

指南共识 【Guideline Consensus】

老年宫颈癌诊治中国专家共识

夷恬进¹, 李克敏¹, 尹如铁¹, 高国兰¹, 孔为民², 高雨农³

中国老年学和老年医学学会妇科分会

(¹ 四川大学华西第二医院, 四川 成都 610016; ² 北京妇产医院, 北京 100006; ³ 北京大学肿瘤医院, 北京 100142)

【摘要】 宫颈癌是女性最常见的恶性肿瘤之一。我国 60 岁及以上子宫癌患者占比 24.8%。相比年轻患者, 老年女性新发宫颈癌确诊时期别更晚, 在治疗过程中接受根治性手术的可能性低, 完成规范化根治性同步放化疗的比例更低, 其总生存率更差。目前缺乏针对老年宫颈癌患者诊疗的指导意见, 为规范中国老年女性宫颈癌的诊疗, 中国老年学和老年医学学会妇科分会组织专家依据循证医学证据, 结合临床诊疗经验, 形成以下中国专家共识, 旨在为老年宫颈癌的诊治决策提供帮助。

【关键词】 宫颈癌; 老年女性; 中国; 治疗; 专家共识

【中图分类号】 R737.33 **【文献标识码】** A

Chinese expert consensus on the diagnosis and treatment of cervical cancer in the elderly

YI Tianjin¹, LI Kemin¹, YIN Rutie¹, GAO Guolan¹, KONG Weimin², GAO Yunong³

Gynecology Branch of Chinese Society of Gerontology and Geriatrics

(¹ West China Second Hospital, Sichuan University, Sichuan Chengdu 610016, China; ² Beijing Obstetrics and Gynecology Hospital, Beijing 100006, China; ³ Peking University Cancer Hospital, Beijing 100142, China.)

【Abstract】 Cervical cancer is one of the most common malignant tumor in women. The proportion of uterine cancer patients aged 60 and above in China is 24.8%. Compared with younger patients, elderly women with newly diagnosed cervical cancer are diagnosed later, and are less likely to receive radical surgery during treatment, who also have a lower rate of completing standardized radical synchronous chemoradiotherapy, and have a worse overall survival rate. Currently, there is a lack of guidance on the diagnosis and treatment of elderly patients with cervical cancer. In order to standardize the diagnosis and treatment of cervical cancer in elderly Chinese women, the Gynecology Branch of the Chinese Society of Gerontology and Geriatrics organized experts to form the following Chinese expert consensus based on evidence-based medicine and combined with clinical diagnosis and treatment experience, aiming to provide assistance for the diagnosis and treatment decision-making of elderly cervical cancer.

【Key words】 cervical cancer, elderly women, China, treatment, expert consensus

Modern Oncology 2024, 32(22)

【收稿日期】 2024-08-07

【修回日期】 2024-08-27

【作者简介】 夷恬进(1990—), 女, 四川乐山人, 主治医师, 博士, 研究方向为妇科肿瘤。E-mail: yjt989@126.com

【通信作者】 尹如铁(1967—), 女, 四川成都人, 主任医师, 教授, 博导, 博士, 研究方向为外阴、阴道、宫颈病变。E-mail: yrt2013@163.com

高国兰(1962—), 女, 四川泸州人, 主任医师, 教授, 博导, 博士, 研究方向为妇产科学。E-mail: chengqi-angbai@126.com

孔为民(1967—), 男, 江苏扬州人, 主任医师, 教授, 博导, 博士, 研究方向为妇科肿瘤。E-mail: kwm1967@163.com

高雨农(1962—), 女, 北京人, 主任医师, 教授, 研究方向为妇科肿瘤。E-mail: yunong@vip.sina.com

宫颈癌在中国女性癌症中发病率排第六, 是 15 至 44 岁女性中第三常见恶性肿瘤^[1]。我国宫颈癌发病年龄呈现双峰状, 第一个高峰是 40~50 岁, 第二个高峰为 60~70 岁^[1]。2023 年人类乳头瘤病毒及癌症资讯中心/国际癌症研究机构(Information Centre on HPV and Cancer/International Agency for Research on Cancer, ICO/IARC)发布的中国 HPV 和相关疾病报告显示, 中国每年大约有 109 741 例新增宫颈癌病例, 其中 60 岁及以上患者占总发病人数的 24.8%^[2]。这类患者未能接种 HPV 疫苗, 因此患宫颈癌的风险更高。死亡率随着年龄的增长显著上升, 60~64 岁年龄段宫颈癌的死亡率最高(25/100 000), 60 岁以上的死亡人数占所有年龄段总死亡人数的 45.07%^[2]。相比年轻患者, 老年女性新发宫颈癌确诊时期别更晚, 在治疗过程中接受根治性手术的可能性低, 完成规范化根治性同步放化疗的比例更低, 其总生存率更差^[3]。根据世界卫生组织(WHO)的定义, 发达国家 65 岁以上被归类为老年人, 发展中国家则将 60 岁以上界定

为老年人。目前缺乏针对老年子宫颈癌患者诊疗的指导意见,为规范中国老年女性子宫颈癌的诊疗,中国老年学和老年医学学会妇科分会组织专家依据循证医学证据,结合临床诊疗经验,形成以下中国专家共识,旨在为老年子宫颈癌的诊治决策提供帮助。

本指南标出的证据质量和推荐强度采用 GRADE 分级。证据质量等级分为:(1)I类:根据 III 期随机对照临床试验和/或 Meta 分析结果;(2)II类:根据前瞻性的临床研究或小型随机对照临床试验;(3)III类:Case report 或广泛的临床经验。推荐强度等级分为 4 级:(1)强烈推荐(1 级):基于高级别临床研究证据,专家意见高度一致;(2)一般推荐(2A 级):基于低级别临床研究证据,专家意见高度一致;(3)选择性推荐(2B 级):基于低级别临床研究证据,专家意见基本一致;

(4)一般不推荐(3 类):不论基于何种级别临床证据,专家意见明显分歧。

1 综合老年医学评估

老年患者常合并多种慢性疾病、老年问题或老年综合征,伴有不同程度的功能损害,故推荐采用综合老年医学评估(Comprehensive Geriatric Assessment, CGA),美国临床肿瘤学会(ASCO)和国际老年肿瘤学会(SIOG)均推荐在评估老年患者时使用 CGA 以及老年-8(G8)作为筛查工具^[4-5],对其客观健康进行全面深入的评估。研究表明,对妇科恶性肿瘤预后影响因素的单因素和多因素分析显示,CGA 与总生存期显著相关^[6]。CGA 的内容主要包括:全面的医疗评估、躯体功能评估、认知和心理功能评估,以及社会/环境因素评估四个方面,具体见表 1。

表 1 综合老年医学评估的内容
Tab.1 Contents of comprehensive geriatric assessment

Assessment content	Recommended tools and scoring criteria	Evidence supporting the recommendations	Other assessment options
Function	IADLs; Any impairment of dependent function in daily activities.	Large study of elderly patients shows that IADLs predict chemotherapy toxicity, mortality, hospitalization, and functional decline (expert recommendation)	Any ADL deficits. Consider using physical performance measurement tools such as SPPB, TUG, or gait speed.
Fall	Single-item question: "Since your last visit, how many times have you fallen in the past 6 months?" One or more falls.	Falls are common among older cancer patients and can result in serious injury. Falls are associated with chemotherapy toxicity (expert recommendation).	Consider validated tools, such as those recommended by the American Geriatrics Society.
Comorbidities	A detailed review of chronic medical conditions and medications through routine medical history; three or more chronic health problems or one or more serious health problems.	Comorbidities were associated with overall survival, chemotherapy toxicity, mortality, and hospitalization. Medical history, CIRS-G, and OARS comorbidity records were recommended by experts.	Consider verification tools such as CIRS-G or Charlson.
Cognition	Mini-Cog; Highly sensitive and can identify cognitive impairment, zero word recall as an abnormal test; or two word recall + abnormal clock drawing test. This screening tool can predict cognitive impairment, and the score requires further follow-up and decision-making ability assessment. BOMC test; Scores of 6 or above identify patients with moderate impairment, and scores of 11 or higher identify patients with severe impairment.	Studies have shown that cognitive impairment is associated with worse survival or increased treatment side effects in elderly cancer patients.	The MMSE is more robust for predicting chemotherapy toxicity in elderly cancer patients; it is included in the CRASH tool. The MOCA is also used in geriatric medicine.
Depression	GDS 5 items; A score >5 indicates depression and requires follow-up.	Depression is associated with hospitalization, treatment intolerance, mortality, and functional decline in elderly cancer patients. The ASCO depression guidelines recommend GDS.	The Patient Health Questionnaire - 9 (PHQ-9) is another option.
Nutrition	Unintentional weight loss; weight loss > 10% of baseline body weight; BMI < 21 kg/m ² .	Malnutrition is associated with mortality in elderly patients with cancer.	G8 and MNA were considered as alternatives; both have been associated with mortality in elderly cancer patients.

Note: ADL: Activities of daily living, IADL: Instrumental activities of daily living, BMI: Body mass index, BOMC: Blessed orientation - memory - concentration test, CARG: Cancer and aging research group, CIRS-G: Cumulative illness rating scale - geriatric, CRASH: Chemotherapy risk assessment scale for high-age patients, ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, G8: The Geriatric 8, CGA: Comprehensive geriatric assessment, GDS: The geriatric depression scale, LDH: Lactatedehydrogenase, MMSE: Mini-mental state examination, MNA: MiniNutritional assessment, MOCA: Montreal cognitive assessment, OARS: Older American resources and services, PRO: Patient reported outcomes, SPPB: Short physical performance battery, TUG: Time up and go test, VES-13: Vulnerable elders survey - 13.

CGA 将患者分为三组(表 2):第一组(稳健患者):生活能自理,没有任何显著的合并症,CGA 满足以下全部标准:体力状态(PS)为 0 或 1、日常生活活动(ADL)评分为 6、工具性日常生活活动(IADL)评分为 0、Schultz - Larsen MMSE 评分 ≥ 9 、无老年综合征(确诊的痴呆、反复跌倒、尿失禁或大便失禁)、Charlson 合并症指数 ≤ 1 、GDS5 评分为 0 到 1;推荐其接受标准治疗。第二组(易感患者):患者对任何日常活动(IADL)有一定依赖性,或有一到两个显著的合并症,CGA 满足以下任一标准:PS 为 2、IADL 评分为 1、Charlson 合并症指

数为 2 到 3 或 GDS5 评分为 2 到 3;推荐为其提供适应性治疗计划。第三组(衰弱患者):患者依赖性较高,更适合专门的支持性护理;CGA 满足以下任一标准:ADL 评分 ≤ 5 、IADL 评分 ≥ 2 、Folstein MMSE 评分 ≤ 23 、存在老年综合征、Charlson 合并症指数 ≥ 4 (> 80 岁时为 ≥ 3)或 GDS5 评分为 4 到 5;首选的治疗是支持治疗。CGA 有三分之一的可能性调整最初的治疗方案,尤其对于易感患者及衰弱患者,突显出多学科评估的重要性,以确定最适合老年患者的治疗方案^[7]。

表 2 CGA 对稳健、易感和衰弱患者的定义
Tab. 2 CGA definitions of robust, susceptible, and frail patients

Gerontological parameters	Robust patient: Meets all criteria	Susceptible patients: Meet any of the * criteria	Frail patients: Meet any of the * criteria
PS	0 or 1	2 *	0 ~ 2
ADL(0 ~ 6)	6	6	≤ 5 *
IADL(0 ~ 4)	0	1 *	≥ 2 *
Schultz - Larsen MMSE(0 ~ 11)	≥ 9		
Folstein MMSE(0 ~ 30)		> 23	≤ 23 *
Geriatric syndrome	No	No	Yes *
Charlson comorbidity index	0 ~ 1	2 ~ 3 *	≥ 4 (> 80 years ≥ 3) *
GDS5(0 ~ 5)	0 ~ 1	2 ~ 3 *	4 ~ 5 *

Note: ADL: Activities of daily living, CGA: Comprehensive geriatric assessment, GDS5: Geriatric depression scale 5, IADL: Instrumental activities of daily living, MMSE: Mini - Mental state examination, PS: Performance status.

推荐意见 1:对于 60 岁及以上宫颈癌患者,建议使用综合老年评估(CGA)进行客观全面的评估(推荐强度:1 级),预测不良结局(推荐强度:2A 级)。

推荐意见 2:对于经过 CGA 评估的 60 岁及以上宫颈癌患者,建议 MDT 团队为其制定最佳治疗方案(推荐强度:1 级)。

2 诊断

2.1 症状

绝大多数患者表现为绝经后异常阴道流血和/或排液,伴随感染时,出现脓性恶臭的异常分泌物;可伴下腹痛、尿频、尿急、肢体肿痛以及肛门坠胀感等症状;部分晚期患者可出现输尿管梗阻、肾盂积水、肾功能受损、身体消瘦、贫血、乏力等一系列严重症状;一些患者还可出现下肢深静脉血栓,引起下肢水肿及疼痛,甚至诱发肺栓塞。

2.2 体征

老年女性的阴道穹窿及宫颈通常萎缩,妇科检查时疼痛不适感明显。I_A 期患者可能无任何异常体征, I_B 期以上者可发现宫颈病灶呈菜花型、结节型、溃疡型,也可无任何肉眼阳性病变。部分患者表现为宫颈针尖状或暴露困难,三合诊宫颈管增粗、质地变硬(颈管型/内生型)。阴道受累者可见阴道肿块、结节或局部溃疡、坏死等,触痛、触血、粗糙感、质地僵硬和或扪及包块;宫旁受累者三合诊检查可扪及宫旁增厚、缩短、结节状,严重者可为冰冻骨盆;晚期患者可能在腹股沟或锁骨上区域扪及肿大淋巴结。

2.3 辅助检查

(1)实验室检查:对鳞状细胞癌特异性较高的肿瘤标志物是血清鳞状细胞癌抗原(serum cell carcinoma, SCC),血清 SCC 水平超过 1.5 ng/mL(不同医疗单位参考不同,异常 SCC 水平定义为超出正常值上线)即为异常,可用于协助诊断、评估疗效、病情监测和治疗后的随访。子宫颈腺癌推荐检测糖类抗原 125(carbohydrate antigen 125, CA125),子宫颈胃型腺

癌推荐检测癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)和糖类抗原 199(carbohydrate antigen 199, CA199)^[8],子宫颈小细胞神经内分泌癌推荐检测神经元特异性烯醇化酶(neuron - specific enolase, NSE)^[9 - 10]。

(2)病理学检查:老年女性,因鳞柱交界上移,导致子宫颈细胞学取样困难,阴道镜评估不充分,易导致漏诊及误诊。宫颈管搔刮(endocervical curettage, ECC)术可帮助减少漏诊^[11 - 12]。

宫颈癌的病理类型在不同年龄段女性的分布大致相同,老年女性鳞状细胞癌占 75.0% ~ 85.3% 和腺癌占 13.7% ~ 14.0%^[13 - 14]。根据 2023 年数据,45 ~ 74 岁年龄组的宫颈癌,特别是鳞状细胞癌的发病率,自 2000 年以来显著增加,表明中老年女性是宫颈鳞状细胞癌防控的重点人群^[2]。相比之下,宫颈腺癌的发病率整体较低,且各年龄组(15 ~ 44 岁和 45 ~ 74 岁)的变化趋势相对平稳^[2]。

(3)影像学检查:全面评价肿瘤局部侵犯的范围、淋巴结转移及远处器官转移等,以指导临床决策和疗效评价。

用于宫颈癌的影像检查方法包括:①腹盆腔超声:包括经腹部及经阴道(或直肠)超声两种方法。主要用于宫颈局部病变的观察,同时可以观察盆腔及腹膜后淋巴结转移情况,以及腹盆腔其它脏器的转移情况。②盆腔核磁共振成像(MRI):软组织分辨率高,可分辨病变与周围正常结构的界限,特别是明确病变与直肠、膀胱、阴道等结构的关系,同时也可观察双侧腹股沟、盆腔及腹膜后淋巴结转移情况。患者存在 MRI 禁忌证时可选择盆腹腔增强 CT^[15 - 16]。③胸部和腹盆腔计算机断层扫描(CT):可客观评价肺部病变和纵隔淋巴结转移宫颈病变与周围结构(膀胱、直肠等)的关系,以及盆腔淋巴结情况,同时观察腹盆腔其它器官是否受累。④¹⁸F - 脱氧葡萄糖(FDG) PET/CT:在评估淋巴结受累方面比 CT 或 MRI 更为灵敏,其发现淋巴结转移的灵敏度约 65% ~ 86%,特异性高达 94% ~ 97%,建议有条件患者行¹⁸F -

FDG PET/CT^[17]。⑤核素骨扫描:用于可疑骨转移的患者。⑥对于 IV_A 期患者,需行膀胱镜或直肠镜活检病理证实。⑦阴道镜检查:在已经确诊的宫颈癌中的评估非常重要,特别是对 II_A 期还是 III_A 期的判断,评估阴道受累范围,决定是否可以进行手术,以及无法手术患者行根治性同步放化疗时阴道靶区勾画范围。

推荐意见 3:对于转换区部分或完全不可见、细胞学结果为 HSIL 或更严重、细胞学结果异常但在阴道镜检查中未发现相应病变的老年女性,建议在行宫颈多点活检的基础上充分进行子宫颈管刮取术(ECC)(推荐强度:2A 级)。

推荐意见 4:对于老年新诊断宫颈癌患者治疗前需全面评估内科合并症,综合病史、查体、实验室检查、病理学检查及影像学检查、阴道镜检查等,进行 FIGO/TNM 分期,决定治疗方案(推荐等级:2A 级)。

3 分期

结合妇科检查、影像学及病理学资料后最终确定分期,老年女性宫颈癌分期采用国际抗癌联盟和美国癌症联合委员会(UICC/AJCC)的肿瘤、淋巴结、转移(TNM)系统(2021 年第 9 版)^[18]和国际妇产科学联盟(FIGO)系统(2018 年更新版)^[19]。

4 治疗

根据 2023 年 ICO/IARC 统计的数据显示,60 岁以上的患者中,只有不到三分之一接受了标准治疗^[2],且年龄是未接受适当治疗的独立预测因素^[20-21]。除 FIGO IV_B 期外,宫颈癌的各期均可选择根治性同步放化疗,特别是老年患者。宫颈癌的治疗包括手术治疗、放疗、化疗、生物靶向及免疫治疗。老年宫颈癌的治疗应当综合考虑患者的整体情况和最新的临床证据,制定个性化的治疗方案,以获得最佳的治疗效果,并减少并发症。

4.1 手术治疗

尽管手术和护理技术的发展一定程度上改善了治疗效果,大多数医生对手术治疗仍然持保留态度。70 岁以下的宫颈癌患者有 54% 接受了手术,70 岁以上患者中仅 16% 接受了手术;与 50 岁以下患者相比,50 岁以上患者的围手术期死亡率高达 30 倍^[22]。

4.1.1 手术路径

早期宫颈癌开腹子宫切除术后并发症发生率随年龄增长呈线性增加,50 岁以下女性术后并发症为 5%,而 70 岁以上者高达 87.7%^[23]。老年患者合并症较多,术前需综合考虑患者耐受程度及手术创伤,对部分有条件的老年患者实施无瘤、免举宫的微创手术(腹腔镜或机器人辅助下的腹腔镜)仍然是安全的,可能使患者获益更大^[24-26]。因此,高龄并不是微创手术的禁忌证。

2018 年宫颈癌开腹手术与微创(腹腔镜)手术临床试验 LACC(Laparoscopic Approach to Cervical Cancer)的研究结果显示:腹腔镜手术的复发及死亡风险均高于开腹手术^[27],导致美国国家综合癌症网络(The National Comprehensive Cancer Network, NCCN)等指南推荐宫颈癌的标准手术途径-开腹手术(1 类证据)^[28]。然而,根据国内外单中心或多中心的大样本回顾性研究,对于 I_{B1} 期(2009 年 FIGO 分期)以前、病灶直径 ≤ 2 cm 的宫颈癌患者,腹腔镜手术与开腹手术具有等效的结局^[29-30]。目前发表的研究尚无能够接受的、高级别证据支持早期老年子宫颈癌患者不能选用腹腔镜手术。因此,在老年患者中选择腹腔镜还是开腹手术应进一步开展

相关前瞻性随机对照临床试验,得到最佳手术路径结果。在这一特定人群中,老年患者选择腹腔镜还是开腹手术,应评估每个患者的获益/风险比,以平衡微创手术的获益与开腹手术并发症的风险。

4.1.2 手术范围

若无手术禁忌证,早期老年患者手术可作为选择治疗方式之一,手术范围需根据肿瘤分期、身体功能状态等综合评定。

(1) I_{A1} 期:围绝经期后的患者病变容易隐匿于子宫颈管内,锥切不能保证病灶清除,且术后病灶残留是疾病复发的高危因素^[31],建议行子宫切除术 + 双附件切除。

(2) I_{A2} - I_{B1} 期:对于肿瘤直径 ≤ 2 cm,无 LVSI、无淋巴结转移、间质浸润深度 < 10 mm 者,宫旁转移率仅 0.6%^[32]。近年来,针对早期低危宫颈癌患者的前瞻性临床研究 ConCerv 研究^[32]及 SHAPE 研究^[33]证实了在这类患者中行单纯性子宫颈切除的可行性与安全性,两项研究的实验组及对照组均纳入了一定数量的老年患者,对于老年宫颈癌患者的手术治疗具有重要的参考价值。2023 年 NCCN 指南根据 ConCerv 试验^[32]进行了重要更新,推荐不保留生育功能的早期(I_{A2} - I_{B1} 期)、低风险患者行筋膜外子宫切除术 + 盆腔淋巴结评估。2024 年 SHAPE 试验^[33]的结果表明,对于早期低风险宫颈癌患者,单纯子宫切除术患者的 3 年盆腔复发率并不高于根治性子宫颈切除术,且术后发生尿失禁或尿潴留的风险较低。低风险标准(即 ConCerv 标准)是指:①无 LVSI;②切缘阴性;③鳞癌(任何级别)或普通类型腺癌(G₁ 或 G₂);④肿瘤大小 ≤ 2 cm;⑤浸润深度 ≤ 10 mm;⑥影像学检查无其他部位转移。低风险早期宫颈癌患者的手术范围减少了对宫旁和阴道上段切除,降低了手术难度和手术并发症,提高了患者生活质量,且不影响患者预后,可以使得老年患者获益。

(3) 盆腔淋巴结评估:早期子宫颈癌(I_B - II_A 期)淋巴结转移率不足 20%,且系统淋巴结切除可能带来诸多手术并发症,如淋巴水肿、淋巴囊肿、血管损伤等问题,严重影响患者术后生活质量^[34-35]。前哨淋巴结活检(sentinel lymph node biopsy, SNB)具有 92% 的敏感性和 98% 的阴性预测值,治疗效果与系统淋巴结清除术相当,且极大地减少了术后并发症,是一种对老年患者有治疗前景的选择。

推荐意见 5:任何分期的老年宫颈癌均可行根治性同步放化疗(推荐强度:1 类)。

推荐意见 6: I_A - I_{B1} 期、年龄 60 ~ 70 岁、无合并症、CGA 评分为第 1 组的老年宫颈癌患者,可选择手术治疗,术后根据病理检查是否具有高中危因素进行辅助放化疗(推荐等级:2A 级)。对于符合低风险标准的、无手术禁忌证的老年宫颈癌患者,建议行筋膜外子宫切除术 + 盆腔淋巴结评估(推荐强度:1 类)。

推荐意见 7:对于肿瘤直径 ≤ 2 cm 的 I_{B1} 期以前(包括 I_{A1} 期伴淋巴脉管间隙浸润)选择手术的老年宫颈癌患者,建议进行 SNB(推荐强度:2A 级)。

4.2 放射治疗

老年患者接受放射治疗安全有效,即使是年龄 ≥ 80 岁的患者也一样^[36-37]。治疗前需行 CGA,能耐受放射治疗的患者,无论子宫颈癌的各种病理类型,还是不同 FIGO 分期,均可行放射治疗。

4.2.1 根治性放疗

目前针对宫颈癌根治性放疗主张行盆腔放疗 ± 腹膜后放疗 + 阴道近距离放疗。外照射应该采用常规分割模式, 即 1.8 ~ 2 Gy/f, 5 f/w。CTV 剂量 45 ~ 50.4 Gy。GTV (转移淋巴结) 可同步推量或者序贯推量至 55 ~ 65 Gy。近距离放射治疗可选择二维、三维, 国内一般均是高剂量率近距离放射治疗, 分割放射可 4 ~ 7 Gy/f, 4 ~ 5 f, 1 ~ 2 f/w。A 点总剂量为外照射联合内照射的总生物等效剂量 (EQD2), 宫颈癌放疗剂量根据分期不同有所差别, 早期宫颈癌局部肿瘤小的患者, A 点剂量可给予 60 ~ 65 Gy 的等效剂量, 局部肿瘤大或晚期患者 A 点总剂量应大于 85 Gy。

但老年患者有时难以耐受, 发生多种严重不良反应: 腹泻/呕吐和脱水、厌食、贫血和疲劳、下肢淋巴水肿和行走能力障碍、粒细胞减少和血小板下降等, 这些不良反应可能导致治疗中断或总治疗时间延长。目前研究提高老年患者放疗耐受性的方法有多种, 包括: 缩小放疗野、提高放疗精度、降低放疗剂量、缩短总治疗时间等^[38]。

近几十年来, 放射治疗技术取得了一些重大进展, 尤其调强放射治疗 (IMRT) 和图像引导放射治疗 (IGRT), 该技术在宫颈癌治疗中显示出了减少肠道、直肠和骨髓剂量的优势, 而总体生存率没有任何差异。IMRT/IGRT 似乎更适用于老年患者。

适度的膀胱充盈和直肠排空有助于减少膀胱后壁和直肠前壁所受的辐射剂量, 降低放疗副作用, 但部分老年患者可能并发有尿失禁、便秘等基础疾病, 难以达到满意的要求目标, 在 CT 定位和治疗中需要充分考虑并采取必要措施, 如提醒准备说明、生活方式和饮食建议、适当增加 CBCT 次数等^[39]。

虽然缩小放疗野可降低放疗副作用, 但对于老年患者, 缩小甚至省略推荐放疗靶区不符合规范。延伸野放疗可能降低患者的放疗耐受性, 即使未进行淋巴结清扫, 也不应对老年患者采取系统性腹主动脉旁预防性放射治疗。但是, 如果主动脉旁区域的淋巴结影像学显示阳性, 在评估患者 CGA 情况下原则上需行延伸野放疗。

在剂量方面, 研究表明盆腔外照射剂量限制在 45 Gy 可以达到满意的局部控制率, 同时为近距离放射治疗提供更多余地。在患者耐受力差时, 盆腔放疗剂量 45 Gy 而非 50.4 Gy 也有助于降低副作用, 该盆腔外照射剂量更适合老年患者。

4.2.2 术后辅助放疗

老年早期宫颈癌患者术后若伴有中高危险因素, 术后辅助放疗可显著改善预后^[40-41]。需行术后辅助放疗的高危因素包括: 宫旁受累、切缘阳性、淋巴结转移中的任何一个。中危因素可按照 NCCN 指南推荐的 Sedlis 标准 (表 3), 进行术后辅助放疗, 该标准主要用于鳞癌。

表 3 Sedlis 标准
Tab. 3 Sedlis criteria

Lymphovascular space invasion	Stromal invasion	Tumor size (cm)
Positive	Deep 1/3	Any
Positive	Middle 1/3	≥2
Positive	Superficial 1/3	≥5
Negative	Middle or deep 1/3	≥4

4.2.3 同步化疗

研究显示, 与年轻患者一样, 老年患者行根治性放疗时, 至少 5 周期的顺铂同步化疗可显著改善预后^[42]。关于同步化疗方案的选择, 开展了大量的临床方案、联合靶向治疗或者免疫治疗等。目前为止, 在同步化疗中, FIGO 指南、NCCN 指南、中国专家共识等均推荐的方案包括顺铂 (首选)、卡铂 (如果不能耐受顺铂)。

对于老年女性, 预期的化疗耐受性存在特异性。含铂方案的常见毒副作用可能加重其已有的老年综合征, 如听力丧失、下肢神经病变 (跌倒风险)、肢体感觉异常 (穿衣、书写、准备饭菜困难)、疲劳 (丧失自主能力)、呕吐/腹泻 (脱水风险)、恶心和厌食症等。此外, 老年患者可能存在既有认知障碍, 可能影响化疗副作用的管理。故需要加强老年患者放疗期间护理及不良反应的宣教, 如果有化疗禁忌证, 单纯放疗仍是一种有效的治疗选择。

推荐意见 8: CGA 评估能耐受放疗的老年宫颈癌患者均应行根治性同步放疗; 放疗需行盆腔放疗 ± 腹膜后放疗 + 阴道近距离放疗, 外照射采用常规分割模式, 即 1.8 ~ 2 Gy/f, 5 f/w, 盆腔外照射剂量 45 Gy, 转移淋巴结可同步推量或者序贯推量至 55 ~ 65 Gy; 近距离放射治疗分割放射可 4 ~ 7 Gy/f, 4 ~ 5 f, 1 ~ 2 f/w; 对于老年患者, 不推荐缩小甚至省略推荐放疗靶区; 宫颈癌术后伴有高危因素时, 需术后补充辅助放疗; 符合 Sedlis 标准的中危患者, 需术后补充放疗; 根治性放疗或者术后高危放疗患者, 能够耐受化疗的患者至少 5 周期的顺铂同步化疗 (推荐等级: 2A 级)。

4.3 全身治疗

4.3.1 新辅助化疗

不推荐老年患者手术前或同步放疗前行新辅助化疗。

4.3.2 巩固化疗

目前无证据推荐规范放疗后行巩固化疗。

4.3.3 靶向治疗和免疫治疗

NCCN 指南推荐的药物包括: 帕博利珠单抗、贝伐珠单抗、纳武单抗、拉罗曲替尼、恩曲替尼等^[43-44]。PD-L1 阳性或者 MSI-H/dMMR 或 TMB-H (MB ≥ 10) 肿瘤患者首选帕博利珠单抗, 拉罗曲替尼、恩曲替尼用于 NTRK 基因阳性肿瘤但应权衡利弊进行个体化治疗选择。

推荐意见 9: 老年患者不推荐新辅助化疗; 不推荐规范放疗后行巩固化疗; 靶向治疗和免疫治疗根据老年患者全身情况及肿瘤治疗情况进行个体化选择 (推荐等级: 2A 级)。

4.4 复发性宫颈癌的治疗

对于老年宫颈癌术后复发患者, 建议同步放疗后根据全身情况及肿瘤治疗及免疫标记物结果进行靶免疫维持治疗; 根治性放疗后复发的患者, 建议开展多学科讨论, 制定个体化治疗方案。

推荐意见 10: 老年宫颈癌患者术后复发, 首选放疗, 根据全身情况及肿瘤治疗情况、免疫靶标进行维持治疗; 放疗治疗野外复发或者既往未接受过放疗治疗的局部复发, 首选放疗; 放疗治疗后的野内复发或者非中心性复发, 需要开展多学科讨论, 制定个体化治疗方案 (推荐等级: 2A 级)。

【参考文献】

[1] QI J, LI M, WANG L, et al. National and subnational trends in cancer burden in China, 2005 - 20: an analysis of national mortality surveillance data [J]. Lancet Public Health, 2023, 8 (12): e943 - e955.
[2] BRUNI L, ALBERO G, SERRANO B, et al. Human papillomavirus

- and related diseases report[J/OL]. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre), 2023, 1 - 307 [2024 - 5 - 1]. <https://hpvcentre.net/statistics/reports/XWX.pdf>.
- [3] DIVER EJ, HINCHCLIFF EM, GOCKLEY AA, et al. Assessment of treatment factors and clinical outcomes in cervical cancer in older women compared to women under 65 years old[J]. *J Geriatr Oncol*, 2018, 9(5):516 - 519.
 - [4] DALE W, KLEPIN HD, WILLIAMS GR, et al. Practical assessment and management of vulnerabilities in older patients receiving systemic cancer therapy: ASCO guideline update[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(26):4293 - 4312.
 - [5] WILDIERS H, HEEREN P, PUTS M, et al. International society of geriatric oncology consensus on geriatric assessment in older patients with cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(24):2595 - 2603.
 - [6] MICHAAN N, PARK SY, LIM MC. Comprehensive geriatric assessment is correlated to overall survival among gynaecologic oncology patients[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2020, 50(3):276 - 281.
 - [7] CAILLET P, CANOUI - POITRINE F, VOYRIOT J, et al. Comprehensive geriatric assessment in the decision - making process in elderly patients with cancer: ELCAPA study[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(27):3636 - 3642.
 - [8] NISHIO S, MIKAMI Y, TOKUNAGA H, et al. Analysis of gastric - type mucinous carcinoma of the uterine cervix - An aggressive tumor with a poor prognosis: A multi - institutional study[J]. *Gynecol Oncol*, 2019, 153(1):13 - 19.
 - [9] COHEN JG, KAPP DS, SHIN JY, et al. Small cell carcinoma of the cervix; treatment and survival outcomes of 188 patients[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2010, 203(4):347. e1 - 347. e3476.
 - [10] BHALA N, AOKI D, SHARMA DN, et al. Cancer of the cervix uteri: 2021 update[J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2021, 155 Suppl 1 (Suppl 1):28 - 44.
 - [11] MASSAD LS, PERKINS RB, NARESH A, et al. Colposcopy Standards: Guidelines for endocervical curettage at colposcopy[J]. *J Low Genit Tract Dis*, 2023, 27(1):97 - 101.
 - [12] MATTRA OM, SAMY A, SHEHATA M, et al. The efficacy of local anesthetics in pain relief during colposcopic - guided biopsy: A systematic review and meta - analysis of randomized controlled trials[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2019, 237:189 - 197.
 - [13] DIVER EJ, HINCHCLIFF EM, GOCKLEY AA, et al. Assessment of treatment factors and clinical outcomes in cervical cancer in older women compared to women under 65 years old[J]. *J Geriatr Oncol*, 2018, 9(5):516 - 519.
 - [14] EGGEMANN H, IGNATOV T, GEYKEN CH, et al. Management of elderly women with cervical cancer[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2018, 144(5):961 - 967.
 - [15] MANGANARO L, LAKHMAN Y, BHARWANI N, et al. Staging, recurrence and follow - up of uterine cervical cancer using MRI: Updated guidelines of the European Society of Urogenital Radiology after revised FIGO staging 2018[J]. *Eur Radiol*, 2021, 31(10):7802 - 7816.
 - [16] SALA E, ROCKALLAG, FREEMAN SJ, et al. The added role of MR imaging in treatment stratification of patients with gynecologic malignancies; What the radiologist needs to know[J]. *Radiology*, 2013, 266(3):717 - 740.
 - [17] ATRI M, ZHANG Z, DEHDASHTI F, et al. Utility of PET - CT to evaluate retroperitoneal lymph node metastasis in advanced cervical cancer: Results of ACRIN6671/GOG0233 trial[J]. *Gynecol Oncol*, 2016, 142(3):413 - 419.
 - [18] OLAWAIYE AB, BAKER TP, WASHINGTON MK, et al. The new (Version 9) American Joint Committee on Cancer tumor, node, metastasis staging for cervical cancer[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(4):287 - 298.
 - [19] 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.
 - [20] ALBER A, LEE A, ALBRIGHT R, et al. Impact of age on receipt of curative treatment for cervical cancer: an analysis of patterns of care and survival in a large, national cohort[J]. *J Geriatr Oncol*, 2019, 10(3):465 - 474.
 - [21] DARLIN L, BORGFELDT C, WIDEN E, et al. Elderly women above screening age diagnosed with cervical cancer have a worse prognosis[J]. *Anticancer Res*, 2014, 34(9):5147 - 5151.
 - [22] GORGE EM, TERGAS AI, ANANTH CV, et al. Safety and tolerance of radical hysterectomy for cervical cancer in the elderly[J]. *Gynecol Oncol*, 2014, 134(1):36 - 41.
 - [23] MOUSAVI A, KARIMI ZARCHI M, GILANI MM, et al. Radical hysterectomy in the elderly[J]. *World J Surg Oncol*, 2008, 6:38.
 - [24] MOTHES AR, KATHE A, CEPraga I, et al. Robotic - assisted gynecological surgery in older patients - a comparative cohort study of perioperative outcomes[J]. *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 2023, 83(4):437 - 445.
 - [25] ALOISI A, TSEN JH, SANADADI S, et al. Is robotic - assisted surgery safe in the elderly population? an analysis of gynecologic procedures in patients ≥ 65 years old[J]. *Ann Surg Oncol*, 2019, 26(1):244 - 251.
 - [26] RAFFONE A, TRAVAGLINO A, RAIMINEDO D, et al. Laparotomic versus robotic surgery in elderly patients with endometrial cancer: a systematic review and meta - analysis[J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2022, 157(1):1 - 10.
 - [27] RAMIREZ PT, 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.
 - [28] ZHOU Hui, LIU Junjun, LUO Min, et al. Interpretation of the 2022 NCCN clinical practice guidelines for cervical cancer (1st edition)[J]. *Chinese Journal of Practical Gynecology and Obstetrics*, 2021, 37(12):1220 - 1226.
 - [29] KIM SI, CHO JH, SEOL A, et al. Comparison of survival outcomes between minimally invasive surgery and conventional open surgery for radical hysterectomy as primary treatment in patients with stage IB1 - IIA2 cervical cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2019, 153(1):3 - 12.
 - [30] CHEN C, LIU P, NI Y, et al. Laparoscopic versus abdominal radical hysterectomy for stage IB1 cervical cancer patients with tumor size ≤ 2 cm; a case - matched control study[J]. *Int J Clin Oncol*, 2020, 25(5):937 - 947.
 - [31] Chinese Medical Doctor Association Society of Obstetricians and Gynecologists Gynecologic Oncology Committee (Study Group). Chinese expert consensus on the diagnosis and management of cervical adenocarcinoma in situ (2021 edition)[J]. *Chinese Journal of Practical Gynecology and Obstetrics*, 2021, 37(12):1209 - 1213.
 - [32] SCHMELER KM, 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.
 - [33] PLANTE M, KWO JS, FERGUSON S, et al. Simple versus radical hysterectomy in women with low - risk cervical cancer[J]. *N En-*

- gl J Med, 2024, 390(9):819-829.
- [34] MATHEVET P, LECURU F, UZAN C, et al. Sentinel lymph node biopsy and morbidity outcomes in early cervical cancer: Results of a multicentre randomised trial (SENTICOL-2) [J]. Eur J Cancer, 2021, 148:307-315.
- [35] Chinese Society of Research Hospitals Obstetrics and Gynecology Committee. Chinese expert consensus on the clinical application of sentinel lymph node biopsy for cervical cancer [J]. Chinese Journal of Oncology, 2021, 43(10):981-988.
- [36] HATA M. Radiation therapy for elderly patients with uterine cervical cancer: feasibility of curative treatment [J]. Int J Gynecol Cancer, 2019, 29(3):622-629.
- [37] BARBEN J, KAMGA AM, DABAKUYO - YONLI TS, et al. Cervical cancer in older women: Does age matter [J]. Maturitas, 2022, 158:40-46.
- [38] KISSEL M, RAMBEAU A, ACHKAR S, et al. Challenges and advances in cervix cancer treatment in elder women [J]. Cancer Treat Rev, 2020, 84:101976.
- [39] GEORGIA HALKETT, MORIRA O COM NONNOR, MICHAEL JEFFORD, et al. RT Prepare: a radiation therapist - delivered intervention reduces psychological distress in women with breast cancer referred for radiotherapy [J]. Br J Cancer, 2018, 118(12):1549-1558.
- [40] KOKKA F, BRYANT A, OLAITANI 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.
- [41] CHAKRABARTI M, NORDIN A, KHODABOCUS J. Debulking hysterectomy followed by chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy for FIGO stage (2019) IB3/II cervical cancer [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2022, 9(9):CD012246.
- [42] MICHAEL XIANG, ELIZABETH A KIDD. Benefit of cisplatin with definitive radiotherapy in older women with cervical cancer [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2019, 17(8):969-975.
- [43] NIU GL, WANG H, REN YJ, et al. Penpulimab and anlotinib in an elderly patient with recurrent cervical cancer: a case report and literature review [J]. Immunotherapy, 2023, 15(12):905-912.
- [44] ZHOU Hui, LIU Junjun, LUO Min, et al. Interpretation of the updated version of the 2024 NCCN clinical practice guidelines for cervical cancer (1st Edition) [J]. Chinese Journal of Practical Gynecology and Obstetrics, 2023, 39(11):1119-1121.

执笔人:

袁恬进(四川大学华西第二医院)
李克敏(四川大学华西第二医院)
尹如铁(四川大学华西第二医院)
(编校:闫沛)

参编专家

(按照姓氏拼音首字母排序)

- 白文佩(首都医科大学附属北京世纪坛医院)
蔡丽萍(南昌大学第一附属医院)
曹剑(南京医科大学附属妇产医院)
曾俐琴(广东省妇幼保健院)
陈爱平(青岛大学附属医院)
陈继明(南京医科大学附属常州第二人民医院)
崔恒(北京大学人民医院)
范余娟(中国科学院大学深圳医院)
冯炜炜(上海交通大学医学院附属瑞金医院)
高军(江西省肿瘤医院)
高雨农(北京大学肿瘤医院)
郭红燕(北京大学第三医院)
郝增平(首都医科大学附属北京友谊医院)
洪莉(武汉大学附属人民医院/湖北省人民医院)
侯建青(山东烟台毓璜顶医院)
孔为民(北京妇产医院)
李红霞(首都医科大学北京世纪坛医院)
李明娥(深圳市人民医院)
李清丽(四川大学华西第二医院)
廖泰平(北京清华长庚医院)
林华(中日友好医院)
林焕明(福建三明市第一医院)
刘福军(南昌大学第一附属医院)
刘军秀(中山大学第二附属医院)
刘禄斌(重庆市妇幼保健院)
刘志强(滨州医学院附属医院)
吕秋波(北京医院)
孙阳(福建省肿瘤医院)
谭布珍(江西南昌大学第二附属医院)
谭先杰(北京协和医院)
唐佳松(吉林省人民医院)
田小飞(陕西省肿瘤医院)
王志启(北京大学人民医院)
吴令英(中国医学科学院肿瘤医院)
吴绪峰(湖北省妇幼保健院)
阳志军(广西医科大学肿瘤医院)
游利(上海交通大学附属第一人民医院)
余立群(航空总医院)
张军(首都医科大学附属北京安贞医院)
张平(浙江省肿瘤医院)
张颐(中国医科大学附属第一医院)
周圣涛(四川大学华西第二医院)
朱丽荣(北京大学第一医院)
祝捷(上海交通大学医学院附属仁济医院)
邹世恩(复旦大学附属妇产科医院)