

依维莫司在女性生殖器恶性肿瘤治疗中的应用

王喆, 张颐* (中国医科大学附属第一医院妇科, 沈阳 110001)

摘要: 目的 总结依维莫司的药理作用, 探讨其单独或联合治疗女性生殖器常见恶性肿瘤的效果, 为晚期和复发转移的患者提供新的治疗思路。方法 检索 PubMed、Medline、中国知网、万方数据库、维普数据库有关依维莫司治疗子宫颈癌、卵巢癌和子宫内膜癌的相关文献, 并结合临床现状对其进行综述。结果 依维莫司能够通过多种途径阻碍肿瘤细胞的生长、代谢以及肿瘤新生血管形成等, 起到抗肿瘤作用。尤其当依维莫司联合化疗、放疗、激素治疗和其他分子靶向药物时, 有望克服肿瘤的耐药性, 提高对肿瘤治疗的敏感性。结论 依维莫司在晚期和复发转移的女性生殖器恶性肿瘤治疗中前景可观, 对于提高患者预后具有很大的潜力。

关键词: mTOR 抑制剂; 依维莫司; 子宫颈癌; 卵巢癌; 子宫内膜癌; 临床应用

中图分类号: R969.4

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2021)07-0887-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2021.07.021

引用本文: 王喆, 张颐. 依维莫司在女性生殖器恶性肿瘤治疗中的应用[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(7): 887-891.

Application of Everolimus in the Treatment of the Malignant Tumors of Female Genital Organs

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

ABSTRACT: OBJECTIVE To summarize the pharmacological mechanism of everolimus and to explore the effect of monotherapy or combined therapy of malignant tumors of female genital organs, and to provide a novel therapeutic ideas for patients with advanced stage, recurrence and metastasis. **METHODS** Retrieval of relevant literatures published in PubMed, Medline, CNKI, Wanfang and VIP databases on everolimus in the treatment of cervical cancer, ovarian cancer and endometrial cancer was conducted, and the current clinical situation was reviewed. **RESULTS** Everolimus can inhibit the growth, metabolism and angiogenesis of tumor cells through various ways, which plays a significant role in antitumor effects. Everolimus may overcome drug resistance and enhance tumor sensitivity to treatment, especially when combined with chemotherapy, radiotherapy, hormone therapy and other molecular targeted drugs. **CONCLUSION** Everolimus has promising prospects in advanced as well as advanced stage, recurrent and metastatic malignant tumors of female genital organs, with a great potential for improving patients' clinical outcomes.

KEYWORDS: mTOR inhibitor; everolimus; cervical cancer; ovarian cancer; endometrial cancer; clinical application

2019 年美国癌症协会发布的报告显示, 在妇科常见恶性肿瘤中, 子宫内膜癌的新增病例人数最多, 发病率和死亡率一直持续升高, 卵巢癌死亡人数居首位^[1]。另外, 根据日本妇产科学会发布的年度报告, 不同分期的子宫内膜癌、卵巢癌和子宫颈癌患者的预后情况差异较大, 早期患者的 5 年存活率大多>80%, 而晚期患者却常<50%^[2]。

恶性肿瘤的发生与信号转导通路异常有关, 针对这些通路已经开发出许多对应的靶向治疗药物^[3]。现在人们更注重按照肿瘤分子特征选用特异性的治疗方案, 为晚期和复发转移的恶性肿瘤患者提供了新的治疗思路。磷脂酰肌醇-3-激酶

(phosphoinositide-3-kinase, PI3K)、蛋白激酶 B(protein kinase B, Akt)和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)在内的 PI3K/Akt/mTOR 信号转导途径是近几年的科研热点, 这些信号传导途径常在恶性肿瘤、糖尿病、肥胖患者中被异常激活^[4-5]。据报道, 在女性生殖器常见恶性肿瘤中, PI3K/Akt/mTOR 信号通路通常被激活, 如果能够有效地抑制 mTOR 相关的信号通路, 将在很大程度上避免癌症的发生, 同时能够提高肿瘤对放化疗的敏感性^[6-7]。

1 mTOR 抑制剂——依维莫司

mTOR 在动物细胞内广泛表达, 其本质属于

基金项目: 国家重点研发计划项目(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 年度培育学科支持计划(妇产科学-机器人); 中国医科大学 2019 年度医疗新技术国际水平项目

作者简介: 王喆, 男, 硕士生 Tel: 13354193638 E-mail: 2685276746@qq.com *通信作者: 张颐, 女, 博士, 教授 Tel: 13504905162 E-mail: syzi@163.com

丝/苏氨酸蛋白激酶。它处于 mTOR 相关途径的下游, 占据重要地位, 不仅能够调节细胞的增殖、自噬和凋亡等, 而且影响肿瘤细胞代谢和肿瘤新生血管形成, mTOR 常在不同恶性肿瘤中被异常激活^[8-10]。mTOR 复合物 1(mechanistic target of rapamycin complex 1, mTORC1)和 mTOR 复合物 2 是细胞内存在的 2 种复合物, 二者协调互补, 共同调控细胞周期, 其中 mTORC1 对雷帕霉素及其衍生物敏感^[4,10]。

mTORC1 抑制剂——依维莫司属于水溶性西罗莫司的衍生物, 它通过结合细胞内 FK506 结合蛋白 12, 形成抑制性复合物, 从而降低下游效应物的活性^[11]。另外, 它还可影响缺氧诱导因子和血管内皮生长因子的正常表达^[12-13]。总之, 依维莫司能够阻断 PI3K/Akt/mTOR 通路在细胞内的正常传导, 具有抑制肿瘤细胞增殖和营养代谢、肿瘤新生血管形成的抗肿瘤作用^[14]。

当依维莫司与化疗药物、激素疗法或其他分子靶向药物等联合使用时, 其抗肿瘤效果更佳^[15-17]。此外, 依维莫司对卵巢功能具有保护作用, 有望成为传统化疗中保留生育能力的潜在药物^[18]。目前, 依维莫司被批准用于治疗晚期肾细胞癌、胰腺神经内分泌肿瘤、晚期乳腺癌等疾病^[19]。其临床耐受性良好, 患者口服后不良反应轻微, 经减少剂量或对症治疗后可缓解^[19-20]。

2 依维莫司在靶向治疗中的应用

2.1 子宫颈癌

子宫颈癌在女性常见恶性肿瘤中位居第 4 位, 仅次于乳腺癌、大肠癌和肺癌^[21]。早期患者经手术治疗后预后良好。而晚期和复发转移患者常采用铂类联合放射治疗等治疗方式, 但疗效有限, 目前尚缺乏有效的治疗手段^[22]。

人乳头瘤病毒(human papilloma virus, HPV)感染是子宫颈癌发生的高危因素。研究表明, mTOR 相关通路可以和 HPV 癌蛋白相互作用, 在 HPV 阳性的子宫颈癌前病变和子宫颈癌中, 常出现此传导通路效应物的活性改变与异常表达^[23-24]。PI3K/Akt/mTOR 传导途径具有控制细胞生长、分化、增殖和凋亡等功能, 在子宫颈癌中该途径存在活性异常, 有希望成为子宫颈癌治疗的新型靶标^[25]。

此外, 子宫颈癌的发生与三重基序蛋白 28 (tripartite motif-containing 28, TRIM28)有关。

TRIM28 能够促使核糖体蛋白 S6 激酶 1 和 mTOR 发生磷酸化, 激活 mTOR 相关传导途径, 使细胞异常增殖。依维莫司可针对 TRIM28 这一靶点来治疗子宫颈癌, 它能够阻碍 TRIM28 诱导的磷酸化作用, 抑制 mTOR 相关通路, 从而使子宫颈癌细胞增殖受限^[26]。

体外试验发现, 依维莫司与化疗联合应用时, 有助于子宫颈癌的治疗。Yilmaz 等^[27]对子宫颈癌 HeLa 细胞试验显示, 依维莫司联合紫杉醇能够有效抑制肿瘤细胞 Bcl-2 基因和细胞周期蛋白 D1 信使 RNA 的表达, 进而导致 G1/S 期阻滞。依维莫司不但能对抗肿瘤细胞增殖, 而且可防止肿瘤产生耐药性。Dong 等^[28]发现, 依维莫司和紫杉醇联用可协同阻断 PI3K/Akt/mTOR 途径, 抑制 PI3K 蛋白表达, 从而抑制肿瘤生长, 阻碍肿瘤细胞集落形成并诱导细胞凋亡。联合用药的治疗效果比单独用药更显著。

除了联合化疗药物外, 依维莫司还可以与放疗一同应用。目前, 依维莫司联合放疗在非小细胞肺癌的治疗上已显示出一定的疗效^[29]。Assad 等^[23]对子宫颈癌 HeLa 细胞研究发现, 依维莫司与放疗联用可以诱导产生细胞毒效应, 实现对抗子宫颈癌的作用。

一项对晚期子宫颈癌的 I 期临床研究显示, 采用依维莫司和顺铂同时联合放疗方案, 不仅显著降低 mTOR 活性, 而且可使 HPV E7 癌蛋白失活, 同时大幅度提升子宫颈癌细胞和肿瘤血管对顺铂和放疗的敏感性。12 例可评估的患者中, 9 例达到完全缓解, 3 例达到部分缓解。依维莫司的最大耐受剂量为 5 mg·d⁻¹。尽管所有患者至少发生 1 次不良反应, 但总体上药物毒性可控^[22]。

依维莫司与紫杉醇、顺铂等化疗药物以及放疗等联合应用, 为晚期和复发转移的子宫颈癌患者提供了新的治疗选择。然而, 有关依维莫司联合治疗的临床试验较少, 还应进一步探究并评估这些联合用药方案的剂量和疗效。

2.2 卵巢癌

卵巢肿瘤起病隐匿, 75%患者确诊时即为晚期, 预后较差。大约 25%的患者在初次治疗期间或 6 个月内复发^[4,24]。现有治疗方案效果有限, 且存在药物不良反应和肿瘤耐药性。由于缺乏特异性治疗方案, 多数患者最终发展为难治性疾病^[4]。近年来, 针对特定靶点的分子靶向药物的应用为

卵巢癌治疗带来希望。目前,应重点寻找毒性更小且更加有效的靶向药物,通过单独或联合用药等提高疗效,改善卵巢癌患者的预后。

数据表明,mTOR在55%~87%的卵巢癌中过度表达^[5],可将其作为卵巢癌治疗的新靶点。依维莫司通过调控mTOR激酶和下游效应器的活性来发挥抗肿瘤作用,成为治疗卵巢癌的一种最具潜力的分子靶向药物^[5,19]。

目前,有许多关于依维莫司单独用药的报道。Mabuchi等^[30]对卵巢癌转基因小鼠模型研究发现,依维莫司能够明显延缓小鼠肿瘤的发生和发展,服用依维莫司和安慰剂的小鼠,发生腹膜扩散伴有腹水形成的比例分别为21%和74%。尽管依维莫司未降低肿瘤发病率,但却能显著减少晚期卵巢癌小鼠的数量,并抑制腹膜扩散和腹水形成。另外,肥胖会导致细胞内mTOR通路过度激活,依维莫司能够抑制mTOR通路活性,同时改变肿瘤代谢,可用于肥胖型卵巢癌的治疗^[5]。

依维莫司与其他药物组合用药成为卵巢癌靶向治疗的新趋势。基础试验证实,依维莫司联合地西他滨对紫杉醇耐药的卵巢透明细胞癌具有抑制作用,可促进肿瘤细胞凋亡^[31]。鲁比卡丁属于卵巢癌治疗的新型药物,它通过抑制活化转录来诱导细胞凋亡。研究发现,依维莫司可增强鲁比卡丁的抗肿瘤活性,二者联用可能会提高疗效^[32]。Kawata等^[33]发现,依维莫司与MDM2抑制剂可协同抑制肿瘤血管生成和肿瘤细胞生长,联合应用能够减少药物剂量,卵巢透明细胞癌患者可能从中获益。

此外,一些临床试验也显示出依维莫司联合用药的治疗潜力。Colon-Otero等^[34]进行了一项依维莫司联用来曲唑的II期临床试验,结果提示,患者中位无进展生存期为3.9个月,中位总体生存期为13个月。二者联用具有潜在协同效应,为雌激素受体阳性的复发性卵巢癌患者提供了新的治疗选择。Werner等^[12]首次评估了JI-101联合依维莫司治疗晚期卵巢癌的疗效。其中11例患者被纳入研究,6例患者在2个月时病情稳定,中位无进展生存期为169d。该联合方案的常见的不良反应为高血压、腹泻和疲劳等。由于样本量较小,有待进一步的临床试验研究来确定依维莫司联合JI-101的药物剂量和临床安全性。

尽管多数研究都认为依维莫司单独或联合用

药具有抗肿瘤作用,但也有部分学者持不同意见。一项依维莫司与贝伐单抗联用的II期临床研究发现,该方案治疗复发性卵巢癌时,不能显著提高治疗效果,仅对部分PI3K/mTOR通路改变的患者有益^[35]。Tew等^[15]对此表示赞同,该课题组进行的一项II期临床试验显示,联用依维莫司和贝伐单抗不仅未提高患者的总体存活率,而且患者进展或死亡的风险也未明显下降,甚至还提高了不良事件和研究终止的发生率。

总体上,除了与贝伐单抗联用外,依维莫司单独用药或联合地西他滨、鲁比卡丁、MDM2抑制剂、来曲唑、JI-101等药物有利于卵巢癌的治疗,目前需要对上述组合用药方式进一步探索,确定与依维莫司联合用药的药物类型,以便更好地在临床中应用。总之,单独或联合使用依维莫司可能会在未来晚期和复发性卵巢癌的分子靶向治疗中发挥重要作用。

2.3 子宫内膜癌

在女性生殖器官恶性肿瘤中,子宫内膜癌的新增病例数和死亡人数正在逐年升高^[16]。早期患者存活率高、预后好,但晚期和复发患者的预后情况却不令人满意。针对晚期或复发转移的子宫内膜癌,当前治疗方案不多且效果不佳,患者常出现对激素等药物抵抗的情况^[16,24,36]。目前,临床研究的主要焦点集中于寻找其他有效的替代治疗方案。

PI3K/Akt/mTOR传导途径的异常激活是子宫内膜癌发生的分子机制之一。在40%~80%的子宫内膜癌中,此通路存在异常,具体包括PTEN基因缺失、PIK3CA基因激活、胰岛素样生长因子结合蛋白2(insulin-like growth factor binding protein 2, IGFBP2)过度表达等,导致Akt激活和mTOR上调^[6,37]。Miyasaka等^[13]研究发现抑制mTOR通路可提高子宫内膜癌细胞对放疗的敏感性。因此,可将该通路作为子宫内膜癌靶向治疗的作用靶点。另外,在子宫内膜癌的发展过程中,肿瘤新生血管形成也扮演着重要角色^[36]。依维莫司一方面通过阻断mTOR相关途径而发挥抗肿瘤作用,另一方面还具有对抗血管生成、逆转肿瘤对激素耐药的能力,被推荐用于晚期和复发性子宫内膜癌患者的治疗^[9,36]。

最近,多项研究报道了依维莫司在子宫内膜癌治疗中的应用。孕激素是子宫内膜癌常用的内

分泌治疗药物,但是>30%的患者对激素疗法抵抗,故单独使用孕激素的疗效有限。但依维莫司通过促进自噬,降低 mTOR 磷酸化水平,抑制孕激素耐药肿瘤细胞的增殖,提高了患者对激素疗法的敏感性^[38]。Wang 等^[9]研究发现,依维莫司通过诱导自噬,提高了紫杉醇对子宫内膜癌治疗的效果。此外,Chao 等^[37]发现,依维莫司和 Akt 抑制剂联合用药也具有抗肿瘤作用。二者协同抑制抗凋亡调节因子 IGFBP2 的表达,达到控制肿瘤细胞增殖和诱导细胞凋亡的作用。对于 PIK3CA 基因和 IGFBP2 异常的子宫内膜癌患者,有必要进一步研究这种联合用药方式的疗效。

除了基础试验外,许多临床试验也报道了依维莫司的治疗效果。Slomovitz 等^[39]评估了依维莫司联合来曲唑治疗复发性子宫内膜癌的疗效,35 例患者被纳入研究,患者临床获益率可达 40%,客观缓解率为 32%,12 个月的总体生存率高达 54.3%。所有患者均没有因为不良反应而停止用药。另外,还有 1 篇联用依维莫司、来曲唑和二甲双胍 3 种药物的报道,该方案使 41%患者获得 6 个月的无进展生存期,临床获益率为 50%,客观缓解率为 28%,药物耐受性良好且毒性可控^[16]。

总之,依维莫司联合激素类药物、二甲双胍、Akt 抑制剂等,为晚期和复发转移患者提供了新的治疗思路。依维莫司具有一定的发展前景,未来研究应致力于探索依维莫司结合激素疗法以及其他药物的治疗方案,以改善晚期和复发转移子宫内膜癌患者的预后。

3 总结与展望

PI3K/Akt/mTOR 信号转导途径参与子宫颈癌、卵巢癌和子宫内膜癌等妇科恶性肿瘤的发展,成为潜在的治疗靶标。mTOR 抑制剂依维莫司能够有效地阻碍肿瘤细胞的生长增殖,并通过多种途径发挥抗肿瘤作用。尤其当依维莫司与化疗药物、激素疗法、其他分子靶向药物、放疗等联合使用时,可增强药物活性和肿瘤对治疗的敏感性,产生显著疗效。单独或联用依维莫司在晚期和复发转移的妇科肿瘤中前景可观。目前,关于依维莫司的报道多为体外试验和 I~II 期的临床试验,为了进一步评估药物的安全性和耐受性,有必要进行 III 期临床试验。未来研究方向应致力于联用药物的选择以及设计合理的个体化临床给药方案。此外,如何正确评价依维莫司的临床疗效、在保

证治疗效果的同时降低不良反应的发生等也应成为今后研究的重点。

REFERENCES

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2019[J]. CA A Cancer J Clin, 2019, 69(1): 7-34.
- [2] NAGASE S, OHTA T, TAKAHASHI F, et al. Annual report of the committee on gynecologic oncology, the Japan Society of Obstetrics and Gynecology: Annual patients report for 2015 and annual treatment report for 2010[J]. J Obstet Gynaecol Res, 2019, 45(2): 289-298.
- [3] LYU M Y, NING W W, CHEN Y H, et al. Drug resistance of antineoplastic drugs and clinical therapeutic strategies[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2019, 36(13): 1721-1727.
- [4] 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.
- [5] GUO H, ZHONG Y, JACKSON A L, et al. Everolimus exhibits anti-tumorigenic activity in obesity-induced ovarian cancer[J]. Oncotarget, 2016, 7(15): 20338-20356.
- [6] ODA K, IKEDA Y, KASHIYAMA T, et al. Characterization of TP53 and PI3K signaling pathways as molecular targets in gynecologic malignancies[J]. J Obstet Gynaecol Res, 2016, 42(7): 757-762.
- [7] BEUVINK I, BOULAY A, FUMAGALLI S, et al. The mTOR inhibitor RAD001 sensitizes tumor cells to DNA-damaged induced apoptosis through inhibition of p21 translation[J]. Cell, 2005, 120(6): 747-759.
- [8] KASSEM L, ABDEL-RAHMAN O. Targeting mTOR pathway in gynecological malignancies: Biological rationale and systematic review of published data[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2016(108): 1-12.
- [9] WANG H, LI D, LI X, et al. Mammalian target of rapamycin inhibitor RAD001 sensitizes endometrial cancer cells to paclitaxel-induced apoptosis via the induction of autophagy[J]. Oncol Lett, 2016, 12(6): 5029-5035.
- [10] SAXTON R A, SABATINI D M. mTOR signaling in growth, metabolism, and disease[J]. Cell, 2017, 168(6): 960-976.
- [11] CHUNG J, KUO C J, CRABTREE G R, et al. Rapamycin-FKBP specifically blocks growth-dependent activation of and signaling by the 70 kd S6 protein kinases[J]. Cell, 1992, 69(7): 1227-1236.
- [12] WERNER T L, WADE M L, AGARWAL N, et al. A pilot study of JI-101, an inhibitor of VEGFR-2, PDGFR- β , and EphB4 receptors, in combination with everolimus and as a single agent in an ovarian cancer expansion cohort[J]. Invest New Drugs, 2015, 33(6): 1217-1224.
- [13] MIYASAKA A, ODA K, IKEDA Y, et al. PI3K/mTOR pathway inhibition overcomes radioresistance via suppression of the HIF1- α /VEGF pathway in endometrial cancer[J]. Gynecol Oncol, 2015, 138(1): 174-180.
- [14] HUIJTS C M, WERTER I M, LOUGHEED S M, et al. Phase 1 study of everolimus and low-dose oral cyclophosphamide in patients with metastatic renal cell carcinoma[J]. Cancer

- Immunol Immunother, 2019, 68(2): 319-329.
- [15] TEW W P, SILL M W, WALKER J L, et al. Randomized phase II trial of bevacizumab plus everolimus versus bevacizumab alone for recurrent or persistent ovarian, fallopian tube or peritoneal carcinoma: An NRG oncology/gynecologic oncology group study[J]. *Gynecol Oncol*, 2018, 151(2): 257-263.
 - [16] 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.
 - [17] CHRISTOPOULOS P, ENGEL-RIEDEL W, GROHÉ C, et al. Everolimus with paclitaxel and carboplatin as first-line treatment for metastatic large-cell neuroendocrine lung carcinoma: A multicenter phase II trial[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(8): 1898-1902.
 - [18] GOLDMAN K N, CHENETTE D, ARJU R, et al. mTORC1/2 inhibition preserves ovarian function and fertility during genotoxic chemotherapy[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 114(12): 3186-3191.
 - [19] HASSKARL J. Everolimus[J]. *Recent Results Cancer Res*, 2018(211): 101-123.
 - [20] CIRUELOS E, JERUSALEM G, MARTIN M, et al. Everolimus plus exemestane in hormone-receptor-positive, HER2-negative locally advanced or metastatic breast cancer: incidence and time course of adverse events in the phase IIIb BALLET population[J]. *Clin Transl Oncol*, 2020, 22(10): 1857-1866.
 - [21] ARBYN M, WEIDERPASS E, BRUNI L, et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: A worldwide analysis[J]. *Lancet Glob Heal*, 2020, 8(2): e191-e203.
 - [22] DE MELO A C, GRAZZIOTIN-REISNER R, ERLICH F, et al. A phase I study of mTOR inhibitor everolimus in association with cisplatin and radiotherapy for the treatment of locally advanced cervix cancer: *PHOENIX I*[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2016, 78(1): 101-109.
 - [23] ASSAD D X, BORGES G A, AVELINO S R, et al. Additive cytotoxic effects of radiation and mTOR inhibitors in a cervical cancer cell line[J]. *Pathol Res Pract*, 2018, 214(2): 259-262.
 - [24] 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. Doi: 10.1155/2017/4809751.
 - [25] BAHRAMI A, HASANZADEH M, HASSANIAN S M, et al. The potential value of the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway for assessing prognosis in cervical cancer and as a target for therapy[J]. *J Cell Biochem*, 2017, 118(12): 4163-4169.
 - [26] LI F, WANG Z, LU G. TRIM28 promotes cervical cancer growth through the mTOR signaling pathway[J]. *Oncol Rep*, 2018, 39(4): 1860-1866.
 - [27] YILMAZ A, ALP E, ONEN H I, et al. Reduced BCL2 and CCND1 mRNA expression in human cervical cancer HeLa cells treated with a combination of everolimus and paclitaxel[J]. *Contemp Oncol Poznan Pol*, 2016, 20(1): 28-32.
 - [28] DONG P, HAO F, DAI S, et al. Combination therapy Eve and Pac to induce apoptosis in cervical cancer cells by targeting PI3K/AKT/mTOR pathways[J]. *J Recept Signal Transduct Res*, 2018, 38(1): 83-88.
 - [29] DEUTSCH E, LE PÉCHOUX C, FAIVRE L, et al. Phase I trial of everolimus in combination with thoracic radiotherapy in non-small-cell lung cancer[J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(6): 1223-1229.
 - [30] MABUCHI S, ALTOMARE D A, CONNOLLY D C, et al. RAD001(Everolimus) delays tumor onset and progression in a transgenic mouse model of ovarian cancer[J]. *Cancer Res*, 2007, 67(6): 2408-2413.
 - [31] HO C M, LEE F K, HUANG S H, et al. Everolimus following 5-aza-2-deoxycytidine is a promising therapy in paclitaxel-resistant clear cell carcinoma of the ovary[J]. *Am J Cancer Res*, 2018, 8(1): 56-69.
 - [32] TAKAHASHI R, MABUCHI S, KAWANO M, et al. Preclinical investigations of PM01183(lurbinectedin) as a single agent or in combination with other anticancer agents for clear cell carcinoma of the ovary[J]. *PLoS One*, 2016, 11(3): e0151050. Doi: 10.1371/journal.pone.0151050. eCollection 2016.
 - [33] KAWATA Y, NAGASAKA K, ODA K, et al. Effect of murine double-minute 2 inhibitors in preclinical models of advanced clear cell carcinomas originating from ovaries and kidneys[J]. *Cancer Sci*, 2020, 111(10): 3824-3834.
 - [34] 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.
 - [35] TAYLOR S E, CHU T, ELVIN J A, et al. Phase II study of everolimus and bevacizumab in recurrent ovarian, peritoneal, and fallopian tube cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2020, 156(1): 32-37.
 - [36] PAPA A, ZACCARELLI E, CARUSO D, et al. Targeting angiogenesis in endometrial cancer-new agents for tailored treatments[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2016, 25(1): 31-49.
 - [37] CHAO A, LIN C Y, WU R C, et al. The combination of everolimus and terameprocol exerts synergistic antiproliferative effects in endometrial cancer: Molecular role of insulin-like growth factor binding protein 2[J]. *J Mol Med: Berl*, 2018, 96(11): 1251-1266.
 - [38] LIU H, ZHANG L Q, ZHANG X Y, et al. PI3K/Akt/mTOR pathway promotes progesterin resistance in endometrial cancer cells by inhibition of autophagy[J]. *Oncotargets Ther*, 2017(10): 2865-2871.
 - [39] 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.

收稿日期: 2020-04-13

(本文责编: 陈怡心)