

临床指南

DOI: 10.19538/j.fk2024080110

子宫颈透明细胞癌诊治指南(2024年版)

中国抗癌协会宫颈癌专业委员会

关键词:子宫颈透明细胞癌;诊断;治疗;指南

Keywords:clear cell adenocarcinoma of the cervix;diagnosis;treatment;guideline

中图分类号:R737.3 文献标志码:A

1 前言

子宫颈癌是女性癌症患者死亡的第四大原因^[1]。随着人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)疫苗的普及和有效的子宫颈癌筛查技术的提高,子宫颈癌的发病率有所下降^[1]。近年来,子宫颈腺癌的分类发生了变化,国际子宫颈腺癌标准和分类(International Endocervical Adenocarcinoma Criteria and Classification, IECC)根据HPV感染的病因和形态将子宫颈腺癌分为HPV相关型和非HPV相关型两大类^[2-3],该分类在2020年被世界卫生组织(WHO)女性生殖器肿瘤分类采纳。大部分子宫颈腺癌都是由高危型HPV持续感染引起的,但仍有15%的子宫颈腺癌是由非HPV相关的其他因素导致^[4-5]。非HPV相关型子宫颈腺癌具有独特的临床表现、遗传背景,在子宫颈癌筛查和临床诊断工作中极易漏诊、误诊,且恶性程度高,预后较差,亟需探索新的治疗方案。

非HPV相关型子宫颈腺癌由胃型腺癌(最常见)、透明细胞癌、中肾样癌和子宫内膜样癌组成。其中子宫颈透明细胞癌(clear cell adenocarcinoma of the cervix, CCAC)非常罕见,约占所有子宫颈腺癌的4%~9%^[1,6]。目前对CCAC特有的诊疗知之甚少,缺乏明确的临床指引。中国抗癌协会宫颈癌专业委员会组织本领域的相关专家,对现有CCAC的临床证据进行总结,在我国临床实践特点背景下制定了国内首个《子宫颈透明细胞癌诊治指南(2024年版)》,以规范我国CCAC的诊断和治疗,更好地指导临床工作,提高我国子宫颈腺癌规范化诊治的整体水平。

2 指南制定方法学

中国抗癌协会宫颈癌专业委员会组织相关专家成立子宫颈透明细胞癌诊断与治疗指南编委会(以下简称编委会),编委会组织专家充分讨论编写提纲,检索CCAC的临床循证医学文献,检索数据库包括PubMed、Embase、CNKI、

基金项目:国家自然科学基金面上项目(82172773);浙江省基础公益项目(LTGY23H160013);浙江省“尖兵”“领雁”研发攻关计划(2023C03058);浙江省肿瘤医院妇科肿瘤诊治科研创新团队

通信作者:朱滔,浙江省肿瘤医院,浙江 杭州 310000, 电子信箱:zhutao@zjcc.org.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

万方等。英文文献检索主题为“Cervix OR Cervixes OR Uterine Cervix OR Cervix, Uterine” and “Clear Cell Adenocarcinoma OR Adenocarcinomas, Clear Cell”等。由执笔编写人员基于临床研究证据和临床经验,整理形成初稿。编委会对指南内容进行充分讨论,并投票确定推荐意见,最后由中国抗癌协会宫颈癌专业委员会指南编写专家委员会审定发布。指南中的推荐意见是基于循证医学证据和编委会广泛认可的临床经验而形成。指南推荐意见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。

表1 指南证据级别和推荐等级

证据级别和推荐等级	代表意义
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	代表意义
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	干预手段适用于特定人群(会有特定定义和推荐)

3 子宫颈透明细胞癌流行病学

CCAC是一种罕见的妇科恶性肿瘤,其发生率较低,仅占子宫颈腺癌的4%~9%^[1,6]。CCAC的形态与子宫内膜癌、卵巢癌和阴道透明细胞癌相似,这些肿瘤均来源于米勒管。CCAC的发病年龄具有显著双峰特点,分别为年轻女性和绝经后女性^[7]。据报道,宫内已烯雌酚(diethylstilbestrol, DES)暴露的患者约80%发病年龄为15-

31岁,这些患者的子宫颈外部和阴道前上部最常受累,其5年生存率约为86.1%;而在非DES暴露的患者中,发病年龄多为65~80岁,子宫颈内膜是主要受累部位,其5年生存率约81.2%^[8-9]。

4 子宫颈透明细胞癌病因学

CCAC发病常与HPV感染无关,可能与其他内源性和外源性因素作用有关。

4.1 DES相关 据报道CCAC与产前子宫内DES暴露相关,DES是一种合成的非甾体雌激素衍生物,具有基因修饰功能和明确的致癌风险。1971年首次发现,CCAC与产前子宫内DES暴露间有显著相关性。DES暴露组女性的CCAC发病绝对风险较未暴露组高40倍^[10]。Greathouse等^[11]研究表明,子宫内DES暴露能通过Zeste基因同源物增强子2(enhancer of zeste homolog 2, EZH2)的途径修饰表观遗传标志物。EZH2是一种组蛋白甲基转移酶,与子宫肿瘤发生的表观遗传调控有关。

4.2 非DES相关 随着DES的停止使用,目前大多数CCAC为散发,这表明除DES外,还有其他因素在CCAC的发病过程中发挥了重要的作用。Stolnicu等^[12]研究表明,CCAC可能是由子宫颈子宫内位症发展而来;该学者还提出,管状子宫内位症(tube endometrial metaplasia, TEM)是散发性CCAC的前兆,可能通过非典型过渡期进展为恶性肿瘤^[13]。子宫内位症和管状子宫内位症是否为CCAC的前驱病变,有待更多基础研究证实。在致病基因方面,研究发现CCAC中DNA错配修复基因表达缺失比例约为5%(2/44)。Nakamura等^[14]报道了1例CCAC患者存在MSH2和MSH6胚系突变,该患者同时合并结肠癌,既往胎儿期未接触过DES。Mukonoweshuro等^[15]报道了1例MSH6免疫组化阴性的CCAC合并绒毛膜癌患者。上述研究表明部分CCAC可能与林奇综合征或错配修复蛋白丢失有关,但有待更大规模的研究加以验证。

5 子宫颈透明细胞癌的诊断

5.1 临床症状 CCAC早期可无任何症状,随着病变进展症状可加重,出现异常阴道流血或积液,伴有下腹部不适、腰痛等^[16];晚期可出现阴道大量流血,合并水样或米汤样白带;当肿瘤侵犯其他器官时,将导致相应的症状:侵犯膀胱可出现血尿;侵犯直肠可出现血便;侵犯膀胱、直肠严重者可导致瘘的发生;侵犯宫旁压迫输尿管导致肾盂积水可能出现腰痛;肺转移可能出现咳嗽、咯血等相关症状;肿瘤合并感染可出现发热症状,也可因肿瘤细胞产生的内源性致热源或肿瘤细胞坏死释放肿瘤坏死因子而引起发热症状;终末期可发生肾衰竭及恶病质等情况。

5.2 体征 CCAC患者的妇科检查原则与其他病理类型子宫颈癌患者一致,但因部分为青少年期发病,故应重视青少年患者的妇科检查或肛诊以避免漏诊。妇科检查是临

床分期最重要的手段,临床分期需由副高级以上职称妇科医生确定。

5.2.1 视诊 应在充足照明条件下进行,直接观察外阴以及通过阴道窥器观察阴道及子宫颈。除一般观察外,应注意观察子宫颈肿瘤的位置、形状、体积、浸润范围及与周围组织的关系。早期CCAC患者视诊常无异常发现。

5.2.2 触诊 应特别重视触诊。由于CCAC患者黏膜下及子宫颈管内浸润癌更为多见,故触诊比视诊更准确。必须通过触诊来确定肿瘤的质地、浸润范围及其与周围组织的关系等。三合诊检查可了解阴道旁、子宫颈旁及子宫旁有无浸润,肿瘤与盆壁关系,宫骶韧带、直肠子宫陷凹、直肠本身及周围情况等。

CCAC早期可以没有任何异常体征,随着肿瘤进展,通过妇科检查可发现子宫颈弥漫性增大的内生型或外生型肿瘤,多数是内生型生长,可见到肥大的子宫颈,表面光滑或稍粗糙,触诊质硬,此种情况容易漏诊;少数外生型生长时呈息肉状、乳头状、菜花状或溃疡状。阴道受侵时往往不容易发现黏膜病灶,触诊可触及阴道黏膜质硬、增厚、粗糙。宫旁受累时三合诊检查可发现宫旁结节状或团块状增厚。腹股沟或锁骨上区域淋巴结转移时可扪及肿大淋巴结。

5.3 辅助检查

5.3.1 子宫颈癌筛查 子宫颈/阴道细胞学涂片检查及HPV检测是现阶段发现早期子宫颈癌及癌前病变的筛查手段,特别是对临床体征不明显的早期病变的诊断。绝大部分CCAC患者HPV检测为阴性,建议采用子宫颈薄层液基细胞学检查(thinprep cytology test, TCT)联合HPV筛查以提高检出率。对于有阴道排液等CCAC类似症状的患者,无论HPV状态和(或)子宫颈细胞学涂片检查有无异常,建议直接转诊阴道镜检查。

5.3.2 阴道镜检查 对疑似CCAC患者阴道镜活检的同时建议加行子宫颈管搔刮术,特别是当阴道镜检查发现鳞状上皮内病变自转化区延伸至子宫颈管内、细胞学筛查提示有非典型腺细胞及阴道镜下未见鳞-柱转化区等情况时,必要时通过超细宫腔镜探查或子宫颈环形电切术(LEEP)、锥切术以明确诊断。

5.3.3 血清肿瘤标志物 CCAC无特异性肿瘤标志物,尤其是子宫颈腺癌的一种类型,故癌抗原125(CA125)可作为监测指标,若治疗前糖类抗原19-9(CA19-9)明确升高,也可作为监测指标。

5.3.4 影像学检查 CCAC是一种少见的特殊腺癌,影像学表现报道较少。对于子宫颈肿瘤的评估,磁共振成像(MRI)通常优于CT检查,在MRI图像上CCAC可表现为子宫颈肿瘤呈菜花状或短乳头状,界清,易堵塞子宫颈口,导致宫腔积液,肿瘤易向宫腔内播散种植转移,常见淋巴结转移。肿瘤T1WI呈等信号,T2WI呈不同程度不均匀信号、实性部分稍高于肌层信号、坏死区呈高信号,DWI呈高信号,ADC呈低信号,增强呈不均匀明显强化,部分时间信号

曲线呈慢进快出型、部分早期强化,静脉期及延迟期持续强化,呈快进慢出型,强化程度均低于子宫肌层。CT、MRI、PET-CT均可用于评估转移病灶,超声检查可用于评估肿瘤大小和浅表淋巴结。

5.3.5 细胞学诊断、组织学诊断和分子病理

5.3.5.1 细胞学诊断 子宫颈涂片(巴氏染色)细胞学检查对CCAC的诊断效率较低,仅18%的CCAC患者表现为异常^[17]。采用TCT检查可提升异常检出率^[18]。在子宫颈细胞样本中,来自子宫颈的透明细胞癌可能与子宫颈内膜腺癌和来自子宫腔的子宫内膜浆液性癌、子宫内膜样腺癌的肿瘤上皮细胞相似^[17]。最新研究表明,致密的细胞质、深层核膜不规则和粗染色质是CCAC的细胞学特征性形态,可与子宫颈其他类型肿瘤及子宫内膜来源的肿瘤相鉴别^[19]。

5.3.5.2 组织学诊断 大体上,肿瘤可表现为子宫颈弥漫性增大伴内生型、外生型肿块,也可无明显肿物。CCAC的组织学外观与卵巢、子宫内膜等其他部位的透明细胞癌相似。镜下见肿瘤细胞排列成实性片状、管囊状、乳头状结构;细胞形态多样,主要由透明细胞、靴钉样细胞组成,胞质丰富、透明或嗜酸性,富含糖原;肿瘤细胞也可呈扁平或立方形;核圆形或椭圆形、深染,核分裂象多见。免疫组化染色结果显示,细胞角蛋白(CK)-7、Napsin A、肝细胞核因子(HNF)1- β 和 α -甲基酰辅酶A羧化酶(AMACR)通常阳性,大多数肿瘤中雌激素受体、孕激素受体和WT-1表达阴性,p16弥漫阳性或斑驳状表达,p53多为野生型,PAS特染阳性(显示糖原成分)。推荐进行细胞程序性死亡配体1(PD-L1)、MLH1、MSH2、MSH6、PMS2的免疫组化检测以及人表皮生长因子受体2(HER2)、人滋养细胞表面糖蛋白抗原2(TROP2)、胃特异性膜蛋白(Claudin 18.2)等免疫组化检测。

5.3.5.3 分子病理 在一项CCAC研究中,7例(58%)pAKT免疫染色阳性,6例(50%)p-mTOR免疫染色阳性,提示EGFR-PI3K-AKT-mTOR通路可能参与了CCAC的癌变过程。与肾透明细胞癌或卵巢透明细胞癌一样,酪氨酸激酶或mTOR可能是CCAC的一种新治疗靶点^[20]。CCAC中还发现了与Hippo信号通路相关的基因突变,如*WWTR1*、*YAPI*、*TEAD3*、*TEAD4*和*LATS2*。特别是*WWTR1*的S89W突变被发现是一个功能性的激活突变,导致细胞增殖、迁移和Hippo信号通路的失调^[21]。此外,p53突变在14%的CCAC中发现,在18%的CCAC中存在PTEN突变^[22]。

5.4 鉴别诊断

5.4.1 子宫颈鳞癌 子宫颈鳞癌是子宫颈癌中最常见的类型,通常与HPV感染有关。组织学特征和HPV检测可以帮助鉴别。

5.4.2 HPV相关型子宫颈腺癌 HPV相关型子宫颈腺癌患者的阴道分泌物常为黏稠状,而子宫颈透明细胞癌患者的阴道分泌物常为清稀状。可通过组织学检查和特定的免疫组化标志物进行鉴别。

5.4.3 子宫内膜异位症 子宫内膜异位症患者常有痛经、

不孕等症状,而CCAC患者一般无上述症状。子宫内膜异位症患者可通过超声、CT等影像学检查发现子宫内膜异位灶,而子宫颈透明细胞癌患者一般无上述影像学表现。异位的子宫内膜组织通常具有典型的内膜细胞和腺体结构,组织学检查有助于鉴别。

5.4.4 子宫颈肉瘤 子宫颈肉瘤极为罕见,其细胞形态和生长模式与CCAC不同。组织学检查和免疫组化标志物是鉴别的关键。

5.4.5 非霍奇金淋巴瘤 非霍奇金淋巴瘤虽然非常罕见,但子宫颈也可能是非霍奇金淋巴瘤的发病部位。淋巴瘤细胞的形态学特征、免疫表型和流式细胞仪分析有助于与CCAC区分。

推荐意见:(1)CCAC属于非HPV依相关子宫颈癌(1级推荐)。(2)组织病理学为确诊性诊断(1级推荐)。(3)妇科检查、浅表淋巴结超声、MRI、CT是评估病情的主要检查方法(2A级推荐)。(4)推荐进行PD-L1、MMR、HER2、TROP2、Claudin 18.2等免疫组化检测(2B级推荐)。

6 子宫颈透明细胞癌分期

CCAC分期与常规病理类型子宫颈癌分期一致。采用国际妇产科联盟(FIGO)2018年子宫颈癌分期系统^[23]。见表2。

推荐意见:CCAC分期采用FIGO2018年子宫颈癌分期(1级推荐)。

7 子宫颈透明细胞癌的治疗

7.1 治疗基本原则 CCAC是子宫颈癌的特殊病理类型之一,具有早期诊断困难、放化疗相对不敏感的特点。由于发病率较低,目前国际、国内缺乏多中心、大样本研究,故在治疗上的选择更多参照子宫颈腺癌的治疗。基于子宫颈腺癌的治疗模式,本指南推荐CCAC患者采用个体化综合治疗,早期以手术治疗为主,中晚期以放疗为主,化疗用于手术和放疗的辅助治疗及晚期复发性CCAC的治疗,必要时联用免疫治疗和靶向治疗。在临床实践中,应根据医院医疗人员的技术水平、设备条件及患者需求选择合适的治疗方案。

7.2 手术治疗 手术主要用于早期CCAC治疗。由于CCAC对放疗相对不敏感,推荐I A1~I B3期、II A期首选手术治疗,部分II B期也可选择性考虑手术治疗。主要术式为广泛性子宫颈切除术+盆腔淋巴结切除术 \pm 腹主动脉旁淋巴结切除术。经腹手术是子宫颈腺癌根治性手术的经典和标准手术入路,腹腔镜作为子宫颈透明细胞癌治疗术式是否会降低远期生存率尚待进一步证实。专家组推荐除I A1期CCAC外,其他分期首选经腹手术。手术分型可参考Querleu-Morrow(QM)分型和Piver分型。部分I期患者(肿瘤最大径 \leq 2cm)可采用前哨淋巴结(sentinal lymph node, SLN)定位与切除。采用局部子宫颈注射染料,SLN取

样经病理诊断识别为转移,并术中切除任何可疑或肿大的淋巴结。CCAC术后应评估预后中高危险因素,必要时补充辅助治疗。基于CCAC发病年龄具有双峰性特点,以及缺乏循证医学证据,尚未生育的患者建议多学科诊疗(MDT)慎重讨论决定是否采用保留生育功能的手术。

表2 FIGO2018年子宫颈癌分期

FIGO分期	描述
I期	肿瘤局限在子宫颈(是否扩散至宫体不予考虑)
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>3mm~≤5mm
I B	肿瘤浸润深度>5mm(超过I A期),癌灶局限于子宫颈
I B1	间质浸润深度>5mm,癌灶最大径≤2cm
I B2	癌灶最大径>2cm~≤4cm
I B3	癌灶最大径>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	肿瘤侵犯阴道上2/3,无宫旁浸润
II A1	癌灶最大径≤4cm
II A2	癌灶最大径>4cm
II B	有宫旁浸润,但未达骨盆壁
III期	肿瘤累及阴道下1/3,和(或)达到骨盆壁,和(或)引起肾盂积水或肾无功能,和(或)累及盆腔和(或)腹主动脉旁淋巴结
III A	肿瘤累及阴道下1/3,但未达到骨盆壁
III B	肿瘤扩展到骨盆壁,和(或)引起肾盂积水或肾无功能(除非已知由其他原因所引起)
III C	不论肿瘤大小和扩散程度,累及盆腔和(或)腹主动脉旁淋巴结(包括微转移)(注明r或p)
III C1	仅盆腔淋巴结转移
III C2	腹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	侵犯骨盆内邻近器官
IV B	远处转移

注:1)如分期存在争议,应归入更早的期别;2)初治患者手术后分期可以改变,但复发、转移时不再重新分期;3)所有分期均可利用影像学 and 病理学结果对临床检查的肿瘤大小和扩散程度进行补充;术后病理诊断可取代术前影像学 and 临床发现;4)淋巴脉管间隙浸润(LVSI)不改变分期;不再考虑癌灶浸润宽度;5)淋巴结孤立肿瘤细胞转移不改变分期,但需要记录说明;6)淋巴结转移归为III C,注明r(影像学)和(病理学):如影像学提示盆腔淋巴结转移,分期为III C1r,经病理证实为III C1p;需注明采用的影像学检查方法或病理技术

7.3 放疗 目前缺乏CCAC对放疗敏感性的具体证据。CCAC属于子宫颈腺癌,相对于鳞癌而言,子宫颈腺癌对放疗敏感性较低,但仍然属于放疗中度敏感肿瘤,放疗仍然是中晚期子宫颈腺癌患者的主要治疗手段。CCAC的放疗包括体外放疗和近距离放疗。体外放疗主要用于CCAC原发灶及淋巴转移引流区,近距离放疗主要用于CCAC的原发病灶区域(子宫颈、宫旁组织、阴道)放疗。淋巴结引流区预防剂量为45~50Gy,转移淋巴结可推量10~15Gy。根据肿瘤不同分期和大小,CCAC根治性放疗A点或高危临床靶区(high risk clinical target volume, HR-CTV)的生物等

效剂量(equivalent dose in 2 Gy fractions, EQD2)应达到75~90Gy^[24]。放疗既要有足够的剂量覆盖靶区以保证疗效,也要最大限度保护正常组织。放疗方案应依据患者一般状况、肿瘤范围、设备条件和患者经济能力进行选择。

放疗也可以作为手术的辅助治疗应用于CCAC患者的治疗。术前放疗通常采用近距离放疗,可以帮助缩小局部病灶,提高手术切除率,但由于放疗后组织弹性改变、愈合能力差等原因,专家组不推荐术前放疗。术中放疗是指在开放性手术过程中,针对高危癌床或孤立无法切除残余病灶给予单次、精确定位的放疗技术,尤其适用于在既往放疗区域内出现复发病灶的患者,有条件的单位可实施。术后放疗主要针对术后有高危或中危因素的患者。术后高危因素包括淋巴结转移、宫旁浸润和切缘阳性,术后辅助治疗主要为体外放疗+同步化疗,如阴道残端切缘阳性或阴性切缘小于5mm,术后需额外补充阴道近距离放疗。术后中危因素参照子宫颈腺癌按四因素模型进行预后危险评估^[25]。四因素模型中危因素包括腺癌或腺鳞癌、肿瘤最大径≥3cm、淋巴脉管间隙浸润(LVSI)和肿瘤侵犯子宫颈间质外1/3。存在2个中危因素者推荐补充体外放疗。

7.4 系统治疗 CCAC的化疗主要采用以顺铂为基础的化疗,常用于同步放化疗、新辅助化疗和全身化疗。同步化疗首选顺铂单药方案或氟尿嘧啶+顺铂方案^[26-27],不能耐受顺铂者可使用卡铂,不能耐受顺铂及卡铂者可选药物包括吉西他滨^[28]、紫杉醇^[29-30]、卡培他滨/丝裂霉素^[31]。

CCAC新辅助化疗尚缺乏循证医学依据。由于CCAC对化疗相对不敏感,一般不推荐新辅助化疗。对于缺乏放疗设备的地区,针对I B3期、II A2期和II B期患者,可考虑使用新辅助化疗,不超过3个疗程。

复发/转移CCAC患者的一线系统治疗以化疗为基础,联合靶向、免疫治疗。一线单药化疗方案包括顺铂^[32]、卡铂^[33-34],联合化疗方案包括紫杉醇/顺铂^[32,35]、紫杉醇/卡铂^[36-37]、拓扑替康/紫杉醇^[38],可联合贝伐(珠)单抗^[38]以及帕博利珠单抗[PD-L1检测联合阳性分数(CPS)≥1]^[39]。二线系统治疗通常为单药治疗或未使用过的一线方案,首选药物是帕博利珠单抗(TMB-H或PD-L1阳性或MSI-H/dMMR)^[40]、替索单抗^[41];单药方案包括卡度尼单抗、赛帕利单抗(PD-L1阳性)、贝伐(珠)单抗、紫杉醇、白蛋白结合型紫杉醇、多西他赛、氟尿嘧啶、吉西他滨、培美曲塞、拓扑替康、长春瑞滨、伊立替康等;PD-L1阳性时还可使用纳武单抗^[42];HER2阳性[免疫组化(IHC)3+或2+]可使用德曲妥单抗^[43]或维迪西妥单抗^[44-45];TROP2阳性可考虑使用戈沙妥单抗;*RET*基因融合阳性可使用赛帕替尼;*NTRK*基因融合阳性可使用拉罗替尼或恩曲替尼。鼓励晚期复发患者参加临床试验。

7.5 各期子宫颈透明细胞癌的治疗方案

7.5.1 I~II A2期治疗方案 IA期患者可根据患者是否有生育要求选择治疗方案。由于文献资料数据较少,子宫

颈透明细胞癌患者需慎重考虑保留生育功能,需充分评估和知情告知。

7.5.1.1 有生育要求者治疗方案 (1) I A1期可采用子宫锥切,首选冷刀锥切,若能达到整块切除和足够的阴性手术切缘,也可选择LEEP。在锥切同时需做宫颈管搔刮术,以避免遗漏宫颈管病灶。癌距切缘至少3mm。(2) I A1期并LVSI和I A2期,首选根治性子宫切除术(阴性切缘至少5mm)+盆腔淋巴结切除术[或前哨淋巴结活检术(sentinel lymph node biopsy, SLNB)];次选子宫锥切术(阴性切缘至少3mm)+盆腔淋巴结切除术(或SLNB)。术中应先行盆腔淋巴结切除(或SLNB),冰冻病理提示无淋巴结转移再行根治性子宫切除术或子宫锥切术;淋巴结有转移者,改行广泛性子宫切除术±腹主动脉旁淋巴结取样(下同)。(3) I B1期推荐经腹或经阴道根治性子宫切除术(阴性切缘至少5mm)+盆腔淋巴结切除术(或SLNB)。在保证无瘤原则的前提下,也可选腹腔镜、机器人根治性子宫切除术(阴性切缘至少5mm)+盆腔淋巴结切除术(推荐SLNB)。(4)部分经严格选择的I B2期,推荐开腹根治性子宫切除术(阴性切缘至少8mm)+盆腔淋巴结切除术±腹主动脉旁淋巴结切除术。

7.5.1.2 无生育要求的治疗方案 (1) I A1期需经过子宫锥切以明确诊断,在锥切同时需做宫颈管搔刮术,以避免遗漏宫颈管病灶。经锥切诊断为I A1期且LVSI阴性,锥切切缘阴性但有手术禁忌证者,可观察随访。锥切切缘阴性、无手术禁忌证者推荐筋膜外子宫切除术。锥切切缘阳性者推荐再次锥切以评估浸润深度,按再次锥切后病理重新分期处理。不选择再次锥切者,若锥切切缘为高级别鳞状上皮内病变(HSIL),有手术禁忌证者推荐近距离放疗,无手术禁忌证者推荐筋膜外子宫切除术。若锥切切缘为癌,有手术禁忌证或不选择手术者推荐盆腔外照射放疗+近距离放疗,无手术禁忌证者推荐广泛性子宫切除术+盆腔淋巴结切除术(或SLNB)。(2) I A2期推荐行改良广泛性子宫切除术+盆腔淋巴结切除术(或SLNB)。不能耐受手术或不选择手术者可选择盆腔外照射放疗+近距离放疗。I A2期盆腔外照射联合近距离放疗A点或HR-CTV D₉₀ EQD2总剂量应达到75~80Gy^[24]。(3) I B1期推荐广泛性子宫切除术+盆腔淋巴结切除术(或SLNB)±腹主动脉旁淋巴结切除术,有手术禁忌或不选择手术者可行盆腔外照射放疗+阴道近距离放疗±含铂药物同步化疗,A点或HR-CTV D₉₀ EQD2总剂量应达80~85Gy^[24]。CCAC为特殊病理类型,保守性手术缺乏足够证据,宫旁切除加阴道上段切除的范围仍需重视。专家委员会暂不采纳ConCerv和SHAPE研究的保守性手术推荐意见。(4) I B2/II A1期首选手术,行广泛性子宫切除术+盆腔淋巴结切除术+腹主动脉旁淋巴结取样。有手术禁忌者,可行盆腔外照射放疗+近距离放疗±含铂同步化疗,A点或HR-CTV D₉₀ EQD2总剂量应≥85Gy^[24]。(5) I B3/II A2期首选根治性手术,也可选择

盆腔外照射放疗+近距离放疗+含铂的同步化疗,放疗A点或HR-CTV D₉₀ EQD2总剂量应≥85Gy^[24];或行同步放化疗后行选择性子宫切除术。

采用手术治疗的患者需依据术后病理是否存在高中危因素,确定后续补充治疗方案。

7.5.2 II B~IV A期治疗方案 II B~IV A期患者首选盆腔外照射放疗+近距离放疗+含铂的同步化疗。放疗范围包括原发肿瘤区及淋巴结引流区。淋巴结引流区放疗剂量为45~50Gy,转移淋巴结或宫旁受侵明显时可适形缩野局部加量10~15Gy。子宫原发肿瘤区A点或HR-CTV D₉₀ EQD2应达到至少85Gy^[24]。放疗中至少应有2~3次临床和影像学评估。

在缺乏放疗设备的地区,经严格选择的部分II B期患者也可考虑根治性手术。

7.5.3 IV B期 IV B期寡转移病灶患者,行局部放疗+以铂类为基础的全身系统性治疗。全身广泛转移者,行全身系统性治疗及支持治疗,鼓励患者参加临床试验。

7.6 特殊情况的处理

7.6.1 意外发现的宫颈透明细胞癌的处理 意外发现的宫颈透明细胞癌指因良性疾病行单纯子宫切除术后意外发现宫颈透明细胞癌,或活检为宫颈上皮内瘤变(CIN)3未经锥切诊断直接行单纯子宫切除术后意外发现浸润性宫颈透明细胞癌。应依据病理结果及临床和影像学评估结果进行分期,多见于I A1~II A1期宫颈癌。

I A1期无LVSI患者可随访。I A1期LVSI阳性至II A1期患者需补充治疗:(1)宫旁或阴道切缘阳性、LVSI、肿瘤最大径>3cm或影像学检查提示有肿瘤残留或淋巴结肿大者,推荐行盆腔外照射放疗+阴道残端近距离放疗+同步化疗。(2)宫旁和阴道切缘阴性、无高中危因素、影像学检查未发现转移病灶者,年龄较大或不愿意再次手术者,推荐盆腔外照射放疗+阴道残端近距离放疗±铂类同步化疗;较年轻患者也可选择宫旁广泛性切除+阴道上段切除±卵巢输卵管切除+盆腔淋巴结切除±腹主动脉旁淋巴结取样,部分<45岁患者可以保留卵巢,切除输卵管。术后病理阴性者,可随访;术后病理发现淋巴结转移者,补充盆腔外照射放疗+同步化疗。

意外发现的宫颈癌二次手术难度大,手术并发症较多,但没有放疗的后遗症,年轻患者可以保留卵巢,推荐术后无需辅助放疗的早期年轻患者首选手术治疗。如经评估即使采用二次手术,术后仍需要补充放疗的概率较大,推荐直接补充盆腔外照射放疗+阴道残端近距离放疗+同步化疗。

7.6.2 宫颈透明细胞癌的保留生育功能手术治疗特点

基于CCAC发病年龄具有双峰性的特点,临床治疗中应重点关注未生育患者生育功能的保留。由于发病率较低,目前国内外尚无CCAC患者保留生育功能手术的前瞻性研究或多中心、大样本回顾性研究。结合国内外病例回顾分

析及宫颈癌治疗原则,本指南推荐 I A~ I B1 期具有强烈生育需求的年轻患者,在无中、高危因素的情况下可选择保留生育功能手术^[46-47]。

7.6.3 妊娠合并子宫颈透明细胞癌的治疗 妊娠期 CCAC 相关资料缺乏,治疗方案总体参照子宫颈腺癌方案^[48]及本专业委员会编写的《子宫颈腺癌诊断和治疗指南》及《妊娠合并子宫颈腺癌诊治指南(2024年版)》。治疗方案应采取多学科管理模式,结合 CCAC 分期、淋巴结状态、孕周、胎儿情况及孕妇一般情况决定治疗方案,重视患者及家属的知情同意。如强烈要求继续妊娠,妊娠<22 周确诊 CCAC 者, I A1~ I B1 期可先行盆腔淋巴结切除术,如淋巴结阳性则终止妊娠,进行根治性治疗;淋巴结阴性可以考虑期待治疗。 I B2 期患者可行盆腔淋巴结切除±腹主动脉旁淋巴结切除+新辅助化疗,或先行新辅助化疗,待肿瘤降级后再行淋巴结切除术,如淋巴结阳性则终止妊娠,进行根治性治疗,如淋巴结阴性则可以考虑期待治疗。每 4~8 周行 MRI 评估肿瘤进展情况。妊娠≥22 周确诊 CCAC 患者, I A1~ I B1 期可密切随访继续妊娠,由于 CCAC 对化疗相对不敏感,是否行新辅助化疗尚需研究; I B2 期患者可选择新辅助化疗。 I B3~ IV B 期妊娠<20 周确诊者,建议立即终止妊娠,进行根治性治疗;妊娠≥20 周确诊者,在充分知情同意基础上可选择新辅助化疗控制病情,妊娠至 34 周前终止妊娠。新辅助化疗建议用于妊娠>15 周的患者,推荐顺铂 70~75mg/m²+紫杉醇 135~175mg/m²,或卡铂 AUC 5~6+紫杉醇 135~175mg/m²,每 3 周 1 次,化疗体表面积需根据妊娠期孕妇体重计算。末次化疗至分娩,3 周治疗方案建议与分娩至少间隔 3 周,周治疗方案建议在妊娠 34 周之前^[49]。

如患者要求终止本次妊娠, I A1 期患者可终止妊娠后行子宫颈锥切术,术后依据病理结果决定下一步治疗。 I A2~ II A2 期患者推荐行根治性手术,妊娠<25 周者可选择直接行广泛性子宫切除术和盆腔淋巴结切除术,妊娠≥25 周者剖宫取胎后立即接受广泛性子宫切除术和盆腔淋巴结切除术。不适宜手术的早期 CCAC 患者和 II B 期及以上患者,推荐行同步放化疗。早期妊娠患者可直接行同步放化疗,中晚期妊娠患者推荐剖宫取胎后再行放化疗^[49]。

7.6.4 关于术中保留卵巢的问题 目前认为早期无危险因素的子宫颈腺癌患者,术中保留卵巢较为安全^[50]。一项纳入 41 例 CCAC 术中保留卵巢患者的研究显示,术后有 1 例患者发生卵巢转移,患者术后无危险因素,经补充化疗后预后较好^[16]。针对早期子宫颈腺癌患者的荟萃分析显示, I A~ II B 期术中保留或切除卵巢的子宫颈腺癌患者 5 年总生存率和无进展生存率差异无统计学意义^[51]。

推荐符合以下条件的 CCAC 患者可经谨慎评估后选择性保留卵巢:(1)年龄小于 45 岁且未绝经,有强烈保留卵巢意愿。(2)分期≤ I B2 期。(3)术前影像学检查排除卵巢、淋巴结转移。(4)锥切术后病理 LVSI 阴性。(5)术中探查卵巢外观正常,淋巴结无转移,不存在高、中危因素。(6)有条件

者进行基因检测和遗传咨询,排除 BRCA 基因突变及林奇(Lynch)综合征等家族史。(7)保留的卵巢不必移位。(8)术中常规行卵巢活检术、切除双侧输卵管。

7.7 子宫颈透明细胞癌复发后的治疗 CCAC 复发患者治疗前应行多学科会诊以制定最佳综合治疗方案。目前 CCAC 复发后治疗经验较少,可参照子宫颈腺癌治疗。

单纯中心性复发的 CCAC 患者,如既往无放疗史或复发灶位于既往放疗野外,首选外照射放疗±近距离放疗。既往有放疗史或复发灶位于既往放疗野内,可评估是否可行盆腔病灶切除术±放化疗。

术后非中心性复发患者首选放疗。放疗后非中心性复发,应综合评估病情及患者一般情况,进行个体化治疗。

7.7.1 系统治疗 CCAC 复发后治疗可参照子宫颈腺癌治疗。以顺铂为基础的联合化疗是复发或转移性子宫颈腺癌的标准化疗方案。对于 PD-L1 阳性或 dMMR 患者,推荐帕博利珠单抗+紫杉醇/铂类±贝伐(珠)单抗;对于 PD-L1 阴性或不适合使用免疫治疗者,推荐紫杉醇/铂类+贝伐(珠)单抗。检测各种肿瘤细胞抗原,筛选作用于相应靶点的抗体偶联药物是今后的研究方向。

7.7.2 手术治疗 对于放疗后复发的 CCAC 患者,经评估肿瘤可完全切除、有治愈可能时,首选手术治疗。主要术式为盆腔器官廓清术和扩大盆腔内侧壁切除术。盆腔廓清术主要用于放疗后单纯中心性盆腔复发的患者,手术范围包括子宫、输卵管、卵巢和全阴道,必要时可切除膀胱、尿道、直肠或肛门括约肌,如病灶较小也可行广泛性子宫颈切除术。扩大盆腔内侧壁切除术适用于放疗后出现盆壁非中心性复发或中心性复发延伸到盆腔侧壁者。预期不能完全切除干净者建议放化疗,必要时酌情行姑息手术。手术治疗术后并发症发生率高,术前应进行充分评估,术中应尽可能将复发病灶完全切除干净。

7.7.3 放疗 放疗是复发性 CCAC 的重要治疗方法。对于既往无放疗史或放疗野外的复发病灶首选外照射放疗,放疗剂量及靶区勾画原则可参照常规划放疗规范。既往有放疗史或复发灶位于既往放疗野内,放疗剂量及靶区规划应结合患者既往放疗史进行综合评估和个体化设计。

中心性复发患者行外照射治疗后建议补充近距离放疗。盆腔内非中心性复发患者可考虑行立体定向放疗或组织间插植近距离放疗。孤立复发或寡转移患者,可考虑行根治性放疗;多发转移或不适合行根治性治疗的寡转移或局部复发患者,可考虑在全身治疗基础上行姑息放疗或粒子植入治疗。

推荐意见:(1) I A~ I B2、II A1 期 CCAC 推荐手术治疗(2A 级推荐)。(2) I B3、II A2 期首选手术治疗,也可选择根治性放疗(2B 级推荐)。(3)经严格选择的部分 II B 期可考虑手术治疗(3 级推荐)。(4)经腹广泛性子宫颈切除术+盆腔淋巴结切除术±腹主动脉旁淋巴结切除术是 CCAC 的主要术式(2A 级推荐)。(5)肿瘤最大径<2cm 的患者可选择前哨

淋巴结切除术(2A级推荐)。(6)不推荐手术前新辅助化疗和放疗(2A级推荐)。(7)早期患者术后根据病理是否存在高中危因素决定辅助治疗方法,宫旁切缘阳性、盆腔淋巴结转移推荐盆腔外照射放疗+含铂同步化疗。阴道切缘阳性或阴性切缘<5mm补充阴道近距离放疗(2A级推荐)。存在LVSI、肿瘤最大径>3cm或肿瘤侵犯子宫颈间质外1/3推荐补充盆腔外照射放疗(2B级推荐)。(8)II B~IV A期CCAC首选同步放化疗(1级推荐)。(9)不推荐放疗前新辅助化疗(2A级推荐)。(10)IV B期CCAC首选全身系统治疗±局部放疗+支持治疗(1级推荐)。(11)强烈要求保留生育功能的年轻I A、I B1期患者可行保留生育功能手术(2B级推荐)。(12)妊娠合并CCAC的治疗建议MDT(2B级推荐)。(13)复发CCAC的治疗建议MDT(2B级推荐)。(14)复发一线化疗方案为顺铂/紫杉醇、卡铂/紫杉醇、紫杉醇/拓扑替康,可加贝伐(珠)单抗和(或)帕博利珠单抗(PD-L1、CPS≥1)(1级推荐)。(15)复发二线治疗可选的免疫检查点抑制剂包括:帕博利珠单抗(PD-L1、CPS≥1或TMB-H或MMRd/MSI-H)、卡度尼利单抗、赛帕利单抗(PD-L1、CPS≥1)、纳武单抗(PD-L1、CPS≥1)(2A级推荐)。(16)HER2(IHC 2+,3+)复发患者二线治疗可选用德曲妥单抗(2A级推荐),HER2(IHC 1+,2+,3+)可选用维迪西妥单抗(2B级推荐)。(17)TROP2阳性复发患者二线治疗可选用戈沙妥单抗(3级推荐)。

8 预后

CCAC整体5年生存率为67%~78%^[6,12,16,52-53]。随着期别上升,生存率显著下降,按FIGO 2009年分期,I~II A期5年生存率为81.5%~91%,II B~IV A期5年生存率为37.5%~63%^[12,16,46,53]。对于I~II A期的子宫颈透明细胞癌,术后影响预后的临床病理因素还包括:肿瘤大小(最大径4cm)、淋巴结转移^[12,16,52-54]。

9 随访

CCAC治疗结束最初2年内每3个月随访1次,第3~5年每6个月随访1次,然后每年随访1次。随访内容包括:教育患者了解复发的早期症状,如阴道流血/排液、体重减轻,或盆腔、髋关节、腰背部、腿部疼痛等;仔细的妇科检查;肿瘤标志物(CA125、CA19-9);盆腹腔超声;阴道残端细胞学检查;胸部低剂量平扫CT和盆腹腔增强CT(1年1次)。有症状或怀疑复发时可进一步行疑似复发部位的增强CT、增强MRI和PET-CT等检查。

10 结语与展望

CCAC的早诊早治虽仍然面临重大挑战,但随着临床资料的积累和总结,以及分子生物学、基因组学和免疫学的飞速进展,CCAC的诊断与治疗策略有望变得更加精准化、规范化和个体化。免疫治疗和ADC药物的发展有望为

患者提供新的治疗选择。同时,早期诊断技术的改进及微创治疗技术的应用,将进一步提升患者的生存率和生活质量。多学科团队合作的模式将成为诊断和治疗的标准,确保患者能够接受到规范、全面、有效的治疗。

利益冲突:专家组所有成员均声明不存在利益冲突。

执笔者:朱滔(浙江省肿瘤医院)

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);盛修贵(中国医学科学院肿瘤医院);王丹波(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:朱滔(浙江省肿瘤医院);孔为民(首都医科大学附属北京妇产医院);周颖(中国科学技术大学附属第一医院/安徽省立医院)

副主编:孙阳(福建省肿瘤医院);沈杨(东南大学附属中大医院);周圣涛(四川大学华西第二医院);宋坤(山东大学齐鲁医院);张翔(浙江省肿瘤医院)

编委(按姓氏笔画排序):王轶英(河南省人民医院);古扎丽努尔·阿不力孜(新疆医科大学附属肿瘤医院/新疆癌症中心);卢淮武(中山大学孙逸仙纪念医院);申震(中国科学技术大学附属第一医院/安徽省立医院);生秀杰(广州医科大学附属第三医院);刘从容(北京大学第三医院);李大鹏(山东省肿瘤医院);李长忠(北京大学深圳医院);李秀敏(山东省临沂市肿瘤医院);李隆玉(江西省妇幼保健院);吴绪峰(湖北省妇幼保健院);吴强(江苏省肿瘤医院/南京医科大学附属肿瘤医院);何善阳(广东省人民医院);余志英(深圳大学附属第一医院/深圳市第二人民医院);张红平(昆明医科大学第三附属医院/云南省肿瘤医院/云南省癌症中心);张英丽(浙江省肿瘤医院);张燕(武汉大学人民医院);赵卫东(安徽中医药大学第一附属医院);赵宏伟(山西省肿瘤医院);柯桂好(复旦大学附属肿瘤医院);姜阁(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院);贺红英(柳州市柳铁中心医院);徐沁(福建省肿瘤医院);殷霞(上海交通大学医学院附属仁济医院);唐郢(重庆大学附属肿瘤医院);黄鹤(中山大学肿瘤防治中心);康山(河北医科大学第四医院);程文俊(江苏省人民医院);樊晓妹(河北医科大学第四医院);魏丽春(空军军医大学西京医院)

秘书:张翔(浙江省肿瘤医院);韩超(首都医科大学附属北京妇产医院);王莹莹(中国科学技术大学附属第一医院/安徽省立医院)

参考文献

- [1] Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, et al. Cancer statistics, 2023[J]. CA Cancer J Clin, 2023, 73(1): 17-48.
- [2] 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.
- [3] Turashvili G, Park KJ. Cervical glandular neoplasia: classification and staging[J]. *Surg Pathol Clin*, 2019, 12(2): 281-313.
- [4] Pirog EC. Cervical adenocarcinoma: diagnosis of human papillomavirus-positive and human papillomavirus-negative tumors[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2017, 141(12): 1653-1667.
- [5] Jenkins D, Molijn A, Kazem S, et al. Molecular and pathological basis of HPV-negative cervical adenocarcinoma seen in a global study[J]. *Int J Cancer*, 2020, 147(9): 2526-2536.
- [6] Reich O, Tamussino K, Lahousen M, et al. Clear cell carcinoma of the uterine cervix: pathology and prognosis in surgically treated stage I B-II B disease in women not exposed in utero to diethylstilbestrol[J]. *Gynecol Oncol*, 2000, 76(3): 331-335.
- [7] Hanselaar A, van Loosbroek M, Schuurbijs O, et al. Clear cell adenocarcinoma of the vagina and cervix. An update of the central Netherlands registry showing twin age incidence peaks[J]. *Cancer*, 1997, 79(11): 2229-2236.
- [8] Huo D, Anderson D, Palmer JR, et al. Incidence rates and risks of diethylstilbestrol-related clear-cell adenocarcinoma of the vagina and cervix: update after 40-year follow-up[J]. *Gynecol Oncol*, 2017, 146(3): 566-571.
- [9] Tournaire M, Gondry J, Mauny L, et al. Late cervical and vaginal clear cell adenocarcinoma in women exposed in utero to diethylstilbestrol: evaluation and screening[J]. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*, 2023, 52(8): 102630.
- [10] Herbst AL, Ulfelder H, Poskanzer DC. Adenocarcinoma of the vagina. Association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women[J]. *N Engl J Med*, 1971, 284(15): 878-881.
- [11] Greathouse KL, Cook JD, Lin K, et al. Identification of uterine leiomyoma genes developmentally reprogrammed by neonatal exposure to diethylstilbestrol[J]. *Reprod Sci*, 2008, 15(8): 765-778.
- [12] Stolnicu S, Karpathiou G, Guerra E, et al. Clear cell carcinoma (CCC) of the cervix is a human papillomavirus (HPV)-independent tumor associated with poor outcome: a comprehensive analysis of 58 cases[J]. *Am J Surg Pathol*, 2022, 46(6): 765-773.
- [13] Stolnicu S, Talia KL, McCluggage WG. The evolving spectrum of precursor lesions of cervical adenocarcinomas[J]. *Adv Anat Pathol*, 2020, 27(5): 278-293.
- [14] Nakamura K, Nakayama K, Minamoto T, et al. Lynch syndrome-related clear cell carcinoma of the cervix: a case report[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(4): 979.
- [15] Mukonoweshuro P, McCluggage WG. Clear cell carcinoma of the cervix with choriocarcinomatous differentiation: report of an extremely rare phenomenon Associated with mismatch repair protein abnormality[J]. *Int J Gynecol Pathol*, 2017, 36(4): 323-327.
- [16] Yang L, Zheng A, Zhang X, et al. Clear cell carcinoma of the uterine cervix: a clinical and pathological analysis of 47 patients without intrauterine diethylstilbestrol exposure[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2017, 27(5): 1009-1014.
- [17] Thomas MB, Wright JD, Leiser AL, et al. Clear cell carcinoma of the cervix: a multi-institutional review in the post-DES era[J]. *Gynecol Oncol*, 2008, 109(3): 335-339.
- [18] Liu Y, Shi X, Yang J, et al. Clinical features and prognostic factors of cervical clear cell adenocarcinoma: a retrospective analysis of 74 cases from a tertiary hospital[J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2023, 22: 15330338221149297.
- [19] Gupta P, Gupta N, Dey P, et al. Cervical cytology in the detection of uterine clear cell carcinoma: diagnostic predictors from a case-control study[J]. *Cytopathology*, 2022, 33(2): 236-248.
- [20] Ueno S, Sudo T, Oka N, et al. Absence of human papillomavirus infection and activation of PI3K-AKT pathway in cervical clear cell carcinoma[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2013, 23(6): 1084-1091.
- [21] Kim SH, Basili T, Dopeso H, et al. Recurrent WWTR1 S89W mutations and Hippo pathway deregulation in clear cell carcinomas of the cervix[J]. *J Pathol*, 2022, 257(5): 635-649.
- [22] Hasegawa K, Nagao S, Yasuda M, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for clear cell carcinoma of the uterine corpus and cervix[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2014, 24(9 Suppl 3): S90-95.
- [23] Bhatla N, Berek JS, Cuello Fredes M, et al. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri[J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2019, 145(1): 129-135.
- [24] Viswanathan AN, Beriwal S, De Los Santos JF, et al. American Brachytherapy Society consensus guidelines for locally advanced carcinoma of the cervix. Part II: high-dose-rate brachytherapy[J]. *Brachytherapy*, 2012, 11(1): 47-52.
- [25] Ryu SY, Kim MH, Nam BH, 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(2): 278-285.
- [26] Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer[J]. *N Engl J Med*, 1999, 340(15): 1144-1153.
- [27] Peters WA 3rd, Liu PY, Barrett RJ 2nd, et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix[J]. *J Clin Oncol*, 2000, 18(8): 1606-1613.
- [28] Pattaranutaporn P, Thirapakawong C, Chansilpa Y, et al. Phase II study of concurrent gemcitabine and radiotherapy in locally advanced stage III B cervical carcinoma[J]. *Gynecol Oncol*, 2001, 81(3): 404-407.
- [29] Candelaria M, Garcia-Arias A, Cetina L, et al. Radiosensitizers in cervical cancer. Cisplatin and beyond[J]. *Radiat Oncol*, 2006, 1: 15.
- [30] Cerrotta A, Gardan G, Cavina R, et al. Concurrent radiotherapy

- and weekly paclitaxel for locally advanced or recurrent squamous cell carcinoma of the uterine cervix. A pilot study with intensification of dose [J]. *Eur J Gynaecol Oncol*, 2002, 23 (2) : 115–119.
- [31] Lorvidhaya V, Chitapanarux I, Sangruchi S, et al. Concurrent mitomycin C, 5-fluorouracil, and radiotherapy in the treatment of locally advanced carcinoma of the cervix: a randomized trial [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003, 55 (5) : 1226–1232.
- [32] Moore DH, Blessing JA, McQuellon RP, et al. Phase III study of cisplatin with or without paclitaxel in stage IV B, recurrent, or persistent squamous cell carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study [J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22 (15) : 3113–3119.
- [33] Weiss GR, Green S, Hannigan EV, et al. A phase II trial of carboplatin for recurrent or metastatic squamous carcinoma of the uterine cervix: a Southwest Oncology Group study [J]. *Gynecol Oncol*, 1990, 39 (3) : 332–336.
- [34] Tinker AV, Bhagat K, Swenerton KD, et al. Carboplatin and paclitaxel for advanced and recurrent cervical carcinoma: the British Columbia Cancer Agency experience [J]. *Gynecol Oncol*, 2005, 98 (1) : 54–58.
- [35] Monk BJ, Sill MW, McMeekin DS, et al. Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IV B, recurrent, or persistent cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27 (28) : 4649–4655.
- [36] Moore KN, Herzog TJ, Lewin S, et al. A comparison of cisplatin/paclitaxel and carboplatin/paclitaxel in stage IV B, recurrent or persistent cervical cancer [J]. *Gynecol Oncol*, 2007, 105 (2) : 299–303.
- [37] 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.
- [38] 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.
- [39] 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.
- [40] Marabelle A, Le DT, Ascierio PA, et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: results from the phase II KEYNOTE-158 study [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38 (1) : 1–10.
- [41] 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.
- [42] Naumann RW, Hollebecque A, Meyer T, et al. Safety and efficacy of nivolumab monotherapy in recurrent or metastatic cervical, vaginal, or vulvar carcinoma: results from the phase I / II CheckMate 358 trial [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37 (31) : 2825–2834.
- [43] Meric-Bernstam F, Makker V, Oaknin A, et al. Efficacy and safety of trastuzumab deruxtecan in patients with HER2-Expressing solid tumors: primary results from the DESTINY-PanTumor02 phase II trial [J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42 (1) : 47–58.
- [44] Wang Y, Gong J, Wang A, et al. Disitamab vedotin (RC48) plus toripalimab for HER2-expressing advanced gastric or gastroesophageal junction and other solid tumours: a multicentre, open label, dose escalation and expansion phase I trial [J]. *EClinicalMedicine*, 2024, 68 : 102415.
- [45] Xu Y, Wang Y, Gong J, et al. Phase I study of the recombinant humanized anti-HER2 monoclonal antibody-MMAE conjugate RC48-ADC in patients with HER2-positive advanced solid tumors [J]. *Gastric Cancer*, 2021, 24 (4) : 913–925.
- [46] Jiang X, Jin Y, Li Y, et al. Clear cell carcinoma of the uterine cervix: clinical characteristics and feasibility of fertility-preserving treatment [J]. *Onco Targets Ther*, 2014, 7 : 111–116.
- [47] 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.
- [48] 中国医师协会妇产科医师分会. 妊娠合并子宫颈癌诊治中国专家共识 (2023年版) [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2023, 39 (3) : 310–317.
- [49] 唐晓燕, 邱君君, 华克勤. 妊娠合并宫颈癌治疗现状及进展 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2019, 35 (10) : 1085–1089.
- [50] Zhou J, Chen Y, Zhang P, et al. Ovarian preservation in adenocarcinoma of the uterine cervix [J]. *J Ovarian Res*, 2017, 10 (1) : 48.
- [51] Sheng J, Yi Y, Nie J. Influence of ovarian-sparing surgery and ovariectomy on prognosis in early cervical adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis [J]. *Gland Surg*, 2022, 11 (6) : 1103–1110.
- [52] Wang T, Lu Z, Zhang X, et al. Factors associated with patient survival in clear cell adenocarcinoma of the cervix: a single-center experience in China [J]. *Int J Gen Med*, 2022, 15 : 4625–4634.
- [53] Liu Z, Li J, Gu H, et al. Clear cell adenocarcinoma of uterine cervix: a single institution retrospective experience [J]. *Front Oncol*, 2020, 10 : 532748.
- [54] Wang D, Zhao C, Fu L, et al. Primary clear cell adenocarcinoma of the cervix: a clinical analysis of 18 cases without exposure to diethylstilbestrol [J]. *Obstet Gynecol Int*, 2019, 2019 : 9465375.

(2024-06-25收稿)