

# 靶向 PI3K/AKT/mTOR 通路治疗子宫内膜癌的研究现状

吴昭怡<sup>1</sup>, 黄金智<sup>2</sup>, 张庆余<sup>2</sup>, 陈丹伟<sup>1</sup>

(1. 广东医科大学第一临床医学院, 广东 湛江 524000;

2. 广东医科大学附属第一医院妇产科, 广东 湛江 524000)

**摘要:** 子宫内膜癌的发病率逐年上升, 目前的治疗手段以手术为主, 放化疗为辅。但对于晚期、复发性或转移性患者效果不佳, 尤其是现阶段难以确定子宫内膜癌复发的风险因素, 且缺少个性化辅助治疗的可靠依据, 故子宫内膜癌常因过度治疗而产生系统毒性。深入研究子宫内膜癌发生发展的内存机制, 开发新型替代药物或新靶向药物和个性化治疗方案具有重要意义。在实体瘤中, 子宫内膜癌的 PI3K/AKT/mTOR 通路改变率最高, 本文就该通路在子宫内膜癌中的作用机制和靶向本通路的药物研究与临床实验进展作一综述。

**关键词:** PI3K/AKT/mTOR; 子宫内膜癌; PI3K/AKT/mTOR 通路; 靶向药物

**中图分类号:** R737.33

**文献标识码:** A

**DOI:** 10.3969/j.issn.1006-1959.2022.12.016

**文章编号:** 1006-1959(2022)12-0068-05

## Research Status of Targeted PI3K/AKT/mTOR Pathway in the Treatment of Endometrial Carcinoma

WU Zhao-yi<sup>1</sup>, HUANG Jin-zhi<sup>2</sup>, ZHANG Qing-yu<sup>2</sup>, CHEN Dan-wei<sup>1</sup>

(1. The First Clinical Medical College of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524000, Guangdong, China;

2. Department of Obstetrics and Gynecology, Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524000, Guangdong, China)

**Abstract:** The incidence of endometrial carcinoma is increasing year by year. At present, the main treatment is surgery, supplemented by radiotherapy and chemotherapy. However, it is not effective for patients with advanced, recurrent or metastatic diseases, especially at this stage, it is difficult to determine the risk factors of endometrial carcinoma recurrence, and there is a lack of reliable basis for personalized adjuvant therapy. Therefore, endometrial carcinoma often has systemic toxicity due to excessive treatment. It is of great significance to further study the memory mechanism of the occurrence and development of endometrial carcinoma, and develop new alternative drugs or new targeted drugs and personalized treatment programs. In solid tumors, the change rate of PI3K/AKT/mTOR pathway in endometrial carcinoma is the highest. This article reviews the mechanism of PI3K/AKT/mTOR pathway in endometrial carcinoma and the progress of drug research and clinical trials targeting this pathway.

**Key words:** PI3K/AKT/mTOR; Endometrial cancer; PI3K/AKT/mTOR pathway; Targeted drugs

子宫内膜癌(endometrial carcinoma, EC)是女性生殖系统最为常见的恶性肿瘤之一<sup>[1]</sup>, 其发病率逐年上升<sup>[2]</sup>。尽管大多数子宫内膜癌患者能在早期被诊断, 手术预后良好。但全身细胞毒性化疗对晚期、复发性或转移性子宫内膜癌患者效果不佳, 中位生存率不到1年, 中位无进展生存率为4个月, 远处转移患者的5年生存率仅达17%<sup>[3]</sup>。目前很难确定子宫内膜癌复发的风险因素, 并且缺少个性化辅助治疗的可靠依据, 因此子宫内膜癌常因过度治疗而产生系统毒性<sup>[4]</sup>。深入研究子宫内膜癌发生发展的机制, 开发新型替代药物或新靶向药物和个性化治疗方案具有重要意义。有研究指出<sup>[5]</sup>, 依据基因突变情况将子宫内膜癌(307例子宫内膜样癌, 53例浆液性和13例混合组织学病例)分为4类: ①超突变/聚合酶 $\epsilon$  (POLE)-变异(7%); ②超突变/MSI (MSI-H) (30%); ③拷贝数低[微卫星稳定(MSS)] (65%); ④拷贝数高(主要是浆液性组织学; 26%)。其中 POLE 无进展生存期最长, 而拷贝数高最短。子宫内膜癌在 PI3K/AKT 途径中的突变频率比癌症基因组图谱(TCGA)研究的其他肿瘤类型高, 其中 PTEN 和

PIK3CA 突变最普遍, 表明 PI3K/AKT/mTOR 在子宫内膜癌中发挥重要作用。现就 PI3K/AKT/mTOR 通路在子宫内膜癌中的作用机制和靶向本通路的药物研究与临床实验进展作一综述。

### 1 PI3K/AKT/mTOR 信号通路组成与生理功能

PI3K 最早于 20 世纪 80 年代被发现<sup>[6]</sup>, 属于脂质激酶家族, 可使磷脂酰肌醇的肌醇环磷酸化。根据 PI3K 的结构特点、调控模式和底物特异性分为 I 型、II 型、III 型 3 类。I 型 PI3K 功能的失调参与细胞生长信号的传递, 与多种人类癌症有关。I 型为异质二聚体, 由一个 p110 催化亚基和一个 p85 调节亚基共同组成。根据催化亚基 p110 的不同可分为 PI3K $\alpha$ 、PI3K $\beta$  和 PI3K $\delta$  3 个亚型<sup>[7,8]</sup>。编码 PI3K $\alpha$  的基因 PIK3CA 是肿瘤中最常见的突变基因, PIK3CA 突变后在异常激活 PI3K $\alpha$  的同时, 还能抑制抑癌基因 PTEN 的表达。II 型 PI3K 由三种单体催化异构体 (C2a、C2b 和 C2c) 组成, 参与调节细胞膜的运输。III 型 PI3K 只由一个催化亚基 (Vps34) 组成, 是细胞吞噬和自噬的关键调节因子。

肿瘤抑制基因 PTEN 是 PI3K 的负调控因子, PTEN 在功能上被激活时, 可使磷脂酰肌醇 3, 4, 5-三磷酸去磷酸化, 降低 PIP3 的水平从而逆转 AKT 的激活并抑制下游信号转导<sup>[9]</sup>。AKT 是丝氨酸/苏氨酸激酶, 可通过其 pleckstrin 同源性 (PH) 域与 PIP3

作者简介: 吴昭怡 (1996.1-), 女, 广东阳江人, 硕士研究生, 主要从事妇科肿瘤的研究

通讯作者: 黄金智 (1975.12-), 男, 山西长治人, 博士, 主任医师, 主要从事妇科肿瘤的研究

直接接触, Thr308 被 3-磷酸肌醇依赖性蛋白激酶 PDK1 磷酸化, Ser473 被未鉴定的分子激酶(通常称为 PDK2)磷酸化<sup>[10]</sup>, 而后被募集到质膜上激活。

mTOR 是丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, 为 PI3K 和 AKT 信号传导的下游效应子。在没有 PTEN 抑制的情况下, AKT 磷酸化并抑制结节性硬化症复合体(TSC), 导致 mTOR 激活。激活的 mTOR 随后形成 2 个不同的多蛋白复合物, mTORC1 和 mTORC2。mTORC1 通过调节葡萄糖代谢, 控制蛋白质和核苷酸的合成、蛋白酶体组装和自噬来影响细胞的增殖与生长。mTORC2 通过磷酸化第 473 位的丝氨酸残基以促进 AKT 的激活, 调控细胞增殖、存活、细胞骨架重排、细胞迁移、葡萄糖代谢和凋亡<sup>[11]</sup>。

## 2 PI3K/AKT/mTOR 途径与子宫内膜癌

在实体瘤中, 子宫内膜癌的 PI3K/AKT/mTOR 通路改变率最高, 其中 92% 的 I 型和 60% 的 II 型子宫内膜癌中该通路发生特异性改变<sup>[12]</sup>。通常, PI3K/AKT/mTOR 通路过度激活是由于上游酪氨酸激酶生长因子受体、磷酸酶和张力蛋白同源物(PTEN)功能丧失、PI3KCA 扩增或突变、PIK3R1、AKT 基因和 mTOR 表达升高<sup>[13,14]</sup>。PTEN 突变在 I 型子宫内膜癌发病机制中起关键作用, 而在 mTOR 中发现的突变可能主要参与 II 型子宫内膜癌的发病。

由于 PI3K/AKT/mTOR 通路在子宫内膜癌中突变率较高, 且均为激酶, 故靶向该通路的 3 个主要分子 PI3K/AKT/mTOR 成为近年来治疗子宫内膜癌的研究热点。此通路现有的抑制剂主要分为 4 大类: PI3K 抑制剂、AKT 抑制剂、mTOR 抑制剂和 PI3K/mTOR 双重抑制剂。

## 3 PI3K 抑制剂对子宫内膜癌的作用

3.1 Copanlisib (BAY80-6946) Copanlisib 是一种高选择性泛 I 类 PI3K 抑制剂, 已被证实可在各细胞系及异种移植模型中具有抗肿瘤功能和促细胞凋亡的活性。Patnaik A 等<sup>[15]</sup>研究显示, copanlisib 表现出剂量成比例的药代动力学和抗肿瘤活性, 其中 1 例 PIK3CA 和 PTEN 完全缺失的子宫内膜癌患者获得完全缓解, 1 例 PIK3CA 野生型、KRAS 突变型和未知 PTEN 状态患者和 1 例 PTEN 丢失病情稳定的患者, 在 28 天周期的第 1、8 和 15 天间断给药, 耐受性良好, 最大耐受剂量确定为 0.8 mg/kg, 最常见的不良反应是高血糖。Santin AD 等<sup>[16]</sup>研究显示, copanlisib 在具有 PIK3CA 点突变的持续性或复发性子宫内膜癌中具有良好耐受性, 但作为单一药物的活性有限, 其中 6 例患者对疾病稳定的总体反应最好, 中位无进展生存期为 2.8 个月; 在 6 个月时, 27% 的人存活且无进展, 中位总生存期为 15.2 个月, 最常见的不良反应与 Patnaik A 等<sup>[15]</sup>研究一致。copanlisib 在

PIK3CA 野生型或点突变型、KRAS 突变型、PTEN 突变的子宫内膜患者中一定作用, 但有必要进一步研究 copanlisib 的安全性和有效性。

3.2 BKM-120(buparlisib) BKM-120 通过竞争性结合 5'-三磷酸腺苷(ATP)上的脂质激酶结构域, 选择性地抑制 PI3K、PI3K $\alpha$ 、PI3K $\beta$ 、PI3K $\gamma$  和 PI3K $\delta$  的 4 种异构体, 在抑制增殖、促进细胞凋亡和阻断血管生成方面发挥重要作用。在晚期或复发性子宫内膜癌单药临床试验中, BKM-120 的毒性和最小抗肿瘤活性相关, 故在招募结束前因毒性而停止<sup>[17]</sup>。此外, Bian X 等<sup>[18]</sup>研究显示, 通过克隆细胞生长减少和三维球体分解实验发现, BKM-120 可增加奥拉帕利对 PTEN 缺陷的子宫内膜癌细胞敏感性。BKM-120 治疗子宫内膜癌的临床价值有待更多深入的研究。

3.3 Pilaralisib(SAR245408,XL147) Wheler J 等<sup>[19]</sup>研究显示, 在 Pilaralisib 联合紫杉醇和卡铂治疗实体瘤患者的 I 期剂量递增中, 18 例可评估的子宫内膜癌患者中有 1 例获得部分反应(5.6%), 中位无进展生存期为 3.3 个月。Pilaralisib 具有良好的安全性, 但并未增强紫杉醇联合卡铂在实体瘤中的抗肿瘤活性。需要进一步的临床评估来确定与 PI3K 通路抑制剂的有效组合策略。

3.4 GDC-0941 GDC-0941 为噁吩并嘧啶类泛 PI3K 抑制剂。Packer LM 等<sup>[20]</sup>评估 3 个 FGFR2 突变体对子宫内膜癌细胞系的协同作用, 发现 FGFR 抑制剂 BGJ398 和 GDC-0941 的组合可缩小肿瘤体积, 低于治疗剂量的 GDC-0941 可增强抗 FGFR 疗效, 且该联合疗法为 FGFR2 突变子宫内膜癌患者提供新的治疗方案。此外, Shapiro GI 等<sup>[21]</sup>研究显示, 1 例 KRAS 突变型子宫内膜样腺癌患者报告确认的部分反应, 另 1 例低分化 KRAS-突变型子宫内膜样腺癌患者, 且单独使用 PI3K 抑制剂的既往进展史报告了未经证实的部分缓解, 但作用有限。

## 4 AKT 抑制剂对子宫内膜癌的作用

4.1 MK-2206 Myers AP 等<sup>[22]</sup>的 II 期生物标志物分层研究显示, 无论 PI3KCA 突变状态如何, 其对复发性子宫内膜癌的疗效有限, 但在浆液性组织学患者中发现了适度的临床益处, 这可进一步探究。其中 13 例(36%)患者无法耐受 200 mg 的原始剂量水平, 需要延迟、减少剂量或从研究中移除, MK-2206 的毒性反应不容忽视, 最常见的是皮疹(44%)、疲劳(42%)、恶心(42%)、高血糖(31%)、腹泻(25%)、发烧(19%)和呕吐(17%)。

4.2 GSK2141795 Westin SN 等<sup>[23]</sup>研究显示 GSK2141795(50 mg)与 MEK 抑制剂曲美替尼(1.5 mg)联合治疗子宫内膜癌具有高毒性, 且在可耐受剂量下初步疗效不满意, II 期研究未启动。Aghajanian C

等<sup>[24]</sup>研究显示 GSK2141795(75 mg)安全且耐受性良好,最常见(>10%)的不良反应包括腹泻、疲劳、呕吐和食欲下降。但在该研究中,PIK3CA 突变或 PTEN 缺失的患者并未显示出对 GSK2141795 的敏感性。目前,GSK2141795 未在积极开发中。

4.3 Perifosine Hasegawa K 等<sup>[25]</sup>研究显示,Ⅱ期临床试验 perifosine 具有良好耐受性,其中 PIK3CA 野生型和突变型子宫内膜癌控制率分别为 47.1%和 14.3%,其中最常见的不良反应为贫血(22.5%)和厌食症(11.3%)。且免疫组化染色显示,PTEN 表达阴性的患者疾病控制率为 50.0%,PTEN 表达的缺失可能预示着 perifosine 单药治疗的临床疗效。

4.4 Capivasertib Westin SN 等<sup>[26]</sup>研究显示 capivasertib 联合奥拉帕利无严重不良事件,在子宫内膜癌中具有有良好的反应,其部分反应率为 44.4%,最常见的治疗相关不良事件是贫血(23.7%)和白细胞减少(10.5%)。肿瘤分析表明反应与免疫活性、细胞周期改变和 DNA 损伤反应之间存在很强的相关性,治疗抵抗与受体酪氨酸激酶和 RAS-MAPK 通路活性、代谢和表观遗传有关,因此在治疗前和治疗中获得的肿瘤样本可预测患者的获益性。

### 5 mTOR 抑制剂对子宫内膜癌的作用

5.1 替西罗莫司(Temsirolimus) Emons G 等<sup>[27]</sup>研究显示在晚期或复发性子宫内膜癌患者使用替西罗莫司后耐受性良好,且一些患者疾病长期稳定(>7 个月),但仍有部分患者复发,4 个月队列中 21 例可评估患者中的 10 例和 6 个月队列中 20 例可评估患者中的 8 例出现疾病进展,在招募的第一阶段,疗效没有达到预定的水平,试验被停止。Khawaja MR 等<sup>[28]</sup>的Ⅰ期剂量递增试验虽然样品数量较少(子宫内膜癌 4 例),但结果显示替西罗莫司联合二甲双胍组合具有良好的耐受性和适度有效性,推荐 25 mg/周替西罗莫司和 2000 mg/d 二甲双胍。

5.2 Sapanisertib(TAK-228) Voss MH 等<sup>[29]</sup>研究显示,在晚期实体瘤的Ⅰ期临床试验中,sapanisertib 展示可控的安全性,且随着给药间歇性的增加,耐受性更高。在子宫内膜癌患者中可观察到初步的抗肿瘤活性,推荐的Ⅱ期剂量包括 30 mg QW 和 5 mg QD。常见剂量限制性毒性反应包括高血糖、斑丘疹、虚弱和口腔炎。Sapanisertib(QW 给药)在子宫内膜癌(NCT02725268)患者中的Ⅱ期研究已完成登记。

### 6 PI3K/mTOR 双重抑制剂对子宫内膜癌的作用

6.1 LY3023414 LY3023414 是Ⅰ类 PI3K 亚型、mTORC1/2 和 DNA-PK 的新型选择性抑制剂,Bendell JC 等<sup>[30]</sup>研究显示,在晚期癌症患者中首次人体Ⅰ期中,LY3023414 具有可耐受的安全性和单药

活性,推荐的Ⅱ期剂量为 200 mg,2 次/d。其中 1 例子宫内膜癌患者获得部分缓解,持续时间大于 18 个月。但在前瞻性选择具有激活 PI3K 通路突变的晚期子宫内膜癌患者使用单一疗法 LY3023414 的Ⅱ期研究中,只表现出适度的单药活性<sup>[31]</sup>,最佳总体反应率为 16%,临床受益率为 28%,4 例患者得到部分反应,其中 2 例反应持续大于 9 个月,中位无进展生存期和总生存期分别为 2.5 个月和 9.2 个月,相关不良反应有贫血(71%)、高血糖(71%)、低白蛋白血症(68%)和低磷血症(61%);并没有观察到分子改变和反应之间的相关性。在子宫内膜癌细胞系、HEC-1A 细胞皮下异种移植模型及不同 PI3K 通路突变的患者来源异种移植模型中,LY3023414 与卡铂联合治疗具有协同抗肿瘤作用,且不增加单药毒性<sup>[32]</sup>,增强的卡铂诱导的 DNA 损伤反应和细胞凋亡可能是协同作用的机制,其抗肿瘤作用可能与 PI3K 通路的突变相关,这将为子宫内膜癌个体化治疗提供实验依据。

6.2 PF-04691502 和 PF-05212384 (PKI-587) PF-05212384 为三嗪类 PI3K/mTOR 双重抑制剂。Wainberg ZA 等<sup>[33]</sup>研究显示,PF-04691502 组合由于耐受性低而过早关闭,PF-05212384 加伊立替康有 1 例子宫内膜癌部分缓解。进一步的研究可能有助于解决临床开发中遇到的挑战,便于确定可耐受和有效的时间表以及与其他药物或化学疗法的组合。Colombo I 等<sup>[34]</sup>Ⅰ期研究显示,PF-05212384 联合卡铂和紫杉醇是可耐受且具初步疗效。Del CJ 等<sup>[35]</sup>Ⅱ期研究显示,在含铂化疗后复发的子宫内膜癌患者中,每周静脉输注 PF-05212384 表现出可接受的耐受性和中等活性,但 PF-04691502 每日口服给药耐受性不佳。仅在 PF-05212384/stathmin-low 组中符合进入第 2 阶段的临床获益反应标准,但 Stathmin 高表达与更高的治疗效果无关。

6.3 apitolisib(GDC-0980) 嘧啶类 PI3K/mTOR 双重抑制剂 apitolisib 目前已经进入Ⅱ期临床,Makker V 等<sup>[36]</sup>研究显示每天使用 40 mg apitolisib 在晚期子宫内膜癌患者中所观察到治疗指数相对较窄,并且疗效受到耐受性限制。

6.4 voxtalisib(SAR245409,XL765) Schram AM 等<sup>[37]</sup>Ⅰb 期研究显示 voxtalisib 与 MEK1/2 抑制剂 pimasertib(MSC1936369B)用于晚期实体瘤患者,该组合显示出较差的长期耐受性和有限的抗肿瘤活性。voxtalisib 片剂在实体瘤患者中的最大耐受剂量安全性与使用 voxtalisib 胶囊观察到的一致,且在多项临床试验中观察到的活性有限<sup>[38]</sup>。

## 7 总结

子宫内膜癌中 PI3K/AKT/mTOR 通路改变率较高, 促进针对该通路的 3 个主要分子步骤 PI3K/AKT/mTOR 的特定靶向小抑制剂的研发有助于子宫内膜癌的治疗, 许多可用的药物可以抑制这一途径。然而到目前为止, 针对 PI3K-AKT-mTOR 通路用于抗癌治疗的进展有限, 虽取得一定的疗效, 但其分子抑制剂的安全性和有效性仍需要进一步探索。为提高子宫内膜癌治疗有效性和精准新药物的开发, 可能还需对这一信号通路更详细阐释, 更深入了解通路间相互连接的级联, 还需要继续研究疗效明确、耐受性强的新方案, 评估新的合理组合, 并确定准确的临床疗效及预后的生物标志物。并且还需了解各种途径抑制剂对肿瘤微环境的影响, 这可能为使用特定的联合疗法, 特别是与免疫疗法的结合提供支持证据。

## 参考文献:

[1]Paleari L,Pesce S,Rutigliani M,et al.New Insights into Endometrial Cancer[J].Cancers (Basel),2021,13(7):1496.  
[2]Siegel RL,Miller KD,Fuchs HE,et al.Cancer Statistics,2021[J].CA Cancer J Clin,2021,71(1):7-33.  
[3]张海云,边红侠,冯艳霞.早期子宫内膜癌患者的复发和生存状况研究[J].海南医学,2016,27(13):2153-2156.  
[4]Brooks RA,Fleming GF,Lastra RR,et al.Current recommendations and recent progress in endometrial cancer [J].CA Cancer J Clin,2019,69(4):258-279.  
[5]Cancer Genome Atlas Research Network,Kandoth C,Schultz N,et al.Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma[J].Nature,2013,497(7447):67-73.  
[6]Whitman M,Downes CP,Keeler M,et al.Type I phosphatidylinositol kinase makes a novel inositol phospholipid,phosphatidylinositol-3-phosphate [J].Nature,1988,332 (6165):644-646.  
[7]Alzahrani AS.PI3K/Akt/mTOR inhibitors in cancer:At the bench and bedside[J].Seminars in Cancer Biology,2019,59:125-132.  
[8]Fruman DA,Chiu H,Hopkins BD,et al.The PI3K Pathway in Human Disease[J].Cell,2017,170(4):605-635.  
[9]朱博文,黄煜,郑晶,等.相关信号通路阻断对子宫内膜癌裸鼠移植瘤生长影响 [J]. 青岛大学学报 (医学版),2019,55(4):442-446.  
[10]Liu R,Chen Y,Liu G,et al.PI3K/AKT pathway as a key link modulates the multidrug resistance of cancers [J].Cell Death Dis, 2020,11(9):797.  
[11]Murugan AK.mTOR:Role in cancer,metastasis and drug resistance[J].Seminars in Cancer Biology,2019,59:92-111.  
[12]叶文蔚,潘丹,杨晶金,等.苦杏仁苷调控 PI3K/Akt/mTOR 通路对子宫内膜癌细胞增殖、侵袭及凋亡的影响[J].浙江中西医结合杂志,2020,30(10):795-799,前插 2.  
[13]Remmerie M,Janssens V.Targeted Therapies in Type II Endometrial Cancers: Too Little,but Not Too Late [J].Int J Mol Sci,2018,19(8):2380.

[14]Barra F,Evangelisti G,Ferro Desideri L,et al.Investigational PI3K/AKT/mTOR inhibitors in development for endometrial cancer[J].Expert Opin Investig Drugs,2019,28(2):131-142.  
[15]Patnaik A,Appleman LJ,Tolcher AW,et al.First-in-human phase I study of copanlisib (BAY 80-6946),an intravenous pan-class I phosphatidylinositol 3-kinase inhibitor,in patients with advanced solid tumors and non-Hodgkin's lymphomas [J].Ann Oncol,2016,27(10):1928-1940.  
[16]Santin AD,Filiaci V,Bellone S,et al.Phase II evaluation of copanlisib,a selective inhibitor of Pi3kca,in patients with persistent or recurrent endometrial carcinoma harboring PIK3CA hotspot mutations:An NRG Oncology study (NRG-GY008)[J].Gynecol Oncol Rep,2020,31:100532.  
[17]Heudel PE,Fabbro M,Roemer-Becuwe C,et al.Phase II study of the PI3K inhibitor BKM120 in patients with advanced or recurrent endometrial carcinoma:a stratified type I-type II study from the GINECO group [J].Br J Cancer,2017,116 (3): 303-309.  
[18]Bian X,Gao J,Luo F,et al.PTEN deficiency sensitizes endometrioid endometrial cancer to compound PARP-PI3K inhibition but not PARP inhibition as monotherapy[J].Oncogene, 2018,37(3):341-351.  
[19]Wheler J,Mutch D,Lager J,et al.Phase I Dose-Escalation Study of Pilaralisib (SAR245408,XL147) in Combination with Paclitaxel and Carboplatin in Patients with Solid Tumors[J].Oncologist,2017,22(4):337-377.  
[20]Packer LM,Geng X,Bonazzi VF,et al.PI3K Inhibitors Synergize with FGFR Inhibitors to Enhance Antitumor Responses in FGFR2 (mutant) Endometrial Cancers [J].Mol Cancer Ther, 2017,16(4):637-648.  
[21]Shapiro GI,LoRusso P,Kwak E,et al.Phase Ib study of the MEK inhibitor cobimetinib (GDC-0973) in combination with the PI3K inhibitor pictilisib (GDC-0941) in patients with advanced solid tumors[J].Invest New Drugs,2020,38(2):419-432.  
[22]Myers AP,Konstantinopoulos PA,Barry WT,et al.Phase II,2-stage,2-arm,PIK3CA mutation stratified trial of MK-2206 in recurrent endometrial cancer[J].Int J Cancer,2020,147(2):413-422.  
[23]Westin SN,Sill MW,Coleman RL,et al.Safety lead-in of the MEK inhibitor trametinib in combination with GSK2141795,an AKT inhibitor,in patients with recurrent endometrial cancer:An NRG Oncology/GOG study [J].Gynecol Oncol,2019,155 (3): 420-428.  
[24]Aghajanian C,Bell-McGuinn KM,Burris HR,et al.A phase I,open-label,two-stage study to investigate the safety,tolerability,pharmacokinetics,and pharmacodynamics of the oral AKT inhibitor GSK2141795 in patients with solid tumors [J].Invest New Drugs,2018,36(6):1016-1025.  
[25]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.  
[26]Westin SN,Labrie M,Litton JK,et al.Phase Ib Dose Expansion and Translational Analyses of Olaparib in Combination

with Capivasertib in Recurrent Endometrial, Triple-Negative Breast, and Ovarian Cancer [J]. Clin Cancer Res, 2021, 27 (23): 6354-6365.

[27] 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.

[28] Khawaja MR, Nick AM, Madhusudanannair V, et al. Phase I dose escalation study of temsirolimus in combination with metformin in patients with advanced/refractory cancers [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2016, 77(5): 973-977.

[29] Voss MH, Gordon MS, Mita M, et al. Phase 1 study of mTORC1/2 inhibitor sapanisertib (TAK-228) in advanced solid tumours, with an expansion phase in renal, endometrial or bladder cancer [J]. Br J Cancer, 2020, 123(11): 1590-1598.

[30] Bendell JC, Varghese AM, Hyman DM, et al. A First-in-Human Phase 1 Study of LY3023414, an Oral PI3K/mTOR Dual Inhibitor, in Patients with Advanced Cancer [J]. Clin Cancer Res, 2018, 24(14): 3253-3262.

[31] Rubinstein MM, Hyman DM, Caird I, et al. Phase 2 study of LY3023414 in patients with advanced endometrial cancer harboring activating mutations in the PI3K pathway [J]. Cancer, 2020, 126(6): 1274-1282.

[32] Jia N, Che X, Jiang Y, et al. Synergistic effects of a combined treatment of PI3K/mTOR dual inhibitor LY3023414 and carboplatin on human endometrial carcinoma [J]. Gynecol Oncol, 2021, 162(3): 788-796.

[33] Wainberg ZA, Alsina M, Soares HP, 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.

[34] Colombo I, Genta S, Martorana F, et al. Phase I Dose-Escalation Study of the Dual PI3K-mTORC1/2 Inhibitor Gedatolisib in Combination with Paclitaxel and Carboplatin in Patients with Advanced Solid Tumors [J]. Clin Cancer Res, 2021, 27(18): 5012-5019.

[35] Del CJ, Birrer M, Davis C, et al. A randomized phase II non-comparative study of PF-04691502 and gedatolisib (PF-05212384) in patients with recurrent endometrial cancer [J]. Gynecol Oncol, 2016, 142(1): 62-69.

[36] Makker V, Recio FO, Ma L, et al. A multicenter, single-arm, open-label, phase 2 study of apitolisib (GDC-0980) for the treatment of recurrent or persistent endometrial carcinoma (MAGGIE study) [J]. Cancer, 2016, 122(22): 3519-3528.

[37] Schram AM, Gandhi L, Mita MM, et al. A phase Ib dose-escalation and expansion study of the oral MEK inhibitor pimasertib and PI3K/MTOR inhibitor voxtalisib in patients with advanced solid tumours [J]. Br J Cancer, 2018, 119(12): 1471-1476.

[38] Mehnert JM, Edelman G, Stein M, et al. A phase I dose-escalation study of the safety and pharmacokinetics of a tablet formulation of voxtalisib, a phosphoinositide 3-kinase inhibitor, in patients with solid tumors [J]. Invest New Drugs, 2018, 36(1): 36-44.

收稿日期: 2021-11-11; 修回日期: 2021-12-05

编辑/成森