



扫码阅读电子版

PI3K/Akt/mTOR 通路在头颈部鳞状细胞癌中的靶向治疗研究进展

邢益菡 李卓盈 许宝山

中山大学光华口腔医学院·附属口腔医院,广东省口腔医学重点实验室,广州 510055

通信作者:许宝山,电子邮箱:xubsh3@mail.sysu.edu.cn



许宝山

【摘要】 头颈部鳞状细胞癌(HNSCC)在全球最常见的恶性肿瘤中位居第六,晚期患者转移并复发率高,预后较差,为患者家庭和社会经济带来严重损失。靶向药物结合经典放化疗的个性化方案有望提高治疗功效并延长生存期。磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(PI3K/Akt/mTOR)在HNSCC中普遍存在过度

激活,是控制肿瘤发生、发展及研发靶向药物的重要通路。本文就PI3K/Akt/mTOR通路应用于HNSCC靶向治疗的个体性差异发生的潜在机制,以及临床试验取得的进展与目前所面临的困境进行探讨,拟为HNSCC的临床靶向治疗提供参考思路,从而提高患者的生存质量。

【关键词】 头颈部肿瘤; 癌,鳞状细胞; 分子靶向治疗; PI3K/Akt/mTOR信号通路

基金项目:国家自然科学基金(81771056、81972533);广东大学生科技创新培育专项资金(“攀登计划”专项资金pdjh2019b0016);中山大学2019年大学生创新创业训练计划(201901246)

引用著录格式:邢益菡,李卓盈,许宝山. PI3K/Akt/mTOR通路在头颈部鳞状细胞癌中的靶向治疗研究进展[J/CD]. 中华口腔医学研究杂志(电子版), 2019, 13(5):257-264.

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1366.2019.05.001

PI3K/Akt/mTOR signaling pathway on targeted therapies of head and neck squamous cell carcinoma

Xing Yihan, Li Zhuoying, Xu Baoshan

Guanghua School of Stomatology, Hospital of Stomatology, Sun Yat-sen University, Guangdong Provincial Key Laboratory of Stomatology, Guangzhou 510055, China

Corresponding author: Xu Baoshan, Email: xubsh3@mail.sysu.edu.cn

【Abstract】 Head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) is the sixth most common cause for cancer-related mortality worldwide. Personalized medicine of targeted drugs

combined with classical radiotherapy and chemotherapy after surgery is expected to improve therapeutic efficacy and prolong survival rate of patients. It is known that increasing activation of PI3K/Akt/mTOR signaling pathway in HNSCC plays a central role to drive tumorigenesis and cancer metastasis. This article will explore the potential molecular mechanisms of individual differences in PI3K/Akt/mTOR signaling pathway applied in targeted therapy, the progress and current dilemmas of clinical trials, to provide a scheme for clinical treatment strategies to improve the life quality of the patients.

【Key words】 Head and neck neoplasms; Carcinoma, squamous cell; Molecular targeted therapy; PI3K/Akt/mTOR signaling pathway

Fund programs: National Natural Science Foundation of China(81771056,81972533);The project is supported by Special Funds for the Cultivation of Guangdong College Students' Scientific and Technological Innovation ("Climbing Program" Special Funds pdjh2019b0016); Sun Yat-sen University 2019 Undergraduate Innovation and Entrepreneurship Training Program (201901246)

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1366.2019.05.001

头颈部鳞状细胞癌(head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC)是全球第六大最常见的恶性肿瘤,每年有超过55万新发病例^[1]。由于头颈部解剖位置的特殊性,HNSCC不仅对患者呼吸、进食及语言功能造成直接影响,且借助丰富的血供及淋巴回流生长迅速,易发生颈部淋巴结转移。临床治疗HNSCC的主要手段包括外科手术、放疗和化疗。目前,早期(I~II期)患者经手术或放疗后控制良好,5年生存率约65%;大部分晚期(III~IV期)患者通过手术也能达到根治的效果,然而仍有部分患者无法通过手术治愈,需要配合放化疗以缩小原发病灶或控制术后病情进展。对于难以接受二次局部根治术及放疗的复发转移性患者需采用姑息性系统治

疗或最佳支持治疗,因此结合患者个人情况制定化疗方案至关重要^[2-3]。

经典化疗方案以铂类及紫杉醇等为主,难以应对HNSCC的肿瘤异质性且受到复杂代偿通路的影响。局部晚期患者接受同步放化疗中位无进展缓解期(progression-free survival, PFS)约20~30个月后出现耐药与疾病进展,同时可能引起骨髓抑制、肌纤维化、肾脏毒性以及放疗引起的黏膜损伤、唾液腺分泌障碍、下颌骨骨折与坏死等多种不良反应^[4]。2018年,美国国立综合癌症网络(NCCN)指南推荐,对于晚期及复发型HNSCC患者应根据基因分型联合靶向药物开展综合序列疗法^[2]。其中,磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(PI3K/Akt/mTOR)信号通路在HNSCC中普遍存在过度激活,是驱动肿瘤发生、发展的关键信号通路,其上下游分子靶点的特异性靶向药物在临床研究中具有有效抗肿瘤活性,并且在包括结合肿瘤免疫治疗等联合用药方案中体现出良好的协同效果,为肿瘤精准治疗提供了新的治疗手段^[5]。

一、PI3K/Akt/mTOR信号通路概况

近年来研究报道,PI3K/Akt/mTOR通路在超过80%的HNSCC中存在频繁过度激活,是HNSCC中突变频率最高的有丝分裂相关通路,为HNSCC临床治疗提供了极具潜力的关键分子靶点^[6-7]。

PI3K/Akt/mTOR通路上游包括:表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)、血管内

皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)、胰岛素样生长因子受体(insulin like growth factor receptor, IGF1R)、纤维母细胞生长因子受体(fibroblast growth factor receptor, FGFR)和血小板衍生生长因子受体(platelet-derived growth factor, PDGFR)等多种酪氨酸激酶受体,通过结合相应配体导致PI3K活化^[8-9]。活化的PI3K在蛋白激酶的协同作用下促进Akt磷酸化并被激活^[10]。磷酸酯酶与张力蛋白同源物(phosphatase and tensin homolog, PTEN)能够使Akt去磷酸化,是负调控Akt活性的重要抑癌基因^[11]。激活的Akt使下游TSC2(tuberous sclerosis complex 2, TSC2)磷酸化,解除TSC2对mTOR激活蛋白Rheb(ras homolog enriched in brain)的抑制,从而激活mTOR复合物1(mTOR complex 1, mTORC1)^[12]。mTORC1将进一步激活下游真核细胞起始因子4E结合蛋白1(eIF4E-binding protein 1, 4E-BP1)和核糖体蛋白S6激酶1(ribosomal protein S6 kinases 1, S6K1)等关键调控分子^[9]。而mTORC2激活与核糖体密切相关,此过程受上游IGF、EGF等生长因子介导的PI3K活化水平调控^[13]。mTORC2将进一步磷酸化激活Akt、蛋白激酶C(protein kinase C, PKC)和血清蛋白激酶1(serine/threonine-protein kinase 1, SGK1)等蛋白激酶(图1)。

PI3K/Akt/mTOR通路下游的4E-BP1与S6K1是调节胞内蛋白合成、营养代谢及细胞周期的关键调控因子,该通路上下游关键分子频繁发生突变与扩

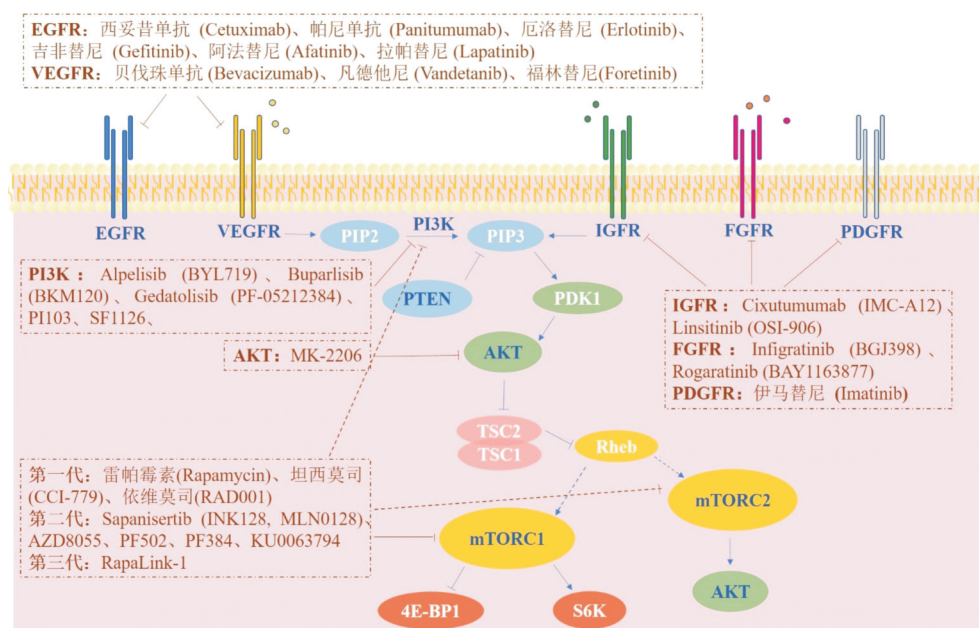


图1 PI3K/Akt/mTOR信号通路及其在头颈部鳞状细胞癌(HNSCC)中的药物靶点

增导致其在多种肿瘤中过度激活,与肿瘤细胞生长凋亡、转移侵袭等关键生物学行为密切相关,是极具研究价值的肿瘤相关信号通路^[14]。

二、PI3K/Akt/mTOR通路在HNSCC中的治疗靶点及药物研究

(一)生长因子及其受体

EGFR、VEGFR、IGFR、FGFR与PGFR等生长因子受体通过与相应胞外配体结合从而激活下游PI3K并同时调控mTORC2的激活水平,在HNSCC及肺癌、消化道肿瘤、血液系统肿瘤等多种恶性肿瘤中过度表达,是近年来研究最为深入的分子靶点。

1. EGFR:基因组分析表明,约16%的HNSCC患者存在EGFR基因突变,EGFR蛋白在高达90%的HNSCC患者中过度表达,是与癌症驱动相关的重要分子标志,与肿瘤分型和患者预后水平密切相关^[6]。EGFR抑制剂分为特异性单克隆抗体和酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)。

(1)人鼠嵌合型西妥昔单抗(Cetuximab)是目前HNSCC在临床应用最为广泛的靶向药物,能够增强晚期HNSCC患者放疗敏感性显著延长PFS,并有效控制铂类耐药患者的病情进展^[15]。帕尼单抗(Panitumumab)作为第一个完全人源化的单克隆抗体具有更强的亲和力,已被批准用于治疗结直肠癌,在联合用药治疗HNSCC的临床实验中能够克服复发肿瘤对西妥昔单抗的耐药性^[16]。(2)第一代小分子TKI吉非替尼(Gefitinib)和厄洛替尼(Erlotinib)是治疗EGFR突变型非小细胞肺癌的一线药物,中位PFS达9~13个月,但对HNSCC患者的总体生存期并无明显改善^[17-18];第二代TKI阿法替尼(Afatinib)等针对进一步细化的EGFR突变类型与EGFR靶位点实现不可逆性结合,在前期HNSCC临床试验中体现出与HPV感染高度相关的药效特性^[19];第三代TKI奥希替尼(Osimertinib)等药物能够有效克服非小细胞肺癌患者因T790M突变引起的获得性耐药,近期研究表明,其与青蒿素联用对HNSCC治疗效果显著^[20-21]。

2. VEGFR:VEGF与肿瘤血管生成及远处转移密切相关。研究表明,VEGFR表达水平显著上调的HNSCC患者2年内的死亡风险将提升1.88倍^[22]。贝伐珠单抗(Bevacizumab)是第一个重组人源化VEGFR单克隆抗体,在多种实体瘤研究中疗效确切,联合铂类及放疗可使约70%的晚期HNSCC患

者获得2年以上PFS^[23]。多靶点TKI凡德他尼(Vandetanib)和福林替尼(Foretinib)可同时阻断VEGFR和EGFR等多个靶点,可延缓复发及转移型HNSCC恶化近13个月,对肿瘤生长抑制效果显著,是联合治疗方案中的理想备选^[24]。

3. IGFR:IGFR在近30%的HNSCC中存在过度表达,不仅能够激活PI3K及下游相关通路,且能直接作用于mTORC2和下游Akt,与HNSCC耐药机制密切相关^[25]。IGFR单克隆抗体Cixutumumab(IMC-A12)单药对HNSCC治疗效果有限,但通过联合西妥昔单抗克服耐药机制在前期临床试验中对晚期HNSCC及非小细胞肺癌患者疗效显著^[26]。针对IGFR开发的更多单克隆抗体与不同机制的小分子TKI仍处于早期研发阶段,有望在糖尿病及肿瘤治疗领域提供新的可能。

4. FGFR:18%~35%的HNSCC中存在FGFR高表达,FGF是调节肿瘤微环境及血管生成、间充质转化与增殖凋亡的关键信号分子。FGFR特异性抑制剂Infigratinib(BGJ398)与Rogaratinib(BAY1163877)在HNSCC及肝癌、尿路上皮癌前期试验中有效阻断下游通路并显著抑制肿瘤生长,有待进一步开展临床研究^[27]。

5. PDGFR:小分子TKI伊马替尼(Imatinib)作为治疗慢性粒细胞白血病的特效药物而被熟知,其能干扰BCR-ABL、PDGFR和c-kit三种蛋白激酶磷酸化^[28]。体外试验中伊马替尼对HNSCC的生长抑制作用及有效药物剂量与吉非替尼接近,且对c-kit高表达的唾液腺肿瘤具有特异性抑制作用,目前正在开展多项应用于HNSCC的临床试验^[29]。

(二)磷酸酯酶与张力蛋白同源物

研究表明,有8%~23%的HNSCC病例中存在PTEN基因突变,在约30%的病例中存在PTEN丢失与表达水平下调^[30]。PTEN突变与下调丢失将直接影响EGFR及下游表达水平,进而影响到西妥昔单抗等一系列靶向药物对HNSCC的抑制及杀伤作用,可作为评估HNSCC预后情况的预测指标^[31]。

(三)磷脂酰肌醇3-激酶

PI3K具有 α 、 β 、 γ 、 δ 四种催化亚基,并根据结构分为I、II、III类。Alpelisib(BYL719)可特异性抑制PI3K α ,对存在PIK3CA突变的乳腺癌细胞增殖抑制效果显著,在HNSCC中参与联合用药方案正在开展相关前期临床研究^[32]。Buparlisib(BKM120)在不同浓度条件下可有效抑制PI3K的四种催化亚基,临床

前期研究表明其参与联合用药方案能延长晚期或转移复发型 HNSCC 患者生存期^[33]。此外, PI3K/mTOR 双重抑制剂 PI103、SF1126、Gedatolisib (PF-05212384) 等能够同时阻断 mTOR 通路上下游靶点, 虽然在多种实体瘤研究中进展迅速, 但仍有待在 HNSCC 中进一步确证^[34]。

(四) 蛋白激酶 B

Akt 与 HNSCC 分化、凋亡及耐药机制密切相关, 在异常增生、原位癌和肿瘤组织中的活化水平具有显著差异, 可作为早期诊断和判断恶性程度的关键靶点^[35]。MK-2206 是一种口服高效特异性 Akt 抑制剂, 体外研究表明其能够协同紫杉醇诱导 HNSCC 细胞自噬, 并抑制 HNSCC 放疗后引起的远处侵袭和转移^[36-37]。

(五) mTORC1/2

1975 年, 微生物学者首次分离提取出雷帕霉素 (Rapamycin), 与雷帕霉素衍生物 (Rapalogs)、坦西莫司 (Temsirolimus, CCI-779)、依维莫司 (Everolimus, RAD001) 等作为第一代 mTOR 抑制剂, 能结合胞内 FKBP12 蛋白并形成复合物, 与 mTORC1 的 FRB 结构域特异性结合从而阻断下游通路^[38]。然而受旁路代偿机制影响, 雷帕霉素及其衍生物单药应用对 HNSCC 杀伤效果有限, 其耐药机制主要包括以下三方面: 首先, mTORC1 抑制后引起的负反馈调节增强了上游 PI3K/AKT 的表达; 其次, mTORC1 下游 4EBP1 和 S6K 的磷酸化并不能被永久抑制, 仍具有调控肿瘤细胞增殖的能力; 并且, mTORC2 缺乏特异性结合位点, PI3K/mTORC2/Akt 信号通路在 HNSCC 中的激活水平基本不受药物影响, 导致单药治疗效果有限^[39]。

第二代 mTOR 抑制剂针对不断深入的耐药机制进行改进和研发, 主要包括 ATP 竞争性 mTOR 抑制剂、PI3K/mTOR 双重抑制剂和 mTORC1/mTORC2 双重抑制剂^[40-41]。ATP 竞争性 mTOR 抑制剂 Sapanisertib (INK128, MLN0128)、AZD8055 等可通过竞争 ATP 结合位点同时抑制 mTORC1 和 mTORC2, 在基础研究中体现出与其他靶向药物的协同杀伤效果, 仍有待临床试验进一步验证^[42]。PI3K/mTOR 双重抑制剂 PF502、PF384 等最初是针对 PI3K 开发的靶向药物, 在后续研究中证明对 mTOR 也能起到有效的抑制效果, 在敲除野生型 p53 基因的 HNSCC 动物模型中可抑制肿瘤生长并增强放疗敏感性^[43]。mTORC1/mTORC2 双重抑制剂 KU0063794 能够抑制 Akt、S6K 和 SGK 活化, 阻滞肿瘤细胞周期从而抑制肿瘤生长^[44]。

2016 年合成的第三代 mTOR 抑制剂 RapaLink-1 巧妙地将雷帕霉素与 MLN0128 组合起来, 能够同时结合 mTORC 的 FRB 结构域和 ATP 结合位点, 更加持久地阻断 mTORC1 下游信号, 在早期研究中相比早期 mTOR 抑制剂具有更强的细胞周期阻滞和生长抑制效果^[41](表 1)。

三、PI3K/Akt/mTOR 通路靶向药物对 HNSCC 治疗的改善

2004 年, 西妥昔单抗首次被美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准用于治疗包括肺癌、结直肠癌、HNSCC 等存在 EGFR 高表达的恶性肿瘤; 2010 年, 国内外 HNSCC 综合指南及专家共识均明确指出, 西妥昔单抗能够显著增强放疗敏感性、克服铂类耐药机制并延长晚期及复发型 HNSCC 患者生存期, 推荐将西妥昔单抗联合铂类药物作为二线化疗方案^[45]。一项国内临床数据报道, 2008—2017 年间接受西妥昔单抗联合铂类药物治疗的 245 例晚期 HNSCC 患者中, 原发组有效率达 55%, 复发组有效率达 29%, 5 年生存率分别为 48% 和 8%^[46]。国内外临床试验表明, 联合该靶向药物的治疗方案在提升患者生存率的同时, 恶心呕吐、腹泻、脱发、造血功能减退、肝肾功能损伤等不良反应影响均有明显减轻。

四、展望

目前, 临床上采用的 HNSCC 治疗方案包括手术、强调放疗和以铂类为主的化疗, 然而 PI3K/Akt/mTOR 通路在 HNSCC 中的过度激活与晚期及复发患者化疗耐药机制密切相关, 严重制约了治疗效果, 导致患者预后较差。

尽管靶向药物研发进展迅速, 但仍面临着药物相关不良反应及单药作用效果欠佳等困境。目前已应用于临床治疗的西妥昔单抗引起近 80% 的患者在治疗初期发生剂量依赖性的皮肤反应, 使同时接受放疗的 HNSCC 患者严重放射性皮炎 (III~IV 级) 的发生率升高 2 倍, 并且可能引起极少数患者发生急性肺损伤及间质性肺病, 可能与该靶向药物非特异性抑制皮肤及黏膜上皮 EGFR 表达相关^[47-48]。此外, 在采用 mTOR 抑制剂依维莫司、坦西莫司等靶向药物联合用药的临床试验中有 30%~60% 的患者出现胰岛素抵抗与血糖升高, 研究表明与 mTORC2 参与调控的肝脏糖异生代谢途径受到抑制相关^[49-50]。

由于 HNSCC 基因组高度不稳定且频繁发生基因拷贝数变异, 导致 HNSCC 患者具有显著的肿瘤异质性, 对于靶向药物的敏感性具有较大的个体差

表1 HNSCC临床试验阶段靶向药物研究进展(clinicaltrials.gov)

药物	试验编码	阶段	使用方法	受试群体
EGFR 抑制剂				
西妥昔单抗	NCT00468169	II	分别联合5-氟尿嘧啶、羟基脲、放疗和顺铂、放疗	III、IV期头颈部鳞状细胞癌
	NCT00409565	II	联合贝伐单抗	复发和转移头颈部鳞状细胞癌
帕尼单抗	NCT02110082	I b	联合乌鲁单抗(Urelumab)	晚期和转移头颈部鳞状细胞癌
	NCT00500760	II	联合顺铂	局部晚期头颈部鳞状细胞癌
	NCT03733210	I	单药	头颈部鳞状细胞癌
	NCT02415881	I	单药	头颈部鳞状细胞癌
厄洛替尼	NCT00570232	II	单药	复发性头颈部鳞状细胞癌
	NCT00942734	II	联合依维莫司	复发性头颈部鳞状细胞癌
	NCT00970502	I / II	联合塞来昔布	头颈部鳞状细胞癌
吉非替尼	NCT00519077	II	单药	复发和转移头颈部鳞状细胞癌
阿法替尼	NCT02979977	II	联合西妥昔单抗	局部晚期、复发和转移头颈部鳞状细胞癌
	NCT01824823	II	单药	III、IV期头颈部鳞状细胞癌
	NCT01345682	III	单药	复发和转移头颈部鳞状细胞癌
拉帕提尼	NCT00387127	II	联合顺铂、放疗	头颈部鳞状细胞癌
	NCT00424255	III	联合放疗	II、III、IV a 期头颈部鳞状细胞癌
VEGFR 抑制剂				
贝伐珠单抗	NCT00409565	II	联合西妥昔单抗	复发和转移头颈部鳞状细胞癌
	NCT00423930	II	联合顺铂、放疗	III、IV期头颈部鳞状细胞癌
	NCT00222729	II	联合培美曲塞	复发和转移头颈部鳞状细胞癌
福林替尼	NCT00725764	II	单药	复发和转移头颈部鳞状细胞癌
IGFR 抑制剂				
Cixutumumab	NCT00617734	II	单药或联合西妥昔单抗	复发和转移头颈部鳞状细胞癌
FGFR 抑制剂				
Infigratinib	NCT02706691	II	单药	存在 FGFR1-3 基因改变的头颈部鳞状细胞癌
Rogaratinib	NCT01976741	I	单药	局部晚期和转移实体瘤
PDGFR 抑制剂				
伊马替尼	NCT00485485	II	联合紫杉醇	复发和转移头颈部鳞状细胞癌
PI3K 抑制剂				
Alpelisib	NCT02537223	I	联合顺铂、放疗	局部晚期头颈部鳞状细胞癌
	NCT02145312	II	单药	复发和转移头颈部鳞状细胞癌
	NCT02051751	I b	联合紫杉醇	复发和转移头颈部鳞状细胞癌
Buparlisib	NCT02113878	I b	联合顺铂、放疗	III、IV期头颈部鳞状细胞癌
Gedatolisib	NCT03065062	I	联合哌柏西利(Palbociclib, PD-0332991)	晚期肺、胰腺、头颈部鳞状细胞癌及其他实体瘤
Akt 抑制剂				
MK-2206	NCT01349933	II	单药	IV期、复发鼻咽鳞状细胞癌
mTOR 抑制剂				
雷帕霉素	NCT01283334	I / II b	联合卡铂、西妥昔单抗、依维莫司	复发和转移头颈部鳞状细胞癌
	NCT00942734	II	联合厄洛替尼	复发性头颈部鳞状细胞癌
坦西莫司	NCT01016769	I / II	联合紫杉醇、卡铂	复发和转移头颈部鳞状细胞癌
	NCT01256385	II	联合西妥昔单抗	复发和转移头颈部鳞状细胞癌
依维莫司	NCT03578432	I	单药	放疗后局部晚期头颈部鳞状细胞癌
	NCT00942734	II	联合厄洛替尼	复发性头颈部鳞状细胞癌

注:EGFR为表皮生长因子受体;VEGFR为血管内皮生长因子受体;IGFR为胰岛素样生长因子受体;FGFR为纤维母细胞生长因子受体;PDGFR为血小板衍生生长因子受体;PI3K为磷脂酰肌醇3-激酶;Akt为蛋白激酶B;mTOR为哺乳动物雷帕霉素靶蛋白

异,高度特异性的靶向药物单一作用效果往往有限。然而,采用联合用药方案能够通过分子靶点的互补作用有效抑制肿瘤细胞生长并诱导肿瘤细胞凋

亡^[51]。临床研究表明,单种靶向药物结合铂类等经典化疗药物的治疗方案能够有效延长晚期及复发型患者5年生存率,其中EGFR抑制剂西妥昔单抗联合

铂类药物的治疗方案已广泛应用于临床治疗^[46]。多种靶向药物的联合治疗方案能够同时阻断PI3K/Akt/mTOR通路上下游的多个靶点,抑制代偿旁路、克服耐药机制、有效抑制肿瘤生长增殖并诱导凋亡,目前已进入临床II~IV期研究。同时mTOR抑制剂与PI3K抑制剂可能通过非编码RNA的调控作用,增强HNSCC及多种肿瘤对放疗的敏感性^[52]。

mTOR通路在研究初期曾作为免疫抑制治疗的靶向通路,雷帕霉素当时被应用于减轻肾移植后患者的免疫排斥反应^[53]。随着肿瘤免疫治疗研究的不断进展,学者发现敲除PTEN基因的HNSCC小鼠模型中程序性死亡配体(programmed cell death-ligand 1, PD-L1)表达水平上调,说明PI3K/Akt/mTOR通路参与调控HNSCC中PD-L1/PD1的激活^[54]。进一步研究表明,mTOR蛋白与免疫调节密切相关,mTOR抑制剂能诱导肿瘤细胞发生程序性凋亡,使其暴露多种抗原并进一步加工提呈从而激活体液免疫,并促进T细胞定向分化为肿瘤特异性记忆T细胞^[55]。近期研究表明,联合应用雷帕霉素与PD-L1抑制剂能够促进CD8阳性T细胞扩增、诱导肿瘤细胞MHC-I类表达加工并增加干扰素 γ (IFN- γ)合成,从而影响肿瘤微环境,有望成为肿瘤免疫治疗中的新型精准靶点^[56]。

在经典化疗方案与放疗的基础上,针对不同HNSCC患者的癌基因突变或拷贝变异水平,结合PI3K/Akt/mTOR通路靶向药物制定个性化治疗方案,将有望减轻不良反应、提高患者生存质量和5年生存率,为临床治疗提供新思路。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6):394-424. DOI:10.3322/caac.21492.
- von Mehren M, Randall RL, Benjamin RS, et al. Soft Tissue Sarcoma, Version 2.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2018, 16(5):536-563. DOI:10.6004/jnccn.2018.0025.
- 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)头颈部肿瘤诊疗指南[M]. 北京:人民卫生出版社, 2018.
- Martins RG, Parvathaneni U, Bauman JE, et al. Cisplatin and Radiotherapy With or Without Erlotinib in Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: A Randomized Phase II Trial[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(11):1415-1421. DOI:10.1200/JCO.2012.46.3299.
- Lui VW, Hedberg ML, Li H, et al. Frequent Mutation of the PI3K Pathway in Head and Neck Cancer Defines Predictive Biomarkers[J]. *Cancer Discov*, 2013, 3(7):761-769 DOI:10.1158/2159-8290.CD-13-0103.
- Iglesias - Bartolome R, Martin D, Gutkind JS. Exploiting the Head and Neck Cancer Oncogenome: Widespread PI3K -mTOR Pathway Alterations and Novel Molecular Targets [J]. *Cancer Discov*, 2013, 3(7):722. DOI:10.1158/2159-8290.CD-13-0239.
- Pickering CR, Zhang J, Yoo SY, et al. Integrative Genomic Characterization of Oral Squamous Cell Carcinoma Identifies Frequent Somatic Drivers [J]. *Cancer Discov*, 2013, 3(7):770-781. DOI:10.1158/2159-8290.CD-12-0537.
- 史善伟,许宝山. mTORC1/2 信号通路在肿瘤治疗中的应用[J/CD]. *中华口腔医学研究杂志(电子版)*, 2018, 12(6):383-388. DOI:10.3877/ema.j.issn.1674-1366.2018.06.011.
- Saxton RA, Sabatini DM. mTOR Signaling in Growth, Metabolism, and Disease [J]. *Cell*, 2017, 168(6):960-976. DOI:10.1016/j.cell.2017.02.004.
- Lien EC, Dibble CC, Toker A. PI3K signaling in cancer: beyond AKT[J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2017, 45:62-71. DOI:10.1016/j.ceb.2017.02.007.
- Mayer IA, Arteaga CL. The PI3K/AKT Pathway as a Target for Cancer Treatment [J]. *Annu Rev Med*, 2016, 67:11-28. DOI:10.1146/annurev-med-062913-051343.
- Brown JS, Banerji U. Maximising the potential of AKT inhibitors as anti-cancer treatments [J]. *Pharmacol Ther*, 2017, 172:101-115. DOI:10.1016/j.pharmthera.2016.12.001.
- Yin Y, Hua H, Li M, et al. mTORC2 promotes type I insulin-like growth factor receptor and insulin receptor activation through the tyrosine kinase activity of mTOR [J]. *Cell Res*, 2016, 26(1):46-65. DOI:10.1038/cr.2015.133.
- Dodd KM, Yang J, Shen MH, et al. mTORC1 drives HIF-1 α and VEGF-A signalling via multiple mechanisms involving 4E-BP1, S6K1 and STAT3 [J]. *Oncogene*, 2015, 34(17):2239-2250. DOI:10.1038/onc.2014.164.
- Ferris RL, Clump DA, Ohr J, et al. Phase I trial of cetuximab, intensity modulated radiotherapy (IMRT), and ipilimumab in previously untreated, locally advanced head and neck squamous cell carcinoma (PULA HNSCC) [J]. *Annals Oncology*, 2017, 28(suppl_5). DOI:10.1093/annonc/mdx374.014.
- Boeckx C, Op de Beeck K, Wouters A, et al. Overcoming cetuximab resistance in HNSCC: the role of AURKB and DUSP proteins [J]. *Cancer Lett*, 2014, 354(2):365-377. DOI:10.1016/j.canlet.2014.08.039.
- Kazandjian D, Blumenthal GM, Yuan W, et al. FDA Approval of Gefitinib for the Treatment of Patients with Metastatic EGFR Mutation-Positive Non-Small Cell Lung Cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(6):1307-1312. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-15-2266.

- [18] Burotto M, Manasanch EE, Wilkerson J, et al. Gefitinib and erlotinib in metastatic non-small cell lung cancer: a meta-analysis of toxicity and efficacy of randomized clinical trials [J]. *Oncologist*, 2015, 20(4): 400-410. DOI: 10.1634/theoncologist.2014-0154.
- [19] Burtneß B, Haddad RI, Dinis J, et al. LUX-head and neck 2: Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of afatinib as adjuvant therapy after chemoradiation (CRT) in primary unresected, high / intermediate-risk, squamous cell cancer of the head and neck (HNSCC) patients (pts) [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(15_suppl): 6001. DOI: 10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.6001.
- [20] Mok TS, Wu YL, Ahn MJ, et al. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(7): 629-640. DOI: 10.1056/NEJMoa1612674.
- [21] Rosell R, Chaib I, Cai X, et al. Osimertinib and dihydroartemisinin: A novel drug combination targeting head and neck squamous cell carcinoma [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(15_suppl): e17526. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.e17526.
- [22] Mathew R. The prognostic role of VEGF in head and neck squamous cell carcinoma [D]. In: Boston University, 2017.
- [23] Fury MG, Lee NY, Sherman E, et al. A phase 2 study of bevacizumab with cisplatin plus intensity-modulated radiation therapy for stage III/IVB head and neck squamous cell cancer [J]. *Cancer*, 2012, 118(20): 5008-5014. DOI: 10.1002/encr.27498.
- [24] Seiwert T, Sarantopoulos J, Kallender H, et al. Phase II trial of single-agent foretinib (GSK1363089) in patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck [J]. *Invest New Drugs*, 2013, 31(2): 417-424. DOI: 10.1007/s10637-012-9861-3.
- [25] Dale OT, Aleksic T, Shah KA, et al. IGF-1R expression is associated with HPV-negative status and adverse survival in head and neck squamous cell cancer [J]. *Carcinogenesis*, 2015, 36(6): 648-655. DOI: 10.1093/carcin/bgv053.
- [26] Shin DH, Min HY, El-Naggar AK, et al. Akt/mTOR Counteract the Antitumor Activities of Cixutumumab, an Anti-Insulin-like Growth Factor I Receptor Monoclonal Antibody [J]. *Mol Cancer Ther*, 2011, 10(12): 2437-2448. DOI: 10.1158/1535-7163.Mct-11-0235.
- [27] Politz O, Gruenewald S, Jerchel IS, et al. Abstract 4793: Preclinical evaluation of the combination rogaratinib and copanlisib in HNSCC and HCC in preclinical in vitro and in vivo models [J]. *Cancer Research*, 2019, 79(13): 4793. DOI: 10.1158/1538-7445.SABCS18-4793.
- [28] Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F, et al. Long-term outcomes of imatinib treatment for chronic myeloid leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(10): 917-927. DOI: 10.1056/NEJMoa1609324.
- [29] Alfieri S, Granata R, Bergamini C, et al. Systemic therapy in metastatic salivary gland carcinomas: A pathology-driven paradigm? [J]. *Oral Oncol*, 2017, 66: 58-63. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2016.12.016.
- [30] Squarize CH, Castilho RM, Abrahao AC, et al. PTEN deficiency contributes to the development and progression of head and neck cancer [J]. *Neoplasia*, 2013, 15(5): 461-471. DOI: 10.1593/neo.121024.
- [31] Mriouah J, Boura C, Pinel S, et al. Cellular response to cetuximab in PTEN-silenced head and neck squamous cell carcinoma cell line [J]. *Int J Oncol*, 2010, 37(6): 1555-1563. DOI: 10.3892/ijo.00000809.
- [32] Mayer IA, Abramson VG, Formisano L, et al. A Phase Ib Study of Alpelisib (BYL719), a PI3K α -Specific Inhibitor, with Letrozole in ER+/HER2- Metastatic Breast Cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(1): 26-34. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0134.
- [33] Soulieres D, Faivre S, Mesia R, et al. Buparlisib and paclitaxel in patients with platinum-pretreated recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (BERIL-1): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(3): 323-335. DOI: 10.1016/s1470-2045(17)30064-5.
- [34] Deneka AY, Howard JD, Chung CH. The PI3K Signaling Pathway in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma // Burtneß B, Golemis EA. *Molecular Determinants of Head and Neck Cancer* [M]. Second Edition. Berlin: Springer, 2018: 117-154. DOI: 10.1007/978-3-319-78762-6.
- [35] García-Carracedo D, Villaronga MÁ, Álvarez-Teijeiro S, et al. Impact of PI3K/AKT/mTOR pathway activation on the prognosis of patients with head and neck squamous cell carcinomas [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(20): 29780-29793. DOI: 10.18632/oncotarget.8957.
- [36] Ahmed O, Kuo W-L, Nagilla M, et al. Synergy with combination of AKT inhibitor (MK-2206) and paclitaxel in head and neck squamous cell carcinoma [J]. *J Clin Oncology*, 2013, 31(15_suppl): e13532. DOI: 10.1200/jco.2013.31.15_suppl.e13532.
- [37] Schuettler D, Piontek G, Wirth M, et al. Selective inhibition of EGFR downstream signaling reverses the irradiation-enhanced migration of HNSCC cells [J]. *Am J Cancer Res*, 2015, 5(9): 2660-2672.
- [38] Sehgal S, Baker H, Vézina C. Rapamycin (AY-22, 989), a new antifungal antibiotic [J]. *J Antibiot*, 1975, 28(10): 727-732. DOI: 10.7164/antibiotics.28.727.
- [39] Feldman ME, Apsel B, Uotila A, et al. Active-site inhibitors of mTOR target rapamycin-resistant outputs of mTORC1 and mTORC2 [J]. *PLoS Biol*, 2009, 7(2): e1000038. DOI: 10.1371/journal.pbio.1000038.
- [40] Benjamin D, Colombi M, Moroni C, et al. Rapamycin passes the torch: a new generation of mTOR inhibitors [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2011, 10(11): 868-880. DOI: 10.1038/nrd3531.
- [41] Rodrik-Outmezguine VS, Okaniwa M, Yao Z, et al. Overcoming mTOR resistance mutations with a new-generation mTOR inhibitor [J]. *Nature*, 2016, 534(7606): 272-276. DOI: 10.1038/nature17963.

- [42] Liang X, Deng M, Zhang C, et al. Combined class I histone deacetylase and mTORC1/C2 inhibition suppresses the initiation and recurrence of oral squamous cell carcinomas by repressing SOX2 [J]. *Cancer Lett*, 2019, 454: 108-119. DOI: 10.1016/j.canlet.2019.04.010.
- [43] Herzog A, Bian Y, Vander Broek R, et al. PI3K/mTOR inhibitor PF-04691502 antitumor activity is enhanced with induction of wild-type TP53 in human xenograft and murine knockout models of head and neck cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(14): 3808-3819. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-12-2716.
- [44] Cassell A, Freilino ML, Lee J, et al. Targeting TORC1/2 enhances sensitivity to EGFR inhibitors in head and neck cancer preclinical models [J]. *Neoplasia*, 2012, 14(11): 1005-1014. DOI:10.1593/neo.121212.
- [45] 中华口腔医学会口腔颌面外科专业委员会肿瘤学组. 口腔颌面部恶性肿瘤治疗指南[J]. *中国口腔颌面外科杂志*, 2010, 8(2):98-106. DOI:10.3969/j.issn.1674-1595.2010.07.004.
- [46] 王红, 吴云腾, 郭伟, 等. EGFR单抗联合化疗治疗晚期口腔颌面-头颈部鳞状细胞癌近10年临床疗效观察[C]//第十二次全国口腔颌面-头颈肿瘤内科及脉管疾病学术会议暨第二次河南省抗癌协会口腔颌面肿瘤学会会议, 郑州, 2018. 北京: 中华口腔医学会, 2018: 7.
- [47] Mayfield JD, Mercado CE, Kaye FJ, et al. Cetuximab-associated pulmonary toxicity in concurrent chemoradiation for the treatment of a squamous cell carcinoma of the head and neck [J]. *Head Neck*, 2019, 41(4):E55-E58. DOI:10.1002/hed.25528
- [48] Pinto C, Barone CA, Girolomoni G, et al. Management of Skin Reactions During Cetuximab Treatment in Association With Chemotherapy or Radiotherapy: Update of the Italian Expert Recommendations [J]. *Am J Clin Oncol*, 2016, 39(4): 407-415. DOI:10.1097/COC.0000000000000291.
- [49] Lamming DW, Ye L, Katajisto P, et al. Rapamycin-induced insulin resistance is mediated by mTORC2 loss and uncoupled from longevity [J]. *Science*, 2012, 335(6076): 1638-1643. DOI: 10.1126/science.1215135.
- [50] Zhang Y, Yan H, Xu Z, et al. Molecular basis for class side effects associated with PI3K/AKT/mTOR pathway inhibitors [J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2019, 15(9): 767-774. DOI: 10.1080/17425255.2019.1663169.
- [51] Zhang XC, Xu C, Mitchell RM, et al. Tumor evolution and intratumor heterogeneity of an oropharyngeal squamous cell carcinoma revealed by whole-genome sequencing [J]. *Neoplasia*, 2013, 15(12): 1371-1378. DOI:10.1593/neo.131400.
- [52] Cellini F, Morganti AG, Genovesi D, et al. Role of microRNA in response to ionizing radiations: evidences and potential impact on clinical practice for radiotherapy [J]. *Molecules*, 2014, 19(4): 5379-5401. DOI:10.3390/molecules19045379.
- [53] Haydar AA, Denton M, West A, et al. Sirolimus-induced pneumonitis: three cases and a review of the literature [J]. *Am J Transplant*, 2004, 4(1): 137-139. DOI:10.1046/j.1600-6135.2003.00292.x
- [54] Wang Z, Valera JC, Zhao X, et al. mTOR co-targeting strategies for head and neck cancer therapy [J]. 2017, 36(3): 491-502. DOI:10.1007/s10555-017-9688-7.
- [55] Pollizzi KN, Powell JD. Regulation of T cells by mTOR: the known knowns and the known unknowns [J]. *Trends Immunol*, 2015, 36(1): 13-20. DOI:10.1016/j.it.2014.11.005.
- [56] Moore EC, Cash HA, Caruso AM, et al. Enhanced Tumor Control with Combination mTOR and PD-L1 Inhibition in Syngeneic Oral Cavity Cancers [J]. *Cancer Immunol Res*, 2016, 4(7): 611-620. DOI:10.1158/2326-6066.CIR-15-0252.

(收稿日期:2019-09-02)

(本文编辑:王嫚)