

宫颈癌初始治疗后腹主动脉旁淋巴结转移调强放疗的临床观察

李小凡 李永恒 苏星

【摘要】 目的 对比单纯调强放疗(IMRT)与IMRT同步TP方案化疗治疗宫颈癌初始治疗后腹主动脉旁淋巴结(PALN)转移的疗效和不良反应。**方法** 选取2008年10月至2013年8月宫颈癌初始治疗后出现PALN转移的56例患者, PALN转移病灶给予放疗剂量GTV 55~60 Gy, CTV 45~50 Gy, 共25~30次, 5~6周, 接受同步放化疗(CRT组)者36例, 单纯放疗(RT组)者20例。CRT组的同步化疗方案为TP方案, 第1天紫杉醇 135 mg/m², 顺铂 60 mg/m² 2 d, 21 d重复。单纯PALN转移(iPALN)患者33例, 合并其他部位复发转移(niPALN)患者23例。**结果** 中位随访时间22.7个月(2.7~74.4个月)。98.2% (55/56)的患者完成了放疗, CRT组中, 38.9%的患者完成化疗2~3个周期, 61.1%的患者完成化疗1个周期。CRT和RT组的有效率(CR+PR)分别为91.7% (33/36)和85% (17/20) ($\chi^2 = 0.516, P > 0.05$)。两组患者的中位总生存(OS)时间为38和23个月, 3年OS率分别为57.5%和32.7% ($\chi^2 = 4.059, P < 0.05$), 中位无进展生存时间(PFS)为68.3和16个月, 3年PFS率分别为50.4%和29.2% ($\chi^2 = 4.184, P < 0.05$)。单纯PALN转移(iPALN) (33例)患者与合并其他部位复发转移(niPALN)患者(23例)的中位OS分别为71.2和21.4个月, 3年OS率分别为53%和39.5% ($\chi^2 = 4.265, P < 0.05$)。CRT和RT组出现3或4级白细胞低下的患者分别为10例(27.8%)和6例(30%), 3级消化道反应各有1例, 差异均无统计学意义 ($\chi^2 = 0.693, 0.847, P > 0.05$)。**结论** IMRT同步TP化疗对PALN转移的患者近期效果和远期生存均优于单纯放疗的患者, 且不良反应可耐受。

【关键词】 宫颈癌; 腹主动脉旁淋巴结转移; 调强放疗; TP方案化疗

Clinical analysis of intensity modulated radiation therapy in cervical cancer patients with para-aortic lymph node metastasis after initial treatment Li Xiaofan, Li Yongheng, Su Xing. Department of Radiation Oncology, Key laboratory of Carcinogenesis and Translational Research (Ministry of Education), Peking University Cancer Hospital & Institute, Beijing 100142, China

【Abstract】 Objective To evaluate the efficacy and toxicities of intensity modulated radiation therapy (IMRT) with or without concurrent chemotherapy in the treatment of cervical cancer patients with para-aortic lymph node (PALN) metastases after initial treatment. **Methods** From Oct 2008 to Aug 2013, 56 cervical cancer patients with PALN metastases after initial treatment, including radical resection or pelvic radiotherapy/chemoradiotherapy, were selected for analysis. The delivered radiation dose to PALN was 55–60 Gy for GTV and 45–50 Gy for CTV respectively with 25–30 fractions during 5–6 weeks. 36 patients received concurrent paclitaxel (135 mg/m²) and cisplatin (60 mg/m²) chemoradiotherapy (CRT group) and 20 patients received RT alone (RT group). **Results** The median follow-up time after treatment was 22.7 months (2.7 to 74.4 months). 98.2% (55/56) of patients completed RT. In CRT group, 38.9% underwent concurrent TP regimen 2–3 cycles and the rest completed one cycle. The rates of CR plus PR in CRT and RT groups were 91.7% (33/36) and 85% (17/20), respectively ($\chi^2 = 0.516, P > 0.05$). The 3-year overall survival rate in CRT group and RT group were 57.5% and 32.7% ($\chi^2 = 4.059, P < 0.05$), and 3-year progression-free survival rates were 50.4% and 29.2% ($\chi^2 = 4.184, P < 0.05$), respectively. TP regimen concurrent chemoradiotherapy was more effective than radiotherapy alone. The 3-year overall survival rate was 53% and 39.5% in patients with isolated PALN and nonisolated

PALN, respectively ($\chi^2 = 4.265, P < 0.05$). Grade 3 or 4 acute leukopenia was found in 10 (27.8%, CRT group) and 6 (30%, RT group) patients ($\chi^2 = 0.693, P > 0.05$). Grade 3 gastrointestinal toxicity occurred in 1 patient each group ($\chi^2 = 0.847, P > 0.05$). **Conclusions** TP regimen concurrent CRT is associated with better survival than RT alone, and the treatment toxicities could be tolerant.

【Key words】 Cervical cancer; Para-aortic lymph node metastases; Intensity modulated radiation therapy; TP regimen chemotherapy.

尽管宫颈癌的筛查、诊断及治疗取得了很大进步,但仍占妇科肿瘤死因的 14%^[1]。宫颈癌主要播散方式为淋巴转移,且淋巴结转移顺序模式基本不变,即从盆壁淋巴结到髂总淋巴结,再到腹主动脉淋巴结组^[2]。腹主动脉旁淋巴结(para-aortic lymph node, PALN)转移是影响预后的重要因素,是宫颈癌最常见的转移区域之一。宫颈癌经初始治疗(手术或盆腔放疗)后出现 PALN 转移进行放化疗可获得长期生存^[3],对单独 PALN 转移而无其他部位复发或者转移的患者甚至可达到根治^[4]。调强放疗(intensity modulated radiation therapy, IMRT)能够提高肿瘤的局部剂量,减少正常组织受量^[5-6],而同步

化疗可提高放疗敏感性,增强放疗疗效^[7]。本研究采用 IMRT 技术治疗宫颈癌疗后 PALN 转移患者,比较 IMRT 同步 TP 化疗与单纯放疗的近期效果和远期生存率。

资料与方法

1. 临床资料:选取 2008 年 10 月至 2013 年 8 月北京大学肿瘤医院收治的宫颈癌初始治疗后 PALN 转移患者 56 例,所有患者既往均未接受过腹腔放疗。由表 1 所示,患者中位年龄 51 岁(31~67 岁),鳞癌 53 例,腺癌 3 例;无症状 21 例,有症状 35 例,其中腰骶部疼痛 27 例(单纯疼痛 20 例,合并阴道出

表 1 患者的临床病理学特点

项目	CRT 组		RT 组		χ^2 值	P 值
	例数	构成比(%)	例数	构成比(%)		
病理类型					0.693	0.292
鳞癌	34	94.4	19	95		
腺癌	2	5.6	1	5		
FIGO 分期					1.762	0.161
I _b - II _a	9	25	4	20		
II _b	17	47.2	9	45		
III	10	27.8	7	35		
PS 评分					3.698	0.041
0	21	58.3	0	0		
1	15	41.7	5	25		
3	0	0	15	75		
4	0	0	0	0		
初始治疗					0.848	0.103
放化疗	29	80.6	17	85		
手术	7	19.4	3	15		
巩固化疗					4.043	0.031
有	27	75	3	15		
无	9	25	17	85		
PALN 转移					0.276	0.093
iPALN	21	58.3	12	60		
niPALN	15	41.7	8	40		
盆腔复发或转移	11	30.6	6	30		
锁骨上淋巴结转移	2	5.6	1	5		
纵隔淋巴结转移	2	5.6	1	5		
SCC(ng/ml)					1.291	0.327
升高	29	80.6	15	75		
正常	7	19.4	5	25		

注: CRT. 同步放化疗; RT. 单纯放疗; FIGO. 国际妇产科联盟; SCC. 鳞状上皮细胞癌抗原; PALN. 腹主动脉旁淋巴结; iPALN. 单纯 PALN 转移; niPALN. 复发转移

血 6 例,合并下肢水肿 1 例),阴道出血 10 例,单侧下肢水肿/疼痛/麻木 4 例,排尿困难 1 例。单纯 PALN 转移(isolated PALN, iPALN)患者 33 例,合并其他部位复发转移(nonisolated PALN, niPALN) 23 例。接受同步放化疗(CRT 组)者 36 例,单纯放疗(RT 组)者 20 例。该研究经过医院伦理委员会论证,所有患者均签署知情同意书。

初治为宫颈癌根治术的患者 10 例,2 例行术后放疗,全盆腔放疗 45 ~ 50 Gy;初治为盆腔放疗患者 46 例,外照射采用 IMRT 或快速弧形调强放疗(RapidArc)技术,全盆腔放疗 45 Gy/25 次,根据分期确定是否盆壁加量,外照射 3 周开始行¹⁹²Ir 后装治疗 4 ~ 6 次,A 点总剂量 75 ~ 85 Gy,放疗同步均进行含顺铂方案化疗。

2. 诊断标准:如果腹部 CT 示腹主动脉旁肿块短径超过 1 cm,结合临床症状或肿瘤标记物 SCC 等升高,诊断为 PALN 转移,并行盆腔 CT 或 MRI、颈部超声、胸片或胸部 CT,或者行 PET-CT 检查,排除其余部位转移和盆腔复发。合并阴道残端或宫颈局部复发者尽量获取病理活检。

3. 治疗方法:患者平卧,双手交叉抱肘置额前,热塑体模固定,CT 模拟机扫描定位。放疗技术:均采用固定野动态 IMRT,常规分割,1.8 ~ 2 Gy/次,5 次/周。大体肿瘤体积(gross target volume, GTV)为转移淋巴结区,临床靶区体积(clinical target volume, CTV)包括 PALN 淋巴引流区。PALN 转移区放疗剂量:GTV 55 ~ 60 Gy,25 ~ 30 次;CTV 45 ~ 50 Gy,25 ~ 30 次,共 5 ~ 6 周。

放化疗组患者在放疗过程中采用 TP 方案同步化疗,第 1 天紫杉醇 135 mg/m²,顺铂 60 mg/m² 2 d,21 d 重复。放化疗结束后,继续接受巩固化疗,共计化疗 4 ~ 6 个周期。

单纯放疗组患者的身体状况无法耐受化疗,放疗结束后未再接受巩固化疗。

4. 评价指标:观察症状、体征变化和不良反应。根据腰骶部疼痛、阴道出血、下肢水肿疼痛等症状的缓解来评价症状缓解率;根据 CTC3.0^[8],评价不良反应。

5. 随访:治疗结束后 1 ~ 2 个月复查 MRI、CT、B 超及肿瘤标志物 SCC,按 RECIST1.1 标准^[9]进行评价。以后每 3 个月复查 1 次,2 年后每 6 个月复查 1 次。

自 PALN 转移区放疗结束时开始计算随访时

间,总生存(overall survival, OS)时间从 PALN 开始放疗到死亡或未次随访时,无进展生存(progression-free survival, PFS)时间从 PALN 开始放疗到出现疾病进展或死亡或未次随访时。

6. 统计学处理:首要观察终点为客观缓解率、总生存率和无进展生存率,次要观察终点为治疗不良反应。应用 SPSS 18.0 软件进行分析,其中生存分析采用 Kaplan-Meier 法,行 Logrank 检验,计数资料采用 χ^2 检验,连续变量采用 *t* 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 治疗完成情况:自初治结束至发现 PALN 转移,中位时间为 8.9 个月(3.1 ~ 78.4 个月)。末次随访时间为 2015 年 2 月 7 日,中位随访时间 22.7 个月(2.7 ~ 74.4 个月)。放疗患者中,1 例(1.8%, RT 组)未完成 PALN 转移区放疗,该患者是由于合并宫颈癌复发,行腔内放疗,给予阴道盒放疗 15 Gy/3 次后,患者突发宫颈大出血,紧急介入栓塞止血,宫颈肿瘤形成空洞,该患者后因肿瘤进展死亡。同步化疗患者中,CRT 组的 36 例中,完成 1、2、3 个周期 TP 方案化疗的患者分别为 22 例(61.1%)、11 例(30.6%)和 3 例(8.3%)。

2. 症状缓解:经过上述治疗后,总体症状缓解率为 80% (28/35),治疗前有腰骶部疼痛的症状缓解率为 77.8% (21/27),阴道出血(10 例)8 例未再出血,4 例下肢水肿伴疼痛或麻木的患者治疗后有 3 例水肿减轻,其中 1 例基本恢复正常。1 例排尿困难的患者,行肾盂造瘘术,放疗后可顺利排尿,取出造瘘管。

3. 近期疗效:患者治疗结束后 1 ~ 3 个月内行腹部增强 CT 评价 PALN 转移灶局部疗效,有效率(CR + PR)为 89.3% (50/56),CRT 和 RT 组的有效率分别为 91.7% (33/36)和 85% (17/20) ($\chi^2 = 0.516, P > 0.05$),CR 27 例,PR 23 例,SD 6 例。6 例 SD 者后续随访中发现 5 例照射野内转移淋巴结缩退达到 CR 或 PR,平均时间为 8 个月(5 ~ 12 个月),1 例 3 个月后 PD。

4. 生存分析:CRT 和 RT 组患者的中位 PFS 为 68.3 和 16 个月,3 年 PFS 率分别为 50.4% 和 29.2% ($\chi^2 = 4.184, P < 0.05$,图 1)。两组患者的中位 OS 时间为 38 个月和 23 个月,3 年 OS 率分别为 57.5% 和 32.7% ($\chi^2 = 4.059, P < 0.05$,图 2)。

iPALN 与 niPALN 两组患者的中位 OS 分别为 71.2 和 21.4 个月,3 年 OS 率分别为 53% 和 39.5% ($\chi^2 = 4.265, P < 0.05$, 图 3)。

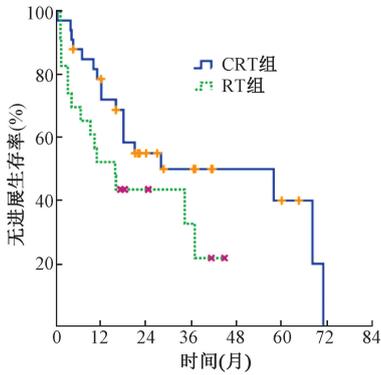


图1 CRT组和RT组患者的无进展生存曲线

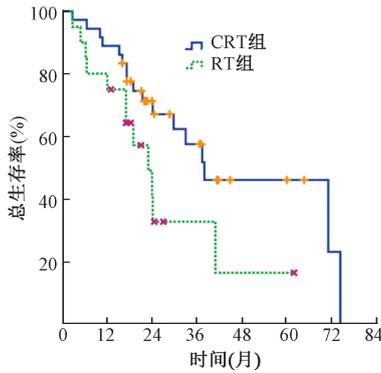


图2 CRT组和RT组患者的总生存曲线

5. SCC 变化:56 例患者中,治疗前 44 例高于 1.5 ng/ml (2.7 ~ 89.4 ng/ml),治疗后,31 例患者降到正常 (70.5%, 31/44),CRT 和 RT 组 SCC 降至正常的比例分别为 79.3% (23/29) 和 53.3% (8/15)。12 例 SCC 下降但未至正常,RT 组 1 例 SCC 较前升高。

6. 不良反应:主要不良反应为骨髓抑制、消化道反应、肝功能异常等(表 2)。其中,CRT 和 RT 组出现 3 ~ 4 级白细胞低下的患者分别为 10 例 (27.8%) 和 6 例 (30%),3 级消化道反应各有 1 例,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

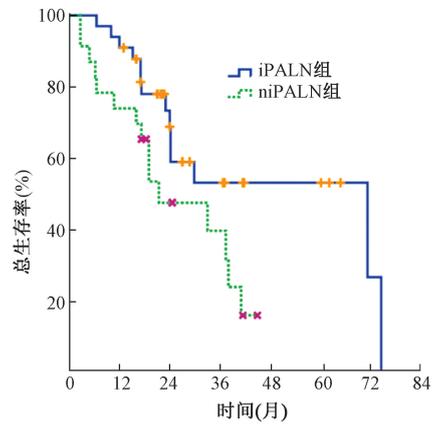


图3 iPALN组和niPALN组患者的总生存曲线

讨 论

宫颈癌分期越晚, PALN 转移率越高^[10]。术后病理分期的一项研究中, II_b期和 III 期宫颈癌 PALN 转移率分别为 21% 和 31%^[11]。宫颈癌 PALN 转移区放疗疗效较好,单独 PALN 转移的患者甚至可获得根治^[3,4,12]。所以,有学者认为 PALN 转移是局部病变而不是全身病变,放疗可起到挽救作用^[10,13-14]。

虽然常规放化疗治疗 PALN 转移有一定效果,但由于 PALN 周围有重要器官(如脊髓、小肠、肾脏等),常规放疗使这些危及器官不可避免地受到较高剂量的照射,不良反应增加,导致治疗中断、疗效变差。放疗同时再加上化疗,虽然能提高疗效,但也增加了不良反应,甚至因不能耐受而中断治疗^[4]。与常规放疗相比,IMRT 技术可提高肿瘤的放疗剂量,降低正常组织受量及高剂量受照体积^[5-6,15-16],有可能减少不良反应,耐受放疗加同步化疗的不良反应。

合并盆腔复发的患者由于初治时手术和放疗使患者血管破坏,血运差,化疗药物不能充分有效地进入,一部分因既往行放化疗后骨髓功能差,或因肿瘤压迫导致输尿管梗阻肾盂积水甚至肾功能减退,限制了化疗药物的使用^[17],尽管化疗方案很

表 2 患者放化疗的急性不良反应(例)

分级	白细胞低下		贫血		血小板低下		消化道反应		肝功能异常	
	CRT组	RT组	CRT组	RT组	CRT组	RT组	CRT组	RT组	CRT组	RT组
0	0	0	19	10	23	14	3	1	31	17
1	4	2	16	9	10	6	22	14	4	2
2	22	12	1	1	3	0	10	4	1	1
3	9	6	0	0	0	0	1	1	0	0
4	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0

注: CRT. 同步放化疗; RT. 单纯放疗; CRT 组 36 例; RT 组 20 例

多,但药物不良反应大,有效率低,维持时间短,化疗总有效率仅为 20% ~ 35%,中位生存时间仅为 5 ~ 12 个月^[18-20]。放疗同步进行化疗的原因主要有:可作为放疗增敏剂来增强放疗疗效,主要包括顺铂等铂类为基础的化疗。紫杉醇与铂类作用机制不同,联合使用可能起到协同的抗肿瘤作用^[21-23];此外,PALN 转移再次治疗后失败的主要原因是远处转移^[16,23-25],全身化疗的目的是降低远处转移发生率。

本研究中,36 例患者在 IMRT 的基础上同步给予 TP 方案化疗,完成 2 ~ 3 个周期化疗的患者接近 40%,与单纯放疗相比,并没有明显增加不良反应,可见采用调强放疗同步 TP 方案化疗的不良反可以耐受。但本研究的 RT 组患者多数是由于既往行盆腔同步放化疗或辅助放化疗,导致的骨髓抑制未恢复正常或者身体状况较差,无法耐受 PALN 转移区放疗的同步化疗,CRT 组患者前期治疗的骨髓抑制基本恢复或者身体状况较好,所以两组患者的 PS 评分及治疗耐受性有差异,所以可能导致两组患者的不良反应相当。

本研究中,两组的近期有效率相似,但 CRT 组的 3 年 OS 率(57.5%)和 PFS 率(50.4%),均明显高于 RT 组的 32.7% 和 29.2%。近期有效率相当,说明 PALN 转移可以通过单纯放疗得到有效控制。OS 及 PFS 两组的差异较大,分析原因认为:①两组患者的 PS 评分不同。CRT 组患者 PS 评分多为 0 ~ 1 分,RT 组多为 1 ~ 2 分,直接影响预后;②治疗强度不同。由于两组 PS 评分及骨髓情况的差异,导致患者治疗强度的差异,CRT 组 PS 评分及骨髓情况好,能够接受同期放化疗,放化疗后继续接受巩固化疗,RT 组无法耐受同期化疗以及后续的化疗,所以,治疗强度的差异可能是主要的原因。由此,也间接地佐证同期化疗可以起到放疗增敏作用,但其主要优势在于控制远处转移,从而提高生存。

综上,认为 IMRT 同步 TP 方案化疗的近期和远期疗效较好,主观症状缓解率和近期有效率较好,不良反应可耐受。单独 PALN 转移的患者可获得长期生存。但本研究是建立在回顾性研究的基础上,该结论仍需要前瞻性的随机对照研究进一步证实。

参 考 文 献

- [1] Siegel R, Ma J, Zou Z, et al. Cancer statistics, 2014[J]. CA Cancer J Clin, 2014,64(1):9-29.
- [2] Sakurai H, Mitsuhashi N, Takahashi M, et al. Analysis of recurrence of squamous cell carcinoma of the uterine cervix after definitive radiation therapy alone: patterns of recurrence, latent periods, and prognosis[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2001, 50(5):1136-1144.
- [3] Niibe Y, Kenjo M, Kazumoto T, et al. Multi-institutional study of radiation therapy for isolated para-aortic lymph node recurrence in uterine cervical carcinoma: 84 subjects of a population of more than 5,000[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006,66(5):1366-1369.
- [4] Hong JH, Tsai CS, Lai CH, et al. Recurrent squamous cell carcinoma of cervix after definitive radiotherapy[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2004,60(1):249-257.
- [5] Liu SP, Huang X, Ke GH, et al. 3D radiation therapy or intensity-modulated radiotherapy for recurrent and metastatic cervical cancer: the Shanghai Cancer Hospital experience[J]. PLoS One, 2012,7:e40299.
- [6] Ahmed RS, Kim RY, Duan J, et al. IMRT dose escalation for positive para-aortic lymph nodes in patients with locally advanced cervical cancer while reducing dose to bone marrow and other organs at risk[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2004,60(2):505-512.
- [7] Singh AK, Grigsby PW, Rader JS, et al. Cervix carcinoma, concurrent chemoradiotherapy, and salvage of isolated paraaortic lymph node recurrence[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005, 61(2):450-455.
- [8] Trotti A, Colevas AD, Setser A, et al. (2003) CTCAE v3.0: Development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment[J]. Semin Radiat Oncol, 2013,13(3):176-181.
- [9] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)[J]. Eur J Cancer, 2009,45(2):228-247.
- [10] Niibe Y, Kazumoto T, Toita T, et al. Frequency and characteristics of isolated para-aortic lymph node recurrence in patients with uterine cervical carcinoma in Japan: a multi-institutional study[J]. Gynecologic Oncol, 2006,103(2):435-438.
- [11] Heller PB, Maletano JH, Bundy BN, et al. Clinical-pathologic study of stage IIB, III, and IVA carcinoma of the cervix: extended diagnostic evaluation for paraaortic node metastasis—a Gynecologic Oncology Group study[J]. Gynecologic Oncol, 1990,38(3):425-430.
- [12] Huang EY, Wang CJ, Chen HC, et al. Multivariate analysis of para-aortic lymph node recurrence after definitive radiotherapy for stage IB-IVA squamous cell carcinoma of uterine cervix[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2008,72(3):834-842.
- [13] Seo Y, Kim MS, Yoo HJ, et al. Salvage stereotactic body

- radiotherapy for locally recurrent uterine cervix cancer at the pelvic sidewall: Feasibility and complication [J]. *Asia-Pac J Clin Oncol*, 2014, In press.
- [14] 孙萍, 白萍. 子宫颈癌腹主动脉旁淋巴结转移的诊断及治疗 [J]. *中国肿瘤临床*, 2010, 37(10):597-600
- [15] Lim K, Small WJ, Portelance L, et al. Consensus guidelines for delineation of clinical target volume for intensity-modulated pelvic radiotherapy for the definitive treatment of cervix cancer [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, 79(2):348-355.
- [16] Portelance L, Chao KS, Grigsby PW, et al. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) reduces small bowel, rectum, and bladder doses in patients with cervical cancer receiving pelvic and para-aortic irradiation [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001, 51(1): 261-266.
- [17] Moore DH, Blessing JA, McQuellon RP, et al. Phase III study of cisplatin with or without paclitaxel in stage IVB, recurrent, or persistent squamous cell carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study [J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(15): 3113-3119.
- [18] Tsuda H, Hashiguchi Y, Nishimura S, et al. Phase I-II study of irinotecan (CPT-11) plus nedaplatin (254-S) with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor support in patients with advanced or recurrent cervical cancer [J]. *Br J Cancer*, 2004, 91(6):1032-1037.
- [19] Monk BJ, Sill MW, McMeekin DS, et al. Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(28): 4649-4655.
- [20] Phippen NT, Leath CA, Miller CR, et al. Are supportive care-based treatment strategies preferable to standard chemotherapy in recurrent cervical cancer? [J]. *Gynecol Oncol*, 2013, 130(2): 317-322.
- [21] Thigpen T, Vance RB, Khansur T. The platinum compounds and paclitaxel in the management of carcinomas of the endometrium and uterine cervix [J]. *Semin Oncol*, 1995, 22(5):67-75.
- [22] Nagai Y, Toita T, Wakayama A, et al. Concurrent chemoradiotherapy with paclitaxel and cisplatin for adenocarcinoma of the cervix [J]. *Anticancer Res*, 2012, 32(4):1475-1479.
- [23] 于长华, 朱卫国, 吉雅玲, 等. 局部进展期宫颈癌同步放化疗的临床随机对照研究 [J]. *中华放射医学与防护杂志*, 2013, 33(3):286-289.
- [24] Kim JS, Kim JS, Kim SY, et al. Hyperfractionated radiotherapy with concurrent chemotherapy for para-aortic lymph node recurrence in carcinoma of the cervix [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003, 55(5): 1247-1253.
- [25] Grigsby PW, Vest ML, Perez CA. Recurrent carcinoma of the cervix exclusively in the paraaortic nodes following radiation therapy [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1994, 28(2): 451-455.

(收稿日期:2015-04-21)

(上接第 484 页)

- [4] Corcoran A, Cotter TG. Redox regulation of protein kinases [J]. *FEBS J*, 2013, 280(9): 1944-1965.
- [5] Giannoni E, Buricchi F, Raugi G, et al. Intracellular reactive oxygen species activate Src tyrosine kinase during cell adhesion and anchorage-dependent cell growth [J]. *Mol Cell Biol*, 2005, 25(15): 6391-6403.
- [6] Tang H, Hao Q, Rutherford SA, et al. Inactivation of SRC family tyrosine kinases by reactive oxygen species *in vivo* [J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(25): 23918-23925.
- [7] Akhand AA, Pu M, Senga T, et al. Nitric oxide controls src kinase activity through a sulfhydryl group modification-mediated Tyr-527-independent and Tyr-416-linked mechanism [J]. *J Biol Chem*, 1999, 274(36): 25821-25826.
- [8] Chen S, Zhao Y, Han W, et al. Mitochondria-dependent signalling pathway are involved in the early process of radiation-induced bystander effects [J]. *Br J Cancer*, 2008, 98(11): 1839-1844.
- [9] Kuwahara Y, Oikawa T, Ochiai Y, et al. Enhancement of autophagy is a potential modality for tumors refractory to radiotherapy [J]. *Cell Death Dis*, 2011, 2: e177.
- [10] Apel A, Herr I, Schwarz H, et al. Blocked autophagy sensitizes resistant carcinoma cells to radiation therapy [J]. *Cancer Res*, 2008, 68(5): 1485-1494.
- [11] Kundu M, Thompson CB. Autophagy: basic principles and relevance to disease [J]. *Annu Rev Pathol*, 2008, 3: 427-455.
- [12] Mizushima N, Klionsky DJ. Protein turnover *via* autophagy: implications for metabolism [J]. *Annu Rev Nutr*, 2007, 27: 19-40.

(收稿日期:2015-02-16)