

## · 综述 ·

## mTOR 抑制剂在激素受体阳性乳腺癌治疗中的研究进展

贾晓青 综述 柳光宇 审校

**摘要** 靶向激素受体(hormone receptor, HR)和人类表皮生长因子(human epidermal growth factor receptor 2, HER-2)对激素受体阳性乳腺癌的治疗至关重要,然而原发或继发内分泌治疗耐药及后续的疾病进展仍不可避免。人哺乳动物雷帕霉素位点(mammalian target of rapamycin, mTOR)是细胞生长和分化的关键调节因子,参与细胞不可控性生长。目前许多研究表明 mTOR 通路的激活可能与乳腺癌内分泌治疗耐药相关,阻断此通路有助于消除耐药,维持药物的敏感性。许多靶向 mTOR 通路的药物均表现出强大的抗肿瘤效应,在乳腺癌治疗中具有良好前景,且已有许多临床试验结果表明 mTOR 抑制剂联合内分泌治疗可显著提高患者的生存率。本文对 mTOR 信号通路及其抑制剂在内分泌治疗耐药的乳腺癌中的新进展进行综述。

**关键词** 乳腺癌 内分泌耐药 依维莫司 mTOR 抑制剂 坦罗莫司

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.20121747

### Advancements in mTOR inhibitors for the management of hormone receptor-positive breast cancer

Xiaoqing JIA, Guangyu LIU

Correspondence to: Guangyu LIU; E-mail: liugy123@yahoo.com

Department of Breast Surgery, Fudan University Shanghai Cancer Center, Department of Oncology, Fudan University Shanghai School of Medicine, Shanghai 200032, China

**Abstract** Therapies targeting endocrine receptors and human epidermal growth factor receptor 2 have become important treatment modes for patients with hormone receptor breast cancer. Despite the availability of these options, however, development of primary or secondary drug resistance and subsequent disease progression in patients with advanced disease continue to occur. Mammalian target of rapamycin (mTOR), a key regulator of cell growth and proliferation, has been implicated in the induction of cellular processes leading to the uncontrolled growth of cancer cells. Recent studies have suggested that overactivation of the mTOR pathway may be involved in the development of endocrine resistance. Interrupting this signaling cascade may alleviate such resistance and help restore drug sensitivity. A number of agents targeting the mTOR pathway have shown potent anti-tumorigenic effects in vitro, and several agents show great potential for treating breast cancer patients. Many clinical studies have shown that combining endocrine therapy with mTOR inhibitors could significantly increase the survival rate of breast cancer patients. In this study, we focus on recent research progress on mTOR and its inhibitors in endocrine therapy resistance in breast cancer.

**Keywords:** breast cancer, endocrine resistance, everolimus, mTOR inhibitor, temsirolimus

乳腺癌是全球女性最常见的恶性肿瘤,也是女性最常见的死亡原因<sup>[1]</sup>。激素受体阳性乳腺癌约占所有类型乳腺癌的 70%~80%<sup>[2]</sup>,内分泌治疗是其主要治疗方式。然而,原发或继发内分泌治疗耐药仍是临床亟需解决的问题。人哺乳动物雷帕霉素位点(mTOR)是细胞生长和分化的关键调节因子,参与细胞不可控性生长,其过度激活可导致细胞生长、增殖加速,并与肿瘤的发生发展密切相关。临床前研究表明 ER 与其他关键信号通路,如 EGFR/HER-2 和细胞外信号通路的交叉是导致内分泌耐药的关键<sup>[3-4]</sup>。BOLERO 试验表明在非甾体芳香化酶抑制剂治疗后进展的患者,依西美坦联合 mTOR 抑制剂明显提高了患者的无进展生存(progression-free survival, PFS)<sup>[5-6]</sup>。

#### 1 抗雌激素治疗耐药的机制

内分泌治疗的原发性和继发性耐药是乳腺癌治疗过程中的难题,有证据表明即使在他莫西芬(tamoxifen, TAM)或芳香化酶抑制剂(aromatase inhibitors, AI)治疗过程中,依然会出现内分泌耐药,且涉及许多基因和非基因的交叉通路。乳腺癌细胞通过不同机制使其自身对阻断 ER 信号通路的治疗产生适应,这些机制包括 EGFR/HER-2、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)、细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)1/2 及磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)-AKT 通路<sup>[7]</sup>。雌激素依赖性生长方式至少部分是由 PI3K/Akt/mTOR 通路介导的,且此通路的过度活化导致即使在内分泌治疗的情

况下,也有相当一部分乳腺癌细胞可以存活。

## 2 mTOR 信号通路

mTOR 是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,位于 PI3K/Akt 通路的下游。mTOR 信号通路主要参与细胞生长和分化的调控并在翻译水平控制以上过程。其下游主要包括 2 种信号分子:核糖体 p70 S6 (S6K1) 和真核细胞翻译起始因子 4E 结合蛋白 (4E-BP1)<sup>[8]</sup>。这 2 种蛋白均可激活与核糖体生物合成及翻译相关的翻译过程,包括细胞周期进行所必需的蛋白合成过程。mTOR 除了可以通过 S6K1 和 4E-BP1 介导对蛋白质翻译过程产生影响外,还可导致其下游多种效应分子和转录因子发生磷酸化。

在许多恶性肿瘤中,PI3K/Akt 信号通路过度激活,反之使下游的 mTOR 信号通路上调<sup>[9]</sup>。已经证实 20%~25% 乳腺癌患者 PI3K 的催化亚基发生突变<sup>[10]</sup>。此外,PI3K/AKT 信号通路的内源性抑制剂-第 10 号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源的基因 (PTEN) 在 15%~35% 乳腺癌患者中的表达降低<sup>[10]</sup>。

直接阻断 mTOR 信号通路是乳腺癌治疗的一个新领域,其可潜在调控导致乳腺肿瘤发生、发展的生长因子途径、雌激素依赖和雌激素非依赖途径。

## 3 mTOR 抑制剂在激素受体阳性乳腺癌中的应用

### 3.1 临床前期资料

临床前期研究表明 AKT 信号上调的乳腺癌细胞对激素治疗耐药,但是 mTOR 抑制剂可以逆转其对激素治疗的敏感性<sup>[11]</sup>。一些体外实验发现坦罗莫司在 ER 阳性、ER 阴性和 HER-2 阳性临床前期乳腺癌模型中的抗肿瘤作用<sup>[12-13]</sup>。在 MCF-7 乳腺癌细胞系中,坦罗莫司联合 ER 抑制剂 ER1-923 显示出协同抑制细胞生长的作用,然而两者中任何一种单药均表现出部分抑制作用。卵巢去势的雌性裸鼠移植瘤模型中,坦罗莫司联合抑制肿瘤生长的药物表现出明显的抗肿瘤效用<sup>[12]</sup>。此外,在雌激素反应性乳腺癌模型中,次纳摩尔浓度的依维莫司能抑制乳腺癌细胞的生长,联合 AI 类药物如来曲唑能增加其抗肿瘤活性<sup>[11]</sup>。

### 3.2 mTOR 抑制剂-新辅助治疗模式

一项由 31 例绝经后乳腺癌患者组成的横断面研究最先评估了依维莫司单药治疗乳腺癌的安全性和有效性<sup>[14]</sup>,结果表明依维莫司治疗组 Ki-67 增殖指数较基线下降了 74% ( $P=0.019$ ),磷酸化-S6 (P-S6) 染色明显降低 ( $P<0.001$ ),且不依赖于 Ki-67 水平。由于此项研究的终点不是病理反应率,因此鲜见相关资料报道。

Baselga 等<sup>[15]</sup>指导了一项由 270 例可手术的 ER 阳性绝经后乳腺癌女性组成的随机、双盲 II 期临床试

验。此试验中,患者被随机分为 2 组,其中一组患者接受 4 个月的来曲唑 (2.5 mg/d) 联合依维莫司 (10 mg/d) 治疗,另一组患者接受 4 个月的来曲唑 (2.5 mg/d) 联合安慰剂治疗。试验的主要终点是临床体检得出的反应。治疗前与治疗 2 周各做一次活检。结果表明依维莫司组的反应率 (RR) 较安慰剂组高 (68% vs. 59%,  $P=0.062$ )。仅依维莫司组出现 P-S6 降低。抗增殖效应定义为 Ki-67 的表达水平降低,其在依维莫司组为 57%,安慰剂组为 30% ( $P<0.01$ )。Ki-67 指数的早期改变作为新辅助治疗的标记物在其他研究也有报道,且与内分泌治疗或化疗的早期乳腺癌的临床或病理反应密切相关<sup>[16-17]</sup>。

此项研究表明依维莫司能够通过增加临床反应率或提高抗增殖效应辅助增加来曲唑治疗新近诊断 ER 阳性乳腺癌的有效性。

### 3.3 mTOR 抑制剂-进展期乳腺癌

3.3.1 坦罗莫司 (temsirolimus) 一项旨在评估坦罗莫司联合来曲唑治疗绝经后局部进展期或转移性乳腺癌患者的随机、双盲 III 期临床试验中<sup>[18]</sup>,992 例患者按 1:1 的比率随机分为 2 组,一组口服坦罗莫司 (30 mg/d, 1 次/2 周) 联合来曲唑,另一组为安慰剂联合来曲唑。两组的总反应率 (ORR)、临床获益率 (CBR) 及 PFS 均无差异,表明坦罗莫司联合来曲唑对绝经后进展期乳腺癌或转移性乳腺癌女性的临床结局并无改善。

3.3.2 依维莫司 (everolimus) 一项由 111 例曾经接受 AI 辅助治疗的激素受体阳性、HER-2 阴性转移性乳腺癌患者组成的 II 期临床试验 (TAMRAD)<sup>[19]</sup>,根据初始或继发内分泌治疗耐药 (AI 治疗后早期或晚期进展) 进行分层,而后将患者以 1:1 的比例随机分配到单药他莫西芬组或他莫西芬联合依维莫司 (10 mg/d) 组。研究的主要终点是 CBR。探索性分析表明,他莫西芬组 CBR 为 42%,他莫西芬联合依维莫司组 CBR 为 61% ( $P=0.045$ )<sup>[20]</sup>。同样,联合组疾病进展时间 (4.5 个月 vs. 8.6 个月;  $P=0.0021$ ) 及 OS ( $P=0.007$ ) 均优于单药组;两组 CBR 的差异在继发性内分泌耐药的患者中较为明显 (44% vs. 74%)。Bachelot 等<sup>[20]</sup>指出将 TTP 作为原发性内分泌耐药的一种特性,其研究结果提示他莫西芬组和联合组的 TTP 分别为 3.8 个月和 5.4 个月,无显著性差异。而在继发性内分泌耐药的患者,他莫西芬组和联合组的 TTP 分别为 5.5 个月和 14.8 个月 ( $P=0.0087$ )。继发性耐药的患者 OS 较长 ( $P=0.410$  vs.  $P=0.002$ )。

基于以上研究结果,研究人员正试图设计一些实验,旨在评估依维莫司联合激素治疗作为 HR 阳性、HER-2 阴性患者的二线治疗的有效性。

BOLERO-2是一项Ⅲ期临床试验,共入组724例绝经后ER阳性、HER-2阴性进展期乳腺癌患者,这些患者均为难治性进展期乳腺癌,即初始来曲唑或阿那曲唑治疗后复发或进展<sup>[21-22]</sup>。最初在欧洲肿瘤内科(European Society of Medical Oncology)学会上做过介绍,之后在2011年圣安东尼奥乳腺癌国际论坛上进行了数据更新,中位随访时间为12.5个月<sup>[23]</sup>。患者以2:1的比例随机分为2组,一组接受依维莫司10 mg联合依西美坦,另一组接受安慰剂联合依西美坦作对照。研究的主要终点为PFS,出现疾病进展即停止随访。此项研究于2011年2月停止。中期分析发现联合组的PFS明显优于安慰剂组,中位时间分别为7.4个月和3.2个月( $P<0.001$ )。基于集中评估的结果,依维莫司PFS从4.1个月增加至11.0个月( $P<0.001$ )。联合组总RR和CBR均明显高于单药组(12% vs. 1%, $P<0.0001$ 和51% vs. 26%, $P<0.0001$ )。在中期分析时,由于总死亡人数仅83例,故生存率未能统计。其中联合组为11%,单药组为13%。尽管联合组患者出现较多3~4级的不良反应,但不影响生存质量。

坦罗莫司与依维莫司研究得出结果不一致的原因目前尚不清楚。可能的原因为:1)两者的研究人群不同。坦罗莫司试验仅包括初始内分泌治疗的患者,而依维莫司试验包括对先前AI治疗耐药的患者;2)坦罗莫司不良反应发生率较高,患者难以耐受,导致其生物活性不足。据报道坦罗莫司组3~5级不良反应发生率为37%,依维莫司组为11%<sup>[18,22]</sup>。

#### 4 mTOR耐药

靶向mTOR药物治疗癌症的有效性受到两个关键环路的限制<sup>[9]</sup>。mTOR活化激酶S6K1磷酸化,使胰岛素样生长因子(IGF)反应细胞中的胰岛素受体底物1和2(IRS1和IRS2)蛋白失去稳定性<sup>[24]</sup>。抑制mTOR能够阻断IGF-1R信号对AKT/PI3K信号通路介导的负反馈环路,结果导致AKT的磷酸化、蛋白激酶活性及下游信号通路的活性增加,从而潜在部分逆转对mTOR的抑制<sup>[8]</sup>。因此,研究人员推测此负反馈环路的缺失可降低mTOR抑制剂的抗肿瘤活性及限制其有效性<sup>[25]</sup>。基于临床前期的模型,IGF-1R(单克隆抗体或酪氨酸激酶抑制剂)和mTOR的长效抑制剂较任何单药制剂显示出明显的优越性,目前此项联合治疗方案正处于Ⅱ期临床试验中<sup>[8,26]</sup>。

此外mTOR复合体2中存在一种正调节环路,其可直接由生长因子活化<sup>[27]</sup>。不同于mTOR复合体1、mTOR复合体2直接磷酸化AKT,而后者被认为是AKT信号通路通过有丝分裂信号途径活化所必需的。如mTOR复合体2作为AKT上游的调节因子,可

以向mTOR复合体1传递额外的刺激信号。然而靶向mTOR蛋白的雷帕霉素类似物能够特异性地阻断mTOR复合体1,而不抑制mTOR复合体2<sup>[28]</sup>。

#### 5 结语

对于内分泌治疗耐药的ER阳性、HER-2阴性的进展期乳腺癌至今尚缺乏有效治疗方法。由于临床前期研究表明mTOR抑制剂能够潜在克服内分泌耐药,最近的研究也支持将mTOR抑制剂用于HR阳性的转移性乳腺癌。mTOR抑制剂联合内分泌治疗将有望用于治疗AI治疗失败的进展期乳腺癌。

目前研究的重要领域就是在转移性乳腺癌模型中,抗雌激素治疗联合mTOR抑制剂与化疗的比较。在转移性乳腺癌中,影响以进展为基础的研究终点的重要因素是化疗开始时间。因为患者的主观意识占据较大比重,对于这样的研究终点,研究人员要进行仔细评估。

mTOR抑制剂在进展期乳腺癌中的研究已经取得了一定成果,但仍需更加深入。尽管HR阳性乳腺癌一半以上是早期乳腺癌,但是很少有试验研究如何改善这类患者的临床结局。他莫西芬和最近的AI治疗明显改善了早期乳腺癌患者的结局,但是仍有15%~20%的患者复发<sup>[29-30]</sup>。未来需要更多的试验研究mTOR抑制剂在早期乳腺癌中的有效性。Luminal B型、扩增指数较高、复发率较Luminal A型要高,这类患者可能在mTOR抑制剂治疗中获益。

总之,mTOR抑制剂治疗HR阳性的转移性乳腺癌已经取得了一定的成果。基于BOLERO-2的研究结果,FDA已经批准依维莫司联合依西美坦用于来曲唑治疗失败的绝经后HR阳性、HER-2阴性进展期患者。mTOR抑制剂在乳腺癌中的其他作用有待于其他Ⅲ期临床试验的结果,如BOLERO-1和BOLERO-3试验。此外,一些其他靶向药物,包括PI3K和mTOR双重抑制剂正处于早期临床试验当中。相信更多的药物将会应用于临床,为乳腺癌患者服务。

#### 参考文献

- 1 Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics[J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(2):69-90.
- 2 Sabnis GJ, Macedo LF, Goloubeva O, et al. Stopping treatment can reverse acquired resistance to letrozole[J]. Cancer Res, 2008, 68(12):4518-4524.
- 3 Johnston SR, Martin LA, Head J, et al. Aromatase inhibitors: combinations with fulvestrant or signal transduction inhibitors as a strategy to overcome endocrine resistance[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2005, 95(1-5):173-181.
- 4 Johnston SR. New strategies in estrogen receptor-positive breast cancer[J]. Clin Cancer Res, 2010, 16(7):1979-1987.
- 5 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.
- 6 Dhillon S. Everolimus in combination with exemestane: a review of its use in the treatment of patients with postmenopausal hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer[J]. *Drugs*, 2013, 73(5):475–485.
  - 7 Roberts PJ, Usary JE, Darr DB, et al. Combined PI3K/mTOR and MEK inhibition provides broad antitumor activity in faithful murine cancer models[J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(19):5290–5303.
  - 8 Margariti N, Fox SB, Bottini A, et al. "Overcoming breast cancer drug resistance with mTOR inhibitors". Could it be a myth or a real possibility in the short-term future[J]? *Breast Cancer Res Treat*, 2011, 128(3):599–606.
  - 9 Shaw RJ, Cantley LC. Ras, PI(3)K and mTOR signalling controls tumour cell growth[J]. *Nature*, 2006, 441(7092):424–430.
  - 10 Cidado J, Park BH. Targeting the PI3K/Akt/mTOR pathway for breast cancer therapy[J]. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*, 2012, 17(3–4):205–216.
  - 11 Renoir JM, Marsaud V, Lazennec G. Estrogen receptor signaling as a target for novel breast cancer therapeutics[J]. *Biochem Pharmacol*, 2013, 85(4):449–465.
  - 12 Sadler TM, Gavril M, Annable T, et al. Combination therapy for treating breast cancer using antiestrogen, ERA-923, and the mammalian target of rapamycin inhibitor, temsirolimus[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2006, 13(3):863–873.
  - 13 Del Bufalo D, Ciuffreda L, Trisciuglio D, et al. Antiangiogenic potential of the Mammalian target of rapamycin inhibitor temsirolimus[J]. *Cancer Res*, 2006, 66(11):5549–5554.
  - 14 Macaskill EJ, Bartlett JM, Sabine VS, et al. The mammalian target of rapamycin inhibitor everolimus (RAD001) in early breast cancer: results of a pre-operative study[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2011, 128(3):725–734.
  - 15 Baselga J, Semiglazov V, van Dam P, et al. Phase II randomized study of neoadjuvant everolimus plus letrozole compared with placebo plus letrozole in patients with estrogen receptor-positive breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(16):2630–2637.
  - 16 Urruticoechea A, Smith IE, Dowsett M. Proliferation marker Ki-67 in early breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(28):7212–7220.
  - 17 Toi M, Benson JR, Winer EP, et al. Preoperative systemic therapy in locoregional management of early breast cancer: highlights from the Kyoto Breast Cancer Consensus Conference[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2012, 136(3):919–926.
  - 18 Wolff AC, Lazar AA, Bondarenko I, et al. Randomized phase III placebo-controlled trial of letrozole plus oral temsirolimus as first-line endocrine therapy in postmenopausal women with locally advanced or metastatic breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(2):195–202.
  - 19 Bachelot T, Bourcier C, Cropet C, 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 aromatase inhibitors: a GINECO study[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(22):2718–2724.
  - 20 Bachelot T, Bourcier C, Cropet C, 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 aromatase inhibitors: a GINECO study[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(22):2718–2724.
  - 21 Rugo HS, Keck S. Reversing hormone resistance: have we found the golden key[J]? *J Clin Oncol*, 2012, 30(22):2707–2709.
  - 22 Dhillon S. Everolimus in combination with exemestane: a review of its use in the treatment of patients with postmenopausal hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer[J]. *Drugs*, 2013, 73(5):475–485.
  - 23 Beaver JA, Park BH. The BOLERO-2 trial: the addition of everolimus to exemestane in the treatment of postmenopausal hormone receptor-positive advanced breast cancer[J]. *Future Oncol*, 2012, 8(6):651–657.
  - 24 Sabatini DM. mTOR and cancer: insights into a complex relationship[J]. *Nat Rev Cancer*, 2006, 6(9):729–734.
  - 25 O'Reilly KE, Rojo F, She QB, et al. mTOR inhibition induces upstream receptor tyrosine kinase signaling and activates Akt[J]. *Cancer Res*, 2006, 66(3):1500–1508.
  - 26 Di Cosimo S, Baselga J. Targeted therapies in breast cancer: where are we now[J]? *Eur J Cancer*, 2008, 44(18):2781–2790.
  - 27 Wang Q, Wei F, Li C, et al. Combination of mTOR and EGFR Kinase Inhibitors Blocks mTORC1 and mTORC2 Kinase Activity and Suppresses the Progression of Colorectal Carcinoma[J]. *PLoS One*, 2013, 8(8):e73175.
  - 28 LoRusso PM. Mammalian target of rapamycin as a rational therapeutic target for breast cancer treatment[J]. *Oncology*, 2013, 84(1):43–56.
  - 29 Kennecke H, McArthur H, Olivetto IA, et al. Risk of early recurrence among postmenopausal women with estrogen receptor-positive early breast cancer treated with adjuvant tamoxifen[J]. *Cancer*, 2008, 112(7):1437–1444.
  - 30 Dowsett M, Cuzick J, Ingle J, et al. Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(3):509–518.

(2012-12-14 收稿)

(2013-06-06 修回)

(本文编辑:邢颖)