

复发转移性宫颈癌的治疗研究进展

马宇倩¹, 顾涛^{2*}

¹承德医学院研究生学院, 河北 承德

²秦皇岛市第一医院肿瘤放疗科, 河北 秦皇岛

收稿日期: 2024年11月27日; 录用日期: 2024年12月21日; 发布日期: 2024年12月31日

摘要

宫颈癌是全球女性最常见的癌症类型之一, 尽管通过标准治疗可达到早期阶段的治愈, 获得较长的无病生存期, 但仍有部分患者在治疗后期发生复发或转移。然而复发、转移性宫颈癌患者面临着预后差、生存期短等问题, 因其既往行手术、放疗或化疗治疗史, 故对于复发、转移性宫颈癌的治疗选择方面有一定局限。随着手术、放疗技术的改进和定制治疗方法的采用以及靶向药物、免疫治疗的新兴, 为复发、转移性宫颈癌的治疗带来了新方向。现就复发、转移性宫颈癌的治疗研究新进展展开综述。

关键词

复发转移性宫颈癌, 治疗进展, 放射治疗, 全身治疗

Research Progress on the Treatment of Recurrent and Metastatic Cervical Cancer

Yuqian Ma¹, Tao Gu^{2*}

¹Graduate School, Chengde Medical University, Chengde Hebei

²Department of Tumor Radiotherapy, First Hospital of Qinhuangdao, Qinhuangdao Hebei

Received: Nov. 27th, 2024; accepted: Dec. 21st, 2024; published: Dec. 31st, 2024

Abstract

Cervical cancer is one of the most common types of cancer in women worldwide, and although early stage cure with standard treatment provides a long disease-free survival, some patients still develop recurrence or metastasis in the later stage of treatment. However, the patients with recurrent and metastatic cervical cancer are faced with poor prognosis and short survival period, and due to their previous history of surgery, radiotherapy or chemotherapy, the treatment choice of recurrent

*通讯作者。

文章引用: 马宇倩, 顾涛. 复发转移性宫颈癌的治疗研究进展[J]. 临床个性化医学, 2024, 3(4): 2621-2626.

DOI: 10.12677/jcpm.2024.34373

and metastatic cervical cancer is limited. With the improvement of surgery and radiotherapy technology and the adoption of customized treatment methods and the application of targeted drugs and immune drugs, it brings a new direction for the treatment of recurrent and metastatic cervical cancer. The new progress in the treatment of recurrent and metastatic cervical cancer is reviewed.

Keywords

Recurrent and Metastatic Cervical Cancer, Treatment Progress, Radiotherapy, Systemic Therapy

Copyright © 2024 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

原发性宫颈癌(Primary cervical cancer)的治疗主要包括手术、放疗(RT)和根治性同步放化疗(CCRT), 据报道, 宫颈癌患者初次治疗后复发转移率为 25%~61% [1]。复发模式主要分为盆腔复发和盆腔外复发, 其中盆腔复发又包括中心型和外周型。中心型是指位于骨盆中心或中线的复发性病变, 起源于原发性放疗后滞留的宫颈和阴道, 或起源于手术后的阴道残端和疤痕, 它可以向前、向后(膀胱、直肠)或向外(子宫旁)侵犯, 但不会到达骨盆壁; 而外周复发是指临床检查或影像学检查显示的盆腔壁浸润或与盆腔壁粘连[2] [3]。对于复发转移性宫颈癌患者, 特别是放疗后患者, 缺少有效的治疗方案, 由于患者既往手术、放疗史, 再次手术或放疗并发症多, 全身治疗患者易对一线化疗药物产生耐药, 预后不良, 5 年总生存率(OS)仅为 17% [4], 这也是导致宫颈癌患者高死亡率的主要原因。因此, 提升复发转移性宫颈癌患者的生存质量, 并有效延长其生存期, 已成为宫颈癌临床治疗的重中之重。本文就复发性宫颈癌手术治疗、放疗及全身治疗的治疗现状及最新进展予以综述, 旨在为宫颈癌的临床治疗提供更为全面、科学的参考, 以期为患者带来更好的治疗效果和生活质量。

2. 复发转移性宫颈癌手术治疗

复发转移性宫颈癌的手术治疗主要包括根治性子宫切除术、盆腔廓清术(PE)以及孤立病灶切除术。对于既往未接受放疗或者复发病灶处于既往放疗照射野范围以外的患者, 建议行手术切除后继续个体化外照射和(或)联合同期化疗及阴道近距离放疗, 而对于根治性放化疗后中心性复发、病灶直径 ≤ 2 cm 且可耐受手术者, 可选择根治性子宫切除术[5]。但放疗野内复发的患者因既往放疗后出现盆腔组织纤维化将会导致术后并发症的发生率增高。基于此, 白萍等[6]分析 47 例放疗后局部肿瘤复发或中心型复发患者, 其中 37 例患者接受筋膜外全子宫切除术手术并发症的发生率在 21.6% (6/29), 显著低于接受广泛性子宫切除术的手术并发症发生率[70% (7/10)] ($P = 0.007$); 并且两组患者总生存率(OS)差异无统计学意义($P = 0.348$)。因此, 筋膜外全子宫切除术术式可供我们选择。此外, 有研究指出, PE 对放疗后和(或)盆腔中心性复发的宫颈癌且复发肿瘤直径 < 5 cm 患者的治疗也有确切疗效, 5 年生存率可达 41% [7]。若病灶为盆腔非中性复发, 可根据肿瘤的位置采用前后盆腔廓清术或全盆腔器官廓清术。对于无法进行根治性切除的复发或晚期宫颈癌患者, 而出现严重的症状影响生活质量时可选择姑息性盆腔廓清术。一项共纳入 658 例复发性宫颈癌患者的系统评价报道 PE 治疗后患者的 5 年 OS 为 20.5%~65.8%, 并发症总发生率为 34.3%~83.3%, 切缘阴性及复发间隔时间长的患者预后较好[8]。由于盆腔廓清术手术难度大、术中膀胱输尿管损伤、术中术后出血、术后输尿管瘘等术后并发症发生率高, 应严格把握其适应症。对于存

在单个远处转移病灶的宫颈癌患者, 例如转移至腹主动脉旁淋巴结、肺、肝脏锁骨上淋巴结等, 如患者一般情况较好, 治疗预期则较高, 可行以治愈为目的的孤立病灶切除术或姑息性手术治疗[9]。无论选择何种手术方式, 术前都建议完善全面检查, 严格把握手术指正。

3. 复发转移性宫颈癌放射治疗

由于我国大部分首次确诊的宫颈癌患者已是局部晚期, 而放化疗是局部晚期宫颈癌患者的标准治疗方式, 因此大部分宫颈癌患者既往存在放疗史。对于有放疗史的复发转移性宫颈癌患者的挽救治疗仍是目前一项重大的临床挑战。随着目前精确放疗的不断进步, 图像引导放疗(IGRT)、立体定向放射治疗(SBRT)和调强放疗(IMRT)、图像引导的近距离放射治疗以及放射性子粒子植入治疗, 这些都成为复发转移性宫颈癌患者再次放疗一种选择[10]-[12]。在 Kim 等人[10]的一项研究中, 大多数复发转移性宫颈癌再次接受 IMRT 治疗, 5 年局部无失败生存期(LFFS)和无进展生存期(PFS)分别为 63.9%和 39.6%。5 年 OS 为 66%; 10 年 OS 达到 51%。这也表明 IMRT 对于复发转移性宫颈癌患者来说是一种安全有效的放疗方式。然而, 与 IMRT 相比, 容积旋转调强放疗(VMAT)将更先进, 因为其适形度更高且更好地缩短了放疗时间[13], 相关放疗不良反应发生率较 IMRT 低, 且与 IMRT 相关的治疗结果(OS/PFS)差异无统计学意义[14]。Bockel [15]等人通过回顾分析关于 IGBT 在局部复发的妇科恶性肿瘤患者进行再照射的文献, 发现 IGBT 似乎是无法手术的患者挽救手术的可行替代方案, 对于没有其他治愈性治疗选择的患者来说, 是一种可供选择的放疗方式。同时, 随着图像引导技术变得更加精确更加精进, 近距离放射治疗也可以实现更好的剂量分布, 包括高剂量率间质近距离放射治疗(HDR-ISBT)和放射性粒子植入[16]。Umezawa [17]等研究中, 18 例复发转移的患者在根治性放疗或宫颈癌术后放疗后再次接受 HDR-ISBT 照射, 联合或不联合 EBRT, 2 年 PFS 和 OS 分别为 20%和 60.8%。放射性 125I 粒子植入由于其最佳剂量曲线、低侵入性和可重复性, 已用于治疗各种复发性实体瘤, 并有早期研究已使用这种方式治疗复发转移性宫颈癌[18]。而且图像引导 125I 粒子植入可以更精确地治疗复发性宫颈癌, Liu 等[19]回顾分析 103 例既往放疗后无法手术的宫颈癌复发患者。共有 111 个患者接受了 CT 引导下放射性碘 125 粒子植入治疗, 其中 75 个是盆腔外复发, 3 年 OS 率分别为 20.8%, 中位 OS 为 17 个月, 是一种安全、有效、微创的复发转移性宫颈癌患者治疗方式。并且, 术中放疗(IORT)也被视为既往照射过的复发转移性宫颈癌的一项放疗选择, 可以在盆腔清术或局部切除术中进行, 可增加其局部控制率。BIE-TE 等[20]汇总分析了 203 例原发性宫颈癌和 287 例复发性宫颈癌行术中放疗的病例, 结论显示对手术切缘阴性患者加用术中放疗增加了局部控制率, 但其对总生存率影响不大。以上可以得出, 放射治疗近年来开始被逐渐认可, 但需结合初始治疗方式并全面评估复发病灶情况再选择合适的放射治疗方式。

4. 复发转移性宫颈癌全身治疗

尽管目前宫颈癌的主要治疗方式为手术和放疗, 但对于复杂的复发性宫颈癌, 全身治疗是其贯穿始终以及主要的选择。近年来, 随着化疗在宫颈癌的治疗中所起到的辅助性的作用, 以及免疫治疗、靶向治疗的兴起, 最终全身治疗对于复发转移性宫颈癌患者的生活质量及预后也有一定的意义。

4.1. 化疗

化疗是针对复发性和转移性宫颈癌的全身性治疗方法。宫颈癌的化疗方法包括单药化疗和联合化疗[5]。铂类药物可以抑制肿瘤细胞与 DNA 结合后的 DNA 复制, 从而达到治疗目的。GOG-240 的实验[21]结果表明铂类联合紫杉醇治疗具有较好的疗效, 对于不能使用紫杉醇的患者推荐采用拓扑替康替代紫杉醇治疗[22]。对于铂类化疗后再次复发出现耐药的患者需要进行二线治疗。培美曲塞和长春瑞滨等被推荐用于复发转移性宫颈癌的二线化疗[5]。但由于铂耐药复发的患者不断增加, 以及化疗毒副反应加重, 关于二线化

疗对复发转移性宫颈癌的益处尚未达成共识, 复发转移性宫颈癌的治疗逐步走向免疫、靶向治疗时代。

4.2. 免疫治疗

在过去的几十年里, 对人乳头瘤病毒(HPV)感染与宿主免疫系统反应之间的相互作用使免疫治疗药物在宫颈癌患者中的应用成为新的治疗支柱。Lorusso [23]等人推荐帕博利珠单抗与化疗联合使用, 显著改善了新诊断的高危局部晚期宫颈癌患者的 PFS。Keynote-826 试验[24] [25]同样表明帕博利珠单抗联合化疗对治疗复发转移性宫颈癌有效, 而且证明了全人群生存获益。基于此研究帕博利珠单抗联合铂类/紫杉醇±贝伐珠单抗获批复发/转移宫颈癌一线治疗适应证, 获得《2023NCCN 子宫颈癌诊疗指南》I 类推荐[26]。而卡度尼利单抗作为 PD-1 和 CTLA-4 的双特异性抗体, 在 Gao [27]等研究中 111 例既往接受含铂化疗治疗失败的复发/转移性子宫颈癌患者接受该药治疗, 在可评估的 99 例患者中, 客观缓解率(ORR)率为 32.3%, 完全缓解 32 例, 中位 PFS 3.7 个月。故已纳入 CSCO 指南治疗复发转移的宫颈癌。而抗体-药物偶联物(ADC)作为一种新型抗癌疗法, 它将细胞毒性药物与肿瘤表面单克隆受体靶向的抗体结合, 从而将细胞毒性药物直接递送至癌细胞并导致癌细胞凋亡[28]。截至目前, 唯一获批用于宫颈癌的抗药物偶联物是蒂索瘤抑菌素(TV), 也是美国妇科领域第一个获得 ADC 批准的药物[29]。TV 在临床试验中显示出可管理和可耐受的安全性, 基于 innovaTV204 临床试验[30], 食品和药物管理局批准其用于复发性或转移性宫颈癌的二线治疗中。另一种 ADC 类药物德曲妥珠单抗(T-DXd)也被认为对复发转移性宫颈癌的疗效。DESTINY-Pan Tumor02 [31]研究纳入 40 例局部晚期或转移性宫颈癌患者, 接受了≥1 次的全身治疗或目前没有可选方案, 其中 HER2++为 40%, HER2+++为 75%, 在应用 T-DXd 治疗后患者 ORR 为 50%。因此, T-DXd 在最新版指南中推荐用于 HER2++或+++的复发转移性宫颈癌二线治疗[32]。

4.3. 靶向治疗

除化疗及免疫治疗外, 宫颈癌的靶向治疗主要包括抗血管生成药物、聚 ADP-核糖聚合酶(PARP)抑制剂和酪氨酸激酶抑制剂(TKI)。这三种靶向治疗在治疗复发性和转移性宫颈癌方面同样取得了显著疗效。根据 Garcia [33]等人研究表明, 贝伐珠单抗与化疗(紫杉醇 + 顺铂、拓扑替康 + 顺铂)联合使用显著提高了宫颈癌患者的 PFS 和 OS。因此, 贝伐珠单抗被认为可作为复发性宫颈癌的一线治疗; 然而, 由于该药物成本高, 贝伐珠单抗的临床使用受到限制[34]。PARP 的酶参与多种生物过程, 例如细胞凋亡、基因转录和 DNA 损伤修复。尼拉帕利和奥拉帕利是目前获得食品和药物管理局和欧洲药品管理局许可的两种主要 PARP 抑制剂, 用于治疗卵巢癌复发的患者[35] [36]。在一项宫颈癌研究中, PARP 在细胞核中的活性约为正常宫颈细胞的两倍[37], 因此 PARP 抑制剂可能是复发转移性宫颈癌的治疗选择。但目前尚缺乏关于 PARP 抑制剂治疗复发性和转移性宫颈癌疗效的有效数据。而对于 TKI, 一种具有抗血管生成活性的 TKI 尼达尼布在治疗晚期或复发性宫颈癌患者方面可供我们选择。Vergote [38]等人一项双盲 II 期随机研究, 针对一线复发性或原发性晚期宫颈癌患者接受卡铂 + 紫杉醇联合口服尼达尼布治疗可有效延长 PFS。确定了除紫杉醇和卡铂外, 尼达尼布在一线复发/转移性宫颈癌中的作用。其余 TKI 药物包括恩曲替尼、拉罗替尼对于复发转移性宫颈癌并存在 NTRK 基因融合阳性的患者治疗同样安全有效[39]。

总之, 每种治疗方式(免疫疗法、靶向疗法和化疗)在治疗复发转移性宫颈癌方面都有其优点和缺点。建议根据每位患者的特征及其疾病阶段选择最合适的治疗方案。

5. 总结与展望

尽管早期及局部晚期宫颈癌患者初始治疗效果显著, 部分患者可达到治愈, 但仍有部分患者出现复发转移, 这也是目前宫颈癌预后差、死亡率高的首要原因。对于复发转移性宫颈癌患者, 虽然部分患者能够通过手术或放疗有可能获得根治的效果, 但治疗前需根据患者初始治疗方式及患者本次复发转移类

型严格把握手术及放疗适应症。尽管如此, 手术及再次放疗仍存在较高治疗风险、可致患者生活质量降低、预后不良等弊端。而长期的化疗同样面临药物耐药及无法耐受毒副反应等情况。但随着免疫治疗和靶向药物的问世, 使化疗联合免疫治疗或靶向治疗在复发转移性宫颈癌的治疗方面取得了突破, 使得部分患者的生存期延长, 这也是目前针对复发转移性宫颈癌治疗的研究热点。但免疫疗法和靶向治疗同样存在局限, 对于此类患者, 目前尚无标准化的治疗方案, 期待通过更深入的科研探索与临床实践, 共同探索更为高效、个性化的治疗路径, 更好地改善患者的生活质量、提高患者生存期。

参考文献

- [1] Cohen, P.A., Jhingran, A., Oaknin, A. and Denny, L. (2019) Cervical Cancer. *The Lancet*, **393**, 169-182. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)32470-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)32470-x)
- [2] Dornhöfer, N. and Höckel, M. (2008) New Developments in the Surgical Therapy of Cervical Carcinoma. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **1138**, 233-252. <https://doi.org/10.1196/annals.1414.029>
- [3] Boussios, S., Seraj, E., Zarkavelis, G., Petrakis, D., Kollas, A., Kafantari, A., *et al.* (2016) Management of Patients with Recurrent/Advanced Cervical Cancer Beyond First Line Platinum Regimens: Where Do We Stand? A Literature Review. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, **108**, 164-174. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2016.11.006>
- [4] 巨宇叶, 张芳芳, 王晓慧. 复发性宫颈癌的治疗现状及进展[J]. 国际妇产科学杂志, 2021, 48(1): 56-60+70.
- [5] 周晖, 白守民, 林仲秋. 《2019 NCCN 宫颈癌临床实践指南(第1版)》解读[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2018, 34(9): 1002-1009.
- [6] 白萍, 马莹, 李巍, 等. 子宫颈癌全量放疗后局部肿瘤未控或中心型复发患者的手术治疗[J]. 中华肿瘤杂志, 2010, 32(1): 52-55.
- [7] Vigneswaran, H.T., Schwarzman, L.S., Madueke, I.C., David, S.M., Nordenstam, J., Moreira, D., *et al.* (2020) Morbidity and Mortality of Total Pelvic Exenteration for Malignancy in the Us. *Annals of Surgical Oncology*, **28**, 2790-2800. <https://doi.org/10.1245/s10434-020-09247-2>
- [8] 张灿, 张国楠. 盆腔廓清术在原发及复发性宫颈癌中应用的系统评价[J]. 现代妇产科进展, 2020, 29(2): 92-97.
- [9] 彭蕊婷, 唐均英. 复发性宫颈癌治疗策略研究进展[J]. 现代医药卫生, 2020, 36(21): 3446-3450.
- [10] Kim, H.J., Chang, J.S., Koom, W.S., Lee, K.C., Kim, G.E. and Kim, Y.B. (2018) Radiotherapy Is a Safe and Effective Salvage Treatment for Recurrent Cervical Cancer. *Gynecologic Oncology*, **151**, 208-214. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2018.08.029>
- [11] Llewellyn, M. and Taylor, A. (2017) Re-Irradiation of Cervical and Endometrial Cancer. *Current Opinion in Oncology*, **29**, 343-350. <https://doi.org/10.1097/cco.0000000000000392>
- [12] Sadozye, A.H. (2018) Re-Irradiation in Gynaecological Malignancies: A Review. *Clinical Oncology*, **30**, 110-115. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2017.11.013>
- [13] Adeberg, S., Harrabi, S.B., Bougati, N., Verma, V., Windisch, P., Bernhardt, D., *et al.* (2018) Dosimetric Comparison of Proton Radiation Therapy, Volumetric Modulated Arc Therapy, and Three-Dimensional Conformal Radiotherapy Based on Intracranial Tumor Location. *Cancers*, **10**, Article No. 401. <https://doi.org/10.3390/cancers10110401>
- [14] Lin, Y., Ouyang, Y., Chen, K., Lu, Z., Liu, Y. and Cao, X. (2019) Clinical Outcomes of Volumetric Modulated Arc Therapy Following Intracavitary/Interstitial Brachytherapy in Cervical Cancer: A Single Institution Retrospective Experience. *Frontiers in Oncology*, **9**, Article No. 760. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00760>
- [15] Bockel, S., Espenel, S., Sun, R., Dumas, I., Gouy, S., Morice, P., *et al.* (2021) Image-Guided Brachytherapy for Salvage Reirradiation: A Systematic Review. *Cancers*, **13**, Article No. 1226. <https://doi.org/10.3390/cancers13061226>
- [16] Shen, Z., Qu, A., Jiang, P., Jiang, Y., Sun, H. and Wang, J. (2022) Re-Irradiation for Recurrent Cervical Cancer: A State-of-the-Art Review. *Current Oncology*, **29**, 5262-5277. <https://doi.org/10.3390/curroncol29080418>
- [17] Umezawa, R., Murakami, N., Nakamura, S., Wakita, A., Okamoto, H., Tsuchida, K., *et al.* (2018) Image-Guided Interstitial High-Dose-Rate Brachytherapy for Locally Recurrent Uterine Cervical Cancer: A Single-Institution Study. *Brachytherapy*, **17**, 368-376. <https://doi.org/10.1016/j.brachy.2017.11.011>
- [18] 郑丹, 袁志平, 林川, 等. 125I 粒子植入治疗宫颈癌放疗后照射野内复发患者的临床疗效[J]. 实用临床医药杂志, 2015, 19(21): 77-81.
- [19] Liu, Y., Jiang, P., Zhang, H. and Wang, J. (2021) Safety and Efficacy of 3d-Printed Templates Assisted CT-Guided Radioactive Iodine-125 Seed Implantation for the Treatment of Recurrent Cervical Carcinoma after External Beam Radiotherapy. *Journal of Gynecologic Oncology*, **32**, e15. <https://doi.org/10.3802/jgo.2021.32.e15>

- [20] Biete, A. and Osés, G. (2018) Intraoperative Radiation Therapy in Uterine Cervical Cancer: A Review. *Reports of Practical Oncology & Radiotherapy*, **23**, 589-594. <https://doi.org/10.1016/j.rpor.2018.07.005>
- [21] Tewari, K.S., Sill, M.W., Long, H.J., Penson, R.T., Huang, H., Ramondetta, L.M., *et al.* (2014) Improved Survival with Bevacizumab in Advanced Cervical Cancer. *New England Journal of Medicine*, **370**, 734-743. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1309748>
- [22] Monk, B.J., Sill, M.W., McMeekin, D.S., Cohn, D.E., Ramondetta, L.M., Boardman, C.H., *et al.* (2009) Phase III Trial of Four Cisplatin-Containing Doublet Combinations in Stage IVB, Recurrent, or Persistent Cervical Carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. *Journal of Clinical Oncology*, **27**, 4649-4655. <https://doi.org/10.1200/jco.2009.21.8909>
- [23] 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 (ENGOT-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)
- [24] 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>
- [25] 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>
- [26] 周晖, 刘昀昀, 罗铭, 等. 《2023 NCCN 子宫颈癌临床实践指南(第 1 版)》解读[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2023, 39(2): 189-196.
- [27] Gao, X., Xu, N., Li, Z., Shen, L., Ji, K., Zheng, Z., *et al.* (2023) Safety and Antitumour Activity of Cadonilimab, an Anti-Pd-1/ctla-4 Bispecific Antibody, for Patients with Advanced Solid Tumours (COMPASSION-03): A Multicentre, Open-Label, Phase 1b/2 Trial. *The Lancet Oncology*, **24**, 1134-1146. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(23\)00411-4](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(23)00411-4)
- [28] McNamara, B., Greenman, M., Pebley, N., Mutlu, L. and Santin, A.D. (2023) Antibody-Drug Conjugates (ADC) in Her2/Neu-Positive Gynecologic Tumors. *Molecules*, **28**, Article No. 7389. <https://doi.org/10.3390/molecules28217389>
- [29] 夏玲芳, 朱俊, 吴小华. 2023 年 ESMO 妇科肿瘤治疗最新进展及展望[J]. 中国癌症杂志, 2023, 33(11): 969-980.
- [30] Heitz, N., Greer, S.C. and Halford, Z. (2022) A Review of Tisotumab Vedotin-TFTV in Recurrent or Metastatic Cervical Cancer. *Annals of Pharmacotherapy*, **57**, 585-596. <https://doi.org/10.1177/10600280221118370>
- [31] 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-Panumor02 Phase II Trial. *Journal of Clinical Oncology*, **42**, 47-58. <https://doi.org/10.1200/jco.23.02005>
- [32] 谢玲玲, 林仲秋. 《2024 NCCN 子宫肿瘤临床实践指南(第 1 版)》解读[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2023, 39(11): 1122-1127.
- [33] García, E., Ayoub, N. and Tewari, K.S. (2024) Recent Breakthroughs in the Management of Locally Advanced and Recurrent/Metastatic Cervical Cancer. *Journal of Gynecologic Oncology*, **35**, e30. <https://doi.org/10.3802/jgo.2024.35.e30>
- [34] Méndez-Valdés, G., Gómez-Hevia, F., Lillo-Moya, J., González-Fernández, T., Abelli, J., Cereceda-Cornejo, A., *et al.* (2023) Endostatin and Cancer Therapy: A Novel Potential Alternative to Anti-Vegf Monoclonal Antibodies. *Biomedicines*, **11**, Article No. 718. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11030718>
- [35] Franzese, E., Centonze, S., Diana, A., Carlino, F., Guerrero, L.P., Di Napoli, M., *et al.* (2019) PARP Inhibitors in Ovarian Cancer. *Cancer Treatment Reviews*, **73**, 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2018.12.002>
- [36] Nakai, H. and Matsumura, N. (2023) Selection of Maintenance Therapy during First-Line Treatment of Advanced Ovarian Cancer Based on Pharmacologic Characteristics. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, **24**, 2161-2173. <https://doi.org/10.1080/14656566.2023.2295393>
- [37] Mauricio, D., Zeybek, B., Tymon-Rosario, J., Harold, J. and Santin, A.D. (2021) Immunotherapy in Cervical Cancer. *Current Oncology Reports*, **23**, Article No. 61. <https://doi.org/10.1007/s11912-021-01052-8>
- [38] Vergote, I., Van Nieuwenhuysen, E., Casado, A., Laenen, A., Lorusso, D., Braicu, E.I., *et al.* (2023) Randomized Phase II BGOG/ENGOT-cx1 Study of Paclitaxel-Carboplatin with or without Nintedanib in First-Line Recurrent or Advanced Cervical Cancer. *Gynecologic Oncology*, **174**, 80-88. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2023.04.028>
- [39] 徐红, 张静. 美国国立综合癌症网络《2020 年宫颈癌临床实践指南》病理内容更新解读[J]. 中华病理学杂志, 2021, 50(1): 9-13.