

• 综 述 •

PI3K/AKT/mTOR 信号通路抑制剂在卵巢癌治疗中的研究进展

陈 颖, 毕芳芳, 杨 清*

中国医科大学附属盛京医院 妇产科, 辽宁 沈阳 110004

摘 要: 卵巢癌是女性生殖系统最致命的恶性肿瘤。目前, 针对卵巢癌的规范治疗方案是肿瘤细胞减灭术辅以紫杉醇/铂类联合化疗, 然而大多数晚期卵巢癌患者最终因对化疗药物耐药而复发。PI3K/AKT/mTOR 信号通路作为一条重要的原癌基因通路, 在卵巢癌中激活并在卵巢癌的增殖、侵袭、细胞周期进程、血管形成及耐药中发挥着重要的作用, 抑制该通路是卵巢癌的一个潜在治疗方法。对 PI3K/AKT/mTOR 信号通路抑制剂在卵巢癌治疗中的研究进展进行综述。

关键词: PI3K/AKT/mTOR 信号通路; 抑制剂; 卵巢癌; 靶向治疗

中图分类号: R984 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2018)05-1273-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.05.058

Research progress on PI3K/AKT/mTOR signaling pathway inhibitors in treatment of ovarian cancer

CHEN Ying, BI Fang-fang, YANG Qing

Department of Obstetrics and Gynecology, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, China

Abstract: Ovarian cancer remains the leading cause of death in gynecologic malignancies. The current standard treatment for ovarian cancer includes radical surgery and platinum or taxane-based chemotherapy. However, most advanced ovarian cancer patients eventually relapse due to drug resistance to chemotherapy. As such, the search for more effective anti-ovarian cancer agents is urgent. The PI3K/AKT/mTOR pathway is thought to be one of the most important oncogenic pathways in human cancer. An increasing body of evidence has shown that this pathway is frequently hyperactivated in ovarian cancer and contributes to disease initiation and development, including proliferation, invasion, cell cycle progression, angiogenesis, and chemo-resistance. Inhibition of this pathway through small molecule compounds represents an attractive potential therapeutic approach for ovarian cancer. Therefore, research progress on PI3K/AKT/mTOR signaling pathway inhibitors in treatment of ovarian cancer is reviewed in this paper.

Key words: PI3K/AKT/mTOR signaling pathway; inhibitors; ovarian cancer; targeted therapy

卵巢癌是妇科最致命的恶性肿瘤之一, 发病率逐年升高。在疾病早期, 由于缺乏有效的筛查方案以及特异性临床症状, 卵巢癌一经诊断常处于晚期阶段。目前针对卵巢癌的规范治疗方案是肿瘤细胞减灭术辅以术后铂类/紫杉醇联合化疗。尽管许多接受初次化疗的患者对化疗的反应率很高, 但是大多数晚期卵巢癌患者最终因对化疗药物耐药而复发^[1-2]。因此, 寻找新的治疗方法是卵巢癌研究的主流。

磷脂酰肌醇-3 激酶 (PI3K) 属于脂质激酶家族的一员。根据 PI3K 的结构特点, 可将其分为 3 种类型 PI3KI、PI3KII 和 PI3KIII。PI3KI 是其中研究最为深入的一种类型, 在肿瘤的发生中起着重要的作用^[3]。蛋白激酶 B (PKB 又称 AKT) 是 PI3K/AKT/mTOR 信号通路的中心分子。AKT 一旦被激活便从细胞膜异位到细胞质及细胞核, 使下游的多种靶蛋白磷酸化, 从而促进细胞增殖、分化、凋亡、血管

收稿日期: 2018-03-26

基金项目: 辽宁省卵巢癌恶性肿瘤病例信息平台的建立及诊治技术规范推广项目 (LNCCC-A01-2015); 沈阳市科技计划项目 (17-230-9-10); 中国医科大学 2017 年度学科提升计划项目 (2017CXTD05); 盛京自由研究者计划项目 (201704)

作者简介: 陈 颖, 女, 研究方向为妇科肿瘤的基础与临床研究。E-mail: 18270916865@163.com

***通信作者** 杨 清 (1963—), 女, 教授, 主任医师, 博士生导师。E-mail: yangq@sj-hospital.org

生成和代谢等效应^[4-6]。哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)是一种非典型的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,参与细胞的生长,生存及运动等过程的调节。mTOR通过两个特异的多蛋白复合物 mTORC1 和 mTORC2 发挥功能。激活的 mTORC1 可以通过调节下游分子真核生物翻译起始调节因子 4E 结合蛋白 1 (4E-BP1) 和 p70S6K 来发挥作用, 4E-BP1 和 p70S6K 均是蛋白质合成的重要调控因子。mTORC2 可以磷酸化 AKT 的 Ser 473 位点来反馈上调 AKT 的表达^[7]。大量研究表明, PI3K/AKT/mTOR 信号通路中基因的突变或扩增致使该通路在卵巢癌中处于过度激活状态^[8-11]。且过度激活的 PI3K/AKT/mTOR 信号通路与卵巢癌的增殖、侵袭转移、细胞周期进程、血管形成及耐药等恶性行为密切相关^[12]。因此, 靶向 PI3K/AKT/mTOR 信号通路成为卵巢癌精准治疗的热点, PI3K/AKT/mTOR 信号通路主要分为 PI3K 抑制剂、AKT 抑制剂、mTOR 抑制剂和 PI3K/mTOR 双重抑制剂。目前许多针对 PI3K/AKT/mTOR 信号通路的抑制剂已进入到卵巢癌治疗的临床实验中, 本文将该通路抑制剂在卵巢癌治疗中的研究进展进行综述。

1 PI3K 抑制剂

目前研究表明, PI3K 抑制剂无论是单药治疗还是与细胞毒性药物联合治疗都表现出了有效的抗卵巢癌治疗效应^[13]。PI3K 抑制剂主要包括泛 PI3K 抑制剂和 PI3K 亚型特异性抑制剂, 因为泛 PI3K 抑制剂具有良好的抗肿瘤活性、毒性低等优点, 故目前临床实验中主要运用泛 PI3K 抑制剂进行研究^[14]。

1.1 GDC-0941, 2

GDC-0941, 2 是一种由 Genentech 公司研发的泛 I 型 PI3K 抑制剂, 目前关于 GDC-0941, 2 在卵巢癌治疗中的研究已进入临床 I 期阶段, 在该研究中肿瘤患者被给予 15~450 mg 剂量不等的 GDC-0941, 2 治疗, 每 28 天 1 个疗程, 并根据 ¹⁸F-FDG-PET、血浆及肿瘤组织中磷酸化的 AKT 和 S6 核糖体蛋白水平来评估药物治疗效果。结果表明 1 名伴有 PTEN 缺失及 PIK3CA 扩增的卵巢癌耐药患者对治疗存在部分反应, 且患者在 330 mg/d 药物剂量治疗时能发挥较大的抗肿瘤治疗效果, 同时其药物毒性反应较轻, 故建议在临床 II 期实验中使用 330 mg 药物剂量进行研究^[14]。

1.2 BKM120

BKM120 作为研究的最为深入的泛 PI3K 抑制剂

之一, 目前在卵巢癌中的治疗已进入到临床 I 期阶段, 在该研究中患者被给予不同剂量的 BKM120 治疗, 结果表明 100 mg/d 是患者的最大耐受剂量^[15]。BKM120 能够损伤同源同组修复进程, 因而能够增加卵巢癌细胞对 PARP 抑制剂奥拉帕尼的敏感性, 因此研究考虑将 BKM120 联合 PARP 抑制剂奥拉帕尼来治疗卵巢癌^[16]。目前关于 BKM120 与奥拉帕尼联合治疗卵巢癌的研究已进入临床 I 期研究阶段, 该研究中卵巢癌患者被要求每日口服奥拉帕尼片剂 2 次并口服 BKM120 片剂 1 次, 每 28 天 1 个疗程, 剂量采用 3+3 升级设计以确定最佳的联合治疗方案。结果表明, 卵巢癌患者对 BKM120 与奥拉帕尼联合治疗有反应, 但 BKM120 与奥拉帕尼联合治疗的疗效与 BKM120 单独治疗的疗效比较需要临床 II 期研究进行评估^[17]。

2 AKT 抑制剂

AKT 抑制剂可分为 3 类: 磷脂酰肌醇类似物、ATP-竞争性抑制剂和变构抑制剂。磷脂酰肌醇类似物是临床上的研究最多的 AKT 抑制剂, 它能够阻断 PIP3 与 AKT 的 PH 域结合, 从而阻止 AKT 的磷酸化激活。GSK795 和 GSK2110183 是一种 ATP-竞争性 AKT 抑制剂。

2.1 哌立福辛

哌立福辛是临床上发展的第 1 个磷脂酰肌醇类似物 AKT 抑制剂, 临床前实验表明它能够抑制卵巢癌细胞的增殖并增强癌细胞对紫杉醇的敏感性^[18]。目前哌立福辛在耐药及复发卵巢癌中的研究已进入临床 II 期研究阶段, 该 II 期研究的目的是评估哌立福辛单药治疗的安全性和有效性, 研究中患者被分为 PI3KCA 野生型组和 PI3KCA 突变型组, 首日予 600 mg 哌立福辛口服治疗, 后予 100 mg 剂量维持治疗, 研究结果表明卵巢癌 PI3KCA 野生型和突变型患者的疾病控制率分别为 12.5%、40.0%, 最常见的毒性反应是贫血和厌食症, 虽然哌立福辛对治疗卵巢癌有一定的疗效, 但效果未达到预期值^[19]。

2.2 uprosertib

目前关于 uprosertib 在卵巢癌治疗中的研究已进入临床 I 期阶段, 在该研究中 12 例铂耐药卵巢癌患者被分为 3 组, 每天分别给予 25、50、75 mg uprosertib 治疗, 动态 FDG-PET 扫描及肿瘤活检被用于判断 uprosertib 对卵巢癌治疗的效应, 结果未发现 FDG-PET 与 uprosertib 治疗间的剂量反应效应变化, 但肿瘤活检结果表明在 50~75 mg uprosertib 治

疗的情况下耐药卵巢癌患者组织中的 AKT 通路得到了一定程度的抑制^[20]。

2.3 GSK2110183

目前 GSK2110183 也已进入临床 I 期研究阶段, 该研究的目的是寻找 GSK2110183 与卡铂/紫杉醇联合治疗铂类耐药卵巢癌患者的最大耐受剂量, 患者被给予每日逐渐增加剂量的 GSK2110183 (50~150 mg) 与卡铂 (AUC 5) /紫杉醇 (175 mg/m²) 联合治疗, 并通过测量 GCIG CA125 和 RECIST 来评估疗效, 结果表明给予 125 mg/d GSK2110183 及卡铂 (AUC 5) /紫杉醇 (175 mg/m²) 联合治疗卵巢癌患者能够取得良好的疗效^[21]。

2.4 MK-2206

MK-2206 是第 1 个进入临床研究的 Akt 变构抑制剂。目前, MK-2206 在耐药性卵巢癌及复发性卵巢癌治疗已进入临床 I 期研究阶段, 临床 I 期实验表明 MK-2206 的药物最大耐受剂量是隔日 60 mg, 因 MK-2206 的半衰期较长, 60~80 h, 故 Yap 等^[22]研究想比较隔周治疗与隔日治疗的效果, 在研究中患者被分为两组, 一组予 60 mg MK-2206 隔日治疗, 一组分别予 90、135、150、200、250、300 mg MK-2206 隔周治疗, MRI 用于评估治疗效果。结果表明 200 mg MK-2206 隔周治疗与 60 mg MK-2206 隔日治疗一样能够阻断 AKT 信号通路并建议在 MK-2206 肿瘤治疗的 II 期临床研究中选用 200 mg MK-2206 隔周治疗。另外 Whicker 等^[23]研究表明 MK-2206 能够通过抑制同源重组修复通路来增加 BRCA1 缺陷卵巢癌患者对 PARP 抑制剂奥拉帕尼的敏感性。

2.5 ARQ 092

ARQ 092 作为近年来研究较多的一种变构抑制剂能够通过作用于 AKT1 的 E17K 位点来有效地抑制 AKT 的磷酸化, 目前关于 ARQ 092 的研究已处于临床 I 期研究阶段, 但关于 ARQ 092 在卵巢癌治疗中的研究尚处于临床前研究阶段, 多项研究表明 ARQ 092 在抑制卵巢癌细胞增殖及增加癌细胞对化疗药物的敏感性中发挥着重要的作用^[24-25]。

综上所述, AKT 抑制剂在耐药性卵巢癌的治疗中发挥着重要的作用, AKT 抑制剂可能为卵巢癌耐药治疗带来新的前景。

3 mTOR 抑制剂

mTOR 抑制剂分为 mTORC1 抑制剂和 mTORC1/2 双重抑制剂。mTORC1 抑制剂通常是指雷帕霉素及其类似物, 目前关于雷帕霉素及其类似物已在卵巢

癌治疗中的研究已进入临床 I / II 期研究阶段^[26]。由于 mTORC2 对 AKT 反馈激活的存在影响了 mTORC1 抑制剂的药效, 故研究人员开始开发 mTORC1/2 双重抑制剂, 目前关于 mTORC1/2 双重抑制剂在卵巢癌治疗中的研究尚处于临床前研究阶段。

3.1 替西罗莫司

替西罗莫司作为研究的最为深入的雷帕霉素类似物之一, 目前在卵巢癌中的治疗已进入临床 II 期研究阶段。妇科肿瘤组 (GOG) 在 60 例复发性上皮性卵巢和原发性腹膜癌患者中进行了替西罗莫司单药治疗的 II 期临床试验。结果表明在 54 例符合标准的患者中有 9.3% 患者对该药物治疗有部分反应, 24.1% 患者获得了超过 6 个月的无进展生存期。可见复发性上皮性卵巢对替西罗莫司治疗有轻微的反应, 但由于实验结果没有达到预期, 没有进行第 3 阶段的研究^[27]。同样 AGO 研究组在 2016 年发表的另一项临床 II 期试验中, 研究者给 22 例顺铂耐药卵巢癌患者每周静脉注射 25 mg 替西罗莫司进行治疗。结果表明, 21 例符合标准的患者中有 47.6% 患者获得了 4 个月的无病生存期。但由于在观察期内有 10 例患者疾病出现进展, 1 例患者死亡, 实验未达到预期效果而终止^[28]。

3.2 依维莫司

依维莫司同样属于雷帕霉素类似物, 目前关于依维莫司联合来曲唑治疗雌激素受体阳性的高级别卵巢癌的临床 II 期研究已完成。在该项研究中患者被要求每天服用 10 mg 依维莫司和 2.5 mg 来曲唑进行治疗, 结果表明在评估期内 19 例患者中有 9 例仍存活, 平均无进展生存期为 3.9 个月, 平均存活期为 13 个月, 依维莫司联合来曲唑治疗具有一定的疗效^[29]。

3.3 ridaforolimus

ridaforolimus 是雷帕霉素类似物中的一种, 目前关于 ridaforolimus 与紫杉醇/卡铂联合治疗卵巢癌等恶性肿瘤的研究已进入临床 I 期研究阶段, 该研究的目的是为了确定 ridaforolimus 治疗的最大耐受剂量以及 II 期临床研究的最佳推荐剂量。在该研究中, 患者被要求每周连续 5 d 口服 10~30 mg ridaforolimus, 同时静脉注射卡铂 (AUC 5) /紫杉醇 (175 mg/m²), 结果表明 ridaforolimus 与紫杉醇/卡铂联合治疗具有预期的抗肿瘤效应且未见明显不良反应, 在 II 期研究中推荐 ridaforolimus 30 mg (1~5 和 8~12 d) 同时静脉注射卡铂 (AUC 5) /紫杉醇

(175 mg/m²) 联合治疗, 21d 为 1 个周期^[30]。

4 PI3K/mTOR 双重抑制剂

PI3K/mTOR 双重抑制剂一开始是作为 PI3K 抑制剂使用的, 随着研究的进展发现其对 mTORC1/2 的 ATP 结合位点也起到等效的抑制作用。

4.1 NVP-BEZ235

NVP-BEZ235 是一种咪唑并喹啉的衍生物, 研究显示 NVP-BEZ23 不仅能够抑制肿瘤细胞的增殖还能诱导细胞的凋亡, 在增强抗癌药物抗肿瘤活性的同时, 还能逆转抗癌药物引起 AKT 活化^[31]。NVP-BEZ235 在卵巢癌中尚处于临床前研究阶段, 目前研究结果提示 NVP-BEZ235 能够抑制卵巢癌细胞的增殖并诱导癌细胞的凋亡, 在卵巢癌治疗中发挥着重要的作用^[32]。

4.2 PF-05212384

PF-05212384 属于泛 I 型 PI3K/mTOR 双重抑制剂, 目前关于 PF-05212384 联合依立替康或 MEK 抑制剂 PD-0325901 在卵巢癌中的研究已进入临床 I 期研究阶段, 在该项研究中采用 3+3 升级设计已确定最佳的联合治疗方案。结果表明在治疗中 5 例卵巢癌患者中有 3 位患者获得了部分缓解, PF-05212384 与依立替康 180 mg/m² 联合治疗的最佳剂量为 110 mg/周, 而与 PD-0325901 联合使用的最高剂量为 154 mg/周^[33]。

5 结语

PI3K/AKT/mTOR 信号通路在卵巢癌中的增殖、侵袭、细胞周期进程、血管形成及耐药中发挥着重要的作用, 因而 PI3K/AKT/mTOR 信号通路抑制剂成为卵巢癌治疗新方向。部分药物已进入卵巢癌治疗的临床 I/II 期研究, 且取得了可观的研究成果。然而, 目前还没有关于卵巢癌治疗的临床 III 期试验, 将来仍需要大量的研究去发展 PI3K/AKT/mTOR 信号通路相关抑制剂, 让更多的癌症人群从中获益。

参考文献

- [1] 田红, 于鹏, 吴小茗, 等. 卵巢癌的治疗药物研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2015, 30(1): 103-107.
- [2] Li D, Wu Q J, Bi F F, *et al.* Effect of the BRCA1-SIRT1-EGFR axis on cisplatin sensitivity in ovarian cancer [J]. *Am J Transl Res*, 2016, 8(3): 1601-1608.
- [3] Li H, Zeng J, Shen K. PI3K/AKT/mTOR signaling pathway as a therapeutic target for ovarian cancer [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2014, 290(6): 1067-1078.

- [4] Yu J S, Cui W. Proliferation, survival and metabolism: the role of PI3K/AKT/mTOR signaling in pluripotency and cell fate determination [J]. *Development*, 2016, 143(17): 3050-3060.
- [5] 苏泱, 周琰, 张剑军, 等. PI3K/Akt/mTOR 信号通路抑制剂在尤文肉瘤治疗中的研究进展 [J]. 癌症进展, 2017, 15(8): 859-862, 890.
- [6] Saxton R A, Sabatini D M. mTOR signaling in growth, metabolism, and disease [J]. *Cell*, 2017, 168(6): 960-976.
- [7] Levine D A, Bogomolny F, Yee C J, *et al.* Frequent mutation of the PIK3CA gene in ovarian and breast cancers [J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(8): 2875-2878.
- [8] Mabuchi S, Kuroda H, Takahashi R, *et al.* The PI3K/AKT/mTOR pathway as a therapeutic target in ovarian cancer [J]. *Gynecol Oncol*, 2015, 137(1): 173-179.
- [9] Cheaib B, Auguste A, Leary A. The PI3K/Akt/mTOR pathway in ovarian cancer: therapeutic opportunities and challenges [J]. *Chin J Cancer*, 2015, 34(1): 4-16.
- [10] de Melo A C, Paulino E, Garces Á H. A review of mTOR pathway inhibitors in gynecologic cancer [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017: 4809751.
- [11] Liu M, Qi Z, Liu B, *et al.* RY-2f, an isoflavone analog, overcomes cisplatin resistance to inhibit ovarian tumorigenesis via targeting the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(28): 25281-25294.
- [12] Banerjee S, Kaye S B. New strategies in the treatment of ovarian cancer: current clinical perspectives and future potential [J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(5): 961-968.
- [13] Sarker D, Ang J E, Baird R, *et al.* First-in-human phase I study of picti lisib (GDC-0941), a potent pan-class I phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K) inhibitor, in patients with advanced solid tumors [J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(1): 77-86.
- [14] 张献, 冯欣. PI3K/AKT/mTOR 信号通路抑制剂在宫颈癌治疗中的研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2018, 33(5): 1278-1284.
- [15] Rodon J, Braña I, Siu L L, *et al.* Phase I dose-escalation and -expansion study of buparlisib (BKM120), an oral pan-Class I PI3K inhibitor, in patients with advanced solid tumors [J]. *Invest New Drugs*, 2014, 32(4): 670-681.
- [16] Wang D, Li C, Zhang Y, *et al.* Combined inhibition of PI3K and PARP is effective in the treatment of ovarian cancer cells with wild-type PIK3CA genes [J]. *Gynecol Oncol*, 2016, 142(3): 548-556.
- [17] Matulonis U A, Wulf G M, Barry W T, *et al.* Phase I dose escalation study of the PI3kinase pathway inhibitor BKM120 and the oral poly (ADP ribose) polymerase (PARP) inhibitor olaparib for the treatment of high-grade

- serous ovarian and breast cancer [J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(3): 512-518.
- [18] Romero I, Bast R C Jr. Minireview: human ovarian cancer: biology, current management, and paths to personalizing therapy [J]. *Endocrinology*, 2012, 153(4): 1593-1602.
- [19] Hasegawa K, Kagabu M, Mizuno M, *et al.* Phase II basket trial of perifosine monotherapy for recurrent gynecologic cancer with or without PIK3CA mutations [J]. *Invest New Drugs*, 2017, 35(6): 800-812.
- [20] Gungor H, Saleem A, Agarwal R, *et al.* Pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of escalating repeat doses of the Akt inhibitor GSK795 in patients with ovarian cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29: 5064.
- [21] Blagden S, Hamilton A, Mileskin L, *et al.* 3 Afuresertib (GSK2110183), an oral AKT kinase inhibitor, in combination with carboplatin and paclitaxel in recurrent ovarian cancer [J]. *Eur J Cancer*, 2014, 50: 7.
- [22] Yap T A, Yan L, Patnaik A, *et al.* Interrogating two schedules of the AKT inhibitor MK-2206 in patients with advanced solid tumors incorporating novel pharmacodynamic and functional imaging biomarkers [J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(22): 5672-5685.
- [23] Whicker M E, Lin Z P, Hanna R, *et al.* MK-2206 sensitizes BRCA-deficient epithelial ovarian adenocarcinoma to cisplatin and olaparib [J]. *BMC Cancer*, 2016, 16: 550.
- [24] Yu Y, Savage R E, Eathiraj S, *et al.* Targeting AKT1-E17K and the PI3K/AKT Pathway with an allosteric AKT inhibitor, ARQ 092 [J]. *PLoS One*, 2015, 10(10): e0140479.
- [25] Yu Y, Hall T, Eathiraj S, *et al.* In-vitro and in-vivo combined effect of ARQ 092, an AKT inhibitor, with ARQ 087, a FGFR inhibitor [J]. *Anticancer Drugs*, 2017, 28(5): 503-513.
- [26] Gasparri M L, Bardhi E, Ruscito I, *et al.* PI3K/AKT/mTOR pathway in ovarian cancer treatment: are we on the right track [J]. *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 2017, 77(10): 1095-1103.
- [27] Behbakht K, Sill M W, Darcy K M, *et al.* Phase II trial of the mTOR inhibitor, temsirolimus and evaluation of circulating tumor cells and tumor biomarkers in persistent and recurrent epithelial ovarian and primary peritoneal malignancies: a Gynecologic Oncology Group study [J]. *Gynecol Oncol*, 2011, 123(1): 19-26.
- [28] Emons G, Kurzeder C, Schmalfeldt B, *et al.* Temsirolimus in women with platinum-refractory/resistant ovarian cancer or advanced/recurrent endometrial carcinoma. A phase II study of the AGO-study group (AGO-GYN8) [J]. *Gynecol Oncol*, 2016, 140(3): 450-456.
- [29] Colon-Otero G, Weroha S J, Foster N R, *et al.* Phase 2 trial of everolimus and letrozole in relapsed estrogen receptor-positive high-grade ovarian cancers [J]. *Gynecol Oncol*, 2017, 146(1): 64-68.
- [30] Chon H S, Kang S, Lee J K, *et al.* Phase I study of oral ridaforolimus in combination with paclitaxel and carboplatin in patients with solid tumor cancers [J]. *BMC Cancer*, 2017, 17(1): 407.
- [31] 潘燕红, 郭夏熠, 陆茵, 等. 第二代 mTOR 抑制剂的抗肿瘤研究进展 [J]. *药理学进展*, 2016, 40(11): 858-864.
- [32] Musa F, Alard A, David-West G, *et al.* Dual mTORC1/2 inhibition as a novel strategy for the resensitization and treatment of platinum-resistant ovarian cancer [J]. *Mol Cancer Ther*, 2016, 15(7): 1557-1567.
- [33] Wainberg Z A, Alsina M, Soares H P, *et al.* A multi-arm phase I study of the PI3K/mTOR inhibitors PF-04691502 and gedatolisib (PF-05212384) plus irinotecan or the MEK inhibitor PD-0325901 in advanced cancer [J]. *Target Oncol*, 2017, 12(6): 775-785.