

中华医学会妇科肿瘤学分会

# 中国妇科肿瘤临床实践指南 2024 版

上卷

总主审 马 丁

总主编 孔北华 向 阳

# 子宫颈癌

主 编 汪 辉 马 丁

## 《子宫颈癌》编委会

主 审：孔北华 向 阳

主 编：汪 辉 马 丁

副主编：王新宇 徐丛剑 哈春芳 王 薇

编 委（按姓氏笔画排序）：

马彩玲 王烈宏 龙丽霞 华克勤 邬素芳

孙 阳 严 沁 邱丽华 陈春林 岳 瑛

洪 澜

秘 书：许君芬 张松法

# 目录

## CONTENTS

### 子宫颈上皮内病变

一、子宫颈上皮内病变的分类.....	1
二、子宫颈上皮内病变的诊断程序.....	1
（一）三阶梯诊断流程.....	1
（二）筛查方法及间隔.....	2
（三）子宫颈脱落细胞学诊断 [ 伯塞斯达系统 ( the Bethesda system, TBS ) ] .....	3
（四）筛查异常的处理流程.....	4
（五）子宫颈锥形切除术.....	5
三、低级别子宫颈上皮内病变的处理原则.....	6
四、高级别子宫颈上皮内病变的处理原则.....	7

五、讨论.....	9
(一) 概述.....	9
(二) 初筛方法的选择及分流策略.....	9
(三) 低级别子宫颈上皮内病变的管理.....	10
(四) 高级别子宫颈上皮内病变的管理.....	11
(五) 子宫颈锥形切除术后切缘阳性的管理.....	13
参考文献.....	14

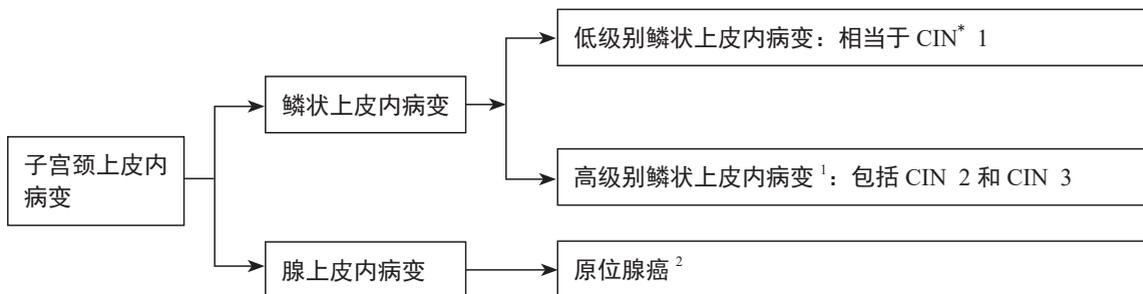
## 子宫颈癌

一、子宫颈癌的诊断.....	17
(一) 临床诊断.....	17
(二) 病理学诊断.....	20
(三) 肿瘤分期.....	23
二、子宫颈癌的治疗流程及原则.....	25
(一) 子宫颈癌的治疗.....	25
(二) 保留生育功能的子宫颈癌治疗.....	26
(三) 不保留生育功能的子宫颈癌治疗.....	27
(四) 术后辅助治疗.....	30
(五) 术后意外发现浸润性子宫颈癌的治疗.....	31
(六) 子宫颈癌合并妊娠的治疗.....	32

(七) 子宫颈神经内分泌癌的治疗 .....	33
(八) 子宫颈癌的监测和随访 .....	34
(九) 复发子宫颈癌的治疗 .....	35
(十) 子宫颈癌的放疗 .....	39
(十一) 子宫颈癌的全身治疗 .....	41
(十二) 子宫颈癌患者生存质量的支持治疗 .....	43
三、推荐等级 .....	44
四、讨论 .....	45
(一) 概述 .....	45
(二) 子宫颈癌的临床诊断 .....	46
(三) 子宫颈癌的组织病理学诊断 .....	46
(四) 子宫颈癌的分期 .....	48
(五) 子宫颈癌的治疗 .....	48
(六) 子宫颈癌治疗后的监测和随访 .....	61
(七) 复发子宫颈癌的治疗 .....	62
(八) 子宫颈癌治疗的几种特殊情况 .....	67
参考文献 .....	70

# 宫颈上皮内病变

## 一、宫颈上皮内病变的分类



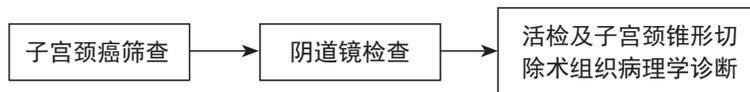
\* 宫颈上皮内瘤变 (cervical intraepithelial neoplasia, CIN)。

<sup>1</sup> 高级别鳞状上皮内病变和原位腺癌属于宫颈癌前病变。

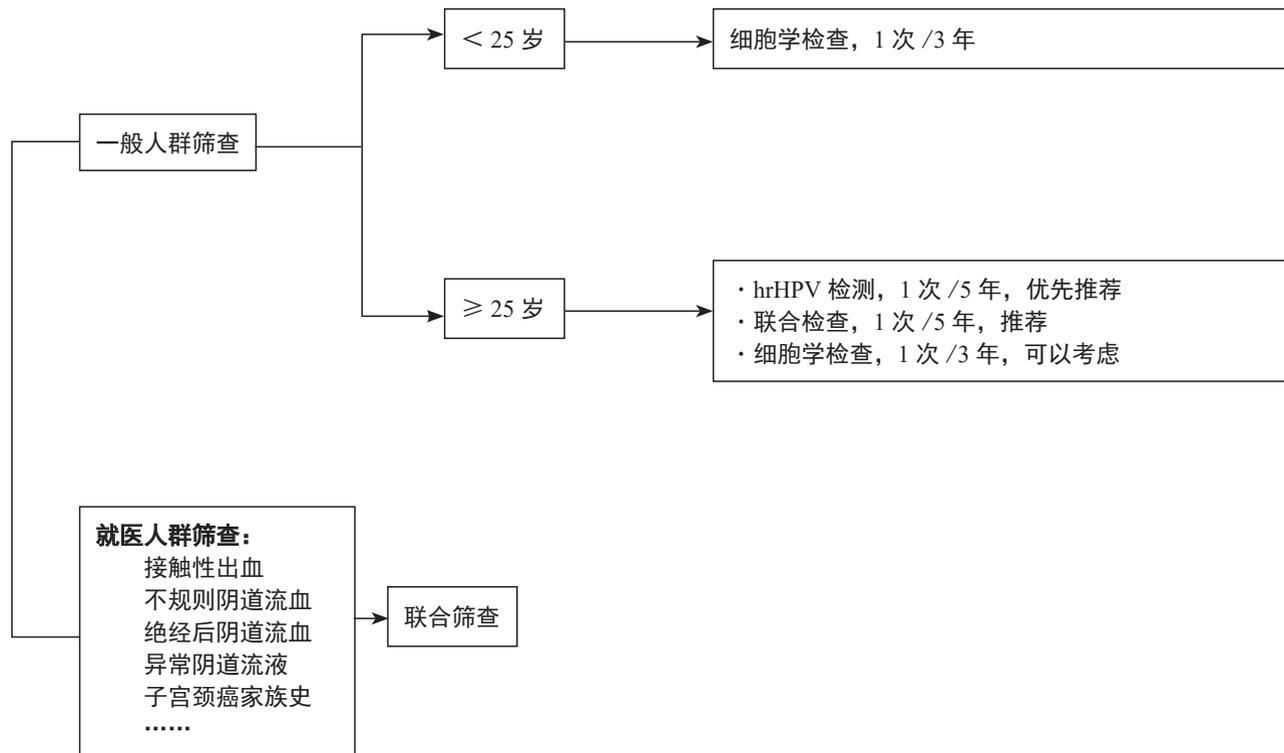
<sup>2</sup> 原位腺癌 (adenocarcinoma in situ, AIS)。

## 二、宫颈上皮内病变的诊断程序

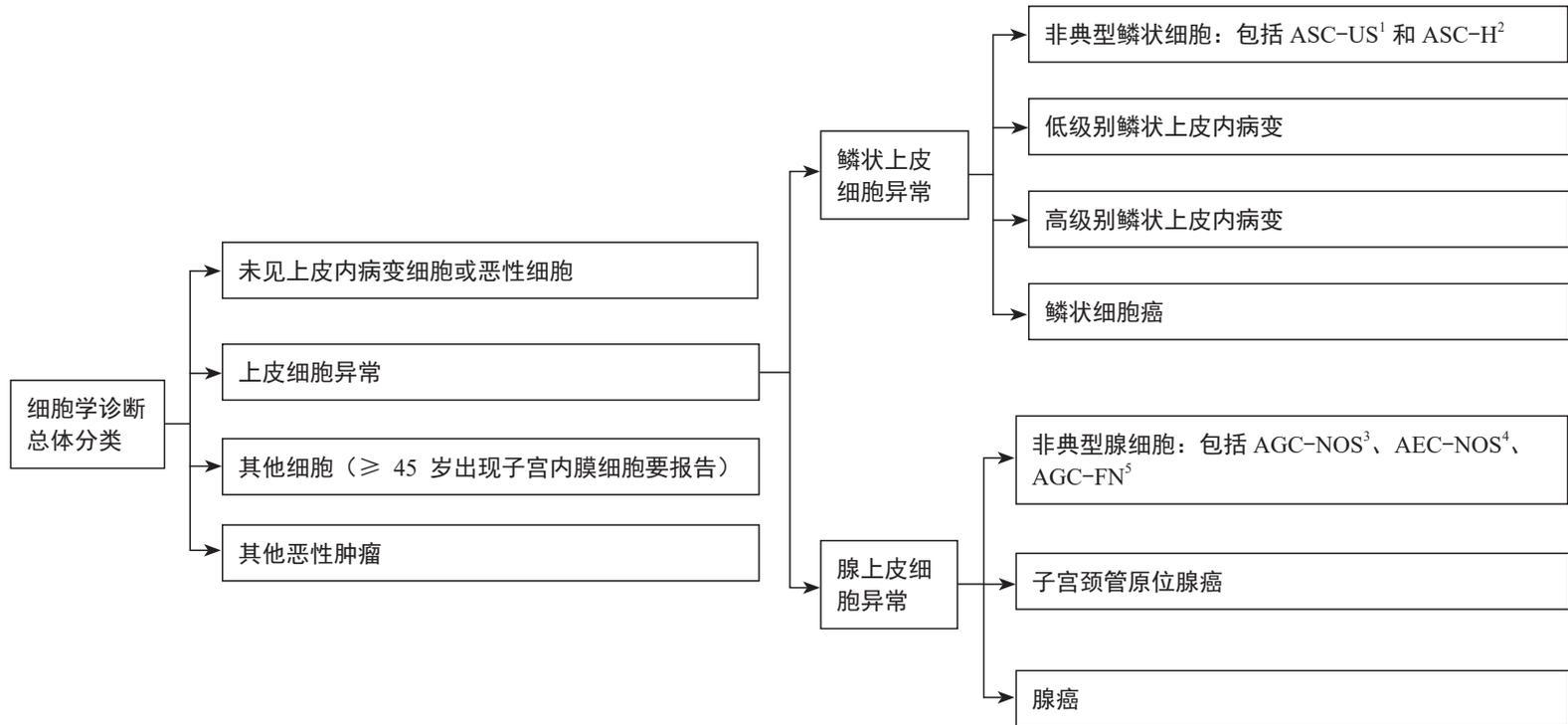
### (一) 三阶梯诊断流程



## (二) 筛查方法及间隔



### （三）子宫颈脱落细胞学诊断 [ 伯塞斯达系统 (the Bethesda system, TBS) ]



<sup>1</sup> 无明确诊断意义的非典型鳞状细胞 (atypical squamous cells of undetermined significance, ASC-US)。

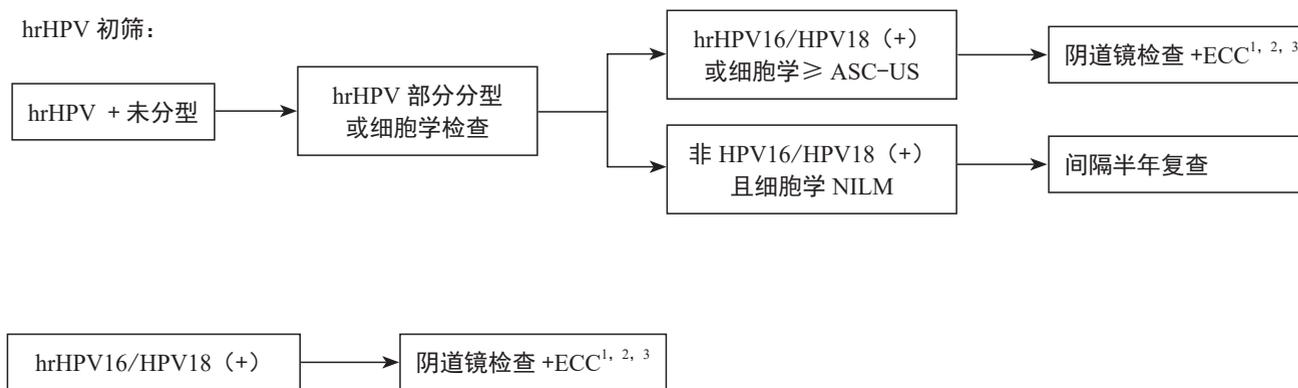
<sup>2</sup> 非典型鳞状细胞——不排除高度鳞状上皮内病变 (atypical squamous cells cannot exclude high grade squamous intraepithelial lesion, ASC-H)。

<sup>3</sup> 非典型颈管腺细胞无其他具体指定 (atypical glandular cells-not otherwise specified, AGC-NOS)。

<sup>4</sup> 非典型子宫内膜腺细胞无其他具体指定 (atypical endometrial glandular cells - not otherwise specified, AEC-NOS)。

<sup>5</sup> 非典型腺细胞倾向瘤变 (atypical glandular cells favor neoplastic, AGC-FN)。

#### (四) 筛查异常的处理流程

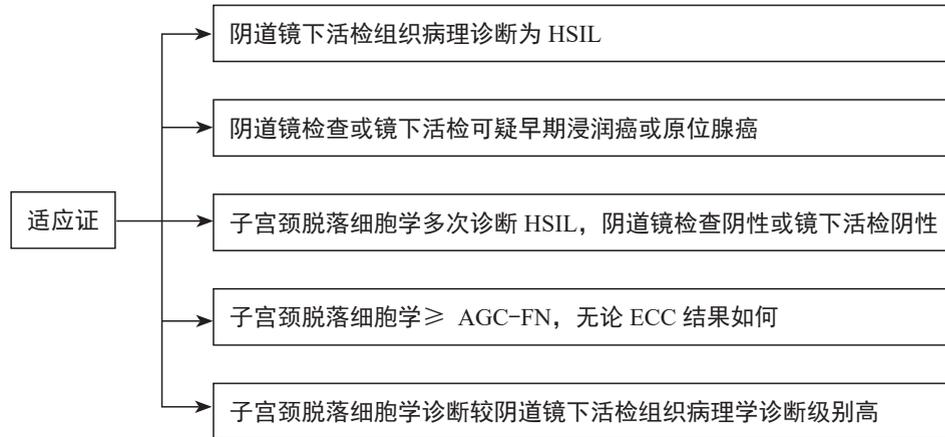


<sup>1</sup> 子宫颈管搔刮术 (endocervical curettage, ECC)。

<sup>2</sup> 子宫颈鳞 - 柱交接部未见、3 型转化区、HPV16/HPV18 感染、细胞学 ASC-H、HSIL、AGC 或细胞学异常但子宫颈阴道部未见相应级别病变者需行 ECC。

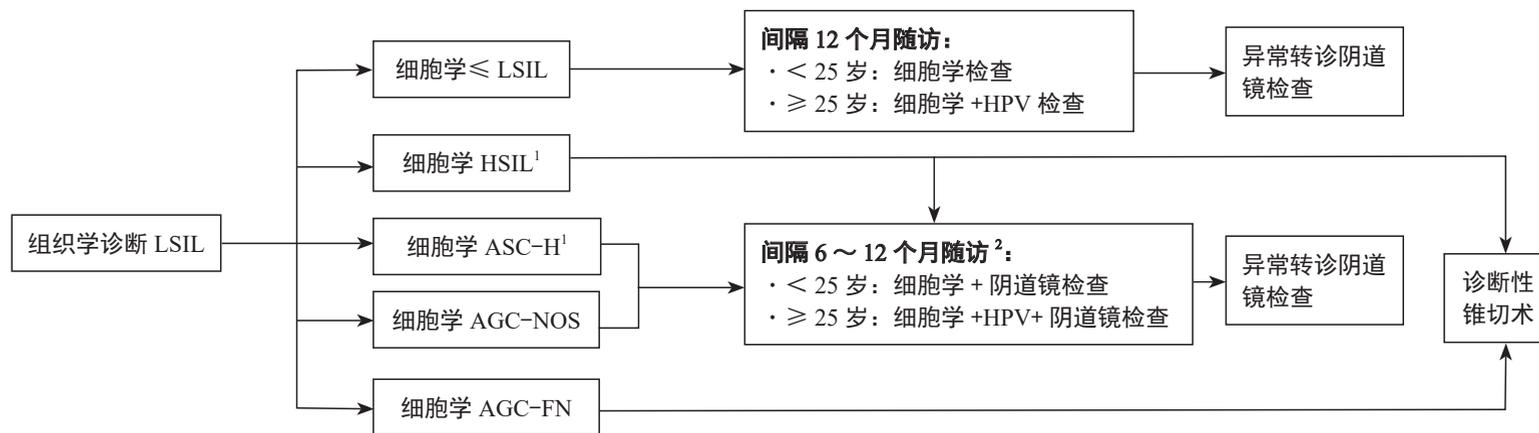
<sup>3</sup> 妊娠期禁止行 ECC。

## (五) 子宫颈锥形切除术<sup>1</sup>



<sup>1</sup> 子宫颈锥形切除术是三阶梯诊断的重要步骤，包括子宫颈环形电切术（loop electrosurgical excision procedure, LEEP）和冷刀锥切术（cold knife conization, CKC）。

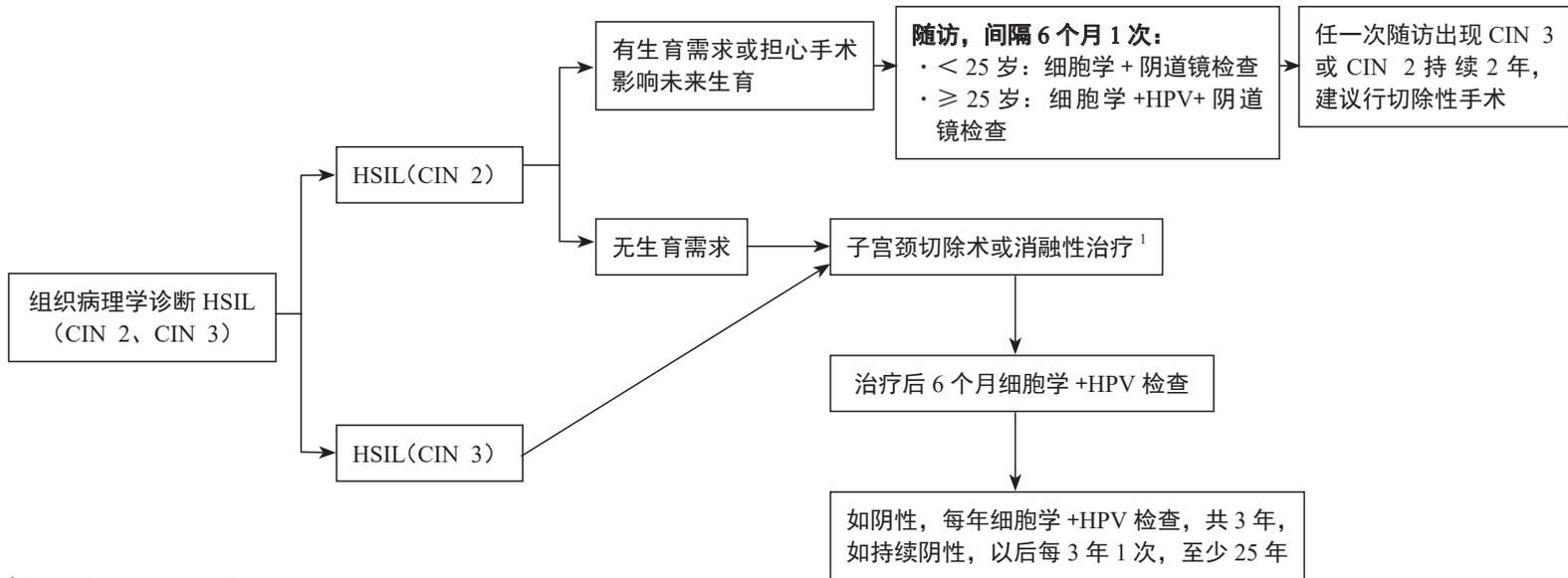
### 三、低级别子宫颈上皮内病变的处理原则



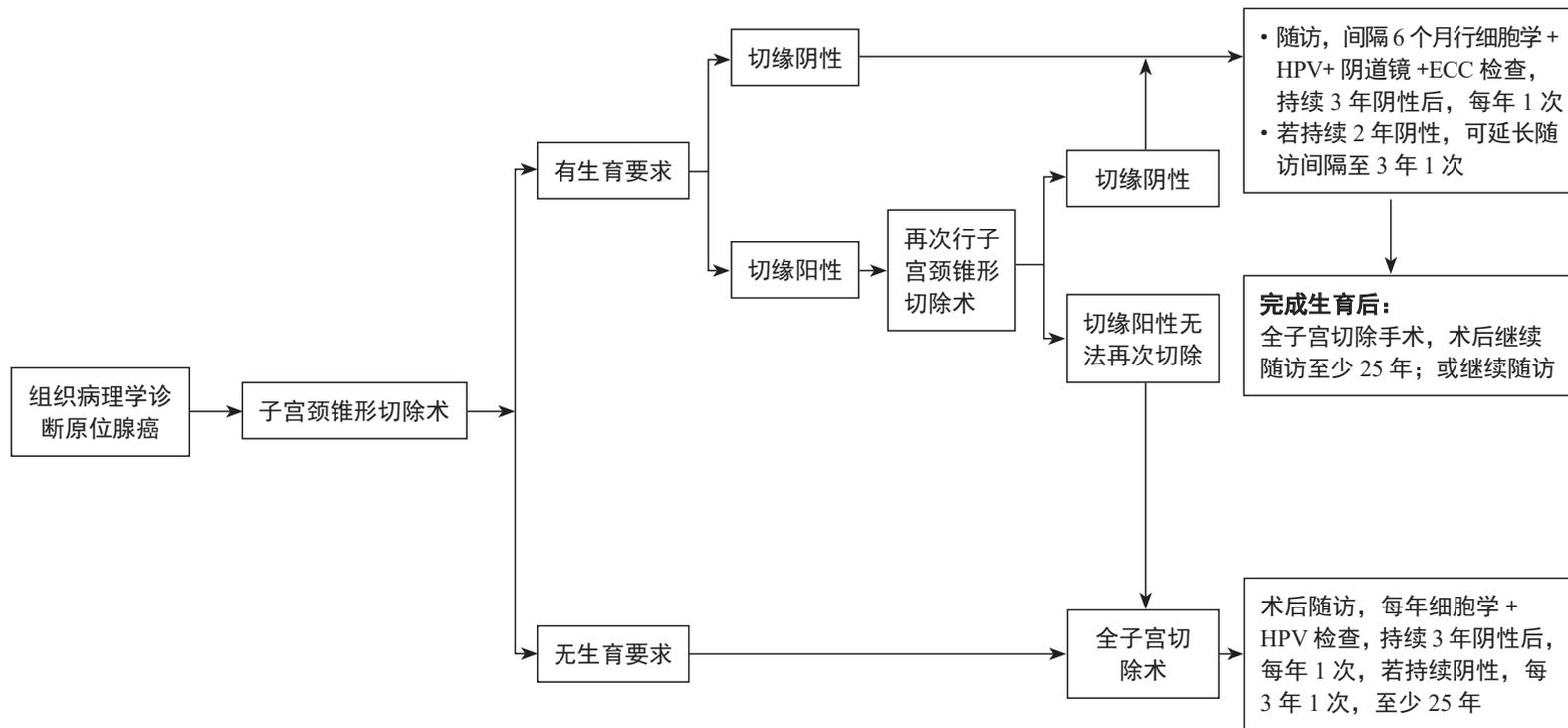
<sup>1</sup> 复核细胞学、组织病理学和阴道镜检查，按照复查修订后的诊断进行管理。

<sup>2</sup> 阴道镜检查鳞-柱交接部（squamocolumnar junction, SCJ）和病变的上界完全可见，ECC 组织病理学 < CIN 2。

## 四、高级别子宫颈上皮内病变的处理原则



<sup>1</sup> 根据适应证谨慎选择。



## 五、讨论

### （一）概述

子宫颈上皮内瘤变（cervical intraepithelial neoplasia, CIN）是一组与子宫颈浸润癌密切相关的子宫颈病变。国外资料表明 CIN 3 的发病高峰年龄是 25~35 岁<sup>[1]</sup>。子宫颈上皮内病变的分类不断优化，2014 年 WHO 发布的《女性生殖器肿瘤分类（第 4 版）》<sup>[2]</sup>，建议鳞状上皮内病变采用与细胞学一致的二级分类法（即 LSIL 和 HSIL），腺上皮内病变仅保留了 AIS，具有更好的诊断重复性、可以指导临床及判断预后。LSIL 包括 CIN 1、扁平湿疣、挖空细胞等，HSIL 包括 CIN 2、CIN 3。由于年轻的 CIN 2 患者病变多数可以自然消退，只有少部分进展到浸润癌，美国阴道镜和宫颈病理学会（American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, ASCCP）发表的 2019 版指南推荐采用 HSIL（CIN 2）、HSIL（CIN 3）的报告形式，可更好地分层管理<sup>[3]</sup>。2020 年 WHO 发布的《女性生殖器肿瘤分类（第 5 版）》也强调了 HSIL 诊断时应标注 CIN 2 还是 CIN 3<sup>[4]</sup>。子宫颈高级别上皮内病变包括 HSIL 及原位腺癌（adenocarcinoma in situ, AIS），后者也称高级别子宫颈腺上皮内病变（high grade -cervical glandular intraepithelial neoplasia, HG-CGIN），如果不进行治疗，进展为浸润性腺癌的风险较高。

子宫颈上皮内病变的发生与高危人乳头瘤病毒（high risk human papilloma virus, hrHPV）的持续感染密切相关，已证实 hrHPV 感染是所有 HSIL 和绝大部分 AIS 的必要致病因素，特别是 HPV16、HPV18 感染。50% 的 AIS 与 HPV18 感染相关<sup>[5]</sup>，胃型原位腺癌、非典型小叶状增生等与 hrHPV 感染无关。

### （二）初筛方法的选择及分流策略

细胞学检查的特异度和阳性预测值高，但敏感度低；相反，HPV 检测的敏感度和阴性预测值高，但特异度低，两者联合可优势互补。2012 年 ASCCP/ 美国癌症学会（American Cancer Society, ACS）/ 美国妇产科医师学会（American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG）指南优先推荐 30~65 岁妇女进行联合筛查<sup>[6]</sup>。

ATHENA 研究对比了 42 209 位妇女细胞学、HPV 初筛和联合筛查结果，发现 HPV 初筛和联合筛查预测 CIN 3+ 的敏感度和特异度、3 年 CIN 3+ 累积风险均无显著性差异<sup>[7]</sup>。Kaiser 研究分析了 1 208 710 位妇女细胞学和 HPV 检测结果，联合检查只比 HPV 检测提高极少的敏感度<sup>[8]</sup>。大样本前瞻性随机对照临床研究显示，HPV 初筛组（9552 例）阴性患者 CIN 3+ 和 CIN 2+ 发生率显著低于细胞学初筛组（9457 例）阴性患者<sup>[9]</sup>。荟萃分析和风险评估模型也均显示，HPV 初筛比联合筛查有更好的获益风险平衡<sup>[8,10]</sup>。因此，2018 年 USPSTF 指南不再优先推荐 30~65 岁妇女进行联合筛查<sup>[11]</sup>。2019 年 ASCCP 指南

指出, CIN 3+ 风险取决于 HPV 分型和持续感染时间, 细胞学有助于评估即时风险, 但预测长期风险作用有限<sup>[3]</sup>。2020 年 ACS 推荐 25~65 岁妇女联合筛查只在 FDA 批准的 HPV 检测方法不能获得或获得受限时才可接受, 在 HPV 初筛过渡期完成后, 将不再推荐联合筛查<sup>[12]</sup>。2020 年 ESGO-EFC 文件反对推荐联合筛查作为初筛<sup>[13]</sup>。我国一项 11 064 位普通人群 HPV 初筛和联合筛查 (Cobas 检测) 的对比研究也显示, HPV 初筛和联合筛查的效能相似<sup>[14]</sup>。基于上述证据和中国卫生资源现状, HPV 初筛是我国健康人群筛查的首选方法, 采用经国内外权威机构认可、经临床验证可用于初筛的 HPV 核酸检测方法和试剂。

但 HPV 检测对于预测子宫颈高级别病变的特异度低, 必须采用高特异度的方法对部分患者进行分流, 减少不必要的阴道镜转诊。2020 年 ASCCP 更新了指南, 推荐应用数学回归模型结合细胞学检查等信息对 HPV 阳性人群进行风险分层, 以便精准管理。分流方法推荐细胞学检查、HPV16/HPV18 部分分型检测, 也有学者推荐应用子宫颈脱落细胞 p16/Ki-67 双染、HPV-DNA 整合检测<sup>[15]</sup>、甲基化检测等新技术进行风险分层辅助管理。

此外, 阴道镜可能存在漏诊的情况, 尤其是子宫颈腺癌<sup>[16-18]</sup>, 因此需采用风险分层的方法对转诊阴道镜的患者进

行辅助管理, 高风险患者必要时行诊断性锥切术<sup>[8]</sup>。

### (三) 低级别子宫颈上皮内病变的管理

LSIL 组织学表现为病变区域上皮的上 2/3 层为分化成熟的上皮成分, 其间常可见由 HPV 感染所导致的挖空细胞, 表现为细胞核增大, 核周出现空晕。大于 80% 的 LSIL 是由 hrHPV 感染所致, 多为一过性感染, 其余为低危 HPV 感染, 可表现为生殖器疣。LSIL 有较高的自然逆转率, 一项队列研究表明 CIN 1 的自然消退率为 57%, 持续为 32%, 进展到 CIN 2~CIN 3 为 11%。另一综述分析, 自然消退率为 60%, 持续为 30%, 进展到 CIN 3 为 10%, 进展到浸润癌为 1%<sup>[19]</sup>。我国一项针对 487 例 LSIL 的前瞻性研究显示, 应用细胞学和 HPV 联合筛查, 在第 1 年、第 3 年和第 4 年时逆转为正常者分别为 52.57%、84.41% 和 88.71%, 进展为 HSIL 者分别为 1.65%、4.05% 和 4.11%, 其中 hrHPV 持续阳性者第 4 年进展到 HSIL 高达 18.9%, HPV 持续阴性者仅为 2.5%<sup>[20]</sup>。另一项对 818 名病理诊断为 CIN 1 患者进行了长达 11 年的队列研究, 在随访 1 年、2 年、6 年, 约 80% 的 CIN 1 自然逆转, 进展为 CIN 2 及以上病变分别是 3.7%、8.5% 和 12.2%; 其中基线 hrHPV 阳性者随访期间 CIN 2+ 的发生率分别为 4.8%、10.7%、16.9%, 分别是 hrHPV 阴性者的 2.7 倍、2.9 倍、12.0 倍。

因此, LSIL 诊断后原则上不需要治疗, 定期随访管理即

可。但有 10% 的患者合并 HSIL，因此，对于 LSIL 的管理关键是不漏诊高级别病变，以及识别可能进展到高级别病变的患者。ASCCP 2019 指南提出基于风险的管理，细胞学 HSIL 和 ASC-H、组织学为 LSIL (CIN 1) 的患者，其 1 年 CIN 3+ 风险分别为 3.9% 和 1.4%<sup>[21]</sup>，细胞学 HSIL 比 ASC-H 具有更高的风险，对细胞学 HSIL 的管理应比 ASC-H 管理更积极。对于细胞学结果显示为 HSIL，但活检显示为 LSIL (CIN 1) 或更低级别的患者，立即进行诊断性切除手术，或间隔 1 年进行基于 HPV 的检测和阴道镜检查来观察病情，但若采用后者，则需满足先前阴道镜检查鳞-柱交接部和病变上缘完全可见，且子宫颈管取样的结果应低于 CIN 2。对于 ASC-H，如果阴道镜检查鳞-柱交接部和病变上缘完全可见，且子宫颈管取样为阴性，则推荐间隔 1 年进行基于 HPV 的检测来观察，不推荐进行诊断性切除手术。如果选择观察，并且在间隔 1 年的随访监测中所有的检测都呈阴性，推荐 1 年后重复进行基于 HPV 的检测（从最初的细胞学检查算起 2 年）。如果在 1 年和 2 年随访监测中，所有检测均为阴性，推荐在 3 年时再次进行基于 HPV 的重复检测，以后进入长期随访监测。如果在观察期内有任何检查异常，需重复进行阴道镜检查，并根据活检结果进行管理。对于在 1 年或 2 年随访监测时有 HSIL 细胞学结果，或在 2 年随访监测时持续存在 ASC-H 结果的患者，推荐诊断性切除手术。细胞学 HSIL 患者阴道镜下未能发

现 CIN 2+ 并不意味着排除了 CIN 2+ 病变，当子宫颈没有发现病变时，必须检查阴道和外阴是否存在上皮内瘤变。

LSIL 持续 2 年及以上处理原则仍然首选继续观察。研究数据显示，当 HPV 阳性、细胞学 ASC-US 或 LSIL，阴道镜活检为 CIN 1 或未发现病变时，发生 CIN 3+ 的 5 年风险率相对较低，约为 2%。KPNC 数据提示，连续两次随访监测活检为 CIN 1 的患者中，后续随访监测显示 52% 的患者 HPV 阴性，48% 的患者 HPV 阳性，而在 HPV 阳性组中，92% 的患者细胞学结果为 NILM、ASC-US 或 LSIL<sup>[22]</sup>。对于存在 CIN 2+ 高危因素者，如筛查高危、既往有子宫颈治疗史，宫颈管不能明确 CIN 等级的患者，可进行诊断性锥切术。此外，如果患者有强烈的手术意愿，也可以接受手术治疗。

组织学诊断为 LSIL，细胞学为 AGC-NOS、阴道镜活检病理未提示 HSIL 或 AIS 者，除外子宫内病变后，建议在 1 年和 2 年分别进行联合筛查，如有任何异常应转诊阴道镜。若细胞学为 AGC-FN 及 AIS 的 LSIL 者，建议行诊断性锥切术及术中对残留颈管行 ECC。鉴于 AGC-FN、AIS 提示腺上皮病变或癌变风险更高，因此，即使活检病理组织学未发现 CIN 2+ 或 AIS+，也建议进行子宫颈诊断性锥切术。

#### （四）高级别子宫颈上皮内病变的管理

高级别子宫颈上皮内病变属于癌前病变，不处理的话进

展为浸润癌的可能性大，因此，原则上均推荐治疗。

治疗方法包括子宫颈锥形切除手术（LEEP 和 CKC）和子宫颈消融性治疗（激光、电灼、冷冻治疗）。LEEP 和 CKC 的疗效相似<sup>[23]</sup>，选择哪一种取决于所在医疗机构的支撑保障和手术医师掌握的技术熟练程度。高级别子宫颈病变一般不推荐消融性治疗，如选择，需慎重，治疗前要排除浸润癌的可能。相比于消融性治疗，锥形切除手术的优势在于提供了组织学标本，能发现可能存在的更高级别鳞状上皮病变或腺上皮病变，以及提供手术切缘信息。以下情况是消融性治疗的禁忌证：腺上皮病变；病灶面积大（超过子宫颈表面积的 75%）；鳞-柱交接部或病变上缘不能完全可见；病变向颈管延伸；子宫颈管取样被诊断为 CIN 2+ 或无法分级的 CIN；子宫颈活检不足以确定组织学诊断；HSIL 治疗史；怀疑浸润癌。

切除性治疗后患者仍有病变持续或复发，以及向浸润性癌进展的长期风险。HSIL（CIN 3）/ AIS 治疗后 5 年 HSIL+ 复发风险达 8%~16%<sup>[24]</sup>，患子宫颈癌风险是普通人群的 2~5 倍，AIS 更高<sup>[25]</sup>。因此治疗后必须定期随访检测。第一次为治疗后 6 个月，行基于 HPV 的检测，检测阴性者，间隔 12 个月检测。连续 3 次阴性者，间隔 3 年检测 1 次，持续至少 25 年随访。随访检测中出现 hrHPV 阳性，需转诊阴道镜检查。

对于诊断为组织学 HSIL（CIN 2）的患者，推荐切除治疗，但如果患者对治疗影响未来妊娠的担忧超过了对癌症的担忧，

可以接受随访观察，前提是鳞-柱交接部可见、子宫颈管取样未发现 CIN 2+ 或未分级的 CIN。研究发现，CIN 2 有相当可观的消退率。一项对 1973—2016 年研究的荟萃分析结果表明，在保守处理的 CIN 2 中，50% 消退，32% 持续，18% 进展到 CIN 3+，大多数消退发生在前 12 个月内，而进展率会随着时间的推移持续增加，在年龄 < 30 岁的女性中消退率更高，达 60%<sup>[26]</sup>。观察措施包括间隔 6 个月、持续 2 年的阴道镜检查 and 基于 HPV 的检测。如果连续两次结果均显示组织学低于 CIN 2 和细胞学低于 ASC-H，则应在第二次评价后 1 年时进行后续基于 HPV 的检测。如果每年一次的监测连续 3 次呈阴性，则纳入长期随访监测。如果持续 2 年存在 CIN 2，推荐治疗。

对于 < 25 岁的患者，尽管存在高的 HPV 感染率和组织学高级别病变（尤其是 CIN 2），但子宫颈癌的发生率仅为 1%<sup>[27]</sup>。年轻患者的 HSIL，尤其是 CIN 2，消退率较高，进展为浸润性癌症的风险较低。因此，对于该人群的管理与 ≥ 25 岁人群可以有不同。对于年龄 < 25 岁的组织学 HSIL（CIN 2）患者，首选观察，可接受治疗。但 HSIL（CIN 3）是子宫颈癌的直接前兆，任何年龄的患者都应接受治疗。随访观察包括每 6 个月 1 次的阴道镜检查 and 细胞学检查。如果在监测期间，在第 6 个月和第 12 个月时，所有细胞学结果均低于 ASC-H，且组织学结果低于 CIN 2，则后续随访监测应在第二次评估后 1 年时进行。如果 CIN 2 持续 2 年，推荐治疗。

妊娠期患者是一个特殊群体，妊娠不会加速肿瘤的进展，妊娠期确诊的宫颈癌前病变对于妊娠结局及母儿安全也不造成影响，但需要权衡母胎风险与漏诊肿瘤风险。妊娠期组织学诊断 HSIL (CIN 2 或 CIN 3) 推荐随访观察，不推荐手术治疗，仅当根据细胞学、阴道镜检查或组织学怀疑有浸润癌时，才行诊断性子宫颈切除手术。首选间隔 12 周进行一次监视性阴道镜检查 and 随访监测（依据年龄进行细胞学/HPV 诊断），如果怀疑有浸润癌或有病变加重迹象，推荐重复活检。产后 6~8 周复查。

### （五）子宫颈锥形切除术后切缘阳性的管理

子宫颈锥形切除术后切缘阳性，虽不意味治疗失败，但有病灶残留的可能，如果不治疗，疾病有可能进展。一项来自 97 项研究，包括 44 446 例 CIN 2+ 的 Meta 分析发现，锥切术后切缘阳性达 23.1%，手术切缘阳性患者发生持续或复发的组织学 HSIL (CIN 2+) 的相对风险是切缘阴性患者的 5 倍 ( $RR=4.8$ ;  $95\%CI 3.2 \sim 7.2$ )<sup>[28]</sup>。

对所有切缘阳性者并不需要进行重复性切除手术。日本妇产科学会回顾性分析了 2009—2013 年 205 个医疗机构的 14 832 例子宫颈锥形切除术后患者，因 CIN 3 行治疗性锥切术共 8856 例，复发 395 例，复发率为 4.5%，切缘阳性 1271 例，

阳性率为 14.4%，其中 1060 例未行额外手术，有 129 例复发，复发率为 12.2%，研究认为年龄、孕产次是复发的独立危险因素，采用 LEEP 还是 CKC 对复发的影响无显著性差异<sup>[29]</sup>。尽管切缘阳性患者发生持续或复发的 HSIL (CIN 2+) 的风险高，但手术切缘阳性只能预测 56% ( $95\%CI 49\% \sim 66\%$ ) 的持续性/复发性癌前病变，对持续性/复发性癌前病变的预测性较差，并非病灶持续的独立危险因素。相比之下，基于 HPV 的检测能预测 91% ( $95\%CI 82\% \sim 96\%$ ) 的持续性/复发性组织学 HSIL (CIN 2+)，在切缘阳性和阴性患者之间没有显著差异。

因此对于 HSIL 行子宫颈锥形切除术后切缘阳性的患者，优先推荐术后 6 个月进行基于 HPV 的检测（联合检查或 HPV 初筛）。仅推荐存在病变残留的高风险人群（包括年龄大于 50 岁且宫颈内口切缘阳性者，以及随访依从性差的患者）进行重复性切除手术<sup>[30]</sup>。如果再次切除手术后组织学仍为 HSIL (CIN 2+)，且患者不愿或无法再行切除手术，则推荐子宫切除术。

AIS 病灶常常延伸到宫颈管内相当一段距离，并呈多点或跳跃的特点，锥形切除术后切缘阳性患者，优先推荐再次实施切除性手术<sup>[31]</sup>。

## 参考文献

- [1] KIMBERLY K VESCO, EVELYN P WHITLOCK, MICHELLE EDER, et al. Risk factors and other epidemiologic considerations for cervical cancer screening: a narrative review for the U.S. preventive services task force[J]. *Ann Intern Med*, 2011, 155 ( 10 ) : 698–705.
- [2] KURMAN R J, CARCANGIU M L, HERRINGTON C S, et al. WHO classification of tumours of female reproductive organs[M]. 4th ed. Lyon: World Health Organization, 2014.
- [3] PERKINS R B, GUIDO R S, CASTLE P E, et al. 2019 ASCCP risk-based management consensus guidelines for abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors[J]. *J Low Genit Tract Dis*, 2020, 249 ( 2 ) : 102–131.
- [4] WHO Classification of Tumours Editorial Board. Female genital Tumours[M]. 5th ed. Lyon: World Health Organization, 2020.
- [5] MONSONEGO J, COX J T, BEHRENS C, et al. Prevalence of high-risk. Human papilloma virus genotypes and associated risk of cervical precancerous lesions in a large U.S. screening population: data from the ATHENA trial[J]. *Gynecol Oncol*, 2015, 137 ( 1 ) : 47–54.
- [6] SASLOW D, SOLOMON D, LAWSON H W, et al. American cancer society, American society for colposcopy and cervical pathology, and American society for clinical pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer[J]. *CA Cancer J Clin*, 2012, 62 ( 3 ) : 147–172.
- [7] WRIGHT T C, STOLER M H, BEHRENS C M, et al. Primary cervical cancer screening with human papillomavirus: end of study results from the ATHENA study using HPV as the first-line screening test[J]. *Gynecol Oncol*, 2015, 136 ( 2 ) : 189–197.
- [8] DEMARCO M, LOREY T S, FETTERMAN B, et al. Risks of CIN 2+, CIN 3+, and cancer by cytology and human papillomavirus status: the foundation of risk-based cervical screening guidelines[J]. *J Low Genit Tract Dis*, 2017, 21 ( 4 ) : 261–267.
- [9] OGILVIE G S, NIEKERK D, KRAJDEN M, et al. Effect of screening with primary cervical hpv testing vs cytology testing on high-grade cervical intraepithelial neoplasia at 48 months: the HPV FOCAL randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2018,

- 320 ( 1 ) : 43–52.
- [10] MELNIKOW J, HENDERSON J T, BURDA B U, et al. Screening for cervical cancer with high–risk human papillomavirus testing: updated evidence report and systematic review for the us preventive services task force[J]. JAMA, 2018, 320 ( 7 ) : 687–705.
- [11] DAVIDSON K W, DOUBENI C A, EPLING J W J R, et al. Screening for cervical cancer: US preventive services task force recommendation statement [J]. JAMA, 2018, 320 ( 7 ) : 674–686.
- [12] FONTHAM E T H, WOLF A M D, CHURCH T R, et al. Cervical cancer screening for individuals at average risk: 2020 guideline update from the American cancer society[J]. CA Cancer J Clin, 2020, 70 ( 5 ) : 321–346.
- [13] KYRGIU M, ARBYN M, BERGERON C, et al. Cervical screening: esgo–efc position paper of the european society of gynaecologic oncology ( ESGO ) and the european federation of colposcopy ( EFC ) [J]. Br J Cancer, 2020, 123 ( 4 ) : 510–517.
- [14] WUQY, ZHAO X M, FU Y F, et al. A cross–sectional study on HPV testing with type 16/18 genotyping for cervical cancer screening in 11,064 Chinese women[J]. Cancer Med, 2017, 6 ( 5 ) : 1091–1101.
- [15] HU T, LI K, HE L, et al. Testing for viral DNA integration among HPV–positive women to detect cervical precancer: an observational cohort study[J]. BJOG, 2023, 131 ( 3 ) : 309–318.
- [16] PERKINS R B, WENTZENSEN N, GUIDO R S, et al. Cervical cancer screening: a review[J]. JAMA, 2023, 330 ( 6 ) : 547–558.
- [17] CASTLE P E, KINNEY W K, CHEUNG L C, et al. Why does cervical cancer occur in a state–of–the–art screening program[J]. Gynecol Oncol, 2017, 146 ( 3 ) : 546–553.
- [18] BUXTON E J, LUESLEY D M, SHAFI M I, et al. Colposcopically directed punch biopsy: a potentially misleading investigation[J]. Br J Obstet Gynaecol, 1991, 98 ( 12 ) : 1273–1276.
- [19] OSTOR A G. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review[J]. Int J Gynecol Pathol, 1993, 12 ( 2 ) : 186–192.
- [20] 刘莹, 荣晖, 周艳秋, 等. 轻度宫颈上皮内瘤变自然转归的前瞻性研究 [J]. 中国肿瘤, 2010, 19 ( 6 ) : 372–376.
- [21] 胡尚英, 赵方辉, 马俊飞, 等. 轻度宫颈上皮内瘤变预

- 后及其与人乳头状瘤病毒关系的前瞻性队列研究[J]. 中华预防医学杂志, 2014, 48(5): 361-365.
- [22] EGEMEN D, CHEUNG L C, CHEN X, et al. Risk estimates supporting the 2019 ASCCP risk-based management consensus guidelines[J]. J Low Genit Tract Dis, 2020, 24(2): 132-143.
- [23] MARTIN-HIRSCH P L, PARASKEVAIDIS E, KITCHENERET H, et al. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2000, CD001318.
- [24] KATKI H A, SCHIFFMAN M, CASTLE P E, et al. Five-year risk of recurrence after treatment of CIN 2, CIN 3, or AIS: performance of HPV and Pap cotesting in posttreatment management[J]. J Low Genit Tract Dis, 2013, 17(5 Suppl 1): S78-S84.
- [25] STRANDER B, ANDERSSON-ELLSTRÖM A, MILSOM I, et al. Long term risk of invasive cancer after treatment for cervical intraepithelial neoplasia grade 3: population based cohort study[J]. BMJ, 2007, 335(7629): 1077.
- [26] TAINIO K, ATHANASIOU A, TIKKINEN K A O, et al. Clinical course of untreated cervical intraepithelial neoplasia grade 2 under active surveillance: systematic review and meta-analysis[J]. BMJ, 2018, 360: k499.
- [27] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2020[J]. CA Cancer J Clin, 2020, 70(1): 7-30.
- [28] MARC ARBYN, CHARLES W E REDMAN, FREIJA VERDOODT, et al. Incomplete excision of cervical precancer as a predictor of treatment failure: a systematic review and meta-analysis[J]. Lancet Oncol, 2017, 18(12): 1665-1679.
- [29] MASAE IKEDA, MIKIO MIKAMI, MIWA YASAKA, et al. Association of menopause, aging and treatment procedures with positive margins after therapeutic cervical conization for CIN 3: a retrospective study of 8856 patients by the Japan Society of Obstetrics and Gynecology[J]. J Gynecol Oncol, 2021, 32(5): e68.
- [30] 赵超, 毕蕙, 赵昀, 等. 子宫颈高级别上皮内病变管理的中国专家共识[J]. 中国妇产科临床杂志, 2022, 23(2): 220-224.
- [31] SALANI R, PURI I, BRISTOW R E. Adenocarcinoma in situ of the uterine cervix: a meta analysis of 1278 patients evaluating the predictive value of conization margin status[J]. Am J Obstet Gynecol, 2009, 200(2): 182.e1-182.e1825.

# 子宫颈癌

## 一、子宫颈癌的诊断

### (一) 临床诊断

临床诊断具体内容

项目	具体内容
病史	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 有无子宫颈上皮内病变的病史，既往是否经过治疗，治疗方法及效果如何</li> <li>• 有无性传播疾病、性伴侣数、性生活开始年龄、孕产次数和时间</li> <li>• 有无吸烟史</li> </ul>
临床表现	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 早期一般无明显症状，随病变进展可出现接触性阴道流血、白带增多或血性白带、不规则阴道流血或绝经后阴道流血，疾病晚期，根据病灶范围、累及的脏器而出现一系列症状，如腰骶疼痛、尿频、尿急、血尿、肛门坠胀、大便秘结、里急后重、便血、下肢水肿和疼痛等</li> <li>• 严重者出现输尿管梗阻、肾盂积水，最后导致肾衰、尿毒症等</li> <li>• 疾病后期，患者可出现恶病质表现</li> </ul>

续表

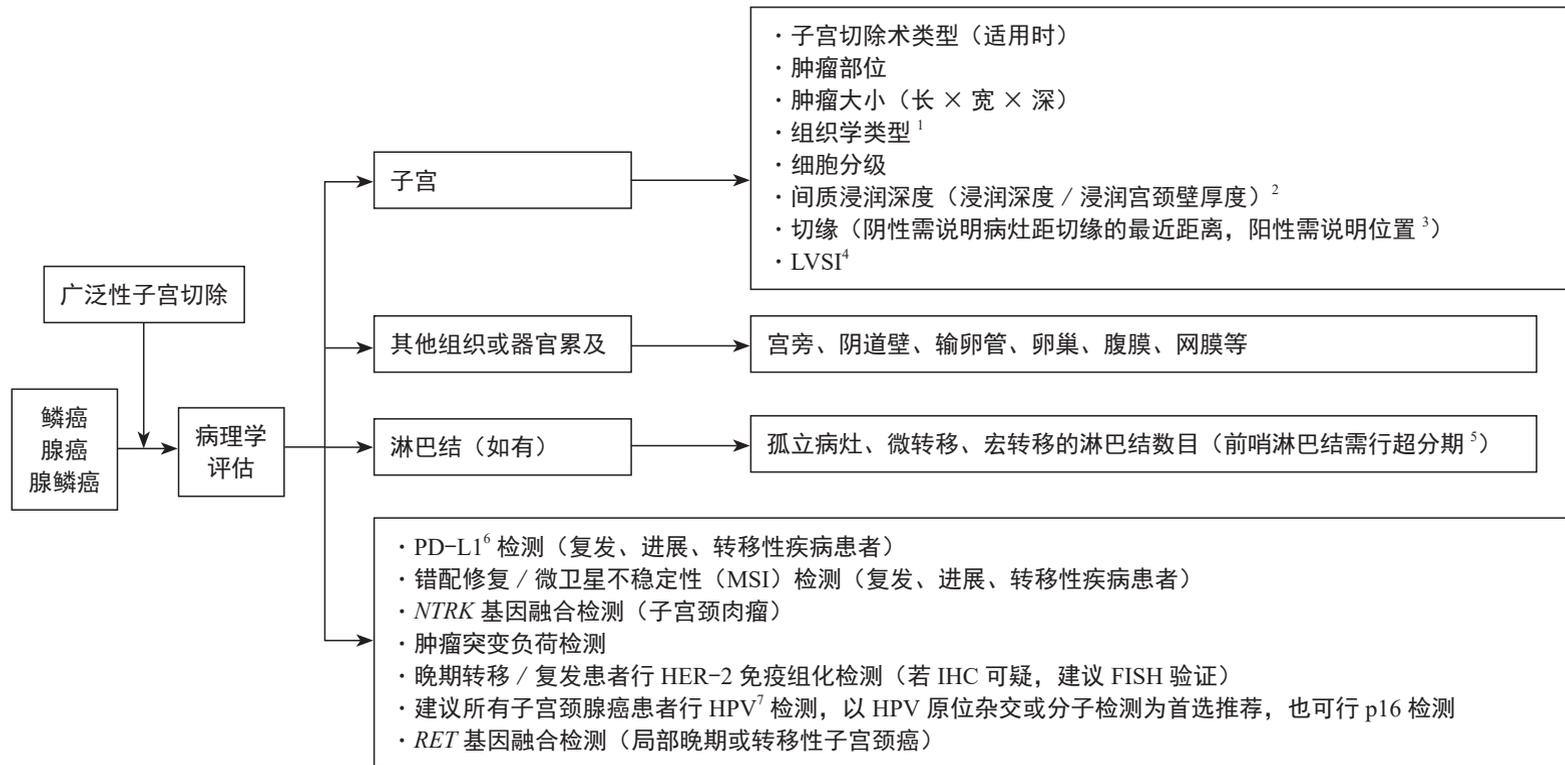
项目	具体内容
妇科检查	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 子宫颈可增生呈糜烂样，也可见癌灶呈菜花样（组织质脆，触之易出血）、结节状、溃疡或空洞形成</li> <li>• 子宫颈腺癌患者可有子宫颈粗大，外觀光滑呈桶状，质地坚硬</li> <li>• 肿瘤侵犯周围组织，沿子宫颈旁组织浸润至主韧带、子宫骶骨韧带，使其增厚、挛缩，呈结节状、质硬、不规则，形成团块状伸向盆壁或达到盆壁并固定，如侵犯阴道和穹隆部可导致阴道穹隆变浅或消失，触之癌灶组织增厚、质地脆硬，缺乏弹性，易接触性出血</li> </ul>
辅助检查	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 宫颈细胞学检查和高危 HPV 检测是发现 CIN 和早期子宫颈癌的初筛手段，阴道镜检查 and 病理组织学活检是发现子宫颈癌前病变、早期子宫颈癌最重要的手段</li> <li>• 对于肉眼可见的病灶，直视下病理组织学检查是最终确诊的金标准</li> <li>• 当子宫颈脱落细胞学多次检查为 <math>\geq</math> HSIL，而子宫颈阴道镜多点活检为阴性；活检为 HSIL，但临床不能排除浸润癌时；早期浸润癌但不能确定浸润范围，可考虑行诊断性子宫颈锥形切除术</li> <li>• 全血细胞计数、血红蛋白、血小板计数、肝脏和肾脏功能检查</li> <li>• 视情况可行 MRI、CT、PET/CT 等检查 [ 具体见“子宫颈癌影像学检查（本书第 19 页）” ]</li> <li>• 临床上怀疑膀胱或直肠受累的患者应进行膀胱镜和直肠镜检查</li> </ul>

子宫颈癌影像学检查

分期	治疗类型	初始检查影像学推荐	随访时影像学检查推荐
I 期	保留生育功能	<ul style="list-style-type: none"> <li>· 首选盆腔增强 MRI 以评估局部病灶和肿瘤与子宫颈内口的距离</li> <li>· MRI 有禁忌者可行经阴道超声检查以进行评估</li> <li>· 颈部 / 胸部 / 腹部 / 盆腔 / 腹股沟区行 PET/CT ( 首选 ) 或胸部 / 腹部 / 盆腔行 CT 检查</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· 术后 6 个月考虑行盆腔增强 MRI, 之后的 2~3 年每年 1 次</li> <li>· 若怀疑复发, 根据临床症状及复发 / 转移选择影像学检查</li> </ul>
	不保留生育功能	<ul style="list-style-type: none"> <li>· 首选盆腔增强 MRI 评估局部病灶</li> <li>· 首选颈部 / 胸部 / 腹部 / 骨盆 / 腹股沟行 PET/CT 或胸部 / 腹部 / 骨盆行 CT 或 PET/MRI 检查评估全身情况</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· 基于临床症状及复发 / 转移灶选择影像学检查</li> <li>· I B3 期患者或术后有高 / 中危因素接受辅助放疗及化疗的患者, 在治疗结束 3~6 个月后可行颈部 / 胸部 / 腹部 / 盆腔 / 腹股沟区 PET/CT 检查</li> </ul>
	术后意外发现的子宫颈癌	<ul style="list-style-type: none"> <li>· 颈部 / 胸部 / 腹部 / 骨盆 / 腹股沟行 PET/CT 或胸部 / 腹部 / 骨盆行 CT 检查评估转移性疾病</li> <li>· 盆腔增强 MRI 评估盆腔残余病灶</li> </ul>	
II~IV 期	不保留生育功能	<ul style="list-style-type: none"> <li>· 盆腔增强 MRI 评估局部病灶范围</li> <li>· 颈部 / 胸部 / 腹部 / 盆腔 / 腹股沟区行 PET/CT 或胸部 / 腹部 / 盆腔行 CT 检查评估转移情况</li> <li>· 根据临床症状及可疑转移病灶选择其他影像学检查进行诊断</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· 治疗结束后 3~6 个月内颈部 / 胸部 / 腹部 / 盆腔 / 腹股沟区行 PET/CT 检查 ( 首选 ) 或胸部 / 腹部 / 盆腔行 CT 平扫 + 增强检查</li> <li>· 治疗结束后 3~6 个月后选择性行盆腔增强 MRI 检查</li> <li>· 对于复发 / 转移患者, 根据临床症状及体征, 酌情行其他影像学检查</li> <li>· IVB 期或复发患者, 酌情行影像学检查 ( CT、MRI 或 PET/CT ) 以评估疗效或决定下一步治疗</li> <li>· 怀疑复发或转移患者, 建议行 PET/CT, 也可行盆腔增强 MRI 检查</li> </ul>
	术后意外发现的子宫颈癌	<ul style="list-style-type: none"> <li>· 颈部 / 胸部 / 腹部 / 盆腔 / 腹股沟区行 PET/CT 或胸部 / 腹部 / 盆腔行 CT 检查评估转移情况</li> <li>· 盆腔增强 MRI 评估盆腔残余病灶</li> </ul>	

## （二）病理学诊断

### 1. 鳞癌、腺癌、腺鳞癌



<sup>1</sup> WHO 发布的《女性生殖器肿瘤分类（第 5 版）》把子宫颈鳞状细胞癌、腺癌各分成 HPV 相关性和 HPV 非依赖型两大类，腺癌可按形态学特征（腺腔缘核分裂象和凋亡小体）区分两大类，再进一步区分各亚型。

<sup>2</sup> HPV 相关腺癌有 A、B、C 共 3 种有临床意义的组织学浸润模式，A 型浸润模式的肿瘤无淋巴结转移或复发，预后好。

<sup>3</sup> 了解这些信息有助于制订多学科治疗计划。

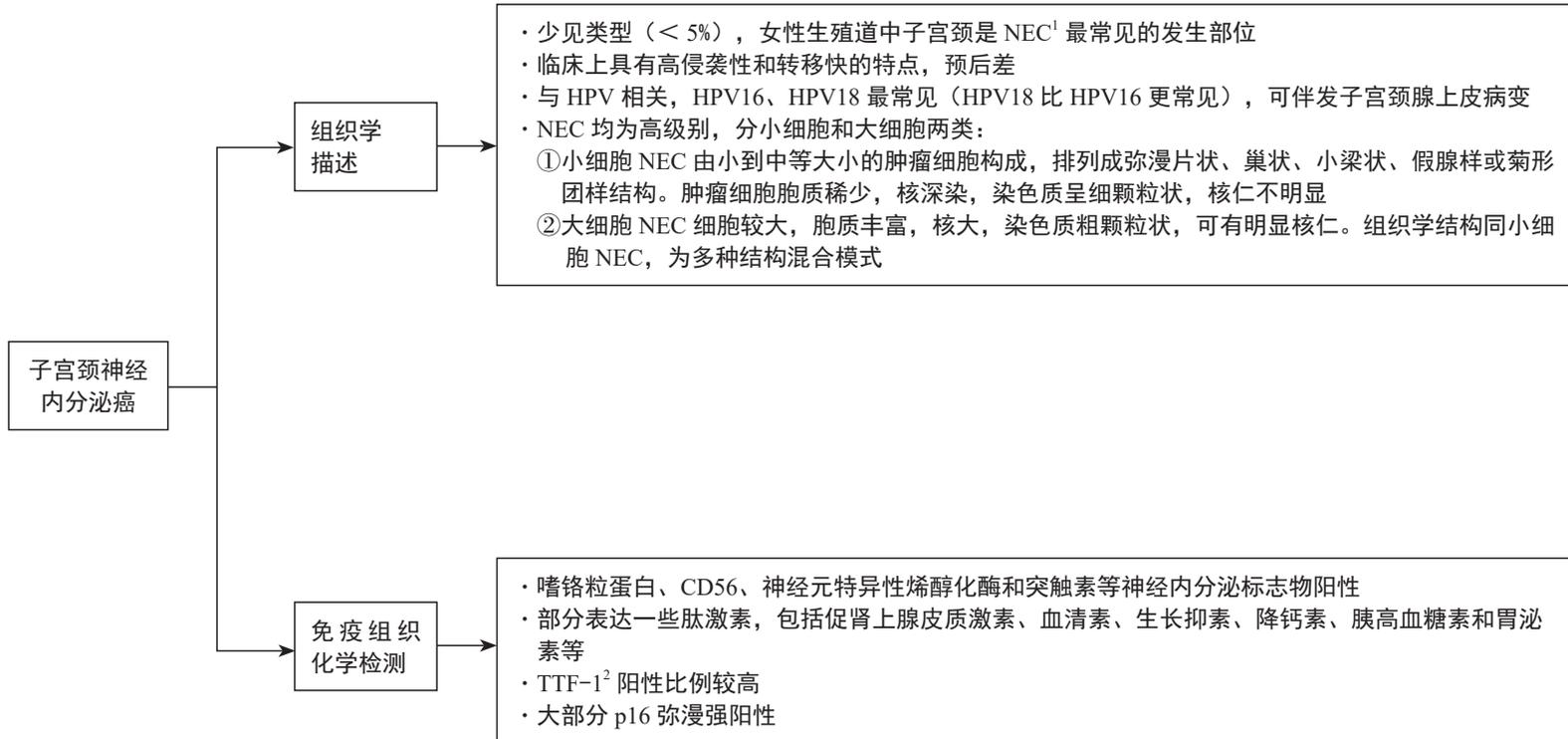
<sup>4</sup> 淋巴血管间隙浸润 (lymph-vascular space invasion, LVSI)。

<sup>5</sup> 超分期通常需要对前哨淋巴结进行连续切片，并对多张经 HE 染色的切片进行复核，目前尚缺乏淋巴结超分期的标准流程。

<sup>6</sup> 程序性死亡蛋白配体 -1 (programmed death ligand-1, PD-L1)。

<sup>7</sup> 人乳头瘤病毒 (human papilloma virus, HPV)。

## 2. 子宫颈神经内分泌癌



<sup>1</sup> 神经内分泌癌 (neuroendocrine carcinoma, NEC)。

<sup>2</sup> 甲状腺转录因子-1 (thyroid transcription factor-1, TTF-1)。

### 3. 子宫颈癌的病理分类

子宫颈癌的病理分类（2020 年 WHO 发布的《女性生殖器肿瘤分类（第 5 版）》）

鳞状上皮肿瘤（squamous epithelial tumor）
鳞状细胞癌，HPV 相关（squamous cell carcinoma, HPV-associated）
鳞状细胞癌，HPV 非依赖（squamous cell carcinoma, HPV-independent）
鳞状细胞癌，非特指类型（squamous cell carcinoma, NOS*）
腺上皮肿瘤（glandular tumours）
腺癌，HPV 相关（adenocarcinoma, HPV-associated）
腺癌，HPV 非依赖，胃型（adenocarcinoma, HPV-independent, gastric type）
腺癌，HPV 非依赖，透明细胞型（adenocarcinoma, HPV-independent, clear cell type）
腺癌，HPV 非依赖，中肾管型（adenocarcinoma, HPV-independent, mesonephric type）
腺癌，HPV 非依赖，非特指类型（adenocarcinoma, HPV-independent, NOS）
腺癌，非特指类型（adenocarcinoma, NOS）
子宫内膜样腺癌，非特指类型（endometrioid adenocarcinoma, NOS）
癌肉瘤，非特指类型（carcinosarcoma, NOS）
腺鳞癌（adenosquamous carcinoma）
黏液表皮样癌（mucoepidermoid carcinoma）
腺样基底细胞癌（adenoid basal carcinoma）
未分化癌，非特指类型（carcinoma, undifferentiated, NOS）
混合性上皮-间叶肿瘤（mixed epithelial and mesenchymal tumours）
腺肉瘤（adenosarcoma）
生殖细胞肿瘤（germ cell tumours）
卵黄囊瘤（yolk sac tumour）
绒毛膜癌（choriocarcinoma）

\*非特指类型（not otherwise specified, NOS）。

### (三) 肿瘤分期

分期 (FIGO 2018 和 TNM 分期)

TNM 分期	FIGO 分期	描述
T1-N0-M0	I 期	癌变局限于宫颈 (扩散至宫体应忽略)
T1a-N0-M0	I A	仅在显微镜下诊断的浸润癌, 最大浸润深度 $\leq 5$ mm
T1a1-N0-M0	I A1	测得间质浸润深度 $\leq 3$ mm
T1a2-N0-M0	I A2	测得间质浸润深度 $> 3$ mm 且 $\leq 5$ mm
T1b-N0-M0	I B	最大浸润深度 $> 5$ mm 的浸润癌 (超过 I A 期); 病变局限于宫颈, 病变大小为肿瘤最大径
T1b1-N0-M0	I B1	间质浸润深度 $> 5$ mm 及最大径 $\leq 2$ cm 的浸润癌
T1b2-N0-M0	I B2	浸润癌最大径 $> 2$ cm 且 $\leq 4$ cm
T1b3-N0-M0	I B3	浸润癌最大径 $> 4$ cm
T2-N0-M0	II 期	宫颈癌侵犯至子宫外, 但未累及至阴道下 1/3 或盆壁
T2a-N0-M0	II A	累及阴道上 2/3, 且无宫旁浸润
T2a1-N0-M0	II A1	最大径 $\leq 4$ cm 的浸润癌
T2a2-N0-M0	II A2	最大径 $> 4$ cm 的浸润癌
T2b-N0-M0	II B	宫旁浸润, 但未达盆壁
T3-N0/N1/N2-M0	III 期	肿瘤累及阴道下 1/3 和 (或) 侵犯到盆壁和 (或) 导致肾盂积水或肾无功能和 (或) 累及盆腔和 (或) 主动脉旁淋巴结
T3a-N0-M0	III A	肿瘤累及阴道下 1/3, 但未达盆壁
T3b-N0-M0	III B	肿瘤侵犯到盆壁和 (或) 导致肾盂积水或肾无功能 (排除其他原因所致)
Tx/T0/T1-3-N1/N2-M0	III C	累及盆腔和 (或) 主动脉旁淋巴结 (包括微转移 <sup>1</sup> ), 无论肿瘤大小与范围 [标注 r (影像学) 或 p (病理)] <sup>1</sup>
Tx/T0/T1-3-N1-M0	III C1	仅盆腔淋巴结转移

续表

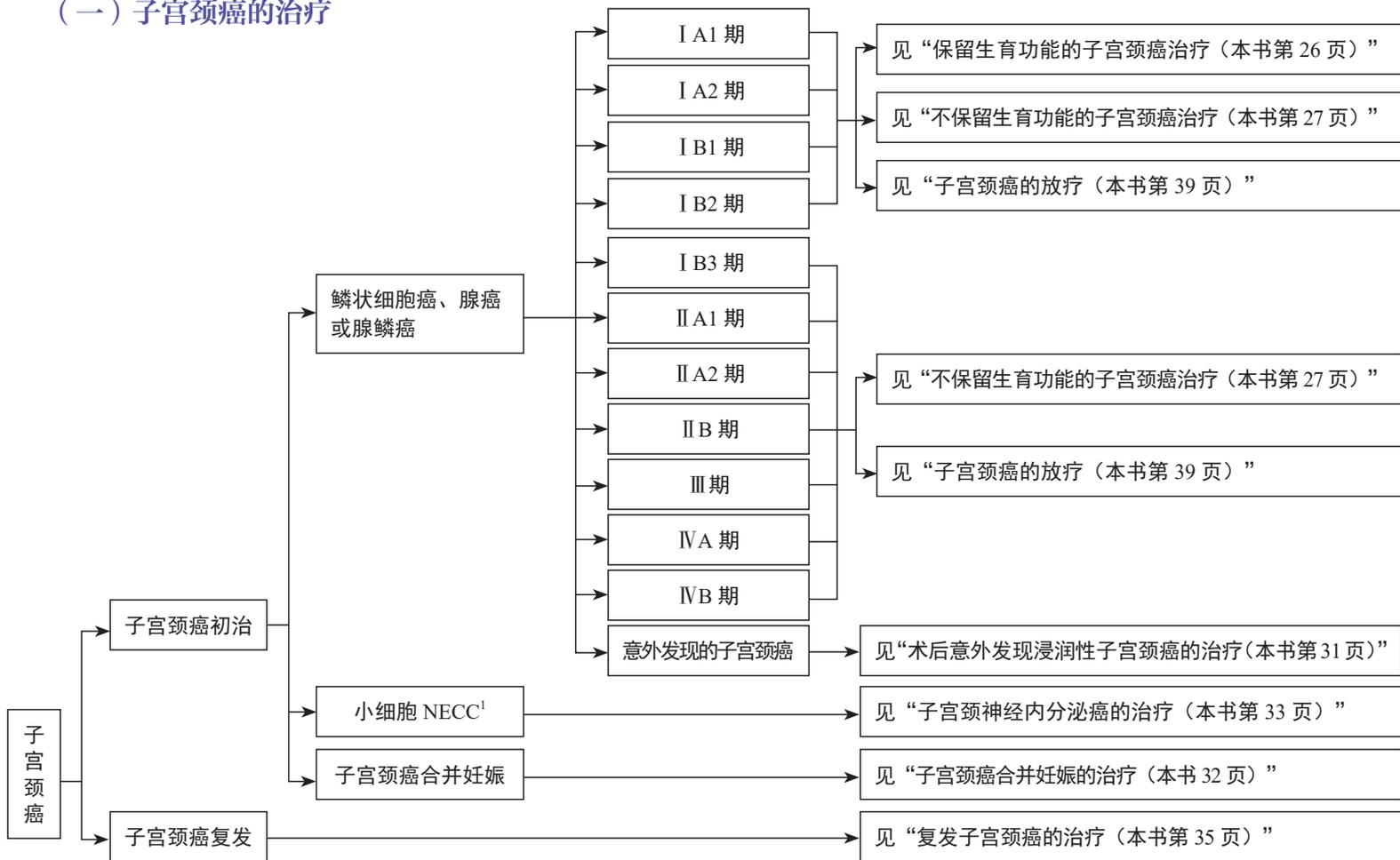
TNM 分期	FIGO 分期	描述
Tx/T0/T1-3-N1mi-M0 <sup>2</sup>		
Tx/T0/T1-3-N1a-M0		
Tx/T0/T1-3-N2-M0	ⅢC2	主动脉旁淋巴结转移
Tx/T0/T1-3-N2mi-M0		
Tx/T0/T1-3-N2a-M0		
	Ⅳ期	肿瘤扩散至真骨盆外，或已累及膀胱或直肠黏膜（活检证实）。泡状水肿不诊断为Ⅳ期
T4- 任何 N-M0	ⅣA	扩散至邻近器官
任何 T- 任何 N-M1	ⅣB	转移至远端器官

<sup>1</sup> FIGO 分期：ⅢC 阶段添加 r（影像）和 p（病理）标记。例如：如果影像学显示盆腔淋巴结转移，分期分配为 Ⅲ C1r 期，如果病理结果证实，则为 Ⅲ C1p 期。

<sup>2</sup> TNM 分期：孤立肿瘤细胞指淋巴结内肿瘤病灶最大径 < 0.2 mm，微转移指淋巴结内肿瘤病灶最大径为 0.2~2 mm，宏转移指淋巴结内肿瘤病灶最大径 > 2 mm。微转移和宏转移被认为是淋巴结受累。孤立肿瘤细胞可记录为 N0（i+），但不影响 N 分期。微转移记录为 Nmi，宏转移记录为 Na。

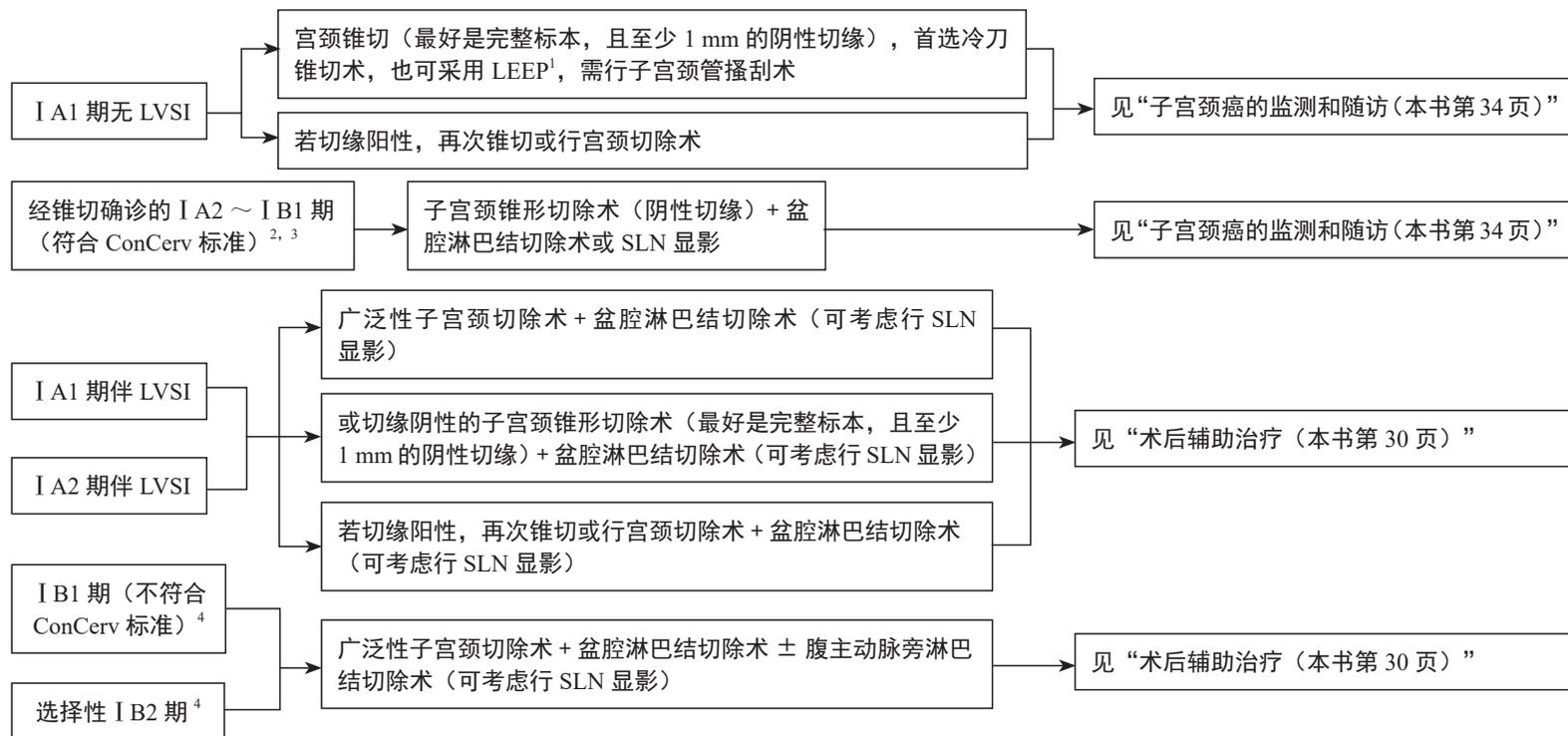
## 二、宫颈癌的治疗流程及原则

### (一) 宫颈癌的治疗



<sup>1</sup> 宫颈小细胞神经内分泌癌 (neuroendocrine cervical carcinoma, NECC)。

## （二）保留生育功能的子宫颈癌治疗



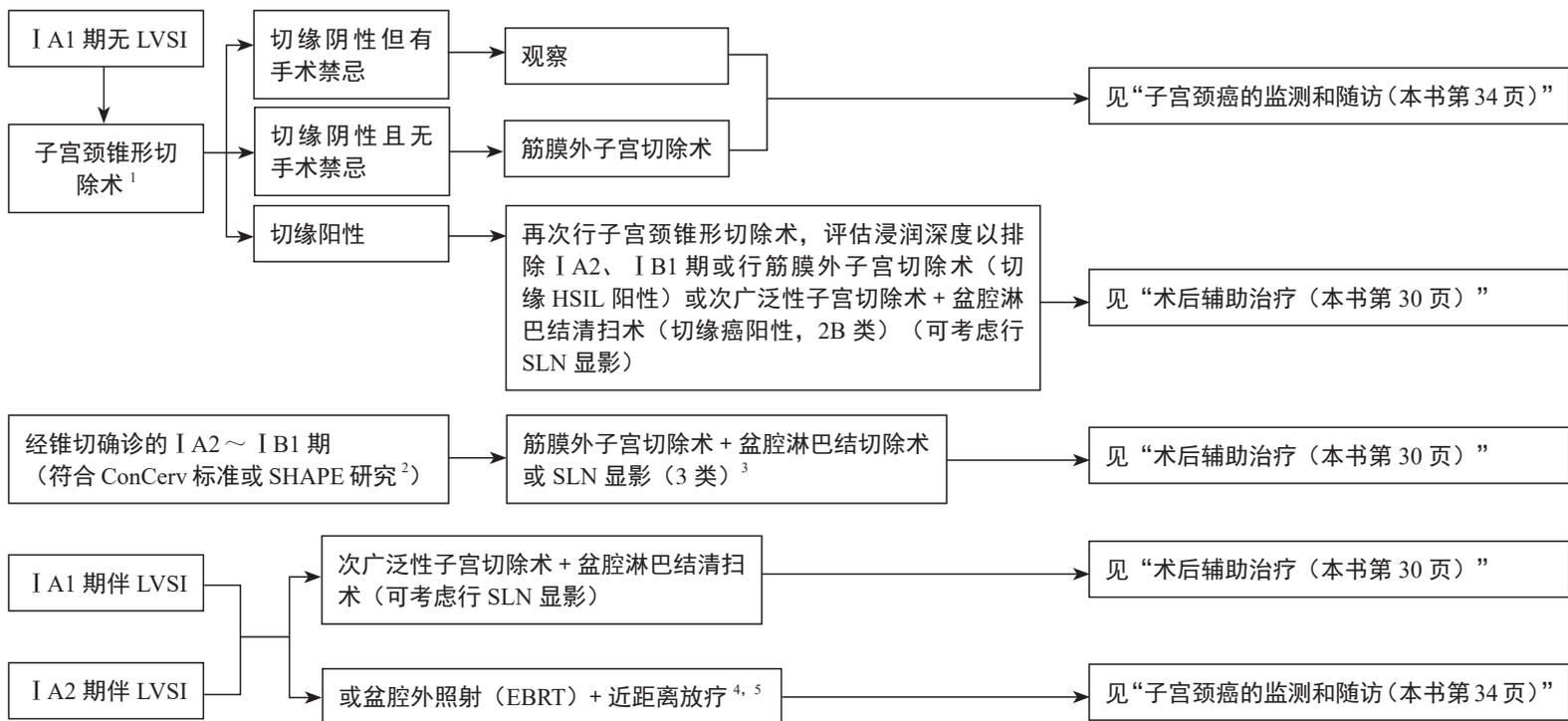
<sup>1</sup> 能整块切除并达到足够的阴性切缘，也可以采用 LEEP，但必须尽量减少烧灼切缘对病理判断的影响。

<sup>2</sup> 满足全部 ConCerv 标准，即 LVSI 阴性、切缘阴性、鳞状细胞癌（任何级别）或普通类型腺癌（G1 或 G2）、肿瘤大小 ≤ 2 cm、间质浸润深度 ≤ 1 cm 和影像学检查无其他部位转移。

<sup>3</sup> 活检确诊 I B1 期的患者，建议行广泛性子宫颈切除术 + 盆腔淋巴结切除术（可考虑行 SLN 显影）。

<sup>4</sup> I B 期保留生育功能手术多在肿瘤 ≤ 2 cm 时进行，I B2 期更倾向于经腹手术，小细胞神经内分泌癌和胃型腺癌不适合保育手术。

### (三) 不保留生育功能的子宫颈癌治疗



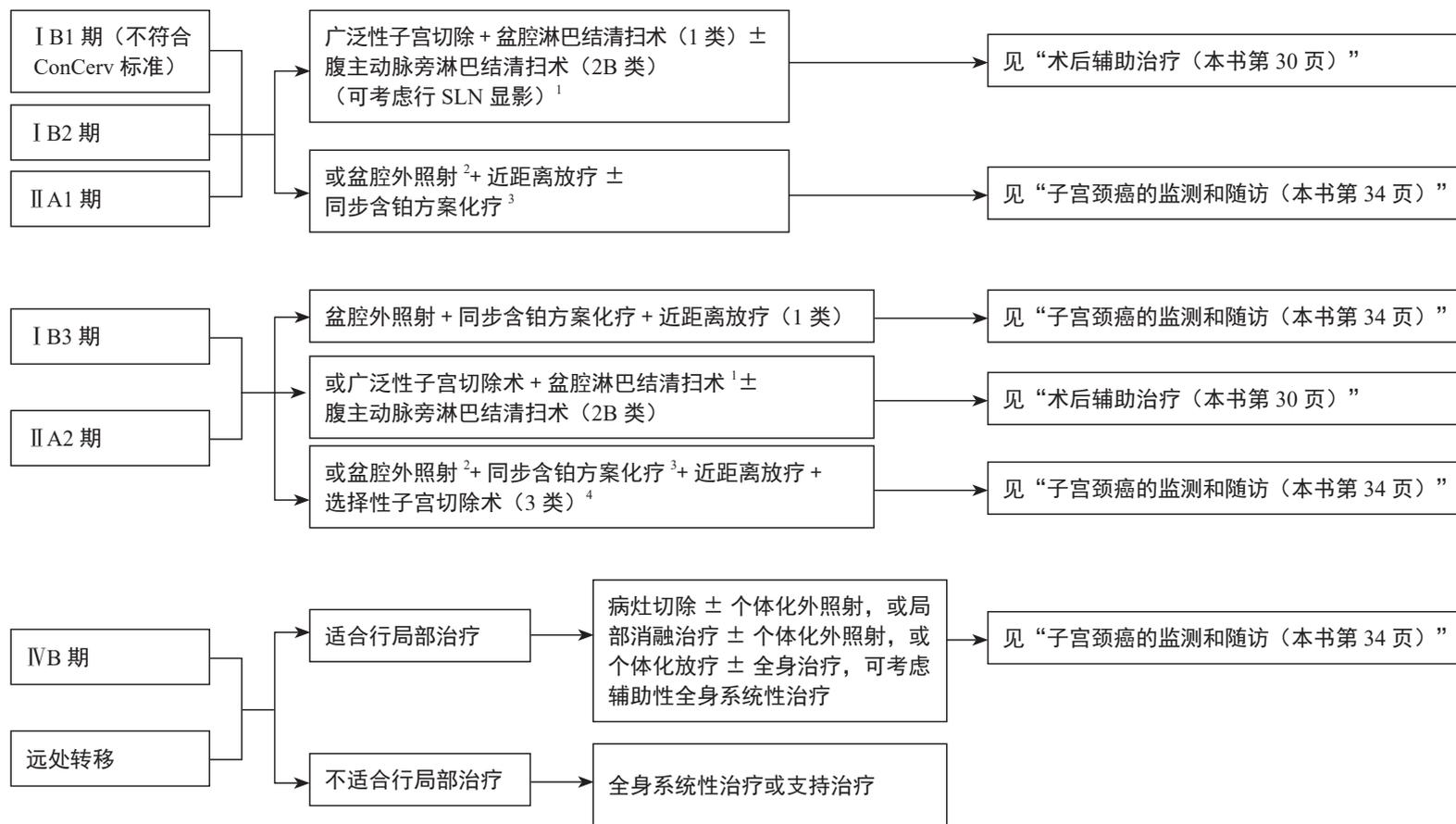
<sup>1</sup> I A1 期的诊断需基于子宫颈锥形切除术，冷刀锥切是首选的诊断切除方法，LEEP 只要获得充分切缘也可选择，建议同时行子宫颈管搔刮术。

<sup>2</sup> SHAPE 研究中低风险子宫颈癌定义：病理为鳞状细胞癌或腺癌或腺鳞癌、I A2 期和 I B1 期、间质浸润 < 10 mm (LEEP/锥切)、间质浸润 < 50% (MRI)、肿瘤最大直径 ≤ 20 mm、病理分级 1~3 级或不可评估。

<sup>3</sup> 对于肉眼可见的外生型 I B1 期患者，建议行广泛性子宫切除术 + 盆腔淋巴结切除术或 SLN 显影。

<sup>4</sup> 存在手术禁忌不能手术或拒绝手术的患者可选择放疗。

<sup>5</sup> 对于较高危的患者，如 I A2 期伴有 LVSI，可以考虑行盆腔 EBRT 联合同步含铂方案化疗。

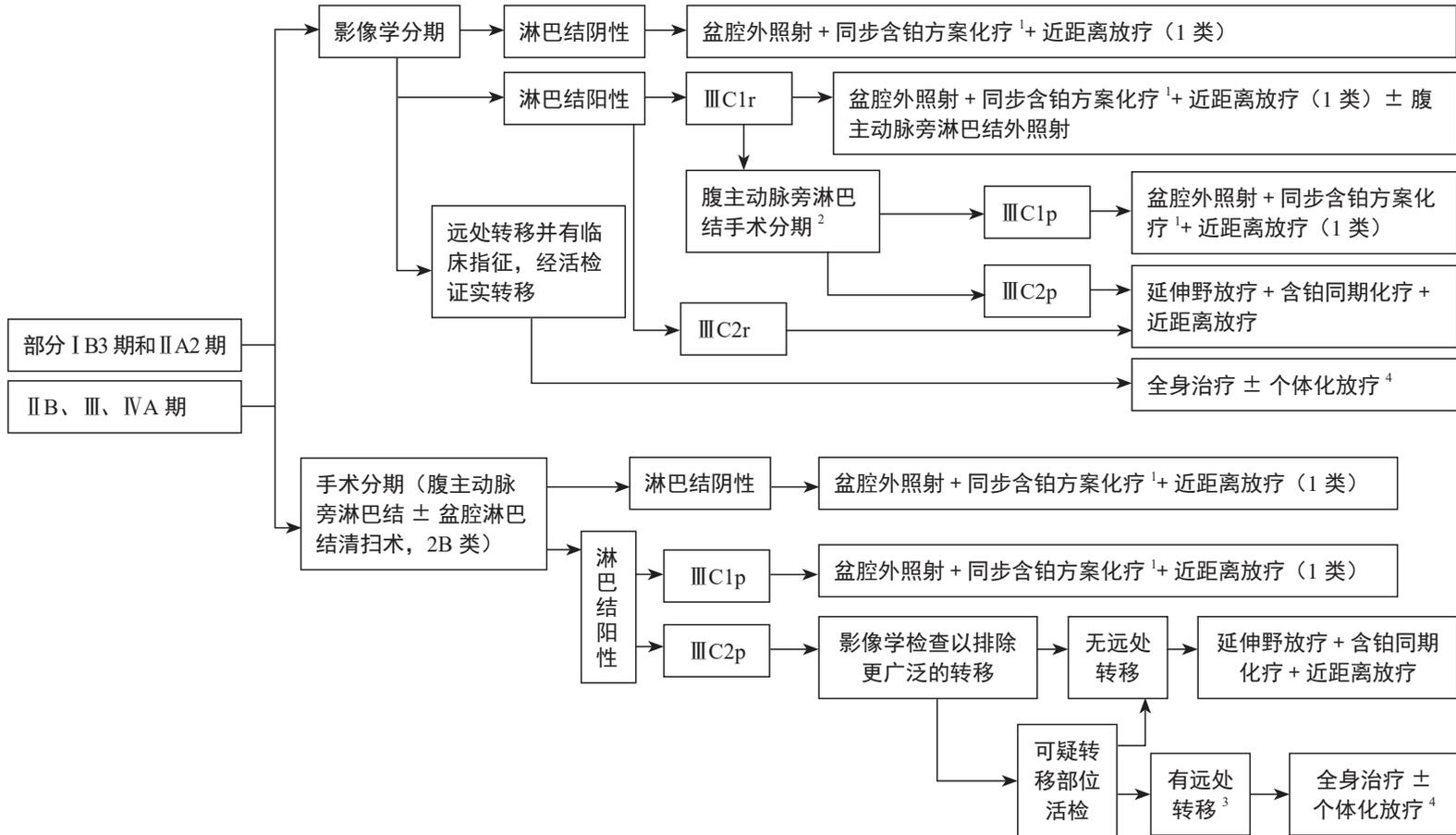


<sup>1</sup> SLN 首选肿瘤直径 < 2 cm 的患者。

<sup>2</sup> 存在手术禁忌不能手术或拒绝手术的患者可选择放疗。

<sup>3</sup> 联合同步含铂方案化疗首选顺铂单药, 如果顺铂不能耐受, 可使用卡铂。

<sup>4</sup> 对于因肿瘤范围广、外照射有效, 或近距离放疗无法充分覆盖病灶的患者可考虑该治疗。



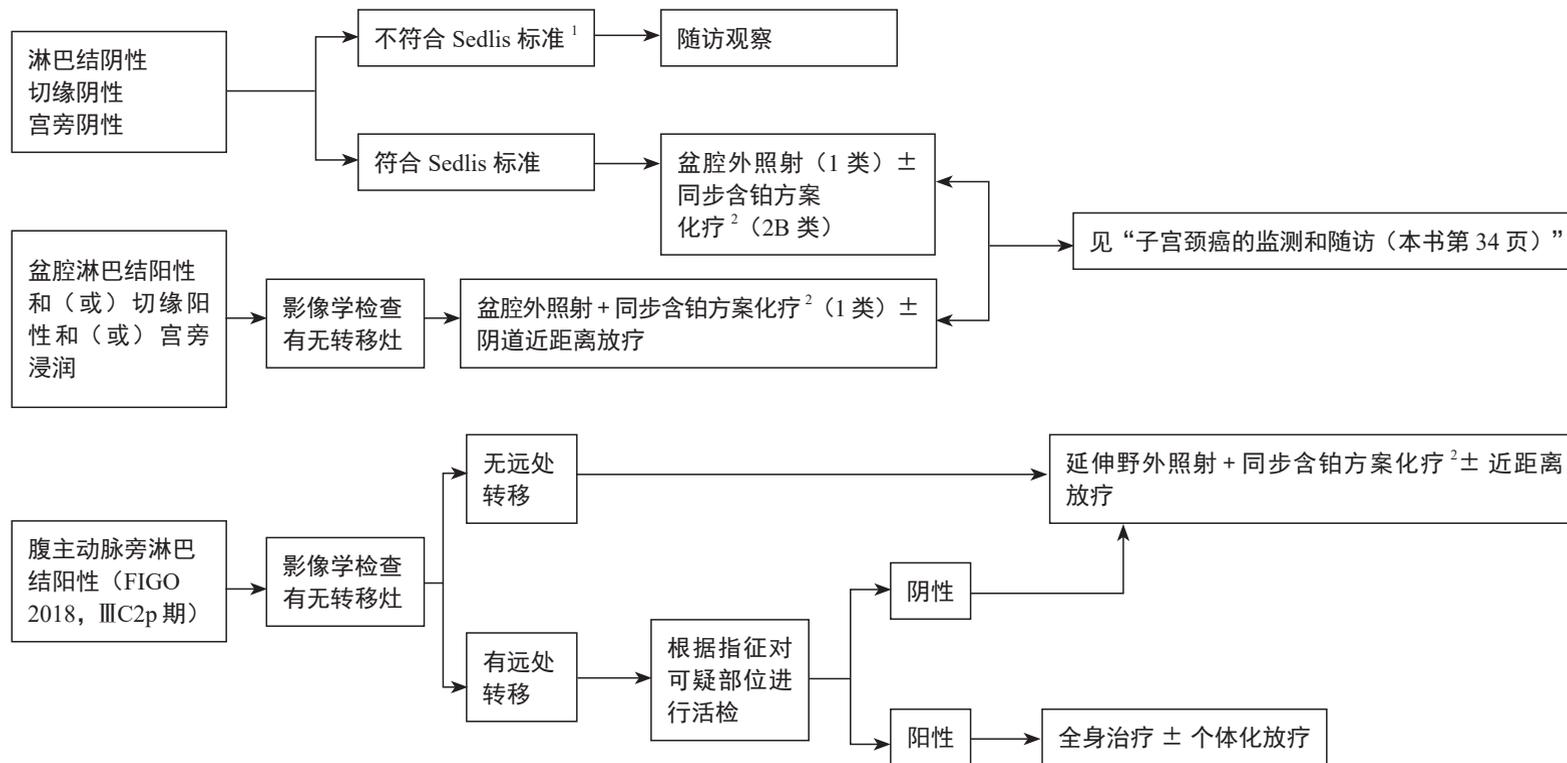
<sup>1</sup> 联合同步含铂化疗首选顺铂单药，如果顺铂不能耐受，可使用卡铂。若为 III ~ IV A 期（FIGO 2014），放化疗可联合帕博利珠单抗。

<sup>2</sup> 术后可考虑行影像学检查以确定淋巴结充分切除。

<sup>3</sup> 局限于锁骨上淋巴结转移者可能有明确的治疗获益。

<sup>4</sup> 如果原发灶已经得到控制，对于 ≤ 5 个转移灶的患者可考虑行消融治疗。

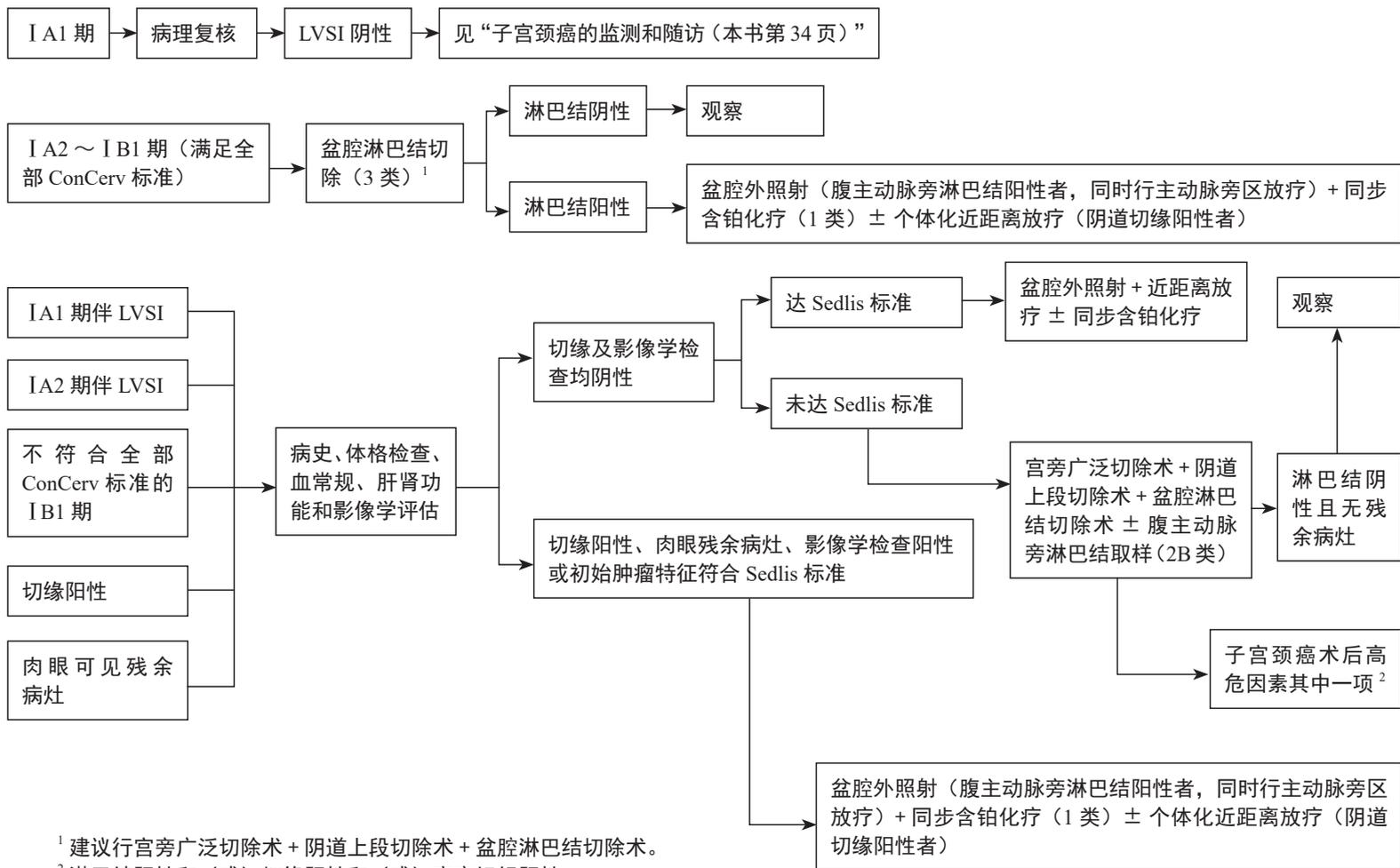
### (四) 术后辅助治疗



<sup>1</sup> 危险因素不仅限于 Sedlis 标准。

<sup>2</sup> 联合同步含铂化疗首选顺铂单药，如果顺铂不能耐受，可使用卡铂。

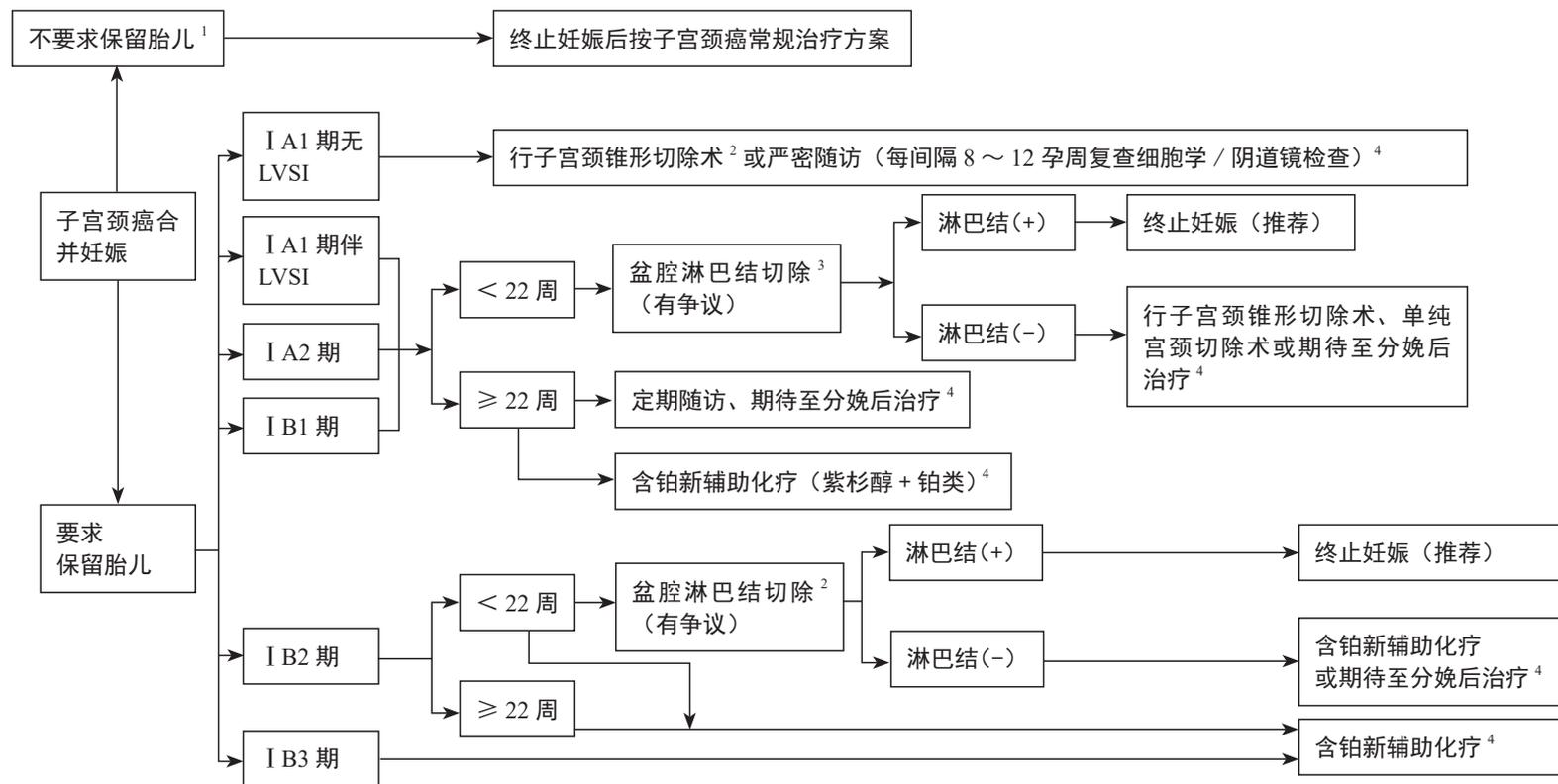
### (五) 术后意外发现浸润性子宫颈癌的治疗



<sup>1</sup> 建议行宫旁广泛切除术 + 阴道上段切除术 + 盆腔淋巴结切除术。

<sup>2</sup> 淋巴结阳性和（或）切缘阳性和（或）宫旁组织阳性。

## （六）子宫颈癌合并妊娠的治疗



基于国际癌症、不孕与妊娠网络 (the International Network on Cancer, Infertility and Pregnancy, INCIP) 共识制定。

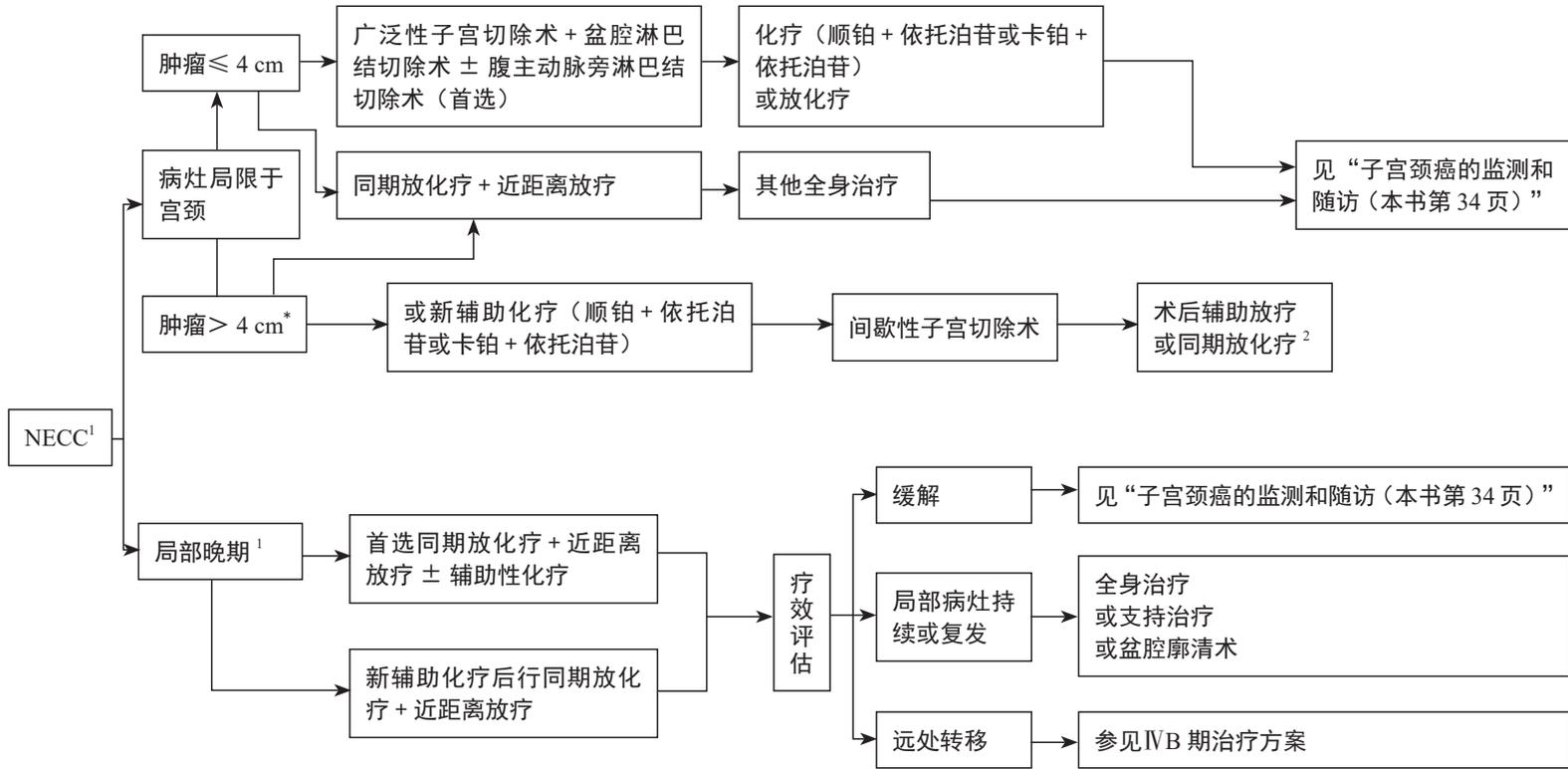
<sup>1</sup> 要求不保留胎儿多因患者知情选择或因为 II B 期及以上的局部晚期或晚期子宫颈癌，不建议继续妊娠。

<sup>2</sup> 子宫锥形切除术推荐在妊娠 12~20 周进行 (FIGO 2018 推荐)。

<sup>3</sup> 妊娠期是否行盆腔淋巴结切除，目前存在争议，国内缺少相关数据。

<sup>4</sup> 期待至分娩后治疗者，建议在 34 周前终止妊娠。采用新辅助化疗者，可适当延迟或至 37 周足月时终止妊娠。

### (七) 子宫颈神经内分泌癌的治疗

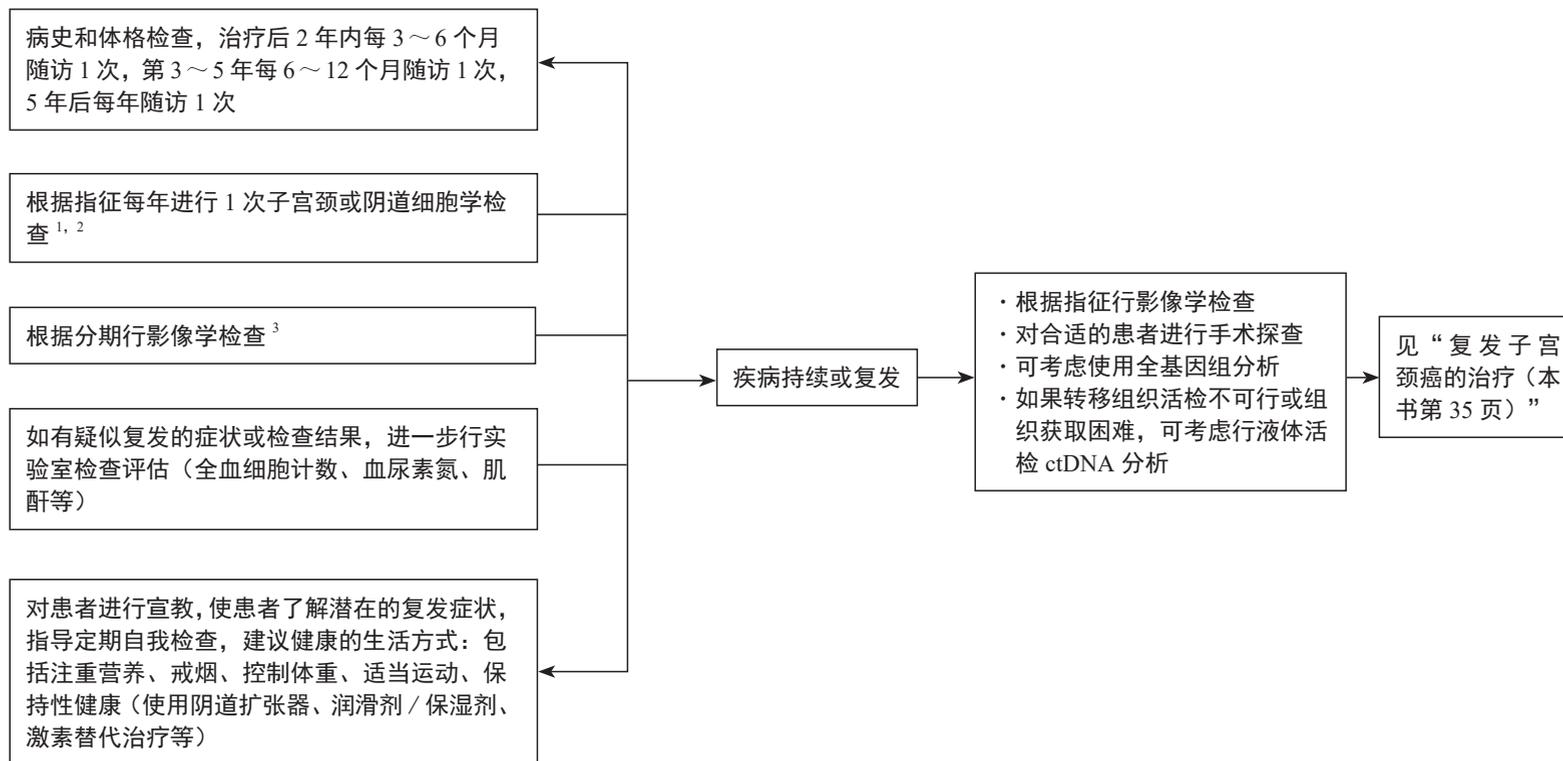


<sup>1</sup> NECC: 子宫颈神经内分泌癌, 不支持保留生育功能。

<sup>2</sup> 外照射联合同步含铂方案化疗使用顺铂 (如果顺铂不耐受, 使用卡铂) + 依托泊苷。

\* 根据 SEER 数据库和我国多中心回顾性研究分析, I B3 ~ II A2 期患者可行手术治疗。

## （八）子宫颈癌的监测和随访

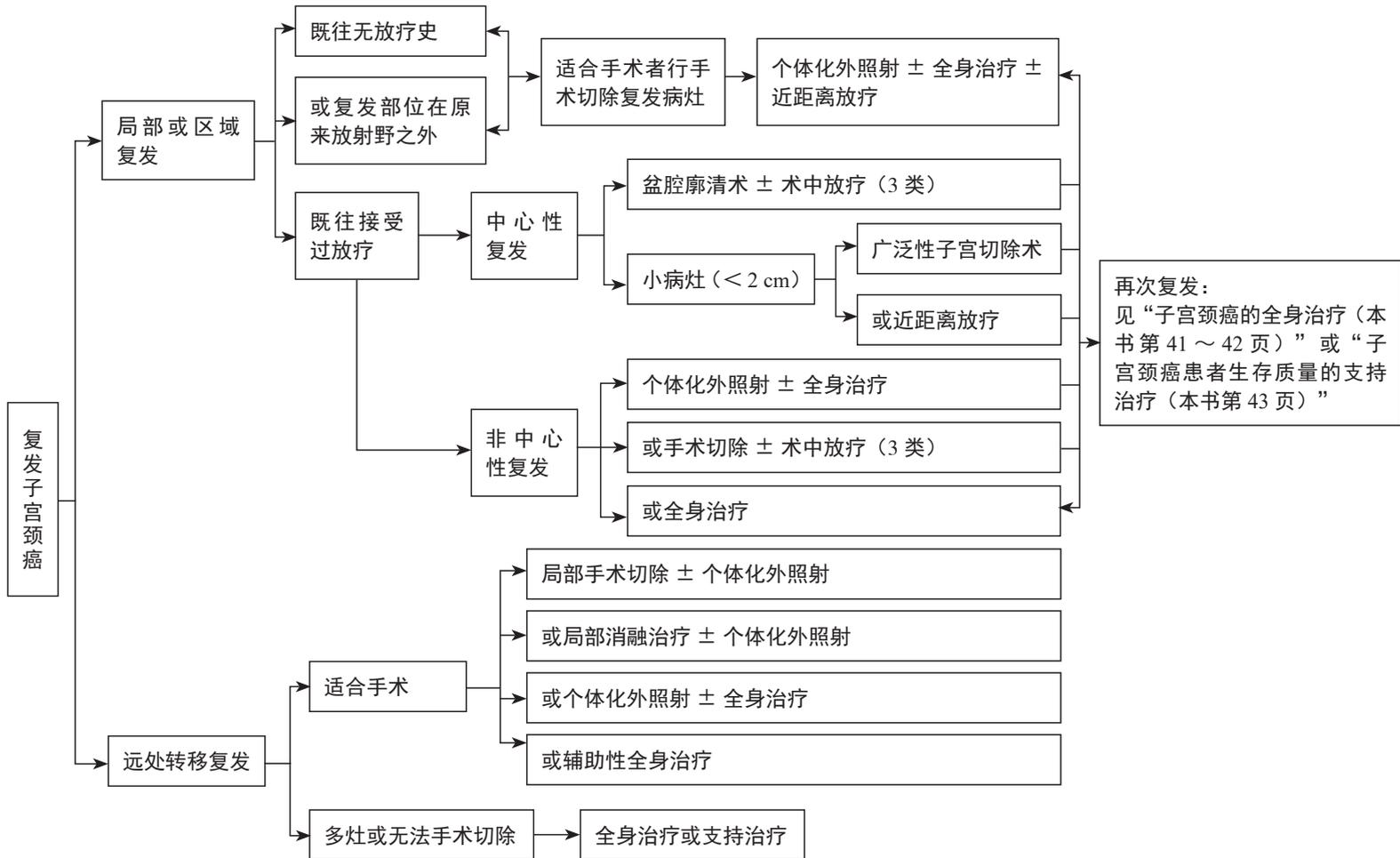


<sup>1</sup> 尽管常规细胞学检查在检测子宫颈癌复发方面价值有限，但可用于检测下生殖道异型增生和用于免疫功能低下的患者。单用细胞学检查检出无症状复发的可能性低。

<sup>2</sup> 对于接受过盆腔放疗的患者，细胞学检查结果的准确性可能会受到影响。

<sup>3</sup> 见“子宫颈癌影像学检查（本书第 19 页）”。

### (九) 复发子宫颈癌的治疗



初始手术治疗的评估和手术分期原则

项目	子宫切除术类型			子宫颈切除术类型	
	筋膜外子宫切除术 (A型) <sup>1</sup>	次广泛性子宫切除术 (B型) <sup>1</sup>	广泛性子宫切除术 (C1型) <sup>1</sup>	单纯宫颈切除	广泛性宫颈切除 <sup>2</sup>
适应证	I A1 期	I A1 期伴 LVSI 和 I A2 期	I B1~I B2 期和部分 I B3~II A 期	HSIL 和 I A1 期	I A2~I B1 期和部分 I B2 期
目的	治疗微小浸润	治疗小病灶	治疗大病灶	治疗微小浸润并保留生 育功能	治疗选择性 I A2~I B2 期并保 留生育功能
子宫体	切除	切除	切除	保留	保留
卵巢	选择性切除	选择性切除	选择性切除	保留	保留
宫颈	完全切除	完全切除	完全切除	大部分切除(留约 5 mm 用于环扎)	大部分切除(留约 5 mm 用于 环扎)
阴道上段	< 1 cm	切除 1~2 cm	切除阴道上 1/4~1/3	< 1 cm	切除 1~2 cm
输尿管	未涉及	打开输尿管隧道	打开输尿管隧道	未涉及	打开输尿管隧道
宫旁	不切除	输尿管进入阔韧带处切断 (1~2 cm)	盆壁处切断	宫颈旁切断	输尿管进入阔韧带处切断(1~ 2 cm)
宫骶韧带	宫颈旁切断	宫颈背侧 1~2 cm 切断	宫颈背侧至少 2 cm 切断	宫颈旁切断	宫颈背侧 1~2 cm 切断
膀胱	分离至宫颈外口	分离至阴道上段	分离至阴道中段	分离至腹膜反折	分离至阴道上段
直肠	未涉及	分离至宫颈下	分离至阴道中段下	分离至腹膜反折	分离至宫颈下方
手术途径	经阴道或开腹或微创	开腹 <sup>3</sup>	开腹 <sup>3</sup>	经阴道或开腹或微创 <sup>4</sup>	经阴道或开腹或微创(微创手术 是 2B 类推荐) <sup>4</sup>

<sup>1</sup> 子宫颈癌手术的 QM 分型较 PIVER 分型在手术切除范围和神经保留方面进行了更新, 详见讨论部分内容。

<sup>2</sup> 广泛性宫颈切除术建议肿瘤直径 $\leq 2$  cm, 目前不认为此术式适合小细胞子宫颈神经内分泌癌和胃型腺癌。

<sup>3</sup> 微创手术限于肿瘤直径 $< 2$  cm, 特别是经锥切后病灶已切除患者。

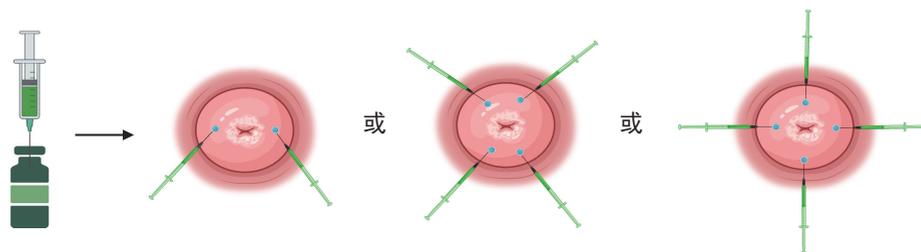
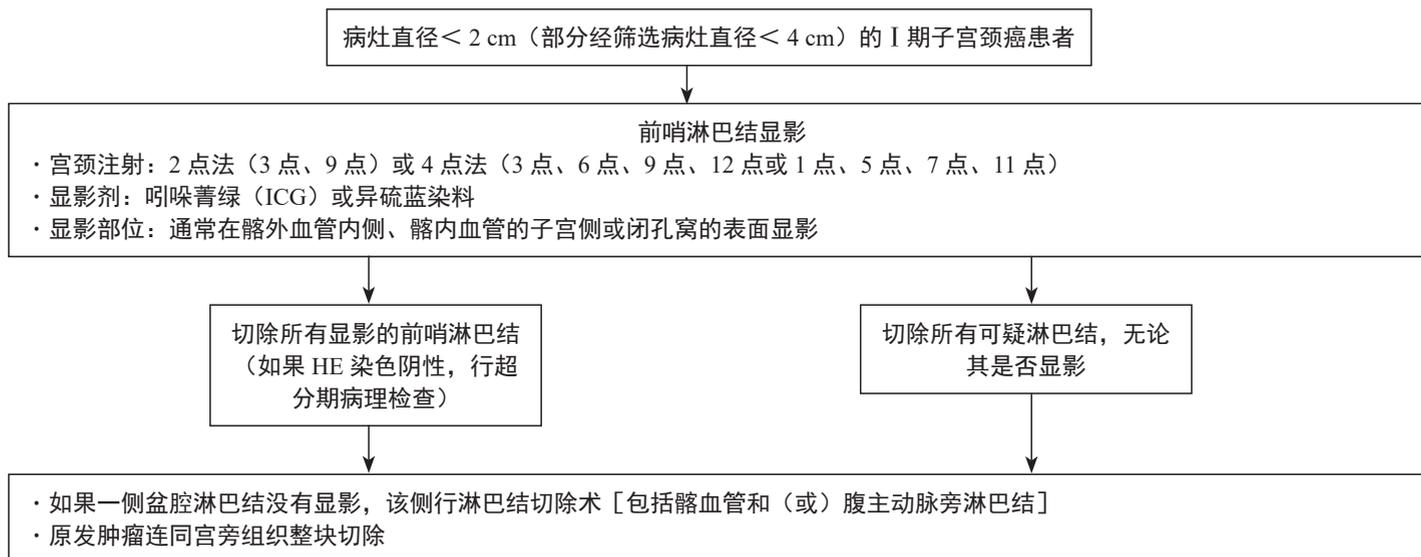
<sup>4</sup> 目前尚缺乏关于微创子宫颈切除术的肿瘤学结局数据。

复发手术治疗的评估和手术分期原则

项目	肛提肌下廓清术类型比较			肛提肌上廓清术类型比较	
	前盆腔	后盆腔	全盆腔	后盆腔	全盆腔
适应证	盆腔中心复发或用于有放疗禁忌的 FIGO IVA 期患者的初始治疗				
目的	根治			根治	
子宫、输卵管、卵巢	如果仍存在则切除			如果仍存在则切除	
阴道	切除			切除	
膀胱和尿道	切除	保留	切除	保留	切除
直肠	保留	切除	切除	切除	
肛门括约肌	保留	切除	切除	保留，可用于结肠吻合术	
泌尿系统重建方案	回肠代膀胱术 或可控性尿流改道术	不适用	双管湿性结肠造口术、 回肠代膀胱术或可控性 尿流改道术	不适用	双管湿性结肠造口术、回肠代膀胱术或可控性尿流改道术
胃肠系统重建方案	不适用	末端结肠造口术	双管湿性结肠造口术或 末端结肠造口术	末端结肠造口术或吻合术 联合临时性回肠造口术	双管湿性结肠造口术、末端结肠造口术或吻合术联合临时回肠造口术
阴道重建方案	肌皮瓣（腹直肌、股薄肌等），或带大网膜瓣中厚皮片移植				

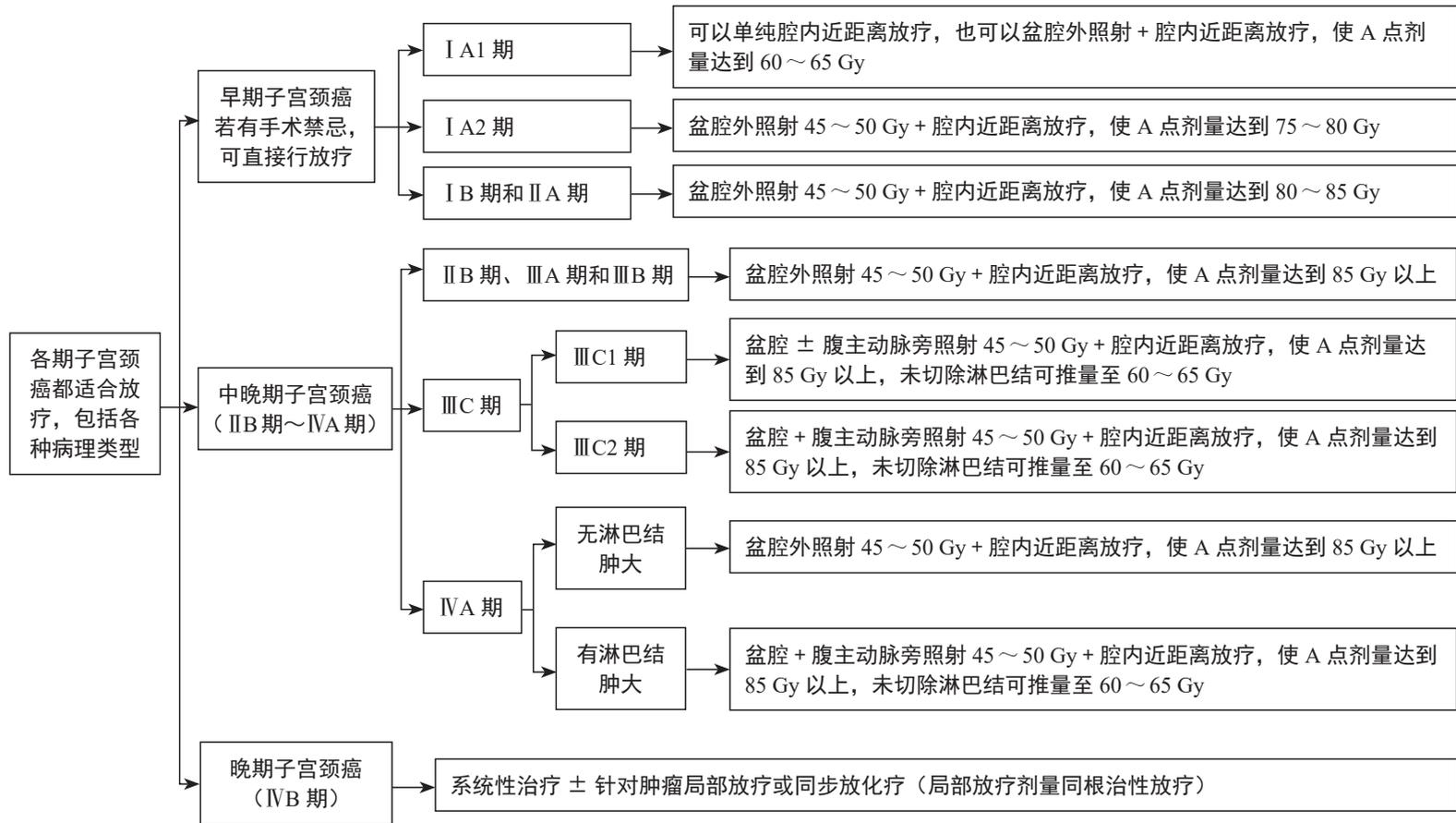
### 前哨淋巴结显影的评估和手术分期原则

遵循前哨淋巴结绘图活检流程，当一侧淋巴结显影失败时，切除该侧的淋巴结，且无论是否显影，切除任何可疑或增大的淋巴结。



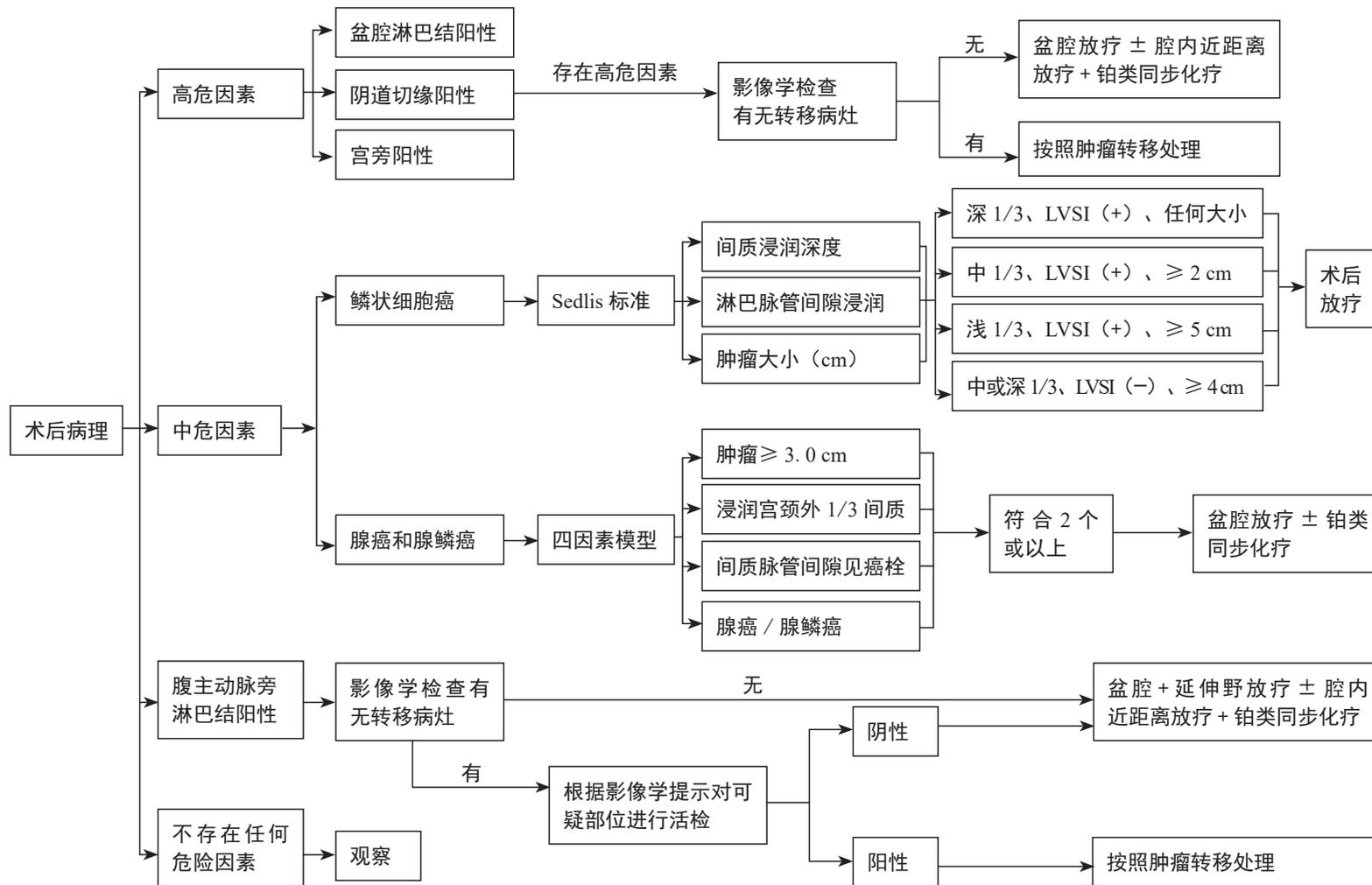
## (十) 子宫颈癌的放疗

### 1. 放疗及剂量

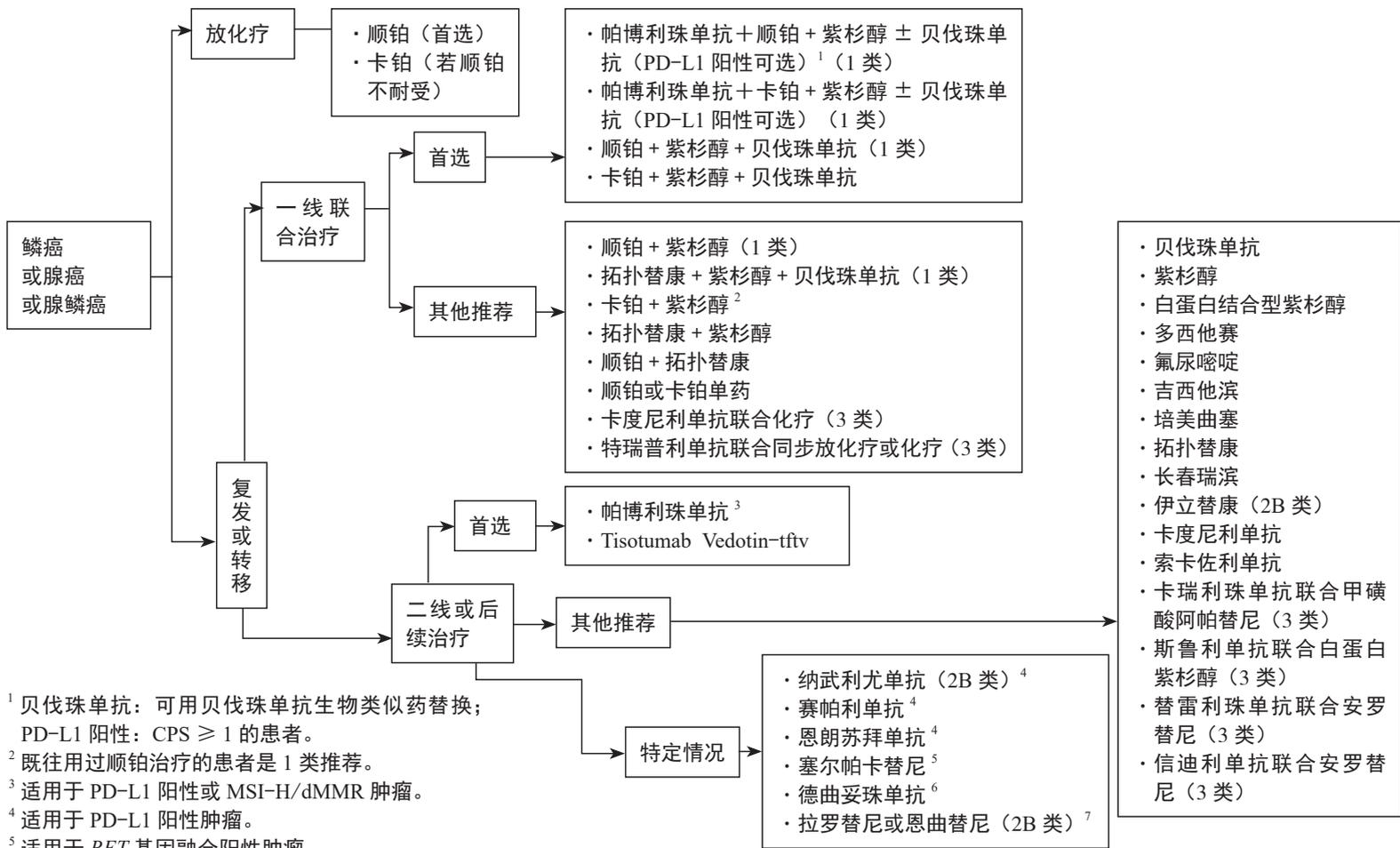


以上 A 点剂量均指生物等效剂量 (EQD2) D90。

## 2. 术后辅助放疗原则



### (十一) 子宫颈癌的全身治疗



<sup>1</sup> 贝伐珠单抗：可用贝伐珠单抗生物类似药替换；

PD-L1 阳性：CPS ≥ 1 的患者。

<sup>2</sup> 既往用过顺铂治疗的患者是 1 类推荐。

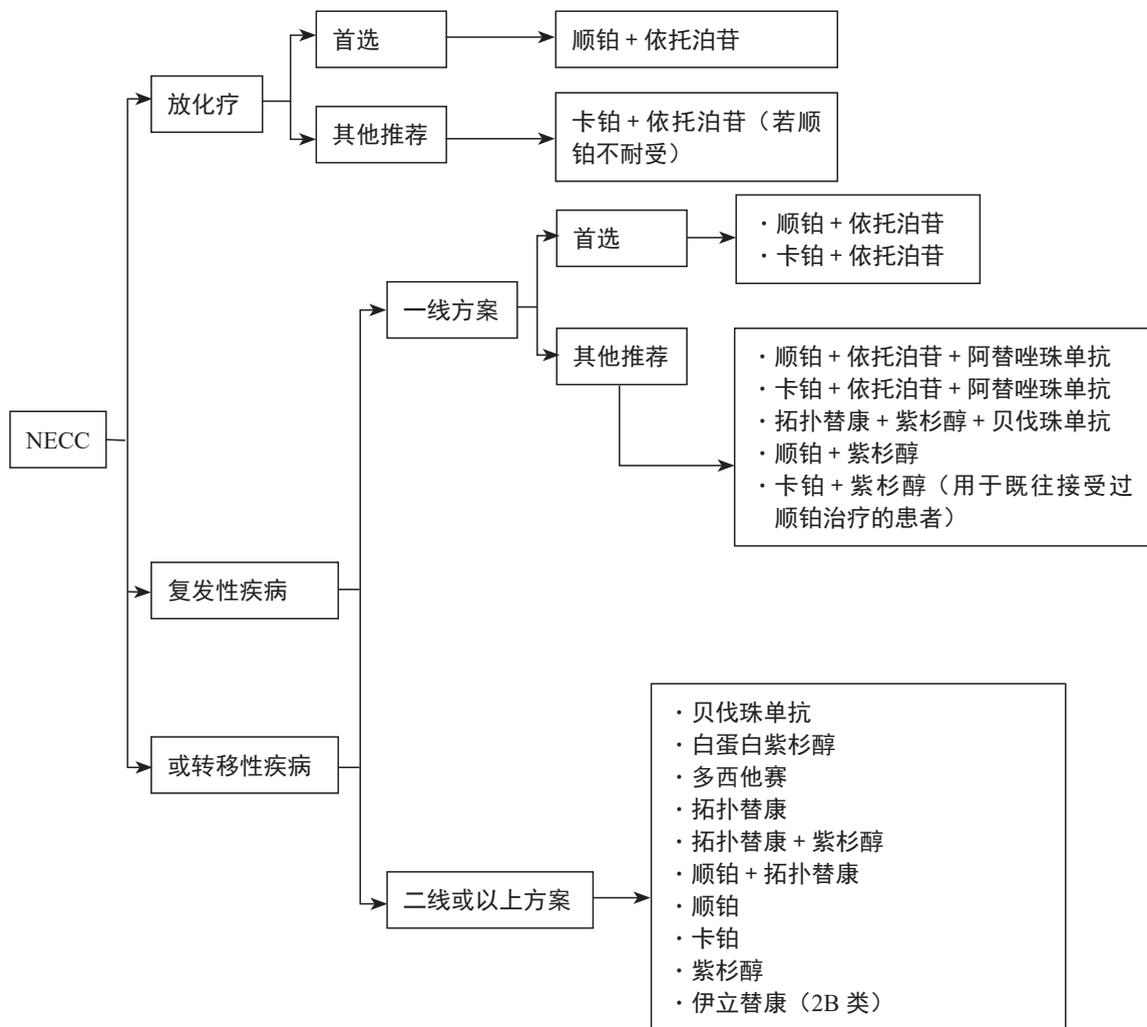
<sup>3</sup> 适用于 PD-L1 阳性或 MSI-H/dMMR 肿瘤。

<sup>4</sup> 适用于 PD-L1 阳性肿瘤。

<sup>5</sup> 适用于 *RET* 基因融合阳性肿瘤。

<sup>6</sup> 适用于 HER-2 阳性（免疫组化 2+/3+）肿瘤。

<sup>7</sup> 适用于 *NTRK* 基因融合的肿瘤。



## (十二) 子宫颈癌患者生存质量的支持治疗



### 三、推荐等级

中华医学会妇科肿瘤学分会推荐等级及其意义

推荐级别	代表意义
1 类	基于高级别临床研究证据，专家意见高度一致
2A 类	基于低级别临床研究证据，专家意见高度一致；或基于高级别临床研究证据，专家意见基本一致
2B 类	基于低级别临床研究证据，专家意见基本一致；或基于高级别临床研究证据，专家意见存在争议
3 类	无论基于何种级别临床研究证据，专家意见明显分歧

注：如无特殊说明，均为 2A 类推荐。

## 四、讨论

### (一) 概述

子宫颈癌是全球女性第四大常见的恶性肿瘤，85% 的病例发生在发展中国家，在这些国家子宫颈癌是女性癌症死亡的主要原因之一。根据 GLOBOCAN 2020 数据显示，2020 年全球约有 604 127 例新发子宫颈癌，年死亡病例为 314 831 例，其中我国新发病例为 109 741 例，约占全球子宫颈癌新发病例的 18.2%，居全球第二；死亡病例为 59 060 例，约占全球的 18.7%<sup>[1]</sup>。近年我国子宫颈癌发病率和死亡率均呈上升趋势，且发病人群明显年轻化，子宫颈癌住院患者平均发病年龄为 44.7 岁，其中 35 岁及以下患者占 16.0%，35~45 岁患者占 41.7%<sup>[2]</sup>。

高危型人乳头瘤病毒（human papilloma virus, HPV）的持续感染是子宫颈癌发生的必要条件。超过 80% 的女性一生至少会感染一次高危型 HPV，但其中 90% 的感染为一过性感染，可在 2 年内自愈，只有约 10% 的感染会转化成持续性感染。HPV16 和 HPV18 感染约占子宫颈癌患者的 71%，其他 HPV 亚型（HPV31、HPV33、HPV45、HPV52、HPV58）感染约占 19%<sup>[3]</sup>。我国妇女高危型 HPV 的感染率约为 19%，感染率最高的 HPV 亚型依次为 HPV16、HPV52、HPV58、HPV53

和 HPV18<sup>[4]</sup>。与子宫颈癌相关的流行病学危险因素包括过早开始性行为、多个性伴侣、分娩次数、性传播疾病史、吸烟史、口服避孕药、某些自身免疫性疾病和使用免疫抑制剂等<sup>[5-6]</sup>。

子宫颈癌中鳞状细胞癌约占 80%，腺癌约占 20%。即使存在种族、民族和地域差异，有效的筛查措施和预防性 HPV 疫苗接种使发达国家子宫颈鳞癌发病率和死亡率均大幅下降，但近 30 年来子宫颈腺癌的发病率却呈上升趋势<sup>[7-8]</sup>。

基于子宫颈癌的三级预防体系，2020 年 WHO 正式发布了《加速消除宫颈癌全球战略》。子宫颈癌的一级预防是接种预防性 HPV 疫苗，HPV 疫苗于 2006 年上市，可预防其所针对的 HPV 亚型的感染，如二价疫苗针对 HPV16 和 HPV18，四价疫苗针对 HPV16、HPV18、HPV6 和 HPV11，九价疫苗则在四价疫苗基础上增加了 HPV31、HPV33、HPV45、HPV52 和 HPV58。有研究认为如果没有 HPV 疫苗，2005—2014 年出生的女性到 2094 年估计将有 1160 万人罹患子宫颈癌，而有效的 HPV 疫苗接种可减少约 870 万子宫颈癌患者<sup>[9]</sup>。由于 HPV 主要通过性接触传播，因此首次发生性行为之前是疫苗接种的最佳推荐年龄。WHO 推荐 9~14 岁未发生性行为的女性为首要接种对象。子宫颈癌的二级预防是利用宫颈细胞学检查和 HPV 检测进行筛查，发现并治疗子宫颈癌前病变，防止进展为子宫颈癌。三级预防旨在早期发现和治疗子宫颈浸润癌，改善疾病预后。

## （二）子宫颈癌的临床诊断

子宫颈癌的早期阶段多无症状，或有阴道排液、性交后出血或间歇性阴道流血的情况，这些早期症状通常不会被患者重视。组织病理学检查是确诊子宫颈癌的金标准。早期病例应在阴道镜指导下活检。子宫镜下发现的浸润癌（微小浸润癌）IA1期和IA2期的诊断需基于子宫颈锥切的结果，少数可在子宫颈切除或子宫切除术后诊断。对于肉眼可见的浸润癌直接活检即可诊断。如果活检不足以诊断，建议行子宫颈锥形切除术协助诊断。宫颈细胞学筛查对于诊断腺癌并不敏感，因为子宫颈原位腺癌侵犯的部位通常位于宫颈管内，难以取样，但是细胞学筛查可提高浸润性腺癌、晚期腺癌的检出率。筛查过程中检测到非典型腺细胞对子宫颈腺癌的诊断和管理有一定意义<sup>[10-11]</sup>。

FIGO 2018 分期纳入了影像学检查结果，因此超声、MRI、CT 和 PET/CT 等影像学检查可用于补充评估肿瘤大小、淋巴结状态、宫旁和阴道等周围组织浸润情况，从而影响分期<sup>[12]</sup>。经阴道或直肠超声对于子宫颈局部病灶具有一定诊断价值，但需有经验的专家进行操作。盆腹腔 MRI 和 CT 建议采用增强扫描。MRI 对于评估子宫颈肿块大小、浸润深度具有较高的准确性。MRI 和 CT 则是最常用的盆腔和腹主动脉旁淋巴结检查方法，但其敏感度低于 PET/CT。PET/CT 有助于

评估全身情况，对  $> 1.0$  cm 的淋巴结转移准确性较高<sup>[13]</sup>。宫旁浸润是 FIGO 分期的重要参数，同时决定了患者治疗方式的选择。既往的 FIGO 分期中对于宫旁浸润的判断主要依据妇科检查，受检查者经验和患者个体差异影响，不可避免存在较大差异。FIGO 2018 分期将影像学检查用于子宫颈癌治疗前评估，有助于提高宫旁浸润诊断的准确性。一项包含 3245 例子宫颈癌患者的荟萃分析显示，MRI 诊断宫旁浸润的敏感度可达 84%（95%CI 76%~90%），明显高于妇科检查的 40%（95%CI 25%~58%）<sup>[14]</sup>。另一项荟萃分析则显示，MRI 对于诊断宫旁浸润的敏感度为 71%（95%CI 62%~79%），特异性为 91%（95%CI 88%~93%），准确度与 PET 相当，但高于常规 CT<sup>[15]</sup>。如果怀疑膀胱或直肠受累则建议进行膀胱镜或直肠镜检查（如  $\geq$  IB3 期的患者）。

## （三）子宫颈癌的组织病理学诊断

子宫颈癌的病理诊断内容应包括：①组织学类型。②肿瘤大小。③子宫颈间质浸润深度。④淋巴脉管间隙是否受累。⑤淋巴结转移。⑥手术切缘情况。⑦宫旁浸润。微小浸润癌的诊断依据必须基于子宫颈锥切或子宫切除标本的病理检查。如果存在淋巴结转移，应记录转移淋巴结的数量和位置。当采用前哨淋巴结（sentinel lymph node, SLN）显影时，应进行淋巴结病理超分期，以检出低体积转移，非 SLN 不需进行超分期。

如果术后病理学检查发现淋巴结阳性、切缘阳性或宫旁浸润阳性，则为子宫颈癌复发的高危因素。如果高危因素阴性，则需进一步依据“Sedlis 标准”明确是否具有中危因素，包括：①> 1/3 的子宫颈间质浸润。②淋巴脉管间隙受累。③宫颈肿瘤直径 > 4 cm。有研究认为肿瘤组织学（腺癌成分）和肿瘤邻近切缘也是潜在的重要中危因素<sup>[16-19]</sup>。

子宫颈癌的组织病理学类型遵照 2020 年 WHO 发布的《女性生殖器肿瘤分类（第 5 版）》分类原则（表 1），推荐对复发、

进展或转移的子宫颈癌进行 PD-L1 表达水平、错配修复基因 / 微卫星不稳定性（mismatch repair gene, MMR/ microsatellite instability, MSI）、肿瘤突变负荷（tumor mutation burden, TMB）、HER-2 检测；对子宫颈肉瘤推荐行 *NTRK* 融合基因检测；对子宫颈腺癌推荐采用原位杂交或其他分子手段检测 HPV 是否阳性，若上述方法不能采用，则推荐采用 p16 免疫组化替代。子宫颈恶性肿瘤病理类型和分类如表 1 所示。

表 1 子宫颈恶性肿瘤病理类型和分类

<p><b>鳞状上皮肿瘤（squamous epithelial tumours）</b></p> <p>鳞状细胞癌，HPV 相关（squamous cell carcinoma, HPV-associated）</p> <p>鳞状细胞癌，HPV 非依赖（squamous cell carcinoma, HPV-independent）</p> <p>鳞状细胞癌，非特指类型（squamous cell carcinoma, NOS）</p> <p><b>腺上皮肿瘤（glandular tumours）</b></p> <p>腺癌，HPV 相关（adenocarcinoma, HPV-associated）</p> <p>腺癌，HPV 非依赖，胃型（adenocarcinoma, HPV-independent, gastric type）</p> <p>腺癌，HPV 非依赖，透明细胞型（adenocarcinoma, HPV-independent, clear cell type）</p> <p>腺癌，HPV 非依赖，中肾管型（adenocarcinoma, HPV-independent, mesonephric type）</p> <p>腺癌，HPV 非依赖，非特指类型（adenocarcinoma, HPV-independent, NOS）</p> <p>腺癌，非特指类型（adenocarcinoma, NOS）</p> <p>子宫内膜样癌，非特指类型（endometrioid carcinoma, NOS）</p> <p>癌肉瘤，非特指类型（carcinosarcoma, NOS）</p> <p>腺鳞癌（adenosquamous carcinoma）</p>
--

黏液表皮样癌 (mucoepidermoid carcinoma)  
 黏液性癌, 非特指类型 (mucinous carcinoma, NOS)  
 腺样基底癌 (adenoid basal carcinoma)  
 未分化癌, 非特指类型 (carcinoma, undifferentiated, NOS)  
**混合性上皮-间叶肿瘤 (mixed epithelial and mesenchymal tumours)**  
 腺肉瘤 (adenosarcoma)  
**癌肉瘤 (carcinosarcoma)**  
**生殖细胞肿瘤 (germ cell tumours)**  
**内胚窦瘤 (endodermal sinus tumour)**  
**卵黄囊瘤 (yolk sac tumour)**  
**绒毛膜癌 (choriocarcinoma)**

#### (四) 子宫颈癌的分期

FIGO 2018 分期推动了子宫颈癌临床分期向手术病理分期转变, 对 I 期病灶大小和微浸润的定义进行了修订: ①明确 IA 期病变浸润的宽度不再影响分期。② IB 期分成 3 个亚组: IB1 期, 间质浸润深度 > 5 mm 且最大直径 ≤ 2 cm; IB2 期, > 2 cm 和 ≤ 4 cm 的肿瘤; IB3 期, 肿瘤 > 4 cm。③将淋巴结转移纳入分期。④放射影像学 (r) 或病理学 (p) 结果可用于评估腹膜后淋巴结转移情况, 作为诊断 III C 期的依据, 并将其进一步细分为仅有盆腔淋巴结转移的 III C1 期和腹主动脉旁淋巴结转移的 III C2 期<sup>[12]</sup>。目前淋巴脉管间隙浸润 (LVSI) 仍未

纳入 FIGO 分期, 但有些学者认为, 具有广泛 LVSI 的 IA1 期患者应按照 IB1 期推荐进行治疗。

#### (五) 子宫颈癌的治疗

早期子宫颈癌首选手术治疗, 局部晚期 (IB3 期和 II A2 期) 患者因肿瘤较大, 可根据实际情况采用同步放化疗或者手术治疗, 中晚期 (II B 期及以上) 病例的治疗首选同步放化疗。

##### 1. 子宫颈癌的手术治疗

子宫颈癌手术治疗根据分期进行分层处理。

##### (1) 手术范围

子宫颈癌的分期是以子宫颈原发癌灶对宫旁主韧带、骶

韧带和阴道的侵犯程度而确定的，因此子宫颈癌根治性手术按切除宫旁主韧带、骶韧带的宽度和阴道的长度进行分类。子宫颈癌手术范围包括子宫体、子宫颈及骶韧带和主韧带、阴道上段和盆腔淋巴结，以及选择性腹主动脉旁淋巴结切除或取样等。

盆腔淋巴结切除的手术范围包括闭孔淋巴结、髂内、髂外和髂总淋巴结。如果髂总淋巴结阳性或 I B1 期及以上的病例，需进行腹主动脉旁淋巴结切除或取样。腹主动脉旁淋巴结切除一般达肠系膜下动脉（inferior mesenteric artery, IMA）水平，若是需要更广范围的切除，需根据临床和影像学结果决定。

对于盆腔淋巴结转移风险较低的早期子宫颈癌，尤其是肿瘤  $\leq 2$  cm 的患者，建议采用创伤较小的 SLN 活检替代系统淋巴结切除<sup>[20]</sup>。SLN 显影研究的荟萃分析表明，SLN 检出率为 89%~92%，灵敏度为 89%~90%<sup>[21]</sup>。目前国内外常用的 SLN 示踪剂有蓝染剂、纳米炭、放射性核素锝（<sup>99m</sup>Tc）和荧光染料吲哚菁绿（indocyanine green, ICG）。纳米炭在国内获批应用于 SLN 显影，对早期子宫颈癌的 SLN 总检出率为 91.3%~95.0%<sup>[22]</sup>。ICG 是一种近红外荧光染料，显影需要特殊的荧光成像设备，应用于子宫颈癌的 SLN 检出率为 95.9%~100%<sup>[23]</sup>。FILM 国际多中心前瞻性研究显示，子宫内黏膜癌和子宫颈癌中，ICG 的 SLN 总检出率和双侧检出率均明显高于蓝染剂<sup>[24]</sup>。因此，ICG 法目前已成为国际推荐的 SLN

显影方法。子宫颈癌最常见的 SLN 区域位于髂外、髂内和闭孔淋巴结区。术中操作应遵循 SLN 活检流程，切除所有显影的 SLN，即淋巴引流通路上第一站显影淋巴结；一侧盆腔显影失败，应行该侧盆腔淋巴结系统切除；切除任何肿大或可疑的淋巴结；肿瘤和宫旁组织整块切除。SLN 常规病理检查推荐进行病理超分期，以发现淋巴结中低体积转移病灶。低体积转移包括微转移和孤立肿瘤细胞（isolated tumour cell, ITC），其中淋巴结肿瘤转移病灶长径  $> 0.2$  mm 且  $\leq 2$  mm 的为微转移， $\leq 0.2$  mm 或转移病灶  $\leq 200$  个肿瘤细胞的为 ITC， $> 2$  mm 的为宏转移。子宫颈癌 SLN 病理超分期可以降低 SLN 活检的假阴性率，提高阴性预测值，但 SLN 低体积转移对预后的影响仍有争议。近期的一项荟萃分析认为低体积转移对早期子宫颈癌的 DFS 和 OS 均有负面影响<sup>[25]</sup>。

## （2）子宫颈癌子宫切除的手术类型

2008 年法国妇科专家 Querleu 和美国妇科专家 Morrow 共同发表了子宫颈癌广泛性手术的 Querleu-Morrow 分型方法（Q-M 分型）。Q-M 分型将子宫颈癌广泛性子宫切除术按切除范围不同分为 A、B、C、D 4 个大型，其中 B、C、D 型又分设 B1、B2、C1、C2、D1、D2 亚型，加上 A 型共 7 型。A 型手术对应筋膜外子宫切除术，但并非单纯子宫切除术，需充分打开腹膜，辨识输尿管走行，但不游离输尿管，在子宫颈和输尿管之间切断子宫韧带，保证子宫颈的完整切除，并

切除 0.5 cm 的宫旁组织及 1.0 cm 以内的阴道。B 型手术对应改良广泛性子宫切除术。宫旁淋巴结由于贴近子宫颈的原发病灶,转移率高,因此如果包括宫旁淋巴结切除则为 B2 型手术。对于局部病灶较小的 IB1 期患者,或者保留生育功能的广泛性宫颈切除术适合 B 型手术。C 型手术对应广泛性子宫切除术。C 型手术的技术要点是将子宫动脉由起始部切断,完全游离输尿管子宫颈段,并在髂内血管内侧切除侧方宫旁组织,腹侧宫旁的膀胱子宫颈韧带切除至膀胱,而背侧宫旁的骶韧带要求切除至直肠。根据是否保留盆腔自主神经,又分为 C1 型(保留神经)及 C2 型(不保留神经),其中 C2 型对应经典的广泛性子宫切除术。D 型手术属于超广泛性子宫切除术,手术范围要求切除达侧盆壁<sup>[26-27]</sup>。

### (3) 手术治疗原则

术前诊断肿瘤局限于子宫颈或仅累及阴道上段者行手术治疗;术前诊断肿瘤已累及宫旁或阴道下段或远处转移者,行放疗及同步化疗。绝经前的早期患者(< 45 岁),如卵巢正常,可保留双侧卵巢。对估计术后需放疗的患者,应将保留的卵巢移位至结肠旁沟固定并用银夹标记,使卵巢离开放疗照射野以保留卵巢功能;对估计术后不需放疗者,卵巢可固定在盆腔的生理位置,以减少移位对卵巢功能的影响。如考虑保护膀胱功能可选用保留盆腔内脏神经的术式。如果阴道切除 3 cm 以上,可做阴道延长术。

### (4) 手术方式选择

经腹广泛性子宫切除术是经典的手术方式。近年研究显示,开腹手术患者的生存结局显著优于腹腔镜或机器人辅助的微创手术。LACC 试验旨在对比早期宫颈癌患者接受经腹或微创根治性子宫切除术的肿瘤结局差异<sup>[28]</sup>,研究期间独立评估委员会发现微创手术组的肿瘤复发率显著高于经腹手术组而提前终止研究。研究终止时,319 例患者接受了微创手术(84.4% 腹腔镜手术,15.6% 机器人手术),312 例患者接受了开腹手术,91.9% 的患者为 IB1 期。与开腹手术相比,微创手术组 3 年无病生存(disease-free survival, DFS)率更低(91.2% vs. 97.1%,  $HR=3.74$ , 95%CI 1.63~8.58),3 年总生存(overall survival, OS)率也更差(93.8% vs. 99.0%,  $HR=6.00$ , 95%CI 1.77~20.3)。一项基于美国 SEER 数据库的回顾性分析共纳入 IA2 期或 IB1 期宫颈癌患者 2461 例,其中 1225 例采用微创手术,中位随访时间 45 个月。与经腹手术组相比,微创手术者 4 年死亡率更高(9.1% vs. 5.3%,  $HR=1.65$ , 95%CI 1.22~2.22)。在临床采用微创手术的前 4 年期间生存率相对保持稳定,年均变化幅度为 0.3%,但是自 2006 年开始采用微创手术后,宫颈癌患者的相对生存率每年下降 0.8%<sup>[29]</sup>。另一项基于美国国家癌症数据库(National Cancer Database, NCDB)的回顾性分析纳入了 2010—2013 年接受经腹或微创广泛性子宫切除术的 IB1 期宫颈癌患者,其

中经腹手术 982 例，微创手术 910 例，肿瘤  $\geq 2$  cm 的患者接受微创手术较开腹手术的 5 年生存率更低（81.3% vs. 90.8%， $HR=2.14$ ；95% $CI$  1.36 ~ 3.38）<sup>[30]</sup>。对宫颈肿瘤  $< 2$  cm 的宫颈癌患者采用微创手术是否影响生存结局则有一定争议。研究报道，在肿瘤  $< 2$  cm 的宫颈癌患者中，经腹进行广泛性子宫切除术的复发率为 4.4%，而接受微创手术的复发率为 11.5%<sup>[31]</sup>。但是欧洲的 SUUCOR 研究则提示肿瘤  $< 2$  cm 的宫颈癌患者接受开腹或微创方法进行广泛性子宫切除术的肿瘤结局无显著差异<sup>[32]</sup>。有研究提示举宫器的使用显著增加肿瘤复发风险，因此推荐微创手术时不使用举宫器，同时建议环扎阴道后离断阴道<sup>[33]</sup>。中华医学会妇科肿瘤学分会相关专家，结合中国国情和经验提出：要正视和重视相关研究结果，告知患者微创手术和开腹手术的利与弊，说明开腹手术仍是目前最安全的选择，确保患者充分知情同意，尊重患者的选择，但也不能完全否定微创手术治疗宫颈癌的价值。目前对于微创手术导致早期宫颈癌患者预后较差的原因并不清楚，有 2 项中国领衔的前瞻性研究正在进行中，旨在评估手术医师技术熟练程度、禁用常规带帽举宫器、经阴式或阴道闭锁后切开阴道等措施对微创手术宫颈癌患者预后的影响。

## 2. 各期宫颈癌的治疗方案

### （1）保留生育功能的宫颈癌治疗

随着宫颈癌发病人群的年轻化，以及我国生育政策的

改变，越来越多的早期宫颈癌患者希望保留生育功能，因此对强烈要求保留生育功能的患者，在患者充分了解疾病风险及产前和围产期可能面临的问题后，可考虑保留生育功能的治疗方案，同时推荐事先咨询生殖内分泌专家。保留生育功能的治疗适应证要求符合下列条件：①有强烈的生育愿望。②年龄  $< 45$  岁。③影像学提示病灶局限于子宫颈，病灶未侵犯宫颈内口。④ FIGO 分期 IA1 ~ IB1 期和部分经过筛选的 IB2 期（FIGO 2018 分期）。⑤无淋巴结转移。⑥病理类型为鳞癌、腺癌和腺鳞癌，排除神经内分泌癌、胃型腺癌等特殊病理类型<sup>[34]</sup>。

IA1 期无 LVSI 的患者淋巴结转移的发生率极低，可仅行子宫颈锥形切除术（切缘需为阴性，即切缘无浸润性病变或 HSIL，切缘至少有 1 mm 的阴性距离），推荐冷刀锥切术，也可采用环形电切术（loop electrosurgical excision procedure, LEEP），但均应尽量整块切除，保持标本完整性，以利于对锥切边缘状态进行病理评估。采用 LEEP 术应小心操作以减少电器械对组织边缘的影响。切除组织的形状与深度需与病灶大小、形状和病变部位相适应。

对 IA1 期伴有 LVSI 和 IA2 期的患者，可选择广泛性子宫颈切除术 + 盆腔淋巴结切除，可考虑 SLN 显影活检，也可选择行子宫颈锥切 + 腹腔镜下盆腔淋巴结切除。锥切切缘至少达 1 mm 阴性距离，若切缘阳性，可再次行锥切手术达到切缘

1 mm 阴性或行子宫颈切除术。

对 IB1 期和部分经过筛选的 IB2 期，尤其是肿瘤直径 < 2 cm 的患者，推荐行广泛性子宫颈切除术 + 盆腔淋巴结切除 ± 主动脉旁淋巴结切除，可考虑 SLN 显影活检。手术途径推荐经腹或经阴道。多项研究评估了经阴道与经腹行广泛性子宫颈切除术的肿瘤结局。经阴道广泛性子宫颈切除术 (vaginal radical trachelectomy, VRT) 适用于经过仔细筛选的宫颈肿瘤 ≤ 2 cm 的患者。经腹广泛性子宫颈切除术 (abdominal radical trachelectomy, ART) 能够切除更广泛的宫旁组织，比阴式入路更常用于 IB1 期患者<sup>[35-36]</sup>。目前认为对于直径 ≤ 2 cm 的肿瘤，VRT 与 ART 在肿瘤结局方面无明显差异。少数学者尝试将 ART 应用于肿瘤直径 2~4 cm 的患者中，并报告了安全的肿瘤结局，但是这些患者往往需接受术后辅助治疗而导致生育功能受损<sup>[37-38]</sup>。因此对于部分严格筛选的 IB2 期患者，推荐经腹广泛性子宫颈切除术。

对低危早期宫颈癌，即满足 ConCerv 研究<sup>[39]</sup> (详见后述) 纳入标准的 IA2 期和 IB1 期宫颈癌患者，可采用更小范围的、保留生育功能的手术。根据 ConCerv 研究结果，NCCN 在 2023 年第 1 版指南中推荐对于低危早期宫颈癌 (IA2 期、IB1 期) 在锥切术后切缘阴性且切缘至少 1 mm 者可仅补充盆腔淋巴结切除，可考虑 SLN 显影活检，如切缘未达至少 1 mm 者可再次行锥切 (切缘至少 1 mm) + 盆腔淋巴结评估。

广泛性子宫颈切除术后妊娠会受多种因素影响，包括局部解剖结构改变、术后并发症、性生活、夫妻感情等，总妊娠率约为 55%，且属于高危妊娠，必须进行产科全程管理<sup>[40]</sup>。既往研究中对接受广泛性子宫颈切除术的妇女后续妊娠成功率报道不一。一项随访 125 例早期宫颈癌患者接受 VRT 术后妊娠情况的研究显示，其中 58 例女性共有 106 个妊娠事件<sup>[41]</sup>。另一项针对 413 例接受 ART 治疗的宫颈癌患者的研究中，113 例患者尝试怀孕，67 例 (59%) 成功怀孕。同时，在接受广泛性子宫颈切除术的妇女中，流产、早产的发生率较高<sup>[42]</sup>。

## (2) 不保留生育功能的子宫颈癌治疗

IA1 期无 LVSI 的患者可行筋膜外子宫切除术 (A 型子宫切除术)，IA1 期伴有 LVSI，可行改良广泛性子宫颈切除术 (B 型子宫切除术) + 盆腔淋巴结切除，可考虑 SLN 显影活检。若锥切术后切缘为阳性，需区别切缘的病理性质。切缘为 HSIL 者建议行筋膜外子宫切除术；切缘为癌者，建议直接行改良广泛性子宫颈切除术 + 盆腔淋巴结切除术，也可再次行锥切术，排除 IA2 期或 IB 期病变。

IA2 期患者可行改良广泛性子宫颈切除术 (B 型子宫切除术) + 盆腔淋巴结切除，可考虑 SLN 显影活检。如果怀疑主动脉旁淋巴结转移，可行腹主动脉旁淋巴结切除或取样。IA2 期锥切切缘阳性者，可再次锥切明确分期，也可直接行改良广泛或广泛性子宫颈切除术。

对IB1期、IB2期患者标准的手术治疗方法是广泛性子宫切除术（C型子宫切除术）+盆腔淋巴结切除术（1类推荐）±主动脉旁淋巴结切除（2B类推荐）。可考虑SLN显影活检，如果髂总淋巴结阳性，或主动脉旁淋巴结增大或可疑阳性，可行主动脉旁淋巴结切除术。绝经前患者如双侧卵巢正常，可保留双侧卵巢。IA2期不宜手术者可行腔内和体外放疗。需要明确的是IB1期、IB2期不管采用手术还是放疗，预后均良好。标准放疗方案是盆腔外照射+腔内近距离放疗及同步化疗。

对于满足ConCerv研究<sup>[39]</sup>纳入标准的IA2期和IB1期且不保留生育功能的子宫颈癌患者，NCCN在2023年第1版指南中推荐可仅行筋膜外子宫切除术（A型子宫切除术）+盆腔淋巴结切除，并可考虑SLN显影活检。手术范围显著缩小，无须宫旁和阴道上段切除，降低了手术难度和并发症发生率。另一项样本量更大的前瞻性SHAPE研究（详见后述）结果也进一步支持保守性手术的安全性。因此对于符合ConCerv标准的低危早期子宫颈癌建议采用保守性手术。

广泛性子宫颈或子宫切除术（B型或C型子宫切除术）需切除足够的宫旁组织，但有文献报道，早期子宫颈癌中，肿瘤直径≤2cm者的宫旁转移发生率约为1.2%，肿瘤直径2~4cm者宫旁转移发生率约为6.2%。如果没有LVSI，肿瘤直径≤2cm的早期子宫颈癌患者的宫旁转移发生率仅为0.3%，肿瘤直径2~4cm患者的宫旁转移发生率则为1.3%<sup>[43]</sup>。因此

有学者提出对于肿瘤≤2cm的早期子宫颈癌可采用更保守的手术方式。ConCerv研究<sup>[39]</sup>是一项前瞻性、单臂、多中心研究，旨在评估锥切术和I型子宫切除术在低危肿瘤直径≤2cm的早期子宫颈癌中的可行性和安全性。入组标准包括：①FIGO 2009分期IA2~IB1期子宫颈癌。②鳞状细胞癌（任何级别）或腺癌（仅G1或G2）。③肿瘤直径≤2cm。④无淋巴脉管间隙浸润。⑤浸润深度≤10mm。⑥影像学示无转移。⑦锥切阴性边缘>1mm（可重复1次锥切达切缘阴性）。符合上述所有条件者，且希望保留生育功能的患者仅行盆腔淋巴结评估，包括前哨淋巴结活检和（或）系统性盆腔淋巴结切除术；不保留生育功能的患者仅行筋膜外子宫切除术（A型子宫切除术）+盆腔淋巴结评估。研究共100例可评估患者入组，IA2期占33%，IB1期占67%。44例保留生育功能者行宫颈锥形切除术+盆腔淋巴结评估；40例不保留生育功能者行筋膜外子宫切除术+盆腔淋巴结评估；16例子宫切除术后意外发现子宫颈癌者仅接受盆腔淋巴结评估。中位随访时间为36.3个月，3例患者术后2年内复发，2年累计复发率为3.5%，保留生育功能患者1例复发，复发率为2.5%，筋膜外子宫切除术+盆腔淋巴结评估组无复发，意外发现子宫颈癌仅行盆腔淋巴结评估组复发率为12.5%（2/16）。ConCerv研究初步证明了保守手术对于低危早期子宫颈癌治疗的可行性，但也应注意到，16例意外发现子宫颈癌的患者未行根治

性手术,仅补充盆腔淋巴结评估,其中2例复发,复发率高达12.5%。另外,虽然 ConCerv 研究具有较为严谨的设计和质量管理控制,但入组患者仅100例,病例数有限。另一项纳入700例低危 IA2 期或 IB1 期子宫颈癌患者的 SHAPE 研究,入组患者按1:1随机进入广泛性子宫切除术或单纯性子宫切除术组,结果显示,上述两组的3年盆腔复发率分别为2.5%和2.2%,单纯子宫切除术组的预后不劣于广泛性子宫切除术组,且尿失禁和尿潴留的发生率更低,生活质量更好。

综上,ConCerv 和 SHAPE 研究均对低危早期子宫颈癌保守手术做了有益探索,并获得了阳性结果,但也应注意到2项研究的入组标准略有差异。ConCerv 研究包含需保留生育功能的患者,入组前必须进行锥切术,研究对组织学类型、肿块大小、浸润深度、切缘和 LVSI 均作了严格限定。SHAPE 研究未纳入需保留生育功能的患者,不要求患者入组前行宫颈锥切,故未包含切缘和 LVSI 的要求,另外,对于已行锥切的患者,要求浸润深度 $\leq 10$  mm,同 ConCerv 研究,如果患者未行锥切,则要求 MRI 检查提示浸润深度小于50%。综上所述,ConCerv 研究的纳入标准更为严格和具体,SHAPE 研究的纳入标准更符合临床诊疗习惯,因为对于肉眼可见肿块的 IB1 期子宫颈癌患者,往往仅行活检即可确诊,不再继续行宫颈锥切。因此对于拟行保守手术的低危早期子宫颈癌患者,尤其是肉眼可见肿块的患者应进行评估,建议先行宫颈锥切手术,严格符合

ConCerv 标准者方可考虑行保守手术,但须与患者充分沟通。

IIA1 期患者与 IB1 期、IB2 期不保留生育功能患者的治疗一致,初始广泛性子宫切除术(C型子宫切除术)+盆腔淋巴结切除术(1类推荐) $\pm$  主动脉旁淋巴结切除术(2B类推荐),可考虑 SLN 显影活检,也可推荐盆腔 EBRT 和近距离放疗 $\pm$  同步含铂化疗。

IB3 期和 IIA2 期患者可选择:①盆腔外照射+含铂同期化疗+近距离放疗(1类推荐)。②广泛性子宫切除术+盆腔淋巴结切除 $\pm$  主动脉旁淋巴结切除(2B类推荐)。③盆腔外照射+含铂同期化疗+近距离放疗+子宫切除术(适用于放疗效果不佳、子宫颈病灶太大超出近距离放疗覆盖范围)(3类推荐)。对于接受根治性放疗的 IB3 期或 IIA2 期患者,已经证实同步含顺铂化疗可显著改善患者生存情况,首选根治性 EBRT 联合同步含铂化疗和近距离放疗。对于根治性放疗后是否辅助子宫切除术仍存在较大争议。放疗后辅助子宫切除术可提高盆腔控制率,但不能改善总体生存情况,且可能增加患者死亡率。一项最新的 Cochrane 回顾性研究显示,放疗后全子宫切除术对于局部晚期宫颈癌患者并无生存获益<sup>[44]</sup>。虽然子宫切除术不是常规进行,这种治疗方法适用于肿瘤病灶较大或子宫在解剖上不适合采取近距离放疗的患者。

### (3) 术后辅助治疗

IA2 期、IB 期或 IIA1 期宫颈癌患者,若广泛性子宫切

除术后淋巴结阴性、切缘阴性、宫旁组织阴性且无宫颈癌中危因素（Sedlis 标准），建议随访观察。

IA2 期、IB 期或 IIA1 期患者，若手术后淋巴结阴性，但原发肿瘤较大、间质浸润较深或伴 LVSI，推荐行盆腔 EBRT（1 类推荐）联合同步含铂化疗（化疗为 2B 类推荐）。推荐的含铂化疗方案首选顺铂，若顺铂不能耐受可选卡铂，也可选顺铂 / 氟尿嘧啶。

GOG-92 随机对照试验探索了淋巴结阴性的 IB 期宫颈癌患者在广泛性子宫切除术和盆腔淋巴结切除术后行辅助盆腔放疗的疗效<sup>[45]</sup>。Sedlis 中危因素包括：①超过 1/3 的间质浸润。②淋巴脉管受累。③宫颈肿瘤最大直径 > 4 cm。满足至少 2 个中危因素且无淋巴结阳性或手术切缘阳性的患者入组。随访至第 2 年时，辅助放疗组的无复发率为 88%，无辅助治疗组为 79%。随访至第 12 年时，辅助盆腔放疗可延长无进展生存期（progression-free survival, PFS）（ $HR=0.58$ , 90%CI 0.40~0.85,  $P=0.009$ ），且 OS 呈现获益趋势（ $HR=0.70$ , 90%CI 0.45~1.05,  $P=0.07$ ）<sup>[46]</sup>。

影响肿瘤复发的重要风险因素除“Sedlis 标准”（即间质浸润深度、LVSI、原发肿瘤大小）外，还需考虑其他风险因素，包括肿瘤组织学（腺癌成分）、手术切缘阳性或肿瘤临近切缘。有学者认为腺癌和腺鳞癌均比鳞癌预后差，腺癌或腺鳞癌患者术后是否补充治疗应参照“四因素模型”，包括：①肿瘤 ≥

3 cm。②子宫颈间质浸润外 1/3。③伴有 LVSI。④腺癌 / 腺鳞癌。如果有 2 个以上的危险因素，应当术后补充辅助治疗<sup>[47]</sup>。

肿瘤复发的高危因素包括盆腔淋巴结阳性、手术切缘阳性和（或）宫旁组织阳性，建议该类患者术后行盆腔 EBRT 联合同步含铂化疗（1 类推荐）± 阴道近距离放疗。阴道近距离放疗对阴道切缘阳性的患者可能是有用的补充治疗。对于接受广泛性子宫切除术和盆腔淋巴结切除术的高危早期患者，辅助性同步放化疗可显著改善 OS。GOG-109<sup>[48]</sup>旨在评估术后具有高危因素的早期宫颈癌患者进行辅助治疗的价值。2000 年发布的初步结果共纳入 268 例 IA2 期、IB 期、IIA 期根治性手术后淋巴结阳性和（或）切缘阳性和（或）宫旁浸润的宫颈癌患者，随机分到单纯放疗组（116 例）或同期放化疗组（127 例），同期化疗方案为顺铂联合氟尿嘧啶共 4 个周期。中位随访时间 42 个月，结果显示 4 年的 PFS 和 OS 率，同期放化疗组均显著优于单纯放疗组（80% vs. 63%,  $P=0.003$  和 81% vs. 71%,  $P=0.007$ ），但单纯放疗组 3~4 级血液学和消化道毒性较低。2005 年该研究更新了随访结果，5 年 OS 率同期放化疗组为 80%，单纯放疗组为 66%，进一步分层分析提示，肿瘤 > 2 cm 或淋巴结转移 ≥ 2 个者生存获益更显著<sup>[49]</sup>。一项基于美国国家癌症数据库的回顾性分析共纳入 3053 例术后伴有高危因素的早期宫颈癌患者，进一步验证了对比单纯放疗，同期放化疗能显著改善预后，尤其是对于合并淋巴

结转移的患者<sup>[50]</sup>。

对于同期放化疗后追加辅助化疗是否能获得生存获益仍然存在争议。2011 年发布的一项 III 期随机对照临床研究，对比了同期放化疗序贯辅助化疗的疗效，研究共纳入 515 例 II B ~ IV A 期宫颈癌患者，随机接受顺铂单药同期放化疗或吉西他滨 + 顺铂同期放化疗 + 顺铂辅助化疗。结果显示，加用顺铂辅助化疗后，患者 3 年 PFS 率得到了改善（74.4% vs. 65.0%， $P=0.029$ ），总的 PFS（ $HR=0.68$ ，95%CI 0.49 ~ 0.95）、OS（ $HR=0.68$ ，95%CI 0.49 ~ 0.95）、疾病进展时间（ $HR=0.54$ ，95%CI 0.37 ~ 0.79）均得到显著改善，然而，辅助化疗组同样具有更高的 3 ~ 4 级毒性反应发生率（86.5% vs. 46.3%， $P < 0.001$ ）<sup>[51]</sup>。2021 年发布的 OUTBACK 研究是一项国际多中心 III 期随机对照研究，纳入了 919 例 IB1 期淋巴结阳性、IB2 期、II 期、III B 期和 IV A 期（FIGO 2009 分期）局部晚期宫颈癌患者，随机接受顺铂为基础的同期放化疗 + 卡铂和紫杉醇化疗 4 周期（463 例），或仅同期放化疗（465 例），中位随访时间 60 个月，结果显示两组间 5 年 OS 率（72% vs. 71%， $HR=0.91$ ，95%CI 0.70 ~ 1.18）和 PFS 率（63% vs. 61%， $HR=0.87$ ，95%CI 0.70 ~ 1.08）均无统计学差异，但辅助化疗组 1 年内 3 ~ 5 级毒性反应发生率更高（81% vs. 62%）<sup>[52]</sup>。目前多数同期放化疗后追加化疗的临床研究结果均为阴性，故该策略在局部晚期宫颈癌治疗中的价值还需进一步验证。

我国的一项 III 期随机对照临床试验 STARS（ $n=1048$ ）在 IB1 ~ II A 期、术后存在至少 1 个危险因素（淋巴结转移、宫旁或切缘阳性、LVSI、深间质浸润）的宫颈癌患者中，头对头比较了序贯放化疗（联合化疗 + 放疗 + 联合化疗）、同期放化疗，以及单纯放疗 3 种不同辅助治疗模式，结果发现序贯放化疗 3 年 DFS 率显著高于单纯放疗组（90.0% vs. 82.0%， $HR=0.52$ ，95%CI 0.35 ~ 0.76）和同期放化疗组（90.0% vs. 85.0%， $HR=0.65$ ，95%CI 0.44 ~ 0.96）。与单纯放疗相比，序贯放化疗降低了 42% 的疾病死亡风险。同期放化疗与单纯放疗在无病生存率和癌症死亡风险方面均无明显差异（81.3% vs. 90.8%， $HR=2.14$ ，95%CI 1.36 ~ 3.38）<sup>[53]</sup>。另外，国内开展的早期宫颈癌术后辅助化疗代替术后同期放化疗的大规模多中心临床研究，对于存在危险病理因素的 IB ~ II A 期宫颈癌患者，术后采用紫杉醇 + 顺铂的化疗方案 3 ~ 6 个疗程，结果显示，对比同期放化疗，早期宫颈癌患者术后辅助化疗效果不劣于术后同期放化疗。对于年轻保留卵巢的患者，化疗可最大限度保留卵巢功能，获得更好的生活质量<sup>[54]</sup>。

在无法行放疗的地区，新辅助化疗后序贯手术的治疗方案得以应用，但数据显示，对于早期或局部晚期宫颈癌患者，该方案与单纯手术相比未能改善患者生存情况<sup>[55]</sup>。新辅助化疗疗效与预后的关系仍存在争议。一项针对 IB1/ II A 期宫颈癌患者的荟萃分析表明，新辅助化疗可能通过减少肿瘤大

小和转移来减少对辅助放疗的需求，但患者 OS 无获益。然而也有研究表明，新辅助化疗疗效是 PFS 和 OS 的重要预后因素<sup>[56-57]</sup>。国内临床研究提示，对 IB2~II B 期新辅助化疗后序贯手术的患者，术后辅助化疗可提升 OS，还可保留部分患者的卵巢内分泌功能<sup>[58]</sup>。因此是否行新辅助化疗，需根据患者情况谨慎选择。

**II B~IV A 期：**对 II B 期及以上的患者通常不采用手术治疗，推荐的治疗方案为放化疗。对于接受同步放化疗的 II B~IV A 期宫颈癌患者，放疗的靶区至关重要，应根据盆腔和主动脉旁淋巴结的累及情况而定。推荐对患者进行影像学评估，重点评估有无淋巴结转移或盆腔外转移。如有可疑的影像学结果，建议对可疑病灶行活检，也可选择行腹腔镜下淋巴结切除术以进行手术分期，以发现影像学无法发现的淋巴结镜下转移<sup>[59]</sup>。通过手术分期判定无淋巴结转移或病灶局限于盆腔的患者，推荐治疗方案包括盆腔 EBRT 联合同步含铂化疗和近距离放疗。一项国际 III 期随机试验显示，与标准方案（盆腔 EBRT 联合同步顺铂化疗）相比，EBRT 联合同步顺铂/吉西他滨化疗后，再辅以 2 个疗程顺铂/吉西他滨化疗，可改善患者的 PFS 和 OS。但是这项研究因统计学设计发生了变更而存在争议<sup>[51]</sup>。对于影像学检查发现腹主动脉旁淋巴结和盆腔淋巴结阳性的患者，建议进一步行影像学检查排除远处转移，推荐行延伸野 EBRT、同步含铂化疗和近距离放疗。

腹主动脉旁淋巴结阳性且存在远处转移的患者推荐行全身化疗和个体化放疗。

虽然同步放化疗是局部晚期宫颈癌的标准治疗方案，但随着免疫检查点抑制剂纳入转移性、复发性和持续性宫颈癌的一线治疗，已有研究探索了免疫治疗一线联合同步放化疗用于局部晚期宫颈癌患者的效果。III 期随机对照 CALLA 研究纳入 770 例局部晚期宫颈癌患者接受同步放化疗联合度伐利尤单抗或安慰剂治疗。结果显示，度伐利尤单抗组与安慰剂组的 PFS 和 OS 均无显著差异<sup>[60]</sup>。KEYNOTE-A18 试验则纳入 1060 例高危局部晚期（FIGO 2014 IB2~II B 期淋巴结阳性、III~IV A 期）宫颈癌患者，随机给予同步放化疗联合帕博利珠单抗或安慰剂。结果显示，与安慰剂组相比，帕博利珠单抗组 PFS 降低疾病进展风险 30%（ $HR=0.70$ ， $90\%CI$  0.55~0.89， $P=0.0020$ ），OS 有延长趋势（ $HR=0.73$ ， $90\%CI$  0.49~1.07）<sup>[61]</sup>。因此帕博利珠单抗一线联合同步放化疗可用于高危局部晚期宫颈癌患者，III~IV A 期患者（ $HR=0.58$ ， $95\%CI$  0.42~0.80）较伴有淋巴结转移的 IB2~II B 期患者（ $HR=0.91$ ， $95\%CI$  0.63~1.31）获益更显著，FDA 已批准帕博利珠单抗联合同步放化疗用于治疗新诊断的 III~IV A 期宫颈癌患者。

腹主动脉旁淋巴结受累与盆腔淋巴结转移、原发肿瘤较大（ $> 2\text{ cm}$ ）、髂总淋巴结转移高度相关。针对参与

GOG-85、GOG-120 和 GOG-165 的 555 例宫颈癌患者的结局分析发现，接受手术排除腹主动脉旁淋巴结转移的患者与通过影像学判定的患者相比，预后更好<sup>[62]</sup>。一项研究评估了在腹主动脉旁淋巴结受累的患者中，将放疗野延伸到腹主动脉旁淋巴结引流区的疗效，结果显示出了生存获益，尤其是淋巴结病灶体积小的患者<sup>[63]</sup>。目前仍有 2 项多中心前瞻性临床研究（LiLACS 和 PAROLA）正在进行，旨在对比分期手术序贯放化疗和单纯影像学 PET/CT 检查后放化疗对宫颈癌预后的影响。

**IVB 期：**对于存在远处转移的 IVB 期患者，初始治疗通常为全身治疗 [ 详见“复发宫颈癌的治疗（本书第 62 页）” ]，可考虑采用个体化 EBRT 控制盆腔病灶和其他症状。

### 3. 宫颈癌的放疗

放疗是宫颈癌治疗的主要方法之一，各种病理学类型及各期的宫颈癌都可进行放疗，尤其是 IB3~IVA 期患者初始治疗可考虑选择同步放化疗的综合治疗<sup>[64]</sup>。早期宫颈癌年轻患者，为了保护卵巢功能，可采用手术治疗或卵巢移位后的盆腔放疗。也有指南提出对于有手术禁忌的 CIN 3 及原位癌患者可选择单纯腔内放疗<sup>[65]</sup>。对于术后病理存在危险因素的患者，放疗为术后辅助治疗 [ 详见“术后辅助治疗（本书第 55 页）相关内容” ]。

对于有完整子宫的患者需行根治性宫颈癌放疗，包括外照射和近距离放疗。外照射的靶区应结合 CT、MRI、PET/

CT 等影像学检查充分评估，针对宫颈癌原发病灶、盆腔转移及淋巴引流区域进行照射；近距离放疗的靶区是宫颈癌的原发病灶区域。为了保证治疗效果，放疗剂量应该足量，同时要最大限度保护好邻近正常组织，减少放疗副作用，以提高患者的生存质量<sup>[66]</sup>。

#### （1）放疗方式的选择

患者放疗方式的选择需综合患者一般状况、患者及家属意愿、肿瘤期别及治疗单位放疗设备条件，由医师与患者充分沟通后做出决定。外照射方法包括传统的前后二野照射、四野箱式照射技术，以及近年发展起来的精准放疗技术，如三维适形放疗（three-dimensional conformal radiotherapy, 3D-CRT）、适型调强放疗（intensity-modulated radiotherapy, IMRT）、容积调强放疗（volumetric modulated arc therapy, VMAT）、螺旋断层放疗（tomotherapy, TOMO）、立体定向放射治疗（stereotactic radiotherapy, SRT）等。腔内照射则包括二维、三维或四维技术。

#### （2）外照射

外照射主要针对宫颈癌原发病灶、盆腔转移及淋巴引流区域进行照射。宫颈癌放疗应根据患者妇科检查情况和影像学检查设定靶区，包括子宫、子宫颈、子宫旁和上 1/3 阴道及盆腔淋巴结引流区（包括闭孔、髂内、髂外、髂总、骶前），如果有阴道受侵，则放疗靶区应距阴道受侵最低点下 2.0 cm，

ⅢA 期患者靶区应包括全部阴道及腹股沟淋巴引流区，如果有腹股沟区淋巴结、腹主动脉旁淋巴结转移，那么照射野应包含这些区域。

不同期别子宫颈癌应当给予的放疗剂量是不同的。一般而言，A 点总剂量是盆腔外照射联合后装治疗经过换算后的总生物等效剂量。早期宫颈局部肿瘤小的患者（如 IA1 期）可单独接受后装腔内治疗，A 点可给予 60～65 Gy。这类患者也可采用 EBRT 与腔内近距离放疗（intracavitary radio therapy, ICRT）联合方案治疗。对于局部晚期子宫颈癌患者，初始治疗是全盆腔给予 45～50 Gy，使肿瘤体积缩小，以更好地实施腔内放疗，对于小肿瘤推荐 A 点至少 80 Gy，而较大的肿瘤建议 A 点应大于 85 Gy。根治性放疗（包括外照射及腔内近距离放疗）建议尽量在 8 周内完成。多项回顾性研究表明，放疗时间延长可导致肿瘤局部控制率及患者生存率下降<sup>[67-69]</sup>。对于没有化疗禁忌的患者，建议在放疗过程中进行以铂类药物为基础的同步化疗以提高疗效，以顺铂为增敏的同步放化疗是局部晚期子宫颈癌的标准治疗模式。

1) 传统照射技术：前后二野盆腔照射和四野箱式照射在模拟定位机下定位，依据骨性标志确定照射野。四野箱式照射上界在 L4～L5 间隙、下界在闭孔下缘或肿瘤下界下 3 cm、外界在真骨盆外 1.5～2 cm 处、侧野的前界包括耻骨联合、后界一般在 S2～S3 间隙水平（若宫骶韧带受累、子宫后

位或肿瘤沿直肠扩展时，后界需包括整个骶骨），建议用铅块或多叶准直器（multi-leaf collimator, MLC）屏蔽部分小肠、部分膀胱和直肠。36～40 Gy 后改前后对穿，并用 4 cm 左右挡铅或 MLC 屏蔽直肠、膀胱。

当髂总或主动脉旁淋巴结转移时需行扩大野（延伸野）照射，但传统照射难以很好地保护正常器官，所以腹主动脉旁淋巴引流区照射一般建议采用适形或调强精准放疗技术。

2) 精准放疗技术：近年发展起来的包括 3D-CRT、IMRT、VMAT、TOMO 等放疗技术均使治疗更加精准化，与传统放疗相比 IMRT 技术能减轻患者胃肠道及泌尿系的毒性反应<sup>[70]</sup>。合理的靶区勾画是精准放疗技术最关键部分，会直接影响放疗疗效及是否出现并发症<sup>[70-71]</sup>。子宫颈癌的靶区包括肿瘤靶区（GTV）、临床靶区（CTV）和计划靶区（PTV），危及器官（OAR）、内部器官运动，以及剂量体积直方图（DVH）等用于评价靶区照射的可重复性和质量保证。

**GTV**：指临床可见的肿瘤病灶靶区，包括宫颈原发病灶、转移淋巴结和其他转移病灶。未行手术切除者，GTV 应包括子宫颈肿瘤病灶、受累的阴道、子宫体、子宫旁、转移淋巴结及其他转移的病灶。术后患者因子宫颈肿瘤病灶已切除则没有 GTV。

**CTV**：其包括肿瘤临床靶区和亚临床靶区，主要包括盆腔原发肿瘤区和淋巴引流区，亚临床靶区为肿瘤可能侵犯的

范围。未行手术者 CTV 包括子宫颈肿瘤、全子宫、上段阴道、宫旁或阴道旁及盆腔淋巴引流区；对于已行子宫切除者，包括阴道残端、上段阴道、阴道旁及盆腔淋巴引流区。淋巴引流区包括闭孔、髂内、髂外、髂总 ± 腹主动脉旁淋巴结引流区<sup>[72]</sup>。如果经影像学检查考虑髂总淋巴结、腹主动脉旁淋巴结有转移，需行腹主动脉旁淋巴结引流区（延伸野）照射，上界一般要求达肾血管水平，但如果转移淋巴结超过肾血管水平，则根据受侵淋巴结范围决定上界；如果肿瘤侵及阴道下 1/3 时，CTV 需覆盖全阴道及双腹股沟淋巴结引流区。对于转移淋巴结区加量 10~20 Gy，使淋巴结照射总剂量达到 55~65 Gy，加量照射时应注意保护邻近正常组织。

**PTV：**确定 PTV 的目的是要确保临床靶区能够得到规定的治疗剂量，由 CTV 外放一定距离形成 PTV，但这个外放距离目前没有统一标准。

### （3）腔内近距离放疗

腔内近距离放疗主要是针对子宫颈癌的原发病灶区域进行照射，在子宫颈癌治疗中有不可替代的重要地位。腔内近距离放疗的开始时机一般在外照射进行一段时间后，宫颈条件允许的情况下应尽早进行，最好能与外照射同步进行以缩短总的放疗时间。常用的传统二维后装治疗采用剂量参数系统包括 A、B 点，以及膀胱和直肠点的剂量，A 点位于阴道穹隆上方 2 cm、旁开 2 cm 处，A 点同一水平外侧 3 cm 处为 B 点。

根据腔内后装治疗时放射源对 A 点剂量的贡献速率，可分为低剂量率、中剂量率和高剂量率。目前临床中应用较多的是 HDR 后装，每周 1~2 次，每次 4~7 Gy，共 4~7 次，A 点总剂量为 35~42 Gy，腔内后装治疗当天不进行体外照射。体外放疗 + 腔内放疗 A 点的总剂量一般情况应为：IA2 期 75~80 Gy，IB1、IB2、IIA1 期 ≥ 80 Gy，IB3、IIA2、IIB~IVA 期 ≥ 85 Gy。采用不同剂量率后装机治疗时，应进行生物剂量转换（腔内剂量以体外常规分割等效生物剂量换算），同时注意对膀胱及直肠剂量的监测，避免膀胱及直肠发生严重放疗反应。

对于下 1/3 阴道受累者，还需加阴道柱状施源器照射阴道，以黏膜下 0.5 cm 为参考点，每次 4~5 Gy，每周 1 次，共行 2~4 次。对于宫颈外生型大肿瘤，特别是阴道出血较多者，体外放疗前可先行后装治疗消瘤止血，以源旁 1 cm 为参考点，一般给予 10~12 Gy/1~2 次，可不计入 A 点量。

子宫颈癌近距离腔内放疗中，采用图像引导的三维治疗计划可提高肿瘤局部控制率、肿瘤特异性生存率和总生存率。定位采用 CT 或 MRI，扫描范围从髂前上棘至坐骨结节下缘，层厚 2.5~3 mm。靶区及危及器官勾画：建议采用国际辐射单位和测量委员会（International Commission on Radiation Units and Measurements, ICRU）89 号报告推荐的三维后装治疗的 GTV、CTV 概念，应用 MRI 图像勾画靶区，以 T<sub>2</sub>WI 序列所示

的肿瘤范围为 GTV。CTV 按照肿瘤负荷和复发的危险程度分 3 类：肿瘤高危临床靶区（CTVHR），包括外照射治疗后残余肿瘤、病变组织和全部宫颈；肿瘤中危临床靶区（CTVIR），包括 GTV-Tinit 的范围在近距离治疗时的映射，CTVHR 基础上参考 GTV-Tinit 的缩小进行外扩；肿瘤低危临床靶区（CTVLR）代表潜在的相邻或非连续原发肿瘤的显微扩散，包括整个宫颈、整个子宫、阴道上部、膀胱和直肠的前后间隙。建议以 D90、D100 评估 GTV、CTVHR 和 CTVIR 的剂量，以 V150、V200 评估高剂量体积，以 D1cc、D2cc 评估 OAR 的受量。A 点剂量仍需报告，作为评价靶区剂量的参考。CTVHR 剂量应达到 80 Gy，对于肿瘤体积大或退缩不佳病灶，剂量应该  $\geq 87$  Gy。正常组织的限定剂量为：直肠 2cc  $\leq 65 \sim 75$  Gy，乙状结肠 2cc  $\leq 70 \sim 75$  Gy，膀胱 2cc  $\leq 80 \sim 90$  Gy。如果三维腔内后装治疗仍达不到参数要求，应考虑增加组织间插植技术以提高剂量<sup>[72-73]</sup>。

#### （4）术后放疗

子宫颈癌术后放疗包括 2 种情况，一种是子宫颈癌根治术后放疗 [详见“术后辅助治疗（本书第 55 页）”相关内容]；另一种是单纯性全子宫切除术后意外发现的子宫颈癌放疗 [详见“术后意外发现浸润性子宫颈癌的治疗（本书第 31 页）”]。由于手术后容易出现盆腔内脏器的粘连，肠管的活动度较未经手术者差，容易导致肠道局部受量过大。为更好地保护危

及器官，推荐使用精准放疗进行照射，一般全盆腔放射剂量 45~50 Gy，建议在术后 8 周内开始。放射野的设定应结合术后病理学检查结果来确定。如果术后病理提示髂总和（或）腹主动脉旁淋巴结转移者，则需行延伸野外照射，如果阴道受侵、阴道切缘阳性或近切缘阳性者，采用近距离后装腔内放疗对阴道残端补量，阴道残端内照射 10~20 Gy/2~4 次，参考点在黏膜下 5 mm 处。

### （六）子宫颈癌治疗后的监测和随访

子宫颈癌平均的复发时间为 7~36 个月，因此初始治疗后 2~3 年的严密监测尤其重要<sup>[74]</sup>。推荐治疗结束后 2 年内每 3~6 个月 1 次、3~5 年每 6~12 个月 1 次、5 年后每年 1 次复查。高风险患者前 2 年推荐 3 个月复查 1 次，低风险患者 6 个月复查 1 次。

建议每年行宫颈或阴道细胞学检查，以发现上皮内瘤变。一些学者认为严格的细胞学随访没有必要，因为有研究表明，对于治疗后无症状的 I 期或 II 期宫颈癌患者，细胞学检查无法检出疾病复发，鉴于此，严密随访和临床上保持警惕显得尤为重要<sup>[75-76]</sup>。

对于 I 期患者，应结合症状和临床发现进行影像学随访，尤其对于异常体格检查结果或新发盆腔、腹部或肺部症状要保持警惕。如果接受了保留生育功能的治疗，建议在术后

6 个月行盆腔 MRI 检查，此后 2~3 年每年行盆腔 MRI 检查。如果怀疑转移，考虑行 PET/CT 检查<sup>[77]</sup>。对于 II 期或以上患者，完成治疗后的 3~6 个月内，首选 PET/CT 或肺部和腹部 CT 检查，也可选择盆腔 MRI 检查。

其他检查包括全血检查、尿素氮、肌酐、肿瘤标志物鳞状细胞癌抗原检查等。疾病持续或复发患者需根据临床指征行额外的影像学检查，或对经过筛选的患者进行手术探查。推荐对患者进行肿瘤复发病状的教育（如阴道分泌物异常，体重减轻，厌食症，盆腔、臀部、背部或腿部疼痛，持续咳嗽）；还需就健康生活方式、肥胖、营养、运动、性健康、激素替代治疗，以及潜在的长期和远期治疗影响向患者普及知识<sup>[76]</sup>。

接受放疗的患者可出现阴道狭窄和干燥，应接受有关性健康和阴道健康的教育。应告知患者规律阴道性交和（或）使用阴道扩张器，以及使用阴道保湿剂/润滑剂（如雌激素乳膏）的重要意义。有证据表明，阴道扩张器可用于防治阴道狭窄，可在放疗完成 24 周后开始长期使用扩张器<sup>[78]</sup>。

研究表明接受盆腔放疗的患者有发生放疗诱发第二肿瘤的风险<sup>[79]</sup>，特别是靠近宫颈的辐射部位（如结肠、直肠/肛门、膀胱），因此应对这些患者进行仔细的监测。

### （七）复发宫颈癌的治疗

规范手术治疗后 1 年、放疗后 6 个月出现新的病灶为复

发，短于上述时间为未控。诊断复发的必须有病理诊断结果，影像学检查可作为参考。80% 的复发发生在术后 2 年内，主要的复发部位是盆腔和腹主动脉旁。巨块型原发肿瘤患者发生盆腔复发或盆腔病灶持续存在的概率比远处转移患者明显要高<sup>[3]</sup>。

宫颈癌治疗后复发患者的治疗方案应根据患者的健康状况、复发和（或）转移部位、转移范围，以及首次治疗措施来定，且应由妇科肿瘤专家、放疗和化疗专家、专科护士、造口师、心理学专家等组成的治疗团队为患者制定全面综合的治疗方案，家人配合也非常重要。具体包括：

①局部复发的患者，应考虑手术和（或）放疗能否给予有效治疗。无放疗史或既往放疗部位之外的复发灶能手术切除的，考虑手术切除 ± 辅助放化疗或放疗；部分复发患者或形成膀胱瘘或直肠瘘但未侵及盆壁者，可选择盆腔脏器廓清术（D 型子宫切除术），或可选择针对肿瘤的放疗 + 同步化疗 ± 近距离放疗，放疗剂量和区域应按照不同疾病范围而制定。②放疗后中心性复发的患者：A. 一些复发病灶直径 < 2 cm 局限于子宫的患者可考虑广泛性子宫切除术或近距离放疗；B. 中央型复发侵犯膀胱和（或）直肠，没有腹腔内或骨盆外扩散的证据，在盆壁与肿瘤间有可切除空间的患者，适合做盆腔脏器廓清术；C. 如出现单侧下肢水肿、坐骨神经痛和输尿管阻塞症状，则表示存在不能切除的盆壁浸润，可做肾盂造

瘵术和给予姑息治疗。而放疗后非中心性复发者，可考虑肿瘤切除并对切缘邻近肿瘤或切缘阳性者给予术中放疗，或针对肿瘤局部的放疗 ± 化疗，或以铂类为基础的联合化疗。

③对于远处转移患者疗效均较差的首选全身治疗。对于高度选择的可接受局部治疗的孤立病灶远处转移患者，可选择：  
 A. 手术切除 ± EBRT；B. 局部消融治疗 ± EBRT；C. EBRT ± 化疗。

对于大多数有多处远处转移的患者，合适的方法是全身治疗或支持治疗，并参加临床试验。盆腔外转移或复发性疾病不适合放疗或手术的患者通常推荐化疗，联合用药疗效优于单药，其他药物如抗血管生成剂贝伐珠单抗、免疫检查点抑制剂（PD-1/PD-L1 抗体）等也可使用。

### 1. 一线全身治疗

转移性、复发性和持续性宫颈癌的联合治疗可选择含顺铂的联合化疗，或进一步联合贝伐珠单抗和 PD-1/PD-L1 抗体。

顺铂是转移性宫颈癌最有效的药物，但大多数转移性宫颈癌患者初始治疗时已接受过顺铂和放疗，故对单药铂类治疗的敏感性可能有所降低。含顺铂的联合化疗已在临床得到广泛应用与验证。GOG-169 比较了顺铂联合紫杉醇和单药顺铂治疗转移性、复发性和持续性宫颈癌的疗效，接受两种药物联合治疗与单药顺铂的患者相比，中位生存时间未

见显著改善（9.7 个月 vs. 8.8 个月），但客观缓解率（objective response rate, ORR）更高（36% vs. 19%,  $P=0.002$ ）、PFS 更长（4.8 个月 vs. 2.8 个月,  $P < 0.001$ ）<sup>[80]</sup>。GOG-179 对比了顺铂联合托泊替康和单药顺铂治疗复发性或持续性宫颈癌的疗效，结果显示两药联合方案在 ORR（27% vs. 13%）、PFS（4.6 个月 vs. 2.9 个月,  $P=0.014$ ）、中位生存期（9.4 个月 vs. 6.5 个月,  $P=0.017$ ）等方面均优于单药顺铂<sup>[81]</sup>。

GOG-204 对比了 4 种含顺铂的双药联合方案（顺铂 / 紫杉醇、顺铂 / 托泊替康、顺铂 / 吉西他滨、顺铂 / 长春瑞滨）治疗转移或复发宫颈癌的疗效。由于顺铂 / 托泊替康、顺铂 / 吉西他滨和顺铂 / 长春瑞滨方案疗效并不优于对照组顺铂 / 紫杉醇，研究在非劣效性分析的基础上提前终止。结果未观察到总体生存率的明显差异，但与其他方案相比，顺铂 / 紫杉醇方案在 ORR、PFS 和 OS 方面有更优趋势，且顺铂 / 紫杉醇引起的血小板减少和贫血较少，但恶心、呕吐、感染和脱发则较多<sup>[82]</sup>。

JCOG0505 研究则表明，转移或复发的宫颈癌中，卡铂 / 紫杉醇总生存期不劣于顺铂 / 紫杉醇，卡铂 / 紫杉醇方案的中位生存期为 17.5 个月，顺铂 / 紫杉醇方案的 mOS 为 18.3 个月（ $HR=0.994$ , 90%CI 0.79 ~ 1.25,  $P=0.032$ ）。TC 方案给药方便、耐受性好，且患者非住院时间明显延长。但是在既往未接受过顺铂治疗的患者中，接受卡铂 / 紫杉醇和顺铂 / 紫杉醇

后的 mOS 分别为 13.0 个月和 23.2 个月 ( $HR=1.571$ ,  $95\%CI$  1.06~2.32)<sup>[83]</sup>。因此推荐卡铂/紫杉醇作为既往接受过顺铂治疗患者的首选方案。近期一项针对顺铂/紫杉醇和卡铂/紫杉醇的系统综述表明,以卡铂为基础的方案毒性较低,可作为含顺铂方案治疗复发性或转移性子宫颈癌的等效替代方案<sup>[84]</sup>。

基于上述研究结果,推荐顺铂/紫杉醇作为治疗转移性、复发性和持续性子宫颈癌的首选化疗方案(1类推荐),既往接受过顺铂治疗的患者推荐卡铂/紫杉醇(1类推荐),对于不适合紫杉醇治疗的患者,顺铂/托泊替康仍然是合理的替代方案。

贝伐珠单抗是一种高效的抗血管生成药物,被欧美国家批准用于转移、复发或持续性子宫颈癌的治疗。临床研究提示,在联合化疗的基础上增加贝伐珠单抗可进一步提高疗效。GOG-240 探索了在联合化疗的基础上加用贝伐珠单抗一线治疗转移性、复发性和持续性子宫颈癌患者的疗效。该研究将 452 例转移性、复发性和持续性子宫颈癌患者随机分为 4 组,其中 2 组患者分别采用顺铂/紫杉醇和托泊替康/紫杉醇联合化疗方案,另外 2 组则在联合化疗的基础上加用贝伐珠单抗治疗。结果显示与单纯化疗组相比,贝伐珠单抗联合化疗组 OS 时间显著获益(16.8 个月 vs. 13.3 个月,  $HR=0.77$ ,  $95\%CI$  0.62~0.95,  $P=0.0068$ ),两组疾病进展后的 OS 无统计学意义(8.4 个月 vs. 7.1 个月,  $HR=0.83$ ,  $95\%CI$  0.659~1.052,

$P=0.06$ )<sup>[85]</sup>。一项纳入 19 个研究、探索转移性、复发性和持续性子宫颈癌全身治疗的荟萃分析显示,与所有其他不含贝伐珠单抗的化疗方案相比,在顺铂/紫杉醇或托泊替康/紫杉醇的基础上加用贝伐珠单抗具有改善 OS 的趋势<sup>[86]</sup>。

一项 III 期随机对照试验 KEYNOTE-826 评估了转移性、复发性和持续性子宫颈癌患者一线含铂化疗(加用或不加用贝伐珠单抗)联合帕博利珠单抗的疗效和安全性。研究结果显示,帕博利珠单抗联合化疗(加用或不加用贝伐珠单抗)可显著改善转移性、复发性和持续性子宫颈癌患者的 PFS 和 24 个月 OS 率,联合阳性评分(combined positive score, CPS)  $\geq 1$  的患者获益显著,且含铂化疗联合贝伐珠单抗对患者生活质量评分无显著负性影响<sup>[87]</sup>。进一步亚组分析提示,与未联合贝伐珠单抗患者相比,联合贝伐珠单抗可更显著地降低疾病进展和死亡风险<sup>[88]</sup>。JGOG1079 研究是一项评估紫杉醇和卡铂联合贝伐珠单抗用于转移性、复发性和持续性子宫颈癌一线治疗后,采用贝伐珠单抗维持治疗的 II 期单臂研究。结果显示,接受贝伐珠单抗维持治疗患者和未接受维持治疗患者的 mPFS 分别为 14.3 个月和 7.4 个月, mOS 分别为 23.4 个月和 20.4 个月<sup>[89]</sup>。

基于上述研究证据,推荐顺铂/紫杉醇或托泊替康/紫杉醇联合贝伐珠单抗用于转移性、复发性和持续性子宫颈癌的一线治疗(1类推荐);对于 PD-L1 阳性(CPS  $\geq 1$ )的患者,

优先推荐化疗联合帕博利珠单抗和贝伐珠单抗作为一线治疗（1类推荐）；贝伐珠单抗可作为转移性、复发性和持续性宫颈癌一线治疗后的序贯维持治疗方案（2B类推荐）。

## 2. 单药治疗

顺铂是复发或转移性宫颈癌一线单药化疗的首选药物。据报道，接受顺铂单药治疗的缓解率可达20%~30%，部分患者可达完全缓解。接受顺铂单药治疗的OS为6~9个月<sup>[90-92]</sup>。此外，卡铂和紫杉醇都是可耐受且有效的药物，可作为一线单药化疗选择。因此，单药（顺铂、卡铂）姑息治疗对于不能接受手术或放疗的复发患者是合理的治疗方案。一项II期GOG227C临床研究对既往接受一线至二线全身化疗的46例复发宫颈癌患者采用贝伐珠单抗单药治疗，最终结果显示，患者6个月的PFS率为23.9%，治疗反应率为10.9%，mPFS和OS分别为3.40个月和7.29个月，经过标准化后，发现与其他化疗方案相比，贝伐珠单抗单药治疗并无劣效<sup>[93]</sup>。其他有一定缓解率或可延长PFS、可用作二线治疗的药物（均为2B类推荐）有紫杉醇、白蛋白结合型紫杉醇、多西他赛、氟尿嘧啶、吉西他滨和长春瑞滨等。

## 3. 靶向治疗

研究显示可选用小分子靶向药物，如多靶点酪氨酸激酶抑制剂——安罗替尼，临床研究显示其对复发或转移性宫颈癌患者的后线治疗具有一定作用。安罗替尼单药治疗三线

以上晚期宫颈癌，ORR可达24.4%，mPFS和OS分别为3.2个月和9.9个月<sup>[94]</sup>。一项II期单臂试验评价了安罗替尼联合信迪利单抗用于PD-L1阳性复发或转移性宫颈癌二线或后线治疗的疗效和安全性，结果显示，疾病ORR为59.0%，疾病控制率为94.9%，mPFS为9.4个月<sup>[95]</sup>。

替索珠单抗是一款靶向组织因子的抗体偶联药物（antibody-drug conjugate, ADC）。一项II期临床研究纳入101例既往接受过不超过二线化疗的复发或转移性宫颈癌患者，结果显示，ORR达24%，其中完全缓解率为7%，mPFS为4.2个月，mOS为12.1个月<sup>[96]</sup>。另一项全球性、随机、开放标签的III期临床试验，纳入502例既往接受过化疗±贝伐珠单抗±PD-1/PD-L1抑制剂的复发或转移性宫颈癌患者，随机接受替索珠单抗或研究者选择的化疗方案，结果显示，替索珠单抗组与化疗组相比，mOS分别为11.5个月和9.5个月，降低死亡风险30%（ $HR=0.70$ ，95% $CI$  0.54~0.89， $P=0.0038$ ），mPFS分别为4.2个月和2.9个月（ $HR=0.67$ ，95% $CI$  0.54~0.82， $P<0.0001$ ），ORR分别为17.8%和5.2%（ $P<0.0001$ ）<sup>[97]</sup>。因此对于复发或转移性宫颈癌的二线或后线治疗，可选择替索珠单抗。

德曲妥珠单抗是一种含有人源化抗HER-2单克隆抗体的ADC，DESTINY-PanTumor 02是一项II期探索性试验，旨在评估德曲妥珠单抗在HER-2高表达（HER-2免疫组织化学染色

3+ 或 2+) 实体瘤患者中的疗效, 共纳入了 267 例不同实体瘤患者, 其中包括 40 例晚期、复发子宫颈癌患者, 最终子宫颈癌亚组 ORR 为 50% (95%CI 33.8~66.2), mDOR 为 14.2 个月; mOS 为 13.6 个月<sup>[98]</sup>。因此对于 HER-2 高表达的复发或转移性子宫颈癌患者也可选择德曲妥珠单抗。

#### 4. 免疫检查点抑制剂治疗

帕博利珠单抗为 PD-L1 阳性或 MSI-H/dMMR 子宫颈癌患者二线治疗的首选。IB 期临床研究 KEYNOTE-028 评估了帕博利珠单抗在 PD-L1 阳性晚期子宫颈癌患者中的疗效, 总体客观缓解率为 17%, 6 个月 OS 率 66.7%<sup>[99]</sup>。II 期临床研究 KEYNOTE-158 扩大样本量探讨了帕博利珠单抗在晚期子宫颈癌患者中的疗效, PD-L1 阳性患者的 ORR 为 14.6%。总体人群和 PD-L1 阳性人群 6 个月 OS 率分别为 75.2% 和 80.2%<sup>[100]</sup>。另有数项 I / II 期临床研究结果表明, 纳武利尤单抗在转移性 / 复发子宫颈癌的治疗中也有一定疗效, ORR 为 4.0%~26.0%。一项 II 期二阶段研究探索赛帕利单抗治疗既往失败的转移性 / 复发子宫颈癌患者, 一阶段全分析集为 45 例, 二阶段疗效分析集为 90 例, 二阶段的 ORR 为 27.8%, 疾病控制率为 54.4%, mPFS 为 3.7 个月, mOS 为 16.8 个月<sup>[101]</sup>。AK104-201 研究是一项在国内开展的多中心、开放性、Ib / II 期临床研究, 旨在评估一种新的 PD-1 和 CTLA-4 双特异性阻断抗体卡度尼利单抗治疗既往接受含铂化疗治疗失

败的复发或转移性子宫颈癌患者的疗效, 共 100 例患者纳入疗效分析, ORR 为 33%; 其中 PD-L1 阳性者 (CPS  $\geq$  1) 为 43.8%, PD-L1 阴性者为 16.7%, mPFS 为 3.75 个月, mOS 为 17.51 个月<sup>[102]</sup>。

SYSA1802-CSP-004 研究是一项国内开展的单臂、多中心 II 期研究, 评估恩朗苏拜单抗治疗 PD-L1 表达阳性的复发或转移性子宫颈癌患者的疗效, 共纳入 107 例, ORR 为 29%, DCR 为 54.2%, 中位 PFS 达 3.06 个月, OS 数据尚未达到, 预估的 6 个月、12 个月、18 个月的总生存率分别为 76.8%、68.4% 和 54.6%<sup>[103]</sup>。

一项 I 期多中心、单臂剂量爬坡和扩增研究设计为索卡佐利单抗治疗既往经一线含铂方案化疗失败或不能耐受的复发或转移性子宫颈癌患者, 关键的剂量扩增阶段, 共纳入 91 例患者, ORR 为 15.4% (去除未知者, PD-L1 阳性者 16.7%, PD-L1 阴性者 17.9%), 中位 PFS 时间为 4.44 个月, 中位 OS 时间为 14.72 个月, DOR 尚未达到<sup>[104]</sup>。

因此, 推荐帕博利珠单抗、赛帕利单抗、恩朗苏拜单抗用于治疗 PD-L1 表达阳性的既往治疗失败的复发 / 转移性子宫颈癌患者 (2A 类推荐); 推荐纳武利尤单抗用于治疗 PD-L1 表达阳性的既往治疗失败的复发 / 转移性子宫颈癌患者 (2B 类推荐); 推荐卡度尼利单抗、索卡佐利单抗用于治疗既往治疗失败的复发 / 转移性子宫颈癌患者 (2A 类推荐)<sup>[101]</sup>。

## （八）子宫颈癌治疗的几种特殊情况

### 1. 子宫颈小细胞内分泌癌

子宫颈神经内分泌癌（neuroendocrine cervical carcinoma, NECC）是子宫颈罕见的恶性肿瘤，占有子宫颈恶性肿瘤的1.4%。在NECC中小细胞神经内分泌癌最常见，约占80%，其次是大细胞神经内分泌癌，约占12%。NECC与HPV感染有关，尤其是HPV16和HPV18感染率占比最高<sup>[105]</sup>。大多数NECC p16染色呈阳性表达，其他常用免疫组化染色标记有嗜铬粒蛋白A（chromogranin A, CGA）、突触素（synaptophysin, SYN）、CD56、神经元特异性烯醇化酶（neuron-specific enolase, NSE），可呈不同程度阳性。*PIK3CA*、*KRAS*和*TP53*的突变是NECC中最常见的基因突变<sup>[106]</sup>，可为个体化精准治疗提供指导。

对子宫颈神经内分泌肿瘤患者推荐采用综合治疗，即手术、化疗和放疗联合治疗。早期NECC首选手术治疗。肿瘤直径≤4 cm者推荐首选手术，术后补充化疗或同步放化疗。肿瘤直径>4 cm推荐同步放化疗+近距离放疗，后续联合其他全身治疗，或新辅助化疗后进行间歇性子宫切除，术后辅助放疗或同步放化疗。对于未行间歇性子宫切除者，则序贯同步放化疗+近距离放疗。化疗能够改善NECC的生存时间，所有患者均需接受化疗。无论是早期患者的术后辅助化疗、局部晚期患者的新辅助化疗，还是术后或放疗后的序贯化疗、

晚期患者的全身化疗都能使NECC患者获益。化疗方案推荐依托泊苷+铂类或伊立替康+铂类联合方案。近期一项纳入基于美国SEER数据库和我国多中心临床队列的回顾性研究发现，手术治疗能使子宫颈小细胞癌患者生存获益，进一步亚组分析提示，即使对于局部晚期子宫颈小细胞癌患者，手术治疗仍是预后较好的保护因素，凸显了手术治疗对于早期甚至局部晚期子宫颈小细胞癌的重要性<sup>[107]</sup>。因此对于适合手术的早期子宫颈小细胞癌患者，建议放宽手术指征。盆腔外照射加阴道近距离放疗配合全身化疗是ⅡB~ⅣA期NECC的主要治疗方法。伴有远处转移者，多采用全身治疗或支持治疗。对于复发的NECC患者，采用免疫检查点抑制剂和贝伐珠单抗治疗可能获益<sup>[108-109]</sup>。

### 2. 子宫颈胃型腺癌

子宫颈胃型腺癌（gastric-type endocervical adenocarcinoma, GEA）是一种特殊类型的子宫颈黏液腺癌，以表达胃型黏液为特点，形态学上类似幽门腺上皮。GEA是第二个常见的子宫颈腺癌，发病率仅次于普通型子宫颈腺癌，约占子宫颈腺癌的10%<sup>[110]</sup>。与普通型子宫颈腺癌不同，GEA的发生与高危HPV感染无关，但与叶状子宫颈内膜腺体增生（lobular endocervical glandular hyperplasia, LEGH）及黑斑息肉综合征（peutz-jeghers syndrome, PJS）有关。GEA患者中约10%合并有PJS，可能与*STK11*基因突变有关<sup>[111]</sup>。非典型LEGH、

子宫颈胃型原位腺癌属于 GEA 的癌前病变。

GEA 的发病年龄较普通型子宫颈腺癌晚,有报道显示初次诊断的中位年龄为 51 岁<sup>[112]</sup>。GEA 的临床症状多不典型,常见症状为阴道流液或白带增多,而接触性阴道流血、不规则阴道流血则比一般子宫颈癌少见,高危型 HPV 检测多为阴性。GEA 病变多藏匿于子宫颈管中上部,早期子宫颈外观多正常,宫颈细胞学检查阳性率低,阴道镜检查活检难以取到病变组织。GEA 的病理组织学形态异质性极大,从组织分化良好、与正常或良性子宫颈腺体高度类似的微偏腺癌(minimal deviation adenocarcinoma, MDA),到分化差高度异型的 GEA 均可见到。上述原因导致 GEA 误诊率高达 34%<sup>[113]</sup>。当临床高度怀疑 GEA 时,应多次多点深部活检,必要时行子宫颈锥形切除术,可提高诊断率,也可进一步利用免疫组化标志物,如 MUC-6、HMK1083、p16、p53、ER、PR、CDX2、CK20、PAX8 等都有助于 GEA 的鉴别诊断。GEA 的生物学特性呈高度恶性,易转移、易耐药、预后差。与普通型子宫颈腺癌相比,GEA 初次诊断的期别更晚,I 期患者约占 37%,5 年总生存率更低,仅约 42%,即使 I 期患者也只有 62%<sup>[114]</sup>。GEA 的一个显著临床特征是更易发生卵巢转移,有研究报道 GEA 卵巢转移的发生率可高达 35%,而普通型子宫颈腺癌卵巢转移仅约 3.61%。GEA 更易于复发,复发率高达 40%,多数在完成初始治疗的 1 年内复发,复发最常见的部位为盆腔<sup>[115]</sup>。GEA

的预后与肿瘤分期、有无宫旁受累、切缘情况、有无转移及治疗方法等因素有关。

目前尚缺乏 GEA 的治疗标准,一般在子宫颈癌治疗规范的基础上,进行个体化治疗。局部早期患者以手术治疗为主,术后辅以放化疗;局部晚期患者行同步放化疗;对于存在可切除的盆腹腔转移灶,且子宫颈局部为早期的患者,建议行肿瘤细胞减灭术,尽量切除一切肉眼可见的病灶,术后辅助放化疗。进一步了解 GEA 的分子特征有助于寻找新的治疗靶点。基因组测序显示,TP53、CDKN2A、KRAS 是最常见的突变基因。5%~15% 的病例可检测到 HER-2 扩增,提示抗 HER-2 单克隆抗体,如曲妥珠单抗等可能有效<sup>[116-117]</sup>。

### 3. 意外发现的子宫颈癌

指术前诊断为子宫良性疾病而行简单子宫切除术,术后病理发现有子宫颈癌,其更多的情况是术前宫颈活检诊断为 HSIL,没有经锥切确诊而直接做了简单子宫切除术,术后病理发现为子宫颈浸润癌。对于这种病例需做进一步的处理,先做盆腔和腹部 CT 或 MRI 扫描和胸部 X 线检查,如有必要行全身检查(如 PET/CT)来估计疾病的范围。若无全身其他部位的转移,按肿瘤浸润深度和扩散范围进行相应处理。

若肿瘤为 IA1 期且无淋巴脉管浸润,不需进一步处理,可严密观察随诊,若为 IA1 期有淋巴脉管浸润、IA2 期及以上、切缘阴性且影像检查未见残存肿瘤,可选择盆腔体外及腔内

放疗 ± 同步化疗，或行广泛性宫旁组织切除 + 阴道上段切除术 + 盆腔淋巴结切除术 ± 腹主动脉旁淋巴结切除或取样术。术后淋巴结阴性且无残余病灶者可观察；术后淋巴结或切缘或宫旁阳性者，建议盆腔外照射 ± 含顺铂的同期化疗。如前所述，在 ConCerv 研究<sup>[39]</sup>中意外发现宫颈癌患者未行根治性手术，仅补充盆腔淋巴结评估，复发率高达 12.5%，因此仍然建议采用广泛性宫旁和阴道上段切除术。

若切缘阳性或肉眼可见残留灶，但影像学检查提示无淋巴结转移，予以盆腔体外照射，加同步化疗；如阴道切缘阳性，则根据具体情况加腔内近距离放疗。

若切缘阳性或肉眼可见残留灶，且影像学检查提示淋巴结转移，可考虑先切除肿大淋巴结，术后给予盆腔体外照射（腹主动脉旁淋巴结阳性则增加延伸野照射），加同步化疗；如阴道切缘阳性则根据具体情况加腔内近距离放疗。

#### 4. 宫颈癌合并妊娠

宫颈癌是孕妇中最常见的妇科恶性肿瘤，其发病率不断上升。我国宫颈癌合并妊娠的情况不容忽视，一项对 13 家医院 52 例妊娠期诊断的宫颈癌病例分析发现，患者平均年龄 33 岁，5 年内从未做过筛查的患者占 53.46%，妊娠中晚期发现宫颈癌的患者占 71.15%，宫颈癌分期（FIGO 2009）IB 期占 55.77%，II 期及以上占 36.53%<sup>[118]</sup>。妊娠期间发现宫颈浸润癌往往使临床决策困难，需多学科协同管理。

患者必须做出艰难的决定：是否继续妊娠、延迟治疗直至胎儿成熟或根据分期立即开始治疗。

目前对宫颈癌合并妊娠的治疗尚无成熟方案，一般认为，不考虑继续妊娠者，与非妊娠期宫颈癌的处理相同；要求继续妊娠保留胎儿者，多采取个体化处理原则。各期宫颈癌均可根据患者及家属的意愿，终止妊娠并治疗宫颈癌。对于妊娠 22 周前发现的 IA2 期及以上宫颈癌可在终止妊娠后行根治性手术，部分患者可行保留生育功能手术。对于选择继续妊娠的早期宫颈癌（IA2 ~ IB1 期）患者可采用大的宫颈锥切、单纯子宫颈切除或广泛子宫颈切除，更多建议采用大锥切或单纯子宫颈切除。对于需要继续妊娠的 IA1 期患者，多采用期待治疗，重复细胞学和阴道镜检查，如未发现肿瘤进展，可推迟至产后治疗。对于 IA1 期伴有 LVSI、IA2 期和 IB1 期宫颈癌，国外多建议在妊娠 22 周前行淋巴结切除明确分期<sup>[119]</sup>，结合我国现状，建议对妊娠期行腹腔镜下淋巴结切除持慎重态度。对于更高分期的宫颈癌，新辅助化疗是唯一可保留胎儿至成熟的方案，推荐以铂类为基础的化疗方案，但不建议在妊娠 33 周后进行新辅助化疗。国外指南一般推荐推迟治疗至妊娠 35 周后分娩，甚至 37 周后足月分娩<sup>[119]</sup>。考虑到早产儿救治水平的提高及我国具体情况，也可控制在不超过 34 周终止妊娠。分娩方式首选剖宫产，术中应仔细检查胎盘是否存在转移。

## 参考文献

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCA estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71 ( 3 ) : 209–249.
- [2] LI S, HU T, LV W, et al. Changes in prevalence and clinical characteristics of cervical cancer in the people's republic of China: a study of 10012 cases from a nationwide working group[J]. *Oncologist*, 2013, 18 ( 10 ) : 1101–1107.
- [3] BHATLA N, AOKI D, SHARMA D N, et al. Cancer of the cervix uteri: 2021 update[J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2021, 155 ( Suppl 1 ) : 28–44.
- [4] LI K, LI Q, SONG L, et al. The distribution and prevalence of human papillomavirus in women in mainland China[J]. *Cancer*, 2019, 125 ( 7 ) : 1030–1037.
- [5] International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Comparison of risk factors for invasive squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix: collaborative reanalysis of individual data on 8097 women with squamous cell carcinoma and 1374 women with adenocarcinoma from 12 epidemiological studies[J]. *Int J Cancer*, 2007, 120 ( 4 ) : 885–891.
- [6] DUGUE P A, REBOLJ M, GARRED P, et al. Immunosuppression and risk of cervical cancer[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2013, 13: 29–42.
- [7] BRAY F, LOOS A H, MCCARRON P, et al. Trends in cervical squamous cell carcinoma incidence in 13 European countries: changing risk and the effects of screening[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2005, 14: 677–686.
- [8] BRAY F, CARSTENSEN B, MOLLER H, et al. Incidence trends of adenocarcinoma of the cervix in 13 European countries[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2005, 4: 2191–2199.
- [9] BONJOUR M, CHARVAT H, FRANCO E L, et al. Global estimates of expected and preventable cervical cancers among girls born between 2005 and 2014: a birth cohort analysis[J]. *Lancet Public Health*, 2021, 6 ( 7 ) : e510–e521.

- [10] LEI J, ANDRAE B, PLONER A, et al. Cervical screening and risk of adenosquamous and rare histological types of invasive cervical carcinoma: population based nested case-control study[J]. *BMJ*, 2019, 365: 11207.
- [11] WANG J, ANDRAE B, SUNDSTRÖM K, et al. Risk of invasive cervical cancer after atypical glandular cells in cervical screening: nationwide cohort study[J]. *BMJ*, 2016, 352: i276.
- [12] BHATLA N, BEREK J S, CUELLO FREDES M, et al. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri[J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2019, 145: 129–135.
- [13] HALDORSEN I S, LURA N, BLAAKAER J, et al. What is the role of imaging at primary diagnostic work-up in uterine cervical cancer[J]. *Curr Oncol Rep*, 2019, 21 ( 9 ) : 77.
- [14] THOMEER M G, GERESTEIN C, SPRONK S, et al. Clinical examination versus magnetic resonance imaging in the pretreatment staging of cervical carcinoma: systematic review and meta-analysis[J]. *Eur Radiol*, 2013, 23 ( 7 ) : 2005–2018.
- [15] WOO S, ATUN R, WARD Z J, et al. Diagnostic performance of conventional and advanced imaging modalities for assessing newly diagnosed cervical cancer: systematic review and meta-analysis[J]. *Eur Radiol*, 2020, 30 ( 10 ) : 5560–5577.
- [16] RYU S Y, KIM M H, NAM B H, et al. Intermediate-risk grouping of cervical cancer patients treated with radical hysterectomy: a Korean gynecologic oncology group study[J]. *Br J Cancer*, 2014, 110: 278–285.
- [17] NOH J M, PARK W, KIM Y S, et al. Comparison of clinical outcomes of adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma in uterine cervical cancer patients receiving surgical resection followed by radiotherapy: a multicenter retrospective study ( KROG 13–10 ) [J]. *Gynecol Oncol*, 2014, 132: 618–623.
- [18] DIAZ E S, AOYAMA C, BAQUING M A, et al. Predictors of residual carcinoma or carcinoma-in-situ at hysterectomy following cervical conization with positive margins[J]. *Gynecol Oncol*, 2014, 132: 76–80.
- [19] ESTAPE R E, ANGIOLI R, MADRIGAL M, et al. Close vaginal margins as a prognostic factor after radical hysterectomy[J]. *Gynecol Oncol*, 1998, 68: 229–232.
- [20] SALVO G, RAMIREZ P T, LEVENBACK C F, et al. Sensitivity and negative predictive value for sentinel lymph node biopsy in women with early-stage cervical cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2017, 145 ( 1 ) : 96–101.

- [21] KADKHODAYAN S, HASANZADEH M, TREGLIA G, et al. Sentinel node biopsy for lymph nodal staging of uterine cervix cancer: a systematic review and meta-analysis of the pertinent literature[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2015, 41: 1–20.
- [22] 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.
- [23] BEAVIS A L, SALAZAR-MARIONI S, SINNO A K, et al. Sentinel lymph node detection rates using indocyanine green in women with early-stage cervical cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2016, 143 ( 2 ) : 302–306.
- [24] FRUMOVITZ M, PLANTE M, LEE P S, 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.
- [25] GUANI B, MAHIOU K, CRESTANI A, et al. Clinical impact of low-volume lymph node metastases in early-stage cervical cancer: a comprehensive meta-analysis[J]. *Gynecol Oncol*, 2022, 164 ( 2 ) : 446–454.
- [26] CIBULA D, ABU-RUSTUM N R, BENEDETTI-PANICI P, et al. New classification system of radical hysterectomy: emphasis on a three-dimensional anatomic template for parametrial resection[J]. *Gynecol Oncol*, 2011, 122 ( 2 ) : 264–268.
- [27] QUERLEU D, CIBULA D, ABU-RUSTUM N R. 2017 update on the querleu-morrow classification of radical hysterectomy[J]. *Ann Surg Oncol*, 2017, 24 ( 11 ) : 3406–3412.
- [28] RAMIREZ P T, 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.
- [29] MELAMED A, MARGUL D J, 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.
- [30] MARGUL D J, YANG J, SEAGLE B L, et al. Outcomes and costs of open, robotic, and laparoscopic radical hysterectomy for stage IB1 cervical cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36: 5502.
- [31] UPPAL S, GEHRIG P A, PENG K, et al. Recurrence rates in patients with cervical cancer treated with abdominal versus

- minimally invasive radical hysterectomy: a multi-institutional retrospective review study[J].*J Clin Oncol*, 2020, 38 ( 10 ) : 1030-1040.
- [32] CHIVA L, ZANAGNOLO V, QUERLEU D, et al.SUCCOR study group.SUCCOR study: an international European cohort observational study comparing minimally invasive surgery versus open abdominal radical hysterectomy in patients with stage IB1 cervical cancer[J].*Int J Gynecol Cancer*, 2020, 30 ( 9 ) : 1269-1277.
- [33] LI R Z, SUN LF, LI R, et al.Survival after minimally invasive radical hysterectomy without using uterine manipulator for early-stage cervical cancer: a systematic review and meta-analysis[J].*BJOG*, 2023, 130 ( 2 ) : 176-183.
- [34] 中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会. 早期子宫颈癌保留生育功能中国专家共识 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2022, 38 ( 6 ) : 634-641.
- [35] PAREJA R, RENDÓN G J, SANZ-LOMANA C M, et al. Surgical, oncological, and obstetrical outcomes after abdominal radical trachelectomy—a systematic literature review[J].*Gynecol Oncol*, 2013, 131 ( 1 ) : 77-82.
- [36] BENTIVEGNA E, GOUY S, MAULARD A, et al. Oncological outcomes after fertility-sparing surgery for cervical cancer: a systematic review[J].*Lancet Oncol*, 2016, 17 ( 6 ) : e240-e253.
- [37] PAREJA R, RENDÓN G J, VASQUEZ M, et al.Immediate radical trachelectomy versus neoadjuvant chemotherapy followed by conservative surgery for patients with stage IB1 cervical cancer with tumors 2 cm or larger: a literature review and analysis of oncological and obstetrical outcomes[J].*Gynecol Oncol*, 2015, 137 ( 3 ) : 574-580.
- [38] RENDÓN G J, LOPEZ BLANCO A, ARAGONA A, et al. Oncological and obstetrical outcomes after neo-adjuvant chemotherapy followed by fertility-sparing surgery in patients with cervical cancer  $\geq 2$  cm[J].*Int J Gynecol Cancer*, 2021, 31 ( 3 ) : 462-467.
- [39] SCHMELER K M, 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.
- [40] BENTIVEGNA E, MAULARD A, PAUTIER P, et al. Fertility results and pregnancy outcomes after conservative treatment of cervical cancer: a systematic review of the literature[J].*Fertil Steril*, 2016, 106 ( 5 ) : 1195-1211.
- [41] PLANTE M, GREGOIRE J, RENAUD M C, et al.The

- vaginal radical trachelectomy: an update of a series of 125 cases and 106 pregnancies[J].*Gynecol Oncol*, 2011, 121( 2 ): 290–297.
- [42] WETHINGTON S L, CIBULA D, DUSKA L R, et al.An international series on abdominal radical trachelectomy: 101 patients and 28 pregnancies[J].*Int J Gynecol Cancer*, 2012, 22 ( 7 ) : 1251–1257.
- [43] FRUMOVITZ M, SUN C C, SCHMELER K M, et al. Parametrial involvement in radical hysterectomy specimens for women with early–stage cervical cancer[J].*Obstet Gynecol*, 2009, 114 ( 1 ) : 93–99.
- [44] 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 ( 8 ) : CD010260.
- [45] SEDLIS A, BUNDY B N, ROTMAN M Z, 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[J].*Gynecol Oncol*, 1999, 73 ( 2 ) : 177–183.
- [46] ROTMAN M, SEDLIS A, PIEDMONTE M R, et al.A phase II randomized trial of postoperative pelvic irradiation in Stage IB 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.
- [47] NOH J M, PARK W, KIM Y S, et al.Comparison of clinical outcomes of adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma in uterine cervical cancer patients receiving surgical resection followed by radiotherapy: a multicenter retrospective study ( KROG 13–10 ) [J].*Gynecol Oncol*, 2014, 132 ( 3 ) : 618–623.
- [48] PETERS W A 3RD, LIU P Y, BARRETT R J 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.
- [49] MONK B J, WANG J, IM S, et al.Rethinking the use of radiation and chemotherapy after radical hysterectomy: a clinical–pathologic analysis of a gynecologic oncology group/southwest oncology group/radiation therapy oncology group trial[J].*Gynecol Oncol*, 2005, 96 ( 3 ) : 721–728.
- [50] TRIFILETTI D M, SWISHER–MCCLURE S, SHOWALTER T N, 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.
- [51] DUEÑAS-GONZÁLEZ A, ZARBÁ J J, PATEL F, et al. Phase III , open-label, randomized study comparing concurrent gemcitabine plus cisplatin and radiation followed by adjuvant gemcitabine and cisplatin versus concurrent cisplatin and radiation in patients with stage II B to IV A carcinoma of the cervix[J].*J Clin Oncol*, 2011, 29 ( 13 ) : 1678-1685.
- [52] MILESHKIN L R, MOORE K N, BARNES E, et al. Adjuvant chemotherapy following chemoradiation as primary treatment for locally advanced cervical cancer compared to chemoradiation alone: the randomized phase III OUTBACK trial ( ANZGOG 0902, RTOG 1174, NRG 0274 ) [J].*J Clin Oncol*, 2021, 39 ( Suppl.S18 ) : LBA3.
- [53] HUANG H, FENG Y L, WAN T, et al.Effectiveness of sequential chemoradiation vs concurrent chemoradiation or radiation alone in adjuvant treatment after hysterectomy for cervical cancer: the STARS phase 3 randomized clinical trial[J].*JAMA Oncol*, 2021, 7 ( 3 ) : 361-369.
- [54] WENG D, XIONG H, ZHU C, et al. Adjuvant chemotherapy versus adjuvant concurrent chemoradiotherapy after radical surgery for early-stage cervical cancer: a randomized, non-inferiority, multicenter trial[J].*Front Med*, 2023, 17 ( 1 ) : 93-104.
- [55] KATSUMATA N, YOSHIKAWA H, KOBAYASHI H, et al. Phase III andomized controlled trial of neoadjuvant chemotherapy plus radical surgery vs radical surgery alone for stages IB2, IIA2, and IIIB cervical cancer: a Japan Clinical Oncology Group trial ( JCOG 0102 ) [J].*Br J Cancer*, 2013, 108 ( 10 ) : 1957-1963.
- [56] KIM H S, SARDI J E, KATSUMATA N, et al.Efficacy of neoadjuvant chemotherapy in patients with FIGO stage IB1 to II A cervical cancer: an international collaborative meta-analysis[J].*Eur J Surg Oncol*, 2013, 39 ( 2 ) : 115-124.
- [57] LANDONI F, SARTORI E, MAGGINO T, et al.Is there a role for postoperative treatment in patients with stage Ib2- IIb cervical cancer treated with neo-adjuvant chemotherapy and radical surgery? An Italian multicenter retrospective study[J].*Gynecol Oncol*, 2014, 132 ( 3 ) : 611-617.
- [58] HU Y, HAN Y, SHEN Y, et al.Neoadjuvant chemotherapy for patients with international federation of gynecology and obstetrics stages IB3 and IIA2 cervical cancer: a multicenter

- prospective trial[J].BMC Cancer, 2022, 22 ( 1 ) : 1270.
- [59] YANG J, DELARA R, MAGRINA J, et al.Comparing survival outcomes between surgical and radiographic lymph node assessment in locally advanced cervical cancer: a propensity score-matched analysis[J].Gynecol Oncol, 2020, 156 ( 2 ) : 320-327.
- [60] MONK B J, TOITA T, WU X, et al. Durvalumab versus placebo with chemoradiotherapy for locally advanced cervical cancer ( CALLA ) : a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol, 2023, 24 ( 12 ) : 1334-1348.
- [61] LORUSSO D, XIANG Y, HASEGAWA K, et al. LBA38 Pembrolizumab plus chemoradiotherapy for high-risk locally advanced cervical cancer: A randomized, double-blind, phase III ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18 study. Annals of Oncology, 2024, 403 ( 10434 ) : 1341-1350.
- [62] GOLD M A, TIAN C, WHITNEY C W, et al.Surgical versus radiographic determination of para-aortic lymph node metastases before chemoradiation for locally advanced cervical carcinoma: a gynecologic oncology group study[J].Cancer, 2008, 112 ( 9 ) : 1954-1963.
- [63] GOUY S, MORICE P, NARDUCCI F, et al.Prospective multicenter study evaluating the survival of patients with locally advanced cervical cancer undergoing laparoscopic para-aortic lymphadenectomy before chemoradiotherapy in the era of positron emission tomography imaging[J].J Clin Oncol, 2013, 31 ( 24 ) : 3026-3033.
- [64] MONK B J, TEWARI K S, KOH W J. Multimodality therapy for locally advanced cervical carcinoma: state of the art and future directions[J]. J Clin Oncol, 2007, 25 ( 20 ) : 2952-2965.
- [65] GAFFNEY D K, ERICKSON-WITTMANN B A, JHINGRAN A, et al.ACR Appropriateness Criteria® on advanced cervical cancer expert panel on radiation oncology-gynecology[J].Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011, 81 ( 3 ) : 609-614.
- [66] PÖTTER R, TANDERUP K, SCHMID M P, et al.MRI-guided adaptive brachytherapy in locally advanced cervical cancer ( EMBRACE-I ) : a multicentre prospective cohort study[J].Lancet Oncol, 2021, 22 ( 4 ) : 538-547.
- [67] LANCIANO R M, PAJAK T F, 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.
- [68] PEREZ C A, GRIGSBY P W, CASTRO-VITA H, et al. Carcinoma of the uterine cervix.I.Impact of prolongation of

- overall treatment time and timing of brachytherapy on outcome of radiation therapy[J].*Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1995, 32 ( 5 ) : 1275–1288.
- [69] PETEREIT D G, SARKARIA J N, CHAPPELL R, et al. The adverse effect of treatment prolongation in cervical carcinoma[J].*Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1995, 32 ( 5 ) : 1301–1307.
- [70] KLOPP A H, YEUNG A R, DESHMUKH S, et al. Patient-reported toxicity during pelvic intensity-modulated radiation therapy: NRG Oncology-RTOG 1203[J]. *Clinical Trial*, 2018, 36 ( 24 ) : 2538–2544.
- [71] SMALL W J R, BOSCH W R, HARKENRIDER M M, et al. NRG oncology/RTOG consensus guidelines for delineation of clinical target volume for intensity modulated pelvic radiation therapy in postoperative treatment of endometrial and cervical cancer: an update[J].*Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2021, 109 ( 2 ) : 413–424.
- [72] PÖTTER R, GEORG P, DIMOPOULOS J C, et al. Clinical outcome of protocol based image ( MRI ) guided adaptive brachytherapy combined with 3D conformal radiotherapy with or without chemotherapy in patients with locally advanced cervical cancer[J].*Radiother Oncol*, 2011, 100 ( 1 ) : 116–123.
- [73] VISWANATHAN A N, ERICKSON B A. Three-dimensional imaging in gynecologic brachytherapy: a survey of the American Brachytherapy Society[J].*Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, 76 ( 1 ) : 104–109.
- [74] ELIT L, FYLES A W, DEVRIES M C, et al. Follow-up for women after treatment for cervical cancer: a systematic review[J].*Gynecol Oncol*, 2009, 114 ( 3 ) : 528–535.
- [75] MORICE P, DEYROLLE C, REY A, et al. Value of routine follow-up procedures for patients with stage I / II cervical cancer treated with combined surgery-radiation therapy[J].*Ann Oncol*, 2004, 15 ( 2 ) : 218–223.
- [76] SALANI R, KHANNA N, FRIMER M, et al. An update on post-treatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: Society of Gynecologic Oncology ( SGO ) recommendations[J].*Gynecol Oncol*, 2017, 146 ( 1 ) : 3–10.
- [77] GEE MS, ATRI M, BANDOS A I, et al. Identification of distant metastatic disease in uterine cervical and endometrial cancers with FDG PET/CT: analysis from the ACRIN 6671/ GOG 0233 multicenter trial[J].*Radiology*, 2018, 287 ( 1 ) : 176–184.

- [78] WOLFSON A H, VARIA M A, MOORE D, et al. ACR Appropriateness Criteria® role of adjuvant therapy in the management of early stage cervical cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2012, 125 ( 1 ) : 256–262.
- [79] CHATURVEDI A K, KLEINERMAN R A, HILDESHEIM A, et al. Second cancers after squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27 ( 6 ) : 967–973.
- [80] MOORE D H, BLESSING J A, MCQUELLON R P, 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]. *J Clin Oncol*, 2004, 22 ( 15 ) : 3113–3119.
- [81] LONG HJ 3RD, BUNDY B N, GRENDYS E C J R, et al. Randomized phase III trial of cisplatin with or without topotecan in carcinoma of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group Study[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23 ( 21 ) : 4626–4633.
- [82] MONK B J, SILL M W, MCMEEKIN D S, 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.
- [83] 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]. *J Clin Oncol*, 2015, 33 ( 19 ) : 2129–2135.
- [84] LORUSSO D, PETRELLI F, COINU A, et al. A systematic review comparing cisplatin and carboplatin plus paclitaxel-based chemotherapy for recurrent or metastatic cervical cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2014, 133 ( 1 ) : 117–123.
- [85] TEWARI K S, SILL M W, PENSON R T, et al. Bevacizumab for advanced cervical cancer: final overall survival and adverse event analysis of a randomized, controlled, open-label, phase 3 trial ( Gynecologic Oncology Group 240 ) [J]. *Lancet*, 2017, 390 ( 10103 ) : 1654–1663.
- [86] ROSEN V M, GUERRA I, MCCORMACK M, et al. Systematic review and network meta-analysis of bevacizumab plus first-line topotecan-paclitaxel or cisplatin-paclitaxel versus non-bevacizumab-containing therapies in persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2017, 27 ( 6 ) : 1237–1246.
- [87] MONK B J, TEWARI K S, DUBOT C, et al. Health-related quality of life with pembrolizumab or placebo plus

- chemotherapy with or without bevacizumab for persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer ( KEYNOTE-826 ) : a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J].*Lancet Oncol*, 2023, 24 ( 4 ) : 392-402.
- [88] KRISHNANSU S T, NICOLETTA C, BRADLEY J M, et al. Pembrolizumab + chemotherapy in patients with persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer: Subgroup analysis of KEYNOTE-826[J].*J Clin Oncol*, 2022, 40 ( 16 suppl ) : 5506.
- [89] TANIGAWA T, TAKESHIMA N, ISHIKAWA H, et al. Paclitaxel-carboplatin and bevacizumab combination with maintenance bevacizumab therapy for metastatic, recurrent, and persistent uterine cervical cancer: an open-label multicenter phase II trial ( JGOG1079 ) [J].*Gynecol Oncol*, 2022, 165 ( 3 ) : 413-419.
- [90] CADRON I, VAN GORP T, AMANT F, et al. Chemotherapy for recurrent cervical cancer[J].*Gynecol Oncol*, 2007, 107 ( 1 Suppl 1 ) : S113-118.
- [91] PECTASIDES D, KAMPOSIORAS K, PAPAXOINIS G, et al. Chemotherapy for recurrent cervical cancer[J].*Cancer Treat Rev*, 2008, 34 ( 7 ) : 603-613.
- [92] SCATCHARD K, FORREST J L, FLUBACHER M, et al. Chemotherapy for metastatic and recurrent cervical cancer[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, 10 ( 10 ) : CD006469.
- [93] MONK B J, SILL M W, BURGER R A, et al. Phase II trial of bevacizumab in the treatment of persistent or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study[J].*J Clin Oncol*, 2009, 27 ( 7 ) : 1069-1074.
- [94] ZHU J, SONG C, ZHENG Z, et al. Anlotinib in Chinese patients with recurrent advanced cervical cancer: a prospective single-arm, open-label phase II trial[J].*Front Oncol*, 2021, 11: 720343.
- [95] XU Q, WANG J, SUN Y, et al. Efficacy and safety of Sintilimab plus Anlotinib for PD-L1-positive recurrent or metastatic cervical cancer: a multicenter, single-arm, prospective phase II trial[J].*J Clin Oncol*, 2022, 40 ( 16 ) : 1795-1805.
- [96] COLEMAN R L, LORUSSO D, GENNIGENS C, et al. Efficacy and safety of tisotumab vedotin in previously treated recurrent or metastatic cervical cancer ( innovaTV 204/GOG-3023/ENGOT-cx6 ) : a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study[C].*Lancet Oncol*, 2021, 22 ( 5 ) : 609-619.
- [97] VERGOTE I B, GONZALEZ MARTIN A, FUJIWARA K,

- et al. InnovaTV 301/ENGOT-cx12/GOG-3057: A global, randomized, open-label, phase III study of tisotumab vedotin vs investigator's choice of chemotherapy in 2L or 3L recurrent or metastatic cervical cancer[C]. *Ann Oncol*, 2023, 34: S1276-S1277.
- [98] 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 Clin Oncol*, 2024, 42 (1): 47-58.
- [99] FRENEL J S, LE TOURNEAU C, O' NEIL B, et al. Safety and efficacy of Pembrolizumab in advanced, programmed death ligand 1-positive cervical cancer: results from the phase Ib KEYNOTE-028 trial[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35 (36): 4035-4041.
- [100] CHUNG H C, ROS W, DELORD J P, 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.
- [101] 中华医学会妇科肿瘤分会. 妇科肿瘤免疫检查点抑制剂临床应用指南 (2023 版) [J]. *现代妇产科进展*, 2023, 32 (5): 321-348.
- [102] WU X H, JI J F, LOU H M, et al. Efficacy and safety of cadonilimab, an anti-PD-1/CTLA4 bi-specific antibody, in previously treated recurrent or metastatic (R/M) cervical cancer: a multicenter, open-label, single-arm, phase II trial (075) [J]. *Gynecol Oncol*, 2022, 166 (Suppl 1): S47-S48.
- [103] JIN ZUO, LINGYING WU, XIAOFAN LI, et al. Efficacy and safety of enlonstobart (SG001), a PD-1 inhibitor in patients with PD-L1 positive recurrent/metastatic cervical cancer: a multicenter, single-arm, open-label, phase II study[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2024, 42: 16\_suppl: 5526-5526.
- [104] AN J, TANG J, LI B X, et al. Efficacy and safety of the anti-PD-L1 mAb socazolimab for recurrent or metastatic cervical cancer: a phase I dose-escalation and expansion study[J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28 (23): 5098-5106.
- [105] ALEJO M, ALEMANY L, CLAVERO O, et al. Contribution of Human papillomavirus in neuroendocrine tumors from a series of 10575 invasive cervical cancer cases[J]. *Papillomavirus Res*, 2018, 5: 134-142.
- [106] FRUMOVITZ M, BURZAWA J K, BYERS L A, et al. Sequencing of mutational hotspots in cancer-related genes in

- small cell neuroendocrine cervical cancer[J].*Gynecol Oncol*, 2016, 141 ( 3 ) : 588–591.
- [107] CHU T, MENG Y, WU P, et al.The prognosis of patients with small cell carcinoma of the cervix: a retrospective study of the SEER database and a Chinese multicentre registry[J].*Lancet Oncol*, 2023, 24 ( 6 ) : 701–708.
- [108] LIU R, HE X, LI Z.Positive clinical outcomes following therapy with programmed cell death protein 1/programmed cell death ligand 1 inhibitors in neuroendocrine carcinoma of the cervix[J].*Front Pharmacol*, 2022, 13: 1029598.
- [109] KOTAKA S, KONDO E, KAWAI Y, et al.Paclitaxel–carboplatin plus bevacizumab therapy for advanced neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix: a retrospective case series[J].*J Obstet Gynaecol Res*, 2023, 49 ( 12 ) : 2868–2874.
- [110] PARK K J.Cervical adenocarcinoma: integration of HPV status, pattern of invasion, morphology and molecular markers into classification[J].*Histopathol*, 2020, 76 ( 1 ) : 112–127.
- [111] PENG W X, KURE S, ISHINO K, et al.P16–positive continuous minimal deviation adenocarcinoma and gastric type adenocarcinoma in a patient with Peutz–Jeghers syndrome[J].*Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8 ( 5 ) : 5877–5882.
- [112] 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.
- [113] SUI M, PEI Y, LI D, et al.Misdiagnosis analysis of cervical minimal deviation adenocarcinoma: a report of three rare cases and literature review[J].*Ann Clin Lab Sci*, 2016, 46 ( 6 ) : 680–690.
- [114] KARAMURZIN Y S, KIYOKAWA T, PARKASH V, et al.Gastric–type endocervical adenocarcinoma: an aggressive tumor with unusual metastatic patterns and poor prognosis[J].*Am J Surg Pathol*, 2015, 39 ( 11 ) : 1449–1457.
- [115] EHMANN S, SASSINE D, STRAUBHAR A M, et al.Gastric–type adenocarcinoma of the cervix: clinical outcomes and genomic drivers[J].*Gynecol Oncol*, 2022, 167 ( 3 ) : 458–466.
- [116] NAKAMURA A, YAMAGUCHI K, MINAMIGUCHI S, et al.Mucinous adenocarcinoma, gastric type of the uterine cervix: clinical features and HER2 amplification[J].*Med Mol*

Morphol, 2019, 52 ( 1 ) : 52-59.

[117] PARK E, KIM S W, KIM S, et al.Genetic characteristics of gastric-type mucinous carcinoma of the uterine cervix[J].

Mod Pathol, 2021, 34 ( 3 ) : 637-646.

[118] 李明珠, 赵昀, 郭瑞霞, 等. 妊娠期间宫颈癌 52 例临

床分析 [J]. 中国妇产科临床杂志, 2018, 24 ( 1 ) : 3-5.

[119] AMANT F, BERVEILLER P, BOERE I A, et al. Gynecologic cancers in pregnancy: guidelines based on a third international consensus meeting[J].Ann Oncol, 2019,

30 ( 10 ) : 1601-1612.