

Journal, 2013, 2013; 920595

- 6 Wu B, Crampton SP, Hughes CC. Wnt signaling induces matrix metalloproteinase expression and regulates T cell transmigration[J]. *Immunity*, 2007, 26(2): 227 – 239
- 7 贺松其, 姚飞龙, 吕志平, 等. Wnt/ β - catenin 信号通路在肝癌转移侵袭中的调控机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2011, 7: 251 – 254
- 8 Ferrara N. VEGF - A: a critical regulator of blood vessel growth[J]. *Eur Cytokine Netw*, 2009, 20(4): 158 – 163
- 9 Waldner MJ, Neurath MF. Targeting the VEGF signaling pathway in cancer therapy[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2012, 16(1): 5 – 13
- 10 Lee SH, Kim MH, Han HJ. Arachidonic acid potentiates hypoxia - induced VEGF expression in mouse embryonic stem cells: involvement of Notch, Wnt, and HIF - 1 α [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2009, 297(1): C207 – C216
- 11 Zhang X, Gaspard JP, Chung DC. Regulation of vascular endothelial growth factor by the Wnt and K - ras pathways in colonic neoplasia[J]. *Cancer Res*, 2001, 61(16): 6050 – 6054
- 12 Easwaran V, Lee SH, Inge L, *et al.* Beta - catenin regulates vascular endothelial growth factor expression in colon cancer[J]. *Cancer Res*, 2003, 63(12): 3145 – 3153
- 13 Dejana E. The role of Wnt signaling in physiological and pathological angiogenesis[J]. *Circ Res*, 2010, 107(8): 943 – 952
- 14 Corada M, Nyqvist D, Orsenigo F, *et al.* The Wnt/ β - catenin pathway modulates vascular remodeling and specification by upregulating Dll4/Notch signaling[J]. *Dev Cell*, 2010, 18(6): 938 – 949
- 15 Devgan V, Mammucari C, Millar S E, *et al.* p21WAF1/Cip1 is a negative transcriptional regulator of Wnt4 expression downstream of Notch1 activation[J]. *Genes Dev*, 2005, 19(12): 1485 – 1495
- 16 Mettouchi A. The role of extracellular matrix in vascular branching morphogenesis[J]. *Cell Adh Migr*, 2012, 6(6): 528 – 534
- 17 Reis M, Czupalla CJ, Ziegler N, *et al.* Endothelial Wnt/ β - cate-

nin signaling inhibits glioma angiogenesis and normalizes tumor blood vessels by inducing PDGF - B expression[J]. *J Exp Med*, 2012, 209(9): 1611 – 1627

- 18 Cheng AS, Chan HL, To KF, *et al.* Cyclooxygenase - 2 pathway correlates with vascular endothelial growth factor expression and tumor angiogenesis in hepatitis B virus - associated hepatocellular carcinoma[J]. *Int J Oncol*, 2004, 24(4): 853 – 860
- 19 Clarkin CE, Garonna E, Pitsillides AA, *et al.* Heterotypic contact reveals a COX - 2 - mediated suppression of osteoblast differentiation by endothelial cells: a negative modulatory role for prostanoids in VEGF - mediated cell: cell communication? [J]. *Exp Cell Res*, 2008, 314(17): 3152 – 3161
- 20 Futagami S, Hiratsuka T, Shindo T, *et al.* COX - 2 and CCR2 induced by CD40 ligand and MCP - 1 are linked to VEGF production in endothelial cells[J]. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 2008, 78(2): 137 – 146
- 21 Araki Y, Okamura S, Hussain SP, *et al.* Regulation of cyclooxygenase - 2 expression by the Wnt and ras pathways[J]. *Cancer Res*, 2003, 63(3): 728 – 734
- 22 Yun K, Im SH. Lef1 regulates COX - 2 transcription in chondrocytes[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 364(2): 270 – 275
- 23 Castellone MD, Teramoto H, Williams BO, *et al.* Prostaglandin E₂ promotes colon cancer cell growth through a Gs - axin - β - catenin signaling axis[J]. *Science*, 2005, 310(5753): 1504 – 1510
- 24 张燕, 陈欢, 欧阳钦. 环氧酶 2 对 Wnt 信号途径的调节作用[J]. *中华内科杂志*, 2010, 49(6): 495 – 499
- 25 Clifford RL, Deacon K, Knox AJ. Novel regulation of vascular endothelial growth factor - A (VEGF - A) by transforming growth factor (β)1: requirement for Smads, (β) - CATENIN, and GSK3 (β) [J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(51): 35337 – 35353

(收稿日期: 2014 - 05 - 20)

(修回日期: 2014 - 05 - 23)

PIK3CA 在宫颈癌中的研究进展

陶雪娇 王 颖 朱雪琼

摘 要 研究表明, 磷脂酰肌醇激酶 - 3 催化亚单位 α (PIK3CA) 参与细胞存活、运动、黏附和凋亡等多种细胞生理功能的调节, 其突变或扩增与多种恶性肿瘤的形成密切相关。宫颈癌是女性常见的恶性肿瘤之一, 近年来关于 PIK3CA 在宫颈癌中的研究逐渐得到国内外学者的重视。本文对 PIK3CA 在宫颈癌发生发展、筛查、早期诊断、治疗及预后中的研究进展进行综述。

关键词 PIK3CA 宫颈癌 PI₃K - AKT 信号转导通路

[中图分类号] R737

[文献标识码] A

基金项目: 浙江省高层次创新人才基金资助项目 (2010 - 11)

作者单位: 325027 温州医科大学附属第二医院妇产科

通讯作者: 朱雪琼, 电子信箱: zjwzzxq@163.com

磷脂酰肌醇激酶 - 3 催化亚单位 α (phosphatidylinositol 3 - kinase, catalytic subunit α , PIK3CA) 已被证实是一种癌基因, 定位于 3 号染色体长臂 (3q26.3), 包含 20 个外显子, 大小为 34kb。它编码

I 类磷脂酰肌醇 - 3 - 激酶 (phosphatidylinositol 3 - kinase, PI_3K) 的 p110 催化亚单位, 即 $PI_3Kp110\alpha$ 。研究表明, $PIK3CA$ 基因的改变与人类多种恶性肿瘤密切相关^[1]。 $PIK3CA$ 基因突变或扩增时 $PIK3CA$ 蛋白表达增加, 后者是 $PI_3K - AKT$ 信号转导通路的关键分子, 该通路通过多方面的机制使细胞生物学特性发生转变甚至癌变^[2]。因此 $PIK3CA$ 基因在肿瘤中的研究日益引起关注。

宫颈癌是妇科常见的恶性肿瘤之一, 严重影响妇女的生殖健康^[3]。其发生发展与癌基因的激活和(或)抑癌基因的失活有关, 深入认识各基因在宫颈癌发生发展中的作用将为宫颈癌的早期诊治提供帮助。近年来关于 $PIK3CA$ 在宫颈癌中的研究逐渐得到国内外学者的重视^[4-14]。本文对 $PIK3CA$ 在宫颈癌癌变、筛查、早期诊断、治疗及预后中的研究进展进行综述。

一、 $PIK3CA$ 与高危型 HPV 感染的关系

陈丽荣等^[7]应用 PCR 技术检测 110 份宫颈病变组织标本中 HPV 的感染状态, 同时采用原位杂交法检测这些组织中 $PIK3CA$ mRNA 的表达, 发现在 62 例 HPV DNA 阳性表达的宫颈病变组织中, 有 43 例 $PIK3CA$ mRNA 阳性表达。经一致性检验显示, $PIK3CA$ 基因的扩增与 HPV 感染之间一致性极好 ($KI = 0.82$)。孙军等^[8]的研究也发现, HPV16/18 阳性的 47 例标本中有 45 例 $PIK3CA$ 蛋白为阳性表达, 经分析 HPV16/18 阳性和 PI_3Kp110 的表达呈显著正相关。

然而, Cui 等^[4]检测 214 例宫颈浸润癌中高危型人乳头瘤病毒 (human papillomavirus, HPV) HPV16 感染和 $PIK3CA$ 基因突变, 发现 ≥ 60 岁宫颈癌患者中 $PIK3CA$ 基因突变率明显增高, 而 HPV 感染率在 < 60 岁宫颈癌患者中明显高。进一步分析 HPV 感染与 $PIK3CA$ 基因突变之间的相关性, 发现两者无明显相关, 认为两者可能是相对独立的宫颈癌的致癌因素。Goto 等^[5]通过免疫细胞化学方法检测宫颈脱落细胞中 $PIK3CA$ 蛋白的表达, 并分析其与多种高危型 HPV 阳性之间的关系, 发现 $PIK3CA$ 蛋白的表达在高危型 HPV 阳性和阴性的患者中没有统计学差异。虽然在检测的 80 例宫颈癌中 $PIK3CA$ 基因的突变率达到了 31.3%, 但是 Wright 等^[6]也没有发现 $PIK3CA$ 基因突变与 HPV16 或者 HPV18 阳性存在相关。

二、 $PIK3CA$ 在宫颈癌发生中的作用

Cui 等^[4]发现 $PIK3CA$ 基因在 184 例浸润性宫颈癌中的错义突变率为 8.15%, 但在 30 例宫颈癌前病变中未见突变。2/3 的浸润性宫颈癌中 $PIK3CA$ 基因

的错义突变发生在 3 个突变点 (位于外显子 9 的 E542K 和 E545K, 位于外显子 20 的 H1047R)。这些热点突变区分布于 $PIK3CA$ 基因的不同区域, 其中 E542K 和 E545K 定位于螺旋区, 而 H1047R 定位于激酶区^[9]。不同区域的突变通过不同的分子机制调节肿瘤的生成, 其中螺旋区的突变主要是通过 p85 信号通路, 而激酶区的突变主要是通过 RAS - GTP 信号通路来发挥作用^[9]。通过对 504 例不同种类恶性肿瘤的研究, Janku 等^[10]发现 $PIK3CA$ 基因的突变率平均为 11% (54/504), 其中宫颈鳞癌 $PIK3CA$ 的突变率较高, 14 例中有 5 例发生突变 (36%), 突变都发生在螺旋区, 80% 的突变位点为 E545K。而且 $PIK3CA$ 基因突变的宫颈鳞癌患者往往同时合并有 RAS 基因和 BRAF 基因的突变。McIntyre 等^[11]研究表明, 19/82 (23%) 宫颈癌组织中存在 $PIK3CA$ 基因外显子 9 或 20 的突变, 其中宫颈鳞癌占 84%, 约 79% 的突变在外显子 9 上。

Ma 等^[12]采用比较基因组杂交技术发现在宫颈癌组织中染色体 3q26.3 的扩增为最常见的染色体异常, 同时发现, 在 55 例宫颈癌组织和宫颈癌细胞系 (SiHa、ME - 180、C - 33A) 中染色体 3q26.3 的扩增与 $PIK3CA$ (染色体 3q26.3 片段的“位置候选基因”) 复制数的增加呈正相关。进一步采用特异的 PI_3K 抑制剂作用宫颈癌细胞后发现, 细胞的生物学行为包括细胞的增殖和凋亡都发生改变, 表明 $PIK3CA$ 表达的增加会促进宫颈癌细胞的增殖, 同时抑制宫颈癌细胞的凋亡。提示 $PIK3CA$ 为宫颈癌的原癌基因, $PIK3CA$ 的扩增会导致宫颈肿瘤的发生。Bertelsen 等^[13]用免疫组化方法检测了 46 例宫颈癌及癌前病变组织中磷酸化丝氨酸激酶 (P - AKT) 的表达情况, 同时应用实时定量 PCR 检测这些组织中 $PIK3CA$ 的扩增情况, 发现磷酸化丝氨酸激酶的比例为 39/46 (85%)。在成功检测 $PIK3CA$ 扩增的 40 例标本中, $PIK3CA$ 复制数 ≥ 3 的 28 例, 占 70%, $PIK3CA$ 复制数 ≥ 4 的 10 例, 占 25%。进一步分析得出, 宫颈病变组织中磷酸化丝氨酸激酶的阳性表达与 $PIK3CA$ 复制数增加 (≥ 3) 关系密切, 提示 $PIK3CA$ 的复制数增加可能通过 AKT 磷酸化, 激活 $PI_3K - AKT$ 信号转导通路而促进宫颈癌的发生。Salvesen 等^[14]认为 $PI_3K - AKT$ 信号转导通路中活化的 PI_3K 可将磷脂酰肌醇 2 磷酸化为磷脂酰肌醇 3, 丝氨酸激酶 (AKT) 和磷酸肌醇依赖性蛋白激酶 1 与磷脂酰肌醇 3 结合后进一步磷酸化, 介导胞内信号转导, 破坏正常细胞的生长、增

殖、分化、迁移及凋亡过程而参与包括宫颈癌在内的妇科恶性肿瘤的发生。

然而, Miyake 等^[15]对 22 例宫颈癌进行研究, 发现仅有 3 例(14%)有 PIK3CA 基因突变, 均位于外显子 9 上, 而 29 例子宫内膜癌中 3 例 PIK3CA 基因突变均位于外显子 20 上, 同时研究还发现 22 例宫颈癌中仅有 2 例(9%)发生 PIK3CA 基因的扩增, PIK3CA 的突变与扩增之间并没有相关性。

三、PIK3CA 在宫颈癌变中的表达变化

大多数的研究认为 PIK3CA 蛋白的表达与宫颈高度鳞状上皮内病变相关。Goto 等^[5]采用液基细胞学方法诊断 74 例宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN), 包括 20 例 CIN I, 21 例 CIN II 和 33 例 CIN III, 并检测脱落细胞中 3 种肿瘤标志物(p16^{INK4a}、Ki-67 和 PIK3CA)的蛋白表达, 发现 PIK3CA 在 CIN III 中的表达明显高于 CIN I、CIN II。采用受试者工作特征曲线进一步分析 3 种肿瘤标志物诊断 CIN III 的曲线下面积值, 发现 PIK3CA 诊断的曲线下面积值为 0.90, 较 p16^{INK4a} 和 Ki-67 (分别为 0.82 和 0.83) 有更好的鉴别诊断 CIN III 的价值。孙军等^[8]在宫颈上皮内瘤变组织中也发现 PIK3CA 蛋白的表达阳性率随着宫颈鳞状上皮的逐渐恶变而上升。CIN II ~ III 中 PIK3CA 阳性率为 76.47%, 明显高于 CIN I 中 PIK3CA 蛋白的阳性率(42.86%), 而 PTEN 和 p16 蛋白在不同级别的宫颈上皮内瘤变中并无统计学差异。

谢丽云等^[16]研究发现, PIK3CA 蛋白在正常宫颈组织中不表达, 在宫颈上皮内瘤变组织中随着分级的增加而表达增高, 在宫颈癌中表达最多, 阳性率达 80.5%。其中, PIK3CA 蛋白在宫颈高度鳞状上皮内病变(CIN II ~ CIN III)中的阳性率(61.8%)明显高于轻度鳞状上皮内病变(CIN I)的 19.4%, 认为可将 PI₃Kp110 的表达作为辅助鉴别宫颈轻度和高度鳞状上皮内病变的指标。

然而, Costa 等^[17]用荧光原位杂交试验检测了 46 例 CIN 和 7 例浸润性宫颈鳞癌组织中 PIK3CA 基因变化时发现, PIK3CA 基因复制数在 CIN I 和 CIN II 中增加的比例明显高于 CIN III, 而在宫颈鳞癌中没有发现 PIK3CA 基因复制数的改变, 认为 PIK3CA 基因改变主要与正常宫颈上皮组织向 CIN I 转化的过程相关。

四、PIK3CA 与宫颈癌临床病理系数以及预后的相关性

PIK3CA 蛋白阳性率随着临床分期的加重和组织

分化程度的降低而呈上升趋势, 并且其阳性率在有淋巴转移的宫颈癌患者中明显高于无淋巴转移患者^[16]。研究表明, PIK3CA 突变患者的平均年龄为 61.13 ± 12.93 岁, 无突变患者的平均年龄为 49.03 ± 13.9 岁。在 ≥ 60 岁宫颈癌中的突变率明显高于 < 60 岁患者^[4]。提示 PIK3CA 突变可能是老年宫颈癌患者的高风险因素。

McIntyre 等^[11]通过回顾性分析 82 例接受同步放化疗的宫颈癌患者宫颈组织中 PIK3CA 的突变率与总生存期的关系, 发现宫颈癌组织中 PIK3CA 突变患者的 5 年总生存期(40%)明显低于无突变患者的 5 年总生存期(70%)。在 FIGO I B/II 期宫颈癌患者中, PIK3CA 的突变与患者的总生存期密切相关, 但 FIGO III/IV A 期宫颈癌患者中, 未发现 PIK3CA 的突变与患者总生存期的相关性。Wright 等^[6]也发现 PIK3CA 突变宫颈癌患者的平均生存期为 67.1 个月, 较无 PIK3CA 突变的患者(90.3 个月)明显缩短。

然而, Cui 等^[4]通过对 184 例浸润性宫颈癌的石蜡标本进行 PCR 扩增后的 DNA 测序, 检测到 5.95% (5/84) 的鳞癌和 10% (10/100) 的腺癌有 PIK3CA 的错义突变。但是 PIK3CA 的突变与宫颈癌患者的组织学分级、肿瘤分期、生存时间并无明显的相关性。Miyake 等^[15]的研究也没有发现 PIK3CA 突变或者扩增与宫颈癌的组织学类型或者分期存在相关。Wright 等^[6]通过高通量基因分析平台方法发现 PIK3CA 在宫颈鳞癌中突变率(37.5%)虽然略高于宫颈腺癌(25%), 但两者之间比较没有统计学差异。

五、PIK3CA 信号通路抑制剂在治疗宫颈癌中的应用

目前已知的 PIK3CA 信号通路相关的抑制剂有: PI₃K 抑制剂、PI₃K-mTOR 抑制剂(同时抑制 p110 亚基和 mTOR 激酶)、mTOR 抑制剂和 AKT 抑制剂等, 部分已经被批准用于恶性肿瘤的治疗^[1]。HPV 感染导致的 PI₃K-AKT-mTOR 信号通路失调与浸润型宫颈癌的发生密切相关, 因此, Tinker 等^[18]采用 mTOR 抑制剂衍生物 CCC-779 (又称替西罗莫司)对 33 例局部晚期、复发型和(或)转移的宫颈癌(包括鳞癌、腺癌、腺鳞癌)进行 II 期临床试验, 并采用实体瘤疗效评价标准评价治疗疗效, 其中 1 例(3.0%)部分缓解、19 例(57.6%)病情稳定、13 例(39.4%)病情进展, 提示 CCC-779 对宫颈癌的治疗效果并不是很明显。同时, 发现癌组织中 PIK3CA 基因复制数及蛋白表达量与 CCC-779 的治疗疗效无显著相关性。

Zhang 等^[19]用 50 μ mol/L 的 PI₃K 抑制剂 LY290014 分别作用于 HeLa 细胞 5、15、30、60、120min 后,发现 LY290014 可有效抑制 p-AKT 和 p-mTOR 的表达,并且呈时间依赖性。同时发现 50 μ mol/L 的 LY290014 作用于 HeLa 细胞 48h,可明显抑制宫颈癌细胞的增殖,抑制率达 (61.174 $\pm$ 9.792)%,并且呈剂量依赖性;50 μ mol/L 的 LY290014 作用于 HeLa 细胞 6h 细胞的凋亡率明显增加,提示 PI₃K 抑制剂通过阻断 PIK3CA 信号通路来抑制 HeLa 细胞增殖,促进其凋亡。夏曙等^[20]研究表明,联合 LY290014 能增强塞来昔布、顺铂、多西紫杉醇等化疗药物对 HeLa 细胞的杀伤作用。刘艺等^[21]应用裸鼠宫颈癌模型证明,联合 LY290014 对宫颈癌的放疗有显著的增敏作用。因为有 PIK3CA 突变的妇科恶性肿瘤患者对 PIK3CA 信号通路相关抑制剂的反应优于无突变者,因此,应用 PIK3CA 信号通路相关抑制剂治疗的患者,检测 PIK3CA 的突变状况可作为预测 PIK3CA 信号通路相关抑制剂治疗效果的指标^[22]。

综上所述,在宫颈癌的发生、发展过程中,PIK3CA 基因的变化可能起了一定的作用。PIK3CA 的表达与宫颈癌前病变的筛查和早期诊断、宫颈癌的治疗和预后相关,深入研究 PI₃K-AKT-mTOR 信号通路抑制剂,将为宫颈癌的治疗提供新思路。

参考文献

- 1 Tanaka H, Yoshida M, Tanimura H, *et al.* The selective class I PI3K inhibitor CH5132799 targets human cancers harboring oncogenic PIK3CA mutations[J]. Clin Cancer Res, 2011, 17(10): 3272-3281
- 2 German S, Aslam HM, Saleem S, *et al.* Carcinogenesis of PIK3CA [J]. Hered Cancer Clin Pract, 2013, 11(1): 5
- 3 Jin L, Shen Q, Ding S, *et al.* Immunohistochemical expression of Annexin A2 and S100A proteins in patients with bulky stage IB-IIA cervical cancer treated with neoadjuvant chemotherapy[J]. Gynecol Oncol, 2012, 126(1): 140-146
- 4 Cui B, Zheng B, Zhang X, *et al.* Mutation of PIK3CA: Possible risk factor for cervical carcinogenesis in older women[J]. Int J Oncol, 2009, 34(2): 409-416
- 5 Goto T, Takano M, Sasa H, *et al.* Clinical significance of immunocytochemistry for PIK3CA as a carcinogenesis-related marker on liquid-based cytology in cervical intraepithelial neoplasia[J]. Oncol Rep, 2006, 15(2): 387-391
- 6 Wright AA, Howitt BE, Myers AP, *et al.* Oncogenic mutations in cervical cancer genomic differences between adenocarcinomas and squamous cell carcinomas of the cervix[J]. Cancer 2013, 119(21): 3776-3783
- 7 陈荣丽, 欧阳玲, 凌雪雁, 等. 子宫颈病变组织中 PIK3CA mRNA 的标的及其与人乳头状瘤病毒感染的关系[J]. 中华妇产科杂

- 志, 2009, 44(1): 62-64
- 8 孙军, 胡军波, 陈洪雷, 等. 不同宫颈组织中 PIK3CA、PTEN、和 p16 蛋白表达及其与 HPV16/18 感染的关系[J]. 肿瘤防治研究, 2012, 39(2): 189-194
- 9 Zhao L, Vogt PK. Helical domain and kinase domain mutations in p110of phosphatidylinositol 3-kinase induce gain of function by different mechanisms[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2008, 105(7): 2652-2657
- 10 Janku F, Lee JJ, Tsimberidou AM, *et al.* PIK3CA Mutations Frequently Coexist with RAS and BRAF mutations in Patients with Advanced Cancers[J]. PLoS One, 2011, 6(7): e22769
- 11 McIntyre JB, Wu JS, Craighead PS, *et al.* PIK3CA mutational status and overall survival in patients with cervical cancer treated with radical chemoradiotherapy[J]. Gynecol Oncol, 2013, 128(3): 409-414
- 12 Ma YY, Wei SJ, Lin YC, *et al.* PIK3CA as an oncogene in cervical cancer[J]. Oncogene, 2000, 19: 2739-2744
- 13 Bertelsen BI, Steine SJ, Sandvei R. Molecular analysis of the PI3K-AKT pathway in uterine cervical neoplasia: Frequent PIK3CA amplification and AKT phosphorylation[J]. Int J Cancer, 2006, 118(8): 1877-1883
- 14 Salvesen HB, Werner HM, Krakstad C. PI₃K pathway in gynecologic malignancies[J]. Am Soc Clin Oncol Educ Book, 2013, 33: e218-221
- 15 Miyake T, Yoshino K, Enomoto T, *et al.* PIK3CA gene mutations and amplifications in uterine cancers, identified by methods that avoid confounding by PIK3CA pseudogene sequences[J]. Cancer Lett, 2008, 261(1): 120-126
- 16 谢丽云, 陈雪初, 刘琼, 等. PI₃Kp110 α 在宫颈病变中的研究[J]. 实用预防医学, 2011, 18(3): 417-419
- 17 Costa C, Espinet B, Molina MA, *et al.* Analysis of gene status in cervical dysplastic lesions and squamous cell carcinoma using tissue microarrays[J]. Histol Histopathol, 2009, 24(7): 821-829
- 18 Tinker AV, Ellard S, Welch S, *et al.* Phase II study of temsirolimus (CCI-779) in women with recurrent, unresectable, locally advanced or metastatic carcinoma of the cervix. A trial of the NCIC Clinical Trials Group (NCIC CTG IND 199) [J]. Gynecol Oncol, 2013, 130(2): 269-274
- 19 Zhang XY, Zhang HY, Zhang PN, *et al.* Elevated phosphatidylinositol 3-kinase activation and its clinicopathological significance in cervical cancer[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2008, 139: 237-244
- 20 夏曙, 于世英. 抑制 PI₃K/Akt 信号转导通路提高化疗效果的实验研究[J]. 肿瘤, 2006, 26(4): 311-313
- 21 刘艺, 崔宝霞, 刘云波, 等. 抑制磷脂酰肌醇-3-羟基激酶/蛋白激酶 B 信号转导通路对宫颈癌放疗增敏的作用[J]. 现代妇产科进展, 2010, 19(4): 278-281
- 22 Husseinazadeh N, Husseinazadeh HD. mTOR inhibitors and their clinical application in cervical, endometrial and ovarian cancers: a critical review[J]. Gynecol Oncol, 2014, 133(2): 375-381

(收稿日期: 2014-03-19)

(修回日期: 2014-04-16)