卵巢癌内分泌治疗研究进展

王 喆, 张 颐
(中国医科大学附属第一医院 妇科, 辽宁 沈阳, 110001)

摘 要: 卵巢癌初始治疗对手术和化疗药物反应良好,但肿瘤复发或化疗耐药往往会导致治疗失败。内分泌治疗为复发性或耐药性卵巢癌患者带来了新的治疗选择。内分泌药物具有不良反应少、耐受性好、治疗费用低等优势。与单独用药相比,联合分子靶向药物、抗血管生成药物以及化疗药物等,可能会发挥协同作用和药物增敏作用,提高内分泌治疗的效果。本文主要对内分泌治疗在卵巢癌中的研究进展进行综述,为卵巢癌的内分泌治疗提供理论依据。

关键词: 卵巢癌; 内分泌治疗; 联合治疗; 耐受; 化疗

中图分类号: R 737.31; R 453 **文献标志码**: A **文章编号**: 1672-2353(2021)13-115-04 DOI: 10.7619/jcmp.20211462

Research progress of endocrine therapy in ovarian cancer

WANG Zhe, ZHANG Yi
(*Department of Gynecology, First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang, Liaoning*, 110001)

Abstract: Initial treatment for ovarian cancer responds well to surgery and chemotherapy drugs, but tumor recurrence or chemotherapy resistance often leads to treatment failure. Endocrine therapy offers new treatment options for patients with relapsed or drug-resistant ovarian cancer. Endocrine drugs have the advantages of less adverse reactions, good tolerance and low treatment cost. Compared with single drugs, combination of molecular targeted drugs, anti-angiogenic drugs and chemotherapy drugs may exert synergistic effects and drug sensitization to improve the effect of endocrine therapy. This article mainly reviewed the research progress of endocrine therapy in ovarian cancer, and provided theoretical basis for endocrine therapy in ovarian cancer.

Key words: ovarian cancer; endocrine therapy; combination therapy; tolerance; chemotherapy

卵巢癌是女性与癌症相关死亡的第五大原因, 5 年总生存率不足 30%[1]。多数患者经肿瘤细胞减灭术和铂类等化疗药物治疗后仍会复发。对于此类患者,二次化疗成为备选方案,但其疗效十分有限,且存在化疗药物在体内蓄积的风险[2]。近年来,人们发现激素类药物在卵巢肿瘤的治疗中具有一定的疗效,特别是在联合其他药物时,可提高治疗效果,改善内分泌治疗耐药的情况。内分泌治疗药物有可能成为复发性或耐药性卵巢癌的替代治疗手段,为卵巢癌患者提供化疗以外的其他备选方案,以改善预后。本文主要对卵巢癌各类型的激素类药物以及潜在联合用药方案的研究现状进行综述。

1 内分泌治疗药物

1.1 抗雌激素药物

研究[3]发现,雌激素受体(ER)在卵巢肿瘤的生长和转移中占据重要地位。ER 在 40% ~80% 的卵巢癌细胞中表达,当雌激素与之结合后可促进癌细胞的存活和增殖[4]。选择性 ER 下调剂、芳香化酶抑制剂和选择性 ER 调节剂等抗雌激素药物能够拮抗雌激素及其受体,为激素受体阳性的复发或耐药性卵巢癌提供了新的治疗思路。

1.1.1 选择性雌激素受体下调剂: 氟维司群属于选择性 ER 下调剂的代表性药物。2020 年美国国家综合癌症网络卵巢癌临床实践指南[5]提出,

收稿日期: 2021 - 04 - 04
基金项目: 国家重点研发计划重点专项(2018YFC1311600); 辽宁省中央引导地方科技发展专项(2019JH6/10400006); 中国医科大学 2019 年度临床医学培育学科支持计划(妇产科学 - 机器人); 中国医科大学国际水平项目(2019 年)
通信作者: 张颐, E - mail: zhangyi@cmu1h.com

氟维司群等激素类药物可应用于侵袭性交界性肿瘤、子宫内膜样癌以及低级别浆液性癌,作为初治、初治后维持以及复发患者治疗的备选药物。ANDERSEN C L 等[6]研究发现, ERα 具有调节高级别浆液性卵巢癌细胞增殖的作用,与他莫昔芬相比,氟维司群阻断 ERα 的作用更强。ARGENTA P A 等[7]进行了Ⅱ期临床试验, 26 例 ER 阳性卵巢癌患者接受氟维司群治疗(第 1 天肌注 500 mg, 第 15、29 天肌注 250 mg,之后每 28 d 注射 1 次)。其中, 2 例患者达到完全缓解或部分缓解, 13 例保持病情稳定,平均疾病进展时间为 86 d, 患者的不良反应轻微,仅 3 例出现头痛或腋臭的 1 级不良反应。尽管氟维司群的总体应答率较低,但疾病稳定较常见。通过组织微阵列等技术寻找对氟维司群敏感的卵巢癌生物标志物发现,三叶因子 1 和波形蛋白能够预测患者的无进展生存期(PFS), 二者表达与 PFS 显著正相关[8], 这表示氟维司群可能有助于治疗三叶因子 1 和波形蛋白高表达的患者,但仍需后续研究验证。此外,利用组织化学评分法评估 ERα 的功能(例如 IGFBP3 基因的表达等),将有助于确定从内分泌治疗中获益的人群[6]。总之,氟维司群可能对部分卵巢肿瘤有效,但应进一步扩大临床试验纳入的患者数量,以获得更可靠的数据。

1.1.2 芳香化酶抑制剂: 芳香化酶抑制剂(AIs)主要有依西美坦、来曲唑和阿那曲唑。AIs 通过抑制雌激素生成而发挥治疗作用,单独应用 AIs 治疗卵巢癌有一定效果。HEINZELMANN-SCHWARZ V 等[4]在化疗后的高级别浆液性卵巢癌患者中使用来曲唑单药维持治疗(2.5 mg/d),明显延长了无复发间隔,治疗 24 个月后,来曲唑组 60% 患者未复发,而在未接受来曲唑治疗的患者中,未复发比例为 38.5%。治疗期间多数患者耐受性良好,仅 2 例因潮热、疲劳、骨痛等轻微副作用而中断治疗。Paragon(ANZGOG-0903)试验显示,阿那曲唑单药治疗方案的 PFS 为 2.1 ~ 3.1 个月,临床获益持续时间为 2.8 ~ 11.7 个月。尽管超过 70% 的患者在服用阿那曲唑后 6 个月内进展,但 22% 的患者继续治疗超过 6 个月[9]。AIs 单药治疗为部分激素受体阳性的复发性卵巢癌患者带来持久的临床益处,有助于延缓疾病进展和后续化疗时间,但目前缺乏有效的方法筛选可能从中获益的人群。

1.1.3 选择性雌激素受体调节剂: 他莫昔芬和奥美昔芬是选择性雌激素受体调节剂的代表性药物,二者在分子靶向治疗时代中可能发挥重要作用。CHAN K K L 等[10]报道,他莫昔芬治疗卵巢癌的临床受益率高达 56%。然而,与化疗药物相比,他莫昔芬似乎并未延长铂耐药卵巢癌患者的 PFS(P = 0.003), 二者总生存期无差异[11]。尽管化疗药物在治疗上可能更有利,但其毒性较大,如患者会经受严重的胃肠道反应等,在很大程度上影响患者的生活质量。健康相关生命质量评估支持该结果,化疗组患者的社会功能和身体功能的恶化程度比他莫昔芬组高 10%[11]。因此,在不影响患者总生存期的前提下,更推荐使用选择性雌激素受体调节剂,以提高患者的生活质量,他莫昔芬等选择性雌激素受体调节剂有望成为化疗的替代药物。

1.2 *其他药物*

雄激素在卵巢肿瘤的发生发展过程中扮演重要角色。数据显示,雄激素受体(AR)表达于 40% ~ 50% 的卵巢癌中, AR 信号通路不仅参与肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭,而且与卵巢癌化疗耐药有关[12-14]。AR 拮抗剂——恩杂鲁胺通过阻断雄激素与 AR 结合来发挥抗肿瘤作用。PARK B Y 等[15]建立小鼠卵巢癌异种移植模型来验证恩杂鲁胺的疗效发现,恩杂鲁胺组的肿瘤体积显著低于雄激素暴露组(P = 0.045), 将恩杂鲁胺的药物剂量从 30 mg/kg 提高到 50 mg/kg 后,肿瘤的体积由 1 031 mm^3 降低至 318 mm^3, 提示其抗肿瘤作用呈剂量依赖性。

2 联合用药方案

总体而言,内分泌药物单药治疗的临床受益率为 41%[16]。当联合分子靶向药物、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白抑制剂、抗血管生成药物、细胞周期蛋白依赖性激酶 4/6 抑制剂和化疗药物等,可能会发挥协同作用和药物增敏作用,治疗效果优于单药治疗。

2.1 *联合丝裂原活化细胞外信号调节激酶抑制剂*

丝裂原活化蛋白激酶信号通路的异常激活与 ER 表达缺失和激素抵抗有关。丝裂原活化细胞外信号调节激酶(MAPKK/MEK)抑制剂可诱导 ER 过表达,提高对 ER 拮抗剂的敏感性[17-18]。MEK 抑制剂——司美替尼可呈剂量依赖性地抑制 pMAPK, 并诱导细胞 G_0/G_1 期阻滞[19]。临床

试验(NCT00551070)显示,司美替尼能够使 15% 的低级别浆液性卵巢癌或腹膜癌患者获得完全或部分缓解,65% 达到疾病稳定,中位 PFS 为 11 个月[20]。当 MEK 抑制剂与氟维司群联合应用时,可协同抑制卵巢肿瘤的生长[19]。HOU J Y 等[18]通过构建裸鼠异种移植瘤模型确定氟维司群单独或联合 MEK 抑制剂 PD0325901 治疗的效果。治疗 21 d 后,联合用药组肿瘤的平均体积(约 375 mm^3)显著小于氟维司群单药治疗组(约 1 688 mm^3, $P=0.002$)。BUSSIES P L 等[17]将曲美替尼和氟维司群联合用于 1 例 ER 阳性的复发性低级别浆液性卵巢癌患者,患者获得了 9 个月的 PFS。KATO S 等[21]报道了类似的结果,他们将曲美替尼和来曲唑联合用于 1 例 ER 阳性伴 KARS 突变的患者,经 3 ~ 4 个月的治疗后,肿瘤大小减少了 50% 以上,糖类抗原 125 从 > 15 000 U/mL降至 1 265 U/mL,患者 PFS 超过 19 个月。目前的研究结果支持对 MEK 抑制剂联合氟维司群进行临床试验研究,以确定该方案的有效性和患者耐受性。

2.2　联合哺乳动物雷帕霉素靶蛋白抑制剂

雌激素与 ER 结合后可激活多条信号通路,其中包括磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)通路。mTOR 信号通路不仅调控肿瘤细胞的生长、增殖和转移,而且影响内分泌药物的疗效[22-23]。mTOR 抑制剂—依维莫司联合 AIs 在部分 ER 阳性的复发性卵巢癌患者中显示出一定的疗效。BOUSSIOS S 等[22]采用依维莫司(10 mg/d)和来曲唑(2.5 mg/d)联合用药方案,其中 47% 的患者在 12 周内病情无进展,中位生存期为 13 个月。阿那曲唑联合依维莫司显示出类似的结果,20% 的患者达到疾病稳定,部分缓解或完全缓解时间在 6 个月以上[24]。联合用药的主要不良反应包括贫血、皮疹、疲乏、口腔黏膜炎和高血糖等,仅 30% 患者会出现 3 级不良反应[24-25]。总体上,依维莫司联合 AIs 并未显著增加不良反应的发生率,该方案的药物毒性可控,并随着依维莫司剂量的减少而降低。

2.3　联合抗血管生成药物

血管内皮生长因子(VEGF)常在卵巢癌中过度表达,其通过作用于内皮细胞,诱导肿瘤血管形成,进而促使肿瘤生长和转移。VEGF 抑制剂能够特异性结合 VEGF 位点,阻断其与受体相互作用,抑制肿瘤新生血管生成[26]。VEGF 抑制剂—贝伐单抗联合化疗已被批准用于卵巢癌的一线治疗和维持治疗[27]。贝伐单抗单药治疗卵巢癌,可使 20.8% 的患者在 12 个月后无肿瘤复发,而贝伐单抗联合来曲唑治疗,这一比例升高至87.5%。联合用药使患者的无复发生存期由 8.8 个月增加至 21.6 个月($P=0.026$)[4]。此外,米非司酮联合贝伐单抗的治疗策略可减少产程、降低术后出血风险,有助于提高妊娠合并卵巢癌患者的生存率[28]。

2.4　联合细胞周期蛋白依赖性激酶 4/6 抑制剂

细胞周期蛋白依赖性激酶 4/6(CDK4/6)抑制剂能够阻止 G_1 期向 S 期转变,使细胞停滞在 G_1 期,阻断细胞周期进程[29]。CDK4/6 抑制剂与 AIs 联合治疗卵巢癌已被报道,并显示出一定的疗效。FRISONE D 等[30]将帕博西尼与来曲唑用于 1 例 CDKN2A 基因纯合缺失的浆液性卵巢癌患者。治疗期间患者的肠道功能恢复,肿瘤大小降低了 46%,仅发生 2 次中性粒细胞减少的不良反应。另有研究[31]显示,来曲唑和瑞博西尼联合用药,使 50% 卵巢癌患者获得 12 周 PFS。尽管尚缺乏关于该方案的大样本临床数据,但 CDK4/6 抑制剂与内分泌药物联用可能成为今后的研究重点。

2.5　联合化疗药物

促性腺激素释放激素激动剂、AR 拮抗剂等内分泌药物联合化疗药物,可能会发挥化疗增敏作用,提高化疗药物的抗肿瘤活性,且药物毒性不会因二者联用而增加[32]。另外,戈舍瑞林、曲普瑞林和亮丙瑞林等促性腺激素释放激素激动剂可减少顺铂对卵巢功能的损伤,对卵巢具有保护作用[33]。数据[34]显示,应用戈舍瑞林使卵巢衰竭发生率降低 14%,而妊娠发生率增加 10%,在使用化疗药物时,联合戈舍瑞林可起到预防卵巢衰竭的作用,降低提前绝经的风险。AR 在紫杉醇耐药的卵巢癌中起着关键作用,AR 和 ABCB1 蛋白在紫杉醇耐药的卵巢癌细胞中表达上调,ABCB1蛋白过度表达与化疗耐药、肿瘤复发以及预后不良显著相关[35]。如果将 AR 基因沉默,会使卵巢癌耐药细胞株对紫杉醇的敏感性提高 3 倍,AR 拮抗剂—比卡鲁胺使 AR 失活,下调 ABCB1 蛋白的表达,增强紫杉醇的细胞毒性[35],因此,卵巢功能不良或紫杉醇耐药的卵巢癌患者可考虑加用内分泌药物,以提高疗效并保护卵巢功能。然而,化疗药物与内分泌药物联合使用是否明显增加药物的不良反应,还有待研究。

3 总结与展望

内分泌治疗为复发性和耐药性卵巢癌的治疗指明了新方向。与传统化疗药物相比,激素类药物具有药物毒性更低、不良反应较少、费用低廉等优势,有望推迟后续化疗时间。目前有临床试验(NCT01974765)正在评估恩杂鲁胺等激素类药物的疗效,但尚缺乏可用数据。各种潜在的联合用药方案为卵巢癌的内分泌治疗开辟了道路,有可能发展为安全有效的抗肿瘤策略。一些旨在评估来曲唑与 CDK4/6 抑制剂联合用药的 II 期临床试验(NCT03936270、NCT03673124)也正在进行中。总之,内分泌治疗在卵巢癌中具备发展前景,但如何筛选可能从中受益的人群以及对激素类药物敏感的生物标志物等,应成为未来研究的重点方向。

参考文献

[1] LEE H, KIM J W, LEE D S, *et al*. Combined poziotinib with manidipine treatment suppresses ovarian cancer stem-cell proliferation and stemness[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(19): 7379.

[2] STANLEY B, HOLLIS R L, NUNES H, *et al*. Endocrine treatment of high grade serous ovarian carcinoma; quantification of efficacy and identification of response predictors[J]. Gynecol Oncol, 2019, 152(2): 278 – 285.

[3] SANG C, SONG Y, JIN T W, *et al*. Bisphenol A induces ovarian cancer cell proliferation and metastasis through estrogen receptor-α pathways[J]. Environ Sci Pollut Res, 2021: 1 – 9.

[4] HEINZELMANN-SCHWARZ V, KNIPPRATH MÉSZAROS A, STADLMANN S, *et al*. Letrozole may be a valuable maintenance treatment in high-grade serous ovarian cancer patients[J]. Gynecol Oncol, 2018, 148(1): 79 – 85.

[5] 卢淮武, 霍楚莹, 许妙纯, 等.《2020 NCCN 卵巢癌包括输卵管癌及原发性腹膜癌临床实践指南(第 1 版)》解读[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2020, 36(4): 340 – 348.

[6] ANDERSEN C L, SIKORA M J, BOISEN M M, *et al*. Active estrogen receptor-alpha signaling in ovarian cancer models and clinical specimens[J]. Clin Cancer Res, 2017, 23(14): 3802 – 3812.

[7] ARGENTA P A, THOMAS S G, JUDSON P L, *et al*. A phase Ⅱ study of fulvestrant in the treatment of multiply-recurrent epithelial ovarian cancer[J]. Gynecol Oncol, 2009, 113(2): 205 – 209.

[8] LANGDON S P, GOURLEY C, GABRA H, *et al*. Endocrine therapy in epithelial ovarian cancer[J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2017, 17(2): 109 – 117.

[9] KOK P S, BEALE P, BEALE P, *et al*. PARAGON (ANZGOG-0903): a phase 2 study of anastrozole in asymptomatic patients with estrogen and progesterone receptor-positive recurrent ovarian cancer and CA125 progression[J]. J Gynecol Oncol, 2019, 30(5): e86.

[10] CHAN K K L, NGU S F, CHU M M Y, *et al*. Tamoxifen use in recurrent ovarian cancer in a Chinese population: a 15-year clinical experience in a tertiary referral center[J]. Asia-Pac J Clin Oncol, 2020: ajco. 13478.

[11] LINDEMANN K, GIBBS E, ÅVALL-LUNDQVIST E, *et al*. Chemotherapy vs tamoxifen in platinum-resistant ovarian cancer: a phase Ⅲ, randomised, multicentre trial (Ovaresist)[J]. Br J Cancer, 2017, 116(4): 455 – 463.

[12] LI Y, LI S, ZHANG Y, *et al*. Androgen plays a carcinogenic role in EOC via the PI3K/AKT signaling pathway in an AR-dependent manner[J]. J Cancer, 2021, 12(6): 1815 – 1825.

[13] AUBREY C, SAAD N, KÖBEL M, *et al*. Implications for management of ovarian cancer in a transgender man: Impact of androgens and androgen receptor status[J]. Gynecol Oncol, 2021, 161(2): 342 – 346.

[14] CHUNG W M, HO Y P, CHANG W C, *et al*. Increase paclitaxel sensitivity to better suppress serous epithelial ovarian cancer via ablating androgen receptor/aryl hydrocarbon receptor-ABCG2 axis[J]. Cancers, 2019, 11(4): 463.

[15] PARK B Y, GRISHAM R N, DEN HOLLANDER B, *et al*. Tumor inhibition by enzalutamide in a xenograft model of ovarian cancer[J]. Cancer Invest, 2016, 34(10): 517 – 520.

[16] PALEARI L, GANDINI S, PROVINCIALI N, *et al*. Clinical benefit and risk of death with endocrine therapy in ovarian cancer: a comprehensive review and meta-analysis[J]. Gynecol Oncol, 2017, 146(3): 504 – 513.

[17] BUSSIES P L, SCHLUMBRECHT M. Dual fulvestrant-trametinib therapy in recurrent low-grade serous ovarian cancer[J]. Oncologist, 2020, 25(7): e1124 – e1126.

[18] HOU J Y, RODRIGUEZ-GABIN A, SAMARAWEERA L, *et al*. Exploiting MEK inhibitor-mediated activation of ERα for therapeutic intervention in ER-positive ovarian carcinoma[J]. PLoS One, 2013, 8(2): e54103.

[19] MELOTTI L, MECO D, BATTAGLIA A, *et al*. Targeting the mitogen-activated protein kinase kinase and protein kinase A pathways overcomes acquired resistance to Selumetinib in low-grade glioma cells[J]. Oncol Rep, 2021, 45(2): 752 – 763.

[20] FARLEY J, BRADY W E, VATHIPADIEKAL V, *et al*. Selumetinib in women with recurrent low-grade serous carcinoma of the ovary or peritoneum: an open-label, single-arm, phase 2 study[J]. Lancet Oncol, 2013, 14(2): 134 – 140.

[21] KATO S, MCFALL T, TAKAHASHI K, *et al*. KRAS-mutated, estrogen receptor-positive low-grade serous ovarian cancer: unraveling an exceptional response mystery[J]. Oncologist, 2021, 26(4): e530 – e536.

[22] BOUSSIOS S, MIKROPOULOS C, SAMARTZIS E, *et al*. Wise management of ovarian cancer: on the cutting edge[J]. J Pers Med, 2020, 10(2): 41.

(下转第 128 面)

Cancer, 2020, 20(1): 1190.
[24] LIU W, MA W M, YUAN Y, *et al*. Circular RNA hsa_circRNA_103809 promotes lung cancer progression via facilitating ZNF121-dependent MYC expression by sequestering miR-4302[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 500(4): 846 - 851.
[25] GONG P, XU R, ZHUANG Q, *et al*. A novel circular RNA (hsa_circRNA_102336), a plausible biomarker, promotes the tumorigenesis by sponging miR-515-5p in human bladder cancer[J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2020, 126: 110059.
[26] LI X P, YANG B, REN H X, *et al*. Hsa_circ_0002483 inhibited the progression and enhanced the Taxol sensitivity of non-small cell lung cancer by targeting miR-182-5p[J]. Cell Death Dis, 2019, 10(12): 953.
[27] SU M, XIAO Y H, MA J L, *et al*. Circular RNAs in Cancer: emerging functions in hallmarks, stemness, resistance and roles as potential biomarkers[J]. Mol Cancer, 2019, 18(1): 90.
[28] TAN S Y, GOU Q H, PU W C, *et al*. Circular RNA F-circEA produced from EML4-ALK fusion gene as a novel liquid biopsy biomarker for non-small cell lung cancer[J]. Cell Res, 2018, 28(6): 693 - 695.
[29] LU G J, CUI J, QIAN Q, *et al*. Overexpression of hsa_circ_0001715 is a potential diagnostic and prognostic biomarker in lung adenocarcinoma[J]. Onco Targets Ther, 2020, 13: 10775 - 10783.
[30] LI X Y, ZHANG Z L, JIANG H, *et al*. Circular RNA circPVT1 promotes proliferation and invasion through sponging miR-125b and activating E2F2 signaling in non-small cell lung cancer[J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 51(5): 2324 - 2340.
[31] LUO Y H, YANG Y P, CHIEN C S, *et al*. Plasma level of circular RNA hsa_circ_0000190 correlates with tumor progression and poor treatment response in advanced lung cancers[J]. Cancers (Basel), 2020, 12(7): E1740.
[32] LIU X X, YANG Y E, LIU X, *et al*. A two-circular RNA signature as a noninvasive diagnostic biomarker for lung adenocarcinoma[J]. J Transl Med, 2019, 17(1): 50.
[33] ZHANG L, YU D H. Exosomes in cancer development, metastasis, and immunity[J]. Biochim Biophys Acta Rev Cancer, 2019, 1871(2): 455 - 468.
[34] LI Y, ZHENG Q P, BAO C Y, *et al*. Circular RNA is enriched and stable in exosomes: a promising biomarker for cancer diagnosis[J]. Cell Res, 2015, 25(8): 981 - 984.
[35] XIAN J F, SU W P, LIU L, *et al*. Identification of three circular RNA cargoes in serum exosomes as diagnostic biomarkers of non-small-cell lung cancer in the Chinese population[J]. J Mol Diagn, 2020, 22(8): 1096 - 1108.
[36] HE F, ZHONG X J, LIN Z, *et al*. Plasma exo-hsa_circRNA_0056616: a potential biomarker for lymph node metastasis in lung adenocarcinoma[J]. J Cancer, 2020, 11(14): 4037 - 4046.
[37] LI L Y, LI W, CHEN N F, *et al*. FLI1 exonic circular RNAs as a novel oncogenic driver to promote tumor metastasis in small cell lung cancer[J]. Clin Cancer Res, 2019, 25(4): 1302 - 1317.
[38] WANG J, ZHAO X, WANG Y, *et al*. circRNA-002178 act as a CeRNA to promote PDL1/PD1 expression in lung adenocarcinoma[J]. Cell Death Dis, 2020, 11(1): 32.
[39] MA J, QI G B, LI L. A novel serum exosomes-based biomarker hsa_circ_0002130 facilitates osimertinib-resistance in non-small cell lung cancer by sponging miR-498[J]. Onco Targets Ther, 2020, 13: 5293 - 5307.
[40] 杨桄权, 张千仕, 范习刚, 等. 非小细胞肺癌患者癌组织及血清中 circRNA 的表达水平及临床意义[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2020, 12(8): 1014 - 1017.
[41] ZHOU X, LIU H Y, WANG W Y, *et al*. Hsa_circ_0102533 serves as a blood-based biomarker for non-small-cell lung cancer diagnosis and regulates apoptosis in vitro[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2018, 11(9): 4395 - 4404.

(本文编辑: 周娟)

(上接第 118 面)

[23] EDIRIWEERA M K, TENNEKOON K H, SAMARAKOON S R. Role of the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in ovarian cancer: Biological and therapeutic significance[J]. Semin Cancer Biol, 2019, 59: 147 - 160.
[24] WHELER J J, MOULDER S L, NAING A, *et al*. Anastrozole and everolimus in advanced gynecologic and breast malignancies: activity and molecular alterations in the PI3K/AKT/mTOR pathway[J]. Oncotarget, 2014, 5(10): 3029 - 3038.
[25] WANG W, LIU C, ZHOU W, *et al*. Network meta-analysis of the effectiveness of neoadjuvant endocrine therapy for postmenopausal, HR-positive breast cancer[J]. Sci Rep, 2016, 6: 25615.
[26] HAUNSCHILD C E, TEWARI K S. Bevacizumab use in the frontline, maintenance and recurrent settings for ovarian cancer[J]. Future Oncol Lond Engl, 2020, 16(7): 225 - 246.
[27] PIGNATA S, LORUSSO D, JOLY F, *et al*. Carboplatin-based doublet plus bevacizumab beyond progression versus carboplatin-based doublet *al*one in patients with platinum-sensitive ovarian cancer: a randomised, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2021, 22(2): 267 - 276.
[28] HJELM B E, GRUNSEICH C, GOWING G, *et al*. Mifepristone-inducible transgene expression in neural progenitor cells in vitro and in vivo[J]. Gene Ther, 2016, 23(5): 424 - 437.
[29] LONG Q, MA A H, ZHANG H, *et al*. Combination of cyclin-dependent kinase and immune checkpoint inhibitors for the treatment of bladder cancer[J]. Cancer Immunol Immunother, 2020, 69(11): 2305 - 2317.
[30] FRISONE D, CHARRIER M, CLEMENT S, *et al*. Durable response to palbociclib and letrozole in ovarian cancer with CDKN2A loss[J]. Cancer Biol Ther, 2020, 21(3): 197 - 202.
[31] COLON-OTERO G, WEROHA S J, ZANFAGNIN V, *et al*. Results of a phase 2 trial of ribociclib and letrozole in patients with either relapsed estrogen receptor (ER)-positive ovarian cancers or relapsed ER-positive endometrial cancers[J]. J Clin Oncol, 2019, 37(15_suppl): 5510.
[32] MIZUSHIMA T, MIYAMOTO H. The role of androgen receptor signaling in ovarian cancer[J]. Cells, 2019, 8(2): 176.
[33] BRANCATI S, GOZZO L, LONGO L, *et al*. Fertility preservation in female pediatric patients with cancer: a clinical and regulatory issue[J]. Front Oncol, 2021, 11: 641450.
[34] MOORE H C, UNGER J M, PHILLIPS K A, *et al*. Goserelin for ovarian protection during breast-cancer adjuvant chemotherapy[J]. N Engl J Med, 2015, 372(10): 923 - 932.
[35] SUN N K, KOHLI A, HUANG S L, *et al*. Androgen receptor transcriptional activity and chromatin modifications on the ABCB1/MDR gene are critical for taxol resistance in ovarian cancer cells[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(6): 8760 - 8775.

(本文编辑: 周娟)