

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.16.033

网络首发 <http://kns.cnki.net/KCMS/detail/50.1097.R.20190329.1118.007.html> (2019-03-30)

PI3K 抑制剂在肺癌治疗中的研究进展*

董超, 陈印综述, 张洪涛[△]审校
(云南省肿瘤医院内二科, 昆明 650118)

[摘要] 磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶 B(PI3K/AKT)信号通路不仅是肿瘤存活和增殖的核心通路,而且在放化疗拮抗和肿瘤耐药中发挥重要的作用,PI3K 是非常有前景的肿瘤治疗靶点。因此以 PI3K 为靶点的抗肺癌药物的研发越来越受到重视,本文对 PI3K 抑制剂在肺癌治疗中进展做一综述。

[关键词] PI3K/AKT 通路;抑制剂;肺肿瘤

[中图法分类号] R734.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2019)16-2834-04

The research progress of PI3K inhibitors in the lung cancer*

DONG Chao, CHEN Yin, ZHANG Hongtao[△]

(The Second Department of Medicine, Yunnan Cancer Hospital, Kunming, Yunan 650118, China)

[Abstract] PI3K / AKT signaling pathway is not only the core pathway of tumor survival and proliferation, but also plays an important role in chemoradiotherapy and tumor resistance. PI3K is the target of tumor therapy. Therefore, more and more attention has been paid to the research and development of anti-lung cancer as the target of PI3K. This paper reviews the latest research on PI3K/AKT pathway and its inhibitors in lung cancer.

[Key words] PI3K/AKT pathway; inhibitor; lung cancer

肺癌是全球最常见的恶性肿瘤,也是癌症相关死亡的主要原因,它对人类健康和生命造成巨大的威胁^[1]。传统的手术、化疗和放疗等综合治疗手段已经使肺癌的疗效进入瓶颈期。近十多年来,非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)靶向治疗取得显著的疗效,以表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor, EGFR-TKI)和间变性淋巴瘤激酶抑制剂(anaplastic lymphoma kinase inhibitor, ALK-TKI)为代表的靶向药物改善了无数晚期肺癌患者的生存和预后^[2]。但是 EGFR-TKIs 和 ALK-TKIs 靶向药物存在原发性或继发性的耐药^[3-4]。磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶 B(phosphoinositide 3-kinase, PI3K/AKT)信号通路不仅是肿瘤存活和增殖的核心通路,还在放化疗拮抗和肿瘤耐药中发挥重要作用。PI3K/AKT 通路的活化在 NSCLC 中的发生比例较高,在肿瘤的生长增殖、血管形成、侵袭转移和化放疗耐药等过程发挥重要的作用^[5]。PI3K 属于癌基因,在多种肿瘤中表现出异常持续活化的状态,是很有发展前景的肿瘤治疗靶点。本文就 PI3K 抑制剂在肺癌治疗中

的研究进展做一综述。

1 PI3K/AKT 通路在肺癌发生和耐药中的作用

研究显示,1%~3%的 NSCLC 存在 PIK3CA 突变,50%~70%的 NSCLC 中存磷酸化的 AKT 过表达,提示 PI3K/AKT 信号通路的异常激活在 NSCLC 中较为常见^[6]。PI3K 突变热点主要集中在外显子 9 的螺旋区(E542 和 E545)和外显子 20 的激酶区(H1047)。高通量测序技术(high throughput sequencing, NGS)对 1 144 例肺癌标本进行 PI3KCA 基因检测,有 3.7%的患者在外显子 9 和外显子 20 发生突变^[7]。对 82 例 NSCLC 的手术标本分析显示,PI3K 蛋白表达与 NSCLC 的组织学类型有关,肺腺癌中的表达显著高于肺鳞癌,PI3K 和 AKT 的高表达可能与肺腺癌的恶性程度有关^[8]。晚期 NSCLC 中 PI3K 和 AKT 的过表达是 NSCLC 独立的预后不良因素。最新的研究显示,PIK3CA 在 NSCLC 的原发灶和其转移灶均呈过表达,主要是扩增和突变的形式,并随着 AKT 活性的增强,呈现共表达的特点^[9]。AKT 是 PI3K/AKT 信号转导通路的核心,活化 AKT 通过磷酸化激活下游靶蛋白从而控制转录、翻

* 基金项目:云南省卫生和计划生育委员会医学后备人才培养项目(H-201609);云南省卫生科技计划项目(2018NS0052);昆明医科大学校级百各中青年学术和技术骨干培养项目(60118260119);昆明医科大学校级教研改课题(2019-JY-Y-104);云南省基础研究计划项目(201801CH00001);云南省应用基础研究联合专项(20180101CH00004)。

通信作者, E-mail: zhanghongtao_06@hotmail.com。

作者简介:董超,副主任医师,博士,主要从事肿瘤内科临床工作。△

译、细胞周期、凋亡等生物学效应^[10]。阻断 PI3K/AKT 通路可降低肺癌细胞中 SKP-2 蛋白表达水平,细胞周期阻滞于 G₁/S 期。PI3K/AKT 通路的持续活化与 NSCLC 的表皮间质转化(EMT)密切相关,EMT 促进肿瘤的侵袭转移能力^[11]。PI3K/AKT 调控 VEGF 和缺氧诱导因子 1(hypoxia inducible factor1, HIF-1) 的表达,促肿瘤血管生成^[12]。PI3K/AKT 信号通路还能上调肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)表达,促进内皮细胞迁移,调节肿瘤新生血管生成^[13]。

PI3K/AKT 信号通路与放化疗、激素和靶向耐药密切相关,它的失调可以导致肿瘤细胞对治疗的抵抗^[14]。对顺铂耐药的肺癌细胞中存在 AKT 基因扩增及过表达,这可能是导致肺癌对顺铂耐药的主要原因。多种生长因子受体可以激活 PI3K/AKT 信号的转导,也是肺癌患者对 EGFR-TKI 类药物耐药的主要原因之一^[15]。对 1 117 例肺癌标本的检测结果显示,PIK3CA 基因突变与 EGFR 和 KRAS 突变常常并存,PIK3CA 突变可能是肺癌预后不良的预测指标。亚组分析显示,肺腺癌中 PIK3CA 与 EGFR、KRAS 基因常共存突变,推测 PIK3CA 突变在肺腺癌中是由驱动基因变异所引起的二次基因事件^[16]。研究还发现对 TKI 耐药的肺癌细胞磷酸化 AKT 高表达,加入抑制剂可以上调 caspase-3 和 caspase-7 的表达,并能够降低磷酸化 AKT 的表达水平,说明 caspase 可以抑制 AKT 介导的细胞生存信号的传导,诱导凋亡^[17]。Meta 分析结果显示,对于 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂治疗的 NSCLC 患者,PIK3CA 基因的突变可能是预测和评估患者治疗反应和预后的重要指标^[18]。

2 PI3K 抑制剂在肺癌治疗中的进展

目前 PI3K 抑制剂的开发是抗癌新药研究的热点,2006 年第一个新型 PI3K 抑制剂 NVP-BE235 进入临床试验后,有 20 多种新型 PI3K 抑制剂因其较好的抗肿瘤作用而处于临床试验阶段^[19]。研究最多的是 I 型 PI3K,根据它们的催化亚单位的不同又分为 PI3K α 、PI3K β 、PI3K δ 和 PI3K γ 4 种亚型。根据作用机制的不同,将 PI3K 抑制剂分为 3 类:广谱型 PI3K 抑制剂(作用于 I 类 PI3K 的 4 种亚型);亚型特异性 PI3K 抑制剂和 PI3K/mTOR 的双靶点抑制剂。其中用于肿瘤治疗的主要是 PI3K α 抑制剂和 PI3K δ 抑制剂。其中美国 Gilead Science 公司的 Idelalisib 成为第一个获批上市的 PI3K 抑制剂,是一种有效的选择性的 p110 δ 抑制剂,用于治疗血液系统恶性肿瘤^[20]。目前针对肺癌的 PI3K 抑制剂还未上市。以渥曼青霉素和 LY2442 为代表的第一代 PI3K 抑制剂在体外表现出良好的抗肿瘤作用,但是体内由于较差的药代动力学和显著的毒性反应限制了其临床应用。但是它

们为 PI3K 抑制剂后续的开发奠定了基础,PI3K 通路中关键节点相应的抑制剂正处于不同的临床研究阶段治疗,用于各种类型的肿瘤。

2.1 泛 PI3K 抑制剂 Buparlisib (BKM120) 是一种口服的嘧啶衍生广谱 PI3K 抑制剂,我国晚期实体肿瘤 I 期临床实验(NCT01570296)研究 BKM120 治疗 EGFR 耐药的 NSCLC 的安全性和耐受性的评估。常见的不良事件包括皮疹(80%)、腹泻(73%)、疲劳(60%)、厌食(47%),黏膜炎(40%)。值得注意的是,40% 的患者的剂量限制性毒性表现为皮疹和腹泻。100 mg/d 是安全有效的剂量,西方和日本人群的报道相似^[21]。BASALT-1 的 II 期临床试验(NCT01820325)纳入 63 例 PI3KCA 突变的 NSCLC,评估 BKM120 在 PI3K 通路激活的复发 NSCLC 患者中的疗效。结果显示,单药 PI3K 抑制剂的抑瘤作用相对有限,提示 PI3K 抑制剂与其他药物的组合可能比单药治疗效果更好^[22]。BKM120 联合卡铂+紫杉醇化疗对比单纯化疗治疗晚期实体肿瘤的临床研究(NCT01297491)正在进行中,前期研究显示了很好的耐受性,抗肿瘤活性和疗效与 PTEN 的表达缺失密切相关,因此识别 PI3K 治疗获益人群是研究的重点^[23]。BKM120 与多西他赛联合二线治疗转移性鳞状 NSCLC 的临床试验正在进行中。EGFR 耐药是肺癌治疗的一大挑战,EGFR 基因突变能够激活各种细胞信号传导通路,包括 PI3K/AKT/mTOR 通路,这是导致 TKI 耐药的主要原因。I 期研究的初步结果显示,BKM120 联合吉非替尼治疗 EGFR-TKI 耐药 NSCLC 患者有效(NCT01570296),提示 PI3K 抑制剂与 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂有协同增效和克服耐药的作用。体外研究进一步证实,PI3K 抑制剂与 EGFR-TKI 类药物联用可以逆转肺鳞癌细胞株的耐药^[24]。PX-866 是一种半合成的渥曼宁类似物的广谱 PI3K 抑制剂,III 度的腹泻和变应性肺炎是它的剂量限制性毒性。对 43 例复发难治的实体瘤患者给予 PX-866 联合多西他赛联合治疗,患者总体的耐受性较好,有 2 例患者(NSCLC 和卵巢癌患者)疗效达到了部分缓解(PR)^[25]。

2.2 选择性 PI3K 抑制剂 Alpelisib (BYL719) 是第一个选择性的口服 PI3K 抑制剂,在多种类型肿瘤细胞株和移植瘤显示出很好的抗肿瘤活性,对 PIK3CA 突变或扩增肿瘤效果更佳。BYL719 是特异性 PI3K 抑制剂,作用于 p110 α 亚型,常与其他通路抑制剂联用治疗 NSCLC。BYL719 联合 MEK1/2 的抑制剂作用肺癌 A549 细胞株的体内和体外实验中均显示出较好的抗肿瘤生长协同作用^[26]。在中国,针对不同分子表型对应相应靶向药物治疗的 NSCLC 患者 II 期临床群集试验正在进行中。BYL719 单药治疗 PIK3CA 突

变的晚期实体瘤患者也显示出不错的临床疗效。Taselisib(GDC-0032)是一种口服的选择性的 PI3K 抑制剂,它对 PI3K α 、PI3K δ 和 PI3K γ 亚型均有显著的抑制作用,但对 PI3K β 亚型没有作用。它具有阻断 PI3K 信号通路还能下调 PI3K α 蛋白的表达的双重功效^[27]。GDC-0032 对亚型异构体的高度选择性使得对 PIK3CA 突变的肿瘤效果更好。I 期临床试验已经证实 Taselisib 对 PIK3CA 突变的晚期实体瘤有很好的疗效,客观缓解率(ORR)高达 36%,而在 PIK3CA 未突变的患者基本无疗效^[28]。MLN1117 是一种有效的选择性 PI3K α 抑制剂,与持续给药相比,MLN1117 间歇给药具有更好的耐受性和药代动力学^[29]。评估其安全性、有效性及最大耐受剂量的临床试验(NCT01449370)正在进行中。MLN1117 与多西紫杉醇联合治疗 NSCLC 的临床研究(NCT02393209)正在进行中。

2.3 PI3K/mTOR 的双靶点抑制剂 XL765 是第一个口服的 PI3K/mTOR 双靶点抑制剂,在 I 期临床试验中 ORR 达到 26%,显示出较好的疗效^[30]。XL765 联合 Erlotinib 治疗复发难治 EGFR 耐药的晚期 NSCLC 的临床研究(NCT00777699)正在进行中。BEZ235 是一种高效和选择性的 PI3K/mTOR 双靶点抑制剂,它的最大耐受剂量 300 mg(每天 2 次),不良反应表现为高血糖、脱水、疲劳和血小板减少症^[31]。BEZ235 对肺癌细胞株均有很好的抗肿瘤活性。BEZ235 能够克服 EGFR 突变肺癌患者对厄洛替尼的耐药,BEZ235 还能有效抑制对 m-TOR 雷帕霉素耐药的癌细胞生长。BEZ235 联合 m-TOR 抑制剂(RAD001)能有效抑制移植瘤和肺癌细胞的生长,诱导细胞凋亡,阻滞细胞停滞在 G₁ 期,两者联合有协同增效的作用^[32]。BEZ235 联合依维莫司治疗晚期恶性肿瘤的临床研究(NCT01508104)正在进行中。MEK 抑制剂(AZD6244)联合 BEZ235 治疗吉非替尼耐药 NSCLC 异种移植模型,两药联合对移植瘤的抑制作用较单药明显增强,抑制血管生成^[33]。

3 结 语

PI3K 信号通路是我国重大专项治疗肿瘤靶向的研发方向之一,因此 PI3K 是很有发展前景的癌症治疗靶点。前期的研究显示 PIK3CA 基因的突变或者 PTEN 基因的缺失是预测 PI3K 抑制剂疗效的相关指标,但基因状态是否直接影响 PI3K 抑制剂的疗效还不确定。KRAS 或 BRAF 基因的突变也可能导致对 PI3K 抑制剂的耐药产生,因此寻找 PI3K 抑制剂临床获益的生物标记物是未来的研究方向。单药的 PI3K 抑制剂的抗肿瘤活性有限,因此 PI3K 抑制剂与其他治疗手段或者靶向药物联合使用的治疗模式是未来研究的方向,对其安全性和毒性作用还需要深入探

讨,在疗效和毒性之间找到一个平衡点。

参考文献

- [1] TORRE L A, BRAY F, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics, 2012 [J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65 (2): 87-108.
- [2] MAYEKAR M K, BIVONA T G. Current landscape of targeted therapy in lung cancer [J]. Clin Pharmacol Therapeut, 2017, 102(5): 757-764.
- [3] TAN C S, GILLIGAN D, PACEY S. Treatment approaches for EGFR-inhibitor-resistant patients with non-small-cell lung cancer [J]. Lancet Oncol, 2015, 16 (9): e447-e459.
- [4] AZZATO E M, DESHPANDE C, AIKAWA V A, et al. Rare complex mutational profile in an ALK inhibitor-resistant non-small cell lung cancer [J]. Anticancer Res, 2015, 35(5): 3007-3012.
- [5] SCHEFFLER M, BOS M, GARDIZI M, et al. PIK3CA mutations in non-small cell lung cancer (NSCLC): Genetic heterogeneity, prognostic impact and incidence of prior malignancies [J]. Oncotarget, 2015, 6(2): 1315-1326.
- [6] PAIK P K, SHEN R L, 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.
- [7] MASSACESI C, DI TOMASO E, URBAN P A, et al. PI3K inhibitors as new cancer therapeutics: implications for clinical trial design [J]. Onco Targets Ther, 2016, 9 (Issue 1): 203-210.
- [8] JIANG A G, YU H, HUANG J A. Expression and clinical significance of the phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B signal transduction pathway in non-small cell lung carcinoma [J]. Oncol Lett, 2014, 8(2): 601.
- [9] WANG L, HU H C, PAN Y J, et al. PIK3CA mutations frequently coexist with EGFR/KRAS mutations in Non-Small cell lung cancer and suggest poor prognosis in EGFR/KRAS wildtype subgroup [J]. PLoS One, 2014, 9(2): e88291.
- [10] BALZANO D, FAWAL M A, VELAZQUEZ J V, et al. Alternative activation mechanisms of protein kinase B trigger distinct downstream signaling responses [J]. J Biol Chem, 2015, 290(41): 24975-24985.
- [11] YANG J, QIN G, LUO M, et al. Reciprocal positive regulation between Cx26 and PI3K/Akt pathway confers acquired gefitinib resistance in NSCLC cells via GJIC-independent induction of EMT [J]. Cell Death Dis, 2015, 23 (6): e1829.
- [12] KAR S, SAMII A, BERTALANFFY H. PTEN/PI3K/Akt/VEGF signaling and the cross talk to KRIT1, CCM2, and PDCD10 proteins in cerebral cavernous malformations [J]. Neurosurg Rev, 2015, 38(2): 229-236.

- [13] LUETTIG J, ROSENTHAL R, LEE IM, et al. The ginger component 6-shogaol prevents TNF- α -induced barrier loss via inhibition of PI3K/Akt and NF- κ B signaling[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2016, 60(12):2576-2586.
- [14] LIM S M, KIM H R, CHO E K, et al. Targeted sequencing identifies genetic alterations that confer Primary resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitor (Korean Lung Cancer Consortium)[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(24):36311-36320.
- [15] HUANG L H, FU L W. Mechanisms of resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2015, 5(5):390-401.
- [16] SAITO M, SUZUKI H, KONO K, et al. Treatment of lung adenocarcinoma by molecular-targeted therapy and immunotherapy[J]. *Surg Today*, 2018, 48(1):1-8.
- [17] SMITH DL, ACQUAVIVA J, SEQUEIRA M, et al. The HSP90 inhibitor ganetespib potentiates the antitumor activity of EGFR tyrosine kinase inhibition in mutant and wild-type non-small cell lung cancer [J]. *Target Oncol*, 2015, 10(2):235-245.
- [18] CHEN J Y, CHENG Y N, HAN L, et al. Predictive value of K-ras and PIK3CA in non-small cell lung cancer patients treated with EGFR-TKIs: a systemic review and meta-analysis[J]. *Cancer Biol Med*, 2015, 12(2):126-139.
- [19] HEUDEL P E, FABBRO M, ROEMER-BECUWE C, et al. Phase II study of the PI3K inhibitor BKM120 in patients with advanced or recurrent endometrial carcinoma: a stratified type I-type II study from the GINECO group [J]. *Br J Cancer*, 2017, 116(3):303-309.
- [20] MAFFEI R, FIORCARI S, MARTINELLI S A, et al. Targeting neoplastic B cells and harnessing microenvironment: the double face of ibrutinib and idelalisib [J]. *J Hematol Oncol*, 2015, 8(1):60.
- [21] WU Y L, ZHANG L, TRANDAFIR L, et al. Phase I study of the Pan-PI3K inhibitor buparlisib in adult Chinese patients with advanced solid tumors [J]. *Anticancer Res*, 2016, 36(11):6185-6194.
- [22] BONELLI M A, CAVAZZONI A, SACCANI F A, 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.
- [23] HYMAN D M, SNYDER A E, CARVAJAL R D, et al. Parallel phase Ib 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.
- [24] 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.
- [25] 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.
- [27] SONG K W, EDGAR K A, KIRKPATRICK D S, et al. The PI3K inhibitor, taselelisib, has a unique mechanism of action that leads to enhanced potency in PIK3CA mutant models [J]. *Cancer Res*, 2017, 77(13 Supplement):146.
- [28] JURIC D, KROP I, RAMANATHAN R K, et al. Phase I Dose-Escalation study of taselelisib, an oral PI3K inhibitor, in patients with advanced solid tumors [J]. *Cancer Discov*, 2017, 7(7):704-715.
- [29] JURIC D, DE BONO J S, LORUSSO P M, et al. A first-in-human, phase I, dose-escalation study of TAK-117, a selective PI3K alpha isoform inhibitor, in patients with advanced solid malignancies [J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(17):5015-5023.
- [30] PAPADOPOULOS K P, TABERNERO J, MARKMAN B, et al. Phase I safety, pharmacokinetic, and pharmacodynamic study of SAR245409 (XL765), a novel, orally administered PI3K/mTOR inhibitor in patients with advanced solid tumors [J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(9):2445-2456.
- [31] BENDELL J C, KURKJIAN C, INFANTE J R, et al. A phase 1 study of the sachet formulation of the oral dual PI3K/mTOR inhibitor BEZ235 given twice daily (BID) in patients with advanced solid tumors [J]. *Invest New Drugs*, 2015, 33(2):463-471.
- [32] SANO T, TAKEUCHI S, NAKAGAWA T, et al. The novel phosphoinositide 3-kinasemammalian target of rapamycin inhibitor, BEZ235, circumvents erlotinib resistance of epidermal growth factor receptor mutant lung cancer cells triggered by hepatocyte growth factor [J]. *Int J Cancer*, 2013, 133(2):505-513.
- [33] QU Y Q, WU X X, YIN Y H, et al. Antitumor activity of selective MEK1/2 inhibitor AZD6244 in combination with PI3K/mTOR inhibitor BEZ235 in gefitinib-resistant NSCLC xenograft models [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2014, 33(1):52.