中国现代普通外科进展
Chin J Curr Adv Gen Surg
2025年12月 第28卷 第12期 Dec. 2025 Vol. 28 No. 12

PIK3CA突变在HR阳性乳腺癌内分泌治疗耐药机制中的作用及其研究进展

张志中[1] 荆兆毅[1] 高尚[2] 时光喜[2]

[1]山东中医药大学第一临床医学院 （山东 济南 250014）
[2]山东中医药大学附属医院 乳腺甲状腺外科 （山东 济南 250014）

【摘要】激素受体（HR）阳性乳腺癌是最常见的乳腺癌亚型，其对内分泌治疗的耐药性可导致肿瘤复发。本文系统总结PIK3CA基因的突变热点分布特征，分析其通过激活PI3K/AKT/mTOR信号通路介导HR阳性乳腺癌内分泌治疗耐药的分子机制，并对靶向该通路的抑制剂的临床价值及联合治疗的临床研究进展进行综述。

【关键词】乳腺癌，激素受体阳性•PIK3CA突变•内分泌治疗•耐药性•靶向治疗
【中图分类号】R737.9
【文献标识码】A DOI: 10.3969/j.issn.1009-9905.2025.12.008
【文章编号】1009-9905（2025）12-0974-06

激素受体（hormone receptor，HR）阳性乳腺癌是最常见的乳腺癌亚型，指乳腺癌细胞表面的雌激素受体（ER）或孕激素受体（PR）呈阳性表达，约占所有乳腺癌病例数量的70%[1-2]。由于对雌激素的依赖性，HR阳性乳腺癌患者可以采用内分泌治疗[3]。然而，部分患者治疗后可能产生耐药，导致肿瘤复发和转移[4]，影响总体生存率。研究发现，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 alpha，PIK3CA）突变在HR阳性乳腺癌患者中普遍存在[5-6]，可能通过激活PI3K/AKT/mTOR通路，使肿瘤对内分泌药物耐药[7]。

1 PIK3CA基因突变与下游PI3K/AKT/mTOR信号通路激活

研究显示，35%~42%的HR阳性乳腺癌患者存在PIK3CA突变[6]，这些突变通常发生在基因的外显子9和20，导致PI3K信号通路的关键成分p110α功能异常，激活PI3K/AKT/mTOR信号通路，促进肿瘤生长[8]，并与内分泌治疗耐药相关。

1.1 突变热点及分布 PI3K是一组由催化亚基p110（p110α、p110 β、p110δ和p110γ）和调节亚基p85（p85α、p85β、p85γ、p50α和p55α）组成的异二聚体，各亚基分别由PIK3CA、PIK3CB、PIK3CD基因编码[9]。PI3K的催化亚基p110α是PI3K/AKT/mTOR信号通路的关键组成部分[5]。PIK3CA的突变主要集中在外显子9和20，其中E545K、H1047R和E542K是最常见的突变热点[10]。9号外显子突变位点位于p110α的螺旋结构域，能够使其避免p85的抑制性调节，最终促进肿瘤的发生发展。20号外显子突变位于激酶结构域，具体机制目前尚不明确[9]。p110α热点的突变诱导酶功能增加，并在体外和体内赋予致癌活性[11]。乳腺癌患者PIK3CA突变的发生率为35.7%，并且在HR阳性乳腺癌中更为常见，突变率可高达42%[7]。此外，研究还发现，PIK3CA

[基金项目] 山东省医药卫生科技发展计划资助项目（202104080463）
[通信作者] 时光喜，E-mail: doctorsgx@163.com

突变的分布在不同的肿瘤亚型中存在差异，三阴性乳腺癌（TNBC）中的突变率仅为16%[7]。这种突变的异质性反映了肿瘤的复杂性，同时为个体化治疗提供了依据。

1.2 突变对PI3K/AKT/mTOR信号通路的影响 PIK3CA基因编码的p110α突变会诱导PI3K活性增强，催化磷酸酰肌醇二磷酸（phosphatidylinositol 4，5-bisphosphate，PIP2）在质膜上转化为磷酸酰肌醇三磷（phosphatidylinositol 3，4，5-trisphosphate，PIP3），将丝氨酸-苏氨酸激酶（serine-threonine kinase，AKT）以及其激活激酶（3-phosphoinositide-dependent kinase 1，PDK1）和可能的PDK2募集到细胞膜上，导致AKT在T308和S473位点磷酸化而被激活[11-12]。AKT激活后会移除调节哺乳动物细胞中蛋白mTORC1的制动器，使mTORC1在TSC1/2发生变化时亦被激活；此外，mTORC1还参与蛋白质合成、细胞分裂和代谢，促进肿瘤细胞增殖，提高抗凋亡能力[5,13]。PIK3CA突变与乳腺癌患者耐药性密切相关。研究显示，PIK3CA突变HR阳性乳腺癌患者的预后较差，且对化疗有耐药性[7]。此外，PIK3CA突变还可能通过影响免疫细胞的浸润和功能，促进肿瘤的生长和转移[14]。因此，针对PIK3CA突变的靶向治疗药物如PI3K抑制剂，具有良好的临床应用前景。

2 PIK3CA突变与内分泌治疗耐药的关系

PIK3CA突变在HR阳性乳腺癌内分泌治疗耐药中发挥的作用已成为肿瘤学研究的重要方向[15]。内分泌治疗作为HR阳性乳腺癌患者的标准疗法广泛应用于临床，然而部分患者在接受治疗一段时间后会产生耐药，导致病情进展。有研究表明，PIK3CA基因突变与内分泌治疗耐药有关，是影响患者治疗响应的重要因素之一[15-16]。

2.1 HR阳性乳腺癌内分泌治疗途径 芳香化酶利用雄激素前体合成雌二醇与ER结合，这是ER激活的经典途径[17]，大部分乳腺肿瘤细胞的增殖和存活依赖于此途径；此外，ER还能被促分裂原活化的蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase，MAPK）信号、PI3K信号通路激活，称为非经典途径[18]。ER激活后刺激下游c-myc、pS2等基因转录[19-20]、刺激细胞周期蛋白（Cyclin）D、E、A等蛋白表达[21]，同时上调转化生长因子（transforming growth factor，TGF）、胰岛素样生长因子1（insulin-like growth factor，IGF-1）、双调蛋白（amphiregulin）和表皮生长因子（epidermal growth factor，EGF）等[22-24]与乳腺发育有关的生长因子的转录[18]。针对ER经典途径的内分泌药物包括选择性雌激素受体调节剂（SERMs）和芳香化酶抑制剂（AIs）等。有研究认为，HR阳性乳腺癌患者内分泌治疗产生耐药的机制可能涉及经典信号途径的逃避和非经典信号途径的激活[18]。

2.2 PIK3CA突变在内分泌治疗耐药中的作用机制 PIK3CA突变可通过多种机制导致内分泌治疗耐药。首先，PIK3CA突变激活PI3K/AKT/mTOR信号通路[25]。细胞周期蛋白D作为PI3K/AKT/mTOR和雌激素受体信号转导的下游靶点，可以通过激活CDK4/6促进细胞周期从G_1期到S期，促进肿瘤细胞增殖。PIK3CA突变而过度激活的PI3K/AKT/mTOR通路可通过翻译后机制增加细胞周期蛋白D水平或增强其活性，进而减弱内分泌治疗或CDK4/6抑制的效果[26]。内分泌耐药性乳腺癌临床前模型显示，PI3K和mTOR底物的磷酸化水平升高，靶向抑制这些分子可减少细胞生长并改善其对内分泌治疗的反应[27]。一项开放标签、多中心临床试验中，Abu-Khalaf等[28]对接受一线内分泌治疗+CDK4/6治疗的HR+/HER2-转移性乳腺癌患者进行治疗前肿瘤组织活检的功能激活和传导通路分析，结果发现，疾病进展的患者PI3K/AKT/mTOR通路活性增加。此外，PIK3CA突变还可能通过改变肿瘤微环境和影响肿瘤干细胞特性，进一步促进耐药的发展[29]。

3 PIK3CA突变与HR阳性患者预后

研究表明，PIK3CA突变与HR阳性乳腺癌患者的预后密切相关。一项大规模临床研究发现，PIK3CA突变的患者在接受内分泌治疗后，表现出较短的无病生存期（RFS）和总生存期（OS）[30]。PIK3CA突变的HR阳性乳腺癌患者在接受AIs治疗后，其RFS显著低于未发生突变的患者[7]。

随着基因检测技术的发展，PIK3CA突变检测能够帮助医生有效评估患者预后，并为个体化治疗提供依据[31]。针对PIK3CA突变的靶向治疗药物，如阿培利司（Liberalism），已被批准用于治疗PIK3CA突变的HR阳性乳腺癌患者，并显示出良好的治疗效果[32]。

4 靶向PIK3CA基因及下游信号通路的药物

4.1 PI3K抑制剂 PI3K抑制剂在HR阳性乳腺癌的靶向治疗中展现出良好的前景。目前临床上出现的PI3K抑制剂主要可分为选择性PI3K抑制剂、泛PI3K抑制剂以及PI3K/mTOR双重抑制剂。

4.1.1 选择性PI3K抑制剂 阿培利司是首个获得FDA批准用于治疗PIK3CA突变的HR+/HER2-晚

期乳腺癌的PI3K抑制剂[32]。临床试验SOLAR-1显示，阿培利司与氟维司群（Fulvestrant）联合使用能够显著提高乳腺癌患者的无进展生存期（PFS），较仅使用氟维司群的患者，PFS中位数从5.7个月延长至11个月，这一结果为PI3K抑制剂的临床应用提供了强有力的证据[33]。同类型的伊那利塞（Inavolisib）是一种高选择性的PI3Kα抑制剂，在全球、多中心、双盲、随机对照的Ⅲ期INAVO120研究中，Iinavolisib组58.4%的患者疾病进展出现客观缓解，而安慰剂组仅为25.0%；Iinavolisib组中位PFS为15.0个月，较安慰剂组（7.3个月）明显延长[34]。Taselisib（GDC-0032）是一种口服生物可利用的选择性Ⅰ类PI3Kα、β和γ亚型抑制剂。在Ⅲ期SANDPIPER试验的PIK3CA突变患者中，与安慰剂组相比，Taselisib组PFS（5.4个月*vs*7.4个月）显著改善[35]。

4.1.2 泛PI3K抑制剂 布帕尼西（Buparlisib）也称为BKM120，是一种口服的泛Ⅰ类PI3K抑制剂，也是首个进入HR阳性转移性乳腺癌全球Ⅲ期试验的泛PI3K抑制剂。与安慰剂相比，在BELLE-2和BELLE-3试验中，布帕尼西组患者的PFS略有改善，但也显示出较为严重的副作用[36-37]。Pictilisib（CDC-0941）也是一种口服生物可利用的泛PI3K抑制剂。目前Ⅱ期FERGI试验中，Pictilisib组和安慰剂组的PFS无显著差异，同时也存在着副作用较严重的问题[38]。

4.1.3 PI3K/mTOR双重抑制剂 Dactolisib，也称为BEZ235，是一种口服Ⅰ类PI3K和mTOR复合物1/2双重抑制剂。一项针对晚期实体瘤患者（包括晚期乳腺癌患者）进行的Ⅰ/Ⅰb期剂量递增和扩展研究发现，在细胞测定中BEZ235对mTOR的抑制比PI3K更有效，而在晚期实体瘤（包括乳腺癌）中对PI3K/mTOR的抑制不足以达到足够的抗肿瘤效果和良好的安全性[39]。吉达利塞（Gedatolisib）也是一种靶向Ⅰ类PI3K和mTOR的双重抑制剂。在一项针对Ⅰb期HR+/HER2-晚期乳腺癌患者的试验中，Gedatolisib联合Palbociclib和内分泌治疗诱导的初治患者的客观缓解率为85.2%，既往接受过治疗但未接受过CDK4/6抑制剂治疗的患者的客观缓解率为61.5%，既往接受过治疗包括CDK4/6抑制剂的患者为25.0%~55.6%[40]。一项针对晚期难治性乳腺癌、子宫内膜癌和卵巢癌患者的Ⅰb期临床试验结果显示，Sapanisertib（选择性mTOR抑制剂）联合Serabelisib（选择性的p110α抑制剂）发挥双重抑制作用，联合紫杉醇的三联疗法使客观缓解率接近50%[41]。

4.2 下游信号通路靶向药物

4.2.1 AKT抑制剂 卡匹色替（Capivasertib）是AKT所有3种亚型的有效选择性抑制剂[42]。在随机、多中心、双盲、Ⅱ期FAK TIN试验中，与安慰剂联合氟维司群相比，卡匹色替联合氟维司群在AIs耐药、ER+/HER2-晚期癌症女性患者中的中位PFS显著更长（4.8个月 *vs* 10.3个月）[43]。在一项随机、双盲、安慰剂对照的Ⅲ期CAPItello-291试验中，与安慰剂相比，卡匹色替联合氟维司群在AIs治疗期间或之后复发或疾病进展的HR+/HER2-晚期乳腺癌患者中实现了更长的PFS（3.6个月 *vs* 7.2个月）[44]。基于CAPItello-291试验的良好结果，卡匹色替于2023年11月获得美国FDA批准，联合氟维司群用于治疗HR+/HER2-局部晚期或转移性乳腺癌患者[45]。

Ipatasertib（GDC-0068）是另一种AKT抑制剂，已进入HR阳性乳腺癌的Ⅱ/Ⅲ期试验。IPATunity130是一项随机、双盲、Ⅲ期试验，比较了Ipatasertib加紫杉醇与安慰剂加紫杉醇的疗效。IPATunity130的队列B包括PI3K通路突变的HR+/HER2-不可手术切除且对内分泌治疗耐药的局部晚期或转移性乳腺癌患者，该研究结果显示，Ipatasertib并未改善患者的PFS和客观缓解率[46]，推测AKT抑制剂单纯联合紫杉醇不能改善HR+/HER2-乳腺癌患者的内分泌耐药。FINER（NCT04650581）是一项随机、双盲、Ⅲ期试验，比较Ipatasertib联合氟维司群与安慰剂联合氟维司群治疗一线CDK4/6抑制剂和AIs治疗后进展的ER+/HER2-乳腺癌患者的疗效，与安慰剂组相比，Ipatasertib联合氟维司群组显著延长了在一线CDK4/6抑制剂及AIS治疗进展后ER+/HER2-乳腺癌患者的PFS[47]。CtDNA动态可以作为评估早期反应的工具，在PALOMA-3试验中，接受Palbociclib和氟维司群治疗的患者在第15天ctDNA未被抑制，预测了PFS时间缩短。FAIM（NCT04920708）作为一项多中心、随机、开放标签的优势Ⅱ期试验，针对ER+/HER2-转移性乳腺癌患者给予Ipatasertib、氟维司群和CDK4/6抑制剂的三联疗法，旨在确定加入AKT抑制剂Ipatasertib后是否能改善氟维司群和CDK4/6抑制剂联合应用第一周期中ctDNA抑制较差的ER+/HER2-转移性乳腺癌患者的PFS[48]，进而评估其疗效，该研究仍在进行中。

4.2.2 mTOR抑制剂 依维莫司（Everolimus）是一种西罗莫司衍生物，通过与mTORC1的变构结合抑制mTOR。在一项随机、双盲、国际性的依维莫司Ⅲ

期BOLERO-2试验中，依维莫司加依西美坦显著改善了AIs治疗期间或之后复发/进展的HR+/HER2-晚期乳腺癌绝经后妇女的中位PFS（研究者评价7.8个月 *vs* 3.2个月，中心评价：11.0个月 *vs* 4.1个月）[49]。依维莫司于2012年被FDA和EMA批准用于AIs治疗后的ER+/HER2-绝经后晚期乳腺癌，也是第一个被批准用于该适应证的PI3K/AKT/mTOR抑制剂。

沙帕色替（Sapanisertib）又名TAK-228，同样作为mTORC1抑制剂，在一项单臂、开放标签、多中心的Ⅱ期试验ANETT中，他莫昔芬和TAK-228的组合使HR阳性乳腺癌患者的肿瘤组织免疫组化中Ki-67指数从18.3%显著降低至15.2%，且安全、可耐受；常见的副作用是恶心和高血糖，但均可控；治疗后肿瘤体积显著缩小，中位减少0.75 cm[50]。在临床前和剂量探索Ⅰ期中，TAK-228和Alisertib联合可降低TNBC细胞系的增殖能力并诱导细胞周期停滞；在三阴性乳腺癌人源性肿瘤异种移植（TNBC PDX）模型中，联合治疗促进了肿瘤细胞凋亡，显著抑制了肿瘤生长[51]。

5 联合治疗与个体化治疗的前景

研究表明，PI3K抑制剂与其他治疗方法（如内分泌治疗、化疗或免疫治疗）联合使用，能够显著提高HR阳性乳腺癌的治疗效果并能降低耐药性。研究证实，阿培利司与氟维司群联合使用能够有效延长ER+/HER2-晚期乳腺癌患者的PFS[52]。此外，PI3K抑制剂与CDK4/6抑制剂联合使用也在临床试验中显示出良好的前景，能够增强抗肿瘤效果并改善患者生活质量[53]。

个体化治疗在HR阳性乳腺癌管理中展现出巨大的潜力。随着基因组学和生物标志物研究的发展，临床医生能够根据患者具体基因突变谱和肿瘤特征制定更为精准的治疗方案。PIK3CA突变检测已成为决定患者是否适用PI3K抑制剂的重要依据[6]。此外，结合患者的临床特征和肿瘤微环境制定的个体化治疗策略能够更好地应对耐药性问题。未来需要进一步探索如何将基因组数据与临床决策相结合，优化治疗效果，提高患者生存率[7]。

6 研究方法的优化

在探索PIK3CA突变与HR阳性乳腺癌内分泌治疗耐药性的关系时，需要对研究方法进行优化。传统的研究方法往往局限于单一的基因突变分析，而现代的多组学方法（如转录组学、蛋白组学和代谢组学）能够提供更全面的生物学视角。这些方法不仅可以揭示肿瘤的复杂性，还能帮助识别新的生物标志物和治疗靶点[54]。此外，随着机器学习和人工智能技术的发展，研究者们可以利用大数据分析来预测患者的治疗反应和耐药性，从而实现更为精准的个体化治疗策略[55]。

7 结语

HR阳性乳腺癌患者的PIK3CA突变与其内分泌治疗的效果密切相关。研究表明，PIK3CA突变通过激活PI3K/AKT/mTOR信号通路，促进肿瘤细胞增殖，从而导致对内分泌治疗耐药。PI3K抑制剂可以延长HR阳性乳腺癌内分泌耐药患者的PFS。针对PIK3CA突变的靶向治疗及联合治疗已经成为HR阳性乳腺癌患者出现内分泌治疗耐药后的重要抗肿瘤策略，但PI3K抑制剂耐药性的出现需引起重视[56]，应积极探索PIK3CA突变共存的其他基因突变（如AKT和mTOR的突变），揭示耐药性的生物学基础，研制新的靶向药物，确定最佳使用时机和组合策略，为HR阳性乳腺癌患者提供更加有效和个性化的治疗方案。

参 考 文 献

[1] MARTíN M, LIM E, CHAVEZ-MACGREGOR M, et al. Giredestrant for Estrogen Receptor-Positive, HER2-Negative, Previously Treated Advanced Breast Cancer: Results From the Randomized, Phase II acelERA Breast Cancer Study[J]. J Clin Oncol, 2024, 42(18): 2149-2160. DOI:10.1200/jco.23.01500.

[2] 管小青，顾书成，吴骥，等.三阳性乳腺癌271例临床病理特征与生存分析[J].中国现代普通外科进展，2018，21(4)：262-266. DOI:10.3969/j.issn.1009-9905.2018.04.003.

[3] 胡蕾蕾，段小群，卢曦，等.淫羊藿素对雌激素依赖性乳腺癌MCF-7细胞作用的影响[J].中国实验方剂学杂志，2012，18(14)：155-158.DOI:10.13422/j.cnki.syfjx.2012.14.053.

[4] 张胡云龙，朱秀之，金希，等.腔面型乳腺癌内分泌治疗耐药的机制与治疗进展[J].中国临床药理学与治疗学，2023，28(8)：854-865. DOI:10.12092/j.issn.1009-2501.2023.08.002.

[5] GARG P, RAMISETTY S, NAIR M, et al. Strategic advancements in targeting the PI3K/AKT/mTOR pathway for Breast cancer therapy [J]. Biochem Pharmacol, 2025, 236: 116850. DOI: 10.1016/j.bcp.2025.116850.

[6] MARTíNEZ-SáEZ O, CHIC N, PASCUAL T, et al. Frequency and spectrum of PIK3CA somatic mutations in breast cancer[J]. Breast Cancer Res, 2020, 22(1): 45. DOI:10.1186/s13058-020-01284-9.

[7] MOSELE F, STEFANOVSKA B, LUSQUE A, et al. Outcome and molecular landscape of patients with PIK3CA-mutated metastatic breast cancer[J]. Ann Oncol, 2020, 31(3): 377-386. DOI: 10.1016/j.annonc.2019.11.006.

[8] KUSABA Y, KAJIHARA I, MYANGAT T M, et al. Intertumor and intratumor heterogeneity of PIK3CA mutations in extramammary Paget's disease[J]. J Dermatol, 2022, 49(5): 508-514. DOI:10.1111/

1346-8138.16343.

[9] 赵佳宁,刘月平.乳腺癌PIK3CA突变的临床意义及其检测研究进展[J].临床与实验病理学杂志,2024,40(9):973-978. DOI:10.13315/j.cnki.cjcep.2024.09.014.

[10] SCHONLEBEN, F. PIK3CA mutations in intraductal papillary mucinous neoplasm/carcinoma of the pancreas[J]. Clinical Cancer Research, 2006, 12(12): 3851-3855. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-0292.

[11] BADER A G, KANG S, ZHAO L, et al. Oncogenic PI3K deregulates transcription and translation[J]. Nat Rev Cancer, 2005, 5(12): 921-929. DOI:10.1038/nrc1753.

[12] 寇建锋,刘永,马鹏飞.乳腺癌组织中CBX2表达水平变化及其对PI3K/Akt信号通路的作用机制[J].中国现代普通外科进展,2021,24(9):679-683. DOI: 10.3969/j. issn. 1009-9905.2021.09.002.

[13] PANWAR V, SINGH A, BHATT M, et al. Multifaceted role of mTOR(mammalian target of rapamycin) signaling pathway in human health and disease[J]. Signal Transduct Target Ther, 2023, 8(1): 375. DOI:10.1038/s41392-023-01608-z.

[14] SCHAGERHOLM C, ROBERTSON S, TOOSI H, et al. PIK3CA mutations in endocrine-resistant breast cancer[J]. Sci Rep, 2024, 14(1): 12542. DOI:10.1038/s41598-024-62664-1.

[15] 王淑慧,周雅卿,赵永林,等.初诊乳腺癌PIK3CA突变与乳腺癌临床病理特征的相关性及其对预后的影响[J].临床医学研究与实践,2023,8(2):1-6,16. DOI: 10.19347/j. cnki. 2096-1413.202302001.

[16] BHAVE M A, QUINTANILHA J C F, TUKACHINSKY H, et al. Correction: Comprehensive genomic profiling of ESR1, PIK3CA, AKT1, and PTEN in HR(+)HER2(-) metastatic breast cancer: prevalence along treatment course and predictive value for endocrine therapy resistance in real-world practice[J]. Breast Cancer Res Treat, 2024, 207(3): 611-614. DOI:10.1007/s10549-024-07427-2.

[17] RASHA F, SHARMA M, PRUITT K. Mechanisms of endocrine therapy resistance in breast cancer[J]. Mol Cell Endocrinol, 2021, 532:111322. DOI:10.1016/j.mce.2021.111322.

[18] 徐杨安泰,王美宸,缪晶茜,等.乳腺癌内分泌治疗耐药的机制及应对策略[J].中国新药杂志,2023,32(12):1228-1232.

[19] ALFAKEEH A, BREZDEN-MASLEY C. Overcoming endocrine resistance in hormone receptor-positive breast cancer[J]. Curr Oncol, 2018, 25(Suppl 1): S18-S27. DOI:10.3747/co.25.3752.

[20] BRUFSKY A M, DICKLER M N. Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer: Exploiting Signaling Pathways Implicated in Endocrine Resistance[J]. Oncologist, 2018, 23(5): 528-539. DOI: 10.1634/theoncologist.2017-0423.

[21] HSIN I L, SHEN H P, CHANG H Y, et al. Suppression of PI3K/Akt/mTOR/c-Myc/mtp53 Positive Feedback Loop Induces Cell Cycle Arrest by Dual PI3K/mTOR Inhibitor PQR309 in Endometrial Cancer Cell Lines[J]. Cells, 2021, 10(11): 2916. DOI: 10.3390/cells10112916.

[22] COUSE J F, KORACH K S. Estrogen receptor null mice: what have we learned and where will they lead us[J]. Endocr Rev, 1999, 20(3): 358-417. DOI:10.1210/edrv.20.3.0370.

[23] EMMEN J M, KORACH K S. Estrogen receptor knockout mice: phenotypes in the female reproductive tract[J]. Gynecol Endocrinol, 2003, 17(2): 169-176. DOI:10.1080/gye.17.2.169.176.

[24] CHEN P, LI B, OU-YANG L. Role of estrogen receptors in health and disease[J]. Front Endocrinol(Lausanne), 2022, 13:839005. DOI: 10.3389/fendo.2022.839005.

[25] JANKU F, WHELER J J, WESTIN S N, et al. PI3K/AKT/mTOR inhibitors in patients with breast and gynecologic malignancies harboring PIK3CA mutations[J]. J Clin Oncol, 2012, 30(8): 777-782. DOI: 10.1200/jco.2011.36.1196.

[26] HAO C, WEI Y, MENG W, et al. PI3K/AKT/mTOR inhibitors for hormone receptor-positive advanced breast cancer[J]. Cancer Treat Rev, 2025, 132: 102861. DOI:10.1016/j.ctrv.2024.102861.

[27] AL-QASEM A J, ALVES C L, EHMSEN S, et al. Co-targeting CDK2 and CDK4/6 overcomes resistance to aromatase and CDK4/6 inhibitors in ER+ breast cancer[J]. NPJ Precis Oncol, 2022, 6(1): 68-84. DOI:10.1038/s41698-022-00311-6.

[28] ABU-KHALAF M M, ALEX HODGE K, HATZIS C, et al. AKT/mTOR signaling modulates resistance to endocrine therapy and CDK4/6 inhibition in metastatic breast cancers[J]. NPJ Precis Oncol, 2023, 7(1): 18-30. DOI:10.1038/s41698-023-00360-5.

[29] YUAN J, YANG L, LI Z, et al. The role of the tumor microenvironment in endocrine therapy resistance in hormone receptor-positive breast cancer[J]. Front Endocrinol(Lausanne), 2023, 14: 1261283. DOI:10.3389/fendo.2023.1261283.

[30] REINHARDT K, STüCKRATH K, HARTUNG C, et al. PIK3CA-mutations in breast cancer[J]. Breast Cancer Res Treat, 2022, 196(3): 483-493. DOI:10.1007/s10549-022-06637-w.

[31] WANG Y, LI X, ZHANG S, et al. Analysis of PIK3CA mutations in the primary and recurrent tumors of hormone receptor positive/human epidermal growth factor receptor 2 negative breast cancer[J]. Jpn J Clin Oncol, 2024, 54(9): 1024-1031. DOI: 10.1093/jjco/hyae072.

[32] ANDRé F, CIRUELOS E, RUBOVSZKY G, et al. Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer [J]. N Engl J Med, 2019, 380(20): 1929-1940. DOI:10.1056/NEJMoa1813904.

[33] ANDRé F, CIRUELOS E M, JURIC D, et al. Alpelisib plus fulvestrant for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from SOLAR-1[J]. Ann Oncol, 2021, 32(2): 208-217. DOI:10.1016/j.annonc.2020.11.011.

[34] TURNER N C, IM S A, SAURA C, et al. Inavolisib-Based Therapy in PIK3CA-Mutated Advanced Breast Cancer[J]. N Engl J Med, 2024, 391(17): 1584-1596. DOI:10.1056/NEJMoa2404625.

[35] DENT S, CORTéS J, IM Y H, et al. Phase III randomized study of taselisib or placebo with fulvestrant in estrogen receptor-positive, PIK3CA-mutant, HER2-negative, advanced breast cancer: the SANDPIPER trial[J]. Ann Oncol, 2021, 32(2): 197-207. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.10.596.

[36] BASELGA J, IM S A, IWATA H, et al. 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[J]. Lancet Oncol, 2017, 18(7): 904-916. DOI:10.1016/s1470-2045(17)30376-5.

[37] DI LEO A, JOHNSTON S, LEE K S, et al. Buparlisib plus fulvestrant in postmenopausal women with hormone-receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer progressing on or after mTOR inhibition(BELLE-3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2018, 19(1): 87-100. DOI: 10.1016/s1470-2045(17)30688-5.

[38] KROP I E, MAYER I A, GANJU V, et al. Pictilisib for oestrogen receptor-positive, aromatase inhibitor-resistant, advanced or metastatic breast cancer(FERGI): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial[J]. Lancet Oncol, 2016, 17(6): 811-821. DOI:10.1016/s1470-2045(16)00106-6.

[39] RODON J, PéREZ-FIDALGO A, KROP I E, et al. Phase 1/1b dose escalation and expansion study of BEZ235, a dual PI3K/mTOR inhibitor, in patients with advanced solid tumors including patients with advanced breast cancer[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2018, 82(2): 285-298. DOI:10.1007/s00280-018-3610-z.

[40] LAYMAN R M, HAN H S, RUGO H S, et al. Gedatolisib in combination with palbociclib and endocrine therapy in women with hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer: results from the dose expansion groups of an open-label, phase 1b study[J]. Lancet Oncol, 2024, 25(4): 474-487. DOI:10.1016/s1470-2045(24)00034-2.

[41] TYRAKIS P A, KAMPJUT D, STEELE G F, et al. Multi-node inhibition targeting mTORC1, mTORC2 and PI3Kα potently inhibits the PI3K/AKT/mTOR pathway in endometrial and breast cancer models [J]. Br J Cancer, 2025, DOI:10.1038/s41416-025-03035-z.

[42] WEN Y, MENG L, ZHANG X, et al. Efficacy and safety of phosphatidylinositol 3-kinase inhibitors in patients with chronic lymphocytic leukemia: a meta-analysis and systematic review[J]. Expert Rev Hematol, 2022, 15(9): 849-856. DOI: 10.1080/17474086.2022.2110062.

[43] HOWELL S J, CASBARD A, CARUCCI M, et al. Fulvestrant plus capivasertib versus placebo after relapse or progression on an aromatase inhibitor in metastatic, oestrogen receptor-positive, HER2-negative breast cancer(FAKTION): overall survival, updated progression-free survival, and expanded biomarker analysis from a randomised, phase 2 trial [J]. Lancet Oncol, 2022, 23(7): 851-864. DOI:10.1016/s1470-2045(22)00284-4.

[44] TURNER N C, OLIVEIRA M, HOWELL S J, et al. Capivasertib in Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer[J]. N Engl J Med, 2023, 388(22): 2058-2070. DOI:10.1056/NEJMoa2214131.

[45] NIERENGARTEN M B. FDA approves capivasertib with fulvestrant for breast cancer[J]. Cancer, 2024, 130(6): 835-836. DOI:10.1002/cncr.35238.

[46] TURNER N, DENT R A, O'SHAUGHNESSY J, et al. Ipatasertib plus paclitaxel for PIK3CA/AKT1/PTEN-altered hormone receptor-positive HER2-negative advanced breast cancer: primary results from cohort B of the IPATunity130 randomized phase 3 trial[J]. Breast Cancer Res Treat, 2022, 191(3): 565-576. DOI: 10.1007/s10549-021-06450-x.

[47] CHIA S K L, REDFERN A D, AYOUB J-P M, et al. A double-blind placebo controlled randomized phase III trial of fulvestrant and ipatasertib as treatment for advanced HER2-negative and estrogen receptor positive(ER+) breast cancer following progression on first line CDK 4/6 inhibitor and aromatase inhibitor: The CCTG/BCT MA.40/FINER study (NCT04650581)[J]. Journal of Clinical Oncology, 2025, 43(17_suppl): LBA1005-LBA. DOI: 10.1200/JCO.2025.43.17_suppl.LBA1005.

[48] OKINES A F C, BRAYBROOKE J, MACPHERSON I R, et al. Randomised open-label phase II study of induction standard of care fulvestrant and CDK4/6 inhibition with addition of ipatasertib in metastatic ER+/HER2- breast cancer patients without circulating tumour (ct) DNA suppression(FAIM)[J]. Journal of Clinical Oncology, 2023, 41(16_suppl): TPS1111-TPS. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.TPS1111.

[49] YARDLEY D A, NOGUCHI S, PRITCHARD K I, et al. Everolimus plus exemestane in postmenopausal patients with HR(+) breast cancer: BOLERO-2 final progression-free survival analysis[J]. Adv Ther, 2013, 30(10): 870-884. DOI:10.1007/s12325-013-0060-1.

[50] KOCA E, NIRAVATH P A, ENSOR J, et al. ANETT: PhAse II trial of NEoadjuvant TAK-228 plus Tamoxifen in patients with hormone receptor-positive breast cancer[J]. Breast Cancer Res Treat, 2021, 188(2): 433-439. DOI:10.1007/s10549-021-06214-7.

[51] DAVIS S L, IONKINA A A, BAGBY S M, et al. Preclinical and Dose-Finding Phase I Trial Results of Combined Treatment with a TORC1/2 Inhibitor(TAK-228) and Aurora A Kinase Inhibitor (Alisertib) in Solid Tumors[J]. Clin Cancer Res, 2020, 26(17): 4633-4642. DOI:10.1158/1078-0432.Ccr-19-3498.

[52] CHEN H, HU X, WANG D, et al. Association of PIK3CA mutation with outcomes in HER2-positive breast cancer treated with anti-HER2 therapy: A meta-analysis and bioinformatic analysis of TCGA-BRCA data[J]. Transl Oncol, 2023, 37:101738. DOI:10.1016/j.tranon.2023.101738.

[53] FANUCCI K, GIORDANO A, ERICK T, et al. Practical treatment strategies and novel therapies in the phosphoinositide 3-kinase (PI3K)/protein kinase B (AKT)/mammalian target of rapamycin (mTOR) pathway in hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-negative(HR+/HER2-) advanced breast cancer[J]. ESMO Open, 2024, 9(12): 103997. DOI:10.1016/j.esmoop.2024.103997.

[54] NAKAI M, YAMADA T, SEKIYA K, et al. Use of Liquid Biopsy to Detect PIK3CA Mutation in Metastatic Breast Cancer[J]. J Nippon Med Sch, 2022, 89(1): 66-71. DOI:10.1272/jnms.JNMS.2022_89-107.

[55] ZHANG M, ZHANG X, MA T, et al. Precise subtyping reveals immune heterogeneity for hormone receptor-positive breast cancer[J]. Comput Biol Med, 2023, 163: 107222. DOI: 10.1016/j.compbiomed.2023.107222.

[56] 刘玉婷，白晓彦，张庆镐.PI3K通路与ER阳性乳腺癌的相关性及其PI3K抑制剂的作用[J].生理科学进展，2022，53(3)：179-184.

（收稿日期：2025-06-11）