

DOI: 10.19538/j.fk2023120113

# 子宫颈癌抗血管生成药物临床应用指南(2023年版)

中国抗癌协会宫颈癌专业委员会

**关键词:**子宫颈癌;抗血管生成;指南**Keywords:** cervical cancer; angiogenesis inhibitors; guideline**中图分类号:**R737.3 **文献标志码:**A

## 1 引言

在全球范围内,子宫颈癌的发病率和死亡率位居女性恶性肿瘤的第4位<sup>[1]</sup>。随着人乳头瘤病毒疫苗接种的普及和规范化筛查的开展,在欧美等发达国家子宫颈癌的发病率已显著下降,而在包括我国在内等一些相对欠发达国家,子宫颈癌仍是最常见的女性生殖道恶性肿瘤。2022年我国新发子宫颈癌111 820例,死亡61 579例,严重影响了女性的身心健康<sup>[2]</sup>。

早期子宫颈癌预后好,但转移和复发患者预后极差,中位总生存期(overall survival, mOS)约为7~12个月,5年总生存率仅为17%<sup>[3-4]</sup>。新生血管(neovascularization)在子宫颈癌的发生发展中发挥了重要作用,也成为子宫颈癌靶向治疗的重要靶点之一。抗血管生成药物的干预,可使肿瘤新生血管正常化或降低新生血管密度,从而延缓肿瘤生长甚至杀灭肿瘤,已成为治疗子宫颈癌的重要方法。已有证据显示,抗血管生成药物与其他系统治疗药物,包括化疗和免疫治疗联合具有协同作用。

目前,靶向肿瘤血管新生的药物可分为3类<sup>[5]</sup>:靶向血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor receptor, VEGF)及其受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)的大分子单克隆抗体、靶点包括VEGFR的多靶点小分子酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)和重组人血管内皮抑制素。贝伐(珠)单抗是VEGFR类药物的经典代表,已在我国获批用于晚期、复发和转移性子宫颈癌的治疗。阿帕替尼等TKIs也证实对子宫颈癌有效。有研究初步证实重组人血管内皮抑制素对子宫颈癌有效,但缺少高质量证据,本指南不做推荐。

基金项目:广州市重大技术项目(2023P-ZD12);广东省基础与应用基础研究基金(2023A1515012647, 2021A1515111177, 021A1515220142);广东省医学科学技术研究基金(A2022285);逸仙临床研究培育项目(SYS-Q-202203, SYS-Q-202207);希思科-桐树基因肿瘤研究基金项目2021年度(Y-tongshu2021/ms-0133)

通讯作者:李晶,中山大学孙逸仙纪念医院妇科肿瘤专科,广东广州510120,电子信箱:lijing228@mail.sysu.edu.cn;林仲秋,中山大学孙逸仙纪念医院妇科肿瘤专科,广东广州510120,电子信箱:lin-zhongqiu@163.com

随着更多血管新生靶点的开发和药物可及性的不断提高,抗血管生成药物已成为子宫颈癌综合治疗中不可或缺的重要手段。中国抗癌协会宫颈癌专业委员会对现有子宫颈癌抗血管生成药物临床应用的证据进行了总结,在我国临床实践特点背景下制订了本指南,以指导我国子宫颈癌治疗中抗血管生成药物的规范应用和科学管理,提高我国子宫颈癌规范化治疗水平。

## 2 指南制定方法学

本指南由专家组组长与执笔者基于临床研究证据和临床经验,整理形成初稿,检索数据库包括PubMed、Embase、CNKI、万方等。英文文献检索主题词为“antiangiogenesis”“cervical cancer”“tyrosine kinase inhibitor”“vascular endothelial growth factor receptor”“bevacizumab”“ramucirumab”“pazopanib”“cetuximab”“lenvatinib”“anlotinib”“cediranib”“apatinib”“sunitinib”等。然后由编写专家组对指南内容进行讨论确定推荐意见,最后由专委会指南编写专家委员会审定。指南中的推荐意见是基于循证医学证据和专家组广泛认可的临床经验而形成。指南推荐等级遵循“美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南证据级别和推荐等级”分级法。见表1。

## 3 子宫颈癌抗血管生成药物使用概况和靶点比较

目前,子宫颈癌治疗中抗血管生成药物的作用通路主要集中在VEGF-VEGFR,其中VEGFR激活,特别是胞内段活化,是启动血管新生的关键事件<sup>[5-7]</sup>。VEGFR包括3个家族成员:VEGFR-1主要作用于造血干细胞、单核细胞和巨噬细胞,负责细胞的招募、激活和迁移;VEGFR-2主要调节血管内皮功能;VEGFR-3调节淋巴管内皮细胞的功能。因此,VEGFR-2是调节血管新生的主要靶点,该受体在多种恶性肿瘤中高表达,是目前肿瘤治疗中主要针对的靶点。VEGFR三种受体结构相似,使得VEGFR-2抑制剂可同时抑制其他两种受体并阻断相应功能,如同时抑制VEGFR-1可强化对肿瘤细胞迁移的抑制,而抑制VEGFR-3则可减少淋巴转移。此外,一些酪氨酸激酶受体家族成员,包括血小板源性生长因子/受体(platelet-derived growth factor/

receptor, PDGF/PDGFR)、成纤维细胞生长因子/受体(fibroblast growth factor/receptor, FGF/FGFR)、集落刺激因子1受体(colony-stimulating factor-1 receptor, CSF1R)、表皮生长因子(epidermal growth factor receptor, EGFR)、c-Kit等与VEGFR-2在催化区域具有序列同源性,因此抑制VEGFR-2能同时抑制这些酪氨酸激酶的作用。从抗肿瘤角度,同时阻断多条信号通路可取得更好的治疗作用,但这一非特异性作用也会导致毒副反应,这是目前抗血管生成药物主要用于晚期、复发和转移性肿瘤患者的重要原因。

表1 NCCN指南证据级别和推荐等级及代表意义

证据级别和推荐等级	
1级	基于高级别证据,指南编写委员会一致认为该处理/干预是恰当的
2A级	基于低级别证据,指南编写委员会一致认为该处理/干预是恰当的
2B级	基于低级别证据,指南编写委员会成员多数认为该处理/干预是恰当的
3级	基于任何级别证据,指南编写委员会对于该处理/干预是否恰当存在较大争议
优先选择等级	
优先选择	干预手段疗效、安全性确定,且有证据支持;多数可负担
其他推荐	干预手段疗效、安全性欠佳,或毒副反应显著,或证据尚不充分;得到相似效果时,患者负担重
特定情况下可用	干预手段适用于特点人群(会有特定定义和推荐)

3.1 靶向VEGF-VEGFR的大分子单克隆抗体 贝伐(珠)

单抗是人源化抗VEGF单克隆抗体,为大分子药物,无法通过细胞膜直接作用于VEGFR胞内段<sup>[5-7]</sup>。该药主要通过中和VEGF进而发挥抑制肿瘤血管新生的作用。已有高级别临床研究在宫颈癌患者中证实了贝伐(珠)单抗的疗效。此外,贝伐(珠)单抗对免疫微环境和肿瘤药物渗透性具有调控作用,越来越多证据支持贝伐(珠)单抗与化疗和免疫检查点抑制剂联合使用。雷莫芦单抗(ramucirumab)是另一种大分子单克隆抗体,可靶向阻断VEGF与VEGFR2的结合,从而发挥抑制肿瘤血管新生的作用;但该药在国内尚未上市,且缺少在宫颈癌中的使用证据,故本指南不做推荐。

3.2 靶点包括VEGFR的多靶点小分子TKI 阿帕替尼(apatinib)、安罗替尼(anlotinib)、苹果酸法米替尼(famitinib)等TKIs属于小分子药物,可以透过细胞膜并作用于VEGFR胞内段。药物与胞内段酪氨酸激酶功能域竞争性结合后,可抑制其磷酸化而阻断细胞下游信号通路的激活,最终抑制肿瘤血管新生。现有TKIs的非选择性较大分子药物更为显著,除与VEGFR作用外,TKIs还可更加广泛地作用于PDGF/PDGFR、FGF/FGFR、EGF/EGFR及c-Kit等。因此,TKIs抗血管新生的效能会更强,但导致的不良反应也较大分子药物更加显著,这些缺点导致TKIs临床使用剂量受限,并多用于肿瘤末线治疗中<sup>[5-7]</sup>。

3.3 宫颈癌抗血管生成药物靶点比较 表2总结了宫颈癌治疗中不同抗血管生成药物的作用靶点。使用靶向VEGF-VEGFR的大分子单克隆抗体和TKIs都可达到抑制血管新生的作用,但两类药物作用靶点存在差别,从而导致两类药物的疗效和毒性反应存在显著差异。由于贝伐(珠)单抗对胞内VEGFR通路和其他通路影响较小,故毒性反应较小、患者耐受性高,是目前宫颈癌治疗中最常用的抗血管生成药物。

表2 宫颈癌治疗中不同抗血管生成药物靶点总结

药物	VEGF	VEGFR	PDGFR	c-Kit	Flt-3	RET	MET	FGFR	EGFR	HER-2	Sre
贝伐(珠)单抗	√	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
帕唑帕尼	-	1,2,3	α,β	√	-	-	-	√	-	-	-
拉帕替尼	-	-	-	-	-	-	-	-	√	√	-
舒尼替尼	-	1,2,3	α,β	√	√	√	-	-	-	-	-
阿帕替尼	-	2	α,β	√	-	√	-	-	-	-	√
安罗替尼	-	1,2,3	α,β	√	-	√	√	-	√	-	-
法米替尼	-	2,3	β	√	√	√	-	-	-	-	√

注:√:靶点;-:非靶点

4 宫颈癌抗血管生成药物临床应用证据和推荐

4.1 贝伐(珠)单抗治疗晚期、复发和转移性宫颈癌的临床证据和推荐意见 GOG-227C是首个证实贝伐(珠)单抗治疗宫颈癌有效的前瞻性研究<sup>[8]</sup>,46例复发性宫颈癌患者在≤2线治疗后,单药使用贝伐(珠)单抗(15mg/kg,3周疗),客观缓解率(objective response rate, ORR)为10.9%(均为部分缓解),中位肿瘤缓解持续时间为6.2个月,中位无

复发生存期(median progression-free survival, mPFS)和mOS分别为3.4个月和7.2个月。

GOG-240(NCT00803062)证实,在复发、转移和晚期宫颈癌的一线治疗中,贝伐(珠)单抗具有重要作用<sup>[9]</sup>,该研究共入组452例未接受化疗且无法手术(包括盆腔廓清术)的转移、复发和持续性宫颈癌患者,按1:1:1:1随机分组,入组患者分别接受顺铂(50mg/m<sup>2</sup>)+紫杉醇(135~

175mg/m<sup>2</sup>) ± 贝伐(珠)单抗(15mg/kg)(3周疗)或拓扑替康(0.75mg/m<sup>2</sup>,第1~3天)+紫杉醇(175mg/m<sup>2</sup>) ± 贝伐(珠)单抗(15mg/kg)(3周疗)。该研究首次<sup>[9]</sup>和最终生存结局<sup>[10]</sup>分析均证实,与单纯化疗相比,化疗联合贝伐(珠)单抗可显著降低复发和死亡风险(最终生存结果:mPFS 8.2个月 vs. 6.0个月, $P=0.0032$ ;mOS 16.8个月 vs. 13.3个月, $P=0.0068$ )。

2018年,距离随机26个月时,GOG-240公布了最终生存结果:尽管部分对照组患者也使用了贝伐(珠)单抗,但生存曲线的差异始终存在,多数疾病稳定(stable disease, SD)患者始终处于SD状态,这些结果进一步证实化疗联合贝伐(珠)单抗的益处是持续而稳定的。此外,增加贝伐(珠)单抗可有效提高肿瘤控制率,化疗联合贝伐(珠)单抗组患者的ORR均接近45%,而拓扑替康+紫杉醇组肿瘤缓解率不足25%;贝伐(珠)单抗治疗的远期安全性也得到证实,化疗+贝伐(珠)单抗组患者进展后的PFS2与化疗组差异无统计学意义。

需要强调的是,GOG-240没有纳入复发后已接受化疗的患者,患者入组前的化疗仅用在放疗增敏阶段。因此,对于复发、转移、持续和晚期宫颈癌患者,GOG-240发现使用贝伐(珠)单抗的益处体现在复发后[包括转移、持续和国际妇产科联盟(FIGO)IVB期]的一线治疗。此外,亚组分析结果显示,宫颈癌患者从使用贝伐(珠)单抗中获益有限。虽然拓扑替康+紫杉醇组患者的预后不优于甚至劣于顺铂+紫杉醇,但两组患者OS相仿,且联合贝伐(珠)单抗均有OS获益,故对于无法耐受顺铂的患者,仍可考虑使用拓扑替康+紫杉醇方案,这一方法已被NCCN指南推荐;但是使用该方案会导致严重骨髓抑制,特别是血小板减少症(chemotherapy induced thrombocytopenia, CIT),故临床应用时需要密切随访和干预。

JCOG-0505(NCT00295789)是一项以OS为主要研究终点的非劣效性随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)<sup>[11]</sup>。研究对象为既往曾接受≤1线含铂方案治疗的复发、持续和转移性(包括FIGO IVB期)宫颈癌患者。最终结果显示卡铂(AUC 5)+紫杉醇(175mg/m<sup>2</sup>)并不劣于顺铂(50mg/m<sup>2</sup>)+紫杉醇(135mg/m<sup>2</sup>);亚组分析提示使用顺铂的OS优势集中体现在既往无铂类药物暴露史的患者中,而既往曾使用铂类,特别是顺铂的患者,使用卡铂+紫杉醇可获得更好的预后。基于此结果和GOG-240,对于无法耐受顺铂和既往有顺铂使用史的患者,联合贝伐(珠)单抗(15mg/kg)时,可使用卡铂(AUC 5)+紫杉醇(175mg/m<sup>2</sup>)(3周疗)。在CECILIA(NCT02467907)试验中<sup>[12]</sup>,研究者通过单臂II期试验评估了卡铂(AUC 5)+紫杉醇(175mg/m<sup>2</sup>)+贝伐(珠)单抗(15mg/kg)的疗效,PFS结果(mPFS: 10.9个月)与GOG-240中使用顺铂+紫杉醇+贝伐(珠)单抗的患者相仿,进一步证实与紫杉醇和贝伐(珠)单抗联合用药时,可使用卡铂替代顺铂。

虽然GOG-240奠定了贝伐(珠)单抗在宫颈癌治疗

中的地位,但该研究中因毒性反应需要停药时,患者需要停用包括贝伐(珠)单抗在内的所有药物。因此,无法评估贝伐(珠)单抗维持治疗的意义。CECILIA试验则探索了这一问题的<sup>[12]</sup>,在该研究中,如果患者因化疗毒性反应而停药,可以继续使用贝伐(珠)单抗(15mg/kg、3周疗)进行维持治疗,这是CECILIA试验中患者的OS较GOG-240更长的潜在原因。

2021年公布结果的Keynote 826(NCT03635567)证实了宫颈癌患者可从免疫治疗中获益,奠定了免疫检查点抑制剂在宫颈癌治疗中的地位<sup>[13]</sup>。617例持续、复发和转移性宫颈癌患者随机接受顺铂(50mg/m<sup>2</sup>)/卡铂(AUC 5)+紫杉醇(175mg/m<sup>2</sup>) ± 帕博利珠单抗(200mg) ± 贝伐(珠)单抗(15mg/kg)(3周疗),6个疗程后使用帕博利珠单抗(200mg) ± 贝伐(珠)单抗(15mg/kg)(3周疗)维持治疗。由研究者决定是否联合贝伐(珠)单抗。该研究证实化疗联合帕博利珠单抗可改善患者的PFS和OS,这一益处主要体现在PD-L1阳性(免疫组化法22C3 pharmDx assay, CPS评分≥1分)患者中,亚组分析和事后分析提示,无论是否使用帕博利珠单抗,联合贝伐(珠)单抗都可改善PFS和OS。

卡度尼单抗(candonilimab, 开坦尼)是一种靶向人PD-1和CTLA-4的双特异性抗体,已在我国获批用于既往接受过含铂化疗治疗失败的复发或转移性宫颈癌患者。AK104-210(NCT04868708)试验在无法接受根治性治疗的复发或转移性宫颈癌患者中评价了不同剂量卡度尼单抗联合紫杉醇+顺铂/卡铂 ± 贝伐(珠)单抗的安全性和疗效<sup>[14]</sup>。结果提示卡度尼单抗(10mg/kg)+顺铂(50mg/m<sup>2</sup>)/卡铂(AUC 5)+紫杉醇(175mg/m<sup>2</sup>)+贝伐(珠)单抗(15mg/kg)(3周疗)的ORR和疾病控制率(disease control rate, DCR)最佳;即便对于PD-L1表达阴性患者,也可取得较好的疗效。已有III期临床研究(NCT04982237)进一步评估了卡度尼单抗联合化疗和贝伐(珠)单抗的疗效和安全性。

近年来,抗体偶联药物(antibody-drug conjugates, ADC)在宫颈癌治疗中的作用日益显现。GOG-3042(NCT03786081)在复发性宫颈癌患者中评估了替索单抗(tisotumab vedotin-tftv, TIVDAK)的疗效<sup>[15]</sup>。替索单抗由组织因子(tissue factor, TF)作为导向抗体偶联微管抑制剂MMAE(单甲基auristatin E)。该研究初步证实,对于复发和转移性宫颈癌患者,一线治疗中使用替索单抗(2mg/kg,最大剂量200mg)+卡铂(AUC5)(3周疗)+贝伐(珠)单抗(15mg/kg)(3周疗)安全、有效。

NCT02921269试验在复发、持续、转移和晚期宫颈癌患者中(治疗线数≤2线)评价了贝伐(珠)单抗(15mg/kg)联合抗PD-L1抗体(阿替利珠单抗)(1200mg/次)(3周疗)的效果<sup>[16]</sup>。该研究为II期二阶段设计,但第一阶段10例患者中,未出现肿瘤缓解(ORR:0),研究由此提前终止。

贝伐(珠)单抗诱导的乏氧环境可增强聚ADP核糖聚合酶(poly adp-ribose polymerase, PARP)抑制剂的作用,但

NCT03476798 试验未发现贝伐(珠)单抗联合卢卡帕利对复发性子宫颈癌有效<sup>[17]</sup>。

**推荐意见 1:** 对于复发、转移、持续和晚期(FIGO IV B期)子宫颈癌患者,贝伐(珠)单抗联合化疗是一线治疗药物(1级推荐)。

**推荐意见 2:** 对于复发、转移、持续和晚期(FIGO IV B期)子宫颈癌患者,当CPS评分 $\geq 1$ 分(免疫组化法 22C3 pharmDx assay)时,推荐顺铂/卡铂+紫杉醇+帕博利珠单抗+贝伐(珠)单抗进行治疗。用药方案为顺铂( $50\text{mg}/\text{m}^2$ )/卡铂(AUC 5)+紫杉醇( $175\text{mg}/\text{m}^2$ )+帕博利珠单抗( $200\text{mg}$ )+贝伐(珠)单抗( $15\text{mg}/\text{kg}$ ),3周疗,6个疗程后使用帕博利珠单抗( $200\text{mg}$ )+贝伐(珠)单抗( $15\text{mg}/\text{kg}$ ),3周疗维持,直至肿瘤进展或毒性反应无法耐受(1级推荐)。

**推荐意见 3:** 对于复发、转移、持续和晚期(FIGO IV B期)子宫颈癌患者,当CPS评分 $< 1$ 分(免疫组化法 22C3 pharmDx assay),推荐顺铂/卡铂+紫杉醇+贝伐(珠)单抗进行治疗。用药方案为顺铂( $50\text{mg}/\text{m}^2$ )/卡铂(AUC 5)+紫杉醇( $175\text{mg}/\text{m}^2$ )+贝伐(珠)单抗( $15\text{mg}/\text{kg}$ ),3周疗(1级推荐)。完全缓解(complete response, CR)患者6个疗程后使用贝伐(珠)单抗( $15\text{mg}/\text{kg}$ ),3周疗维持,直至肿瘤进展或毒性反应无法耐受。部分缓解(partial response, PR)或SD患者可选择顺铂( $50\text{mg}/\text{m}^2$ )/卡铂(AUC 5)+紫杉醇( $175\text{mg}/\text{m}^2$ )+贝伐(珠)单抗( $15\text{mg}/\text{kg}$ ),3周疗,持续用药,直至毒性反应无法耐受再使用贝伐(珠)单抗( $15\text{mg}/\text{kg}$ ),3周疗维持治疗(2A级推荐)。

**推荐意见 4:** 患者因药物可及性和经济原因无法使用帕博利珠单抗时,也可使用其他免疫检查点抑制剂,如替雷利珠单抗联合贝伐(珠)单抗和化疗[贝伐(珠)单抗和化疗的使用方法同上],目前已有证据(NCT05247619)支持这一方法的疗效和安全性<sup>[18]</sup>(2B级推荐)。

**推荐意见 5:** 对于复发、转移性子宫颈癌患者,可使用卡度尼单抗( $10\text{mg}/\text{kg}$ )+顺铂( $50\text{mg}/\text{m}^2$ )/卡铂(AUC 5)+紫杉醇( $175\text{mg}/\text{m}^2$ )+贝伐(珠)单抗( $15\text{mg}/\text{kg}$ )(3周疗),达CR患者6个疗程后停止化疗,然后用卡度尼单抗( $10\text{mg}/\text{kg}$ )+贝伐(珠)单抗( $15\text{mg}/\text{kg}$ ),3周维持治疗。PR或SD患者持续用药直至肿瘤进展或患者无法耐受再使用卡度尼单抗( $10\text{mg}/\text{kg}$ )+贝伐(珠)单抗( $15\text{mg}/\text{kg}$ ),3周疗维持治疗(2A级推荐)。

**推荐意见 6:** 化疗联合使用贝伐(珠)单抗时,可根据既往药物使用史选择铂类药物,如果患者既往无顺铂使用史或曾接受扩大野放疗(骨髓储备功能受损,对卡铂耐受性差),首选顺铂(1级推荐)。既往有铂类特别是顺铂使用史的患者,可选择卡铂(2A级推荐)。

**推荐意见 7:** 替索单抗(tisotumab vedotin-tftv, TIVDAK)在中国上市前,不推荐在临床研究外的子宫颈癌患者使用替索单抗联合化疗和贝伐(珠)单抗(2A级推荐)。

**推荐意见 8:** 尚无证据证实PARP抑制剂对子宫颈癌有

效。不推荐在临床研究外的子宫颈癌患者使用PARP抑制剂联合抗血管生成药物(2A级推荐)。

4.2 评价子宫颈癌患者能否从贝伐(珠)单抗治疗中获益的方法 GOG-240在评估贝伐(珠)单抗疗效外还确立了能够预测贝伐(珠)单抗获益程度的 Moore 标准(Moore criteria),可指导贝伐(珠)单抗的精准应用<sup>[19-20]</sup>。对于复发、晚期、持续和转移性子宫颈癌患者,该标准包括5个独立危险因素:非裔女性、行为状态(performance status, PS)评分 $\geq 1$ 分(1分:能自由走动及从事轻体力活动,包括一般家务或办公室工作,但不能从事较重的体力活动)、盆腔有可测量病灶、既往曾使用铂类药物进行放疗增敏、诊断子宫颈癌到诊断复发的时间间隔 $< 1$ 年。危险因素0~1个为低危、2~3个为中危、4~5个为高危。与仅化疗相比,低危患者联合贝伐(珠)单抗治疗的获益不明显,而中危和高危患者使用贝伐(珠)单抗后死亡风险显著下降<sup>[19]</sup>。需要注意的是,即便在危险因素中剔除“非裔女性”,Moore标准的预测效能仍然存在,但该标准未在亚洲人群中进行验证。

**推荐意见 1:** 子宫颈癌患者接受贝伐(珠)单抗治疗前,可使用 Moore 标准对获益程度进行评估(2A级推荐)。

**推荐意见 2:** 由于 Moore 标准未在亚洲女性中进行效能验证,中国患者可参考这一方法决定是否使用贝伐(珠)单抗(3级推荐)。

4.3 子宫颈癌患者使用贝伐(珠)单抗进展后的治疗

GOG-3023(NCT03438396)在晚期和复发后接受 $\leq 2$ 线化疗的子宫颈癌患者中评价了替索单抗的疗效<sup>[21]</sup>,101例入组患者中69%既往曾接受贝伐(珠)单抗。单药使用替索单抗 $2.0\text{mg}/\text{kg}$ (3周疗,最大剂量 $200\text{mg}$ )治疗后,总体人群ORR为24%,mPFS和mOS分别为4.2个月和12.1个月;替索单抗的疗效和TF表达状态无相关性。在既往接受贝伐(珠)单抗联合化疗的患者中,替索单抗治疗后的ORR为19%——疗效与总人群相仿且优于Keynote-158(NCT02628067)报道的结果[41例既往曾接受贝伐(珠)单抗的MMRd/MSI-H型复发性子宫颈癌患者,使用帕博利珠单抗后仅2例缓解;ORR为4.9%]<sup>[22]</sup>。这些结果提示既往使用贝伐(珠)单抗并不会对替索单抗的疗效产生不良影响。2023欧洲肿瘤内科学会(ESMO)公布了innovaTV 301(NCT04697628)结果,共有502例患者被随机分配至替索单抗组(TV组,253例)和化疗组(249例);中位生存期随访时间为10.8个月(95%CI 10.3~11.6),患者的中位年龄为50岁(26~80岁);各组在人口统计学和疾病特征上均保持平衡。63.9%和27.5%的患者曾接受过贝伐(珠)单抗和抗PD-(L)1治疗。与化疗组相比,TV组的死亡风险降低了30%,mOS显著延长(11.5个月 vs. 9.5个月),TV组的PFS明显优于化疗组。TV组和化疗组的ORR分别为17.8%和5.2%。大多数患者至少出现了1次与治疗相关的不良事件[TV组87.6%( $\geq 3$ 级占29.2%) vs. 化疗组85.4%( $\geq 3$ 级占45.2%)]。不良事件与已知的TV安全性特征一致,包括眼

部、外周神经病和出血等不良事件。

GOG-3023 和 innovaTV 301 是在曾使用贝伐(珠)单抗的患者中探索后线治疗方法的研究。

**推荐意见:**替索单抗在中国上市后,对于已接受多线治疗的子宫颈癌患者,特别是既往有贝伐(珠)单抗使用史的患者,可使用替索单抗,用药方法为2.0mg/kg、最大剂量200mg、3周疗。基于现有证据,使用替索单抗时可以不常规检测TF表达状态(2A级推荐)。

4.4 TKI治疗晚期、复发和转移性子宫颈癌的临床证据和推荐意见 已有多项临床研究在晚期、复发和转移性子宫颈癌患者中评估TKIs的疗效,包括西妥昔单抗(cetuximab,爱必妥)、厄洛替尼(erlotinib,特罗凯)、舒尼替尼(sunitinib,索

坦)、拉帕替尼(lapatinib,泰立沙)、帕唑帕尼(pazopanib)、阿帕替尼(apatinib,艾坦)、安罗替尼(anlotinib,福可维)、苹果酸法米替尼(famitinib)等。

西妥昔单抗和厄洛替尼是主要靶向EGFR的TKI,现有临床研究未发现这两种药物可控制子宫颈癌进展,针对舒尼替尼的临床研究也未发现单药舒尼替尼对子宫颈癌有效<sup>[23]</sup>。其他5种TKIs的作用靶点已在表3中进行了总结,已有初步证据提示这些药物对子宫颈癌有效<sup>[24-27]</sup>。需要注意的是,单药TKI对子宫颈癌的疗效极为有限,甚至劣于单药贝伐(珠)单抗。TKIs的疗效主要体现在与免疫检查点抑制剂(抗PD-1)联合应用时。由于相关临床试验均为II期,其有效性和安全性仍有待进一步确证。

表3 TKI治疗复发、晚期、转移和持续性子宫颈癌相关临床研究总结

TKI	临床研究	主要终点	用药方法	纳入子宫颈癌患者	结果
拉帕替尼 帕唑帕尼	VEG105281; II期随机	PFS	1:1:1 随机分组;帕唑帕尼 800mg qd;拉帕替尼 1500mg qd;帕唑帕尼+拉帕替尼	228例(74例:78例:76例);复发、FIGO IVB期、持续、转移患者;≥1线治疗	联合组提前终止;帕唑帕尼较拉帕替尼改善预后;mPFS:帕唑帕尼18.1周,拉帕替尼17.1周( $P<0.013$ );mOS:帕唑帕尼50.7周,拉帕替尼39.1周( $P=0.045$ );ORR:帕唑帕尼9%,拉帕替尼5%
阿帕替尼	ChiCTR2000031932; II期单臂	ORR	阿帕替尼 250mg qd+卡瑞利珠单抗 200mg q2w	45例;复发、持续、转移患者;≥1线治疗	ORR:55.6%;mPFS:8.8个月
安罗替尼	ChiCTR1900023015; II期单臂	ORR	安罗替尼 10mg qd,第1~14天+信迪利单抗 200mg q3w	42例;≥1线治疗后进展或无法耐受化疗;PD-L1阳性(CPS评分≥1分)	ORR:54.8%;mPFS:9.4个月
法米替尼	NCT03827837; II期单臂		法米替尼 20mg qd+卡瑞利珠单抗 200mg q3w	33例;复发、转移鳞癌;1~2线治疗后进展或无法耐受化疗	ORR:39.4%;mPFS:10.3个月
法米替尼	NCT04680988; 随机、开放标签、II期	ORR	卡瑞利珠单抗 200mg q3w+法米替尼 20mg qd vs. 卡瑞利珠单抗单药 200mg q3w和研究者选择化疗	194例;既往含铂化疗失败的复发或转移性子宫颈癌;排除既往接受过抗PD-1/PD-L1/CTLA-4治疗的患者	ORR:卡瑞利珠单抗+法米替尼41.0%,卡瑞利珠单抗单药24.1%;mPFS:卡瑞利珠单抗+法米替尼8.1个月,卡瑞利珠单抗单药4.1个月,化疗2.9个月

**推荐意见1:**对于复发性子宫颈癌,TKI联合免疫治疗具有一定的抗肿瘤作用,可作为TKIs二线应用的首选方式(2A级推荐)。

**推荐意见2:**单药TKIs的疗效有限,不建议常规使用(2A级推荐)。

**推荐意见3:**推荐子宫颈癌患者参与针对TKIs疗效的确证性研究(1级推荐)。

4.5 抗血管生成药物治疗特殊病理类型子宫颈癌的临床

证据和推荐意见 NeCTuR是一项由来自University of Texas MD Anderson Cancer Center的研究者发起的单中心双向队列研究,旨在为复发性子宫颈癌神经内分泌癌患者提供更好的治疗方案<sup>[28-29]</sup>,该研究探索了使用拓扑替康+紫杉醇+贝伐(珠)单抗三药联合方案(TPB方案)治疗复发性子宫颈癌神经内分泌癌的效果[拓扑替康0.75mg/m<sup>2</sup>、第1~3天;紫杉醇175mg/m<sup>2</sup>;贝伐(珠)单抗15mg/kg;3周疗,直至肿瘤进展或患者无法耐受]。

2017年,NeCTuR研究者在首次复发的子宫颈神经内分泌癌患者中报道了TPB方案的疗效<sup>[29]</sup>。与其他方案相比,TPB方案可降低复发风险(中位PFS:7.8个月 vs. 4.0个月; $P=0.001$ ),但不改善OS结局(中位OS:9.7个月 vs. 9.4个月; $P=0.13$ )。2023年4月NeCTuR研究进行了结果更新,包括了二线使用TPB方案的患者。共118例患者入组,62例接受TPB。与其他化疗方案相比,TPB方案可改善PFS(mPFS:8.7个月 vs. 3.7个月; $P<0.0001$ ),用药后肿瘤完全缓解率为18%、部分缓解率为39%、疾病稳定率为15%;但是,TPB方案不改善OS(mOS:16.8个月 vs. 14.0个月; $P=0.49$ )。

目前,TPB方案已被多项国际指南采纳。需要注意的是,TPB方案导致的血液学毒性十分显著。基于我国的临床经验,中国女性使用TPB方案时,特别是按照原始剂量使用拓扑替康后,出现IV度骨髓抑制的风险极大,尤其以CIT最为显著。CIT除导致化疗延时外,还会增加贝伐(珠)单抗使用后的出血风险。因此,使用TPB方案时需要做好CIT的II级预防,有必要探索更加适合我国患者特点的给药剂量。

**推荐意见1:**复发性子宫颈神经内分泌癌患者可使用TPB方案[拓扑替康 $0.75\text{mg}/\text{m}^2$ ,第1~3天;紫杉醇 $175\text{mg}/\text{m}^2$ ;贝伐(珠)单抗 $15\text{mg}/\text{kg}$ ;3周疗,直至肿瘤进展或患者无法耐受](2B级推荐)。

**推荐意见2:**使用TPB方案时建议常规对CIT进行II级预防(2A级推荐)。

## 5 子宫颈癌抗血管生成药物不良反应管理

使用抗血管生成药物治疗子宫颈癌产生的不良反应总体可控、患者耐受性好。目前,贝伐(珠)单抗已在全球获批10个肿瘤适应证,使用患者数量超过数百万,安全性数据较TKIs更加全面,使用贝伐(珠)单抗产生的不良反应无论发生率还是严重程度均低于TKIs。虽然有证据显示,抗血管生成药物的相关不良反应特别是贝伐(珠)单抗原药后的不良反应与给药剂量呈相关性,但目前尚无证据证实减量不会影响肿瘤控制率和患者预后<sup>[5]</sup>。

**推荐意见:**在未发生严重不良反应的情况下,不推荐子宫颈癌治疗中减量使用抗血管生成药物(1级推荐)。

在子宫颈癌患者接受抗血管生成药物后发生的不良反应中,对治疗决策、患者生存质量和生命安全影响最大的是穿孔和瘘,而在 $\geq 3$ 级不良反应中,最常见的是高血压、蛋白尿、出血和血栓栓塞事件<sup>[5]</sup>。由于抗血管生成药物总体安全性较好,因此,指南重点讨论会产生严重临床后果并影响患者耐受性的不良反应。

**5.1 贝伐(珠)单抗相关输液反应** 贝伐(珠)单抗属于大分子单克隆抗体,静脉给药后可产生输液反应,但多数较轻,且在第1次给药时最为常见。为降低输液反应发生率,贝伐(珠)单抗前3次用药需要遵循“9-6-3原则”,即首次静

脉输注时间持续90min;如果耐受性良好,则第2次输注时间可缩短到60min;如果患者对60min输注也具有较好的耐受性,那么随后所有输注都可以在30min内完成。对于发生输液反应的患者可停药或延长给药时间,但贝伐(珠)单抗配制后在 $2^{\circ}\text{C}\sim 8^{\circ}\text{C}$ 条件下储存时间不宜超过24h。

**推荐意见1:**为降低发生输液反应的风险,使用贝伐(珠)单抗应遵循“9-6-3原则”(2A级推荐)。

**推荐意见2:**使用贝伐(珠)单抗后发生输液反应时,在可停药或延长给药时间同时给予对症治疗,配制后在 $2^{\circ}\text{C}\sim 8^{\circ}\text{C}$ 条件下储存时间不宜超过24h(2A级推荐)。

**5.2 瘘和穿孔** 子宫颈癌患者使用抗血管生成药物后发生的瘘,包括穿孔,是临床医生最关注的毒性事件,具体可表现为直肠-阴道瘘、膀胱-阴道瘘、肠瘘、膀胱-腹腔瘘、输尿管-阴道瘘等,以前2种最为常见。患者主诉包括阴道排液/排便、阴道流血、发热、腹痛等。一旦发生瘘,包括穿孔,应永久停用抗血管生成药物,贝伐(珠)单抗和TKIs都有导致瘘的风险<sup>[5]</sup>。

GOG-240中,贝伐(珠)单抗组和对照组瘘的发生率分别为15%和1%,均见于既往有放疗史的患者中;其中,3级及以上瘘(有临床意义,需要侵入性干预)在两组的发生率分别为5.9%和1%<sup>[10]</sup>。GOG-240公布结果后,日本学者开展了基于真实世界的临床研究,共纳入142例使用贝伐(珠)单抗的子宫颈癌患者,进一步证实放疗是导致瘘的独立风险因素<sup>[30]</sup>。除放疗外,其他导致瘘的风险因素包括:患者合并高血压、有盆腔肿瘤、正在吸烟、严重低蛋白血症和营养不良<sup>[10,30]</sup>。由于瘘和穿孔会对子宫颈癌患者的治疗和生存质量产生严重负面影响,有学者提出如果患者既往曾接受放疗,可采用Moore标准评估使用贝伐(珠)单抗的获益程度,有放疗史的低危患者则应慎重选用贝伐(珠)单抗<sup>[5,7]</sup>。

TKIs导致瘘的机制与贝伐(珠)单抗相似,但缺少大样本高质量研究评估这一事件的发生风险。从现有证据看,使用安罗替尼联合信迪利单抗后,瘘的发生率为14.3%,其中 $\geq 3$ 级瘘的发生率为7.1%,与GOG-240相仿<sup>[9,26]</sup>。

放疗会显著增加使用抗血管生成药物导致瘘/穿孔的治疗难度,对于这些患者,多学科会诊极为必要。放疗会导致组织缺血和瘢痕化,瘘修补术失败率极高,临床决策需格外慎重。

**推荐意见1:**子宫颈癌患者使用抗血管生成药物后发生瘘/穿孔的风险增加,贝伐(珠)单抗和TKIs导致瘘/穿孔的风险相仿,风险评估和处理原则基本一致(1级推荐)。

**推荐意见2:**既往放疗是贝伐(珠)单抗原药后发生瘘/穿孔的独立风险因素。其他风险因素包括患者合并高血压、有盆腔肿瘤、正在吸烟、严重低蛋白血症和营养不良(2A级推荐)。

**推荐意见3:**由于瘘/穿孔影响显著,对于既往有放疗史的患者,临床医生可结合Moore标准,评价低危患者使用贝

伐(珠)单抗的利弊(2B级推荐)。

**推荐意见4:**子宫颈癌患者使用抗血管生成药物发生瘘/穿孔后,应终身禁用抗血管生成药物(2A级推荐)。

**推荐意见5:**子宫颈癌患者使用抗血管生成药物发生瘘/穿孔后,应及时进行多学科会诊。对于既往有放疗史的患者,瘘位于放疗野内时,推荐行尿路或肠道改道,直接行瘘修补术成功率极低(2A级推荐)。

**5.3 高血压** 使用抗血管生成药物阻断 VEGF 通路后,因一氧化氮水平下降,血管无法扩张、肾排泄量减少使水钠潴留都可诱发高血压。子宫颈癌患者使用 TKIs 后,高血压是最常见的毒性反应,发生率为 19%~84%,显著高于贝伐(珠)单抗(25%)<sup>[6]</sup>。

抗血管生成药物使用期间的血压监测和评估需要贯穿整个用药过程,血压评估应从给药前开始<sup>[31]</sup>。若医院内测量血压——诊室血压 < 160/100mmHg (1mmHg=0.133kPa) 或家庭血压监测值 < 150/95mmHg, 可以直接使用贝伐(珠)单抗;用药期间血压应控制在 < 160/100mmHg(诊室血压)或 150/95mmHg(家庭血压)。对于使用 TKIs 的患者,血压控制标准更加严格,推荐收缩压 < 140mmHg 且舒张压 < 90mmHg 时才可开始用药。

贝伐(珠)单抗原药期间血压 ≥ 160/100mmHg(诊室血压)或 ≥ 150/95mmHg(家庭血压),应停药并进行药物干预,2 周后再进行评估,当血压 < 160/100mmHg(诊室血压)或 150/95mmHg(家庭血压)才可继续用药。使用 TKIs 时,高血压多在用药 2 周内出现,患者收缩压 ≥ 180mmHg 或舒张压 ≥ 110mmHg 或患者诉有头痛等与高血压有关的症状时,应暂停用药并进行药物干预,血压 < 160/100mmHg 或症状缓解后才可继续用药。

如果高血压经过治疗 1 个月仍未控制或出现高血压危象或高血压性脑病,则需永久停用贝伐(珠)单抗或 TKIs。

贝伐(珠)单抗的代谢主要通过内皮细胞蛋白水解完成,肾脏和肝脏的代谢作用有限。因此,同时使用抗高血压药物时发生药物相互作用的风险较小<sup>[6]</sup>。阿帕替尼、安罗替尼和法米替尼等 TKIs 主要在肝脏内通过 CYP3A 等肝药酶进行代谢,部分抗高血压药物(地尔硫卓和维拉帕米)会抑制 CYP3A 的酶功能,应避免同时使用<sup>[6]</sup>。由于代谢通路不同,贝伐(珠)单抗和 TKIs 导致的高血压,在临床用药干预策略方面有差异。

在对贝伐(珠)单抗导致的高血压进行药物干预时,可先使用钙离子受体拮抗剂(CCB),推荐氨氯地平(络活喜 5mg, qd)<sup>[31]</sup>。用药后如果效果欠佳,可加用血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)或血管紧张素 II 受体拮抗剂(ARB)(如培哚普利 2mg, qd 或氯沙坦 50mg, qd);如果效果仍欠佳,加用吲达帕胺(2.5mg, qd)。使用上述方法如果仍无法达到血压控制标准,建议转高血压专科治疗。

针对 TKIs 使用后发生的高血压进行药物干预时,可首选 ACEI 或 ARB,如果血压控制效果欠佳,可联合钙离子受

体阻滞剂(CCB类) ± 利尿药<sup>[6]</sup>。需要注意的是,非二氢吡啶类 CCB 包括地尔硫卓和维拉帕米会显著抑制 CYP3A, 从而影响 TKIs 的血药浓度,应避免使用。已有证据显示氨氯地平对 CYP3A 等肝药酶的影响程度小且优于硝苯地平,与 TKIs 发生药物间相互作用的风险极低,可作为优先选择。

**推荐意见1:**高血压是使用贝伐(珠)单抗和 TKIs 后的常见不良反应,以 TKIs 用药后更为显著,推荐在用药前和整个用药过程中对血压进行监测(1级推荐)。

**推荐意见2:**使用贝伐(珠)单抗和 TKIs 后发生高血压时,干预指征和方案建议差异化处理(2A级推荐)。

**推荐意见3:**使用 TKIs 后因高血压而需要药物干预时,应避免使用非二氢吡啶类 CCB(地尔硫卓和维拉帕米)(2A级推荐)。

**5.4 蛋白尿** 子宫颈癌患者使用贝伐(珠)单抗或 TKIs 后, ≥ 3 级蛋白尿的发生率较低,小于 5%。总体上,该事件在使用 TKIs 的患者中更加常见<sup>[5-6]</sup>。

**推荐意见1:**建议子宫颈癌患者首次使用贝伐(珠)单抗和 TKIs 前,常规行随机尿常规检查,尿蛋白 ≥ 1+ 时行 24h 尿蛋白定量(2A级推荐)。

**推荐意见2:**建议子宫颈癌患者在使用贝伐(珠)单抗和 TKIs 过程中,每 3 周进行尿常规检测以确定尿蛋白情况。如果随机尿蛋白 ≥ 2+, 则行 24h 尿蛋白定量测定;24h 蛋白尿定量 > 2g, 应该暂停贝伐(珠)单抗或 TKIs, 密切观察直至 24h 蛋白尿定量 < 2g 才可继续用药(2A级推荐)。

**推荐意见3:**永久性停用抗血管生成药物的指征为 24h 蛋白尿定量 > 3.5g(诊断肾病综合征),或随机尿常规尿蛋白 ≥ 2+ 且 24h 尿蛋白 > 2g 持续时间超过 3 个月(2A级推荐)。

**推荐意见4:**停用抗血管生成药物 2 周后,随机尿蛋白 4+ 或 24h 蛋白尿定量 > 2g 时,需要肾脏专科协同治疗(2A级推荐)。

**5.5 出血和血栓栓塞事件** 子宫颈癌患者接受抗血管生成药物后,出血和血栓事件发生率低,小于 5%。发生出血事件的患者中,以 1 级鼻出血最常见<sup>[5-6]</sup>。对于这一不良事件,重点在于甄别出血和血栓高风险人群。

**推荐意见1:**子宫颈癌患者接受抗血管生成药物前,需要常规对出血风险进行筛查,具有以下风险因素的患者应慎用:长期或大剂量使用抗风湿/抗炎药物治疗或抗凝治疗、既往具有动脉硬化症病史、合并消化性溃疡或有相关病史。如果子宫颈癌患者肿瘤侵犯大血管或患者有肺转移且 3 个月内发生过肺出血、咯血(> 3mL 的鲜红血液),应禁用抗血管生成药物(2A级推荐)。

**推荐意见2:**子宫颈癌患者接受抗血管生成药物后发生出血事件时,推荐按照《常见不良事件评价标准(CTCAE)》进行评估,评价为 2 级事件时,应停药;3 级事件应终身禁用抗血管生成药物(2A级推荐)。

**推荐意见3:**使用抗血管生成药物发生血栓栓塞事件时,临床评估和处理基本原则为“事前预防、事中监测、事

后应对”。重点在于甄别血栓事件高危人群,具有以下危险因素的患者应慎用:有动脉或静脉血栓栓塞史、年龄>65岁、合并糖尿病、心脏支架植入史、合并心律失常等心血管疾病(2A级推荐)。

**推荐意见4:**子宫颈癌患者多有盆腔病灶,容易因血管壁受压而发生血栓事件。因此,使用抗血管生成药物前,推荐常规行下肢血管超声检查以对血栓进行筛查(2B级推荐)。

**推荐意见5:**子宫颈癌患者使用抗血管生成药物后发生血栓栓塞事件时,应首先确定属于动脉栓塞还是静脉栓塞。发生任何级别动脉血栓事件,应永久停用抗血管生成药物,并立即请专科医师协助诊治。发生≥3级静脉血栓事件(需要紧急医学干预,包括肺栓塞或心脏腔内栓塞)时,需停药至少2周,待稳定后再开始继续用药;发生1~2级静脉血栓事件时,可在用低分子肝素的同时继续使用抗血管生成药物(2A级推荐)。

**5.6 其他常见不良反应** 子宫颈癌患者使用抗血管生成药物后,其他较常见的不良反应还包括手足综合征、肝功能异常、胃肠道反应、口腔-黏膜炎等<sup>[5-6]</sup>。总体上,这些事件在使用TKIs的患者中更为常见。此外,如果患者需要使用贝伐(珠)单抗,不建议用药前后6周内行重大手术,以降低吻合口瘘和切口愈合不良的发生风险<sup>[5]</sup>。

**推荐意见:**患者需要使用贝伐(珠)单抗时,用药前后6周内禁用重大手术(1级推荐)。

## 6 结语

抗血管生成药物在晚期和复发性子宫颈癌治疗中发挥了重要作用。该类药物包括3大类,子宫颈癌治疗中以贝伐(珠)单抗相关证据最为充分,TKIs次之。贝伐(珠)单抗用于治疗晚期子宫颈癌的适应证已在我国获批。抗血管生成药物与其他药物联合应用可发挥更好的疗效。贝伐(珠)单抗联合化疗-免疫治疗、TKIs联合免疫治疗已成为改善晚期子宫颈癌患者预后的重要方法。由于绝大多数晚期和复发性子宫颈癌为不可治愈性,患者预后极差,故应用抗血管生成药物时,应平衡肿瘤治疗疗效和患者生存质量。对抗血管生成药物相关不良反应进行全面评估和科学处理,有助于在保证患者生存质量的同时取得更好的肿瘤治疗效果。本指南在编写过程中,始终秉承“尊重证据、兼顾经验和全面系统”的原则,旨在全面推动抗血管生成药物在我国子宫颈癌临床治疗中的规范应用,以期患者从该类药物中获得充分的益处。

**利益冲突:**专家组所有成员均声明不存在利益冲突。

### 参与编写指南专家组成员

**专家委员会:**林仲秋(中山大学孙逸仙纪念医院);周琦(重庆大学附属肿瘤医院/重庆市肿瘤医院);盛修贵(中国医学科学院肿瘤医院);王丹波(大连理工大学附属肿瘤

医院/辽宁省肿瘤医院);李斌(中国医学科学院肿瘤医院);刘开江(上海交通大学医学院附属仁济医院);田小飞(陕西省肿瘤医院);朱滔(浙江省肿瘤医院)

**主编:**李晶(中山大学孙逸仙纪念医院);林仲秋(中山大学孙逸仙纪念医院);吴鸣(中国医学科学院北京协和医院)

**副主编:**尹如铁(四川大学华西第二医院);高雨农(北京大学肿瘤医院);姜洁(山东大学齐鲁医院);吴妙芳(中山大学孙逸仙纪念医院)

**编委(按姓氏笔画排序):**王建六(北京大学人民医院);王莉(河南省肿瘤医院);王薇(广州医科大学附属第一医院);尹如铁(四川大学华西第二医院);申鹏(南方医科大学南方医院);生秀杰(广州医科大学附属第三医院);朱滔(浙江省肿瘤医院);李从铸(汕头大学肿瘤医院);李玉芝(蚌埠医学院附属第一医院);李兴(武汉大学人民医院);李政(云南省肿瘤医院);李晶(中山大学孙逸仙纪念医院);吴鸣(中国医学科学院北京协和医院);何勉(中山大学附属第一医院);佟锐(大连理工大学附属肿瘤医院/辽宁省肿瘤医院);张国楠(四川省肿瘤医院);张瑜(中南大学湘雅医院);陈刚(华中科技大学同济医学院附属协和医院);林仲秋(中山大学孙逸仙纪念医院);周圣涛(四川大学华西第二医院);周琦(重庆大学附属肿瘤医院/重庆市肿瘤医院);姜洁(山东大学齐鲁医院);姚德生(广西医科大学附属肿瘤医院);高雨农(北京大学肿瘤医院)

## 参考文献

- [1] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2):115-132.
- [2] Xia C, Dong X, Li H, et al. Cancer statistics in China and United States, 2022: profiles, trends, and determinants[J]. Chin Med J (Engl), 2022, 135(5):584-590.
- [3] Jr SW, Bacon MA, Bajaj A, et al. Cervical cancer: A global health crisis[J]. Cancer, 2017, 123(13):2404-2412.
- [4] Monk BJ, Tewari KS, Koh WJ. Multimodality therapy for locally advanced cervical carcinoma: state of the art and future directions[J]. J Clin Oncol, 2007, 25(20):2952-2965.
- [5] Monk BJ, Willmott LJ, Sumner DA. Anti-angiogenesis agents in metastatic or recurrent cervical cancer [J]. Gynecol Oncol, 2010, 116(2):181-186.
- [6] Rimassa L, Danesi R, Pressiani T, et al. Management of adverse events associated with tyrosine kinase inhibitors: Improving outcomes for patients with hepatocellular carcinoma [J]. Cancer Treat Rev, 2019, 77:20-28.
- [7] Mutlu L, Tymon-Rosario J, Harold J, et al. Targeted treatment options for the management of metastatic/persistent and recurrent cervical cancer [J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2022, 22(6):633-645.
- [8] Monk BJ, Sill MW, Burger RA, 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.
- [9] Tewari KS, Sill MW, Long HJ 3rd, et al. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer [J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(8): 734–743.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] Redondo A, Colombo N, McCormack M, et al. Primary results from CECILIA, a global single-arm phase II study evaluating bevacizumab, carboplatin and paclitaxel for advanced cervical cancer [J]. *Gynecol Oncol*, 2020, 159(1): 142–149.
- [13] Colombo N, Dubot C, Lorusso D, et al. Pembrolizumab for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer [J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(20): 1856–1867.
- [14] Wang J, Lou H, Cai H-B, et al. A study of AK104 (an anti-PD1 and anti-CTLA4 bispecific antibody) combined with standard therapy for the first-line treatment of persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer (R/M CC) [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(16\_suppl): 106.
- [15] Vergote I, Van Nieuwenhuysen E, O’Cearbhaill RE, et al. Tisotumab Vedotin in Combination With Carboplatin, Pembrolizumab, or Bevacizumab in Recurrent or Metastatic Cervical Cancer: Results From the innovaTV 205/GOG-3024/ENGOT-ex8 Study [J]. *J Clin Oncol*, 2023; JCO2300720. Epub ahead of print.
- [16] Friedman CF, Snyder Charen A, Zhou Q, et al. Phase II study of atezolizumab in combination with bevacizumab in patients with advanced cervical cancer [J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(2): e001126.
- [17] Jackson CG, Moore KN, Cantrell L, et al. A phase II trial of bevacizumab and rucaparib in recurrent carcinoma of the cervix or endometrium [J]. *Gynecol Oncol*, 2022, 166(1): 44–49.
- [18] Zhu J, Pan M, Yu H, et al. The efficacy and safety of tislelizumab plus bevacizumab and chemotherapy as first line therapy in patients with persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer: A multicenter, phase II study [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(16\_suppl): 5531.
- [19] Jordan SE, Schlumbrecht M, George S, et al. The Moore Criteria: Applicability in a diverse, non-trial, recurrent cervical cancer population [J]. *Gynecol Oncol*, 2020, 157(1): 167–172.
- [20] Tewari KS, Sill MW, Monk BJ, et al. Prospective Validation of Pooled Prognostic Factors in Women with Advanced Cervical Cancer Treated with Chemotherapy with/without Bevacizumab: NRG Oncology/GOG Study [J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(24): 5480–5487.
- [21] 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-ex6): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study [J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(5): 609–619.
- [22] Chung HC, Ros W, Delord JP, et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Cervical Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(17): 1470–1478.
- [23] Mackay HJ, Tinker A, Winquist E, et al. A phase II study of sunitinib in patients with locally advanced or metastatic cervical carcinoma: NCIC CTG Trial IND. 184 [J]. *Gynecol Oncol*, 2010, 116(2): 163–167.
- [24] Monk BJ, Mas Lopez L, Zarba JJ, et al. Phase II, open-label study of pazopanib or lapatinib monotherapy compared with pazopanib plus lapatinib combination therapy in patients with advanced and recurrent cervical cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(22): 3562–3569.
- [25] Lan C, Shen J, Wang Y, et al. Camrelizumab Plus Apatinib in Patients With Advanced Cervical Cancer (CLAP): A Multicenter, Open-Label, Single-Arm, Phase II Trial [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(34): 4095–4106.
- [26] 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.
- [27] Xia L, Zhou Q, Gao Y, et al. A multicenter phase 2 trial of camrelizumab plus famitinib for women with recurrent or metastatic cervical squamous cell carcinoma [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 7581.
- [28] Frumovitz M, Munsell MF, Burzawa JK, et al. Combination therapy with topotecan, paclitaxel, and bevacizumab improves progression-free survival in recurrent small cell neuroendocrine carcinoma of the cervix [J]. *Gynecol Oncol*, 2017, 144(1): 46–50.
- [29] Frumovitz M, Chisholm GB, Jhingran A, et al. Combination therapy with topotecan, paclitaxel, and bevacizumab improves progression-free survival in patients with recurrent high-grade neuroendocrine cervical cancer: a Neuroendocrine Cervical Tumor Registry (NeCTuR) study [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2023, 228(4): 445.
- [30] Sugiyama T, Katsumata N, Toita T, et al. Incidence of fistula occurrence in patients with cervical cancer treated with bevacizumab: data from real-world clinical practice [J]. *Int J Clin Oncol*, 2022, 27(9): 1517–1528.
- [31] Plummer C, Michael A, Shaikh G, et al. Expert recommendations on the management of hypertension in patients with ovarian and cervical cancer receiving bevacizumab in the UK [J]. *Br J Cancer*, 2019, 121(2): 109–116.