

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2024.02.009

· 综述 ·

## 靶向PIK3CA突变的抗肿瘤药物研究进展

### Research progress in anti-tumor drugs targeting PIK3CA mutations

郑丹<sup>1,2</sup>综述; 鲍蕾蕾<sup>1,2</sup>, 卞俊<sup>1,3</sup>审阅(1. 江西中医药大学药学院, 江西 南昌 330004; 2. 海军军医大学第三附属医院药剂科, 上海 200438; 3. 海军军医大学第一附属医院药剂科, 上海 200433)

**[摘要]** PI3K-Akt信号通路作为肿瘤相关十大信号通路之一,在调控肿瘤恶性进展中扮演着重要角色。PIK3CA编码PI3K复合体蛋白催化亚基P110 $\alpha$ ,是一种典型的致癌突变,对实体瘤的发生和发展至关重要。PIK3CA突变可导致肿瘤对一线抗癌药物产生耐药性,其机制可能与PIK3CA突变激活PI3K-Akt信号通路相关。目前,几种靶向PIK3CA突变的抑制剂在临床研究中取得了一定进展,特别是PI3K $\alpha$ 特异性抑制剂阿培利司已被FDA批准作为PIK3CA突变乳腺癌的治疗药物。本文就PIK3CA突变促进肿瘤药物耐药的机制,以及逆转耐药的策略作一综述,以期更全面地了解PIK3CA突变在肿瘤耐药方面的进展以及最新治疗策略。

**[关键词]** PI3K-Akt信号通路; PIK3CA突变; 耐药性; 靶向治疗; 联合用药

**[中图分类号]** R979.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2024)02-0175-08

PI3K-Akt是一种典型的由酪氨酸激酶受体介导的信号通路,在多种实体瘤的细胞生长、增殖、存活代谢和血管生成中发挥作用<sup>[1]</sup>。在PI3K-Akt信号通路中,PI3K的主要作用是活化磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸(phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate, PIP<sub>2</sub>)形成磷脂酰肌醇3,4,5-三磷酸(PIP<sub>3</sub>)<sup>[2]</sup>。PIP<sub>3</sub>是胞内重要的第二信使之一,在PIP<sub>3</sub>的作用下,AKT被3-磷酸肌醇依赖性蛋白激酶-1(3-phosphoinositide-dependent protein kinase-1, PDK1)磷酸酶识别并活化<sup>[3]</sup>。活化的AKT可通过磷酸化下游的一系列信号转导因子或转录因子,从而调控细胞的各项生理活动(图1)。磷脂酰肌醇4,5-二磷酸3-激酶催化亚基 $\alpha$ (phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha, PIK3CA)突变可激活PI3K-Akt通路,改变肿瘤细胞的信号传导,导致肿瘤的发生发展及耐药<sup>[4]</sup>。因此,PI3K具有成为抗肿瘤药物靶标的潜力。

#### 1 PIK3CA突变与肿瘤

##### 1.1 PIK3CA突变通过PI3K-Akt信号通路驱动肿瘤的发生

PIK3CA是一种癌基因,具有许多重要的生理功能,如调节体细胞增殖、分化和存活等<sup>[5]</sup>。PIK3CA突变可能导致下游Akt的持续激活,促进肿瘤的发生发展<sup>[6]</sup>。据报道,在约30%的人类实体瘤中发生了PIK3CA突变,包括结直肠癌、胃癌、宫颈癌、乳腺癌和肺癌等<sup>[7-9]</sup>,其在乳腺癌、结直肠癌、宫颈癌和肺癌的突变频率分别为7.5%~35.5%、16.9%~30.6%、14%~23%、0.6%~20%<sup>[9-10]</sup>,从而引起研究者的高度关注。PIK3CA基因位于染色体3q上,具有5个结构域,包

括衔接结合结构域(adaptor-binding domain)、Ras结合结构域(Ras-binding domain)、C2结构域(C2 domain)、螺旋结构域(helical domain)和激酶结构域(kinase domain)<sup>[4]</sup>,超过80%的PIK3CA基因突变集中在螺旋结构域和激酶结构域<sup>[11]</sup>。其中螺旋结构域的突变热点有E542K、E545A、E545D、E545G、E545K和E545V等<sup>[12-13]</sup>;激酶结构域的突变热点有H1047L、H1047R和H1047Y等<sup>[14]</sup>(图2)。前期研究发现,PIK3CA突变导致PI3K活性增加,不同的突变可导致PI3K获取活性的机制不同<sup>[5]</sup>,螺旋结构域(例如E545K和E542K)的突变通过Ras-GTP激活PI3K;然而,激酶结构域突变(如H1047R),则不需要通过Ras-GTP激活,而是依赖于通过p85激活PI3K<sup>[15-16]</sup>。此外,螺旋结构域的E545K突变可直接结合胰岛素受体底物1(IRS1)蛋白,并且通过这个相互作用调控AKT信号通路活性<sup>[17]</sup>;而激酶结构域的H1047R突变可导致其构象变化,从而促进PI3K磷酸化PIP<sub>2</sub>激活PI3K-Akt信号通路<sup>[18]</sup>。

##### 1.2 PIK3CA突变导致肿瘤药物耐药的机制

PIK3CA突变导致肿瘤细胞增殖和侵袭能力升高而凋亡水平降低<sup>[18]</sup>。PIK3CA(H1047R、E545K、E542K等)的功能获得性突变使PI3K-Akt通路的异常激活,导致肿瘤药物耐药,已经被确定为肿瘤药物耐药的预测因子<sup>[19]</sup>。据报道<sup>[20]</sup>,PIK3CA通过激活

**[基金项目]** 上海市自然科学基金(No.23ZR1478100);海军军医大学第三附属医院医疗质量安全改进项目

**[作者简介]** 郑丹(1999—),女,硕士生,主要从事药理学方向的研究。E-mail: z13568530165@163.com

**[通信作者]** 卞俊, E-mail: bianjun411@163.com; 鲍蕾蕾, E-mail: anna-bao212@126.com

PI3K-Akt 信号通路使乳腺癌细胞对内分泌治疗产生耐药。研究<sup>[21-23]</sup>发现, PIK3CA 突变与几种抗肿瘤药物(如表柔比星、他莫昔芬和曲妥珠单抗)的耐药有关。在结直肠癌、非小细胞肺癌和头颈部鳞状细胞癌中, PIK3CA 突变激活 PI3K-Akt 信号通路, 导致细胞对酪氨酸激酶靶向治疗耐药, 包括奥希替尼、阿法替尼、吉非替尼、厄洛替尼和拉帕替尼等药物<sup>[24-27]</sup>; 在宫颈癌细胞中, PIK3CA-E545K 突变可导致对顺铂耐药<sup>[28]</sup>; 在黑色素瘤中, PIK3CA H1047R 突变还会通过

影响 MAPK 和 PI3K-Akt 信号通路导致 BRAF 和 MEK 抑制剂耐药<sup>[29]</sup>。此外, 研究<sup>[30]</sup>发现 PIK3CA-E545K 可通过增强 β 连环蛋白的表达和核积累来抵抗辐射 (IR), 赋予宫颈癌细胞放射耐药性。最近还发现 PIK3CA-E545K 突变可诱导 SIRT4 通过负调节谷氨酸丙酮酸转氨酶 GPT1 来调节谷氨酰胺代谢来降低放射敏感性<sup>[31]</sup>。表 1 总结了 PIK3CA 突变导致的抗肿瘤药物耐药。综上, 研发 PIK3CA 突变相关抑制剂可作为其导致肿瘤药物耐药的潜在靶向治疗药物。

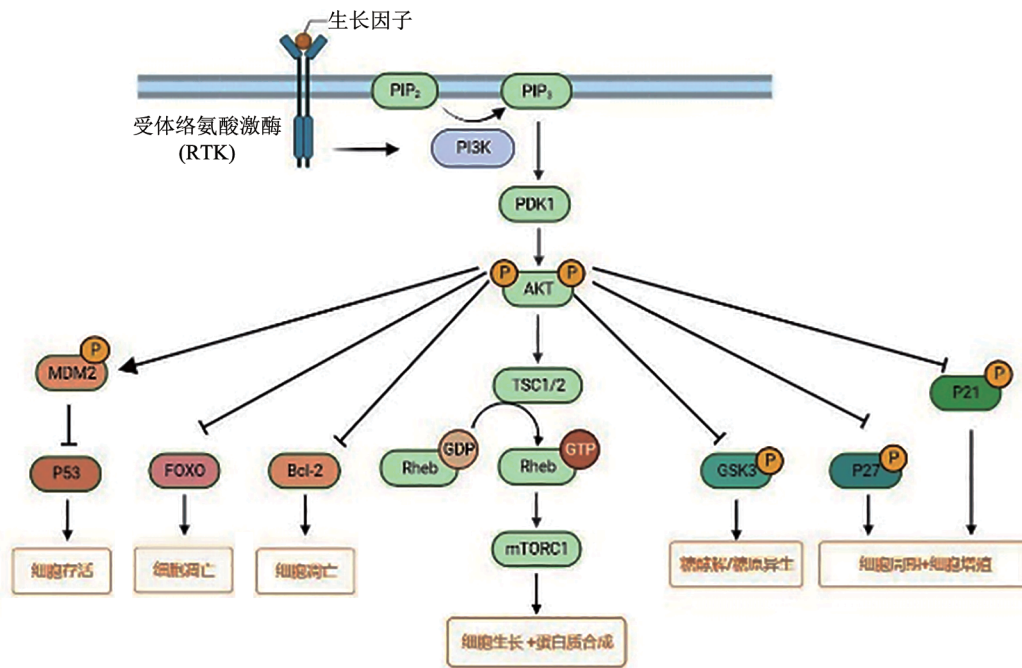


图1 PI3K-Akt 信号通路图

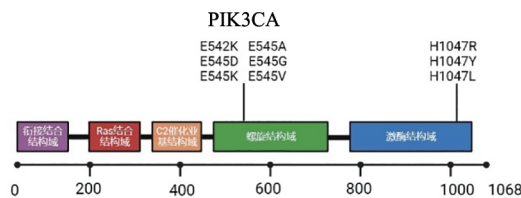


图2 PIK3CA 结构图及热点突变

## 2 基于 PIK3CA 突变的靶向药物

PIK3CA 可在多种实体瘤中发生高频率的基因突变, 导致细胞功能变化, 显著改变肿瘤细胞的信号传导<sup>[38]</sup>, 导致肿瘤的发生发展及耐药。因此, 靶向 PI3K 的抑制剂是近年来抗肿瘤药物研发热点之一。目前, 阿培利司 (alpelisib)、库潘尼西 (copanlisib) 等多款 PI3K 抑制剂被 FDA 批准上市。CYH33、RLY-2608 和 LOXO-783 等多款 PI3Kα 抑制剂正在进行 PIK3CA 突变实体瘤的临床试验。

### 2.1 阿培利司

阿培利司是一种口服小分子特异性 PI3Kα 抑制剂<sup>[39]</sup>, 经 FDA 批准用于内分泌治疗方案期间或之后的疾病进展, 携带 PIK3CA 突变、激素受体阳性、人表皮生长因子受体 2 阴性 (HR<sup>+</sup>/HER2<sup>-</sup>) 的晚期或转移性乳腺癌。临床前实验证明, 在 PIK3CA 突变的乳腺癌细胞中, 阿培利司能抑制 Akt 的磷酸化, 阻断 PI3K-Akt 信号通路并抑制细胞生长<sup>[40]</sup>。临床研究<sup>[41]</sup>发现, 114 例 PIK3CA 突变肿瘤患者经阿培利司单药治疗后, 55 例 (48.2%) 患者实现了一定程度的肿瘤缩小, 其中 27 例 PIK3CA 突变晚期乳腺癌患者中有 15 例 (55.6%) 肿瘤缩小, 在 42 例 PIK3CA 突变卵巢肿瘤患者中有 9 例 (17.41%) 肿瘤缩小。JIN 等<sup>[42]</sup>报告了一名具有非典型 PIK3CA 突变 (Q75E) 头颈癌患者, 在 II 期临床试验中对阿培利司表现出持久 (12 个月) 的反应。在 PIK3CA 突变头颈部淋巴畸形中, 阿培利司单药治疗 6 个月以后患者畸形大小和局部区域过度生长减少, 功能和症状得到改善<sup>[43]</sup>。

表1 PIK3CA突变导致的抗肿瘤药物耐药

| 肿瘤类型       | 耐药药物        | 耐药机制  | 参考文献 |
|------------|-------------|---|------|
| 乳腺癌        | 曲妥珠单抗和帕妥珠单抗 | PIK3CA H1047R突变激活PI3K-AKT信号通路   | [20] |
|            | 拉帕替尼        | PIK3CA基因H1047R突变  | [22] |
|            | 紫杉醇         | PIK3CA基因E545K和H1047R突变  | [4]  |
|            | 他莫昔芬        | PIK3CA突变导致内分泌抵抗   | [20] |
| 三阴性乳腺癌     | 卡帕塞替尼       | PIK3CA突变激活PI3K-Akt信号通路  | [32] |
|            | 表柔比星        | PIK3CA突变激活PI3K-Akt/mTOR信号通路以赋予化疗耐药性   | [33] |
| 雌激素受体阳性乳腺癌 | 氟维司群        | PIK3CA突变p.R115P、p.N345K和p.E542K诱导对氟维司群耐药                                      | [34] |
| 转移性结直肠癌    | 西妥昔单抗       | PIK3CA突变(p.K944N, p.V955G, p.V955I和p.K966E)使AKT和MAPK3和MAPK1(ERK1/ERK2)磷酸化水平上升 | [35] |
| 非小细胞肺癌     | 奥希替尼        | PIK3CA突变激活PI3K-AKT信号通路  | [24] |
|            |             | PIK3CA E545K过表达   | [36] |
|            | 阿法替尼        | PIK3CA突变激活PI3K-AKT信号通路  | [25] |
| 头颈部鳞状细胞癌   | 厄洛替尼或拉帕替尼   | PIK3CA突变持续激活EGFR/PI3K信号传导   | [27] |
|            | 西妥昔单抗       | PIK3CA突变激活PI3K-Akt信号通路  | [37] |
|            | 吉非替尼        | PIK3CA突变激活PI3K-AKT信号通路  | [26] |
|            | 顺铂          | PIK3CA-E545K突变激活了AKT信号通路  | [28] |
| 宫颈癌        | 放射耐药性       | PIK3CA-E545K诱导的SIRT4通过负调节谷氨酰胺转氨酶GPT1来调节谷氨酰胺代谢                                 | [31] |
|            | 放射耐药性       | 增强β连环蛋白的表达和核积累来抵抗辐射(IR)   | [30] |
| 黑色素瘤       | 达拉非尼和曲美替尼   | PIK3CA H1047R突变通过影响MAPK和PI3K-Akt信号通路  | [29] |

## 2.2 库潘尼西

库潘尼西是一种静脉注射的泛I类PI3K抑制剂, FDA批准其用于治疗成人复发性滤泡性淋巴瘤。临床前研究结果<sup>[44]</sup>显示, 库潘尼西对PIK3CA突变肿瘤有较强的抗肿瘤活性。因此, 目前库潘尼西除了用于淋巴瘤患者, 还正在试验是否可用于其他PIK3CA突变类型的肿瘤。临床前研究<sup>[44]</sup>发现, 在子宫内膜癌PDX模型中用库潘尼西处理小鼠后, 携带PIK3CA基因突变的小鼠模型受到显著抑制。一些临床试验<sup>[45-47]</sup>也指出库潘尼西对具PIK3CA突变的特定肿瘤中显示出有希望的临床活性。在复发性子宫内膜癌的II期临床试验(NCT04750941)中, 库潘尼西对PIK3CA突变肿瘤患者的mPFS为2.8个月<sup>[46]</sup>。II期NCI-MATCH ECOG-ACRIN试验<sup>[45]</sup>显示, 库潘尼西在PIK3CA突变的特定肿瘤患者中的OS为16%<sup>[45]</sup>。此外, SPATHAS等<sup>[47]</sup>发表了一项病例报告, 发现库潘尼西治疗一名PIK3CA突变转移性乳腺癌患者取得了良好的疗效。

## 2.3 他塞利西布

他塞利西布是PI3K $\alpha/\gamma$ 抑制剂。在临床研究中, 该药物在对携带PIK3CA突变的实体瘤患者显示出良好效果, PIK3CA突变的患者与PIK3CA不突变患者的ORR为36% vs 0%<sup>[48]</sup>。一项II期MATCH治疗试验确定了他塞利西布可以通过阻断PIK3CA来阻

止癌细胞的生长, 作为PIK3CA突变晚期难治性癌症、淋巴瘤、多发性骨髓瘤的潜在靶向治疗药物(NCT04439175)。

## 2.4 其他

CYH33是一种高选择性PI3K $\alpha$ 抑制剂, 研究<sup>[49]</sup>发现CYH33在PIK3CA突变的实体瘤中表现出可控的安全性和初步的抗肿瘤疗效, 研究人员在带有或不带有PIK3CA突变的预处理实体瘤中进行了测试(NCT03544905)。结果显示在19名可评估的患者中, 携带PIK3CA突变的5名患者有部分缓解PR(26%)。目前, CYH33正在进行临床II期试验, 以评估是否显著改善了携带PIK3CA热点突变的复发/持续性卵巢透明细胞癌(OCCC)患者的客观缓解率(NCT05043922)。

RLY-2608是一种针对PIK3CA突变的变构、泛突变、选择性PI3K $\alpha$ 抑制剂, 前期研究证明RLY-2608对螺旋结构域(E542K和E545K)和激酶结构域(H1047R)突变显示出抑制活性, 与野生型PIK3CA相比, 其亲和力几乎是野生型的10倍, 与其他PI3K异构体相比, 其选择性超过200倍<sup>[50]</sup>。该药物目前正在进行早期I期临床试验(NCT05216432)。

LOXO-783是一种高选择性PI3K $\alpha$  H1047R变构抑制剂。临床前研究<sup>[50]</sup>显示, 在HR<sup>+</sup>、HER2<sup>-</sup>、携带PI3K $\alpha$  H1047R突变体的乳腺癌动物模型中, LOXO-



783可引起显著的肿瘤消退。该药物正在进行早期I期临床试验(NCT05307705)。

### 3 PI3K抑制剂联合用药

PIK3CA基因突变导致多种实体瘤发生药物耐药,目前已经有许多靶向PI3K的抑制剂出现,但研究发现单药的治疗效果不好,通常需要联合用药,如PI3K抑制剂与其他靶向药物、化疗药物联合应用。

#### 3.1 PI3K抑制剂联合靶向药物

据报道<sup>[59]</sup>在HR<sup>+</sup>、HER2<sup>-</sup>的乳腺癌患者中PIK3CA突变发生率约40%,其突变经常导致乳腺癌患者发生耐药,导致患者生存期降低。由诺华开发的阿培利司2011年进入临床I期(NCT01300962),2013年进入临床II期(NCT01923168),2015年进入临床III期(NCT02437318),2019年5月24日被FDA批准上市用于PIK3CA突变乳腺癌<sup>[51]</sup>。但有研究<sup>[52]</sup>发现,在晚期乳腺癌患者中alpelisib单药治疗疗效有限,并表明与化疗或其他靶向药物联合使用以提高有效性。III期SOLAR-1试验<sup>[53]</sup>(NCT02437318)对341例PIK3CA突变患者进行了随机分配治疗,给予阿培利司和氟维司群的患者的ORR为26.6%,单独给予氟维司群的患者的客观缓解率ORR为12.8%;阿培利司联合氟维司群的中位mPFS为11个月,氟维司群组为5.7个月。II期BYLieve试验显示,在CDK4/6抑制剂联合芳香化酶抑制剂的治疗进展后,在PIK3CA突变、HR<sup>+</sup>、HER2<sup>-</sup>的晚期乳腺癌中,经阿培利司联合氟维司群治疗后,121名患者中有61名[50.4%;95%CI(41.2, 59.6)]的无进展生存期为6个月<sup>[54]</sup>。总之,阿培利司联合氟维司群在HR<sup>+</sup>、PIK3CA突变转移性乳腺癌中治疗过程中显示出联合用药的潜力<sup>[55]</sup>。但II期的NEO-ORB试验<sup>[56]</sup>(NCT01923168)显示,来曲唑联合阿培利司并没有改善PIK3CA突变、HR<sup>+</sup>、HER2<sup>-</sup>早期乳腺癌患者的响应率,接受阿培利西联合来曲唑治疗的患者的ORR为43.3%,而安慰剂联合来曲唑组为44.8%。此外,一项III期SANDPIPER研究<sup>[57]</sup>评估了他塞利西布联合氟维司群在516名HR<sup>+</sup>、HER2<sup>-</sup>、PIK3CA突变的局部晚期或转移性乳腺癌中的疗效,他塞利西布联合氟维司群的患者mPFS为7.4个月,安慰剂和氟维司群的患者mPFS为5.4个月,他塞利西布联合氟维司群的患者相比于安慰剂和氟维司群的患者有更好的客观缓解率(28% vs 11.9%)。目前还有CYH33、RLY-2608和LOXO-783等多款PI3K抑制剂联合靶向药物正处于临床试验阶段还未有试验结果。表2总结了PI3K抑制剂与靶向药物联合应用的相关研究。

#### 3.2 PI3K抑制剂联合化疗药物

PI3K抑制剂联合化疗药物在临床上也取得较好的效果。在一项临床试验<sup>[58]</sup>中阿培利司联合紫杉醇治疗HER2转移性乳腺癌患者,结果显示,相比于没有PIK3CA突变的患者,PIK3CA突变患者有更好的临床获益率(100% vs 68%)和更长的无进展生存期(11.9个月 vs 7.5个月)。阿培利司联合顺铂在恶性实体肿瘤中也显示出抗肿瘤效果,客观缓解率为29%,但是不良反应较大<sup>[59]</sup>,未来计划使用卡铂和阿培利西布进行前瞻性研究,以改善毒性和耐受性。此外,临床前研究<sup>[60]</sup>发现,在PIK3CA突变的胃癌细胞及异种移植模型中阿培利司联合紫杉醇显著增加了细胞凋亡,并延长了小鼠的存活期,目前正在胃癌中进行I/II期临床试验。鉴于阿培利司在PIK3CA突变肿瘤中优异的抗肿瘤活性,在PIK3CA基因突变转移性结直肠癌中,阿培利司联合卡培他滨正在进行I/II期临床试验。礼来公司也发起了一项临床试验旨在确定在PIK3CA H1047R突变的实体瘤中,LOXO-783联合氟维司群的安全性、副作用和有效性。表3总结了PI3K抑制剂与化疗药物联合应用的相关临床研究。

### 4 小结与展望

PI3K信号通路在多种肿瘤中异常激活,参与肿瘤细胞的增殖、分化和凋亡等生命过程的调控,与肿瘤的发生发展密切相关,是抗肿瘤药物研发的重要靶点。鉴于PIK3CA基因是导致肿瘤内分泌治疗、化疗和靶向治疗耐药的重要因素,因此,在恶性实体瘤中,开发针对PIK3CA激活突变的靶向抑制剂具有重要的临床价值。近年来,对PIK3CA有高选择性的PI3K抑制剂的出现显著改善了肿瘤患者的预后,在实体瘤中,阿培利司是第一个获得FDA批准的用于治疗PIK3CA突变型HR<sup>+</sup>、HER2<sup>-</sup>晚期乳腺癌的选择性PI3K $\alpha$ 抑制剂,但是alpelisib可诱导的葡萄糖失调,其可能通过胰岛素、IGF信号恢复PI3K活性导致高血糖、食欲下降、体重减轻等不良反应<sup>[61]</sup>。RLY-2608是靶向特定PIK3CA突变位点的变构抑制剂,不会导致葡萄糖水平升高或与糖代谢失调相关的组织病理学变化,在一定程度上提高了安全性<sup>[60]</sup>。目前针对PIK3CA突变的PI3K抑制剂联合用药也展现出一个良好的治疗前景,但是联合用药造成的不良反应增加需要特别引起关注,间歇给药可能是一种可靠的选择,HUDSON等<sup>[62]</sup>在临床前研究中发现,p110 $\alpha/\gamma$ 选择性抑制剂AZD8835与氟维司群或帕博西尼联合应用时,间歇性给予3种药物中的2种,联合用药相比于单药给药肿瘤消退率更高,且间歇给药时3药联

合的最大耐受剂量(MTD)与单药治疗的MTD相同。 靶向药物的治疗窗口。  
这表明间歇给药方案可能会拓宽PI3K抑制剂和其他

表2 PI3K抑制剂联合靶向药物进展

| 药物       | 靶点                   | 实验组              | 对照组         | 适应症   | 阶段   | 临床试验号       | ORR                            | mPFS/月                     |
|----------|----------------------|------------------|-------------|---|------|-------------|--------------------------------|----------------------------|
| 阿培利司     | PI3K $\alpha$        | 阿培利司+氟维司群        | 安慰剂+氟维司群    | 接受过内分泌治疗的HR <sup>+</sup> 、HER2 <sup>-</sup> 、PIK3CA突变的乳腺癌       | III  | NCT02437318 | 26.6% vs 12.8%                 | 11 vs 5.7 <sup>[53]</sup>  |
|          |                      | 阿培利司+氟维司群        | -           | 接受CDK4/6抑制剂和芳香酶抑制剂治疗后的HR <sup>+</sup> 、HER2 <sup>-</sup> 、晚期乳腺癌 | II   | NCT03056755 | 17% <sup>[54]</sup>            | -                          |
|          |                      | 阿培利司+氟维司群        | 阿培利司+利博西利   | PIK3CA突变HR <sup>+</sup> 、非HER2表达转移性乳腺癌                          | II   | NCT05625087 | -                              | -                          |
|          |                      | 阿培利司+来曲唑         | 安慰剂+来曲唑组    | PIK3CA突变、HR阳性、HER2阴性的早期癌症患者                                     | II   | NCT01923168 | 43.3% vs 44.8% <sup>[56]</sup> | -                          |
|          |                      | 阿培利司+替匹法尼        | -           | PIK3CA突变和/或PIK3CA扩增的复发/转移性头颈部鳞状细胞癌                              | I/II | NCT04997902 | -                              | -                          |
| 库潘尼西     | PI3K $\alpha/\delta$ | 库潘尼西+氟维司群        | -           | HR <sup>+</sup> 、PIK3CA突变实体瘤                                    | II   | NCT05082025 | -                              | -                          |
|          |                      | 库潘尼西+帕妥珠单抗+曲妥珠单抗 | 帕妥珠单抗+曲妥珠单抗 | HER2 <sup>+</sup> 转移性乳腺癌(MBC)伴PIK3CA突变或PTEN突变                   | I/II | NCT04108858 | -                              | -                          |
| 他塞利西布    | PI3K $\alpha/\gamma$ | 他塞利西布+氟维司群       | 安慰剂+氟维司群    | 接受芳香酶抑制剂治疗后的PIK3CA突变HR <sup>+</sup> 、HER2-乳腺癌                   | III  | NCT02340221 | 28% vs 11.9%                   | 7.4 vs 5.4 <sup>[57]</sup> |
| CYH33    | PI3K $\alpha$        | CYH33+奥拉帕尼       | -           | PIK3CA突变晚期实体瘤患者   | I    | NCT04586335 | -                              | -                          |
| RLY-2608 | PI3K $\alpha$        | RLY-2608+氟维司群    | -           | PIK3CA突变晚期实体瘤患者   | I    | NCT05216432 | -                              | -                          |
| LOXO-783 | PI3K $\alpha$        | LOXO-783+氟维司群    | -           | PIK3CA H1047R突变的实体瘤者  | I    | NCT05307705 | -                              | -                          |

以上数据来源于ClinicalTrials.gov

表3 PI3K抑制剂联合化疗药物进展

| 药物       | 靶点            | 实验组          | 适应症                               | 阶段   | 临床试验号       | ORR | mPFS/月               |
|----------|---------------|--------------|-----------------------------------|------|-------------|-----|----------------------|
| 阿培利司     | PI3K $\alpha$ | 阿培利司+纳紫杉醇    | PIK3CA突变HR <sup>+</sup> 、HER2-乳腺癌 | I/II | NCT02379247 | 52% | 11.9 <sup>[58]</sup> |
|          |               | 阿培利司+紫杉醇     | PIK3CA突变的胃癌                       | I/II | NCT04526470 | -   | -                    |
|          |               | 阿培利司+卡培他滨    | PIK3CA基因突变转移性结直肠癌                 | I/II | NCT04753203 | -   | -                    |
|          |               | 阿培利司+顺铂      | PIK3CA实体瘤                         | I B  | NCT02620839 | 29% | 3.95 <sup>[51]</sup> |
| LOXO-783 | PI3K $\alpha$ | LOXO-783+紫杉醇 | 具有PIK3CA H1047R突变的实体瘤             | I    | NCT05307705 | -   | -                    |

以上数据来源于ClinicalTrials.gov

综上所述,PIK3CA是目前临床肿瘤治疗的热门靶点基因。在未来,PIK3CA突变导致的肿瘤药物耐药机制,仍需要不断研究,才能确定哪种肿瘤类型将从PI3K抑制剂中受益。除此之外,药物联合应用的治疗模式已成为治疗PIK3CA突变肿瘤的发展方向,在联合用药的研究中不断提升安全性和有效性是未来不断努力的目标。

### [参考文献]

- [1] HUANG J D, CHEN L Y, WU J X, *et al.* Targeting the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in the treatment of human diseases: current status, trends, and solutions[J]. *J Med Chem*, 2022, 65(24): 16033-16061. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.2c01070.
- [2] TSAY A, WANG J C. The role of PIK3R1 in metabolic function and insulin sensitivity[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(16): 12665[2023-

- 10-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37628845/>. DOI: 10.3390/ijms241612665.
- [3] YU L, WEI J, LIU P D. Attacking the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway for targeted therapeutic treatment in human cancer[J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 85: 69-94. DOI: 10.1016/j.semcancer.2021.06.019.
- [4] WILLIS O, CHOUCAIR K, ALLOGHBI A, *et al.* PIK3CA gene aberrancy and role in targeted therapy of solid malignancies[J]. *Cancer Gene Ther*, 2020, 27(9): 634-644. DOI: 10.1038/s41417-020-0164-0.
- [5] ARAFEH R, SAMUELS Y. PIK3CA in cancer: the past 30 years[J]. *Semin Cancer Biol*, 2019, 59: 36-49. DOI: 10.1016/j.semcancer.2019.02.002.
- [6] DONG M H, SHAN B J, HAN X H, *et al.* Baseline mutations and up-regulation of PI3K-AKT pathway serve as potential indicators of lack of response to neoadjuvant chemotherapy in stage II/III breast cancer[J/OL]. *Front Oncol*, 2021, 11: 784985[2023-10-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9036956/>. DOI: 10.3389/fonc.2021.784985.
- [7] HUANG W, LI W L, XU N, *et al.* Differences in DNA damage repair gene mutations between left- and right-sided colorectal cancer [J]. *Cancer Med*, 2023, 12(9): 10187-10198. DOI: 10.1002/cam4.5716.
- [8] PERCIK R, OEDEGAARD SMITH C, LEIBOVICI A, *et al.* Treating alpelisib-induced hyperinsulinemia in patients with advanced breast cancer - A real-life experience[J]. *Biologics*, 2023, 17: 61-67. DOI: 10.2147/BTT.S395817.
- [9] HUANG Q F, ZHOU Y, WANG B W, *et al.* Mutational landscape of pan-cancer patients with PIK3CA alterations in Chinese population [J/OL]. *BMC Med Genomics*, 2022, 15(1): 146[2023-10-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35778737/>. DOI: 10.1186/s12920-022-01297-7.
- [10] SUN G J, ZHANG Q, LIU Y, *et al.* Role of phosphatidylinositol 3-kinase and its catalytic unit PIK3CA in cervical cancer: a mini-review[J/OL]. *Appl Bionics Biomech*, 2022, 2022: 6904769[2023-10-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36046780/>. DOI: 10.1155/2022/6904769.
- [11] MADSEN R R, VANHAESEBROECK B, SEMPLE R K. Cancer-associated PIK3CA mutations in overgrowth disorders[J]. *Trends Mol Med*, 2018, 24(10): 856-870. DOI: 10.1016/j.molmed.2018.08.003.
- [12] GHALAMKARI S, ALAVI S, MIANESAZ H, *et al.* A novel carcinogenic PI3K $\alpha$  mutation suggesting the role of helical domain in transmitting nSH2 regulatory signals to kinase domain[J/OL]. *Life Sci*, 2021, 269: 118759 [2023-10-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33189828/>. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.118759.
- [13] SIVAKUMAR S, JIN D X, RATHOD R, *et al.* Genetic heterogeneity and tissue-specific patterns of tumors with multiple PIK3CA mutations[J]. *Clin Cancer Res*, 2023, 29(6): 1125-1136. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-22-2270.
- [14] REINHARDT K, STÜCKRATH K, HARTUNG C, *et al.* PIK3CA-mutations in breast cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2022, 196(3): 483-493. DOI: 10.1007/s10549-022-06637-w.
- [15] ZHAO L, VOGT P K. Helical domain and kinase domain mutations in p110 $\alpha$  of phosphatidylinositol 3-kinase induce gain of function by different mechanisms[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(7): 2652-2657. DOI: 10.1073/pnas.0712169105.
- [16] BURKE J E, PERISIC O, MASSON G R, *et al.* Oncogenic mutations mimic and enhance dynamic events in the natural activation of phosphoinositide 3-kinase p110 $\alpha$  (PIK3CA)[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109(38): 15259-15264. DOI: 10.1073/pnas.1205508109.
- [17] HAO Y J, WANG C, CAO B, *et al.* Gain of interaction with IRS1 by p110 $\alpha$ -helical domain mutants is crucial for their oncogenic functions[J]. *Cancer Cell*, 2013, 23(5): 583-593. DOI: 10.1016/j.ccr.2013.03.021.
- [18] HALL D C N, BENNDORF R A. Aspirin sensitivity of PIK3CA-mutated Colorectal Cancer: potential mechanisms revisited[J/OL]. *Cell Mol Life Sci*, 2022, 79(7): 393 [2023-10-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35780223/>. DOI: 10.1007/s00018-022-04430-y.
- [19] ZHANG M Z, JANG H, NUSSINOV R. PI3K driver mutations: a biophysical membrane-centric perspective[J]. *Cancer Res*, 2021, 81(2): 237-247. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-20-0911.
- [20] MIRICESCU D, TOTAN A, STANESCU-SPINU I I, *et al.* PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in breast cancer: from molecular landscape to clinical aspects[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2020, 22(1): 173 [2023-10-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33375317/>. DOI: 10.3390/ijms22010173.
- [21] RASTI A R, GUIMARAES-YOUNG A, DATKO F, *et al.* PIK3CA mutations drive therapeutic resistance in human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer[J/OL]. *JCO Precis Oncol*, 2022, 6: e2100370[2023-10-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35357905/>. DOI: 10.1200/PO.21.00370.
- [22] PIETRANTONIO F, MANCA P, BELLOMO S E, *et al.* HER2 copy number and resistance mechanisms in patients with HER2-positive advanced gastric cancer receiving initial trastuzumab-based therapy in JACOB trial[J]. *Clin Cancer Res*, 2023, 29(3): 571-580. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-22-2533.
- [23] JANISZEWSKA M, STEIN S, FILHO O M, *et al.* The impact of tumor epithelial and microenvironmental heterogeneity on treatment responses in HER2<sup>+</sup> breast cancer[J/OL]. *JCI Insight*, 2021, 6(11): e147617[2023-10-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33886505/>. DOI: 10.1172/jci.insight.147617.
- [24] LEE K, KIM D, YOON S, *et al.* Exploring the resistance mechanisms of second-line osimertinib and their prognostic implications using next-generation sequencing in patients with non-small-cell lung cancer[J]. *Eur J Cancer*, 2021, 148: 202-210. DOI: 10.1016/j.ejca.2021.01.052.
- [25] PANG L L, GAN J D, TAN J R, *et al.* Efficacy and potential resistance mechanisms of afatinib in advanced non-small cell lung cancer patients with EGFR G719X/L861Q/S768I[J]. *Cancer*, 2022, 128(21): 3804-3814. DOI: 10.1002/cncr.34451.
- [26] YU Y Y, XIAO Z Z, LEI C J, *et al.* BYL719 reverses gefitinib-resistance induced by PI3K/AKT activation in non-small cell lung cancer cells[J/OL]. *BMC Cancer*, 2023, 23(1): 732[2023-10-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37553597/>. DOI: 10.1186/s12885-023-11243-0.
- [27] LI H, PEYSER N D, ZENG Y, *et al.* NSAIDs overcome PIK3CA mutation-mediated resistance to EGFR inhibition in head and neck cancer preclinical models[J/OL]. *Cancers*, 2022, 14(3): 506[2023-10-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35158773/>. DOI: 10.3390/cancers14030506.



- [28] VOUTSADAKIS I A. PI3KCA mutations in uterine cervix carcinoma[J/OL]. *J Clin Med*, 2021, 10(2): 220[2023-10-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33435133/>. DOI: 10.3390/jcm10020220.
- [29] CANDIDO S, SALEMI R, PICCININ S, *et al.* The PIK3CA H1047R mutation confers resistance to BRAF and MEK inhibitors in A375 melanoma cells through the cross-activation of MAPK and PI3K-akt pathways[J/OL]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(3): 590[2023-10-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35335966/>. DOI: 10.3390/pharmaceutics14030590.
- [30] JIANG W, WU Y T, HE T C, *et al.* Targeting of  $\beta$ -catenin reverses radioresistance of cervical cancer with the PIK3CA-E545K mutation[J]. *Mol Cancer Ther*, 2020, 19(2): 337-347. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-19-0309.
- [31] JIANG W, OUYANG X Y, JI Z D, *et al.* The PIK3CA-E545K-SIRT4 signaling axis reduces radiosensitivity by promoting glutamine metabolism in cervical cancer[J/OL]. *Cancer Lett*, 2023, 556: 216064[2023-10-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36646410/>. DOI: 10.1016/j.canlet.2023.216064.
- [32] GRIS-OLIVER A, PALAFOX M, MONSERRAT L, *et al.* Genetic alterations in the PI3K/AKT pathway and baseline AKT activity define AKT inhibitor sensitivity in breast cancer patient-derived xenografts[J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(14): 3720-3731. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-3324.
- [33] HU H Y, ZHU J Y, ZHONG Y T, *et al.* PIK3CA mutation confers resistance to chemotherapy in triple-negative breast cancer by inhibiting apoptosis and activating the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway[J/OL]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(5): 410[2023-10-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33842631/>. DOI: 10.21037/atm-21-698.
- [34] HUANG D D, TANG L, YANG F, *et al.* PIK3CA mutations contribute to fulvestrant resistance in ER-positive breast cancer[J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11(9): 6055-6065.
- [35] XU J M, WANG Y, WANG Y L, *et al.* PIK3CA mutations contribute to acquired cetuximab resistance in patients with metastatic colorectal cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(16): 4602-4616. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-2738.
- [36] LE X N, PURI S, NEGRAO M V, *et al.* Landscape of EGFR-dependent and-independent resistance mechanisms to osimertinib and continuation therapy beyond progression in EGFR-mutant NSCLC[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(24): 6195-6203. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-1542.
- [37] LEBLANC O, VACHER S, LECERF C, *et al.* Biomarkers of cetuximab resistance in patients with head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Cancer Biol Med*, 2020, 17(1): 208-217. DOI: 10.20892/j.issn.2095-3941.2019.0153.
- [38] JANKU F, YAP T A, MERIC-BERNSTAM F. Targeting the PI3K pathway in cancer: are we making headway? [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15(5): 273-291. DOI: 10.1038/nrclinonc.2018.28.
- [39] ANDRÉ F, CIRUELOS E, RUBOVSKY G, *et al.* Alpelisib for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(20): 1929-1940. DOI: 10.1056/NEJMoa1813904.
- [40] CHEN I C, HSIAO L P, HUANG I W, *et al.* Phosphatidylinositol-3 kinase inhibitors, buparlisib and alpelisib, sensitize estrogen receptor-positive breast cancer cells to tamoxifen[J/OL]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 9842[2023-10-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28852212/>. DOI: 10.1038/s41598-017-10555-z.
- [41] JURIC D, RODON J, TABERNEO J, *et al.* Phosphatidylinositol 3-kinase  $\alpha$ -selective inhibition with alpelisib (BYL719) in PIK3CA-altered solid tumors: results from the first-in-human study[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(13): 1291-1299. DOI: 10.1200/JCO.2017.72.7107.
- [42] JIN N, KEAM B, CHO J, *et al.* Therapeutic implications of activating noncanonical PIK3CA mutations in head and neck squamous cell carcinoma[J/OL]. *J Clin Invest*, 2021, 131(22): e150335 [2023-10-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34779417/>. DOI: 10.1172/JCI150335.
- [43] WENGER T L, GANTI S L, BULL C, *et al.* Alpelisib for the treatment of PIK3CA-related head and neck lymphatic malformations and overgrowth[J]. *Genet Med*, 2022, 24(11): 2318-2328. DOI: 10.1016/j.gim.2022.07.026.
- [44] CHOI J, MANZANO A, DONG W L, *et al.* Integrated mutational landscape analysis of uterine leiomyosarcomas[J/OL]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2021, 118(15): e2025182118[2023-10-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33876771/>. DOI: 10.1073/pnas.2025182118.
- [45] DAMODARAN S, ZHAO F M, DEMING D A, *et al.* Phase II study of copanlisib in patients with tumors with PIK3CA mutations: results from the NCI-MATCH ECOG-ACRIN trial (EAY131) subprotocol Z1F[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(14): 1552-1561. DOI: 10.1200/JCO.21.01648.
- [46] SANTIN A D, 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/OL]. *Gynecol Oncol Rep*, 2020, 31: 100532[2023-10-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31934607/>. DOI: 10.1016/j.gore.2019.100532.
- [47] SPATHAS N, ECONOMOPOULOU P, KOTSANTIS I, *et al.* Exceptional response to copanlisib in a heavily pretreated patient with PIK3CA-mutated metastatic breast cancer[J]. *JCO Precis Oncol*, 2020, 4: 335-340. DOI: 10.1200/PO.19.00049.
- [48] JURIC D, KROP I, RAMANATHAN R K, *et al.* Phase I dose-escalation study of taselisib, an oral PI3K inhibitor, in patients with advanced solid tumors[J]. *Cancer Discov*, 2017, 7(7): 704-715. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-16-1080.
- [49] WEI X L, LIU F R, LIU J H, *et al.* First-in-human phase I a study of the PI3K $\alpha$  inhibitor CYH33 in patients with solid tumors[J/OL]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 7012[2023-10-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36385120/>. DOI: 10.1038/s41467-022-34782-9.
- [50] BELLI C, REPETTO M, ANAND S, *et al.* The emerging role of PI3K inhibitors for solid tumour treatment and beyond[J]. *Br J Cancer*, 2023, 128(12): 2150-2162. DOI: 10.1038/s41416-023-02221-1.
- [51] MARKHAM A. Alpelisib: first global approval[J]. *Drugs*, 2019, 79(11): 1249-1253. DOI: 10.1007/s40265-019-01161-6.
- [52] TEO Z L, VERSACI S, DUSHYANTHEN S, *et al.* Combined CDK4/6 and PI3K $\alpha$  inhibition is synergistic and immunogenic in triple-negative breast cancer[J]. *Cancer Res*, 2017, 77(22): 6340-6352. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-17-2210.
- [53] New drug: Alpelisib for breast cancer[J]. *Aust Prescr*, 2022, 45(3): 95-96. DOI: 10.18773/austprescr.2022.029.

- [54] RUGO H S, LEREBOURS F, CIRUELOS E, *et al.* Alpelisib plus fulvestrant in PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer after a CDK4/6 inhibitor (BYLieve): one cohort of a phase 2, multicentre, open-label, non-comparative study[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(4): 489-498. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00034-6.
- [55] ANDRÉ F, CIRUELOS E M, JURIC D, *et al.* Alpelisib plus fulvestrant for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from SOLAR-1[J]. *Ann Oncol*, 2021, 32(2): 208-217. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.11.011.
- [56] MAYER I A, PRAT A, EGLE D, *et al.* A phase II randomized study of neoadjuvant letrozole plus alpelisib for hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative breast cancer (NEO-ORB)[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(10): 2975-2987. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-3160.
- [57] DENT S, CORTÉS J, IM Y H, *et al.* Phase III randomized study of taselisib or placebo with fulvestrant in estrogen receptor-positive, PIK3CA-mutant, HER2-negative, advanced breast cancer: the SANDPIPER trial[J]. *Ann Oncol*, 2021, 32(2): 197-207. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.10.596.
- [58] SHARMA P, ABRAMSON V G, O' DEA A, *et al.* Clinical and biomarker results from phase I/II study of PI3K inhibitor alpelisib plus nab-paclitaxel in her2-negative metastatic breast cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(14): 3896-3904. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-4879.
- [59] TSANG E S, AGGARWAL R R, DHAWAN M S, *et al.* A phase I B trial of the PI3K inhibitor alpelisib and weekly cisplatin in patients with solid tumor malignancies[J]. *Cancer Res Commun*, 2022, 2(7): 570-576. DOI: 10.1158/2767-9764.CRC-22-0028.
- [60] KIM K J, KIM J W, SUNG J H, *et al.* PI3K-targeting strategy using alpelisib to enhance the antitumor effect of paclitaxel in human gastric cancer[J/OL]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 12308[2023-10-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32704014/>. DOI: 10.1038/s41598-020-68998-w.
- [61] SAVAS P, LO L L, LUEN S J, *et al.* Alpelisib monotherapy for PI3K-altered, pretreated advanced breast cancer: a phase II study [J]. *Cancer Discov*, 2022, 12(9): 2058-2073. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-21-1696.
- [62] HUDSON K, HANCOX U J, TRIGWELL C, *et al.* Intermittent high-dose scheduling of AZD8835, a novel selective inhibitor of PI3K $\alpha$  and PI3K $\delta$ , demonstrates treatment strategies for PIK3CA-dependent breast cancers[J]. *Mol Cancer Ther*, 2016, 15(5): 877-889. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-15-0687.

[收稿日期] 2023-10-14

[修回日期] 2024-01-25

[本文编辑] 黄静怡