

宫颈癌放疗敏感性的相关影响因素研究进展

张 珍, 赵化荣*

新疆医科大学第一附属医院肿瘤中心一科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年1月14日; 录用日期: 2023年2月8日; 发布日期: 2023年2月15日

摘 要

宫颈癌在全球女性恶性肿瘤中的发病率排名第四, 是女性癌症相关死亡的第二大主要原因。尽管近年来, 各国逐渐完善了宫颈癌癌前病变系统性的筛查以及人们进行HPV疫苗的接种, 但往往诊断时大多数已是中晚期。同步放化疗是局部晚期宫颈癌的标准治疗方案, 部分宫颈癌患者表现出对辐射的抵抗, 从而导致不良的预后, 因此, 如何提高宫颈癌放疗疗效, 降低宫颈癌细胞放射抵抗性成为了如今研究的关键切入点。宫颈癌的放疗敏感性通常与基因表达、RNA调控、肿瘤微环境及免疫疗法等多种因素有关。虽然其中有些机制尚未完全明确, 但其对宫颈癌治疗及预后上有很大的应用前景。

关键词

宫颈癌, 放疗敏感性, 辐射耐受性

Research Progress on the Factors Affecting Radiotherapy Sensitivity of Cervical Cancer

Zhen Zhang, Huarong Zhao*

The First Department of Tumor Center, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Jan. 14th, 2023; accepted: Feb. 8th, 2023; published: Feb. 15th, 2023

Abstract

Cervical cancer is the fourth most common malignancy in women worldwide and the second leading cause of cancer-related death in women. Although in recent years, countries have gradually improved the systematic screening of cervical cancer precancerous lesions and people to carry out HPV vaccination, but often the diagnosis is already in the middle and advanced stage. Synchron-

*通讯作者。

nized chemoradiotherapy is the standard treatment for locally advanced cervical cancer, and some cervical cancer patients show resistance to radiation, leading to poor prognosis. Therefore, how to improve the curative effect of cervical cancer radiotherapy and reduce the radiation resistance of cervical cancer cells has become a key entry point for current research. The radiotherapy sensitivity of cervical cancer is usually related to gene expression, RNA regulation, tumor microenvironment and immunotherapy. Although some of these mechanisms are not fully understood, they have great application prospects in the treatment and prognosis of cervical cancer.

Keywords

Cervical Cancer, Radiotherapy Sensitivity, Radiation Tolerance

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

宫颈癌是仅次于乳腺癌的第二大威胁女性健康的恶性肿瘤, 在中国, 其发病率为 16.56/10 万、死亡率为 5.04/10 万 [1], 严重威胁女性的生命健康。目前根治性放射治疗是中晚期宫颈癌的首选治疗方法, 包括体外放射治疗和近距离放射治疗 [2], 但约 50% 的晚期宫颈癌患者对放疗不敏感, 最终导致肿瘤复发转移, 比如出现间断的阴道流血, 转移膀胱、直肠等, 可能出现排尿排便困难, 这是晚期宫颈癌治疗失败的主要原因 [3], 因此, 研究宫颈癌放疗敏感性的相关因素, 对于宫颈癌患者治疗方案的选择和改善预后具有重要意义 [4], 放疗联合铂类药物同步化疗为进展期宫颈癌的“金标准”治疗方案, 其疗效已进入平台期, 故探寻宫颈癌的放疗敏感性的相关因素对指导临床治疗有十分积极的意义。本文将对宫颈癌的放疗敏感性与免疫细胞、DNA 修复的相关基因、肿瘤细胞的乏氧状态的影响等方面作一综述。

2. 免疫细胞与放疗敏感性

2.1. 免疫细胞

免疫细胞(immune cell)是白细胞的俗称, 包括淋巴细胞和各种吞噬细胞等, 也特指能识别抗原、产生特异性免疫应答的淋巴细胞等, 淋巴细胞是免疫系统的基本成分 [5]。淋巴细胞包括 T 淋巴细胞(CD3+)、B 淋巴细胞(CD3-CD19+)、NK 细胞(CD3-CD16+CD56+)、其中, CD3+ 代表全 T 淋巴细胞, 它包括辅助/诱导 T 淋巴细胞(CD3+CD4+)、抑制/细胞毒 T 淋巴细胞(CD3+CD8+)。实际上, 我们常说的 CD4 就是辅助/诱导 T 淋巴细胞(CD3+CD4+), CD4+T 淋巴细胞的正确细胞是 CD3 和 CD4 全部阳性的细胞 [6]; 同样, 我们常说的 CD8 就是抑制/细胞毒性 T 淋巴细胞(CD3+CD8+), CD8+T 淋巴细胞是 CD3 和 CD8 全部阳性的细胞。CD3+CD4+/CD3+CD8+ 代表 T 辅助细胞/T 抑制细胞的比值(简称 CD4/CD8 比值) [7]。

2.2. 免疫细胞 CD4、CD8 与放疗敏感性

免疫紊乱是 HPV 感染引起宫颈癌发生的中心环节, 包括 CD4+T 细胞和 CD8+T 细胞比例失调, 造成免疫环境紊乱。CD4+、CD8+ 均能代表 T 淋巴细胞反映机体的免疫状态, 其中 CD4+ 主要反映免疫诱导和辅助, 水平过低时机体容易出现感染; CD8+ 代表免疫反应中具有杀伤性的 T 细胞, 水平过高时说明机体发生异常免疫 [8]。Das [9] 等人研究, 通过纳入标准的宫颈癌患者为期 12 个月研究发现, 宫颈癌组织中

有 T 淋巴细胞浸润,且 CD4+/CD8+亚型的比例明显低于外周血,特别是在疾病的晚期。这种 CD4+和 CD8+比值逆转的临床意义尚不清楚,但可能具有预后意义。

Lippens L [10]等人通过对宫颈癌放疗后的患者进行免疫组织化学方法,回顾性分析治疗前和治疗后免疫细胞标记物 T 细胞(CD3、CD4、CD8)及治疗期间变化,显示出均与病理反应、生存和转移有关。在随访期间通过 CD3/CD8 比值、CD4/CD8 比值可能预测宫颈癌的病理完全缓解期(pCR)和放射敏感性,比值越高,(pCR)越好,死亡率越少,从而为患者制定出适合的个体化治疗方案。Tsuchiya 等人[11]对 104 例术前放疗或单纯放疗的宫颈癌患者,进行了放疗前活检及放疗后组织切除进行了免疫组化分析,发现放疗后宫颈癌患者 CD8+ T 细胞浸润($p = 0.002$)明显减少,从而表明 CD8+ T 细胞浸润的数量($p = 0.001$)是宫颈癌总生存率(OS)的显著预测因子。He Y 等人[12]在 2018 年 5 月至 2019 年 10 月在本院进行治疗的中晚期宫颈癌患者,100 例患者中,50 例进行同步放化疗治疗(观察组)、50 例进行单纯放疗治疗(对照组)。观察组患者治疗后 CD4 (39.65 ± 3.88)%、CD4/CD8 (1.62 ± 0.33)%均高于对照组,而 CD8 (24.02 ± 1.92)%低于对照组, $P < 0.05$ 。从而通过比较 T 细胞亚群变化表明同步放化疗与单纯放疗治疗中晚期宫颈癌比较,前者更具有显著效果,安全性极高。杨科等人[13]纳入 2015 年 1 月~2016 年 9 月在院接受放疗治疗(BMS-IMRT)的局部晚期宫颈癌患者的临床资料。依据设野数量不同将患者分为观察组 42 例(BMS-IMRT7f)及对照组 45 例(BMS-IMRT9f),对比两组靶区分布、骨髓抑制发生情况及治疗前后 T 淋巴细胞亚群改变,采用流式细胞技术分析对比了两组患者放疗前后 T 细胞亚群的变化,结果显示两组患者放疗后 CD4+ T 比例及 CD4+T/CD8+T 均显著降低,但观察组仍高于对照组,说明了 7 野调强在骨髓保护上显著优于 9 野调强。Das D 等人[14]临床研究认为,肿瘤患者普遍存在“免疫失调”现象。CD4+T 是机体免疫系统的重要组成部分,体外可分为 Th 细胞可包括(Th1, Th2, Th17 等)和 Treg,当出现 Th1/Th2 失衡,肿瘤细胞更容易发生免疫逃逸。选择在院收治的 116 例中晚期宫颈癌患者为研究对象,其中观察组 60 例,采用恩度 + 紫杉醇、顺铂(TP)周疗 + 同步放疗;对照组 56 例,采用 TP 周疗 + 同步放疗。观察两组患者的近期疗效,并比较辅助性 T 细胞 1 (Th1)、辅助性 T 细胞 2 (Th2)、辅助性 T 细胞 17 (Th17)、调节性 T 细胞(Treg)百分率、血清细胞因子水平及不良反应发生率,观察组治疗总有效率为 93.33%,略高于对照组的 83.93%,但差异无统计学意义($P > 0.05$),恩度联合放、化疗治疗晚期宫颈癌可改善患者 CD4+ T 细胞失衡状态,发挥抗肿瘤作用。陈娟等人[15]有研究报道,恩度(重组人血管内皮抑制素)联合同步放疗或者同步放化疗可改善宫颈癌患者的 T 细胞亚群水平,提高机体免疫力,以上结果说明 T 细胞亚群可大概评估患者免疫功能及预后。但是关于靶向药物如(尼妥珠单抗注射液)联合放化疗,对中晚期宫颈癌患者 CD4+T, CD8+T 细胞平衡失调影响的研究报道很少。

3. 基因与放疗敏感性

长链非编码 RNA 与放疗敏感性

长链非编码 rna (Long non-coding RNAs, lncRNAs)是长度超过 200 个核苷酸(nts)的非编码蛋白 rna,已被证明参与调节包括癌症在内的许多疾病[16],2 近年来,研究人员发现 lncrna 也参与了癌症的放疗耐药,其中小核仁 RNA 宿主基因 12 (Small nucleolar RNA host gene 12, SNHG12)是一种广泛表达于胃癌、喉癌等多种癌症的 lncRNA [17],有研究也表明核仁 RNA 宿主基因 12 (Small nucleolar RNA host gene 12)在宫颈癌(CC)中高表达,并与 CC 的新陈代谢有关[18],Wang 等[19]人研究通过分析回顾性 39 例未接受放疗的宫颈癌患者,取其放疗前的 CC 组织及邻近正常组织,在 80℃下保存,放疗后再次取 39 例 CC 患者的 CC 组织,并采用 qRT-PCR 检测发现 SNHG12 在 CC 组织和细胞中表达上调,下调 SNHG12 可通过促进辐射诱导的 CC 细胞凋亡和细胞周期阻滞来提高辐射敏感性,SNHG12 表达与 CC 患者临床病理特征的相

关性显示, SNHG12 高表达与 CC 患者肿瘤大小、TNM 分期呈正相关($p < 0.05$), 此外, 使用 DIANA 工具预测 SNHG12 与 miR-148a 具有互补位点, 并使用双荧光素酶报告基因检测验证两者之间的这种靶向关系, 表明 miR-148a 是 CC 细胞中 SNHG12 的关键调控因子。此外, 又用相同工具与检测方法预测 CDK1 具有 miR-148a 的结合位点, 结论得出, SNHG12 通过吸附 miR-148a 来促进 CDK1 的表达, 从而调节 CC 细胞对辐射的敏感性。这与 Zhang 等[20] 人研究结果一致。

4. 乏氧微环境与放疗敏感性

4.1. 缺氧诱导因子-1 及 HOTAIR 与放疗敏感性

有报道表明, 缺氧是影响放疗效果和使肿瘤细胞获得放射抗性的重要因素[21]。因此, 阐明宫颈癌细胞放射耐受的机制, 改善细胞缺氧状态是迫切需要的。由于肿瘤细胞的快速生长, 血管供应无法满足其生长的需要, 最终导致肿瘤细胞缺氧。缺氧肿瘤细胞中几个基因的表达发生改变, 如缺氧诱导因子 1 (HIF-1), 会导致细胞抗辐射能力增加[22]。

缺氧诱导因子-1 (hypoxia-induced factor 1, HIF-1)在乏氧的微环境下产生。ypoxia 是实体瘤的一个重要特征, 包括宫颈癌。其中缺氧诱导因子-1 α (Hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α)是不仅广泛存在于缺氧组织中的核因子, 而且是细胞缺氧反应的关键调控因子, 是介导细胞生存和抵抗氧化应激的基因表达。研究表明, HIF-1 α 可调控血管生成、肿瘤侵袭、转移、增殖和凋亡相关基因的表达[23]。Dellas K 等人[24]通过分析 44 例明确接受外放射治疗和后装近距离放射治疗的晚期宫颈癌患者, 平均年纪 55.8 岁, 中位随访时间为 45 个月, 平均 5 年癌症特异性生存期为 60.7%。IIB 期患者的 5 年肿瘤特异性生存率为 76%, IIIB 期患者为 57%, IVA 晚期患者为 25%, 最后采用免疫组化染色 44 例患者活检组织被证实放疗后 HIF-1 α 阳性宫颈癌患者的 5 年总生存率(约 45%)明显低于 HIF-1 阴性宫颈癌患者(约 92%)。HOX transcript antisense intergenic RNA (HOTAIR)是一种反义转录长链非编码 RNA (lncRNA), 位于染色体 12 q13.13 的 HOXC 基因位点的反义链上。Chen [25]等人研究 6 周龄(均皮下注射 HeLa 细胞)雌性裸鼠并随机分为对照组(不接受放疗)和放疗组(每组 6 只), 小鼠分别由 X 射线系统(Faxitron, IL, USA)进行照射(剂量率 = 0.36 Gy/min), 以 43.2 Gy/10.8 Gy/4f 辐照, 辐照时间为 30 min/次, 应用 SYBR EX TAQ (Takara, Dalian, China)实时荧光定量 PCR 技术检测 HOTAIR 及 Western blot 检测 HIF-1 α 蛋白水平的表达, 采用 MTT(3-(4,5-二甲基噻唑-2-基)2,5-二苯四唑溴化)法和末端脱氧核苷酸转移酶 dUTP nick 末端标记法(TUNEL)检测辐射照射下 HeLa 细胞和 C33A 细胞的细胞活力和细胞凋亡。发现 HOTAIR 过表达减弱了辐射对 HeLa 和 C33A 细胞活力和细胞凋亡的影响及 HIF-1 α 的表达。以 2 Gy 辐射照射 HeLa 和 C33A 细胞 24 h, 转染 Ad-HOTAIR, 发现 HIF-1 α 可以降低 HOTAIR 过表达从而降低 HeLa 和 C33A 细胞活力(0.72 倍, $p = 5.68 \times 10^{-4}$)和细胞凋亡(2.03 倍, $p = 0.003$)。放疗后的小鼠肿瘤生长降低了 0.68 倍($p = 5.54 \times 10^{-4}$), 小鼠宫颈肿瘤中 HOTAIR 水平降低了 0.41 倍($p = 4.8 \times 10^{-6}$), 并抑制 HIF-1 α 在小鼠子宫颈肿瘤中的蛋白水平。M. Liu [26]等人研究, 通过注射 HeLa 细胞的雌性 BALB/c 裸鼠中, 再次证实 HOTAIR 过表达促进肿瘤生长, 如果敲除它可以抑制肿瘤生长。此外, 高 HOTAIR 表达的宫颈癌患者的总生存期和无病生存期明显低于低 HOTAIR 表达的宫颈癌患者[27]。综上所述, 研究揭示放疗治疗通过抑制 HOTAIR 的表达, 从而抑制宫颈癌细胞生长。此外, Zhou YH [28]提出 HOTAIR 可作为宫颈癌预后的独立预测因子($p = 0.001$), 还提出研究外泌体 HOTAIR 在宫颈阴道灌洗液中的应用是否可以作为一种方便、无创的宫颈癌早期检测和诊断的生物标志物。

4.2. 葡萄糖转运体 1 与放疗敏感性

肿瘤代谢状态的改变被认为是影响化疗或放疗耐药的重要因素。在糖酵解酶中, 葡萄糖转运体-1

(GLUT1)有助于葡萄糖通过质膜转运, 已被报道为各种癌症的不良预后因子[29], 先前的报告分析表明, GLUT1 过表达与侵袭性增强、增殖潜能和患者生存期降低有关[30], 然而, 很少有资料表明 GLUT1 在宫颈癌中的预后意义。Huang 等[31]人回顾性分析 132 例局部晚期宫颈癌患者的临床资料, 将患者分为放射敏感组(无进展生存期 > 36 个月)和放射抵抗组(无进展生存期 < 36 个月), 结果显示放射抵抗组患者 GLUT1 的表达明显高于放射敏感组(89.4%和 52.9%), Kan [32]等人在 60 例局部晚期宫颈癌患者中同样发现高 GLUT1 表达与低 PFS (风险比 HR 2.8, $p = 0.049$)和低 OS (HR 5.0, $p = 0.011$)相关, Cox 回归分析结果显示 GLUT1 是接受放疗的宫颈癌晚期患者的预后独立不良因素。

5. 结语

宫颈癌严重威胁着女性的生命安全和健康, 但放射治疗作为宫颈癌治疗的一种有效方法, 对宫颈癌患者(尤其是晚期患者)具有重要意义。寻找有效放疗敏感目标, 提高宫颈癌放疗的敏感性, 采用最低辐射剂量达到最佳的临床疗效, 延长宫颈癌患者(尤其是晚期患者)的生存时间, 提高生活质量作为研究方向和目标。宫颈癌放疗敏感性将面临巨大挑战: 一方面, 宫颈癌放疗敏感性研究局限于细胞和动物, 缺乏临床大样本研究支持和验证, 因此能否有效应用于临床尚不清楚; 另一方面, 宫颈癌放疗耐药涉及复杂的病理生理机制, 涉及到遗传学和分子学的研究, 多种分子很可能与放疗增敏有关, 如何从众多的遗传学和分子放射治疗增敏的有效靶点中获得是一个挑战, 宫颈癌放疗存在着耐电离辐射性是由于多种基因以及分子的叠加效应所决定性的。目前还存在尚未发现的基因和信号通路问题, 值得进一步探究和思考。

参考文献

- [1] 郑荣涛, 孙可欣, 张思维, 等. 2015 年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2019, 41(1): 19-28
- [2] Cohen, P.A., Jhingran, A., Oaknin, A. and Denny, L. (2019) Cervical Cancer. *Lancet*, **393**, 169-182. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32470-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32470-X)
- [3] 施璠, 汪涛, 王娟, 张莹冰, 苏进, 刘孜. 宫颈癌组织中 Survivin、UHRF1 mRNA 表达及其与宫颈癌放疗敏感性的相关性[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2020, 41(1): 23-26
- [4] Li, J.-L., Wang, J.-P., Chang, H., Deng, S.-M., et al. (2019) FEN1 Inhibitor Increases Sensitivity of Radiotherapy in Cervical Cancer Cells. *Cancer Medicine*, **8**, 7774-7780. <https://doi.org/10.1002/cam4.2615>
- [5] Brummelman, J., Pilipow, K. and Lugli, E. (2018) The Single-Cell Phenotypic Identity of Human CD8⁺ and CD4⁺ T Cells. *International Review of Cell and Molecular Biology*, **341**, 63-124. <https://doi.org/10.1016/bs.ircmb.2018.05.007>
- [6] Mohd Shukri, N.D., Farah Izati, A., Wan Ghazali, W.S., Che Hussin, C.M. and Wong, K.K. (2021) CD3⁺CD4⁺gp130⁺ T Cells Are Associated With Worse Disease Activity in Systemic Lupus Erythematosus Patients. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article 675250. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.675250>
- [7] Zander, R., Schauder, D., Xin, G., Nguyen, C., Wu, X., Zajac, A. and Cui, W. (2019) CD4⁺ T Cell Help Is Required for the Formation of a Cytolytic CD8⁺ T Cell Subset That Protects against Chronic Infection and Cancer. *Immunity*, **51**, 1028-1042. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.10.009>
- [8] 王永刚, 黄莉, 范佩文, 冯亚宁, 王若峥. 宫颈癌 TIGIT 表达与临床特征关联性分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2020, 27(20): 1657-1663.
- [9] Das, D., Sarkar, B., Mukhopadhyay, S., Banerjee, C. and Biswas Mondal, S. (2018) An Altered Peripheral Blood—A Prognostic Clue? *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, **19**, 471-447.
- [10] Tsuchiya, T., Someya, M., Takada, Y., Hasegawa, T., Kitagawa, M., Fukushima, Y., Gocho, T., Hori, M., Nakata, K., Hirohashi, Y., Torigoe, T., Saito, T. and Sakata, K.I. (2020) Association between Radiotherapy-Induced Alteration of Programmed Death Ligand 1 and Survival in Patients with Uterine Cervical Cancer Undergoing Preoperative Radiotherapy. *Strahlentherapie und Onkologie*, **196**, 725-735. <https://doi.org/10.1007/s00066-019-01571-1>
- [11] He, Y., Li, X.-M., Yin, C.-H. and Wu, Y.M. (2020) Killing Cervical Cancer Cells by Specific Chimeric Antigen Receptor-Modified T Cells. *Journal of Reproductive Immunology*, **139**, Article ID: 103115. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2020.103115>

- [12] 杨科, 何平, 屈敏, 等. 7 野调强与 9 野调强的骨髓限量放疗对晚期宫颈癌患者骨髓抑制的影响[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2020, 17(2): 76-78. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1673-016X.2020.02.023>
- [13] Das, D., Sarkar, B., Mukhopadhyay, S., Banerjee, C. and Biswas Mondal, S. (2018) An Altered Ratio of CD4⁺ And CD8⁺ T Lymphocytes in Cervical Cancer Tissues and Peripheral Blood—A Prognostic Clue? *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, **19**, 471-478.
- [14] 陈娟, 付虹霞. 恩度联合放、化疗对中晚期宫颈癌疗效及 CD4⁺T 细胞平衡失调的影响[J]. 肿瘤药学, 2020, 10(6): 709-713.
- [15] Ye, S., Sun, X., Kang, B., Wu, F., Zheng, Z., Xiang, L., Lesénéchal, M., Heskia, F., Liang, J. and Yang, H. (2020) The Kinetic Profile and Clinical Implication of SCC-Ag in Squamous Cervical Cancer Patients Undergoing Radical Hysterectomy Using the Simoa Assay: A Prospective Observational Study. *BMC Cancer*, **20**, Article No. 138. <https://doi.org/10.1186/s12885-020-6630-0>
- [16] Martens-Uzunova, E.S., Bottcher, R., Croce, C.M., Jenster, G., Visakorpi, T. and Calin, G.A. (2014) Long Noncoding RNA in Prostate, Bladder, and Kidney Cancer. *European Urology*, **65**, 1140-1151. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.12.003>
- [17] Li, J., Sun, S., Chen, W. and Yuan, K. (2019) Small Nucleolar RNA Host Gene 12 (SNHG12) Promotes Proliferation and Invasion of Laryngeal Cancer Cells via Sponging miR-129-5p and Potentiating WW Domain-Containing E3 Ubiquitin Protein Ligase 1 (WWP1) Expression. *Medical Science Monitor*, **25**, 5552-5560. <https://doi.org/10.12659/MSM.917088>
- [18] Zhang, H. and Lu, W. (2018) LncRNA SNHG12 Regulates Gastric Cancer Progression by Acting as a Molecular Sponge of miR320. *Molecular Medicine Reports*, **17**, 2743-2749. <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.8143>
- [19] Wang, C., Shao, S., Deng, L., Wang, S. and Zhang, Y. (2020) LncRNA SNHG12 Regulates the Radiosensitivity of Cervical Cancer through the miR-148a/CDK1 Pathway. *Cancer Cell International*, **20**, Article No. 554. <https://doi.org/10.1186/s12935-020-01654-5>
- [20] Zhang, Y., Sun, B., Zhao, L., Liu, Z., Xu, Z., Tian, Y., et al. (2019) Up-Regulation of miRNA-148a Inhibits Proliferation, Invasion, and Migration While Promoting Apoptosis of Cervical Cancer Cells by Down-Regulating RRS1. *Bioscience Reports*, **39**, Article ID: BSR20181815. <https://doi.org/10.1042/BSR20181815>
- [21] Ai, Z., Lu, Y., Qiu, S. and Fan, Z. (2016) Overcoming Cisplatin Resistance of Ovarian Cancer Cells by Targeting HIF-1-Regulated Cancer Metabolism. *Cancer Letters*, **373**, 36-44. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2016.01.009>
- [22] Harada, H. (2011) How Can We Overcome Tumor Hypoxia in Radiation Therapy? *Journal of Radiation Research*, **52**, 545-556. <https://doi.org/10.1269/jrr.11056>
- [23] Li, S., Wei, Q., Li, Q., Zhang, B. and Xiao, Q. (2015) Down-Regulating HIF-1 α by Lentivirus-Mediated shRNA for Therapy of Triple Negative Breast Cancer. *Cancer Biology & Therapy*, **16**, 866-875. <https://doi.org/10.1080/15384047.2015.1040958>
- [24] Dellas, K., Bache, M., Pigorsch, S.U., Taubert, H., Kappler, M., Holzapfel, D., Zorn, E., Holzhausen, H.J. and Haengen, G. (2008) Prognostic Impact of HIF-1 α Expression in Patients with Definitive Radiotherapy for Cervical Cancer. *Strahlentherapie und Onkologie*, **184**, 169-174. <https://doi.org/10.1007/s00066-008-1764-z>
- [25] Chen, F.-J., Sun, M., Li, S.-Q., et al. (2013) Upregulation of the Long Non-Coding RNA HOTAIR Promotes Esophageal Squamous Cell Carcinoma Metastasis and Poor Prognosis. *Molecular Carcinogenesis*, **52**, 908-915. <https://doi.org/10.1002/mc.21944>
- [26] Liu, M., Jia, J., Wang, X., Liu, Y., Wang, C. and Fan, R. (2018) Long Non-Coding RNA HOTAIR Promotes Cervical Cancer Progression through Regulating BCL2 via Targeting miR143-3p. *Cancer Biology & Therapy*, **19**, 391-399. <https://doi.org/10.1080/15384047.2018.1423921>
- [27] Huang, L., Liao, L.-M., Liu, A.-W., Liu, A.-W., Wu, J.-B., Cheng, X.-L., Lin, J.-X., et al. (2014) Overexpression of Long Noncoding RNA HOTAIR Predicts a Poor Prognosis in Patients with Cervical Cancer. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, **290**, 717-723. <https://doi.org/10.1007/s00404-014-3236-2>
- [28] Zhou, Y.-H., Cui, Y.-H., Wang, T. and Luo, Y. (2020) Long Non-Coding RNA HOTAIR in Cervical Cancer: Molecular Marker, Mechanistic Insight, and Therapeutic Target. *Advances in Clinical Chemistry*, **97**, 117-140. <https://doi.org/10.1016/bs.acc.2019.12.004>
- [29] Cho, H., Lee, Y.S., Kim, J., Chung, J.-Y. and Kim, J.-H. (2013) Overexpression of Glucose Transporter-1 (GLUT-1) Predicts Poor Prognosis in Epithelial Ovarian Cancer. *Cancer Investigation*, **31**, 607-615. <https://doi.org/10.3109/07357907.2013.849722>
- [30] Yu, M., et al. (2017) The Prognostic Value of GLUT1 in Cancers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Oncotarget*, **8**, 43356-43367. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.17445>
- [31] Qian, X., Zhao, J., Yeung, P.Y., Zhang, Q.C. and Kwok, C.K. (2019) Revealing lncRNA Structures and Interactions by

Sequencing-Based Approaches. *Trends in Biochemical Sciences*, **44**, 33-52.

<https://doi.org/10.1016/j.tibs.2018.09.012>

- [32] Kanjanapan, Y., *et al.* (2017) Glut-1 Expression in Small Cervical Biopsies Is Prognostic in Cervical Cancers Treated with Chemoradiation. *Clinical and Translational Radiation Oncology*, **2**, 53-58.

<https://doi.org/10.1016/j.ctro.2017.01.003>