

根治性同步放化疗联合手术治疗局部晚期宫颈癌的随机对照试验



吴敏¹, 郑建清¹, 黄碧芬², 陈明芬¹, 苏菁菁¹, 周云清³, 黄双英³, 陈少蓉³, 李鲁宏³

1. 福建医科大学附属第二医院放射治疗科 (福建泉州 362000)
2. 福建泉州医学高等专科学校附属人民医院妇产科 (福建泉州 362000)
3. 福建医科大学附属第二医院妇产科 (福建泉州 362000)

【摘要】 目的 比较根治性同步放化疗联合手术与单纯根治性同步放化疗治疗局部晚期宫颈癌的疗效并对患者预后进行多因素分析。**方法** 2012年6月-2016年12月期间,在福建医科大学附属第二医院收治的130例局部晚期宫颈癌患者使用随机数字生成器随机分为试验组和对照组。对照组单纯采用以铂类为基础的根治性同步放化疗;试验组在对照组的基础上,采用联合广泛性全子宫切除术及盆腔淋巴结清扫术,宫旁和阴道组织各切除3 cm。计数资料采用卡方检验,等级计数资料采用 Kendall's tau-b 等级资料卡方检验。采用 Kaplan-Meier 法、Log-rank 检验、Cox 比例风险模型等方法对患者的生存情况进行比较和影响因素分析。对失访患者采用意向性治疗分析 (ITT 分析)。**结果** 本文为该随机对照试验的终期报告。试验组纳入 68 例患者,对照组纳入 62 例患者。试验组术后病理资料显示无癌残留率为 83.8% (57/68),癌残留率为 2.9% (2/68)。试验组和对照组 3 年 (65.6% vs. 59.6%) 和 4 年 (52.5% vs. 56.3%) 无进展生存率 (PFS) 的差异无统计学意义 ($\chi^2=0.008, P=0.928$)。试验组和对照组 3 年 (80.3% vs. 74.6%) 和 4 年 (77.6% vs. 64.9%) 总生存率 (OS) 的差异也无统计学意义 ($\chi^2=0.361, P=0.548$)。多因素分析显示,只有肿瘤大小和是否存在宫旁侵犯是显著影响 PFS 的预后因子 ($P<0.05$); 是否存在宫旁侵犯是影响 OS 的预后因子 ($P=0.078$)。**结论** 是否存在宫旁侵犯是影响局部晚期宫颈癌总生存率的重要因素。因采用根治性同步放化疗联合手术与单纯根治性同步放化疗比较治疗局部晚期宫颈癌不能显著提高 PFS 率和 OS 率,患者获益并未增加,故目前需选择性并谨慎应用该治疗方法。

【关键词】 宫颈癌; 化学治疗; 放射治疗; 手术切除; 随机对照试验

Concomitant chemoradiation followed by radical surgery for locally advanced cervical cancer patients: a randomized controlled trial

WU Min¹, ZHENG Jianqing¹, HUANG Bifen², CHEN Mingfen¹, SU Jingjing¹, ZHOU Yunqing³, HUANG Shuangying³, CHEN Shaorong³, LI Luhong³

1. Department of Radiation Oncology, the Second Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Quanzhou, 362000, P.R.China
 2. Department of Obstetrics and Gynecology, Quanzhou Medical College People's Hospital Affiliated, Quanzhou, 362000, P.R.China
 3. Department of Obstetrics and Gynecology, the Second Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Quanzhou, 362000, P.R.China
- Corresponding author: HUANG Bifen, Email: 408933537@qq.com

【Abstract】 Objective To explore the efficacy of simultaneous chemoradiotherapy combined with surgery for locally advanced cervical patients and perform multivariable analysis. **Methods** A total of 130 cases of patients with locally advanced cervical cancer who were admitted to the Second Affiliated Hospital of Fujian Medical University from June 2012 to December 2016 were randomly divided into case group and control group. The patients in the control group were treated with platinum-based radical concurrent chemoradiation. In the case group, patients received both treatment in the control group and extensive hysterectomy and pelvic lymph node dissection. The short-term efficacy and survival outcomes of the two groups were compared. **Results** The present study was the final report of this randomized controlled trial. 68 patients were randomly enrolled into the case group and 50 patients into control group. The non-microscopic residual tumor (non-MRT) rates were 83.8% (57/68) and microscopic residual tumor (MRT) rates were 2.9%

DOI: 10.7507/1672-2531.201805087

基金项目: 福建医科大学附属第二医院苗圃基金 (编号: 2013MP16)
通信作者: 黄碧芬, Email: 408933537@qq.com

(2/68) in the experimental group. There was no significant difference between two groups ($\chi^2=0.008, P=0.928$) in 3-year progression-free survival rate (65.6% vs. 59.6%) and 4-year progression-free survival rate (52.5% vs. 56.3%). And there was no significant difference between two groups ($\chi^2=0.361, P=0.548$) in 3-year overall survival rate (80.3% vs. 74.6%) and 4-year overall survival rate (77.6% vs. 64.9%). Multivariable analysis showed that only tumor size and parametrial invasion were significant prognostic factors of PFS ($P<0.05$). And only parametrial invasion was a potential prognostic indicator affecting OS ($P=0.078$). **Conclusion** Parametrial invasion is an important prognostic factor. Radical concurrent chemoradiotherapy combined with surgical treatment of locally advanced cervical cancer has not significantly improved progression-free survival and overall survival. The treatment regimen should be applied with caution and selectivity.

【Key words】 Uterine cervical neoplasm; Chemotherapy; Radiotherapy; Surgery; Randomized controlled trial

宫颈癌是最常见的妇科恶性肿瘤之一,严重威胁妇女的身心健康。中晚期宫颈癌局部肿瘤不易控制,容易发生淋巴结转移或远处转移,预后差。以顺铂为基础的同步放化疗是中晚期宫颈癌标准的治疗方案,但放化疗后肿瘤局部复发率高,5年生存率也只有50%~65%^[1]。为了进一步提高宫颈癌局部控制率,继而提高5年生存率,不少学者探索了同步放化疗联合手术治疗中晚期宫颈癌的疗效与安全性^[2]。本课题组自2012年6月起开展了一项随机对照试验,比较同步放化疗联合手术与单纯根治性同步放化疗治疗中晚期宫颈癌的疗效与安全性。该研究的中期结果分析显示,放化疗联合手术组无进展生存(PFS)率及总生存(OS)率均与同步放化疗组相似^[3]。基于中期结果分析和后期招募困难,本课题组后续仅再纳入28例患者就提前关闭了该试验,现将最终结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 样本量计算

有关本课题样本量计算及患者入组条件见本课题组的前期报告^[3]。根据预先计算,课题所需每组样本量为327例。

1.2 随机分组

患者招募由福建医科大学附属第二医院放疗科和妇科同时进行。所有患者按入组次序统一编号,利用随机数字生成器对所有患者进行随机分组。

1.3 分配隐藏和盲法

因本研究涉及外科手术,且需预先告知患者试验方案,患者同意后才能入组,故未实施分配隐藏,也无法实施医生和患者的盲法。

1.4 治疗方案

两组患者的治疗方案同前期报告^[3]。

1.5 知情同意

本试验经过福建医科大学附属第二医院伦理审查,所有患者入组时签署知情同意书。与试验相

关的可能存在的风险:手术可能存在相关手术并发症,额外的手术费用等,手术理论上可以增加疗效;拒绝手术可能增加潜在复发风险。

1.6 结局指标

所有患者在放化疗结束后的第一个月进行随访并进行肿瘤近期疗效评价,随访内容包括体格检查、胸片、CT或MRI、彩超等检查。肿瘤近期疗效评价按RECIST 1.1标准^[4]。其中客观缓解率(RR)=完全缓解率(CR)+部分缓解率(PR)。化疗相关的毒性标准根据WHO急性、亚急性不良反应分级;而放疗损伤的标准依据RTOG急性放射损伤分级标准。所有病例通过电话或患者返院随访,失访病例自失访之日按死亡计算。PFS时间定义为放化疗结束后至随访期末无肿瘤局部进展或复发的生存时间,失访病例按无进展处理。OS定义为患者入组时间至随访期末患者的生存时间,失访者按死亡处理。

1.7 统计分析

运用SPSS 24.0软件进行统计分析。计数资料采用卡方检验,等级计数资料采用Kendall's tau-b等级资料卡方检验。采用Kaplan-Meier法、Log-rank检验、Cox比例风险模型等方法对患者的生存情况进行比较和影响因素分析。检验水准 $\alpha=0.05$ 。对失访患者采用意向性治疗分析(ITT分析)。

2 结果

2.1 纳入患者的基本特征

本试验提前关闭的标准为:①若至招募期结束时,无法获得上述样本容量;②因其他原因导致试验不能进行。截至本次报告为止,共招募病例130例。本试验提前关闭的原因包括:①招募进展缓慢,无法按预定时间完成预定患者招募;②自2017年1月开始,本治疗中心开展调强放射治疗,原课题中所采用的二维放疗技术已被淘汰,两组治疗方案均无法按原放化疗方案实施;③根据中期

报告的研究结果, 研究者认为放化疗联合手术并不能使患者获益增加, 应提前终止试验。本研究共纳入符合条件的患者 130 例, 其中试验组 (CRT+S 组) 68 例, 对照组 (CRT 组) 62 例。试验组中共有 9 例患者拒绝手术; 对照组中共有 6 例患者选择手术。两组患者的基本情况见表 1。

2.2 同步放化疗结束时两组近期疗效评价

两组患者均在放疗后 1 月进行近期疗效评价, 结果见表 2, 等级资料卡方分析显示两组近期疗效差异无显著性 ($P=0.180$)。试验组手术病理资料显示, 放疗结束后, 无癌残留率为 83.8% (57/68), 癌残留率为 2.9% (2/68)。

2.3 PFS 结果

Kaplan-Meier 生存分析显示两组 PFS 率相似,

差异无统计学意义 ($\chi^2=0.008, P=0.928$)。PFS 结果见表 3。PFS 曲线见图 1。

Cox 比例风险模型单因素分析显示, FIGO 分期和宫旁侵犯是重要的预后因子。Cox 比例风险模型多因素分析显示, 宫旁侵犯是显著影响 PFS 的预后指标 (P 值均 <0.001), 而 FIGO 分期则不是影响 PFS 的预后因子 ($P=0.173$)。多因素分析显示, 肿瘤大小是显著影响 PFS 的预后因子 ($P=0.002$)。患者无进展生存的预后因子分析结果见表 4。

2.4 OS 结果

全部患者随访时间 2 ~ 53 月, 中位随访时间 35 月。Kaplan-Meier 生存分析显示两组 OS 率相似, 差异无统计学意义 ($\chi^2=0.361, P=0.548$), 见表 5。OS 曲线见图 2。

表 1 纳入患者的基本情况 (例, %)

项目	试验组	对照组	统计量 (χ^2)	P 值
年龄 (岁)	30.0 ~ 59.0 (中位 40.0)	31.0 ~ 59.0 (中位 45.4)	1.502	0.223
肿瘤大体分型				
外生型	28 (41.2%)	29 (46.8%)	2.946	0.400
内生型	23 (33.8%)	16 (25.8%)		
溃疡型	5 (7.4%)	9 (14.5%)		
颈管型	12 (17.6%)	8 (12.9%)		
FIGO 分期				
I B2 期	20 (29.4%)	22 (35.5%)	4.477	0.345
II A1 期	12 (17.6%)	5 (8.1%)		
II A2 期	17 (25.0%)	22 (35.5%)		
II B 期	16 (23.5%)	11 (17.7%)		
III A 期	3 (4.4%)	2 (3.2%)		
组织学类型				
鳞癌	55 (80.9%)	48 (77.4%)	0.582	0.748
腺癌	10 (14.7%)	12 (19.4%)		
腺鳞癌	3 (4.4%)	2 (3.2%)		
肿块大小				
≤ 4 cm	25 (36.8%)	15 (24.2%)	2.406	0.086
>4 cm	43 (63.2%)	47 (75.8%)		
分化程度				
高分化	12 (17.6%)	12 (19.4%)	0.065	0.968
中分化	48 (70.6%)	43 (69.4%)		
低分化	8 (11.8%)	7 (11.3%)		
宫旁侵犯				
无	49 (72.1%)	49 (79.0%)	0.850	0.357
有	19 (27.9%)	13 (21.0%)		

T: 试验组; C: 对照组。

表 2 两组患者同步放化疗后 1 月肿瘤近期疗效评价 (例, %)

组别	完全缓解	部分缓解	疾病稳定	疾病进展	统计量 (χ^2)	P 值
试验组	57 (83.8%)	7 (10.3%)	4 (5.9%)	0 (0%)		
对照组	46 (74.2%)	11 (17.7%)	3 (4.8%)	2 (3.2%)		
合计	103 (79.2%)	18 (13.8%)	7 (5.4%)	2 (1.5%)	0.115	0.180

表 3 两组患者无进展生存率 (%)

组别	1年 PFS	2年 PFS	3年 PFS	4年 PFS	生存时间(月)	χ^2	P 值
试验组	78.9	74.8	65.6	52.5	2 ~ 52	0.008	0.928
对照组	88.0	73.0	59.6	56.3	2 ~ 53		

表 4 无进展生存预后因子分析结果

影响因素	单因素分析		多因素分析	
	风险比 (95%CI)	P 值	风险比 (95%CI)	P 值
治疗方法	1.03 (0.553, 1.913)	0.929	1.04 (0.528, 2.047)	0.912
年龄	1.01 (0.964, 1.039)	0.970	1.01 (0.965, 1.051)	0.742
大体类型	1.23 (0.930, 1.635)	0.146	1.22 (0.887, 1.680)	0.222
组织学类型	1.18 (0.666, 2.090)	0.570	1.63 (0.872, 3.042)	0.126
FIGO 分期	2.65 (1.871, 3.749)	<0.001	1.38 (0.868, 2.200)	0.173
肿瘤大小	0.66 (0.341, 1.263)	0.207	6.05 (1.988, 18.384)	0.002
宫旁侵犯	9.01 (4.496, 18.059)	<0.001	19.34 (3.964, 94.41)	<0.001
分化程度	1.46 (0.844, 2.614)	0.170	1.74 (0.943, 3.214)	0.076

表 5 两组患者总生存率 (%)

组别	1年 OS	2年 OS	3年 OS	4年 OS	生存时间(月)	χ^2	P 值
试验组	86.9	82.7	80.3	77.6	2 ~ 52	0.361	0.548
对照组	87.7	79.7	74.6	64.9	2 ~ 53		

表 6 总生存预后因子分析结果

影响因子	单因素分析		多因素分析	
	风险比 (95%CI)	P 值	风险比 (95%CI)	P 值
治疗方法	1.26 (0.589, 2.692)	0.551	1.37 (0.620, 3.044)	0.435
年龄	0.99 (0.946, 1.037)	0.677	0.99 (0.943, 1.043)	0.741
大体类型	1.06 (0.745, 1.499)	0.756	1.02 (0.704, 1.49)	0.902
组织学类型	1.46 (0.768, 2.765)	0.248	1.71 (0.834, 3.485)	0.143
FIGO 分期	1.81 (1.270, 2.579)	0.001	1.20 (0.688, 2.109)	0.516
肿瘤大小	0.55 (0.254, 1.189)	0.128	1.45 (0.509, 4.109)	0.488
宫旁侵犯	4.80 (2.139, 10.783)	0.001	4.47 (0.843, 23.689)	0.078
分化程度	0.99 (0.502, 1.984)	0.995	0.99 (0.436, 1.861)	0.777

Cox 比例风险模型单因素分析显示, FIGO 分期和宫旁侵犯均是 OS 的影响因子, 但多因素分析显示, 只有宫旁侵犯是潜在影响 OS 的预后指标 ($P=0.078$)。OS 预后分析结果见表 6。

3 讨论

以顺铂为主的同步放化疗被认为是局部晚期宫颈癌的标准治疗手段^[5], 放化疗后 5 年生存率为 60% ~ 75%, 单纯放疗仅为 35% ~ 55%^[6-8]。宫颈癌治疗后复发的高危因素包括大肿块 (肿瘤直径 >4 cm)、宫旁侵犯、盆腔淋巴结阳性等^[9]。一项研究报道显示, 大肿块 I B 期宫颈癌同步放化疗+单纯子宫切除术和单纯放化疗的 4 年 PFS 率为 80% 和 62%, 4 年 OS 率为 82% 和 70%^[10], 联合手术似乎可以提高

PFS 和 OS。因此, 众多学者试图通过根治性放化疗联合手术来进一步提高局部晚期宫颈癌患者的 OS^[11]。

许多单臂试验报道了同步放化疗联合手术治疗局部晚期宫颈癌的疗效与安全性, 证明同步放化疗联合手术治疗局部晚期宫颈癌是可行的, 试验结果发现, 宫颈癌根治性放化疗后, 术后病理完全缓解率分别为 82.8% ~ 86.4%, 3 年生存率分别为 83.3% ~ 88.9%^[12-14]。一项样本量较大的单臂试验回顾了关于宫颈癌根治性同步放化疗+手术治疗局部晚期宫颈癌的结果, 显示术后病理完全缓解率 (pCR) 为 85.94% (165/192), 癌残留者为 14.06% (27/192), 术后切缘阳性率为 6.25% (12/192), 3 年复发率为 16.7% (32/192), 3 年及 5 年生存率分别

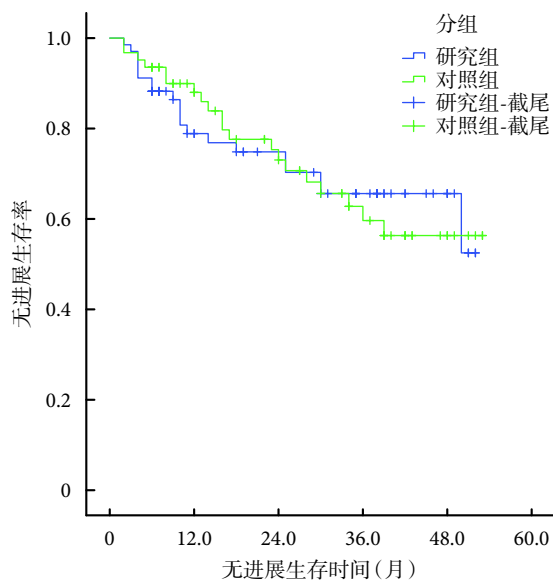


图1 两组患者的无进展生存曲线

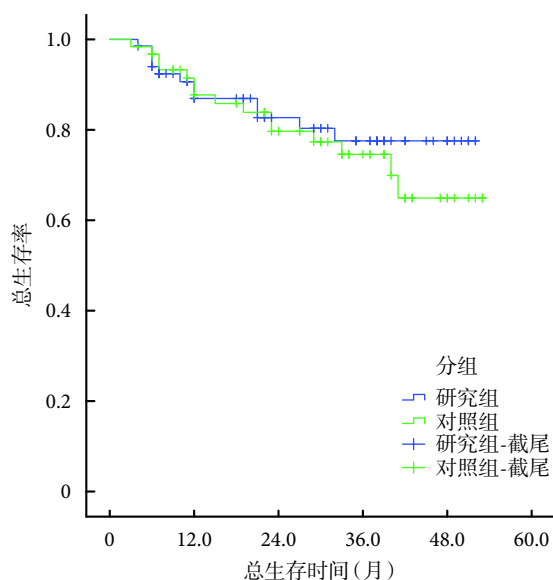


图2 两组患者的总生存曲线

为 72.22% (78/108)、53.57% (45/84)^[15]。国外 Ferrandina 等^[16]报道了局部晚期宫颈癌术前根治性同步放化疗再手术后的长期生存结果。该研究为单组非对照研究,共纳入 184 例采用常规放疗的患者,治疗后临床反应率达 96.1%,手术切除率为 94.6% (174/184),pCR 率达到 71.3% (124/184),5 年 DFS 为 75.5%,OS 为 77.4%。与前述研究相似,本试验报道的试验组完全缓解率为 83.8%,对照组完全缓解率为 74.2%。总体而言,同步放化疗联合手术治疗局部晚期宫颈癌是一种可行的治疗方法。

但仅有的一项随机对照试验结果却提示筋膜外全子宫切除术对宫颈癌并无明显的临床利益,该研究共纳入 256 例 I B 期巨块型宫颈癌患者,所有

患者被随机分为放疗后筋膜外全子宫切除术组 (132 例) 和单纯根治性放疗组 (124 例),至研究结束时 PFS 率分别为 37% (49/132) 和 46% (57/124), $P=0.09$ 。单纯放疗组中位 PFS 时间为 7.4 年,放疗+手术组 8.4 年生存率为 53%^[17]。

关于同步放化疗联合手术治疗局部晚期宫颈癌的重要的非随机对照研究有 3 个^[18-20]。其中一项比较了 171 例患者的治疗结果:在中位随访期 33 月的情况,试验组手术切除率为 117/171。手术组复发率为 29.06% (34/117),非手术组 38.89% (21/54),差异无统计学意义 ($P=0.135$)^[18]。另外两项非随机对照研究获得了阳性结果。其中一项研究比较了 67 例手术患者与 44 例无手术宫颈癌患者的临床结果:手术组复发率为 22.4% (15/67),比无手术组 36.4% (16/44) 明显减少,差异具有统计学意义 ($P=0.01$)^[19]。2016 年报道了另一个非随机对照研究,该研究纳入 148 例患者,其中 120 例患者接受根治性放化疗,另外 28 例接受放化疗联合手术^[20]。该研究中患者以鳞状细胞癌为最主要的肿瘤组织学类型,占 89.8% (115/148)。接受手术的患者多数表现为最终的病理完全缓解。手术组复发率为 10.7% (3/28),低于对照组的 20.8% (27/130),但研究总体失访率高达 15.4%。手术组和对照组 5 年 OS 率分别为 88.9% 和 59.8%,无复发生存率分别为 88.9% 和 73.3%,只有 OS 是显著获益的 ($P=0.011$)^[20]。

笔者所在课题组自 2012 年 6 月起开展了一项随机对照试验,并于 2017 年报道了中期分析结果^[9]。中期分析显示,试验组 3 年 PFS 率和对照组分别为 73.1% 和 64.8%,OS 率分别为 82.7% 和 81.8%,无论是 PFS 还是 OS 均无显著性差异,提示宫颈癌根治性放疗后,再行手术并无生存获益。但中期分析纳入病例数量少,随访时间短。因此本课题在中期报道之后继续纳入病例 28 例,并继续对前期纳入 102 例进行随访,以期通过延长随访及增加样本量来观察手术在同步放化疗患者中的作用。遗憾的是本次终期分析仍未观察到根治性放化疗联合手术在 OS 的获益。与中期报告不同的是,本次终末分析采用 Cox 比例风险模型的方法,进行单因素和多因素分析,筛选潜在的获益人群。本文研究结果显示,宫旁侵犯无论在单因素分析还是多因素分析都是影响 PFS 的重要预后因子,这与文献报道的结果相似,提示宫旁侵犯是独立的预后因子,是宫颈癌重要的高危因素之一^[20]。在 OS 方面,宫旁侵犯在单因素分析中,提示具有显著性意义,但在 OS 多因素分析中只是潜在的预后因子,一种可能原因是

本文样本量不足, 检验效能差, 无法检测出宫旁侵犯在多因素分析中的统计学效能。

基于本次终末分析所示, 虽然理论上通过手术可以减少癌残留, 但本研究却未能显示手术可以未获得 PFS 和 OS 的提高, 可能的原因在于经过根治性放化疗的患者中, 宫颈癌的实际残留率低, 并不能显著影响总体生存, 本研究中癌残留率只有 2.9% (2/68)。在部分高危患者, 如巨块肿瘤或宫旁侵犯时, 应用手术治疗, 有可能获得生存的益处。但无论如何, 基于本研究结果, 笔者认为, 在行根治性放化疗后的患者中, 推广应用根治性手术的价值有限。

本课题虽然经过严谨课题设计, 但受限于单中心患者入组缓慢, 在招募期内并未按计划完成患者招募, 与课题设计所要求的样本量相比, 目前的样本量小。而课题所采用的二维时代放疗技术也被许多放疗中心淘汰, 因此仍有必要继续开展新型放疗技术放疗后的手术价值研究, 比如调强放射治疗、三维后装治疗技术。基于本研究结果, 我们建议, 根治性手术目前只能作为一种挽救性措施, 用于挽救部分根治性放化疗后肿瘤退缩不明显的宫颈癌患者。

参考文献

- Chereau E, DE LA Hossieraye C, Ballester M, *et al.* The role of completion surgery after concurrent radiochemotherapy in locally advanced stages IB2-IIB cervical cancer. *Anticancer Res*, 2013, 33(4): 1661-1666.
- Alhosainy AM, Hefzi N, Abdeldayem HM, *et al.* The impact of concurrent chemo-irradiation followed by surgery for locally advanced cervical carcinoma. *Cancer Bio*, 2015, 5(4): 113-123.
- 郑建清, 黄碧芬, 周云清, 等. 根治性同步放化疗+手术治疗局部晚期宫颈癌: 一项随机对照试验的中期结果分析. *中国循证医学杂志*, 2017, 17(1): 1-6.
- Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, *et al.* New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*, 2009, 45(2): 228-247.
- Trimble E, Gius D, Harlan LC. Impact of NCI announcement upon use of chemoradiation for women with cervical cancer. *J Clin Oncol*, 2007, (25): 283s.
- Morris M, Eifel PJ, Lu J, *et al.* Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med*, 1999, 340(15): 1137-1143.
- Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, *et al.* Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med*, 1999, 340(15): 1144-1153.
- Whitney CW, Sause W, Bundy BN, *et al.* Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol*, 1999, 17(5): 1339-1348.
- 黄碧芬, 郑建清, 李文渊, 等. 热疗辅助治疗宫颈癌疗效和安全性的系统评价. *中国循证医学杂志*, 2015, 15(2): 201-205.
- Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, *et al.* Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *N Engl J Med*, 1999, 340(15): 1154-1161.
- Trimble T. Global strategies for cervical cancer control in the 21st century. *Gynecol Oncol*, 2005, 99(3 Suppl 1): S245.
- 杨宇星, 程晓伟, 俞小元. 宫颈癌根治性放射治疗后再手术22例临床分析. *上海医学*, 2007, 30(2): 137-138.
- 薛惠英. 中晚期子宫颈癌根治性放疗后再手术28例临床分析. *医学信息(手术学分册)*, 2008, 21(7): 645-646.
- 殷向平, 赵新. 中晚期子宫颈癌放疗后再手术29例疗效分析. *中华临床研究*, 2011, 3(7): 32-33.
- 李瑞莲, 盛修贵, 董佚美. 子宫颈癌根治性放疗后再手术192例疗效观察. *中国冶金工业医学杂志*, 2009, 26(5): 543-544.
- Ferrandina G, Margariti PA, Smaniotto D, *et al.* Long-term analysis of clinical outcome and complications in locally advanced cervical cancer patients administered concomitant chemoradiation followed by radical surgery. *Gynecol Oncol*, 2010, 119(3): 404-410.
- Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, *et al.* Radiation therapy with and without extrafascial hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma: a randomized trial of the gynecologic oncology group. *Gynecol Oncol*, 2003, 89(3): 343-353.
- Motton S, Houvenaeghel G, Delannes M, *et al.* Results of surgery after concurrent chemoradiotherapy in advanced cervical cancer: comparison of extended hysterectomy and extrafascial hysterectomy. *Int J Gynecol Cancer*, 2010, 20(2): 268-275.
- Leguevaque P, Motton S, Delannes M, *et al.* Completion surgery or not after concurrent chemoradiotherapy for locally advanced cervical cancer? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2011, 155(2): 188-192.
- Landoni F, Bocciolone L, Perego P, *et al.* Cancer of the cervix, FIGO stages IB and IIA: patterns of local growth and paracervical extension. *Int J Gynecol Cancer*, 1995, 5(5): 329-334.

收稿日期: 2018-05-14 修回日期: 2018-07-30

本文编辑: 熊鹰