

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.05.023

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2021.05.023>

mTOR 抑制剂在去势抵抗性前列腺癌中的研究进展

张金明, 王璐, 王宏磊 综述 徐万海 审校

(哈尔滨医科大学附属第四医院泌尿外科, 哈尔滨 150001)

[摘要] 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)是磷脂酰肌醇-3羟基激酶/蛋白激酶B/mTOR(PI3K/Akt/mTOR)信号通路中的关键蛋白, 与肿瘤细胞的发生发展存在密切联系, 参与肿瘤细胞的侵袭与转移。在去势抵抗性前列腺癌(castration resistant prostate cancer, CRPC)中, 约有50%的病例的PI3K/Akt/mTOR信号通路过度激活, 且PI3K/Akt/mTOR信号通路的异常活化通常是诱导前列腺癌向CRPC进展的原因。这表明靶向针对该途径的治疗方法可能在提高患者生存率方面具备显著疗效。本文以期通过总结CRPC中PI3K/Akt/mTOR通路的生物学特点、功能、治疗及联合用药, 为CRPC寻找新的分子治疗靶点提供参考。

[关键词] 去势抵抗性前列腺癌; mTOR通路; 治疗靶点

Research progress of mTOR inhibitors in castration resistant prostate cancer

ZHANG Jinming, WANG Lu, WANG Honglei, XU Wanhai

(Department of Urology, the Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China)

Abstract The mammalian target of rapamycin is a key protein in the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway, which is closely related to not only tumorigenesis but also tumor invasion and metastasis. Excessive activation of PI3K/Akt/mTOR signaling pathway occurs in nearly 50% of castration resistant prostate cancer (CRPC) cases, and the abnormal activation of the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway is often responsible for the development from the prostate cancer to CRPC. This suggests that targeting treatments for this pathway may have significant efficacy in improving the patient survival rate. This article aims to provide a reference for CRPC to find a novel molecular therapeutic target by summarizing the biological characteristics, function, treatment and combination of PI3K/Akt/mTOR pathway in CRPC.

Keywords castration resistant prostate cancer; mTOR pathway; therapeutic target

最新数据显示: 在美国男性中, 前列腺癌发病率高居首位, 病死率位居第2^[1], 在我国, 统计数据 displays: 2015年前列腺癌发病率激增至60.3/10万, 病死率达26.6/10万。前列腺癌的发病率逐年

上升, 已经成为威胁男性生命健康的主要疾病之一^[2]。由于几乎所有前列腺癌的发生和发展均需要雄激素受体(androgen receptor, AR)的介导, 因此针对晚期患者可采取雄激素剥夺疗法。然而,

收稿日期 (Date of reception): 2020-01-12

通信作者 (Corresponding author): 徐万海, Email: xuwanhai@hrbmu.edu.cn

经雄激素剥夺治疗后, 肿瘤将以转移性更强的形式重新出现, 对于该种治疗方法的敏感性降低, 临床上将该种癌症定义为去势抵抗性前列腺癌 (castration resistant prostate cancer, CRPC)^[3]。CRPC 通常是由直接或间接机制导致AR介导的信号转导恢复所诱导的获得性耐药引起的^[4-5]。在此阶段, 患者的预后极差, 平均生存时间仅16~18个月^[6]。因此, 迫切需要寻找新的CRPC治疗靶点。哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号与化疗诱导下肿瘤微环境中新陈代谢应激下的抗药性、细胞活性、营养饥饿、肿瘤细胞的氧化应激等反应具有相关性^[7]。本文综述CRPC中mTOR信号通路的生物学特点、功能、治疗及联合用药, 以期CRPC患者寻找新的分子治疗靶点提供参考。

1 PI3K/Akt/mTOR 信号通路

文献[8-10]的临床前研究表明: 磷脂酰肌醇-3 羟基激酶/蛋白激酶B/mTOR(PI3K/Akt/mTOR)信号通路在前列腺癌患者中存在异常活化现象, 且该现象促进肿瘤的进展。

1.1 PI3K

PI3K家族分为3类(I, II和III), 它们的编码基因、结构和底物偏好不同^[11]。PI3K α 和 β 同工型几乎无处不在, 并调节各种生理过程, 包括细胞生长、增殖、分化、运动、存活和细胞内运输。PI3K α 在葡萄糖稳态中也起着关键作用。 γ 和 δ 同工型优先在白细胞上表达^[12-13], 并调控免疫反应的不同方面。在PI3K/Akt/mTOR信号通路中, PI3K的激活促进Akt磷酸化, 并进一步通过调节细胞增殖、存活、运动、血管生成和代谢/葡萄糖稳态来促进癌症进展。

1.2 Akt

Akt是蛋白质合成和细胞周期过程中重要的调节因子^[14], 可经转录翻译后负性调节叉形头转录因子FOXO3A(肿瘤抑制物), 从而导致FOXO3A在细胞质中积累增加, 细胞核内DNA结合减少, 最终诱导肿瘤细胞存活。在前列腺癌患者的肿瘤标本中发现: 随着格里森评分的升高, 组织中检测到FOXO3A在胞质中堆积增加^[15]。

1.3 mTOR

mTOR是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, 是磷

酸肌醇激酶3相关激酶家族的一员, 是PI3K/Akt的下游底物, 由mTORC1和mTORC2两个复合物亚型组成。由MTOR、RPTOR、AKT1S1、MLST8、DEPTOR和TTI1/TELO2组成的mTORC1被磷酸化Akt激活。mTORC2受S6K调节, 包括RICTO、MAPKAP1、MLST8、DEPTOR、PRR5和TTI1/TELO2^[16]。mTOR在蛋白质合成、细胞生长、增殖、分化和存活的调节中起着关键作用^[17]。

2 mTOR 抑制剂

2.1 依维莫司 (everolimus)

George等^[18]对转移性CRPC(metastatic CRPC, mCRPC)患者进行了mTOR抑制剂依维莫司的II期研究。在35例接受预处理的mCRPC男性患者中, 有32例可评估临床疗效, 未观察到前列腺特异性抗原(prostate-specific antigen, PSA)反应, 中位无进展生存期为3.6个月(95%CI: 2.9~4.8), 中位总生存期为10.4个月(95%CI: 5.8~15.8)。停用依维莫司后, 少数患者的血清PSA下降。依维莫司对mCRPC晚期和过度治疗的患者具有可预测的毒性。最常见的毒性是黏膜炎、疲劳、厌食、高三酰甘油血症和血小板减少症, 且大多属于低度毒性。尽管有下游TORC1靶向抑制作用, 但无临床或明确的病理学作用, 提示单药依维莫司对mCRPC男性无临床作用。

2.2 替西罗莫司 (temsirolimus)

Kruczek等^[19]研究了mTOR抑制剂替西罗莫司在未经化疗的CRPC中的疗效和毒性。

在II期开放研究中, 合格的患者每周接受25 mg西罗莫司静脉注射, 直至出现客观疾病进展、发生不可接受的毒性反应或研究者酌情决定。每4周评估1次毒性, 每8周评估1次反应。有21名患者入组, 其中15例可评估疗效和总缓解率(overall response, OR)。中位年龄为74岁(范围57~89岁), 中位PSA为237.5 ng/mL, 11例(52%)出现内脏疾病, 17例(81%)患有内脏疾病, 格里森得分7~10。2例部分缓解(partial response, PR), 8例稳定(stable disease, SD)。OR为13%(2/15), 总体临床获益(OR+SD)为67%(10/15), 放射学疾病进展的中位期为2个月(范围2~10个月)。14例可进行生化反应评估。4例(28.5%)PSA下降, 其中1例(7%)的PSA下降>50%。PSA进展的中位期为2个月(范围1~10个月)。中位随访期为32个月, 中位总体生存期(overall survival, OS)为13个月

(范围2~37个月)。主要的非血液学毒性包括疲劳(19%)和肺炎(14%)，实验室的主要毒性包括高血糖症(24%)和低磷酸盐血症(14%)。另外，入组患者中有52%患有严重不良事件。其他毒性与先前报道的西罗莫司不良反应一致。尽管观察到这些不良事件，但替西罗莫司并未对生活质量产生负面影响。

虽然mTOR在CRPC中上调，但单独抑制mTOR还不足以治疗CRPC^[20]。这可能是由AR通路补偿性上调所致。

3 联合疗法

3.1 依维莫司 + 贝伐单抗 + 多西他赛

Gross等^[20]进行了1项评估依维莫司、贝伐单抗、多西他赛对发生转移，且仅进行初步治疗的CRPC患者行联合治疗方案的研究。招募了12名患者，每例患者随机进入3个队列之一，接受特定剂量的治疗。所有患者治疗后，PSA从115 ng/mL的基线处下降 $\geq 50\%$ 。其他疗效指标包括实体瘤反应评估标准(RECIST)指标和骨闪烁显像的变化。这3种药物的特定组合对未接受过化学治疗法的CRPC患者具有一定疗效。队列1中测试的剂量水平(多西他赛75 mg/m²，依维莫司2.5 mg和贝伐单抗15 mg/kg)既安全又可产生最大的临床意义。Gross等^[21]对该试验进行了扩展。在剂量水平上治疗了43名受试者，分别在33例(79%)和31例(74%)的患者中实现了PSA下降 $\geq 30\%$ 和 $\geq 50\%$ 。可测量的25例受试者中，有20例(80%)完全或部分缓解。中位无进展生存期和总生存期分别为8.9个月(95%CI: 7.4~10.6)和21.9个月(95%CI: 18.4~30.3)。血液系统毒性是与治疗相关的、最常见的 ≥ 3 级的不良事件，包括：高热性中性粒细胞减少症(12例；28%)，淋巴细胞减少症(12例；28%)。非血液学 ≥ 3 级的不良事件包括：高血压(8例；19%)，疲劳(3例；7%)，肺炎(3例；7%)和黏膜炎(4例；5%)。确定这种联合疗法可产生显著临床疗效，但应仔细监测血液系统毒性。

3.2 依维莫司 + 比卡鲁胺

虽然mTOR在CRPC中上调，但单独抑制mTOR还不足以治疗CRPC^[22]。这可能是由AR通路补偿性上调所致。因此，PI3K，mTORC1/2和AR的联合靶向可能更有效。Chow等^[23]进行了依维莫司联合比卡鲁胺治疗CRPC的2期临床试验。治疗包括

口服比卡鲁胺50 mg和口服依维莫司10 mg，均为每日1次，周期为4周。终点主要由PSA基线降低水平决定(基线降低30%)。24例患者入选。年龄71.1岁(53.0~87.0岁)，研究开始时平均PSA水平为43.4 ng/dL(2.5~556.9 ng/dL)，平均治疗时间为8个周期(1.0~23.0个周期)。在24例患者中，18例(75%)PSA出现变化(95%CI: 0.53~0.90)，15例(62.5%)PSA下降 $\geq 50\%$ 。中位生存期为28个月(95%CI: 14.0~42.7)。14例(54%)出现3级(13例)或4级(1例脓毒症)不良事件。比卡鲁胺和依维莫司的组合在未使用比卡鲁胺的CRPC男性中具有令人鼓舞的疗效，因此值得进一步研究。但大量患者同时也经历了依维莫司相关的毒性反应。

3.3 替西罗莫司 + 贝伐单抗

在I/II期试验中，Barata等^[24]评估了贝伐单抗联合替西罗莫司治疗mCRPC的安全性和有效性。第1阶段，合格患者接受西罗莫司(每周20 mg或25 mg)联合固定剂量的贝伐单抗(每2周10 mg/kg)静脉注射。II期部分的主要终点由PSA或RECIST标准测量的客观反应所决定。探索性终点包括循环肿瘤细胞(circulating tumor cell, CTC)的变化及其与PSA对治疗反应的相关性。结果显示：21例患者中位年龄64岁(53~82岁)，治疗前PSA为205.3(11.1~1 801.0)，先前接受中位数2(0~5)线mCRPC治疗的患者接受西罗莫司治疗，每周1次，每次20 mg($n=4$)或25 mg($n=17$)，每2周1次贝伐单抗10 mg/kg($n=21$)。进展的中位数时间为2.6个月(95%CI: 1.2~3.9)，从基线到12周的最佳PSA中位数变化增加了32%(-40~632%)，符合预定的无效规则，导致提前终止研究。9例(43%)发生 ≥ 3 级毒性，包括疲劳(24%)、厌食(10%)、恶心/呕吐(5%)和淋巴细胞减少(5%)。表明替西罗莫司和贝伐单抗联合用药对之前已接受化疗的mCRPC患者的临床作用有限，且与显著不良事件相关。

3.4 替西罗莫司 + 多西他赛

对于多西他赛有反应且尚未进展的CRPC男性患者，尚无标准疗法。因此，Emmenegger等^[25]设计了1项单臂II期试验，研究mTOR抑制剂替西罗莫司是否可以维持对多西他赛的反应而不影响生活质量。在成功诱导多西他赛后(每3周75 mg/m²；6~10个周期)，对21例CRPC患者进行替西罗莫司维持治疗(每周25 mg，4周为1个周期)。主要终点是治疗失败时间(time to treatment failure, TTF)(即放射学和/或症状

发展)。次要终点包括肿瘤反应率、安全性、生活质量、疼痛、前列腺特异性抗原参数[包括根据前列腺癌临床试验工作组标准的PSA进展时间(TTTP)]及循环内皮细胞(circulating endothelial cells, CEC)和内皮祖细胞的连续计数(circulating endothelial progenitor cells, CEPs)。患者接受了7个周期的西罗莫司治疗(范围1~28), TTTF

的中位数为24.3周(95%CI: 16.1~33.0), 部分肿瘤缓解1次(4.8%), 1例PSA应答(4.8%), 中位TTTP为12.2周(95%CI: 7.8~23.9)。治疗期间3~4级不良事件很少见, FACT-P和PPI评分保持稳定。因此, 成功诱导多西他赛后进行替西莫罗莫司维持治疗是可行的, 不会对生活质量产生明显的不利影响。mTOR抑制剂的疗效总结见表1。

表1 mTOR抑制剂的疗效

Table 1 The efficacy of mTOR inhibitors

组别	mTOR抑制剂	疗效
单药	依维莫司	中位无进展生存期3.6个月, 中位总生存期10.4个月; 无临床作用, 低度毒性
	替西罗莫司	总缓解率13%, 总体临床获益67%, 中位总生存期13个月; 未产生负面影响
联合治疗	依维莫司+贝伐单抗+多西他赛	中位无进展生存期和总生存期分别为8.9个月和21.9个月; 显著临床疗效, 但应监测血液学毒性
	依维莫司+比卡鲁胺	15例(62.5%)PSA下降 \geq 50%, 中位生存期为28个月; 显著临床疗效, 值得进一步研究
	替西罗莫司+贝伐单抗	进展的中位数时间2.6个月, 最佳PSA中位数增加了32%; 临床活性有限, 且与显著不良事件相关
	替西罗莫司+多西他赛	TTTF的中位数为24.3周, 中位TTTP为12.2周; 可行, 不会产生明显的不利影响

4 结语

PI3K/Akt/mTOR信号通路与肿瘤的发生发展关系密切, 在细胞生长、周期调控、增殖、转移过程中起重要的作用, 可能成为靶向治疗CRPC的重要通路, 具有广阔的研究空间以及临床应用前景。应在mTOR抑制剂的用法、剂量、疗效、安全性、毒性、联合用药等方面进行深入研究, 以便更好地了解患者癌症分子学特征和特异性耐药机制, 从而为患者提供个体化治疗方案。同时, 在相关生物标志物及其他信号转导通路方面, 也应不断挖掘与完善, 对CRPC的靶向治疗具有重大的指导意义。

参考文献

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019[J]. CA Cancer J Clin, 2019, 69(1): 7-34.

2. Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
3. Karantanos T, Corn PG, Thompson TC. Prostate cancer progression after androgen deprivation therapy: Mechanisms of castrate resistance and novel therapeutic approaches[J]. Oncogene, 2013, 32(49): 5501-5511.
4. Watson PA, Arora VK, Sawyers CL. Emerging mechanisms of resistance to androgen receptor inhibitors in prostate cancer[J]. Nat Rev Cancer, 2015, 15(12): 701-711.
5. Ferraldeschi R, Welti J, Luo J, et al. Targeting the androgen receptor pathway in castration-resistant prostate cancer: progresses and prospects[J]. Oncogene, 2015, 34(14): 1745-1757.
6. Marques RB, Dits NF, Sigrun ES, et al. Bypass mechanisms of the androgen receptor pathway in therapy-resistant prostate cancer cell models[J]. PLoS One, 2010, 5(10): e13500.
7. Klionsky DJ, Abdelmohsen K, Abe A, et al. Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy (3rd edition)[J]. Autophagy, 2016, 12(1): 1-222.
8. Taylor BS, Schultz N, Hieronymus H, et al. Integrative genomic

- profiling of human prostate cancer[J]. *Cancer Cell*, 2010, 18(1): 11-22.
9. Thomas C, Lamoureux F, Crafter C, et al. Synergistic targeting of PI3K/AKT pathway and androgen receptor axis significantly delays castration-resistant prostate cancer progression in vivo[J]. *Mol Cancer Ther*, 2013, 12(11): 2342-2355.
 10. Chang L, Graham PH, Ni J, et al. Targeting PI3K/Akt/mTOR signaling pathway in the treatment of prostate cancer radioresistance[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2015, 96(3): 507-517.
 11. Vanhaesebroeck B, Guillermet-Guibert J, Graupera M, et al. The emerging mechanisms of isoform-specific PI3K signalling[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2010, 11(5): 329-341.
 12. Engelman JA. Targeting PI3K signalling in cancer: opportunities, challenges and limitations[J]. *Nat Rev Cancer*, 2009, 9(8): 550-562.
 13. Pauls SD, Lafarge ST, Landego I, et al. The phosphoinositide 3-kinase signaling pathway in normal and malignant B cells: activation mechanisms, regulation and impact on cellular functions[J]. *Front Immunol*, 2012, 3: 224.
 14. Dillon RL, White DE, Muller WJ. The phosphatidylinositol 3-kinase signaling network: implications for human breast cancer[J]. *Oncogene*, 2007, 26(9): 1338-1345.
 15. Shukla S, Shukla M, MacLennan GT, et al. Deregulation of FOXO3A during prostate cancer progression[J]. *Int J Oncol*, 2009, 34(6): 1613.
 16. Edlind MP, Hsieh AC. PI3K-AKT-mTOR signaling in prostate cancer progression and androgen deprivation therapy resistance[J]. *Asian J Androl*, 2014, 16(3): 378-386.
 17. Pópulo H, Lopes JM, Soares P. The mTOR signalling pathway in human cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2012, 13(2): 1886-1918.
 18. George DJ, Halabi S, Healy P, et al. Phase 2 clinical trial of TORC1 inhibition with everolimus in men with metastatic castration-resistant prostate cancer[J]. *Urol Oncol*, 2020, 38(3): 79.e15-79.e22.
 19. Kruczek K, Ratterman M, Tolzien K, et al. A phase II study evaluating the toxicity and efficacy of single-agent temsirolimus in chemotherapy-naïve castration-resistant prostate cancer[J]. *Br J Cancer*, 2013, 109(7): 1711-1716.
 20. Gross ME, Soscia J, Sakowsky S, et al. Phase I trial of RAD001, bevacizumab, and docetaxel for castration-resistant prostate cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(15 suppl): 272s.
 21. Gross ME, Dorff TB, Quinn DI, et al. Safety and efficacy of docetaxel, bevacizumab, and everolimus for castration-resistant prostate cancer (CRPC)[J]. *Clin Genitourin Cancer*, 2017, 16(1): E11-E21.
 22. Statz CM, Patterson SE, Mockus SM. mTOR inhibitors in castration-resistant prostate cancer: a systematic review[J]. *Target Oncol*, 2017, 12(1): 47-59.
 23. Chow H, Ghosh PM, Devere White R, et al. A phase 2 clinical trial of everolimus plus bicalutamide for castration-resistant prostate cancer[J]. *Cancer*, 2016, 122(12): 1897-1904.
 24. Barata PC, Cooney M, Mendiratta P, et al. Phase I/II study evaluating the safety and clinical efficacy of temsirolimus and bevacizumab in patients with chemotherapy refractory metastatic castration-resistant prostate cancer[J]. *Invest New Drugs*, 2019, 37(2): 331-337.
 25. Emmenegger U, Booth CM, Berry S, et al. Temsirolimus maintenance therapy after docetaxel induction in castration-resistant prostate cancer[J]. *Oncologist*, 2015, 20(12): 1351-1352.

本文引用：张金明, 王璐, 王宏磊, 徐万海. mTOR抑制剂在去势抵抗性前列腺癌中的研究进展[J]. 临床与病理杂志, 2021, 41(5): 1130-1134. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.05.023

Cite this article as: ZHANG Jinming, WANG Lu, WANG Honglei, XU Wanhai. Research progress of mTOR inhibitors in castration resistant prostate cancer[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2021, 41(5): 1130-1134. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.05.023