

# 微卫星不稳定在中晚期宫颈癌诊疗中的应用研究

孔莹莹<sup>1</sup>, 李海萍<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>青海大学临床医学院, 青海 西宁

<sup>2</sup>青海大学附属医院妇科肿瘤外科, 青海 西宁

收稿日期: 2023年12月8日; 录用日期: 2024年1月2日; 发布日期: 2024年1月9日

## 摘要

宫颈癌在女性恶性肿瘤中最常见, 发病率和死亡率均较高。早期宫颈癌可通过手术根治, 而中晚期宫颈癌通过手术方式常无法达到根治目的, 主要采用放化同步治疗。对常见的妇科肿瘤有更好的防治, 认识肿瘤发生发展的途径是目前要解决的关键问题。根据以往的研究得知基因的错配在肿瘤发生发展中占据重要地位, 而错配修复(mismatch repair)系统, 是通过对DNA复制过程中的碱基错配进行修复, 以降低DNA自发性突变, 加强DNA复制的保真性, 达到维持基因高稳定性的目的。临床上, 某些错配修复基因的检测已被用于相关肿瘤的诊断, 并成为选择这些肿瘤治疗方案的向导。已有几项研究证实, 靶向程序性死亡受体1 (PD-1)或程序性死亡配体1 (PD-L1)的免疫检查点抑制剂在微卫星高度不稳定(MSI-H)和错配修复缺陷(dMMR)的肿瘤患者中具有抗肿瘤活性。因此, 通过研究错配修复进而研究MSI-H, 根据表达来针对性地给予免疫抑制剂治疗来达到抑制恶性肿瘤的生长、增殖和转移成为宫颈癌治疗的新方向。

## 关键词

恶性肿瘤, 宫颈癌, 错配修复, 微卫星不稳定性, 免疫治疗

# Applied Research of Microsatellite Instability in the Diagnosis and Treatment of Advanced Cervical Cancer

Yingying Kong<sup>1</sup>, Haiping Li<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>College of Clinical Medicine, Qinghai University, Xining Qinghai

<sup>2</sup>Department of Gynecologic Oncology Surgery of Qinghai University Affiliated Hospital, Xining Qinghai

Received: Dec. 8<sup>th</sup>, 2023; accepted: Jan. 2<sup>nd</sup>, 2024; published: Jan. 9<sup>th</sup>, 2024

\*通讯作者。

文章引用: 孔莹莹, 李海萍. 微卫星不稳定在中晚期宫颈癌诊疗中的应用研究[J]. 临床医学进展, 2024, 14(1): 227-232.  
DOI: 10.12677/acm.2024.141033

## Abstract

Cervical cancer is the most common malignant tumor in women, with high morbidity and mortality. Early cervical cancer can be radically cured by surgery, and the middle and advanced cervical cancer often can not be radically cured by surgery, the main use of radiochemical simultaneous treatment. To have better prevention and treatment of common gynecological tumors, understanding the way of tumor occurrence and development is the key problem to be solved at present. According to previous studies, gene mismatch plays an important role in the occurrence and development of tumors, and the mismatch repair system is to repair the base mismatch in the process of DNA replication, so as to reduce the spontaneous mutation of DNA, strengthen the fidelity of DNA replication, and achieve the purpose of maintaining high gene stability. Clinically, the detection of certain mismatch repair genes has been used for the diagnosis of related tumors and has become a guide for the selection of treatment options for these tumors. Several studies have confirmed that immune checkpoint inhibitors targeting programmed death receptor 1 (PD-1) or programmed death ligand 1 (PD-L1) have antitumor activity in patients with microsatellite highly unstable (MSI-H) and mismatch repair deficiency (dMMR) tumors. Therefore, it has become a new direction for cervical cancer treatment to inhibit the growth, proliferation and metastasis of malignant tumors by studying mismatch repair and then studying MSI-H, and giving immunosuppressive therapy according to its expression.

## Keywords

Malignant Tumor, Cervical Cancer, Mismatch Repair, Microsatellite Instability, Immunotherapy

Copyright © 2024 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. 宫颈癌流行病学及治疗现状

宫颈癌(cervical cancer, CC)极大地威胁着女性的身体健康,是最常见的女性生殖系统疾病之一,其发病率居三大妇科恶性肿瘤之首,在全球女性高发癌症中居第四位[1]。2022年,宫颈癌导致了我国约6.11万人死亡,是全球女性癌症死亡的第四大原因[2]。宫颈癌发病越来越年轻化,出现30岁以下的宫颈癌患者的比率明显提高,并且五年生存率也较低[3]。宫颈癌的发生发展与生物、社会、心理因素、心情状态均有关系[4],其中生物因素包括遗传史、个人的行为习惯、感染的病原体等,现有研究指出高危型HPV的感染、阴道细菌感染、家族史、性伴侣数量、初次性行为的年龄等因素与宫颈癌的发病有关[5][6]。临床治疗过程中对于早期宫颈癌可通过手术根治。在我国,由于经济发展的不均衡性,许多不发达地区接受教育程度低,不熟知宫颈癌的早期临床表现,早期筛查的可能性极低[7],导致部分宫颈癌一经确诊即为中晚期,通过手术治疗的方式常无法达到根治目的[8][9]。且宫颈癌早期症状多不典型,待出现症状或体征多是疾病发展的中晚期,常常丧失手术机会,故大量病人需进行放化疗治疗及免疫治疗[10]。已有几项研究证实,靶向程序性死亡受体1(PD-1)或程序性死亡配体1(PD-L1)的免疫检查点抑制剂在微卫星高度不稳定(MSI-H)和错配修复缺陷(dMMR)的肿瘤患者中具有抗肿瘤活性[11]。在感染宫颈癌的病因中持续感染人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)是罹患宫颈癌的重要危险因素,但是感染HPV的个体中只有极少数最终发展为宫颈癌,说明在宫颈癌的发生中HPV感染并不是唯一的影响因素,必然还存在其

他重要因素,例如微卫星不稳定性(microsatellite instability, MSI)等。近年来由于特定靶向药物和免疫治疗的出现,越来越多的治疗靶点被发现,微卫星不稳定性在宫颈癌中越来越受到关注。在宫颈癌的治疗中,MSI可能是一种预测指标,使用MSI作为宫颈癌化疗疗效的预测生物标记物是一种治疗模式的转变[12]。现有宫颈癌的治疗除早期手术外,中晚期的治疗常以辅助放化疗为主,其中主要的药物为白蛋白紫杉醇+卡铂/顺铂,除此之外常加以抗血管生成药物及免疫抑制剂治疗免疫疗法在宫颈癌中具有广泛的活性。对免疫疗法的反应可能是剧烈而持久的[13][14]。

### 1.1. 抗血管生成治疗

现代分子生物学飞速发展,中晚期及复发性宫颈癌的治疗也随之发展,其中靶向治疗早已成为热点。针对细胞分子水平上已经明确的致癌位点设计出的药物,即为靶向治疗药物。它在人体内与致癌位点特异性结合而发生作用,特异性地抑制肿瘤生长、促进肿瘤死亡,但不会波及正常组织细胞。靶向治疗因精准、毒副作用小又被称为“生物导弹”。血管生成是恶性肿瘤的标志之一[15],早在1971年Folkman教授首次提出“肿瘤的生长依赖于血管生成”,即超过2~3 mm的实体瘤的生长即需要依赖新生血管。通过阻断肿瘤的血管新生及抑制肿瘤的生长及转移,达到治疗肿瘤的目的[16]。

### 1.2. 分子免疫靶向治疗

化疗仍然是这些中晚期患者治疗的基石;然而,这种治疗很少能治愈[17]。一线以顺铂为基础的化疗结果令人失望,单用顺铂和双用顺铂治疗的有效率分别为13%和36%[18]。最近的证据表明,与单独化疗相比,贝伐单抗联合化疗可提供约4个月的总生存期(OS)优势和12%的高反应率。然而,一旦出现进展,剩下的治疗选择有限;这些包括单药治疗和姑息治疗[19]。明显的副作用和狭窄的治疗窗口也是全身化疗的局限性。由于几乎所有宫颈癌病例都可归因于人乳头瘤病毒(HPV)感染,对分子生物学和肿瘤-宿主免疫系统相互作用的更深入了解已经导致有希望的新的靶向治疗方式,可用于目前有限的有效治疗宫颈癌的方法[20]。

## 2. DNA 错配修复系统的功能

错配修复系统在其生物遗传信息稳定真实的传递上起到了十分重要作用。错配修复基因的主要功能是在连续进行的细胞分裂周期中维持基因组复制的真实性。错配修复基因参与识别和修复特定类型的DNA损伤,如有丝分裂过程的复制错误和内源性的碱基-碱基不匹配。DNA错配发生的原因是核苷酸的插入错误、丢失或增加,以及DNA双链中的核苷酸损伤引起。另外,错配修复基因同识别细胞损伤的器官也有联系,而这些器官可能会引起损伤细胞生长停滞或者程序性死亡。有研究显示在错配修复系统作用下碱基错配发生率约为10<sup>-10</sup>,相较于DNA聚合酶的10<sup>-6</sup>,该系统大大提高了错配修复的效率,使遗传物质能够得到高保真的传递,为维持基因组的稳定性提供了有力保障。错配修复系统的错配修复过程是通过对错配碱基的识别、剪切和重新合成这三个主要步骤来完成[21]。错配修复是维持基因组复制的真实性,其发生突变极有机会造成肿瘤的发生。其功能的完整性是预防肿瘤发生的盾牌。

### 3. 微卫星不稳定性

微卫星不稳定(microsatellite instability, MSI)是指DNA复制过程中由于插入和缺失突变而导致的微卫星(microsatellite, MS)序列长度和碱基组成的变化;这种改变常是由于DNA错配修复缺陷(mismatch repair-deficient, dMMR)以及微卫星(microsatellite, MS)出现复制错误但又得不到纠正并不断地累积所致[22]。MSI肿瘤是其基因组不稳定性增加并出现高频突变所致[23]。DNA错配修复缺陷涉及相关基因胚系突变(Lynch综合症)或体系突变(MLH1、MSH2、MSH6和PMS2突变率最高)或启动子甲基化(MLH1最常见

等遗传或遗传学机制) [24]。现有的研究表明 MSI 可在一定程度上指导使用 PD-1, 可用以观测及指导使用免疫抑制剂及观测预后[25]。相关文献表明 MMR 蛋白和 PD-L1 蛋白的表达与宫颈癌的临床病理特征及预后密切相关, 有望作为评估宫颈恶性肿瘤大的生物学行为及预后的参考指标, 有着十分重要的临床价值[26] [27]。

### 3.1. MSI 的发生机制

微卫星不稳定性(MSI)是指继发于短重复 DNA 序列中频繁多态性和单核苷酸取代的超突变体表型 [28], 是基因突变或启动子超甲基化所引发的 DNA 错配修复(MMR)缺陷而造成核苷酸重复区(微卫星)序列超突变[29], MSI 可促进多种癌症的发生, 被定义为继发于短重复 DNA 序列和单核苷酸替代频繁多态性的超突变子表型, 这是 DNA 错配修复(MMR)缺陷的结果[30]。中晚期宫颈癌通过手术方式常无法达到根治目的, 主要采用放化同步治疗或加以免疫治疗的方式, 免疫治疗的方案有其独特的优势。与化疗方案相比, 免疫治疗常有相关基因的表达, 免疫检查点阻断抑制的毒性更小, 并且对于原本只能活几个月的晚期癌症患者具有更持久的疗效。据估计, 18%的晚期子宫内膜癌和 11%的晚期卵巢癌存在 MMR 缺乏症[31]。更多的研究正在进行中, 以测试 PD-1 在早期和未接受化疗的患者中的抑制作用。这些群体的积极结果可能会使这些患者免于化疗, 并扩大可能受益的患者数量。微卫星不稳定性(MSI)在很大一部分肿瘤类型中是一类常见现象, 发生率达到 10%~30%不等。它们分散在基因组的编码区和非编码区。此时 DNA 聚合酶在这些区域内更容易出错, 要么在合成链发生滑移时插入额外的碱基, 要么在模板链发生滑移时删除它们, 从而导致 DNA 基因链的不完整, 进而导致肿瘤的发生[32]。

### 3.2. MSI-H 表达的意义

微卫星是一种短串联重复的核苷酸序列, 当肿瘤内出现异常多的微卫星序列长度和碱基的改变时, 称为 MSI-H。MSI 的状态可以通过聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)和(或)二代测序技术来检测, 根据结果分为 MSI-H (单核苷酸重复标志物中有  $\geq 2$  个突变)、低度微卫星不稳定性(low-frequency MSI, MSI-L, 单核苷酸重复标志物中仅有 1 个突变)和微卫星稳定(microsatellite stable, MSS, 单核苷酸重复标志物中没有突变) 3 种状态。错配修复蛋白的表达缺失是宫颈癌患者微卫星不稳定状态最直观的反馈, MMR 蛋白(MSH6、MSH2、PMS2 和 MLH1)功能的状态一般是通过免疫组织化来测定的。根据检测结果不同分为错配修复缺陷(mismatch repair deficiency, dMMR)和错配修复正常(proficient mismatch repair, pMM)。当出现 dMMR 时, 通常会导致 MSI-H 的出现[33]。微卫星是一种短串联重复的核苷酸序列, 当肿瘤内出现异常多的微卫星序列长度和碱基的改变时, 称为 MSI-H。根据其表达情况采用免疫组化的方法标记错配修复蛋白 MLH1、MSH2、PMS2 和 MSH6, 检测其表达水平, 以(+)和(-)记录各蛋白表达情况。根据其表达的不同可分为 MSI-H (高频度微卫星不稳定性): 四个错配修复蛋白 2 个或以上表达缺失; MSI-L (低频度微卫星不稳定性): 四个错配修复蛋白中只有一个发生表达缺失; MSS (微卫星稳定性): 四个错配修复蛋白均未见表达缺失[34]。错配修复系统异常会直接导致一种或多种蛋白异常表达, 因此通过检测错配修复蛋白的表达缺失情况, 即可监测宫颈癌疾病状态。通过免疫组化检测错配修复蛋白的表达缺失情况可以预测宫颈癌微卫星不稳定状态[35]。

## 4. 结语和展望

宫颈癌虽可经过有效的治疗消除肿瘤, 但后期转移发生率高, 5 年生存率仅为 3.2%~13%。在初诊的宫颈癌患者中, 10%~20%早期宫颈癌患者在一线治疗后复发转移, 40%~70%中晚期患者在一线治疗后复发转移[36]。目前临床主要通过随访患者血清肿瘤标记物及影像学变化来预测肿瘤是否复发或发生远处转

移[37], MSI-H/dMMR 可能是目前最有效的疗效预测指标, 可以预测患者的预后, 在宫颈癌的治疗中, MSI-H 可能是一种预测指标, 使用 MSI 作为宫颈癌化疗疗效的预测生物标记物是一种治疗模式的转变[38]。若提前检测出免疫组化表达的不同, 根据不同的表达指定专属于自身的治疗方式。延长患者的生存期及改善患者生活质量。

## 参考文献

- [1] Bray, F., Ferlay, J., *et al.* (2018) Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **68**, 394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- [2] Xia, C., Dong, X., Li, H., *et al.* (2022) Cancer statistics in China and United States, 2022: Profiles, Trends, and Determinants. *Chinese Medical Journal*, **135**, 584-590. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000002108>
- [3] 董航, 刘华章, 林国桢, 等. 广州市 2000-2011 年宫颈癌发病趋势及年龄分布特征[J]. 中华疾病控制杂志, 2015, 19(5): 451-453, 480.
- [4] Tosic Golubovic, S., Binic, I., Krtinic, D., *et al.* (2022) Risk Factors and Predictive Value of Depression and Anxiety in Cervical Cancer Patients. *Medicina*, **58**, Article 507. <https://doi.org/10.3390/medicina58040507>
- [5] 周小燕, 苗格, 刘艺璇, 等. 延安市宫颈癌发病的生物危险因素的病例对照研究[J]. 现代肿瘤医学, 2023, 31(23): 4383-4387.
- [6] Li, X.Y., Li, G., Gong, T.T., *et al.* (2023) Non-Genetic Factors and Risk of Cervical Cancer: An Umbrella Review of Systematic Reviews and Meta-Analyses of Observational Studies. *International Journal of Public Health*, **68**, Article ID: 1605198. <https://doi.org/10.3389/ijph.2023.1605198>
- [7] 陈梦娟, 陈尧, 夏百荣, 等. 妇科恶性肿瘤术后绝经症状的激素治疗[J]. 安徽医学, 2023, 44(11): 1292-1294.
- [8] 宫颈癌概述及误诊现状[J]. 临床误诊误治, 2021, 34(2): 2.
- [9] Zhao, F.J., Su, Q., Zhang, W., Yang, W.C., Zhao, L. and Gao, L.Y. (2021) Endu Combined with Concurrent Chemotherapy and Radiotherapy for Stage IIB-IVA Cervical Squamous Cell Carcinoma Patients. *World Journal of Clinical Cases*, **9**, 8061-8070. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v9.i27.8061>
- [10] Song, L., Liu, S., Zeng, S., Zhang, L. and Li, X. (2015) miR-375 Modulates Radiosensitivity of HR-HPV-Positive Cervical Cancer Cells by Targeting UBE3A through the p53 Pathway. *Medical Science Monitor*, **21**, 2210-2217. <https://doi.org/10.12659/MSM.893859>
- [11] 胡华斌, 邓艳红. 帕博利珠单抗在微卫星高度不稳定/错配修复缺陷的非结肠癌患者中的疗效: KEYNOTE-158II 期研究的结果[J]. 中国肿瘤临床, 2023, 50(15): 774-777.
- [12] 黄利惠. 微卫星高度不稳定对胃癌术后辅助化疗疗效的影响[D]: [硕士学位论文]. 南昌: 南昌大学, 2021. <https://doi.org/10.27232/d.cnki.gnchu.2021.000861>
- [13] Lu, L., Zhan, M., Li, X.Y., *et al.* (2022) Clinically Approved Combination Immunotherapy: Current Status, Limitations, and Future Perspective. *Current Research in Immunology*, **3**, 118-127. <https://doi.org/10.1016/j.crimmu.2022.05.003>
- [14] Sun, J.M., Shen, L., Shah, M.A., *et al.* (2021) Pembrolizumab plus Chemotherapy versus Chemotherapy Alone for First-Line Treatment of Advanced Oesophageal Cancer (KEYNOTE-590): A Randomised, Placebo-Controlled, Phase 3 Study. *Lancet*, **398**, 759-771. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01234-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01234-4)
- [15] Hanahan, D. and Weinberg, R.A. (2011) Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*, **144**, 646-674. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>
- [16] Jain, R.K. (2005) Normalization of Tumor Vasculature: An Emerging Concept in Antiangiogenic Therapy. *Science*, **307**, 58-62. <https://doi.org/10.1126/science.1104819>
- [17] Pfister, C., Gravis, G., Fléchon, A., *et al.* (2021) Randomized Phase III Trial of Dose-Dense Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, and Cisplatin as Perioperative Chemotherapy for Patients with Muscle-Invasive Bladder Cancer. Analysis of the GETUG/AFU V05 VESPER Trial Secondary Endpoints: Chemotherapy Toxicity and Pathological Responses. *European Urology*, **79**, 214-221. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.08.024>
- [18] Chao, J., Fuchs, C.S., Shitara, K., *et al.* (2021) Assessment of Pembrolizumab Therapy for the Treatment of Microsatellite Instability-High Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer among Patients in the KEYNOTE-059, KEYNOTE-061, and KEYNOTE-062 Clinical Trials. *JAMA Oncology*, **7**, 895-902. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.0275>
- [19] Pfaendler, K.S. and Tewari, K.S. (2016) Changing Paradigms in the Systemic Treatment of Advanced Cervical Cancer. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, **214**, 22-30. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.07.022>
- [20] Mauricio, D., Zeybek, B., Tymon-Rosario, J., Harold, J. and Santin, A.D. (2021) Immunotherapy in Cervical Cancer.

- Current Oncology Reports*, **23**, Article No. 61. <https://doi.org/10.1007/s11912-021-01052-8>
- [21] 梁楠, 魏芳. 错配修复基因及其在妇科肿瘤中的研究进展[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2016, 10(6): 853-857.
- [22] Cohen, R., Hain, E., Buhard, O., *et al.* (2019) Association of Primary Resistance to Immune Checkpoint Inhibitors in Metastatic Colorectal Cancer with Misdiagnosis of Microsatellite Instability or Mismatch Repair Deficiency Status. *JAMA Oncology*, **5**, 551-555. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.4942>
- [23] Yamamoto, H. and Imai, K. (2015) Microsatellite Instability: An Update. *Archives of Toxicology*, **89**, 899-921. <https://doi.org/10.1007/s00204-015-1474-0>
- [24] Lynch, H.T., Shaw, M.W., Magnuson, C.W., Larsen, A.L. and Krush, A.J. (1966) Hereditary Factors in Cancer. Study of Two Large Midwestern Kindreds. *Archives of Internal Medicine*, **117**, 206-212. <https://doi.org/10.1001/archinte.1966.03870080050009>
- [25] Wendel Naumann, R. and Leath III, C.A. (2020) Advances in Immunotherapy for Cervical Cancer. *Current Opinion in Oncology*, **32**, 481-487. <https://doi.org/10.1097/CCO.0000000000000663>
- [26] Qi, J., Sun, H., Zhang, Y., *et al.* (2022) Single-Cell and Spatial Analysis Reveal Interaction of FAP+ Fibroblasts and SPP1+ Macrophages in Colorectal Cancer. *Nature Communications*, **13**, Article No. 1742. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-29366-6>
- [27] 孙焕欣. PD-L1、PD-1 与 MMR 蛋白在胃癌中的表达及临床意义的研究[D]: [硕士学位论文]. 南充: 川北医学院, 2020. <https://doi.org/10.27755/d.cnki.gcbyx.2020.000197>
- [28] Baretti, M. and Le, D.T. (2018) DNA Mismatch Repair in Cancer. *Pharmacology & Therapeutics*, **189**, 45-62. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2018.04.004>
- [29] 田文芳, 唐洁. 帕博利珠单抗在微卫星高度不稳定的晚期子宫内膜癌患者中的疗效和安全性: 来自 KEYNOTE-158 研究的结果[J]. 中国肿瘤临床, 2023, 50(15): 764-768.
- [30] 纪晓宇. 宫颈神经内分泌癌的预后分析及其 PD-L1、PARP1 表达与治疗意义[D]: [硕士学位论文]. 青岛: 青岛大学, 2022.
- [31] Kelderman, S., Schumacher, T.N. and Kvistborg, P. (2015) Mismatch Repair-Deficient Cancers Are Targets for Anti-PD-1 Therapy. *Cancer Cell*, **28**, 11-13. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2015.06.012>
- [32] 宁臣功, 孙岩波, 孙锋. 免疫检查点抑制剂联合治疗在微卫星稳定型结直肠癌治疗中的研究进展[J]. 肿瘤代谢与营养电子杂志, 2023, 10(2): 277-282. <https://doi.org/10.16689/j.cnki.cn11-9349/r.2023.02.019>
- [33] McGrail, D.J., Pilié, P.G., Rashid, N.U., *et al.* (2021) High Tumor Mutation Burden Fails to Predict Immune Checkpoint Blockade Response Across All Cancer Types. *Annals of Oncology*, **32**, 661-672. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.02.006>
- [34] Seifert, M. and Reichrath, J. (2006) The Role of the Human DNA Mismatch Repair Gene hMSH2 in DNA Repair, Cell Cycle Control and Apoptosis: Implications for Pathogenesis, Progression and Therapy of Cancer. *Journal of Molecular Histology*, **37**, 301-307. <https://doi.org/10.1007/s10735-006-9062-5>
- [35] 王靖, 宋晓燕. 宫颈癌染色体杂和性缺失与微卫星不稳定性[J]. 内蒙古医学杂志, 2010, 42(S5): 50-52. <https://doi.org/10.16096/j.cnki.nmgxyzz.2010.s5.126>
- [36] Kumar, L. and Gupta, S. (2016) Integrating Chemotherapy in the Management of Cervical Cancer: A Critical Appraisal. *Oncology*, **91**, 8-17. <https://doi.org/10.1159/000447576>
- [37] Buskwofie, A., David-West, G. and Clare, C.A. (2020) A Review of Cervical Cancer: Incidence and Disparities. *Journal of the National Medical Association*, **112**, 229-232. <https://doi.org/10.1016/j.jnma.2020.03.002>
- [38] 张彦, 王琳, 张梅. Musashi-2 在宫颈癌中高表达并促进宫颈癌细胞恶性生物学行为[J]. 中国妇幼保健, 2019, 34(4): 918-921.