

依维莫司联合来曲唑与常规化疗用于转移/复发性子宫内膜癌的临床观察[△]

白东燕^{1*},吴玉¹,张澍¹,万彦荣^{2#}(1.南阳市中心医院产二科,河南南阳 473009;2.河南中医药大学第一附属医院生殖医学科,郑州 450003)

中图分类号 R711.74;R969.4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2026)01-0061-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2026.01.11



摘要 目的 评价依维莫司联合来曲唑与常规化疗用于转移/复发性子宫内膜癌(EC)患者的疗效及安全性。方法 回顾性分析2020年1月—2024年1月南阳市中心医院收治的156例转移/复发性EC患者的临床和随访资料,根据治疗方案的不同将其分为对照组(77例)和观察组(79例)。对照组患者接受紫杉醇+卡铂或顺铂方案化疗,并同步口服来曲唑片2.5 mg,每天1次;观察组患者在对照组基础上口服依维莫司片10 mg,每天1次;每21 d为1个周期,两组患者均连续治疗6~8个周期。比较两组患者的近期疗效指标(客观缓解率和疾病控制率)、血清肿瘤标志物(糖类抗原125、人附睾蛋白4、血管内皮生长因子、基质金属蛋白酶9)水平、中长期疗效指标[无进展生存期(PFS)、总生存期(OS)],并记录两组患者毒副反应的发生情况。结果 观察组患者的客观缓解率(53.16%)、疾病控制率(89.87%)、中位PFS(6.47个月)、中位OS(10.79个月)均显著高于或长于对照组(22.08%、68.83%、4.63个月、8.84个月)($P<0.05$);与治疗前比较,两组患者治疗第6个周期时的各血清肿瘤标志物水平均显著降低,且观察组上述指标均显著低于对照组($P<0.05$);观察组发生口腔炎的患者比例显著高于对照组($P<0.05$),而两组发生白细胞减少等其他毒副反应的患者比例比较的差异均无统计学意义($P>0.05$)。结论 依维莫司联合来曲唑与常规化疗可有效提高转移/复发性EC患者的近期疗效,延长其生存期,但需关注毒副反应尤其是口腔炎的发生情况。

关键词 依维莫司;来曲唑;子宫内膜癌;转移;复发;疗效;肿瘤标志物

Clinical observation of everolimus combined with letrozole and conventional chemotherapy for metastatic/recurrent endometrial carcinoma

BAI Dongyan¹, WU Yu¹, ZHANG Shu¹, WAN Yanrong² (1. Dept. II of Obstetrics, Nanyang Central Hospital, Henan Nanyang 473009, China; 2. Dept. of Reproductive Medicine, the First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450003, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To evaluate the therapeutic effects and safety of everolimus combined with letrozole and conventional chemotherapy for metastatic or recurrent endometrial carcinoma (EC). **METHODS** The clinical and follow-up data of 156 patients with metastatic or recurrent EC admitted to Nanyang Central Hospital from January 2020 to January 2024 were analyzed retrospectively. They were divided into a control group (77 cases) and an observation group (79 cases) according to different therapeutic regimens. The control group received paclitaxel+carboplatin/cisplatin regimen, and concurrently took Letrozole tablets at a dose of 2.5 mg orally once daily; the observation group took Everolimus tablets 10 mg orally, once a day, in addition to the treatment regimen given to the control group. Each treatment cycle lasted 21 days, and both groups of patients underwent continuous treatment for 6 to 8 cycles. The short-term efficacy indicators (objective response rate and disease control rate), the levels of serum tumor markers [carbohydrate antigen 125, human epididymis protein 4, vascular endothelial growth factor and matrix metalloproteinase-9] and medium- to long-term efficacy indicators [progression-free survival (PFS) and overall survival (OS)] were compared between the two groups. Additionally, the occurrence of toxic and side effects in both groups of patients was recorded. **RESULTS** The objective response rate (53.16%), disease control rate (89.87%), median PFS (6.47 months) and median OS (10.79 months) of the observation group were significantly higher or longer than those (22.08%, 68.83%, 4.63 months, 8.84 months) of the control group ($P<0.05$). Compared with before treatment, the levels of serum tumor markers in both

groups decreased significantly after 6 cycles of treatment; the above indexes of the observation group were significantly lower than those of the control group ($P<0.05$). The proportion of patients with stomatitis in the observation group was significantly higher than that of the control group ($P<$

△基金项目 河南省自然科学基金项目(No.242300420217)

*第一作者 主治医师,硕士。研究方向:妇产科疾病的诊治。
E-mail:baidongyan1@163.com

#通信作者 副主任医师,硕士。研究方向:生殖障碍的中西防治。
E-mail:liubai123@126.com

0.05), and there was no statistically significant difference in the proportions of patients experiencing other toxic and side effects, such as leukopenia, between the two groups ($P>0.05$). **CONCLUSIONS** The everolimus combined with letrozole and conventional chemotherapy can effectively improve the short-term efficacy and prolong the survival period in patients with metastatic or recurrent EC, but attention should be paid to the occurrence of toxic and side effects, especially stomatitis.

KEYWORDS everolimus; letrozole; endometrial carcinoma; metastasis; recurrence; efficacy; tumor markers

子宫内膜癌(endometrial carcinoma, EC)属于妇科三大恶性肿瘤之一,好发于围绝经期和绝经期妇女,以阴道出血和月经紊乱为首发症状。EC的主要发病机制为雌激素长期持续刺激,亦与家族史、高血压、肥胖症、糖尿病等因素有关^[1]。目前,我国EC呈发病率上升、患者年轻化的趋势,备受学界关注。由于患者在发病早期常表现出一些特定的临床症状,且病理检查手段相对简便,故多数患者能在疾病早期(I~II期)获得明确诊断;同时,经过及时的手术干预,患者的5年生存率可达80%以上,预后良好^[2]。尽管如此,仍有约10%的早期EC患者会出现肿瘤复发,且复发患者在EC相关死亡病例中的占比极大,其5年总生存率低至20%~25%;另外,特殊病理类型且接受含铂常规化疗的EC患者的预后并不理想,转移性和复发性EC患者的5年生存率分别仅有16%、17%~55%^[3],这提示转移/复发性EC的一线治疗效果有限,临床有必要进一步探索更有效的治疗策略。

来曲唑是一种强效的第三代芳香化酶抑制剂(aromatase inhibitors, AIs)^[4],主要用于绝经后妇女早期和转移性恶性肿瘤的内分泌治疗。依维莫司是由瑞士Novartis公司研发的一种哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)抑制剂,经多项临床研究证实其可提高肿瘤细胞对内分泌治疗的敏感性^[5]。Slomovitz等^[6]研究发现,依维莫司联合来曲唑能使近40%的复发性EC患者获益,但目前国内相关临床证据有限。基于此,本研究探讨了依维莫司联合来曲唑与常规化疗用于转移/复发性EC的疗效和安全性,以期为该类患者的抗肿瘤治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

本研究的纳入标准为:(1)经临床表现、既往病史、影像学及宫腔镜下内膜组织活检确诊为晚期(III~IV期)转移性或首次复发性EC,且病灶可测量;(2)雌/孕激素受体阳性;(3)临床病例分型为雌激素依赖型;(4)由PTEN缺失、PIK3CA突变、PIK3RI突变或AktI突变等原因,导致体内磷脂酰肌醇3激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B, 又称“Akt”)/mTOR信号通路异常激活;(5)美国东部肿瘤协作组活动状态评分0~1分,Karnofsky体能状态评分≥70分,估计生存时间>6个月;(6)入组前未接受过相关治疗;(7)无明显心肺功能异常和其他严重的内科疾病;(8)入组后在南阳市中心医院(简称“本院”)接受至少6个周期的

常规化疗[紫杉醇+卡铂(TC方案)或紫杉醇+顺铂(TP方案)];(9)临床和随访资料完整。

本研究的排除标准为:(1)合并其他原发性恶性肿瘤者;(2)合并重大心肺疾病、全身感染性疾病、消化系统疾病、严重或无法控制的糖尿病及高血压者;(3)对研究所涉药物过敏者;(4)发生严重不良反应者;(5)妊娠期和哺乳期女性。

1.2 一般资料

本研究采用回顾性分析方法,收集2020年1月~2024年1月本院收治的156例转移/复发性EC患者的临床和随访资料,根据治疗方案的不同将其分为对照组(来曲唑+TC或TP方案,77例)和观察组(依维莫司联合来曲唑+TC或TP方案,79例)。本研究方案通过医院医学伦理委员会审核(伦理审查编号为20250808089)。

1.3 治疗方法

对照组患者接受来曲唑+TC或TP方案治疗,具体包括——(1)化疗:患者接受紫杉醇注射液(扬子江药业集团有限公司,国药准字H20053001,规格5 mL:30 mg)135~175 mg/m²,静脉滴注,第1天+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,静脉滴注,第2天,或顺铂注射液(云南植物药业有限公司,国药准字H53021740,规格2 mL:10 mg)75 mg/m²,静脉滴注,第2天;每21 d为1个周期,共6~8个周期。其间,患者接受常规止吐、抗过敏、保肝、维持水/电解质平衡等治疗,必要时联用人粒细胞刺激因子注射液(山东泉港药业有限公司,国药准字S20020018,规格150 μg/支)。(2)内分泌治疗:化疗过程中,患者同步口服来曲唑片(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字H19991001,规格2.5 mg)2.5 mg,每天1次;化疗间隔期内亦不停药。

观察组患者在对照组基础上口服依维莫司片(瑞士Novartis Pharma Schweiz AG,国药准字HJ20171145,规格5 mg)10 mg,每天1次(剂量根据患者耐受情况及时调整:若患者肝功能受损,为Child-Pugh C级,可调整为每天5 mg或隔天10 mg,每天1次),连续治疗6~8个周期。

1.4 观察指标

1.4.1 基线资料

收集两组患者的基线资料,包括年龄、体重指数、绝经情况、临床分期等。

1.4.2 近期疗效

治疗第6个周期时,由医师结合影像学检查结果,依据实体瘤疗效评价标准1.1版^[7]对两组患者的近期疗效进行评估,包括完全缓解(complete remission, CR)、部分缓解(partial remission, PR)、疾病稳定(stable disease, SD)、疾病进展(progressive disease, PD);同时,计算并比较两组患者的客观缓解率和疾病控制率:客观缓解率=(PR例数+CR例数)/总例数×100%,疾病控制率=(PR例数+CR例数+SD例数)/总例数×100%。

1.4.3 血清肿瘤标志物

收集两组患者治疗前及治疗第6个周期时的肿瘤标志物检测结果,包括糖类抗原125(carbohydrate antigen 125, CA125)水平(以化学发光法检测)和人附睾蛋白4(human epididymis protein 4, HE4)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和基质金属蛋白酶9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)水平(以酶联免疫吸附测定法检测)。

1.4.4 毒副反应

收集两组患者治疗期间的毒副反应发生情况,并根据常见不良反应评价标准5.0版^[8]进行分级评价。

1.4.5 中长期疗效

周期治疗结束后,由责任护士通过门诊复查、微信、电话等方式进行随访。出院后前3个月每个月随访1次,第4~12个月每2个月随访1次,之后每3个月随访1次,随访终点事件为死亡,末次随访时间为2025年5月30日。记录和比较两组患者的无进展生存期(progression-free survival, PFS)和总生存期(overall survival, OS)。

1.5 统计学方法

采用SPSS 27.0软件对数据进行统计分析。经Shapiro-Wilk检验分析后,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间和组内比较分别采用独立样本和配对样本t检验;计数和等级资料均以例数或率表示,组间比较分别采用 χ^2 检验和Mann-Whitney U检验。采用Kaplan-Meier法绘制两组患者的生存曲线,并进行Log-rank检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 两组患者基线资料比较

两组患者的年龄、体重指数、绝经情况等基线资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。结果见表1。

表3 两组患者治疗前后血清肿瘤标志物水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	CA125/(U/ml)		HE4/(pmol/L)		VEGF/(ng/L)		MMP-9/(ng/L)	
	治疗前	治疗第6个周期时	治疗前	治疗第6个周期时	治疗前	治疗第6个周期时	治疗前	治疗第6个周期时
对照组($n=77$)	63.53 ± 11.28	36.41 ± 8.13^a	79.86 ± 18.35	35.24 ± 10.91^a	477.52 ± 44.27	316.86 ± 35.15^a	554.32 ± 105.42	351.82 ± 88.57^a
观察组($n=79$)	64.18 ± 11.54	32.54 ± 7.05^a	82.14 ± 18.60	29.93 ± 9.75^a	471.67 ± 45.89	235.55 ± 24.73^a	547.75 ± 110.16	266.98 ± 70.64^a
t	0.356	5.035	0.771	3.207	0.810	16.744	0.380	6.623
P	0.723	<0.001	0.442	0.002	0.419	<0.001	0.704	<0.001

a:与同组治疗前比较, $P<0.05$ 。

表1 两组患者基线资料比较

项目	对照组($n=77$)	观察组($n=79$)	t/χ^2	P
年龄/岁	53.84 ± 9.43	54.06 ± 9.51	0.145	0.885
体重指数/(kg/m ²)	25.03 ± 4.42	24.97 ± 4.56	0.083	0.934
绝经情况/例(%)			0.291	0.590
未绝经	27(35.06)	31(39.24)		
已绝经	50(64.94)	48(60.76)		
EC类型/例(%)			0.011	0.995
转移性Ⅲ期	22(28.57)	22(27.85)		
转移性Ⅳ期	23(29.87)	24(30.38)		
复发性	32(41.56)	33(41.77)		
病理类型/例(%)			0.041	0.980
子宫内膜癌	65(84.42)	66(83.54)		
浆液性腺癌	8(10.39)	9(11.39)		
透明细胞癌	4(5.19)	4(5.06)		
PTEN缺失/例(%)	29(37.66)	32(40.51)	0.132	0.716
PIK3CA突变/例(%)	32(41.56)	28(35.44)	0.616	0.433
PIK3R1突变/例(%)	25(32.47)	28(35.44)	0.154	0.695
Akt1突变/例(%)	15(19.48)	17(21.52)	0.099	0.753

2.2 两组患者近期疗效比较

观察组和对照组患者的客观缓解率分别为53.16%、22.08%,疾病控制率分别为89.87%、68.83%;两组患者上述指标比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。结果见表2。

表2 两组患者近期疗效比较

组别	CR/例(%)	PR/例(%)	SD/例(%)	PD/例(%)	客观缓解率/%	疾病控制率/%
对照组($n=77$)	0(0)	17(22.08)	36(46.75)	24(31.17)	22.08	68.83
观察组($n=79$)	2(2.53)	40(50.63)	29(36.71)	8(10.13)	53.16	89.87
χ^2					16.024	10.589
P					<0.001	0.001

2.3 两组患者治疗前后血清肿瘤标志物水平比较

治疗前,两组患者血清CA125、HE4、VEGF、MMP-9水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗第6个周期时,两组患者血清CA125、HE4、VEGF、MMP-9水平均显著降低,且观察组上述指标均显著低于对照组($P<0.05$)。结果见表3。

2.4 两组患者毒副反应比较

两组患者的毒副反应以1、2级为主,未见严重损害器官功能或需永久停药的毒副反应发生。其中,观察组发生口腔炎的患者比例显著高于对照组($P<0.05$);而两组发生白细胞减少、血小板减少、胃肠道反应、神经毒性、肝肾毒性、脱发、潮热盗汗的患者比例比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。结果见表4。

表4 两组患者毒副反应发生情况比较[例(%)]

组别	白细胞减少	血小板减少	胃肠道反应	口腔炎	神经毒性	肝肾毒性	脱发	潮热盗汗
对照组(n=77)	39(50.65)	19(24.68)	27(35.06)	9(11.69)	22(28.57)	17(22.08)	26(33.77)	17(22.08)
观察组(n=79)	46(58.23)	17(21.52)	34(43.04)	56(70.89)	27(34.18)	22(27.85)	24(30.38)	27(34.18)
χ^2	0.903	0.290	1.041	56.221	0.569	0.692	0.205	2.819
P	0.342	0.640	0.308	<0.001	0.451	0.405	0.650	0.093

2.5 两组患者中长期疗效比较

观察组患者的中位PFS、OS分别为6.47、10.79个月(95%置信区间分别为6.07~6.74、10.02~11.38个月),对照组患者的中位PFS、OS分别为4.63、8.84个月(95%置信区间分别为4.34~4.86、8.21~10.40个月),组间比较的差异均有统计学意义($P<0.05$)。结果见图1。

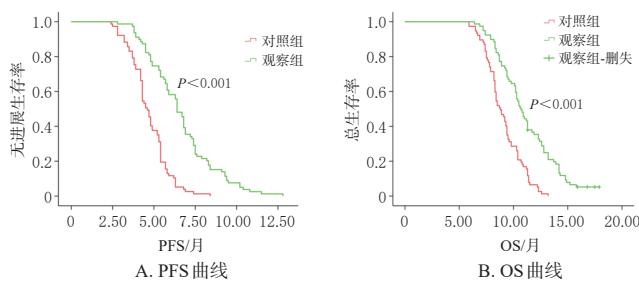


图1 两组患者的PFS曲线及OS曲线

3 讨论

EC是常见的妇科恶性肿瘤,其中转移/复发性EC的预后较差,严重影响女性健康。目前,基于铂类的全身多药联合化疗方案(TC或TP方案)是转移/复发性EC的一线治疗方案^[9],但上述方案整体疗效不佳,且毒副反应显著、耐药问题突出,遂探索多元化治疗策略十分必要。研究指出,在传统化疗的基础上联合内分泌、免疫及靶向等治疗手段是一种可行且有效的策略,其中内分泌治疗(包括孕激素、AIs、雄激素拮抗剂、黄体酮受体激动剂、黄体酮受体拮抗剂等)可用于EC的不同阶段,是目前转移/复发性EC相关研究的热点方向之一^[10]。

目前,EC的发病机制尚未阐明,但学界普遍认为高雌激素水平及孕激素缺乏是其发病基础。Hojnik等^[11]指出,雌激素在EC中具有重要作用,可通过经典的核受体[雌激素受体 α (estrogen receptor α , ER α)、ER β]和G蛋白偶联ER(G protein-coupled estrogen receptor, GPER)来促进相关基因表达和肿瘤细胞增殖,参与EC的发生、发展。Chakraborty等^[12]研究表明,雌激素可作用于巨噬细胞的ER α ,介导其向免疫抑制方向极化,促使CD8 $^{+}$ T细胞功能失调并逐渐耗竭,从而导致EC进展。芳香化酶属于细胞色素P450酶家族,主要存在于卵巢、胎盘、脂肪组织中,对于绝经后女性而言,该酶能够将雄激素转换成雌激素,其在EC组织中的表达显著高于周围正常组织;而AIs作为芳香化酶的非甾体竞争性抑制剂,能够抑制外周雄激素向雌激素转化,减少雌激素的产生,抑制雌激素对子宫内膜的不良影响,从而减缓肿瘤细胞

的增殖速度,延长患者生命^[13]。来曲唑是第三代AIs,属于可逆的非甾体咪唑类抑制剂。有学者指出,对于复发性ER阳性EC患者,来曲唑联合阿贝西利可表现出持久的治疗效果;然而,长期的雌激素剥夺治疗会降低患者机体内ER的表达量,进而激活PI3K/Akt信号通路,从而导致耐药^[14]。Liu等^[15]研究表明,抑制PI3K/Akt信号通路的选择性“成瘾”,可有效逆转AIs产生的抗性。研究发现,PI3K/Akt/mTOR信号通路的激活与EC、肺癌、乳腺癌等多种肿瘤的恶性行为密切相关,其中mTOR是该信号通路的主要效应因子,其表达水平上调能加速肿瘤细胞生长、增殖、转移等恶性生物学进程^[16]。依维莫司是口服mTOR抑制剂,能阻断细胞内PI3K/Akt/mTOR信号通路的下游分子,从而抑制细胞增殖和肿瘤生长^[17]。此外有研究证实,依维莫司能够通过阻断PI3K/Akt信号通路,进而逆转内分泌治疗耐药^[18]。

本研究将依维莫司和来曲唑联合用于转移/复发性EC患者的临床治疗,结果显示,观察组患者的客观缓解率(53.16% vs. 22.08%)、疾病控制率(89.87% vs. 68.83%)、中位PFS(6.47个月 vs. 4.63个月)和中位OS(10.79个月 vs. 8.84个月)均显著高于或长于对照组,提示与单独使用来曲唑相比,两药联用在提高患者客观缓解率及疾病控制率、延长生存期方面更具优势。Soliman等^[19]也研究发现,晚期/复发性子宫内膜样EC患者在联合使用依维莫司、来曲唑和二甲双胍治疗后,其中位PFS、OS可分别延长至5.7、19.6个月。

血清肿瘤标志物是恶性肿瘤诊断、疗效评估的重要指标,其中CA125、HE4、VEGF、MMP-9在EC患者体内异常升高,是EC辅助诊断和病情监测的重要生物标志物。研究显示,CA125水平与EC患者国际妇产科联盟分期、病理分化程度、肌层浸润深度有关^[20];HE4表达上调,能够诱导肿瘤细胞早期浸润和转移,促进疾病进展,且高水平HE4与EC患者预后不良有关;VEGF是一种敏感的特异性血管新生诱导因子,能促进肿瘤细胞血管增生及其在血管内皮中的迁移,并可增加血管通透性^[21];MMP-9由结缔组织、肿瘤组织表达和分泌,能降解细胞外基质,进而促进肿瘤细胞侵袭和转移^[22]。本研究结果显示,与治疗前比较,两组患者治疗第6个周期时的血清CA125、HE4、VEGF、MMP-9水平均显著降低,且观察组上述指标均显著低于对照组,提示与单独使用来曲唑相比,两药联用能更好地降低患者血清肿瘤标志物水平,这可能与两药的叠加或协同作用有关。

安全性评价结果显示,观察组发生口腔炎的患者比例显著高于对照组;而两组发生白细胞减少、血小板减少、胃肠道反应、神经毒性、肝肾毒性、脱发、潮热盗汗的患者比例比较,差异均无统计学意义。观察组患者口腔炎发生概率的升高,可能是因为依维莫司在发挥抗肿瘤

作用时会非特异性地影响口腔黏膜细胞,导致其分裂受阻、修复能力下降,同时该药对患者的免疫功能也有一定的抑制作用。可见,临床在治疗过程中应重点关注。

本研究存在如下不足:(1)样本量较小且来自同一家医疗机构,可能存在一定的选择偏倚,后期需进行大样本、多中心研究;(2)随访时间较短,考察指标有限,未能全面评估依维莫司、来曲唑联合TC或TP方案的有效性和安全性,后期可延长随访时间、增加更多客观指标加以评价。

综上所述,依维莫司联合来曲唑与常规化疗可有效提高转移/复发性EC患者的近期疗效,延长其生存期,降低其血清肿瘤标志物水平,但需关注毒副反应尤其是口腔炎的发生情况。

参考文献

- [1] 王婧,周巧云,王牧雨,等.绝经后出血子宫内膜癌危险因素分析及预测模型的建立[J].首都医科大学学报,2025,46(1):143-149.
- [2] REN K, WANG W H, SUN S, et al. Recurrent patterns after postoperative radiotherapy for early stage endometrial cancer: a competing risk analysis model[J]. Cancer Med, 2022, 11(1):257-267.
- [3] LEGGE F, RESTAINO S, LEONE L, et al. Clinical outcome of recurrent endometrial cancer: analysis of post-relapse survival by pattern of recurrence and secondary treatment[J]. Int J Gynecol Cancer, 2020, 30(2):193-200.
- [4] 浦希,周月鹏,陈德玉.芳香化酶抑制剂治疗雌激素相关肿瘤引起代谢失衡的研究进展[J].江苏大学学报(医学版),2021,31(5):386-390.
- [5] ZHOU D B, OUYANG Q C, LIU L P, et al. Chemotherapy modulates endocrine therapy-related resistance mutations in metastatic breast cancer[J]. Transl Oncol, 2019, 12(5):764-774.
- [6] SLOMOVITZ B M, JIANG Y Y, YATES M S, et al. Phase II study of everolimus and letrozole in patients with recurrent endometrial carcinoma[J]. J Clin Oncol, 2015, 33(8):930-936.
- [7] SCHWARTZ L H, LITIÈRE S, DE VRIES E, et al. RECIST 1.1: update and clarification: from the RECIST committee[J]. Eur J Cancer, 2016, 62:132-137.
- [8] FREITES-MARTINEZ A, SANTANA N, ARIAS-SANTIAGO S, et al. Using the common terminology criteria for adverse events (CTCAE version 5.0) to evaluate the severity of adverse events of anticancer therapies[J]. Actas Dermosifiliogr (Engl Ed), 2021, 112(1):90-92.
- [9] 姜洁.《妇科恶性肿瘤紫杉类药物临床应用专家共识》解读[J].实用妇产科杂志,2020,36(2):111-114.
- [10] MIRZA M R, BJØRGE L, MARMÉ F, et al. Palbociclib plus letrozole in estrogen receptor-positive advanced/recurrent endometrial cancer: double-blind placebo-controlled randomized phase II ENGOT-EN3/PALEO trial[J]. Gynecol Oncol, 2025, 192:128-136.
- [11] HOJNIK M, SINREIH M, ANKO M, et al. The co-expression of estrogen receptors ER α , ER β , and GPER in endometrial cancer[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(3):3009.
- [12] CHAKRABORTY B, BYEMERWA J, SHEPHERD J, et al. Inhibition of estrogen signaling in myeloid cells increases tumor immunity in melanoma[J]. J Clin Invest, 2021, 131(23):e151347.
- [13] VAN WEELDEN W J, BIRKENDAHL P B, LALISANG R I, et al. The effect of progestin therapy in advanced and recurrent endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. BJOG, 2023, 130(2):143-152.
- [14] KONSTANTINOPoulos P A, LEE E K, XIONG N Y, et al. A phase II, two-stage study of letrozole and abemaciclib in estrogen receptor-positive recurrent endometrial cancer[J]. J Clin Oncol, 2023, 41(3):599-608.
- [15] LIU Y, ZHANG X B, LIU J J, et al. Everolimus in combination with letrozole inhibit human breast cancer MCF-7/Aro stem cells via PI3K/mTOR pathway: an experimental study[J]. Tumour Biol, 2014, 35(2):1275-1286.
- [16] 徐茜茜,王蕾,刘志勇,等.阳和化岩汤通过ER/PI3K/Akt/mTOR通路逆转乳腺癌他莫昔芬耐药[J].中国实验方剂学杂志,2021,27(7):34-41.
- [17] 骆小珊,谢甦,冯豆豆,等.薯蓣丸联合依维莫司对TGF- β 诱导三阴性乳腺癌细胞上皮间质转化的抑制作用[J].中成药,2025,47(7):2190-2197.
- [18] XU Y, SUN Q. Headway in resistance to endocrine therapy in breast cancer[J]. J Thorac Dis, 2010, 2 (3) : 171-177.
- [19] SOLIMAN P T, WESTIN S N, IGLESIAS D A, et al. Everolimus, letrozole, and metformin in women with advanced or recurrent endometrioid endometrial cancer: a multi-center, single arm, phase II study[J]. Clin Cancer Res, 2020, 26(3):581-587.
- [20] 龚江. HE4、VEGF、MMP-9在子宫内膜癌中的表达及其与超声造影定量参数的相关性[J].检验医学与临床, 2023, 20(22):3340-3343.
- [21] 于坤,周衍德,何磊磊.DCE-MRI参数与子宫内膜癌分化程度及组织VEGF、P53表达的关系[J].临床放射学杂志,2024,43(12):2128-2132.
- [22] 王绍丹,徐晓飞,伊碧霞.盆腔磁共振成像联合血清生长分化因子15和基质金属蛋白酶-9对子宫内膜癌患者淋巴结转移的评估价值[J].中国妇幼保健,2024,39(23):4774-4777.

(收稿日期:2025-08-20 修回日期:2025-11-20)

(编辑:张元媛)