

宫颈癌的精确放射治疗

张 俊 赵建国

摘 要 宫颈癌是威胁女性健康第二大恶性肿瘤,放射治疗是其治疗主要手段,而精确放疗目前已广泛运用在宫颈癌治疗中,放疗技术包括 3D-CRT、IMRT、IGRT、TOMO、质子和重离子放疗以及三维近距离放疗。其中常用的有 3D-CRT、IMRT、IGRT、三维近距离放疗,这些精确放疗设备正逐步代替常规放疗和二维近距离照射,但三维近距离放疗和三维体外放疗如何进行恰当的融合以及合适剂量叠加,有待于进一步研究明确。

关键词 宫颈癌 IMRT TOMO 质子 重离子 三维近距离放疗

中图分类号 R737.33

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.01.046

宫颈癌是女性最为常见的恶性肿瘤。2012 年中国癌症监测显示,女性恶性肿瘤中病死率和发生率位居首位的是乳腺癌^[1]。而宫颈癌发生率和病死率分别为 14.93/10 万和 3.72/10 万,其发生率达到乳腺癌发生率的 1/3,严重威胁女性健康。宫颈癌治疗模式主要以放疗、手术和化疗为主的综合治疗模式,而其中接近 80% 的宫颈癌患者需要接受放射治疗;放疗又包括体外和体内近距离放疗,二者合理的配合是宫颈癌治疗成功的保证。随着放疗技术的发展使宫颈癌治疗水平进一步提高,现将宫颈癌内外照射技术现状及进展加以综述。

一、体外精确放疗技术

传统的宫颈癌外照射中,全盆腔照射和四野箱式照射技术在临床上应用了几十年,常规体外照射优点是较大的照射野中包括了肿瘤体积、宫旁组织、淋巴引流区;而缺点也正是照射野过大,导致较多的正常组织器官包括其中,并随着放疗剂量的增加,有可能产生较严重的放疗毒性不良反应。其次,由于正常组织器官耐受量的限制,肿瘤剂量难以进一步提高,放疗增益比较低,剂量分布的均匀性较差,采用传统体外放疗技术治疗宫颈癌会出现严重放疗不良反应且肿瘤远期的局部控制率较低。这些不足使传统体外放疗技术在临床中逐渐被更精确的放疗技术所取代。

1. 三维适形放疗技术(3D-CRT):三维适形放疗技术(3D-CRT)是早期开展的三维放疗技术,以

应用于临床多年。3D-CRT 通过计算机选择射线入射方向和形状,在三维空间里使得肿瘤和靶区相对一致,让 90%~95% 等剂量曲线包绕计划靶区,使得整个肿瘤组织能够受到较均匀的照射,又最大限度地减少了周围正常组织受量。因此 3D-CRT 提高了患者的生存率、减少了放疗相关并发症的发生,改善了患者生存质量。Hsieh 等^[2]分组研究了 3D-CRT 和二维常规放疗的 776 例宫颈癌患者,两组 5 年生存率差异有统计学意义(82.3% vs 73.0%, $P < 0.05$),两年内放疗相关并发症发生率 3D-CRT 显著低于二维常规放疗(14.4% vs 42.1%)。虽然,3D-CRT 在适形度和靶区剂量上较二维常规放疗有所进步,但肿瘤中常嵌入正常组织,3D-CRT 无法保护这些与肿瘤关系密切的组织,且靶区剂量均匀性并不理性,限制了三维适形放疗在临床中推广。

2. 调强放疗技术(IMRT):调强放疗(IMRT)技术是在 3D-CRT 基础上发展起来,IMRT 满足了三维空间内靶区照射野范围和肿瘤形状一致,并优化了每个照射野射线束强度,在实现放疗计划时通过调整大照射野下的小照射野并追加剂量,使得肿瘤内部剂量处处相等。高度适形和靶区剂量的均匀性降低了正常组织器官照射剂量。一项 Meta 分析评估了 IMRT 和 3D-CRT 放疗计划下小肠、直肠的剂量学差异,结果 IMRT 组直肠、小肠的 V40 和 V45 的体积明显低于 3D-CRT 组,且小肠和直肠的 V45 差异达 17.3% 和 39.5%^[3]。另有研究报道 IMRT 可以降低骨髓毒性不良反应发生率,Hui 等^[4]对比了 IMRT 和 3D-CRT 骨髓的毒性不良反应发生率,结果 IMRT 组发生 2 级中性粒细胞和白细胞减少比例为 80% 和 40%,3D-CRT 组分别为 90% 和 80%,而两组在剂量学上,IM-

基金项目:内蒙古自治区自然科学基金资助项目(2013MS1186)

作者单位:010050 呼和浩特,内蒙古医科大学附属医院放疗科

通讯作者:赵建国,教授,硕士生导师,电子信箱:suli012@163.

com

RT 组骨髓 V40 和 V50 体积均低于 3DCRT 组 (36.0% vs 39.6%, 9.79% vs 15.44%)。既往研究中 IMRT 比二维常规放疗和 3D-CRT 技术更具剂量学优势, Du 等^[5] 回顾了接受 IMRT 治疗的 122 例 II_B ~ III_B 期的宫颈癌患者, 与二维常规放疗相比 IMRT 在剂量优化和适形度上提高了近 30%; IMRT 剂量学的优势保证了良好的肿瘤控制率和生存率, 一项前瞻性研究中表明, IMRT 与二维常规放疗比较, 3 年的盆腔复发率和远处转移率分别为 15.6% vs 14.1%, 16.2% vs 18.8%, 且 IMRT 组 5 年生存率明显高于二维常规放疗组 (64.9% vs 44.3%)^[6]。目前 IMRT 已成为宫颈癌治疗的主流。

3. 图像引导和 TOMO 放疗技术: 宫颈癌的体外放疗是一个长期连续的治疗过程, 在治疗过程中会出现器官运动、肿瘤消退的情况, 这些情况会导致靶区照射的偏差, Collen 等^[7] 通过 TOMO 技术发现产生这些误差的原因主要由宫颈、宫体、膀胱等器官运动引起, 其中宫颈动度较小, 主要向上移动, 由肿瘤消退引起, 且治疗前后宫颈体积会变化, 由疗前 106cm³ 到治疗后 74cm³。宫体动度最大分别向 6 个方位移动, 膀胱动度最小治疗前后变化较小, 建议宫体 PTV 前后、上下外放 2cm, 左右 1cm; 而宫颈前放 2cm, 余各方向外放 1cm。一项 Meta 分析研究也表明, 膀胱的充盈程度不仅会影响宫体动度而且会影响小肠 V50 的体积, 而肿瘤消退主要是出现在照射 45Gy 后, 宫颈体积会缩小 62.3%, 建议改变照射计划或运用影像引导技术 (CBCT) 等减少这些误差^[8]。

而采用图像引导技术 (IGRT) 为宫颈癌放疗提供更精确的方式, IGRT 在保证靶区覆盖的条件下减少 PTV 范围, 减少矫正摆位、放疗期间器官运动、肿瘤消退等引起的误差。Mouttet - Audouard 等^[9] 采用图像引导技术治疗 127 例 I_B ~ IV_A 期宫颈癌患者, 分析了其中 61 例患者放疗的毒性不良反应, 结果采用图像引导技术仅出现 1 例腹痛, 2 例急性膀胱炎, 6 例急性腹泻。而胡庆等^[10] 对 146 例宫颈癌也采用 IGRT 技术, 总有效率达到了 98.6%, II_B 期、III 期及 IV 期患者的 3 年存活率分别为 100.0%、90.5% 和 71.4%, 5 年生存率分别为 81.8%、63.6% 和 42.9%, 毒性不良反应发生率显著降低。目前国内很多动态调强设备具有影像引导功能, 与 IMRT 设备相比在精确性和安全性上具有明显优势, 但仍需要大量临床数据证实。

4. 质子和重粒子放疗: 无论是 3DRT、IMRT 还是先进的 TOMO 技术, 这些设备主要是基于直线加速

器的光子放疗, 是用高能的 X 射线治疗肿瘤的, 然而近 20 年来发展了一种新的放疗技术, 即重粒子、质子放疗。所谓重粒子、质子放疗主要是依靠质子和重粒子为放射源的放射治疗技术, 与光子放疗相比, 质子和重粒子在放射物理学剂量分布与光子完全不同, 主要是重带电粒子深度剂量曲线的末端形成布拉格峰, 布拉格峰的形成与物质相互作用的特性与光子有很大不同, 即粒子放射线在进入体内后释放能量不多, 而在其到达射程终末时才全部释放能量, 而光子传播径线上会释放大部分能量, 重带电粒子的这种放射生物学的特点有利于肿瘤放疗, 目前以用重离子和质子等粒子放疗设备治疗病例达到数万例, 主要治疗的肿瘤包括肺癌、食管癌、肝癌、颅脑肿瘤、宫颈癌、鼻咽癌、口咽癌以及一些良性病^[11]。一项 II 期临床试验表明了碳重离子治疗宫颈癌的潜在价值, 该研究中不仅提高了肿瘤单次照射剂量, 而且总的照射剂量达到了 73Gy, 2 年和 5 年局部控制率达到了 83.6%, 且未报道严重的消化道、泌尿道不良反应^[12]。Wakatsuki 等^[12] 回顾了 1998 年 ~ 2010 年用碳重离子治疗的 II_B ~ IV_A 期宫颈癌患者, 其中 III_B ~ IV_A 期患者 5 年局控率达到了 57.9%, 而 2 年和 5 年的远处转移率达到了 49.4% 和 69.8%。虽然重离子和质子放疗是目前公认最先进的治疗肿瘤手段, 但是昂贵的设备维护费和治疗费是目前限制其发展的主要因素。

二、三维近距离放疗 (IGABT)

宫颈癌近距离放疗已有百年历史, 联合外照射原发肿瘤周围剂量可达 80 ~ 85Gy, 而肿瘤中心剂量可达到 120Gy, 高剂量是宫颈癌治疗成功的关键。一项回顾性分析中指出内照射对疗效影响极大, 5 年局部控率与未接受近距离放疗的差距可达 20%^[13]。根据国际辐射单位与测量委员 (ICRU) 38 号报告中指出参考点剂量评估的方法, 以 A 点作为处方剂量参考点: 体积小的肿瘤 A 点位于肿瘤之外, 体积大的肿瘤 A 点位于肿瘤之内, 但该评估方法无法反应肿瘤及周围正常组织受量。鉴于传统内照射技术限制, 三维近距离放疗 (IGABT) 迅速发展。

1. 三维近距离放疗 (IGABT) 靶区概念: 所谓三维后装技术即通过以三维影像 (CT、MRI) 为基础设计治疗计划的宫颈癌腔内照射治疗, 在施源器每次置入后进行断层影像学扫描, 在三维影像上勾画靶体积和危机器官的位置, 与二维近距离放疗相比可以评估靶体积和危机器官的受量。目前根据 2005 年欧洲三维妇科近距离治疗协会引入的 GTV、CTV 概念, 推荐运

用 MRI 的 T_2 序列勾画 GTV 靶区,并将 CTV 按肿瘤负荷和危险程度分为 3 类:①高危 CTV(HR-CTV):包括宫颈和近距离治疗时肿瘤侵犯的范围;②中危 CTV(IR-CTV):外照射开始前肿瘤侵犯范围;③低危 CTV(LR-CTV):显微镜下可能侵犯范围。三维靶区引入改变了宫颈癌近距离治疗的理念。

2. IGABT 技术:IGABT 参数评估标准多采用 2006 年 GEC-ESTRO 的剂量评估推荐,其中以 D_{90} (90% 体积接受的最低剂量)作为局部控制率的重要参数,且 D_{90} 的剂量与局部控制率显著相关;Schmid 等^[14]发现,局部复发者 HR-CTV D_{90} 平均剂量为 77Gy,未复发患者剂量则达到了 95Gy;而 IGABT 与二维近距离放疗相比显著提高了局部控制率和生存率。Rijkmans 等^[15]回顾分析了 126 例 $I_B \sim IV_A$ 的患者,中位随访时间 121 个月,结果显示 IGABT 患者 3 年生存率和盆腔复发率为 (86% vs 7%),二维近距离放疗为 (51% vs 32%)。Tinkle 等^[16]通过 CT/MRI 的引导下近距离放疗,HR-CTV 的 D_{90} 平均剂量达到了 85.1Gy,4 年局控率可达 94%,4 年总生存率和远期无进展生存率为 64.3% 和 61.0%。

IGABT 对于危机器官的评价则根据 2006 年 GEC-ESTRO 的剂量评估推荐;以 $D_{0.1cc}$ (0.1cc 体积接受的最大剂量)、 D_{1cc} 、 D_{2cc} 或 D_{5cc} 、 D_{10cc} 评估直肠、膀胱、乙状结肠的受照剂量,而 IGABT 的不良反应发生率与危机器官受照剂量相关。Georg 等^[17,18]分析了 141 例 MRI 引导的三维近距离放疗毒性不良反应发生率,中位随访时间 51 个月,其中直肠的 D_{2cc} 的平均剂量为 65 ± 12 Gy,膀胱 D_{2cc} 的剂量为 62 ± 12 Gy,乙状结肠 D_{2cc} 的剂量为 95 ± 22 Gy,5 年内放疗并发症发生率直肠为 12%,乙状结肠为 3%,膀胱为 23%;且危机器官的 D_{2cc} 随着受照剂量增大不良反应发生率会随之提高,当直肠 D_{2cc} 受照剂量 > 75 Gy 时急性放射性损伤发生率会明显增加,2 级和 4 级的急性放射性损伤发生率分别为 12% 和 4%;受照剂量达 80Gy 时 2 级和 4 级的急性放射性损伤发生率分别为 23% 和 15%;膀胱耐受剂量较大, D_{2cc} 剂量为 100Gy 时 4 级放射性膀胱炎发生率为 9%,但随着剂量进一步增加到 105Gy 时 4 级放射性膀胱炎发生率会上升到 15%。

由于阴道耐受量较高,阴道并发症发生较少,目前也有研究报道阴道的不良反应发生率较低,耐受性好^[19]。一项前瞻性研究对于阴道并发症发生进行系统评估,共有 588 例宫颈癌患者纳入标准中,中位随访期 15 个月,1 级以上发生率高达 89%,2 级以上发

生率为 29%,以阴道狭窄、阴道干燥最为常见,而 3 级以上发生率仅为 3.6%。尽管会有相关不良反应出现,但与二维近距离放疗相比明显下降。Kang 等^[20]回顾性分析了 97 例 CT 引导下近距离放疗,与二维近距离放疗相比远期直肠出血发生率下降了 11%,且对于肿瘤体积大者优势明显。

3. IGABT 存在的问题:精确地靶区照射需要图像的引导,由于 MRI 软组织对比度高,目前推荐使用 MRI 引导下的近距离放疗,但金属施源器会对 MRI 成像产生影响,同时受到经济、资源等多方面限制有些学者提出是否有更加合适成像方式满足三维近距离在放疗的需求。Nesvacil 等^[21]在治疗第 1 次时运用 MRI 引导,此后采用 CT 引导,两者引导的结果非常相似,但对于肿瘤体较大以及乙状结肠走行复杂仍然考虑选用 MRI 引导为最优计划。对于超声引导也有较多研究,Narayan 等^[22]通过经腹 B 超引导近距离放疗,5 年无进展生存率和总生存率达到了 66% 和 65%,结果与 MRI 引导的近距离放疗相似,提供了为 B 超引导近距离放疗确定靶区的可行性,但 B 超多与医师经验和操作者手法相关,成像结果相差较大,后期 3D 成像技术不成熟,限制超声引导的运用。Hezagay 等^[23]联合 CT 并结合临床妇科检查,以及 Figo 分期等临床资料,完全不参考 MRI 引导图像勾画 HR-CTV,结果 CT 引导的近距离放疗勾画靶区明显偏大尤其在评估病灶宽度时明显大于 MRI,最大相差 2.2cm,而偏大的靶区会增加晚期不良反应发生率。功能成像引导方式最具潜力,例如 PET/CT 中^[24]的 SUV 值等使评估靶区病灶更加精确,不仅可以显著降低正常组织受量,同时预测预后等有突出优势,可能成为近距离放疗的发展方向。

另一方面因腔内照射本身剂量梯度变化较大,距离放射源越近剂量变化越大,精确治疗下任何体位,形态的变化都会导致剂量的不确定性,Tanderup 等^[25]指出这些误差形成主要与放射源活度、DVH 参数评估、靶区勾画,剂量分割方式等有关,会对靶区 (HR-CTV D_{90}) 和危机器官 D_{2cc} (OAR) 造成 12% 和 21%~26% 的剂量误差率。尽管仍存在部分问题,但 IGABT 已在获得较高的临床控制率和降低了不良反应发生率,是放射治疗发展的必然趋势。

三、体外精确放疗联合三维近距离放疗

体外精确放疗联合三维近距离放疗,仍需结合常规体外照射和二维近距离治疗的临床经验,如何找到合适的剂量叠加仍是研究热点,剂量叠加问题上有研

究表明,外照射对于近距离治疗的贡献和危机器官的影响主要表现在外照射剂量的大小,外照射剂量为 50.4Gy 时危机器官(OAR) D_{2cc} 的受量比 45Gy 时明显增加,外照射剂量大时建议将 HR-CTV 的受照体积控制在 $28.5 \sim 38.1 \text{ cm}^3$,这就要求早期宫颈癌可以加大外照射剂量,对于中晚期宫颈癌应慎重考虑内外照射剂量对于正常组织器官不良反应。欧洲一项最大的体外联合近距离放疗的临床试验中 $\text{II}_B \sim \text{II}_B$ 的患者 3 年局部控制率达到了 $95\% \sim 100\%$, $\text{II}_B \sim \text{IV}_A$ 期达到了 $85\% \sim 90\%$,且与同中心其他历史数据比较盆腔复发率明显下降,减少了 $65\% \sim 70\%$ 。Fenkell 则报道了二维常规放疗联合 MRI 引导的近距离放疗中,近距离照射靶区剂量的提高(HR-CTV 为 85Gy 时)会导致膀胱、直肠、乙状结肠 D_{2cc} 的体积增加 50%。

总之,精确放射治疗在提高靶区剂量以及正常组织器官保护上体现出明显优势,个体化和精确治疗宫颈癌是日后放射治疗发展方向。但是 IMRT、IGABT 等精确放射技术在如何克服摆位、肿瘤消退以及器官动度上的误差仍有很多问题需解决,体外照射联合近距离照射中剂量叠加尚无统一规定,需进一步研究予以明确。

参考文献

- 1 陈万青,郑荣寿,张思维. 2012 年中国恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. 中国肿瘤, 2016,25(1): 1-8
- 2 Hsieh CH, Tsai SJ, Chiou WY, *et al.* Better survival with three-dimensional conformal radiotherapy than with conventional radiotherapy for cervical cancer: a population-based study[J]. ISRN Oncol, 2013, (2013): 1-7
- 3 Yang BJ, Li Q, Zhang YY, *et al.* Dosimetric comparison of intensity modulated radiotherapy and three-dimensional conformal radiotherapy in patients with gynecologic malignancies: a systematic review and meta-analysis[J]. Radiat Oncol, 2012, 7: 197-207
- 4 Hui B, Zhang Y, Shi F, *et al.* Association between bone marrow dosimetric parameters and acute hematologic toxicity in cervical cancer patients undergoing concurrent chemoradiotherapy: comparison of three-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiation therapy[J]. Int J Gynecol Cancer, 2014, 24(9): 1648-1652
- 5 Du XL, Tao J, Sheng XG, *et al.* Intensity-modulated radiation therapy for advanced cervical cancer: a comparison of dosimetric and clinical outcomes with conventional radiotherapy[J]. Gynecol Oncol, 2012, 125(1): 151-157
- 6 Gandhi AK, Sharma DN, Rath GK, *et al.* Early clinical outcomes and toxicity of intensity modulated versus conventional pelvic radiation therapy for locally advanced cervix carcinoma: a prospective randomized study[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2013, 87(3): 542-548
- 7 Collen C, Engels B, Duchateau M, *et al.* Volumetric imaging by megavoltage computed tomography for assessment of internal organ motion

- during radiotherapy for cervical cancer[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010, 77(5): 1590-1595
- 8 Jadon R, Pembroke CA, Hanna CL, *et al.* A systematic review of organ motion and image-guided strategies in external beam radiotherapy for cervical cancer[J]. Clin Oncol, 2014, 26(4): 185-196
- 9 Mouttet - Audouard R, Lacormerie T, Tresch E, *et al.* What is the normal tissues morbidity following Helical Intensity Modulated Radiation Treatment for cervical cancer? [J]. Radiother Oncol, 2015, 115(3): 386-391
- 10 胡庆, 陈卡, 胡林, 等. 中期晚期宫颈癌 IGRT 外放疗同步化疗效果分析[J]. 吉林医学, 2015, 36(1): 9-11
- 11 Wakatsuki M, Kato S, Karasawa K, *et al.* Clinical trial of prophylactic extended-field carbon-ion radiotherapy for locally advanced uterine cervical cancer (protocol 0508) [J]. PLoS One, 2015, 10(5): e0127587
- 12 Wakatsuki M, Kato S, Ohno T, *et al.* Clinical outcomes of carbon ion radiotherapy for locally advanced adenocarcinoma of the uterine cervix in phase 1/2 clinical trial (protocol 9704) [J]. Cancer, 2014, 120(11): 1663-1669
- 13 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
- 14 Schmid MP, Kirisits C, Nesvacil N, *et al.* Local recurrences in cervical cancer patients in the setting of image-guided brachytherapy: a comparison of spatial dose distribution within a matched-pair analysis [J]. Radiother Oncol, 2011, 100(3): 468-472
- 15 Rijkman EC, Nout RA, Rutten IH, *et al.* Improved survival of patients with cervical cancer treated with image-guided brachytherapy compared with conventional brachytherapy[J]. Gynecol Oncol, 2014, 135(2): 231-238
- 16 Tinkle CL, Weinberg V, Chen LM, *et al.* Inverse planned high-dose-rate brachytherapy for locoregionally advanced cervical cancer: 4-year outcomes[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2015, 92(5): 1093-1100
- 17 Georg P, Potter R, Lang S, *et al.* Dose effect relationship for late side effects of the rectum and urinary bladder in magnetic resonance image-guided adaptive cervix cancer brachytherapy[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012, 82(2): 653-657
- 18 Georg P, Lang S, Dimopoulos JC, *et al.* Dose-volume histogram parameters and late side effects in magnetic resonance image-guided adaptive cervical cancer brachytherapy [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011, 79(2): 356-362
- 19 Kirchheiner K, Nout RA, 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
- 20 Kang HC, Shin KH, Park SY, *et al.* 3D CT-based high-dose-rate brachytherapy for cervical cancer: clinical impact on late rectal bleeding and local control[J]. Radiother Oncol, 2010, 97(3): 507-513

(转第 170 页)

移的调节蛋白, CaMK II 可能是癌症治疗的一个新的潜在靶点。本文总结了 CAMK II 在各种常见肿瘤中的作用及其机制,其在前列腺癌发生、发展中可能起关键调节作用,与前列腺癌趋势抵抗密切相关,但CAMKII各亚型在前列腺癌组织及细胞系中表达各异,作用机制尚不明了,CAMKII在前列腺癌中的作用机制有待于深入研究,为临床治疗提供新的选择途径。

参考文献

- Chai S, Qian Y, Tang J, *et al.* Ca²⁺/calmodulin - dependent protein kinase II gamma, a critical mediator of the NF - kappaB network, is a novel therapeutic target in non - small cell lung cancer[J]. *Cancer Lett*, 2014, 344(1):119 - 128
- Liu Z, Han G, Cao Y, *et al.* Calcium/calmodulindependent protein kinase II enhances metastasis of human gastric cancer by upregulating nuclear factor kappaB and Aktmediated matrix metalloproteinase9 production [J]. *Mol Med Rep*, 2014, 10(5):2459 - 2464
- Meng Z, Li T, Ma X, *et al.* Berbamine inhibits the growth of liver cancer cells and cancer - initiating cells by targeting Ca(2+)/calmodulin - dependent protein kinase II [J]. *Mol Cancer Ther*, 2013, 12(10):2067 - 2077
- Britschgi A, Bill A, Brinkhaus H, *et al.* Calcium - activated chloride channel ANO1 promotes breast cancer progression by activating EGFR and CAMK signaling [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(11):E1026 - 1034
- Lisman J, Yasuda R, Raghavachari S. Mechanisms of CaMK II action in long - term potentiation [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2012, 13(3):169 - 182
- Gaertner TR, Kolodziej SJ, Wang D, *et al.* Comparative analyses of the three - dimensional structures and enzymatic properties of alpha, beta, gamma and delta isoforms of Ca²⁺ - calmodulin - dependent protein kinase II [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(13):12484 - 12494
- Tsui J, Inagaki M, Schulman H. Calcium/calmodulin - dependent protein kinase II (CaMK II) localization acts in concert with substrate targeting to create spatial restriction for phosphorylation [J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(10):9210 - 9216
- Lisman J, Schulman H, Cline H. The molecular basis of CaMK II function in synaptic and behavioural memory [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2002, 3(3):175 - 190
- Erickson JR. Mechanisms of CaMK II activation in the heart [J]. *Front Pharmacol*, 2014, 5:59

- Anderson ME. Oxidant stress promotes disease by activating CaMK II [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2015, 89(PtB):160 - 167
- Rokita AG, Anderson ME. New therapeutic targets in cardiology: arrhythmias and Ca²⁺/calmodulin - dependent kinase II (CaMK II) [J]. *Circulation*, 2012, 126(17):2125 - 2139
- Erickson JR, Pereira L, Wang L, *et al.* Diabetic hyperglycaemia activates CaMK II and arrhythmias by O - linked glycosylation [J]. *Nature*, 2013, 502(7471):372 - 376
- Gutierrez DA, Fernandez - Tenorio M, Ogrodnik J, *et al.* NO - dependent CaMK II activation during beta - adrenergic stimulation of cardiac muscle [J]. *Cardiovasc Res*, 2013, 100(3):392 - 401
- Jalan - Sakriar N, Bartlett RK, Baucum AJ, *et al.* Substrate - selective and calcium - independent activation of CaMK II by alpha - actinin [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(19):15275 - 15283
- Si J, Collins SJ. Activated Ca²⁺/calmodulin - dependent protein kinase II gamma is a critical regulator of myeloid leukemia cell proliferation [J]. *Cancer Res*, 2008, 68(10):3733 - 3742
- Daft PG, Yuan K, Warram JM, *et al.* Alpha - CaMK II plays a critical role in determining the aggressive behavior of human osteosarcoma [J]. *Mol Cancer Res*, 2013, 11(4):349 - 359
- Yuan K, Chung LW, Siegal GP, *et al.* alpha - CaMK II controls the growth of human osteosarcoma by regulating cell cycle progression [J]. *Lab Invest*, 2007, 87(9):938 - 950
- Daft PG, Yang Y, Napierala D, *et al.* The growth and aggressive behavior of human osteosarcoma is regulated by a CaMK II - controlled autocrine VEGF signaling mechanism [J]. *PLoS One*, 2015, 10(4):e0121568
- Li JN, Zhao L, Wu J, *et al.* Differences in gene expression profiles and carcinogenesis pathways between colon and rectal cancer [J]. *J Dig Dis*, 2012, 13(1):24 - 32
- Wang C, Li N, Liu X, *et al.* A novel endogenous human CaMK II inhibitory protein suppresses tumor growth by inducing cell cycle arrest via p27 stabilization [J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(17):11565 - 11574
- Wang T, Guo S, Liu Z, *et al.* CAMK2N1 inhibits prostate cancer progression through androgen receptor - dependent signaling [J]. *Oncotarget*, 2014, 5(21):10293 - 10306
- Wang T, Liu Z, Guo S, *et al.* The tumor suppressive role of CAMK2N1 in castration - resistant prostate cancer [J]. *Oncotarget*, 2014, 5(11):3611 - 3621

(收稿日期:2015 - 06 - 14)

(修回日期:2015 - 06 - 16)

(接第 177 页)

- Nesvacil N, Potter R, Sturdza A, *et al.* Adaptive image guided brachytherapy for cervical cancer: a combined MRI - /CT - planning technique with MRI only at first fraction[J]. *Radiother Oncol*, 2013, 107(1):75 - 81
- Narayan K, van Dyk S, Bernshaw D, *et al.* Ultrasound guided conformal brachytherapy of cervix cancer: survival, patterns of failure, and late complications[J]. *Gynecol Oncol*, 2014, 25(3):206 - 213
- Hegazy N, Potter R, Kirisits C, *et al.* High - risk clinical target volume delineation in CT - guided cervical cancer brachytherapy: im-

pact of information from FIGO stage with or without systematic inclusion of 3D documentation of clinical gynecological examination[J]. *Acta Oncol*, 2013, 52(7):1345 - 1352

- Herrera FG, Prior JO. The role of PET/CT in cervical cancer [J]. *Front Oncol*, 2013, 3:34 - 44

- Tanderup K, Nesvacil N, Potter R, *et al.* Uncertainties in image guided adaptive cervix cancer brachytherapy: impact on planning and prescription[J]. *Radiother Oncol*, 2013, 7(1):1 - 5

(收稿日期:2016 - 05 - 06)

(修回日期:2016 - 05 - 15)