

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.02.008
文章编号: 1005-8982 (2019) 02-0038-06

综述

局部晚期宫颈癌预后因素的研究进展

任康, 申良方, 周琴, 黄昕琼

(中南大学湘雅医院 肿瘤放疗科, 湖南 长沙 410008)

摘要: 宫颈癌是常见的妇科恶性肿瘤, 严重危害女性健康, 手术、放化疗等综合治疗是目前主要的治疗手段。>30% 宫颈癌患者就诊时即为局部晚期 (FIGO II B ~ IVA 期), 该期患者治疗以同步放化疗为主, 虽然近期疗效较理想, 但是长期随访数据显示易出现复发和转移, 远期预后差。目前主要依据临床 FIGO 分期对宫颈癌患者进行治疗指导及预后判断, 然而患者自身状况、肿瘤大小、淋巴结转移情况、病理及治疗手段等其他因素均会影响宫颈癌患者预后。全面评估患者, 筛选出可能影响患者预后的高危因素, 及时调整治疗方式并判断预后具有重要意义。本文从患者基本情况、流行病学因素、肿瘤病理因素及治疗状况等多个方面对局部晚期宫颈癌患者预后因素的临床研究进展进行概述。

关键词: 局部晚期宫颈癌 / 宫颈肿瘤; 预后; 放射疗法; 药物疗法

中图分类号: R737.34

文献标识码: A

Brief review on prognostic factors of locally advanced cervical cancer

Kang Ren, Liang-fang Shen, Qin Zhou, Xin-qiong Huang

(Department of Tumor Radiotherapy, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha, Hunan 410008, China)

Abstract: Cervical cancer is a common malignant gynecological tumor and still poses a threat to women's health. Comprehensive treatment such as surgery, radiotherapy and chemotherapy is currently the main treatment model. More than 30% patients with cervical cancer are locally advanced (FIGO stage IIB-IVA), and treatment for the patients in this phase is mainly concurrent radiochemotherapy. Although, short-term effect for locally advanced cervical cancer is comparatively ideal, the long-term follow-up shows tendency of relapse and poor survival. The current FIGO staging can initially provide us with the guidance of treatment and judgement for prognosis, but other factors such as the patient's own condition, tumor size, lymphadenopathy status and treatment methods have influences on the prognosis too. Comprehensive assessments of prognosis and screening out high-risk factors are of great significance. This article discusses the clinical research progress on the prognostic factors of locally advanced cervical cancer.

Keywords: uterine cervical neoplasms; prognosis; radiotherapy; drug treatment

宫颈癌是女性最常见的恶性肿瘤之一, 统计数据显示, 宫颈癌全球年发病总数约为 52.8 万, 死亡率居女性肿瘤第 4 位^[1]。其中国际妇产科联盟分期 (international federation of gynecology and obstetrics stage, FIGO) II B ~ IV A 期的局部晚期宫颈癌 (locally

advanced cervical cancer, LACC) 占有宫颈癌患者的 32%, 根治性同步放化疗为 LACC 的标准治疗模式, 治疗后的完全缓解率为 70% ~ 85%, 5 年总生存率为 40% ~ 50%, 29% ~ 38% 患者出现复发, 复发患者的 5 年生存率仅为 3.8% ~ 13.0%^[2-3]。现行 FIGO 分期可

收稿日期: 2018-07-05

[通信作者] 申良方, E-mail: lfshen2008@163.com

以初步判断预后,据文献报道,FIGO II期患者的5年总生存率为65%~69%,III期为40%~43%,IV期为15%~20%^[9]。但仅靠FIGO分期来评估和判断预后并不全面,治疗前全面准确的预后判断对后续治疗方案选择、补充及个体化精准治疗十分重要。

1 流行病学和一般资料对预后的影响

1.1 年龄

宫颈癌的发病呈年轻化的趋势,据我国流行病学统计数据显示,16%宫颈癌患者初诊时>35岁,35~45岁宫颈癌患者占41.7%^[4]。发病年龄与宫颈癌预后的关系尚存争议。SHIMAMOTO等^[5]分析959例LACC患者的生存情况,发现≥65岁组患者的总病死率高于<65岁组,但对于接受相同治疗方案的患者来说,生存率无明显差异。KASTRITIS等^[6]对年龄分组预后进行分析发现,<35岁和>70岁组患者生存率低于35~70岁组,在多因素分析中发现,年龄本身并不是宫颈癌患者预后的独立影响因子。宫颈癌虽然主要发生于中年女性,但是在青年和老年期各有一个发病率高峰,发病双峰现象提示这2个年龄段可能存在不同的生物学行为。低龄肿瘤患者预后不佳,这种现象在其他与激素相关的女性肿瘤也有类似规律,如低龄乳腺癌患者肿瘤侵袭性更高。高龄LACC患者往往只接受单纯放疗或姑息性治疗,从而影响肿瘤控制率。年龄本身不应作为决定治疗方案的唯一标准,应结合患者实际身体状况,接受根治性标准治疗的老年患者可取得与年轻患者类似的疗效。

1.2 HPV

宫颈癌患者中HPV的感染率>98%,高危型HPV持续感染是宫颈癌发生、发展的主要病因学因素。根据不同HPV高危亚型可以分为HPV α -9和HPV α -7,其中最常见为HPV16型和HPV18型,中国妇女最常见的HPV感染型是16、52和58型。HPV α -9型(HPV16、31、33、35、52和58)的预后整体好于HPV α -7型(HPV18、39、45、59和68)^[7]。不同型HPV生物学行为差异的原因与所导致的不同病理类型有关,HPV α -7中的HPV18型和HPV45型与宫颈腺癌发生有关,在宫颈腺癌中感染率高于鳞癌。虽然宫颈腺癌的预后不佳,但在鳞癌中HPV α -7和HPV α -9 2种感染类型预后无明显差异,可见HPV α -7和HPV α -9对预后的影响不仅仅因为感染的病理类型不同。在分子水平上进行研究后发现,HPV α -9的肿瘤凋亡水平更高,而且HPV16与HPV18编码的E6

癌蛋白的结构存在差异,这也可能是导致治疗敏感性及预后差异的原因^[8]。另外,吸烟、口服避孕药、多产及微量元素缺乏特别是维生素A的缺乏是HPV感染的辅因子,多因子间又存在复杂的交互影响,共同参与癌变和肿瘤进展。

1.3 分子生物标志物

单独HPV持续感染不足以致癌,在其他肿瘤发生、发展相关分子的共同作用下,最终癌变。HPV进入宿主DNA诱导抑癌基因p53失活,p53下调促进低氧诱导的因子(hypoxia-inducible factor, HIF-1)表达,HIF-1又促使血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)过表达,VEGF不仅在癌变过程中发挥重要作用,而且是不良预后的预测因子^[9]。此外,表皮生长因子受体家族中的表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)、人表皮生长因子受体-2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)及人表皮生长因子受体-4(human epidermal growth factor receptor 4, HER4)的过度激活与细胞增殖、分化、血管生成及抗凋亡有关^[10]。EGFR抑制剂及其抗体已应用于多种肿瘤的诊疗,在宫颈癌中EGFR的表达率为6%~90%^[11]。已有研究提出,表皮生长因子受体可作为宫颈癌独立预后标志物,HER2、EGFR共表达的宫颈癌淋巴结转移率明显升高、无进展生存期明显缩短^[12]。但目前表皮生长因子家族在宫颈癌预后中的作用尚未完全明确,需在后续的临床试验中完善基因检测,细化分子分类,有针对性地进行验证。另外,HIF-1和调控上皮间质转化因子-1(twist-related protein 1, Twist1)的高表达与乏氧状态及放射抵抗性有关,是不良预后的预测因子^[13]。综上所述,对宫颈癌细胞中低氧诱导的放射抗性分子机制的研究表明, Twist1、HIF-1可能是潜在的分子治疗靶标。

1.4 血液学指标

血红蛋白是体内最主要的携氧成分,是放疗局部控制率的预测因子,低血红蛋白往往提示预后不佳^[14]。BARKATI等^[15]研究放疗前血红蛋白水平和宫旁侵犯盆腔淋巴结转移的关系发现,治疗前血红蛋白<120 g/L和正常的患者出现宫旁浸润及盆腔淋巴结转移的概率分别为47%和32%($P=0.034$)。一项Meta分析对比20项研究中血小板增多与正常的肿瘤患者,结果显示血小板增多组($>400 \times 10^9/L$)的5年生存率明显降低[OR=2.70(95%CI=2.03, 3.61)]^[14]。此外,血小板增多和低血红蛋白一样均可诱导肿瘤新生血管形成,肿

瘤细胞可以产生能够诱导血小板生成的细胞因子和生长因子,后者又可以刺激癌细胞增殖,促进血管生成和肿瘤向远处迁移^[16]。在 LACC 患者中,血小板增多者的平均肿瘤体积更大,更易发生宫旁浸润及盆腔淋巴结转移。此外,治疗前及治疗中白细胞升高、中性粒细胞占淋巴细胞比值(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)增加的宫颈癌患者的无进展生存期和无进展生存时间较血液学指标正常者差,中性粒细胞及淋巴结细胞比值增加也是影响 LACC 患者预后的因素^[17]。目前白细胞或 NLR 升高导致不良预后的机制可能与体内炎症反应相关,炎症通过改变肿瘤的微环境从而促进血管生成和转移。另一方面,部分肿瘤细胞可产生粒细胞集落刺激因子(granulocyte-colony stimulating factor, G-CSF), G-CSF 可诱导骨髓来源的抑制性细胞(myeloid-derived suppressor cell, MDSC)的产生, MDSC 与肿瘤的快速进展和放疗抵抗有关^[17]。

2 肿瘤大小、淋巴结及病理因素对患者预后的影响

2.1 肿瘤大小

宫颈间质的血管淋巴管丰富,肿瘤越大其向深间质浸润甚至宫旁浸润的概率也越大,越容易产生乏氧细胞,导致放疗抵抗^[18]。因此,近年来人们对肿瘤的大小与预后关系越来越关注,在一些诸如肺癌、口腔癌等实体肿瘤中,已将肿瘤体积纳入分期系统。FIGO 分期由妇科检查得到肿瘤大小,并未将影像学检查结果纳入分期,根据直径大小对 II A 期进行分类,但未基于肿瘤大小对 \geq II B 期再分类,妇科检查所得肿瘤大小不可避免存在一定的主观性,且仅靠直径不足以全面评估肿瘤浸润深度及大小。MRI 已广泛应用于宫颈癌的放疗定位、靶区勾画中,CHEN 等^[19]发现,通过 MRI 测得的肿瘤总体积、肿瘤最大直径与淋巴结转移和淋巴血管间隙侵犯有关,相比肿瘤直径及 FIGO 分期对预后更为可靠。通过对比放疗前与放疗中的肿瘤体积变化,可以更早地将肿瘤退缩不佳,可能存在放疗抵抗、敏感性不理想的患者进一步筛选入高危组,早期干预治疗方式。近年来,18F-氟-脱氧葡萄糖正电子发射计算机断层扫描在宫颈癌分期和治疗中的价值越来越被认同,基于体积定量测量的代谢肿瘤体积(metabolic tumour volume, MTV)不仅能直观反映肿瘤大小,而且可以提供肿瘤糖酵解的代谢活性信息。UENO 等^[20]分析比较了正电子发射计

算断层扫描(positron-emission tomography/computed tomography, PET/CT)和 MRI 中几种肿瘤体积参数对宫颈癌预后的预测作用,发现 MTV 相比最大标准化摄取值、表观弥散系数可以更好地预测患者对治疗的反应及无进展生存期。

2.2 淋巴结情况

20% ~ 60% 宫颈癌患者发生淋巴结转移,虽然 FIGO 分期尚未将淋巴结转移情况及大小纳入分期系统,但淋巴结的大小、部位、数量、中央坏死及治疗后残留都被认为与不良预后事件相关^[21]。KIDD 等^[22]研究显示,随着淋巴结转移距离的增加,肿瘤复发的风险比也增加,仅有盆腔淋巴结转移的复发风险比为 2.40 (95%CI: 1.63, 3.52), 腹主动脉旁淋巴结阳性的复发风险比为 5.88 (95%CI: 3.80, 9.09), 而伴有锁骨上淋巴结阳性的复发风险为 30.27 (95%CI: 16.56, 55.34)。随着放疗技术的进步,凡出现单个腹主动脉淋巴结阳性的患者都建议行延伸野放疗,但仍只有 30% ~ 50% 患者能够生存 3 年^[23]。目前,CT、MRI 及 PET/CT 诊断宫颈癌淋巴结转移的敏感性分别为 51.4%、24.3% 和 48.6%, 特异性分别为 85.9%、96.3% 和 89.5%^[24]。对于绝大多数失去手术机会的 LACC 患者,无法通过术后活检来判断是否为病理性淋巴结。

2.3 病理类型

腺癌虽然只占宫颈癌病理类型的 20% ~ 25%, 但是腺癌发病率却逐年增加。关于腺癌与鳞癌的预后差别尚存争议,有研究认为无论是在早期还是晚期宫颈癌患者中,腺癌的整体预后比鳞癌差,早期宫颈癌鳞癌、腺癌及腺鳞癌的 5 年总生存期(overall survival, OS) 分别为 88.2%、84.8% 和 81.7%, 局部晚期鳞癌、腺癌及腺鳞癌的 5 年 OS 分别为 31.3%、20.3% 和 24.6%^[25]。KATANYOO 等^[26]对 423 例局部晚期宫颈癌患者进行研究后认为,对于接受根治性同步放化疗的患者,腺癌对治疗反应更差、完全缓解率更低,腺癌和鳞癌的完全缓解率分别为 86.5% 和 94.7% ($P=0.004$), 但远期 OS 比较无差异。ROSE 等^[27]回顾性研究 1 162 宫颈癌患者,发现单纯放疗的腺癌和腺鳞癌患者的总生存率较鳞癌差,而接受以铂类为基础同步放化疗的腺癌和腺鳞癌总生存率与鳞癌相仿,说明加入同步化疗可改善腺癌和腺鳞癌患者预后。腺癌和鳞癌预后差异的原因仍不明确。从 HPV 感染类型不同来看,HPV18 型感染被认为与腺癌发生有关^[28]。

从转移方式来看, 腺癌比鳞癌更容易发生血源播散和远处转移^[27]。病理特点方面, 腺癌更易发生内生型和大块型肿瘤, 这就导致单纯放疗难以完全消退, 也是腺癌产生放疗抵抗的原因之一^[25]。而目前宫颈腺癌、鳞癌的治疗方案基本相同, 有研究者提出加入新辅助化疗可改善 LACC 腺癌患者预后^[29]。但由于腺癌、鳞癌的治疗差异尚无大型多中心临床试验证据支持, 目前美国国立综合癌症网络 (national comprehensive cancer network, NCCN) 指南也未对不同病理类型提出对应的治疗方案。因此, 为了对宫颈腺癌患者提供更具针对性的治疗, 需深入研究宫颈腺癌与宫颈鳞癌的预后差异, 为临床上合理治疗宫颈腺癌提供理论依据。

3 治疗因素

3.1 放射治疗

随着影像学技术及放疗手段的进步, 外照射技术已由传统二维四野箱式照射过度到更为精准的三维适形治疗和调强放疗技术 (intensity-modulated radiation therapy, IMRT), IMRT 在提高靶区照射剂量的同时明显降低小肠、直肠和膀胱等危及器官的受照体积, 很好地控制放疗不良反应, 改善患者的生活质量, 相比传统根治性放疗, IMRT 引导的同步放疗各项生存指标更理想。外照射后期辅以后装治疗是宫颈癌经典的治疗模式, CT、MRI 引导的三维后装治疗相比传统二维近距离治疗具有更好的靶区覆盖率和更高的适形度, 对危及器官保护更好, 减少毒性反应, 提高肿瘤局部控制率^[30]。由于 LACC 肿瘤体积普遍较大, 形状不规则, 近距离治疗剂量梯度变化很大, 因此, 准确判定肿瘤边界及宫旁侵犯范围, 更精准的靶区勾画和给量方式是当前近距离治疗的焦点问题。有学者比较 MRI 与 CT 在 3D 近距离放疗靶区勾画中的差异发现 MRI 定位比 CT 定位所得的高危 CTV 宽度更小、更精确, 宽度减小的范围在 7.1 ~ 10.0 mm^[31]。此外, 后装靶区剂量、危及器官受量与肿瘤体积密切相关, 单纯腔内放疗对大块型肿瘤的覆盖率不足。有学者提出, 腔内治疗配合插植治疗的方式具有适形度更高、靶区照射剂量更高的优点, 并对不同的给量方式进行探讨, 提出对大体积肿瘤 (>75 cm³) 采用插植联合腔内治疗的方式对危及器官保护更好, 靶区剂量更高, 而对于小体积肿瘤 (<75 cm³) 采用单纯腔内照射即可满足要求, 此时给量方式上选用基于体积的逆向计划较曼彻斯特系统 A 点常规计划对危及器官的保护更好^[32]。在后装治疗中应充分结合患者肿瘤大小侵犯范围及患

者经济情况等, 选择最佳的治疗方式, 尽可能实现个体化治疗。

3.2 同步化疗

经过一系列前瞻性随机试验验证, 以顺铂为基础的同步放化疗已成为 NCCN 指南推荐的 LACC 患者标准治疗方案, 但加入化疗的同时也增加了 III、IV 级毒性反应, 生存获益表现为分期依赖性, 随着肿瘤分期上升同步化疗的获益率下降: I B ~ II A 期的生存获益率为 10%, II B 期的获益率降至 7%, III ~ IV A 期仅为 3%^[33]。LACC 患者即使接受了同步放化疗, 仍有 2/3 的患者生存时间不足 5 年, 1/3 的患者死于宫颈癌, 因此, 提高同步放化疗疗效、探索高效低毒的同步化疗给药模式仍是临床研究热点。将细胞周期非特异性药物的铂类与其他作用机制的化疗药联合使用, 可增加肿瘤细胞毒性的杀伤作用, 起到协同放疗增敏的作用, 不会产生交叉耐药, 从而提高疗效。PETRELLI 等^[34]证实, 含铂类的双药化疗方案相比传统单药铂类方案, OS 和无进展生存期分别改善了 35% 和 30%, 不良反应均在可接受范围内。FU 等^[35]对 LACC 国际上常用的 12 种同步化疗方案的疗效和毒性反应进行网状 Meta 分析后认为, 多西紫杉醇 + 顺铂是最佳的化疗方案选择, 顺铂 + FU + 羟基脲的总生存率最高, 顺铂单药的毒性反应发生率最低。提示临床医师选择同步化疗方案时要基于患者的身体状况, 对于年轻患者及耐受性好的中老年患者, 使用双药联合同步化疗方案可达到更好的临床效果。对于铂类单药化疗方案, 根据剂量 - 反应曲线, 随着顺铂浓度的增加达到峰浓度, 肿瘤对治疗反应也增加, 有助于增加放化疗协同性以及消除微转移灶。研究者提出通过增加顺铂峰浓度来改善疗效, 现阶段研究最多的方案主要有: 顺铂 20 mg/m² 持续 5 d, 1 次 / 周, 或顺铂 75 mg/m², 1 次 / 3 周, 这 2 种给药模式相比传统顺铂 40 mg/m² 每周方案的局部复发率更低、依从性更好, 但血液学毒性有所增加, 关于单药铂类的给药方案目前仍有争议^[36]。

3.3 生物免疫治疗

贝伐单抗是第 1 个在宫颈癌中证实有效的抗血管生成靶向药。首个证明贝伐单抗在宫颈癌中的确切疗效的 III 期临床试验 GOG240 对比紫杉醇 + 顺铂 3 周方案、紫杉醇 + 托泊替康 3 周方案以及分别联合贝伐单抗发现, 加入贝伐单抗显著改善两组复发转移宫颈癌患者的总生存期, 且没有降低患者生活质量^[37]。目前, 贝伐单抗原方案仍在研究当中。近年来已有几项小样本临床试验研究了 EGFR 抑制剂在宫颈癌的作

用,但未达到预期疗效,其效果和安全性尚未成熟^[11]。此外,新兴免疫疗法已进入临床试验阶段,将免疫检测抑制剂细胞凋亡受体 1/程序性死亡配体 1 作为靶点以打破 T 细胞的免疫耐受被证明是有效、可行的,CTLA-1、细胞凋亡受体 1 及程序性死亡配体 1 的抗体已被美国 FDA 批准用于肺癌等 9 个病种,并且适应证还在不断扩大。在宫颈癌中, YANG 等^[38]已经检测到 T 细胞和树突细胞中分别有细胞凋亡受体 1 和程序性死亡配体 1 的表达,其表达与高危 HPV 感染有关,且与上皮内瘤变等级的增加相平行。宫颈癌中首个细胞凋亡受体 1 分子——纳武利尤单抗和帕博利珠单抗的 II 期临床试验正在进行中,首个研究宫颈癌免疫监测点抑制剂的 III 期临床试验 GOG3016 也已启动。分子靶向免疫治疗有望成为中晚期及复发或转移宫颈癌患者二线治疗的新选择。

3.4 不良反应与生活质量

患者生活质量也是重要的预后评价部分,生活质量不仅与治疗方式相关,也与社会经济等一系列因素有关。接受同步放化疗的 LACC 患者中,60% 患者性生活次数极少或无,>50% 出现晚期放射性肠炎及放射性膀胱炎,35% 患者出现心烦、脾气暴躁及盗汗等更年期症状,30% 患者有明显的自卑感^[39]。放疗后的卵巢功能衰退是一系列低雌激素水平所致的晚期不良反应的主要原因^[39]。保留卵巢或对卵巢悬吊后再行放疗可防止卵巢损伤,有利于卵巢维持内分泌功能。已有卵巢功能失调的患者,可联合激素替代治疗。在延长宫颈癌患者的生存时间的同时,要重视生物-社会-心理医学模式的应用,对患者进行心理干预和健康教育等,改善患者远期生活质量,这在提高整体预后中具有积极意义。

虽然宫颈癌疫苗已陆续在国内上市,但我国仍存在大量的中晚期宫颈癌患者,在广大农村及偏远地区推广宫颈癌疫苗及等待疫苗取得实质性的预防效果仍需相当长的时间。随着生物技术的进步,靶向治疗、免疫疗法等新兴的分子生物治疗也将逐渐成为 LACC 患者的新选择。在肿瘤精准治疗时代,根据肿瘤特征对宫颈癌不同病理类型、不同质亚群等进行更深入的分析,全面评估高危预后因素,有助于更早地识别疗效不佳的患者,及时采用同步放化疗联合靶向药物等综合治疗手段可提高疗效,实现宫颈癌个体化、精准化治疗。

参 考 文 献:

- [1] FERLAY J, SOERJOMATARAM I, DIKSHIT R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012[J]. *Int J Cancer*, 2015, 136(5): E359-E386.
- [2] TODO Y, WATARI H. Concurrent chemoradiotherapy for cervical cancer: background including evidence-based data, pitfalls of the data, limitation of treatment in certain groups[J]. *Chin J Cancer Res*, 2016, 28(2): 221-227.
- [3] VERMA J, MONK B J, WOLFSON A H. New strategies for multimodality therapy in treating locally advanced cervix cancer[J]. *Semin Radiat Oncol*, 2016, 26(4): 344-348.
- [4] JIANG X, TANG H, CHEN T. Epidemiology of gynecologic cancers in China[J]. *J Gynecol Oncol*, 2018, 29(1): e7.
- [5] SHIMAMOTO K, SAITO T, KITADE S, et al. A study of treatments and outcomes in elderly women with cervical cancer[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2018, 228: 174-179.
- [6] KASTRITIS E, BAMIAS A, BOZAS G, et al. The impact of age in the outcome of patients with advanced or recurrent cervical cancer after platinum-based chemotherapy[J]. *Gynecol Oncol*, 2007, 104(2): 372-376.
- [7] OKONOGI N, KOBAYASHI D, SUGA T, et al. Human papillomavirus genotype affects metastatic rate following radiotherapy in patients with uterine cervical cancer[J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(1): 459-466.
- [8] HANG D, JIA M, MA H, et al. Independent prognostic role of human papillomavirus genotype in cervical cancer[J]. *BMC Infect Dis*, 2017, 17(1): 391.
- [9] MINION L E, TEWARI K S. Cervical cancer - state of the science: From angiogenesis blockade to checkpoint inhibition[J]. *Gynecol Oncol*, 2018, 148(3): 609-621.
- [10] MARTINHO O, SILVA-OLIVEIRA R, CURY F P, et al. HER family receptors are important theranostic biomarkers for cervical cancer: blocking glucose metabolism enhances the therapeutic effect of HER inhibitors[J]. *Theranostics*, 2017, 7(3): 717-732.
- [11] LU H, WU Y, LIU X, et al. A prospective study on neoadjuvant chemoradiotherapy plus anti-EGFR monoclonal antibody followed by surgery for locally advanced cervical cancer[J]. *Oncotargets Ther*, 2018, 11: 3785-3792.
- [12] UEDA A, TAKASAWA A, AKIMOTO T, et al. Prognostic significance of the co-expression of EGFR and HER2 in adenocarcinoma of the uterine cervix[J]. *PLoS One*, 2017, 12(8): DOI: 10.1371/journal.pone.0184123.
- [13] XIONG H, NIE X, ZOU Y, et al. Twist1 enhances hypoxia induced radioresistance in cervical cancer cells by promoting nuclear EGFR localization[J]. *J Cancer*, 2017, 8(3): 345-353.
- [14] ZHANG X, LV Z, YU H, et al. The clinicopathological and prognostic role of thrombocytosis in patients with cancer: a meta-analysis[J]. *Oncol Lett*, 2017, 13(6): 5002-5008.
- [15] BARKATI M, FORTIN I, MILESHKIN L, et al. Hemoglobin level in cervical cancer: a surrogate for an infiltrative phenotype[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2013, 23(4): 724-729.

- [16] LI X, TAN C, ZHANG W, et al. Correlation between platelet and hemoglobin levels and pathological characteristics and prognosis of early-stage squamous cervical carcinoma[J]. *Med Sci Monit*, 2015, 21: 3921-3928.
- [17] KOULIS T A, KORNAGA E N, BANERJEE R, et al. Anemia, leukocytosis and thrombocytosis as prognostic factors in patients with cervical cancer treated with radical chemoradiotherapy: a retrospective cohort study[J]. *Clin Transl Radiat Oncol*, 2017, 4: 51-56.
- [18] HE Y X, WANG Y, CAO P F, et al. Prognostic value and predictive threshold of tumor volume for patients with locally advanced nasopharyngeal carcinoma receiving intensity-modulated radiotherapy[J]. *Chin J Cancer*, 2016, 35(1): 96.
- [19] CHEN X, CHEN G, XU G, et al. Tumor size at magnetic resonance imaging association with lymph node metastasis and lymphovascular space invasion in resectable cervical cancer: a multicenter evaluation of surgical specimens[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2018, 28(8): 1545-1552.
- [20] UENO Y, LISBONA R, TAMADA T, et al. Comparison of FDG PET metabolic tumour volume versus ADC histogram: prognostic value of tumour treatment response and survival in patients with locally advanced uterine cervical cancer[J]. *Br J Radiol*, 2017, 90(1075): DOI: 10.1259/bjr.20170035.
- [21] PARK S H, CHEON H, CHONG G O, et al. Prognostic significance of residual lymph node status after definitive chemoradiotherapy in patients with node-positive cervical cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2018, 148 (3): 437-438.
- [22] KIDD E A, SIEGEL B A, DEHDASHTI F, et al. Lymph node staging by positron emission tomography in cervical cancer: relationship to prognosis[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(12): 2108-2113.
- [23] MANDERS D B, SIMS T T, BAILEY A, et al. The significance of para-aortic nodal size and the role of adjuvant systemic chemotherapy in cervical cancer: an institutional experience[J]. *Am J Clin Oncol*, 2018: DOI: 10.1097/COC.0000000000000458.
- [24] JUNG W, PARK K R, LEE K J, et al. Value of imaging study in predicting pelvic lymph node metastases of uterine cervical cancer[J]. *Radiat Oncol J*, 2017, 35(4): 340-348.
- [25] GALIC V, HERZOG T J, LEWIN S N, et al. Prognostic significance of adenocarcinoma histology in women with cervical cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2012, 125(2): 287-291.
- [26] KATANYOO K, SANGUANRUNGSIRIKUL S, MANUSIRIVITHAYA S. Comparison of treatment outcomes between squamous cell carcinoma and adenocarcinoma in locally advanced cervical cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2012, 125(2): 292-296.
- [27] ROSE P G, JAVA J J, WHITNEY C W, et al. 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[J]. *Gynecol Oncol*, 2014, 135(2): 208-212.
- [28] de SANJOSE S, QUINT W G, ALEMANY L, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study[J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(11): 1048-1056.
- [29] TANG J, TANG Y, YANG J, et al. Chemoradiation and adjuvant chemotherapy in advanced cervical adenocarcinoma[J]. *Gynecol Oncol*, 2012, 125(2): 297-302.
- [30] DERKS K, STEENHUIJSEN J L G, van DEN BERG H A, et al. Impact of brachytherapy technique (2D versus 3D) on outcome following radiotherapy of cervical cancer[J]. *J Contemp Brachytherapy*, 2018, 10(1): 17-25.
- [31] WANG F, TANG Q, LV G, et al. Comparison of computed tomography and magnetic resonance imaging in cervical cancer brachytherapy: a systematic review[J]. *Brachytherapy*, 2017, 16(2): 353-365.
- [32] 鲁文力, 李英, 崔海霞, 等. 探讨 CT 引导下宫颈癌腔内后装治疗逆向和常规计划与 HR-CTV 体积关系 [J]. *重庆医科大学学报*, 2018: DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.001789.
- [33] DATTA N R, STUTZ E, LIU M, et al. Concurrent chemoradiotherapy vs. radiotherapy alone in locally advanced cervix cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Gynecol Oncol*, 2017, 145(2): 374-385.
- [34] PETRELLI F, de STEFANI A, RASPAGLIESI F, et al. Radiotherapy with concurrent cisplatin-based doublet or weekly cisplatin for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Gynecol Oncol*, 2014, 134(1): 166-171.
- [35] FU Z Z, LI K, PENG Y, et al. Efficacy and toxicity of different concurrent chemoradiotherapy regimens in the treatment of advanced cervical cancer: a network meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(2): e5853.
- [36] ZHU J, JI S, HU Q, et al. Concurrent weekly single cisplatin vs triweekly cisplatin alone with radiotherapy for treatment of locally advanced cervical cancer: a meta-analysis[J]. *Cancer Manag Res*, 2018, 10: 1975-1985.
- [37] TEWARI K S, SILL M W, PENSON R T, et al. 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)[J]. *Lancet*, 2017, 390(10103): 1654-1663.
- [38] YANG W, SONG Y, LU Y L, et al. Increased expression of programmed death (PD)-1 and its ligand PD-L1 correlates with impaired cell-mediated immunity in high-risk human papillomavirus-related cervical intraepithelial neoplasia[J]. *Immunology*, 2013, 139(4): 513-522.
- [39] LAGANA A S, LA ROSA V L, FANALE D, et al. Comment on: survey of cervical cancer survivors regarding quality of life and sexual function[J]. *J Cancer Res Ther*, 2017, 13(3): 598-599.

(李科 编辑)