



肿瘤学杂志
Journal of Chinese Oncology
ISSN 1671-170X, CN 33-1266/R

《肿瘤学杂志》网络首发论文

题目： 基于临床需求的宫颈癌基因检测规范化选择中国专家共识（2025年版）
作者： 宋玉丽，李芳梅，邓雷，王煜宁，于爱军，张颐，张师前，中国抗癌协会中西整合卵巢癌专业委员会，基于临床需求的宫颈癌基因检测规范化选择中国专家共识制定专家组
收稿日期： 2025-04-15
网络首发日期： 2025-07-21
引用格式： 宋玉丽，李芳梅，邓雷，王煜宁，于爱军，张颐，张师前，中国抗癌协会中西整合卵巢癌专业委员会，基于临床需求的宫颈癌基因检测规范化选择中国专家共识制定专家组。基于临床需求的宫颈癌基因检测规范化选择中国专家共识（2025年版）[J/OL]. 肿瘤学杂志.
<https://link.cnki.net/urlid/33.1266.R.20250721.1100.008>



网络首发：在编辑部工作流程中，稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定，且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式（包括网络呈现版式）排版后的稿件，可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定；学术研究成果具有创新性、科学性和先进性，符合编辑部对刊文的录用要求，不存在学术不端行为及其他侵权行为；稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准，正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性，录用定稿一经发布，不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容，只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

出版确认：纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊（光盘版）》电子杂志社有限公司签约，在《中国学术期刊（网络版）》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版，以单篇或整期出版形式，在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊（网络版）》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物（ISSN 2096-4188，CN 11-6037/Z），所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

基于临床需求的宫颈癌基因检测规范化 选择中国专家共识(2025年版)

宋玉丽¹,李芳梅¹,邓雷¹,王煜宁¹,于爱军²,张颐¹,张师前³

中国抗癌协会中西整合卵巢癌专业委员会

基于临床需求的宫颈癌基因检测规范化选择中国专家共识制定专家组

(1. 中国医科大学附属第一医院, 辽宁 沈阳110001; 2. 浙江省肿瘤医院, 浙江 杭州 310022; 3. 山东大学齐鲁医院, 山东 济南 250012)

摘要: 基因检测在宫颈癌诊疗过程中发挥着重要作用。人乳头瘤病毒(human papilloma virus, HPV) DNA检测是健康人群宫颈癌筛查的首选方法,HPV E6/E7 mRNA反映HPV基因活性状态, DNA甲基化检测可识别宫颈癌或癌前病变风险患者, 两者均可用于HPV阳性患者的筛查分流。Peutz-Jeghers综合征患者建议行STK11基因突变检测, 指导筛查和治疗。晚期及复发转移性宫颈癌患者推荐行PD-L1、错配修复/微卫星不稳定性、肿瘤突变负荷检测及人表皮细胞生长因子受体2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2)、转染重排(rearranged during transfection, RET)、神经营养型酪氨酸受体激酶(neurotrophic tyrosine receptor kinase, NTRK)基因检测, 以指导宫颈癌精准治疗。

关键词: 宫颈肿瘤; 基因检测; 人乳头瘤病毒; 专家共识

中图分类号: R737.3 **文献标识码:** A

Chinese Expert Consensus on Standardized Selection of Cervical Cancer Gene Testing Based on Clinical Requirements (Version 2025)

SONG Yuli¹, LI Fangmei¹, DENG Lei¹, WANG Yuning¹, YU Aijun², ZHANG Yi¹, ZHANG Shiqian³

Chinese Holistic Ovarian Cancer Society of China Anti-Cancer Association

Expert Group for the Formulation of Chinese Expert Consensus on Standardized Selection of Cervical Cancer Gene Testing Based on Clinical Requirements

(1. The First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110001 China; 2. Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou 310022, China; 3. Qilu Hospital of Shandong University, Jinan 250012, China)

Abstract: Genetic testing plays a significant role in the diagnosis and treatment of cervical cancer. Human papilloma virus (HPV) DNA testing is the preferred method for cervical cancer screening in healthy population. HPV E6/E7 mRNA reflects the activity state of HPV genes, and DNA methylation testing can identify patients at risk of cervical cancer or precancerous lesions; both can be used for triage of HPV-positive patients. Patients with Peutz-Jeghers syndrome are recommended to undergo STK11 gene mutation testing to guide screening and treatment. For patients with advanced and recurrent or metastatic cervical cancer, testing for PD-L1 expression, mismatch repair/microsatellite instability (MMR/MSI), tumor mutation burden (TMB), and human epidermal growth factor receptor 2 (HER2), rearranged during transfection (RET), and neurotrophic tyrosine receptor kinase (NTRK) is recommended to screen for eligible patients and guide precision treatment.

Subject words: cervical neoplasms; gene test; human papilloma virus; expert consensus

宫颈癌的发病率和死亡率在女性恶性肿瘤中均

基金项目: 辽宁省重点研发项目(2024JH2/102500019);“兴辽英才计划”医学名家项目(XLYC2412037);沈阳市科技局2023年助力中国医科大学高质量发展专项(23-506-3-01-10);沈阳市公共卫生研发专项项目(22-321-33-08)

通信作者: 张颐, E-mail: syzi@163.com

于爱军, E-mail: yaj1993@126.com

张师前, E-mail: r370112@126.com

收稿日期: 2025-04-15; **修回日期:** 2025-05-27

居第4位^[1]。尽管全球部分国家发病率及死亡率均呈逐年下降趋势, 但中国的宫颈癌发病率平均每年增长1.63%;死亡人数相对增长1.02倍^[2]。高危型人乳头瘤病毒(human papilloma virus, HPV)持续感染是宫颈癌发生的主要原因, 与绝大部分宫颈鳞癌和70%的宫颈腺癌相关。尽管HPV疫苗及宫颈癌筛查

已逐渐普及, 但仍有部分患者未及时接种疫苗或行宫颈癌筛查, 导致发现时已是晚期。从高危型HPV持续感染发展到宫颈癌, 一般需要10年甚至更长时间^[3]。因此, 基于科学规范的筛查, 大多数宫颈癌可预防或早期诊断。

随着精准医学的不断发展, 以及遗传肿瘤理念的推进, 基因检测在宫颈癌防筛诊治中的作用日臻完善。目前, 尚缺乏宫颈癌基因检测选择的标准和规范, 有鉴于此, 我们组织国内有关专家制定本共识, 以期高危人群筛查及宫颈癌治疗的基因检测提供参考。

1 共识的制定方法

1.1 共识的制订标准

本共识的制订遵循2014年发布的《世界卫生组织指南制订手册》^[4]及中华医学会发布的《中国制订/修订临床诊疗指南的指导原则(2022版)》^[5], 在国际实践指南注册与透明化平台注册(注册编号: PREPARE-2025CN378)。

1.2 目标人群与使用者

本共识主要供不同等级医院的妇科医师、相关专科医师及其他医疗工作者参考; 目标人群为宫颈癌患者及宫颈癌高危人群, 旨在提高诊断的准确性及治疗的安全性和有效性。

1.3 临床问题的遴选与确定

本共识由经验丰富和较高学术影响力的专家牵头并组建编写团队, 设立文献支持小组并确定主要的检索策略, 聚焦关键内容, 通过会议讨论确定若干个临床问题, 涉及应用基因检测技术进行宫颈癌的规范化诊疗, 并根据相关文献提出处理建议等。

1.4 证据检索与筛选

依据目标人群或患者群体、干预措施、比较措施、结果(population/patient, intervention, comparison,

outcome, PICO)原则, 对所涉及的临床问题进行了系统检索。①检索数据库: 包括Pubmed、Embase、中国知网和万方数据知识服务平台。②检索时间: 建库至2025年1月。③中、英文检索词: 英文检索词以“cervical cancer”“genetic testing”为主; 中文检索词以“宫颈癌”“基因检测”为主。④检索文章的类型: 涉及宫颈癌基因检测相关的系统性综述和荟萃分析、随机对照研究、队列研究、病例对照研究等。

1.5 证据的评价与分级

经集体讨论, 本指南的证据质量与推荐强度采用评估、制定及评价分级(grades of recommendation, assessment, development and evaluation, GRADE)系统进行评估^[6]。证据质量分为3个等级: 高(A)、中(B)、低(C); 推荐强度分为强推荐和弱推荐(表1)。

2 基因检测在宫颈癌诊疗中的应用

2.1 基因检测指导下的非遗传性宫颈癌筛查和分流

2.1.1 常规筛查

宫颈癌常规筛查方法包括HPV检测和宫颈细胞学检查。HPV DNA检测是人群筛查时HPV检测的首选方法^[7]。HPV 16/18型阳性者, 建议转诊阴道镜检查。非HPV 16/18型感染, 建议行细胞学检查分流: 当细胞学阳性[无明确诊断意义的不典型鳞状细胞(atypical squamous cells of undetermined significance, ASC-US)及以上病变]时, 推荐阴道镜检查; 细胞学阴性患者, 建议随访^[8]。90%的高危型HPV(high risk-human papilloma virus, HR-HPV)感染在2年内自然消退, 只有小部分持续感染进展为癌前病变或癌, 宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN) II+和CIN III+的患病率分别为1.8%和0.8%^[9]。由于HPV DNA检测无法区分一过性感染和持续性感染, HPV检测阳性可能引发患者焦虑、恐

表1 本专家共识推荐等级及描述

证据质量等级	具体描述
质量分级	
高(A)	未来的研究不太可能对目前的评估结果有重要影响, 从而不大可能改变当前推荐
中(B)	未来的研究可能对目前的评估结果有重要影响, 从而可能改变当前推荐
低(C)	未来的研究很可能对目前的评估结果有重要影响, 从而很可能改变当前推荐
推荐强度	
强推荐	明确显示干预措施利大于弊或弊大于利
弱推荐	利弊不确定或无论高或低质量的证据均显示利弊相当

慌,或可导致不必要的阴道镜检查甚至治疗^[10]。精准分流检测方法,筛选出高风险人群,实现个性化精准医疗,以减少漏诊并避免过度诊疗。

2.1.2 HPV E6/E7 mRNA检测

HPV是双链环状DNA病毒,分为3个功能区,其中E区编码的E6、E7蛋白为主要致癌蛋白^[11]。HPV E6/E7 mRNA检测基于病毒基因转录水平,能够直接反映HR-HPV E6/E7致癌基因的表达情况,与病毒整合及细胞恶变密切相关,可作为宫颈癌及癌前病变的风险评估工具^[12]。

HPV E6/E7 mRNA检测对宫颈病变诊断的灵敏度、特异度、阳性预测值和阴性预测值均显著高于HPV-DNA检测^[13]。另有研究发现,与HPV-DNA相比,HPV E6/E7 mRNA单独及其联合液基薄层细胞学检查(thin-prep cytology test, TCT),对预测CIN II+具有更高的特异度^[14]。此外,HPV E6/E7 mRNA定性检测的灵敏度及特异度均优于TCT, TCT、HPV E6/E7 mRNA定性和定量联合检测诊断宫颈癌显示出更高的灵敏度和特异度^[15]。HPV E6/E7 mRNA检测对ASC-US人群的分流效果优于HR-HPV DNA和HPV16/18检测,其用于ASC-US人群的分流管理可以避免不必要的阴道镜转诊,同时降低宫颈病变的漏诊率^[16]。

2.1.3 甲基化检测

DNA甲基化是在DNA甲基转移酶(DNA methyltransferases, DNMTs)的催化作用下,将S-腺苷甲硫氨酸(S-adenosyl methionine, SAM)的甲基共价结合到CpG二核苷酸中的胞嘧啶(Cytosine, C) 5'位碳原子上,形成5-甲基胞嘧啶(5-mC),从而调控基因表达^[17]。宫颈癌患者肿瘤抑制基因、转录因子和细胞周期调节基因的启动子区甲基化,导致抑制基因功能失活和转录抑制,促进肿瘤侵袭和转移^[18]。DNA甲基化检测可作为宫颈癌筛查和癌前病变(CIN II+)分流管理的重要工具,特别适用于HPV阳性或细胞学异常的患者,以提高检测特异度,减少不必要的阴道镜检查^[19]。宫颈癌甲基化检测通过采集宫颈细胞样本并进行分子检测^[20]。目前主要甲基化检测方法包括DNA甲基化特异性PCR扩增法(methylation-specific PCR, MSP)、全基因组甲基化测序(whole genome bisulfite sequencing, WGBS)、甲基化荧光定量法(MethyLight)^[21]。

已报道多种甲基化标志物单独或联合用于CIN或宫颈癌的诊断和筛查分流。一项细胞学检查和PAX1甲基化检测的研究显示,PAX1甲基化检测识别CIN II+的曲线下面积(area under the curve, AUC)为0.948 [95%置信区间(confidence interval, CI): 0.895~0.990],两者的灵敏度和阴性预测值相似,但联合检测的阴道镜转诊率由单独细胞学的47.7%降至25.6%^[22]。一项多中心前瞻性研究表明,非16/18型HR-HPV感染者,PAX1/JAM3甲基化检测对CIN III+的检出率明显优于细胞学检查^[23]。液基薄层细胞学结果为ASC-US及以上病变时,PAX1/JAM3甲基化(+)显著降低阴道镜转诊率(74.66% vs 17.45%)。HR-HPV感染者PAX1/SOX1甲基化联合检测的灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值及AUC分别为82.0%、89.6%、67.2%、95.1%及0.858,均高于细胞学检测(68.0%、69.9%、37.0%、89.4%及0.690, $P<0.001$),且SOX1和PAX1甲基化检测与病理结果的一致性优于细胞学^[24]。正常宫颈、宫颈炎、CIN I、CIN II、CIN III及宫颈癌患者,FAM19A4基因启动子甲基化阳性率呈逐渐升高趋势^[25]。FAM19A4基因启动子甲基化对宫颈癌前病变诊断的灵敏度低于HR-HPV检测,特异度高于HR-HPV检测。宫颈脱落细胞甲基化FAM19A4/miR124-2联合筛查高级别上皮内瘤变(high-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL)、宫颈癌的AUC为0.813 (95% CI:0.713 ~0.913)^[26]。FAM19A4、PAX1、miRNA124-2甲基化联合诊断HSIL+的AUC为0.928,灵敏度为100.0%,特异度为81.8%^[27]。其他应用于宫颈癌早期筛查的甲基化基因还有PCDHGB7、ZNF772、ZNF582、C13orf18、SEPT9、ATP10a等,均显示出不劣于标准检测方法的诊断效能,有望成为HR-HPV阳性或细胞学异常分流的新方法^[28-32]。

推荐意见1: HPV-DNA联合细胞学检测是宫颈癌一线筛查手段。HPV E6/E7 mRNA检测和甲基化检测可以弥补传统检测手段的不足,有助于区分HPV感染状态;甲基化检测具有不亚于TCT的灵敏度和特异度,两者单独或联合可用于分流HR-HPV阳性患者(证据等级:中,推荐强度:强)。

2.2 基因检测指导下的宫颈癌早期评估

宫颈癌的主要致病因素为HR-HPV持续感染,但有少数与致病基因突变相关。Peutz-Jeghers综合征

(Peutz-Jeghers syndrome, PJS) 是一种罕见的常染色体显性遗传癌症易感综合征, 由19号染色体短臂上的丝氨酸/苏氨酸激酶11 (serine/threonine kinase 11, *STK11*) 基因胚系致病性突变引起, 发病率为1/200 000~1/50 000^[33-34]。典型临床表现为皮肤黏膜色素沉着、胃肠道多发性错构瘤性息肉及肿瘤易感性^[35]。色素沉着表现为口腔黏膜、嘴唇、鼻翼、手指和脚趾等部位的皮肤黏膜黑色素斑点, 随着年龄增长可逐渐消失^[36]; 错构瘤性息肉见于胃、小肠、大肠和消化道的其他部位, 可出现黑便甚至继发肠梗阻; 肿瘤好发部位包括乳腺、结直肠、胃、小肠、胰腺、宫颈、卵巢等^[37]。

宫颈胃型腺癌 (gastric-type endocervical adenocarcinoma, G-EAC) 是PJS相关宫颈癌的主要组织学类型, PJS女性G-EAC的发病率约为15%~30%^[38], 是非HPV相关型宫颈腺癌最常见的类型, 发病率仅次于普通型宫颈腺癌^[39-40]。G-EAC的典型症状和表现包括大量水样阴道分泌物或阴道出血、盆腔疼痛等^[41], 病灶通常位于宫颈上段宫颈管内腺体的深部, 表现为桶状宫颈, 宫颈外口可无病灶^[42]。因此, 常规体检宫颈TCT、HPV检测通常无异常发现, 极易漏诊。G-EAC侵袭性强, 早期即可伴有深部浸润和扩散、侵犯子宫体和阴道、发生远处转移, 5年生存率较低^[43]。

PJS的临床诊断标准包括: ①胃肠道内有2个或多个PJS型胃肠道错构瘤性息肉; ②口腔、嘴唇、鼻子、眼睛、生殖器或手指的黏膜皮肤色素沉着; ③PJS家族史^[44]。当具有以上两种或多种特征时, 即可作出PJS的临床诊断。具备上述任一条件的个体均推荐进行基因检测和遗传咨询 (*STK11* 胚系突变)^[45]。检测手段包括长片段聚合酶链式反应 (polymerase chain reaction, PCR)、多重连接依赖性探针扩增 (multiplex ligation-dependent probe amplification, MLPA) 和基因靶向微阵列等^[46]。推荐PJS患者自18~20岁开始每年行妇科超声检查、妇科检查和宫颈细胞学检查 (有性生活史者), 必要时行影像学检查^[47]。对于临床高度怀疑为G-EAC者, 可以行宫颈多次多点活检、宫颈穿刺活检, 并适当放宽宫颈锥形切除术的指征。病理确诊为G-EAC者, 应遵循宫颈癌治疗规范。由于G-EAC的高侵袭性, 更易发生卵巢转移, 因此, 不推荐G-EAC患者保留生育功能和保留卵巢。

推荐意见2: 满足PJS临床诊断标准者推荐行 *STK11* 基因突变检测, 定期行妇科超声检查、妇科检

查和宫颈细胞学检查; 病理确诊为G-EAC者, 遵循宫颈癌治疗规范, 不推荐保留生育功能 (证据等级: 中, 推荐强度: 强)。

2.3 基因检测指导下的晚期、复发转移性宫颈癌的诊疗

晚期及复发转移性宫颈癌以化疗、免疫治疗及靶向治疗等系统治疗为主。根据KEYNOTE-826研究结果, 推荐免疫治疗作为PD-L1阳性复发或转移性宫颈癌的首选一线治疗方案^[48]。前瞻性研究的数据表明, 免疫治疗或基于特定生物标志物治疗对一线治疗后疾病进展的患者有效, 并可改善患者的预后。

2.3.1 基因检测指导下的免疫治疗

2.3.1.1 错配修复/微卫星不稳定性

错配修复缺陷 (mismatch repair-deficient, dMMR) 可致微卫星高度不稳定 (microsatellite instability-high, MSI-H), 更易发生体细胞突变, 其突变是错配修复正常 (proficient mismatch repair, pMMR) 肿瘤的10~100倍。因此, 错配修复 (mismatch repair, MMR) 状态可用于预测PD-1/PD-L1抑制剂的疗效^[49]。宫颈癌患者MSI-H比例约为2.62%^[50]。KEYNOTE-028研究评估了帕博利珠单抗用于20多种PD-L1表达阳性的晚期实体瘤的疗效和安全性。研究纳入了24例宫颈癌患者, 客观缓解率 (objective response rate, ORR) 为17%, 其中4例部分缓解 (partial response, PR), 3例疾病稳定 (stable disease, SD); 患者的中位总生存期 (overall survival, OS) 为11个月, 6个月和12个月总生存率分别为67%和40%^[51]。KEYNOTE-158研究评价了帕博利珠单抗在初治或经治的11种晚期实体瘤患者的疗效。在纳入的98例宫颈癌患者中, 3例达到CR, 9例达到PR, ORR为12.2%; 在PD-L1阳性肿瘤患者中, ORR为14.6%; 总体和PD-L1阳性肿瘤患者6个月总生存率分别为75.2%、80.2%, 12个月总生存率分别为41.4%、47.3%^[52]。根据KEYNOTE-028和KEYNOTE-158研究的结果, 帕博利珠单抗单药治疗是MSI-H/dMMR或高肿瘤突变负荷 (tumor mutation burden high, TMB-H) 或PD-L1阳性复发/转移性肿瘤的首选二线治疗方案^[53]。

推荐复发、进展或转移性宫颈癌患者行MMR/MSI检测^[54]。临床上常采用免疫组织化学 (immunohistochemistry, IHC) 染色对肿瘤组织4种MMR基因 (*MLH1*、*MSH2*、*MSH6*和*PMS2*) 对应蛋白的表达进行

检测；微卫星不稳定性 (microsatellite instability, MSI) 状态检测的方法有3种,分别是多重荧光PCR、二代测序 (next-generation sequencing, NGS) 和循环肿瘤DNA (circulating tumor DNA, ctDNA)-NGS^[55]。其中,PCR及NGS只需肿瘤组织样本,而ctDNA检测则需获取患者外周血。

2.3.1.2 肿瘤突变负荷

肿瘤突变负荷 (tumor mutation burden, TMB) 指特定基因组区域内每百万碱基对 (Mb) 中体细胞非同义突变 (包括错义突变和移码突变) 的数量。TMB-H 定义为 TMB \geq 10 个突变/百万碱基 (mut/Mb)。理论上, TMB-H 的患者更可能表达较多的新生抗原, 从而提高对免疫检查点抑制剂的敏感性^[56]。宫颈癌中 TMB-H 者占比为 14.9%^[57]。帕博利珠单抗被推荐用于 TMB-H 复发/转移性宫颈癌的首选二线治疗方案^[53]。

全外显子测序 (whole exome sequencing, WES) 是 TMB 检测的金标准, 但目前测序成本和分析难度较高^[58]。NGS 与 WES 的 TMB 检测结果具有高度一致性, 经过验证的临床检测 NGS panel 可作为传统检测 TMB 的替代方法。样本可采用血浆、石蜡切片及新鲜组织等。

2.3.2 基因检测指导下的靶向治疗

2.3.2.1 人表皮细胞生长因子受体2

人表皮细胞生长因子受体2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) 是一种跨膜酪氨酸激酶受体, 属于 ERBB 家族成员, 可以促进细胞增殖、分化和存活^[59]。德曲妥珠单抗是一种抗体-药物偶联物, 通过将特异性 HER2 靶向抗体与拓扑异构酶抑制剂偶联, 以靶向方式将药物输送到癌细胞中, 实现对肿瘤细胞的精准打击^[60]。DESTINY-PanTumor02 是一项 II 期试验, 纳入 267 例局部晚期、不可切除或转移性 HER2 表达 (IHC 3+ 或 2+) 实体瘤患者^[61]。纳入的 40 例宫颈癌患者 ORR 为 50% (95% CI: 33.8% ~ 66.2%); 中位缓解持续时间 (during of response, DoR) 为 14.2 个月 (95% CI: 4.1 ~ NR); 中位 OS 为 13.6 个月 (95% CI: 11.1 ~ NR)。德曲妥珠单抗可作为 HER2 阳性肿瘤 (IHC 3+ 或 2+) 的二线/后线治疗方案^[54]。

建议对晚期、转移性或复发性宫颈癌进行 HER2 IHC 检测, HER2 IHC 3+ 直接判断为 HER2 阳性, 而 HER2 IHC 0 则被界定为 HER2 阴性, HER2 IHC 1+ 归为 HER2 低表达^[62]。HER2 IHC 2+ 可能提示检测结

果不确定, 需进一步行分子生物学检测如荧光原位杂交 (fluorescence in situ hybridization, FISH) 检测, 以确认 HER2 基因扩增状态, 如果 FISH 检测结果显示 HER2 基因存在扩增, 则可判定为 HER2 阳性, 如果 FISH 阴性则被归入 HER2 低表达。鉴于妇科恶性肿瘤 HER2 免疫组化判读尚处于起步阶段, 建议对 HER2 IHC 3+ 或 2+ 的病例标注较确切的阳性细胞百分比。由于二代测序技术对于判读 HER2 基因的拷贝数可能存在一定偏差, 目前仍以 FISH 技术作为判定 HER2 基因拷贝数的“金标准”。由于 HER2 表达的异质性, 建议能对原发灶、复发肿瘤以及转移灶均行 HER2 检测, 不同部位的转移灶也分别完善 HER2 检测。

2.3.2.2 转染重排

转染重排 (rearranged during transfection, RET) 基因融合是一种罕见的致癌驱动事件, 在甲状腺髓样癌 (5%~10%)、非小细胞肺癌 (1%~2%) 及部分实体瘤 (<1%) 中可见^[63-64]。目前, 宫颈癌中 RET 基因融合发生率极低。塞普替尼是一种口服 RET 受体酪氨酸激酶抑制剂^[65]。I / II 期 LIBRETTO-001 试验^[66] 在 14 种实体肿瘤共 41 例 RET 融合阳性患者中观察了塞普替尼的疗效和安全性, 患者的 ORR 为 43.9% (95% CI: 28.5%~60.3%), 中位 DoR 为 24.5 个月 (95% CI: 9.2 个月 ~ NR)。推荐塞普替尼作为 RET 基因融合阳性肿瘤患者的靶向生物标志物的二线/后线治疗^[54]。

本共识建议对局部晚期或转移性宫颈癌患者进行 RET 基因融合检测。目前 RET 基因融合检测常见的方法包括 IHC、FISH、逆转录 PCR (reverse transcription-PCR, RT-PCR)、NGS 技术等^[67]。IHC 仅适用于组织样本, FISH 及 RT-PCR 适用于组织及细胞学样本, NGS 技术适用于组织、细胞学及体液样本。

2.3.2.3 神经营养型酪氨酸受体激酶

神经营养型酪氨酸受体激酶 (neurotrophic tyrosine receptor kinase, NTRK) 由编码原肌球蛋白受体激酶 (topomyosin receptor kinases, TRK) 的基因家族组成, 涉及 NTRK 基因 (NTRK1、NTRK2 和 NTRK3) 的基因融合事件可促进 TRK 受体的过表达, 从而导致肿瘤发生^[68]。拉罗替尼靶向由 NTRK1、NTRK2 和 NTRK3 基因编码的原肌球蛋白受体激酶蛋白, 恩曲替尼和瑞普替尼则是 NTRK/ROS1 双靶点抑制剂^[69]。拉罗替尼的获批基于 3 项多中心临床研究的结果, 即 LOXO-

TRK-14001(NCT02122913)、SCOUT(NCT02637687)和NANAVI(NCT02576431)^[70-71]。上述研究中,拉罗替尼在17种不同类型的TRK融合阳性肿瘤患者中表现出75%的反应率,治疗开始后1年维持71%的反应。恩曲替尼的获批是基于以下多中心、单臂试验的结果:ALKA-372-001(EudraCT 2012-000148-88)、STARTRK-1(NCT02097810)和STARTRK-2(NCT02568267)^[72-74]。这些试验的结果显示,TRK融合阳性实体瘤患者在10种不同类型肿瘤患者中的反应率为57%。TRIDENT-1 I/II期研究显示,对于NTRK融合的实体瘤患者,瑞普替尼在既往未经TRK酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors,TKI)治疗的患者中,ORR为58%;在经TRK TKI治疗的患者中,ORR为50%^[75]。基于以上结果,推荐拉罗替尼、恩曲替尼和瑞普替尼作为NTRK基因融合阳性宫颈癌患者的二线/后线治疗方案^[54]。

本共识建议对宫颈肉瘤患者进行NTRK基因融合检测。其检测主要依靠IHC、RT-PCR、FISH和NGS等方法学。相比较而言,IHC方法检测NTRK基因融合具有高灵敏度、低成本和易开展等优点,可以作为NTRK基因融合突变发生率较低、常规条件下不推荐NGS DNA panel方法的癌种初筛方法,也可以作为NGS检测方法的复核手段^[76]。

推荐意见3: 推荐晚期及复发转移性宫颈癌患者检测的生物标志物包括PD-L1、MMR/MSI和TMB;HER2、RET、NTRK基因检测以指导晚期及复发转移性宫颈癌患者治疗方案的选择(证据等级:高,推荐强度:强)。

利益冲突: 本共识制定与任何商业团体无利益冲突。

执笔专家: 宋玉丽(中国医科大学附属第一医院);李芳梅(中国医科大学附属第一医院);邓雷(中国医科大学附属第一医院);王煜宁(中国医科大学附属第一医院);于爱军(浙江省肿瘤医院);张颐(中国医科大学附属第一医院);张师前(山东大学齐鲁医院)

专家组成员 (按姓氏拼音排序): 蔡红兵(武汉大学中南医院);陈丽宏(陕西省人民医院);陈亮(山东省肿瘤医院);陈佩芳(福建医科大学附属

协和医院);陈琼华(厦门大学附属第一医院);陈小军(复旦大学附属肿瘤医院);程晓东(浙江大学医学院附属妇产科医院);邓雷(中国医科大学附属第一医院);董涛涛(山东大学齐鲁医院);董延磊(山东大学第二医院);窦磊(中国医科大学附属第一医院);范江涛(广西医科大学第一附属医院);高山(中国医科大学附属盛京医院);高嵩(中国医科大学附属盛京医院);高岩(辽宁省肿瘤医院);郭瑞霞(郑州大学第一附属医院);谷莉娜(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院);韩璐(大连市妇女儿童医疗中心);黄奕(湖北省肿瘤医院);江静(河北医科大学第二医院);孔为民(首都医科大学附属北京妇产医院);蓝春燕(中山大学附属肿瘤医院);李斌(中国医学科学院肿瘤医院);李大鹏(山东省肿瘤医院);李芳梅(中国医科大学附属第一医院);李华洋(中国医科大学附属第一医院);李晶(中山大学孙逸仙纪念医院);李俊东(中山大学肿瘤防治中心);李立安(中国人民解放军总医院);李宁(中国医学科学院肿瘤医院);李秀琴(中国医科大学附属盛京医院);李茵(北京大学基础医学院);梁静(中日友好医院);刘畅(兰州大学第一医院);刘军秀(中山大学附属第一医院);刘立峰(大连市中心医院);刘淑娟(空军军医大学第一附属医院/西京医院);刘子玲(吉林大学第一医院);娄阁(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院);娄艳辉(青岛大学附属医院);卢淮武(中山大学孙逸仙纪念医院);芦恩婷(中国医科大学附属第一医院);陆琦(复旦大学附属金山医院);孟元光(中国人民解放军总医院);曲秀娟(中国医科大学附属第一医院);沈文静(中国医科大学附属第一医院);宋艳(中国医学科学院肿瘤医院);宋玉丽(中国医科大学附属第一医院);孙立新(山西省肿瘤医院);孙蓬明(福建省妇幼保健院);孙小单(吉林省肿瘤医院);孙阳(福建省肿瘤医院);谭文华(哈尔滨医科大学附属第二医院);佟晓光(中国医科大学附属第四医院);王冬(重庆大学附属肿瘤医院);王刚(四川省妇幼保健院);王华(武汉大学中南医院妇科);王继东(山东省妇幼保健院);王建东(首都医科大学附属北京妇产医院);王世军(首都医科大学宣武医院);王小元(山东第一医科大学附属第一医院);王新波(山东省妇幼保健院);王延洲(陆军军医大学第一附属医院);王颖梅(天津医科大学总医院);王永军(北京积水潭医院);王玉东

(上海交通大学医学院附属国际和平妇幼保健院);王煜宁(中国医科大学附属第一医院);王悦(河南省人民医院);王志启(北京大学人民医院);温灏(复旦大学附属肿瘤医院);温侗(中国医科大学附属第一医院);吴玉梅(首都医科大学附属北京妇产医院);夏百荣(安徽省肿瘤医院);许天敏(吉林大学第二医院);薛凤霞(天津医科大学总医院);严妍(中国医科大学附属第一医院);阳志军(广西医科大学附属肿瘤医院);杨慧娟(复旦大学附属肿瘤医院);杨英捷(贵州医科大学附属肿瘤医院);杨卓(辽宁省肿瘤医院);易萍(重庆医科大学附属第三医院);于爱军(浙江省肿瘤医院);于浩(山东省肿瘤医院);于云海(山东大学第二医院);袁勇(吉林省肿瘤医院);张功逸(中国医学科学院肿瘤医院);张师前(山东大学齐鲁医院);张松灵(吉林大学第一医院);张淮(空军军医大学第一附属医院/西京医院);张新(辽宁省肿瘤医院);张岩(北京大学第一医院);张颐(中国医科大学附属第一医院);赵虎(郑州大学第二附属医院);赵喜娃(河北医科大学第四医院);赵焯(山西医科大学第一医院);周金华(苏州大学附属第一医院);朱前勇(河南省人民医院);朱滔(浙江省肿瘤医院);朱育焱(中国医科大学附属第一医院);邹冬玲(重庆大学附属肿瘤医院);佐晶(中国医学科学院肿瘤医院)

参考文献:

- [1] SIEGEL R L, GIAQUINTO A N, JEMAL A. Cancer statistics, 2024[J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(1):12-49.
- [2] 何贤英,王振博,初云天,等. 1990—2019年亚洲主要国家与全球宫颈癌疾病负担变化趋势分析[J]. *中国卫生统计*, 2024, 41(4):487-490, 496.
HE X Y, WANG Z B, CHU Y T, et al. Analysis of the changing trends in the disease burden of cervical cancer in major Asian countries and globally from 1990 to 2019 [J]. *Chinese Journal of Health Statistics*, 2024, 41(4):487-490, 496.
- [3] 肖婷婷,吴美琴,范丽,等. 宫颈高度鳞状上皮内病变术后高危型人乳头瘤病毒持续感染型别及危险因素[J]. *中华医院感染学杂志*, 2024, 34(6):892-896.
XIAO T T, WU M Q, FAN L, et al. Subtypes and risk factors for postoperative persistent high-risk human papillomavirus infection in patients with high-grade squamous intraepithelial lesion[J]. *Chinese Journal of Nosocomiology*, 2024, 34(6):892-896.
- [4] World Health Organization. WHO handbook for guideline development[M/OL]. (2014-12-18)[2025-05-13]. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241548960>.
- [5] 陈耀龙,杨克虎,王小钦,等. 中国制订/修订临床诊疗指南的指导原则(2022版)[J]. *中华医学杂志*, 2022, 102(10):697-703.
CHEN Y L, YANG K H, WANG X Q, et al. Guiding principles for the development and revision of clinical practice guidelines in China (2022 edition)[J]. *Chinese Medical Journal*, 2022, 102(10):697-703.
- [6] GUYATT G H, OXMAN A D, VIST G E, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations[J]. *BMJ*, 2008, 336(7650):924-926.
- [7] 中国医师协会妇产科分会阴道镜及子宫颈病变专业委员会,《中华健康管理学杂志》编辑委员会. HPV DNA检测应用于健康体检人群子宫颈癌初筛的专家共识[J]. *中华健康管理学杂志*, 2022, 16(10):665-672.
Colposcopy and Cervical Neoplasia Committee-Chinese Obstetricians and Gynecologists Association, Chinese Journal of Health Management Editorial Committee. Expert consensus on application of HPV DNA test in screening cervical cancer in physical examination[J]. *Chinese Journal of Health Management*, 2022, 16(10):665-672.
- [8] STOCKDALE C K. ASCCP president 2019—2020 vision [J]. *J Low Genit Tract Dis*, 2019, 23(3):187.
- [9] STOLER M H, WRIGHT T C, JR PARVU V, et al. The onclarity human papillomavirus trial: design, methods, and baseline results[J]. *Gynecol Oncol*, 2018, 149(3):498-505.
- [10] GÜZEL C, VAN STEN-VAN 'T HOFF J, DE KOK I, et al. Molecular markers for cervical cancer screening[J]. *Expert Rev Proteomics*, 2021, 18(8):675-691.
- [11] RANASINGHE V, MCMILLAN N. Novel therapeutic strategies for targeting E6 and E7 oncoproteins in cervical cancer[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2025, 211:104721.
- [12] PANKAJ S, RANI J, KUMARI P, et al. Efficacy of HPV E6/E7 mRNA assay, HPV DNA test and cytology in detection of high grade cervical lesions and invasive cancer at a tertiary care center in India[J]. *Malawi Med J*, 2024, 36(2):120-127.
- [13] 刘红丽,刘智荣,赵淑芳,等. HPV-E6/E7-mRNA和HPV-DNA检测在宫颈病变筛查中的应用价值[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2023, 15(2):205-208, 213.
LIU H L, LIU Z R, ZHAO S F, et al. Application value of HPV E6/E7 mRNA and HPV DNA detection in cervical

- lesion screening[J]. *Journal of Molecular Diagnostics and Therapy*, 2023, 15(2):205–208, 213.
- [14] 袁丽娟, 耿莉, 成如兰, 等. 人乳头瘤病毒E6/E7 mRNA检测在宫颈癌筛查、分流中的价值分析[J]. *中华保健医学杂志*, 2024, 26(5):651–654.
- YUAN L J, GENG L, CHENG R L, et al. Value analysis of HPV E6/E7 mRNA detection in cervical cancer screening and diversion[J]. *Chinese Journal of Health Care and Medicine*, 2024, 26(5):651–654.
- [15] 王成, 涂琴, 汪泉, 等. 人乳头瘤病毒E6/E7 mRNA检测在宫颈癌筛查中的应用价值[J]. *癌症进展*, 2024, 22(19):2139–2142.
- WANG C, TU Q, WANG Q, et al. Application value of human papilloma virus E6/E7 mRNA detection in cervical cancer screening[J]. *Oncology Progress*, 2024, 22(19):2139–2142.
- [16] 郭珍, 赵冬梅, 张韶凯, 等. 高危型人乳头状瘤病毒E6和E7基因在细胞学为意义不明的不典型鳞状细胞人群分流中的临床效果评价[J]. *中华肿瘤杂志*, 2021, 43(10):1094–1099.
- GUO Z, ZHAO D M, ZHANG S K, et al. Clinical effect evaluation of high risk human papilloma virus E6/E7 mRNA in triaging women with atypical squamous cells of undetermined significance[J]. *Chinese Journal of Oncology*, 2021, 43(10):1094–1099.
- [17] ESTELLER M, DAWSON M A, KADOCH C, et al. The epigenetic hallmarks of cancer[J]. *Cancer Discov*, 2024, 14(10):1783–1809.
- [18] JI S, JI N. Methylation sites of human papillomavirus 16 as potential biomarkers for cervical cancer progression[J]. *Front Oncol*, 2025, 15:1481621.
- [19] 胡尚英, 赵雪莲, 张勇, 等. 《预防宫颈癌:WHO宫颈癌前病变筛查和治疗指南(第二版)》解读[J]. *中华医学杂志*, 2021, 101(34):2653–2657.
- HU S Y, ZHAO X L, ZHANG Y, et al. Interpretation of WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention(second edition)[J]. *Chinese Medical Journal*, 2021, 101(34):2653–2657.
- [20] 中国抗癌协会肿瘤标志专业委员会. 肿瘤DNA甲基化标志物检测及临床应用专家共识(2024版)[J]. *中国癌症防治杂志*, 2024, 16(2):129–142.
- Tumor Marker Committee of Chinese Anti-Cancer Association. Expert consensus on detection and clinical application of tumor DNA methylation markers (version 2024)[J]. *Chinese Journal of Oncology Prevention and Treatment*, 2024, 16(2):129–142.
- [21] 周嘉梁, 卫海民, 吴佳, 等. 全基因组测序筛选非小细胞肺癌敏感甲基化位点的肺癌预警体系的构建[J]. *中华实验外科杂志*, 2020, 37(1):155–157.
- ZHOU J L, WEI H M, WU J, et al. Construction of warning system for lung cancer by whole genome sequencing screening for sensitive methylation sites of non-small-cell lung carcinoma[J]. *Chinese Journal of Experimental Surgery*, 2020, 37(1):155–157.
- [22] HUANG M, WANG T, LI M, et al. Evaluating PAX1 methylation for cervical cancer screening triage in non-16/18 HR HPV-positive women[J]. *BMC Cancer*, 2024, 24(1):913.
- [23] CHEN X, JIN X, KONG L, et al. Triage performance of PAX1(m)/JAM3(m) in opportunistic cervical cancer screening of non-16/18 human papillomavirus-positive women: a multicenter prospective study in China[J]. *Clin Epigenetics*, 2024, 16(1):108.
- [24] 吴盼盼, 何玉, 胡晓文, 等. SOX1和PAX1甲基化检测对高危型人乳头瘤病毒阳性者的分流作用[J]. *中国妇产科临床杂志*, 2024, 25(2):123–126.
- WU P P, HE Y, HU X W, et al. The triage effect of SOX1 and PAX1 methylation detection on patients with high-risk HPV infection[J]. *Chinese Journal of Clinical Obstetrics and Gynecology*, 2024, 25(2):123–126.
- [25] 陈辉, 夏松柏, 许丽媛, 等. HPV DNA与FAM19A4基因启动子甲基化检测在宫颈癌筛查中的应用探讨[J]. *中国妇幼保健*, 2023, 38(22):4447–4451.
- CHEN H, XIA S B, XU L Y, et al. Application of HPV DNA testing and FAM19A4 gene promoter methylation detection in cervical cancer screening[J]. *Maternal & Child Health Care of China*, 2023, 38(22):4447–4451.
- [26] 张欣宇, 吴海燕, 刘冰琳, 等. 宫颈脱落细胞中FAM19A4/miR124-2甲基化检测对宫颈癌筛查的指导意义[J]. *实用妇科内分泌电子杂志*, 2023, 10(31):1–4.
- ZHANG X N, WU H Y, LIU B L, et al. The guiding significance of FAM19A4/miR124-2 methylation detection in cervical exfoliated cells for cervical cancer screening[J]. *Electronic Journal of Practical Gynecological Endocrinology*, 2023, 10(31):1–4.
- [27] 李雅, 刘慧, 任静静, 等. FAM19A4、PAX1及miRNA124-2基因启动子区甲基化在宫颈病变早期诊断中的价值[J]. *中国癌症杂志*, 2024, 34(8):734–744.
- LI Y, LIU H, REN J J, et al. Early diagnostic value of methylation in promoter region of FAM19A4, PAX1 and miRNA124-2 in cervical lesions[J]. *China Oncology*, 2024, 34(8):734–744.

- [28] CAO D, YANG Z, DONG S, et al. PCDHGB7 hypermethylation-based cervical cancer methylation (CerMe) detection for the triage of high-risk human papillomavirus-positive women: a prospective cohort study[J]. *BMC Med*, 2024, 22(1):55.
- [29] 李萌, 李鸥, 孙金, 等. ZNF772基因启动子区DNA甲基化及其表达与宫颈癌的相关性[J]. *中国医学科学院学报*, 2020, 42(2):164-171.
- LI M, LI O, SUN J, et al. Correlation between DNA methylation of ZNF772 promoter region and cervical cancer[J]. *Acta Academiae Medicinae Sinicae*, 2020, 42(2):164-171.
- [30] 尹贞贞, 陈焱, 阳亚男, 等. ZNF582及C13orf18基因甲基化与宫颈癌及癌前病变的相关性[J]. *中国妇幼保健*, 2024, 39(7):1310-1313.
- YIN Z Z, CHEN Y, YANG Y N, et al. Association of ZNF582 and C13orf18 gene methylation with cervical cancer and precancerous lesions [J]. *Maternal & Child Health Care of China*, 2024, 39(7):1310-1313.
- [31] 纪翠红, 米鑫, 王建东. SEPT9与PAX1甲基化在子宫颈HPV16或(和)HPV18阳性女性中的分流作用[J]. *中国妇产科临床杂志*, 2023, 24(4):359-362.
- JI C H, MI X, WANG J D. Study of SEPT9 and PAX1 methylation as a triage for HPV16 or (and) 18 positive women[J]. *Chinese Journal of Clinical Obstetrics and Gynecology*, 2023, 24(4):359-362.
- [32] 陈思思, 姜晓丹, 金海红, 等. ATP10a甲基化检测对高危型HPV感染患者的分流作用[J]. *现代妇产科进展*, 2023, 32(7):498-503.
- CHEN S S, JIANG X D, JIN H H, et al. The shunting effect of ATP10a methylation detection on patients with high-risk HPV infection[J]. *Progress in Obstetrics and Gynecology*, 2023, 32(7):498-503.
- [33] ASLAN P G, ÇAĞLAYAN A O, BORA E, et al. Clinical and molecular analysis in patients with Peutz-Jeghers syndrome[J]. *Turk J Gastroenterol*, 2024, 35(5):374-384.
- [34] DEHGhani A, SHARMA A E, SIEGMUND S E, et al. STK11(LKB1) immunohistochemistry is a sensitive and specific marker for STK11 adnexal tumours[J]. *Histopathology*, 2024, 85(5):769-782.
- [35] 石月, 陈奕清, 丁景新, 等. 中国Peutz-Jeghers综合征女性患者妇科疾病诊治现状调查[J]. *中国癌症杂志*, 2022, 32(11):1049-1064.
- SHI Y, CHEN L Q, DING J X, et al. Questionnaire survey on current status of clinical screening and treatment of gynecological disease in females with Peutz-Jeghers syndrome[J]. *China Oncology*, 2022, 32(11):1049-1064.
- [36] UEKI A, HIRASAWA A. Molecular features and clinical management of hereditary gynecological cancers[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(24):9504.
- [37] PANDIT N, NEUPANE D, DEO K B. Peutz-Jeghers syndrome: a case series[J]. *Int J Surg Case Rep*, 2024, 122:110117.
- [38] BANNO K, KISU I, YANOKURA M, et al. Hereditary gynecological tumors associated with Peutz-Jeghers syndrome(Review)[J]. *Oncol Lett*, 2013, 6(5):1184-1188.
- [39] 郑晓丹, 陈光勇, 黄受方. WHO女性生殖肿瘤分类第5版关于子宫体及宫颈腺癌分类的解读[J]. *中华病理学杂志*, 2021, 50(5):437-441.
- ZHENG X D, CHEN G Y, HUANG S F. Updates on adenocarcinomas of the uterine corpus and the cervix in the 5th edition of WHO classification of the female genital tumors[J]. *Chinese Journal of Pathology*, 2021, 50(5):437-441.
- [40] GORDHANDAS S B, KAHN R, SASSINE D, et al. Gastric-type adenocarcinoma of the cervix in patients with Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review of the literature with proposed screening guidelines[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2022, 32(1):79-88.
- [41] CHALIF J, KISTENFEGER Q, FULTON J, et al. Diagnosis and management of gastric-type endocervical adenocarcinoma: a case report and review of the literature[J]. *Gynecol Oncol*, 2024, 185:165-172.
- [42] 董喆, 夏伟, 韩肖彤, 等. 宫颈胃型腺癌2例报告[J]. *中国微创外科杂志*, 2021, 21(4):377-381.
- DONG Z, XIA W, HANG X T, et al. Case report of two cases of gastric-type endocervical adenocarcinoma[J]. *Chinese Journal of Minimally Invasive Surgery*, 2021, 21(4):377-381.
- [43] LU J, NA J, LI Y, et al. Gastric-type mucinous endocervical adenocarcinomas: a case report and literature review [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12:917009.
- [44] KATABATHINA V S, MENIAS C O, KHANNA L, et al. Hereditary gastrointestinal cancer syndromes: role of imaging in screening, diagnosis, and management[J]. *Radiographics*, 2019, 39(5):1280-1301.
- [45] SYNGAL S, BRAND R E, CHURCH J M, et al. ACG clinical guideline: genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes[J]. *Am J Gastroenterol*, 2015, 110(2):223-262.
- [46] 姜安琦, 康玉, 徐丛剑. Peutz-Jeghers综合征相关子宫颈胃型腺癌研究进展[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2023, 39(11):1144-1148.

- JIANG A Q, KANG Y, XU C J. Research advances in Peutz-Jeghers syndrome-associated gastric-type endocervical adenocarcinoma[J]. *Chinese Journal of Practical Gynecology and Obstetrics*, 2023, 39(11):1144–1148.
- [47] 张国楠, 向阳, 王登凤, 等. 子宫颈胃型腺癌临床诊治中国专家共识(2023年版)[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2023, 39(6):617–625.
- ZHANG G N, XIANG Y, WANG D F, et al. Chinese expert consensus on clinical diagnosis and treatment of gastric-type endocervical adenocarcinoma(2023 edition)[J]. *Chinese Journal of Practical Gynecology and Obstetrics*, 2023, 39(6):617–625.
- [48] LORUSSO D, COLOMBO N, DUBOT C, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy for advanced and recurrent cervical cancer: final analysis according to bevacizumab use in the randomized KEYNOTE-826 study[J]. *Ann Oncol*, 2025, 36(1):65–75
- [49] LE D T, URAM J N, WANG H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(26):2509–2520.
- [50] BONNEVILLE R, KROOK M A, KAUTTO E A, et al. Landscape of microsatellite instability across 39 cancer types[J]. *JCO Precis Oncol*, 2017, 2017: PO. 17. 00073.
- [51] FRENEL J S, LE TOURNEAU C, O'NEIL B, et al. Safety and efficacy of pembrolizumab in advanced, programmed death ligand 1-positive cervical cancer: results from the phase I b KEYNOTE-028 trial[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(36):4035–4041.
- [52] CHUNG H C, ROS W, DELORD J P, 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.
- [53] CHUNG H C, PIHA-PAUL S A, LOPEZ-MARTIN J, et al. Pembrolizumab after two or more lines of previous therapy in patients with recurrent or metastatic SCLC: results from the KEYNOTE-028 and KEYNOTE-158 studies[J]. *J Thorac Oncol*, 2020, 15(4):618–627.
- [54] ABU-RUSTUM N R, YASHAR C M, AREND R, et al. NCCN guidelines® insights: cervical cancer, version 1.2024 [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2023, 21(12):1224–1233.
- [55] CORTES-CIRIANO I, LEE S, PARK W Y, et al. A molecular portrait of microsatellite in 58 stability across multiple cancers[J]. *Nat Commun*, 2017, 8:15180.
- [56] SCOBIE M R, ZHOU K I, AHMED S, et al. Utility of tumor mutational burden as a biomarker for response to immune checkpoint inhibition in the VA population [J]. *JCO Precis Oncol*, 2023, 7:e2300176.
- [57] SHAO C, LI G, HUANG L, et al. Prevalence of high tumor mutational burden and association with survival in patients with less common solid tumors[J]. *JAMA Netw Open*, 2020, 3(10): e2025109.
- [58] 鞏伟奇, 聂勇战, 应建明, 等. 肿瘤突变负荷检测及临床应用中国专家共识(2020年版)[J]. *中国癌症防治杂志*, 2020, 12(5):485–494.
- NIAN W Q, NIE Y Z, YING J M, et al. Chinese expert consensus on tumor mutational burden testing and clinical application[J]. *Chinese Journal of Oncology Prevention and Treatment*, 2020, 12(5):485–494.
- [59] NAJJAR M K, MANORE S G, REGUA A T, et al. Antibody-drug conjugates for the treatment of HER2-positive breast cancer[J]. *Genes(Basel)*, 2022, 13(11):2065.
- [60] OGITANI Y, AIDA T, HAGIHARA K, et al. DS-8201a, a novel HER2-targeting ADC with a novel DNA topoisomerase I inhibitor, demonstrates a promising antitumor efficacy with differentiation from T-DM1[J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(20):5097–5108.
- [61] 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.
- [62] 中国抗癌协会宫颈癌专业委员会. 妇科恶性肿瘤人表皮生长因子受体2病理检测指南(2024年版)[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2024, 40(11):1095–1103.
- Cervical Cancer Committee of China Anti-Cancer Association. Guidelines to pathological determination of human epidermal growth factor receptor 2 in malignant gynecological tumor in China(2024 edition)[J]. *Chinese Journal of Practical Gynecology and Obstetrics*, 2024, 40 (11):1095–1103.
- [63] LI A Y, MCCUSKER M G, RUSSO A, et al. RET fusions in solid tumors[J]. *Cancer Treat Rev*, 2019, 81:101911.
- [64] SUBBIAH V, YANG D, VELCHETI V, et al. State-of-the-art strategies for targeting RET-dependent cancers[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(11):1209–1221.
- [65] DUKE E S, BRADFORD D, MARCOVITZ M, et al. FDA approval summary: selpercatinib for the treatment of advanced RET fusion-positive solid tumors[J]. *Clin Cancer Res*, 2023, 29(18):3573–3578.
- [66] SUBBIAH V, WOLF J, KONDA B, et al. Tumour-agnostic efficacy and safety of selpercatinib in patients with RET fusion-positive solid tumours other than lung or thyroid tu-

- mours(LIBRETTO-001): a phase 1/2, open-label, basket trial[J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(10):1261-1273.
- [67] 中国抗癌协会肿瘤病理专业委员会分子病理协作组, 中华医学会病理学分会分子病理学组, 国家病理质控中心. 中国非小细胞肺癌RET基因融合临床检测专家共识[J]. *中华病理学杂志*, 2021, 50(6):583-591.
- Molecular Pathology Collaboration Group of Tumor Pathology, Committee of Chinese Anti-Cancer Association, Molecular Pathology Group of Chinese Society of Pathology, Pathology Quality Control Center. Expert consensus on clinical practice of RET fusion detection in non-small cell lung cancer in China[J]. *Chinese Journal of Pathology*, 2021, 50(6):583-591.
- [68] AMATU A, SARTORE-BIANCHI A, BENCARDINO K, et al. Tropomyosin receptor kinase (TRK) biology and the role of NTRK gene fusions in cancer[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(Suppl_8):viii5-viii15.
- [69] GARCIA-FONCILLAS J, BOKEMEYER C, ITALIANO A, et al. Indirect treatment comparison of larotrectinib versus entrectinib in treating patients with TRK gene fusion cancers[J]. *Cancers(Basel)*, 2022, 14(7):1793.
- [70] DRILON A, LAETSCH TW, KUMMAR S, et al. Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(8):731-739.
- [71] HONG D S, BAUER T M, LEE J J, et al. Larotrectinib in adult patients with solid tumours: a multi-centre, open-label, phase I dose-escalation study[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(2):325-331.
- [72] DEMETRI G D, DE BRAUD F, DRILON A, et al. Updated integrated analysis of the efficacy and safety of entrectinib in patients with NTRK fusion-positive solid tumors[J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(7):1302-1312.
- [73] DOEBELE R C, DRILON A, PAZ-ARES L, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(2):271-282.
- [74] DRILON A, SIENA S, OU S I, et al. Safety and antitumor activity of the multitargeted pan-TRK, ROS1, and ALK inhibitor entrectinib: combined results from two phase I trials (ALKA-372-001 and STARTRK-1)[J]. *Cancer Discov*, 2017, 7(4):400-409.
- [75] SOLOMON B J, DRILON A, LIN J J, et al. 1372P repotrectinib in patients with NTRK fusion-positive(NTRK+) advanced solid tumors, including NSCLC: update from the phase I / II TRIDENT-1 trial[J]. *Ann Oncol*, 2023, 34: S787-S788.
- [76] XU C, SI L, WANG W, et al. Expert consensus on the diagnosis and treatment of NTRK gene fusion solid tumors in China[J]. *Thorac Cancer*, 2022, 13(21):3084-3097.