

DOI: 10.19538/j.fk2023110113

《2024 NCCN 子宫颈癌临床实践指南(第 1 版)》 更新解读

周 晖^a, 刘昀昀^a, 罗 铭^b, 林仲秋^a

关键词: 子宫颈肿瘤; 指南解读

Keywords: cervical neoplasms; guideline interpretation

中图分类号: R737.3 文献标志码: A

子宫颈癌是全球女性第 4 位常见癌症, 严重威胁女性健康。2023 年 9 月 20 日, 美国国立综合癌症网络(NCCN) 公布了《2024 NCCN 子宫颈癌临床实践指南(第 1 版)》。新版指南根据现有临床试验数据进行了部分更新, 为更好地了解新版指南的变化, 现对其进行简要介绍。

由于新版指南主要是一些文字表述的更新, 指南的主要内容和 2023 版差别不大, 为避免重复, 本次解读仅针对更新的部分, 指南主要内容详见本刊 2023 年第 39 卷第 2 期(DOI 10.19538/j.fk2023020115)。

新版指南主要更新如下。

1 冷刀锥切术

冷刀锥切术是子宫颈微浸润癌治疗或诊断性切除的首选方法, 但若子宫颈环形电切术(LEEP)能够保证足够切缘并做恰当标记也可接受。除妊娠期外, 锥切同时应加行子宫颈管搔刮术。

解读:新版指南强调了在锥切同时需做子宫颈管搔刮术, 以避免遗漏子宫颈管病灶。此做法我们一直都在强调, 并无新意。微小浸润癌首选冷刀锥切术也无争议。LEEP 首选用于高级别子宫颈上皮内瘤变(CIN), 是其金标准治疗方式, 用于微小浸润癌并不普遍, 主要是担心 LEEP 的切除范围不够大, 阴性切缘不够宽。实际上, 对于微小浸润癌的阴性切缘, 2023 NCCN 指南已从至少 3mm 更改为 1mm, LEEP 要达到这个阴性切缘并不难。采用 LEEP 另一容易被忽略的要求是“整块切除”。施行 LEEP 时多为分块切除或碎片的原因除了和术者的技术相关外, 常见的原因是由于通电时患者不适, 身体扭动所致。局部阻滞麻醉多

不完全, 理想的做法是做 LEEP 时采用静脉麻醉。

2 锥切后病理提示为子宫颈癌 I A1 期、无淋巴脉管间隙浸润者, 后续处理

既往有 3 条路径: (1) 锥切切缘阴性但有手术禁忌证者, 推荐观察随访。(2) 锥切切缘阴性、无手术禁忌证者推荐筋膜外子宫切除术。(3) 锥切切缘阳性者推荐再次锥切以评估浸润深度, 排除 I A2/ I B1 期。若不做锥切而直接手术者, 切缘为子宫颈高级别鳞状上皮内病变(HSIL)推荐筋膜外全子宫切除, 切缘为癌者推荐改良根治性子宫切除术+盆腔淋巴结切除术或前哨淋巴结显影。新版指南增加了一条新路径: (4) 锥切切缘阳性(HSIL 或癌)、有手术禁忌者推荐近距离放疗 ± 盆腔外照射放疗。

解读:新增路径弥补了以前版本的缺漏。子宫颈癌特别是子宫颈鳞癌对放疗较敏感, 对于不适合手术的患者, 放疗是重要的治疗手段。虽然指南中无明确描述, 锥切切缘阳性者补充放疗方式的选择要依据切缘是 HSIL 或癌而定, 切缘为 HSIL 者, 可以采用单纯近距离放疗, 切缘为癌者, 则需按子宫颈癌根治性放疗处理, 采用近距离放疗+盆腔外照射放疗, 必要时加同期化疗。

3 同步化疗首选顺铂单药(不耐受者用卡铂)

顺铂或卡铂不耐受时可选用: 卡培他滨+丝裂霉素、吉西他滨、多西他赛。

解读:同期化疗首选顺铂或卡铂单药的具体用法, 指南并无明确推荐。各地用法差异很大。国外文献报道顺铂 40 mg/m², 单药周疗。国内患者在临床使用过程中, 常出现较严重的血液学毒性, 多数患者不能耐受而导致了放疗推迟。有些放疗科医生更喜欢采用紫杉醇联合顺铂 3 周疗。实际上, 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。卡铂用法剂量无明确推荐, 若采用卡铂单药周疗, 剂量不应低于曲线下面积(AUC)₂。若卡铂用 3 周疗, 更多和紫杉醇联合, 剂量可参

基金项目: 国家自然科学基金(81972433); 北京市希思科临床肿瘤学研究基金(Y-Young2022-0145)

作者单位: 中山大学孙逸仙纪念医院, a. 妇科 b. 放疗科, 广东广州 510120

通讯作者: 林仲秋, 电子信箱: lin-zhongqiu@163.com

照卵巢癌的TC(紫杉醇+卡铂)方案。新版指南新增若顺铂或卡铂不耐受时可选用卡培他滨+丝裂霉素、吉西他滨、多西他赛。这些药物并非新药,引用的参考文献年度已久,为2001—2006年文献。

4 盆腔外照射+含铂同期化疗+近距离放疗+子宫切除术

为局部大块型子宫颈癌治疗手段之一。指南推荐此路径仅适用于放疗后有残留病灶,放疗效果差患者或无法接受图像引导的近距离放疗(IGBT)患者。

解读:此更新只是文字表述的修订,内容没有改变。

I B3/II A2期大块型子宫颈癌首选放疗,因为肿瘤体积太大,部分患者接受常规放疗剂量只能缩小肿瘤而未能完全把肿瘤杀灭,特别是因各种原因不能接受阴道近距离放疗的患者。在放疗不能追加剂量、单纯化疗效果有限的情况下,手术切除子宫就成为迫不得已的选择。

5 国际妇产科联盟(FIGO)分期Stage III Cr1子宫颈癌

可行腹主动脉旁淋巴结分期术来明确淋巴结状态以指导后续处理。新版指南推荐可在分期术后加做腹部/盆腔增强CT或平扫/增强磁共振(MRI)来确认淋巴结是否已切除干净。

解读:细致全面的临床和影像学检查是有益的。

6 全子宫切除术后意外发现的I A2~I B1期且符合ConCerv标准的低危子宫颈癌

原治疗路径为补充盆腔淋巴结切除。新版指南更改为首选补充盆腔淋巴结切除,新增同步放化疗作为治疗选择。

解读:保守性手术尚有争议,ConCerv标准并不完善。对于意外发现的子宫颈癌来说,I A2~I B1期是盆腔淋巴结切除术的指征,宫旁广泛切除加阴道上段切除仍需重视。若不补充手术,同步放化疗是合理的选择。

7 局部或区域复发子宫颈癌患者治疗路径

更改为:(1)初治未接受过放疗或复发灶在既往放疗野外者建议行个体化外照射放疗(EBRT)±后装放疗+含铂方案同步化疗(删除原“系统性化疗”)。(2)放疗后中心型复发者可考虑盆腔器官廓清术±术中放疗(IORT)或经仔细选择后行广泛性子宫颈切除术,或近距离放疗或个体化EBRT±含铂方案同步化疗。此路径不再限于病灶直径≤2cm的患者。(3)放疗后非中心型复发:可选择个体化EBRT±含铂方案同步化疗(删除原“系统性化疗”)或手术切除±术中放疗,增加了“最佳支持治疗”作为治疗选项。

解读:既然是局部复发,治疗就应该以局部治疗为主,再复发时才需考虑“系统性化疗”。放疗后手术需注意避免损伤周围器官和组织,如膀胱、输尿管和直肠。指南推荐广泛性子宫颈切除术值得商榷,因为广泛性子宫颈切除术需要切除膀胱子宫韧带,“打隧道”过程中若损伤了输尿管,经放疗过的组织难以愈合。手术应以R0切除为目标,不应追求

广泛切除。

8 适合局部治疗的IVB期或远处复发患者

建议采用局部消融疗法±个体化EBRT或个体化EBRT±含铂方案同步化疗(删除原“系统性化疗”)。

解读:见上文第7部分。

9 子宫颈小细胞神经内分泌瘤局部病灶>4cm者

可选择新辅助化疗后行广泛性子宫颈切除术(原推荐全子宫切除术),术后再辅助性放疗或同期放化疗或联合其他全身治疗。

解读:此推荐同样值得商榷。对于肿瘤局限于子宫颈的巨块型小细胞神经内分泌瘤,放疗和化疗是必不可少的治疗方法。此时广泛性子宫颈切除是否有必要?实际上,手术的目标是切缘阴性,原推荐“全子宫切除”更为合理。

10 病理学评估

推荐晚期、转移或复发子宫颈癌患者进行人表皮生长因子受体2(HER2)免疫组化检测(若免疫组化结果有疑问,可使用HER2原位杂交试验)。

解读:为针对HER2的抗体药物偶联物(ADC)药物筛选受患者。目前,急需解决的问题是乳腺癌[美国临床肿瘤协会(ASCO)、美国病理学会(CAP)2018]、胃癌(ASCO、CAP 2016)、尿路上皮癌(中国临床肿瘤学会2021)和子宫内浆液性癌均有不同的检测标准,子宫颈癌应采用何种HER2检测标准尚无定论。

11 复发转移性子宫颈癌二线或后线治疗

首选方案中新增西米普利单抗;其他推荐药物:伊立替康证据级别从2B类调整为2A类;某些情况下可能有用的药物:HER2免疫组化++或+++患者使用德曲妥单抗(T-DXd,优赫得);神经生长因子受体酪氨酸激酶(NTRK)融合基因阳性:拉罗替尼单药或Entrectinib证据级别从2B类升为2A类。

解读:复发转移性子宫颈癌二线首选药物新增西米普利单抗,源于2022年发表在*N Engl J Med*的3期临床研究结果“Survival with Cemiplimab in Recurrent Cervical Cancer”。该研究纳入608例一线含铂化疗后出现疾病进展的患者[无论程序性死亡配体-1(PD-L1)状态],被随机分配接受西米普利单抗(每3周350mg)或研究者选择的单药化疗。在总人群中,西米普利单抗组的中位总生存期(OS)长于化疗组(12.0个月 vs. 8.5个月,死亡危险比0.69)。两种组织学亚组[鳞状细胞癌和腺癌(包括腺鳞癌)]的总生存获益一致。西米普利单抗组的无进展生存期(PFS)也长于化疗组。西米普利单抗组对比化疗组客观缓解率(ORR)为16.4% vs. 6.3%。在PD-L1联合阳性分数(CPS)≥1%组对比PD-L1<1%组ORR为18% vs. 11%。基于此研究,新版指南二线用药中新增西米普利单抗且不限于PD-L1表达阳性患者。

ADC是近年临床研究的热点,新版指南除了继续推荐首选针对组织因子的ADC药物Tisotumab vedotin-tftv(替索单抗)外,新增推荐针对HER2 ++或+++患者使用T-DXd。该推荐源于DESTINY-PanTumor二期试验,其中期结果显示:不同HER2阳性的晚期实体肿瘤包括宫颈癌患者可从T-DXd治疗中获益,其中宫颈癌HER2 +++患者的ORR高达75%,HER2 ++患者的ORR达40%。根据目前现有的数据,T-DXd可能具有泛肿瘤抗癌活性。因此,新版指南将此药纳入可能有效的二线治疗选择。

12 小结

手术和放疗仍然是宫颈癌的主要根治性治疗手段。LACC试验引发的开腹和腹腔镜根治性手术之争促进了腹腔镜技术的改进,重视了腹腔镜技术的无瘤原则。尽管LACC公布后多项“改良”腹腔镜技术和开腹手术对比的临床试验蜂拥而上,迄今为止,尚未见足以推翻LACC结论的高质量证据出现,NCCN等众多权威指南仍然推荐开腹手术为广泛性子官切除术的金标准。激进的2023 NCCN宫颈癌指南全盘接受ConCerv研究结论,在早期宫颈癌中推荐保守性手术。然而,ConCerv标准设置带有主观性,研究结果也提示全盘接受ConCerv研究结论尚为时过早。今年ASCO会议公布的SHAPE研究是另一项早期宫颈癌保守性手术和根治性手术的对照试验,SHAPE研究备受诟病的设计是在根治性子官切除术组中约80%的患者不是采用目前推荐的标准开腹手术,而是采用了腹腔镜手术。对于保留生育功能的患者,保守性手术可能带来提高妊娠率、降低流产率和早产率的益处,值得尝试。对于非保留生育功能的患者,保守性手术带来的是短期泌尿系功能和长期性功能的改善。然而,大多数宫颈癌患者发病年龄较大,即使是较年轻的中国患者,对治疗后性功能的保留需求似乎不太迫切和重视。因此,保守性手术主要适用人群为保留生育功能的患者。

放疗的更新主要包括几个方面:无论是否有腹主动脉旁区域照射,在根治性放疗的盆腔照射过程中,调强放疗治疗(IMRT)都可以减少肠道、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。在放射治疗实施过程

中,图像引导可以提高靶区覆盖,减少正常组织照射。由于剂量学优势及实施的特点,近距离放疗是所有根治性放疗中必不可少的部分。现代放疗技术的进步,使得同期整合加量调强放疗(SIB)可以由2.0~2.2Gy/F提高到2.1~2.3Gy/F。对于阴道切缘阳性或肿瘤距离切缘较近的术后患者,可考虑补充阴道近距离放射治疗,从而减少残端复发的机会。对于有完整子宫的宫颈癌患者放置近距离放疗施源器时,在使用过程中以影像学引导来获得更准确的靶区和剂量分布。

化疗和免疫靶向治疗是转移复发宫颈癌的重要治疗手段,近年来未出现新的突破性化疗药物。ADC是近年的研究热点。靶向组织因子的ADC药物Tisotumab vedotin-tftv(替索单抗)比传统化疗疗效有一定提高,新版NCCN指南继续推荐作为二线治疗的首选。靶向HER2的ADC药物T-DXd在HER2高表达(++~+++)宫颈癌患者中取得较高的有效率。问题在于在宫颈癌患者中,不同检测方法HER2高表达率差异很大,而且表达率较低。免疫组化方法表达率从5.7%(95%CI 1.5%~11.7%)到27.0%(95%CI 19.9%~34.8%)不等。HER2扩增的发生率从1.2%(95%CI 0.0~5.8%)到24.9%(95%CI 12.6%~39.6%)。Sanger测序人表皮生长因子受体2(ERBB2)突变率为3.15%,腺癌(4.52%,7/155)、腺鳞癌(7.59%,6/79)和神经内分泌癌(10.34%,3/29)的ERBB2突变率显著高于鳞癌(2.14%,16/749),ERBB2突变的宫颈癌患者预后往往比野生型差。所以,目前迫切需要研究确定宫颈癌采用何种检测方法及判定标准。也需要进一步研究不同组织类型使用ADC药物的疗效差异。

免疫检查点抑制剂帕博利珠单抗已被指南推荐单药或联合化疗用于PD-L1综合阳性评分(CPS)≥1%、微卫星高度不稳定型/错配修复缺陷(MSI-H/MMRd)和高肿瘤突变负荷(TMB-H)的患者。新版指南在二线用药中新增推荐西米普利单抗且不限于PD-L1表达阳性患者。目前,帕博利珠单抗已在国内上市,同时也有多种国产程序性死亡受体-1(PD-1)药物进入临床。西米普利单抗在国内尚未上市,临床应用尚未可及。

(2023-09-28收稿)