

DOI:10.13267/j.cnki.syzlzz.2024.046

· 专家论坛 ·

子宫颈癌十年研究回顾

李晓, 吕卫国

浙江大学医学院附属妇产科医院妇科肿瘤科, 浙江省妇产疾病临床医学研究中心, 浙江杭州 310006

通信作者: 吕卫国, E-mail: lbwg@zju.edu.cn

摘要: 子宫颈癌是一种病因明确且可防可控的恶性肿瘤。尽管人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)疫苗研发和子宫颈癌筛查已广泛开展,但其发病率仍逐年上升,并呈现低龄化的趋势,提示子宫颈癌防控仍有待优化。因此世界卫生组织提出加速消除子宫颈癌全球战略。随着对 HPV 致癌机制的深入研究,子宫颈癌筛查技术不断革新,出现 HPV 拓展分型、p16INK4a (p16)/Ki-67 双重染色(双染)、基因甲基化和 HPV 整合检测等具有临床前景的新技术。另外,为改善子宫颈癌患者的预后,基于新辅助化疗、同步放化疗、免疫治疗和靶向治疗等不同治疗方式的联合方案成为临床研究热点。本文就子宫颈癌 10 年研究现状进行述评。

关键词: 子宫颈癌;人乳头瘤病毒疫苗;人乳头瘤病毒初筛;靶向治疗;免疫治疗

Ten-year review of cervical cancer study

Li Xiao, Lü Weiguo

Department of Gynecologic Oncology, Women's Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Zhejiang Provincial Clinical Research Center for Obstetrics and Gynecology, Hangzhou 310006, China

Corresponding to: Lü Weiguo, E-mail: lbwg@zju.edu.cn

Abstract: Cervical cancer is a malignant tumor with clear etiology and prevention strategy. Although human papillomavirus (HPV) vaccination and cervical cancer screening have been widely carried out, the incidence of cervical cancer is still rising year by year and showing a trend of younger age. It suggests that the prevention and control of cervical cancer still needs to be improved. Thus, the World Health Organization proposed a global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer. With the in-depth study of HPV carcinogenesis, the

基金项目: 浙江省尖兵领雁重点研发计划(2023C03169);浙江省教育厅科研项目(Y202249960)

- 938827.
- [62] 刘涛, 郭晨凡, 吴鲸. 多次微波消融治疗复发转移性肺癌 1 例并文献复习[J]. 中国临床研究, 2023, 36(10): 1577-1579.
- [63] 姚源山, 华青旺, 高文. 晚期非小细胞肺癌患者免疫治疗的预后相关因素分析[J]. 实用肿瘤杂志, 2023, 38(3): 239-245.
- [64] 罗盛男, 陶冀. 微波消融术联合免疫治疗在肿瘤治疗中的应用及进展[J]. 现代肿瘤医学, 2022, 30(1): 159-162.
- [65] Zhang XS, Ye X, Zhang KX, et al. Computed tomography-guided microwave ablation combined with osteoplasty for the treatment of bone metastases: a multicenter clinical study[J]. J Vasc Interv Radiol, 2021, 32(6): 861-868.
- [66] Hu XH, Hu QK, He Y, et al. Efficacy and safety of microwave ablation and its synergistic potential in the treatment of early-stage non-small cell lung cancer[J]. Clin Imaging, 2024, 107: 110070.

(收稿日期: 2024-06-04)

cervical cancer screening technology continues to innovate. Some new technologies have emerged in recent years, such as extended HPV genotyping, p16INK4a (p16)/Ki-67 dual stain, gene methylation and HPV integration detection. In addition, in order to improve the prognosis of patients with cervical cancer, the combinations of neoadjuvant chemotherapy, concurrent chemoradiotherapy, immunotherapy and targeted therapy have become research hotspots. This manuscript reviews the research of cervical cancer in the past ten years.

Key words: cervical cancer; human papillomavirus vaccination; primary human papillomavirus-based screening; targeted therapy; immunotherapy

子宫颈癌是唯一一个病因明确且具备完整三级防控体系的恶性肿瘤。2020 年世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 宣布正式启动《加速消除子宫颈癌全球战略》^[1], 明确指出到 2030 年全球各国应实现 90% 的女性在 15 岁之前完成人乳头瘤病毒 (human papillomavirus, HPV) 疫苗接种, 70% 的女性在 35~45 岁期间接受高质量子宫颈癌筛查, 90% 的确诊为子宫颈病变或癌的女性得到规范治疗。这是一个历史性的里程碑, 标志着全球 194 个国家达成共识, 首次承诺消除一种癌症, 即将子宫颈癌发病率控制至 4/10 万以下。我国政府积极响应, 在贯彻落实《“健康中国 2030”规划纲要》和《中国妇女发展纲要 (2021—2030 年)》同时, 于 2023 年制定《加速消除宫颈癌行动计划 (2023—2030 年)》^[2], 从三级预防角度明确了具体任务, 完善了子宫颈癌综合防治体系, 以加快子宫颈癌消除进程。

1 子宫颈癌发病现状

据全球癌症统计数据显示, 2012 年子宫颈癌新发和死亡例数分别为 52.76 万和 26.57 万例^[3], 而 2018 年和 2020 年新发例数分别升至 56.98 万和 60.41 万例, 死亡例数分别升至 31.14 万和 34.18 万例^[4-5]。在我国, 2022 年子宫颈癌新发和死亡例数也分别从 2012 年的 9.89 万和 3.05 万例上升至 15.07 万和 5.57 万例^[6]。以上数据提示, 虽然近十余年来世界各国投入大量经费开展子宫颈癌的防控工作, 但是子宫颈癌发病率和死亡率未得到明显改善, 某些地区甚至出现发病率逐年上升和低龄化趋势, 严重危害女性生殖健康^[3-5]。因此, 子宫颈癌防控仍是全球亟需解决的重要公共卫生健康问题。

全球子宫颈癌的发病率和死亡率因地理位置、经济发展水平和年龄等方面的不同而有明显差异, 88.1% 的新发病例和 91.4% 的死亡病例发生于中低收入国家; 而在我国, 农村地区发病率和死亡率高于城市, 中部地区高于西部和东部地区^[5, 7]。因此,

有必要针对不同国家和地区制定个性化防控策略。澳大利亚最新数据预测提示, 到 2022 年澳大利亚子宫颈癌发病率降至 6/10 万以下, 而到 2035 年则将降至 4/10 万以下, 意味着澳大利亚有望成为首个实现消除子宫颈癌目标的国家^[8]。以上案例将为全球消除子宫颈癌工作提供良好借鉴。

2 子宫颈癌的一级预防

自 2006 年 HPV 疫苗首次被推荐用于预防子宫颈癌以来, 已有 142 个国家将其纳入或部分纳入国家免疫规划。由于疫苗接种的推广, 美国子宫颈鳞癌发病率以每年 1.0% 的速度下降, 但腺癌发病率却持续增加 (每年 2.6%), 特别是在未接受 HPV 疫苗接种的女性中^[9]。这提示 HPV 疫苗可以有效预防子宫颈癌的发生, 但非 HPV 相关子宫颈腺癌占比的逐渐增加需要引起重视。由于现阶段全球各国的疫苗接种率差异巨大 (1%~93%), 2022 年 WHO 提出单剂 HPV 接种程序。该策略或将提高疫苗可及性和降低接种相关成本, 促进各国 HPV 疫苗计划的加快实施。

我国自 2016 年起陆续批准 5 种 HPV 疫苗上市, 包括 3 种针对 HPV16/18 的二价 HPV 疫苗 (国产 2 种, 进口 1 种)、1 种针对 HPV6/11/16/18 的四价 HPV 疫苗 (进口) 和 1 种针对 HPV6/11/16/18/31/33/45/52/58 的九价 HPV 疫苗 (进口)。此外, 我国自研的 11 价和 14 价 HPV 疫苗已进入 III 期临床试验, 而 15 价 HPV 疫苗也已进入 I 期临床试验。据统计, 2020 年我国 9~45 岁女性中 3 剂 HPV 疫苗接种覆盖率仅为 2.2%, 且国内各地区覆盖率差异较大^[10], 因此为达到 90% 的疫苗接种率的目标, 有待逐步将 HPV 疫苗纳入国家计划免疫中。

3 子宫颈癌精准筛查体系建立与发展

尽管 HPV 疫苗可以有效预防子宫颈癌, 但现阶段筛查仍然是子宫颈癌防控重要且不可替代的手段。多项前瞻性随机对照筛查试验结果表明, 高危 HPV 初筛的筛查效能等同于或优于细胞学初

筛^[11]。据此,2015年美国阴道镜和子宫颈病理学会(American Society for Colposcopy and Cervical Pathology,ASCCP)/妇科肿瘤学会(Society of Gynecologic Oncologists,SGO)联合推荐高危HPV检测可用于 ≥ 25 岁女性人群的子宫颈癌初筛策略^[11]。目前,全球子宫颈癌筛查模式已经从细胞学为基础的检测转变为敏感度更高的HPV初筛。这也是近10年来公共卫生健康领域的重大变革之一。2020年,ASCCP提出了适用于不同处理决策的即时和远期子宫颈鳞状上皮内瘤变3级及以上(cervical intraepithelial neoplasia 3+,CIN3+)风险阈值,为践行“同等风险、同等处理”原则提供了客观依据^[12]。

然而,数据显示,全球30~49岁妇女中仅有36%曾接受过子宫颈癌筛查,远低于WHO设定的目标(70%)^[13]。我国的子宫颈癌筛查覆盖率也仅为33%左右,仍低于全球平均水平(36%)和中高收入国家(48%)^[14]。HPV初筛策略为自取样HPV检测技术的应用提供了良好契机。多项研究证实,阴道自取样与医师取样样本在HPV检测及其亚型分型检测方面均有较高的一致性,且对子宫颈高级别上皮内病变检出有着良好的敏感度和特异度^[15-16]。据统计,目前已有17个国家采用自取样筛查策略,分别用于初筛或筛查不足人群。最近美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration,FDA)也宣布自取样技术可以作为子宫颈癌筛查的一种拓展模式。因此,作为一种简单便利、可及性高、接受度高和保护隐私的取材方法,自取样技术将为提高子宫颈癌筛查覆盖率带来新希望^[17]。

HPV初筛策略在提高子宫颈疾病诊断敏感度的同时,会发现大量一过性HPV感染,从而带来恐慌和过度诊疗的问题;而子宫颈细胞学检测用于HPV初筛阳性女性分流,依旧无法摆脱其敏感度低和需要主观判读的弊端,从而导致漏诊或阴道镜过度转诊,给患者和社会带来巨大负担。为了克服以上困难,近年来子宫颈癌筛查分流技术不断革新,包括p16INK4a(p16)/Ki-67双重染色(双染)、HPV拓展分型、基因甲基化和HPV整合检测等具有临床应用前景的新技术。其中,2024年ASCCP基于多个前瞻性大样本队列数据发布双染用于HPV阳性人群管理指南,推荐用于高危HPV(不分型)阳性人群、高危HPV(其他12种亚型)阳性人群、高危HPV(不分型)或其他12种亚型

阳性且细胞学结果为正常或轻度异常人群的分流,以及筛查异常后的随访^[18]。同期ASCCP还发布了HPV拓展分型指南草案^[19],指出若HPV56/59/66初筛阳性或者联合筛查发现HPV56/59/66阳性合并细胞学低级别鳞状上皮内病变及以下的患者,直接推荐1年随访,从而减少阴道镜转诊数量。笔者团队的两项多中心大样本队列研究结果也提示,基于风险的HPV拓展分型对CIN3+的检出具有更高的特异度和阳性预测值,并能明显降低阴道镜转诊率^[20-21]。我国双染试剂盒种类繁多,不同HPV型别分布和致病风险可能存在地域差异,甲基化试剂盒上市时间尚短,且整合试剂盒仍在临床试验中,因此需要进一步积累中国人群的循证医学依据来指导临床应用。

4 子宫颈癌精准治疗技术的发展

4.1 腹腔镜技术在子宫颈癌应用中的争议

20世纪90年代前后,腹腔镜技术开始应用于早期子宫颈癌并逐渐得以推广。然而2018年一项有关早期子宫颈癌微创($n=289$)对比开腹($n=274$)根治性子宫颈切除术的全球多中心、前瞻性、随机对照的临床研究LACC研究于2024年发布更新数据提示,微创组4.5年无瘤生存(disease-free survival,DFS)率(85.0% vs 96.0%)和总生存(overall survival,OS)率(90.6% vs 96.2%)均低于开腹组,且局部复发和死亡风险更高^[22]。多项回顾性研究也得出相似的结论^[23-24]。自此微创手术在早期子宫颈癌中普遍应用的地位被撼动。

然而同期也有研究认为,微创和开腹根治性子宫颈切除术对直径 ≤ 2 cm肿瘤结局的影响差异无统计学意义($P=0.19$)^[25]。还有学者指出举宫器的使用可能是导致微创手术预后差的原因之一^[26]。另外,由于LACC研究入组时间长达9年,腹腔镜手术器械精度改善、病理诊断准确度和微创手术者的技术进步都会对腹腔镜手术研究结果产生影响。因此,目前还不能完全否定微创手术在子宫颈癌治疗中的价值。在后LACC时期,学者们也在不断积极尝试改进措施,以期改善子宫颈癌微创手术的结局。目前有两项我国学者发起的多中心前瞻性临床研究正在进行中,拟评估手术技术、熟练程度和采用免举宫器等因素对接受微创手术子宫颈癌患者预后的影响。未来这些研究的结果将为子宫颈癌手术治疗的术式选择提供良好的循证医学证据。

4.2 子宫颈癌保留生育功能的治疗选择

随着子宫颈癌发病的低龄化趋势,保留生育功能的需求日益增加。对于有强烈生育需求的女性,医师需要联合多学科充分评估子宫颈癌病情和生育能力,对相关疾病风险和保留生育功能利弊进行充分知情告知,并在同时满足以下适应证的情况下慎重选择:年龄<45岁,国际妇产科联盟(International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO) 2018 分期 IA1~IB1期或经过严格筛选的部分 IB2期,无淋巴结转移,病理类型为鳞癌、腺癌或腺鳞癌,排除神经内分泌癌和胃型腺癌等特殊病理类型。依据疾病期别和有淋巴结管间隙浸润,手术方式包括子宫颈锥形切除术、子宫颈锥形切除术+盆腔淋巴结切除(或前哨淋巴结显影活检)和广泛性子宫颈切除术+盆腔淋巴结切除(或前哨淋巴结显影活检)等。接受广泛性子宫颈切除术的女性妊娠受多种因素影响,总妊娠率约 55%,且流产和早产的发生率较高,一旦妊娠建议产科全程管理^[27-28]。

4.3 子宫颈癌的辅助化疗

在初治 IA2、IB 或 IIA1 期子宫颈癌患者中,若术后病理检查提示淋巴结阴性,但原发肿瘤较大、间质浸润较深或伴淋巴结管间隙浸润,建议行盆腔外照射(external beam radiotherapy, EBRT)联合同步含铂化疗(化疗 2B 类推荐,首选顺铂,可选卡铂)。而一旦存在盆腔淋巴结阳性、手术切缘阳性和(或)子宫旁组织阳性等肿瘤复发的高危因素时,则 I 类推荐盆腔 EBRT 联合同步含铂化疗±阴道近距离放疗。GOG109 研究和一项回顾性研究均证实,早期子宫颈癌患者若存在高危因素,同期放化疗较单纯放疗能显著改善其预后,特别是合并淋巴结转移的患者^[29-30]。转移、复发或持续性子宫颈癌的联合治疗首选顺铂和紫杉醇联合化疗(若既往已经接受顺铂治疗,可以使用卡铂替代)^[31],对于不适合紫杉醇治疗的患者,顺铂联合托泊替康也是合理的替代方案。

对于存在危险因素的 IB~IIA 期子宫颈癌患者,研究表明,术后辅助化疗效果不劣于术后同期放化疗,同时避免了放疗导致的卵巢损伤,因此可以作为年轻女性保留卵巢功能的治疗方案选择^[32]。另外一项我国的临床研究还提示,对 IB2~IIB 期新辅助化疗后序贯手术的患者,术后辅助化疗可改善 OS^[33],但是,多数研究提示,新辅助化疗与预后的关系仍存在争议,因此需要慎重选择。

4.4 子宫颈癌的免疫治疗和靶向治疗

免疫治疗已成为肿瘤治疗的新策略,根据作用机制不同主要包括免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)、治疗性疫苗和过继性细胞疗法等。其中针对程序性死亡受体 1/配体 1(programmed cell death-1/ligand 1, PD-1/L1)和细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4)的 ICIs 已成为最有前景的肿瘤治疗药物。卡瑞利珠单抗是一种人源化的抗 PD-1 单克隆抗体。2023 年马丁团队牵头开展的局部晚期子宫颈癌单臂 II 期研究(NACI 研究)纳入 85 例新诊断的 PD-L1 表达阳性(综合阳性评分≥1)的局部晚期(FIGO 分期为 IB3 期、IIA2 期和肿瘤直径≥4 cm 的 IIB/IIIC1r 期)子宫颈癌患者,首次探索新辅助化疗激活局部抗肿瘤免疫后再联合卡瑞利珠单抗治疗 PD-L1 阳性的局部晚期子宫颈癌患者的抗肿瘤效能和安全性^[34]。研究结果显示,客观缓解率(objective response rate, ORR)为 100%,病理完全缓解率(pathological complete response, pCR)为 39%(32/83, 95% CI: 28%~50%),且耐受性良好。这提示,免疫治疗联合化疗可为 PD-L1 表达阳性的局部晚期子宫颈癌患者提供新的治疗选择。KEYNOTE-A18 研究对比帕博利珠单抗(PD-1 单抗)联合放化疗(Pembro 组)与安慰剂联合放化疗(Pbo 组)治疗高危局部晚期子宫颈癌(FIGO 2014 IB2~IIB 期、淋巴结阳性或 III~IVA 期)的有效性和安全性^[35]。结果发现, Pembro 组和 Pbo 组 24 个月无进展生存(progression-free survival, PFS)率分别为 67.8% 和 57.3%,且 Pembro 组的 OS 也有延长趋势(HR=0.73, 95% CI: 0.49~1.07),提示免疫治疗在子宫颈癌中具有广阔的前景。据此美国 FDA 批准帕博利珠单抗联合放化疗可用于 FIGO 2014 III~IV 期子宫颈癌患者。2024 年 NCCN 指南也首次推荐帕博利珠单抗联合同步放化疗可用于 FIGO 2014 III~IVA 期子宫颈癌患者^[36]。

贝伐珠单抗是一种高效的抗血管生成药物。GOG-240 研究发现,与单纯联合化疗组(顺铂联合紫杉醇或托泊替康联合紫杉醇)比较,加用贝伐珠单抗治疗组中位 OS 延长(16.8 个月 vs 13.3 个月)^[37]。一项纳入 19 个关于转移、复发或持续性子宫颈癌全身治疗相关研究的 meta 分析也显示,联合化疗基础上加用贝伐珠单抗有改善 OS 的趋势^[38]。KEYNOTE-826 研究评估了转移、复发或持续性子

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。结果提示，帕博利珠单抗联合化疗（加用或不加用贝伐珠单抗）可改善 PFS 和 24 个月 OS 率；亚组分析提示，与未联合贝伐珠单抗患者比较，联合贝伐珠单抗可降低疾病进展和死亡风险^[39]。因此推荐化疗联合帕博利珠单抗和贝伐珠单抗作为转移、复发或持续性宫颈癌一线治疗方案，而贝伐珠单抗作为一线治疗后的序贯维持治疗方案。

帕博利珠单抗还被证实为 PD-L1 阳性或微卫星高度不稳定（microsatellite instability-high, MSI-H）/ 错配修复缺陷（deficient mismatch repair, dMMR）子宫颈癌患者二线治疗的首选。此外，其他多种 ICI 也得到广泛研究。纳武利尤单抗治疗转移性或复发子宫颈癌的临床研究表明，ORR 为 4.0%~26.0%。一项赛帕利单抗用于既往治疗失败的转移或复发子宫颈癌的 II 期二阶段研究表明，ORR 为 27.8%，中位 PFS 为 3.7 个月，中位 OS 为 16.8 个月^[40]。AK104-201 研究采用 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和转移性子宫颈癌患者的疗效。结果表明，ORR 为 33.0%（其中 PD-L1 阳性者为 43.8%，阴性者为 16.7%），中位 PFS 为 3.75 个月，中位 OS 为 17.51 个月^[41]。以上结果提示，ICI 可用于既往治疗失败的复发或转移性子宫颈癌患者的治疗。另外，探索如多靶点酪氨酸激酶抑制剂安罗替尼和靶向组织因子的抗体偶联药物等靶向药物的多项临床研究结果也提示，靶向治疗在二线或三线治疗中有一定的效果^[42-43]。

5 结 语

随着子宫颈癌三级防控体系的优化和落实，消除子宫颈癌战略将在发达国家率先实现。但是，对于中低收入国家或地区，HPV 疫苗和子宫颈癌筛查的组织力度仍有待进一步加大。未来通过加快 HPV 疫苗生产能力，研发基于 HPV 初筛的精准风险分层技术，将有极大可能降低子宫颈癌前病变和子宫颈癌的发病率。随着 HPV 疫苗的广泛应用，非疫苗覆盖的 HPV 型别感染的致病风险需要进一步明确，从而更有效地实现防控。此外，随着子宫颈癌疾病谱的改变，特别是非 HPV 相关子宫颈癌发病比例的增加，如何针对该类患者提供精准治疗仍有待突破。

参考文献：

- [1] World Health Organization. Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem[EB/OL]. (2020-11-17) [2024-07-03]. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240014107>.
- [2] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 关于印发加速消除宫颈癌行动计划（2023—2030 年）的通知[EB/OL]. (2023-01-20) [2024-07-03]. <http://www.nhc.gov.cn/fys/s3581/202301/42c2c95b6db84f9eb356cfd1edb-bac7.shtml>.
- [3] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. *CA Cancer J Clin*, 2015, 65(2): 87-108.
- [4] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424.
- [5] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
- [6] 郑荣寿, 陈茹, 韩冰峰, 等. 2022 年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. *中华肿瘤杂志*, 2024, 46(3): 221-231.
- [7] 郑荣寿, 张思维, 孙可欣, 等. 2016 年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. *中华肿瘤杂志*, 2023, 45(3): 212-220.
- [8] Hall MT, Simms KT, Lew JB, et al. The projected time-frame until cervical cancer elimination in Australia: a modelling study[J]. *Lancet Public Health*, 2019, 4(1): e19-27.
- [9] Pei J, Shu T, Wu CY, et al. Impact of human papillomavirus vaccine on cervical cancer epidemic: evidence from the surveillance, epidemiology, and end results program[J]. *Front Public Health*, 2023, 10: 998174.
- [10] Jiang MZ, Chen S, Yan XX, et al. The coverage and challenges of increasing uptake of non-National Immunization Program vaccines in China: a scoping review[J]. *Infect Dis Poverty*, 2023, 12(1): 114.
- [11] Huh WK, Ault KA, Chelmow D, et al. Use of primary high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening: interim clinical guidance[J]. *Gynecol Oncol*, 2015, 136(2): 178-182.
- [12] Perkins RB, Guido RS, Castle PE, 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, 24(2):102-131.
- [13] Yan HJ, Wang QK, Qiao YL. Cervical cancer prevention in China: where are we now, and what's next?[J]. *Cancer Biol Med*, 2024, 21(3): 213-217.

- [14] Bruni L, Serrano B, Roura E, et al. Cervical cancer screening programmes and age-specific coverage estimates for 202 countries and territories worldwide: a review and synthetic analysis[J]. *Lancet Glob Health*, 2022, 10(8): e1115–1127.
- [15] Polman NJ, Ebisch RMF, Heideman DAM, et al. Performance of human papillomavirus testing on self-collected versus clinician-collected samples for the detection of cervical intraepithelial neoplasia of grade 2 or worse: a randomised, paired screen-positive, non-inferiority trial[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(2): 229–238.
- [16] Phoolcharoen N, Areeruk W, Kantathavorn N, et al. Self- and physician-collected high-risk human papillomavirus (HPV) testing to detect high-grade cervical lesions among Thai women[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2023, 33(9): 1354–1358.
- [17] Pretsch PK, Spees LP, Brewer NT, et al. Effect of HPV self-collection kits on cervical cancer screening uptake among under-screened women from low-income US backgrounds (MBMT-3): a phase 3, open-label, randomised controlled trial[J]. *Lancet Public Health*, 2023, 8(6): e411–421.
- [18] Clarke MA, Wentzensen N, Perkins RB, et al. Recommendations for use of p16/Ki67 dual stain for management of individuals testing positive for human papillomavirus[J]. *J Low Genit Tract Dis*, 2024, 28(2): 124–130.
- [19] American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP). Public comment on draft recommendations for extended genotyping[EB/OL]. (2024-03-23) [2024-07-03]. <https://asccp.org/public-comment-on-draft-recommendations-for-extended-genotyping>.
- [20] Li X, Rao X, Wei MJ, et al. Extended HPV genotyping for risk assessment of cervical intraepithelial neoplasia grade 2/3 or worse in a cohort study[J]. *J Natl Compr Cancer Netw*, 2022, 20(8): 906–914.
- [21] Xie HY, Rao X, Li JY, et al. Diagnostic accuracy of extended HPV DNA genotyping and its application for risk-based cervical cancer screening strategy[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2023, 61(12): 2229–2236.
- [22] Ramirez PT, Robledo KP, Frumovitz M, et al. LACC trial: Final analysis on overall survival comparing open versus minimally invasive radical hysterectomy for early-stage cervical cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2024, 29: JCO2302335.
- [23] Margul DJ, Yang JH, Seagle BL, et al. Outcomes and costs of open, robotic, and laparoscopic radical hysterectomy for stage I B1 cervical cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(15_suppl): 5502.
- [24] Uppal S, Gehrig PA, 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.
- [25] Chiva L, Zanagnolo V, Querleu D, et al. SUCCOR study: an international European cohort observational study comparing minimally invasive surgery versus open abdominal radical hysterectomy in patients with stage I B1 cervical cancer[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2020, 30(9): 1269–1277.
- [26] Li RZ, 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.
- [27] 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.
- [28] Wethington SL, Cibula D, Duska LR, et al. An international series on abdominal radical trachelectomy: 101 patients and 28 pregnancies[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2012, 22(7): 1251–1257.
- [29] Peters WA III, Liu PY, Barrett RJ II, 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.
- [30] Trifiletti DM, Swisher-McClure S, Showalter TN, et al. Postoperative chemoradiation therapy in high-risk cervical cancer: re-evaluating the findings of gynecologic oncology group study 109 in a large, population-based cohort[J]. *Int J Radiat Oncol*, 2015, 93(5): 1032–1044.
- [31] 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.
- [32] Li S, Hu T, Chen YL, et al. Adjuvant chemotherapy, a valuable alternative option in selected patients with cervical cancer[J]. *PLoS One*, 2013, 8(9): e73837.
- [33] Hu YJ, Han YY, Shen YM, et al. Neoadjuvant chemotherapy for patients with international federation of gynecology and obstetrics stages I B3 and II A2 cervical cancer: a multicenter prospective trial[J]. *BMC Cancer*, 2022, 22(1): 1270.
- [34] Li KZ, Chen J, Hu YJ, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus camrelizumab for locally advanced cervical cancer (NACI study): a multicentre, single-arm, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2024, 25(1): 76–85.

- [35] Lorusso D, Xiang Y, Hasegawa K, et al. Pembrolizumab or placebo with chemoradiotherapy followed by pembrolizumab or placebo for newly diagnosed, high-risk, locally advanced cervical cancer (ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18): a randomised, double-blind, phase 3 clinical trial[J]. Lancet, 2024, 403(10434): 1341-1350.
- [36] National Comprehensive Cancer Network. NCCN guidelines: Cervical cancer version 2.2024[S/OL]. (2024-02-23) [2024-07-03]. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1426>.
- [37] Tewari KS, Sill MW, Penson RT, et al. Bevacizumab for advanced cervical cancer: final overall survival and adverse event analysis of a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial (Gynecologic Oncology Group 240)[J]. Lancet, 2017, 390(10103): 1654-1663.
- [38] Rosen VM, 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.
- [39] Tewari KS, Colombo N, Monk BJ, et al. Pembrolizumab or placebo plus chemotherapy with or without bevacizumab for persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer[J]. JAMA Oncol, 2024, 10(2): 185.
- [40] Wu X. Efficacy and safety of zimberelimab (GLS-010) monotherapy in patients with recurrent or metastatic cervical cancer: A multicenter, open-label, single-arm, phase II study[C/OL]. (2022-12-04) [2024-07-03]. <https://cslide.ctimeetingtech.com/asia2022/attendee/confcal/session/list?q=+Proffered+Paper+session%3A+Gynaecological+tumours+&c=st&r=r%7E3>.
- [41] Wu XH, Ji JF, Lou HM, 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: S47-48.
- [42] Xu Q, Wang JJ, 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.
- [43] Coleman RL, 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[J]. Lancet Oncol, 2021, 22(5): 609-619.

(收稿日期: 2024-06-21)

读者·作者·编者

欢迎订阅《实用肿瘤杂志》

《实用肿瘤杂志》是由中华人民共和国教育部主管和浙江大学主办的肿瘤专业学术性期刊。本刊为中国抗癌协会系列期刊、中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)、中国生物医学核心期刊和RCCSE中国核心学术期刊(A);并被国际著名检索系统:美国《化学文摘》(Chemical Abstracts)、美国《乌利希国际期刊指南》(Ulrich's International Periodicals Directory)、波兰《哥白尼索引》(IC)、荷兰《医学文摘》(EMBASE)、荷兰《文摘与引文数据库》(Scopus)、美国《剑桥科学文摘》(CSA)和英国《国际农业与生物科学研究中心》(CABI)收录。本刊突出实用性,主要栏目有专家共识、指南解读、专家论坛、专题讨论、MDT园地、基础研究、临床研究、临床应用、流行病学研究、综述和短篇报道等。适合于广大中、高级医务人员及从事肿瘤科研与教学工作阅读和参考。

《实用肿瘤杂志》为双月刊,大16开,100页,每逢双月10日出版。每期定价10.00元,全年60.00元。本刊刊号ISSN 1001-1692, CN 33-1074/R, 邮发代号32-87, 国外发行代号4816BM, 全国各地邮局均可订阅。如邮局订阅延误,可汇款至浙江省杭州市解放路88号,浙江大学医学院附属第二医院《实用肿瘤杂志》编辑部补订。

电话:(0571) 87783654 邮编:310009 E-mail: shyzhl@zju.edu.cn 网址: www.syzlzz.com

<https://www.academax.com/doi/10.13267/j.cnki.syzlzz.2024.046>