

# PI3K/AKT/mTOR 信号通路在三阴性乳腺癌中的作用及靶向治疗研究进展

黄佳欢<sup>1</sup>, 陈俊青<sup>2,3</sup>, 杨紫烟<sup>1</sup>, 王晓稼<sup>2,3</sup>

(1. 浙江中医药大学第二临床医学院, 浙江 杭州 310053; 2. 中国科学院大学附属肿瘤医院(浙江省肿瘤医院), 浙江 杭州 310022; 3. 中国科学院肿瘤与基础医学研究所, 浙江 杭州 310022)

**摘要:**三阴性乳腺癌(triple negative breast cancer, TNBC)是一种特殊类型的乳腺癌亚型, 占所有乳腺癌的 15%, 具有高度异质性。目前临床上以化疗为主要治疗手段, 但效果并不理想。全文主要介绍了 TNBC 的生物学特点、分子分型和重要相关通路, 其中 PI3K/AKT/mTOR 信号传导通路在 TNBC 中尤为重要, 该通路上的相关靶点为 TNBC 提供了更好的精准治疗。

**关键词:**三阴性乳腺癌; PI3K/AKT/mTOR 抑制剂; 靶向疗法

**中图分类号:** R737.9 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2020)09-0784-07

**doi:** 10.11735/j.issn.1671-170X.2020.09.B007

## Effect and Targeted Therapy Development of PI3K/AKT/mTOR Signal Pathway in Triple-Negative Breast Cancer

HUANG Jia-huan<sup>1</sup>, CHEN Jun-qing<sup>2,3</sup>, YANG Zi-yan<sup>1</sup>, WANG Xiao-jia<sup>2,3</sup>

(1. Second Clinical Medical College of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China; 2. Cancer Hospital of the University of Chinese Academy of Sciences (Zhejiang Cancer Hospital), Hangzhou 310022, China; 3. Institute of Cancer and Basic Medicine (IBMC), Chinese Academy of Sciences, Hangzhou 310022, China)

**Abstract:** Triple negative breast cancer (TNBC) is a special subtype of breast carcinoma, accounting for 15% of all diagnosed breast cancers with high tumor heterogeneity. Chemotherapy is the main treatment in clinic, but its effect is not ideal. This review described the biological characteristics, molecular subtypes, several important pathways. The PI3K/AKT/mTOR signal pathway plays an important role in TNBC, and targeted therapies in this signal pathway represent an accurate approach to TNBC therapy.

**Subject words:** triple negative breast cancer; PI3K/AKT/mTOR signal pathway; targeted therapy

乳腺癌是女性罹患癌症死亡的首要原因<sup>[1]</sup>, 三阴性乳腺癌(triple negative breast cancer, TNBC)是乳腺癌的一种分子亚型, 主要指雌激素受体(estrogen receptor, ER), 孕激素受体(progesterone receptor, PR), 人表皮生长因子受体-2(human epidermal growth factor receptor 2, Her-2) 表达均为阴性的乳腺癌<sup>[2]</sup>。TNBC 临床病理特征多样, 是影响患者预后的因素之一。目前标准化疗为主要治疗手段<sup>[3]</sup>, 但患者容易

对药物耐受而出现复发、转移。由于缺乏针对性的靶向治疗, TNBC 相较于其他类型的乳腺癌预后更差<sup>[4]</sup>。近年来由于分子分型及基因测序技术的不断提高和普及, 对 TNBC 的分型及不同亚型的分子生物学特征有了更深层次的认识, 因此具有针对性的靶向治疗的探索或许可以为 TNBC 患者带来福音。

## 1 TNBC 生物学特点及分子分型

TNBC 多发于年轻女性, 占所有乳腺癌的 15%<sup>[5]</sup>, 具有高度异质性, 早期复发风险较高, 复发风险多在诊断后 1~3 年, 容易发生内脏转移, 肺转移(40%)、

**基金项目:** 国家自然科学基金(81672597); 吴阶平医学基金(320.6750.16226)

**通信作者:** 王晓稼, 科主任, 院长助理, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 博士; 中国科学院大学附属肿瘤医院(浙江省肿瘤医院)乳腺肿瘤内科, 浙江省杭州市拱墅区半山山东路 1 号(310022); E-mail: wangxj@zjcc.org.cn

**收稿日期:** 2019-11-25; **修回日期:** 2020-01-24

脑转移(30%)、肝转移(20%)多见,较少发生骨转移(10%),而非三阴性乳腺癌(non-triple negative breast cancer, TNBC)骨转移(40%)多见<sup>[6]</sup>。转移性 TNBC 的中位总生存期 (median overall survival, mOS) 为 10~13 个月<sup>[7]</sup>,且具有侵袭早、转移快、病死率高的特点。

对于 TNBC 的分子分型的研究可以为更精确的个体化治疗提供策略。2011 年,Lehmann 等<sup>[8]</sup>根据基因表达谱将 TNBC 划分为 7 个亚型,分别为基底细胞样 1(basal-like 1, BL-1)、基底细胞样 2(basal-like 2, BL-2)、间充质样(mesenchymal, M)、间充质干细胞样(mesenchymal stem-like, MSL)、腔面雄激素受体表达型(luminal androgen receptor, LAR)、免疫调节型(immunomodulatory, IM) 和不稳定型(unstable, UNS)。2015 年, Burstein 等<sup>[9]</sup>则通过基因组分析将 TNBC 分为 4 个基因表达亚型,分别为腔型/雄激素受体型(luminal/androgen receptor, LAR)、间质型(mesenchymal, MES)、基底样/免疫抑制型(basal-like/immune-suppressed, BLIS)和基底样/免疫激活型(basal-like/immune activated, BLIA)。根据特有的 TNBC 数据库,与其他亚型相比, BLIS 和 BLIA 分别为预后最差和预后最佳的 TNBC。2019 年复旦大学就 465 例中国 TNBC 标本展开研究,根据 TNBC 亚型表面蛋白的不同特征,提出了“复旦分型”<sup>[10]</sup>,将 TNBC 分为 4 个亚型:免疫调节型(immunomodulatory, IM)、腔面雄激素受体型(luminal androgen receptor, LAR)、基底样免疫抑制型(basal-like immune-suppressed, BLIS)、以及间质型(mesenchymal-like, MES)。有初步研究论证了对于特定肿瘤分子异常的患者行特异分子靶向治疗的疗效明显优于非靶向治疗<sup>[11]</sup>。这为 TNBC 的靶向治疗指明了新的方向。

## 2 TNBC 生物标志物及其相关治疗

“复旦分型”提出的 4 种亚型具有各自的独特性。免疫细胞信号和肿瘤浸润淋巴细胞的升高是 IM 亚型的标志,免疫相关标记的高表达表明可能会受益于免疫检测点抑制剂。LAR 亚型多见 Her-2、磷酸肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B(phosphoinositide 3 kinase/protein kinase B, PI3K/AKT)突变及细胞周期相关基因(CDKN2A)的缺失,意味着可以从抗 Her-2、PI3K

和 AKT 抑制剂及 CDK4/6 抑制剂的治疗中获益。BLIS 亚型根据同源重组修复(homologous recombination deficiency, HRD)分数分为高 HRD 和低 HRD,高 HRD 者可以从 DNA 损伤性化疗(如顺铂等)或聚腺苷酸二磷酸核糖基聚合酶(Poly ADP-ribose polymerase, PARP)抑制剂中获益;而低 HRD 者预后差,参与临床试验可能是一个优化之选。由于在 MES 亚型中乳腺癌干细胞过表达, JAK/STAT3 信号通路扮演了重要作用, STAT3 抑制剂则是潜在的治疗策略。因此,基于对生物标志物的认识可为 TNBC 的精准治疗提供参考。

## 3 TNBC 相关分子信号通路

### 3.1 酪氨酸激酶信号通路

酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinase, RTK)参与并调节细胞的生长、分化。RTK 家族是一类具有内源性蛋白酪氨酸激酶活性的细胞表面受体,分为表皮生长因子受体家族(EGFR)和血管内皮生长因子受体(VEGFR)等。上述受体都可以成为治疗 TNBC 的潜在靶点。

### 3.2 促分裂原活化蛋白激酶(MAPK)/细胞外信号调节激酶(ERK)信号通路

丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)能够促进细胞增殖、分化及血管生成<sup>[12]</sup>。尽管该通路突变在 TNBC 中不到 2%,但目前研究均表明该通路抑制剂具有抗肿瘤功效<sup>[13-14]</sup>。

### 3.3 DNA 损伤应答机制相关信号通路

BRCA 是体内的抑癌基因, BRCA 缺失可导致 DNA 损伤。BRCA 基因突变或缺失对多聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)抑制剂比较敏感。目前 PARP 抑制剂 Olaparib 被美国食品和药物管理局(food and drug administration, FDA)批准用于治疗转移性胚系 BRCA 突变、Her-2 阴性转移性乳腺癌。

### 3.4 Janus 激酶和信号转导与激活转录(JAK/STAT)信号通路

在 TNBC 中, JAK2/STAT3 信号通路的激活与抑制细胞凋亡、诱导扩增、促进转移有关<sup>[15]</sup>。JAK2 抑制剂可以减少肿瘤的大小<sup>[16]</sup>。新型 STAT3 抑制剂表现出显著的抗肿瘤效应,且没有观察到毒副作用,因此有望开展更多的临床研究治疗 TNBC<sup>[17]</sup>。

### 3.5 磷酸肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白信号通路

磷酸肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (phosphoinositide 3 kinases/protein kinase B/mammalian target of rapamycin, PI3K/AKT/mTOR) 信号通路作为细胞内重要信号转导通路之一,通过影响下游多种效应分子的活化状态,在肿瘤细胞增殖、存活和凋亡中发挥了关键的作用<sup>[18]</sup>。该通路与乳腺癌的发生,特别是 TNBC 密切相关,其活化在乳腺癌中高达 70%<sup>[19]</sup>,从而成为新的治疗靶点与研究热点。

PI3K/AKT/mTOR 信号转导通路广泛存在于细胞中,和其他通路的联系复杂而紧密,是体内重要的信号通路之一。各种原因造成的变异均可激活该通路,使肿瘤增殖过度、细胞凋亡受抑及分化异常,促进肿瘤的形成与转移<sup>[20]</sup>。PI3K 蛋白家族是催化肌醇基团磷酸化的蛋白激酶,是信号转导通路中的重要成分,能被受体(RTK)激活,而活化的 PI3K 蛋白家族将磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸(PIP<sub>2</sub>)磷酸化为磷脂酰肌醇-3,4,5-三磷酸(PIP<sub>3</sub>),进一步激活下游信号因子 AKT 及 mTOR,从而发挥相应的生物学功能<sup>[21]</sup>。AKT 及 mTOR 的活化不仅介导肿瘤的发生,还与肿瘤的恶性程度及转移程度密切相关<sup>[22]</sup>。PI3K/AKT/mTOR 信号通路的失调在 TNBC 中最为常见。虽然 PIK3CA 基因突变在 HR 阳性及 Her-2 阳性乳腺癌中常见,在 TNBC 中却不足 10%。第 10 号染色体同源缺失性磷酸酶张力蛋白基因 (phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome ten, PTEN) 缺失 (35%),磷脂酰肌醇 4-磷酸酶 II 型 (inositol poly-phosphate 4-phosphatase type II, INPP4B) 缺失 (30%) 或 PIK3CA 扩增,是 PI3K/AKT/mTOR 通路激活的主要原因<sup>[23]</sup>。PTEN 和 INPP4B 均为抑癌基因,且 PTEN 对肿瘤的生长、侵袭及转移具有负向调节作用。Li 等<sup>[24]</sup>在 PTEN 与乳腺癌预后关系的研究中发现,PTEN 是乳腺癌的一个独立预

后因素。Chin 等<sup>[25]</sup>指出 AKT 和 mTOR 的过度激活与 TNBC 患者的不良预后有关。基于可观且有效的临床前实验数据,PI3K/AKT/mTOR 通路的相关抑制靶点可为 TNBC 提供治疗策略。

## 4 PI3K/AKT/mTOR 抑制剂靶向治疗

PI3K/AKT/mTOR 信号通路作为 TNBC 最常见的信号通路,涉及多个癌基因和抑癌基因的激活与失活,促进了肿瘤的发生、发展。多个针对该通路分子的靶向抑制剂不仅抑制乳腺癌细胞的增殖,而且诱导细胞凋亡(Figure 1)。因此,探索该通路的抑制剂在 TNBC 的治疗中显得至关重要(Table 1)。

### 4.1 PI3K 抑制剂

PI3K 可分为 3 类,其中研究最广泛的为 I 类 PI3K,是由调节亚基(p85)和催化亚基(p110)组成的异二聚体蛋白。根据作用机制,PI3K 抑制剂分成 3 大类,分别是广谱型 PI3K 抑制剂、亚型特异性 PI3K 抑制剂,以及作用于 PI3K 及 mTOR 的双靶点型抑制剂,其中广谱型 PI3K 抑制剂可作用于 I 类 PI3K 的 4 种亚型。

BYL719(Alpelisib)是最早针对实体肿瘤 PIK3CA 突变的特异性 PI3K- $\alpha$  抑制剂。SOLAR-1 研究显示,对于 PIK3CA 突变的 HR 阳性、Her-2 阴性的晚期或转移性乳腺癌患者而言,Alpelisib 联合氟维司群较

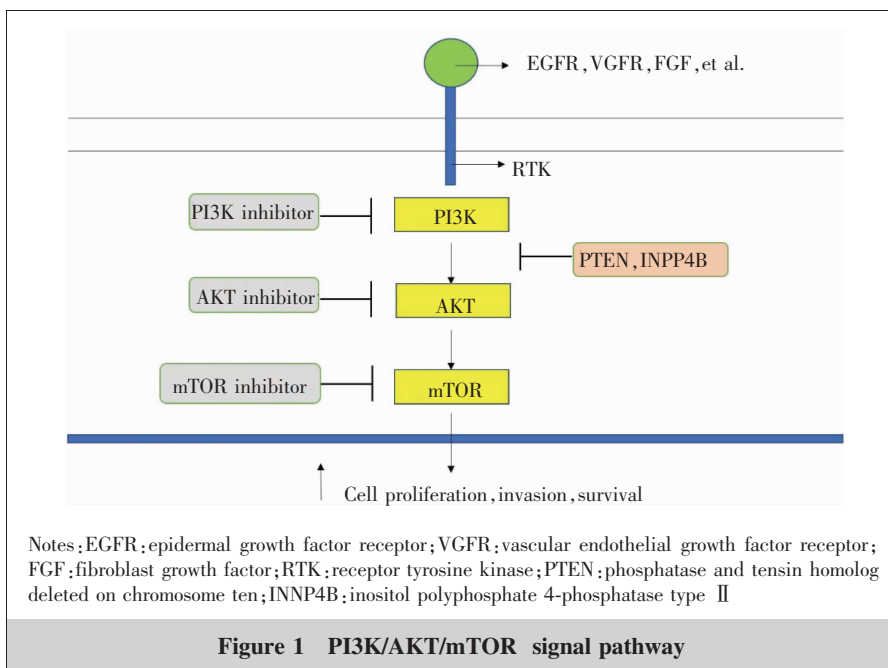


Table 1 PI3K/AKT/mTOR pathway related target drugs

| Inhibitors     | Agents                                      | Treatments                                                            | Results                                                                                     | 3/4 grade AEs                                                                                                                                 | Phase                 |
|----------------|---------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| PI3K           |                                             |                                                                       |                                                                                             |                                                                                                                                               |                       |
| PI3K-α         | BYL719 <sup>[90]</sup>                      | BYL719+Fulvestrant vs BYL719+ Placebo                                 | PIK3CA-mutated(mPFS): 11.0m vs 5.7m                                                         | Hypertglycemia, rash, diarrhea                                                                                                                | III                   |
|                | TAK-117                                     | +TAK-228, Nab-paclitaxel, Cisplatin +Docetaxel                        | Ongoing                                                                                     | -                                                                                                                                             | II                    |
| PI3K-β         | AZD-8186                                    | Monotherapy/+ Abiraterone acetate/+AZD2014                            | Ongoing                                                                                     | -                                                                                                                                             | I                     |
|                |                                             | +Capacetabine                                                         | Ongoing                                                                                     | -                                                                                                                                             | I                     |
| Pan-PI3K       | BKM120 <sup>[27-28]</sup>                   | BKM120+Paclitaxel vs Placebo+ Paclitaxel                              | CR(1/17), PR(4/17)<br>Full: 8.0m vs 9.2m<br>PI3Kpathway-activated: 91m vs 92m               | Diarrhea, elevation of aspartate aminotransferase and alanine transaminase<br>Diarrhea, alopecia, rash, nausea, hyperglycemia                 | I<br>II/III (stopped) |
| AKT            |                                             |                                                                       |                                                                                             |                                                                                                                                               |                       |
| AKT1-3         | AZD5363 <sup>[9,31]</sup>                   | AZD5363+Fulvestrant vs Fulvestrant+Placebo                            | mPFS: 10.3m vs 4.8m<br>mOS: 26.0m vs 20.2m                                                  | Diarrhea, rash                                                                                                                                | II                    |
|                |                                             | AZD5363+Paclitaxel vs Paclitaxel+ Placebo                             | mPFS: 5.9m vs 4.2m<br>mOS: 19.1m vs 12.6m                                                   | Diarrhea, infection, neutropenia, rash, fatigue                                                                                               | II                    |
|                | GDC0086 <sup>[33-34]</sup>                  | Monotherapy<br>GDC0086+Paclitaxel vs Paclitaxel+ Placebo              | Well tolerated<br>ITT(mPFS): 6.2m vs 4.9m<br>PIK3CA/AKT1/PTEEN mutated (mPFS): 9.0m vs 4.9m | Gastrointestinal<br>Diarrhea, neutrophil count decreased, neutropenia                                                                         | I b<br>II             |
|                |                                             | GDC0086+Paclitaxel vs Paclitaxel+ Placebo                             | Ongoing                                                                                     | -                                                                                                                                             | II                    |
| mTOR           |                                             |                                                                       |                                                                                             |                                                                                                                                               |                       |
| mTORC1         | Everolimus <sup>[37-39]</sup>               | Everolimus+Exemestane vs Placebo+ Exemestane                          | mPFS: 7.8m vs 3.2m                                                                          | Stomatitis, fatigue, dyspnea, anemia, hyperglycemia, gamma-glutamyltransferase increase                                                       | III                   |
|                |                                             | Everolimus+Trastuzumab+Vinorelbine vs Placebo+Trastuzumab+Vinorelbine | mPFS: 7.00m vs 5.78m                                                                        | Neutropenia, leucopenia, anemia, febrile neutropenia, stomatitis, fatigue                                                                     | III                   |
|                |                                             | Everolimus+Cisplatin+Paclitaxel vs Placebo+Cisplatin+Paclitaxel       | Everolimus arm vs placebo arm (pCR): 35/96(36%) vs 24/49(49%)                               | Non-febrile neutropenia, nausea, hyperglycemia, rash, anemia                                                                                  | II                    |
|                | Everolimus/<br>temsirolimus <sup>[40]</sup> | +Liposomal doxorubicin+ Bevacizumab                                   | ORR: 21%, CBR: 40%, PI3K pathway aberration(ORRCBR): 30% vs 0, 44% vs 45%                   | Mucositis, infection, hand-foot syndrome, Thrombocytopenia, neutropenia, fatigue, anemia, Heart failure, pancreatitis, sialoadenitis, fistula | I                     |
| mTORC1-2       | AZD2014                                     | AZD2014+Olaparib vs AZD5363+ Olaparib                                 | Ongoing                                                                                     | -                                                                                                                                             | I b                   |
| Dual PI3K/mTOR |                                             |                                                                       |                                                                                             |                                                                                                                                               |                       |
| Dual PI3K/mTOR | PQR309<br>GDC-0980                          | +Eribulin<br>GDC0980+Paclitaxel+Bevacizumab vs GDC0980+Paclitaxel     | Ongoing<br>Ongoing                                                                          | -<br>-                                                                                                                                        | I / II b<br>I b       |

Notes: AE: adverse event; CR: complete response; PR: partial response; mPFS: median progress free survival; mOS: median overall survival; mTORC1: mTOR complex 1; mTORC2: mTOR complex 2; ORR: objective response rate(CR+PR); CBR: clinical benefit rate(CR+PR+SD); ITT: intention to treatment; pCR: pathological complete response

单用氟维司群的中位无进展生存期 (median progress-free survival, mPFS) 显著性延长近 1 倍 (11.0 个月 vs 5.7 个月,  $HR=0.65, P<0.001$ ), 而 PIK3CA 非突变患者的获益不显著; 但 3/4 级不良事件较为常见, 主要为高血糖 (36.6% vs 0.7%) 和皮肤反应 (9.9% vs 0.3%)<sup>[26]</sup>。这也表明当 PI3K 抑制剂的特异性越高, 可能出现的不良事件就越多。

Buparlisib (BKM120) 是一种广谱型 PI3K 抑制剂, BKM120 联合 Capecitabine 治疗转移性乳腺癌最常见的 3 级不良反应为腹泻、天冬氨酸转氨酶和丙氨酸转氨酶升高。在可评价疗效的 17 例患者中, 1 例患者获得完全缓解 (CR), 4 例为部分缓解 (PR), 由此可见联合用药具有良好的耐受性<sup>[27]</sup>。另外评估转移性乳腺癌的安全性及有效性的 II 期临床试验 (NCT02000882) 正在进行中。BELLE-4 研究 (NCT01572727) 发现 BKM120 或安慰剂联合紫杉醇治疗 Her-2 阴性的局部晚期或转移性乳腺癌中, 全部患者或 PI3K/AKT 通路激活的患者中, mPFS 没有改善 (8.0 个月 vs 9.2 个月,  $HR=1.18$ ; 9.1 个月 vs 9.2 个月,  $HR=1.17$ ); 而在 99 例 (23.7%) TNBC 患者中安慰剂组 mPFS 反而优于治疗组 (5.5 个月 vs 9.3 个月,  $HR=1.86, 95\%CI: 0.91\sim 3.79$ )<sup>[28]</sup>, 因而该项目被终止。

正在开展的一项关于 Sapanisertib (TAK-228) 和 Serabelisib (TAK-117) 序贯顺铂及白蛋白紫杉醇治疗转移性 TNBC 的 II 期临床研究显示, Serabelisib 为选择性 PI3K- $\alpha$  抑制剂, 而 Sapanisertib 为选择性 mTOR 抑制剂, 其疗效有待进一步论证。

AZD-8186 是一种有效的选择性 PI3K- $\beta$  抑制剂, 正在招募的一项临床 I 期研究探索 AZD8186 联合多西他赛治疗 PTEN 或 PIK3CB 突变的转移或手术无法切除的晚期实体瘤患者的疗效, 评估最大耐受剂量及安全性。同样的, 正在开展的临床 I 期试验探索单用 AZD8186 或者其联合醋酸阿比特龙 (CYP17 抑制剂) 或 AZD2014 (一种 mTOR 抑制剂), 用于治疗 TNBC 或者 PTEN 缺失/突变或 PIK3CB 突变/扩增的晚期实体恶性肿瘤的疗效。

#### 4.2 AKT 抑制剂

AKT 是 PI3K 的下游分子, 亚型可分为 AKT1、AKT2、AKT3。靶向 AKT 药物包括 ATP 竞争剂、PIP3 类似物、AKT 变构抑制剂以及多肽类假底物等。

Capivasertib (AZD5363) 是一个高选择性的

AKT1~3 亚型抑制剂。Capivasertib 联合氟维司群比单用氟维司群治疗 HR 阳性、Her-2 阴性 MBC II 期试验, 无进展生存期 (PFS) 增加 1 倍以上 (mPFS 10.3 个月 vs 4.8 个月,  $HR=0.58, P=0.004$ ), 且显著性提高了客观缓解率 (ORR) 和总生存期 (mOS: 26.0 个月 vs 20.0 个月,  $HR=0.59$ )。腹泻是最常见的不良反应, Capivasertib 较安慰剂发生率高 (81% vs 35%), 皮肤反应发生率分别为 51% 和 18%<sup>[29]</sup>。2015 年开展的 Capivasertib 治疗进展乳腺癌 I ~ II 期临床试验 (BEEH) 显示, AZD5363 具有紫杉醇增敏效果<sup>[30]</sup>。Capivasertib 联合紫杉醇对比安慰剂联合紫杉醇一线治疗转移性 TNBC (PAKT) II 期试验结果发现, Capivasertib 联合紫杉醇组比安慰剂联合紫杉醇组显著性延长 mPFS (5.9 个月 vs 4.2 个月,  $HR=0.75$ ) 和 mOS (19.1 个月 vs 12.6 个月,  $HR=0.64$ )<sup>[31]</sup>。

Ipatasertib (GDC0086) 是一种选择性、竞争性的 pan-AKT 抑制剂, 其敏感性与 PTEN 缺失、pAKT 和 PIK3CA 突变相关<sup>[32]</sup>。既往 I b 期临床数据提示 Ipatasertib 安全性良好、具有初步抗肿瘤疗效及客观的临床活性<sup>[33]</sup>。根据 LOTUS II 期<sup>[34]</sup>临床研究公布的数据表明, 该药具有延长 PFS 的优势。纳入的 124 例既往未系统治疗的转移或晚期的 TNBC 患者按 1:1 随机分为紫杉醇联合 Ipatasertib 组 ( $n=62$ ) 和安慰剂组 ( $n=62$ )。达到了主要疗效终点, 在意向治疗 (ITT) 人群中, 相比较于安慰剂组, Ipatasertib 组显著性提高 mPFS (6.2 个月 vs 4.9 个月,  $HR=0.60, 95\%CI: 0.37\sim 0.98, P=0.037$ )。在 PIK3CA/AKT1/PTEN 突变和 PTEN 低患者中, Ipatasertib 组的 mPFS 明显优于安慰剂组 (9.0 个月 vs 4.9 个月,  $HR=0.44$ ; 6.2 个月 vs 3.7 个月,  $HR=0.59$ )。最常见的不良反应为胃肠道反应, 尤其是腹泻, 大部分患者的腹泻为 1~2 级, 且多可逆转, 3 级及以上不良反应多发生在 Ipatasertib 组 (54% vs 42%), 无 4 级腹泻和大肠炎。严重不良事件 (SAE), 发生率为 28%。4 例患者因 SAE 死亡, 其中 Ipatasertib 组 1 例患者因肺炎死亡 (但不考虑与试验用药相关), 另 3 例死亡患者来自安慰剂组。FAIRLANE (NCT02301988) II 期临床研究用于评估 Ipatasertib 联合紫杉醇治疗 I A~III A 级 (原发瘤  $\geq 1.5\text{cm}$ ) TNBC 的作用, 主要终点是乳腺和淋巴结的病理完全缓解 (pCR)。另外一项正在开展

的 IPATunity130 研究用于治疗 PIK3CA/AKT1/PTEN 变异的晚期 TNBC 或 HR+/Her-2 乳腺癌, 更进一步评估 Ipatasertib 或安慰剂联合紫杉醇对转移性 TNBC 患者的整体获益情况。

#### 4.3 mTOR 抑制剂

mTOR 是 PI3K/AKT 通路的下游效应物, 而 mTOR 磷酸化对于 I、II 期 TNBC 患者往往提示预后不良<sup>[35]</sup>。目前 mTOR 抑制剂依维莫司已被 FDA 批准联合依西美坦用于治疗绝经后 HR 阳性、Her-2 阴性且来曲唑或阿那曲唑治疗后失败的晚期乳腺癌患者<sup>[36]</sup>。

BOLERO-2 研究<sup>[37]</sup>表明对比依维莫司或安慰剂, 联合依西美坦显著性延长 HR 阳性绝经后的晚期乳腺癌患者的 mPFS(7.8 个月 vs 3.2 个月, HR=0.45,  $P<0.0001$ )。另外针对 Her-2 阳性晚期乳腺癌的 BOLERO-3 研究<sup>[38]</sup>发现, 依维莫司联合长春瑞滨加曲妥珠单抗对比长春瑞滨联合曲妥珠单抗加安慰剂, 依维莫司组的 mPFS 显著性延长(7.00 个月 vs 5.78 个月, HR=0.78,  $P=0.0067$ ), 常见的 3/4 级不良反应多表现为中性粒细胞减少(73% vs 62%)、贫血(19% vs 6%)等。一项观察依维莫司联合顺铂和紫杉醇的术前新辅助治疗研究 II/III 期 TNBC 是否有协调抗肿瘤作用, 145 例患者中, 依维莫司组中 36% 患者和安慰剂组中 49% 患者达到了 pCR; 但在依维莫司组中观察到的不良反应较多, 而 pCR 或临床反应并没有改善<sup>[39]</sup>。

一项招募 52 例 mTNBC 接受坦罗莫司或依维莫司联合多柔比星脂质体及贝伐珠单抗治疗的 I 期临床试验中<sup>[40]</sup>, 观察到 ORR 为 21%, 病情稳定至少 6 个月的临床获益率为 40%。对 43 例患者的可测样本进行检测, 发现其中 32 例(74%)的 PI3K 通路存在异常, 而该通路的异常可显著性改善 ORR(31% vs 0,  $P=0.04$ ), 但与临床获益率无关(44% vs 45%,  $P>0.99$ )。

另外一项评估 PARP 抑制剂奥拉帕尼联合 mTORC1/2 抑制剂 AZD2014 或 AKT 抑制剂 AZD5363 的 I b 期临床研究的疗效正在开展。

#### 4.4 PI3K/mTOR 双重抑制剂

PQR309 是 PI3K 和 mTOR 的双靶点型抑制剂, 一项针对局部晚期或转移性 Her-2 阴性及 TNBC 患者的 I/II b 期临床研究, 用于评价 PQR309 或艾日

布林合并用药的安全性及耐受性已经完成, 结果有待公布。另有探索 GDC0980 联合紫杉醇加或不加贝伐珠单抗治疗局部复发或转移乳腺癌的 I b 期临床研究也在进行中。

## 5 总结

TNBC 具有独特的临床病理和分子特征, 虽然化疗仍是全身治疗的有效方式, 患者却呈现出不同的治疗反应及预后。靶向治疗的不断发展有助于建立精确的 TNBC 相关治疗方案。尽管靶向 PI3K/AKT/mTOR 取得了可喜的成果, 但该领域仍存在一些不足和未来可以突破的方向。首先, 该类药物的毒副反应限制了临床效果, 最佳剂量窗口目前无法确定; 其次, 人体内信号通路极其复杂, 某一特定信号通路的抑制必然存在其他替代通路的反馈性激活或者上调, 导致药物无法取得预期的治疗效果; 最后, 精准的筛选获益群体是未来亟待解决的难点, 精准筛选患者人群是提高药物效果的关键。

## 参考文献:

- [1] Bahrami A, Aledavood A, Anvari K, et al. The prognostic and therapeutic application of microRNAs in breast cancer: tissue and circulating microRNAs[J]. J Cell Physiol, 2018, 233(2): 774-786.
- [2] Gelmon K, Dent R, Mackey JR, et al. Targeting triple-negative breast cancer: optimising therapeutic outcomes [J]. Ann Oncol, 2012, 23(9): 2223-2234.
- [3] Anders CK, Abramson V, Tan T, et al. The evolution of triple-negative breast cancer: from biology to novel therapeutics[J]. Am Soc Clin Oncol Educ Book, 2016, 35: 34-42.
- [4] Hwang KT, Kim J, Jung J, et al. Impact of breast cancer subtypes on prognosis of women with operable invasive breast cancer: a population-based study using SEER database[J]. Clin Cancer Res, 2019, 25(6): 1970-1979.
- [5] Denkert C, Liedtke C, Tutt A, et al. Molecular alterations in triple-negative breast cancer-the road to new treatment strategies[J]. Lancet, 2017, 389(10087): 2430-2442.
- [6] Foulkes WD, Smith IE, Reis-Filho JS. Triple-negative breast cancer[J]. N Engl J Med, 2010, 363(20): 1938-1948.
- [7] Bardia A, Mayer IA, Diamond JR, et al. Efficacy and safety of anti-trop-2 antibody drug conjugate sacituzumab govitecan (IMMU-132) in heavily pretreated patients with metastatic triple-negative breast cancer[J]. J Clin Oncol, 2017, 35(19): 2141-2148.
- [8] Lehmann BD, Bauer JA, Chen X, et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and pre-clinical models for selection of targeted therapies[J]. J Clin Invest, 2011, 121(7): 2750-2767.
- [9] Burstein MD, Tsimelzon A, Poage GM, et al. Comprehensive genomic analysis identifies novel subtypes and targets

- of triple-negative breast cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(7):1688–1698.
- [10] Jiang YZ, Ma D, Suo C, et al. Genomic and transcriptomic landscape of triple-negative breast cancers; subtypes and treatment strategies[J]. *Cancer Cell*, 2019, 35(3):428–440.
- [11] Tsimberidou AM, Iskander NG, Hong DS, et al. Personalized medicine in a phase I clinical trials program; the MD Anderson Cancer Center initiative[J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(22):6373–6383.
- [12] Bartholomeusz C, Xie X, Pitner MK, et al. MEK inhibitor selumetinib (AZD6244;ARRY-142886) prevents lung metastasis in a triple-negative breast cancer xenograft model[J]. *Mol Cancer Ther*, 2015, 14(12):2773–2781.
- [13] Bartholomeusz C, Gonzalez-Angulo AM, Liu P, et al. High ERK protein expression levels correlate with shorter survival in triple-negative breast cancer patients[J]. *Oncologist*, 2012, 17(6):766–774.
- [14] Lee J, Lim B, Pearson T, et al. Anti-tumor and anti-metastasis efficacy of E6201, a MEK1 inhibitor, in preclinical models of triple-negative breast cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2019, 175(2):339–351.
- [15] Cuenca-López MD, Serrano-Heras G, Montero JC, et al. Antitumor activity of the novel multi-kinase inhibitor EC-70124 in triple negative breast cancer[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(29):27923–27937.
- [16] Marotta LL, Almendro V, Marusyk A, et al. The JAK2/STAT3 signaling pathway is required for growth of CD44<sup>+</sup>CD24<sup>-</sup> stem cell-like breast cancer cells in human tumors[J]. *J Clin Invest*, 2011, 121(7):2723–2735.
- [17] Zhang W, Yu W, Cai G, et al. A new synthetic derivative of cryptotanshinone KYZ3 as STAT3 inhibitor for triple-negative breast cancer therapy[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(11):1098.
- [18] Ghayad SE, Cohen PA. Inhibitors of the PI3K/Akt/mTOR pathway: new hope for breast cancer patients[J]. *Recent Pat Anticancer Drug Discov*, 2010, 5(1):29–57.
- [19] López-Knowles E, O'Toole SA, McNeil CM, et al. PI3K pathway activation in breast cancer is associated with the basal-like phenotype and cancer-specific mortality[J]. *Int J Cancer*, 2010, 126(5):1121–1131.
- [20] LoRusso PM. Inhibition of the PI3K/AKT/mTOR pathway in solid tumors[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(31):3803–3815.
- [21] Baselga J. Targeting the phosphoinositide-3 (PI3) kinase pathway in breast cancer[J]. *Oncologist*, 2011, 16(Suppl 1):12–19.
- [22] Roovers RC, Laeremans T, Huang L, et al. Efficient inhibition of EGFR signaling and of tumour growth by antagonistic anti-EGFR nanobodies[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2007, 56(3):303–317.
- [23] Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours[J]. *Nature*, 2012, 490(7418):61–70.
- [24] Li S, Shen Y, Wang M, et al. Loss of PTEN expression in breast cancer: association with clinicopathological characteristics and prognosis[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(19):32043–32054.
- [25] Chin YR, Yoshida T, Marusyk A, et al. Targeting Akt3 signaling in triple-negative breast cancer[J]. *Cancer Res*, 2014, 74(3):964–973.
- [26] André F, Ciruelos E, Rubovszky G, et al. Alpelisib for mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(20):1929–1940.
- [27] McRee AJ, Marcom PK, Moore DT, et al. A phase I trial of the PI3K inhibitor buparlisib combined with capecitabine in patients with metastatic breast cancer[J]. *Clin Breast Cancer*, 2018, 18(4):289–297.
- [28] Martín M, Chan A, Dirix L, et al. A randomized adaptive phase II/III study of buparlisib, a pan-class I PI3K inhibitor, combined with paclitaxel for the treatment of HER2-advanced breast cancer (BELLE-4)[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(2):313–320.
- [29] Jones R, Carucci M, Casbard A, et al. Capivasertib (AZD5363) plus fulvestrant versus placebo plus fulvestrant after relapse or progression on an aromatase inhibitor in metastatic ER-positive breast cancer (FAKTION): a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II trial[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(15\_suppl):1005.
- [30] Chopra N, Turner NC. Targeting PIK3CA-mutant advanced breast cancer in the clinical setting[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(7):842–843.
- [31] Schmid P, Abraham J, Chan S, et al. AZD5363 plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel as first-line therapy for metastatic triple-negative breast cancer (PAKT): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase II trial[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(15\_suppl):1007.
- [32] Lin J, Sampath D, Nannini MA, et al. Targeting activated Akt with GDC-0068, a novel selective Akt inhibitor that is efficacious in multiple tumor models[J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(7):1760–1772.
- [33] Saura C, Roda D, Roselló S, et al. A first-in-human phase I study of the ATP-competitive AKT inhibitor ipatasertib demonstrates robust and safe targeting of AKT in patients with solid tumors[J]. *Cancer Discov*, 2017, 7(1):102–113.
- [34] Kim SB, Dent R, Im SA, et al. Ipatasertib plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel as first-line therapy for metastatic triple-negative breast cancer (LOTUS): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(10):1360–1372.
- [35] Ueng SH, Chen SC, Chang YS, et al. Phosphorylated mTOR expression correlates with poor outcome in early-stage triple negative breast carcinomas[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2012, 5(8):806–813.
- [36] Lee JJ, Loh K, Yap YS. PI3K/Akt/mTOR inhibitors in breast cancer[J]. *Cancer Biol Med*, 2015, 12(4):342–354.
- [37] Yardley DA, Noguchi S, Pritchard KI, et al. Everolimus plus exemestane in postmenopausal patients with HR (+) breast cancer: BOLERO-2 final progression-free survival analysis[J]. *Adv Ther*, 2013, 30(10):870–884.
- [38] André F, O'Regan R, Ozguroglu M, et al. Everolimus for women with trastuzumab-resistant, HER2-positive, advanced breast cancer (BOLERO-3): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(6):580–591.
- [39] Jovanović B, Mayer IA, Mayer EL, et al. A randomized phase II neoadjuvant study of cisplatin, paclitaxel with or without everolimus in patients with stage II/III triple-negative breast cancer (TNBC): responses and long-term outcome correlated with increased frequency of DNA damage response gene mutations, TNBC subtype, AR status, and Ki67[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(15):4035–4045.
- [40] Basho RK, Gilcrease M, Murthy RK, et al. Targeting the PI3K/AKT/mTOR pathway for the treatment of mesenchymal triple-negative breast cancer: evidence from a phase 1 trial of mTOR inhibition in combination with liposomal doxorubicin and bevacizumab[J]. *JAMA Oncol*, 2017, 3(4):509–515.