



· 综述 ·

PI3K/AKT/mTOR通路及其抑制剂在乳腺癌中的应用现状

卢训西, 国琳玮, 李小光, 胡欣

复旦大学附属肿瘤医院乳腺外科, 复旦大学上海医学院肿瘤学系, 上海 200030

[摘要] 磷脂酰肌醇3-激酶 (phosphoinositide 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) 信号转导通路在多种肿瘤中异常激活, 参与肿瘤细胞增殖、分化和凋亡等生命过程的调控, 是抗肿瘤药物研发的重要靶点。对目前已应用于乳腺癌临床或处于临床试验阶段的PI3K/AKT/mTOR信号通路抑制剂进行归纳, 并综述该通路抑制剂的联合用药策略, 以为不同亚型乳腺癌提供个体化靶向治疗方案。

[关键词] 磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白信号通路; 抑制剂; 乳腺癌; 联合用药

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2020.02.011

中图分类号: R737.9 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2020)02-0154-07

Current status of PI3K/AKT/mTOR pathway and its inhibitors in breast cancer LU Xunxi, GUO Linwei, LI Xiaoguang, HU Xin (Department of Breast Surgery, Fudan University Shanghai Cancer Center, Shanghai 200030, China; Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Correspondence to: HU Xin E-mail: xinhu@fudan.edu.cn

[Abstract] The abnormal activation of phosphoinositide 3-kinase (PI3K)/protein kinase B (AKT)/mammalian target of rapamycin (mTOR) pathway takes place in a variety of tumors. This pathway, which is an important target for the development of anti-tumor drugs, mediates the regulation of tumor cell proliferation, differentiation and apoptosis. This article summarized the PI3K/AKT/mTOR pathway inhibitors used in clinical practice and undergoing clinical trials, and also reviewed the combination strategy of several pathway inhibitors with other targeted drugs, which may offer personalized approach for the treatment of different breast cancer subtypes.

[Key words] PI3K/AKT/mTOR pathway; Inhibitor; Breast cancer; Combination therapy

磷脂酰肌醇3-激酶 (phosphoinositide 3-kinase, PI3K) /蛋白激酶B (protein kinase, AKT) /哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 信号转导通路 (简称PAM通路) 调节肿瘤细胞存活、增殖、分化、凋亡等多种过程, 从而对肿瘤的发生、发展发挥关键性作用^[1]。PAM通路的过度活化广泛存在于各类癌种, 包括乳腺癌、肺癌、头颈部肿瘤、子宫内膜癌、前列腺癌、结直肠癌等^[2]。这与该通路中的关键蛋白或上游调控因子的遗传学和表观遗传学突变有关^[3], 现已研发出多种作用

于PAM通路位点各蛋白的靶向药物, 使各亚型乳腺癌患者的个体化治疗成为可能。本文主要对乳腺癌中PAM通路抑制剂在临床试验中的应用进行总结与讨论。

1 PAM通路概述

PAM通路主要由生长因子、激素、细胞因子等配体结合上游受体酪氨酸激酶 (receptor tyrosine kinase, RTK), 如表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR)、人表皮生长因子受体2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2)、胰岛素样生长因

子受体1 (insulin-like growth factor 1 receptor, IGF1R) 及G蛋白偶联受体 (G protein-coupled receptor, GPCR) 等介导受体同源或异源二聚化并使PAM通路磷酸化激活^[4], PI3K招募至膜内结合位点, 其p110催化亚基作用于3、4-二磷酸磷脂酰肌醇 (PI-4,5-P2, PIP2) 至活性状态3、4、5-三磷酸磷脂酰肌醇 (PI-3,4,5-P3, PIP3)^[5]。活化的PIP3作为重要的第二信使调节细胞内的多种生命活动, 其与细胞内含有PH结构域的信号蛋白AKT和磷脂酰肌醇依赖性蛋白激酶1 (phosphoinositide-dependent kinase-1, PDK1) 结合, 促使PDK1磷酸化AKT蛋白的Thr308位点, AKT还需经mTORC2对Ser473位点磷酸化导致其完全活化^[6], 而抑癌基因PTEN和INPP4B则可通过去磷酸化PIP3和PIP2抑制AKT活性。mTOR是AKT下游的一个重要作用靶点, 能够被磷酸化而激活, 通过调控核糖体激酶p70S6k和真核起始因子4E结合蛋白1 (4E-binding protein 1, 4E-BP1) 两条不同的下游通路, 分别调控特定亚组mRNA的翻译, 进而调节蛋白质的合成, 影响细胞的增殖^[7]。

1.1 PI3K

PI3K分为I、II、III型, 以I型PI3K研究最为广泛, 而I型又分为IA和IB型。IA型与肿瘤行为相关度最高, 由PIK3CA、PIK3CB、PIK3CD基因编码的p110 α 、P110 β 、p110 δ 三种催化亚基和p85调节亚基构成; IB型仅由PIK3CG编码的p110 γ 催化亚基和p101、p84/87调节亚基组成^[8-9]。p110 α 对PIK3CA突变驱动的肿瘤生长至关重要, p110 β 与PTEN功能缺失引起肿瘤发生直接相关^[3], 而p110 δ 和p110 γ 则局限表达于造血系统和免疫系统^[10]。

随着高通量测序技术的发展, 多项肿瘤基因组学的研究证实, PI3K/AKT通路在恶性肿瘤中存在异常的激活, 其一方面调控肿瘤的恶性转化, 另一方面介导药物治疗的耐受。PAM通路异常激活形式主要包括: ① RTK的异常激活 (突变或扩增); ② PIK3CA的激活性突变和PIK3R1的失活性突变; ③ 抑癌基因PTEN的缺失; ④ AKT家族基因的扩增; ⑤ KRAS基因突

变^[3]。TCGA项目组于2012年发表在Nature上的乳腺癌多组学分析数据表明, 77%的样本存在PI3K/AKT相关信号通路的激活, 其中以PIK3CA基因突变比例最高, 达36%, 突变位点160余种, 且主要集中在Luminal型和HER2基因扩增型乳腺癌^[11]。PIK3CA基因热点突变常发生在外显子20的激酶结构域 (H1047R) 和外显子9的螺旋结构域 (E545K、E542K), 这些驱动性突变可引起下游信号通路的持续性激活^[12]。

PI3K抑制剂主要分为3大类: ① 泛PI3K抑制剂, 同时作用于4个亚型, 如buparlisib (BKM120)、pictilisib (GDC-0941) 等; ② PI3K亚型选择性抑制剂, 如PI3K α 选择性抑制剂alpelisib (BYL-719)、PI3K β 选择性抑制剂GDC0032等尚处于临床试验阶段, 针对p110 δ 亚基衍生出的选择性抑制剂idelalisib (CAL-101) 已获美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准, 用于慢性淋巴细胞白血病和滤泡性B细胞非霍奇金淋巴瘤患者的特异性治疗; ③ PI3K-mTOR双重抑制剂, 如BEZ235等。

1.2 AKT

AKT位于PAM通路的核心位置, 其可通过作用于TSC1/TSC2复合体以及mTORC信号转导调节细胞生长, 可通过磷酸化CDK抑制剂p21和p27影响细胞增殖, 可直接抑制促凋亡蛋白Bad或转录因子FoxO产生促凋亡信号, 可磷酸化波形蛋白, 增加核转录因子NF- κ B转录活性影响细胞迁移和侵袭等^[13]。

AKT的3种亚型 (AKT1、AKT2、AKT3) 具有高度相似的结构, 均由氨基末端PH结构域、中部激酶结构域 (ATP结合域) 和羧基末端的调节结构域组成。PH结构域与PIP2及PIP3特异性结合, 使AKT定位于细胞膜上, 其次激酶域将ATP的磷酸基团转移到底物苏氨酸上使其磷酸化, AKT具有部分活性, 而调节域丝氨酸位点的磷酸化则使AKT的活性进一步提高, 且稳定其活性结构。AKT1的PH结构域存在突变位点E17K, 可介导AKT1及其下游通路的持续激活, 促进肿瘤形成^[14]。

根据与AKT结合位点的差异而产生不同的作用方式, AKT抑制剂可主要分为3类: ① PIP类似物, 如哌立福新; ② 变构抑制剂, 如MK2206; ③ ATP竞争性抑制剂, 如ipatasertib (GDC0068)、AZD5363等。

1.3 mTOR

mTOR由mTOR复合体1 (mTORC1) 和mTOR复合体2 (mTORC2) 组成。mTORC1位于AKT下游, 通过增强原癌基因的转录, 促进血管形成等驱动肿瘤形成。其直接下游底物S6激酶 (S6 kinase 1, S6K1) 通过增强糖酵解, 蛋白质、脂质、核酸生物合成实现代谢重编程, 另一个下游底物4E-BP1则通过调节转录起始复合体EIF4f促进肿瘤细胞的增殖和生存, 与CDK4/6抑制剂起到协同作用^[7]。mTORC2位于AKT激酶的上游, 通过磷酸化AKT的S473位点及调节细胞骨架蛋白调控细胞的生长和迁移^[15-16]。

第一代mTOR抑制剂以everolimus (RAD-001) 为代表, 仅靶向mTORC1复合体, 而对mTORC2无抑制作用, 这将会导致mTORC2通过RAS-MAPK、S6K1/IGF-1R/PI3K等通路负反馈激活AKT及其下游通路, 从而影响单药疗效^[17-18]。而二代ATP-竞争性mTOR抑制剂, 如AZD2014、CC-223, 可同时抑制两种复合体, 从而拓宽药物适应证使患者最大程度受益。

2 PAM抑制剂临床试验

2.1 与内分泌药物联用—改善内分泌耐药

PAM通路异常活化是介导雌激素受体 (estrogen receptor, ER) 阳性乳腺癌内分泌耐药的重要机制之一^[19], S6K可通过非配体依赖方式直接激活ER, 从而介导ER阳性乳腺癌患者对内分泌治疗产生原发性或继发性耐药^[20], 且ER阳性乳腺癌存在多条信号转导通路网络式沟通互动, 因此常需要多个靶向不同位点的药物联用以对抗内分泌耐药。

2015年圣·安东尼奥乳腺癌大会上公布的BELLE-2临床试验结果显示^[21], 对于1 147例绝经后、经芳香化酶抑制剂 (aromatase inhibitor, AI) 治疗后进展或复发的ER阳性乳腺癌患者, BKM120联合氟维司群组无进展生

存期 (progression-free survival, PFS) 优于氟维司群单药组 (6.9个月 vs 5.0个月, HR=0.78, $P<0.01$), 尽管获益较小, 但亚组分析证实, 在ctDNA *PIK3CA*突变患者中, BKM120和氟维司群联用较氟维司群单药, PFS显著延长 (7.0个月 vs 3.2个月, HR=0.58, 95% CI: 0.41~0.82, $P=0.01$), 而在*PIK3CA*野生型患者中, 联用BKM120并无获益 (6.8个月 vs 6.8个月, 95% CI: 0.79~1.30, $P>0.05$)。这提示, 对于ER阳性晚期乳腺癌患者, *PIK3CA*突变有可能作为预测PAM通路抑制剂疗效的生物标志物, 靶向这类患者的PI3K位点可能获益。得出同样结论的有BELLE-3临床试验^[22], 432例mTOR抑制剂治疗失败的激素受体阳性HER2阴性局部晚期或转移性乳腺癌患者使用BKM120联合氟维司群的研究。联合治疗组较安慰剂组改善PFS (3.9个月 vs 1.8个月, HR=0.67, 95% CI: 0.53~0.84, $P<0.01$), 且亚组分析提示, *PIK3CA*突变患者使用PI3K抑制剂较安慰剂组PFS改善更大 (4.7个月 vs 1.6个月, HR=0.50, 95% CI: 0.33~0.76), 而*PI3K*野生型为3.7个月 vs 2.7个月 (HR=0.73, 95% CI: 0.52~1.01)。但鉴于BKM120不良反应较严重, 13%的患者由于谷丙转氨酶 (alanine transaminase, ALT) 和谷草转氨酶 (aspartate transaminase, AST) 升高和高血糖等不良反应而中断治疗, 因此限制了联合用药的应用。

相较于泛PI3K抑制剂, 亚型选择性PI3K抑制剂具有脱靶效应少, 不良反应较轻及患者耐受性更好等优点。2018年欧洲肿瘤内科学会 (European Society for Medical Oncology, ESMO) 会议公布了Ⅲ期临床试验SOLAR-1^[23]的积极结果, 该临床试验纳入了572例*PIK3CA*突变且AI治疗期间或治疗后发生病情进展的激素受体阳性HER2阴性乳腺癌患者。结果显示, PI3K α 选择性抑制剂BYL719联用氟维司群将PFS从5.7个月延长至11.0个月, 使疾病进展或死亡风险显著降低35% (HR=0.65, 95% CI: 0.50~0.85, $P<0.01$)。2018年美国临床肿瘤协会 (American Society of Clinical Oncology, ASCO) 年会报道的SANDPIPER研究^[24], 主要探讨了靶向*PIK3CA*

突变的新型PI3K抑制剂taselsib (GDC0032) 在AI治疗进展的ER阳性HER2阴性局部晚期或转移性乳腺癌中的应用价值。与安慰剂+氟维司群相比,接受GDC0032+氟维司群治疗的PIK3CA突变患者癌症的恶化概率降低30%,中位PFS延长两个月(7.4个月 vs 5.4个月, HR=0.70, 95% CI: 0.56~0.89, $P<0.01$),客观缓解率(objective response rate, ORR)增加了2倍多(28.0% vs 11.9%, $P<0.01$),而在无PIK3CA突变肿瘤患者中,两组的PFS和ORR差异无统计学意义。

目前,一些临床试验结果已证实,mTOR抑制剂依维莫司联合依西美坦、他莫昔芬、氟维司群等同样可逆转AI(来曲唑、阿那曲唑)内分泌耐药。Bachelot等^[25]入组了111例AI治疗进展的绝经后ER阳性HER2阴性乳腺癌患者,经他莫昔芬和依维莫司联合治疗组,6个月临床获益率(clinical benefit rate, CBR)较他莫昔芬单药组更为明显(61% vs 42%, $P<0.01$),中位PFS也相对延长(8.6个月 vs 4.5个月, HR=0.54, 95% CI: 0.36~0.81, $P<0.01$),且PFS和总生存期(overall survival, OS)都有显著改善。BOLERO-2研究^[26]促使2012年美国FDA批准依维莫司与依西美坦联合使用于绝经后激素受体阳性HER2阴性,AI治疗期间进展的转移或复发乳腺癌患者。724例患者随机接受依西美坦联合依维莫司组或依西美坦单药治疗,结果显示,联用组PFS有明显改善(7.8个月 vs 3.2个月, HR=0.45, 95% CI: 0.38~0.54, $P<0.01$),降低了57%死亡或疾病进展风险。后续对这些患者进行二代测序发现,76%患者存在PIK3CA/PTEN/CCND1/FGFR突变,而只携带其中某一通路单一突变患者联合依维莫司治疗显著获益(中位PFS: 214 d vs 77 d, HR=0.26, 95% CI: 0.18~0.41)^[27]。PrECOG 0102研究^[28]纳入130例AI治疗复发或进展的绝经后激素受体阳性HER2阴性转移性乳腺癌患者,依维莫司联合氟维司群PFS是安慰剂的2倍(10.4个月 vs 5.1个月, HR=0.61, 95% CI: 0.40~0.92, $P<0.05$)。

2.2 与靶向药物联用—改善HER2靶向耐药

HER2阳性乳腺癌常因PTEN缺失、PI3K突变

而激活PAM通路,对曲妥珠单抗发生原发或继发性耐药^[29]。PIK3CA突变在HER2阳性乳腺癌中,可作为预测HER2靶向耐药和对PAM抑制剂更为敏感的有力生物标志物。

BOLERO-3Ⅲ期临床试验^[30]结果显示,在569例曲妥珠单抗耐药且曾接受紫杉类药物治疗的HER2阳性晚期乳腺癌患者中,曲妥珠单抗和长春瑞滨联合依维莫司较安慰剂组,中位生存期小幅度延长(PFS: 7.00个月 vs 5.78个月, HR=0.78, 95% CI: 0.65~0.95, $P<0.01$)。亚组分析提示,PTEN低表达(PFS: 9.60个月 vs 5.30个月, HR=0.4, 95% CI: 0.20~0.82, $P=0.01$)、pS6高表达(PFS: 6.80个月 vs 3.90个月, HR=0.48, 95% CI: 0.24~0.96, $P<0.05$)型乳腺癌对mTOR抑制剂有着更好的疗效。BOLERO-1^[31]Ⅲ期临床试验在纳入的719例局部晚期或转移性HER2阳性乳腺癌患者中,曲妥珠单抗与紫杉醇联合依维莫司较安慰剂组并无生存获益。在HER2阳性激素受体阴性亚组中,依维莫司组较安慰剂组虽然未达到预定的有统计学意义的阈值($P=0.0044$),但PFS延长了7.2个月(20.27个月 vs 13.08个月, HR=0.66, 95% CI: 0.48~0.91, $P<0.01$),仍提示mTOR抑制剂的积极作用。后续对上述两项临床试验中部分乳腺癌患者样本进行测序,以期发现对依维莫司疗效具有预测作用的生物标志物。结果发现,PIK3CA突变、PTEN缺失、AKT1突变等导致PI3K通路过度活化时,出现疾病进展的风险分别为0.67、0.54和0.67,其中激素受体阴性患者HR分别为0.43、0.50和0.49^[32]。即当出现PI3K通路异常活跃时,依维莫司延长PFS的效果更为显著,因此可通过检测患者PIK3CA/PTEN/AKT1分子突变状态预测依维莫司靶向作用的疗效^[33]。

3 PAM通路为三阴性乳腺癌(triple-negative breast cancer, TNBC)提供新靶点

很长时间内,化疗是TNBC唯一的治疗手段,PARP抑制剂olaparib已于2018年1月被FDA批准用于胚系BRCA1/2突变HER2阴性乳腺癌的二线及以上治疗,打破了TNBC无靶可用的魔咒^[34]。随着测序技术的深入,我们了解到TNBC不同亚型存在较大的异质性,本课题组最近发表在Cancer Cell的数据绘制出的TNBC队列

多组学图谱提出了TNBC分子分型基础上精准靶向治疗的可能^[35]。在TNBC中*PIK3CA*突变频率较低, 约为25%, 通路主要改变为*PTEN*和*INPP4B*的缺失^[36], 且基础实验证实TNBC中AKT磷酸化水平较上述两型乳腺癌高, 因此AKT可望成为TNBC的潜在靶点^[37]。

2018年ASCO会议关于PAKT临床试验^[38], AZD5363联合化疗药物紫杉醇在复发转移性TNBC中的一线治疗研究结果显示, 联合组可有效延长患者中位PFS(5.9个月 vs 4.2个月, HR=0.75, 95% CI: 0.52~1.08), 同时显著延长了OS(19.1个月 vs 12.6个月, HR=0.61), 且亚组分析提示, *PIK3CA/AKT1/PTEN*突变的乳腺癌患者获益较野生型更为明显。相似的结论在TNBC II期临床研究LOTUS中得到证实^[39], 与对照组紫杉醇单药相比, GDC0068联合紫杉醇组中位OS延长了4.7个月(23.1个月 vs 18.4个月, HR=0.62, 95% CI: 0.37~1.05), 虽然差异无统计学意义, 但显著的PFS获益以及轻微不良事件, GDC0068的综合获益是值得推荐的。另外, *PIK3CA/AKT1/PTEN*基因突变亚组中GDC0068疗效更为显著, 中位PFS为9.0和4.9个月(HR=0.44, $P<0.05$), 提示GDC0068在TNBC中靶向治疗的目标人群。在一项I期临床试验中, *AKT1*突变可作为生物标志物也得到了证实^[40]。20例携带有*AKT1 E17K*突变的雌激素受体阳性乳腺癌患者, PFS为5.5个月(95% CI: 2.9~6.9), 虽然PFS相较于常用靶点低, 但是*AKT1 E17K*联合*PIK3CA*突变患者对AKT抑制剂AZD5363较野生型更为敏感(PFS: 未达到 vs 4.3个月, HR=0.21, $P<0.05$)。这一临床获益提示, *AKT1*突变或许可作为预测AKT抑制剂疗效的生物标志物, 且可为缺乏靶点的TNBC靶向治疗提供新思路。

4 总结与展望

PAM通路在肿瘤细胞存活、增殖、分化、凋亡过程中发挥至关重要的作用, 是肿瘤治疗的重要靶点, 因此, 该通路有大量抑制剂处于研发阶段, 为肿瘤的治疗带来新的希望。

PAM通路中蛋白亚型较多、结构相似, 抑制

剂的亚型选择性较差, 是导致抑制剂毒性的重要因素。因此, 设计更高亚型选择性的抑制剂是该通路抑制剂研发的一个重要方向。

PAM通路抑制剂联合现有抑制剂在不同亚型乳腺癌中的治疗效果使进一步扩大该抑制剂的适应证成为可能, 提示与其他靶点药物联用可能是PAM通路抑制剂重要的用药策略。令人欣喜的是, 本课题组的研究结果提示, PAM通路可能成为TNBC的治疗靶点, 可望填补TNBC无靶向药的空白。

总之, PAM通路抑制剂可能成为乳腺癌治疗的重磅靶向药物。

[参 考 文 献]

- [1] DEY N, DE P, LEYLAND-JONES B. PI3K-AKT-mTOR inhibitors in breast cancers: from tumor cell signaling to clinical trials [J]. *Pharmacol Ther*, 2017, 175: 91-106.
- [2] CASTANEDA C A, CORTES-FUNES H, GOMEZ H L, et al. The phosphatidylinositol 3-kinase/AKT signaling pathway in breast cancer [J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2010, 29(4): 751-759.
- [3] COURTNEY K D, CORCORAN R B, ENGELMAN J A. The PI3K pathway as drug target in human cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(6): 1075-1083.
- [4] PAWSON T. Assembly of cell regulatory systems through protein interaction domains [J]. *Science*, 2003, 300(5618): 445-452.
- [5] VANHAESEBROECK B, ALESSI D R. The PI3K-PDK1 connection: more than just a road to PKB [J]. *Biochem J*, 2000, 346 Pt 3(3): 561-576.
- [6] HILL M M, HEMMINGS B A. Inhibition of protein kinase B/Akt: implications for cancer therapy [J]. *Pharmacol Ther*, 2002, 93(2-3): 243-251.
- [7] ZONCU R, EFEYAN A, SABATINI D M. mTOR: from growth signal integration to cancer, diabetes and ageing [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2011, 12(1): 21-35.
- [8] YUAN T L, CANTLEY L C. PI3K pathway alterations in cancer: variations on a theme [J]. *Oncogene*, 2008, 27(41): 5497-5510.
- [9] KATSO R, OKKENHAUG K, AHMADI K, et al. Cellular function of phosphoinositide 3-kinases: implications for development, immunity, homeostasis, and cancer [J]. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2001, 17(1): 615-675.
- [10] LANNUTTI B J, MEADOWS S A, HERMAN S E M, et al. CAL-101, a p110delta selective phosphatidylinositol-3-kinase inhibitor for the treatment of B-cell malignancies, inhibits PI3K signaling and cellular viability [J]. *Blood*, 2011, 117(2): 591-594.

- [11] CIRIELLO G, GATZA M L, BECK A H, et al. Comprehensive molecular portraits of invasive lobular breast cancer [J] . Cell, 2015, 163(2): 506–519.
- [12] LOI S, MICHIELS S, LAMBRECHTS D, et al. Somatic mutation profiling and associations with prognosis and trastuzumab benefit in early breast cancer [J] . J Natl Cancer Inst, 2013, 105(13): 960–967.
- [13] MANNING B D, CANTLEY L C. AKT/PKB signaling: navigating downstream [J] . Cell, 2007, 129(7): 1261–1274.
- [14] MATTMANN M E, STOOPS S L, LINDSLEY C W. Inhibition of Akt with small molecules and biologics: historical perspective and current status of the patent landscape [J] . Expert Opin Ther Pat, 2011, 21(9): 1309–1338.
- [15] SARBASSOV D D, GUERTIN D A, ALI S M, et al. Phosphorylation and regulation of Akt/PKB by the rictor–mTOR complex [J] . Science, 2005, 307(5712): 1098–1101.
- [16] ASNAGHI L, BRUNO P, PRIULLA M, et al. mTOR: a protein kinase switching between life and death [J] . Pharmacol Res, 2004, 50(6): 545–549.
- [17] CASTELLANO E, DOWNWARD J. Role of RAS in the regulation of PI 3–Kinase [J] . Curr Top Microbiol Immunol, 2010, 346: 143–169.
- [18] DE P, MISKIMINS K, DEY N, et al. Promise of rapalogues versus mTOR kinase inhibitors in subset specific breast cancer: old targets new hope [J] . Cancer Metast Rev, 2013, 39(5): 403–412.
- [19] MILLER T W, HENNESSY B T, GONZÁLEZ–ANGULO A M, et al. Hyperactivation of phosphatidylinositol–3 kinase promotes escape from hormone dependence in estrogen receptor–positive human breast cancer [J] . J Clin Invest, 2010, 120(7): 2406–2413.
- [20] YAMNIK R L, DIGILOVA A, DAVIS D C, et al. S6 kinase 1 regulates estrogen receptor alpha in control of breast cancer cell proliferation [J] . J Biol Chem, 2009, 284(10): 6361–6369.
- [21] BASELGA J, IM S, IWATA H, et al. Buparlisib plus fulvestrant versus placebo plus fulvestrant in HER2–negative, advanced breast cancer (BELLE–2): a randomised, double–blind, placebo–controlled, phase 3 trial [J] . Lancet Oncol, 2017, 18(7): 904–916.
- [22] LEO A Di, JOHNSTON S, LEE K S, et al. Buparlisib plus fulvestrant in postmenopausal women with hormone–receptor–positive, HER2–negative, advanced breast cancer progressing on or after mTOR inhibition (BELLE–3): a randomised, double–blind, placebo–controlled, phase 3 trial [J] . Lancet Oncol, 2017, 18(17): 1–13.
- [23] ANDRE F, CAMPONE M, CIRUELOS E M, et al. SOLAR–1: A phase III study of alpelisib+fulvestrant in men and postmenopausal women with HR+/HER2–advanced breast cancer (BC) progressing on or after prior aromatase inhibitor therapy [J] . J Clin Oncol, 2016, 34(15_suppl): TPS618.
- [24] DICKLER M N, SAURA C, RICHARDS D A, et al. Phase II study of taselisib (GDC–0032) in combination with fulvestrant in patients with HER2–negative, hormone receptor–positive advanced breast cancer [J] . Clin Cancer Res, 2018, 24(18): 4380–4387.
- [25] BACHELOT T, CROPET C, RAY–COQUARD I, et al. Randomized phase II trial of everolimus in combination with tamoxifen in patients with hormone receptor–positive, human epidermal growth factor receptor 2–negative metastatic breast cancer with prior exposure to aromat [J] . J Clin Oncol, 2015, 30(22): 2718–2724.
- [26] BASELGA J, CAMPONE M, PICCART M, et al. Everolimus in postmenopausal hormone–receptor–positive advanced breast cancer [J] . N Engl J Med, 2012, 366(6): 520–529.
- [27] HORTOBAGYI G N, PICCART–GEBHART M J, RUGO H S, et al. Correlation of molecular alterations with efficacy of everolimus in hormone receptor–positive, HER2–negative advanced breast cancer: Results from BOLERO–2 [J] . J Clin Oncol, 2013, 31(18_suppl): LBA509.
- [28] KORNBLUM N, MANOLA J, KLEIN P, et al. PrECOG 0102: a randomized, double–blind, phase II trial of fulvestrant plus everolimus or placebo in post–menopausal women with hormone receptor (HR)–positive, HER2–negative metastatic breast cancer (MBC) resistant to aromatase inhibitor (AI) therapy [J] . Cancer Res, 2017, 77(Suppl 4): 1–2.
- [29] BERNS K, HORLINGS H M, HENNESSY B T, et al. A functional genetic approach identifies the PI3K pathway as a major determinant of trastuzumab resistance in breast cancer [J] . Cancer Cell, 2007, 12(4): 395–402.
- [30] ANDRÉ F, REGAN R O, 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] . J Clin Oncol, 2014, 32(14): 1–12.
- [31] HURVITZ S A, ANDRE F, JIANG Z, et al. Combination of everolimus with trastuzumab plus paclitaxel as first–line treatment for patients with HER2–positive advanced breast cancer (BOLERO–1): a phase 3, randomised, double–blind, multicentre trial [J] . Lancet Oncol, 2015, 16(7): 816–829.
- [32] ANDRÉ F, HURVITZ S, FASOLO A, et al. Molecular alterations and everolimus efficacy in human epidermal growth factor receptor 2–overexpressing metastatic breast cancers: combined exploratory biomarker analysis from BOLERO–1 and BOLERO–3 [J] . J Clin Oncol, 2016, 34(18): 2115–2124.
- [33] ANDRÉ F, HURVITZ S, FASOLO A, et al. Molecular alterations and everolimus efficacy in human epidermal growth factor receptor 2–overexpressing metastatic breast cancers: combined exploratory biomarker analysis from BOLERO–1 and BOLERO–3 [J] . J Clin Oncol, 2016, 34(18): 2115–2124.
- [34] ROBSON M, IM S–A, SENKUS E, et al. Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline *BRCA* mutation [J] . N Engl J Med, 2017, 377(6): 523–533.
- [35] JIANG Y Z, 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.
- [36] FEDELE C G, OOMS L M, HO M, et al. Inositol polyphosphate

- 4-phosphatase II regulates PI3K/Akt signaling and is lost in human basal-like breast cancers [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2010, 107(51): 22231-22236.
- [37] DEY N, DE P, LEYLAND-JONES B. PI3K-AKT-mTOR inhibitors in breast cancers: from tumor cell signaling to clinical trials [J]. Pharmacol Ther, 2017, 175: 91-106.
- [38] 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(suppl 15): 1007.
- [39] KIM S B, DENT R, IM S A, 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.
- [40] HYMAN D M, SMYTH L M, DONOGHUE M T A, et al. AKT inhibition in solid tumors with AKT1 mutations [J]. J Clin Oncol, 2017, 35(20): 2251-2259.

(收稿日期: 2019-10-11 修回日期: 2019-12-18)

《中国癌症杂志》2020年征订启事

《中国癌症杂志》是由中华人民共和国教育部主管、复旦大学附属肿瘤医院主办的全国性肿瘤学术期刊, 读者对象为从事肿瘤基础、临床防治研究的中高级工作者。主要报道内容: 国内外研究前沿的快速报道、专家述评、肿瘤临床研究、基础研究、文献综述、学术讨论、临床病理讨论、病例报道、讲座和简讯等。《中国癌症杂志》已入选中文核心期刊、中国科技核心期刊及全国肿瘤类核心期刊, 并为中国科技论文统计源期刊, 先后被“中国期刊网”、“万方数据——数字化期刊群”和“解放军医学图书馆数据库(CMCC)”等收录。

《中国癌症杂志》为月刊, 大16开, 80页铜版纸(随文彩图), 每月30日出版, 单价15元, 全年180元。国际标准连续出版物号1007-3639, 国内统一连续出版物号CN 31-1727/R, 邮发代号4-575, 读者可在当地邮局订阅。

主 编: 沈镇宙

联系地址: 上海市东安路270号复旦大学附属肿瘤医院内

《中国癌症杂志》编辑部

邮 编: 200032

电 话: 021-64188274; 021-64175590-83574

网 址: www.china-oncology.com

电子邮箱: zgazz@163.com

《中国癌症杂志》编辑部