

宫颈癌同步放化疗中骨髓抑制的防治进展

谭燕, 张菊

(重庆医科大学附属第一医院, 重庆 400016)

摘要:中晚期宫颈癌标准治疗方案为同步放化疗, 但该疗法在提高疗效同时, 副反应也不容小觑, 其中骨髓抑制是最常见、对患者影响最大的副反应, 严重者中断治疗, 影响疗效。全文就宫颈癌同步放化疗中导致骨髓抑制的因素及其预防、治疗方面进行综述, 为今后骨髓抑制防治提供理论依据。

关键词:宫颈癌; 同步放化疗; 骨髓抑制; 防治

中图分类号: R737.33 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2018)01-0062-05

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2018.01.B014

Prevention and Treatment of Bone Marrow Suppression in Concurrent Chemoradiation for Cervical Cancer

TAN Yan, ZHANG Ju

(The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

Abstract: Concurrent chemoradiation is the standard treatment of middle-late cervical malignant tumor. Bone marrow suppression is the most common and serious side effect, which is able to discontinue treatment and affect curative effect. This review introduces the contributing factors, prevention and treatment of bone marrow suppression during concurrent cervical cancer chemoradiation, which aiming to provide basis for future myelosuppressive prevention and treatment.

Subject words: cervical cancer; concurrent chemoradiation; bone marrow suppression; prevention and treatment

在世界范围内, 宫颈癌是女性第 4 位常见恶性肿瘤, 2012 年全球有 528 000 例宫颈癌患者, 死亡 266 000 例^[1]。早期宫颈癌患者以手术治疗为主, 根据情况部分患者需补充放化疗, 但大多数患者发现时已是进展期, 对中晚期患者多采用同步放化疗。相关研究表明, 同步放化疗患者其局部复发及远处转移率降低, 且死亡风险下降 30%~50%。Vale^[2]及 Kirwan 等^[3]研究认为经宫颈癌同步放化疗后患者 5 年生存率可提高约 5%。然而, 同步放化疗在提高疗效的同时, 不良反应的发生率也随之升高, 特别是骨髓抑制(bone marrow suppression, BMS), 其中行放化疗组 III、IV 度白细胞减少概率增加 2 倍, 血小板减少症概率增加 3 倍。放化疗过程中, 对于 III 度以上的 BMS 需要暂停放化疗。据报道, 在常规治疗期间断 1 天会降低 0.5%~1% 的盆腔局部控制率^[4]。因此, 如何有效控制宫颈癌治疗过程中的 BMS 毒性,

特别是血液毒性, 有非常重要的意义。全文就如何预防和治疗宫颈癌同步放化疗过程中出现 BMS 进行综述。

1 骨髓抑制发病机制及相关因素

1.1 发病机制

正常人外周血细胞的衰老、凋亡、破坏与骨髓中造血干细胞的造血、幼稚细胞的成熟及其释放是相平衡的。白细胞和红细胞在骨髓腔中的前体细胞均对放化疗敏感, 血小板前体细胞对化疗敏感, 放化疗对白细胞、淋巴细胞有直接杀伤作用。放化疗对这些细胞造成不同程度损伤, 从而出现 BMS。

1.2 相关因素

1.2.1 化疗相关因素

引起 BMS 的化疗药物较多, 其中以抗肿瘤植物药替尼泊苷、米托蒽醌最常见, 顺铂、长春新碱、环磷酰胺也能导致一定程度的骨髓抑制^[5]。吴建华等^[6]

通讯作者:张菊, 副主任医师, 本科; 重庆医科大学附属第一医院肿瘤科, 重庆市渝中区友谊路 1 号(400016); Email: Zhangjuqc@163.com
收稿日期: 2017-02-27; **修回日期:** 2017-03-27

比较了博来霉素+顺铂方案、顺铂单药、多西他赛+顺铂、紫杉醇+顺铂在宫颈癌同步放化疗中 BMS 的发生率,结果显示单药顺铂 BMS 发生率高达 100%。周懿等^[7]对不同铂类药物进行了对比分析,认为顺铂、卡铂、奈达铂易致白细胞、血小板,甚至红细胞降低,而奥沙利铂、洛铂对血小板影响较大,且血小板降低程度与用药剂量相关。化疗是全身性治疗,故对外周血和骨髓均有影响。反复多次化疗使造血前体细胞、造血微环境反复受到损伤,最终导致 BMS。

1.2.2 放疗相关因素

成人 50%的造血功能集中于盆腔,以骶骨、股骨上端、髌骨为主,而这些骨髓在宫颈癌治疗过程中均受到不同程度的影响。放射线既能直接破坏造血祖细胞,又能逐渐导致骨髓腔内发生纤维化,从而改变造血微环境,影响骨髓造血。

1.2.3 靶向药物的使用

临床将靶向抗肿瘤药物主要分为两类,一类是小分子化合物,一类是大分子单克隆抗体。现对靶向药物治疗恶性肿瘤的研究越来越多,有研究认为,贝伐单抗与放化疗联用可增强抗肿瘤疗效。但有关贝伐单抗的临床试验中,白细胞减少症发生率为 5%~37%,中性粒细胞减少症发生率为 12%~33%^[8]。郝正华等^[9]对贝伐单抗、吉非替尼、利妥昔单抗以及西妥昔单抗四种不同系统抗肿瘤药物进行分析,认为靶向药物除对患者皮肤、胃肠道、心血管等有影响以外,对造血系统也有一定程度影响。

1.2.4 其他因素

肿瘤侵犯骨髓,本身合并血液系统疾病,心理压力及营养状况等对造血功能都有不同程度的影响。

2 宫颈癌治疗过程中骨髓抑制的防治

2.1 西药治疗及预防

针剂类的重组人粒细胞集落刺激因子(G-CSF)、重组人促血小板生成素(TPO)、促红细胞生成素(EPO)在临床上使用较多。美国国家综合癌症网络(NCCN)的髓系生长因子治疗指南建议:在化疗过程中,对于发生发热性中性粒细胞减少症风险>20%的患者,在第一个化疗周期以及以后每次化疗均预防性使用 G-CSF。对于发生发热性中性粒细胞

减少症风险 10%~20%者,根据治疗目的以及按时给予化疗药的重要性,决定是否预防性使用 G-CSF。现聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子(PEG-rhG-CSF)^[10]上市,其为长效制剂,减少了化疗后反复使用常规 rhG-CSF 的痛苦,增强了患者的依从性。于化疗后 48h 皮下注射,推荐剂量为 100 μ g/kg,可调节白细胞升高程度,防止出现白细胞过度升高。对宫颈癌伴贫血患者,陆婕等^[11]认为贫血除降低放疗敏感性外,还可能因组织缺氧使某些血管生成因子表达上调,促进肿瘤新生血管的生成,增加肿瘤的侵袭性,使其更容易转移;该研究中血红蛋白>110g/L 者,5 年生存率 85.5%,而对照组仅 77.3%,两者有明显统计学意义。Lim 等^[12]研究也表明宫颈癌放疗过程中血红蛋白水平是影响预后的独立因素。轻中度贫血可在加强营养同时予以补铁、促红细胞生成素治疗。现不提倡以输血方式快速改善患者贫血状态,因有资料显示输血患者的肿瘤复发率增加^[13]。在重度贫血时可小量多次输血使 Hb 达 90g/L 以上。对血小板(PLT)低于 50 $\times 10^9$ /L 者,可予以 TPO 皮下注射,每日一次,疗程 1~2 周,PLT 计数恢复即可停药。PLT 计数低于 20 $\times 10^9$ /L 或有出血倾向则有输血指征。对血细胞不易回升或者反复发生 BMS 的患者,也可选用西药片剂口服。

2.2 中药治疗及预防

中医在治疗 BMS 上主张采用补气益血、培本固元等手段,通过调整机体功能,达到治“本”的目的。据研究,黄芪、冬虫夏草、鸡血藤、仙灵脾、夏枯草、三七、党参、鹿角胶、仙鹤草、花生衣、五味子等对血细胞的回升有作用^[14]。现中药一般将各种药材混合炮制成中药片剂口服,如利可君片、血康口服液等。Wang 等^[15]对双黄升白胶囊进行了临床对照研究,发现治疗组总体有效率为 84.2%,而治疗组为 72.5%。王晓斐等^[16]也进行此类研究,结果表明,治疗中服用芪胶升白胶囊的患者白细胞降低程度明显低于未服用组。以上研究显示中成药既可用于治疗用药或预防用药,都可取得一定疗效。但两组研究样本量较小,更客观的证据还需要更多大型随机对照研究以及循证医学证据。

2.3 调强放疗与图像引导的自适应放疗预防

精准放疗是 NCCN 推荐的局部晚期宫颈癌盆腔外照射技术,包括三维适形放疗(3DCRT)及调强

放疗(IMRT)。其中,盆腔 IMRT 比 3DCRT 具有更好的放射物理学及放射生物学优势,因而可以更好地保护正常组织和器官,包括有效地减少盆骨骨髓的照射,同时给予肿瘤组织更准确和更高剂量的照射,其应用目前已越来越广泛。而将放射治疗机与成像设备结合在一起的图像引导的自适应放疗(IGABT)可在治疗同时采集相关的图像信息,对治疗靶区和重要结构的位置和运动进行监测,实时进行位置及剂量分布的校正。宫颈癌放射治疗中,肿瘤和周围正常组织的位移、摆位误差都可影响肿瘤实际受照剂量,可能使肿瘤欠剂量或(和)重要器官过量照射的情况。Lu 等^[17]比较了 308 例对初始计划图像和每次治疗后的锥形 CT(cone beam CT, CBCT)图像,发现鼻咽癌调强放疗分次照射间的摆位存在平移误差,左右、头脚、前后方向分次放疗间的摆位误差 $>2\text{mm}$ 的概率分别占 21.7%、12.7%和 34.1%。Chan 等^[18]研究观察到宫颈癌治疗过程中膀胱体积分次间的减少可引起子宫底的中段和基底段向后倾斜,宫颈向前侧移动,这样的摆动会导致靶区偏移或者正常组织受照过量。Schwartz 等^[19]报道在患者治疗过程中,调整一次计划,可分别平均减少对侧和同侧腮腺所受剂量的 2.8%(0.6Gy)和 3.9%(1.3Gy),可见计划的调整可显著性降低腮腺等危及器官的辐射剂量。因此,选择 IMRT 治疗的同时配合 IGABT 可以达到肿瘤的更精准治疗,靶向消灭肿瘤的同时极大程度上减少了副反应的发生,从而在延长肿瘤患者生存期的同时提高了生存质量。

2.4 对骨髓进行单独限量的 IMRT 预防

张旭等^[20]研究显示 3D-CRT、IMRT、BMS-IMRT(对骨髓进行单独限量的调强放疗)很大程度上降低了 BMS 的发生。顾科等^[21]将局部晚期宫颈癌患者随机分为 IMRT 组和 BMS-IMRT 组,结果 BMS-IMRT 组不但能获得更好的靶区适形指数,且骨髓受量明显降低,其中 V40、V30、V20、V10 分别比 IMRT 组减少了 16%、10%、16%、16%。若该技术能够在临床中得到使用,可很大程度减少 BMS 的发生。顾科等对放疗方式进行对比研究同时,对具体放疗计划的效果也进行了比较:对 10 例晚期宫颈癌患者分别设计了三种调强放疗计划,分别为 5 野调强(IMRT_{5f})、7 野调强(IMRT_{7f})、9 野调强(IMRT_{9f}),结果显示 IMRT_{7f} 较 IMRT_{5f} 减少了 4.67%的膀胱 V40 受照体积,

6.03%的小肠 V40 受照体积,8.82%的直肠 V40 受照体积。IMRT_{9f} 与 IMRT_{7f} 的减少在膀胱、小肠、直肠 V40 无显著性差异,均明显优于 IMRT_{5f},但 IMRT_{9f} 的实施照射时间值(MU)较 IMRT_{7f} 增加,从 MU 值可看出 IMRT_{9f} 入野数目多,临床照射所需时间长,对肿瘤放射生物效应可能产生不利影响,且入野数目增加使小野剂量产生不确定度增加,得出 IMRT_{7f} 为最佳治疗计划方式的结论。Roeske 等^[22]对 IMRT 计划设计中入射野数目研究结果显示,射野数目超过 9 个不能进一步改善靶区剂量分布及提高靶区 CI。但赖淑贞等^[23]也对不同射野数目 IMRT 计划进行了比较,认为宫颈癌术后盆腔复发放疗,在靶区的剂量分布和正常器官保护方面,5、7 及 9 野的 IMRT 计划相比未见优劣。两者得出不同结论,可能与两者选取患者不同有关,前者选取的是未行手术及放疗的局部晚期宫颈癌患者,而后者是以宫颈癌术后盆腔复发者为研究对象。宫颈癌 IMRT 计划的布野及剂量学研究目前临床少见报道。对于未行手术及放疗患者,IMRT_{7f} 方式具有最佳的靶区剂量分布及危及器官(OAR)的保护,所需照射时间适中,值得推荐应用,但该研究样本量较小,具体情况还有待大样本数据进一步研究。

2.5 减少骨盆低剂量受照体积及腔内照射治疗预防

Mell 等^[24]对 37 例宫颈癌患者进行研究,发现骨盆 V10 $\geq 90\%$ 及 V20 $\geq 75\%$ 是发生 BMS 的高危因素。Rose 等^[25]在 Mell 的基础上增加样本例数,进一步研究发现 V10 $\geq 95\%$ 及 V20 $\geq 76\%$ 是 3、4 级 BMS 发生的重要影响因素。黄维等^[26]也进行了相关研究,得出骨盆 V10 是宫颈癌急性期的独立高危因素,骨盆 V10 $\leq 92\%$ 可减少 ≥ 2 级 BMS 的发生。因此,制定放疗计划同时考虑骨盆低剂量受照体积可较好避免严重骨髓抑制的发生。除体外照射尽量减少骨盆低剂量受照体积外,宫颈癌行腔内近距离放射治疗在极大程度上减少膀胱、直肠受量同时也可减少骨髓抑制的发生。Assenholt 等^[27]对腔内后装、腔内后装+IMRT 及单纯 IMRT 在宫颈癌后程加量中剂量分布的优劣进行了比较,认为腔内后装+IMRT 效果更胜一筹。Hama 等^[28]研究认为 2 周/次腔内治疗较 1 周/次者有更好的局部控制率及更少的不良反应,其中前者 5 年局部无复发率为 90%,后者仅为 69%,两者有统计学差异。腔内治疗照射范围明显缩小,且一

定强度的放射源距离肿瘤最近距离照射,给予瘤组织极大强度的剂量,给予正常组织最大程度的保护。但目前宫颈癌同步放化疗期间何时行腔内照射、治疗次数以及适当增加腔内照射次数是否可以减少盆腔外照射剂量还鲜有研究。

2.6 其他技术预防

早期(I~II A期)宫颈癌患者预后良好,但对于局部进展期患者,尤其是大肿块患者(肿块直径>4cm)预后差,即使给予积极放化疗,虽然局部控制率、患者生存率有所提高,但仍有约50%的患者在首次治疗后2年内出现区域复发、远处转移^[29],复发后患者5年生存率低于10%^[30]。对于复发宫颈癌患者,手术困难且并发症多,且受组织剂量限制放疗疗效欠佳,此时若再予以较高放射剂量,会导致严重不良反应,如放射性直肠炎、放射性膀胱炎、严重BMS等。此时选择性使用植入¹²⁵I治疗、热疗等可明显减轻患者局部症状且在保证患者生存质量同时延长了患者生存期。Monk等^[32]应用植入¹²⁵I粒子治疗20例复发性妇科恶性肿瘤,术后生存期1~69个月者19例,中位生存期7.7个月,1例69个月后仍存活。郑丹等^[31]对49例宫颈癌照射野内或照射野边缘复发患者分别进行粒子植入术+顺铂+紫杉醇(TP)治疗和仅行顺铂+紫杉醇,治疗2个月后两组有效率(CR+PR)分别为85.0%、17.2%。Franckena等^[33]对47例放射区域复发性宫颈癌患者采用顺铂周化疗联合局部区域热疗,其中55%对治疗有反应,74%达到姑息治疗目的。对于复发宫颈癌患者,我们可采取此类办法治疗以减少再次放疗引发的重度BMS。

目前,宫颈癌患者出现骨髓抑制后可使用相应针剂治疗,但反复使用容易出现血细胞持久不升、骨痛、静脉炎等副反应,总体疗效欠佳,重在预防。对于早期或治疗过程中反复出现骨髓抑制的患者应尽早预防性口服相关西药或中成药,放疗时尽可能选用对骨髓影响最小的方式和布野。值得关注的是,精准放疗防治BMS已经显示出了一定的优势,规范化的系统研究将为今后BMS防治提供有价值的理论及应用依据。

参考文献:

[1] Zhou H, Lu HW, Peng YP, et al. Interpretation of the "2015 NCCN cervical cancer clinical practice guidelines" [J]. Chinese Journal of Practical Gynecology and Obstet-

rics, 2015, 31(3): 185-187. [周晖, 卢淮武, 彭永排, 等. 2015年NCCN宫颈癌临床实践指南解读[J]. 中国实用妇科与产科学杂志, 2015, 31(3): 185-187.]

- [2] Vale C, Tierney J, Stewart LA, et al. Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer; a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 18 randomized trials [J]. Clin Oncology, 2008, 26(35): 5802-5812.
- [3] Kirwan JM, Symonds P, Green JA, et al. A systematic review of acute and late toxicity of concomitant chemoradiation for cervical cancer [J]. Radiother Oncol, 2003, 68(3): 217-226.
- [4] Subir N, Beth E, Bruce T, et al. The American brachytherapy society recommendations for high-dose-rate brachytherapy for carcinoma of the cervix [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2000, 48(3): 201-211.
- [5] Li GD. Adverse reactions of antineoplastic drug and clinical prevention and treatment [J]. The Practical Journal of Cancer, 2016, 31(5): 866-868. [黎国栋. 抗肿瘤药物的不良反应及临床防治措施 [J]. 实用癌症杂志, 2016, 31(5): 866-868.]
- [6] Wu JH, Liang GH, Ling ZY. Risk factors of bone marrow suppression in locally advanced cervical cancer treated with chemoradiotherapy [J]. The Practical Journal of Cancer, 2016, 31(5): 817-819. [吴建华, 梁国华, 凌志琴. 同步放化疗致中晚期宫颈癌患者骨髓抑制发生的危险因素分析 [J]. 实用癌症杂志, 2016, 31(5): 817-819.]
- [7] Zhou Y, Pu P, Xiao Q. The research about adverse reaction and prevention measures of commonly used platinum anti-tumor drug [J]. Guide of China Medicine, 2016, 14(17): 298. [周懿, 浦平, 肖庆. 常用铂类抗肿瘤药物的不良反应与防治办法研究 [J]. 中国医药指南, 2016, 14(17): 298.]
- [8] Kim C, Lee JL, Choi YH, et al. Phase I dose-finding study of sorafenib in combination with capecitabine and cisplatin as a first-line treatment in patients with advanced gastric cancer [J]. Invest New Drugs, 2012, 30(1): 306-315.
- [9] Hao ZH. Molecular targeted anticancer drugs and treatment of adverse reactions [J]. Chinese Journal of Hospital Pharmacy, 2016, 9(36): 54-55. [郝正华. 分子靶向抗肿瘤药物的不良反应及其处理对策 [J]. 中国医院药学, 2016, 9(36): 54-55.]
- [10] Ma J, Zhu J, Xu BH, et al. Clinical application of polyethylene glycol recombinant human granulocyte stimulating factor (PEG-rhG-CSF): Chinese expert consensus [J]. Chinese Journal of Clinical Oncology, 2016, 43(7): 271-274. [马军, 朱军, 徐兵河, 等. 聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子(PEG-rhG-CSF)临床应用中国专家共识 [J]. 中国肿瘤临床, 2016, 43(7): 271-274.]
- [11] Lu J, Wu XJ, Zhu WL. Factors affecting pelvic lymph node metastasis and prognosis of patients undergoing radical surgery for cervical cancer [J]. Chinese Journal of General Practice, 2017, 15(2): 270-273. [陆婕, 吴晓杰, 朱魏立. 根治性宫颈癌手术患者盆腔淋巴结转移和预后的影响因素分析 [J]. 中华全科医学, 2017, 15(2): 270-273.]

- [12] Lim S, Lee CM, Park JM, et al. An association between preoperative anemia and poor prognostic factors and decreased survival in early stage cervical cancer patients[J]. *Obstet Gynecol Sci*, 2014, 57 (6): 471-477.
- [13] Tang Q, Yin JP. Progress on research on blood transfusion in malignant tumor[J]. *Chinese Journal of Blood Transfusion*, 2015, 28(7): 850-854. [唐求, 尹建平. 恶性肿瘤输血研究新进展[J]. *中国输血杂志*, 2015, 28(7): 850-854.]
- [14] Yang CM, Zhang X. Research progress of traditional Chinese medicine to treat cervical cancer bone marrow suppression after radiation and chemotherapy[J]. *Jiangxi Medical Journal*, 2016, 51(4): 382-383. [杨春梅, 张新. 中医药治疗宫颈癌放疗后骨髓抑制的研究进展[J]. *江西医药*, 2016, 51(4): 382-383.]
- [15] Wang LF, Xu ZY, Wang ZQ, et al. Clinical observation of Shuanghuang Shengbai Granule on prevention and treatment of myelosuppression caused by chemotherapy in cancer patients [J]. *Chinese Journal of Integrative medicine*, 2017, 23(2): 105-109.
- [16] Wang XF, Wang TJ, Chen YB. The clinical analysis of hematopoietic function change about 63 cases of cervical cancer patients with radiation and chemotherapy [J]. *Chinese Journal of Laboratory Diagnosis*, 2013, 17(7): 1342-1343. [王晓斐, 王铁君, 陈玉丙. 63例宫颈癌患者放疗中造血功能改变的临床分析[J]. *中国实验诊断学*, 2013, 17(7): 1342-1343.]
- [17] Lu H, Lin H, Feng G, et al. Interfractional and intrafractional errors assessed by daily cone-beam computed tomography in nasopharyngeal carcinoma treated with intensity-modulated radiation therapy: a prospective study[J]. *J Radiat Res*, 2012, 53(6): 954-960.
- [18] Chan P, Dinniwel R, Haider MA, et al. Inter and intrafractional tumor and organ movement in patients with cervical undergoing radiotherapy: a cinematic-MRI point of interest study [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008, 70 (5): 1507-1515.
- [19] Schwartz DL. Current progress in adaptive radiation therapy for head and neck cancer[J]. *Curr Oncol Rep*, 2012, 14 (2): 139-147.
- [20] Zhang X, Gao S, Han ZB. Impacts of three radiotherapy techniques on bone marrow depression in whole pelvis radiotherapy for cervical cancer[J]. *Chinese Journal of Medical Physics*, 2016, 33(1): 59-62. [张旭, 高嵩, 韩铮波. 宫颈癌全盆腔放疗3种外照射技术对骨髓抑制的影响[J]. *中国医学物理学杂志*, 2016, 33(1): 59-62.]
- [21] Gu K, Hu QC, Zhai XM. Intensity modulated radiation therapy and bone marrow-sparing techniques for locally advanced cervical cancer: a dosimetric study[J]. *Journal of Huazhong University of Science and Technology*, 2016, 45 (4): 432-436, 453. [顾科, 胡群超, 翟小明. 局部晚期宫颈癌调强放疗及骨髓限量照射计划设计的计量学研究[J]. *华中科技大学学报*, 2016, 45(4): 432-436, 453.]
- [22] Roeske JC, Lujan A, Rotmensch J, et al. Intensity-modulated whole pelvic radiation therapy in patients with gynecologic malignancies [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000, 48(5): 1613-1621.
- [23] Lai SZ, Zhang XG, Feng HS. Dosimetric comparison of IMRT plans with different beam arrangements for the treatment of recurrent cervical cancer[J]. *National Medical Frontiers of China*, 2013, 8(14): 8-9, 17. [赖淑贞, 张相国, 封红胜. 复发性子宫颈癌不同射野数目调强计划的剂量学比较[J]. *中国医疗前沿*, 2013, 8(14): 8-9, 17.]
- [24] Mell LK, Kochanski JD, Roeske JC, et al. Dosimetric predictors of acute hematologic toxicity in cervical cancer patients treated with concurrent cisplatin and intensity-modulated pelvic radiotherapy [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006, 66(5): 1356-1365.
- [25] Rose BS, Aydoğan B, Liang Y, et al. Normal tissue complication probability modeling of acute hematologic toxicity in cervical cancer patients treated with chemoradiotherapy [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, 79(3): 800-807.
- [26] Huang W, Li Y, Lu WL. Association of dose-volume metrics in concurrent chemoradiotherapy with acute bone marrow suppression in cervical cancer patients [J]. *Third Military Medical University Journals*, 2015, 38 (5): 506-510. [黄维, 李英, 鲁文力. 宫颈癌同步放疗时患者临床因素及骨盆剂量体积参数与急性期骨髓抑制的关系[J]. *第三军医大学学报*, 2015, 38(5): 506-510.]
- [27] Assenholt MS, Petersen JB, Nielsen SK, et al. A dose planning study on applicator guided stereotactic IMRT boost in combination with 3D MRI based brachytherapy in locally advanced cervical cancer[J]. *Acta Oncol*, 2008, 47 (7): 1337-1343.
- [28] Hama Y, Uematsu M, Nagata I, et al. Carcinoma of the uterine cervix: twice-versus-once-weekly high-dose-rate brachytherapy[J]. *Radiology*, 2001, 219(1): 207-212.
- [29] Mountzios G, Soultati A, Pectasides D, et al. Developments in the systemic treatment of metastatic cervical cancer[J]. *Cancer Treat Rev*, 2013, 39(5): 430-433.
- [30] Qiu JT, Abdullah NA, Chou HH, et al. Outcomes and prognosis of patients with recurrent cervical cancer after radical hysterectomy[J]. *Gynecol Oncol*, 2012, 127(3): 472-477.
- [31] Zheng D, Yuan ZP, Lin C. Clinical efficacy of iodine -125 implantation in treatment of recurrent cervical carcinomas in radiation field after radiotherapy and chemotherapy[J]. *Practical Clinical Medicine*, 2015, 19(21): 77-81. [郑丹, 袁志平, 林川. 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]. *实用临床医学*, 2015, 19(21): 77-81.]
- [32] Monk BJ, Tewari KS, Puthawala AA, et al. Treatment of recurrent gynecologic malignancies with iodine-125 permanent interstitial irradiation [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002, 52(3): 806-815.
- [33] Franckena M, De Wit R, Ansink AC, et al. Weekly systemic cisplatin plus locoregional hyperthermia: an effective treatment for patients with recurrent cervical carcinoma in a previously irradiated area[J]. *Int J Hyperthermia*, 2007, 23(5): 443-450.