

临床指南

DOI: 10.19538/j.fk2025020111

局部晚期子宫颈癌治疗指南(2025 年版)

中国抗癌协会宫颈癌专业委员会

关键词:局部晚期子宫颈癌;同步放化疗;免疫治疗;手术治疗

Keywords: locally advanced cervical cancer; concurrent chemoradiotherapy; immunotherapy; surgical treatment

中图分类号:R737.33 文献标志码:A

1 背景

在世界范围内,子宫颈癌是女性第四大常见的恶性肿瘤,也是女性生殖道最常见的恶性肿瘤^[1]。虽然我国正在逐步推进人乳头瘤病毒(HPV)疫苗接种,并且已经逐步建立了完善的子宫颈癌筛查体系,但子宫颈癌的发病率和病死率仍居高不下,尤其在经济欠发达的地区。早期子宫颈癌治疗效果较好,5 年总生存率可达 90% 以上^[2],但局部晚期子宫颈癌 5 年无病生存率和总生存率分别为 68% 与 74%^[3],预后较差。数据统计显示,全球范围内,37% 的子宫颈癌患者确诊时为局部晚期,而在包括我国在内的发展中国家,该比例超过 50%^[4],严重威胁女性健康。目前,对于局部晚期子宫颈癌的诊治仍存在较大的分歧,规范的诊治对于提高生存率,改善患者预后有重要意义。因此,中国抗癌协会宫颈癌专业委员会对现有局部晚期子宫颈癌的临床诊疗证据进行总结,结合我国的经济、医疗条件及患者等相关因素制定了适合我国临床实践的诊治指南,以期指导、规范我国局部晚期子宫颈癌的临床诊治工作,提高我国对该疾病的治疗水平及患者的生存率。

2 指南制定方法学

本指南由主编、副主编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。英文文献检索主题为“locally advanced cervical cancer”“staging”“surgery”“neoadjuvant chemotherapy”“chemoradiotherapy”“immunotherapy”“immune checkpoint inhibitor”“PD-1”“PD-L1”等,中文文献检索主题词与英文主题词一致。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。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(NCCN)指南证据级别和推荐等级”分级法。见表 1。

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	代表意义
1 类	基于高级别临床研究证据,指南编写委员会一致认为该处理或干预是恰当的
2A 类	基于低级别临床研究证据,指南编写委员会一致认为该处理或干预是恰当的
2B 类	基于低级别临床研究证据,指南编写委员会多数认为该处理或干预是恰当的
3 类	基于任何级别临床研究证据,指南编写委员会对于该处理或干预是否恰当存在较大争议

3 局部晚期子宫颈癌的定义

对于局部晚期子宫颈癌所对应的国际妇产科联盟(FIGO)分期,不同的指南推荐有所不同,NCCN 指南^[5]中将 FIGO 分期 2018 版 I B3 ~ IV A 期定义为局部晚期子宫颈癌,而欧洲妇科肿瘤学会(ESGO)指南^[6]则在 NCCN 指南定义的基础上将 II A1 期剔除。在临床上,还有狭义局部晚期子宫颈癌的定义,指子宫颈肿瘤直径 ≥ 4 cm,但癌灶局限于子宫颈或仅侵犯阴道上 1/3,未发生其他部位转移,对应 FIGO 分期 2018 版 I B3 期和 II A2 期。本指南中局部晚期子宫颈癌定义包括肿瘤局限于子宫颈但直径 ≥ 4 cm,或肿瘤浸润超过子宫达到临近器官(阴道、宫旁)或者出现区域淋巴结转移,即对应 2018 FIGO 子宫颈癌分期中的 I B3、II A2、II B ~ IV A 期。

4 局部晚期子宫颈癌的治疗

局部晚期子宫颈癌的治疗手段包括同步放化疗、手术以及近年来兴起的靶向免疫治疗。大多数早期子宫颈癌可通过单纯手术治愈,而局部晚期子宫颈癌,因其局部肿

基金项目:广东省基础与应用基础研究基金自然科学基金(2024A1515013255, 2022A1515012432);中国抗癌协会-恒瑞 PARP 抑制剂肿瘤研究基金(CETSDHRCORP252-4-015);北京市希思科临床肿瘤学研究基金会(Y-Young2022--0145)

通信作者:卢淮武,中山大学孙逸仙纪念医院,广东 广州 510120,电子信箱:luhuaiwu@mail.sysu.edu.cn;林仲秋,中山大学孙逸仙纪念医院,广东 广州 510120,电子信箱:lin-zhongqiu@163.com

瘤较大、侵犯周围组织器官、可能合并淋巴结转移等,仅通过手术难以达到根治,绝大多数患者在术后仍需补充辅助治疗。多种治疗手段的综合应用可能增加患者治疗相关并发症及经济负担。目前国内外各大指南多推荐局部晚期子宫颈癌的治疗首选同步放化疗^[5-6]。但是,我国幅员辽阔、经济发展不均衡,在经济发达和落后地区,医疗设备 & 药物、医疗水平差异很大,显然单一治疗手段并不能满足所有临床需求。

4.1 同步放化疗 1999 年发表的 RTOG 9001 临床研究共纳入 403 例肿瘤局限于盆腔的子宫颈癌患者(ⅡB~ⅣA 期、肿瘤直径至少 5cm 或伴盆腔淋巴结转移的ⅠB 或ⅡA 期),接受盆腔放疗+氟尿嘧啶及顺铂同期化疗(同步放化疗)对比单纯盆腔及主动脉旁照射野放疗,同步放化疗组 5 年生存率及无进展生存率均显著优于单纯放疗组,远处转移率和局部复发率明显低于单纯放疗组,且两组毒性相当。该研究结果奠定了同步放化疗治疗局部晚期子宫颈癌的基础^[7]。同年发布的 GOG120 及 GOG85/SWOG8695 临床研究发现,含顺铂同期化疗组的无进展生存率及总生存率显著优于羟基脲同期化疗组,且含铂多药联合同期化疗和顺铂单药相比,并未表现出明显优势,证实含顺铂同步放化疗方案提高了局部晚期子宫颈癌患者的生存率和无进展生存率^[8-9]。

上述临床研究超 5 年的延长随访结果再次证实顺铂联合同期放疗是局部进展期子宫颈癌最佳的治疗选择。因此,对于局部晚期子宫颈鳞癌、腺癌、腺鳞癌患者,推荐根治性放疗联合铂类(首选顺铂单药,无法耐受可使用卡铂)同期化疗。

子宫颈癌的放疗由体外照射(external beam radiotherapy, EBRT)、近距离放疗即阴道近距离放疗治疗(brachytherapy, BT)组成。

EBRT 的照射范围应包括大体肿瘤、宫旁、子宫骶韧带、阴道肿瘤下缘至少 3cm、髂血管淋巴结、骶前淋巴结和其他有风险的淋巴结。磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)是确定肿瘤侵犯范围的最佳影像学方法,氟脱氧葡萄糖-正电子体层扫描成像(fluorode oxyglucose-positron emission computed tomography, FDG-PET)显像有助于确定淋巴结的转移范围。对于影像学淋巴结阴性的患者,放射治疗体积至少应包括整个髂外、髂内、闭孔及骶前淋巴结区域。对于淋巴结受累风险较高的患者(如肿瘤体积较大或真骨盆有可疑或确诊的转移淋巴结),照射范围应包括髂总淋巴结区域。对于髂总和(或)腹主动脉旁淋巴结转移的患者,推荐行盆腔延伸野和腹主动脉旁放疗,上界直至肾血管水平,还需要根据受累淋巴结位置更靠近头侧放疗。对于阴道下 1/3 受累的患者,照射野应同时包括双侧腹股沟区域。根据 NCCN 指南推荐^[5],盆腔放疗处方剂量推荐为 45~50 Gy,现代放疗技术的进步使得同期加量调强放疗(simultaneous integrated boost intensity—modu-

lated radiotherapy, SIB-IMRT)可以由 2.0~2.2 Gy/F 提高到 2.1~2.3 Gy/F,因此,对于未切除的阳性淋巴结可同期追量 10~20 Gy。危及器官(organ at risk, OAR)指照射野内涉及到的重要脏器或器官,具体剂量限制详见表 2。基于 CT 的治疗计划和适形挡块被认为是 EBRT 的标准治疗技术。无论是否联合腹主动脉旁区域照射,调强放射治疗技术(intensity modulated radiotherapy, IMRT)都可减少肠道、骨髓等正常组织受照体积,从而减轻急性或慢性放疗副反应。因此,IMRT 是首选的放疗技术^[10-11]。定期使用锥形束 CT 和(或)图像引导放射治疗(image-guided radiation therapy, IGRT)对于确保正确的靶区覆盖和保护正常组织至关重要。

表 2 外照射危及器官剂量限制推荐

危及器官	剂量推荐	
完整子宫颈	软性限制	硬性限制
小肠	40 Gy≤30% V ₄₅ ≤200cc 淋巴结加量: V ₅₅ <5cc	40 Gy≤70% V ₄₅ ≤250cc 淋巴结加量: V ₅₅ <15cc
膀胱	V ₄₅ <50%	D _{max} <115%
直肠	V ₄₅ <50%, V ₃₀ <60%	D _{max} <115%
股骨头	V ₃₀ <15%	D _{max} <115%
骨髓(选择性)	V ₁₀ <80%, V ₂₀ <66%	V ₁₀ <90%, V ₂₀ <75%
脊髓	D _{max} 45Gy	
肾脏	D _{mean} <10Gy	D _{mean} <15Gy
十二指肠	V ₅₅ <5cc	V ₅₅ <15cc

由于天然的剂量学优势及易于实施的特点,近距离放疗是子宫颈癌根治性放疗中必不可少的部分。证据表明,影像引导的适应性近距离放疗(image guided adaptive brachytherapy, IGABT)可改善患者的预后并减少毒性,推荐有条件的医疗中心作为主要的技术方式,不可将立体定向体部放疗(stereotactic body radiation therapy, SBRT)代替近距离放疗。近距离放疗通常在 EBRT 治疗后进行,可通过腔内和(或)组织间插植于原发肿瘤区补量 30~40 Gy。近距离治疗处方剂量具体推荐为:早期肿瘤 5.5 Gy×5 次,大肿瘤或疗效不佳者 6 Gy×5 次,或 7 Gy×4 次^[5]。2020 版美国放射肿瘤学会(ASTRO)子宫颈癌放疗指南推荐根治性放疗的子宫颈癌患者体外照射和近距离照射的总 EQD₂ 应≥80 Gy^[12]。对于小体积肿瘤, NCCN 指南推荐体外照射联合阴道近距离放疗治疗给予肿瘤体积或 A 点的总剂量为 80~85 Gy,大体积或对治疗反应不佳的肿瘤总剂量应≥87 Gy^[5]。

近距离放疗时 OAR 勾画具体如下:勾画直肠、膀胱、乙状结肠、小肠的外轮廓计算 OAR 体积。直肠勾画下界起自肛门上 1cm,上界至直肠与乙状结肠交界处,包括直肠外壁。膀胱需包括整个膀胱外壁,下界位于尿道起始部。乙状结肠勾画起自直肠乙状结肠屈曲水平,止于子宫体消失层面或靶区上 4cm。小肠上界为靶区上 4cm,下界为小肠消失层面,包括小肠肠管及肠系膜。具体剂量限制详见表 3。子宫颈癌根治性放疗的总治疗时间控制在 8 周以内。

表 3 近距离放疗 OAR 剂量限制推荐

危及器官	理想剂量限制(EQD ₂)	最大剂量限制(EQD ₂)	ICRU 点(EQD ₂)
直肠	<65Gy D _{2cc}	<75 Gy D _{2cc}	<65 Gy 点剂量
膀胱	75 ~ 80Gy D _{2cc}	<90Gy D _{2cc}	<75Gy 点剂量
阴道口(直肠-阴道点)	<65 Gy 点剂量	<75 Gy 点剂量	-
乙状结肠	<70 Gy D _{2cc}	<75 Gy D _{2cc}	-
小肠	<70 Gy D _{2cc}	<75 Gy D _{2cc}	-

同期化疗推荐使用顺铂,顺铂不可耐受时可用卡铂,顺铂或卡铂均不耐受时可选用卡培他滨/丝裂霉素、吉西他滨、紫杉醇,也可采用铂类联合紫杉醇周疗或3周疗。顺铂的具体用法,国外多采用顺铂40 mg/m²单药周疗。国内患者临床使用该剂量常出现较严重的血液学毒性,因此对于我国患者来说,顺铂周疗剂量可以下调,但有报道低于25 mg/m²效果不佳,本指南推荐剂量为30 ~ 40 mg/m²,每周重复^[8,13-14]或20 mg/m² d1 ~ 5,每3周重复^[15]或75mg/m²,每3周重复^[16]。卡铂推荐剂量为AUC(area under the curve)2,每周1次^[17]。

推荐意见:(1)局部晚期子宫颈鳞癌、腺癌、腺鳞癌患者,推荐根治性放疗联合铂类(首选顺铂,无法耐受可使用卡铂)同步化疗(1类推荐)。(2)同步放化疗时顺铂推荐剂量为30 ~ 40 mg/m²,每周重复(2A类推荐),顺铂不耐受时可选用卡铂,卡铂推荐剂量为AUC 2,每周1次(2B类推荐);顺铂或卡铂均不耐受时可选用卡培他滨+丝裂霉素、吉西他滨、紫杉醇(2A类推荐),也可采用铂类联合紫杉醇周疗或3周疗(2B类推荐)。(3)放疗总治疗时间控制在8周以内(1类推荐)。(4)MRI是确定肿瘤侵犯范围的最佳影像学方法,IMRT是首选的放疗技术(2A类推荐)。(5)近距离放疗是根治性放疗中必不可少的部分,SBRT不可替代近距离放疗(1类推荐)。近距离放疗通常在EBRT治疗后进行,推荐有条件的医疗中心将影像引导的近距离放疗作为主要的技术方式(2A类推荐)。

4.2 同期免疫放化疗 同步放化疗联合免疫治疗已成为局部晚期子宫颈癌治的重要方法。2024年1月12日,美国食品药品监督管理局(FDA)正式批准帕博利珠单抗联合放化疗用于治疗FIGO 2014 Ⅲ ~ ⅣA期子宫颈癌患者^[18]。该适应证的批准源于KEYNOTE-A18(NCT04221945)研究。该研究是一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照试验,共入组了1060例既往未接受过根治性手术、放疗或全身治疗,2014 FIGO 分期为伴淋巴结阳性 I B2 ~ II B期或Ⅲ ~ ⅣA期患者。按照1:1比例随机分为2组,分别接受5个周期的帕博利珠单抗(200 mg,每3周1次)或安慰剂治疗,同时联合放化疗。随后接受15个周期的帕博利珠单抗(400 mg,每6周1次)或安慰剂治疗。截至2023年1月9日,两组的中位随访时间为17.9个月[四分位间距(IQR) 11.3 ~ 22.3]。两组均未达到中位无进展生存期(mPFS);24个月时的PFS率分别为帕博利珠单抗-放化疗组的68%和安慰剂-放化疗组的57%。疾病进展或死亡的风险比为0.70(95%CI

0.55 ~ 0.89, $P=0.002$)。与安慰剂相比,帕博利珠单抗联合放化疗显著改善了患者的无进展生存期,安全性可接受^[18]。该研究包括了299例东亚地区患者和149例中国大陆患者,相应亚组分析显示出与总人群PFS获益一致,且帕博利珠单抗-放化疗组和安慰剂-放化疗组间的PFS差异相较于全球人群更为明显。中国人群的首次中期分析数据于2024年9月在中国临床肿瘤学会(Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO)大会上公布。中位随访时间19.9个月,两组的中位PFS均未达到[风险比(hazard ratio, HR) 0.31, 95%CI 0.15 ~ 0.64],帕博利珠单抗-放化疗组在24个月时的无进展生存率为86.3%,安慰剂-放化疗组为58.5%。在中国人群中,与单纯放化疗相比,帕博利珠单抗联合放化疗治疗新诊断高危局部晚期子宫颈癌患者能降低69%的疾病进展或死亡风险,2年无进展生存率提高了27.8%^[19]。

CALLA研究是全球首个免疫检查点抑制剂联合同步放化疗治疗局部晚期子宫颈癌的随机、双盲、Ⅲ期临床试验,来自15个国家105家医院的770例18岁以上未经治疗的局部晚期子宫颈癌患者,随机分配(1:1)接受度伐利尤单抗(每4周1次,1500 mg 静脉注射)或安慰剂联合顺铂/卡铂同步放化疗,最多24个周期。治疗组与安慰剂组各入组385例,中位随访时间分别为18.5个月和18.4个月,两组的mPFS均未达到[风险比(HR) 0.84; 95%CI 0.65~1.08; $P=0.17$],12个月PFS率分别为76.0%和73.3%。结果显示度伐利尤单抗联合同步放化疗在局部晚期宫颈癌患者中耐受性良好,但在未选择生物标志物的全人群中未显著改善无进展生存期。事后分析结果显示,在肿瘤PD-L1高表达(TAP≥20%)的患者中,与对照组相比,度伐利尤单抗联合同步放化疗的PFS获益显著,值得进一步探索^[20]。

CALLA研究^[20]和KEYNOTE-A18试验^[18]均为全人群入组(不考虑PD-L1状态)。CALLA研究事后分析(post hoc analysis)显示PD-L1 TAP评分20%的局晚期子宫颈癌,联合度伐利尤单抗是有统计学获益的。KEYNOTE-A18试验报道OS有获益趋势,但差异无统计学意义。两个研究都证明了同一个结论:在局部晚期子宫颈癌中,免疫+同步放化疗是可行的。

推荐意见:帕博利珠单抗联合放化疗可用于治疗FIGO 2014分期Ⅲ ~ ⅣA期局部晚期子宫颈癌患者(1类推荐)。

4.3 手术治疗 根据手术目的不同,局部晚期子宫颈癌的

手术可以分为根治性手术、手术分期和挽救性子宫切除。

4.3.1 根治性手术 子宫颈癌根治性手术指根治性子宫切除+盆腔淋巴结切除±腹主动脉旁淋巴结切除。主要适用于FIGO 2018分期的ⅠB3期、ⅡA2期以及部分选择性的ⅡB期,但具有争议。关于局部晚期子宫颈癌根治性手术与放化疗疗效对比的临床研究极少。1997年在*Lancet*上发表的一项根治性手术与根治性放疗在子宫颈癌疗效的对比研究奠定了放疗在局部晚期子宫颈癌治疗中的地位。该研究纳入了343例初治的ⅠB~ⅡA期子宫颈癌患者,随机分为根治性手术组和放疗组,结果显示,两种治疗方法的生存结局一致,但是在根治性手术组中肿瘤>4cm的队列,术后约83.6%的患者需要进行辅助放疗。手术联合放疗的并发症发生率最高,尤其是泌尿系并发症^[21]。1999年,另一项探索顺铂周疗能否增强子宫颈癌放疗疗效的研究在新英格兰杂志发表,使同步放化疗成为局部晚期子宫颈癌的首选方案^[22]。该研究结果提示放疗+顺铂周疗增敏可以显著降低巨块型子宫颈癌的疾病复发和死亡。虽然这2个研究发表已经过去30余年,子宫颈癌手术技能和放疗技术都得到显著提高,但在局部晚期子宫颈癌的临床决策过程中,我们仍需考虑尽量避免多种治疗手段的叠加,以减少治疗相关的副反应,根据目前的循证医学证据,对于病理类型为鳞癌、腺鳞癌和普通型腺癌,狭义的局部晚期子宫颈癌患者,仍推荐首选同步放化疗,根治性手术作为可选择的方案。

特殊病理类型子宫颈癌,包括神经内分泌癌、透明细胞癌、胃型腺癌等,与子宫颈癌鳞癌和普通型腺癌、腺鳞癌相比,具有不同的生物学特性及分子特征,如子宫颈小细胞神经内分泌癌容易血行转移,子宫颈透明细胞癌、胃型腺癌对放化疗均不敏感,手术对于改善特殊病理类型的局部晚期子宫颈癌预后具有重要意义。Chu等^[23]对SEER数据库1288例及中国18家医疗中心的610例子宫颈小细胞神经内分泌癌进行回顾性研究,结果发现手术可以改善ⅠB3~ⅡA2期患者的预后。Li等^[24]使用SEER数据库进行子宫颈透明细胞癌的回顾性队列研究,发现手术可以改善子宫颈透明细胞癌的预后,尤其是ⅠB3~ⅡA2期和局部可切除的ⅢC期。其原因可能是特殊病理类型子宫颈癌对放化疗不敏感,手术可能减少了肿瘤的负荷,某种程度上增加了肿瘤对放化疗的敏感性。

4.3.2 同步放化疗后挽救性手术 同步放化疗后进行挽救性手术具有较大的争议,主要因为放疗后组织纤维化失去正常间隙,手术难度大,手术并发症发生率高。探讨挽救性手术价值的前瞻性随机对照临床试验极少。Keys等^[25]对比124例接受同步放化疗+阴道近距离放疗与132例接受同期放化疗后手术的疗效,结果显示手术组5年DFS率为62% vs. 非手术组53%,两组间差异不具统计学意义($P=0.09$),但对肿瘤大小、年龄、状态评分进行校正后,在肿瘤大于4 cm的患者观察到手术的获益($P=0.04$)。Cetina

等^[26]入组了211例局部晚期子宫颈癌患者,随机分为同步放化疗+阴道近距离放疗组(100例)和同步放化疗后手术组(111例),结果显示,两组的OS、PFS、局部复发和远处复发差异均无统计学意义。Morice等^[27]入组了61例ⅠB2或Ⅱ期子宫颈癌患者,随机分为同步放化疗+阴道近距离放疗组(30例)和同步放化疗后手术组(31例),结果显示,两组3年OS和无事件生存相当。基于现有的循证医学证据,同步放化疗后挽救性子宫切除并无明确的生存获益,因此仅推荐用于对同步放化疗反应差并且在放化疗后有明确残留病灶的患者。

4.3.3 手术分期 手术分期指使用开腹或微创手术,切除局部晚期子宫颈癌的腹主动脉旁淋巴结送检获得病理,为制定放化疗方案提供参考信息。在局部晚期子宫颈癌,约10%~25%的患者出现腹主动脉旁淋巴结转移,其中ⅠB3期转移率为11%,ⅣA期转移率为36%^[28]。腹主动脉旁淋巴结转移是预后不良的因素,需进行延伸野的放射治疗。

局部晚期子宫颈癌手术分期存在一定的争议,分期手术的优势在于病理检查的准确性更高,但有报道其术后的并发症可能会导致放射治疗的推迟,从而影响疗效^[29]。目前临床上也有很多影像学的手段如CT、PET-CT、MRI等可较为准确地评估腹主动脉旁淋巴结的状态,其主要优势在于无创性,但准确性劣于病理诊断,尤其是对于<5 mm转移灶的判断。一项Meta分析^[30]显示,术前PET或PET-CT提示淋巴结阴性,术后有12%出现病理升级;术前MRI或CT提示淋巴结阴性,术后病理升级率达11%。对于术前PET-CT提示盆腔淋巴结阳性而腹主动脉旁淋巴结阴性者,术后的病理升级率则高达21%,提示手术分期在局部晚期子宫颈癌中淋巴结的评估更具准确性。

多项回顾性研究对手术分期是否能改善患者的预后进行了探讨。Delara等^[31]的一项Meta分析共纳入5项回顾性研究,共1112例ⅠB2~ⅣA期的子宫颈癌患者,其中754例接受手术分期,研究结果显示手术分期与临床分期的肿瘤结局无差异。在另外一项纳入3项Ⅲ期临床研究(GOG-85、GOG-120、GOG-165)^[32]的荟萃分析中,555例患者接受了手术分期,多因素分析显示单纯的影像学分期与PFS和OS差相关,而且与腹主动脉旁淋巴结复发率高相关(影像组:31.9% vs. 手术分期组:15.1%)。作者认为这3项研究均采用CT或MRI做为影像评估手段,可能是这两种影像学检查方法对于淋巴结转移的判断敏感度不高,从而影响了肿瘤结局。一项来自法国10家肿瘤中心的大型回顾性研究^[33]纳入了1996—2016年间647例诊断为局部晚期子宫颈癌的患者,这些患者接受了根治性放化疗,并且在治疗前CT或PET-CT上检查无主动脉旁淋巴结转移的证据,结果显示在控制混杂因素后,进行手术分期的患者具有更好的DFS和OS。

另一项基于美国国家癌症数据库(NCDB)分析的研究^[34]中纳入2010—2015年确诊的3540例局部晚期子宫颈

癌患者,结果显示手术分期在该人群中,总体呈下降趋势(从2010年诊断的患者的15.7%降至2015年诊断的患者的8.9%),在控制了混杂因素后,手术分期组和影像学分期组的总生存率也没有差异,而前者的淋巴结转移发生率更高(27.3% vs. 13.2%, $P < 0.001$)。即使按照接受系统性主动脉旁淋巴结切除术(定义为至少切除10个淋巴结)或按照疾病分期或排除未接受近距离放射治疗等分层后,手术分期与总生存期获益无关。此研究并未说明影像学分期采用的方法,缺乏肿瘤复发的数据等,也是回顾性研究所存在的固有缺陷。

Lai 等^[35]开展的研究入组了FIGO II B期(肿瘤 ≥ 4 cm)、III期和IV A期宫颈癌患者,所有患者均接受了盆腔/腹部CT或MRI检查,随机分为单独的影像学分期或手术分期(肠系膜下动脉水平)组,手术病理证实主动脉旁淋巴结转移则接受包括延伸野的根治性放射治疗,共入组61例患者(影像分期组和手术组分别有29例和32例患者),中位随访58个月后中期分析显示:接受手术分期的患者PFS更差(HR 3.13, 95% CI 1.42 ~ 6.89),研究提前终止。主要原因可能因为手术组从随机化到开始放化疗的时间过长。

关于手术分期在局部晚期宫颈癌中的作用的最佳证据来自最近发表的多中心、国际和随机对照试验UTERUS-11^[36],该试验在2009—2013年期间在20个中心共招募了255例FIGO 2009 II B ~ IV A期宫颈癌患者,按1:1的比例随机分为影像学分期(如有可疑影像学检查结果,则进行活检)和手术分期组(腹腔镜肾血管水平淋巴结切除),仅对病理学或放射学上主动脉旁淋巴结阳性的患者进行延伸野放疗。121例患者被随机分配至手术分期组,其中51%的盆腔淋巴结阳性,24%的主动脉旁淋巴结阳性,手术组的总体分期升级率(33%)更高,两组之间至初次放化疗开始的时间没有差异。尽管在分期升级率方面存在显著差异,并导致放射治疗计划的变化,但两组之间的无病生存期没有差异。探索性分析发现手术分期与更好的癌症特异性生存期相关,II B期接受手术分期PFS更好。值得注意的是,两组在复发部位大多数都是远处转移(手术组:87% vs. 影像组:91%),让人质疑手术分期肿瘤结局是否能真实获益。该研究PET-CT的使用率太低(仅47例)和样本量不足也是被人诟病的地方。

目前,手术分期是否能改善局部晚期宫颈癌的肿瘤结局仍不明确,国内外正在开展相关的临床研究对其进一步的探索,包括PAROLA、NCT05378087、CQGOG0103,期待这些研究结果指导临床实践。

推荐意见:(1)病理类型为鳞癌、普通型腺癌和腺鳞癌局部晚期宫颈癌治疗推荐首选同步放化疗(1类推荐)。(2)特殊病理类型如小细胞神经内分泌癌、胃型腺癌和透明细胞癌的狭义局部晚期宫颈癌治疗,推荐首选根治性手术(2A类推荐),术后根据病理因素确定后续治疗方案。(3)局部晚期宫颈癌同步放化疗后有残留病灶,可选择

性行挽救性子宫切除(2B类推荐)。(4)局部晚期宫颈癌分期首选影像学分期,影像学方法首选PET-CT,无条件者可选择增强CT或MRI(2A类推荐)。

4.4 新辅助化疗在局部晚期宫颈癌中的应用

4.4.1 手术前新辅助化疗 在经济欠发达国家或发展中国家,由于放疗设备及专业技术人员的缺乏,新辅助化疗常被用来作为局部晚期宫颈癌的替代治疗方案。

新辅助化疗一直以来存在争议。新辅助化疗在缩小肿瘤体积、降低肿瘤分期、便于手术切除、改善局部控制、减少高风险病理特征从而避免额外的辅助治疗及毒性,针对微转移病灶降低远处转移的潜在风险等方面可能存在优势。也有文献报道新辅助化疗可能会诱导放化疗耐药。新辅助化疗后病理降期,是否能按照化疗后术后的病理因素确定辅助治疗方法也具有争议。

新辅助化疗后手术的治疗模式是否有生存获益是最重要的考虑因素。Gupta 等^[37]开展的单中心研究纳入了633例I B2 ~ II B期宫颈癌患者,进行随机化分组,新辅助化疗组316例,同步放化疗组317例,结果显示,同步放化疗组的5年DFS率优于新辅助化疗组(76.7% vs. 69.3%, $P=0.038$),两组间OS无统计学差异(74.7% vs. 75.4%, $P=0.87$),值得一提的是21.5%随机化到新辅助化疗组的患者由于不能手术转至同步放化疗组。Kenter 等^[38]开展的多中心EORTC-55994研究共纳入626例I B2 ~ II B期宫颈癌患者,随机分为新辅助化疗组(314例)和同步放化疗组(312例),结果显示两组间5年OS率差异无统计学意义(72% vs. 76%)。 ≥ 3 级的短期不良事件在新辅助化疗组发生率高(41% vs. 23%),而 ≥ 3 级的远期不良事件在同步放化疗组发生率高(21% vs. 15%)。以上2项研究均提示以铂为基础的新辅助化疗后手术的治疗模式在生存结局方面并不优于同步放化疗。近年来,随着免疫治疗在复发和转移性宫颈癌治疗中取得瞩目的成绩,有学者将免疫治疗应用至新辅助化疗中。Li 等^[39]开展了一项II期多中心临床试验,入组85例I B3期、II A2期或II B/III C1r期肿瘤 ≥ 4 cm宫颈癌患者,白蛋白紫杉醇+顺铂诱导化疗1疗程,然后白蛋白紫杉醇+顺铂+卡瑞利珠单抗化疗2疗程后进行影像学评估,疾病稳定(SD)和疾病进展(PD)者行同步放化疗,完全缓解(CR)和部分缓解(PR)者进行根治性子宫切除术+盆腔淋巴结切除,术后根据病理特征进行辅助放化疗,结果显示,ORR为98%,病理完全缓解率达19%,仅20例(23.5%)接受术后放化疗。该研究提示,新辅助免疫化疗可以减少术后放化疗的比例,从而避免放疗带来的不可逆副反应。但该研究随访时间较短,且为非随机对照研究。正在进行的NACI研究(NCT04516616)^[40]探讨了卡瑞利珠单抗新辅助免疫联合化疗对局部晚期宫颈癌的疗效和安全性。新辅助免疫联合化疗根治性手术有望成为局部晚期宫颈癌的一种新的治疗方式。新辅助免疫化疗后手术对局部晚期宫颈癌的长期疗效还有待于进一

步证实。

推荐意见:(1)新辅助化疗后手术仅推荐用于放疗设备或放疗专业技术人员缺乏的地区,新辅助化疗方案推荐以铂类为基础的方案(3类推荐)。(2)鼓励患者参加新辅助免疫化疗临床试验(2B类推荐)。

4.4.2 放疗前的新辅助化疗 关于同步放化疗前行新辅助化疗的研究较少。Narayan等^[41]通过回顾性研究分析对比了612例巨块型IB2期和局部晚期(II~IVA期)宫颈鳞癌患者接受新辅助化疗+后续同步放化疗对比单纯同步放化疗的生存数据,发现5年DFS率为58.3% vs. 41.8% ($P=0.001$),与单纯同步放化疗相比,新辅助化疗后进行同步放化疗的DFS显著提高,新辅助化疗组的3/4级血液学毒性高于单纯同步放化疗组($P<0.001$)。荟萃分析发现,采用新辅助化疗治疗局部晚期宫颈癌虽然提高了患者的客观缓解率和完全缓解率,但未能改善总生存率和不良反应^[42]。因此,既往NCCN指南并不支持在同步放化疗前行新辅助化疗。最近发表于*Lancet*的GCIG INTERLACE研究结果显示,短期NACT后进行同步放化疗可使局部晚期宫颈癌患者获益,该研究为国际性、多中心、随机III期临床研究,纳入局部晚期宫颈癌(FIGO 2008分期IB1期,伴有淋巴结受累,或IB2、IIA、IIB、IIIB或IVA期疾病),随机1:1分配为顺铂为基础的放化疗组或新辅助化疗(每周1次卡铂AUC 2和紫杉醇80 mg/m²,持续6周),然后进行基于顺铂增敏的标准同步放化疗。2012年11月8日至2022年11月17日期间,共招募了500例患者,中位随访67个月。结果显示新辅助化疗联合放化疗组的5年无进展生存率为72%,单纯放化疗组为64%,风险比(HR)为0.65(95% CI 0.46~0.91, $P=0.013$)。新辅助化疗联合放化疗组的5年总生存率为80%,单纯放化疗组为72%,HR为0.60(95% CI 0.40~0.91, $P=0.015$)。发生3级或以上的不良事件的比率在新辅助化疗联合放化疗组为59%,单独放化疗组为48%^[43]。

子宫颈神经内分泌癌(主要为小细胞癌)是一种高度恶性的肿瘤,病情发展迅速,预后差,但对化疗敏感。对于局部晚期IB3~IVA期患者,推荐新辅助化疗+同步放化疗+阴道近距离放疗,后续联合其他全身治疗,后续治疗前应重新评估肿瘤扩散范围以排除转移性疾病。因子宫颈神经内分泌癌罕见,难以开展大规模随机对照临床研究,化疗方案参考肺小细胞癌,推荐依托泊苷联合顺铂或卡铂。

推荐意见:(1)FIGO 2018分期IB3~IVA期宫颈癌患者可在标准同步放化疗前行紫杉醇/卡铂周疗(证据等级2B类)。(2)局部晚期子宫颈神经内分泌癌推荐同步放化疗前行新辅助化疗,后续联合其他全身治疗。化疗方案推荐依托泊苷联合顺铂或卡铂。

4.5 靶向免疫治疗在局部晚期宫颈癌中的应用 近年来,靶向治疗、免疫治疗在宫颈癌中取得突破性进展,但多集中于持续性、复发或转移性宫颈癌患者中。靶向免

疫联合治疗在局部晚期宫颈癌治疗中也取得一定成果。

靶向治疗药物帕唑帕尼(Pazopanib)或拉帕替尼(Lapatinib),分别抑制血管内皮生长因子(VEGF)和人类表皮生长因子受体2(HER2)通路。Pazopanib与放化疗联合使用在某些患者中提高了治疗反应率和无进展生存期,但其不良反应需要密切监控。

局部晚期宫颈癌预后较差,严重威胁我国女性健康。规范治疗是保证治疗效果的重要手段。本指南旨在为局部晚期宫颈癌的规范化治疗提出指导性意见,并非惟一实践指南,不排除其他共识、意见与建议的合理性。

利益冲突:专家组所有成员均声明不存在利益冲突。

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:卢淮武(中山大学孙逸仙纪念医院);徐沁(福建省肿瘤医院);殷霞(上海交通大学附属仁济医院)

副主编:林少丹(中山大学孙逸仙纪念医院);陈小军(复旦大学肿瘤医院);刘畅(兰州大学第一医院);李科珍(华中科技大学同济医学院附属同济医院)

编委(按姓氏汉语拼音排序):安菊生(中国医学科学院肿瘤医院);白守民(中山大学孙逸仙纪念医院);陈亮(山东省肿瘤医院);陈明(中山大学附属第一医院);蔡净亭(湖南省肿瘤医院);樊晓妹(河北医科大学第四医院);高军(南昌大学第三附属医院);陆安伟(南方医科大学深圳医院);李大鹏(山东省肿瘤医院);李虎(广州市番禺中心医院);刘青(上海交通大学医学院附属仁济医院);娄阁(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院);马建萍(宁夏医科大学总医院);佟锐(辽宁省肿瘤医院);涂开家(江西省妇幼保健院);孙志华(江苏省肿瘤医院);王聪(山东省肿瘤医院);王登凤(四川省肿瘤医院);王伟(山西医科大学第二医院);生秀杰(广州医科大学附属第三医院);谢秋嫻(潮州市中心医院);谢昕(澳门镜湖医院);杨琳琳(云南省肿瘤医院);杨秀玮(中山大学附属喀什医院/喀什地区第一人民医院);杨卓(辽宁省肿瘤医院);叶元(桂林医学院附属医院);余志英(深圳市第二人民医院);赵冰冰(广西医科大学附属肿瘤医院);赵丹(中国医学科学院肿瘤医院);张翔(浙江省肿瘤医院);张翔(中山大学孙逸仙纪念医院);张三元(山西医科大学第一附属医院);张颐(中国医科大学附属第一医院);张燕(武汉大学人民医院);臧乐乐(福建省肿瘤医院);郑子雯(江西省肿瘤医院);郑芝祥(汕头市中心医院)

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. DOI: 10.3322/caac.21338.
- [2] Miriyala R, Mahantshetty U, Maheshwari A, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by surgery in cervical cancer: past, present and future [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2022, 32 (3) : 260–265. DOI: 10.1136/ijgc-2021-002531.
- [3] Pötter R, Tanderup K, Schmid MP, et al. MRI-guided adaptive brachytherapy in locally advanced cervical cancer (EMBRACE-1) : a multicentre prospective cohort study [J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22 (4) : 538–547. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30753-1.
- [4] Pang SS, Murphy M, Markham MJ. Current management of locally advanced and metastatic cervical cancer in the United States [J]. *JCO Oncol Pract*, 2022, 18 (6) : 417–422. DOI: 10.1200/OP.21.00795.
- [5] National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: cervical cancer (version 3.2024) [EB/OL]. (2024-05-28) [2024-10-20] <http://www.nccn.org>.
- [6] Cibula D, Rosaria Raspollini M, Planchamp F, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with cervical cancer – Update 2023 [J]. *Radiother Oncol*, 2023, 184: 109682. DOI: 10.1016/j.radonc.2023.109682.
- [7] Morris M, Eifel PJ, Lu J, et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer [J]. *N Engl J Med*, 1999, 340 (15) : 1137–1143. DOI: 10.1056/NEJM199904153401501.
- [8] 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. DOI: 10.1056/NEJM199904153401502.
- [9] Whitney CW, Sause W, Bundy BN, et al. Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage II B–IV A carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study [J]. *J Clin Oncol*, 1999, 17 (5) : 1339–1348. DOI: 10.1200/JCO.1999.17.5.1339.
- [10] Lin AJ, Kidd E, Dehdashti F, et al. Intensity modulated radiation therapy and image-guided adapted brachytherapy for cervix cancer [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2019, 103 (5) : 1088–1097. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2018.11.012.
- [11] Chang Y, Yang ZY, Li GL, et al. Correlations between radiation dose in bone marrow and hematological toxicity in patients with cervical cancer: a comparison of 3DCRT, IMRT, and rapidARC [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2016, 26: 770–776. DOI: 10.1097/IGC.0000000000000660.
- [12] 王焜煜, 王元景, 孔为民. 2020年美国放射肿瘤学会宫颈癌放射治疗指南解读 [J]. *中国临床医生杂志*, 2021, 49 (4) : 403–407. DOI: 10.3969/j.issn.2095-8552.2021.04.010.
- [13] Long HJ 3rd, Bundy BN, Grendys EC Jr, et al. Randomized phase III trial of cisplatin with or without topotecan in carcinoma of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group Study [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23 (21) : 4626–4633. DOI: 10.1200/JCO.2005.10.021.
- [14] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1309748.
- [15] Nagy VM, Ordeanu C, Coza O, et al. Randomized phase 3 trial comparing 2 cisplatin dose schedules in 326 patients with locally advanced squamous cell cervical carcinoma: long-term follow-up [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2012, 22 (9) : 1538–1544. DOI: 10.1097/IGC.0b013e318270590a.
- [16] Ryu SY, Lee WM, Kim K, et al. Randomized clinical trial of weekly vs. triweekly cisplatin-based chemotherapy concurrent with radiotherapy in the treatment of locally advanced cervical cancer [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, 81 (4) : e577–e581. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.05.002.
- [17] Higgins RV, Naumann WR, Hall JB, et al. Concurrent carboplatin with pelvic radiation therapy in the primary treatment of cervix cancer [J]. *Gynecol Oncol*, 2003, 89 (3) : 499–503. DOI: 10.1016/S0090-8258(03)00151-3.
- [18] 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 (1034) : 1341–1350. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)00317-9.
- [19] Xiang Y, Hasegawa K, Zhu H, et al. LB003/#1607 ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18: pembrolizumab or placebo with chemoradiotherapy for newly diagnosed, high-risk, locally advanced cervical cancer (LACC) : results from interim analysis 2 for patients enrolled in Asia [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2024, 34 (Suppl 3) : A1.
- [20] Monk BJ, Toita T, Wu X, et al. Durvalumab versus placebo with chemoradiotherapy for locally advanced cervical cancer (CALLA) : a randomised, double-blind, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2023, 24 (12) : 1334–1348. DOI: 10.1016/S1470-2045(23)00479-5.
- [21] Landoni F, Maneo A, Colombo A, et al. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib–IIa cervical cancer [J]. *Lancet*, 1997, 350 (9077) : 535–540. DOI: 10.1016/S0140-6736(97)02250-2.
- [22] Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, et al. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage I B cervical carcinoma [J]. *N Engl J Med*, 1999, 340 (15) : 1154–1161. DOI: 10.1056/NEJM199904153401503.
- [23] Chu T, Meng Y, Wu P, et al. The prognosis of patients with small cell carcinoma of the cervix: a retrospective study of the SEER database and a Chinese multicentre registry [J]. *Lancet*

- Oncol, 2023, 24 (6) : 701–708. DOI: 10.1016/S1470-2045(23)00185-7.
- [24] Li J, Qiao H, Yang Y, et al. Treatment patterns and prognosis of patients with clear cell adenocarcinoma of the cervix: A population-based cohort study [J]. *Int J Surg*, 2024 Aug 2. DOI: 10.1097/JS9.0000000000001997.
- [25] Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, et al. Radiation therapy with and without extrafascial hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma: a randomized trial of the Gynecologic Oncology Group [J]. *Gynecol Oncol*, 2003, 89(3):343–353. DOI: 10.1016/S0090-8258(03)00173-2.
- [26] Cetina L, Gonzalez-Enciso A, Cantu D, et al. Brachytherapy versus radical hysterectomy after external beam chemoradiation with gemcitabine plus cisplatin: a randomized, phase III study in I B2– II B cervical cancer patients [J]. *Ann Oncol*, 2013, 24(8):2043–2047. DOI: 10.1093/annonc/mdt142.
- [27] Morice P, Rouanet P, Rey A, et al. Results of the GYNECO 02 study, an FNCLCC phase III trial comparing hysterectomy with no hysterectomy in patients with a (clinical and radiological) complete response after chemoradiation therapy for stage IB2 or II cervical cancer [J]. *Oncologist*, 2012, 17 (1) : 64–71. DOI: 10.1634/theoncologist.2011-0276.
- [28] Smits RM, Zusterzeel PL, Bekkers RL. Pretreatment retroperitoneal para-aortic lymph node staging in advanced cervical cancer: a review [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2014, 24(6):973–983. DOI: 10.1097/IGC.0000000000000177.
- [29] Brockbank E, Kokka F, Bryant A, et al. Pre-treatment surgical para-aortic lymph node assessment in locally advanced cervical cancer [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, 2013(3): CD008217. DOI: 10.1002/14651858.CD008217.pub3.
- [30] Thelissen AAB, Jurgenliemk-Schulz IM, van der Leij F, et al. Upstaging by para-aortic lymph node dissection in patients with locally advanced cervical cancer: A systematic review and meta-analysis [J]. *Gynecol Oncol*, 2022, 164 (3) : 667–674. DOI: 10.1016/j.ygyno.2021.12.026.
- [31] Delara R, Yang J, Buckner-Petty S, et al. Surgical or imaging lymph node assessment in locally advanced cervical cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Gynecol Oncol*, 2020, 31(6):e79. DOI: 10.3802/jgo.2020.31.e79.
- [32] Gold MA, Tian C, Whitney CW, et al. Surgical versus radiographic determination of para-aortic lymph node metastases before chemoradiation for locally advanced cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study [J]. *Cancer*, 2008, 112 (9):1954–1963. DOI: 10.1002/cncr.23400.
- [33] Dabi Y, Simon V, Carcopino X, et al. Therapeutic value of surgical paraaortic staging in locally advanced cervical cancer: a multicenter cohort analysis from the FRANCOGYN study group [J]. *J Transl Med*, 2018, 16 (1) : 326. DOI: 10.1186/s12967-018-1703-4.
- [34] Nasioudis D, Rush M, Taunk NK, et al. Oncologic outcomes of surgical para-aortic lymph node staging in patients with advanced cervical carcinoma undergoing chemoradiation [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2022, 32(7):823–827. DOI: 10.1136/ijgc-2022-003394.
- [35] Lai CH, Huang KG, Hong JH, et al. Randomized trial of surgical staging (extraperitoneal or laparoscopic) versus clinical staging in locally advanced cervical cancer [J]. *Gynecol Oncol*, 2003, 89 (1) : 160–167. DOI: 10.1016/S0090-8258(03)00064-7.
- [36] Marnitz S, Tsunoda AT, Martus P, et al. Surgical versus clinical staging prior to primary chemoradiation in patients with cervical cancer FIGO stages II B– IV A: oncologic results of a prospective randomized international multicenter (Uterus-11) intergroup study [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2020, 30: 1855–1861. DOI: 10.1136/ijgc-2020-001973.
- [37] Gupta S, Maheshwari A, Parab P, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery versus concomitant chemotherapy and radiotherapy in patients with stage IB2, IIA, or IIB squamous cervical cancer: a randomized controlled trial [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36 (16) : 1548–1555. DOI: 10.1200/JCO.2017.75.9985.
- [38] Kenter GG, Greggi S, Vergote I, et al. Randomized phase III study comparing neoadjuvant chemotherapy followed by surgery versus chemoradiation in stage IB2–IIB Cervical Cancer: EORTC-55994 [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41 (32) : 5035–5043. DOI: 10.1200/JCO.22.02852.
- [39] Li K, Chen J, Hu Y, 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. DOI: 10.1016/S1470-2045(23)00531-4.
- [40] Chen J, Han Y, Hu Y, et al. Neoadjuvant camrelizumab plus chemotherapy for locally advanced cervical cancer (NACI Study): a study protocol of a prospective, single-arm, phase II trial [J]. *BMJ Open*, 2023, 13(5):e067767. DOI: 10.1136/bmjopen-2022-067767.
- [41] Narayan S, Sharma N, Kapoor A, et al. Pros and cons of adding of neoadjuvant chemotherapy to standard concurrent chemoradiotherapy in cervical cancer: a regional cancer center experience [J]. *J Obstet Gynaecol India*, 2016, 66 (5) : 385–390. DOI: 10.1007/s13224-015-0698-5.
- [42] Wang D, Fang X. Meta-analysis of the efficacy of neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2024, 297: 202–208. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2024.04.023.
- [43] McCormack M, Eminowicz G, Gallardo D, et al. Induction chemotherapy followed by standard chemoradiotherapy versus standard chemoradiotherapy alone in patients with locally advanced cervical cancer (GCIG INTERLACE): an international, multicentre, randomised phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2024, 404 (10462) : 1525–1535. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)01438-7.

(2024-10-29收稿)