

DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2017.05.016

· 转化医学 ·

## PI3K 抑制剂与非小细胞性肺癌

### PI3K inhibitors and non-small cell lung cancer

孙肖, 毕经旺(解放军济南军区总医院 肿瘤科, 山东 济南 250031)

[摘要] 磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B(protein kinase B, Akt)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号通路是人体中的重要信号通路,通过逐级磷酸化下游蛋白发挥作用。非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)中存在该信号通路的异常活化。活化的信号通路可以改变 NSCLC 细胞的增殖、凋亡、侵袭和迁移等生物学特性从而影响其对治疗药物的反应及预后。针对该通路抑制剂的研究很多,部分抑制剂已进入临床研究阶段。PI3K 抑制剂包括广谱 PI3K 抑制剂、亚型特异性的 PI3K 抑制剂和 PI3K/mTOR 双重抑制剂。PI3K 抑制剂单药有效率较低,但与化疗药物或其他靶向药物联用取得了不错的临床效果,目前往往将 *PIK3CA* 突变以及抑癌基因 *PTEN* 的缺失作为预测疗效的指标,但准确性欠佳,进一步筛选疗效预测指标是目前面临的重要问题。

[关键词] PI3K/Akt/mTOR 信号通路;PI3K 抑制剂;非小细胞肺癌

[中图分类号] R979.1; R730.5; R734.2 [文献标识码] A [文章编号] 1007-385X(2017)05-0547-06

非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)是目前全世界发病率及病死率最高的恶性肿瘤之一,西方发达国家的 NSCLC 发病率呈逐年下降的趋势,而在中国该病呈逐年上升趋势。由于中国 NSCLC 的首诊分期普遍晚于发达国家,80% 的 NSCLC 确诊时已失去了手术等最佳治疗时机<sup>[1]</sup>。因此化疗及分子靶向药物在 NSCLC 患者中广泛应用。并且随着精准医疗时代的到来,分子靶向治疗代表着未来肿瘤治疗的发展方向。但在靶向治疗过程中,如何选择有预测作用的分子生物标志物,分子靶向药物耐药的产生,以及严重不良反应的发生都是临床遇到的棘手问题。磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B(protein kinase B, Akt)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号通路是目前研究最多的通路之一,作用于该通路的 mTOR 抑制剂依维莫司(everolimus)已被批准用于晚期肾癌,而 PI3K 抑制剂艾代拉里斯(idelalisib)已被批准用于各种复发性恶性血液病的治疗<sup>[2-3]</sup>。目前该信号通路抑制剂在结直肠癌、乳腺癌、血液系统肿瘤的研究中取得了很大的进展,有些抑制剂已进入了 III-IV 期临床试验,具有很好的发展前景<sup>[4-5]</sup>。NSCLC 中存在 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的异常活化,该信号通路抑制剂与化疗、靶向药物联合治疗 NSCLC,在协同增敏以及逆转耐药方面取得了显著的疗效<sup>[6-9]</sup>,部分已进入临床研究阶段,为进一步将 PI3K/Akt/mTOR 信号通路抑制剂应用于临床奠定了基础。

## 1 PI3K/Akt/mTOR 信号通路在 NSCLC 发生发展中的作用

### 1.1 PI3K/Akt/mTOR 信号通路

PI3K/Akt/mTOR 是人体中一条重要的信号通路,与细胞的增殖、凋亡等生物学特性密切相关<sup>[10]</sup>。信号通路的上游为包括受体酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinases, RTK)、G 蛋白偶联受体和胰岛素受体在内的细胞表面受体,当这些受体被其作用因子激活后可以向下激活 PI3K 信号通路<sup>[7]</sup>。在细胞信号从激活的穿膜受体传递到下游的蛋白激酶过程中受到多种蛋白的调控,而 *RAS* 基因突变所产生的癌蛋白 H-RAS 在激活 PI3K 信号通路过程中也起到重要作用<sup>[7]</sup>。PI3K 下游是多个激酶的相互作用,过程复杂,有不同的反馈环路存在,且通路本身还与其他信号通路之间存在相互联系。PI3K 是一类特异性磷酸化磷脂酰肌醇的激酶,可以分为 I、II、III 三种亚型,与肿瘤密切相关的是 I 型。I 型 PI3K 是由 p110 催化亚基和 p85 调节亚基组成的异源二聚体。p110 催化亚基又包括 p110 $\alpha$ 、p110 $\beta$ 、p110 $\delta$  三个亚型,分别由 *PIK3CA*、*PIK3CB* 和 *PIK3CD* 三个基因编码<sup>[11]</sup>。当 PI3K 收到上游的 RTK 及 G 蛋白偶联受

[作者简介] 孙肖(1990-),女,硕士生,主要从事恶性肿瘤临床和基础研究,E-mail:403397707@qq.com

[通信作者] 毕经旺(BI Jingwang, corresponding author),博士,副主任医师,硕士生导师,主要从事恶性肿瘤 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的研究,E-mail:jingwangbi@live.cn

体所传达的信号后,自身构象改变而具有了激酶活性,p110催化亚基与p85调节亚基结合,把底物磷脂酰肌醇4,5-二磷酸(phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate, PIP<sub>2</sub>)转化为磷脂酰肌醇3,4,5-三磷酸(PIP<sub>3</sub>),进而磷酸化其下游底物。Akt是PI3K下游的效应分子,是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,PIP<sub>3</sub>与Akt的N端结合使其丝氨酸(Thr308)和苏氨酸(Ser473)磷酸化位点磷酸化,具有了激酶活性。Akt的下游是mTOR,也是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,磷酸化的Akt可以通过直接或间接的方式激活mTOR。mTOR激活下游翻译抑制分子eIF4E结合蛋白1(eIF4E-binding protein 1,4E-BP1)和p70核糖体蛋白S6激酶(p70 ribosomal protein S6 kinase, p70S6K)<sup>[12]</sup>。PI3K可以被抑癌基因PTEN负性调节,PTEN通过使PIP、PIP<sub>2</sub>、PIP<sub>3</sub>的磷酸化位点去磷酸化,终止PI3K信号通路的传递,PTEN的失活是PI3K信号通路异常活化的主要原因之一<sup>[13]</sup>。

### 1.2 PI3K/Akt/mTOR信号通路在NSCLC中的异常活化

NSCLC占肺癌发病总数的80%。有研究<sup>[14]</sup>发现,NSCLC中过表达pAkt发生率为50%~70%,说明PI3K/Akt/mTOR信号通路的异常活化在NSCLC中并不是一个小概率事件。导致通路活化的因素很多,包括负性调节因子的失活,例如PTEN基因的缺失或突变;上游因子EGFR突变,异常激活下游信号通路;信号通路分子PIK3CA突变和扩增,Akt1和LKB2突变;PI3K/Akt/mTOR信号通路与Ras-Raf-MEK-ERK-Rsk信号通路之间存在相互作用,因此KRAS突变也对PI3K/Akt/mTOR信号通路的异常活化起到作用<sup>[5]</sup>。

NSCLC是一组包括多个组织学亚型的高度异质性疾病,其中最常见的组织学亚型是肺鳞癌和肺腺癌。不同组织学亚型的NSCLC具有不同的生物学特性,根据组织学亚型进行治疗,无论是在安全性还是在有效性方面都发挥着重要的指导作用<sup>[15]</sup>。不同组织学亚型NSCLC的基因突变类型也有所不同,目前研究最多的EGFR突变、ALK基因重排等均是在肺腺癌中发生率最高。而近年来研究<sup>[16-18]</sup>提示,PI3K/Akt/mTOR信号通路的异常活化可能在肺鳞癌中的发生率比较高。在Spoerke等<sup>[18]</sup>的研究中,PIK3CA扩增的在肺鳞癌中发生率为37%,在肺腺癌中的发生率为5%;而PIK3CA突变在肺鳞癌中发生率为9%,肺腺癌中0%;PTEN缺失在肺鳞癌和肺腺癌中的发生率分别为21%和4%。

### 1.3 PI3K/Akt/mTOR信号通路的突变对肿瘤细胞

生物学特性的影响

信号通路中的相关分子如Akt、mTOR等的磷酸化水平升高,与NSCLC细胞生物学特性密切相关。有学者<sup>[19]</sup>利用二代测序技术对79例IV期肺鳞癌病例进行分析,PI3K突变的病例与未突变的病例相比,疾病恶性程度更高(中位生存期:8.6 vs 19.1个月,  $P < 0.01$ ),发生转移风险更大(>3个器官:18% vs 3%,  $P < 0.05$ ),脑转移发生率更高(27% vs 0%,  $P < 0.01$ );通过对全外显子以及RNA测序发现,脑转移病例PTEN表达缺失发生的概率高。此外,PIK3CA扩增和突变作为不同的遗传改变,对肺鳞癌生物学特性的影响和对靶向药物在体内外的反应也有所不同<sup>[20]</sup>。有研究<sup>[21]</sup>发现,磷脂酰乙醇胺结合蛋白4(phosphatidylethanolamine binding protein 4, PEBP4),是PI3K信号通路下游分子,过表达PEBP4可以增加Akt和mTOR的磷酸化水平,促进NSCLC细胞增殖和侵袭性。在信号通路对NSCLC生物学特性影响的基础研究中,有研究者<sup>[22-24]</sup>在人体中发现有很多与癌细胞增殖、凋亡、侵袭、迁移有关的癌蛋白,如免疫球蛋白样转录因子4(immunoglobulin like transcription factor 4, ILT4)、威廉姆斯综合征转录因子(Williams syndrome transcription factor, WSTF)以及与肿瘤相关的miRNA(如miRNA-107)等,可以通过PI3K/Akt/mTOR信号通路发挥作用。

### 1.4 PI3K/Akt/mTOR信号通路影响NSCLC对药物的反应

无论是目前临床疗效已达到共识的药物,还是正在研究中的新药,均与PI3K信号通路有一定的关系<sup>[25]</sup>。肺腺癌PIK3CA突变占EGFR突变对EGFR-TKI类药物产生获得性耐药的5%,体外研究发现将PI3K抑制剂与EGFR-TKI类药物联用,可以逆转肺鳞状细胞癌细胞株的耐药<sup>[15]</sup>。

## 2 PI3K抑制剂及其在NSCLC中的临床研究

PI3K是一个理想的治疗靶点,作为信号通路的中心环节,引起了人们的高度关注<sup>[12]</sup>。PI3K抑制剂包括靶向作用于I类PI3K四种异构体的广谱PI3K抑制剂、亚型特异性的PI3K抑制剂、PI3K/mTOR双重抑制剂<sup>[26]</sup>。

在目前临床研究中,PI3K抑制剂单独用于治疗包括NSCLC在内的实体瘤并未达到预期的目的,但由于信号通路和其他通路以及各种蛋白之间存在复杂的相互关系,研究者将重点放在PI3K抑制剂与化疗、靶向治疗药物等联用,在治疗过程达到增敏、发挥协同作用及逆转耐药等目的,并取得了一定临床

疗效<sup>[15]</sup>。PI3K 抑制剂在使用过程中也存在耐药情况。新型 PI3K 抑制剂 iMDK 在 NSCLC 中使用可激活 MAPK 通路,而使 NSCLC 对 iMDK 产生耐药,将 iMDK 与 ERK 抑制剂联用可以逆转耐药情况<sup>[27]</sup>。因此与其他药物联用,也是克服 PI3K 抑制剂本身耐药的方法。

## 2.1 广谱 PI3K 抑制剂

目前进入临床研究阶段的新型广谱 PI3K 抑制剂包括 DC-0941、PX-866、BKM-120、XL-147 和 GNE-317 等。新型的广谱 PI3K 抑制剂不良反应少、耐受性好,与其他治疗方法联合具有一定的效果。在各种不同类型的 PI3K 抑制剂的临床试验中,广谱 PI3K 抑制剂在 NSCLC 的研究中应用最多。

**2.1.1 LY294002** LY294002 是第一个被发现的广谱 PI3K 抑制剂,通过抑制 PI3K 信号通路的活化增加多种肿瘤细胞株对细胞毒性化疗药物的疗效。Badinloo 等<sup>[28]</sup>研究了 LY294002 与细胞毒性药物联用作用于肿瘤细胞,发现其分别与长春新碱、阿霉素和依托泊苷的联用可以增加这三种化疗药物对细胞株的细胞毒作用。在对 EB 病毒阳性的胃癌细胞株的研究<sup>[29]</sup>中,LY294002 与 5-Fu 联用可以增加 5-Fu 的细胞毒作用、逆转 SNU-719 细胞对 5-Fu 原发和获得性耐药,可能与 PI3K 抑制剂降低 pAkt 的表达有关。由于 LY29400 不良反应较大,多种新的 PI3K 抑制剂相继被研发出来,但目前并没有广泛临床研究的报道。

**2.1.2 BKM120 (buparlisib)** buparlisib 是口服的嘧啶衍生广谱 PI3K 抑制剂,抑制野生型和突变型的 I 类 PI3K,对 III 类 PI3K 和 mTOR 没有抑制作用<sup>[30]</sup>。buparlisib 已进入了一项在激素受体阳性而 HER2 阴性的乳腺癌中开展的随机、安慰剂对照 III 期临床研究<sup>[31]</sup>。

Basalt-1 (NCT01297491) 是第一个评估口服 buparlisib 在 PI3K 信号通路活化的 NSCLC 作用的第二阶段 II 期临床研究。在研究的第一阶段经过检测原始组织和循环肿瘤 DNA (circulating tumor DNA, ctDNA) 筛选出 30 例肺鳞癌和 33 例肺腺癌患者,这些患者都存在 PI3K 信号通路的异常活化,包括 *PIK3CA* 突变、*PTEN* 突变和 *PTEN* 表达缺失。给予患者 buparlisib 单药 100 mg/d,在肺鳞癌和腺癌两组中 12 周无进展生存率分别为 23.3% 和 20.0%,未达到预计的 50% 目标,因此第二阶段研究无法进行<sup>[32]</sup>。尽管对目标人群进行了筛选,ctDNA 与原始组织的检测结果基本一致,说明 ctDNA 可以用于检测信号通路的突变,但试验并没有达到预期结果。

因此,*PIK3CA* 突变、*PTEN* 突变和 *PTEN* 表达缺失并不能作为预测单药 buparlisib 是否有效的生物学指标。buparlisib 与其他药物联用是否会有更好的疗效,需要进一步研究。

Basalet-2 (NCT01820325) 是评价 buparlisib 联合卡培他滨 (capecitabine) 和紫杉醇 (paclitaxel) 用于治疗肺鳞癌患者安全性和可行性的临床研究,包括目前正在进行的肺鳞癌病例的 I b 期临床研究。buparlisib 联合卡培他滨和紫杉醇治疗进展期实体肿瘤包括 NSCLC 的 I b 期临床试验中,buparlisib 与化疗药物联用的最大耐受剂量达到了 II 期临床试验的推荐剂量,剂量限制性毒性包括碱性磷酸酶升高和中性粒细胞减少。临床试验<sup>[6]</sup>发现,buparlisib 与化疗药物联用,在 3 例 *PTEN* 缺失病例中,2 例患者疾病控制周期分别达到了 14 和 19 周期,而第 3 例患者因无法耐受停止应用;1 例 *PIK3CA* 突变 (H1047R) 的 NSCLC 患者,达到了 10 个周期的稳定;其他未发现 *PIK3CA* 突变和 *PTEN* 缺失的病例未达到临床获益。

对于 *EGFR* 突变的肺腺癌,EGFR-TKI 类药物治疗效果显著,但最终会发展为耐药。一项 I b 期临床试验<sup>[7]</sup>中,buparlisib (80 mg) 与吉非替尼 (250 mg) 联用治疗 15 例吉非替尼用药后进展的肺腺癌患者,其中 6 例出现了 III 度皮疹和腹泻的严重不良反应;剩余的 9 例患者中,有 4 例有轻微的瘤体缩小和胸水减少。另一项 buparlisib 与厄洛替尼联用的 I b 期临床试验 (NCT01487265) 正在招募病例中<sup>[25]</sup>。

有研究者<sup>[8]</sup>通过体外培养 *ALK* 基因突变阳性对色瑞替尼 (ceritinib) 耐药的 NSCLC 细胞株,发现色瑞替尼与 18 种化合物联用抑制耐药细胞株的增殖,与 buparlisib 联用的抗增殖作用优于与其他化合物联用。在裸鼠移植瘤模型中,低剂量的色瑞替尼 [ $25 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d}^{-1})$ ] 与 buparlisib 联用的抗肿瘤作用优于高剂量的色瑞替尼 [ $50 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d}^{-1})$ ] 单药。

**2.1.3 Pictilisib (GDC-0941)** Pictilisib 是口服 I 类广谱 PI3K 抑制剂,其抗肿瘤活性在多种移植瘤模型中得到证实。有研究者<sup>[33]</sup>在 I 期临床试验中证实了 pictilisib 治疗人实体瘤的安全剂量可以达到  $330 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d}^{-1})$  的口服给药剂量。又有学者<sup>[34]</sup>在 2014 年欧洲癌症大会上报道了一项在日本患者中开展的 pictilisib 治疗进展期非鳞 NSCLC 的 I 期临床试验 (JO28645),研究了 pictilisib 单药以及与顺铂、紫杉醇和贝伐单抗联合应用治疗非鳞 NSCLC 过

程中患者所能承受的最大耐受和单药推荐剂量 [  $340 \text{ mg/kg} \cdot \text{d}^{-1}$  ]), 目前研究仍在进行中。尽管依维莫司与紫杉醇联合应用的临床试验并没有达到预期目的<sup>[35]</sup>, 新型广谱 PI3K 抑制剂作用于 Akt 上游, 具有更强的促凋亡作用可能与紫杉醇等抗有丝分裂的药物联用有更强的协同作用。目前关于 pic-tilisib 一线用于治疗 NSCLC 的 II 期临床试验正在进行中。

**2.1.4 PX-866** PX-866 是口服广谱 PI3K 抑制剂。在一项随机对照 II 期临床试验中, PX-866 联合多西他赛与多西他赛单药对照治疗复发或发生转移的 NSCLC, 并没有增加复发或转移的 NSCLC 的 PFS、OS 及 ORR<sup>[36]</sup>。研究者在招募病例时, 没有根据生物标志物筛选出可能获益的优势人群, 在入组的 95 例病例中, 有 50 例患者可以查询到其组织样本, 其中仅有 4 例出现 *PIK3CA* 突变, 9 例出现 *PTEN* 表达缺失。本研究结果中 PI3K 信号通路突变与 PFS、OS、ORR 无关, 突变病例数目较少可能是影响结果准确性的重要原因。

## 2.2 亚型特异性 PI3K 抑制剂

亚型特异性 PI3K 的出现, 使得抑制剂靶向作用于发生突变的 PI3K 亚型, 同时避免了其对正常亚型的 PI3K 抑制。由于较强的特异性, PI3K 抑制剂可以与其他通路抑制剂联用, 而不产生严重的不良反应<sup>[26]</sup>。目前研究最多的亚型特异性 PI3K 抑制剂主要是 p110 $\alpha$  和 p110 $\delta$  亚型。体外研究以及临床研究证实, p110 $\delta$  抑制剂对 *PIK3CA* 突变和扩增的细胞系以及患者有效, 而对 *PTEN* 突变的细胞系没有作用。目前进入临床研究的亚型特异性 PI3K 抑制剂包括 BYL719、MLN01117、GDC-0032、idelalisib 等, 主要是针对血液系统肿瘤以及乳腺癌的临床研究, 取得了不错的疗效。

**2.2.1 Idelalisib** 是第一个被批准用于治疗恶性淋巴瘤的亚型特异性 PI3K 抑制剂。主要用于各种复发性恶性血液病。idelalisib 是 p110 $\delta$  亚型特异性抑制剂, 其毒性小、单药反应率高<sup>[26]</sup>。对于亚型特异性 PI3K 抑制剂的研究是一个复杂而又漫长的过程, 而 idelalisib 的临床应用为广大研究者们带来了曙光。但是, 目前尚缺乏其在肺癌治疗中的相关资料。

**2.2.2 BYL719** BYL719 是亚型特异性 PI3K 抑制剂, 主要作用于 p110 $\alpha$  亚型。BYL719 常与其他通路抑制剂联用来研究其抗肿瘤作用。将 BYL719 与 ALK 抑制剂色瑞替尼联用可以逆转体外培养的 NSCLC 细胞株对色瑞替尼的耐药<sup>[89]</sup>。而 BYL719 与 MEK 抑制剂 selumetinib 联用可以增加 selu-

metinib 对 *KRAS* 突变型的 NSCLC 的作用, 从而逆转耐药。在一项 II 期临床试验中, 研究者<sup>[37]</sup>将出现进展的 NSCLC 患者根据其基因突变情况分成不同的亚组, 每组给予特异性抑制剂单药治疗, 来评价其疗效。其中, 有 20 例 *PIK3CA* 突变和扩增的病例给予 BYL719 治疗。目前此项研究正在进行中。

**2.2.3 PI3K/mTOR 双重抑制剂** 由于 PI3K 和 mTOR 均属于 PI3K 相关激酶超家族的成员, 具有相同的结构域, 因此特定的抑制剂复合物可以作用于两种激酶。双重抑制剂抑制了信号通路中 Akt 的上游和下游, 不会出现雷帕霉素类似物应用后 Akt 下游 mTORC1-S6K-IRS1 负反馈环的形成。尽管双重抑制剂不能特异性地作用于 PI3K 的致癌亚基 p110 $\alpha$ , 但其优势仍明显强于单靶点的 PI3K 通路抑制剂。临床前体外研究<sup>[38]</sup>发现, PI3K/mTOR 双重抑制剂作用范围更广, 可以诱导更多的细胞系产生凋亡作用。有研究<sup>[39]</sup>发现, PI3K/mTOR 双重抑制剂 VS-5584 对肿瘤干细胞的增殖抑制作用是非肿瘤干细胞的 30 倍。PI3K/mTOR 双重抑制剂 BEZ235 (Novartis)、GDC-0980 (Genentech)、PF-05212384 (Pfizer)、SAR245409 (XL-765; Sanofi/Exelixis) 已进入了 II 期临床试验。各种 PI3K/mTOR 双重抑制剂均有与 NSCLC 相关的临床前实验。在体外培养的细胞系以及移植瘤模型中, PI3K/mTOR 双重抑制剂单药或与其他药物联合可以抑制 NSCLC 细胞的增殖和自噬等。但是否可以在临床 NSCLC 病例中应用, 还需要进一步的临床研究。

## 3 展 望

在 PI3K 抑制剂治疗 NSCLC 的研究过程中, 虽然取得了一定的成果, 但仍然面临着很多问题及挑战。(1) 抑制剂选择的问题: 对于不同的基因学表型的肿瘤, 如何选择出最合适的抑制剂尚需深入研究; (2) 如何选择生物标志物可以准确的预测出对 PI3K 抑制剂获益的人群: 正如目前的研究发现, 体外实验所研究出的生物标志物在临床试验中并没有起到预期的预测效果; 临床试验中, PI3K 信号通路未突变的某些患者也可以获益, 因此如何正确的选择目标人群也是下一步研究的重点; (3) PI3K 出现耐药的机制尚不清楚, 在复杂的 PI3K/Akt/mTOR 信号通路中, 存在多个负反馈环路, 该通路与其他通路之间也有着复杂的相互作用, 这些均大大增加了 PI3K 抑制剂出现耐药问题的概率。因此解决这一问题也是决定 PI3K 抑制剂未来命运的关键。随着精准医疗时代的到来, 分子靶向治疗是肿瘤治疗的

发展方向。各种基因检测技术的成熟与发展为分子靶向治疗提供了前提。PI3K/Akt/mTOR 信号通路是很好的药物干预靶点。通过更加深入的研究,针对 PI3K/Akt/mTOR 通路的治疗方案未来可能成为治疗包括 NSCLC 在内恶性肿瘤的有效手段。此外,通过对此通路及其抑制剂的研究,使人们可以更加深刻地理解分子靶向治疗的内涵与意义,为其进一步的发展提供思路与经验。

## [ 参 考 文 献 ]

- [ 1 ] CHEN W Q,ZHENG R S,BAADE P D,et al. Cancer statistics in China, 2015[ J ]. CA Cancer J Clin, 2016, 66( 2 ):115-132. DOI:10.3322/caac.21338.
- [ 2 ] POLIVKA J Jr, JANKU F. Molecular targets for cancer therapy in the PI3K/AKT/mTOR pathway[ J ]. Pharmacol Ther, 2014, 142( 2 ): 164-175. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2013.12.004.
- [ 3 ] MAFFEI R, FIORCARI S, MARTINELLI S, et al. Targeting neoplastic B cells and harnessing microenvironment: the “double face” of ibrutinib and idelalisib[ J/OL ]. J Hematol Oncol, 2015, 8: 60[ 2016-11-20 ]. <http://jhoonline.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13045-015-0157-x>. DOI: 10.1186/s13045-015-0157-x.
- [ 4 ] JANKU F, HONG D S, FU S, et al. Assessing PIK3CA and PTEN in early-phase trials with PI3K/AKT/mTOR inhibitors[ J ]. Cell Rep, 2014, 6( 2 ): 377-387. DOI: 10.1016/j.celrep.2013.12.035.
- [ 5 ] SAFDARI Y, KHALILI M, EBRAHIMZADEH M A, et al. Natural inhibitors of PI3K/AKT signaling in breast cancer: emphasis on newly-discovered molecular mechanisms of action[ J/OL ]. Pharmacol Res, 2015, 93: 1-10[ 2016-11-20 ]. <http://dx.doi.org/10.1016/j.phrs.2014.12.004>. DOI: 10.1016/j.phrs.2014.12.004.
- [ 6 ] PAPADATOS-PASTOS D, RABBIE R. The role of the PI3K pathway in colorectal cancer[ J ]. Crit Rev Oncol Hematol, 2015, 94( 1 ):18-30. DOI:10.1016/j.critrevonc.2014.12.006.
- [ 7 ] THORPE L M, YUZUGULLU H, ZHAO J J. PI3K in cancer: divergent roles of isoforms, modes of activation and therapeutic targeting[ J ]. Nat Rev Cancer, 2015, 15( 1 ):7-24. DOI: 10.1038/nrc3860.
- [ 8 ] DIENSTMANN R, RODON J, SERRA V, et al. Picking the point of inhibition: a comparative review of PI3K/AKT/mTOR pathway inhibitors[ J ]. Mol Cancer Ther, 2014, 13( 5 ):1021-1031. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-13-0639.
- [ 9 ] YIP P Y. Phosphatidylinositol 3-kinase-AKT-mammalian target of rapamycin ( PI3K-Akt-mTOR ) signaling pathway in non-small cell lung cancer[ J ]. Transl Lung Cancer Res, 2015, 4( 2 ):165-176. DOI: 10.3978/j.issn.2218-6751.2015.01.04.
- [ 10 ] OKKENHAUG K, GRAUPERA M, VANHAESEBROECK B. Targeting PI3K in cancer: impact on tumor cells, their protective stroma, angiogenesis, and immunotherapy[ J ]. Cancer Discov, 2016, 6( 10 ):1090-1105. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-16-0716.
- [ 11 ] PAPADIMITRAKOPOULOU V. Development of PI3K/AKT/mTOR pathway inhibitors and their application in personalized therapy for non-small-cell lung cancer[ J ]. J Thorac Oncol, 2012, 7( 8 ):1315-1326. DOI: 10.1097/JTO.0b013e31825493eb.
- [ 12 ] BECK J T, ISMAIL A, TOLOMEO C, et al. Targeting the phosphatidylinositol 3-kinase ( PI3K )/AKT/mammalian target of rapamycin ( mTOR ) pathway: an emerging treatment strategy for squamous cell lung carcinoma[ J ]. Cancer Treat Rev, 2014, 40( 8 ): 980-989. DOI: 10.1016/j.ctrv.2014.06.006.
- [ 13 ] SPOERKE J M, OBRIEN C, HUW L, et al. Phosphoinositide 3-kinase ( PI3K ) pathway alterations are associated with histologic subtypes and are predictive of sensitivity to PI3K inhibitors in lung cancer preclinical models[ J ]. Clin Cancer Res, 2012, 18( 24 ): 6771-6783. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-2347.
- [ 14 ] PAIK P K, SHEN R, WON H, et al. Next-generation sequencing of stage IV squamous cell lung cancers reveals an association of PI3K aberrations and evidence of clonal heterogeneity in patients with brain metastases[ J ]. Cancer Discov, 2015, 5( 6 ):610-621. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-14-1129.
- [ 15 ] BONELLI M A, CAVAZZONI A, SACCANI J, et al. Inhibition of PI3K pathway reduces invasiveness and epithelial-to-mesenchymal transition in squamous lung cancer cell lines harboring PIK3CA gene alterations[ J ]. Mol Cancer Ther, 2015, 14( 8 ): 1916-1927. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-14-0892.
- [ 16 ] YU G, HUANG B, CHEN G, et al. Phosphatidylethanolamine-binding protein 4 promotes lung cancer cells proliferation and invasion via PI3K/Akt/mTOR axis[ J ]. J Thorac Dis, 2015, 7( 10 ): 1806-1816. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.10.17.
- [ 17 ] MENG J, ZHANG X T, LIU X L, et al. WSTF promotes proliferation and invasion of lung cancer cells by inducing EMT via PI3K/Akt and IL-6/STAT3 signaling pathways[ J ]. Cell Signal, 2016, 28( 11 ): 1673-1682. DOI: 10.1016/j.cellsig.2016.07.008.
- [ 18 ] ZHANG P, YU S, LI H, et al. ILT4 drives B7-H3 expression via PI3K/AKT/mTOR signalling and ILT4/B7-H3 co-expression correlates with poor prognosis in non-small cell lung cancer[ J ]. FEBS Lett, 2015, 589( 17 ):2248-2256. DOI: 10.1016/j.febslet.2015.06.037.
- [ 19 ] XIA H, LI Y, LV X. MicroRNA-107 inhibits tumor growth and metastasis by targeting the BDNF-mediated PI3K/AKT pathway in human non-small lung cancer[ J ]. Int J Oncol, 2016, 49( 4 ): 1325-1333. DOI: 10.3892/ijo.2016.3628.
- [ 20 ] FRUMAN D A, ROMMEL C. PI3K and cancer: lessons, challenges and opportunities[ J ]. Nat Rev Drug Discov, 2014, 13( 2 ): 140-156. DOI: 10.1038/nrd4204.
- [ 21 ] MASSACESI C, DI TOMASO E, URBAN P, et al. PI3K inhibitors as new cancer therapeutics: implications for clinical trial design[ J/OL ]. Onco Targets Ther, 2016, 9: 203-210[ 2016-11-20 ]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4708174/>. DOI: 10.2147/OTT.S89967.
- [ 22 ] ISHIDA N, FUKAZAWA T, MAEDA Y. A novel PI3K inhibitor iMDK suppresses non-small cell lung cancer cooperatively with A MEK inhibitor[ J ]. Exp Cell Res, 2015, 335( 2 ):197-206. DOI: 10.1016/j.yexcr.2015.03.019.

- [ 23 ] MAIRA S M, PECCHI S, HUANG A, et al. Identification and characterization of NVP-BKM120, an orally available pan-class I PI3-kinase inhibitor[ J ]. *Mol Cancer Ther*, 2012, 11( 2 ): 317-328. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-11-0474.
- [ 24 ] IWATA H, BASELGA J, CAMPONE M, et al. Ph III randomized studies of the oral pan-PI3K inhibitor buparlisib ( BKM120 ) with fulvestrant in postmenopausal women with HR<sup>+</sup>/HER2<sup>-</sup> locally advanced or metastatic breast cancer( BC ) after aromatase[ J ]. *J Clin Oncol*, 2013, 31( 15 ): TPS650.
- [ 25 ] VANSTEENKISTE J F, CANON J L, BRAUD F D, et al. Safety and efficacy of buparlisib ( BKM120 ) in patients with PI3K pathway-activated non-small cell lung cancer results from the phase II BASALT-1 study [ J ]. *Thorac Oncol*, 2015, 10( 9 ): 1319-1327. DOI: 10.1097/JTO.0000000000000607.
- [ 26 ] HYMAN D M, SNYDER A E, CARVAJAL R D, et al. Parallel phase I b studies of two schedules of buparlisib ( BKM120 ) plus carboplatin and paclitaxel ( q21 days or q28 days ) for patients with advanced solid tumors[ J ]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2015, 75( 4 ): 747-755. DOI: 10.1007/s00280-015-2693-z.
- [ 27 ] TAN D S, LIM K H, TAI W M, et al. A phase I b safety and tolerability study of a pan class I PI3K inhibitor buparlisib ( BKM120 ) and gefitinib ( gef ) in EGFR TKI-resistant NSCLC [ J ]. *J Clin Oncol*, 2013, 31( 15 ): 71.
- [ 28 ] TOMASO E D, LINNARTZ R, LI F, et al. Combination of ceritinib ( LDK378 ) with PI3K inhibitors ( buparlisib [ BKM120 ] and alpelisib [ BYL719 ] ) demonstrates synergistic preclinical antitumor activity in ALK-rearranged non-small cell lung cancer ( NSCLC ) [ J ]. *Cancer Research*, 2015, 75( 15 Suppl ): 4698-4698. DOI: 10.1158/1538-7445.AM2015-4698.
- [ 29 ] SARKER D, ANG J E, BAIRD R, et al. First-in-human phase I study of pictilisib ( 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. DOI: 10.1007/s00280-015-2693-z.
- [ 30 ] YANAGITANI N, HORIIKE A, KITAZONO S, et al. Phase I a/ I b study of pan-PI3K inhibitor, pictilisib ( GDC-0941 ), in Japanese patients with advanced solid tumors or non-squamous non-small cell lung cancer ( JO28645 study ) [ J/OL ]. *Eur J Cancer*, 2015, 51( 3 ): 71 [ 2016-11-20 ]. [http://dx.doi.org/10.1016/S0959-8049\(16\)30215-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0959-8049(16)30215-5). DOI: 10.1016/S0959-8049(16)30215-5.
- [ 31 ] LEVY B, SPIRA A, BECKER D, et al. A randomized, phase 2 trial of Docetaxel with or without PX-866, an irreversible oral phosphatidylinositol 3-kinase inhibitor, in patients with relapsed or metastatic non-small-cell lung cancer[ J ]. *J Thorac Oncol*, 2014, 9( 7 ): 1031-1035. DOI: 10.1097/JTO.0000000000000183.
- [ 32 ] YARDLEY D. Everolimus with paclitaxel plus bevacizumab as first-line therapy for HER2-negative metastatic breast cancer ( MBC ): a randomized, double-blind, placebo-controlled phase II trial of the Sarah Cannon Research Institute ( SCRI ) [ J ]. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2012, 2012: 1018.
- [ 33 ] KU B M, JHO E H, BAE Y H, et al. BYL719, a selective inhibitor of phosphoinositide 3-Kinase  $\alpha$ , enhances the effect of selumetinib ( AZD6244, ARRY-142886 ) in KRAS-mutant non-small cell lung cancer[ J ]. *Invest New Drugs*, 2015, 33( 1 ): 12-21. DOI: 10.1007/s10637-014-0163-9.
- [ 34 ] WALLIN J J, EDGAR K A, GUAN J, et al. GDC-0980 is a novel class I PI3K/mTOR kinase inhibitor with robust activity in cancer models driven by the PI3K pathway[ J ]. *Mol Cancer Ther*, 2011, 10( 12 ): 2426-2436. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-11-0446.
- [ 35 ] KOLEV V N, WRIGHT Q G, VIDAL C M, et al. PI3K/mTOR dual inhibitor VS-5584 preferentially targets cancer stem cells[ J ]. *Cancer Res*, 2015, 75( 2 ): 446-455. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-1223.
- [ 36 ] BRITO B M, GOULIELMAKI E, PAKONSTANTI E A. Focus on PTEN regulation[ J/OL ]. *Front Oncol*, 2015, 5: 166 [ 2016-11-20 ]. <http://doi.org/10.3389/fonc.2015.00166> DOI: 10.3389/fonc.2015.00166.
- [ 37 ] ZHOU Q, ZHANG X C, PENG B, et al. A phase II cluster study of single agent AUY922, BYL719, INC280, LDK378, and MEK162 in Chinese patients with advanced non-small cell lung cancer ( NSCLC ) [ J ]. *J Clin Oncol*, 2014, 32( 15 Suppl ): TPS8122.
- [ 38 ] BADINLOO M, ESMAEILI-MAHANI S. Phosphatidylinositol 3-kinases inhibitor LY294002 potentiates the cytotoxic effects of doxorubicin, vincristine, and etoposide in a panel of cancer cell lines [ J ]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2014, 28( 4 ): 414-422. DOI: 10.1111/fcp.12043.
- [ 39 ] SHIN J Y, KIM J O, LEE S K, et al. LY294002 may overcome 5-FU resistance via down-regulation of activated p-AKT in Epstein-Barr virus-positive gastric cancer cells [ J/OL ]. *BMC Cancer*, 2010, 10( 1 ): 1-11 [ 2016-11-20 ]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3087326/>. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-11-0446.

[ 收稿日期 ] 2016 - 11 - 20 [ 修回日期 ] 2016 - 12 - 05

[ 本文编辑 ] 党瑞山

欢迎访问《中国肿瘤生物治疗杂志》网站 [www.biother.org](http://www.biother.org)