

乳腺癌治疗新药 AKT 抑制药——Capivasertib

New AKT inhibitor for the treatment of breast cancer——Capivasertib

史 蕤, 张艳华

(北京大学 肿瘤医院 北京市肿瘤防治研究所
药剂科 恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重
点实验室, 北京 100142)

SHI Rui, ZHANG Yan-hua

(Key Laboratory of Carcinogenesis and
Translational Research (Ministry of
Education), Department of Pharmacy,
Peking University Cancer Hospital &
Institute, Beijing 100142, China)

作者简介: 史蕤(1987-), 女, 主管药师, 主要从
事肿瘤临床药学方面工作

通信作者: 张艳华, 主任药师

Tel: (010) 88196206

E-mail: zyh8812@163.com

摘要: 内分泌治疗是激素受体阳性/表皮生长因子受体 2 阴性(HR+/HER2-)晚期乳腺癌患者的主要治疗模式, 但原发性或继发性耐药可导致治疗失败, 影响患者生存。研究显示, 磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)-蛋白激酶 B(AKT)-哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)通路(PAM 通路)异常占耐药患者的 50% 以上。PAM 通路不仅是乳腺癌内分泌治疗耐药的主要机制, 同时也介导化疗、靶向治疗耐药。AKT 是 PAM 通路的核心激酶之一, 抑制其活性可抑制 PAM 通路的异常激活。Capivasertib 是首个 AKT 激酶抑制药, 在 III 期 CAPItello-291 临床研究中, capivasertib 与氟维司群联合组与氟维司群单药组相比, 总体人群、磷脂酰肌醇 3-激酶催化亚基 α /蛋白激酶 B/磷酸酶和张力同源蛋白(PIK3CA/AKT/PTEN)突变人群 PFS 均显著延长。此外, capivasertib 安全性良好, 常见药物不良反应为血糖升高、腹泻及皮肤药物不良反应, 多为 1~2 级, 可耐受。国内外指南均推荐其可用于内分泌治疗失败具有 PIK3CA/AKT/PTEN 突变人群的后线选择。本文主要介绍 capivasertib 的药理机制、药效学、药代动力学、临床试验和安全性信息等内容, 以期助于该药物的临床应用。

关键词: capivasertib; 乳腺癌; 蛋白激酶 B 抑制药**DOI:** 10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.06.026**中图分类号:** R979.1**文献标志码:** A**文章编号:** 1001-6821(2025)06-0886-04

Abstract: Endocrine therapy is the main treatment mode for patients with hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative (HR+/HER2-) advanced breast cancer, but primary or secondary endocrine resistance can lead to treatment failure and affect patient survival. Studies have shown that abnormalities in the phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/protein kinase B (AKT)/mammalian target of rapamycin (mTOR) pathway (PAM pathway) account for more than 50% of endocrine-resistant patients. The PAM pathway is not only the main mechanism of endocrine therapy resistance in breast cancer, but also mediates resistance to chemotherapy and targeted therapy. AKT is one of the core kinases of the PAM pathway, and inhibiting its activity can inhibit the aberrant activation of the pathway. Capivasertib is the first AKT kinase inhibitor, and in the phase III CAPItello-291 clinical study, compared with fulvestrant alone, the combination of capivasertib and fulvestrant significantly increased PFS in the overall population and the phosphatidylinositol-4, 5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit α /protein kinase B/phosphatase and tensin homolog (PIK3CA/AKT/PTEN) mutant population. In addition, capivasertib has a good safety profile, and the common adverse reactions are elevated blood glucose, diarrhea, and skin

adverse reactions, which are mostly grade 1 – 2 and can be well tolerated. Breast cancer treatment guidelines all recommend it for post – line selection in people with *PIK3CA/AKT/PTEN* mutations who have failed endocrine therapy. This article mainly introduces the pharmacological mechanism, pharmacodynamics, pharmacokinetics, clinical trials and safety information of capivasertib, in order to facilitate the clinical application of the drug.

Key words: capivasertib; breast cancer; protein kinase B inhibitor

世界范围内,乳腺癌是女性发病率最高的肿瘤。2019年美国乳腺癌新发病例数约为271 270例,其中女性为268 600例;死亡例数约为42 260例,其中女性为41 760例^[1]。在我国,乳腺癌同样是危害女性健康的主要疾病,根据2022年全国癌症报告^[2],乳腺癌世标发病率为51.17/10万,世标死亡率为10.86/10万。在乳腺癌治疗中,激素受体阳性的患者约占75%左右^[3],这类患者的抗肿瘤治疗可采用内分泌治疗或内分泌治疗与化疗联用。在治疗过程中,部分患者可能面临原发性或内分泌耐药,导致治疗失败,疾病进展^[4]。基于CAPItello – 291临床研究结果^[5],2023年11月经美国食品药品监督管理局批准capivasertib联合氟维司群用于治疗激素受体阳性、HER2阴性(hormone receptor – positive/human epidermal growth factor receptor 2 – negative, HR + /HER2 –)且伴有磷脂酰肌醇 – 3 – 激酶催化亚基 α (phosphatidylinositol – 4,5 – bisphosphate 3 – kinase catalytic subunit alpha, *PIK3CA*)、蛋白激酶B(protein kinase B, *AKT*)或磷酸酶和张力同源蛋白(phosphatase and tensin homolog, *PTEN*)突变的局部晚期或转移性乳腺癌患者的治疗。本文对capivasertib的作用机制、药代动力学(pharmacokinetics, PK)、临床评价、临床应用、安全性等进展进行综述,以期助于该药物的临床应用。

1 作用机制

Capivasertib分子式 $C_{21}H_{25}ClN_6O_2$,摩尔质量428.92 g · mol⁻¹,是丝氨酸/苏氨酸激酶AKT抑制剂,并且对于其3种异构体AKT1、AKT2、AKT3均有抑制活性,体外实验提示半数抑制浓度(half maximal inhibitory concentration, IC₅₀) < 10 nmol · L⁻¹^[4],可以抑制下游AKT底物的磷酸化^[6]。

2 PK

Capivasertib口服后达峰时间(time to peak concentration, t_{max})为1 ~ 2 h,生物利用度为29%,血浆蛋白结合率为22%,稳态分布容积为1 847 L。进食对capivasertib体内过程无显著影响。Capivasertib主要经细胞色素P450酶3A4(cytochrome P450 3A4, CYP3A4)和尿苷二磷酸葡萄糖醛基转移酶2B7(UDP – glucuronosyltransferase 2B7, UGT2B7)代谢。

口服放射性标记的capivasertib 400 mg后,50%和45%的药物分别经粪便及尿液排泄。Capivasertib半衰期为8.3 h,平均清除率为50 L · h⁻¹。

3 临床评价

CAPItello – 291 (NCT04305496)^[5]是一项Ⅲ期随机、双盲、安慰剂对照多中心研究,对照组给予安慰剂 + 氟维司群,试验组给予capivasertib + 氟维司群,共纳入708例HR + /HER2 – 局部进展期或转移性乳腺癌患者。纳入患者在疾病转移阶段,应用芳香化酶抑制药(aromatase inhibitor, AIs)治疗进展或者在AIs辅助或新辅助阶段或完成治疗后12个月内病情进展,未纳入存在临床显著的糖代谢异常,如存在1型、2型糖尿病需要胰岛素治疗或HbA1c ≥ 8%的患者。

研究根据是否存在肝转移、既往是否经过CDK4/6抑制药治疗、居住地区进行性分层随机化,患者按1:1分为试验组($n = 355$)及对照组($n = 353$),试验组患者应用capivasertib 400 mg bid用药4 d,停药3 d,每28 d为1个周期;对照组应用安慰剂;2组患者均使用氟维司群,首月剂量加倍。主要研究终点为全部人群及存在*PIK3CA/AKT1/PTEN*突变人群的无进展生存期(progression – free survival, PFS)。结果显示,总体人群试验组及对照组PFS分别为7.2个月、3.6个月[风险比(hazard ratio, HR) = 0.6, 95% CI 0.51 ~ 0.71, $P < 0.001$];*PIK3CA/AKT1/PTEN*突变人群,试验组及对照组PFS分别为7.3个月、3.1个月(HR = 0.5, 95% CI 0.38 ~ 0.65, $P < 0.001$)。

4 临床应用

药品剂型为包衣片,有每片160 mg、每片200 mg 2种规格,推荐剂量为每次400 mg,每日2次,建议间隔12 h,每次口服2片(规格每片200 mg),第1 ~ 4天用药,第5 ~ 7天不用药,每周重复,每28 d为1个周期,片剂建议整粒吞服,不得咀嚼、碾碎、掰开。如漏服药物,距离日常用药时间4 h内可补服,超过4 h不再补服,第2天亦不加重。

动物实验显示,capivasertib具有胚胎毒性,育龄期妇女应了解相关风险,用药前应排除怀孕状态。鉴于药物对母乳喂养婴儿可能产生严重药物不良反应

的可能性,哺乳期患者不建议用此药。育龄期女性患者 capivasertib 治疗期间及末次用药后 1 个月应注意避孕;男性患者治疗期间及末次用药后 4 个月应注意避孕。目前尚无儿童患者应用 capivasertib 的临床应用的安全性及疗效数据。

CAPItello - 291 临床研究中,接受 capivasertib + 氟维司群的试验组患者共 355 例,其中 ≥ 65 岁患者有 115 例, ≥ 75 岁患者有 24 例,研究结果提示 ≥ 65 岁患者与 65 岁以下患者相比,疗效无差异,但 3 度及以上药物不良反应发生率(57% vs. 36%)、药物减量发生率(30% vs. 15%)、暂停用药比例(57% vs. 30%)及永久停药比例(23% vs. 8%)均升高。

轻度肝功能不全[胆红素 $\leq$ 正常上限值(upper limit of normal, ULN)且谷草转氨酶(glutamic - oxaloacetic transaminase, GOT) $>$ ULN 或胆红素 $> 1.0 \sim 1.5 \times$ ULN 及任何 GOT]患者应用 capivasertib 的 PK 参数无显著性差异;中度肝功能不全(胆红素 $> 1.5 \sim 3.0 \times$ ULN 及任何 GOT)患者的药品体内过程未经完整表征,重度肝功能不全(胆红素 $> 3.0 \times$ ULN 及任何 GOT)患者无使用经验。

轻至中度肾功能不全($\text{CL}_{\text{Cr}} 30 \sim 89 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$)患者应用 capivasertib 的 PK 参数无显著性差异。重度肾功能不全($15 \sim 29 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$)患者无使用经验。

Capivasertib 经 CYP3A4 代谢,治疗期间应避免使用 CYP3A 中强抑制药;如无法避免联用, capivasertib 日剂量需降至 320 mg bid ;当 CYP3A 中强抑制药停止用药,在 CYP3A 抑制药 3 ~ 5 个半衰期后,可恢复 capivasertib 联用前剂量。治疗期间避免应用 CYP3A4 强及中度诱导药,以免降低疗效。UGT2B7 抑制药丙磺舒并未显著影响 capivasertib 体内 PK 参数。

5 安全性

Capivasertib 常见药物不良反应有血糖升高、腹泻、皮疹,在 $80 \sim 800 \text{ mg}$ 剂量范围内存在量效关系,即剂量越大,药物不良反应越严重。在 CAPItello - 291 临床研究中, capivasertib + 氟维司群组的最常见 3 度及以上药物不良反应包括皮疹(12.1% vs. 0.3%)、腹泻(9.3% vs. 0.3%)。

血糖升高 CAPItello - 291 研究中血糖升高发生率约为 18%, 3 度(需住院治疗,并启动胰岛素治疗)或 G4(危及生命,需立即干预)血糖升高发生率为 2.8%, 酮症酸中毒发生率为 0.3%, 糖尿病代谢失代偿发生率为 0.6%。首次血糖升高的中位时间为用药后 15 d。由于血糖升高导致暂停用药及永久停药的发生率均为 0.6%。研究中出现高血糖的患者

($n = 65$)中,45% 接受降糖治疗,其中 15% 应用胰岛素,29% 应用二甲双胍。

在治疗前,应完善空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、糖化血红蛋白(hemoglobin A1C, HbA1c),并控制好血糖。患者出现血糖升高的症状,如烦渴、多尿、食欲增加但体质量降低,应及时联系医师。治疗首周期,应每 2 周检测 FBG,此后至少每月监测;此外,应每月检测 HbA1c。对于高风险患者,体质量指数(body mass index, BMI) $\geq 30 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$ 、FBG $> 8.9 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, HbA1c $>$ ULN 的患者、同时使用静脉糖皮质激素或存在感染的患者应提高检测频率。

患者治疗期间出现血糖升高,应至少每周 2 次监测 FBG,直至 FBG 恢复正常;采用降糖治疗后仍需进行 FBG 监测,至少每周 1 次,连续 8 周,随后每 2 周监测 1 次或有临床症状时监测。在治疗期间应注意患者生活方式的改善以应对血糖升高,并根据血糖值调整用药,根据检查结果,选择不同的应对措施:FBG $> 8.9 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 或 HbA1c $> 7\%$, 应开始或加强降糖治疗;FBG 在 $9.0 \sim 13.9 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 应暂停使用 capivasertib 直至 FBG $\leq 8.9 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 血糖在 28 d 内恢复,原剂量重新使用 capivasertib;如 $> 28 \text{ d}$ 恢复,则下调 1 个剂量水平;FBG 在 $14.0 \sim 27.8 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 暂停使用 capivasertib 直至 FBG $\leq 8.9 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 如在 28 d 内恢复,下调 1 个剂量水平重新使用 capivasertib;如 $> 28 \text{ d}$ 恢复,永久停药。FBG $> 27.8 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 或出现危及生命的高血糖或 FBG $\geq 27.8 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 持续 24 h, 永久停药。如 24 h 内 FBG $\leq 27.8 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 则根据相应级别处理。

腹泻 临床研究中腹泻发生率为 72%, G3/4 度腹泻发生率为 9%, 由于腹泻导致减量或永久停药的患者比例分别为 8% 和 2%。首次腹泻的中位发生时间为 8 d,首次中位恢复时间为 4 d。

在出现腹泻的患者($n = 257$)中,59% 使用了止泻药物对症处理。严重者可出现脱水。建议患者出现腹泻症状后立即开始止泻治疗,并且增加口服补液,根据腹泻严重程度,调整用药方案:腹泻 2 度(较基线增加 $<$ 每天 4 次),暂停 capivasertib 直至腹泻恢复至 ≤ 1 度,在 28 d 内恢复,根据临床情况原剂量或降低 1 个剂量水平重启 capivasertib;如在 28 d 后恢复,降低 1 个剂量水平重启;再次出现腹泻,应降低 1 个剂量水平;腹泻 3 度(较基线每天增加 4 ~ 6 次),暂停用药直至恢复至 ≤ 1 度;如在 28 d 内恢复,根据临床情况原剂量或降低 1 个剂量水平重新使用 capivasertib;如在 28 d 后恢复,永久停药;腹泻 4 度(危及生命),

应永久停药。

皮肤药物不良反应 可表现为皮疹、多形渗出性红斑(erythema multiforme, EM)、手足综合征(palmar-planar erythrodysesthesia, PPE)、嗜酸性粒细胞增多症及全身症状(eosinophilia and systemic symptoms, DRESS)。临床研究中皮肤药物不良反应发生率为58%, G3/4度发生率为17%, EM发生率为1.7%, DRESS发生率为0.3%;由于皮肤药物不良反应导致减量或永久停药的患者比例均为7%。首次出现皮肤药物不良反应的中位发生时间为13 d,首次中位恢复时间为12 d。

在出现皮肤药物不良反应的患者($n = 204$)中,44%使用了激素对症处理,其中局部激素及静脉激素使用分别为37%和19%。

建议患者出现皮肤药物不良反应后尽早皮肤科就诊,并根据皮肤药物不良反应的严重程度,调整capivasertib用药,2度皮肤药物不良反应,暂停capivasertib直至恢复至 ≤ 1 度,原剂量重新使用capivasertib;如持续存在或复发则降低1个剂量水平;3度,暂停用药直至恢复至 ≤ 1 度,如在28 d内恢复,原剂量重新使用capivasertib;如在28 d后恢复,降低1个剂量水平重新使用;再次出现G3皮肤药物不良反应,则永久停药。4度,永久停药。

出现除血糖升高、腹泻、皮肤药物不良反应外的其他药物不良反应,应遵循以下原则:2度药物不良反应,暂停用药直至恢复至 ≤ 1 度,原剂量重新使用capivasertib;3度药物不良反应,暂停用药直至恢复至 ≤ 1 度,如在28 d内恢复,原剂量重新使用capivasertib;如在28 d后恢复,降低1个剂量水平重启;4度药物不良反应,则永久停药。

根据药物不良反应严重程度,共有2个剂量下调,分别为320 mg bid及200 mg bid,用药4 d,停药3 d。

6 讨论

内分泌治疗是HR+/HER2-转移性乳腺癌患者的重要的治疗方式,但部分患者存在原发性或继发性耐药,导致治疗效果不佳。深入研究内分泌耐药的机制并开发新的药物,可为耐药患者后续治疗提供新的选择^[7]。

PAM通路在乳腺癌发生发展中发挥重要作用,涉及肿瘤细胞生长、增殖、存活、血管生成等过程,其过度激活是转移性乳腺癌内分泌治疗、化疗、靶向治疗

耐药的重要机制。有研究显示,在HR+/HER2-的乳腺癌人群中,由于不同突变导致PAM通路激活的突变率高达50%,其中PIK3CA突变、PTEN缺失、PTEN突变、AKT突变占比分别为31%、34%、5%、3%^[4]。

作为首个上市的AKT抑制药,capivasertib疗效确定,其间断给药模式是基于临床前及临床研究数据,目的在于最大化AKT的抑制作用,并优化药物的治疗窗。相比于PAM通路其他治疗药物,capivasertib药物不良反应可耐受,安全性好,目前,美国国立综合癌症网络^[8]、中国临床肿瘤学会^[9]指南推荐AKT抑制药可作为乳腺癌内分泌治疗进展,具有的生物标记物突变(PIK3CA, AKT1或PTEN)患者的一个治疗选择。

参考文献:

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2019 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2019, 69(1):7—34.
- [2] HAN B, ZHENG R, ZENG H, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022 [J]. *J Natl Cancer Cent*, 2024, 4(1):47—53.
- [3] LUBOFF A J, DEREMER D L. Capivasertib: A novel AKT inhibitor approved for hormone-receptor-positive, HER-2-negative metastatic breast cancer [J]. *Ann Pharmacother*, 2024, 58(12):1229—1237.
- [4] ANDRIKOPOULOU A, CHATZINIKOLAOU S, PANOURGIAS E, et al. The emerging role of capivasertib in breast cancer [J/OL]. *Breast*, 2022, 63:157—167. 2022-04-01 [2024-07-21]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35398754/>.
- [5] 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.
- [6] FDA. Capivasertib label [EB/OL]. 2024-09-23 [2024-09-24]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/218197s000lbl.pdf.
- [7] SIRICO M, JACOBS F, MOLINELLI C, et al. Navigating the complexity of PI3K/AKT pathway in HER-2 negative breast cancer: Biomarkers and beyond [J/OL]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2024, 200:104404. 2024-08-01 [2024-08-21]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38815877/>.
- [8] NCCN CLINICAL PRACTICE GUIDELINES IN ONCOLOGY. Breast cancer version 4 [EB/OL]. 2024-07-03 [2024-08-21]. <https://nccn.medlive.cn/guide/download?n=63b05d6d9b2e65d829ca84bf8e4ace8d.pdf&f=dXBsb2FkL2d1aWR1L3BkZi8yMDI0MDV&dn=QnJlYXN0Q2FuY2VzXzlwMjQuVjRrRU4=>.
- [9] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)乳腺癌诊疗指南 2023 [M]. 北京:人民卫生出版社, 2024:108—109.

(收稿日期 2024-10-20)