

PIK3CA突变的药物研究进展

李 彤¹, 夏雪敏¹, 白 俊^{2*}

¹西安医学院研究生工作部, 陕西 西安

²陕西省人民医院肿瘤内科, 陕西 西安

收稿日期: 2025年6月24日; 录用日期: 2025年7月18日; 发布日期: 2025年7月24日

摘 要

PI3K/AKT/mTOR通路是细胞内一个重要的信号传导通路, 参与调控细胞的增殖、生长、代谢和存活等多种生物学过程, 在多种癌症中发生突变或扩增, 包括乳腺癌、胃癌、卵巢癌等。该信号通路在癌细胞存活、血管生成和转移中起重要作用。PI3K α 是该通路中一种关键的脂质激酶, 具有催化和抑制两个亚基, 其中PIK3CA是编码p110 α 催化亚基的基因, 是一种在多种亚型乳腺癌中高度突变的癌症蛋白, 且PI3K α 信号转导失调通常与肿瘤发生和耐药性有关, 因此, 靶向PIK3CA突变的药物研发是目前乳腺癌精准治疗的热门方向。针对PI3K的选择性抑制剂已经被成功开发, PI3K α 特异性抑制剂阿培利司(Alpelisib)已被FDA批准作为PIK3CA突变乳腺癌的治疗药物。然而由于毒性问题未能有效解决, 该药物的应用仍有限制。在这篇综述中, 我们将总结PIK3CA突变导致乳腺癌耐药机制及靶向PIK3CA突变的药物研发的安全性问题和最新进展, 以期对PIK3CA突变患者提供更有效的个体化治疗。

关键词

PIK3CA突变, PI3K/AKT/mTOR信号通路, PI3K抑制剂, 靶向治疗

Research Progress on Drugs Targeting PIK3CA Mutations

Tong Li¹, Xuemin Xia¹, Jun Bai^{2*}

¹Office of Graduate Student Affairs, Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

²Department of Oncology, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an Shaanxi

Received: Jun. 24th, 2025; accepted: Jul. 18th, 2025; published: Jul. 24th, 2025

Abstract

The PI3K/AKT/mTOR pathway is a critical intracellular signaling cascade that regulates diverse

*通讯作者。

文章引用: 李彤, 夏雪敏, 白俊. PIK3CA 突变的药物研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(7): 1440-1449.

DOI: 10.12677/acm.2025.1572145

biological processes, including cell proliferation, growth, metabolism, and survival. This pathway undergoes mutations or amplifications in various cancers, such as breast cancer, gastric cancer, and ovarian cancer. It plays a pivotal role in the survival, angiogenesis, and metastasis of cancer cells. PI3K α serves as a key lipid kinase within this pathway, consisting of two subunits: catalytic and regulatory. Notably, PIK3CA is the gene encoding the catalytic subunit p110 α , which is frequently mutated in multiple subtypes of breast cancer. Dysregulation of PI3K α signaling is often associated with tumorigenesis and drug resistance. Consequently, the development of drugs targeting PIK3CA mutations has become a prominent focus in the precision treatment of breast cancer. Selective inhibitors targeting PI3K have been successfully developed, and the PI3K α -specific inhibitor Alpelisib has been approved by the FDA for the treatment of PIK3CA-mutated breast cancer. However, the clinical application of these drugs remains limited due to unresolved toxicity issues. In this review, we summarize the mechanisms underlying drug resistance in PIK3CA-mutated breast cancer, as well as the safety concerns and recent advancements in the development of PIK3CA-targeted therapies. Our aim is to provide insights into more effective personalized treatment strategies for patients harboring PIK3CA mutations.

Keywords

PIK3CA Mutation, PI3K/AKT/mTOR Signaling Pathway, PI3K Inhibitors, Targeted Therapies

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

PIK3CA (磷脂酰肌醇 4,5-二磷酸 3-激酶催化亚基 α , phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit α) 突变与 PI3K/AKT/mTOR 信号传导通路的异常激活有关[1]。PI3K/AKT/mTOR 通路在细胞生长、存活和增殖中起着至关重要的作用, 该通路的异常激活影响细胞周期、生存、代谢及基因组不稳定性, 并促进肿瘤微环境的形成, 例如血管生成和炎性细胞募集[2]。其异常激活与肿瘤的发生、发展密切相关, 尤其在包括乳腺癌在内的多种恶性肿瘤中。当编码基因发生突变时, 可导致 PAM 信号通路异常激活[3], 刺激肿瘤的增殖、转移和侵袭, 并且与治疗应答不佳、预后不良、或内分泌治疗耐药相关[4]。因此, PIK3CA 突变可作为肿瘤靶向治疗的重要指标。

2. PIK3CA 与肿瘤发生

2.1. PIK3CA 突变介导的 PI3K/AKT/mTOR 信号通路

PI3K 是脂质激酶, 分为三个不同的类别, I 类参与细胞信号传导, 而 II 类和 III 类调节细胞运输。I 类 PI3K 是由一个 p85 调节亚基和一个 p110 催化亚基(p110 α 、p110 β 、p110 γ 或 p110 δ)组成的异二聚体, 调节亚基 p85 由 PIK3R1 基因编码, 催化亚基 p110 α 由 PIK3CA 基因编码[5]。

PIK3CA 基因定位于 3q26.3, 长 34 kb, 包含 21 个外显子, 编码 1068 种氨基酸, 组成长 124 kD 的蛋白[6]。多数情况下, 该基因处于非激活的状态, 一旦基因发生突变, PIK3CA 被异常地激活, 导致蛋白过度表达, 从而促使细胞发生癌变。研究表明 PIK3CA 基因在多种癌症中发生突变或扩增, 如结直肠癌(CRC)、乳腺癌、肺癌、胃癌、前列腺癌和宫颈癌, 且在乳腺癌中最为常见, 其中超过 80% 的突变发生在螺旋区(Helical)和激酶区(Kinase)这两个热点区域, 经典突变位点为: p110 α 9 号外显子的 E545K、E542K (螺旋形域)及 20 号外显子的 H1047R、H1047L (激酶结构域), 其中 H1047R 突变发生率最高[7]。螺旋形域突

变(如 E545K 和 E542K)通过 Ras-GTP 激活 PI3K; 激酶结构域突变(如 H1047R)通过 p85 激活 PI3K。此外, E545K 突变可直接结合胰岛素受体底物 1 (IRS1)蛋白调控 AKT 信号通路活性; 而 H1047R 突变可导致其构象变化, 从而促进 PI3K 磷酸化 PIP2 激活 PI3K-Akt 信号通路。

PI3K/AKT/mTOR 通路由磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)通过信号级联传递多种细胞外刺激。在正常生理状态下, 细胞膜上的生长因子受体或 G 蛋白偶联受体被来自细胞外的配体激活后, PI3K 将磷脂酰肌醇(4,5)-二磷酸(PIP2)转化为磷脂酰肌醇(3,4,5)-三磷酸(PIP3), PIP3 的生成介导 PDK1 和 PDK2 磷酸化并激活 AKT 进而磷酸化众多底物, 包括 TSC1/2 (tuberous sclerosis complex 1/2), 从而调节细胞生长和存活所需的下游信号通路[2]。

2.2. PIK3CA 基因突变导致乳腺癌耐药机制

PIK3CA 体细胞突变发生在 30%~50%的早期原发性乳腺癌以及转移性乳腺癌中[8], 一项 meta 分析纳入了 1929 例包含所有亚型以及 BC 的早期和转移期患者, 发现 PIK3CA 突变是一个独立的不良预后因素。在所有乳腺癌亚型中, PIK3CA 突变的患病率在 25%到 40%之间, 最高在 HR+/HER2- BC(激素受体阳性、人表皮生长因子受体 2 阴性的乳腺癌患者)中。SAFIR02 研究[9]显示, 在 HR+/HER2-晚期乳腺癌中携带 PIK3CA 突变的患者易出现化疗耐药, 预后更差; PALOMA3 研究[10]也提示存在 PIK3CA 突变的 HR+/HER2-晚期乳腺癌患者总生存期(OS)较 PIK3CA 野生型患者更短。在 TNBC 中, 大多数 PIK3CA 突变存在于原发性 TNBC 中, 晚期 TNBC 的突变率可能会增加, ER+乳腺癌中观察的 PIK3CA 突变率很高, 该乳腺癌会复发、失去 ER 表达并成为继发性 TNBC, 同时保持 PI3K 的高激活率。此外, PIK3CA 突变还与 CDK4/6 抑制剂耐药、抗 HER2 治疗耐药及化疗耐药相关, 有研究提出 HR+/HER2-乳腺癌细胞对 CDK4/6 抑制剂耐药是通过 PI3K-Akt-mTOR 信号通路的上调[11]。由此看出, PIK3CA 突变不仅是乳腺癌耐药的重要标志, 还可能成为逆转耐药性的关键靶点。

3. PIK3CA 抑制剂的研发

鉴于 PI3K 在癌症中的关键作用, 在过去的 20 多年里一直是相关研究和药物开发的重要靶点。PI3K 抑制剂可分为三大类: 泛 PI3K 抑制剂(Pan-PI3Ki)、PI3K 亚型选择性抑制剂(IS PI3Ki)和 PI3K/mTOR 双重抑制剂(PI3K/mTORi) [12]。

3.1. 泛 PI3K 抑制剂

目前 FDA 已经批准上市 5 类 PI3K 抑制剂, 都属于 Pan-PI3Ki, 其中包括用于治疗乳腺癌的 PI3K α 抑制剂阿培利司(Alpelisib)和用于治疗血液疾病的 PI3K δ 抑制剂厄布利塞(Umbralisib)、度维利塞(Duvelisib)、库潘尼西(Copanlisib)和艾德拉尼(Idelalisib) [13]。泛 PI3K 抑制剂(Pan-PI3Ki)抑制 PI3KI 类异构体的所有亚型的激酶活性: PI3K α 、PI3K β 、PI3K γ 和 PI3K δ , 分别由 PIK3CA、PIK3CB、PIK3CG 和 PIK3CD 编码, 因此, 这些药物通常对产生高水平 PIP3 的肿瘤有效, 而不考虑 PI3K 基因的类型或 PTEN 的改变[14]。四种亚型与多种生理功能相关, 如葡萄糖代谢、炎症和免疫等, 因此泛 PI3K 抑制剂不可避免地增加了安全风险, 特别是代谢相关不良事件的高发生率, 如高血糖[15], 绝大数泛 PI3K 抑制剂因毒副作用被迫终止研发, 目前只有库潘尼西(Copanlisib)在 2017 年被 FDA 批准用于治疗成人复发性滤泡性淋巴瘤。为减少毒性, 随后开发出了具有亚基选择性的抑制剂。

3.1.1. PX-866

PX-866 是一种口服的、不可逆的泛 PI3K 抑制剂[16], 是 wortmannin(一种天然呋喃类固醇代谢物)的半合成衍生物, 是 PI3K 家族的共价非特异性抑制剂[17]。多项实验表明, PIK3CA 突变或 PTEN 缺失预

示着对 PX-866 的阳性反应,而致癌基因 Ras 突变是耐药的主要标志[18]。PX-866 已获批临床试验,在多种癌症类型中表现出良好的耐受性和潜在疗效,在联合给药治疗方面,它逆转了对表皮生长因子受体(EGFR)抑制剂的耐药,增加了顺铂的抗肿瘤作用[19]。

3.1.2. BKM120

BKM120 作为一种泛 PI3K 抑制剂,通过可逆性抑制 ATP,表现出对 PIK3CA 致癌突变的优先抑制[20]。一项 I 期剂量递增研究在晚期实体瘤中发现了良好的耐受性[21]。然而,其他试验显示,PI3K 途径单药治疗 PIK3CA/AKT/PTEN 改变的转移性乳腺癌的疗效有限[22]。BKM120 与西妥昔单抗(anti-EGFR)的联合治疗在复发/转移性头颈部鳞癌(R/M SCCHN)中具有有效的抗肿瘤作用[23]。

3.1.3. 库潘尼西(Copanlisib)

泛 PI3K 抑制剂库潘尼西(BAY 80-6946/Copanlisib)能更有选择性地靶向 α 和 δ 亚型[24]。PIK3CA 激活突变或 HER2 过表达时, Copanlisib 在乳腺癌细胞中的抗增殖活性更高[24]。在单药治疗中,一项 I 期临床试验发现 Copanlisib 具有出色的抗肿瘤活性[25]。联合治疗中,一项 III 期临床试验证实,联合利妥昔单抗(anti-CD20)可改善复发性惰性非霍奇金淋巴瘤(iNHL)的 PFS (progression-free survival, 无进展生存期)[26]。Copanlisib 是唯一被 FDA 批准用于治疗复发性滤泡性淋巴瘤(follicular lymphoma, FL)的泛 PI3K 抑制剂[27]。除此之外,也有临床前研究[28]发现,在子宫内膜癌 PDX 模型中小鼠被 Copanlisib 处理后,具有 PIK3CA 基因突变的小鼠模型受到显著抑制。在一项复发性子宫内膜癌的 II 期临床试验(NCT04750941)中, Copanlisib 对 PIK3CA 突变癌症患者的 mPFS (Median PFS, 中位无进展生存期)为 2.8 个月[29]。

3.1.4. Izorlisib

CH5132799/Izorlisib 基于结构的药物设计方法合成,利用 PI3K α 的同源性模型进行分子设计[30]。在临床前模型中,无论是单独使用还是联合使用, Izorlisib 在体外激酶检测、体外肿瘤和体内小鼠异种移植模型中都表现出对 PIK3CA 突变的敏感性[31]。有研究确定每日两次 48 mg 为 RP2D (Recommended Phase II Dose, II 期推荐剂量),在该剂量下,该药表现出良好的耐受性和临床活性,具有低毒性及与其他靶向治疗联合的潜力[32]。

3.1.5. ZSTK474

ZSTK474 是一种泛 PI3K 抑制剂[33],体外研究表明, ZSTK474 对 E542K、E545K、H1047R 热点突变和野生型 PI3K α 都有很强的活性[34]。目前,有研究发现与单独的放射或药物治疗相比, ZSTK474 和 X 射线结合具有更大的治疗潜力[35]。

3.2. PI3K 亚型选择性抑制剂(IS PI3Ki)

PI3K α 特异性抑制剂是 PI3K 催化亚基 p110 α I 类的一组选择性口服抑制剂。其他亚基可以被抑制,但该类的所有成员对 PI3K β 的作用都显著降低,以限制共同的副作用风险[36]。特异性 PI3K 抑制剂(IS PI3Ki)已被确定用于靶向依赖 PI3K α 、PI3K β 、PI3K γ 或 PI3K δ 亚型的癌症类型。通常,由于在非癌细胞中多种 PI3K 亚型的表达减少,这些药物显示出更广泛的治疗指数和更小的脱靶毒理学效应[7]。值得注意的是, PI3K α 和 PI3K β 亚型在所有组织中普遍表达,突变多发生于实体瘤,而 PI3K γ 和 PI3K δ 亚型主要局限于白细胞,主要针对炎症、血液疾病和自身免疫性疾病[37]。

3.2.1. 阿培利司(Alpelisib)

阿培利司(BYL719/Alpelisib)是一种针对 PI3K α 亚型具有靶向选择性的强效特异性口服药物,其抗

PI3K α 的效力是其他亚型的 50 倍[38], 经 FDA 批准与氟维司群联合使用, 在激素受体阳性、人表皮生长因子受体 2 阴性 HR+/HER2-、PIK3CA 突变的晚期或转移性乳腺癌患者中显示出显著的临床益处[7]。一项 III 期临床试验 SOLAR-1 (NCT02437318) 的研究共纳入 572 例既往接受过内分泌治疗的 HR+/HER2-晚期乳腺癌患者, 其中 341 例患者存在 PIK3CA 突变, 169 例 PIK3CA 阳性的患者接受 Alpelisib + 氟维司群, 172 例 PIK3CA 阳性的患者使用安慰剂 + 氟维司群, 在 PIK3CA 突变癌症患者队列中, Alpelisib + 氟维司群组和安慰剂 + 氟维司群组的中位无进展生存期(mPFS)分别为 11.0 月 vs 5.7 月, 12 个月 PFS 率为 46.3% vs 32.9%, 针对未携带 PIK3CA 突变的乳腺癌患者 Alpelisib 未显示出治疗效果[39]。

3.2.2. WX-037

WX-037 是 I 类 PI3K 抑制剂。在临床前研究中, WX-037 对 PIK3CA 突变或 PTEN 缺失的细胞和肿瘤的敏感性增加[40]。然而, 其在实体肿瘤中作为单一药物和与 WX-554 (MEK 抑制剂)联合的 I 期试验因商业原因而终止(NCT01859351)。

3.2.3. 他塞利西布(Taselisib)

他塞利西布(Taselisib)是 PI3K α/γ 抑制剂, 对 p110 α 、p110 γ 具有同等抑制作用[41]。Taselisib 的首次人体研究涉及 34 例实体瘤患者, 观察到的不良反应与其他 PI3K 抑制剂一致, 包括高血糖、腹泻、皮疹和口炎, 最常见的 3 级或 4 级不良事件(AEs)是高血糖(15%)和皮疹(12%) [42], PIK3CA 突变肿瘤患者的客观缓解率(ORRs)为 36%, 而没有已知激活 PIK3CA 突变患者的 ORRs 为 0% [43], 该试验支持 Taselisib 对 PIK3CA 突变型癌症具有更高的效力[44]。一项新的 I 期临床研究(NCT01296555)旨在发现单药 Taselisib 是否对多种 PIK3CA 突变肿瘤具有活性。

3.2.4. Inavolisib

Inavolisib 是新一代 PI3K α 抑制剂, 可以高选择性抑制 PI3K α , 并且能特异性降解 PI3K α 突变蛋白的双重作用机制, 能有效地抑制突变型 PI3K 通路信号传导和细胞生存能力, 且避免抑制野生型信号传导所致的全身性副作用[45]。Inavolisib 已进入临床 III 期 INAVO120 试验, 在涉及 PIK3CA 突变的 HR+/HER2-晚期或转移性乳腺癌的 I/Ib 期研究中, 其与哌柏西利(Palbociclib)和内分泌治疗(ET)联合治疗显示出可控的安全性, 并且具有初步的抗肿瘤活性[46] (NCT03006172)。

3.2.5. CYH33

CYH33 是一种高选择性 PI3K α 抑制剂。在针对实体瘤患者的第一项人体 Ia 期研究之后, CYH33 已进入 II 期临床试验, 观察到其在 PIK3CA 突变实体瘤中抗肿瘤效果显著[47]。正在进行的临床试验在尝试联合治疗, 包括 CYH33 与奥拉帕尼联合治疗晚期实体瘤(NCT04586335), 以及与内分泌治疗联合治疗晚期 HR+/HER2-乳腺癌(NCT04856371)。

3.2.6. RLY-2608

RLY-2608 是 PI3K α 变构突变选择性抑制剂。RLY-2608 对 PI3K α H1047R 的抑制不是 ATP 竞争性的, 其抑制不仅对 PI3K α H1047R 有高选择性, 而且对 PI3K 亚型也有很高的选择性[48]。RLY-2608 克服了 PI3K α 抑制剂部分不良反应的限制, 如最突出的高血糖, 在 PIK3CA 突变异种移植模型中抑制肿瘤生长, 对胰岛素的影响可以忽略不计[48]。在 2 例诊断为 PIK3CA 突变的晚期 HR+乳腺癌患者中, RLY-2608 产生了客观的肿瘤反应[48]。RLY-2608 已进入临床试验阶段, 并正在参加其首次人体研究, 作为单药或与氟维司群联合治疗晚期实体瘤(NCT05216432)。

3.2.7. LOXO-783

LOXO-783 是一种有效的靶向 PI3K α H1047R 突变的高选择性抑制剂。LOXO-783 在 H1047R 驱动的

乳腺癌临床前模型中表现出显著的抗肿瘤作用，并且不会引起高血糖或其他与更广泛的 PI3K 抑制剂相关的常见毒性[49]。除了其有效性和安全性外，LOXO-783 还具有较高的口服生物利用度和穿过血脑屏障的能力，扩大了其在治疗中枢神经系统癌症方面的潜在用途[13]。该化合物在携带 PI3K α H1047R 突变的 HR+和三阴性乳腺癌(TNBC)中，可协同增强现有疗法的抗肿瘤作用，目前，LOXO-783 及其联合疗法正在 I 期临床试验中进行评估(PIKASSO-01, NCT05307705)。

3.2.8. STX-478

STX-478 是一种突变选择性 PI3K α 抑制剂。STX-478 选择性抑制 PI3K α 激酶结构域的所有突变形式，包括常见的 H1047R 突变，对 E542K 和 E545K 螺旋结构域突变体的选择性较弱[50]。STX-478 在无胰岛素抵抗的 PI3K α 突变肿瘤的临床前模型中表现出优异的抗肿瘤效果，并且与氟维司群和细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK4/6)抑制剂联合使用可实现持久稳定的肿瘤消退[49]。目前，STX-478 正在进行 I/II 期临床试验(NCT05768139)。

3.3. PI3K/mTOR 双重抑制剂

除了前两种类型，PI3K/mTOR 双重抑制剂也正在开发当中，其对所有 PI3K 亚型以及 mTOR 都有效，会造成 PI3K/AKT/mTOR 信号通路的三个关键交叉点的抑制。由于大多数已进入实体瘤临床试验的 p110 α 抑制剂以治疗剂量抑制突变型和野生型 p110 α ，这些药物诱导急性胰岛素抵抗，导致严重的高血糖，进而导致严重的高胰岛素血症[50]。当针对 PI3K/mTOR 进行双重抑制治疗癌症时，关键的考虑因素是如何控制对全身代谢的靶向毒性，这些剂量限制性毒性阻止肿瘤组织中足够的靶标参与以维持通路抑制。事实上，基于 PI3K/mTOR 通路在细胞增殖、组织生长、代谢和其他生理功能中所起的各种作用，许多这些对 PI3K/mTOR 通路抑制剂有效治疗的相关毒性是可以预料到的。尽管 PI3K 抑制剂的研究和开发非常广泛，但在患者的临床治疗过程中观察到的药物相关毒性已成为其发展的重大障碍，这种毒性主要是由于这些抑制剂靶向不同的 PI3K 亚型，结合了靶标和脱靶效应[13]。泛抑制剂阻断所有 I 类 PI3K 亚型，受到广泛的脱靶效应的限制，双 PI3K/mTOR 抑制剂甚至表现出更广泛的毒性，因此异构体特异性 PI3K 抑制剂的出现提供了一种实现最大抑制剂量同时避免过度脱靶毒性的方法。目前得到 FDA 批准的抑制剂都属于前两种类型，其中乳腺癌靶向药物 Alpelisib 因其显著的药效，被广泛应用于临床。

4. 资料与方法

4.1. 文献检索

通过中英文数据库系统检索 PIK3CA 抑制剂相关文献，中文检索策略如下：数据库来源：系统检索以下中英文数据库(检索时间截止至 2024 年 6 月)。中文数据库：中国知网(CNKI)、万方数据库、维普期刊网(VIP)；

英文数据库：PubMed、Embase、Cochrane Library、ClinicalTrials.gov。检索词采用主题词与自由词相结合的方式设计：

中文检索式：

("PIK3CA 突变" OR "PI3K α " OR "磷脂酰肌醇 3 激酶") AND ("抑制剂" OR "靶向治疗") AND ("临床试验" OR "药物开发")

英文检索式(用于英文数据库)：

("PIK3CA mutation" OR "PI3K alpha") AND ("inhibitor" OR "targeted therapy")
AND ("clinical trial" OR "drug development")

4.2. 文献筛选流程

- 纳入标准：研究类型：PIK3CA 抑制剂的基础研究或临床研究(I~III 期)。
- 研究对象：明确报道 PIK3CA 突变肿瘤模型或患者数据。
- 数据完整性：需包含药效或毒性数据。
- 排除标准：非肿瘤研究、综述/个案报告(病例数 < 10)。
- 未设置对照组或未明确突变状态。
- 重复发表或数据不全的会议摘要。

5. 小结与展望

PI3K/AKT/mTOR 是肿瘤发生的经典通路，具有重要的生理功能，其在癌症中的过度激活为靶向癌症治疗提供了许多靶点，特别是最常见的致癌基因 PIK3CA，随着基因检测技术和靶向药物的不断发展，PIK3CA 基因突变及其抑制剂的研究在乳腺癌精准治疗中将发挥越来越重要的作用。所有乳腺癌亚型都有自己的代谢途径，因此更好地了解每种亚型对这些药物耐药的具体机制将为 PIK3CA 靶向治疗的优化提供科学依据。尽管 PI3K 在肿瘤发生中起着核心作用，但仅观察到适度的抗肿瘤活性，抑制 PI3K 是抗肿瘤治疗的重要靶点，但泛 PI3K 抑制剂具有某些靶向相关毒性，在过去的几十年里，pan-PI3Ki 和双 PI3K/mTORi 不仅显示出有限的疗效，而且还伴有明显的副作用。

传统 pan-PI3K 抑制剂与泛 PI3K 抑制剂(如 Buparlisib、Copanlisib)通过抑制所有 I 类 PI3K 亚型($\alpha/\beta/\gamma/\delta$)阻断下游信号，但缺乏突变选择性。但其具有毒性显著、疗效受限以及耐药机制复杂的临床局限性，而新一代突变选择性抑制剂既能靶向结合 PIK3CA 突变体(如 H1047R、E545K)，减少对正常组织的毒性，又具备与其他药物联合治疗提高临床效果的潜力(见表 1)。因此，目前的重点是 IS PI3Ki 的开发，与传统的 pan-PI3Ki 和双 PI3K/mTORi 相比，在很大程度上表现出更好的靶点特异性和毒性谱，同时最大限度地降低耐药风险和不良事件的发生。但 PI3Ki 发挥的机制尚未完全阐明，需要进一步的研究，设计基于不同结合位点的新型 PI3K 抑制剂无疑将提高特异性，降低 IS PI3Ki 的毒性。并且将 PI3K 抑制剂与其他药物联合使用可能比单药治疗更有效，PI3K 抑制剂与其他抗肿瘤药物如化疗药物、免疫疗法和光子学(放射疗法)的联合治疗是未来研究的重要方向之一。特别是 PI3K α 抑制剂所带来的高毒性等副作用也成为应用于临床所面临的巨大挑战，对于 PI3K 抑制剂来说，减少毒副作用，提高安全性是首要任务。通过不断完善检测方法、优化治疗方案，我们有望在不久的将来实现对 PIK3CA 基因突变患者更为有效的个体化治疗，显著提高患者的生存率和生活质量。

Table 1. Clinical comparison of Pan-PI3K inhibitors vs. mutation-selective inhibitors

表 1. PI3K 泛抑制剂与突变选择性抑制剂临床应用对比

特性	Pan-PI3Ki (如 Buparlisib)	突变选择性抑制剂(如 Alpelisib)
靶点	抑制所有 PI3K 亚型($\alpha/\beta/\gamma/\delta$)	仅靶向 PI3K α 突变体
疗效	广谱但疗效受限(IC50 较高)	突变肿瘤中响应率提升
毒性	肝毒性、免疫抑制(γ 亚型相关)	高血糖(α 亚型特异性)
耐药机制	多通路代偿(如 MAPK 激活)	突变位点二次突变(如 Q546K)

参考文献

[1] Zardavas, D., te Marvelde, L., Milne, R.L., Fumagalli, D., Fountzilias, G., Kotoula, V., et al. (2018) Tumor PIK3CA Genotype and Prognosis in Early-Stage Breast Cancer: A Pooled Analysis of Individual Patient Data. *Journal of Clinical*

- Oncology*, **36**, 981-990. <https://doi.org/10.1200/jco.2017.74.8301>
- [2] Fruman, D.A. and Rommel, C. (2014) PI3K and Cancer: Lessons, Challenges and Opportunities. *Nature Reviews Drug Discovery*, **13**, 140-156. <https://doi.org/10.1038/nrd4204>
 - [3] Andrikopoulou, A., Chatzinikolaou, S., Panourgias, E., Kaparelou, M., Lontos, M., Dimopoulos, M., *et al.* (2022) “The Emerging Role of Capivasertib in Breast Cancer”. *The Breast*, **63**, 157-167. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2022.03.018>
 - [4] Willis, O., Choucair, K., Alloghbi, A., Stanbery, L., Mowat, R., Charles Brunicardi, F., *et al.* (2020) PIK3CA Gene Aberrancy and Role in Targeted Therapy of Solid Malignancies. *Cancer Gene Therapy*, **27**, 634-644. <https://doi.org/10.1038/s41417-020-0164-0>
 - [5] Glaviano, A., Foo, A.S.C., Lam, H.Y., Yap, K.C.H., Jacot, W., Jones, R.H., *et al.* (2023) PI3K/AKT/mTOR Signaling Transduction Pathway and Targeted Therapies in Cancer. *Molecular Cancer*, **22**, Article No. 138. <https://doi.org/10.1186/s12943-023-01827-6>
 - [6] Volinia, S., Hiles, I., Ormondroyd, E., Nizetic, D., Antonacci, R., Rocchi, M., *et al.* (1994) Molecular Cloning, cDNA Sequence, and Chromosomal Localization of the Human Phosphatidylinositol 3-Kinase p110 α (PIK3CA) Gene. *Genomics*, **24**, 472-477. <https://doi.org/10.1006/geno.1994.1655>
 - [7] Mosele, F., Stefanovska, B., Lusque, A., Tran Dien, A., Garberis, I., Droin, N., *et al.* (2020) Outcome and Molecular Landscape of Patients with PIK3CA-Mutated Metastatic Breast Cancer. *Annals of Oncology*, **31**, 377-386. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2019.11.006>
 - [8] Turner, N.C., Ro, J., André, F., Loi, S., Verma, S., Iwata, H., *et al.* (2015) Palbociclib in Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, **373**, 209-219. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1505270>
 - [9] Miricescu, D., Totan, A., Stanescu-Spinu, I., Badoiu, S.C., Stefani, C. and Greabu, M. (2020) PI3K/AKT/mTOR Signaling Pathway in Breast Cancer: From Molecular Landscape to Clinical Aspects. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article No. 173. <https://doi.org/10.3390/ijms22010173>
 - [10] Hillmann, P. and Fabbro, D. (2019) PI3K/mTOR Pathway Inhibition: Opportunities in Oncology and Rare Genetic Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, Article No. 5792. <https://doi.org/10.3390/ijms20225792>
 - [11] Li, H., Wen, X., Ren, Y., Fan, Z., Zhang, J., He, G., *et al.* (2024) Targeting PI3K Family with Small-Molecule Inhibitors in Cancer Therapy: Current Clinical Status and Future Directions. *Molecular Cancer*, **23**, Article No. 164. <https://doi.org/10.1186/s12943-024-02072-1>
 - [12] Liu, P., Cheng, H., Roberts, T.M. and Zhao, J.J. (2009) Targeting the Phosphoinositide 3-Kinase Pathway in Cancer. *Nature Reviews Drug Discovery*, **8**, 627-644. <https://doi.org/10.1038/nrd2926>
 - [13] De Santis, M.C., Gulluni, F., Campa, C.C., Martini, M. and Hirsch, E. (2019) Targeting PI3K Signaling in Cancer: Challenges and Advances. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—Reviews on Cancer*, **1871**, 361-366. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2019.03.003>
 - [14] Ihle, N.T., Paine-Murrieta, G., Berggren, M.I., Baker, A., Tate, W.R., Wipf, P., *et al.* (2005) The Phosphatidylinositol-3-Kinase Inhibitor PX-866 Overcomes Resistance to the Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitor Gefitinib in A-549 Human Non-Small Cell Lung Cancer Xenografts. *Molecular Cancer Therapeutics*, **4**, 1349-1357. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.mct-05-0149>
 - [15] Koul, D., Shen, R., Kim, Y.-., Kondo, Y., Lu, Y., Bankson, J., *et al.* (2010) Cellular and *in Vivo* Activity of a Novel PI3K Inhibitor, PX-866, against Human Glioblastoma. *Neuro-Oncology*, **12**, 559-569. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nop058>
 - [16] Ihle, N.T., Lemos, R., Wipf, P., Yacoub, A., Mitchell, C., Siwak, D., *et al.* (2008) Mutations in the Phosphatidylinositol-3-Kinase Pathway Predict for Antitumor Activity of the Inhibitor PX-866 Whereas Oncogenic Ras Is a Dominant Predictor for Resistance. *Cancer Research*, **69**, 143-150. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-07-6656>
 - [17] Ihle, N.T., Williams, R., Chow, S., Chew, W., Berggren, M.I., Paine-Murrieta, G., *et al.* (2004) Molecular Pharmacology and Antitumor Activity of PX-866, a Novel Inhibitor of Phosphoinositide-3-Kinase Signaling. *Molecular Cancer Therapeutics*, **3**, 763-772. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.763.3.7>
 - [18] Maira, S., Pecchi, S., Huang, A., Burger, M., Knapp, M., Sterker, D., *et al.* (2012) Identification and Characterization of NVP-BKM120, an Orally Available Pan-Class I PI3-Kinase Inhibitor. *Molecular Cancer Therapeutics*, **11**, 317-328. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.mct-11-0474>
 - [19] Burger, M.T., Pecchi, S., Wagman, A., Ni, Z., Knapp, M., Hendrickson, T., *et al.* (2011) Identification of NVP-BKM120 as a Potent, Selective, Orally Bioavailable Class I PI3 Kinase Inhibitor for Treating Cancer. *ACS Medicinal Chemistry Letters*, **2**, 774-779. <https://doi.org/10.1021/ml200156t>
 - [20] Bendell, J.C., Rodon, J., Burris, H.A., de Jonge, M., Verweij, J., Birlle, D., *et al.* (2012) Phase I, Dose-Escalation Study of BKM120, an Oral Pan-Class I PI3K Inhibitor, in Patients with Advanced Solid Tumors. *Journal of Clinical Oncology*, **30**, 282-290. <https://doi.org/10.1200/jco.2011.36.1360>
 - [21] Xing, Y., Lin, N.U., Maurer, M.A., Chen, H., Mahvash, A., Sahin, A., *et al.* (2019) Phase II Trial of AKT Inhibitor MK-2206 in Patients with Advanced Breast Cancer Who Have Tumors with PIK3CA or AKT Mutations, and/or PTEN

- Loss/PTEN Mutation. *Breast Cancer Research*, **21**, Article No. 78. <https://doi.org/10.1186/s13058-019-1154-8>
- [22] Kim, H.R., Kang, H.N., Yun, M.R., Ju, K.Y., Choi, J.W., Jung, D.M., *et al.* (2020) Mouse-Human Co-Clinical Trials Demonstrate Superior Anti-Tumour Effects of Buparlisib (BKM120) and Cetuximab Combination in Squamous Cell Carcinoma of Head and Neck. *British Journal of Cancer*, **123**, 1720-1729. <https://doi.org/10.1038/s41416-020-01074-2>
- [23] Liu, N., Rowley, B.R., Bull, C.O., Schneider, C., Haegebarth, A., Schatz, C.A., *et al.* (2013) BAY 80-6946 Is a Highly Selective Intravenous PI3K Inhibitor with Potent P110 α and P110 δ Activities in Tumor Cell Lines and Xenograft Models. *Molecular Cancer Therapeutics*, **12**, 2319-2330. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.mct-12-0993-t>
- [24] Patnaik, A., Appleman, L.J., Tolcher, A.W., Papadopoulos, K.P., Beeram, M., Rasco, D.W., *et al.* (2016) First-in-Human Phase I Study of Copanlisib (BAY 80-6946), an Intravenous Pan-Class I Phosphatidylinositol 3-Kinase Inhibitor, in Patients with Advanced Solid Tumors and Non-Hodgkin's Lymphomas. *Annals of Oncology*, **27**, 1928-1940. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw282>
- [25] Matasar, M.J., Capra, M., Özcan, M., Lv, F., Li, W., Yañez, E., *et al.* (2021) Copanlisib plus Rituximab versus Placebo plus Rituximab in Patients with Relapsed Indolent Non-Hodgkin Lymphoma (CHRONOS-3): A Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial. *The Lancet Oncology*, **22**, 678-689. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(21\)00145-5](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(21)00145-5)
- [26] Markham, A. (2017) Copanlisib: First Global Approval. *Drugs*, **77**, 2057-2062. <https://doi.org/10.1007/s40265-017-0838-6>
- [27] Choi, J., Manzano, A., Dong, W., Bellone, S., Bonazzoli, E., Zammataro, L., *et al.* (2021) Integrated Mutational Landscape Analysis of Uterine Leiomyosarcomas. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **118**, e2025182118. <https://doi.org/10.1073/pnas.2025182118>
- [28] Santin, A.D., Filiaci, V., Bellone, S., O'Cearbhaill, R., Ratner, E.S., Mathews, C.A., *et al.* (2020) 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). *Gynecologic Oncology Reports*, **31**, Article ID: 100532. <https://doi.org/10.1016/j.gore.2019.100532>
- [29] Ohwada, J., Ebiike, H., Kawada, H., Tsukazaki, M., Nakamura, M., Miyazaki, T., *et al.* (2011) Discovery and Biological Activity of a Novel Class I PI3K Inhibitor, Ch5132799. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **21**, 1767-1772. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2011.01.065>
- [30] Tanaka, H., Yoshida, M., Tanimura, H., Fujii, T., Sakata, K., Tachibana, Y., *et al.* (2011) The Selective Class I PI3K Inhibitor CH5132799 Targets Human Cancers Harboring Oncogenic PIK3CA Mutations. *Clinical Cancer Research*, **17**, 3272-3281. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-10-2882>
- [31] Blagden, S., Olmin, A., Josephs, D., Stavraka, C., Zivi, A., Pinato, D.J., *et al.* (2014) First-in-Human Study of CH5132799, an Oral Class I PI3K Inhibitor, Studying Toxicity, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics, in Patients with Metastatic Cancer. *Clinical Cancer Research*, **20**, 5908-5917. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-14-1315>
- [32] Kong, D. and Yamori, T. (2010) ZSTK474, a Novel Phosphatidylinositol 3-Kinase Inhibitor Identified Using the JFCR39 Drug Discovery System. *Acta Pharmacologica Sinica*, **31**, 1189-1197. <https://doi.org/10.1038/aps.2010.150>
- [33] Kong, D., Yamori, T., Yamazaki, K. and Dan, S. (2014) *In Vitro* Multifaceted Activities of a Specific Group of Novel Phosphatidylinositol 3-Kinase Inhibitors on Hotspot Mutant PIK3CA. *Investigational New Drugs*, **32**, 1134-1143. <https://doi.org/10.1007/s10637-014-0152-z>
- [34] Anzai, K., Sekine-Suzuki, E., Ueno, M., Okamura, M., Yoshimi, H., Dan, S., *et al.* (2011) Effectiveness of Combined Treatment Using X-Rays and a Phosphoinositide 3-Kinase Inhibitor, ZSTK474, on Proliferation of Hela Cells *in Vitro* and *in Vivo*. *Cancer Science*, **102**, 1176-1180. <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2011.01916.x>
- [35] Heffron, T.P., Wei, B., Olivero, A., Staben, S.T., Tsui, V., Do, S., *et al.* (2011) Rational Design of Phosphoinositide 3-Kinase α Inhibitors That Exhibit Selectivity over the Phosphoinositide 3-Kinase B Isoform. *Journal of Medicinal Chemistry*, **54**, 7815-7833. <https://doi.org/10.1021/jm2007084>
- [36] Tan, E.S., Cao, B., Kim, J., Al-Toubah, T.E., Mehta, R., Centeno, B.A., *et al.* (2020) Phase 2 Study of Copanlisib in Combination with Gemcitabine and Cisplatin in Advanced Biliary Tract Cancers. *Cancer*, **127**, 1293-1300. <https://doi.org/10.1002/cncr.33364>
- [37] Fritsch, C., Huang, A., Chatenay-Rivauday, C., Schnell, C., Reddy, A., Liu, M., *et al.* (2014) Characterization of the Novel and Specific PI3K α Inhibitor NVP-BYL719 and Development of the Patient Stratification Strategy for Clinical Trials. *Molecular Cancer Therapeutics*, **13**, 1117-1129. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.mct-13-0865>
- [38] Rugo, H.S., André, F., Yamashita, T., Cerda, H., Toledano, I., Stemmer, S.M., *et al.* (2020) Time Course and Management of Key Adverse Events during the Randomized Phase III SOLAR-1 Study of PI3K Inhibitor Alpelisib plus Fulvestrant in Patients with Hr-Positive Advanced Breast Cancer. *Annals of Oncology*, **31**, 1001-1010. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.05.001>
- [39] Haagenen, E.J., Thomas, H.D., Schmalix, W.A., Payne, A.C., Kevorkian, L., Allen, R.A., *et al.* (2016) Enhanced Anti-

- Tumour Activity of the Combination of the Novel MEK Inhibitor WX-554 and the Novel PI3K Inhibitor Wx-037. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, **78**, 1269-1281. <https://doi.org/10.1007/s00280-016-3186-4>
- [40] Janku, F. (2017) Phosphoinositide 3-Kinase (PI3K) Pathway Inhibitors in Solid Tumors: From Laboratory to Patients. *Cancer Treatment Reviews*, **59**, 93-101. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2017.07.005>
- [41] Juric, D., Krop, I., Ramanathan, R.K., Wilson, T.R., Ware, J.A., Sanabria Bohorquez, S.M., *et al.* (2017) Phase I Dose-Escalation Study of Taselisib, an Oral PI3K Inhibitor, in Patients with Advanced Solid Tumors. *Cancer Discovery*, **7**, 704-715. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-16-1080>
- [42] Janku, F., Yap, T.A. and Meric-Bernstam, F. (2018) Targeting the PI3K Pathway in Cancer: Are We Making Headway? *Nature Reviews Clinical Oncology*, **15**, 273-291. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2018.28>
- [43] Song, K.W., Edgar, K.A., Hanan, E.J., Hafner, M., Oeh, J., Merchant, M., *et al.* (2021) RTK-Dependent Inducible Degradation of Mutant PI3K α Drives GDC-0077 (Inavolisib) Efficacy. *Cancer Discovery*, **12**, 204-219. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-21-0072>
- [44] Jhaveri, K.L., Accordini, M.K., Bedard, P.L., Cervantes, A., Gambardella, V., Hamilton, E., *et al.* (2024) Phase I/Ib Trial of Inavolisib Plus Palbociclib and Endocrine Therapy for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced or Metastatic Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, **42**, 3947-3956. <https://doi.org/10.1200/jco.24.00110>
- [45] Wei, X., Liu, F., Liu, J., Zhao, H., Zhang, Y., Wang, Z., *et al.* (2022) First-in-Human Phase Ia Study of the PI3K α Inhibitor CYH33 in Patients with Solid Tumors. *Nature Communications*, **13**, Article No. 7012. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-34782-9>
- [46] Varkaris, A., Pazolli, E., Gunaydin, H., Wang, Q., Pierce, L., Boezio, A.A., *et al.* (2023) Discovery and Clinical Proof-of-Concept of RLY-2608, a First-in-Class Mutant-Selective Allosteric PI3K α Inhibitor That Decouples Antitumor Activity from Hyperinsulinemia. *Cancer Discovery*, **14**, 240-257. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-23-0944>
- [47] Belli, C., Repetto, M., Anand, S., Porta, C., Subbiah, V. and Curigliano, G. (2023) The Emerging Role of PI3K Inhibitors for Solid Tumour Treatment and Beyond. *British Journal of Cancer*, **128**, 2150-2162. <https://doi.org/10.1038/s41416-023-02221-1>
- [48] Buckbinder, L., St. Jean, D.J., Tieu, T., Ladd, B., Hilbert, B., Wang, W., *et al.* (2023) STX-478, a Mutant-Selective, Allosteric PI3K α Inhibitor Spares Metabolic Dysfunction and Improves Therapeutic Response in PI3K α -Mutant Xenografts. *Cancer Discovery*, **13**, 2432-2447. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-23-0396>
- [49] Kearney, A.L. and Vasan, N. (2023) A New Wave of PI3K α Inhibitors. *Cancer Discovery*, **13**, 2313-2315. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-23-0945>
- [50] Baselga, J., Im, S., Iwata, H., Cortés, J., De Laurentiis, M., Jiang, Z., *et al.* (2017) Buparlisib plus Fulvestrant versus Placebo plus Fulvestrant in Postmenopausal, Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative, Advanced Breast Cancer (BELLE-2): A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial. *The Lancet Oncology*, **18**, 904-916. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(17\)30376-5](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(17)30376-5)