

LEE'S PHARM.

李氏大藥廠

Department of medicine and information

医学及信息部

# 医学信息速递

## Medical Information Express



传递最有价值的医学信息

# 《宫颈癌诊疗指南（2022年版）》解读

产品战略&医学与信息部

2022-07

# 目录

01

指南简介

---

02

指南重点内容摘录与解读

---

03

指南对PD-L1单克隆抗体的推荐

---



# PART 01

## 指南简介



## 宫颈癌诊疗指南

(2022年版)

### 一、概述

子宫颈癌是常见的妇科恶性肿瘤之一，发病率在我国女性恶性肿瘤中居第二位，位于乳腺癌之后。2018年全球新发子宫颈癌病例超过56.9万例，死亡病例超过31.1万例。其中85%的病例发生于发展中国家。我国2015年约有新发病例11.1万，死亡病例3.4万。我国子宫颈癌死亡分布情况总体上农村略高于城市，中西部地区约为东部地区的两倍。我国子宫颈癌患者中位发病年龄是51岁，但主要好发于2个年龄段，以40~50岁为最多，60~70岁又有一高峰出现，20岁以前少见。然而值得关注的是近年来子宫颈癌的平均发病年龄在逐渐降低，有年轻化趋势。因此，十分有必要在全国范围内规范宫颈癌的诊断与治疗。另一方面，宫颈癌的发生可通过对癌前病变的检查和处理得以有效控制。西方国家的经验显示，宫颈癌的发生率在密切筛查的人群中减少了70%~90%。2020年11月17日，WHO启动了“加速消除宫颈癌”的全球战略。

本指南适用于宫颈鳞癌、腺癌及腺鳞癌，占有宫颈癌的90%以上。部分特殊病理类型，如小细胞癌、透明细胞癌、肉瘤等发病率低，目前国际国内尚未达成共识，故本指南不适合用于这些少见病理类型的宫颈癌。本指南借鉴了国际上公认的宫颈癌诊疗指南，如美国国家综合癌症网络（national comprehensive cancer

1

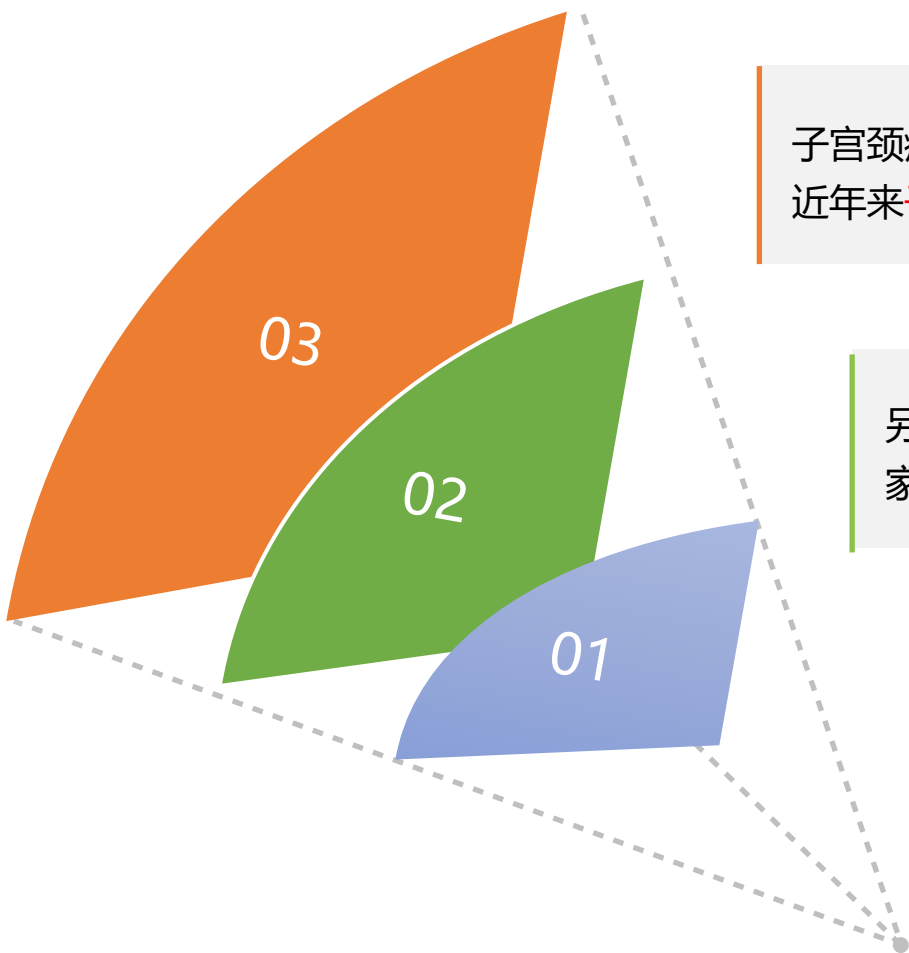
## 宫颈癌诊疗指南（2022年版）

【专家组】中华人民共和国国家卫生健康委员会

【发布时间】2022年4月

【来源】中华人民共和国国家卫生健康委员会官网





宫颈癌是常见的妇科恶性肿瘤之一，发病率在我国女性恶性肿瘤中居第二位。近年来**宫颈癌的平均发病年龄在逐渐降低，有年轻化趋势**；

另一方面，宫颈癌的发生可通过对癌前病变的检查和处理得以有效控制。西方国家的经验显示，**宫颈癌的发生率在密切筛查的人群中减少了70%~90%**；

因此，十分有必要在全国范围内规范宫颈癌的诊断与治疗。本指南借鉴了国际上公认的宫颈癌诊疗指南，如美国国家综合癌症网络指南、国际妇产科联盟指南等，并结合我国以往指南进行修订。



# PART 02

## 指南重点内容摘录与解读



# - 内容 -





## 定义

- ✓ 子宫颈癌是常见的妇科恶性肿瘤之一, 发病率在我国女性恶性肿瘤中居第二位, 位于乳腺癌之后。

## 发病特点

- ✓ 我国子宫颈癌死亡分布情况总体上农村略高于城市, 中西部地区约为东部地区的两倍;
- ✓ 我国子宫颈癌患者中位发病年龄是51岁, 但主要好发于2个年龄段, 以40~50岁为最多, 60~70岁又有一高峰出现, 20岁以前少见。



	全球	中国
发病率	2018 年全球新发宫颈癌病例超过56.9 万例， 死亡病例超过31.1 万例	2015 年约有新发病例11.1 万，死亡病例3.4 万



## 宫颈癌关键环节——HPV

高危型人乳头瘤病毒 (human papilloma virus, HPV) 持续感染是宫颈癌及癌前病变发生的必要因素, 即**宫颈发生癌变的过程中, HPV 感染是最为关键的环节。**

### 危险因素

01

#### 外源性的行为性危险因素

- ✓ 性传播: 初次性生活开始年龄小、多个性伴侣或性伴侣有多个性伙伴、性卫生不良或者有性传播疾病病史会增加HPV 感染风险,
- ✓ 月经及孕产因素: 早婚、早育, 多孕多产、经期、产褥期卫生不良;
- ✓ 吸烟;
- ✓ 口服避孕药;
- ✓ 自身免疫性疾病或者长期免疫抑制 (如肾移植患者需要长期免疫抑制药物) ;
- ✓ 营养状况不良, 营养失调

02

#### 生物学因素

- ✓ 即高危型HPV 持续感染



## 一、上皮肿瘤

1. 鳞癌和前驱病变	鳞状上皮内病变	低级别鳞状上皮内病变
		高级别鳞状上皮内病变
	鳞状细胞癌，非特殊型（NO	角化型癌
		非角化型癌
		乳头状鳞癌
		基底样癌
		湿疣性癌
		疣状癌
		鳞状-移行细胞癌
		淋巴上皮瘤样癌
		良性鳞状上皮病变
		鳞状化生
	尖锐湿疣	
	2. 良性鳞状上皮病变	鳞状化生
尖锐湿疣		
鳞状上皮乳头状瘤		
移行细胞化生		

3. 腺癌和前驱病变	原位腺癌			
	腺癌	子宫颈腺癌，普通型		
		黏液性癌，非特殊型（	胃型	
			肠型	
			印戒细胞型	
		绒毛管状腺癌		
		子宫内膜样癌		
		透明细胞癌		
		浆液性癌		
		中肾管癌		
混合性腺癌-神经内分泌癌				
4. 良性腺上皮肿瘤和瘤样病变	子宫颈息肉			
	苗勒上皮乳头状瘤			
	纳氏囊肿			
	隧道样腺丛			
	微腺体增生			
	小叶状子宫颈腺体增生			
	弥漫性层状子宫颈管腺体增生			
	中肾管残余和增生			
	阿-斯反应			
	子宫颈管内膜异位			
子宫内膜异位				
输卵管子宫内膜样化生				
异位前列腺组织				

## 一、上皮肿瘤

5. 其他上皮肿瘤	腺鳞癌	毛玻璃细胞癌
	腺样基底细胞癌	
	腺样囊性癌	
	未分化癌	
6. 神经内分泌肿瘤	低级别神经内分泌肿瘤	类癌
		非典型类癌
	高级别神经内分泌癌	小细胞神经内分泌癌
		大细胞神经内分泌癌

## 二、间叶肿瘤和瘤样病变

间叶肿瘤和瘤样病变	良性	平滑肌瘤		
		横纹肌瘤		
		其他		
	恶性	平滑肌肉瘤		
		横纹肌肉瘤		
		腺泡状软组织肉瘤		
		血管肉瘤		
		恶性外周神经鞘瘤		
		其他肉瘤	脂肪肉瘤	
			未分化宫颈肉瘤	
			尤因肉瘤	
瘤样病变	手术后梭形细胞结节			
	淋巴瘤样病变			

## 三、混合性上皮-间叶肿瘤

## 四、黑色素肿瘤

## 五、生殖细胞肿瘤

## 六、淋巴和髓系肿瘤

## 七、继发性肿瘤

混合性上皮-间叶肿瘤	腺肌瘤
	腺肉瘤
	癌肉瘤
黑色素肿瘤	蓝痣
	恶性黑色素瘤
生殖细胞肿瘤	卵黄囊瘤
淋巴和髓系肿瘤	淋巴瘤
	髓系肿瘤
继发性肿瘤	/

## 国际妇产科联盟宫颈癌临床分期标准 (FIGO 2018)

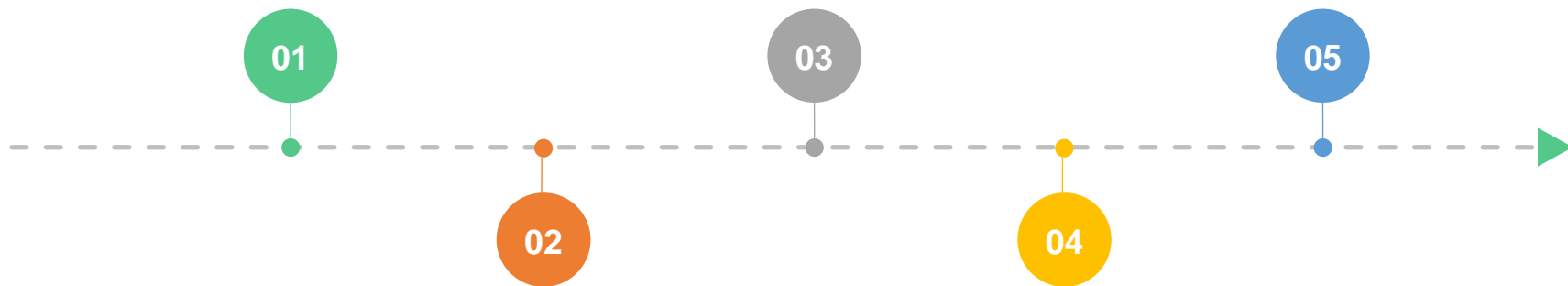
<b>I</b> 肿瘤严格局限于宫颈 (扩展至宫体将被忽略)	<b>IA</b> 仅能在显微镜下诊断的浸润癌, 所测量的最大浸润深 $\leq$ 5.0mm的浸润癌	IA1 所测量间质浸润深度 $<$ 3.0mm IA2 所测量间质浸润深度 $\geq$ 3.0mm 而 $\leq$ 5.0mm
	<b>IB</b> 所测量的最大浸润深度 $>$ 5.0mm 的浸润癌 (病变范围超过 IA 期), 病变局限于宫颈	IB1 间质浸润深度 $>$ 5.0mm 而最大径线 $\leq$ 2.0cm 的浸润癌
		IB2 最大径线 $>$ 2.0cm 而 $\leq$ 4.0cm 的浸润癌
		IB3 最大径线 $>$ 4.0cm 的浸润癌
<b>II</b> 宫颈肿瘤侵犯超出子宫, 但未达盆壁且未达阴道下 1/3	<b>IIA</b> 肿瘤侵犯限于阴道上 2/3, 无宫旁浸润	IIA1 最大径线 $\leq$ 4 cm 的浸润癌 IIA2 最大径线 $>$ 4.0cm 的浸润癌
	<b>IIB</b> 有宫旁浸润, 但未扩展至盆壁	
<b>III</b> 肿瘤扩展到骨盆壁和/或累及阴道下 1/3 和/或导致肾盂积水或肾无功能者和/或侵犯盆腔和/或腹主动脉旁淋巴结	<b>IIIA</b> 肿瘤累及阴道下 1/3, 没有扩展到骨盆壁	
	<b>IIIB</b> 肿瘤扩展到骨盆壁和/或引起肾盂积水或肾无功能	
	<b>IIIC</b> 侵犯盆腔和/或腹主动脉旁淋巴结 (包括微转移), 无论肿瘤大小和范围 (需标注 r 或 p, r 表示影像诊断, p 表示病理诊断)	IIIC1 仅有盆腔淋巴结转移 IIIC2 腹主动脉旁淋巴结转移





## 症状

- 宫颈癌前病变和宫颈癌早期可以没有任何症状；
- 晚期宫颈癌还可出现阴道大量出血，可合并有水样甚至米汤样白带；
- 肿瘤合并感染可出现发热症状；也可有肾功能衰竭及恶病质情况。

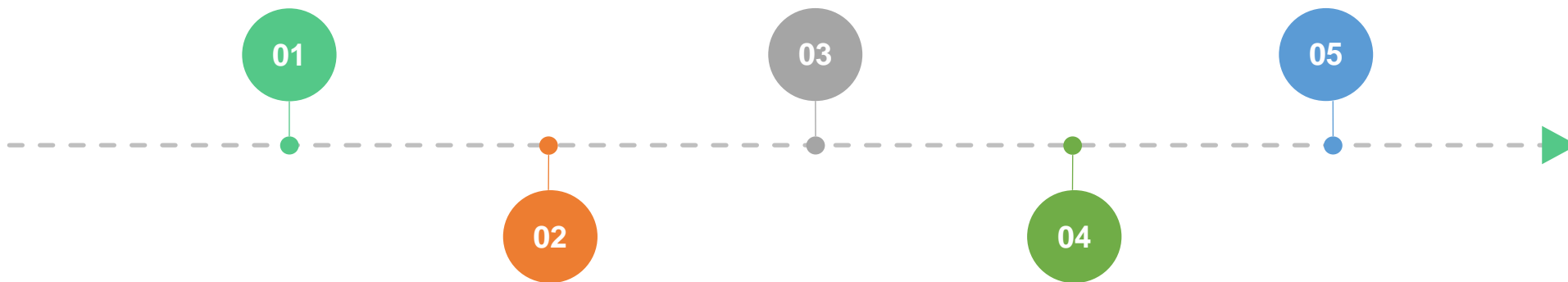


- 随着病变严重程度的增加，会出现接触性阴道出血，异常白带如血性白带、白带增多，不规则阴道出血或绝经后阴道出血；
- 晚期也可能出现由于肿瘤侵犯其他器官所导致的相应症状，如侵犯膀胱可出现血尿，侵犯直肠可出现血便，肿瘤侵透膀胱、直肠可出现瘘，侵犯宫旁压迫输尿管导致肾盂积水可能出现腰疼，肺转移可能导致咳嗽、咯血等相关症状；



- 宫颈早期浸润癌（I A1 期和 I A2 期）可能没有任何相关异常体征；
- 如果阴道受侵可发现阴道穹窿或阴道壁肿瘤；
- 晚期患者可能在腹股沟或锁骨上区域扪及肿大淋巴结

## 体 征



- 宫颈浸润癌（I B1 期以上）通过妇科检查可发现宫颈肿物，大体上可分为菜花型、结节型、溃疡型以及颈管型
- 宫旁受累患者妇科检查三合诊可发现宫旁增厚，如 III B 期患者肿瘤一直延伸到盆壁；



# - 内容 -



## 01 宫颈/阴道细胞学涂片检查及HPV 检测

- ✓ 是现阶段发现早期宫颈癌及癌前病变 (CIN) 的初筛手段

## 02 阴道镜检查

- ✓ 阴道镜检查对发现子宫颈癌前病变、早期子宫颈癌、确定病变部位有重要作用，可提高活检的阳性率

## 03 妇科检查

- ✓ 妇科检查是临床分期最重要手段，包括视诊、触诊



## 04 病理诊断

- ✓ 阴道镜或直视下的宫颈组织学活检病理检查是最终确诊的金标准

## 05 影像学检查

- ✓ 影像学检查的价值主要是对肿瘤转移、侵犯范围和程度的了解，包括腹盆腔超声、盆腔MRI、腹盆腔CT、胸部射线摄影及胸部CT 检查、核医学影像检查、腔镜检查

## 06 肿瘤标志物检查

- ✓ 肿瘤标志物异常升高可以协助诊断、疗效评价、病情监测和治疗后的随访监测，尤其在随访监测中具有重要作用

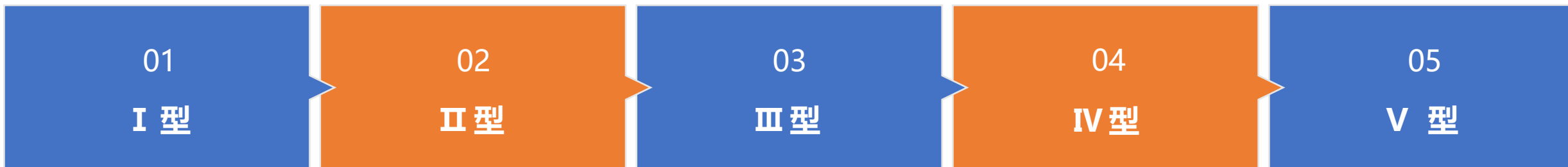
# - 内容 -



- 手术治疗主要应用于早期宫颈癌，即 I A ~ II A 期。手术包括子宫切除与淋巴结切除两部分；
- 不同的分期所需要切除的范围有所不同，为了更好的描述手术切除范围有多位学者尝试提出了多种宫颈癌手术的分型系统，其中Piver 分型和Q-M 分型被大部分学者接受。



## ➤ Piver 手术分型系统



### 筋膜外子宫切除术

- ✓ 适用于 I A1 期不伴有淋巴血管间隙受侵的患者；

### 改良根治性子宫切除术

- ✓ 切除范围还包括1/2 骶、主韧带和上1/3 阴道；
- ✓ 适用于 I A1 伴有LVSI 及 I A2 期患者；

### 根治性子宫切除术

- ✓ 切除范围包括毗邻盆壁切除主韧带、从骶骨附着处切除骶韧带及切除上1/2 阴道；
- ✓ 为标准的宫颈癌根治手术；
- ✓ 适用于 I B1、I B2, 选择性 I B3 / II A1 期患者)；

### 扩大根治性子宫切除术

- ✓ 适用于部分复发患者；

### 盆腔脏器廓清术

- ✓ 适用于部分IV A 期及复发患者



## ➤ Q-M 手术分型——包含子宫的手术分型及淋巴结清扫分级两部分

### 手术分型

#### A型

A型（子宫颈旁最少切除型）子宫颈旁组织切除至输尿管内侧，但在子宫颈外侧宫骶韧带及膀胱子宫韧带基本不切除，阴道切除<1cm,不切除阴道旁组织。（适用于 I A1 期不伴有 LVSI 的患者）；

#### B型

B型（切除子宫颈旁组织达输尿管）子宫颈旁组织切除达输尿管隧道水平，部分切除宫骶及膀胱子宫韧带，不切除子宫颈旁组织中子宫深静脉下方的骶神经丛，阴道切除至少1cm（适用于 I A1伴有LVSI 及 I A2 期患者）； B1 如上描述、B2 如上描述并宫旁淋巴结切除

#### C型

C型（切除子宫颈旁组织至与髂内血管系统交界处）切除膀胱子宫韧带在膀胱水平，切除距肿瘤或子宫颈下缘1.5~2cm 的阴道及与之相关的阴道旁组织（适用于 I B1、I B2，选择性 I B3/II A1期患者）； C1 保留自主神经、C2 不保留自主神经；

#### D型

D型（外侧扩大切除）切除子宫颈旁组织达盆壁，血管达髂内血管系统之上，暴露坐骨神经根完全游离（适用于部分IVA 期及复发患者）； D1 切除子宫颈旁组织达盆壁、D2 如上描述，并切除下腹下血管及附属筋膜或肌肉组织（盆腔内扩大切除）





## ➤ Q-M 手术分型——包含子宫的手术分型及淋巴结清扫分级两部分

### 淋巴结清扫分级



- 放射治疗适用于各期宫颈癌；
- 放疗包括体外照射和近距离放疗及二者联合应用；
- 除极少数早期宫颈癌只行腔内照射外，均需腔内及体外联合照射

## 放疗原则

最大限度地杀灭癌细胞，尽最大可能保护正常组织和重要器官，即尽量提高治疗效果，降低并发症。



## 体外照射

01

### 常规放疗

- ✓ 即在模拟机或CT 模拟机下定位下的放疗；
- ✓ 靶区：一般应当包括子宫、宫颈、宫旁和上1/2 阴道，盆腔淋巴引流区如髂内、闭孔、髂外、髂总淋巴结；

02

### 三维适形放疗及调强适形放疗

- ✓ 以CT 或MRI 为基础的计划设计和适形遮挡技术是目前外放射治疗的标准治疗方法；
- ✓ 靶区：包括子宫体、宫颈、宫旁、阴道（下界距离肿瘤至少3 cm）和相应的淋巴引流区；

## 近距离放疗

01

### 腔内照射

- ✓ 将密封的放射源直接放入人体的天然管腔内（如子宫腔、阴道等）为腔内照射；
- ✓ 腔内放疗是宫颈癌根治性放疗中的重要治疗手段；

02

### 组织间照射

- ✓ 放射源直接放入肿瘤组织间进行照射为组织间照射



## ➤ 放疗并发症

### 近期并发症

- ✓ 包括治疗中及治疗后不久发生的并发症，如感染、阴道炎、外阴炎、皮肤干湿性反应、骨髓抑制、胃肠反应、直肠反应、膀胱反应和机械损伤等；

### 远期并发症

- ✓ 常见的有放射性直肠炎、放射性膀胱炎、皮肤及皮下组织的改变、生殖器官的改变、放射性小肠炎等。



- 化疗在宫颈癌治疗中的作用越来越引起重视，主要包括**同步放化疗、新辅助化疗、系统性化疗**；
- **化学治疗宫颈癌的有效药**：**顺铂、紫杉醇、5-氟尿嘧啶、异环磷酰胺、吉西他滨、拓扑替康**等。

## 同步放化疗

- 目前NCCN 治疗指南推荐的在放疗期间进行含铂类方案的增敏化疗；首选顺铂周疗：30~40mg/m<sup>2</sup>，每周1次。顺铂毒性不耐受可用卡铂替换；

## 新辅助化疗

- 新辅助化疗是指患者在手术前行2~3个疗程的化疗；
- 目的在于：缩小肿瘤体积，消灭微转移灶和亚临床病灶，使原来不能手术的患者获得手术机会；

## 系统性化疗

- 主要用于既不能手术也不能放疗的复发或转移性宫颈癌患者；
- 2020年NCCN 子宫颈癌治疗指南推荐的用于复发或转移癌的一线化疗方案有：顺铂联合紫杉醇、顺铂联合紫杉醇及贝伐珠单抗、紫杉醇联合拓扑替康及贝伐珠单抗为一类推荐方案，卡铂联合紫杉醇及贝伐珠单抗作为接受过顺铂治疗的患者首选。



## 一线化疗药物

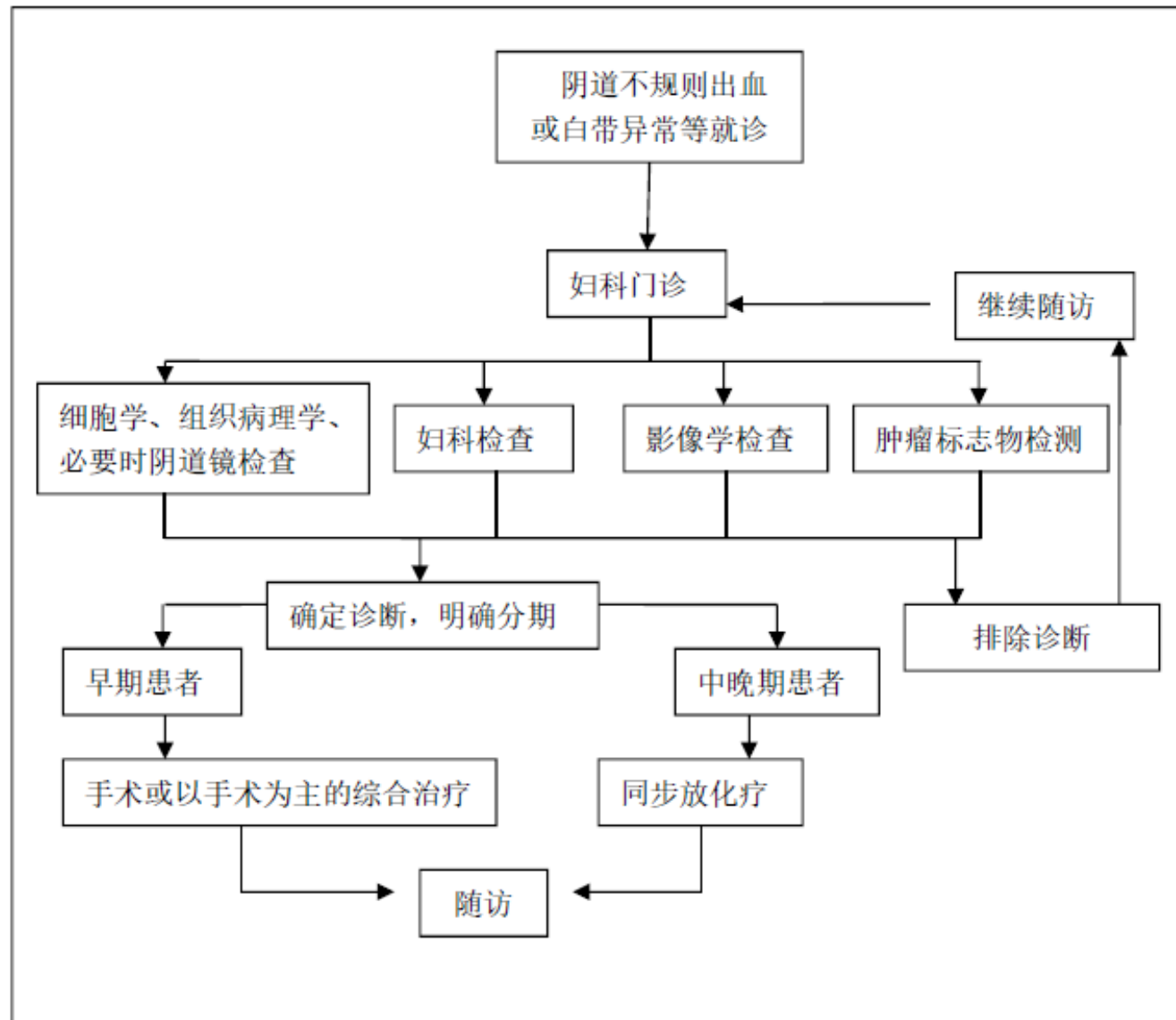
卡铂、顺铂和紫杉醇；

## 二线化疗药物

贝伐单抗、多西紫杉醇、白蛋白结合型紫杉醇、吉西他滨、表阿霉素、5 - 氟尿嘧啶、异环磷腺胺、伊立替康、丝裂霉素、培美曲塞、拓扑替康、长春新碱等



子宫颈癌诊断与治疗流程



# - 内容 -





## 随访

- 1) 治疗结束最初2年内每3个月1次、第3~5年每6个月1次、然后每年随诊1次;
- 2) II期以上患者治疗后3~6个月复查时应全身MRI或CT检查评估盆腔肿瘤控制情况,必要时行PET-CT检查;
- 3) 宫颈或阴道细胞学检查,根据临床症状提示行必要的实验室检查及其他影像学检查;
- 4) 连续随诊5年后根据患者情况继续随诊;
- 5) 放疗后规律阴道冲洗,必要时使用阴道扩张器,尽早恢复性生活,均有利于减少阴道粘连。



## PART 03

# 指南对PD-L1单克隆抗体的推荐



- 2018年起NCCN指南在一线治疗失败后的宫颈癌二线治疗中，首先推荐帕博利珠单抗用于PD-L1阳性或微卫星高度不稳定/错配修复功能缺陷肿瘤；
- FDA批准了帕博利珠单抗+化疗±贝伐珠单抗在PD-L1阳性[综合阳性评分（combined positive score, CPS）≥1]的复发或转移性宫颈癌的一线治疗。

## 研究显示

1

帕博利珠单抗单药在二线治疗的客观缓解率为14.3%，完全缓解率为2.6%，且有91%的患者缓解时间超过半年；

2

在一线治疗的PD-L1阳性宫颈癌患者中，与化疗±贝伐珠单抗相比，帕博利珠单抗联合化疗±贝伐珠单抗将患者死亡风险降低了36%，显著延长总生存时间和无进展生存时间。





## PD-L1单抗Socazolimab

- Socazolimab是李氏大藥廠自美国SorrentoTherapeutics公司引进的一款针对肿瘤免疫检查点的全人源PD-L1单克隆抗体 (mAb) ；
- PD-L1单抗Socazolimab (ZKAB001) 用于治疗复发性或转移性宫颈癌已获得国家药监局突破性疗法认定

## Socazolimab潜在优势：

- Socazolimab作为全人抗体，免疫原性低；
- 较之其他PD-L1，疗效所需剂量较小；
- 同时具备免疫检查点抑制及抗体依赖性细胞毒性（ADCC）双重作用机制



# 谢谢关注！

thanks for your attention.

