

FIGO 2018 ⅢC 期宫颈癌的预后及治疗策略

马杏¹, 刘畅²

¹ 兰州大学第一临床医学院, 兰州 730000

² 兰州大学第一医院妇产科 甘肃省妇科肿瘤临床研究中心, 兰州 730000

通信作者: 刘畅, E-mail: lch@lzu.edu.cn

【摘要】 肿瘤分期和淋巴结受累是局部晚期宫颈癌最重要的预后因素。对于宫颈癌, 妇科肿瘤医师普遍应用国际妇产科联盟 (International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO) 标准。然而目前 FIGO 2018 分期标准中, ⅢC 期仅基于转移淋巴结的解剖位置, 并未考虑局部肿瘤因素及其他淋巴状态参数, 一定程度上限制了其预后意义。本文旨在总结ⅢC 期宫颈癌局部肿瘤因素及不同淋巴状态参数对预后的影响以及治疗选择。

【关键词】 宫颈癌; 国际妇产科联盟; ⅢC 期; 肿瘤异质性; 治疗; 预后

【中图分类号】 R737.33; R-17 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-9081(2024)06-1253-08

DOI: 10.12290/xhyxzz.2024-0097

Prognosis and Treatment Strategies of FIGO 2018 Stage ⅢC Cervical Cancer

MA Xing¹, LIU Chang²

¹The First Clinical Medical College of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China

²Department of Obstetrics and Gynecology, the First Hospital of Lanzhou University, Gansu Provincial Clinical Research Center for Gynecological Oncology, Lanzhou 730000, China

Corresponding author: LIU Chang, E-mail: lch@lzu.edu.cn

【Abstract】 Tumor stage and lymph node involvement are the most important prognostic factors for patients with locally advanced cervical cancer. For cervical cancer, gynecologic oncologists generally apply the criteria of the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO). However, in the current FIGO 2018 staging system, stage ⅢC is based only on the anatomical location of metastatic lymph nodes, without considering local tumor factors and other lymphatic status parameters, which limits its prognostic significance to a certain extent. The aim of this article is to summarize the influence of local tumor factors and different lymphatic status parameters on prognosis and treatment options for stage ⅢC cervical cancer.

【Key words】 cervical cancer; International Federation of Gynecology and Obstetrics; stage ⅢC; tumor heterogeneity; treatment; prognosis

Med J PUMCH, 2024, 15(6): 1253-1260

2020 年全球新增宫颈癌 (cervical cancer, CC) 发病人数约 60.4 万例, 死亡约 34.2 万例^[1], 中国的

CC 发病人数与死亡人数均较庞大, 约占全球的 18.7% 和 15.3%^[2]。在国际妇产科联盟 (International

Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO) 2018 标准中, 不论肿瘤大小和扩散程度, 将盆腔淋巴结和/或主动脉旁淋巴结受累 CC 患者均归为 III C 期 (若影像学检查提示淋巴结转移, 则为 III Cr 期; 若经病理证实存在淋巴结转移, 则为 III Cp 期), 这在一定程度上限制了其预后意义, 因此在学界引起了广泛争议。本文通过对最新文献进行复习, 分析影响 FIGO 2018 III C 期 CC 的预后因素, 并提出相应治疗策略, 以期更好地指导临床实践。

1 关于 FIGO 2018 III C 期宫颈癌预后的争议

根据目前研究, III C 期 CC 5 年生存率为 23.1%~82.1%^[3-14], 异质性较高, 因此采用 III C 期定义显然不足以明确患者的预后。那么, III C 期患者相比 III A、III B 期患者的预后是否更差? III Cr 与 III Cp 的预后是否一致呢? 基于上述问题, 国内外学者进行了深入研究。

Wright 等^[3]的研究表明, 对于 III 期 CC 患者, 较高的 FIGO 分期并不一定对应较差的 5 年生存率 (III C1: 60.8%, III A: 40.7%, III B: 41.4%, III C2: 37.5%)。一项单中心研究纳入 III 期 CC 患者 418 例, 发现与 III A 期和 III B 期相比, III C1 期并不显著增加死亡风险 (5 年生存率, III C1: 54.1%, III A: 43.3%, III B: 40.6%, III C2: 23.1%)^[4]。刘萍等^[5]在 FIGO 2018 CC III 期各亚期设置的合理性研究中, 发现 III Cp 期与 III A 期的 5 年总生存期 (overall survival, OS) 及无病生存期 (disease free survival, DFS) 相当, 但优于 III B、III Cr 期。荷兰的一项全国回顾性队列研究^[6]纳入了 6082 例 CC 患者, 其中 1740 例出现淋巴结转移。从肿瘤预后的角度, 对比 FIGO 2018 与 FIGO 2009 分期, 发现 FIGO 2009 I B~II B 期患者的生存率受到淋巴结转移的显著影响, 而 FIGO 2009 III~IV a 期患者的生存率则不受淋巴结转移影响, 说明早期 CC 中淋巴结转移对预后的影响确实具有显著作用, 但当 CC 累及阴道下 1/3 和/或扩展至骨盆壁时, 淋巴结转移对此期及以上的患者生存影响作用显著下降。此外, 研究还指出, 在 FIGO 2018 分期中, 基于影像学诊断的 III Cr 患者生存率明显低于 III Cp 患者, III Cp 患者的 5 年生存率为 78%, 而 III Cr 患者为 61%。最新的一项荟萃分析共纳入 III 期患者 34 262 例, 结论与既往研究相似, 即 III C1 患者的 OS 明显优于 III A 和 III B 患者, 无进展生存期 (progression-free survival, PFS) 与 III A 患者相似, 但

优于 III B 患者; III C2 患者的 PFS 与 III A 和 III B 相似, 且不增加死亡风险^[7]。

2 影响 FIGO 2018 III C 期宫颈癌的预后因素

2.1 局部肿瘤因素

FIGO 分期是妇科医生评估预后和决定治疗方案的基本系统。2020 年, 美国癌症联合委员会 (American Joint Committee on Cancer, AJCC) 将宫颈癌 TNM 分期更新至第 9 版, 与 FIGO 2018 分期系统一致。FIGO 2018 III C 期 CC 在 TNM 中对应的是 TX/T0/T1~3-N1/N2-M0 期, 其中 T 是针对肿瘤大小进行的分期。Matsuo 等^[8]纳入 SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) 数据库中 III 期 CC 患者共 11 733 例, 根据 T 分期对 III C1 患者进行分层分析, 发现 5 年总生存率因 T 分期而异 (T1: 74.8%, T2: 58.7%, T3: 39.3%), 且 III C1 期患者的存活率显著高于 III A 及 III B 期 (III A: 46.0%, III B: 42.6%, III C1: 62.1%, $P<0.001$), 遗憾的是, 该研究未纳入 III C2 期患者。随后, Grigsby 等^[9]筛选了来自前瞻性数据库 (IRB ID # 201108070) 的 III C 期 CC 患者资料, 按照 FIGO 2018 标准进行分期, 其中 III C1 期 380 例, III C2 期 140 例, 发现 III C1 期患者的 5 年 PFS (T1: 72%, T2: 63%, T3: 41%, $P<0.0001$) 和 III C2 期患者的 5 年 PFS (T1: 62%, T2: 32%, T3: 23%, $P=0.01$) 均随 T 分期的增加而降低。McComas 等^[10]纳入美国国家癌症数据库 17 173 例 CC 淋巴结受累患者, 结果表明 III C1 (T1A: 94%, T1B: 80.3%, T2: 57.2%, T3: 39.7%) 和 III C2 (T1b1: 66.7%, T1b2: 38.5%, T1b3: 32.1%) CC 患者的 5 年总生存率同样因 T 分期而异。

上述研究均是基于大型数据库的分析结果, 而来自单中心的部分研究进一步发现 T 分期较小的 III C 患者与无淋巴结转移但 T 分期较大的患者预后可能相当。例如, Ayhan 等^[11]的研究发现, III C1- (T1b) 期 ($n=114$) 患者的 5 年无病生存率和总生存率分别为 75.2% 和 79.0%, 与 I B3 (T1b3-N0-M0) 期 ($n=95$) 患者 (无病生存率: 67.6%, 总生存率: 84.2%) 并无明显差异。意大利的一项研究显示, III C1p- (T1b-2b) 的 CC 患者其 5 年无病生存率为 70.3%, 而 II A (T2a-N0-M0) 期为 71.5%、II B (T2b-N0-M0) 期为 70.3%^[12], 表明 T1-N1-M0 患者与 T2-N0-M0 患者的 5 年无病生存率可能并无显著差异。

根据我国 CC (Four-C) 大型数据库, Duan 等^[13]比较了ⅢC 期各亚组与 I ~ ⅢB 期患者的 5 年 OS 及 DFS ($n=9452$), 结果发现, ⅢC- (T1~2b) 期患者的肿瘤学结局显著优于ⅢA+ⅢB 期及ⅢC- (T3a~3b) 期患者, 而与ⅡB 期无明显差异; ⅢC- (T3a~3b) 期患者的肿瘤学结局与ⅢA+ⅢB 期无明显差异; ⅢC- (T3a~3b) 期死亡风险分别是ⅢC-T1、ⅢC-T2a、ⅢC-T2b、ⅡB 期的 2.135、1.551、1.602、1.843 倍; 复发风险分别是ⅢC-T1、ⅢC-T2a、ⅢC-T2b、ⅡB 期的 1.835、1.334、1.480、1.619 倍。该项研究据此提出 FIGO 2018 ⅢC 期存在不合理性, 并建议ⅢC- (T1~2b) 期可归为一个新的ⅡC 期, 而ⅢC- (T3a~3b) 期没有必要按淋巴结状态细分。Li 等^[14]纳入Ⅲ期 CC 患者 5212 例, 得出了相似的研究结论。然而, 考虑到淋巴结受累的重要性, 并将整个分期仍维持为ⅢC 期, Soares 等^[15]建议细分ⅢC1, 其中ⅢC1a 包括盆腔淋巴结受累的 T2b 以下病例, 而超过此阶段的病例则归为ⅢC1b。

上述多项研究结果表明, 局部肿瘤负荷在ⅢC 患者预后中的作用与淋巴结同等重要, 在大肿瘤中甚至比淋巴结状态更为重要, 因此, ⅢC 期应将局部肿瘤负荷考虑在内。

2.2 淋巴结状态

在多数实体肿瘤中, 淋巴结状态通常依赖于转移位置和受累淋巴结数量的组合。其中, 阳性淋巴结位置、阳性淋巴结个数 (number of positive lymph nodes, nPLN)、切除淋巴结个数 (number of examined lymph node, nELN)、淋巴结比率 (lymph node ratio, LNR) 和阳性淋巴结对数比 (log odds of positive lymph nodes, LODDs) 是最常采用的指标^[16]。

2.2.1 阳性淋巴结位置

基于阳性淋巴结解剖位置进行分期的重要性已被相关研究证实, 且已被 FIGO 2018 CC 分期采纳。ⅢC2 期 CC 患者的预后明显差于ⅢC1 期患者 (5 年总生存率: 23.1%~37.5% 比 54.1%~60.8%)^[3-4], 且宫颈小肿瘤一旦出现主动脉旁淋巴结转移, 生存率将大幅下降^[10], 因此阳性淋巴结位置是ⅢC 期 CC 患者预后的重要指标之一。

2.2.2 nPLN

研究表明, nPLN>2 个的ⅢC1p 期患者, 死亡风险是 nPLN 为 1~2 个患者的 2.75 倍^[4]。Yan 等^[17]的研究同样表明, ⅢC1p 期患者的生存率取决于 nPLN, nPLN 为 1~2 个和>2 个 nPLN 患者的 5 年总生存率分别为 86.0% 和 73.7%, 5 年无病生存率分别为 84.2%

和 70.2%, 且 1~2 个 PLN 患者的预后与未发生淋巴结转移的ⅡA2 期患者相似, 但明显优于 nPLN>2 个的患者。然而, 不同研究中 nPLN 的临界值并不一致。一项多中心回顾性研究表明, 在与淋巴结状态相关的参数中, nPLN 的预后价值更优, 临界值为 3, nPLN>3 的患者即使接受术后放化疗, 复发风险仍然较高^[18]。而另一项研究中, nPLN 的最佳临界值为 4^[19]。

2.2.3 nELN

nELN 可能也会对ⅢC 期 CC 患者的预后产生影响。Yong 等^[20]发现 nELN 是 OS 的独立预后因素, 至少切除 8 个淋巴结对预后有益, 而过度淋巴结清扫 (nELN>17) 可能并不会带来额外的生存获益, 且 nELN 影响ⅢC 期宫颈鳞癌的预后, 但在腺癌患者中无预后价值。而 Guo 等^[21]的研究则认为, nELN 并非宫颈鳞状细胞癌患者的独立预后因素。

2.2.4 LNR

LNR 为 nPLN 占 nELN 的比例, 部分研究表明, LNR 比 nPLN 在预测ⅢC 期患者的 OS 方面更具效力^[22-23]。目前, 高 LNR 是ⅢC 期 CC 患者的不利预后因素已达成共识^[24], 其优势在于综合了 nPLN 与 nELN, 直观且易于计算。然而, LNR 有时并不能反映真实的肿瘤负荷。例如, 在 nELN 有限的情况下, LNR 数值可能会相对较高; 相反, 更广泛的淋巴结清扫可能会导致 LNR 数值较低。一篇荟萃分析纳入了 3325 例ⅢC 期患者, 中位 LNR 值仅为 0.0625^[25]。理想的 LNR 建立在“合理”的 nELN 上, 但 nELN 仍存在争议。

2.2.5 LODDs

LODDs 的算法是 $\log [(nPLN+0.5)/(nELN-nPLN+0.5)]$, 其优势在于能够区分具有相同 LNR 的患者, 即使 LNR 等于 0 或 1, LODDs 仍存在特异性^[26], 因此能够区分相同 N 分期患者的预后。Yi 等^[27]的研究表明, LODDs 可作为ⅢC 期 CC 患者生存和预后的有效指标, 基于 LODDs 的列线图预测 OS 具有良好的准确度。

2.3 其他因素

对于 FIGO 2018 ⅢC 期 CC 患者, 除上述因素外, 临床、病理因素, 包括年龄、肿瘤类型、宫颈间质浸润、人乳头瘤病毒 (human papilloma virus, HPV) 状态等同样与疾病预后密切相关。例如, 在同阶段的ⅢC 期 CC 中, 相较于鳞癌, 腺癌预后更差, 放化疗敏感性更低^[28]。而 HPV 感染, 特别是治疗后 HPV 持续感染与 CC 复发相关^[29]。最近, 一

项前瞻性多中心研究证实,放化疗结束后持续性 HPV 循环肿瘤 DNA 与较差的 PFS 独立相关, HPV 循环肿瘤 DNA 检测可在放化疗结束时即可识别出复发风险高的患者^[30]。

不同的治疗方案也是影响预后的重要因素。目前,外照射放疗 (external-beam radiotherapy, EBRT) 联合同期化疗,即同步放化疗 (concurrent chemoradiation, CCRT),以及阴道近距离放疗 (brachytherapy, BT) 为ⅢC 期患者的标准治疗方法^[31]。随着技术的进步,EBRT 已经从三维适形转变为调强放射治疗 (intensity-modulated radiation therapy, IMRT) /容积旋转调强放射治疗 (volumetric modulated arc therapy, VMAT); 基于 2D 的 BT 也逐渐被 3D 图像引导自适应近距离放射治疗 (image-guided adaptive brachytherapy, IGABT) 所取代,图像引导放射治疗 (image-guided radiation therapy, IGRT) 在降低盆腔不良反应,保护骨髓、肠道和膀胱等器官方面发挥着重要作用。IGRT 和 IGABT 的结合,在降低治疗相关并发症的同时,可提供更好的局部控制率和总生存率^[32]。此外,同步化疗的周期数、单独使用铂类或铂类联合紫杉醇、每周 1 次或每 3 周 1 次的频率均会对预后产生不同影响^[33]。

3 FIGO 2018 ⅢC 期宫颈癌的初始治疗策略

局部肿瘤以及淋巴结状态主要依据妇科检查和影像学进行评估。Knoth 等^[34]的研究表明, MRI 和临床妇科检查之间存在 27% 的差异, MRI 可更准确地评估肿瘤大小和子宫旁浸润,而阴道和盆腔侧壁浸润则通过妇科检查评估更加精确。影像学评估淋巴结主要依据其形态学特征,如短轴 > 8 ~ 10 mm、淋巴结形状、边缘、信号强度等。研究显示, PET/MRI 的灵敏度 (94.74%)、特异度 (93.33%) 和准确度 (93.88%) 均高于 PET/CT、MRI^[35-36]。准确评估肿瘤大小和淋巴结状态是决定患者初始治疗策略的重要因素。初始治疗分为根治性手术 (radical surgery, RS) 和/或 CCRT。RS 是指根治性子官切除术 (radical hysterectomy, RH) + 淋巴结清扫术 (lymph node dissection, LND)。

3.1 ⅢCp 患者的治疗

ⅢCp 患者经手术分期确定,术前 FIGO 分期多为 I B1~2 期以及部分 I B3 期和 II A1 期。RS+CCRT 是其最常见的治疗方式,术后辅助 CCRT 可显著提高 ⅢCp 患者的 5 年 OS。其他治疗方式还包括: RS+单纯

放疗 (radiation, RT)、RS+单纯化疗 (chemotherapy, CT)、RS+CCRT+巩固 CT、RS+序贯放化疗 (sequential chemoradiation, SCRT, 放疗前后两个周期的铂类化疗+紫杉醇)、新辅助化疗 (neoadjuvant chemotherapy, NACT) + RS+RT/CT。

若术中发现淋巴结转移,医生会面临放弃 RS 直接行初始 CCRT 或完成 RS 后进行辅助性放化疗的选择,目前指南推荐第一种方案^[37],然而, Wenzel 等^[38]的文献综述表明,两种治疗策略在生存率、复发率、并发症、生活质量和性功能的影响方面并无显著差异。

3.1.1 RS+SCRT、RS+CCRT 与 RS+单纯 RT 方案比较

一项Ⅲ期随机对照临床试验 (STARS) 调查了单纯 RT、CCRT 或 SCRT 作为辅助治疗 RS 后高/中风险 FIGO 2009 I B~II A 期 CC 患者 ($n=1048$) 的临床获益,结果表明,与单纯 RT、CCRT 组相比, SCRT 组患者 3 年 DFS 显著提高。调整淋巴结状态后,与单纯 RT 组相比, SCRT 组复发风险进一步降低且 OS 明显改善,然而,单纯 RT、CCRT 组在 DFS 或 OS 方面未观察到显著差异^[39]。随后, Soochit 等^[40]进一步仅纳入接受 RS 的ⅢCp 患者,指出 3 种治疗方式的 OS 无显著差异,但与单纯 RT 相比, SCRT 可改善 DFS; 而 SCRT 组与 CCRT 组的 DFS 未发现显著差异。因此, SCRT 可能是一种可替代的术后治疗方式,但 SCRT 和 CCRT 的生存差异仍需开展进一步的前瞻性临床试验以提供更高质量的证据。

3.1.2 RS+CCRT 与 RS+单纯 CT 方案比较

单纯 CT 不利于高危 CC 患者的预后,对于局部可切除 (TNM 分期为 T1/T2 期) ⅢC1 期 CC 患者, T1 期 RS+CCRT 组与 RS+单纯 CT 组预后无明显差异,而 T2 期患者术后仅行 CT 可能会导致预后恶化^[41]。一些地区由于放疗设备不足,可能因患者术中粘连严重出现泌尿系统及肠管的严重损伤而选择直接行 RS+单纯 CT,就目前结果来看,在放射治疗设施有限的地区, RS+单纯 CT 可能是一种合理的治疗选择^[42]。

3.1.3 RS+CCRT 与 RS+CCRT+巩固 CT 方案比较

由于 CCRT 中的短期 CT 可能无法根除潜在的远处微转移,对于特定高危人群 (如 nPLN 较多或同时存在宫旁浸润),在 CCRT 后进行巩固 CT 可能能够改善患者预后。Zhong 等^[43]回顾了ⅢCp 患者接受巩固 CT 的疗效, A 组患者术后直接辅助 CCRT, B 组在 RS+CCRT 后再接受 3 个周期的铂类巩固 CT,结果显示,对于 nPLN>3 个/存在淋巴脉管间隙浸润/≥1/3

间质浸润的患者，B 组的 DFS 和 OS 优于 A 组。Kwon 等^[18]也报道，盆腔 nPLN>3 可增加远处转移风险并缩短 DFS，需要 CCRT+巩固 CT。因此，RS+CCRT+巩固 CT，对于特定高危患者的肿瘤远处转移可能是有利的，但同时需评估加用巩固 CT 后 3~4 级骨髓抑制的发生率以及患者的耐受情况。

3.1.4 NACT+RS+RT/CT

长期以来，NACT 一直存在争议，NACT 的优势在于可降低肿瘤大小从而增加手术机会，但 NACT 同样可降低高危病理结果的发生率，进而影响术后辅助治疗策略的判断^[44]。Gupta 等^[45]比较了 NACT+RS 与 CCRT 在局部晚期 CC 患者中的疗效，发现 NACT+RS 并不能提供 DFS 生存获益，然而两组 OS 相似。一项多中心前瞻性临床试验（NCT03308591）研究了术前分期为 I B3 和 II A2 患者的预后，发现 NACT+RS 组与初始 RS 组 5 年 OS 和 PFS 相似^[46]。Ye 等^[47]纳入 4086 例 ⅢC 期 CC 患者，探讨初始治疗给予 RS、NACT+RS 和 CCRT 的肿瘤学预后，亚组分析显示，NACT 与 5 年 OS 和 DFS 降低有关。NACT 能否改善 ⅢC 患者长期生存尚有争议，因此选择 NACT 作为 ⅢC 患者的初始治疗方案仍需谨慎。

综上，对于已行 RS、术后分期上升至 ⅢCp 的 CC 患者，术后辅助 CCRT 是推荐治疗模式，SCRT 组与 CCRT 组均较单纯 RT 或单纯 CT 组患者获得更好的生存率，且两组患者生存率无显著差别。RS+CCRT+巩固 CT 对于特定高危人群的预后有利，但需评估加用巩固 CT 后的毒副作用及患者耐受情况。而 NACT 虽然可增加手术机会，但在改善 ⅢC 患者预后方面结论尚不一致，需要进一步循证医学证据加以证明。

3.2 ⅢCr 患者的治疗

ⅢCr 患者的预后差异较大^[48]，CCRT 是其主要治疗方式。其他治疗方式还包括：LND+CCRT、CCRT+辅助性子宫切除术（adjuvant hysterectomy, HT）、NACT+RS/CCRT、RS+RT/CT。

3.2.1 CCRT、LND+CCRT 与 CCRT+HT 方案比较

CCRT 的常规 EBRT 剂量约为 45~50 Gy，其可控制单个小淋巴结转移，但不足以对抗大块淋巴结，一般影像学上定义短轴 $\geq 15/20$ mm 的淋巴结为大块淋巴结^[49]。大块或未切除淋巴结可加大 EBRT 剂量，但高剂量对邻近器官会造成损伤。有研究认为，切除大块淋巴结可提高 CCRT 的疗效，并减少高剂量放疗引起的毒性^[50]。而 Uterus-11 研究发现，治疗前手术分期（包括切除大块淋巴结）对局部晚期 CC 患

者 PFS 并无获益^[51]。但 Uterus-11 研究纳入的局部晚期 CC 包括 FIGO 2009 分期的 II B~IV A 期患者。CQOG0103 研究（NCT04555226）是一项多中心的前瞻性随机对照试验^[52]，专门评估 FIGO 2018 ⅢCr 期患者接受 LND+CCRT 与单纯 CCRT 的生存结局，目前结果尚未公布。此外，少部分 ⅢCr 期患者接受了 CCRT+HT 方案，由于 CCRT 诱导的炎症和血管纤维化，术中和术后出现直肠膀胱瘘和膀胱阴道瘘的风险增加^[33]，因此，指南并不推荐 CCRT+HT^[37]。

3.2.2 NACT+RS/CCRT

关于 NACT 方案，仅纳入 ⅢCr 期 CC 患者的研究数据有限，研究对象多为局部晚期 CC，包括 FIGO 2018 I B3~IV A 期 CC，结果显示 NACT 组患者在预后方面并无优势，且短期血液相关并发症多^[53]。Lou 等^[54]研究了接受 NACT+RS 的 ⅢCr/p 期 CC 患者，生存分析显示，影像及病理淋巴结均未受累者生存率最高，均受累者最低，ⅢCr（+）~ⅢCp（-）患者和 ⅢCr（-）~ⅢCp（+）患者处于中间队列，二者生存率无统计学差异。该研究中，ⅢCr（+）患者可能对 NACT 的反应更好，而 ⅢCp（+）的预后较 ⅢCr（+）更差，因此，NACT 的临床反应与长期生存率之间的相关性并不一致。

3.2.3 CCRT 与 RS+RT/CT 方案比较

Ramirez 等^[55]认为，ⅢC-T1 期患者接受 RS 后 5 年总生存率高达 90%，ⅢCr 且局部 T 分期较低，RS 术后辅助治疗较合理。与 CCRT 相比，手术治疗的优点在于：有效切除病灶减轻肿瘤负担；获得更为准确的病理信息；有保留生育功能需求时，手术分期保护卵巢功能优于 CCRT。目前，复旦大学附属妇产科医院正在开展的 C-CRAL 试验（ChiCTR2000041315），旨在评估包括 ⅢCr 在内的 CC 患者初始治疗接受 RS 或 CCRT 的安全性和有效性^[56]，拟进行为期 5 年的随访，探究两组患者的生存结局差异，其结果令人期待。

对预后差异较大的患者进行相同的治疗是不合理的，也会使局部肿瘤较小的 ⅢCr 患者失去手术机会。或许依据 T 分期及肿大淋巴结的短轴直径进一步分层而非直接选择 CCRT，可使部分 ⅢCr 患者得到更多生存获益。例如，T 分期较小者，可选择 RS 作为初始治疗；而影像学显示大块淋巴结者，为降低放疗毒性反应可选择 LND+CCRT。

若选择 RS，手术入路亦需谨慎。著名的 LACC（Laparoscopic Approach to Cervical Cancer）试验结果表明，CC 患者腹腔镜微创入路的 RS 肿瘤学结果差

于开腹，同期发表的一项回顾性研究也得出了相似结果^[57]。其中，微创组的复发风险、全因死亡率分别是开腹组的 3.74 倍和 6 倍^[58]。一些研究对 LACC 的试验结果产生了质疑，认为有效避免肿瘤细胞溢出的手术技术和程序应用于微创 RS 后，其预后与开腹 RS 相当^[59-60]。然而，近期研究表明，即使在微创 RS 期间不使用举宫器，或者行保护性阴道内切开，微创 RS 的 PFS 仍然低于开腹 RS^[61]。迄今为止，尚无高质量试验可推翻 LACC 试验结果，因此，现阶段，局部 T 分期较低的ⅢCr 患者，若行 RS 治疗，应以开腹为主。对于 LND+CCRT，微创 LND 是安全的，且不会延迟 CCRT 的治疗时机^[50]。

4 小结

一个理想的分期系统在对病例进行分组时，基本假设是组内病例预后相似，并可采用类似的方法进行管理。然而，目前 FIGO 2018 ⅢC 期仅以淋巴结的解剖位置为依据，造成了组内病例的预后存在异质性。在初始治疗的选择方面，进一步识别ⅢC 期高风险患者，并为其探索更为个体化的治疗方案是未来需要解决的难题。

作者贡献：马杏负责检索文献、框架设计和论文初稿撰写；刘畅负责指导论文写作、修订及终稿审核。

利益冲突：所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel R L, 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] Zou Z R, Fairley C K, Ong J J, et al. Domestic HPV vaccine price and economic returns for cervical cancer prevention in China: a cost-effectiveness analysis [J]. *Lancet Glob Health*, 2020, 8 (10): e1335-e1344.
- [3] Wright J D, Matsuo K, Huang Y M, et al. Prognostic performance of the 2018 international federation of gynecology and obstetrics cervical cancer staging guidelines [J]. *Obstet Gynecol*, 2019, 134 (1): 49-57.
- [4] Long X T, He M S, Yang L L, et al. Validation of the 2018 FIGO staging system for predicting the prognosis of patients with stage Ⅲ C cervical cancer [J]. *Clin Med Insights Oncol*, 2023, 17: 11795549221146652.
- [5] 刘萍, 黎志强, 柳攀, 等. FIGO 2018 子宫颈癌分期Ⅲ期

- 各亚期设置合理性探讨 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2021, 37 (6): 669-672.
- Liu P, Li Z Q, Liu P, et al. Rationality of stage Ⅲ substaging in FIGO 2018 staging of cervical cancer [J]. *Chin J Pract Gynecol Obstet*, 2021, 37 (6): 669-672.
- [6] Van Kol K G G, Ebisch R M F, Van Der Aa M, et al. The prognostic value of the presence of pelvic and/or para-aortic lymph node metastases in cervical cancer patients; the influence of the new FIGO classification (stage Ⅲ C) [J]. *Gynecol Oncol*, 2023, 171: 9-14.
- [7] Zhang Y, Wang C H, Zhao Z Y, et al. Survival outcomes of 2018 FIGO stage Ⅲ C versus stages Ⅲ A and Ⅲ B in cervical cancer: a systematic review with meta-analysis [J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2024, 165 (3): 959-968.
- [8] Matsuo K, Machida H, Mandelbaum R S, et al. Validation of the 2018 FIGO cervical cancer staging system [J]. *Gynecol Oncol*, 2019, 152 (1): 87-93.
- [9] Grigsby P W, Massad L S, Mutch D G, et al. FIGO 2018 staging criteria for cervical cancer: Impact on stage migration and survival [J]. *Gynecol Oncol*, 2020, 157 (3): 639-643.
- [10] McComas K N, Torgeson A M, Ager B J, et al. The variable impact of positive lymph nodes in cervical cancer: Implications of the new FIGO staging system [J]. *Gynecol Oncol*, 2020, 156 (1): 85-92.
- [11] Ayhan A, Aslan K, Bulut A N, et al. Is the revised 2018 FIGO staging system for cervical cancer more prognostic than the 2009 FIGO staging system for women previously staged as I B disease? [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2019, 240: 209-214.
- [12] Pedone Anchora L, Carbone V, Gallotta V, et al. Should the number of metastatic pelvic lymph nodes be integrated into the 2018 FIGO staging classification of early stage cervical cancer? [J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12 (6): 1552.
- [13] Duan H, Li H M, Kang S, et al. Rationality of FIGO 2018 Ⅲ C restaging of cervical cancer according to local tumor size: a cohort study [J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2023, 102 (8): 1045-1052.
- [14] Li Z Q, Duan H, Guo J X, et al. Discussion on the rationality of FIGO 2018 stage Ⅲ C for cervical cancer with oncological outcomes: a cohort study [J]. *Ann Transl Med*, 2022, 10 (2): 122.
- [15] Soares L C, De Souza R J, Oliveira M A P. Reviewing FIGO 2018 cervical cancer staging [J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2023, 102 (12): 1757-1758.
- [16] Guo Q H, Zhu J, Wu Y, et al. Comparison of different lymph node staging systems in patients with node-positive cervical squamous cell carcinoma following radical surgery [J]. *J Cancer*, 2020, 11 (24): 7339-7347.

- [17] Yan D D, Tang Q, Chen J H, et al. Prognostic value of the 2018 FIGO staging system for cervical cancer patients with surgical risk factors [J]. *Cancer Manag Res*, 2019, 11: 5473-5480.
- [18] Kwon J, Eom K Y, Kim Y S, et al. The prognostic impact of the number of metastatic lymph nodes and a new prognostic scoring system for recurrence in early-stage cervical cancer with high risk factors: a multicenter cohort study (KROG 15-04) [J]. *Cancer Res Treat*, 2018, 50 (3): 964-974.
- [19] Olthof E P, Mom C H, Snijders M L H, et al. The prognostic value of the number of positive lymph nodes and the lymph node ratio in early-stage cervical cancer [J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2022, 101 (5): 550-557.
- [20] Yong J H, Ding B C, Dong Y Q, et al. Impact of examined lymph node number on lymph node status and prognosis in FIGO stage IB-IIA cervical squamous cell carcinoma: a population-based study [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 994105.
- [21] Guo Q H, Wu Y, Wen H, et al. Effect of the number of removed lymph nodes on survival in patients with FIGO stage I B-II A cervical squamous cell carcinoma following open radical hysterectomy with pelvic lymphadenectomy: a retrospective cohort study [J]. *J Oncol*, 2021, 2021: 6201634.
- [22] Fan X, Wang Y F, Yang N, et al. Prognostic analysis of patients with stage Ⅲ C1p cervical cancer treated by surgery [J]. *World J Surg Oncol*, 2023, 21 (1): 186.
- [23] Aslan K, Meydanli M M, Oz M, et al. The prognostic value of lymph node ratio in stage ⅢC cervical cancer patients triaged to primary treatment by radical hysterectomy with systematic pelvic and para-aortic lymphadenectomy [J]. *J Gynecol Oncol*, 2020, 31 (1): e1.
- [24] Lee Y H, Chong G O, Kim S J, et al. Prognostic value of lymph node characteristics in patients with cervical cancer treated with radical hysterectomy [J]. *Cancer Manag Res*, 2021, 13: 8137-8145.
- [25] Cui H X, Huang Y, Wen W B, et al. Prognostic value of lymph node ratio in cervical cancer: a meta-analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2022, 101 (42): e30745.
- [26] Qin F Y, Pang H T, Yu T, et al. Treatment strategies and prognostic factors of 2018 FIGO stage Ⅲ C cervical cancer: a review [J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2022, 21: 15330338221086403.
- [27] Yi J Y, Liu Z L, Wang L, et al. Development and validation of novel nomograms to predict the overall survival and Cancer-Specific survival of cervical cancer patients with lymph node metastasis [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 857375.
- [28] Halle M K, Bozickovic O, Forsse D, et al. Clinicopathological and radiological stratification within FIGO 2018 stages improves risk-prediction in cervical cancer [J]. *Gynecol Oncol*, 2024, 181: 110-117.
- [29] Zeng J, Zuo J, Li N, et al. Clinical analysis of 312 patients with stage I B1-II A2 cervical squamous cell carcinoma and research on the influencing factors of postoperative recurrence [J]. *BMC Womens Health*, 2023, 23 (1): 82.
- [30] Han K, Zou J F, Zhao Z, et al. Clinical validation of human papilloma virus circulating tumor DNA for early detection of residual disease after chemoradiation in cervical cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42 (4): 431-440.
- [31] Cibula D, Pötter 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.
- [32] Schmid M P, Lindegaard J C, Mahantshetty U, et al. Risk factors for local failure following chemoradiation and magnetic resonance image-guided brachytherapy in locally advanced cervical cancer: results from the EMBRACE-I study [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41 (10): 1933-1942.
- [33] Gennigens C, De Cuypere M, Hermesse J, et al. Optimal treatment in locally advanced cervical cancer [J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2021, 21 (6): 657-671.
- [34] Knoth J, Pötter R, Jürgenliemk-Schulz I M, et al. Clinical and imaging findings in cervical cancer and their impact on FIGO and TNM staging-an analysis from the EMBRACE study [J]. *Gynecol Oncol*, 2020, 159 (1): 136-141.
- [35] Zhu Y X, Shen B M, Pei X, et al. CT, MRI, and PET imaging features in cervical cancer staging and lymph node metastasis [J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13 (9): 10536-10544.
- [36] Bizzarri N, Russo L, Dolcianni M, et al. Radiomics systematic review in cervical cancer: gynecological oncologists' perspective [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2023, 33 (10): 1522-1541.
- [37] Abu-Rustum N R, Yashar C M, Arend R, et al. NCCN guidelines® insights: cervical cancer, version 1. 2024 [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2023, 21 (12): 1224-1233.
- [38] Wenzel H H B, Olthof E P, Bekkers R L M, et al. Primary or adjuvant chemoradiotherapy for cervical cancer with intra-operative lymph node metastasis-a review [J]. *Cancer Treat Rev*, 2022, 102: 102311.
- [39] Huang H, Feng Y L, Wan T, et al. Effectiveness of sequential chemoradiation vs concurrent chemoradiation or radiation alone in adjuvant treatment after hysterectomy for cervical cancer: the STARS phase 3 randomized clinical trial [J]. *JAMA Oncol*, 2021, 7 (3): 361-369.
- [40] Soochit A, Zhang C Y, Feng Y L, et al. Impact of different post-operative treatment modalities on long-term outcomes in International Federation of Gynecology and Obstetrics

- (FIGO) 2018 stage III C_p cervical cancer [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2023, 33 (6): 882-889.
- [41] Kashima Y, Murakami K, Miyagawa C, et al. Treatment for locally resectable stage III C₁ cervical cancer: a retrospective, single-institution study [J]. *Healthcare (Basel)*, 2023, 11 (5): 632.
- [42] Kagabu M, Nagasawa T, Tatsuki S, et al. Comparison of postoperative adjuvant chemotherapy and concurrent chemoradiotherapy for FIGO2018 stage III C₁ cervical cancer: a retrospective study [J]. *Medicina (Kaunas)*, 2021, 57 (6): 548.
- [43] Zhong M L, Wang Y N, Liang M R, et al. Consolidation chemotherapy in early-stage cervical cancer patients with lymph node metastasis after radical hysterectomy [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2020, 30 (5): 602-606.
- [44] Gadducci A, Cosio S. Neoadjuvant chemotherapy in locally advanced cervical cancer: review of the literature and perspectives of clinical research [J]. *Anticancer Res*, 2020, 40 (9): 4819-4828.
- [45] Gupta S, Maheshwari A, Parab P, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery versus concomitant chemotherapy and radiotherapy in patients with stage IB₂, IIA, or IIIB squamous cervical cancer: a randomized controlled trial [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36 (16): 1548-1555.
- [46] Hu Y J, Han Y Y, Shen Y M, et al. Neoadjuvant chemotherapy for patients with international federation of gynecology and obstetrics stages I B₃ and II A₂ cervical cancer: a multicenter prospective trial [J]. *BMC Cancer*, 2022, 22 (1): 1270.
- [47] Ye Y N, Li Z Q, Kang S, et al. Treatment of FIGO 2018 stage III C cervical cancer with different local tumor factors [J]. *BMC Cancer*, 2023, 23 (1): 421.
- [48] Liu X L, Wang W P, Hu K, et al. A risk stratification for patients with cervical cancer in stage III C₁ of the 2018 FIGO staging system [J]. *Sci Rep*, 2020, 10 (1): 362.
- [49] Olthof E P, Wenzel H, Van Der Velden J, et al. Treatment of bulky lymph nodes in locally advanced cervical cancer: boosting versus debulking [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2022, 32 (7): 861-868.
- [50] Díaz-Feijó B, Acosta U, Torné A, et al. Surgical outcomes of laparoscopic pelvic lymph node debulking during staging aortic lymphadenectomy in locally advanced cervical cancer: a multicenter study [J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14 (8): 1974.
- [51] Marnitz S, Tsunoda A T, Martus P, et al. Surgical versus clinical staging prior to primary chemoradiation in patients with cervical cancer FIGO stages II B – IV A; oncologic results of a prospective randomized international multicenter (Uterus-11) intergroup study [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2020, 30 (12): 1855-1861.
- [52] He M S, Guo M F, Zhou Q, et al. Efficacy of lymph node dissection on stage III Cr of cervical cancer before CCRT: study protocol for a phase III, randomized controlled clinical trial (CQOG0103) [J]. *J Gynecol Oncol*, 2023, 34 (3): e55.
- [53] Kenter G, Greggi S, Vergote I, et al. Results from neoadjuvant chemotherapy followed by surgery compared to chemoradiation for stage I b₂–II b cervical cancer, EORTC 55994 [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37 (15_ suppl): 5503.
- [54] Lou J H, Zhang X X, Liu J J, et al. The prognostic value of radiological and pathological lymph node status in patients with cervical cancer who underwent neoadjuvant chemotherapy and followed hysterectomy [J]. *Sci Rep*, 2024, 14 (1): 2045.
- [55] Ramirez P T, Frumovitz M, Pareja R, et al. Minimally invasive versus abdominal radical hysterectomy for cervical cancer [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379 (20): 1895-1904.
- [56] Qiu J J, Sun S G, Liu Q Q, et al. A comparison of concurrent chemoradiotherapy and radical surgery in patients with specific locally advanced cervical cancer (stage IB₃, IIA₂, IIICr): trial protocol for a randomized controlled study (C-CRAL trial) [J]. *J Gynecol Oncol*, 2023, 34 (5): e64.
- [57] Melamed A, Margul D J, Chen L, et al. Survival after minimally invasive radical hysterectomy for early-stage cervical cancer [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379 (20): 1905-1914.
- [58] Fusegi A, Kanao H, Tsumura S, et al. Minimally invasive radical hysterectomy and the importance of avoiding cancer cell spillage for early-stage cervical cancer: a narrative review [J]. *J Gynecol Oncol*, 2023, 34 (1): e5.
- [59] Chiva L, Zanagnolo V, Querleu D, et al. SUCCOR study: an international European cohort observational study comparing minimally invasive surgery versus open abdominal radical hysterectomy in patients with stage I B₁ cervical cancer [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2020, 30 (9): 1269-1277.
- [60] Salvo G, Ramirez P T, Leitao M M, et al. Open vs minimally invasive radical trachelectomy in early-stage cervical cancer: international radical trachelectomy assessment study [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2022, 226 (1): 97. e1-e97. e16.
- [61] Wang R M, Hu Y Y, Xia H X, et al. Does the use of a uterine manipulator or intracorporeal colpotomy confer an inferior prognosis in minimally invasive surgery-treated early-stage cervical cancer? [J]. *J Minim Invasive Gynecol*, 2023, 30 (2): 156-163.

(收稿: 2024-02-19 录用: 2024-04-17 在线: 2024-04-26)

(本文编辑: 李 娜)