中图分类号：R965；R969　　文献标志码：A　　文章编号：1006－4931(2025)10－0130－06
doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2025.10.029

AKT抑制剂capivasertib治疗乳腺癌研究进展*

廖　强[1]，杨　林[1]，徐晓菲[2]，韩　娟[3]，程　凯[4△]

（1. 四川大学华西医院，四川 成都　610000；2. 四川省德阳市旌阳区中医院，四川 德阳　618000；3. 四川省成都市第二人民医院，四川 成都　641421；4. 四川省肿瘤医院·四川省肿瘤研究所·四川省癌症防治中心·电子科技大学附属肿瘤医院，四川 成都　610041）

摘要：目的　为蛋白激酶B(AKT)抑制剂capivasertib治疗乳腺癌提供参考。**方法**　采用计算机检索Web of Science、GeenMedical、PubMed、ClinicalTrials、中国知网、万方数据库2010年至2024年相关文献，分析capivasertib治疗乳腺癌的作用机制，药物代谢动力学和药物效应动力学，并总结其临床应用安全性。**结果**　capivasertib主要作用机制为抑制所有AKT亚型，防止AKT引起的底物磷酸化，阻断磷脂酰肌醇3激酶(PI3K)/AKT信号传导，从而抑制肿瘤生长。在80～800 mg剂量范围内，capivasertib暴露量与剂量呈正相关，首次口服给药80 mg后，达到中位最大血浆浓度的时间为2 h；每次480 mg，每天2次，每周给药4 d，停药3 d(4/7给药方案)适合长期使用；剂型及食物代谢对capivasertib无显著影响；capivasertib可通过粪便和尿液排泄。Ⅰ期药物临床试验表明，与capivasertib单药治疗比较，联合氟维司群治疗的客观缓解率(ORR)更高(36% 比20%)。Ⅱ期药物临床试验表明，capivasertib联合氟维司群治疗可显著延长患者的总生存期和无进展生存期(PFS)。Ⅲ期药物临床试验表明，在存在*AKT*突变的激素受体(HR)阳性/人表皮生长因子受体2(HER2)阴性晚期乳腺癌患者中，capivasertib联合氟维司群治疗较使用氟维司群单药治疗显著延长了PFS，提高了ORR。Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ期药物临床试验中，capivasertib的安全性可控，主要不良反应为腹泻、皮疹、恶心、呕吐、疲乏等，多为1～2级，可通过减量、暂停给药等方式缓解。**结论**　capivasertib联合氟维司群治疗HR阳性/HER2阴性晚期乳腺癌患者，可显著延长患者的PFS，提高ORR，且安全性可控，为乳腺癌患者提供了新的治疗选择。

*基金项目：四川省医学重点学科(实验室)及重点专项立项建设项目[川卫发〔2019〕30号]。
第一作者：廖强，男，大学本科，药师，研究方向为医院药学，(电子信箱)lq123654321@163.com。
△通信作者：程凯，男，硕士，副主任药师，研究方向为临床药学，(电子信箱)nedvedfsk@163.com。

参考文献

[1] 林真民，余恒毅. 盐酸莫西沙星片致严重固定性药疹1例[J]. 药物流行病学杂志，2020，29(5)：364－365.
[2] 何　娟，杨　怡，周　勇，等. 牛黄解毒片致固定性药疹及药物诱发大疱性类天疱疮1例[J]. 实用皮肤病学杂志，2024，17(2)：123－125.
[3] 唐　萍，王　华，任发亮. 儿童多发性固定性药疹14例临床分析及文献复习[J]. 皮肤病与性病，2022，44(2)：112－114.
[4] SANTOSA A，TEO BW，SHEK LPC，et al. Fixed drug eruption caused by piperacillin－tazobactam[J]. J Investig Allergol Clin Immunol，2013，23(2)：132－133.
[5] PATEL S，JOHN AM，HANDLER MZ，et al. Fixed Drug Eruptions：An Update，Emphasizing the Potentially Lethal Generalized Bullous Fixed Drug Eruption[J]. American Journal of Clinical Dermatology，2020，21(3)：393－399.
[6] BYRD RC，MOURNIGHAN KJ，BACA－ATLAS M，et al. Generalized bullous fixed－drug eruption secondary to the influenza vaccine[J]. Jaad Case Reports，2018，4(9)：953－955.
[7] ANDERSON HJ，LEE JB. A Review of Fixed Drug Eruption with a Special Focus on Generalized Bullous Fixed Drug Eruption[J]. Medicina(Kaunas)，2021，57(9)：925.
[8] BRAHIMI N，ROUTIER E，RAISON－PEYRON N，et al. A three－year－analysis of fixed drug eruptions in hospital settings in France[J]. Eur J Dermatol，2010，20，461－464.
[9] BEN FADHEL N，CHAABANE A，AMMAR H，et al. Clinical features，culprit drugs，and allergology workup in 41 cases of fixed drug eruption[J]. Contact Dermat，2019，81，336－340.
[10] MAHBOOB A，HAROON TS. Drugs causing fixed eruptions：A study of 450 cases[J]. Int J Dermatol，1998，37(11)：833－838.
[11] PAI VV，KIKKERI NN，ATHANIKAR SB，et al. Retrospective analysis of fixed drug eruptions among patients attending a tertiary care center in Southern India[J]. Indian J Dermatol Venereol Leprol，2014，80(2)：194.
[12] 王　倩，张丽霞，薛　竞. 泛发性固定性药疹45例临床分析[J]. 中国皮肤性病学杂志，2021，35(7)：763－767.
[13] TERAKI Y，SHIOHARA T. IFN－gamma－producing effector CD_8^+T cells and IL－10－producing regulatory CD_4^+T cells in fixed drug eruption[J]. J Allergy Clin Immunol，2003，112(3)：609－615.
[14] MIZUKAWA Y，YAMAZAKI Y，SHIOHARA T. *In vivo* dynamics of intraepidermal CD_8^+ T cells and CD_4^+ T cells during the evolution of fixed drug eruption[J]. Br J Dermatol，2008，158(6)：1230－1238.
[15] TERAKI Y，SHIOHARA T. IFN－gamma－producing effector CD_8^+ T cells and IL－10－producing regulatory CD_4^+ T cells in fixed drug eruption[J]. J Allergy Clin，Immunol，2003，112(3)：609－615.
[16] JUNG JW，CHO SH，KIM KH，et al. Clinical Features of Fixed Drug Eruption at a Tertiary Hospital in Korea[J]. Allergy Asthma & Immunology Research，2014，6(5)：415－420.
[17] 詹志红，薛鸿林，费　燕. 103例药物致固定性药疹的文献分析[J]. 中国药理学通报，2015，31(B11)：44.

(收稿日期：2024－07－26；修回日期：2024－12－11)

Ⅲ期药物临床试验表明，capivasertib 治疗晚期乳腺癌患者常见不良反应为腹泻、恶心、皮疹，患者可耐受。**结论** Capivasertib 在 HR 阳性/HER2 阴性乳腺癌治疗中展现出良好前景，其通过抑制 AKT 通路与内分泌治疗联用，可显著提高患者 PFS。

关键词：capivasertib；乳腺癌；蛋白激酶 B 抑制剂；细胞周期蛋白依赖性激酶 4；细胞周期蛋白依赖性激酶 6

Research Progress of AKT Inhibitor Capivasertib in the Theatment of Breast Cancer

LIAO Qiang[1], YANG Lin[1], XU Xiaofei[2], HAN Juan[3], CHENG Kai[4]

(1. West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan, China 610000; 2. Jingyang District Hospital of Traditional Chinese Medicine, Deyang, Sichuan, China 618000; 3. Chengdu Second People's Hospital, Chengdu, Sichuan, China 641421; 4. Sichuan Cancer Hospital·Sichuan Cancer Institute·Sichuan Cancer Center·Cancer Hospital Affiliated to University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu, Sichuan, China 610041)

Abstract: Objective To provide a reference for the treatment of breast cancer with protein kinase B (AKT) inhibitor capivasertib. **Methods** Relevant literature performed in Web of Science, GeenMedical, PubMed, ClinicalTrials, CNKI, Wanfang database from 2010 to 2024 were searched by using computer. The mechanism of action, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of capivasertib in breast cancer treatment were analyzed, and the safety of its clinical application was summarized. **Results** The main mechanism of capivasertib is to inhibit all AKT subtypes, prevent substrate phosphorylation caused by AKT, and block phosphatidylinositol 3 - kinase (PI3K) / AKT signaling, thereby inhibiting tumor growth. In the dose range of 80 - 800 mg, the exposure of capivasertib is positively correlated with the dose. After the first oral administration of 80 mg, the time to reach the median maximum plasma concentration is 2 hours. Each time 480 mg, twice daily, 4 days on / 3 days off every week (4 / 7 dosing regimen) is suitable for long - term use. The dosage form and food metabolism have no significant effect on capivasertib, and capivasertib can be excreted through feces and urine. Phase Ⅰ drug clinical trials showed that compared with capivasertib monotherapy, the objective response rate (ORR) of combined fulvestrant treatment was higher (36% *vs.* 20%). Phase Ⅱ drug clinical trials showed that capivasertib combined with fulvestrant could significantly prolong the overall survival and progression - free survival (PFS) of patients. Phase Ⅲ drug clinical trials showed that in patients with hormone receptor (HR) positive / human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) negative advanced breast cancer with *AKT* mutations, capivasertib combined with fulvestrant treatment significantly prolonged PFS and improved ORR compared with fulvestrant monotherapy. Phase Ⅰ, Ⅱ and Ⅲ drug clinical trials showed that the common adverse reactions of capivasertib in the treatment of patients with advanced breast cancer were diarrhea, nausea and rash, which could be tolerated by patients. **Conclusion** Capivasertib has shown good prospects in the treatment of HR positive / HER2 negative breast cancer. It can significantly improve the PFS of patients by inhibiting the AKT pathway and combined with endocrine therapy.

Key words: capivasertib; breast cancer; protein kinase B inhibitor; cyclin - dependent kinase 4 / cyclin - dependent kinase 6

乳腺癌为女性常见恶性肿瘤，据统计每年全球新增患者超 200 万例[1]。2022 年全球恶性肿瘤统计表明，乳腺癌的发病率和死亡率均居女性恶性肿瘤首位（分别占 23.8% 和 15.4%）[2]。国内癌症负担数据表明，2005 年至 2020 年，乳腺癌取代结肠癌和直肠癌成为女性癌症相关死亡的第五大原因[3]。全球乳腺癌女性患者 1，3，5，10 年生存率分别为 92%，75%，73%，61%[4]。根据不同的分子分型及临床分期，乳腺癌常见治疗方式包括手术治疗、放射治疗（简称放疗）、化学治疗（简称化疗）、靶向治疗（如曲妥珠单抗和帕妥珠单抗）、免疫检查点抑制剂治疗和内分泌治疗[5]。越来越多的癌症患者被检测出存在基因突变。乳腺癌患者中，超过 50% 具有一种或多种基因的突变，包括磷脂酰肌醇 3 激酶（*PI3KCA*）突变（31%）、磷酸酶与张力蛋白同源物（*PTEN*）缺失（34%）、*PTEN* 突变（5%）和蛋白激酶 B（*AKT1*）突变（3%）[6]等。为使以上基因突变患者得到更精准有效的治疗，2023 年 11 月 16 日，美国食品与药物监督管理局（FDA）批准 capivasertib（代号：AZD5363）上市，联合氟维司群用于治疗至少接受过一种以芳香化酶抑制剂为基础的治疗后或在完成辅助治疗后 12 个月内复发的激素受体（HR）阳性 / 人表皮生长因子受体 2（HER2）阴性，且携带至少 1 种 *PI3KCA* / *AKT1* / *PTEN* 突变的局部晚期或转移性乳腺癌患者。本研究中检索 Web of Science、GeenMedical、PubMed、ClinicalTrials、中国知网、万方数据库 2010 年至 2024 年相关文献，总结 capivasertib 作用机制、药物代谢动力学（简称药代学）和药物效应动力学（简称药效学）、临床研究和安全性，旨在为其临床安全用药提供参考。现报道如下。

1 作用机制

AKT 为丝氨酸 / 苏氨酸蛋白激酶，包含 3 种亚型（AKT1、AKT2、AKT3），是 PI3K / AKT 通路中的关键节点。AKT 活性受受体酪氨酸激酶（RTK）调节，RTK 激活 PI3K，导致 AKT 通过其氨基末端 Pleckstrin 同源（PH）结构域易位至细胞膜，并通过催化结构域内丝氨酸 473 位点（Ser 473）和苏氨酸 308 位点（Thr308）处的磷酸化激活 AKT[7]。AKT 激活后会磷酸化 40 kDa 的富含脯氨酸的 AKT 底物（PRAS40）和糖原合成酶 3β（GSK3β）及下游途径蛋白 S6，最终促进细胞增殖、肿瘤生长和进展。

因此，PI3K / AKT通路在细胞增殖、生长和新生血管形成中发挥关键作用。PI3K / AKT通路是肿瘤中最常改变的信号通路之一。约50%的HR阳性乳腺癌患者和25%的三阴性乳腺癌患者存在PI3K / AKT通路过度激活，主要由于HR阳性的*PIK3CA*突变和三阴性乳腺癌中PTEN缺失所致[8]。capivasertib是一种高效的泛AKT抑制剂，可抑制所有AKT亚型，防止AKT引起的底物磷酸化，阻断PI3K / AKT信号传导，抑制肿瘤生长，并增加其对内分泌治疗或化疗的敏感性。

2 药动学

2.1 吸收

研究表明，在80～800 mg剂量范围内，capivasertib暴露量与剂量呈正相关[9]。capivasertib首次口服80 mg后，达到中位最大血浆浓度（C_{max}）的时间（t_{max}）为2 h，终末半衰期（$t_{1/2}$）约为10 h。绝对生物利用度为29%。

在capivasertib的Ⅰ期剂量爬坡试验中[9]，患者接受80 mg起始剂量，并以80 mg逐步递增，每天2次，连续21 d，直至达到最大耐受剂量（MTD）。结果MTD为600 mg，每天2次。考虑到剂量限制性毒性（DLT），同步开展了2种以480 mg、每天2次为起始剂量的间断给药方案：每周给药4 d，停药3 d（4 / 7给药方案）和每周给药2 d，停药5 d（2 / 7给药方案），每个方案的剂量持续递增，直至达到DLT并确定MTD。结果最终确定480 mg，每天2次，4 / 7给药方案适合长期使用。此方案中，第4天的C_{max}为1 426 ng / mL，最低血浆浓度（C_{min}）为357 ng / mL，血浆浓度－时间曲线下面积（AUC）为7 952（ng·h）/ L。

剂型及食物代谢对capivasertib均无显著影响。DEAN等[10]的研究表明，片剂和胶囊的药代学安全性及耐受性无显著差异。

食物虽然降低了吸收率，但不影响生物利用度，也不会显著影响安全性和耐受性[11]。

2.2 分布

capivasertib稳态口腔分布容积为1 847 L（36%），血浆蛋白结合率为78%[12]。

2.3 代谢

CPY3A4抑制剂或诱导剂会影响capivasertib的代谢。MILLER等[13]在capivasertib单药或联合CPY3A4抑制剂伊曲康唑的研究中发现，两药联用时，C_{max}增加1.70倍，AUC增加1.95倍，提示CYP3A4抑制剂会导致capivasertib暴露量增加。相反，CYP3A4诱导剂则会导致capivasertib暴露量降低[14]。

2.4 排泄

capivasertib排泄途径有粪便和尿液。单次口服标记放射性物质capivasertib 400 mg后，分别在粪便中检测到50%、尿液中45%的放射性物质[14]。capivasertib药代学不受人种 / 民族、性别、体质量（32～150 kg）、年龄（26～87岁）、轻度肝功能损害、轻度至中度肾功能损害的影响。中度肝功能损害或重度肾功能损害的影响暂无相关报道。

3 药效学

capivasertib作用机制已在动物实验中得到了验证。予癌模型小鼠capivasertib[15]，结果capivasertib抑制了AKT所有亚型，并抑制了AKT底物活化。

现有研究证明，capivasertib对乳腺癌、前列腺癌、子宫内膜癌、胃癌、膀胱癌、肝癌、血液癌及脑膜瘤等相关肿瘤有一定抑制作用[16－19]。在多种肿瘤类型的小鼠异种移植物中capivasertib也证明了抗肿瘤活性[15]。同时，capivasertib与恩扎卢胺[20]、多西他赛[21]、拉帕替尼[22]等药物具有协同作用。

4 临床研究

4.1 Ⅰ期药物临床试验

SMYTH等[23]开展了capivasertib单药或与氟维司群联合用于*AKT1*突变、ER阳性转移性乳腺癌患者的Ⅰ期药物临床试验。63例患者中，20例患者采用capivasertib单药治疗（单药组），43例患者采用联合治疗（联合组，其中28例患者曾接受过氟维可群预处理，15例患者为氟维可群初始）。依据capivasertib剂量爬坡试验结果，单药组给药方案为capivasertib每天2次，每次480 mg，4 / 7给药方案，治疗3周。联合组给药方案为氟维司群每月1次，每次500 mg，首次给药后2周再给予每次500 mg；capivasertib每天2次，每次400 mg，4 / 7给药方案。研究显示，单药组患者客观缓解率（ORR）为20%，联合组氟维司群预处理患者的ORR为36%，氟维司群初治患者的ORR也为20%。Ⅰ期药物临床试验显示出了较好的临床疗效，对比capivasertib单药治疗，联合氟维司群预处理患者，ORR显示出更好的结果，此试验结果为Ⅱ期临床试验的研究奠定了一定基础。

4.2 Ⅱ期药物临床试验

一项随机、双盲、安慰剂对照Ⅱ期药物临床试验[24]中，探讨了氟维司群联合capivasertib对芳香酶抑制剂耐药的晚期乳腺癌患者无进展生存期（PFS）的影响。该研究中纳入了140例体能状态（PS）评分0～2分且ER阳性 / HER2阴性，转移性或局部晚期的绝经后使用芳香酶抑制剂后复发或进展的无法手术的乳腺癌患者，随机分为氟维司群联合capivasertib组（n = 69）或氟维司群单药组（n = 71）。氟维司群给药方案为每周期的第1天以肌内注射500 mg（2次），并在周期第15天给予额外的负荷剂量。capivasertib给药方案为400 mg，每天2次，4 / 7给药方案。PFS中位随访时间为4.9个月［95*CI*

(1.6, 11.6)]。结果表明，氟维司群联合 capivasertib 组患者的中位 PFS 为 10.3 个月[95%*CI*(5.0, 13.2)]，ORR 为 29%，而氟维司群单药组患者的中位 PFS 为 4.8 个月[95%*CI*(3.1, 7.7)]，ORR 为 8%，氟维司群联合 capivasertib 组患者的 PFS 明显长于氟维司群单药组，ORR 也显著升高[24]。在一项为期 5 年的随访更新分析中，与单用氟维司群相比，capivasertib 联合氟维司群治疗的患者总生存期(OS)显著延长[29.3 个月比 23.4 个月，95%*CI*(0.45, 0.97)][25]。研究表明，capivasertib 联合氟维司群，PFS 和 OS 分别延长 5.5 个月和 5.9 个月，ORR 提高了 21%，疗效可观，Ⅲ期临床试验值得期待。

4.3 Ⅲ期药物临床试验

一项 Ⅲ 期、随机、双盲临床研究中，患者随机分为接受氟维司群联合 capivasertib 治疗或氟维司群单药治疗，主要研究终点为评估 *AKT* 突变患者的 PFS 与 ORR。该研究入选人群包括 HR 阳性 / HER2 阴性晚期乳腺癌患者，绝经前、围绝经期和绝经后的女性患者，以及男性患者，患者群不筛选入组前是否使用过细胞周期蛋白依赖性激酶 4 和 6(CDK4 / 6)抑制剂治疗。研究入选 708 例患者，其中 355 例患者接受 capivasertib 氟维司群治疗，353 例患者接受氟维司群单药治疗。氟维司群给药方案为每次 500 mg，前 3 次每 14 d 肌内注射 1 次，然后每 28 d 注射 1 次，capivasertib 给药方案为 400 mg，每天 2 次，4 / 7 给药方案。入组患者中，289 例(40.8%)存在 *AKT* 突变。在总体人群中，capivasertib 联合氟维司群组患者的中位 PFS 为 7.2 个月，ORR 为 22.9%，而氟维司群单药组患者的中位 PFS 为 3.6 个月，ORR 为 12.2%。在 *AKT* 突变的人群中，capivasertib 联合氟维司群组患者的中位 PFS 为 7.3 个月，ORR 为 28.8%，而氟维司群单药组患者的中位 PFS 为 3.1 个月，ORR 为 9.7%[26]。结果表明，capivasertib 联合氟维司群治疗比氟维司群单药治疗的中位 PFS 延长了 3.6 个月，ORR 提高了 10.7%。在存在 *AKT* 突变的 HR 阳性 / HER2 阴性晚期乳腺癌患者中，capivasertib 联合氟维司群治疗的中位 PFS 也比氟维司群单药治疗延长了 2 个月，ORR 提高了 19.1%。

4.4 其他研究

4.4.1 三阴性乳腺癌

SCHMID 等[27]开展的 capivasertib 联合紫杉醇治疗转移性三阴性乳腺癌的 Ⅱ 期药物试验中，共 140 例未经治疗的转移性三阴性[即 ER 阴性、孕激素受体(PR)阴性和 HER2 阴性)乳腺癌的女性患者(中位年龄 54 岁)参加试验并随机(1∶1)接受紫杉醇联合 capivasertib 治疗或紫杉醇单药治疗。研究表明，相比单药治疗，紫杉醇联合 capivasertib 治疗下中位 PFS 延长了 1.7 个月[5.9 个月 *vs*. 4.2 个月，95%*CI*(0.50, 1.08)]。

4.4.2 转移性去势抵抗性前列腺癌

CRABB 等[28]开展的一项多西他赛和泼尼松联合 capivasertib 治疗转移性去势抵抗性前列腺癌的 Ⅱ 期药物临床试验中 150 例患者(中位年龄 69 岁)，随机(1∶1)接受 capivasertib 治疗或安慰剂治疗，所有患者均予多西他赛和泼尼松龙治疗。研究表明，相比多西他赛和泼尼松联合安慰剂治疗，多西他赛和泼尼松联合 capivasertib 治疗患者的中位 OS 延长了 10.88 个月[31.15 个月 *vs*. 20.27 个月，95%*CI*(0.34, 0.88)]。

4.4.3 B 细胞非霍奇金淋巴瘤

HODSON 等[29]的一项 capivasertib 单药治疗复发或难治性 B 细胞非霍奇金淋巴瘤 Ⅱ 期药物临床试验中，共纳入 15 例患者，13 例患者 ORR 为 54%，其中 1 例完全缓解，6 例部分缓解，表明 capivasertib 单药治疗 B 细胞非霍奇金淋巴瘤有效。

4.4.4 实体瘤、头颈鳞状细胞癌

ABUSHANAB 等[30]的研究评价了 capivasertib 对实体瘤患者的临床疗效和安全性，结果提示，capivasertib 联合化学治疗(简称化疗)或激素在治疗实体瘤方面显示出较好的抗肿瘤活性和良好的安全性。

LANG 等[31]研究表明，与单独使用任何 1 种药物表明，capivasertib 联合 saracatinib 可更有效抑制头颈鳞状细胞癌的生长。

5 安全性

SMYTH 等[23]的 Ⅰ 期药物临床试验中，capivasertib 单药组中常见的不良事件(AE)有腹泻(65%)、恶心(50%)、高血糖(45%)和呕吐(45%)。capivasertib 联合氟维司群组中常见的 AE 有腹泻(59%)、恶心(30%)、斑丘疹(21%)、疲劳(18%)和高血糖(18%)。单药组中，50% 患者的 AE ≥ 3 级，最常见的是高血糖(30%)和斑丘疹(20%)；联合组中，21% 患者的 AE ≥ 3 级，最常见的是斑丘疹(9%)。在单药组和联合组中，capivasertib 暴露的中位持续时间分别为 166 d(平均日剂量 870 mg)和 123 d(平均日剂量 775 g). 单药组中，有 13 例(65%)患者中断剂量，7 例(35%)患者减少剂量，1 例(5%)患者由于治疗相关 AE 而停药。联合组中，19 例(43%)患者因治疗相关 AE 中断剂量，4 例(9%)患者因治疗相关 AE 减少剂量，5 例(11%)患者因 AE 停药，其中 3 例患者与治疗相关(嗜酸性粒细胞性肺炎、疲劳和皮疹)。两组均未出现与治疗相关或 AE 所致的死亡。

在 JONES 等[24]的 Ⅱ 期药物临床试验中，最常见的 3 - 4 级 AE 为高血压，capivasertib 组中有 22 例(32%)患者，氟维司群单药组中有 17 例(24%)患者，腹泻分别有 10 例(14%)和 3 例(4%)患者，皮疹分别有 14 例(20%)

和0例患者，感染分别有4例(6%)和2例(3%)，疲劳分别有1例(1%)和3例(4%)。仅在氟维司群联合capivasertib组发生严重不良反应，包括急性肾损伤(2例)、腹泻(3例)、皮疹(2例)、高血糖(1例)、意识丧失(1例)、败血症(1例)和呕吐(1例)。1例患者接受capivasertib治疗时因非典型肺部感染而死亡，无疾病进展，经评估可能与capivasertib治疗有关。氟维司群联合capivasertib组中另1例死亡患者原因不明，两组所有剩余的死亡患者(氟维司群联合capivasertib组19例，氟维司群单药组31例)均与疾病相关。以上研究表明，氟维司群联合capivasertib可耐受。

在TURNER等[26]Ⅲ期药物临床试验中，腹泻和皮疹是氟维司群联合capivasertib治疗的主要AE。氟维司群联合capivasertib组对比安慰剂组，报告的任何级别的常见AE主要有腹泻(72.4%比20.0%)、皮疹(38.0%比7.1%)、恶心(34.6%比15.4%)、高血糖(16.3%比3.7%)。≥3级的AE为皮疹(12.1%比0.3%)、腹泻(9.3%比0.3%)、高血糖(2.3%比0.3%)。氟维司群联合capivasertib组在AKT通路改变人群中的安全性与总体人群相似。氟维司群联合capivasertib组57例(16.1%)患者和氟维司群单药组28例(8.0%)患者发生了严重AE。氟维司群联合capivasertib组中4例(1.1%)患者分别因急性心肌梗死、脑出血、吸入性肺炎和败血症(各1例)死亡，氟维司群联合安慰剂组中1例患者因2019年新型冠状病毒病感染死亡。氟维司群联合capivasertib组及单药组分别有124例(34.9%)及36例(10.3%)患者发生了导致剂量中断的AE，70例(19.7%)及6例(1.7%)患者发生了导致剂量减少的AE，46例(13.0%)及8例(2.3%)患者因AE而停药。

6 结语与展望

capivasertib根据其作用机制，可发挥广泛的抗肿瘤作用。目前大量capivasertib药物临床试验正在进行，如联合紫杉醇用于治疗三阴性乳腺癌的Ⅲ期药物临床试验[32]，其旨在评估capivasertib联合紫杉醇在未经选择的人群中，对局部晚期或转移性三阴性乳腺癌患者一线治疗的有效性和安全性。另外，去势抵抗性前列腺癌也处于Ⅲ期药物临床试验阶段[33]，其旨在评估capivasertib联合多西他赛和类固醇治疗与安慰剂联合多西他赛和类固醇治疗对转移性去势抵抗性前列腺癌患者的疗效和安全性。

药物临床试验表明，capivasertib单用或与氟维司群、紫杉醇等联用可显著延长患者的PFS和OS，不良反应可控，但因capivasertib作为首个上市的AKT抑制剂，上市时间较短，仍需更多临床试验证实其疗效与安全性。

参考文献

[1] BHARDWAJ PV, MASON H, KAUFMAN SA, et al. Outcomes of a Multidisciplinary Team in the Management of Patients with Early - Stage Breast Cancer Undergoing Neoadjuvant Chemotherapy at a Community Cancer Center[J]. Curr Oncol, 2023, 30(5): 4861 - 4870.

[2] 张 希，杨 雷，刘 硕，等. 2022年全球恶性肿瘤统计报告解读[J]. 中华肿瘤杂志，2024，46(7)：710 - 721.

[3] QI J, LI M, WANG L, et al. National and subnational trends in cancer burden in China, 2005 - 20: an analysis of national mortality surveillance data[J]. Lancet Public Health, 2023, 8(12): e943 - e955.

[4] MAAJANI K, JALALI A, ALIPOUR S, et al. The Global and Regional Survival Rate of Women With Breast Cancer: A Systematic Review and Meta - analysis[J]. Clin Breast Cancer, 2019, 19(3): 165 - 177.

[5] KATSURA C, OGUNMWONYI I, KANKAM HK, et al. Breast cancer: presentation, investigation and management[J]. Br J Hosp Med (Lond), 2022, 83(2): 1 - 7.

[6] MILLIS SZ, IKEDA S, REDDY S, et al. Landscape of phosphatidylinositol - 3 - kinase pathway alterations across 19784 diverse solid tumors[J]. JAMA Oncol, 2016, 2(12): 1565 - 1573.

[7] LIAO Y, HUNG MC. Physiological regulation of Akt activity and stability[J]. Am J Transl Res, 2010, 2(1): 19 - 42.

[8] Cancer Genome Altas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours[J]. Nature, 2012, 490(7418): 61 - 70.

[9] BANERJI U, DEAN EJ, PÉREZ - FIDALGO JA, et al. A Phase Ⅰ Open - Label Study to Identify a Dosing Regimen of the Pan - AKT Inhibitor AZD5363 for Evaluation in Solid Tumors and in PIK3CA - Mutated Breast and Gynecologic Cancers[J]. Clin Cancer Res, 2018, 24(9): 2050 - 2059.

[10] DEAN E, BANERJI U, SCHELLENS JHM, et al. A Phase 1, open - label, multicentre study to compare the capsule and tablet formulations of AZD5363 and explore the effect of food on the pharmacokinetic exposure, safety and tolerability of AZD5363 in patients with advanced solid malignancies: OAK[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2018, 81(5): 873 - 883.

[11] MILLER C, SOMMAVILLA R, MURPHY D, et al. The effect of food and acid - reducing agents on the pharmacokinetic profile of Capivasertib: results from a randomized, crossover study[J]. Br J Clin Pharmacol, 2023, 89(11): 3330 - 3339.

[12] US Food and Drug Administration. FDA approves capivasertib with fulvestrant for breast cancer[EB/OL]. (2023 - 11 - 16)[2024 - 08 - 01]. https://www.fda.gov/drugs/resources - information - approved - drugs/fda - approves - capivasertib - fulvestrant - breast - cancer.

[13] MILLER C, SOMMAVILLA R, BARRY ST, et al. Pharmacokinetics of the Akt Serine/Threonine Protein

Kinase Inhibitor, Capivasertib, Administered to Healthy Volunteers in the Presence and Absence of the CYP3A4 Inhibitor Itraconazole[J]. Clin Pharmacol Drug Dev, 2023, 12(9): 856 - 862.

[14] US Food and Drug Administration. Drug Trials Snapshots: TRUQAP[EB/OL]. (2024 - 10 - 07)[2024 - 08 - 01]. https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/drug-trials-snapshots-truqap.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/218197s000lbl.pdf.

[15] DAVIES BR, GREENWOOD H, DUDLEY P, et al. Preclinical pharmacology of AZD5363, an inhibitor of AKT: pharmacodynamics, antitumor activity, and correlation of monotherapy activity with genetic background[J]. Mol Cancer Ther, 2012, 11(4): 873 - 887.

[16] DE VELASCO MA, KURA Y, YOSHIKAWA K, et al. Efficacy of targeted AKT inhibition in genetically engineered mouse models of PTEN - deficient prostate cancer[J]. Oncotarget, 2016, 7(13): 15959 - 15976.

[17] LI J, DAVIES BR, HAN S, et al. The AKT inhibitor AZD5363 is selectively active in PI3KCA mutant gastric cancer, and sensitizes a patient - derived gastric cancer xenograft model with PTEN loss to Taxotere[J]. J Transl Med, 2013, 11: 241.

[18] ZHANG Y, ZHENG Y, FAHEEM A, et al. A novel AKT inhibitor, AZD5363, inhibits phosphorylation of AKT downstream molecules, and activates phosphorylation of mTOR and SMG - 1 dependent on the liver cancer cell type[J]. Oncol Lett, 2016, 11(3): 1685 - 1692.

[19] JOHN P, WALDT N, LIEBICH J, et al. AKT1E17K - mutated meningioma cell lines respond to treatment with the AKT inhibitor AZD5363[J]. Neuropathol Appl Neurobiol, 2022, 48(2): e12780.

[20] TOREN P, KIM S, CORDONNIER T, et al. Combination AZD5363 with Enzalutamide Significantly Delays Enzalutamide - resistant Prostate Cancer in Preclinical Models[J]. Eur Urol, 2015, 67(6): 986 - 990.

[21] EBERLEIN C, WILLIAMSON SC, HOPCROFT L, et al. Capivasertib combines with docetaxel to enhance anti - tumour activity through inhibition of AKT - mediated survival mechanisms in prostate cancer[J]. Br J Cancer, 2024, 130(8): 1377 - 1387.

[22] JABBARZADEH KABOLI P, SALIMIAN F, AGHAPOUR S, et al. Akt - targeted therapy as a promising strategy to overcome drug resistance in breast cancer - A comprehensive review from chemotherapy to immunotherapy[J]. Pharmacol Res, 2020, 156: 104806.

[23] SMYTH LM, TAMURA K, OLIVEIRA M, et al. Capivasertib, an AKT Kinase Inhibitor, as Monotherapy or in Combination with Fulvestrant in Patients with AKT1E17K - Mutant, ER - Positive Metastatic Breast Cancer[J]. Clin Cancer Res, 2020, 26(15): 3947 - 3957.

[24] JONES RH, CASBARD A, CARUCCI M, et al. Fulvestrant plus Capivasertib versus placebo after relapse or progression on an aromatase inhibitor in metastatic, oestrogen receptor - positive breast cancer (FAKTION): a multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial[J]. Lancet Oncol, 2020, 21(3): 345 - 357.

[25] HOWELL SJ, 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.

[26] TURNER NC, OLIVEIRA M, HOWELL SJ, et al. Capivasertib in Hormone Receptor - Positive Advanced Breast Cancer[J]. N Engl J Med, 2023, 388(22): 2058 - 2070.

[27] SCHMID P, ABRAHAM J, CHAN S, et al. Capivasertib Plus Paclitaxel Versus Placebo Plus Paclitaxel As First - Line Therapy for Metastatic Triple - Negative Breast Cancer: The PAKT Trial[J]. J Clin Oncol, 2020, 38(5): 423 - 433.

[28] CRABB SJ, GRIFFITHS G, MARWOOD E, et al. Pan - AKT Inhibitor Capivasertib With Docetaxel and Prednisolone in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Randomized, Placebo - Controlled Phase Ⅱ Trial (ProCAID)[J]. J Clin Oncol, 2021, 39(3): 190 - 201.

[29] HODSON D, SHOUSE G, SHIN HJ, et al. A phase Ⅱ, open - label, multicenter study of Capivasertib, a potent, oral pan - AKT inhibitor, in patients with relapsed or refractory B - cell non - Hodgkin lymphoma (CAPITAL)[J]. Hematological Oncology, 2023, 41(32): 562 - 564.

[30] ABUSHANAB AK, MOUSA MT, MUSTAFA MT, et al. The efficacy and safety of Capivasertib (AZD5363) in the treatment of patients with solid tumor: a systematic review and meta - analysis of randomized clinical trials[J]. Expert Opin Drug Saf, 2023, 22(9): 799 - 805.

[31] LANG L, SHAY C, ZHAO X, et al. Simultaneously inactivating Src and AKT by saracatinib/Capivasertib co - delivery nanoparticles to improve the efficacy of anti - Src therapy in head and neck squamous cell carcinoma[J]. J Hematol Oncol, 2019, 12(1): 132.

[32] SCHMID P, CORTES J, ROBSON ME, et al. A phase Ⅲ trial of capivasertib and paclitaxel in frst - line treatment of patients with metastatic triple - negative breast cancer (CAPItello290)[J]. J Clin Oncol, 2020, 38(Suppl 15): TPS1109.

[33] CRABB SJ, YE DW, UEMURA H, et al. CAPItello - 280: a phase Ⅲ study of capivasertib and docetaxel versus placebo and docetaxel in metastatic castration - resistant prostate cancer[J]. J Clin Oncol, 2023, 41(Suppl 6): TPS287.

（收稿日期：2024 - 08 - 28；修回日期：2025 - 02 - 23）