17.8%,与化疗相比死亡风险降低了30%^[98]。另一项开放标签、多中心的Ⅱ期临床试验(NCT04482309)证实T-DXd在HER-2呈强阳性或中等阳性表达的晚期子宫宫颈癌患者中,客观缓解率达50.0%,HER-2呈强阳性表达患者的客观缓解率提升至75%^[23]。因此,在MDT协作讨论基础上,应鼓励患者参加临床试验。

问题 30: 孤立病灶远处转移宫颈癌患者的治疗

推荐意见:对于盆腔外复发病灶较局限,如转移部位局限于淋巴结或远处孤立病灶转移,可考虑行局部病灶切除术或根治性放疗,辅以全身系统治疗。肺部孤立病灶推荐积极手术治疗。(证据等级: II 级;专家共识度: B)

问题 31: 对于复发性及远处转移性子宫颈癌全身系统治疗的选择

推荐意见:(1) 一线治疗: 对于 PD-L1 阳性的子宫颈癌患者, 推荐帕博利珠单抗+紫杉醇和铂类药物联合化疗±贝伐单抗; 对于 PD-L1 阴性或不适合使用免疫检查点抑制剂治疗的患者, 推荐紫杉醇和铂类药物联合化疗+贝伐单抗; 无论 PD-L1 表达状态如何, 均可考虑使用卡度尼利+紫杉醇和铂类药物联合化疗+贝伐单抗(证据等级: I 级; 专家共识度: A)。(2) 二线治疗: 对于 PD-L1 阳性、MMR-d/MSI-H、高 TMB 的子宫颈癌患者, 可考虑行免疫检查点抑制剂单药治疗; 化疗可使用白蛋白结合型紫杉醇、多西他赛、氟尿嘧啶、吉西他滨、拓扑替康等; 其他药物包括 TV、纳武利尤单抗、塞普替尼、恩曲替尼、拉罗替尼等; 在 MDT 讨论的基础上进行诊疗决策, 鼓励患者参加临床试验(证据等级: II 级; 专家共识度: B)。

综上, 本共识从 MDT 协作诊疗的角度, 依据最新的研究结果和证据, 对子宫颈癌诊疗过程中的重点、难点问题进行多维度的总结和建议。经过全体专家的讨论和投票, 最终形成本共识, 以指导及规范我国子宫颈癌治疗的临床实践。需要注意的是, 由于医学研究进展迅速, 共识可能在发布后不久就需要更新以纳入新的研究成果。共识提供的是一般性指导, 可能不适用于所有患者, 个体差异和特殊情况需要临床医师的专业判断。通过 MDT 协作诊疗的模式, 希望能够提升子宫颈癌患者的治疗效果, 改善患者的生命质量, 提高患者的生存率。

学术指导:郎景和(中国医学科学院北京协和医院)、马丁(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、孔北华(山东大学齐鲁医院)

执笔专家:杨洁(中国医学科学院北京协和医院)、彭澎(中国医学科学院北京协和医院)、李源(中国医学科学院北京协和医院)、何泳蓝(中国医学科学院北京协和医院)、晏俊芳(中国医学科学院北京协和医院)、师晓华(中国医学科学院北京协和医院)、龙行涛(重庆大学附属肿瘤医院)、张福泉(中国医学科学院北京协和医院)、张国楠(电子科技大学附属肿瘤医院 四川省肿瘤医院)、周琦(重庆大学附属肿瘤医院)、薛华丹(中国医学科学院北京协和医

院)、吴焕文(中国医学科学院北京协和医院)、向阳(中国医学科学院北京协和医院)

参与编写及讨论专家(按姓氏汉语拼音排序): 曹冬焱(中国医学科学院北京协和医院)、程文俊(南京医科大学第一附属医院)、崔竹梅(青岛大学附属医院)、狄文(上海交通大学医学院附属仁济医院)、符淳(中南大学湘雅二医院)、郭红燕(北京大学第三医院)、郭瑞霞(郑州大学第一附属医院)、何泳蓝(中国医学科学院北京协和医院)、康山(河北医科大学第四医院)、李斌(中国医学科学院肿瘤医院)、李俊东(中山大学肿瘤防治中心)、李科珍(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、李源(中国医学科学院北京协和医院)、梁志清(陆军军医大学西南医院)、龙行涛(重庆大学附属肿瘤医院)、娄阁(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院)、马晓欣(中国医科大学附属盛京医院)、孟元光(解放军总医院第七医学中心)、彭澎(中国医学科学院北京协和医院)、曲芑芑(天津市中心妇产科医院 南开大学附属妇产医院)、师晓华(中国医学科学院北京协和医院)、宋坤(山东大学齐鲁医院)、孙阳(福建省肿瘤医院)、王丹波(辽宁省肿瘤医院)、王建六(北京大学人民医院)、王新宇(浙江大学医学院附属妇产科医院)、吴焕文(中国医学科学院北京协和医院)、向阳(中国医学科学院北京协和医院)、薛华丹(中国医学科学院北京协和医院)、尧良清(广州市妇女儿童医疗中心)、晏俊芳(中国医学科学院北京协和医院)、杨洁(中国医学科学院北京协和医院)、张福泉(中国医学科学院北京协和医院)、张国楠(电子科技大学附属肿瘤医院 四川省肿瘤医院)、张辉(河北医科大学第四医院)、张瑜(中南大学湘雅医院)、郑虹(北京大学肿瘤医院)、周琦(重庆大学附属肿瘤医院)

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(3): 229-263. DOI: 10.3322/caac.21834.
- [2] Han B, Zheng R, Zeng H, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022[J]. J Natl Cancer Cent, 2024, 4(1): 47-53. DOI: 10.1016/j.jncc.2024.01.006.
- [3] Cibula D, Raspollini MR, Planchamp F, et al. ESGO/ESTRO/ESP Guidelines for the management of patients with cervical cancer: update 2023[J]. Int J Gynecol Cancer, 2023, 33(5): 649-666. DOI: 10.1136/ijgc-2023-004429.
- [4] Manganaro L, Lakhman Y, Bharwani N, et al. Staging, recurrence and follow-up of uterine cervical cancer using MRI: updated guidelines of the European Society of Urogenital Radiology after revised FIGO staging 2018[J]. Eur Radiol, 2021, 31(10): 7802-7816. DOI: 10.1007/s00330-020-07632-9.
- [5] Expert Panel on GYN and OB Imaging, Shinagare AB, Burk KS, et al. ACR appropriateness Criteria® pretreatment evaluation and follow-up of invasive cancer of the cervix: 2023 update[J]. J Am Coll Radiol, 2024, 21(6S): S249-S267. DOI: 10.1016/j.jacr.2024.02.026.
- [6] Sarabhai T, Schaarschmidt BM, Wetter A, et al. Comparison of (18)F-FDG PET/MRI and MRI for

- pre-therapeutic tumor staging of patients with primary cancer of the uterine cervix[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2018, 45(1): 67-76. DOI: 10.1007/s00259-017-3809-y.
- [7] Bourgioti C, Chatoupis K, Mouloupoulos LA. Current imaging strategies for the evaluation of uterine cervical cancer[J]. *World J Radiol*, 2016, 8(4): 342-354. DOI: 10.4329/wjr.v8.i4.342.
 - [8] Elsholtz F, Asbach P, Haas M, et al. Introducing the node reporting and data system 1.0 (Node-RADS): a concept for standardized assessment of lymph nodes in cancer[J]. *Eur Radiol*, 2021, 31(8): 6116-6124. DOI: 10.1007/s00330-020-07572-4.
 - [9] Ninkova RV, Calabrese A, Curti F, et al. The performance of the node reporting and data system 1.0 (Node-RADS) and DWI-MRI in staging patients with cervical carcinoma according to the new FIGO classification (2018)[J]. *Radiol Med*, 2024, 129(7):1062-1075. DOI: 10.1007/s11547-024-01824-9.
 - [10] Marnitz S, Tsunoda AT, Martus P, et al. Surgical versus clinical staging prior to primary chemoradiation in patients with cervical cancer FIGO stages II B-IV a: oncologic results of a prospective randomized international multicenter (Uterus-11) intergroup study[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2020, 30(12):1855-1861. DOI: 10.1136/ijgc-2020-001973.
 - [11] McCluggage WG. Towards developing a meaningful grading system for cervical squamous cell carcinoma[J]. *J Pathol Clin Res*, 2018, 4(2):81-85. DOI: 10.1002/cjp.2.98.
 - [12] Stolnicu S, Barsan I, Hoang L, et al. International Endocervical Adenocarcinoma Criteria and Classification (IECC): a new pathogenetic classification for invasive adenocarcinomas of the endocervix[J]. *Am J Surg Pathol*, 2018, 42(2): 214-226. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000986.
 - [13] 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[J]. *Int J Gynecol Pathol*, 2013, 32(6): 592-601. DOI: 10.1097/PGP.0b013e31829952c6.
 - [14] Yang J, Peng Y, Ding Y, et al. The clinicopathological and molecular characteristics of endocervical gastric-type adenocarcinoma and the use of Claudin18.2 as a potential therapeutic target[J]. *Mod Pathol*, 2024, 37(10):100569. DOI: 10.1016/j.modpat.2024.100569.
 - [15] KimyonComert G, Turkmen O, Karalok A, et al. Therapy modalities, prognostic factors, and outcome of the primary cervical carcinosarcoma: meta-analysis of extremely rare tumor of cervix[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2017, 27(9): 1957-1969. DOI: 10.1097/IGC.0000000000001086.
 - [16] Bellone S, Jeong K, Halle MK, et al. Integrated mutational landscape analysis of poorly differentiated high-grade neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2024, 121(17):e2321898121. DOI: 10.1073/pnas.2321898121.
 - [17] Jiang Y, Chen C, Li L. Comparison of cold-knife conization versus loop electrosurgical excision for cervical adenocarcinoma in situ (ACIS): a systematic review and meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2017, 12(1):e0170587. DOI: 10.1371/journal.pone.0170587.
 - [18] Öz M, Çetinkaya N, Korkmaz E, et al. Optimal cone size to predict positive surgical margins after cold knife conization (CKC) and the risk factors for residual disease [J]. *J Turk Ger Gynecol Assoc*, 2016, 17(3):159-162. DOI: 10.5152/jtgga.2016.16066.
 - [19] Praiss AM, Allison D, Tessier-Cloutier B, et al. Extensive versus focal lymphovascular invasion in squamous cell carcinoma of the cervix: a comprehensive international, multicenter, retrospective clinicopathologic study[J]. *Gynecol Oncol*, 2023, 176: 147-154. DOI: 10.1016/j.ygyno.2023.07.011.
 - [20] Hodgson A, Olkhov-Mitsel E, Howitt BE, et al. International Endocervical Adenocarcinoma Criteria and Classification (IECC): correlation with adverse clinicopathological features and patient outcome[J]. *J Clin Pathol*, 2019, 72(5): 347-353. DOI: 10.1136/jclinpath-2018-205632.
 - [21] Colombo N, Dubot C, Lorusso D, et al. Pembrolizumab for persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer[J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(20): 1856-1867. DOI: 10.1056/NEJMoa2112435.
 - [22] 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]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(17): 1470-1478. DOI: 10.1200/JCO.18.01265.
 - [23] Meric-Bernstam F, Makker V, Oaknin A, et al. Efficacy and safety of trastuzumab deruxtecan in patients with HER2-expressing solid tumors: primary results from the DESTINY-PanTumor02 phase II trial[J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(1):47-58. DOI: 10.1200/JCO.23.02005.
 - [24] Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(2): 271-282. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30691-6.
 - [25] 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[J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(10): 1261-1273. DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00541-1.
 - [26] Zusterzeel PL, Pol FJ, van Ham M, et al. Vaginal radical trachelectomy for early-stage cervical cancer: increased recurrence risk for adenocarcinoma[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2016, 26(7): 1293-1299. DOI: 10.1097/IGC.0000000000000763.
 - [27] Slama J, Runnebaum IB, Scambia G, et al. Analysis of risk factors for recurrence in cervical cancer patients after fertility-sparing treatment: the FERTILITY Sparing Surgery retrospective multicenter study[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2023, 228(4): 443. e1-443. e10. DOI: 10.1016/j.ajog.2022.11.1295.
 - [28] Dietl AK, Beckmann MW, Aumann K. Villoglandular adenocarcinoma of the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2021, 304(2):317-327. DOI: 10.1007/s00404-021-06077-9.
 - [29] Russell MJ, Fadare O. Adenoid basal lesions of the uterine cervix: evolving terminology and clinicopathological concepts[J]. *Diagn Pathol*, 2006, 1: 18. DOI: 10.1186/1746-1596-1-18.
 - [30] Abu-Rustum NR, Yashar CM, Arend R, et al. NCCN Guidelines® insights: cervical cancer, version 1.2024[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2023, 21(12): 1224-1233. DOI:

- 10.6004/jnccn.2023.0062.
- [31] Wright JD, Nathavithrana R, Lewin SN, et al. Fertility-conserving surgery for young women with stage I A1 cervical cancer: safety and access[J]. *Obstet Gynecol*, 2010, 115(3):585-590. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3181d06b68.
- [32] Yoneda JY, Braganca JF, Sarian LO, et al. Surgical treatment of microinvasive cervical cancer: analysis of pathologic features with implications on radicality[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2015, 25(4): 694-698. DOI: 10.1097/IGC.0000000000000416.
- [33] Abu-Rustum NR, Sonoda Y. Fertility-sparing surgery in early-stage cervical cancer: indications and applications [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2010, 8(12):1435-1438. DOI: 10.6004/jnccn.2010.0107.
- [34] Boss EA, van Golde RJ, Beerendonk CC, et al. Pregnancy after radical trachelectomy: a real option? [J]. *Gynecol Oncol*, 2005, 99(3 Suppl 1): S152-156. DOI: 10.1016/j.ygyno.2005.07.071.
- [35] Plante M, Renaud MC, Hoskins IA, et al. Vaginal radical trachelectomy: a valuable fertility-preserving option in the management of early-stage cervical cancer. A series of 50 pregnancies and review of the literature[J]. *Gynecol Oncol*, 2005, 98(1):3-10. DOI: 10.1016/j.ygyno.2005.04.014.
- [36] Diaz JP, Sonoda Y, Leitao MM, et al. Oncologic outcome of fertility-sparing radical trachelectomy versus radical hysterectomy for stage I B1 cervical carcinoma[J]. *Gynecol Oncol*, 2008, 111(2): 255-260. DOI: 10.1016/j.ygyno.2008.07.014.
- [37] Schmeler KM, Pareja R, Lopez Blanco A, et al. ConCerv: a prospective trial of conservative surgery for low-risk early-stage cervical cancer[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2021, 31(10):1317-1325. DOI: 10.1136/ijgc-2021-002921.
- [38] Smith ES, Moon AS, O'Hanlon R, et al. Radical trachelectomy for the treatment of early-stage cervical cancer: a systematic review[J]. *Obstet Gynecol*, 2020, 136(3):533-542. DOI: 10.1097/AOG.0000000000003952.
- [39] Guo J, Zhang Y, Chen X, et al. Surgical and oncologic outcomes of radical abdominal trachelectomy versus hysterectomy for stage I A2- I B1 cervical cancer[J]. *J Minim Invasive Gynecol*, 2019, 26(3): 484-491. DOI: 10.1016/j.jmig.2018.06.006.
- [40] Ramirez PT, Frumovitz M, Pareja R, et al. Minimally invasive versus abdominal radical hysterectomy for cervical cancer[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(20): 1895-1904. DOI: 10.1056/NEJMoa1806395.
- [41] Chiva L, Zanagnolo V, Querleu D, et al. SUCCOR study: an international European cohort observational study comparing minimally invasive surgery versus open abdominal radical hysterectomy in patients with stage I B1 cervical cancer[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2020, 30(9): 1269-1277. DOI: 10.1136/ijgc-2020-001506.
- [42] Salvo G, Ramirez PT, Leitao M, et al. International radical trachelectomy assessment: IRTA study[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2019, 29(3):635-638. DOI: 10.1136/ijgc-2019-000273.
- [43] Shah JS, Jooya ND, Woodard TL, et al. Reproductive counseling and pregnancy outcomes after radical trachelectomy for early stage cervical cancer[J]. *J Gynecol Oncol*, 2019, 30(3):e45. DOI: 10.3802/jgo.2019.30.e45.
- [44] Li X, Xia L, Li J, et al. Reproductive and obstetric outcomes after abdominal radical trachelectomy (ART) for patients with early-stage cervical cancers in Fudan, China[J]. *Gynecol Oncol*, 2020, 157(2): 418-422. DOI: 10.1016/j.ygyno.2020.02.016.
- [45] Nakajima T, Kasuga A, Hara-Yamashita A, et al. Reconstructed uterine length is critical for the prevention of cervical stenosis following abdominal trachelectomy in cervical cancer patients[J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2020, 46(2):328-336. DOI: 10.1111/jog.14153.
- [46] Kasuga Y, Ikenoue S, Tanaka M, et al. Management of pregnancy after radical trachelectomy[J]. *Gynecol Oncol*, 2021, 162(1):220-225. DOI: 10.1016/j.ygyno.2021.04.023.
- [47] Dargent D, Martin X, Sacchetoni A, et al. Laparoscopic vaginal radical trachelectomy: a treatment to preserve the fertility of cervical carcinoma patients[J]. *Cancer*, 2000, 88(8):1877-1882.
- [48] Plante M, Kwon JS, Ferguson S, et al. Simple versus radical hysterectomy in women with low-risk cervical cancer[J]. *N Engl J Med*, 2024, 390(9): 819-829. DOI: 10.1056/NEJMoa2308900.
- [49] Melamed A, Margul DJ, Chen L, et al. Survival after minimally invasive radical hysterectomy for early-stage cervical cancer[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(20): 1905-1914. DOI: 10.1056/NEJMoa1804923.
- [50] 凌开建, 王延洲, 张辉, 等. 不同腹腔镜手术方式治疗早期子宫颈癌的肿瘤学结局比较[J]. *中华妇产科杂志*, 2020, 55(9): 617-623. DOI: 10.3760/cma.j.cn112141-20200803-00623.
- [51] Li Y, Zhao J, Ding X, et al. Oncologic outcomes of laparoscopic radical hysterectomy incorporating modified tumor-free techniques[J]. *Obstet Gynecol*, 2025, 145(2):134-143. DOI: 10.1097/AOG.0000000000005805.
- [52] Cormier B, Diaz JP, Shih K, et al. Establishing a sentinel lymph node mapping algorithm for the treatment of early cervical cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2011, 122(2):275-280. DOI: 10.1016/j.ygyno.2011.04.023.
- [53] Bats AS, Mathevet P, Buenerd A, et al. The sentinel node technique detects unexpected drainage pathways and allows nodal ultrastaging in early cervical cancer: insights from the multicenter prospective SENTICOL study[J]. *Ann Surg Oncol*, 2013, 20(2): 413-422. DOI: 10.1245/s10434-012-2597-7.
- [54] Frumovitz M, Plante M, Lee PS, et al. Near-infrared fluorescence for detection of sentinel lymph nodes in women with cervical and uterine cancers (FILM): a randomised, phase 3, multicentre, non-inferiority trial[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(10): 1394-1403. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30448-0.
- [55] Cibula D, Abu-Rustum NR, Dusek L, et al. Bilateral ultrastaging of sentinel lymph node in cervical cancer: lowering the false-negative rate and improving the detection of micrometastasis[J]. *Gynecol Oncol*, 2012, 127(3):462-466. DOI: 10.1016/j.ygyno.2012.08.035.
- [56] Bats AS, Frati A, Mathevet P, et al. Contribution of lymphoscintigraphy to intraoperative sentinel lymph node detection in early cervical cancer: analysis of the prospective multicenter SENTICOL cohort[J]. *Gynecol Oncol*, 2015, 137(2): 264-269. DOI: 10.1016/j.ygyno.2015.02.018.
- [57] Mathevet P, Lécuru F, Uzan C, et al. Sentinel lymph node biopsy and morbidity outcomes in early cervical cancer: results of a multicenter randomised trial (SENTICOL-2)[J]. *Eur J Cancer*, 2021, 148: 307-315. DOI: 10.1016/j.

- ejca.2021.02.009.
- [58] Balaya V, Guani B, Bonsang-Kitzis H, et al. Sentinel lymph node biopsy in early-stage cervical cancer: current state of art[J]. *Bull Cancer*, 2020, 107(6): 696-706. DOI: 10.1016/j.bulcan.2019.06.011.
 - [59] Ya X, Qian W, Huiqing L, et al. Role of carbon nanoparticle suspension in sentinel lymph node biopsy for early-stage cervical cancer: a prospective study[J]. *BJOG*, 2021, 128(5):890-898. DOI: 10.1111/1471-0528.16504.
 - [60] 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]. *J Clin Oncol*, 2000, 18(8): 1606-1613. DOI: 10.1200/JCO.2000.18.8.1606.
 - [61] Trifiletti DM, Swisher-McClure S, Showalter TN, et al. Postoperative chemoradiation therapy in high-risk cervical cancer: re-evaluating the findings of Gynecologic Oncology Group Study 109 in a large, population-based cohort[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2015, 93(5): 1032-1044. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2015.09.001.
 - [62] Sedlis A, Bundy BN, Rotman MZ, et al. A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected patients with stage I B carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: a Gynecologic Oncology Group Study[J]. *Gynecol Oncol*, 1999, 73(2):177-183. DOI: 10.1006/gyno.1999.5387.
 - [63] Rotman M, Sedlis A, Piedmonte MR, et al. A phase III randomized trial of postoperative pelvic irradiation in Stage I B cervical carcinoma with poor prognostic features: follow-up of a gynecologic oncology group study [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006, 65(1): 169-176. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2005.10.019.
 - [64] 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[J]. *Gynecol Oncol*, 2021, 162(3): 532-538. DOI: 10.1016/j.ygyno.2021.06.017.
 - [65] 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[J]. *N Engl J Med*, 1999, 340(15): 1137-1143. DOI: 10.1056/NEJM199904153401501.
 - [66] Datta NR, Stutz E, Liu M, et al. Concurrent chemoradiotherapy vs. radiotherapy alone in locally advanced cervix cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Gynecol Oncol*, 2017, 145(2): 374-385. DOI: 10.1016/j.ygyno.2017.01.033.
 - [67] Landoni F, Maneo A, Colombo A, et al. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage I b-II a cervical cancer[J]. *Lancet*, 1997, 350(9077):535-540. DOI: 10.1016/S0140-6736(97)02250-2.
 - [68] Carlson JA, Rusthoven C, DeWitt PE, et al. Are we appropriately selecting therapy for patients with cervical cancer? Longitudinal patterns-of-care analysis for stage I B-II B cervical cancer[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2014, 90(4):786-793. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2014.07.034.
 - [69] Scharl S, Weidenbaeher CB, Hugo C, et al. First experiences with PET-MRI/CT in radiotherapy planning for cervical cancer[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2022, 306(5): 1821-1828. DOI: 10.1007/s00404-022-06395-6.
 - [70] Klopp AH, Yeung AR, Deshmukh S, et al. Patient-reported toxicity during pelvic intensity-modulated radiation therapy: NRG oncology-RTOG 1203[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(24):2538-2544. DOI: 10.1200/JCO.2017.77.4273.
 - [71] Mell LK, Sirák I, Wei L, et al. Bone marrow-sparing intensity modulated radiation therapy with concurrent cisplatin for stage I B-IV A cervical cancer: an international multicenter phase II clinical trial (INTERTECC-2) [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2017, 97(3):536-545. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2016.11.027.
 - [72] Verma J, Sulman EP, Jhingran A, et al. Dosimetric predictors of duodenal toxicity after intensity modulated radiation therapy for treatment of the para-aortic nodes in gynecologic cancer[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2014, 88(2):357-362. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2013.09.053.
 - [73] Jadon R, Pembroke CA, Hanna CL, et al. A systematic review of organ motion and image-guided strategies in external beam radiotherapy for cervical cancer[J]. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2014, 26(4): 185-196. DOI: 10.1016/j.clon.2013.11.031.
 - [74] Cheng YK, Kuo SH, Yen HH, et al. The prognostic significance of pretreatment squamous cell carcinoma antigen levels in cervical cancer patients treated by concurrent chemoradiation therapy and a comparison of dosimetric outcomes and clinical toxicities between tomotherapy and volumetric modulated arc therapy[J]. *Radiat Oncol*, 2022, 17(1): 91. DOI: 10.1186/s13014-022-02063-w.
 - [75] Zhang Y, Wang G, Chang Y, et al. Prospects for daily online adaptive radiotherapy for cervical cancer: auto-contouring evaluation and dosimetric outcomes[J]. *Radiat Oncol*, 2024, 19(1):6. DOI: 10.1186/s13014-024-02398-6.
 - [76] Gandhi AK, Sharma DN, Rath GK, et al. Early clinical outcomes and toxicity of intensity modulated versus conventional pelvic radiation therapy for locally advanced cervix carcinoma: a prospective randomized study[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013, 87(3): 542-548. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2013.06.2059.
 - [77] Yoshida K, Jastaniyah N, Sturdza A, et al. Assessment of parametrial response by growth pattern in patients with international federation of gynecology and obstetrics stage II B and III B cervical cancer: analysis of patients from a prospective, multicenter trial (EMBRACE) [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2015, 93(4): 788-796. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2015.08.007.
 - [78] Petric P, Lindegaard JC, Sturdza A, et al. Results of image guided brachytherapy for stage I B cervical cancer in the RetroEMBRACE study[J]. *Radiother Oncol*, 2021, 157: 24-31. DOI: 10.1016/j.radonc.2021.01.005.
 - [79] Hallock A, Surry K, Batchelar D, et al. An early report on outcomes from computed tomographic-based high-dose-rate brachytherapy for locally advanced cervix cancer: a single institution experience[J]. *Pract Radiat Oncol*, 2011, 1(3): 173-181. DOI: 10.1016/j.prro.2011.01.004.
 - [80] Lanciano RM, Pajak TF, Martz K, et al. The influence of treatment time on outcome for squamous cell cancer of the uterine cervix treated with radiation: a patterns-of-care study[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1993, 25(3): 391-397. DOI: 10.1016/0360-3016(93)90058-4.
 - [81] 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[J]. *Lancet*, 2024, 403(10434): 1341-1350. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)00317-9.
- [82] 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): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2024, 404(10460): 1321-1332. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)01808-7.
- [83] Kokka F, Bryant A, Olaitan A, et al. Hysterectomy with radiotherapy or chemotherapy or both for women with locally advanced cervical cancer[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2022, 8(4):CD010260. DOI: 10.1002/14651858.CD010260.pub3.
- [84] Yang J, Shen K, Wang J, et al. Extrafascial hysterectomy after concurrent chemoradiotherapy in locally advanced cervical adenocarcinoma[J]. *J Gynecol Oncol*, 2016, 27(4): e40. DOI: 10.3802/jgo.2016.27.e40.
- [85] Gupta S, Maheshwari A, Parab P, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery versus concomitant chemotherapy and radiotherapy in patients with stage I B2, II A, or II B squamous cervical cancer: a randomized controlled trial[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(16): 1548-1555. DOI: 10.1200/JCO.2017.75.9985.
- [86] Kenter GG, Greggi S, Vergote I, et al. Randomized phase III study comparing neoadjuvant chemotherapy followed by surgery versus chemoradiation in stage I B2- II B cervical cancer: EORTC-55994[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(32):5035-5043. DOI: 10.1200/JCO.22.02852.
- [87] 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[J]. *Lancet*, 2024, 404(10462): 1525-1535. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)01438-7.
- [88] Kim TH, Kim MH, Kim BJ, et al. Prognostic importance of the site of recurrence in patients with metastatic recurrent cervical cancer[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2017, 98(5): 1124-1131. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2017.03.029.
- [89] 谢鹏, 郭秋芬, 张师前. 复发性子宫颈癌的综合治疗[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2022, 38(5): 499-503. DOI: 10.19538/j.fk2022050106.
- [90] Westin SN, Rallapalli V, Fellman B, et al. Overall survival after pelvic exenteration for gynecologic malignancy[J]. *Gynecol Oncol*, 2014, 134(3): 546-551. DOI: 10.1016/j.ygyno.2014.06.034.
- [91] Cibula D, Pötter R, Planchamp F, et al. Correction to: the European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology Guidelines for the management of patients with cervical cancer[J]. *Virchows Arch*, 2018, 472(6): 937-938. DOI: 10.1007/s00428-018-2380-7.
- [92] Wu X, Sun Y, Yang H, et al. Cadonilimab plus platinum-based chemotherapy with or without bevacizumab as first-line treatment for persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer (COMPASSION-16): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial in China[J]. *Lancet*, 2024, 404(10463): 1668-1676. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)02135-4.
- [93] Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, et al. Cancer of the cervix uteri: 2021 update[J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2021, 155 Suppl 1(Suppl 1):28-44. DOI: 10.1002/ijgo.13865.
- [94] Ubinha A, Pedrão PG, Tadini AC, et al. The role of pelvic exenteration in cervical cancer: a review of the literature [J]. *Cancers (Basel)*, 2024, 16(4): 817. DOI: 10.3390/cancers16040817.
- [95] Collaborative P. Palliative pelvic exenteration: a systematic review of patient-centered outcomes[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2019, 45(10): 1787-1795. DOI: 10.1016/j.ejso.2019.06.011.
- [96] Monk BJ, Sill MW, McMeekin DS, et al. Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(28):4649-4655. DOI: 10.1200/JCO.2009.21.8909.
- [97] Monk BJ, Enomoto T, Kast WM, et al. Integration of immunotherapy into treatment of cervical cancer: recent data and ongoing trials[J]. *Cancer Treat Rev*, 2022, 106: 102385. DOI: 10.1016/j.ctrv.2022.102385.
- [98] 中国抗癌协会宫颈癌专业委员会, 周琦, 龙行涛. 子宫颈癌免疫检查点抑制剂临床应用指南(2024年版)[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2024, 40(7):712-719. DOI: 10.19538/j.fk2024070111.