

2020 年美国放射肿瘤学会宫颈癌放射治疗指南解读

王焜煜, 王元景, 孔为民* (首都医科大学附属北京妇产医院 妇瘤科, 北京 100006)

关键词: 宫颈癌; 美国放射治疗及肿瘤学会; 放疗; 指南

中图分类号: R737.33 文献标识码: A 文章编号: 2095-8552 (2021) 04-0403-05

doi:10.3969/j.issn.2095-8552.2021.04.010

宫颈癌是女性生殖系统肿瘤中发病率和死亡率较高的疾病。20 年来, 外科手术、体外照射、近距离放射治疗(放疗)及化学药物治疗(化疗)取得了显著进展。其中, 放疗是宫颈癌治疗的重要组成部分。作为放射肿瘤领域的重要机构, 美国放射肿瘤学会(American Society for Radiation Oncology, ASTRO)致力于改善医疗质量和患者预后, 于 2020 年 5 月制订了新的指南。该指南是基于系统方法评价和分类证据, 结合以患者为中心的护理和共同决策而制订。为了临床工作中更好地参考该指南, 笔者对其进行详细解读。

1 指南制定

ASTRO 成立了协作组, 来解决有关宫颈癌根治性和术后放疗的 5 个关键问题: ①宫颈癌术后放疗(加或不加化疗)的指征; ②宫颈癌根治性放疗是否同步化疗, 放疗后是否行子宫切除; ③调强放疗在根治性放疗和术后辅助放疗中的应用; ④近距离放疗在根治性放疗或术后辅助放疗中的应用; ⑤近距离放疗的最优剂量和分割模式及影像学和近距离放疗实施技术。

2 本指南提出的五个关键问题及其解读

2.1 宫颈癌术后放疗(加或不加化疗)的指征

早期宫颈癌术后高危因素包括淋巴结转移、宫旁浸润和切缘阳性。中危因素主要包括宫颈深部间质浸润、淋巴血管间隙浸润(lymphovascular space invasion, LVSI)、肿瘤大小等。ASTRO 指南提出

宫颈癌根治术后高危因素推荐术后补充盆腔放疗+顺铂同期化疗, 整个盆腔放疗使用 180cGy 单次剂量, 总剂量为 4500~5040cGy, 同时每周 1 次顺铂(40mg/m²)。目前, 关于早期宫颈癌术后病理具有中危因素患者如何处理, 尚存在争议。美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南推荐参考 Sedlis 标准, 已获得大多数专家的认可。对于有中危因素的患者, 全盆腔放疗每次 180cGy, 总剂量为 4500~5040cGy, 或每次 200cGy, 总剂量为 4000~4400cGy^[1-2]。但是, 潜在的重要复发危险因素可能不限于 Sedlis 标准, 如肿瘤组织学(例如腺癌成分)^[2-3]和肿瘤距手术切缘较近(<5mm)^[4]。除上述因素外, 肿瘤分化差、不良病理类型、嗜神经侵袭性等也可影响早期宫颈癌术后复发。研究提出, 肿瘤分化程度会对预后产生影响^[5]。因此早期宫颈癌术后辅助治疗方法的选择还需要进一步研究。宫颈癌术后放疗(加或不加化疗)的指征见表 1, 宫颈癌治疗流程见图 1。

子宫全切术后隐匿性宫颈癌的处理原则: 在因良性疾病行全子宫切除后发现隐匿性宫颈癌的患者, IA2 或以上期别时需进一步治疗, 因为这些情况下手术需要行淋巴结清扫术才能达到治疗效果^[6], 可以选择进行二次手术(子宫次全切除术和淋巴结清扫术)或放疗。在实践中, 如果手术困难则可以选择辅助性

表 1 宫颈癌术后放疗(加或不加化疗)的指征

| 推荐 | 推荐程度 | 证据 |
|---|------|----|
| 宫颈癌术后病理具有复发高危因素者, 推荐辅助体外照射+铂类同步化疗。高危因素包括切缘阳性、盆腔淋巴结阳性或宫旁浸润 | 强推荐 | 高 |
| 存在复发中危因素的患者, 符合 Sedlis 标准 ^[1] 者, 建议辅助体外照射降低局部复发。中危因素: ① LVSI (+), 外 1/3 宫颈间质浸润, 任何肿瘤大小; ② LVSI (+), 中 1/3 宫颈间质浸润, 肿瘤 ≥ 2cm; ③ LVSI (+), 内 1/3 宫颈间质浸润, 肿瘤 ≥ 5cm; ④ LVSI (-), 中或外 1/3 宫颈间质浸润, 肿瘤 ≥ 4cm | 强推荐 | 高 |

*通信作者, E-mail: kwm1967@ccmu.edu.cn

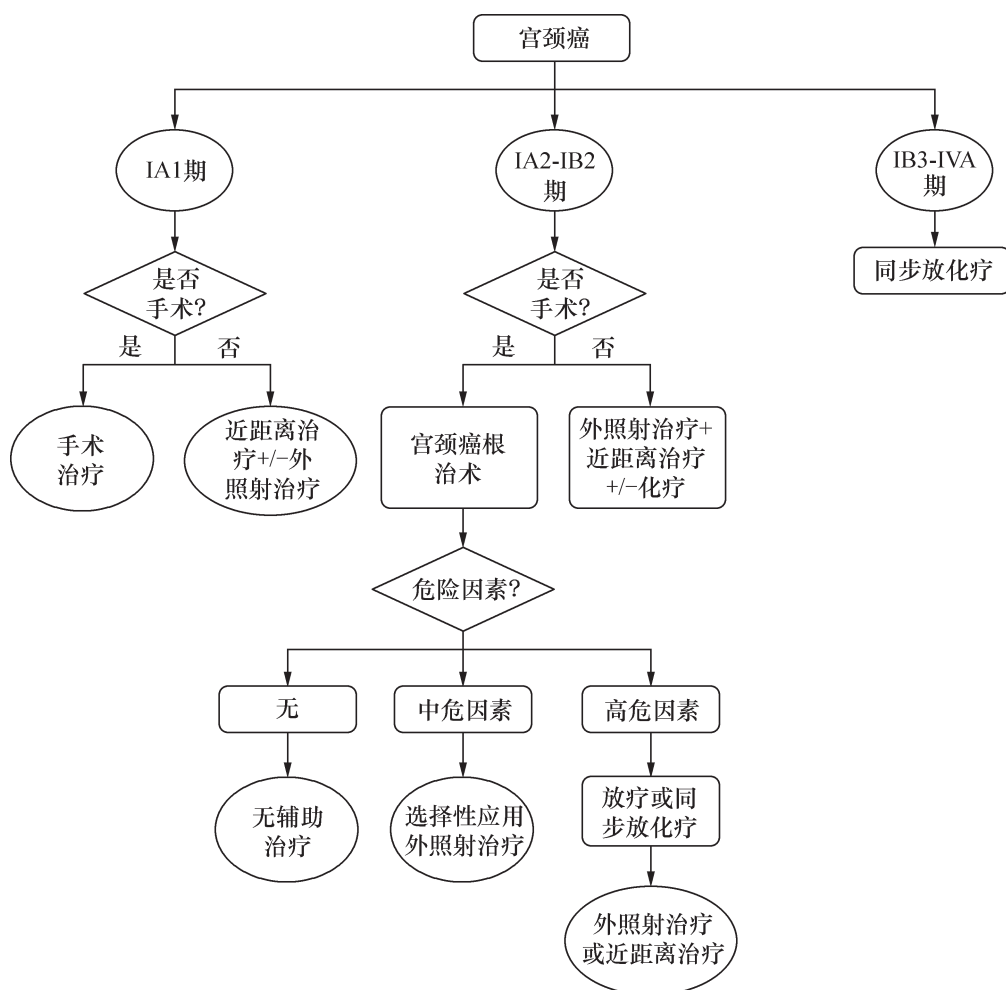


图1 宫颈癌治疗流程图

放疗或同步放化疗作为替代方法。尽管尚缺乏前瞻性证据，但将盆腔照射剂量升高至 4500 ~ 5040cGy，具有其他隐匿性疾病高风险的部位还可增加照射（根据位置采用近距离放疗或体外照射是合理的方法）。根据本节前面所述的因素，也可以考虑同步化疗。

2.2 宫颈癌根治性放疗是否同步化疗，放疗后是否行子宫切除 ASTRO指南提出，对于患有IB3~IVA期宫颈癌的女性，多个随机对照研究显示，同步放化疗比单独放疗的5年生存率高10%^[7]，这与NCCN指南推荐相同。对于根治性放疗，可以将全盆腔或延伸野放疗每次180cGy，总剂量4500~5040cGy，同时每周使用1次顺铂（40mg/m²）。国际妇产科联盟（International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO）及ASTRO指南均不推荐IB3~IVA期宫颈癌放化疗后常规行子宫切除^[8]。对于FIGO IA1~IB2期宫颈癌患者，常规选择手术治疗，若存在严重内科并发症或麻醉禁忌证而无法耐受手术，可选择根治性放疗或者同步放化疗。GRAY^[9]研究发现，IA2~IB2期患者选择根治性子宫全切术或铂类为基础的同

步放化疗，两者疗效相似。宫颈癌根治性放疗或同步放化疗的指征见表2。

表2 宫颈癌根治性放疗或同步放化疗的指征

| 推荐 | 推荐程度 | 证据质量 |
|--|-------|------|
| FIGO 分期 IB3 ~ IVA 的宫颈鳞癌或腺癌，推荐行根治性放疗联合铂类同步化疗。顺铂化疗方案：每周 40mg/m ² ，共 5 ~ 6 次 | 强推荐 | 高 |
| FIGO 分期 IB3 ~ IVA 宫颈癌，根治性放疗或同步放化疗后不推荐行常规子宫切除 | 强推荐 | 高 |
| FIGO 分期 IA1 ~ IB2 宫颈癌，无法耐受手术者，可选择根治性放疗或同步放化疗 | 有条件推荐 | 专家建议 |

2.3 调强放疗在根治性放疗和术后辅助放疗中的应用 宫颈癌放疗计划必须考虑其对周围危及器官（如直肠、膀胱、乙状结肠、小肠和骨骼）的潜在影响。在宫颈癌的治疗中，在计算机优化下，调强放疗可以得到高度的剂量适形和更陡的剂量梯度，其剂量适形能力可

以保证肿瘤区域获得高剂量照射,而正常器官受到的照射剂量较少,因此会降低急性和慢性放射性损伤发生率。研究对比调强放疗与三维适形放疗在早期子宫内膜癌或宫颈癌术后放疗的不良作用,结果证实调强放疗能够显著降低胃肠道和泌尿系统毒性反应^[10]。多项回顾性研究证实,相对于二维、三维放疗,调强放疗明显降低急性和慢性不良反应^[11-12]。当腹主动脉旁淋巴结引流区需要照射时,尤其是联合同步化疗,与二维、三维放疗技术相比,调强放疗能够降低不良反应^[13-14]。当给予较低剂量的近距离放射疗法且无法使用图像引导的近距离放疗时,尤其是在子宫颈狭窄残留疾病的情况下,可以考虑行子宫全切术。尽管局部控制率很高,但是部分患者对同步放化疗效果不佳或治疗失败,因此治疗结束后应及时评价近期疗效^[15]。如果治疗后8~12周通过活检证实疾病的复发和/或持续存在,可能的话,挽救性子宫颈全切术或可起到改善局部控制和生存的作用,但手术风险较高^[16]。

三项前瞻性随机试验和一项荟萃分析共同证明,调强放疗还可降低急性和晚期胃肠道和泌尿系统毒性^[17,12]。然而,目前尚无证据表明调强放疗在改善疾病特异生存和总生存方面比二维/三维技术有优势。为了确保所有目标均保留在计划靶区中,有必要在治疗时使用常规的图像引导,如果出现脱靶,则可能需要重新计划。此外,调强放疗用于转移淋巴结的照射,可给予更高的照射剂量,获得更好的控制效果,其照射所需剂量取决于转移淋巴结的大小^[18]。调强放疗在根治性放疗和术后辅助放疗中的应用见表3。

表3 调强放疗在根治性放疗和术后辅助放疗中的应用

| 推荐 | 推荐程度 | 证据质量 |
|-----------------------------------|-------|----------------|
| 宫颈癌术后辅助性放疗(加或不加化疗)的患者,推荐调强放疗降低并发症 | 强推荐 | 高(急性) 低(慢性) |
| 根治性放疗(加或不加化疗)的患者,有条件地推荐调强放疗降低并发症 | 有条件推荐 | 中(急性) 中(慢性) |

在2016年以前,由于靶器官定位困难,调强放疗不被建议用于宫颈癌子宫全切术后的治疗,而是使用传统的二维放疗技术。在2017年以后,NCCN指南开始推荐调强放疗可以取代传统远距离照射。对于根治性放疗后的宫颈癌患者,在有条件的情况下,应首选调强放疗。

2.4 近距离放疗在根治性放疗或术后辅助放疗中的应用 对于局部晚期宫颈癌的患者,近距离放疗是根治性治疗的重要组成部分。美国研究数据显示,在宫颈

癌治疗中使用近距离放疗可以改善预后^[19-20]。近距离放疗主要针对宫颈和宫旁组织的局部病灶,具有放射物理学的平方反比定律优势,可以更好地保护周围正常组织。美国研究数据显示,2003—2011年宫颈癌女性使用近距离放疗的比例有所下降,而在此期间使用调强放疗或立体定向放疗却有所增加^[19-20]。小型回顾性研究显示,近距离放疗的患者生存率高于未进行近距离放疗者^[21-22]。三维计划的近距离放疗对宫颈癌的控制率高且不良反应降低,因此在许多中心成为标准治疗手段^[23]。因此,近距离放疗是不可或缺的。近距离放疗在根治性放疗或术后辅助性放疗中的应用见表4。

表4 近距离放疗在根治性放疗或术后辅助性放疗中的应用

| 推荐 | 推荐程度 | 证据质量 |
|--------------------------------|-------|------|
| 宫颈癌根治性放疗,推荐近距离放疗 | 强推荐 | 中 |
| 宫颈癌术后行全盆照射,切缘阳性患者推荐近距离照射进行局部推量 | 有条件推荐 | 低 |

由于国内许多医院缺少近距离照射设备,希望通过三维适形放疗或调强放疗技术来取代腔内治疗,还需要进一步积累研究数据来证实。但考虑到近距离放疗放射物理学上的优势,笔者不提倡三维适形放疗或调强放疗取代近距离放疗。宫颈癌术后阴道切缘阳性,或近切缘 $\leq 5\text{mm}$,国内外指南均推荐术后补充近距离放疗。行子宫全切术后照射剂量参照点为阴道黏膜表面或黏膜下 0.5cm ,前者给予总剂量 30Gy ,每次 6Gy ,分5次完成;后者给予总剂量 21Gy ,每次 7Gy ,分3次完成^[24]。一般术后4~6周开始,术后12周内结束。当腔内照射和体外照射同时进行,要防止膀胱和直肠受量过高。目前,对于术后宫颈深部间质受侵、局部肿瘤较大的患者,是否行腔内放疗尚不确定,还需进一步循证医学证据证明。

2.5 近距离放疗的最优剂量和分割模式及影像学及近距离放疗实施技术 相关推荐见表5。

表5 近距离放疗的最优剂量和分割模式及影像学及近距离放疗实施技术

| 推荐 | 推荐程度 | 证据质量 |
|-----------------------------|------|------|
| 近距离放疗技术及影像 | | |
| ①宫颈癌近距离放疗,推荐术中成像技术 | 强推荐 | 低 |
| ②宫颈癌近距离放疗,推荐基于MRI或CT图像的三维计划 | 强推荐 | 中 |
| ③宫颈癌近距离放疗,若无法行三维计划,则行二维计划 | 强推荐 | 中 |

续表

| 推荐 | 推荐程度 | 证据质量 |
|--|-------|------|
| 近距离放疗的剂量优化 / 分割模式 | | |
| ①宫颈癌根治性放疗, 体外照射和近距离照射的总 EQD2 $\geq 80\text{Gy}$ | 强推荐 | 中 |
| ②宫颈癌三维近距离放疗, 推荐有选择性地采用 HR-CTV D90 \geq 处方剂量 (80Gy), 并仔细评估正常组织受量 实施意见: 放疗不敏感或肿瘤体积较大 ($> 4\text{cm}$), HR-CTV D90 $\geq 85\text{Gy}$ 也是可以的; 若单纯腔内放疗无法达到目的和 / 或危及器官剂量限制时, 采用腔内联合组织间插植可以获得更好的剂量分布 | 有条件推荐 | 中 |
| 近距离放疗的最佳危及器官剂量限制 | | |
| ①宫颈癌根治性放疗患者, 近距离放疗时, 推荐 OARs 体积轮廓勾画并给予合适限量 | 强推荐 | 中 |
| ②宫颈癌根治性放疗患者, 近距离放疗时, 若无法行三维计划, 可采用二维计划 | 强推荐 | 中 |

注: EQD210: 相当于 2Gy, α/β 为 10 的分次放射的“等效生物剂量”;
HR-CTV: 高危临床靶区。

2.5.1 近距离放疗技术选择

2.5.1.1 对于接受近距离放疗的宫颈癌患者, 建议进行实时影像学检查。在非实时治疗中, 首先设计放疗靶区, 然后根据靶区进行治疗。但在实际治疗中, 由于膀胱和直肠体积变化、呼吸运动、体位变化等因素, 可能导致放疗靶区偏移。实时影像学, 即在治疗的同时使用影像学技术观察靶区及放射源的实时位置, 可一定程度防止实际治疗部位与靶区偏离。经腹或经直肠超声的实时指导很容易获得, 并且可以降低子宫穿孔的风险^[25]。然而, 实时影像学实施较为困难, 在不能进行实时影像学的情况下, 放疗中应有 2~3 次临床和影像疗效评估, 必要时重新定位, 以确定个体化治疗剂量^[24]。

2.5.1.2 宫颈癌近距离放疗 推荐基于 MRI 或 CT 定位图像的三维计划设计。证据表明, 图像引导的近距离治疗可改善预后并降低毒性。研究发现, 相对于 2-D 近距离放疗, 用近距离治疗的女性具有更好的局部控制率、更小的不良作用及更少的复发率^[26-28]。MRI 可以为残留疾病提供最佳的软组织成像, 并且最好在适当的位置进行 MRI 检查, 而近距离放疗前的 MRI 可以帮助指导治疗。CT 在确定残留疾病方面较差, 可能会高估肿瘤的宽度, 特别是在晚期疾病中, 轮廓精确度较低^[29-31]。

对于接受近距离放疗的宫颈癌患者, 如果无法执行基于三维的计划, 则建议基于二维的定位计划。在国内临床实践中, 部分单位虽然拥有三维技术和实时影像技术, 但是由于相关技术操作时间较长, 难以像二维技术一样高效。为了保证完成所有患者

的治疗, 也可选择传统的二维治疗方法。

2.5.2 进行近距离放疗的剂量优化/分割方案

2.5.2.1 接受根治性放疗的宫颈癌患者 接受根治性放疗的宫颈癌患者体外照射和近距离照射的总 EQD210 应 $\geq 8000\text{cGy}$ 。对于对体外照射或腺癌组织学反应较差的肿瘤或出现 III 期疾病的患者, 剂量应为 $8000 \sim 8500\text{cGy}$ 。本指南推荐剂量为外照射联合近距离放疗的总剂量。《中国常见妇科恶性肿瘤治疗指南》^[24] 推荐体外照射联合腔内治疗 A 点的总剂量因期别而异, I A2 期应达 $75 \sim 80\text{Gy}$, I B2 期和 II A1 期达到 $80 \sim 85\text{Gy}$, I B3、II A2 和 II B~IV A 期 $\geq 85\text{Gy}$, 采用不同剂量率后装机治疗时, 应进行生物剂量转换 (腔内剂量以体外常规分割等效生物剂量换算), 同时注意对膀胱和直肠剂量的检测, 避免膀胱及直肠的过高受量。实际治疗中需要结合执行剂量学与临床经验相结合的原则。

2.5.2.2 接受三维近距离放疗的宫颈癌患者 接受三维近距离放疗的宫颈癌患者建议有选择性地使 HR-CTV D90 \geq 处方剂量 (8000cGy), 并仔细斟酌正常组织受量的限制。NCCN 指南建议治疗的目标为等效的 2 Gy (EQD2) 剂量 CTV (HR-CTV) D90 为 $8000 \sim 8500\text{cGy}$; 但是, 对于疾病较大或反应较差的患者, 剂量目标应为 HR-CTV D90 $\geq 87\text{Gy}$ 。正常组织应根据已发布的指南进行限制, 2-cc 直肠剂量 $\leq 65 \sim 75\text{Gy}$, 2-cc 乙状结肠剂量 $\leq 70 \sim 75\text{Gy}$, 2-cc 膀胱剂量 $\leq 80 \sim 90\text{Gy}$ 。如果无法达到这些参数, 则应考虑使用组织间插植补充剂量^[29-31]。

对于治疗反应较差或肿瘤体积较大 ($> 4\text{cm}$) 的宫颈癌患者, HR-CTV D90 $\geq 8500\text{cGy}$ 也可以。使用腔内联合组织间插植技术有助于改善剂量分布^[32-33]。

2.5.3 近距离放疗的最佳危及器官剂量限制 ①对于未行手术治疗的宫颈癌患者接受近距离放疗时, 建议使用危及器官剂量体积限值。未行手术治疗的宫颈癌患者, 由于子宫是完整的, 容易进行三维体积轮廓分析, 在接受放疗时则建议使用三维技术, 并使用适当的剂量限制。对于宫颈癌近距离放疗, 危及器官包括膀胱、直肠、乙状结肠和阴道。预测晚期直肠癌发病率的剂量-体积效应关系表明, 直肠 D2cc 阈值应保持在 6500cGy ^[23]。对于高毒性, 接受 2-cc 7500cGy 剂量的患者在 3 年时的结局风险为 12.5%, 而接受较低剂量的患者可降低至 2.7%。单机构数据提示将膀胱 2-cc 限制在 8000cGy ^[34]。并建议将这一点保持在 6500cGy ^[35-36]。尽管减轻危及器官放疗剂量有望改善患者生活质量, 但控制宫颈肿瘤仍然

是最重要的。在无法满足危及器官限制的情况下，应说服患者优先覆盖肿瘤。②对于未行手术治疗的宫颈癌患者接受近距离放疗时，若三维计划不可实现，可采用基于二维的剂量限制。

3 小结

ASTRO 宫颈癌放疗指南根据最新循证医学证据进行了指导性阐述，对国内宫颈癌放疗工作有较好的借鉴作用。临床和科研工作中还需要根据国情及患者具体情况进行治疗方案的研究和调整，以提高宫颈癌治疗水平。

参考文献：

- [1] SEDLIS A, BUNDY B N, ROTMAN M Z, et al. A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: A Gynecologic Oncology Group Study[J]. *Gynecol Oncol*, 1999, 73(2): 177-183.
- [2] RYU S Y, KIM M H, NAM B H, et al. Intermediate-risk grouping of cervical cancer patients treated with radical hysterectomy: A Korean Gynecologic Oncology Group study[J]. *Br J Cancer*, 2014, 110(2): 278-285.
- [3] NOH J M, PARK W, KIM Y S, et al. Comparison of clinical outcomes of adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma in uterine cervical cancer patients receiving surgical resection followed by radiotherapy: A multicenter retrospective study (KROG 13-10)[J]. *Gynecol Oncol*, 2014, 132(3): 618-623.
- [4] DIAZ E S, AOYAMA C, BAQUING M A, et al. Predictors of residual carcinoma or carcinoma-in-situ at hysterectomy following cervical conization with positive margins[J]. *Gynecol Oncol*, 2014, 132(1): 76-80.
- [5] POL F J, ZUSTERZEEL P L, VAN HAM M A, et al. Satellite lymphovascular space invasion: An independent risk factor in early stage cervical cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2015, 138(3): 579-584.
- [6] PARK J Y, KIM D Y, KIM J H, et al. Management of occult invasive cervical cancer found after simple hysterectomy[J]. *Ann Oncol*, 2010, 21(5): 994-1000.
- [7] EIFEL P J, WINTER K, MORRIS M, et al. Pelvic irradiation with concurrent chemotherapy versus pelvic and para-aortic irradiation for high-risk cervical cancer: An update of radiation therapy oncology group trial (RTOG) 90-01[J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(5): 872-880.
- [8] BHATLA N, AOKI D, SHARMA D N, et al. Cancer of the cervix uteri[J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2018, 143(Suppl 2): 22-36.
- [9] GRAY H J. Primary management of early stage cervical cancer (IA1-IB) and appropriate selection of adjuvant therapy[J]. *Natl Compr Canc Netw*, 2008, 6(1): 47-52.
- [10] KLOPP A H, YEUNG A R, DESHMUKH S, et al. Patient-Reported toxicity during pelvic Intensity-Modulated radiation therapy: NRG Oncology-RTOG 1203[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(24): 2538-2544.
- [11] CHANG Y, YANG Z Y, LI G L, et al. Correlations between radiation dose in bone marrow and hematological toxicity in patients with cervical cancer: A comparison of 3DCRT, IMRT, and RapidARC[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2016, 26(4): 770-776.
- [12] LIN A J, KIDD E, DEHDASHTI F, et al. Intensity modulated radiation therapy and image-guided adapted brachytherapy for cervix cancer[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2019, 103(5): 1088-1097.
- [13] OSBORNE E M, KLOPP A H, JHINGRAN A, et al. Impact of treatment year on survival and adverse effects in patients with cervical cancer and paraortic lymph node metastases treated with definitive extended-field radiation therapy[J]. *Pract Radiat Oncol*, 2017, 7(3): e165-e173.
- [14] WAKATSUKI M, KATO S, OHNO T, et al. Multi-institutional observational study of prophylactic extended-field concurrent chemoradiotherapy using weekly cisplatin for patients with pelvic node-positive cervical cancer in East and Southeast Asia[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2019, 105(1): 183-189.
- [15] SCHWARZ J K, SIEGEL B A, DEHDASHTI F, et al. Association of posttherapy positron emission tomography with tumor response and survival in cervical carcinoma[J]. *JAMA*, 2007, 298(19): 2289-2295.
- [16] AZRIA E, MORICE P, HAIE-MEDER C, et al. Results of hysterectomy in patients with bulky residual disease at the end of chemoradiotherapy for stage IB2/II cervical carcinoma[J]. *Ann Surg Oncol*, 2005, 12(4): 332-337.
- [17] NAIK A, GURJAR O P, GUPTA K L, et al. Comparison of dosimetric

- parameters and acute toxicity of intensity-modulated and three-dimensional radiotherapy in patients with cervix carcinoma: A randomized prospective study[J]. *Cancer Radiother*, 2016, 20(5): 370-376.
- [18] VARGO J A, KIM H, CHOI S, et al. Extended field intensity modulated radiation therapy with concomitant boost for lymph node-positive cervical cancer: Analysis of regional control and recurrence patterns in the positron emission tomography/computed tomography era[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2014, 90(5): 1091-1098.
- [19] HAN K, MILOSEVIC M, FYLES A, et al. Trends in the utilization of brachytherapy in cervical cancer in the United States[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013, 87(1): 111-119.
- [20] GILL B S, LIN J F, KRIVAK T C, et al. National cancer data base analysis of radiation therapy consolidation modality for cervical cancer: The impact of new technological advancements[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2014, 90(5): 1083-1090.
- [21] KARLSSON J, DREIFALDT A C, MORDHORST L B, et al. Differences in outcome for cervical cancer patients treated with or without brachytherapy[J]. *Brachytherapy*, 2017, 16(1): 133-140.
- [22] TRAN P L, MORICE P, CHIRPAZ E, et al. Impact of management on mortality in patients with invasive cervical cancer in Reunion Island[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2017(215): 164-170.
- [23] MAZERON R, FOKDAL L U, KIRCHHEINER K, et al. Dose-volume effect relationships for late rectal morbidity in patients treated with chemoradiation and MRI-guided adaptive brachytherapy for locally advanced cervical cancer: Results from the prospective multicenter EMBRACE study[J]. *Radiother Oncol*, 2016, 120(3): 412-419.
- [24] 谢幸, 马丁, 孔北华, 等. 中国妇科恶性肿瘤临床实践指南[M]. 6版. 北京: 人民卫生出版社, 2020: 195-208.
- [25] SAPIENZA L G, JHINGRAN A, KOLLMEIER M A, et al. Decrease in uterine perforations with ultrasound image-guided applicator insertion in intracavitary brachytherapy for cervical cancer: A systematic review and meta-analysis[J]. *Gynecol Oncol*, 2018, 151(3): 573-578.
- [26] STURDZA A, POTTER R, FOKDAL L U, et al. Image guided brachytherapy in locally advanced cervical cancer: Improved pelvic control and survival in RetroEMBRACE, a multicenter cohort study[J]. *Radiother Oncol*, 2016, 120(3): 428-433.
- [27] TAN L T, POTTER R, STURDZA A, et al. Change in patterns of failure after image-guided brachytherapy for cervical cancer: analysis from the RetroEMBRACE Study[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2019, 104(4): 895-902.
- [28] CHARRA-BRUNAUD C, HARTER V, DELANNES M, et al. Impact of 3D image-based PDR brachytherapy on outcome of patients treated for cervix carcinoma in France: results of the French STIC prospective study[J]. *Radiother Oncol*, 2012, 103(3): 305-313.
- [29] TORRE L A, BRAY F, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. *CA Cancer J Clin*, 2015, 65(2): 87-108.
- [30] KAMANGAR F, DORES G M, ANDERSON W F. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(14): 2137-2150.
- [31] JEMAL A, BRAY F, CENTER M M, et al. Global cancer statistics[J]. *CA Cancer J Clin*, 2011, 61(2): 69-90.
- [32] TANDERUP K, FOKDAL L U, STURDZA A, et al. Effect of tumor dose, volume and overall treatment time on local control after radiochemotherapy including MRI guided brachytherapy of locally advanced cervical cancer[J]. *Radiother Oncol*, 2016, 120(3): 441-446.
- [33] MAZERON R, CASTELNAU-MARCHAND P, ESCANDE A, et al. Tumor dose-volume response in image-guided adaptive brachytherapy for cervical cancer: A meta-regression analysis[J]. *Brachytherapy*, 2016, 15(5): 537-542.
- [34] MANEA E, ESCANDE A, BOCKEL S, et al. Risk of late urinary complications following image guided adaptive brachytherapy for locally advanced cervical cancer: refining bladder dose-volume parameters[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2018, 101(2): 411-420.
- [35] KIRCHHEINER K, NOUT R A, TANDERUP K, et al. Manifestation pattern of early-late vaginal morbidity after definitive radiation (chemo) therapy and image-guided adaptive brachytherapy for locally advanced cervical cancer: an analysis from the EMBRACE study[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2014, 89(1): 88-95.
- [36] KIRCHHEINER K, NOUT R A, LINDEGAARD J C, et al. Dose-effect relationship and risk factors for vaginal stenosis after definitive radio (chemo) therapy with image-guided brachytherapy for locally advanced cervical cancer in the EMBRACE study[J]. *Radiother Oncol*, 2016, 118(1): 160-166.

收稿日期: 2020-10-15; 修回日期: 2021-12-28
(本文编辑: 习秋云)