

复发性子宫颈癌综合诊治中国专家共识(2022 年版)

中国医师协会微无创医学专业委员会妇科肿瘤学组
山东省抗癌协会妇科肿瘤分会

摘要 复发性子宫颈癌规范化诊治是提高患者生存的关键,外照射、近距离治疗、手术及全身治疗等方法使复发性子宫颈癌的根治性治疗成为可能,为患者带来长期生存的希望。治疗前的准确评估和多学科综合治疗的有机结合是复发性子宫颈癌规范治疗的关键。中国医师协会微无创医学专业委员会妇科肿瘤学组联合山东省抗癌协会妇科肿瘤分会组织专家制订本共识,以期对复发性子宫颈癌诊治及决策提供参考和借鉴。

关键词:子宫颈癌;复发性;诊断;治疗;专家共识

中图分类号:R737.33 **文献标识码**:A **文章编号**:1673-5269(2022)24-1715-10

Chinese expert consensus on comprehensive diagnosis and treatment of recurrent cervical cancer (2022 Edition)

Gynecological Oncology Group of Micro non-invasive Medical Professional Committee of Chinese Medical Doctor Association
Gynecological Tumor Branch of Shandong Anti cancer Association

Abstract The standardized diagnosis and treatment of recurrent cervical cancer is the key to improve the survival of patients. External irradiation, brachytherapy, surgery and systemic therapy make it possible to treat recurrent cervical cancer radically, bringing hope for long-term survival to patients. The combination of accurate evaluation before treatment and multidisciplinary comprehensive treatment is the key to standard treatment of recurrent cervical cancer. The Gynecological Oncology Group of the Professional Committee of Minimally Invasive Medicine of the Chinese Medical Doctor Association and the Gynecological Oncology Branch of Shandong Anti-cancer Association organized experts to formulate this consensus, with a view to providing reference and reference for the diagnosis, treatment and decision-making of recurrent cervical cancer.

Keywords:cervical cancer;recurrence;diagnosis;treatment;expert consensus

子宫颈癌是威胁女性生命健康最常见的妇科恶性肿瘤之一^[1]。尽管在部分发达国家其发病率呈下降趋势,但全球发病率仍逐年上升^[2-3]。初始治疗后,30%~50%的子宫颈癌患者会出现肿瘤复发或转移^[4-7],而复发或转移患者治疗效果和预后均较差,长期生存率仅为10%~20%^[8-10]。目前,复发性子宫颈癌(recurrent cervical cancer, rCC)是妇科恶性肿瘤治疗的难点,也是提高患者生存率的关键点和临床研究热点。近年来,子宫颈癌的临床分期发生了较大变化,晚期子宫颈癌的生物学行为和预后得到了更深层次的认知。

手术的精进和放疗理念的提升为 rCC 的有效治疗提供了技术保障,免疫治疗和靶向治疗等治疗方法的应用使 rCC 的维持治疗成为可能。为此,中国医师协会微无创医学专业委员会妇科肿瘤学组与山东省抗癌协会妇科肿瘤分会联合组织专家,通过国内外文献遴选制定本共识,以期对 rCC 诊治及决策提供参考和借鉴。本共识推荐等级及其代表意义见表 1。

1 定义与分类

rCC 是经初始手术和(或)根治性放化疗,完全缓解一定时间后,再次出现相同组织学类型的子宫、阴道等盆腔部位复发,并出现淋巴结转移或远处转移的一类肿瘤。多数患者在治疗后 2 年内复发,5 年后复发的患者相对较少。根据复发部位可分为盆腔内复发和盆腔外复发,其中盆腔内复发又分为中心性复发和非中心性复发。中心性复发是指局限于子宫、宫旁、阴道的局部复发,且复发病灶向侧方侵犯未达盆壁;非中心性复发是指盆腔淋巴结转移或盆侧壁的复发,或中心性复发病灶侵犯盆壁^[11-12]。盆腔外复发是指盆腔以外的淋巴结转移(包括腹股沟淋巴结、腹膜后淋巴结、锁

DOI:10.16073/j.cnki.cjcp.2022.24.01

第一作者:谢鹏,男,山东临沂人,博士,主任医师,主要从事妇科肿瘤放射治疗的临床和科研工作。

E-mail:pxie@sdfmu.edu.cn.

通信作者:张师前,男,山东临沂人,博士,主任医师,主要从事妇科肿瘤的临床和科研工作。

E-mail:r370112@126.com.

通信作者:刘乃富,男,山东沂水人,博士,主任医师,主要从事妇科肿瘤的临床和科研工作。

E-mail:lnf97066@163.com.

骨上淋巴结、纵隔淋巴结等)或远处转移(肺、肝、骨等)^[12]。

推荐意见: rCC 根据其复发部位和范围分为盆腔内复发和盆腔外复发,其中盆腔内复发分为中心性复发和非中心性复发(推荐等级:2A类)。

表 1 本共识推荐等级及其代表意义

推荐等级	代表意义
1类	基于高级别临床研究证据,专家意见高度一致
2A类	基于低级别临床研究证据,专家意见高度一致;或基于高级别证据,专家意见基本一致
2B类	基于低级别临床研究证据,专家意见基本一致
3类	不论基于何种级别临床证据,专家意见明显分歧

2 诊断与评估

2.1 诊断

rCC 早期诊断是提高治愈率的关键,子宫颈癌复发的原因可能与肿瘤的侵袭行为、初始治疗不规范和患者免疫力低下等原因有关。另外,对治疗后定期复查的认识不足和治疗后未规律随访也影响复发病灶的早期发现以及患者预后。因此,应强调子宫颈癌初始治疗的规范性,以及治疗后的规律和规范复查(尤其是治疗后 2~3 年),包括定期行妇科检查、影像学检查、肿瘤标志物检测、脱落细胞学检查等。

rCC 症状与局部肿瘤位置、大小和受累器官有关。子宫颈癌中心性复发常表现为阴道异常分泌物、不规则出血、疼痛等,妇科检查可扪及宫颈或阴道肿块、结节,或局部溃疡、坏死等,触痛或触血阳性;肿瘤侵犯宫旁组织或盆壁,出现腰骶部或腹部疼痛、肾盂输尿管梗阻症状、盆腔疼痛、坐骨神经痛、下肢疼痛或水肿等,妇科检查可扪及向宫旁侵犯的肿块,严重时为冰冻骨盆;肿瘤向前侵犯膀胱会导致血尿、尿潴留等症状,甚至出现膀胱阴道瘘;肿瘤向后侵犯直肠则会导致腰骶部疼痛、肛门坠胀、便血、直肠阴道瘘等;盆腔淋巴结转移会导致相应部位的疼痛或同侧下肢水肿、静脉血栓形成;腹主动脉旁淋巴结转移症状较为隐匿,较大时可出现相应的压迫症状;如出现锁骨上淋巴结转移,体格检查常可扪及该处肿大的淋巴结;远处转移常转移至肺、骨、肝等脏器,并依据脏器转移而表现各异,如肺转移或肺门淋巴结转移会导致咳嗽、胸闷、呼吸困难等,骨转移会出现相应部位的疼痛或病理性骨折,脑转移会出现头痛等颅内高压症状;终末期患者常出现贫血、消瘦等恶病质表现。

对于可疑 rCC,在可能的情况下(如阴道复发等)应通过活检确诊,并排除第二原发肿瘤。对于不宜行活检确诊的可疑病变,应结合各种检查确诊。

推荐意见: 早期诊断是提高 rCC 疗效的关键,初

始治疗后应规范复查,提高早期诊断率;怀疑复发的患者应进行详细的病史询问和体格检查,对可疑病变尽可能通过活检确诊(推荐等级:2A类)。

2.2 评估

尽管症状对于复发的发现和确诊十分重要,但仅凭症状并不能够做到准确的评估。因此,对于复发患者,应全面检查,包括妇科检查、肿瘤标志物及影像学检查,以评估复发肿瘤侵犯的部位和范围、淋巴结转移情况、远处转移部位和数量等。

肿瘤标志物在 rCC 早期发现、复发诊断、肿瘤负荷评估、疗效监测和随诊等各方面都具有重要意义。因此,rCC 患者应常规检查肿瘤标志物,并参考初始治疗前肿瘤标志物水平综合判断。胸腹盆腔增强 CT 或全身正电子发射型计算机断层显像(positron emission tomography-computed tomography, PET-CT)检查有助于确定复发或转移的部位和范围;对于盆腔内有复发的患者,建议增加盆腔 MR,以更好地评估病变侵犯范围及其与周围组织关系;如可疑膀胱和(或)直肠侵犯,则应行膀胱镜和(或)结肠镜检查明确其侵犯程度;由于脑组织对氟代脱氧葡萄糖(fludeoxyglucose,¹⁸F-FDG)的生理性摄取,导致脑转移灶在¹⁸F-FDG PET-CT 中灵敏度较低,因此,对于病期较晚或可疑脑转移的患者,应加做颅脑 MR;可疑骨转移的患者,应行全身骨扫描或相应部位的 MR 以明确骨转移。此外,应考虑程序性死亡配体 1(programmed death-ligand 1, PD-L1)、微卫星不稳定性(microsatellite instability, MSI)、肿瘤突变负荷(tumor mutation burden, TMB)等指标检测以明确免疫治疗指征。最后,根据以上信息并结合患者一般状况和合并症、基础疾病等情况综合评估患者预后并决定治疗目的和治疗方式。

推荐意见: 推荐对 rCC 患者进行仔细的妇科检查、肿瘤标志物检测、影像学检查,以评估复发肿瘤局部侵犯部位和范围、淋巴结转移情况、远处转移部位和数量,同时行 PD-L1、MSI、TMB 等指标检测以明确免疫治疗指征(推荐等级:2A类)。

3 治疗

3.1 治疗原则

与初治子宫颈癌相比,rCC 患者在手术和(或)化疗后不易达到完全缓解,而且治疗风险较高,因此规范化的诊治和全程管理尤为重要,是避免再次复发和进展的关键。治疗中更加强调多学科协作,结合患者年龄、病灶分布、初始治疗方式、预期生存目标等多种因素制定个体化治疗方案,在提高整体疗效的同时降低治疗不良反应,尤其应注意避免由于治疗因素造成的正常组织严重损伤。推荐治疗前多学科会诊,以制定最佳的综合治疗方案。多学科诊疗专家组应包括妇

瘤科、放射肿瘤科、肿瘤内科、影像科和病理科医生等,必要时包括外科、营养科、心理科或其他专业医生。

对于单纯中心性复发(未累及盆壁或淋巴结)患者,如既往曾接受根治性放疗、病灶可完全切除,首选盆腔脏器廓清术(pelvic exenteration, PE)^[13-14],也可行根治性子官切除术(复发病变 <2 cm)或以根治为目的的图像引导三维近距离治疗(image-guided adaptive brachytherapy, IGABT)^[15]。对于术后中心性复发患者,首选外照射放疗(external beam radiotherapy, EBRT)+近距离治疗(brachytherapy, BT)推量(不推荐使用 EBRT 代替 BT 推量)。在接受盆腔放疗的根治性子官切除术后复发患者中约 50% 可达到长期盆腔控制,延长生存期。对于术后非中心性复发患者,可首选根治性放疗,并酌情使用立体定向放疗(stereotactic body radiotherapy, SBRT)推量或 BT 推量。而对于放疗后非中心性复发,应综合初诊与复发时间间隔、复发部位、复发或转移病灶数量、患者一般情况等多种因素进行个体化治疗。首先考虑行全身治疗(化疗、靶向治疗、免疫治疗等)和局部治疗,其中局部治疗以 EBRT 为主,也可考虑组织间插植 BT,部分患者可酌情行盆腔廓清术术中放疗。以上情况,在局部治疗的基础上,可酌情联合全身治疗。

盆腔外复发或转移患者,应根据复发或转移病灶范围决定个体化的综合治疗方案^[16]。如病灶较为局限,或转移部位局限于淋巴结或远处寡转移,预后较好,可考虑行根治量放疗,辅以全身治疗;如患者转移广泛,应以全身治疗为主,酌情行改善症状的姑息放疗或手术造瘘等局部治疗。

一直以来,复发或转移性子官颈癌被认为生存期短、不可治愈,多数患者仅接受姑息治疗。随着治疗经验的积累,对其生物学行为和预后的认识更加深入。研究证实,与多发转移相比,孤立复发或寡转移患者有较高的治愈率和远期生存率^[17-18],根治性治疗(放化疗或手术等)可显著改善患者无进展生存期(progression-free survival, PFS)和总生存期(overall survival, OS)^[19-22]。Kim 等^[11]对子官颈癌复发转移的部位进行分析,发现仅存在远处淋巴结转移(包括腹主动脉旁、纵隔、锁骨上、腋窝、腹股沟等)或肺转移的患者预后较好,盆腔复发患者次之,其余远处脏器转移患者预后较差,5 年总生存率分别为 44.8%、12.6% 和 6.8%。因此,复发或转移性子官颈癌异质性很大,应进行仔细的病情评估和预后推断,指导精准治疗,预后与复发部位、病灶大小、复发间隔时间、放疗剂量、初始治疗、再程治疗选择等因素密切相关^[23]。

推荐意见:治疗前推荐多学科会诊,制定最佳的综合治疗方案(推荐等级:2A 类);单纯中心性复发患者,如既往曾接受放疗、病灶可完全切除,首选 PE,病变较

小者也可行根治性子官切除术或 IGABT 治疗;术后中心性复发患者,首选 EBRT+BT;术后非中心性复发可首选根治性放疗,并酌情使用 SBRT 推量或 BT 推量;放疗后非中心性复发,应综合初诊与复发的时间间隔、复发部位、复发或转移病灶数量、患者一般情况等多种因素进行个体化治疗(推荐等级:2B 类)。

3.2 全身治疗

全身治疗在子官颈癌治疗中的地位虽不及手术和放疗,但能够控制已经存在或潜在的远处转移,提高手术切除率,或减少肿瘤体积,缩小再程放疗靶区,从而有利于肿瘤区的推量并控制正常组织受量。对于身体状况较好的患者,应考虑进行全身治疗,并在治疗前充分评估放疗、手术、化疗、靶向治疗、免疫治疗及其他治疗方法同步或序贯实施的可行性;而对于身体状况较差的患者,最佳支持治疗并酌情采用姑息放疗可能是较为合适的治疗方案。

3.2.1 全身化疗 化疗是复发或转移性子官颈癌不可或缺的全身治疗方法,顺铂、卡铂或紫杉醇是经典的治疗药物。由于联合方案的客观缓解率(objective response rate, ORR)和 PFS 均优于单药化疗,以顺铂为基础的联合化疗是复发或转移性子官颈癌的标准化疗方案。GOG204 研究对 4 种以顺铂为基础的双药联合方案进行对比,发现紫杉醇联合顺铂有效率高,血液毒性发生率低^[24]。但对于既往接受过顺铂治疗的 rCC 患者,紫杉醇联合卡铂方案有一定获益^[9]。可选择的二线化疗药物有白蛋白结合型紫杉醇、多西他赛、5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-FU)、吉西他滨、拓扑替康等^[12]。本共识未包括少见病理类型子官颈癌的治疗,对于神经内分泌癌等病理类型,可选择其他化疗方案,如 EP 方案等^[25]。

3.2.2 靶向治疗 rCC 治疗后往往需要进行维持治疗。化疗虽为肿瘤治疗的基础,但不良反应大,长期使用容易产生耐药且具有累积毒性,不适用于维持治疗^[12]。近年来,免疫治疗和靶向治疗的相关研究取得了重大突破,为 rCC 的维持治疗带来了机遇。GOG240 研究发现,在含铂化疗基础上加用抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)单克隆抗体贝伐珠单抗能够将 ORR 从 36% 提高至 49%,患者中位 OS 延长 3.5 个月,为维持治疗开创了先河^[26]。因此,贝伐珠单抗联合化疗并维持治疗成为 rCC 或转移性子官颈癌全身治疗的一线推荐,但个别患者出现高血压、血栓栓塞和胃肠道瘘等不良事件。

阿帕替尼和安罗替尼等小分子酪氨酸激酶抑制剂,以及靶向组织因子的抗体药物偶联物替索单抗,在 II 期临床试验中也显示出一定的抗肿瘤效果^[27-29]。此外,针对 NTRK 基因的靶向药物拉罗替尼或恩曲替

尼,以及 PARP 抑制剂等也可作为患者治疗失败后的选择^[30-32]。

3.2.3 免疫治疗 免疫治疗的兴起为子宫颈癌的全身治疗开辟了新思路。KEYNOTE-028、KEYNOTE-158、CHECKMATE 358 等多项研究均证明了 PD-1 免疫检查点抑制剂对子宫颈癌的抗肿瘤效果^[33-34]。在此基础上,KEYNOTE-826 研究了帕博利珠单抗联合化疗±贝伐珠单抗的疗效,发现试验组 ORR 显著优于对照组(65.9% vs 50.8%),中位 PFS 分别为 10.4 和 8.2 个月,2 年总生存率分别为 53.0% 和 41.7%,说明帕博利珠单抗可延长复发或转移性子宫颈癌患者 PFS 和 OS^[35-36]。因此,对于 PD-L1 阳性的复发或转移性子宫颈癌患者,推荐首选含有抗 PD-1 治疗的联合方案。但免疫治疗仍然存在尚未解决的问题,如疗效预测指标及效能、疗效评价的准确性、不良事件的防治等。

在局部治疗前进行全身治疗,可以达到缩小肿瘤的目的,有利于手术的实施,或减少放疗毒副作用,改善患者预后^[37]。当全身治疗达到缓解后,应及时考虑局部治疗。化疗或维持治疗的周期数尚无高级别证据,应根据患者的具体情况进行个体化选择。

推荐意见:一线治疗:对于 PD-L1 阳性患者,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的患者,推荐紫杉醇/铂类+贝伐珠单抗;其他推荐包括紫杉醇/铂类化疗、紫杉醇/拓扑替康+贝伐珠单抗等(推荐等级:1 类)。

二线治疗:对于 PD-L1 阳性、MSI-H/dMMR、TMB-H 的患者,可考虑行免疫治疗;化疗可使用白蛋白结合型紫杉醇、多西他赛、5-FU、吉西他滨、拓扑替康等;其他药物包括替索单抗(推荐等级:2A 类)、贝伐珠单抗、阿帕替尼、安罗替尼、拉罗替尼、恩曲替尼等(推荐等级:2B 类)。

3.3 手术治疗

对于放疗后复发的子宫颈癌患者,放疗对盆腔正常组织的损伤限制了复发患者再程放疗的剂量提升。因此,如果肿瘤能够完全切除,可首选手术治疗,手术方式主要包括 PE 和扩大盆腔内侧壁切除术(laterally extended endopelvic resection, LEER)。但由于手术范围广,术后并发症发生率高,且有一定死亡风险,因此仅用于有治愈可能的患者。

3.3.1 PE 尽管目前尚没有随机对照研究证实,但对于放疗后单纯中心性盆腔复发的患者,PE 是首选治疗方式,病灶较小(<2 cm)时也可行根治性子宫切除术。文献报道,子宫颈癌放疗后中心性复发行挽救性手术治疗的,术后 5 年生存率可达 30%~40%^[38-39]。Schmidt 等^[40]对 282 例行 PE 的患者进行生存分析,结果显示,5、10 年总生存率分别为 41% 和

37%;其中 133 例行根治性 PE 患者,5、10 年总生存率分别为 64% 和 57%,而行姑息性 PE 患者的长期总生存率<20%。此外,淋巴结转移虽不是 PE 禁忌证,但腹主动脉旁淋巴结转移影响手术患者的预后^[41]。尽管 PE 能够达到一定治愈率,且手术相关死亡率<5%,但由于患者既往接受放化疗,局部组织受不同程度影响,不仅手术难度高,而且严重并发症发生率高达 50%,包括切口感染、泌尿系统感染、胃肠道或泌尿道瘘、肠梗阻等,患者可能需要永久性造口,一定程度上影响患者生活质量^[42-43]。因此,PE 手术指征应严格筛选,主要针对手术能够达到完全切除的患者,例如排除盆壁受侵、淋巴结转移和远处转移的中心性复发患者,可以提供更高的治愈机会。

PE 包括前 PE、后 PE 和全 PE,手术范围包括子宫、输卵管、卵巢和全阴道,并根据实际情况切除膀胱及尿道、直肠或肛门括约肌。膀胱未受累患者,可以保留膀胱和尿道;直肠未受累患者,可以保留直肠和肛门。此外,按照是否切除肛提肌分为肛提肌上 PE 和肛提肌下 PE,前者术后生活质量更高。

3.3.2 LEER 盆腔内非中心性复发一般不选择手术治疗,但对于孤立性复发或中心性复发延伸到盆腔侧壁的患者,经仔细评估后如果不适合行放疗,也可考虑行 LEER,切除盆腔侧壁复发灶肌肉和髂内血管壁支,为侧壁复发灶无法进行手术切除患者提供潜在的手术治愈机会,其 5 年总生存率和无复发生存率分别可达 59% 和 54%^[44]。手术切除范围可以包括梨状肌、闭孔内肌、耻骨尾骨肌和髂尾肌等盆底肌肉及髂内血管系统,但坐骨神经受累是禁忌证,严重并发症发生率也明显高于 PE,包括出血、瘘、盆腔脓肿和愈合不良等。由于拟行手术的盆腔侧壁 rCC 患者几乎均接受过根治性放疗,组织水肿及纤维化严重,解剖间隙不清,识别和结扎髂内静脉并保留神经是 LEER 手术的难点^[45]。术前详细评估和患者筛选对于降低手术并发症和死亡率非常重要^[46]。

与中心性复发患者的手术相比,LEER 对肿瘤的完全切除相对更为困难,更容易出现切缘阳性的情况。术中放疗能够直视肿瘤病灶,并将危及器官(organ at risk, OAR)尽可能移到照射野外。因此,对于术中难以达到完全切除或怀疑有肿瘤残留的患者,大剂量的术中放疗联合最大程度病灶切除可能提供较好的局部控制和生存^[47]。

3.3.3 姑息手术 rCC 具有恶性程度高、对治疗抗拒、容易转移等特点,确诊时往往已出现远处转移,或者局部侵犯广泛而失去手术机会。但如果患者出现瘘、出血,或者明显的压迫症状,可以酌情考虑行姑息手术。一方面能够缓解患者的症状,为全身治疗和局部治疗提供机会;另一方面能够提高患者生活质量和

治疗依从性,如尿路梗阻可考虑行尿路造瘘或输尿管支架置入术,肠瘘或消化道梗阻可考虑行肠道造瘘手术等。

对于拟行手术的患者应在术前进行多学科会诊,仔细评估其手术风险及获益,严格筛选,排除远处转移及盆腔侧壁受累情况。对于能够手术的患者,需要充分评估患者的体能状况以及患者对手术的需求程度;对于初始不适合行手术的患者,可以在新辅助治疗后再次评估手术可能性。根据具体情况酌情行全 PE、前 PE、后 PE 或 LEER。此外,即使术前对患者进行全面细致的评估,仍有 30% 的患者在手术中才发现有盆腔外转移、盆腔侧壁受累或腹主动脉旁淋巴结转移,因此术前应与患者及家属充分沟通,向患者和家属详细解释术中可能出现的情况、手术及造瘘相关并发症及相应的处理。

术中应采用足够大的纵切口,彻底探查盆腹腔,仔细评估盆腹腔脏器表面有无肿瘤转移、淋巴结转移情况及盆腔侧壁受累情况等。术中应明确重要的解剖结构,避免损伤,减少术中及术后并发症。充分暴露耻骨后间隙、膀胱旁间隙、直肠旁间隙和直肠后间隙,充分游离输尿管,处理宫旁、膀胱、直肠及其周围组织,可能的情况下应获得足够的无瘤切缘^[48]。术中往往需要进行泌尿系统、肠道系统和盆底功能的重建,对于手术可能出现的并发症要仔细评估和谨慎处理。

rCC 的手术需要多学科专家团队的通力协作,包括妇科肿瘤医师、胃肠外科医师、泌尿外科医师等多学科团队的参与。术前应进行全面的评估和多学科会诊,术中尽可能将复发病灶完全切除,术后关注患者的并发症和生活质量,及时进行后续治疗。

推荐意见:rCC 手术治疗包括 PE 和 LEER,术后并发症发生率高,一般仅用于有治愈可能的患者。术前应进行充分评估,术中应尽可能将复发病灶完全切除(推荐等级:2A 类)。

PE 用于放疗后单纯中心性盆腔复发的患者,病灶较小时也可行根治性子官切除术;对于放疗后出现盆腔孤立性复发或中心性复发延伸到盆腔侧壁的患者,如能完全切除,可考虑行 LEER;预期不能完全切除的 rCC 一般以放化疗为主,必要时可酌情考虑行姑息手术(推荐等级:2B 类)。

4 放疗

即使在复发或转移性子宫颈癌中,放疗仍然是重要的治疗方法。尽管部分单纯中心性复发患者或可接受手术治疗,但 rCC 大多分期较晚,在复发时已经出现盆腔侧壁、腹主动脉旁淋巴结的复发甚至远处转移,不适宜再次手术,根治性或姑息性放疗能够在很大程度上弥补无法手术治疗的缺憾^[12]。而且在目前的肿

瘤治疗模式下,对再程放疗的需求逐步增加。对于放疗后中心性复发患者,经仔细评估后可考虑行 BT^[49]。对于非中心性复发患者,放化疗是其主要治疗方式,或可考虑手术+术中放疗(见 3.3.3)。

4.1 EBRT

4.1.1 EBRT 靶区 既往无放疗史或放疗野外复发病灶的放疗,参照常规划放疗靶区勾画规范。再程放疗的靶区勾画没有统一标准,强烈建议行以 CT 图像为基础的三维适形或调强放疗,必要时可行 PET-CT 或 MR 定位,以使靶区勾画更精确。总体而言,应根据患者既往放疗史、初始放疗不良反应情况、2 次放疗间隔时间、是否为野内复发、是否为根治性放疗或姑息放疗等因素进行综合考量。对于野内复发或放射野边缘复发者,应该尽可能缩小治疗靶区,必要时只包括可见肿瘤病灶并加以适当外扩,以最大程度地减少周围正常组织的二次放射损伤^[50];对于盆腔局灶复发、前期未行盆腔放疗或仅行 BT 的患者,可根据治疗目的考虑给予盆腔预防性照射;对于单纯放射野外淋巴结转移且病灶较为局限者,可在结合初始放疗靶区的情况下给予受累淋巴引流区的预防照射;姑息放疗一般仅包括影像学或妇科检查可见肿瘤。不适合手术的中心性复发患者,如既往有放疗史,可考虑给予根治量的 BT;如既往无放疗史,应在 EBRT 后给予 BT。足够的原发肿瘤退缩有利于更好地放置阴道近距离施源器,并最大限度地提高疗效。

4.1.2 EBRT 剂量及分割方式 EBRT 剂量应根据患者是否有放疗史和再程放疗目的区别对待。对于手术后复发或放疗后野外复发患者,可首选足量放疗;对于放疗后野内复发的患者,应在充分考虑手术等治疗的基础上酌情选择根治性或姑息性放疗。

对于既往无放疗史或放疗野外的局部或区域复发患者,首选足量放疗,处方剂量一般应 ≥ 60 Gy,最高可 $> 70 \sim 75$ Gy,并根据肿瘤对 EBRT 的消退情况、内照射时肿瘤大小和正常组织受量而定;如有远处转移,可根据转移位置和数目酌情行根治量放疗或高姑息放疗。对于局限于腹主动脉旁、纵隔、颈部、腹股沟淋巴结转移,可行累及野根治量放疗。对于孤立复发或寡转移患者,可考虑行 SBRT^[19-20,51];对于多发转移的患者,可考虑在全身治疗基础上对有症状的转移灶行姑息放疗、粒子植入治疗等。姑息放疗视具体情况行单次放疗或短疗程放疗,例如 Quad-Shot 等^[52-54]。放疗原则参照常规划放疗规范和 SBRT 治疗规范。

放射野内复发再程放疗的剂量和分割应基于患者身体状况、症状严重程度、治疗紧迫性、病理类型、预后等因素,并考虑治疗因素,如首程放疗的部位、剂量、分割方式、治疗技术、不良反应程度和持续时间、2 次放疗野重叠情况、2 次放疗间 OAR 变化情况、再程放

疗靶区位置和大小、邻近 OAR 类型(并型、串型组织剂量评估方式不同)、修复能力(早、晚反应组织)及其距离、2次放疗时间间隔等多种因素^[55-56]。目前对于再程放疗的剂量尚没有高级别的研究证据,但再程放疗前应对初始放疗的失败原因进行评估,是否因剂量不足、脱靶、肿瘤的放射抗拒等原因而失败。在限制 OAR 受量的前提下应尽可能提高靶区剂量。

中心性复发如需要联合 EBRT, BT 推量可使用单纯腔内治疗或腔内+插植联合治疗,不建议常规使用外照射 SBRT 推量。盆腔内非中心性复发的患者往往能够从 SBRT 治疗中获益,在病变边缘达到处方剂量的同时,能够给予病变中心更高的剂量^[57]。盆腔野内复发再程放疗的 SBRT 剂量范围较大,文献报道,24~45 Gy/3~6 次的剂量基本能够达到一定的肿瘤控制且不良反应可耐受^[58-61]。然而,如果复发病灶周围存在重要的晚反应组织,应慎重使用 SBRT。对于放疗多年以后出现放射野内局部复发者,可考虑使用较小的照射野进行再次足量放疗,并酌情加用腔内 BT 或组织间插植治疗。

外照射再程放疗时,如果患者靶区较小,可以使用常规分割;如果患者靶区较大,或靶区靠近晚反应正常组织,可考虑使用超分割放疗或加速超分割放疗。如此可给予晚反应组织充分的修复时间,能够在一定程度上减轻放射不良反应^[62]。但目前尚无高级别随机对照研究证实。

4.1.3 EBRT 注意事项 (1)放疗靶区的缩小能够延长肿瘤复发患者 OS^[63],因此,全身治疗有效的基础上,可适当推迟再程放疗,但不建议一直推迟放疗,否则可能错失放疗的最佳时机。(2)再程放疗定位应根据肿瘤所在部位及其与周围正常组织的关系,灵活确定体位固定方式,使 OAR 尽可能远离靶区,减少 OAR 受量。(3)优先推荐容积旋转调强放疗(volumetric modulated arc therapy, VMAT)或螺旋断层放疗(helical tomotherapy, TOMO)等新技术,尤其是质子或重离子治疗,以更好地降低盆腔 OAR(如小肠、直肠、膀胱等)的受量,从而降低远期不良反应的发生率。(4)再程放疗靶区及外扩范围往往较小,考虑到放疗期间的器官运动和摆位误差,推荐使用分次内和分次间运动监测,如每次放疗时行锥形束 CT(cone beam CT, CBCT)验证,必要时行 MR 引导放疗。(5)放疗过程中及时复位,并根据肿瘤退缩情况缩小放疗靶区,以进一步降低正常组织受量。(6)如患者身体允许,放疗期间建议同期化疗增敏。

推荐意见:既往无放疗史或放疗野外复发病灶的放疗,靶区勾画、处方剂量、OAR 限量均可参照常规划疗规范。再程放疗靶区和剂量应根据患者既往放疗史、初始放疗不良反应情况、2次放疗间隔时间、是否

为根治性放疗或姑息放疗、邻近 OAR 等因素进行综合考量及个体化评判(推荐等级:2A类)。

中心性复发患者行 EBRT 后,建议使用 BT 进行局部推量;盆腔内非中心性复发的患者可考虑行 SBRT 治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(推荐等级:2A类);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(推荐等级:2A类)、粒子植入治疗等(推荐等级:3类)。

4.2 BT

BT 由于其靶区内剂量高、靶区外剂量跌落快、受组织不均匀性影响小等特点,在 rCC 治疗中突显优势。目前 BT 包括腔内后装治疗、组织间插植治疗、粒子植入治疗等。随着图像引导三维近距离放疗(image-guided adaptive brachytherapy, IGABT)的应用,对靶区覆盖和 OAR 的评估更加准确,有利于治疗的精准性并减少正常组织不良反应。因此,无论是宫颈局部复发、宫旁复发、阴道壁复发,如需行内照射,均推荐行 IGABT。BT 是提高再程放疗疗效并保护 OAR 的有效方式,但在使用过程中应该注意对远期不良反应的控制。

对于体积较小的中心性复发,可使用腔内 BT,根据病变位置和范围大小酌情使用宫腔管、阴道柱状施源器、阴道穹隆管进行照射;对于复发肿瘤体积较大或远宫旁复发,或者预计腔内治疗无法达到肿瘤的完整覆盖,可考虑联合组织间插植放疗、模板插植放疗或 3D 打印个体化施源器的插植放疗等^[64];对于远处转移病灶、部分盆腔内非中心性复发或淋巴结转移,如技术上具有可行性,也可在有效全身治疗和 EBRT 的基础上,酌情考虑行组织间插植治疗等。

BT 总剂量和分割模式应结合既往放疗史、剂量和 OAR 情况综合确定,分次剂量可考虑 3~10 Gy/次^[65]。Umezawa 等^[50]对 18 例 rCC 进行再程放疗,剂量给予 62.6 Gy,2 年局部控制率可达 51.3%,>3 级晚期不良反应发生率为 16.6%。Randall 等^[66]研究认为,再程放疗剂量>47.5 Gy(放射等效剂量)可达到更高的局部控制和生存。Sturdza 等^[23]对文献的分析认为,再程放疗剂量>40~50 Gy(放射等效剂量)可使患者得到更好的肿瘤控制和预后。靶区外的 100%或 200%等剂量线区域与严重不良反应有关。

BT 的具体规范可参照《复发宫颈癌近距离治疗专家共识》。

推荐意见:对于 rCC,如需行内照射,均推荐行 IGABT(推荐等级:2A类);体积较小的中心性复发可使用腔内 BT(推荐等级:2B类);复发肿瘤体积较大或远宫旁复发等情况,可联合组织间插植治疗、粒子植入治疗、消融治疗等(推荐等级:3类)。

4.3 再程放疗 OAR 评估

放疗的本质是在肿瘤控制和不良反应间达到最佳平衡,而再程放疗的特点是治疗窗狭窄、疗效较差且不良反应发生率高,尤其是 2 次放疗均为足量放疗时,再程放疗往往会带来更大的挑战^[67]。文献报道,再程放疗后正常组织 >3 级不良反应发生率为 0~42.9%^[23]。尽管对于复发或转移性子宫颈癌,以上并发症发生率可以接受,但在实际工作中仍应尽可能降低正常组织的受量,从而控制不良反应的发生。其中,应着重评估晚反应组织并发症发生率,以最大程度避免可能出现的晚期严重不良反应,如膀胱阴道瘘、直肠阴道瘘、小肠瘘和组织坏死等。

放射野内的再程放疗会导致正常组织的累积受量很高,因此必然导致相应的不良反应,尤其是晚期不良反应,往往会随着累积剂量的提升而显著增加。一项大型研究发现,再程放疗中患者晚期不良反应在很大程度上取决于首程放疗时不良反应的严重程度^[68]。因此,初始放疗耐受性较差或存在明显晚期组织损伤的患者,往往对再程放疗的耐受性也较差,应该酌情避免放射野内的再程放疗^[67]。

目前尚没有可靠的方法准确评估再程放疗的正常组织并发症发生率,其发生率可能与靶区周围组织放射敏感性、首程正常组织受量和放疗间隔时间等多种因素有关。靶区大小对再程放疗的毒性也有一定影响,以盆腔放疗为例,如果初始放疗靶区较大(比如包括双侧淋巴引流区),再程放疗中将血管包括在靶区内会使血供减少和组织坏死的风险增加^[67]。一项研究对盆腔放疗后复发病灶再程放疗进行分析(中位间隔时间 29 个月),再程放疗剂量为 40~45 Gy(超分割放疗),放疗后 45% 的患者出现急性 3~4 级不良反应,67.57% 的患者出现晚期 3~4 级不良反应^[63]。Ling 等^[69]对 22 例妇科肿瘤曾接受过术后辅助放疗的患者进行再程放疗,2 次放疗的中位间隔时间为 26.6 个月,当 2 次放疗的直肠和膀胱累积受量 <75 和 90 Gy 时,没有发现 >3 级的胃肠道和泌尿道不良反应。而 Sekii 等^[70]研究认为,膀胱和直肠累积剂量 <100 Gy(放射等效剂量)比较安全。另有研究认为,对于再程放疗患者,前期放疗对 OAR 损伤可按照每年 10% 的修复速度递减,使 2 次放疗的 OAR 总量控制在放射等效剂量 70~75 Gy^[71]。但应根据器官的不同类型而异,例如膀胱组织的远期修复能力较差;此外,有研究认为肾脏组织在放疗后非但没有修复能力,反而会随着时间的延长而进一步加重肾功能损伤^[72]。

正常组织限量以正常组织受量准确评估为基础。因此,准确评估正常组织受量极为重要,其中包括对 OAR 的准确勾画并考虑其在治疗期间的运动因素。

例如,小肠受到盆腔其他脏器体积和肠蠕动的影响较大,位置相对不固定,其实际受量评估非常困难。在考虑其受量时,应该结合患者是否有盆腔手术史、2 次放疗间的肠管位移等情况综合判断。

再程放疗过程中,应积极采取各种措施预防不良反应。一方面,可以通过使用特殊体位,或定位之前在靶区和正常组织之间注入水凝胶等方法,以推开正常组织并使其远离靶区,从而降低正常组织受量^[73-74]。另一方面,通过 PET-CT 或新的 MR 序列使靶区勾画更为精确,使用 IMRT/VMAT、MR 引导自适应放疗、质子或重离子等技术降低 OAR 受量或受照体积^[75]。再者,对于预期可能出现不良反应的正常组织,可以考虑预防性使用放射防护药物,以减少射线对组织的影响。出现放射性损伤后,需要对患者进行全面评估,包括患者精神状况、营养状况、肿瘤疗效、器官放射性损伤情况、器官储备功能评估和临床症状等,并做好患者健康宣教、心理干预等工作。放射性直肠炎可使用柳氮磺胺吡啶、益生菌、抗生素、黏膜保护剂等药物对症处理,严重者需手术治疗^[76]。放射性膀胱炎一般采用对症支持治疗、膀胱灌注、高压氧治疗等,必要时可选择介入治疗^[77-78]。

推荐意见:再程放疗应着重评估晚反应组织并发症发生率,以最大程度避免可能出现的晚期严重不良反应;再程放疗正常组织并发症发生率与靶区大小、周围组织放射敏感性、首程正常组织受量、放疗间隔时间等多种因素有关(推荐等级:2A 类)。

再程放疗时,应采取各种方法尽可能缩小 OAR 受照体积,降低 OAR 受照剂量,酌情使用放射防护药物。出现放射损伤后,应对患者进行全面评估,注重心理干预,制定个体化的治疗措施(推荐等级:2B 类)。

顾问

于金明 山东第一医科大学附属肿瘤医院
张福泉 中国医学科学院北京协和医院

执笔人

谢 鹏 山东第一医科大学附属肿瘤医院
晏俊芳 中国医学科学院北京协和医院

主要审阅专家

胡 克 中国医学科学院北京协和医院
柯桂好 复旦大学附属肿瘤医院
李爱华 聊城市人民医院
李小凡 北京大学肿瘤医院
刘乃富 山东第一医科大学附属肿瘤医院
欧阳翼 中山大学肿瘤防治中心
魏丽春 空军军医大学西京医院
张师前 山东大学齐鲁医院
张云艳 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院

讨论专家(按姓名首字母排序)

曹新平 中山大学肿瘤防治中心
 陈芳 潍坊市人民医院
 陈亮 山东第一医科大学附属肿瘤医院
 陈真云 临沂市肿瘤医院
 崔竹梅 青岛大学附属医院
 董涛涛 山东大学齐鲁医院
 杜国波 川北医学院附属医院
 范江涛 广西医科大学第一附属医院
 郭秋芬 山东第一医科大学附属肿瘤医院
 胡克 中国医学科学院北京协和医院
 康敏 广西医科大学第一附属医院
 柯桂好 复旦大学附属肿瘤医院
 郎芳芳 山东省妇幼保健院
 李爱华 聊城市人民医院
 李大鹏 山东第一医科大学附属肿瘤医院
 李桦 泰安市中心医院
 李金科 四川大学华西第二医院
 李康明 云南省肿瘤医院
 李睿 四川省肿瘤医院
 李霞 菏泽市立医院
 李小凡 北京大学肿瘤医院
 李晓琳 山东第一医科大学附属肿瘤医院
 李秀敏 临沂市肿瘤医院
 刘鸣 山东第一医科大学附属省立医院
 刘乃富 山东第一医科大学附属肿瘤医院
 刘志强 滨州医学院附属医院
 马金波 烟台毓璜顶医院
 马学真 青岛市中心医院
 欧阳翼 中山大学肿瘤防治中心
 彭倩 四川省肿瘤医院
 乔坤 山东省妇幼保健院
 师伟 山东中医药大学附属医院
 孙晓革 内蒙古医科大学附属医院
 谭榜宪 川北医学院附属医院
 王长河 济宁市人民医院
 王继东 山东省妇幼保健院
 王健 枣庄市立医院
 王建东 首都医科大学附属北京妇产医院
 王倩 山东第一医科大学附属肿瘤医院
 王晓红 济南市人民医院
 王小元 山东第一医科大学第一附属医院
 王新波 潍坊医学院附属医院
 王颖梅 天津医科大学总医院
 王玉东 上海交通大学附属国际和平妇幼保健院
 韦德英 山东第一医科大学附属省立医院
 魏丽春 空军军医大学西京医院
 文庆莲 西南医科大学附属医院
 谢鹏 山东第一医科大学附属肿瘤医院
 许天敏 吉林大学第二医院
 晏俊芳 中国医学科学院北京协和医院
 杨成梁 河南省肿瘤医院

杨福俊 威海市立医院
 杨林青 济宁医学院附属医院
 尹勇 山东第一医科大学附属肿瘤医院
 尤金强 天津医科大学肿瘤医院
 尤静 北京大学肿瘤医院
 于浩 山东第一医科大学附属肿瘤医院
 于金明 山东第一医科大学附属肿瘤医院
 岳金波 山东第一医科大学附属肿瘤医院
 张福泉 中国医学科学院北京协和医院
 张辉 山东第一医科大学附属省立医院
 张培海 山东大学齐鲁医院青岛院区
 张萍 山东大学第二医院
 张师前 山东大学齐鲁医院
 张婷婷 胜利油田中心医院
 张学良 山东第一医科大学附属肿瘤医院
 张颐 中国医科大学第一附属医院
 张英丽 中国科学院大学附属肿瘤医院
 张云艳 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院
 赵敏 中南大学湘雅医院
 郑召鹏 贵州省人民医院
 朱栋元 山东第一医科大学附属肿瘤医院
 朱建文 山东大学齐鲁医院德州医院
 朱琳 山东大学第二医院
 庄士超 淄博市中心医院

声明 本共识旨在为复发性子宫颈癌的诊断与治疗提出指导性意见,但并非惟一的实践指南,不排除其他共识、意见与建议的合理性。专家团队及成员声明,本共识制定与任何商业团体无利益冲突。

参考文献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] Xia C, Dong X, Li H, et al. Cancer statistics in China and United States, 2022: profiles, trends, and determinants[J]. Chin Med J (Engl), 2022, 135(5): 584-590.
- [3] Zheng R, Zhang S, Zeng H, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2016[J]. J Natl Cancer Cent, 2022, 2(1): 1-9.
- [4] Duenas-Gonzalez A, Zarba JJ, Patel F, et al. Phase III, open-label, randomized study comparing concurrent gemcitabine plus cisplatin and radiation followed by adjuvant gemcitabine and cisplatin versus concurrent cisplatin and radiation in patients with stage II B to IVA carcinoma of the cervix[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(13): 1678-1685.
- [5] Li Z, Lin Y, Cheng B, et al. Prognostic model for predicting overall and cancer-specific survival among patients with cervical squamous cell carcinoma: a SEER based study[J]. Front Oncol, 2021, 11: 651975.
- [6] Tang J, Tang Y, Yang J, et al. Chemoradiation and adjuvant chemotherapy in advanced cervical adenocarcinoma[J]. Gynecol

- Oncol, 2012, 125(2):297-302.
- [7] Gupta S, Maheshwari A, Parab P, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery versus concomitant chemotherapy and radiotherapy in patients with stage I B2, II A, or II B squamous cervical cancer: a randomized controlled trial[J]. J Clin Oncol, 2018, 36(16):1548-1555.
- [8] Song D, Kong W, Zhang T, et al. A retrospective analysis of cisplatin/carboplatin plus paclitaxel in advanced or recurrent cervical cancer[J]. J Obstet Gynaecol, 2019, 39(3):389-394.
- [9] 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.
- [10] Tewari KS, Monk BJ, Vergote I, et al. Survival with cemiplimab in recurrent cervical cancer[J]. N Engl J Med, 2022, 386(6):544-555.
- [11] Kim TH, Kim MH, Kim BJ, et al. Prognostic importance of the site of recurrence in patients with metastatic recurrent cervical cancer[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2017, 98(5):1124-1131.
- [12] 谢鹏, 郭秋芬, 张师前. 复发性子宫颈癌的综合治疗[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2022, 38(5):499-503.
- [13] Westin SN, Rallapalli V, Fellman B, et al. Overall survival after pelvic exenteration for gynecologic malignancy[J]. Gynecol Oncol, 2014, 134(3):546-551.
- [14] Petruzzello A, Kondo W, Hatschback SB, et al. Surgical results of pelvic exenteration in the treatment of gynecologic cancer[J]. World J Surg Oncol, 2014, 12:279.
- [15] Cibula D, Potter R, Planchamp F, et al. The European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology Guidelines for the management of patients with cervical cancer[J]. Int J Gynecol Cancer, 2018, 28(4):641-655.
- [16] Chao X, Song X, Wu H, et al. Selection of treatment regimens for recurrent cervical cancer[J]. Front Oncol, 2021, 11:618485.
- [17] Zhao Y, Li J, Li D, et al. Tumor biology and multidisciplinary strategies of oligometastasis in gastrointestinal cancers[J]. Semin Cancer Biol, 2020, 60:334-343.
- [18] Beckham TH, Leeman JE, Xie P, et al. Long-term survival in patients with metastatic head and neck squamous cell carcinoma treated with metastasis-directed therapy[J]. Br J Cancer, 2019, 121(11):897-903.
- [19] Kubota H, Tsujino K, Sulaiman NS, et al. Comparison of salvage therapies for isolated para-aortic lymph node recurrence in patients with uterine cervical cancer after definitive treatment[J]. Radiat Oncol, 2019, 14(1):236.
- [20] Palma DA, Olson R, Harrow S, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus standard of care palliative treatment in patients with oligometastatic cancers (SABR-COMET): a randomised, phase 2, open-label trial[J]. Lancet, 2019, 393(10185):2051-2058.
- [21] Jablonska PA, Cambeiro M, Gimeno M, et al. Intraoperative electron beam radiotherapy and perioperative high-dose-rate brachytherapy in previously irradiated oligorecurrent gynecological cancer: clinical outcome analysis[J]. Clin Transl Oncol, 2021, 23(9):1934-1941.
- [22] Dong M, Gu X, Ma T, et al. The role of radiotherapy in neuroendocrine cervical cancer: SEER-based study[J]. Sci Prog, 2021, 104(2):368504211009336.
- [23] Sturdza A, Viswanathan AN, Erickson B, et al. American Brachytherapy Society working group report on the patterns of care and a literature review of reirradiation for gynecologic cancers[J]. Brachytherapy, 2020, 19(2):127-138.
- [24] 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.
- [25] 张师前, 屈庆喜, 林仲秋. 子宫颈神经内分泌癌诊断与治疗专家指导意见(2022年版)[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2022, 38(2):170-176.
- [26] Tewari KS, Sill MW, Penson RT, et al. Bevacizumab for advanced cervical cancer: final overall survival and adverse event analysis of a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial (Gynecologic Oncology Group 240)[J]. Lancet, 2017, 390(10103):1654-1663.
- [27] Xiao Y, Cheng H, Wang L, et al. Clinical response and safety of apatinib monotherapy in recurrent, metastatic cervical cancer after failure of chemotherapy: a retrospective study[J/OL]. J Gynecol Oncol, 2020, 31(1):e2[2022-10-31]. <https://ejgo.org/DOIx.php?id=10.3802/jgo.2020.31.e2>. DOI: 10.3802/jgo.2020.31.e2.
- [28] Zhu J, Song C, Zheng Z, et al. Anlotinib in Chinese patients with recurrent advanced cervical cancer: A prospective single-arm, open-label phase II trial[J]. Front Oncol, 2021, 11:720343.
- [29] 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.
- [30] Wells AE, Mallen AM, Bui MM, et al. NTRK-1 fusion in endocervical fibroblastic malignant peripheral nerve sheath tumor marking eligibility for larotrectinib therapy: a case report[J]. Gynecol Oncol Rep, 2019, 28:141-144.
- [31] Goulding EA, Morreau P, De Silva M, et al. Case report: NTRK1-rearranged cervical sarcoma with fibrosarcoma like morphology presenting in a 13-year-old managed with a neo-adjuvant TRK-inhibitor and surgical excision[J]. Gynecol Oncol Rep, 2021, 37:100845.
- [32] Thaker PH, Salani R, Brady WE, et al. A phase I trial of paclitaxel, cisplatin, and veliparib in the treatment of persistent or recurrent carcinoma of the cervix: an NRG Oncology Study (NCT # 01281852)[J]. Ann Oncol, 2017, 28(3):505-511.
- [33] Chung HC, Ros W, Delord JP, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab in previously treated advanced cervical cancer: Results from the phase II KEYNOTE-158 study[J]. J Clin Oncol, 2019, 37(17):1470-1478.
- [34] 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.
- [35] 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.
- [36] Monk BJ, Enomoto T, Kast WM, et al. Integration of immunotherapy into treatment of cervical cancer: recent data and ongoing

- trials[J]. *Cancer Treat Rev*, 2022, 106:102385.
- [37] Kamran SC, Manuel MM, Catalano P, et al. MR- versus CT-based high-dose-rate interstitial brachytherapy for vaginal recurrence of endometrial cancer[J]. *Brachytherapy*, 2017, 16(6):1159-1168.
- [38] Rutledge S, Carey MS, Prichard H, et al. Conservative surgery for recurrent or persistent carcinoma of the cervix following irradiation; is exenteration always necessary? [J]. *Gynecol Oncol*, 1994, 52(3):353-359.
- [39] Maneo A, Landoni F, Cormio G, et al. Radical hysterectomy for recurrent or persistent cervical cancer following radiation therapy [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 1999, 9(4):295-301.
- [40] Schmidt AM, Imesch P, Fink D, et al. Indications and long-term clinical outcomes in 282 patients with pelvic exenteration for advanced or recurrent cervical cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2012, 125(3):604-609.
- [41] Reed N, Balega J, Barwick T, et al. British Gynaecological Cancer Society (BGCS) cervical cancer guidelines; recommendations for practice [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2021, 256:433-465.
- [42] Hockel M, Dornhofer N. Pelvic exenteration for gynaecological tumours; achievements and unanswered questions[J]. *Lancet Oncol*, 2006, 7(10):837-847.
- [43] Dessole M, Petrillo M, Lucidi A, et al. Quality of life in women after pelvic exenteration for gynecological malignancies: A multicentric study[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2018, 28(2):267-273.
- [44] Hockel M. Long-term experience with (laterally) extended endopelvic resection (LEER) in relapsed pelvic malignancies[J]. *Curr Oncol Rep*, 2015, 17(3):435.
- [45] 刘继红, 黄鹤, 万挺. 盆腔器官廓清术在复发宫颈癌治疗中的价值[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2018, 34(11):1223-1226.
- [46] Hockel M, Horn LC, Einkenkel J. (Laterally) extended endopelvic resection; surgical treatment of locally advanced and recurrent cancer of the uterine cervix and vagina based on ontogenetic anatomy[J]. *Gynecol Oncol*, 2012, 127(2):297-302.
- [47] Krengli M, Pisani C, Deantonio L, et al. Intraoperative radiotherapy in gynaecological and genito-urinary malignancies; focus on endometrial, cervical, renal, bladder and prostate cancers[J]. *Radiat Oncol*, 2017, 12(1):18.
- [48] 吴鸣. 盆腔廓清术的手术种类及其手术要点[J]. *实用妇产科杂志*, 2021, 37(4):244-246.
- [49] 中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会. 子宫颈癌诊断与治疗指南(2021年版)[J]. *中国癌症杂志*, 2021, 31(6):474-489.
- [50] Umezawa R, Murakami N, Nakamura S, et al. Image-guided interstitial high-dose-rate brachytherapy for locally recurrent uterine cervical cancer; a single-institution study [J]. *Brachytherapy*, 2018, 17(2):368-376.
- [51] Widder J, Lodeweges J. Oligometastases[J/OL]. *J Thorac Oncol*, 2018, 13(4):e60[2022-10-31]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1556086418300078?via%3Dihub>. DOI: 10.1016/j.jtho.2017.12.012.
- [52] Spanos W, Jr, Guse C, Perez C, et al. Phase II study of multiple daily fractionations in the palliation of advanced pelvic malignancies; preliminary report of RTOG 8502[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1989, 17(3):659-661.
- [53] Kiattikul CL, Narayan K, Bernshaw D, et al. Tumor control after palliative hypofractionated, "Quad-shot," external beam radiotherapy followed by brachytherapy; an effective approach in medically compromised and/or elderly patients with cervix cancer[J]. *J Cancer Res Ther*, 2022, 18(1):173-179.
- [54] van Lonkhuijzen L, Thomas G. Palliative radiotherapy for cervical carcinoma, a systematic review [J]. *Radiother Oncol*, 2011, 98(3):287-291.
- [55] Murray LJ, Lilley J, Hawkins MA, et al. Pelvic re-irradiation using stereotactic ablative radiotherapy (SABR): a systematic review[J]. *Radiother Oncol*, 2017, 125(2):213-222.
- [56] Armstrong S, Hoskin P. Complex clinical decision-making process of re-irradiation[J]. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2020, 32(11):688-703.
- [57] Llewelyn M, Taylor A. Re-irradiation of cervical and endometrial cancer[J]. *Curr Opin Oncol*, 2017, 29(5):343-350.
- [58] Mendez LC, Leung E, Cheung P, et al. The role of stereotactic ablative body radiotherapy in gynaecological cancers; a systematic review[J]. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2017, 29(6):378-384.
- [59] Seo Y, Kim MS, Yoo HJ, et al. Salvage stereotactic body radiotherapy for locally recurrent uterine cervix cancer at the pelvic sidewall; feasibility and complication[J/OL]. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2016, 12(2):e280-e288[2022-10-31]. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ajco.12185>. DOI: 10.1111/ajco.12185.
- [60] Kunos CA, Brindle J, Waggoner S, et al. Phase II clinical trial of robotic stereotactic body radiosurgery for metastatic gynecologic malignancies[J]. *Front Oncol*, 2012, 2:181.
- [61] Dewas S, Bibault JE, Mirabel X, et al. Robotic image-guided reirradiation of lateral pelvic recurrences; preliminary results[J]. *Radiat Oncol*, 2011, 6:77.
- [62] Tao R, Tsai CJ, Jensen G, et al. Hyperfractionated accelerated reirradiation for rectal cancer; an analysis of outcomes and toxicity[J]. *Radiother Oncol*, 2017, 122(1):146-151.
- [63] Al-Haidari G, Skovlund E, Undseth C, et al. Re-irradiation for recurrent rectal cancer - a single-center experience[J]. *Acta Oncol*, 2020, 59(5):534-540.
- [64] Qin X, Zhang F, Hou X, et al. Efficacy and safety of a 3D-printed applicator for vaginal brachytherapy in patients with central pelvic-recurrent cervical cancer after primary hysterectomy [J]. *Brachytherapy*, 2022, 21(2):193-201.
- [65] 江萍, 张福泉, 程光惠, 等. 复发宫颈癌近距离治疗专家共识[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2020, 29(9):721-729.
- [66] Randall ME, Evans L, Greven KM, et al. Interstitial reirradiation for recurrent gynecologic malignancies; results and analysis of prognostic factors[J]. *Gynecol Oncol*, 1993, 48(1):23-31.
- [67] Nieder C. Second re-irradiation; a delicate balance between safety and efficacy[J]. *Phys Med*, 2019, 58:155-158.
- [68] Lee AW, Foo W, Law SC, et al. Total biological effect on late reactive tissues following reirradiation for recurrent nasopharyngeal carcinoma[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000, 46(4):865-872.
- [69] Ling DC, Vargo JA, Glaser SM, et al. Outcomes after definitive re-irradiation with 3D brachytherapy with or without external beam radiation therapy for vaginal recurrence of endometrial cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2019, 152(3):581-586.
- [70] Sekii S, Murakami N, Kato T, et al. Outcomes of salvage high-dose-rate brachytherapy with or without external beam radiotherapy for isolated vaginal recurrence of endometrial cancer[J]. *J Contemp Brachytherapy*, 2017, 9(3):209-215.

(下转第 1740 页)

- copper deficiency[J]. *Am J Hematol*,2020,95(4):446.
- [19] Chen J, Jiang Y H, Shi H, et al. The molecular mechanisms of copper metabolism and its roles in human diseases[J]. *Pflug Arch Eur J Phy*,2020,472(10):1415-1429.
- [20] Bakkar N, Starr A, Rabichow BE, et al. The M1311V variant of ATP7A is associated with impaired trafficking and copper homeostasis in models of motor neuron disease[J]. *Neurobiol Dis*,2021,149:105228.
- [21] Karginova O, Weekley CM, Raoul A, et al. Inhibition of copper transport induces apoptosis in triple-negative breast cancer cells and suppresses tumor angiogenesis[J]. *Mol Cancer Ther*,2019,18(5):873-885.
- [22] Aubert L, Nandagopal N, Roux PP. Targeting copper metabolism to defeat KRAS-driven colorectal cancer[J]. *Mol Cell Oncol*,2020,7(6):1822123.
- [23] Li X, Shao F, Sun J, et al. Enhanced copper-temozolomide interactions by protein for chemotherapy against glioblastoma multiforme[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*,2019,11(45):41935-41945.
- [24] Wang Z, Zhao Y, Zhao Y, et al. Exosomes secreted by macrophages upon copper ion stimulation can promote angiogenesis[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*,2021,123:111981.
- [25] Tsvetkov P, Coy S, Petrova B, et al. Copper induces cell death by targeting lipoylated TCA cycle proteins[J]. *Science*,2022,375(6586):1254-1261.
- [26] Konarikova K, Perdikaris GA, Gbelcova H, et al. Autophagy in MCF-7 cancer cells induced by copper complexes[J]. *Pharmacol Rep*,2016,68(6):1221-1224.
- [27] Wang Y, Zhao H, Shao Y, et al. Copper or/and arsenic induces autophagy by oxidative stress-related PI3K/AKT/mTOR pathways and cascaded mitochondrial fission in chicken skeletal muscle[J]. *J Inorg Biochem*,2018,188:1-8.
- [28] Zischka H, Kroemer G. Copper-a novel stimulator of autophagy[J]. *Cell Stress*,2020,4(5):92-94.
- [29] Chen L, Li N, Zhang M, et al. APEX2-based proximity labeling of Atox1 identifies CRIP2 as a nuclear copper-binding protein that regulates autophagy activation[J]. *Angew Chem Int Ed Engl*,2021,60(48):25346-25355.
- [30] Pantoom S, Pomorski A, Huth K, et al. Direct interaction of ATP7B and LC3B proteins suggests a cooperative role of copper transportation and autophagy[J]. *Cells*,2021,10(11):3118.
- [31] Zhong CC, Zhao T, Hogstrand C, et al. Copper (Cu) induced changes of lipid metabolism through oxidative stress-mediated autophagy and Nrf2/PPARGgamma pathways[J]. *J Nutr Biochem*,2022,100:108883.
- [32] Adeyemi JA, Machado ART, Ogunjimi AT, et al. Cytotoxicity, mutagenicity, oxidative stress and mitochondrial impairment in human hepatoma (HepG2) cells exposed to copper oxide, copper-iron oxide and carbon nanoparticles[J]. *Ecotoxicol Environ Saf*,2020,189:109982.

收稿日期:2022-03-25 修回日期:2022-09-21 本文编辑:穆晗

【本文文献著录格式】

张萌,石萌,南欣睿,等.高铜通过转录水平上调 LC3 表达诱导肝癌 HepG2 细胞自噬的研究[J].*中华肿瘤防治杂志*,2022,29(24):1734-1740.
DOI:10.16073/j.cnki.cjcp.2022.24.03

(上接第 1724 页)

- [71] Lee LJ, Damato AL, Viswanathan AN. Clinical outcomes following 3D image-guided brachytherapy for vaginal recurrence of endometrial cancer[J]. *Gynecol Oncol*,2013,131(3):586-592.
- [72] Stewart FA, Oussoren Y, Van Tinteren H, et al. Loss of reirradiation tolerance in the kidney with increasing time after single or fractionated partial tolerance doses[J]. *Int J Radiat Biol*,1994,66(2):169-179.
- [73] Viswanathan AN, Damato AL, Nguyen PL. Novel use of a hydrogel spacer permits reirradiation in otherwise incurable recurrent gynecologic cancer[J/OL]. *J Clin Oncol*,2013,31(34):e446-e447[2022-10-31]. <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2012.47.9931>, DOI:10.1200/JCO.2012.47.9931.
- [74] Elledge CR, LaVigne AW, Bhatia RK, et al. Aiming for 100% local control in locally advanced cervical cancer; the role of complex brachytherapy applicators and intraprocedural imaging[J]. *Semin Radiat Oncol*,2020,30(4):300-310.
- [75] Yeung AR, Pugh SL, Klopp AH, et al. Improvement in patient-reported outcomes with intensity-modulated radiotherapy (RT) compared with standard RT: a report from the NRG oncology RTOG 1203 study[J]. *J Clin Oncol*,2020,38(15):1685-1692.
- [76] 中华医学会外科学分会结直肠外科学组,中国医师协会外科医师分会结直肠外科医师委员会,中国抗癌协会大肠癌专业委员会.中国放射性直肠损伤多学科诊治专家共识(2021版)[J].*中华胃肠外科杂志*,2021,24(11):937-949.
- [77] Pascoe C, Duncan C, Lamb BW, et al. Current management of radiation cystitis: a review and practical guide to clinical management[J]. *BJU Int*,2019,123(4):585-594.
- [78] Oscarsson N, Muller B, Rosen A, et al. Radiation-induced cystitis treated with hyperbaric oxygen therapy (RICH-ART): a randomised, controlled, phase 2-3 trial[J]. *Lancet Oncol*,2019,20(11):1602-1614.

收稿日期:2022-09-26 修回日期:2022-10-25 本文编辑:王海娟

【本文文献著录格式】

中国医师协会微无创医学专业委员会妇科肿瘤学组,山东省抗癌协会妇科肿瘤分会.复发性子宫颈癌综合诊治中国专家共识(2022年版)[J].*中华肿瘤防治杂志*,2022,29(24):1715-1724,1740.
DOI:10.16073/j.cnki.cjcp.2022.24.01