

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.18.019

血清骨桥蛋白、胸苷激酶 1、成纤维细胞生长因子受体 4 与局部晚期宫颈癌患者新辅助化疗疗效的关系研究 *

穆珺玉^{1,2} 李杰慧^{2,3} 秦瑶² 李萌² 冉立^{2,3Δ}

(1 贵州医科大学临床医学院肿瘤学教研室 贵州 贵阳 550025; 2 贵州医科大学附属肿瘤医院肿瘤科 贵州 贵阳 550000;

3 贵州医科大学附属医院肿瘤科 贵州 贵阳 550000)

摘要 目的:探讨血清骨桥蛋白(OPN)、胸苷激酶 1(TK1)、成纤维细胞生长因子受体 4(FGFR4)与局部晚期宫颈癌(LACC)患者新辅助化疗疗效的关系。**方法:**选择 2011 年 8 月至 2019 年 7 月贵州医科大学附属肿瘤医院收治的 160 例 LACC 患者,均接受 3 个周期的紫杉醇和卡铂新辅助化疗,根据疗效将患者分为有效组和无效组。化疗前检测血清 OPN、TK1、FGFR4 水平,比较两组上述指标差异。收集相关资料,以多因素 Logistic 回归分析 LACC 患者新辅助化疗疗效的影响因素。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 OPN、TK1、FGFR4 对新辅助化疗疗效的预测价值。**结果:**160 例患者均顺利完成新辅助化疗,治疗有效 129 例(有效组),无效 31 例(无效组)。无效组血清 OPN、TK1、FGFR4 水平均高于有效组($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,FIGO 分期为 III 期、IVA 期以及血清 OPN、TK1、FGFR4 水平较高是影响 LACC 患者新辅助化疗疗效的危险因素($P<0.05$)。血清 OPN、TK1、FGFR4 预测 LACC 患者新辅助化疗疗效的 ROC 曲线下面积分别为 0.831、0.695、0.767,三项联合预测的曲线下面积为 0.893,高于各指标单独检测。**结论:**LACC 患者新辅助化疗疗效受到 FIGO 分期和血清 OPN、TK1、FGFR4 水平影响,联合检测血清 OPN、TK1、FGFR4 水平对 LACC 患者新辅助化疗疗效具有一定的预测价值。

关键词:骨桥蛋白;胸苷激酶 1;成纤维细胞生长因子受体 4;局部晚期宫颈癌;新辅助化疗

中图分类号:R737.33 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2022)18-3504-05

Relationship Study between Serum Osteopontin, Thymidine Kinase 1, Fibroblast Growth Factor Receptor 4 and Neoadjuvant Chemotherapy in Patients with Local Advanced Cervical Cancer*

MU Jun-yu^{1,2}, LI Jie-hui^{2,3}, QIN Yao², LI Meng², RAN Li^{2,3Δ}

(1 Teaching and Research Office of Oncology, School of Clinical Medicine, Guizhou Medical University, Guiyang, Guizhou, 550025,

China; 2 Department of Oncology, Affiliated Tumor Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang, Guizhou, 550000, China;

3 Department of Oncology, Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang, Guizhou, 550000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the relationship between serum osteopontin (OPN), thymidine kinase 1 (TK1), fibroblasts growth factor receptor 4 (FGFR4) and neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced cervical cancer (LACC). **Methods:** 160 patients with LACC who were treated in the Affiliated Tumor Hospital of Guizhou Medical University from August 2011 to July 2019 were selected. They all received three cycles of paclitaxel and carboplatin neoadjuvant chemotherapy. According to the curative effect, the patients were divided into effective group and ineffective group. The levels of serum OPN, TK1 and FGFR4 were detected before chemotherapy, and the differences of the above indexes between the two groups were compared. The related data were collected, and the influencing factors of neoadjuvant chemotherapy in patients with LACC were analyzed by multivariate Logistic regression. The predictive value of OPN, TK1 and FGFR4 on the efficacy of neoadjuvant chemotherapy was analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results:** All 160 patients successfully completed neoadjuvant chemotherapy, with effective treatment in 129 cases (effective group), and ineffective treatment in 31 cases (ineffective group). The levels of serum OPN, TK1 and FGFR4 in ineffective group were higher than those in effective group ($P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that FIGO stage III, IVA and the high levels of serum OPN, TK1 and FGFR4 were the risk factors affecting the efficacy of neoadjuvant chemotherapy in patients with LACC ($P<0.05$). The areas under the ROC curve of serum OPN, TK1 and FGFR4 in predicting the efficacy of neoadjuvant chemotherapy in patients with LACC were 0.831, 0.695 and 0.767 respectively, and the areas under the curve predicted by the combination of three items were 0.893, which was higher than that detected by each index alone. **Conclusion:** The efficacy of neoadjuvant chemotherapy in patients with LACC is affected by FIGO stage and the levels of serum OPN, TK1 and FGFR4. Combined detection of the levels of serum

* 基金项目:贵州省科技合作计划项目(20157382);贵州省卫生健康委科学技术基金项目(gzwmkj2019-1-076)

作者简介:穆珺玉(1993-),女,硕士,住院医师,研究方向:妇科肿瘤,E-mail: mjj1424935199@163.com

Δ 通讯作者:冉立(1963-),女,硕士,主任医师,研究方向:乳腺与妇科肿瘤,E-mail: ranli171@hotmail.com

(收稿日期:2022-02-07 接受日期:2022-02-28)

OPN, TK1 and FGFR4 has a certain predictive value for the efficacy of neoadjuvant chemotherapy in patients with LACC.

Key words: Osteopontin; Thymidine kinase 1; Fibroblast growth factor receptor 4; Local advanced cervical cancer; Neoadjuvant chemotherapy

Chinese Library Classification(CLC): R737.33 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2022)18-3504-05

前言

国际妇产科联合会将 I_{b2}~IV_a 期的宫颈癌定义为局部晚期宫颈癌 (local advanced cervical cancer, LACC), LACC 复发以及远处转移发生率高, 预后较差^[1,2], 目前同步放化疗是 LACC 的标准治疗方法, 虽然治疗技术和临床实践取得了显著进步, 但此类患者的 5 年生存率仍然很低, 在同步放化疗之前增加新辅助化疗可减少原发肿瘤的体积, 控制微转移^[3,4]。但并非所有患者均对新辅助化疗反应敏感, 如何早期预测新辅助化疗的疗效, 对改善患者远期生存结局十分重要。骨桥蛋白 (osteopontin, OPN) 是肿瘤相关炎症反应的主要介质, 参与肿瘤侵袭和转移过程^[5], 现有研究显示高 OPN 表达与 LACC 放射治疗抗拒有着密切的关系^[6]。胸苷激酶 1 (thymidine kinase 1, TK1) 是细胞异常增殖的标志物, 反映体内细胞增殖状态, 参与肿瘤血管生成、细胞增殖分化、侵袭和转移过程^[7], TK1 过表达与转移性乳腺癌患者对细胞周期蛋白依赖性激酶 4/6 抑制剂治疗耐药也存在密切关系^[8]。成纤维细胞生长因子受体 4 (fibroblast growth factor receptor 4, FGFR4) 是一种酪氨酸激酶受体, 参与胚胎发育、血管生成和组织分化, 还可促使上皮间质转化, 加速肿瘤细胞的转移和侵袭, 有助于癌症治疗中的放射抗性和化疗耐药性^[9,10]。本研究旨在探讨 OPN、TK1、FGFR4 与 LACC 新辅助化疗疗效的关系, 以期临床疗效预测提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳排标准

纳入标准: ① 组织活检证实为宫颈癌, 国际妇产科联合会 (FIGO) 分期为 IB₂~IV_a 期; ② 东部肿瘤协作组 (ECOG) 体能状态分级 0~2 级; ③ 无明显的合并症; ④ 可耐受本研究新辅助化疗方案。排除标准: ① 合并其它恶性肿瘤; ② 年龄 18 周岁以下; ③ 既往接受过放化疗治疗; ④ 合并严重心、肺、脑等重要脏器疾病以及急慢性感染等新辅助化疗禁忌症。

1.2 临床资料

依据上述标准选取 2011 年 8 月至 2019 年 7 月贵州医科大学附属肿瘤医院收治的 160 例 LACC 患者, 年龄 50~65 岁, 平均 (56.35±6.09) 岁; 病理类型: 鳞癌 116 例, 腺癌 44 例; FIGO 分期: IB₂ 期 46 例, II 期 61 例, III 期 35 例, IV_a 期 18 例; 病理分级: G1 级 26 例, G2 级 81 例, G3 级 53 例; 肿瘤最大直径 4.3~6.5 cm, 平均 (5.71±0.53) cm。本研究已经获得贵州医科大学附属肿瘤医院伦理委员会批准, 患者签署知情同意书。

1.3 新辅助化疗方案及疗效评估

治疗前完善妇科检查以及血常规、肝肾功能、宫颈肿块组织病理学、胸片、膀胱镜、乙状结肠镜等检查项目。所有患者均以紫杉醇和卡铂新辅助化疗方案接受治疗, D1 紫杉醇注射液 (海口市制药有限公司, 国药准字 H10980170, 规格: 5 mL:30 mg) 150 mg/m² 用生理盐水稀释后静脉滴注 3 h, D2 卡铂注射液 (齐

鲁制药有限公司, 国药准字 H20020180, 规格: 10 mL:100 mg) 400 mg/m² 用 5% 葡萄糖注射液稀释后静脉滴注 1 h, 以 21 d 为一个化疗周期, 共治疗 3 个周期。治疗前后进行 MRI 检查宫颈肿瘤病灶, 根据 RECIST1.1^[11] 评价疗效, 完全缓解 (CR): 靶病灶消失, 阳性淋巴结短径小于 1 cm; 部分缓解 (PR): 阳性淋巴结短径缩小 >30%; 疾病进展 (PD): 阳性淋巴结短径增加 >20%; 疾病稳定 (SD): 阳性淋巴结短径变化介于 PR 和 PD 两者之间。以 CR 和 PR 为治疗有效, 以 SD 和 PD 为治疗无效。根据疗效将患者分为有效组和无效组。

1.4 血清 OPN、TK1、FGFR4 检测

所有患者在新辅助化疗治疗前采集空腹静脉血 3 mL, 常温下静置半小时后离心 10 min (离心半径取 12 cm, 速率以 3000 r/min 为宜) 分离血清, 采用 SpectraMax iD5- 多功能酶标仪 (上海美谷分子仪器有限公司), 应用酶联免疫吸附法检测血清 OPN、TK1、FGFR4 水平, 试剂盒均购自上海酶联生物有限公司。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 25.00 软件进行数据分析。OPN、TK1、FGFR4 等计量资料符合正态分布 (Kolmogorov-Smirnov 法) 以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较采用 t 检验。以率 (%) 表示计数资料, 比较采用 χ^2 检验。以多因素 Logistic 回归分析 LACC 患者新辅助化疗疗效的影响因素。采用受试者工作特征 (ROC) 曲线分析 OPN、TK1、FGFR4 对 LACC 患者新辅助化疗疗效的预测价值。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 有效组与无效组血清 OPN、TK1、FGFR4 水平对比

160 例患者均顺利完成新辅助化疗, 治疗有效 129 例 (有效组), 无效 31 例 (无效组)。无效组血清 OPN、TK1、FGFR4 水平平均高于有效组 ($P<0.05$), 见表 1。

2.2 影响 LACC 患者新辅助化疗疗效的单因素分析

无效组与有效组 FIGO 分期、肿瘤最大直径比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$), 两组年龄、病理类型、病理分级比较差异无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 2。

2.3 影响 LACC 患者新辅助化疗疗效的多因素 logistic 回归分析

以新辅助化疗疗效为因变量 (赋值: 0=有效, 1=无效), 以 FIGO 分期 (赋值: 0=IB₂ 期、II 期, 1=III 期、IV_a 期)、肿瘤最大直径 (赋值: 0=<5 cm, 1= ≥ 5 cm) 以及血清 OPN、TK1、FGFR4 为自变量, 建立多因素 logistic 回归模型, 血清 OPN、TK1、FGFR4 水平均为连续变量以原值输入, 采用 ENTER 法, 最终分析结果显示: FIGO 分期为 III 期、IV_a 期以及血清 OPN、TK1、FGFR4 水平较高是影响 LACC 患者新辅助化疗疗效的危险因素 ($P<0.05$), 见表 3。

表 1 有效组与无效组血清 OPN、TK1、FGFR4 水平差异($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Difference of the levels of serum OPN, TK1 and FGFR4 between effective group and ineffective group($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	OPN(ng/mL)	TK1(pmol/L)	FGFR4(pg/mL)
Effective group	129	90.35± 15.26	7.15± 1.82	269.35± 30.12
Ineffective group	31	115.32± 20.43	15.19± 3.08	362.13± 35.16
t	-	-7.627	-13.940	-13.539
P	-	0.000	0.000	0.000

表 2 影响 LACC 癌患者新辅助化疗疗效的单因素分析 [例(%)]

Table 2 Univariate analysis of neoadjuvant chemotherapy in patients with LACC cancer [n(%)]

Factors	Ineffective group(n=31)	Effective group(n=129)	χ^2	P
Age(years)				
≥60	12(38.71)	39(30.23)	0.827	0.363
<60	19(61.29)	90(69.77)		
Pathological type				
Squamous cell carcinoma	23(74.19)	93(72.09)	0.056	0.812
Adenocarcinoma	8(25.81)	36(27.91)		
FIGO stage				
I _{B2} stage	4(12.90)	42(32.56)	18.964	0.000
II stage	7(22.58)	54(41.86)		
III stage	15(48.39)	20(15.50)		
IVA stage	5(16.13)	13(10.08)		
Pathological grading				
G1 grade	5(16.13)	21(16.28)	0.017	0.992
G2 grade	16(51.61)	65(50.39)		
G3 grade	10(32.26)	43(33.33)		
Maximum diameter of tumor(cm)				
≥5 cm	23(74.19)	65(50.39)	5.723	0.017
<5cm	8(25.81)	64(49.61)		

表 3 影响 LACC 患者新辅助化疗疗效的多因素 logistic 回归方程

Table 3 Multivariate Logistic regression equation affecting the efficacy of neoadjuvant chemotherapy in patients with LACC

Factors	β	SE	Wald χ^2	OR(95%CI)	P
Constant term	5.125	1.262	16.492	-	0.000
FIGO stage	0.702	0.195	12.960	2.018(1.377~2.957)	0.000
Maximum diameter of tumor	0.213	0.183	1.355	1.237(0.864~1.771)	0.389
OPN	0.511	0.163	9.828	1.667(1.211~2.294)	0.000
TK1	0.492	0.159	9.575	1.636(1.198~2.234)	0.000
FGFR4	0.429	0.141	9.257	1.535(1.165~2.025)	0.000

2.4 血清 OPN、TK1、FGFR4 对 LACC 患者新辅助化疗疗效的预测价值

血清 OPN、TK1、FGFR4 预测 LACC 患者新辅助化疗疗效的 ROC 曲线下面积 (95%CI) 分别为 0.828 (0.765~0.890)、

0.703(0.620~0.787)、0.751(0.675~0.827),均具有一定的预测效能,而三项联合预测的 ROC 曲线下面积(95%CI)为 0.889

(0.839~0.939),预测效能明显更高,见表 4 和图 1。

表 4 血清 OPN、TK1、FGFR4 预测 LACC 患者新辅助化疗疗效的效能

Table 4 Efficacy of serum OPN, TK1 and FGFR4 in predicting the efficacy of neoadjuvant chemotherapy in patients with LACC

Factors	Area under curve (95%CI)	Optimal threshold	Sensitivity(%)	Specificity(%)	Jordan index
OPN	0.828(0.765~0.890)	101.24 ng/mL	68.75	58.82	0.3586
TK1	0.703(0.620~0.787)	11.47 pmol/L	75.00	54.41	0.3542
FGFR4	0.751(0.675~0.827)	320.15 pg/mL	62.50	61.76	0.3228
Combination of three items	0.889(0.839~0.939)		87.50	85.29	0.7377

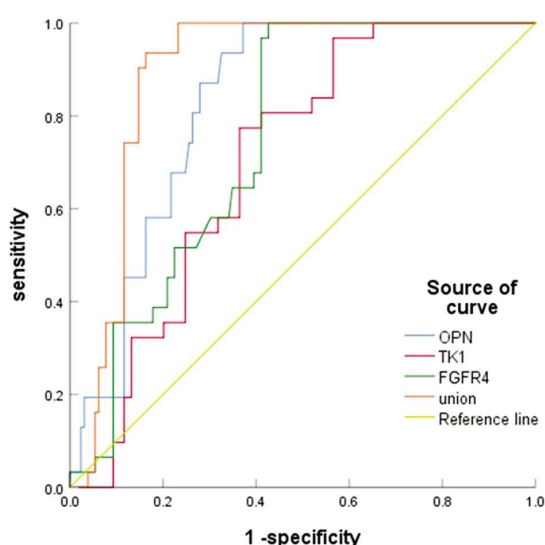


图 1 血清 OPN、TK1、FGFR4 预测 LACC 患者新辅助化疗疗效的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of serum OPN, TK1 and FGFR4 predicting the efficacy of neoadjuvant chemotherapy in patients with LACC

3 讨论

宫颈癌是全球女性面临的主要健康问题之一,尽管宫颈癌筛查和宫颈癌疫苗逐渐普及,但是其发病率依然较高。手术是 I_A 和 I_{B1} 期宫颈癌患者最有利的治疗方案,但对于 I_{B2}~IV_A 期宫颈癌患者而言,放化疗才是首选治疗方案^[12,13]。新辅助化疗可缩小肿瘤体积,根除可能的微转移病灶,增加肿瘤血管化,减少缺氧细胞的数量,使肿瘤对辐射更敏感^[14]。但是受肿瘤分期、大小、化疗药物剂量、化疗周期、给药途径以及患者体质敏感性等因素影响,每个患者的新辅助化疗疗效也不尽相同^[15]。

OPN 是一种高度磷酸化的多功能基质细胞磷酸糖蛋白,也称分泌型磷蛋白 1,具有组织修复、免疫调节、炎症反应调节等作用,与心血管疾病、糖尿病、癌症、伤口愈合修复等有关^[16]。OPN 在癌细胞侵袭和转移中起关键作用,癌细胞分泌的磷酸化 OPN 可增强癌细胞迁移能力^[17]。本研究结果显示,有效组的血清 OPN 水平低于无效组,血清 OPN 水平较高是 LACC 患者新辅助化疗无效的危险因素,这表明血清 OPN 水平增高在 LACC 新辅助化疗耐药中扮演了警示作用,可为临床疗效预测提供一定参考。Fu 等人^[18]研究也显示,OPN 在获得性表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂治疗耐药的肺非小细胞肺癌细胞中表达上调,OPN 过表达通过激活整合素 α V β 3/ 黏着斑激酶通路促使癌细胞增殖,导致治疗耐药。分析其作用可能为:OPN

通过激活 CD44 受体和 α V β 3 整合素激活磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B、丝裂原细胞外信号调节激酶/细胞外信号调节激酶和 Janus 激酶/信号转导与转录激活子通路等多个下游信号通路,增强 ABC 药物外排转运蛋白的活性,在化疗耐药中发挥重要作用^[19,20]。

TK1 是一种 DNA 补救途径酶,可催化胸苷形成 1-磷酸胸苷,参与脱氧核糖核酸合成和损伤修复过程,除此之外,TK1 还可调节细胞周期因子表达,对细胞稳态有着至关重要的作用,而细胞周期蛋白的突变或失调是肿瘤发生的主要原因,TK1 活性增强与癌细胞增殖、侵袭和进展有关^[21]。现有研究显示 TK1 在宫颈癌中高表达,且与宫颈癌宫颈上皮内瘤变分级和浸润性宫颈癌分期密切相关^[22],本研究结果显示,无效组血清 TK1 水平显著高于有效组,血清 TK1 水平较高是 LACC 患者新辅助化疗疗效的危险因素,提示血清 TK1 水平增高与 LACC 患者新辅助化疗反应性差有关。现有报道显示 TK1 通过从肿瘤环境中挽救胸苷,形成另一种胸苷酸产生途径,调节肿瘤细胞对胸苷酸合酶靶向药物的耐药性,而通过使用 siRNA 靶向 TK1 可增强肿瘤细胞对传统胸苷酸合酶蛋白靶向药物-5-氟脱氧尿苷和培美曲塞的敏感性^[23]。

FGFR4 是成纤维细胞生长因子受体家族成员中典型的酪氨酸激酶受体,通过与其配体成纤维细胞生长因子结合形成磷酸化复合物导致下游蛋白丝氨酸-苏氨酸激酶、丝裂原活化蛋白激酶和信号转导和转录激活因子 3 信号通路激活,参与肿瘤细胞生成、血管生成、迁移、分化、侵袭和耐药性^[24]。本研究结果发现,无效组的血清 FGFR4 水平明显高于有效组,血清 FGFR4 水平较高是 LACC 患者新辅助化疗无效的危险因素,提示 FGFR4 参与 LACC 对新辅助化疗耐药的过程。Xu 等人^[25]研究结果显示高水平的 FGFR4 通过增加葡萄糖代谢,导致乳腺癌对化疗治疗的耐药性,沉默 FGFR4 则可抑制糖酵解,增加对化疗治疗的敏感性。癌细胞对化疗产生耐药性的主要原因在于抗凋亡信号通路的激活,现有研究发现,在使用环磷酰胺和阿霉素治疗时,FGFR4 表达增高可导致乳腺癌细胞系可在接受环磷酰胺和阿霉素治疗时获得抗凋亡的能力,沉默 FGFR4 基因时,抗凋亡能力则减弱或消失^[26]。抑制 FGFR4 表达可削弱 RAD51 介导的双链断裂修复,减弱癌细胞对辐射治疗的抗拒性,FGFR4 有望作为癌症治疗的有效靶点^[27]。

本研究回归分析结果显示,FIGO 分期与新辅助化疗疗效也存在密切关系。Kim 等^[28]认为新辅助化疗有效率与 FIGO 高分期患者占比较高有关,郑晓霞等^[29]研究结果也显示 FIGO 分期是影响 LACC 新辅助化疗疗效的主要因素,但 Rydzewska 等^[30]荟萃分析显示不同 FIGO 分期 LACC 患者新辅助化疗的

效果并没有显著差异。FIGO 分期对 LACC 新辅助化疗疗效的影响尚存有较大争议,本研究样本例数有限,尚待进一步纳入更多样本例数加以证实。本研究 ROC 曲线分析结果显示,血清 OPN、TK1、FGFR4 预测 LACC 新辅助化疗疗效均具有一定价值,而在联合诊断时预测效能明显提高,提示联合检测血清 OPN、TK1、FGFR4 水平有助于更精准评估 LACC 新辅助化疗反应性。

综上所述,LACC 新辅助化疗无效患者血清 OPN、TK1、FGFR4 水平较高,高水平 OPN、TK1、FGFR4 是 LACC 新辅助化疗无效的危险因素,联合检测三项指标可更为准确地预测新辅助化疗的疗效。

参考文献(References)

- [1] Lora D, Gómez de la Cámara A, Fernández SP, et al. Prognostic models for locally advanced cervical cancer: external validation of the published models[J]. *J Gynecol Oncol*, 2017, 28(5): e58
- [2] de la Torre M. Neoadjuvant chemotherapy in woman with early or locally advanced cervical cancer [J]. *Rep Pract Oncol Radiother*, 2018, 23(6): 528-532
- [3] Benson R, Pathy S, Kumar L, et al. Locally advanced cervical cancer - neoadjuvant chemotherapy followed by concurrent chemoradiation and targeted therapy as maintenance: A phase II study [J]. *J Cancer Res Ther*, 2019, 15(6): 1359-1364
- [4] Zou W, Han Y, Zhang Y, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus surgery versus concurrent chemoradiotherapy in stage IB2-IIB cervical cancer: A systematic review and meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2019, 14(11): e0225264
- [5] Lamort AS, Giopanou I, Psallidas I, et al. Osteopontin as a Link between Inflammation and Cancer: The Thorax in the Spotlight [J]. *Cells*, 2019, 8(8): 815
- [6] Huang X, Qian Y, Wu H, et al. Aberrant expression of osteopontin and E-cadherin indicates radiation resistance and poor prognosis for patients with cervical carcinoma [J]. *J Histochem Cytochem*, 2015, 63(2): 88-98
- [7] Wang Z, Zhang W, Huo B, et al. Relationship between thymidine kinase 1 before radiotherapy and prognosis in breast cancer patients with diabetes[J]. *Biosci Rep*, 2020, 40(4): BSR20192813
- [8] Del Re M, Bertolini I, Crucitta S, et al. Overexpression of TK1 and CDK9 in plasma-derived exosomes is associated with clinical resistance to CDK4/6 inhibitors in metastatic breast cancer patients [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2019, 178(1): 57-62
- [9] Tang S, Hao Y, Yuan Y, et al. Role of fibroblast growth factor receptor 4 in cancer[J]. *Cancer Sci*, 2018, 109(10): 3024-3031
- [10] Roidl A, Berger HJ, Kumar S, et al. Resistance to chemotherapy is associated with fibroblast growth factor receptor 4 up-regulation[J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(6): 2058-2066
- [11] Eisenhauer A, 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
- [12] 郑霞,魏莉,朱烨,等. 紫杉醇联合奈达铂新辅助治疗局部晚期宫颈癌的临床效果研究 [J]. *现代生物医学进展*, 2018, 18(22): 4317-4320
- [13] Jürgenliemk-Schulz IM, Beriwal S, de Leeuw AAC, et al. Management of Nodal Disease in Advanced Cervical Cancer[J]. *Semin Radiat Oncol*, 2019, 29(2): 158-165
- [14] Gadducci A, Cosio S. Neoadjuvant Chemotherapy in Locally Advanced Cervical Cancer: Review of the Literature and Perspectives of Clinical Research[J]. *Anticancer Res*, 2020, 40(9): 4819-4828
- [15] 杨阳,姜晓春,王莹,等. 新辅助化疗在局部晚期宫颈鳞癌患者中的疗效观察[J]. *癌症进展*, 2021, 19(16): 1674-1677
- [16] Amilca-Seba K, Sabbah M, Larsen AK, et al. Osteopontin as a Regulator of Colorectal Cancer Progression and Its Clinical Applications [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(15): 3793
- [17] Kariya Y, Oyama M, Kariya Y, et al. Phosphorylated Osteopontin Secreted from Cancer Cells Induces Cancer Cell Motility [J]. *Biomolecules*, 2021, 11(9): 1323
- [18] Fu Y, Zhang Y, Lei Z, et al. Abnormally activated OPN/integrin α V β 3/FAK signalling is responsible for EGFR-TKI resistance in EGFR mutant non-small-cell lung cancer [J]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1): 169
- [19] Qian J, LeSavage BL, Hubka KM, et al. Cancer-associated mesothelial cells promote ovarian cancer chemoresistance through paracrine osteopontin signaling[J]. *J Clin Invest*, 2021, 131(16): e146186
- [20] Moorman HR, Poschel D, Klement JD, et al. Osteopontin: A Key Regulator of Tumor Progression and Immunomodulation [J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(11): 3379
- [21] Bitter EE, Townsend MH, Erickson R, et al. Thymidine kinase 1 through the ages: a comprehensive review [J]. *Cell Biosci*, 2020, 10(1): 138
- [22] Chen G, He C, Li L, et al. Nuclear TK1 expression is an independent prognostic factor for survival in pre-malignant and malignant lesions of the cervix[J]. *BMC Cancer*, 2013, 13(21): 249
- [23] Di Cresce C, Figueredo R, Ferguson PJ, et al. Combining small interfering RNAs targeting thymidylate synthase and thymidine kinase 1 or 2 sensitizes human tumor cells to 5-fluorodeoxyuridine and pemetrexed[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2011, 338(3): 952-963
- [24] Lang L, Teng Y. Fibroblast Growth Factor Receptor 4 Targeting in Cancer: New Insights into Mechanisms and Therapeutic Strategies[J]. *Cells*, 2019, 8(1): 31
- [25] Xu M, Chen S, Yang W, et al. FGFR4 Links Glucose Metabolism and Chemotherapy Resistance in Breast Cancer[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 47(1): 151-160
- [26] André F, Cortés J. Rationale for targeting fibroblast growth factor receptor signaling in breast cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2015, 150(1): 1-8
- [27] Ahmed MA, Selzer E, Dörr W, et al. Fibroblast growth factor receptor 4 induced resistance to radiation therapy in colorectal cancer [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(43): 69976-69990
- [28] Kim HS, Kim JY, Park NH, et al. Matched-case comparison for the efficacy of neoadjuvant chemotherapy before surgery in FIGO stage I B1-II A cervical cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2010, 119(2): 217-224
- [29] 郑晓霞, 李大鹏. 中性粒细胞计数与淋巴细胞计数比值对局部晚期宫颈癌患者新辅助化疗疗效的预测价值[J]. *中华妇幼临床医学杂志(电子版)*, 2020, 16(5): 558-566
- [30] Ryzdzewska L, Tierney J, Vale CL, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus surgery versus surgery for cervical cancer[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010, 20(1): CD007406