

指南解读

DOI: 10.19538/j.fk2021120112

《2022 NCCN 子宫颈癌临床实践指南(第 1 版)》解读

周 晖^a, 刘昀昀^a, 罗 铭^b, 林仲秋^a

关键词: 子宫颈肿瘤; 指南; 解读

Keywords: cervical neoplasm; guideline; interpretation

中图分类号: R737.3

文献标志码: A

子宫颈癌是全球女性第 4 大常见癌症, 严重威胁女性健康。2021 年 10 月 26 日, 美国国立综合癌症网络(NCCN) 公布了“2022 NCCN 子宫颈癌临床实践指南(第 1 版)”。为使大家更好地了解新版指南, 现对其进行简要解读。指南讨论的范围包括子宫颈鳞癌、腺鳞癌、腺癌以及小细胞神经内分泌癌。

1 新版指南主要更新

(1) 持续性或复发转移子宫颈癌的监测方法为针对可疑部位进行影像学检查或选择性活检。在此基础上新增: 可采用有效的或经美国食品药品监督管理局(FDA) 批准的基因组分析(CGP), 如转移部位的组织活检难以获取可考虑血浆 ctDNA 检测进行 CGP。(2) 子宫颈神经内分泌癌组织形态学上类似于肺神经内分泌癌。子宫颈小细胞神经内分泌癌免疫组化通常表现为染色粒素、CD56、突触素呈阳性。(3) 影像学检查原则进行了较大修改: FIGO I B1 ~ I B3 期不保留生育功能的患者首选盆腔增强 MRI 评估局部病灶; 首选颈部/胸部/腹部/骨盆/腹股沟 PET-CT 或胸部/腹部/骨盆 CT 或 PET-MRI 评估全身情况。保留生育功能患者首选盆腔 MRI 评估局部病灶和肿瘤与子宫颈内口的距离; MRI 有禁忌者可行经阴道超声检查进行评估。全子宫切除术后意外发现的子宫颈癌患者, 建议行颈部/胸部/腹部/骨盆/腹股沟 PET-CT 或胸部/腹部/骨盆 CT 评估转移性疾病和盆腔 MRI 评估盆腔残留病灶。II ~ IV A 期患者亦首选盆腔增强 MRI 评估局部病灶。小细胞神经内分泌癌首选颈部/胸部/腹部/骨盆/腹股沟 PET-CT+脑部 MRI 进行评估。(4) 复发转移性子宫颈癌(鳞状细胞癌、腺癌或腺鳞癌) 一线联合治疗更新: PD-L1 阳性患者首选帕博利珠单抗+顺铂/紫杉醇±贝伐珠单抗或帕博利珠单抗+卡铂/紫杉醇±贝伐珠单抗方案(1 类证据); 二线治疗药物新增纳武单抗用于 PD-L1 阳性患者(2A 类证据); 其他药物新增 Tisotumab vedotin-tftv(抗体药物偶联物)(2A 类推荐)。

作者单位: 中山大学孙逸仙纪念医院, a. 妇科, b. 放疗科, 广东广州 510120

通讯作者: 林仲秋, 电子信箱: lin-zhongqiu@163.com

2 手术分期

采用 2018 国际妇产科联盟(FIGO) 手术分期, 影像学和手术病理评估均纳入分期。见表 1。

表 1 FIGO 子宫颈癌手术分期(2018)

I 期	子宫颈癌局限在子宫颈(扩展至宫体将被忽略)
I A	镜下浸润癌, 浸润深度≤5mm
I A1	间质浸润深度≤3mm
I A2	间质浸润深度>3, ≤5mm
I B	肿瘤局限于子宫颈, 镜下最大浸润深度>5 mm
I B1	浸润深度>5mm, 肿瘤最大径线≤2cm
I B2	肿瘤最大径线>2cm, ≤4cm
I B3	肿瘤最大径线>4cm
II 期	肿瘤超越子宫, 但未达阴道下 1/3 或未达骨盆壁
II A	侵犯上 2/3 阴道, 无宫旁浸润, II A1 癌灶最大径线≤4cm, II A2 癌灶最大径线>4cm
II B	有宫旁浸润, 未达骨盆壁
III 期	肿瘤累及阴道下 1/3 和(或)扩展到骨盆壁和(或)引起肾盂积水或肾无功能和(或)累及盆腔和(或)主动脉旁淋巴结
III A	肿瘤累及阴道下 1/3, 没有扩展到骨盆壁
III B	肿瘤扩展到骨盆壁和(或)引起肾盂积水或肾无功能
III C	不论肿瘤大小和扩散程度, 累及盆腔和(或)主动脉旁淋巴结[注明 r(影像学)或 p(病理)证据]
III C1	仅累及盆腔淋巴结
III C2	主动脉旁淋巴结转移
IV 期	肿瘤侵犯膀胱黏膜或直肠黏膜(活检证实)和(或)超出真骨盆(泡状水肿不分为 IV 期)
IV A	侵犯盆腔邻近器官
IV B	远处转移

3 手术原则

3.1 锥切和单纯子宫切除术(即筋膜外子宫切除术) I A1 期淋巴管间隙无浸润保留生育功能者可行锥切, 切除部分子宫颈及子宫颈管组织。锥切切缘至少有 3 mm 的阴性距离, 切缘阴性是指无浸润性病变或高度鳞状上皮内病

变。推荐冷刀锥切,切除深度至少为 10 mm,已生育者可增加到 18~20 mm。如能达到足够的切缘,也可采用环形电切除术(LEEP)。应尽量整块切除,保持标本的完整性。切除组织的形状和深度需与病灶大小、形状和病变部位相适应。位于子宫颈管的可疑浸润性腺癌与原位腺癌,锥切应设计成一个窄长锥形,延伸至子宫颈内口以避免遗漏子宫颈管病变。推荐在锥顶上方的子宫颈管取样以评估是否残留病灶。不保留生育功能者,经锥切确诊的 I A1 期淋巴管间隙无浸润者可行单纯筋膜外子宫切除术。I A1 期伴有淋巴管间隙浸润者,保留生育功能者可行锥切加前哨淋巴结(SLN)显影。不保留生育功能者按 I A2 处理,行改良根治性子宫切除术+双侧盆腔淋巴结切除术(或 SLN 显影)。

3.2 根治性子宫切除术+双侧盆腔淋巴结切除术(或 SLN 显影) 是 I A2~I B2 及部分 I B3~II A1 期患者的首选治疗方法。相比筋膜外子宫切除术切除了更多宫旁组织,包括部分主韧带、宫骶韧带、阴道上段和盆腔淋巴结,必要时切除腹主动脉旁淋巴结。根治性子宫切除术的标准术式是开腹入路(1 类)。前瞻性随机对照试验表明,微创根治性子宫切除术与开腹根治性子宫切除术相比,无病生存率(DFS)和总体生存率(OS)较低。此外,最近的 2 项研究还表明,对于 I A2~I B1 期宫颈癌,微创根治性子宫切除术与开腹手术相比 OS 更低。QM 分型描述了三维(3D)切除程度和神经保留情况(无更新,详见本刊 2020 年第 36 卷第 2 期 132 页表 1)。

3.3 腹主动脉淋巴结切除 通常限于肠系膜下动脉(IMA)的水平。可根据临床和影像学结果调整手术范围。主动脉旁淋巴结受累与原发肿瘤>2cm、髂总淋巴结转移密切相关。GOG 85、GOG 120 和 GOG 165 研究的结果数据分析显示,对腹主动脉旁淋巴结阳性的患者来说,手术分期比影像学分期的预后更好。有研究提示,在主动脉旁淋巴结受累患者中,将放射野延伸至主动脉旁区域有益,尤其是对于小的淋巴结转移的患者。比较手术分期和影像学分期评估主动脉旁淋巴结受累的临床研究正在进行。专家组建议对≥I B1 期患者进行主动脉旁淋巴结切除。

3.4 根治性子宫颈切除术 适用于 I A2~I B1 保留生育功能者。经阴道广泛子宫颈切除+腹腔镜下淋巴结切除(SLN 显影)适用于经仔细筛选的 I A2 期或 I B1 期需要保留生育功能的患者。宫旁和阴道上段的切除范围同 B 型根治性子宫切除术,但保留子宫体。已报道有 300 多例妊娠,中孕期流产率为 10%,72% 的患者可维持到孕 37 周或以上。经腹根治性子宫颈切除术与经阴道途径相比能切除更多的宫旁组织,适用于部分 I B1~I B2 期患者,手术范围类似 C 型根治性子宫切除术。

3.5 II B 期及以上的晚期病例 通常不采用手术治疗。大多数美国的晚期患者采用放化疗。在有些国家,部分 II B 期病例可能首选根治性子宫切除术或新辅助化疗后进行

根治性子宫切除术。

3.6 放疗后盆腔中心性复发或病灶持续存在者 采用盆腔器官廓清术仍有治愈的可能。术前需明确是否存在远处转移。如复发局限于盆腔,可进行手术探查。未侵犯盆壁及淋巴结者可切除盆腔器官。根据肿瘤的位置采用前、后或全盆腔器官廓清术。若有足够的手术切缘,可保留盆底肌肉和肛门括约肌。盆腔器官廓清术的不同类型及切除范围无更新(详见本刊 2020 年第 36 卷第 2 期 133 页表 2)。盆腔器官廓清术很少用于初治,仅用于不宜盆腔放疗或因既往患有其他疾病,已接受过盆腔放疗或局部晚期子宫颈癌不适合盆腔放疗的患者。

3.7 SLN 显影 该技术已经被应用于经选择的 I 期宫颈癌患者手术程序中。前瞻性研究结果支持在早期宫颈癌患者中检测 SLN 的可行性,并建议在大部分早期病例中可安全地避免系统的盆腔淋巴结切除。尽管 SLN 显影可用于病灶直径达 4cm 的患者,但肿瘤直径<2cm 时的检测率和显影效果最好。操作时可直接在子宫颈的 3 和 9 点或 3、6、9、12 点位置注射染料或放射性胶体^{99m}Tc。通过注射吲哚菁绿(ICG)者用荧光摄像头显影;注射^{99m}Tc 者使用 γ 探测器探测;注射染料者直接肉眼观察,从而在术中识别 SLN。SLN 通常位于髂外血管内侧、侧脐韧带外侧或闭孔窝上部。SLN 通常由病理学家进行超分期,从而可以更高程度地检测可能会改变术后处理的微转移。关键技术是严格按照以下检测流程:切除所有显影的淋巴结(这些淋巴结如 HE 染色无转移,病理专家需采用更高级的检测技术)→切除任何可疑淋巴结(不论有无显影)→一侧没有显影淋巴结时,切除该侧淋巴结→肿瘤和宫旁组织整块切除。这些结果可为术后的辅助治疗提供依据。Meta 分析结果显示,SLN 检测率为 89%~92%,灵敏度为 89%~90%。III 期临床试验表明,采用 ICG 能识别出比蓝色染料更多的 SLN(总体和双侧)。

4 放射治疗原则

放疗是局部晚期或不能耐受手术者的最佳治疗方法以及根治性子宫切除术后的辅助治疗方法。

4.1 一般原则 CT 为基础的治疗计划和适形挡块是盆腔外照射(EBRT)的标准。MRI 是判断晚期肿瘤患者软组织与宫旁浸润最好的方法。PET 则有助于确定淋巴结转移范围和术后是否有异常淋巴结。放疗范围包括已知及可疑肿瘤侵犯的部位。EBRT 是作用于有或无腹主动脉旁区域侵犯的盆腔区域。近距离放疗是所有不适合手术的原发子宫颈癌患者根治性放疗中的关键部分,通过腔内±组织间插植的方式实施。对于大多数接受 EBRT 的患者,放疗期间予同期含铂方案化疗,8 周内完成治疗者效果最佳。

4.2 一般治疗信息 靶体积:适形放疗中已定义了关于大体肿瘤体积(GTV)、临床靶体积(CTV)、计划靶体积(PTV)、危及器官(OARs)、内部器官运动、剂量-体积直方

图(DVH)等用于适形放疗,特别是调强放疗(IMRT)中。特别注意细节和可重复性(包括考虑靶区和正常组织定义、病人和内部器官运动、软组织变形以及严格的剂量学和物理质量保证),这些对于正确地实施IMRT和 Related 的高度适形技术是必要的。常规的图像引导(如CBCT),应该用于每天判断内部软组织运动。

EBRT的范围应该包括大体肿瘤(如果有)、宫旁、宫骶韧带以及距大体肿瘤足够的阴道范围(至少3cm)、骶前淋巴结以及其他危险的淋巴结区域。对于手术及放射影像淋巴结阴性的患者,照射范围应该包括全部髂外、髂内、闭孔和骶前淋巴结区域。对于更高危淋巴结转移的患者(大肿瘤;可疑或确定为低位真骨盆区域淋巴结),靶区需延伸到包括髂总淋巴结区域。对于确定为髂总和(或)腹主动脉旁区域淋巴结转移的患者,建议盆腔扩大野和腹主动脉旁淋巴结区域照射,直到肾血管水平,或者根据累及的淋巴结范围向头侧扩展。对于侵犯阴道下1/3的患者,放疗区域需要包括双侧腹股沟淋巴结区域。EBRT运用多个适形照射野或者容积调强技术实施,如IMRT/VMAT/Tomotherapy。IMRT有助于减少术后照射区域和必要时照射腹主动脉旁淋巴结区域时减少肠道等OARs的剂量。这些技术在需要更高剂量治疗阳性淋巴结时也有价值。但是适形外照射技术(如IMRT或者SBRT)不能常规作为有完整子宫患者的中心病变的近距离放疗的替代治疗。在完成初始EBRT后,对于有宫旁侵犯/盆壁侵犯的选择性的病例可宫旁照射增加5~10Gy。

IMRT可同时给予大的阳性淋巴结更高的剂量,而对微浸润给予更低的剂量,称同时补量(SIB)。运用IMRT结合SIB可在更短时间内给予大的阳性淋巴结更高的剂量,同时避开正常组织。依据靶区及OARs的体积,一个SIB靶区可加量至约2.1~2.2 Gy/次。有时额外的外照射推量非常必要。淋巴结靶区剂量可通过外照射加量至54~63Gy,但需要特别注意近距离放疗对靶区的贡献,以及慎重考虑邻近OARs剂量。立体定向放射治疗(SBRT)是一种EBRT以1~5次实施非常高剂量照射的方式,可用于独立的转移灶及再照射区域内局限性的病变。

4.3 放疗剂量 覆盖微小淋巴结病变的剂量需要外照射剂量约40~45Gy(每天按传统分割1.8~2.0Gy,可能IMRT方式时SIB),可给予未切除的局限性的大的淋巴结病变予高度适形的推量10~20Gy,但需考虑阴道近距离放疗对这部分的剂量贡献。对于多数接受EBRT的患者,在放疗期间需给予同期含铂方案化疗。

4.4 初治病例的根治性放疗 有完整子宫的患者(如未手术),原发肿瘤及有转移风险的区域淋巴结通常给予根治性EBRT至大约45Gy(40~50Gy)。外照射的体积要根据手术分期或者影像学分期淋巴结的状况来决定。接着用近距离照射推量原发子宫肿瘤,用图像引导(首选)推量30~40Gy或者至A点[低剂量率(LDR)相当的剂量],使小

肿瘤的A点总剂量达到80Gy或者大肿瘤的A点 ≥ 85 Gy(根据指南中建议)。对于非常小的肿瘤(医学上可手术IA1或IA2期),等效剂量(EQD2)D90的剂量可考虑为75~80Gy。大体上不可切除的淋巴结可通过高度适形的(或者减少体积的)外照射予推量10~15Gy。对于图像引导的盆腔外照射时使用更高剂量必须注意避开OARs或者严格限制其剂量。

4.5 子宫切除术后辅助放疗 子宫切除术后病理发现1个或更多危险因素时需补充放疗。放射野至少需包括阴道断端上3~4cm、宫旁组织和直接的淋巴结引流区(如髂内、外淋巴结区、闭孔和骶前)。如确定有淋巴结转移时,放射野的上界还需要相应延伸。通常建议常规分割的45~50Gy,对于未切除的大淋巴结应该用高度适形的外照射推量10~20Gy(并且减少体积的)EBRT。使用更高剂量,特别是EBRT时,必须注意避开OARs或者严格限制其剂量。

4.6 术中放疗(intraoperative radiation therapy, IORT) 是指在开腹手术时,对有肿瘤残留风险的瘤床或无法切除的孤立残留病灶进行单次大剂量放疗。尤其适合放疗后复发的病例。IORT时,可将高危区域内的正常组织(如小肠和其它内脏)移开。IORT通常选用电子线、后装,或者需匹配术中界定的有风险区域的不同型号的施源器的小型X线装置,进一步限制了辐射涉及的范围和深度,从而避开周围正常组织。

4.7 阴道近距离放疗及剂量 近距离放疗是原发子宫颈癌根治性放疗的关键部分。通常采用宫腔内和阴道施源器。根据患者及肿瘤解剖,有完整子宫患者阴道近距离放疗的阴道部分使用卵圆形、环状或者圆柱状施源器(结合宫腔内施源器)。对于更晚期患者或者没有足够肿瘤退缩,组织间插植可以提高靶区剂量并且可能最大限度减小正常组织剂量。阴道近距离放疗前立即或者放疗过程中行MRI检查有助于勾画残留肿瘤形状。如果联合EBRT,近距离放疗通常安排在治疗的后半部分,因足够的原发肿瘤退缩可以有更好的近距离照射剂量分布。对于仔细选择的、非常早期的患者(如IA2),单纯近距离放疗(不结合EBRT)也可作为一种选择。少数腔内近距离放疗无法进行的患者可使用组织间插植。在选择性的术后患者(特别是那些阴道切缘阳性或者切缘靠近病灶的患者),阴道圆柱状施源器可以作为EBRT的补量,通常以阴道表面及黏膜下5mm为参考点。通常的分割方案有黏膜下5mm处5.5Gy $\times$ 2次或者阴道黏膜表面6Gy $\times$ 3次。SBRT不能常规作为阴道近距离放疗的替代治疗。A点代表宫旁参考点,是广泛使用的宫旁剂量点。但是A点的限量没有考虑到肿瘤的关系。传统的A点剂量是以40~70 cGy/h LDR(低剂量率照射)来认定的。传统的LDR近距离照射,A点是70~80Gy。通常早期患者A点的处方剂量是5.5Gy $\times$ 5次,大肿

瘤或确定为治疗反应不佳的患者6Gy×5次。另一个经欧洲实验证实的合理选择是对于高危临床靶体积(CTV)的腔内剂量是28Gy/4F。组织间插植是一种多针/管插入大体肿瘤/靶区内的一种先进技术。当腔内放疗不能实施或者解剖学上有利于组织间插植时,组织间插植可以最大限度提高靶区剂量而使OAR剂量最小化。3D治疗计划可以用DVHs评估在CT和(或)MRI上评估勾画的OAR体积。剂量和分割方式取决于以前放疗的剂量、靶体积以及OAR剂量。有证据表明,图像引导的阴道近距离放疗提高了治疗效果,也减少了毒性。对于残留的病变,MRI可提供最好的软组织图像,阴道近距离放疗前的MRI有助于指导治疗。在没有MRI的情况下,可用CT,但是CT对于判断残留的病变及靶区勾画不够精确。对于高危CTV(HR-CTV)相对2Gy的EQD2的剂量目标是D90 80~85Gy;但对于大肿瘤或者治疗反应不佳的剂量目标是HR-CTV D90 ≥87Gy。

正常组织限量应该根据已出版的指南:2-cc直肠剂量≤65~75Gy,乙状结肠2-cc剂量≤70~75Gy,和2-cc膀胱剂量≤80~90Gy。如果这些参数不能达到,可以考虑组织间插植作为补充剂量。如果后装结合盆腔外照射,外照射每次分割剂量是1.8~2Gy/d,使用高剂量率阴道近距离放疗(HDR)要根据线性二次模型将HDR剂量转换为生物学上LDR等效剂量。6Gy×5次的正常剂量HDR近距离照射就是30Gy/5F,相当于LDR的近距离照射的A点(肿瘤替代剂量)40Gy。

5 全身治疗(化疗)原则

5.1 同期放化疗 一般采用顺铂单药,不能耐受顺铂者可采用卡铂。

5.2 一线联合化疗 持续性、复发转移宫颈癌患者如PD-L1阳性(CPS ≥1)首选帕博利珠单抗+顺铂+紫杉醇±贝伐单抗或帕博利珠单抗+卡铂+紫杉醇±贝伐单抗(证据等级1)。其他患者首选顺铂+紫杉醇+贝伐单抗或卡铂+紫杉醇+贝伐单抗(证据等级1)。

5.3 单药化疗 顺铂是最有效的化疗单药,被推荐作为一线单药治疗复发或转移性宫颈癌患者。对于无法接受手术或者放射治疗的复发患者,顺铂、卡铂或紫杉醇都是合理的一线单药方案。

5.4 二线治疗药物 推荐帕博利珠单抗用于PD-L1阳性或MSI-H/dMMR肿瘤患者;新增纳武单抗用于PD-L1阳性患者。其他推荐药物有:贝伐单抗、白蛋白紫杉醇、多西他赛、氟尿嘧啶、吉西他滨、异环磷酰胺、伊立替康、丝裂霉素、拓朴替康、培美曲塞和长春瑞滨(证据等级2B)。新增Tisotumab vedotin-tftv(证据等级2A)。某些情况下可用药物:帕博利珠单抗用于TMB-H肿瘤,拉罗曲替尼、恩曲替尼用于NTRK基因阳性肿瘤(证据等级2B)。靶向治疗和生物制剂仅在某些特定病例中具有明确作用,使用这类药物仍然需要更多的临床研究数据支持。

6 影像学检查原则

除了胸部CT不要求增强,指南中提及的MRI及CT均为增强检查,除非有禁忌证。

6.1 初始检查影像学检查推荐

6.1.1 I期 非保留生育功能者FIGO I B1~I B3期患者首选盆腔增强MRI评估局部病灶。首选颈部/胸部/腹部/骨盆/腹股沟PET-CT或胸部/腹部/骨盆CT或PET-MRI评估全身情况。根据临床症状及可疑转移病灶可选择其他影像学检查进行诊断。全子宫切除术后意外发现的宫颈癌患者,建议颈部/胸部/腹部/骨盆/腹股沟PET-CT或胸部/腹部/骨盆CT评估转移性疾病和盆腔MRI评估盆腔残留病灶。保留生育功能患者首选盆腔MRI以评估局部病灶和肿瘤与宫颈内口的距离;MRI有禁忌者可行经阴道超声检查进行评估。考虑行颈部/胸部/腹部/盆腔/腹股沟区PET-CT(首选)或胸部/腹部/盆腔CT检查。

6.1.2 II~IV期 盆腔增强MRI评估局部病灶范围;颈部/胸部/腹部/盆腔/腹股沟区PET-CT或胸部/腹部/盆腔CT检查以评估转移情况;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;全子宫切除术后意外发现宫颈癌者考虑颈部/胸部/腹部/盆腔/腹股沟区PET-CT或胸部/腹部/盆腔CT检查以评估转移情况,盆腔MRI评估盆腔残留病灶。

6.2 随访时影像学检查推荐

6.2.1 I期 非保留生育功能患者的影像学检查选择基于临床症状及复发/转移灶;I B3期患者或术后有高/中危因素接受辅助放疗及放化疗的患者,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;保留生育功能者术后6个月考虑行盆腔MRI平扫+增强检查,之后的2~3年间每年1次;若怀疑复发,根据临床症状及复发/转移选择其他影像学检查。

6.2.2 II~IV期 治疗结束后3~6个月内行颈部/胸部/腹部/盆腔/腹股沟区PET-CT检查(首选)或胸部/腹部/盆腔CT平扫+增强检查;治疗结束后3~6个月后选择性行盆腔MRI平扫+增强检查;根据临床症状及复发/转移选择其他影像学检查。IV期患者根据症状或下一步处理决策选用相应的检查方法。可疑复发转移者均建议PET-CT及选用MRI。

7 各期宫颈癌的初始治疗方法

I A期宫颈癌需经锥切诊断。首选冷刀锥切,只要能整块切除和获得足够的切缘,也可用LEEP。有适应证者加子宫搔刮术(ECC)。早期鳞癌卵巢转移发生率低,<45岁的绝经前患者可选择保留卵巢。SLN显影在肿瘤直径<2cm者检出率和准确性最高。

7.1 保留生育功能 推荐用于病灶小于2cm的鳞癌,普通腺癌并非绝对禁忌。目前尚无数据支持小细胞神经内分泌肿瘤、胃型腺癌等病理类型的患者保留生育功能。不建

议伴有高危和中危因素的患者保留生育功能。生育后是否切除子宫由患者和医生共同确定,但强烈建议术后持续性异常巴氏涂片或 HPV 感染的患者在完成生育后切除子宫。

7.1.1 I A1 期无淋巴脉管间隙浸润 该期淋巴结转移率 < 1%,不需要切除淋巴结。建议先锥切。如锥切切缘阴性,术后可随访观察。如切缘阳性,建议再次锥切或行子宫切除术。

7.1.2 I A1 期伴淋巴脉管间隙浸润和 I A2 期 可选择:(1)根治性子宫切除术+盆腔淋巴结切除,可考虑行 SLN 显影。(2)锥切+盆腔淋巴结切除,可考虑行 SLN 显影。锥切切缘阴性者术后随访观察。切缘阳性者,再次锥切或行子宫切除术。

7.1.3 I B1 和选择性 I B2 期 根治性子宫切除术+盆腔淋巴结切除±主动脉旁淋巴结切除,可考虑行 SLN 显影。保留生育功能原则上推荐选择肿瘤直径≤2cm 者,可选择经阴道或经腹行根治性子宫切除术。肿瘤直径 2~4cm 者,推荐行经腹根治性子宫切除术。

7.2 不保留生育功能

7.2.1 I A1 期无淋巴脉管间隙浸润 先锥切诊断。切缘阴性并有手术禁忌证者,可观察随访。无手术禁忌证者行筋膜外子宫切除术。切缘阳性者最好再次锥切以评估浸润深度排除 I A2/I B1 期。不再次锥切直接手术者,切缘为高级别鳞状上皮内病变(HSIL)行筋膜外全子宫切除,切缘为癌者行改良根治性子宫切除术+盆腔淋巴结切除术(淋巴切除证据等级 2B),可考虑行 SLN 显影。

7.2.2 I A1 期伴淋巴脉管间隙浸润和 I A2 期 可选择:(1)改良根治性子宫切除术+盆腔淋巴结切除术,可考虑行 SLN 显影。(2)有手术禁忌证或拒绝手术者,可盆腔外照射+近距离放疗。

7.2.3 I B1/I B2 和 II A1 可选择:(1)根治性子宫切除术+盆腔淋巴结切除(证据等级 1)±主动脉旁淋巴结切除(证据等级 2B),可考虑行 SLN 显影。(2)有手术禁忌证或拒绝手术者,盆腔外照射+近距离放疗±含铂的同期化疗。

7.2.4 I B3 和 II A2 期(选择手术分期者见 7.2.6) 可选择:(1)盆腔外照射+含铂同期化疗+近距离放疗(证据等级 1)。(2)根治性子宫切除术+盆腔淋巴结切除±主动脉旁淋巴结切除(证据等级 2B)。(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、宫颈癌灶太大超出近距离放疗覆盖范围)(证据等级 3)。

7.2.5 术后辅助治疗 初治宫颈癌手术指征推荐限于≤II A2 期,接受初治手术者术后辅助治疗取决于手术发现及病理分期。“高危因素”包括淋巴结阳性、切缘阳性和宫旁浸润。具备任何一个“高危因素”均推荐进一步影像学检查以了解其他部位转移情况,然后补充盆腔外照射+含铂同期化疗(证据等级 1)±近距离放疗。中危因素(肿瘤大小、间质浸润、淋巴脉管间隙阳性)按照“Sedlis 标准”(证

据等级 1)(见表 2)补充盆腔外照射±含铂同期化疗(同期化疗证据等级 2B)。但中危因素不限于 Sedlis 标准,如腺癌和肿瘤靠近切缘等。最近的研究提示腺癌淋巴结转移的预测因素可能与鳞癌不同。子宫颈间质侵犯的模式和是否存在淋巴脉管间隙浸润(LVSI)比原发肿瘤大小更能预测淋巴结转移的风险。因此提出了腺癌采用新的间质侵袭模式替代 FIGO 分期系统,但有待临床进一步验证。

表 2 Sedlis 标准

脉管	间质浸润	肿瘤大小(cm)
+	外 1/3	任何大小
+	中 1/3	≥2
+	内 1/3	≥5
-	中或外 1/3	≥4

主动脉旁淋巴结阳性者先行影像学检查以了解其他部位的转移。如无远处转移者行延伸野外照射+含铂同期化疗±阴道近距离放疗。影像学发现远处转移者,对有指征的疑似部位进行活检,活检阴性者行延伸野外照射+含铂同期化疗±阴道近距离放疗,活检阳性者进行系统治疗加个体化外照射。

7.2.6 部分 I B3/II A2 期(选择手术者见 7.2.4)和 II B~IV A 期 可选择影像学分期或手术分期(手术分期证据等级 2B)。

7.2.6.1 影像学分期 淋巴结阴性者行盆腔外照射+含铂同期化疗+近距离放疗(证据等级 1);若 CT、MRI 和(或)PET-CT 提示盆腔淋巴结阳性/主动脉旁淋巴结阴性,即 III C1r 者,可选择:(1)盆腔外照射+近距离放疗+含铂同期化疗(证据等级 1)±主动脉旁淋巴结放疗。(2)腹主动脉旁淋巴结手术分期,阴性者即 III C1p 行盆腔外照射+含铂同期化疗+近距离放疗(证据等级 1);主动脉旁淋巴结阳性者即 III C2p 期,行延伸野放疗+含铂同期化疗+近距离放疗。影像学检查发现盆腔淋巴结和主动脉旁淋巴结均阳性即 III C2r 者,行延伸野放疗+含铂同期化疗+近距离放疗。影像学检查发现有远处转移并有临床指征经活检证实转移者,行全身治疗±个体化放疗。远处转移局限于锁骨上淋巴结者,可以选择根治性治疗。如果原发灶已被控制,转移灶在 1~5 个者可考虑立体定向放疗(证据等级 2B)。

7.2.6.2 手术分期 指切除腹膜后淋巴结,病理提示(1)淋巴结阴性者,行盆腔外照射+含铂同期化疗+近距离放疗(证据等级 1)。(2)盆腔淋巴结阳性、主动脉旁淋巴结阴性即 III C1p 期行盆腔外照射+含铂同期化疗+近距离放疗(证据等级 1);III C2p 期即主动脉旁淋巴结阳性者,需根据临床指征补充进一步的影像学检查以排除更广泛的转移。无远处转移行延伸野外照射+含铂同期化疗+近距离放疗。有远处转移者在可疑处活检,活检阴性者行延伸野外照射+含铂同期化疗+近距离放疗,活检阳性者行全身治疗±个体化放疗。

7.2.7 IVB 期或远处转移 (1)若适合局部治疗,可考虑局部切除±个体化放疗,或局部消融治疗±个体化放疗,或个体化放疗±全身系统治疗,也可考虑辅助性系统治疗。(2)不适合局部治疗者,全身系统治疗或支持治疗。

7.3 单纯筋膜外子宫切除术后意外发现的浸润性子宫颈癌 经病理复核确认的 I A1 期无淋巴管间隙浸润者,可随访观察。I A1 期伴淋巴管间隙浸润或 I A2/ I B1 期或切缘阳性或有肉眼残留病灶者,先完善病史、体格检查、血常规(含血小板)和肝肾功能检测及影像学检查。(1)切缘及影像学检查均阴性者,可选择盆腔外照射+近距离放疗±含铂同期化疗。对于已切除的子宫病理无 Sedlis 标准所述的危险因素者也可行宫旁广泛切除加阴道上段切除+盆腔淋巴结切除±主动脉旁淋巴结取样(主动脉旁淋巴结取样证据等级 2B)。术后淋巴结阴性且无残余病灶者可以观察。术后淋巴或切缘或宫旁阳性者,补充盆腔外照射(若主动脉旁淋巴结阳性加主动脉旁区放疗)+含铂的同期化疗(1 类证据)±个体化近距离放疗(阴道切缘阳性者)。(2)初次手术切缘为癌,存在肉眼残留病灶、影像学检查阳性、或肿瘤特征符合 Sedlis 标准者,直接行盆腔外照射(若主动脉旁淋巴结阳性加主动脉旁区放疗)+含铂的同期化疗(证据等级 1)+近距离放疗(阴道切缘阳性者)。

7.4 妊娠合并子宫颈癌 妊娠合并妇科恶性肿瘤中,最常见的是子宫颈癌,大多数为 I 期患者。是延迟治疗直至胎儿成熟还是立即接受治疗是患者和医生必须做出的困难选择。延迟治疗直至胎儿成熟的患者应接受剖宫产,并可在剖宫产的同时行根治性子宫切除术和盆腔淋巴结切除术。根治性子宫颈切除术已在部分早期子宫颈癌患者中成功实施。对那些选择放疗的患者,传统的放疗±化疗需要做适当调整。

8 子宫颈小细胞神经内分泌癌

8.1 病理特征 子宫颈小细胞神经内分泌癌为形态学诊断。通常与 HPV 相关,以 16 和 18 型多见(18 型多于 16 型)。主要的生长方式呈弥漫型及岛状生长(细胞呈实性巢状,巢周细胞呈栅栏状,伴有间质收缩现象);围血管生长和厚的小梁状生长方式,伴有匍匐状或波浪状的间质血管;不同程度的出现假腺样或菊形团样结构。细胞学特征包括细胞大小一致、胞界不清、胞浆稀少、核染色质呈细颗粒样深染、核分裂象和凋亡易见,核仁不明显,坏死常见。合并子宫颈腺体病变(癌前病变或癌变),可考虑诊断为腺癌混合性神经内分泌癌。鉴别诊断小细胞和大细胞神经内分泌癌是比较困难的,无法鉴别时建议诊断为“高级别神经内分泌癌”。嗜铬粒蛋白、CD56、突触素可能表达阳性。CD56 和突触素是最敏感的神经内分泌癌标志物,但 CD56 缺乏特异性。嗜铬粒蛋白是特异性最高的标志物,但缺乏敏感性,仅约 50%~60% 的小细胞神经内分泌癌呈阳性。神经元特异性烯醇化酶(NSE)和突触素也可作为标志

物,阳性率分别为 80% 和 70%。如果肿瘤表现出小细胞神经内分泌癌的经典形态特征,即使免疫组化标志物阴性,也可诊断,但大细胞神经内分泌癌并非如此。小细胞神经内分泌癌可能仅局灶阳性表达上述标志物(通常为点状细胞质染色),甚至广谱细胞角蛋白也为阴性。多数原发性高级别神经内分泌癌为 *TTF1* 阳性,部分患者呈现弥漫性强阳性,但 *TTF1* 表达与肺转移无相关。大多数高级别神经内分泌癌的 p16 染色为弥漫阳性。但是 p16 阳性不能用来确定肿瘤原发部位。其他部位的神经内分泌癌虽无 HPV 感染,但仍可能高表达 p16。在一些高级别神经内分泌癌中肽类激素表达阳性,包括促肾上腺皮质激素(ACHT)、5-羟色胺、生长抑素、降钙素、胰高血糖素和胃泌素。

8.2 影像学检查

8.2.1 治疗前检查 颈部/胸部/腹部/盆腔/腹股沟 PET-CT+脑部增强 MRI 或胸部/腹部/盆腔 CT+脑 MRI。

8.2.2 治疗评估 初治如选择同期放化疗,则行胸部/腹部/盆腔 CT±脑 MRI;初治如选择新辅助化疗,在接受后续治疗前,应考虑重新评估以排除转移性疾病。

8.2.3 随访 颈部/胸部/腹部/盆腔/腹股沟 PET-CT+脑部 MRI 或胸部/腹部/盆腔 CT+脑 MRI。

8.3 治疗流程

8.3.1 肿瘤局限在子宫颈 (1)肿瘤≤4cm 者,适合手术者首选根治性子宫颈切除+盆腔淋巴结切除±腹主动脉旁淋巴结取样,术后行化疗(依托泊苷+顺铂或依托泊苷+卡铂)或同期放化疗(盆腔外照射加顺铂+依托泊苷同期化疗,顺铂不能耐受者改为卡铂+依托泊苷);亦可选择同期放化疗+近距离放疗,后续考虑联合其他全身治疗。(2)肿瘤>4cm 者,可选择同期放化疗+近距离放疗,后续考虑联合其他全身治疗。亦可选择新辅助化疗(依托泊苷+顺铂或依托泊苷+卡铂),然后考虑间歇性全子宫切除术,术后辅助性放疗或同期放化疗,后续再考虑联合其他全身治疗。新辅助化疗后也可以后续同期放化疗+阴道近距离放疗,后续考虑联合其他全身治疗。

8.3.2 局部晚期(I B3~ I V A 期) 首选同期放化疗+近距离放疗±辅助性化疗(依托泊苷+顺铂或依托泊苷+卡铂)。亦可选择新辅助化疗,然后同期放化疗+近距离放疗。治疗结束后评估,若缓解,进入随访;若局部病灶持续存在或局部复发,考虑全身治疗/姑息支持治疗/盆腔廓清术。若为远处转移,见 7.2.7。

8.3.3 远处转移 见 7.2.7。

9 随访

建议治疗后 2 年内每 3~6 个月随访 1 次,第 3~5 年每 6~12 个月 1 次,5 年后每年 1 次。高危患者应缩短随访间隔(如第 1~2 年每 3 个月 1 次),低危患者可以延长(如 6 个月 1 次)。至少每年进行 1 次子宫颈(保留生育功能)或阴道细胞学检查。随访时需进行仔细的临床评估,教育患者

了解复发的早期症状,如阴道排液、体重减轻、厌食,盆腔、髂关节、背部或腿部疼痛等。鼓励患者戒烟或减少吸烟。随访过程中不需常规进行影像学检查,有症状或怀疑复发时可选用。复发病例在治疗前需经病理证实。对于肿瘤未控或复发者,治疗前需要进一步行影像学检查或手术探查来评估病情。

10 复发性宫颈癌的治疗

复发性宫颈癌的治疗包括放疗±化疗或手术。局部复发的病例,如果初治没有接受放疗或者复发部位在原来放射野之外,能切除者可以考虑手术切除后继续个体化外照射±全身化疗±近距离放疗。放疗后中心性复发者可考虑盆腔器官廓清术±IORT(证据等级3)。中心性复发病灶直径≤2cm的病例,经仔细选择也可以考虑行根治性子宫切除术或近距离放疗。对于非中心性复发者,可选择个体化外照射±全身化疗或手术切除±术中放疗或全身系统治疗。再次复发的患者选择化疗或支持治疗。

11 治疗后管理

子宫颈癌患者的治疗包括手术、化疗、激素治疗、放疗和(或)免疫治疗。以上治疗措施可能引起相关并发症从而对患者身心健康。治疗后管理的重点有以下几个方面:(1)慢性疾病的管理,如心血管疾病、胃肠功能紊乱、淋巴水肿等。(2)关注患者心理健康。(3)详细询问病史、全面体检,并行必要的影像学(或)实验室检查。(4)询问泌尿生殖系统症状、性功能障碍、围绝经期期症状,如外阴阴道干燥、尿失禁等,如发现异常,则建议转诊给适当的专业服务人员(例如物理疗法、盆底治疗、性疗法、心理疗法)。(5)建议在放射后使用阴道扩张器和保湿剂。

12 讨论

近年来,临床研究的不断深入,子宫颈癌的诊治逐步进入精准治疗时代。持续性、复发转移子宫颈癌是治疗的

难点,以往的中位生存期为7个月。新版指南的主要更新集中体现在免疫治疗在复发转移子宫颈癌的应用。针对这部分患者,指南新增建议有:(1)重视基因检测:当考虑转移时,最好在转移部位取组织活检明确诊断,并做基因检测。难以获取组织活检时,可考虑血浆ctDNA检测进行基因检测。根据基因检测结果为后续个体化治疗提供依据。(2)免疫治疗进入一线治疗推荐:复发转移性子宫颈癌(鳞状细胞癌、腺癌或腺鳞癌)一线联合治疗方案有重要的变化,指南推荐PD-L1阳性患者首选PD-1联合化疗和贝伐珠单抗。此推荐应依据在2021 ESMO会议上公布并发表在新英格兰医学杂志的KEYNOTE-826的3期临床研究结果,该研究显示:帕博利珠单抗联合化疗±贝伐珠单抗对比安慰剂能延长PD-L1阳性、持续性、复发转移子宫颈癌患者PFS和OS。该试验纳入全球19个国家151地区持续性、复发转移子宫颈癌患者617例。PD-L1阳性患者尤其CPS>10患者获益更明显。该临床研究为免疫联合化疗及抗血管生成药物进入一线治疗奠定了基础。(3)二线治疗药物新增另外一种免疫治疗药物纳武单抗用于PD-L1阳性患者:相关临床研究phase I/II CheckMate 358纳入24例复发转移子宫颈、外阴、阴道癌患者。19例子宫颈癌中,ORR为26.3%(95%CI 9.1~51.2),中位OS为21.9个月。该研究样本量小,可能有偏倚。(4)其他药物新增Tisotumab vedotin-tftv(抗体药物偶联物):该推荐源于innovaTV 204/GOG-3023/ENGOT-cx6,2期临床研究,共35个中心入组102例患者,ORR 24%(95%CI 16%~33%)。有7%的患者达到CR,17%的患者PR。

必须指出的是,虽然新版指南将免疫靶向治疗推荐为复发转移子宫颈癌的一线治疗方案,为这部分患者的治疗带来了希望。但是KEYNOTE-826延长PFS也仅2个月左右,2年OS率仅增加约10%,即使加上PD-1,复发转移子宫颈癌的中位生存期也仅仅为10个月左右。我们任重道远!

(2021-11-08收稿)