

## • 综述 •

# PIK3CA 基因突变与乳腺癌的关系

李鑫 综述 张瑾 审校

近年来女性乳腺癌的发病率明显上升,并趋于年轻化,尽管手术治疗和术后多种辅助治疗对患者的预后有明显的改善,但仍有较高的复发率和死亡率<sup>[1]</sup>。肿瘤的发生是多因素、多阶段、多步骤、多基因改变的结果,包括原癌基因的激活和抑癌基因的失活。PIK3CA 基因是近年来发现的除 p53 突变和 HER-2 扩增之外的乳腺癌常见的突变基因,PIK3CA 通路异常在乳腺癌的发生过程中发挥着重要的作用。本文就乳腺癌中 PIK3CA 基因突变的研究进展作一综述。

## 1 PIK3CA 基因的分子生物学特性

PI3K/AKT 信号转导通路是细胞存活的重要通路,和人类肿瘤密切相关<sup>[2-3]</sup>。PI3K 是一类特异性磷酸化肌醇磷脂 3 位羟基激酶,称为 PI3Ks 家族。PI3K 分为 3 个种系(I、II、III),其中 IA 类 PI3Ks 参与肿瘤的发生。PIK3CA 基因编码 IA 类 PI3Ks 催化亚单位 P110 $\alpha$ ,其主要功能是催化 4,5-PIP<sub>2</sub>成为 3,4,5-PIP<sub>3</sub>,而 PIP<sub>3</sub>可作为第二信使结合并激活多种细胞内靶蛋白<sup>[4]</sup>。PIK3CA 是染色体 3q26.3 上一段长度为 34kb 的基因,该染色体由编码 1068 个氨基酸的 20 个外显子组成,该组氨基酸产生一组长度为 124KD 的蛋白。PIK3CA 基因突变通过 PI3K/AKT 途径引发 AKT 持续活化,导致成纤维细胞和乳腺上皮细胞的生长和转化,抑制细胞凋亡,与肿瘤的发生发展关系密切<sup>[5-8]</sup>。PIK3CA 高频率突变具有激酶活性。当野生型和突变型克隆通过尾静脉注射到裸鼠体内,野生型没有肿瘤形成,而突变型克隆在不同部位形成肿瘤,并伴有微转移和浸润<sup>[9-10]</sup>。

## 2 PIK3CA 在乳腺癌中的突变

PIK3CA 不仅是结肠癌、肝癌的高频率突变基因,也是乳腺癌常见的突变基因,导致 PI3K 信号途径在不同水平发生调控异常<sup>[11-12]</sup>。Bachman 等<sup>[12]</sup>通过检测大量的原发乳腺癌标本和乳腺癌细胞系发现 25%存在 PIK3CA 激酶区、螺旋区或结合区的错义突变;Saal 等<sup>[13]</sup>检测了 292 例原发乳腺癌标本发

作者单位:300060 天津,乳腺癌防治教育部重点实验室,天津市“肿瘤防治”重点实验室,天津医科大学附属肿瘤医院

通信作者:张瑾, E-mail: Davidz9132002@yahoo.com

现 PIK3CA 基因突变率为 26%;Campbell 等<sup>[14]</sup>发现在 70 例乳腺癌标本中突变率高达 40%。综合多个研究结果,乳腺癌中 PIK3CA 基因突变率为 8%~40%<sup>[11,13-18]</sup>,被认为是除 p53 突变和 HER-2 扩增之外最常见和最重要的乳腺癌基因改变。Bader 等<sup>[19]</sup>汇总了具有 PIK3CA 基因突变的乳腺、肝、脑、胃、肺和卵巢等 2334 个肿瘤样本,发现 91%的突变发生在外显子 9 和 20,并且多集中在三个热点突变区: E542K、E545K(均位于外显子 9,编码螺旋区)和 H1047R(位于外显子 20,编码激酶区)。E542K、E545K 和 H1047R 的突变引起 PI3KCA 过表达、p110 $\alpha$  活性增加、AKT 转导通路中的蛋白转化或磷酸化、增强 PI3K 激酶的活性<sup>[5-6,11]</sup>。

Maruyama 等<sup>[17]</sup>发现 54 例乳腺癌 PIK3CA 突变中 17 例位于外显子 9, 29 例位于外显子 20,强烈提示与结直肠癌不同<sup>[11]</sup>。这说明 PIK3A 突变具有组织特异性,乳腺癌主要表现为外显子 20 突变。Buttitta 等<sup>[15]</sup>研究显示第 9 外显子突变在浸润性小叶癌(ILC)更为常见,在浸润性导管癌(IDC)和其他亚型中却罕见;而第 20 外显子突变频率在乳腺癌各种病理类型中没有明显差别。第 9、20 外显子突变分布的差异与乳腺癌病理类型之间的联系提示 PIK3CA 基因不同区域突变与乳腺癌生物学特性、临床特征有关。

### 3 PIK3CA 突变与乳腺癌其它相关分子标志物的相关性

#### 3.1 PIK3CA 突变和 PTEN 的相关性

PTEN (Phosphatase and tension homology deleted on chromosome ten, 10 号染色体缺失的磷酸酶和张力蛋白类似物)是一种重要的抑癌基因。肿瘤的发生可通过抑制 PTEN 的表达或激活 PIK3CA。研究发现 PIK3CA 基因突变和 PTEN 基因突变相互排斥<sup>[11,13]</sup>。PTEN 可使 PIP3 去磷酸化成为 PIP2,是 PI3K 信号通路的负性调节因子。由于 PTEN 基因突变或杂合性缺失,50%的乳腺癌或其他肿瘤组织中 PTEN 蛋白下降表现为 PI3K 信号通路激活,发挥促癌作用。PIK3CA 的激活或 PTEN 的缺失都会导致 PIP3 增加,有效地激活促癌信号通路。

#### 3.2 PIK3CA 突变与雌激素受体、孕激素受体的相关性

雌激素受体(ER)和孕激素受体(PR)是乳腺癌的独立预后因素,对乳腺癌的预后监测以及用药指导有着重要的意义。多项研究表明 PIK3CA 突变与激素受体表达 ER(+),PR(+)明显相关<sup>[13,15-16]</sup>。Saal 等<sup>[13]</sup>分析了 342 例临床 I~IV 期的乳腺癌标本和细胞系发现,PIK3CA 突变与 ER、PR 阳性相关;Bozhanov 等<sup>[20]</sup>研究也发现 PIK3CA 突变与 PR 阳性呈正相关( $P=0.047$ )。雌激素受体可以通过蛋白与蛋白的相互作用快速激活细胞内的信号通路。可能是由于 ER $\alpha$  与 PI3K 的 p85 调节亚单位结合后,激活了 PI3K/

AKT 信号通路,而 PI3K/AKT 激活后可磷酸化 ER,从而激活了 ER $\alpha$  的转录活性<sup>[21]</sup>。所以 ER 阳性细胞在 PIK3CA 突变后,细胞内 PI3K 激酶的活性增加,通过上述 PI3K/AKT 和 ER 信号通路之间的相互激活,该细胞的增生能力大大增强,从而形成优势生长克隆。PR 是雌激素调节基因,它的表达提示 ER 有功能,所以 PR 阳性也与 PIK3CA 突变呈正相关。这也可能是 ER、PR 阳性肿瘤抗雌激素治疗失败的原因之一。

### 3.3 PIK3CA 突变和 HER-2 的相关性

目前有关 PIK3CA 突变和 HER-2 表达关联的报道还比较少,且各项研究结果不完全一致。一些报道认为 PIK3CA 突变与 HER-2 阴性表达相关<sup>[15-16]</sup>,而另一些报道则认为 PIK3CA 突变和 HER-2 过表达相关<sup>[22]</sup>。Trastuzumab 是唯一一个美国 FDA 批准用来治疗转移性乳腺癌的抗体。免疫组织化学检测 HER-2 蛋白过表达或 FISH(荧光原位杂交技术)检测该基因扩增是 Trastuzumab 治疗乳腺癌的指征,但是只有 1/3 的患者治疗后肿瘤消退。因此 Trastuzumab 治疗抵抗机制已经成为研究的热点。近年来研究显示在 HER-2 过表达患者中,PI3K 通路的激活,无论是通过抑癌基因 PTEN 的失活还是癌基因 PIK3CA 的激活,都可引起靶向药物 Trastuzumab 的耐药<sup>[23-24]</sup>。因此 PIK3CA 基因突变很可能是 Trastuzumab 治疗抵抗又一新的机制,为未来筛选新的 Trastuzumab 疗效预测指标提供依据。PI3K 抑制剂可能对改善 PIK3CA 突变引起的 Trastuzumab 耐药有一定的作用<sup>[25]</sup>。

## 4 PIK3CA 突变与乳腺癌临床特征和预后的关系

### 4.1 PIK3CA 突变和乳腺癌临床病理特征的关系

Barbareschi 等<sup>[26]</sup>通过 PCR-SSCP(聚合酶链反应单链构象多态)技术结合 DNA 测序的方法对 163 例乳腺癌患者进行 PIK3CA 基因突变检测,未发现 PIK3CA 基因突变与病灶大小、病理分级、淋巴结状态等有关联。Saal 等<sup>[13]</sup>分析了 342 例临床 I~IV 期乳腺癌标本和细胞系发现 PIK3CA 突变和淋巴结转移阳性有关。而 Liedtke 等<sup>[27]</sup>报道 PIK3CA 基因突变与淋巴结阴性相关,多见于年纪较大的患者。Kalinsky 等<sup>[28]</sup>报道 H1047R 激酶区突变和淋巴结阴性明显相关( $P=0.007$ )。Bozhanov 等<sup>[20]</sup>发现 PIK3CA 突变和肿瘤的分级有关( $P=0.07$ ),82.3%的突变为组织学 II 级,组织学 I 级肿瘤中未发现突变,提示 PIK3CA 突变可能在致癌过程的晚期发生。而 Aleskandarany 等<sup>[29]</sup>报道 PIK3CA 阳性表达和肿瘤体积大、组织学分级高、淋巴结转移阳性、增殖指数高相关( $P<0.001$ ),并认为 PIK3CA 阳性表达和基底样及 HER-2 阳性乳腺癌相关。因此揭示 PIK3CA 与乳腺癌临床病理学特征之间的关系有待进一步的研究。

## 4.2 PIK3CA 突变和乳腺癌预后的关系

PIK3CA 突变和乳腺癌预后的相关性仍存在争论。一些观点认为 PIK3CA 是一种致癌标志物,其突变导致 PI3K 通路异常激活,有促癌作用,和预后不良相关<sup>[13,16,29]</sup>。而一些研究显示 PIK3CA 的突变和乳腺癌预后良好有关<sup>[28,30]</sup>。Kalinsky 等<sup>[28]</sup>分析了 590 例乳腺癌标本(中位随访期 12.8 年,肿瘤直径 >1 cm),发现 PIK3CA 突变可以改善总生存率( $P=0.03$ ),对于激素受体阳性、HER-2 阴性、低分期、淋巴结阴性患者,PIK3CA 突变预示良好预后。伴有 PIK3CA 突变 ER 阳性绝经后的患者预后良好<sup>[30]</sup>。有研究认为 PIK3CA 激酶区突变预示预后良好,螺旋区突变预示不良预后<sup>[26,31-32]</sup>。也有研究认为 PIK3CA 激酶区突变和预后不良相关<sup>[33-34]</sup>。分析矛盾的原因,可能由于 PI3KCA 激酶区突变和螺旋区突变导致 PI3K 激酶活性升高的具体分子机制不同,从而引起不同的生物学效应;也可能和乳腺癌不同发展阶段,PIK3CA 通过调节其下游的不同效应分子发挥不同的作用有关。

## 5 乳腺癌中 PIK3CA 突变的临床意义

尽管关于 PIK3CA 突变对乳腺癌预后的影响还需进一步研究,但从目前已有的研究可以看出 PIK3CA 高频突变和突变热点区域的发现对于乳腺癌基因诊断、靶向治疗的选择仍有一定的临床意义。例如,应用 PCR 或基因测序的方法检测组织中突变的 PIK3CA 基因,可能提高肿瘤诊断的敏感性;如果原发乳腺癌部位发生 PIK3CA 基因突变,就可以在其微转移的腋窝淋巴结中发现同样的突变基因,并用特定的方法检查出微量的突变 DNA 分子,这可能成为早期检测乳腺癌微转移结节的一种分子诊断手段<sup>[35-36]</sup>。研究显示具有 PIK3CA 基因突变的肿瘤细胞对 PI3K 抑制剂更敏感,其第 9 外显子的突变有可能成为 PI3K 抑制剂中的重要作用靶点<sup>[26]</sup>。特异性地针对 PIK3CA 突变的靶向治疗对降低恶性肿瘤的发病率和死亡率将产生一定影响。如果 PI3K 激酶抑制剂和抗雌激素药物联合制剂应用于 PIK3CA 突变的 ER 阳性乳腺癌患者,可增加一定的治疗作用<sup>[37]</sup>。因此 PIK3CA 基因研究前景广阔,有望为将来根据 PIK3CA 突变制定乳腺癌个体化治疗方案和评估预后提供依据。

【关键词】 PIK3CA 基因;乳腺肿瘤;基因突变

【中图分类号】 R737.9 【文献标识码】 A

### 参考文献

- [1] Anderson WF, Jatoi I, Devesa SS. Distinct breast cancer incidence and prognostic patterns in NCI's SEER program: suggesting a possible link between etiology and outcome [J]. Breast Cancer Res Treat, 2005,90(2):127-137.
- [2] Bader AG, Kang S, Zhao L, et al. Oncogenic PI3K deregulates transcription and translation [J]. Nature Rev, 2005, 5(12): 921-929.
- [3] Engelman JA, Luo J, Cantley LC. The evolution of phosphatidylinositol 3-kinases as regulators of growth and metabolism



- [J]. *Nature Rev*, 2006, 7(8):606-619.
- [4] Sun H, Lesche R, Li DM, et al. PTEN modulates cell cycle progression and cell survival by regulating phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphate and Akt/protein kinase B signaling pathway [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, 96(11):6199-6204.
- [5] Kang S, Bader AG, Vogt PK. Phosphatidylinositol 3 - kinase mutations identified in human cancer are oncogenic [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102(3):802 - 807.
- [6] Isakoff SJ, Engelman JA, Irie HY, et al. Breast cancer-associated PIK3CA mutations are oncogenic in mammary epithelial cells [J]. *Cancer Res*, 2005, 65(23):10992 - 11000.
- [7] Zhao JJ, Liu Z, Wang L, et al. The oncogenic properties of mutant p110alpha and p110beta phosphatidylinositol 3-kinases in human mammary epithelial cells [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102(51):18443 - 18448.
- [8] Alex T, Merav YL. Akt signaling and cancer: surviving but not moving on. *Cancer Res*, 2006, 66(8):3963-3966.
- [9] Samuels Y, Diaz LA Jr, Schmidt-kittler O, et al. Mutant PIK3CA promotes cell growth and invasion of human cancer cells [J]. *Cancer Cell*, 2005, 7(6):561-573.
- [10] Guo XN, RajPut A, Rose R, et al. Mutant PIK3CA-bearing colon cancer cells display increased metastasis in an orthotopic model [J]. *Cancer Res*, 2007, 67(12):5851-5858.
- [11] Samuels Y, Wang Z, Bardelli A, et al. High frequency of mutations of the PIK3CA gene in human cancers [J]. *Science*, 2004, 304(5670):554-554.
- [12] Bachman KE, Argani P, Samuels Y, et al. The PIK3CA gene is mutated with high frequency in human breast cancers [J]. *Cancer Biol Ther*, 2004, 3(8):772-775.
- [13] Saal LH, Holm K, Maurer M, et al. PIK3CA mutations correlate with hormone receptors, node metastasis, and ERBB2, and are mutually exclusive with PTEN loss in human breast carcinoma [J]. *Cancer Res* 2005, 65(7):2554 - 2559.
- [14] Campbell IG, Russell SE, Choong DY, et al. Mutation of the PIK3CA gene in ovarian and breast cancer [J]. *Cancer Res*, 2004, 64(21):7678-7681.
- [15] Buttitta F, Felicioni L, Barassi F, et al. PIK3CA mutation and histological type in breast carcinoma: high frequency of mutations in lobular carcinoma [J]. *J Pathol*, 2006, 208(3):350 - 355.
- [16] Li SY, Rong M, Grieru F, Iacopetta B. PIK3CA mutations in breast cancer are associated with poor outcome [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2006; 96(1):91-95.
- [17] Maruyama N, Miyoshi Y, Taguchi T, et al. Clinicopathologic analysis of breast cancers with PIK3CA mutations in Japanese women [J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(2 Pt 1):408-414.
- [18] Gustin JP, Cosgrove DP, Park BH. The PIK3CA gene as a mutated target for cancer therapy [J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2008, 8(8):733-740.
- [19] Bader AG, Kang S, Zhao L, et al. Oncogenic PI3K deregulates transcription and translation [J]. *Nat Rev Cancer*, 2005, 5(12):921-929.
- [20] Bozhanov SS, Angelova SG, Krasteva ME, et al. Alterations in p53, BRCA1, ATM, PIK3CA, and HER2 genes and their effect in modifying clinicopathological characteristics and overall survival of Bulgarian patients with breast cancer [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2010, 136 (11):1657-1669.
- [21] Martin MB, Franke TF, Stoica GE, et al. A role for AKT in mediating the estrogenic functions of epidermal growth factor and insulin-like growth factor I [J]. *Endocrinology*, 2000, 141(12):4503-4511.
- [22] Perez Tenorio G, Alkhorri L, Olsson B, et al. PIK3CA mutations and PTEN loss correlate with similar prognostic factors and are not mutually exclusive in breast cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(12):3577 - 3584.
- [23] Park BH, Davidson NE. PI3Kinase activation and response to trastuzumab therapy: what's new with herceptin resistance [J]. *Cancer Cell*, 2007, 12(4):297-299.
- [24] Berns K, Horlings HM, Hennessy BT, et al. A functional genetic approach identifies the PI3K pathway as a major determinant of trastuzumab resistance in breast cancer [J]. *Cancer Cell*, 2007, 12(4):395-402.
- [25] Kataoka Y, Mukohara T, Shimada H, et al. Association between gain-of-function mutations in PIK3CA and resistance to HER2-targeted agents in HER2-amplified breast cancer cell lines [J]. *Ann Oncol*, 2010, 21(2):255-262.
- [26] Barbareschi M, Buttitta F, Felicioni L, et al. Different prognostic roles of mutations in the helical and kinase domains of

- the PIK3CA gene in breast carcinomas [J]. Clin Cancer Res, 2007, 13(20):6064-6069.
- [27] Liedtke C, Cardone L, Tordai A, et al. PIK3CA-activating mutations and chemotherapy sensitivity in stage II-III breast cancer [J]. Breast Cancer Res, 2008, 10(2):R27.
- [28] Kalinsky K, Jacks LM, Heguy A, et al. PIK3CA mutation associates with improved outcome in breast cancer [J]. Clin Cancer Res, 2009, 15(16):5049 - 5059.
- [29] Aleskandarany MA, Rakha EA, Ahmed MA, et al. PIK3CA expression in invasive breast cancer: a biomarker of poor prognosis [J]. Breast Cancer Res Treat, 2010, 122(1):45-53.
- [30] Di Cosimo S, Baselga J. Phosphoinositide 3-kinase mutations in breast cancer: a “good” activating mutation? [J]. Clin Cancer Res, 2009, 15(16):5017 - 5019.
- [31] Lerma E, Catus L, Gallardo A, et al. Exon 20 PIK3CA mutations decreases survival in aggressive (HER-2 positive) breast carcinomas [J]. Virchows Arch, 2008, 453(2):133-139.
- [32] Ellis MJ, Lin L, Crowder R, et al. Phosphatidylinositol-3-kinase alpha catalytic subunit mutation and response to neoadjuvant endocrine therapy for estrogen receptor positive breast cancer [J]. Breast Cancer Res Treat, 2010, 119 (2): 379-390.
- [33] Benvenuti S, Frattini M, Arena S, et al. PIK3CA cancer mutations display gender and tissue specificity patterns [J]. Hum Mutat, 2008, 29(2):284 - 288
- [34] Lai YL, Mau BL, Cheng WH, et al. PIK3CA exon 20 mutation is independently associated with a poor prognosis in breast cancer patients [J]. Ann Surg Oncol, 2008, 15(4):1064 - 1069.
- [35] Dressman D, Yan H, Traverso G, et al. Transforming single DNA molecules into fluorescent magnetic particles for detection and enumeration of genetic variations [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2003, 100(15): 8817-8822.
- [36] Diehl F, Li M, Dressman D, et al. Detection and quantification of mutations in the plasma of patients with colorectal tumors [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2005, 102(45): 16368 - 16373.
- [37] Crowder RJ, Phommaly C, Tao Y, et al. PIK3CA and PIK3CB inhibition produce synthetic lethality when combined with estrogen deprivation in estrogen receptor-positive breast cancer [J]. Cancer Res, 2009, 69(9):3955 - 3962.

(收稿日期:2009-11-06)

(本文编辑:陈莉)

李鑫. PIK3CA 基因突变与乳腺癌的关系[J/CD]. 中华乳腺病杂志:电子版, 2011, 5(3):344-349.