

宫颈腺鳞癌的治疗困境与精准治疗展望

张紫千¹, 蔡鸿宁^{2*}

¹华中科技大学同济医学院附属湖北妇幼保健院, 妇科, 湖北 武汉

²湖北省妇幼保健院妇科恶性肿瘤临床研究中心, 湖北 武汉

收稿日期: 2026年4月12日; 录用日期: 2026年5月6日; 发布日期: 2026年5月13日

摘要

宫颈腺鳞癌(adenosquamous carcinoma, ASC)是一种兼具恶性腺上皮与恶性鳞状上皮成分的混合型宫颈癌, 约占全部宫颈癌的3%~10%。现行指南尚无针对ASC的独立治疗标准, 临床实践仍沿用基于SCC的诊疗规范, 而ASC所特有的放疗抵抗性与系统性播散倾向, 使同步放化疗疗效受限, 以OUTBACK试验为代表的强化治疗策略亦未能改善生存, 揭示了现行治疗范式与ASC生物学特性之间的深层错配。在精准治疗层面, 帕博利珠单抗联合化疗已在PD-L1阳性晚期宫颈癌(含ASC)中证实明确生存获益; HER2靶向抗体偶联药物T-DXd在HER2高表达宫颈癌患者中客观缓解率达50.0%。建立基于PD-L1、HER2等分子标志物的个体化分层治疗体系, 并开展专门针对ASC的前瞻性临床试验, 是突破当前治疗困境的核心路径。

关键词

宫颈腺鳞癌, 治疗困境, 精准治疗, 免疫治疗, HER2, 分子标志物

Treatment Dilemmas and Prospects of Precision Therapy in Cervical Adenosquamous Carcinoma

Ziqian Zhang¹, Hongning Cai^{2*}

¹Department of Gynecology, Maternal and Child Health Hospital of Hubei Province, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan Hubei

²Department of Hubei Clinical Medical Research Center for Gynecologic Malignancy, Maternal and Child Health Hospital of Hubei Province, Wuhan Hubei

Received: April 12, 2026; accepted: May 6, 2026; published: May 13, 2026

*通讯作者。

文章引用: 张紫千, 蔡鸿宁. 宫颈腺鳞癌的治疗困境与精准治疗展望[J]. 临床医学进展, 2026, 16(5): 887-897.
DOI: 10.12677/acm.2026.1651885

Abstract

Adenosquamous carcinoma (ASC) of the cervix is a rare mixed-type cervical cancer characterized by the coexistence of malignant glandular and squamous epithelial components, accounting for approximately 3%~10% of all cervical cancers. Current guidelines lack independent treatment standards for ASC, and clinical practice continues to follow protocols established primarily for squamous cell carcinoma (SCC). The radioresistance and systemic dissemination tendency intrinsic to ASC limit the efficacy of concurrent chemoradiotherapy (CCRT), and intensified treatment strategies—exemplified by the OUTBACK trial—have likewise failed to improve survival, revealing a fundamental mismatch between the current treatment paradigm and the biological nature of ASC. In terms of precision therapy, pembrolizumab combined with chemotherapy has demonstrated a clear survival benefit in PD-L1-positive advanced cervical cancer (including ASC); the HER2-targeting antibody-drug conjugate T-DXd achieved an objective response rate of 50.0% in patients with HER2-overexpressing cervical cancer. Establishing an individualized stratified treatment system based on molecular biomarkers such as PD-L1 and HER2, and conducting prospective clinical trials specifically designed for ASC, represent the core pathway to overcoming the current therapeutic impasse.

Keywords

Cervical Adenosquamous Carcinoma, Treatment Dilemma, Precision Therapy, Immunotherapy, Her2, Molecular Biomarkers

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

宫颈癌是严重威胁女性健康的恶性肿瘤之一。根据 2020 年第五版世界卫生组织(WHO)女性生殖系统肿瘤分类,腺鳞癌(adenosquamous carcinoma, ASC)被明确界定为在同一肿瘤组织中同时存在明确的恶性腺上皮成分和恶性鳞状上皮成分的混合型癌,两种成分均需在常规苏木精-伊红(H&E)染色下可辨识[1],属于相对罕见的亚型,约占 3%~10% [2]。尽管 ASC 的发病率远低于鳞状细胞癌(squamous cell carcinoma, SCC),但其预后争议与治疗困境长期以来备受临床关注。现有证据显示,与 SCC 相比,ASC 表现出更强的淋巴结及远处转移倾向[3],在接受根治性放疗或同步放化疗(concurrent chemoradiotherapy, CCRT)后的生存获益也普遍偏低[4]。然而,国际主流指南迄今尚未针对 ASC 制定独立的治疗标准,临床实践仍在很大程度上沿用基于 SCC 数据建立的诊疗规范[5]。这种“生物学行为特殊”与“治疗策略趋同”之间的深层矛盾,构成了 ASC 诊疗的核心困境。随着分子病理学研究的深入以及免疫检查点抑制剂、HER2 靶向抗体偶联药物等新兴疗法的临床突破,ASC 的治疗格局正经历深刻变革——以分子标志物为驱动的精准分层治疗,已从理念走向临床实践的前沿。鉴于此,本文以 ASC 的治疗困境为出发点,围绕“从组织学分型迈向分子精准治疗”这一核心论点,系统梳理 ASC 的生物学行为特征、各阶段治疗争议的内在根源及新兴疗法的最新进展,旨在为推动 ASC 的规范化、个体化诊疗提供循证参考。

2. ASC 的生物学行为与治疗困境

理解 ASC 治疗困境的根源,必须首先从其独特的生物学特性入手。ASC 在 HPV 感染型别、转移模

式及放疗敏感性等方面与 SCC 存在本质差异, 这些差异共同构成了现行治疗策略在 ASC 中反复遭遇局限的深层原因。

2.1. 病理学特征与诊断要点

根据病理学, ASC 被定义为在同一肿瘤组织中同时存在可辨识的恶性腺上皮与恶性鳞状上皮成分的混合型癌, 通常建议每种成分的比例不低于 10% [1]。它将 ASC 与仅存在鳞状分化而非真正恶性鳞状成分的腺癌明确区分, 强调了病理诊断的规范性。

在免疫组化标志物应用方面, 高危型 HPV 相关病例中腺癌与鳞癌成分通常均呈 p16 弥漫强阳性 (block-type), 这反映病毒癌蛋白介导的细胞周期失调; p40 及 p63 用于界定鳞状分化区域, CK7、PAX8 则辅助确认腺性成分, 两者联合应用可显著提高诊断准确性。此外, 近年来临床上偶见 HPV 检测阴性且 p16 呈非块状表达的 ASC 病例, 提示该肿瘤在病因学层面可能存在独立于 HPV 感染的异质性, 诊断时须予以重视[6]。

特别指出的是, 玻璃样细胞癌(glassy cell carcinoma, GCC)作为 ASC 的一种高度侵袭性特殊亚型, 以高度低分化、胞质特征性“毛玻璃”样改变为病理特征, 对常规放化疗敏感性极低, 具有早期发生远处转移的生物学倾向[7], 在病理报告中的明确识别对临床决策具有重要意义。

2.2. HPV 感染特征

ASC 在 HPV 感染型别分布上有别于 SCC, 呈现出显著特征。研究显示, 浸润性宫颈癌组织中 HPV DNA 的总检出率为 85% [8]。然而, 在腺癌及腺鳞癌中, HPV18 的感染率(约 37%~40%)显著高于其在 SCC 中的占比(约 10%~14%), 而 HPV16 在腺源性肿瘤中的占比则相对下降[9][10]。针对 ASC 组织的专项研究进一步证实, 在 HPV 阳性的腺鳞癌病例中, HPV18 的检出率同样占据主导, 且大多数 HPV18 阳性病例呈现纯整合形式。

从致癌机制角度分析, HPV18 的早期整合可能造成更大程度的染色体不稳定性, 由此加速肿瘤进展、促进更具侵袭性的生物学行为[11]。上述认识对于宫颈癌的筛查与预防也具有参考价值, ASC 的预防可能更依赖于对 HPV18 型的有效覆盖。

2.3. 转移特征及预后

ASC 及腺癌(adenocarcinoma, AC)患者较 SCC 更易发生淋巴结转移, 且具有更高的远处血行播散风险[12]。研究表明, 在接受放射治疗的腺鳞癌患者死亡病例中, 约 88%存在远处转移[13], 提示该亚型具有系统性疾病的生物学倾向。近期基于中国大型队列(5 466 例)的研究亦证实, 在经倾向评分匹配后, AC/ASC 组的 5 年总生存率(56.9%)和 5 年无病生存率(47.8%)均显著低于 SCC 组(72.2%和 67.6%) [14]。这一发现为更早引入系统治疗提供了重要的理论依据, 单纯依赖手术或局部放疗对 ASC 的控制范围天然受限。

2.4. 放疗抵抗性及机制

放射治疗的相对抵抗性, 是 ASC 治疗困境中最为核心、也最具临床挑战性的问题。多项回顾性研究及真实世界数据[4] [15] [16]均一致显示, 在接受根治性放疗或 CCRT 的局部晚期患者中, AC/ASC 的生存结局显著劣于 SCC。Yokoi 等[17]的回顾性研究纳入局部晚期宫颈癌患者, 多因素分析证实 AC/ASC 组织学类型是无进展生存期(PFS)的独立负性预后因素($P = 0.002$), 且完全缓解率(CR 率)仅为 66.7%, 远低于 SCC 组的 88.9% ($P = 0.002$)。基于中国大样本的比较研究则更为直观地呈现了这一差异: 在 IIB~IV 期接受根治性放化疗的患者中, AC/ASC 组 5 年生存率(54.3%)明显劣于 SCC 组(70.7%), 多因素分析证实

AC/ASC 是独立的死亡危险因素[14]。

ASC 放疗抵抗背后的机制是多维度的, 目前已有若干较为可靠的生物学解释。首先, DNA 损伤修复能力增强是公认的放疗抵抗机制之一。电离辐射诱导的 DNA 双链断裂(DSB)是其杀伤肿瘤细胞的核心途径, 而肿瘤细胞可通过同源重组(HR)和非同源末端连接(NHEJ)等多种修复通路实现对抗, 修复能力的高低直接决定了放疗敏感性[18]。其次, 缺氧微环境亦是不可忽视的促抵抗因素, 肿瘤内缺氧可稳定 HIF-1 α 表达, 通过多种信号通路降低细胞对放射损伤的敏感性[19]。近年来, 基因组研究揭示了 ASC 放疗抵抗的特异性分子基础。MSK-IMPACT 研究发现 STK11 变异在 ASC 中显著富集[20]; STK11 功能缺失可通过 mTOR 通路持续激活及 STING 介导的免疫“冷”微环境两条路径削弱放疗效能[21]。

2.5. 预后差异的争议

关于 ASC 预后的文献结论尚不统一。一项纳入 17 项研究的系统评价与 Meta 分析证实, ASC 患者的总生存期(OS 风险比 HR 1.27, 95% CI: 1.12~1.43)和无复发生存期(HR 1.43, 95% CI: 1.05~1.95)均显著劣于单纯腺癌, 这一劣势在 I-II 期患者中尤为突出(HR 1.41, 95% CI: 1.17~1.70) [22]。然而, 亦有部分研究持不同意见, 例如 Chen 等对 190 例患者的研究[23]及 Noh 等的多中心研究[24]均未发现 ASC 组织学类型本身是独立的预后危险因素。

上述分歧可以从两个层面加以理解: 方法学层面, 各研究样本量偏小, 病理诊断标准不统一, 导致纳入患者的生物学异质性较大; 临床层面, ASC 在确诊时往往分期偏晚, 分期分布的差异是重要的混杂因素。因此, 不能简单地将“预后差异有无”的结论对立, 而应认识到: ASC 的预后受分期、治疗方式和分子特征的共同驱动, 组织学分型的预后价值本身是有条件的, 这正是推动从组织学分型迈向分子精准分层的核心动力所在。

3. 治疗策略的演变与争议

ASC 的治疗困境在疾病管理的每个关键环节均有体现。从早期手术入路的抉择, 到术后辅助治疗的策略选择, 再到局部晚期患者的系统治疗强化探索, 现行基于 SCC 证据建立的标准在 ASC 中一再遭遇局限。

在早期 ASC 的手术治疗中, 手术入路问题因 LACC 试验的发布而受到根本性冲击。2018 年, Ramirez 等在《新英格兰医学杂志》报告了 III 期随机对照试验 LACC 的结果: 与开腹手术相比, 微创手术(腹腔镜或机器人)组的 4.5 年无病生存率(DFS)显著更低(85.0% vs 96.0%, HR 3.91, 95% CI: 2.02~7.58, $P < 0.001$), 总生存率(4.5 年: 90.6% vs 96.2%, HR 2.71, 95% CI: 1.32~5.59, $P = 0.007$)亦显著劣于开腹组[25]。尽管该试验中 ASC 仅占少数, 但其研究结论对所有组织学亚型均具有约束力。目前认为, 举宫器的机械挤压与 CO₂ 气腹环境导致的肿瘤播散, 可能是微创手术劣于开腹手术的重要机制。考虑到 ASC 本身具有更强的血行播散倾向, 腹腔内肿瘤播散的风险对于 ASC 患者而言可能更具杀伤性。基于上述证据, 目前对包括 ASC 在内的早期宫颈癌, 经腹广泛性子宫切除术可能是更安全的选择。

在保留卵巢的问题上, ASC 同样面临证据不充分且相互矛盾的困境。Shimada 等[26]纳入 3471 例 IB~IIB 期行根治性手术的患者, 发现腺癌及腺鳞癌患者的卵巢转移率(5.31%)显著高于鳞癌(0.79%, $P < 0.01$), 且卵巢转移患者预后极差, 据此建议腺源性肿瘤原则上切除卵巢。然而, 一项针对宫颈腺癌卵巢保留安全性的系统评价与 Meta 分析指出, 在满足严格标准(年龄较轻、早期、无淋巴结转移等)的患者中, 卵巢转移率极低, 保留卵巢并未增加复发或死亡风险[27]。解读这两项研究的分歧需注意其本质差异: Shimada 等纳入了 IB~IIB 的宽泛分期, 而卵巢保留研究中的安全结论均有严格的筛选标准作为前提。对 ASC 而言, 鉴于缺乏专属的大样本循证证据, 临床决策须高度个体化; 对于绝经前、低危的年轻患者,

预防性双侧输卵管切除并保留卵巢可作为一种在降低未来卵巢癌风险与维持内分泌功能之间取得平衡的折中策略。

在保留生育功能方面, 尽管现行 NCCN 指南未将 ASC 列为广泛宫颈切除术的绝对禁忌, 但 ASC 较 SCC 更高的复发风险和更早发生淋巴结微转移的生物学特性决定了筛选标准须更为严格, 术后随访须更加密集。对于 IA1 期无淋巴管间隙浸润(LVSI)的极早期患者, 宫颈锥切或单纯全子宫切除在技术上可行, 但需警惕腺源性肿瘤存在多灶性和跳跃性病变的潜在风险[28]; IA1 期伴 LVSI 或 IA2 期患者, 鉴于淋巴结微转移风险升高, 标准的改良广泛性子宫颈切除联合盆腔淋巴结清扫仍为首选推荐。

在术后辅助治疗方面, 现行分层策略的循证基础均来源于以 SCC 为主体的临床试验, 其在 ASC 中的适用性存在系统性局限。对于仅满足 Sedlis 标准的中危组患者, GOG 92 研究确立了术后补充盆腔外照射(EBRT)的基础依据, 该试验显示放疗可使复发风险降低约 47% [29]。然而, 这一经典研究存在明显的时代局限性: 试验人群以 SCC 为主, AC/ASC 仅占少数且分布不均。值得关注的是, GOG 92 的 10 年随访分析揭示了一个组织学特异性现象: 在无辅助治疗组中, AC 患者的局部复发率(44%)显著高于 SCC (28%), 而在接受辅助放疗后, AC 的复发率骤降至 9%, 降幅远大于 SCC (28%降至 20%) [30]。这一数据表面上提示 AC/ASC 可从辅助放疗中获得更大的局部控制获益, 但需注意, 局部控制改善并不等同于总生存获益。考虑到 AC/ASC 本身具有更强的系统性血行播散倾向, 局部放疗所不能覆盖的远处转移, 才可能是制约其总生存的更关键失败模式。

这一推断得到了近年来更大规模数据的间接支持。来自国际多中心队列的组织学分层分析发现, 对于 AC/ASC 患者, 放疗降级(即不进行辅助放疗)并未显著增加总死亡风险(HR 0.90, 95% CI: 0.46~1.75), 而对 SCC 则明显有害(HR 1.55, 95% CI: 1.02~2.34) [31]。且辅助放疗虽可在中危人群中降低局部复发率, 但并未转化为总生存期的显著改善, 且伴随更高的毒性发生率。表明对于 AC/ASC 而言, 辅助放疗可有效压制局部残留病灶, 但其主要致死原因在于系统性远处转移, 单纯强化局部治疗存在天花板效应, 无法从根本上改善总生存。这与前文所述 ASC 放疗抵抗的核心机制高度一致——ASC 的放疗困境, 并非体现在局部病灶对放射线的完全不应答, 而在于放疗本身无力覆盖其系统性播散的生物学倾向。因此, 如何在局部治疗基础上更早、更有效地引入系统治疗, 才是改善 ASC 中危患者预后的关键命题, 亦有待专门针对这一亚群的前瞻性研究加以厘清。

对于满足 Peters 标准的高危组患者, GOG 109/SWOG 8797 研究确立了术后 CCRT 的标准地位。该试验随机将 268 例高危早期宫颈癌患者分配至单纯放疗或顺铂/5-氟尿嘧啶(5-FU)联合同步放化疗组, CCRT 组的 4 年无进展生存率(80% vs 63%, HR 2.01, P=0.003)和总生存率(81% vs 71%, HR 1.96, P=0.007)均显著优于单纯放疗组[32]。对 ASC 而言, 该研究中一个关键的亚组现象同样值得深思: 在单纯放疗组, AC/ASC 患者的预后显著劣于鳞癌, 而在加入顺铂化疗后, 这种组织学类型间的预后差距明显缩小[33]。这一“化疗弥补”效应提示, AC/ASC 对含铂系统化疗的敏感性可能优于其对放射治疗的应答, 或更能从系统治疗中获益, 为加强系统化疗在 ASC 辅助治疗中的比重提供了间接依据。

在局部晚期(IIb~IVA 期)ASC 的治疗中, 以顺铂为基础的周疗联合盆腔外照射及腔内近距离放疗的 CCRT 方案仍为当前标准, 但 ASC 的放疗抵抗特性决定了这一标准方案在 ASC 患者中的疗效天然受限。正是在这一背景下, 多种强化治疗策略被相继探索, 但结果均未令人满意, 且这一系列失败本身具有重要的方法学启示。OUTBACK 试验是其中规模最大、设计最为严谨的随机对照研究。该试验纳入 926 例局部晚期宫颈癌患者, 随机分配至标准 CCRT 组或 CCRT 序贯 4 周期卡铂 + 紫杉醇辅助化疗组, 主要终点为 5 年总生存率。最终结果显示, 两组 5 年总生存率几乎相同(72% vs 71%, HR 0.90, 95% CI: 0.70~1.17, P=0.81), 辅助化疗组无进展生存率亦无显著改善(63% vs 61%), 而 3~4 级不良事件(含重度骨髓抑制及感染性并发症)发生率在辅助化疗组则显著更高(81% vs 62%) [34]。这一毒性增加而未能转化为生存获益

的结论已成为改变临床实践的里程碑式证据, OUTBACK 试验结果发表后, 该辅助化疗方案在国际范围内已基本停止使用。

然而, 对 OUTBACK 结果的解读需要审慎, 尤其不能据此武断地否定系统化疗对 ASC 的潜在价值。首先, OUTBACK 试验入组患者中, 以 SCC 为主体(非鳞癌占比约 25%), ASC 亚组样本量严重不足, 无法对 ASC 单独得出可靠结论。其次, 该试验选用的辅助化疗方案(卡铂 AUC 5 + 紫杉醇 155 mg/m²)的剂量低于临床通常采用的强度(卡铂 AUC 6 + 紫杉醇 175 mg/m²), 且从顺铂切换至卡铂的方案转换是否最优, 尚有争议[35]。第三, 试验仅评估了“辅助”时机的化疗强化, 并非同步或诱导化疗, 不同时机可能对 ASC 产生不同效果。值得关注的是, 近期发表于《柳叶刀》的 INTERLACE 试验探索了诱导化疗(卡铂 + 紫杉醇 6 周)序贯标准 CCRT 的策略, 结果显示诱导化疗组在无进展生存率(76% vs 73%)和总生存率(80% vs 72%)方面均优于单纯 CCRT, 为宫颈癌强化系统治疗提供了新的思路[36]。尽管 INTERLACE 同样以 SCC 为主, ASC 亚组数据尚未充分报道, 但其阳性结果表明化疗“时机”的选择可能是影响疗效的关键变量, 这对于未来 ASC 专属治疗策略的设计具有重要参考价值。

纵观三个治疗阶段, ASC 所面临的困境呈现出一条清晰的内在逻辑链: 无论是术中肿瘤播散风险的放大, 还是辅助放疗局部控制获益被远处转移抵消, 抑或是放疗抵抗导致 CCRT 疗效受限而强化化疗又未能弥补, 这些困境归根结底都指向同一个生物学根源——ASC 的腺性成分赋予其更强的系统性播散能力和放疗抵抗性, 而现有治疗范式过度依赖局部控制手段, 系统治疗的时机与强度未能真正适配 ASC 的生物学特性。这一认识自然引出了一个核心命题: 突破 ASC 的治疗困境, 必须从分子层面理解其异质性, 并以此为依据重新构建治疗策略。

4. 精准治疗时代的曙光

突破 ASC 困境的核心命题在于 ASC 需要超越组织学分型、基于其分子特征制定的治疗策略。近年来, 免疫检查点抑制剂和 HER2 靶向抗体偶联药物(ADC)的临床突破, 正在将这一命题从理念转化为现实。

在系统治疗的基础方案层面, GOG 240 研究最终分析确证, 在含铂双药化疗基础上加入贝伐珠单抗(抗 VEGF 单克隆抗体), 可将晚期宫颈癌患者的中位 OS 从 13.3 个月提升至 17.0 个月(HR 0.76, P=0.004), 且非鳞癌患者在多因素分析中同样显示出获益趋势[37]。这一结果奠定了含铂化疗联合贝伐珠单抗作为晚期宫颈癌标准治疗骨架的地位, 也为后续免疫检查点抑制剂的联合探索提供了方案基础。

在此骨架之上, 免疫治疗的叠加带来了新的生存获益。KEYNOTE-826 III 期临床试验纳入 617 例持续性、复发性或转移性宫颈癌患者(含 SCC、AC 及 ASC 三种组织学类型), 在 1:1 随机分配的双盲设计下, 比较帕博利珠单抗联合化疗(铂类 + 紫杉醇, ±贝伐珠单抗)与安慰剂联合化疗的疗效。结果显示, 在 PD-L1 阳性(CPS ≥ 1)人群(n = 548)中, 帕博利珠单抗组的 24 个月总生存率为 53.0%, 显著优于对照组的 41.7% (死亡风险比 HR = 0.64, 95% CI: 0.50~0.81, P < 0.001); 无进展生存期(PFS)亦有显著改善(10.4 个月 vs 8.2 个月, HR 0.62, 95% CI: 0.50~0.77, P < 0.001) [38]。经超过 3 年的最终随访分析, 上述生存获益仍持续维持[39]。2021 年, 美国 FDA 基于此批准了帕博利珠单抗联合化疗(±贝伐珠单抗)用于 PD-L1 CPS ≥ 1 的晚期宫颈癌一线治疗。

对 ASC 而言, KEYNOTE-826 的亚组分析具有特殊意义。研究专门报告了鳞癌与非鳞癌(含 ASC 及腺癌)的组织学亚组分析。在 CPS ≥ 1 人群中, 非鳞癌亚组的 OS 风险比(HR 0.70, 95% CI: 0.41~1.20)与鳞癌亚组(HR 0.60)方向一致, 均倾向于帕博利珠单抗获益; 在意向治疗(ITT)全体人群中, 非鳞癌亚组的 OS (HR 0.76, 95% CI: 0.47~1.23)和 PFS 均同样显示帕博利珠单抗获益[40]。这一结果证实了免疫联合疗法对非鳞癌(含 ASC)的广谱有效性, 打消了外界对 ASC 能否从免疫治疗中获益的主要疑虑。需要指出的是,

KEYNOTE-826 中非鳞癌亚组样本量有限(约占总人群 15%~20%), 亚组分析的统计效能不足以得出 ASC 专属的确定性结论; 但获益方向的一致性已具有临床指导意义, 且经过充分的随访验证, 帕博利珠单抗联合化疗(\pm 贝伐珠单抗)目前已成为晚期/复发性 ASC 的首选一线推荐方案。

关于免疫治疗的疗效预测, PD-L1 表达状态(CPS 评分)是目前最重要的生物标志物。KEYNOTE-826 的数据同样显示, 在 CPS < 1 人群中帕博利珠单抗的获益消失(HR 0.87, 95% CI: 0.50~1.52), 进一步强调了 PD-L1 检测对于指导用药的必要性[39]。ASC 的肿瘤突变负荷(TMB)通常较低, 但 PD-L1 表达并不罕见, 这为 ASC 患者接受免疫治疗提供了生物学基础。因此, 对所有晚期/复发性 ASC 患者在初诊时常规检测 PD-L1 (CPS 评分)应作为标准诊疗流程的一部分。

值得注意的是, 免疫治疗的临床探索进一步向局部晚期阶段推进。KEYNOTE-A18 (ENGOT-cx11/GOG-3047) III 期随机对照试验纳入 1 060 例新诊断的高危局部晚期宫颈癌患者, 在标准 CCRT 基础上联合帕博利珠单抗, 序贯帕博利珠单抗维持治疗, 与单纯 CCRT 相比, 联合组的无进展生存期显著改善(HR 0.67, 95% CI: 0.54~0.84, $P < 0.001$), 总生存期亦呈现获益趋势[41]。这一结果具有重要意义: 对于 ASC 而言, CCRT 疗效本已受限于放疗抵抗特性, 而在 CCRT 基础上叠加免疫检查点抑制剂, 理论上可通过激活抗肿瘤免疫应答部分弥补放疗敏感性的不足。尽管 KEYNOTE-A18 中 ASC 亚组数据尚未单独报告, 但其阳性结果为局部晚期 ASC 患者在 CCRT 基础上联合免疫治疗提供了重要的循证参考。

在靶向治疗领域, HER2 靶点的临床突破代表了宫颈癌(包括 ASC)精准治疗最具范式转变意义的进展。HER2 在宫颈癌中的表达率报道差异悬殊(0%~87%), 这主要源于检测方法不统一。依照符合 ASCO/CAP 标准的方法学进行评估时, 宫颈癌中 HER2 过表达(IHC 3+或 FISH 扩增阳性)的汇总患病率约为 5.7% [42]。尽管绝对比例并不高, 但这意味着在每年数十万新发宫颈癌患者中, HER2 阳性患者的绝对数量仍然相当可观。此外, 有研究提示 HER2 表达在腺癌及腺鳞癌等非鳞癌组织学亚型中的比例可能高于 SCC [43], 这对 ASC 患者的 HER2 检测具有更直接的提示意义。

2023 年发表于《临床肿瘤学杂志》的 DESTINY-PanTumor02 II 期研究, 是迄今为止最重要的宫颈癌 HER2 靶向治疗证据。该研究采用篮式试验设计, 纳入包括宫颈癌在内的 7 种 HER2 表达阳性(IHC 2+或 3+)实体瘤患者共 267 例, 评估抗体偶联药物 T-DXd(德曲妥珠单抗, 5.4 mg/kg, 每 3 周 1 次)的疗效。在主要分析中, 全体患者的客观缓解率(ORR)为 37.1% (95% CI: 31.3%~43.2%), 中位缓解持续时间(DOR)为 11.3 个月, 中位 OS 为 13.4 个月。其中, 宫颈癌队列($n = 40$)的 ORR 达到 50.0%, 中位 DOR 为 14.2 个月, 疗效尤为突出。在 HER2 IHC 中央检测 3+的患者(各瘤种合并, $n = 75$)中, ORR 进一步升至 61.3% (95% CI: 49.4%~72.4%), 中位 DOR 长达 22.1 个月, 中位 OS 达 21.1 个月[44]。上述数据对于既往接受过多线治疗、严重缺乏有效治疗选择的晚期宫颈癌患者而言, 意义尤为深远。需要说明的是, DESTINY-PanTumor02 是 II 期篮式试验, 宫颈癌队列样本量有限($n = 40$), 且该研究混合了多种组织学类型, ASC 专属数据尚未单独报告; T-DXd 在宫颈癌中的应用目前尚待更大规模随机对照试验的验证。此外, T-DXd 的安全性也须予以重视: 在全体患者中, 经裁定的药物相关间质性肺疾病(ILD)发生率约为 10.5%, 其中 3 例死亡[44], 需要在临床应用中严格的监测与管理。

对于 HER2 高表达的宫颈癌患者, 驱动治疗决策的关键标志物已从“组织学类型”(鳞癌/腺鳞癌/腺癌)转变为“HER2 IHC 评分”这一分子特征。而对于 ASC 患者而言, 初诊时的分子检测不再只是可选项, 而应成为常规诊疗流程的一部分。临床实践中应通过 HER2 IHC 检测筛选出可能从 T-DXd 等 ADC 药物中显著获益的患者亚群。这一理念的落地, 正是将 ASC 的诊疗模式从“以组织学分类为终点的诊断”推向“以分子特征为起点的精准治疗”的具体体现。

Memorial Sloan Kettering 癌症中心基于 MSK-IMPACT 平台对 177 例宫颈癌患者(含 21 例 ASC)的前瞻性基因组研究发现, ASC 中存在 STK11 变异的富集以及 TP53、ARID1A、ERBB2 突变的显著缺失,

提示 ASC 具有有别于其他组织学亚型的特异性分子图谱, 且 37% 的患者携带至少一个具有潜在可操作性的基因组改变[20]。DNA 损伤检查点激酶 ATR 与 WEE1 的靶向抑制, 是另一具有明确生物学逻辑的新兴方向。ATR/WEE1 抑制剂通过强制携带 DNA 损伤的肿瘤细胞绕过 G2/M 期检查点直接进入有丝分裂, 诱导“有丝分裂灾变”, 已在多种实体瘤中展现出放疗增敏潜力[45]。上述靶点目前尚缺乏 ASC 专属的前瞻性数据, 但分子逻辑清晰、药物可及性强, 为未来靶向治疗的探索提供了重要线索。

综合上述证据, 精准治疗已在 ASC 的综合治疗管理中初现雏形: PD-L1 检测指导免疫治疗的使用, HER2 IHC 筛选 ADC 药物的适用人群, 两条路径均有高质量临床试验数据支撑。然而, 必须坦承的是, 当前所有的关键证据均来自混合组织学类型的研究, ASC 专属的分子图谱(包括其特异性的基因组改变、免疫微环境特征以及最佳生物标志物组合)远未建立。这一现实既说明了 ASC 精准治疗的前景, 也清晰地标示出下一阶段研究的核心方向——开展专门针对 ASC 的前瞻性分子分型研究, 是将“精准治疗”从理念真正落地为临床实践的必由之路。

5. 结语与展望

宫颈腺鳞癌作为宫颈癌中一种兼具独特生物学特性与高度临床挑战性的特殊亚型, 其诊疗困境贯穿了疾病管理的全过程。本文围绕“从组织学分型迈向分子精准治疗”这一主线, 系统梳理了 ASC 在 HPV 感染特征、放疗抵抗机制、转移模式以及各治疗阶段的争议证据, 揭示了现行以鳞癌为基础的诊疗范式在处理 ASC 时的结构性错配。

令人鼓舞的是, 精准治疗的突破已初步改变了这一困局的走势。KEYNOTE-826 确立了帕博利珠单抗联合化疗在晚期/复发性宫颈癌(含 ASC)一线治疗中的地位, 而 KEYNOTE-A18 在局部晚期阶段进一步验证了免疫联合化疗的生存获益。与此同时, DESTINY-PanTumor02 所呈现的 HER2 靶向 ADC 疗效, 则进一步推动了分子检测在宫颈癌(含 ASC)诊断流程中的前移。MSK-IMPACT 基因组研究初步勾勒出 ASC 特异性分子图谱的轮廓, 为靶向治疗的探索提供了方向。

然而, 当前所有关键临床证据均来源于混合组织学类型的研究, ASC 专属的高级别循证证据几乎空白。这种证据缺失是制约 ASC 精准治疗真正落地的核心瓶颈。未来应充分挖掘 SEER、NCDB 等大型数据库中的真实世界数据, 针对 ASC 开展精细分层的回顾性分析, 系统探索不同治疗模式对生存结局的差异效应, 为前瞻性研究提供假设基础。与此同时, 迫切需要在 GCIG、ENGOT 等国际协作框架下建立专属 ASC 的多中心患者登记平台与生物样本库, 统一收集临床病理信息、分子检测结果与随访数据, 为基因组学和免疫微环境的系统分析奠定基础, 同时推动 ASC 病理诊断与分子检测流程的国际标准化。

长期而言, 鉴于传统大样本 RCT 在罕见肿瘤中的固有局限, 未来临床试验应优先采用以生物标志物驱动的伞式或篮式设计, 结合贝叶斯自适应随机化方案, 在有限样本下高效筛选优势人群; 依托国际登记平台开展去中心化试验, 从根本上突破入组瓶颈。治疗探索的优先命题包括: 免疫联合化疗在 ASC 富集人群中的强化验证、HER2 阳性 ASC 的 ADC 前瞻性队列, 以及 DNA 损伤修复抑制剂与放疗联合的增敏策略。唯有如此, 才能将“精准治疗”的理念真正转化为改善 ASC 患者预后的临床现实。

参考文献

- [1] Stolnicu, S., Hoang, L., Zhou, Q., Iasonos, A., Terinte, C., Pesci, A., *et al.* (2023) Cervical Adenosquamous Carcinoma: Detailed Analysis of Morphology, Immunohistochemical Profile, and Outcome in 59 Cases. *International Journal of Gynecological Pathology*, **42**, 259-269. <https://doi.org/10.1097/pgp.0000000000000921>
- [2] Cui, P., Cong, X., Chen, C., Yang, L. and Liu, Z. (2021) Adenosquamous Carcinoma of the Cervix: A Population-Based Analysis. *Frontiers in Oncology*, **11**, Article 652850. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.652850>
- [3] Yordanov, A., Kostov, S., Slavchev, S., Strashilov, S., Konsoulova, A., Calleja Agius, J., *et al.* (2021) Adenosquamous Carcinoma of the Uterine Cervix—Impact of Histology on Clinical Management. *Cancer Management and Research*,

- 13, 4979-4986. <https://doi.org/10.2147/cmar.s311326>
- [4] Yao, G., Qiu, J., Zhu, F. and Wang, X. (2022) Survival of Patients with Cervical Cancer Treated with Definitive Radiotherapy or Concurrent Chemoradiotherapy According to Histological Subtype: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Medicine*, **9**, Article 843262. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.843262>
- [5] Marth, C., Landoni, F., Mahner, S., McCormack, M., Gonzalez-Martin, A. and Colombo, N. (2017) Cervical Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up. *Annals of Oncology*, **28**, iv72-iv83. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx220>
- [6] Arora, I., Ganesan, R., Sokhi, T., Shiomi, T., Mikami, Y., Rakislova, N., *et al.* (2026) Cervical HPV-Independent Adenosquamous Carcinoma: Report of a Case Series. *Virchows Archiv*. <https://doi.org/10.1007/s00428-026-04411-7>
- [7] Glücksmann, A. and Cherry, C.P. (1956) Incidence, Histology, and Response to Radiation of Mixed Carcinomas (Adenocarcinomas) of the Uterine Cervix. *Cancer*, **9**, 971-979. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(195609/10\)9:5<971::aid-cnrcr2820090518>3.0.co;2-t](https://doi.org/10.1002/1097-0142(195609/10)9:5<971::aid-cnrcr2820090518>3.0.co;2-t)
- [8] De Sanjose, S., Quint, W.G., Alemany, L., *et al.* (2010) Human Papillomavirus Genotype Attribution in Invasive Cervical Cancer: A Retrospective Cross-Sectional Worldwide Study. *The Lancet Oncology*, **11**, 1048-1056.
- [9] Clifford, G.M., Smith, J.S., Plummer, M., Muñoz, N. and Franceschi, S. (2003) Human Papillomavirus Types in Invasive Cervical Cancer Worldwide: A Meta-analysis. *British Journal of Cancer*, **88**, 63-73. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6600688>
- [10] Tjalma, W.A., Fiander, A., Reich, O., Powell, N., Nowakowski, A.M., Kirschner, B., *et al.* (2013) Differences in Human Papillomavirus Type Distribution in High-Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia and Invasive Cervical Cancer in Europe. *International Journal of Cancer*, **132**, 854-867. <https://doi.org/10.1002/ijc.27713>
- [11] Yoshida, T., Sano, T., Oyama, T., Kanuma, T. and Fukuda, T. (2009) Prevalence, Viral Load, and Physical Status of HPV 16 and 18 in Cervical Adenosquamous Carcinoma. *Virchows Archiv*, **455**, 253-259. <https://doi.org/10.1007/s00428-009-0823-x>
- [12] Huang, Y., Wang, C., Tsai, C., Lai, C., Chang, T., Chou, H., *et al.* (2012) Clinical Behaviors and Outcomes for Adenocarcinoma or Adenosquamous Carcinoma of Cervix Treated by Radical Hysterectomy and Adjuvant Radiotherapy or Chemoradiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, **84**, 420-427. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.12.013>
- [13] Gallup, D.G., Harper, R.H. and Stock, R.J. (1985) Poor Prognosis in Patients with Adenosquamous Cell Carcinoma of the Cervix. *Obstetrics and Gynecology*, **65**, 416-422.
- [14] Liu, P., Ji, M., Kong, Y., Huo, Z., Lv, Q., Xie, Q., *et al.* (2022) Comparison of Survival Outcomes between Squamous Cell Carcinoma and Adenocarcinoma/Adenosquamous Carcinoma of the Cervix after Radical Radiotherapy and Chemotherapy. *BMC Cancer*, **22**, Article No. 326. <https://doi.org/10.1186/s12885-022-09401-x>
- [15] Rose, P.G., Java, J.J., Whitney, C.W., Stehman, F.B., Lanciano, R. and Thomas, G.M. (2014) Locally Advanced Adenocarcinoma and Adenosquamous Carcinomas of the Cervix Compared to Squamous Cell Carcinomas of the Cervix in Gynecologic Oncology Group Trials of Cisplatin-Based Chemoradiation. *Gynecologic Oncology*, **135**, 208-212. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2014.08.018>
- [16] Hu, K., Wang, W., Liu, X., Meng, Q. and Zhang, F. (2018) Comparison of Treatment Outcomes between Squamous Cell Carcinoma and Adenocarcinoma of Cervix after Definitive Radiotherapy or Concurrent Chemoradiotherapy. *Radiation Oncology*, **13**, Article No. 249. <https://doi.org/10.1186/s13014-018-1197-5>
- [17] Yokoi, E., Mabuchi, S., Takahashi, R., Matsumoto, Y., Kuroda, H., Kozasa, K., *et al.* (2017) Impact of Histological Subtype on Survival in Patients with Locally Advanced Cervical Cancer That Were Treated with Definitive Radiotherapy: Adenocarcinoma/Adenosquamous Carcinoma versus Squamous Cell Carcinoma. *Journal of Gynecologic Oncology*, **28**, e19. <https://doi.org/10.3802/jgo.2017.28.e19>
- [18] Huang, R. and Zhou, P. (2020) DNA Damage Response Signaling Pathways and Targets for Radiotherapy Sensitization in Cancer. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **5**, Article No. 60. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-0150-x>
- [19] Zhang, H., Wang, X., Ma, Y., Zhang, Q., Liu, R., Luo, H., *et al.* (2023) Review of Possible Mechanisms of Radiotherapy Resistance in Cervical Cancer. *Frontiers in Oncology*, **13**, Article 1164985. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1164985>
- [20] Friedman, C.F., Ravichandran, V., Miller, K., Vanderbilt, C., Zhou, Q., Iasonos, A., *et al.* (2023) Assessing the Genomic Landscape of Cervical Cancers: Clinical Opportunities and Therapeutic Targets. *Clinical Cancer Research*, **29**, 4660-4668. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-23-1078>
- [21] Kitajima, S., Ivanova, E., Guo, S., Yoshida, R., Campisi, M., Sundararaman, S.K., *et al.* (2019) Suppression of STING Associated with LKB1 Loss in Kras-Driven Lung Cancer. *Cancer Discovery*, **9**, 34-45. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-18-0689>
- [22] Lee, J., Lee, C., Hahn, S., Kim, M.A., Kim, H.S., Chung, H.H., *et al.* (2014) Prognosis of Adenosquamous Carcinoma Compared with Adenocarcinoma in Uterine Cervical Cancer. *International Journal of Gynecological Cancer*, **24**, 289-

294. <https://doi.org/10.1097/igc.0000000000000063>
- [23] Chen, J.L., Cheng, J.C., Kuo, S., Chen, C., Lin, M. and Huang, C. (2012) Outcome Analysis of Cervical Adenosquamous Carcinoma Compared with Adenocarcinoma. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, **91**, 1158-1166. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0412.2012.01420.x>
- [24] Noh, J.M., Park, W., Kim, Y.S., Kim, J., Kim, H.J., Kim, J., *et al.* (2014) Comparison of Clinical Outcomes of Adenocarcinoma and Adenosquamous Carcinoma in Uterine Cervical Cancer Patients Receiving Surgical Resection Followed by Radiotherapy: A Multicenter Retrospective Study (KROG 13-10). *Gynecologic Oncology*, **132**, 618-623. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2014.01.043>
- [25] Ramirez, P.T., Robledo, K.P., Frumovitz, M., Pareja, R., Ribeiro, R., Lopez, A., *et al.* (2024) LACC Trial: Final Analysis on Overall Survival Comparing Open versus Minimally Invasive Radical Hysterectomy for Early-Stage Cervical Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, **42**, 2741-2746. <https://doi.org/10.1200/jco.23.02335>
- [26] Shimada, M., Kigawa, J., Nishimura, R., Yamaguchi, S., Kuzuya, K., Nakanishi, T., *et al.* (2006) Ovarian Metastasis in Carcinoma of the Uterine Cervix. *Gynecologic Oncology*, **101**, 234-237. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2005.10.004>
- [27] Cheng, H., Huo, L., Zong, L., Kong, Y., Yang, J. and Xiang, Y. (2019) Oncological Outcomes and Safety of Ovarian Preservation for Early Stage Adenocarcinoma of Cervix: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Oncology*, **9**, Article 777. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00777>
- [28] Ciavattini, A., Giannella, L., Delli Carpini, G., Tsiroglou, D., Sopracordevole, F., Chiossi, G., *et al.* (2019) Adenocarcinoma *in Situ* of the Uterine Cervix: Clinical Practice Guidelines from the Italian Society of Colposcopy and Cervical Pathology (SICPCV). *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, **240**, 273-277. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2019.07.014>
- [29] Sedlis, A., Bundy, B.N., Rotman, M.Z., Lentz, S.S., Muderspach, L.I. and Zaino, R.J. (1999) A Randomized Trial of Pelvic Radiation Therapy versus No Further Therapy in Selected Patients with Stage IB Carcinoma of the Cervix after Radical Hysterectomy and Pelvic Lymphadenectomy: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecologic Oncology*, **73**, 177-183. <https://doi.org/10.1006/gy.1999.5387>
- [30] Rotman, M., Sedlis, A., Piedmonte, M.R., Bundy, B., Lentz, S.S., Muderspach, L.I., *et al.* (2006) A Phase III Randomized Trial of Postoperative Pelvic Irradiation in Stage IB Cervical Carcinoma with Poor Prognostic Features: Follow-Up of a Gynecologic Oncology Group Study. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, **65**, 169-176. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2005.10.019>
- [31] Cibula, D., Akilli, H., Jarkovsky, J., van Lonkhuijzen, L., Scambia, G., Meydanli, M.M., *et al.* (2023) Role of Adjuvant Therapy in Intermediate-Risk Cervical Cancer Patients—Subanalyses of the SCCAN Study. *Gynecologic Oncology*, **170**, 195-202. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2023.01.014>
- [32] Peters, W.A., Liu, P.Y., Barrett, R.J., Stock, R.J., Monk, B.J., Berek, J.S., *et al.* (2000) Concurrent Chemotherapy and Pelvic Radiation Therapy Compared with Pelvic Radiation Therapy Alone as Adjuvant Therapy after Radical Surgery in High-Risk Early-Stage Cancer of the Cervix. *Journal of Clinical Oncology*, **18**, 1606-1613. <https://doi.org/10.1200/jco.2000.18.8.1606>
- [33] Monk, B.J., Wang, J., Im, S., Stock, R.J., Peters, W.A., Liu, P.Y., *et al.* (2005) Rethinking the Use of Radiation and Chemotherapy after Radical Hysterectomy: A Clinical-Pathologic Analysis of a Gynecologic Oncology Group/Southwest Oncology Group/Radiation Therapy Oncology Group Trial. *Gynecologic Oncology*, **96**, 721-728. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2004.11.007>
- [34] Mileskin, L.R., Moore, K.N., Barnes, E.H., Gebiski, V., Narayan, K., King, M.T., *et al.* (2023) Adjuvant Chemotherapy Following Chemoradiotherapy as Primary Treatment for Locally Advanced Cervical Cancer versus Chemoradiotherapy Alone (OUTBACK): An International, Open-Label, Randomised, Phase 3 Trial. *The Lancet Oncology*, **24**, 468-482. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(23\)00147-x](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(23)00147-x)
- [35] Čerina, D., Boraska Jelavić, T., Buljubašić Franić, M., Tomić, K., Bajić, Ž. and Vrdoljak, E. (2022) Is There a Place for Adjuvant Chemotherapy in the Treatment of Locally Advanced Cervical Cancer? *Current Oncology*, **29**, 5223-5237. <https://doi.org/10.3390/curroncol29080415>
- [36] McCormack, M., Eminowicz, G., Gallardo, D., Diez, P., Farrelly, L., Kent, C., *et al.* (2024) 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. *The Lancet*, **404**, 1525-1535. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(24\)01438-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(24)01438-7)
- [37] Tewari, K.S., Sill, M.W., Penson, R.T., Huang, H., Ramondetta, L.M., Landrum, L.M., *et al.* (2017) 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). *The Lancet*, **390**, 1654-1663. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)31607-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)31607-0)
- [38] Colombo, N., Dubot, C., Lorusso, D., Caceres, M.V., Hasegawa, K., Shapira-Frommer, R., *et al.* (2021) Pembrolizumab for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer. *New England Journal of Medicine*, **385**, 1856-1867.

- <https://doi.org/10.1056/nejmoa2112435>
- [39] Monk, B.J., Colombo, N., Tewari, K.S., Dubot, C., Cáceres, M.V., Hasegawa, K., *et al.* (2023) First-Line Pembrolizumab + Chemotherapy versus Placebo + Chemotherapy for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer: Final Overall Survival Results of Keynote-826. *Journal of Clinical Oncology*, **41**, 5505-5511. <https://doi.org/10.1200/jco.23.00914>
- [40] Tewari, K.S., Colombo, N., Monk, B.J., Dubot, C., Cáceres, M.V., Hasegawa, K., *et al.* (2024) Pembrolizumab or Placebo Plus Chemotherapy with or without Bevacizumab for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer: Subgroup Analyses from the KEYNOTE-826 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncology*, **10**, 185-192. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2023.5410>
- [41] Lorusso, D., Xiang, Y., Hasegawa, K., Scambia, G., Leiva, M., Ramos-Elias, P., *et al.* (2024) Pembrolizumab or Placebo with Chemoradiotherapy Followed by Pembrolizumab or Placebo for Newly Diagnosed, High-Risk, Locally Advanced Cervical Cancer (EN-GOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18): A Randomised, Double-Blind, Phase 3 Clinical Trial. *The Lancet*, **403**, 1341-1350. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(24\)00317-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(24)00317-9)
- [42] Itkin, B., Garcia, A., Straminsky, S., Adelchanow, E.D., Pereyra, M., Haab, G.A., *et al.* (2021) Prevalence of HER2 Overexpression and Amplification in Cervical Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE*, **16**, e0257976. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0257976>
- [43] Chavez-Blanco, A., Perez-Sanchez, V., Gonzalez-Fierro, A., Vela-Chavez, T., Candelaria, M., Cetina, L., *et al.* (2004) HER2 Expression in Cervical Cancer as a Potential Therapeutic Target. *BMC Cancer*, **4**, Article No. 59. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-4-59>
- [44] Meric-Bernstam, F., Makker, V., Oaknin, A., Oh, D., Banerjee, S., González-Martín, A., *et al.* (2024) Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan in Patients with HER2-Expressing Solid Tumors: Primary Results from the DESTINY-PanTumor02 Phase II Trial. *Journal of Clinical Oncology*, **42**, 47-58. <https://doi.org/10.1200/jco.23.02005>
- [45] Bukhari, A.B., Chan, G.K. and Gamper, A.M. (2022) Targeting the DNA Damage Response for Cancer Therapy by Inhibiting the Kinase Wee1. *Frontiers in Oncology*, **12**, Article 828684. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.828684>