

PI3K 抑制剂 XC302 连续给药治疗晚期实体肿瘤的 I 期临床耐受性试验

丁 娅¹, 詹 靖², 吴跃翰², 邹本燕³, 李志铭³, 李 苏², 姜文奇^{3*}

(中山大学肿瘤防治中心//华南肿瘤学国家重点实验室//肿瘤医学协同创新中心 1.生物治疗中心,2.临床研究部,
3.内科,广东 广州 510060)

摘要:【目的】确定 PI3K 抑制剂 XC302 连续口服给药的剂量限制性毒性(DLT)和最大耐受剂量(MTD),评估其耐受性并初步观察 XC302 治疗晚期实体肿瘤患者的疗效。【方法】常规治疗失败的晚期实体肿瘤患者分别进入 4 个组别接受 XC302 每天 1 次或每天 2 次口服治疗,起始剂量为 50 mg/d,按“3+3”模式进行剂量递增或根据前一阶段试验结果调整。根据 NCI-CTCAE 3.0 版毒性评定标准评估不良反应。按 RECIST 1.0 版标准进行疗效评估。【结果】共入组 30 例晚期肿瘤患者。XC302 连续给药常见的不良反应包括白细胞减少(23.3%)、血红蛋白下降(30%)、恶心(20%)、谷丙转氨酶(ALT)升高(63.3%)及谷草转氨酶升高(AST)(50%)、碱性磷酸酶升高(ALP)(23.3%)和谷氨酰转氨酶升高(GGT)(26.7%)。DLT 为可逆的 3 度 ALT 和 AST 升高。MTD 为 100 mg 每天一次(空腹)及 75 mg qd(餐后)。23 例患者进行了疗效评价,12 例(52.5%)达到稳定(SD)。有 1 例软组织肉瘤患者无进展生存期(PFS)长达 64 周。【结论】PI3K 抑制剂 XC302 连续口服给药总体耐受性良好且治疗晚期实体肿瘤有较高的疾病控制率,值得进一步研究。

关键词:PI3K 抑制剂;临床试验;耐受性;肿瘤

中图分类号:R730.53

文献标志码:A

文章编号:1672-3554(2015)03-0414-07

A Phase I Tolerability Study of XC302, a PI3K Inhibitor, Administered Daily in Chinese Patients with Advanced Solid Tumors

DING Ya¹, ZHAN Jing², WU Yue-han², ZOU Ben-yan³, LI Zhi-ming³, LI Su², JIANG Wen-qi^{3*}

(1.Biotherapy Center, 2.Clinical Trial Center, 3.Department of Medical Oncology, Sun Yat-sen University Cancer Center//State Key Laboratory of Oncology in South China//Collaborative Innovation Center for Cancer Medicine, Guangzhou 510060, China)

Corresponding to: JIANG Wen-qi, E-mail: jiangwq@sysucc.org.cn

Abstract: 【Objective】 To determine the dose limited toxicities and maximum tolerated dose of continuous daily XC302 in Chinese patients with advanced solid tumors, as well as its tolerability and preliminary antitumor activity. 【Methods】 Patients with histologically confirmed advanced/refractory solid tumors were assigned into 4 cohorts to receive oral XC302 once or twice daily. Dosing of XC302 escalated from 50 mg/d and guided by a “3+3” model or modified according to previous results. Adverse events were recorded according to NCI CTCAE version 3.0. Assessment of response was performed radiologically according to RECIST version 1.0. 【Results】 Totally 30 patients were enrolled. Frequent treatment-related adverse events included leukopenia (23.3%), anemia (30%), nausea (20%), increased ALT (63.3%)/AST (50%)/ALP (23.3%)/GGT (26.7%) levels. Reversible abnormal hepatic function (increased ALT/AST levels) was documented as its DLT. MTD for continuous administration of XC302 was 100 mg qd (fasting) and 75mg qd (postprandial). Best overall response was stable disease for 12 of 23 patients who underwent response evaluation, including one experienced long PFS of 64 weeks. 【Conclusion】 Continuous daily XC302 treatment demonstrates a manageable safety profile and promising disease control rate in Chinese patients with advanced solid tumors, which deserves further investigation.

Key words: PI3K inhibitor; clinical trial; tolerability; tumor

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2015, 36(3):414-420]

收稿日期:2014-12-18

基金项目:“十一五”国家科技重大专项(2008ZX009312-002)

作者简介:丁娅,医学硕士,主治医师,研究方向:肿瘤的生物治疗及靶向治疗, E-mail: dingya@sysucc.org.cn, dingya@mail.sysu.edu.cn; * 通信作者:姜文奇,教授, E-mail: jiangwq@sysucc.org.cn

磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinases, PI3K)是细胞生命活动中的关键分子,其介导的信号通路控制着诸如增殖、凋亡、转录、翻译、血管生成、细胞周期调控等一系列重要过程^[1-4]。PI3K/Akt 通路与肿瘤发生的关系十分密切^[5]。目前全球已有多个靶向 PI3K 的抑制剂进入临床试验阶段^[6-17]。XC302(Puquitinib Mesylate, 甲磺酸普喹替尼片)是由浙江医药新昌制药厂研发的我国首个口服靶向 PI3K 抑制剂,分子式为: $C_{17}H_{15}N_7 \cdot 2CH_3SO_3H \cdot 2H_2O$,其结构式见图 1^[18]。自 2008 年起在中山大学肿瘤防治中心开展 I 期临床试验(临床研究批件号:2007L04204,伦理委员会批件号:A2008-010-01)。现报告其中 XC302 连续给药治疗晚期实体肿瘤的耐受性试验结果。

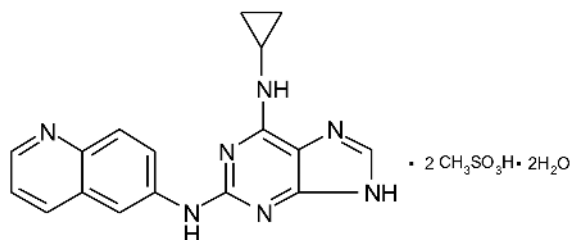


图 1 XC302 的分子结构

Fig.1 Molecular structure of XC302

1 材料与方法

本研究为单中心、无对照、开放式、剂量递增的 I 期临床多次给药耐受性试验。

1.1 入组标准

18 至 65 岁,经组织学检查证实且常规治疗失败的晚期恶性实体瘤患者各器官功能基本正常;凝血功能正常;距末次抗肿瘤治疗至少 4 周;预期生存时间 > 3 月;依从性好;患者或其法定代理人签署书面知情同意书;ECOG PS 评分 ≤ 2;女性患者妊娠试验阴性。排除标准包括脏器储备功能不足、活动性感染、未控制的脑转移、之前的抗肿瘤治疗的毒性尚未恢复、合并严重心血管疾病及长 QT 间期综合征、胃大部切除大于 2/3 及小肠切除术后等。

1.2 试验药物

XC302 片剂由浙江医药股份有限公司新昌制药厂提供,规格为 25 mg/片、50 mg/片(以普喹替尼计),遮光,密封在 30℃ 以下保存。

1.3 给药方式

剂量递增按“3+3”模式或前一阶段试验结果调整,分为:A 组:起始剂量 50 mg/d,每天 1 次(qd)空腹给药,连续 14 d,21 d 为 1 个疗程。剂量递增按每次 50 mg;B 组:起始剂量 50 mg/d,每天一次空腹或餐后给药,连续 21 d,28 d 为 1 个疗程,剂量递增按每次 25 mg;C 组:50 mg qd 餐后给药,连续 28 d,28 d 为 1 个疗程,不进行剂量爬升;D 组:起始剂量 25 mg,每天 2 次餐后给药(间隔 10 h),连续 28 d,28 d 为 1 个疗程,剂量递增按每次 12.5 mg。

1.4 最大耐受剂量的确定

同一剂量级如有 2/3 或 2/6 以上受试者出现剂量限制性毒性(dose limited toxicities, DLT),则将这一剂量定义为最大耐受剂量(maximum tolerated dose, MTD)。不良反应按照 NCI-CTCAE 3.0 版毒性评定标准,分为 0-4 度。

1.5 疗效评估

第 1 疗程结束后给予影像学评估客观疗效,以美国癌症研究所实体瘤疗效评价标准 RECIST 1.0 版进行疗效判定,分为完全缓解(complete remission, CR)、部分缓解(partial remission, PR)、稳定(stable disease, SD)和进展(progression disease, PD)。疗效达到 SD 以上者如患者同意允许多个疗程给药。超过 1 个疗程给药者此后每 2 个疗程进行疗效评估。计算客观有效率(objective response rate, ORR)(CR%+PR%) 和疾病控制率(disease control rate, DCR)(CR%+PR%+SD%)。

1.6 统计学方法

采用描述性统计分析方法。在 SPSS 11.0 统计软件中进行分析。

2 结果

2009 年 1 月至 2012 年 1 月,共招募 30 例晚期实体瘤患者进行 XC302 多次给药耐受性试验。

2.1 入组患者基线特征

入组患者既往均经常规治疗失败,中位年龄 49 岁(19~63 岁)。基线特征详见表 1。

2.2 给药剂量

30 例患者依次进入前述 4 个给药组,各组给药情况详见表 2。C 组和 D 组因根据 XC302 药代

表 1 入组患者基线特征
Table 1 Patient baseline characteristics

Characteristic		N	%
Sex	Male	20	66.7
	Female	10	33.3
Primary tumor	NSCLC	6	20.0
	Breast cancer	1	3.3
	Esophageal carcinoma	1	3.3
	NPC	6	20.0
	Colon cancer	1	3.3
	HNSCC	4	13.3
	Soft tissue sarcoma	11	36.7
Prior Surgery treatment	Yes	20	66.7
	No	10	33.3
Radiation	Yes	17	56.7
	No	13	43.3
Chemotherapy	Yes	27	90.0
	No	3	0.0
	0	4	13.3
ECOG PS	1	24	80.0
	2	2	6.7

NSCLC: non small-cell lung cancer; NPC: nasopharyngeal carcinoma; HNSCC: head and neck squamous cell carcinoma; ECOG: eastern cooperative oncology group; PS: performance status.

动力学试验结果(未发表资料)未按“3+3”计划入组进行剂量递增。

2.3 DLT 及 MTD

入组患者发生的药物相关性不良反应详见表 3,多为 1~2 度。常见(>20%)的不良反应包括白细胞减少(23.3%)、血红蛋白下降(30%)、恶心(20%)、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase,

ALT)升高(63.3%)及谷草转氨酶升高(aspartate aminotransferase,AST)(50%)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase,ALP)升高(23.3%)和谷氨酰转肽酶(gamma-glutamyl transferase,GGT)升高(26.7%)。3 度不良反应包括:呕吐(3.3%)、ALT 升高(23.3%)、AST 升高(3.3%),未出现 4 度不良反应。发生 3 度呕吐的患者仅有 1 例,且发生在 A 组低剂量级(50 mg 空腹),故考虑呕吐并非 XC302 的 DLT。A 组 100 mg 空腹剂量级和 B 组 75 mg 餐后剂量级分别有 2 例患者出现 3 度 ALT 升高,伴或不伴有 3 度 AST 升高,因此 100 mg qd(空腹)及 75 mg qd(餐后)是 XC302 连续给药的 MTD,ALT 升高/AST 升高是其明确的 DLT。

A 组 100 mg 空腹剂量级有一例晚期非小细胞肺癌男性患者于给药第 6 天出现 2 度意识障碍,表现为烦躁,对答不切题及定向力障碍,经影像学检查排除中枢神经系统器质性病变及肿瘤脑转移,停药并给予奥氮平控制症状 1 周后患者症状改善,对答切题,但定向力障碍持续至 4 个月后患者因肿瘤进展死亡时。

2.4 疗效评价

有 7 例患者因出现 DLT 提前退组未进行疗效评价,其余 23 例患者至少进行了一次疗效评价,其中 12 例达到 SD,DCR 为 52.2%。没有获得 CR 或 PR 的患者。详见表 4。

共有 3 例最佳疗效为 SD 的患者进行了多个疗程的给药,其中 1 例 51 岁女性,诊断为腹膜后未分化高级别多形性肉瘤术后复发,入组 B 组 50 mg 餐后给药剂量级。共完成 16 个疗程治疗(64 周)后因病情进展退组,最佳疗效为 SD。期间发生的不良反应为 2 度白细胞/中性粒减少和 1 度 ALT/AST 升高。治疗前后影像学检查见图 2。

表 2 各组 XC302 给药剂量
Table 2 Dosing schedule in each cohort

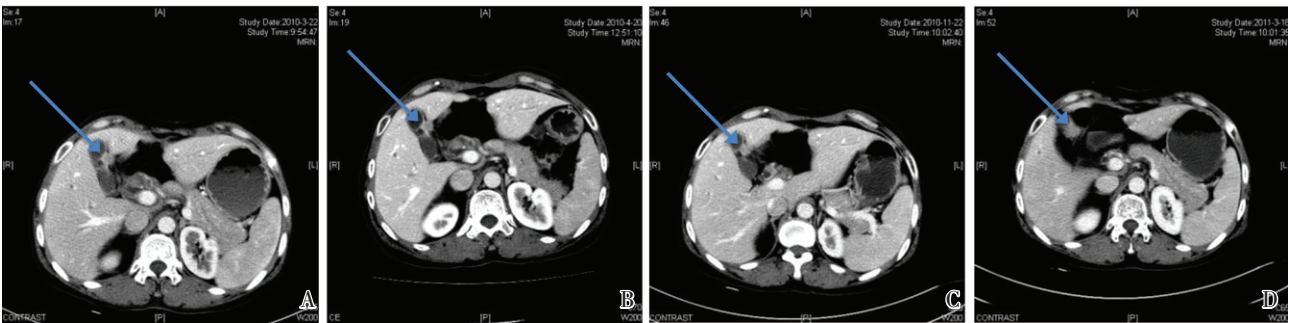
Cohort	N	Schedule	Dose	Administration	≥2 cycles of treatment(cases)
A	7	14/21 d	50 mg qd	Fasting	0
	4		100 mg qd	Fasting	0
B	3	21/28 d	50 mg qd	Fasting	0
	4		50 mg qd	Postprandial	2
	2		75 mg qd	Postprandial	0
C	7	28/28 d	50 mg qd	Postprandial	1
D	1	28/28 d	25 mg bid	Postprandial	0
	2		37.5 mg bid	Postprandial	0

表 3 试验相关不良反应

Table 3 Adverse events by treatment cohort and grade (postprandial)

Cohort	A				B						C		D			
	50 mg		100 mg		50 mg		50 mg		75 mg		50 mg		25 mg		37.5 mg	
	n=7		n=4		n=3		n=4		n=2		n=7		n=1		n=2	
AE	G1/2	G3/4	G1/2	G3/4	G1/2	G3/4	G1/2	G3/4	G1/2	G3/4	G1/2	G3/4	G1/2	G3/4	G1/2	G3/4
Leukopenia	2	0	1	0	0	0	2	0	0	0	1	0	0	0	1	0
Neutropenia	1	0	0	0	0	0	2	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Anemia	2	0	2	0	2	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0
Thrombocytopenia	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Anorexia	3	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Nausea	3	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Vomiting	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Fatigue	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Mucocitis	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Itching	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Drug fever	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Confusion	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ALP ↑	1	0	2	0	0	0	0	0	1	0	2	0	0	0	1	0
ALT ↑	4	1	2	2	0	0	2	0	0	2	3	2	0	0	1	0
AST ↑	2	0	2	1	0	0	2	0	2	0	5	0	0	0	1	0
GGT ↑	0	0	0	0	0	0	1	0	2	0	4	0	1	0	0	0
Proteinuria	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hemorrhage	0	0	2	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ST–T change	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
LVDD	1	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hyperglycemia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0

ALP; alkaline phosphatase; ALT; alanine aminotransferase; AST; aspartate aminotransferase; GGT; gamma-glutamyl transferase; LVDD; left ventricular diastolic dysfunction.



A; pre-treatment; B; at the end of 1st cycle; C; at the end of 8th cycle; D; at the end of 12th cycle. The tumor located next to the gallbladder was shown by the arrow

图 2 1 例腹膜后软组织肉瘤复发患者胆囊旁病灶经 XC302 治疗后长期稳定

Fig.2 A patient with refractory sarcoma demonstrated long term stable disease on XC302 treatment

3 讨 论

PI3K 抑制剂是当前肿瘤分子靶向治疗药物研

究的热点之一，根据美国临床肿瘤学会历年年会的报道，全球至少已有 10 余个 PI3K 抑制剂进入抗肿瘤临床 I / II 期研究^[6-17]。目前尚无已经上市的药物。本研究报告了我国自主研发的 PI3K 抑制

表 4 XC302 治疗晚期实体肿瘤疗效评价
Table 4 Clinical activity of XC302 in patients with
advanced solid tumors (cases)

Cohort	CR/PR	SD	PD	NE	ALL
A	0	8	2	1	11
B	0	3	3	3	9
C	0	1	3	3	7
D	0	0	3	0	3
Total	0	12	11	7	30

剂 XC302 在晚期实体肿瘤的耐受性试验结果,在国内尚属首创。

3.1 XC302 的安全性

本研究发现,转氨酶升高是 XC302 明确的 DLT,也是发生率最高的不良反应。ALT 升高的发生率为 63.3%(19/30),其中 3 级以上 ALT 升高的发生率为 23.3%(7/30),AST 升高的发生率为 50%(15/30),3 级以上 AST 升高的发生率为 3.3%(1/30)。ALT/AST 升高最早可于给药第 2 天出现,最晚于第 14 天出现,ALT 升高出现时间较 AST 升高为早,较后者多见,程度也较 AST 升高重,且常伴有 GGT、ALP 等其它肝功酶学的轻度升高。符合急性药物性肝损害的表现。而即使 ALT、AST 升高达到 3 度,也未出现其它肝功能严重损害的表现如凝血功能异常、黄疸、低白蛋白血症、腹水等。停药及给予常规护肝的药物后,转氨酶升高在 1 周内即有明显改善,多可在 3 周内恢复正常。结合 XC302 药代动力学研究结果(未发表资料)发现,XC302 的血药浓度与肝功能损害的发生明显相关。另外,本研究入组患者均为晚期肿瘤患者,超过 50%的患者合并使用止痛药,因此也不能排除有多个药物共同参与肝功能损害的协同机制的可能性。根据其它进入临床研究阶段的 PI3K 抑制剂的 I 期试验结果,有多个口服制剂中的 DLT 包括转氨酶升高(XL765,PX-866,CAL-101),而 2 个静脉注射制剂(BAY 80-6946,SF1126)则无类似报道^[7,13,16-17],可能与口服药物的吸收代谢途径、存在肝脏首过效应等有关。

恶心、呕吐、腹泻、食欲减退等胃肠道反应是大多数其它正在进行临床研究的 PI3K 抑制剂的常见副反应^[19]。在本研究中,恶心的发生率为 20.0%(6/30),呕吐的发生率为 6.7%(2/30),3 级以上呕吐的发生率为 3.3%(1/30),食欲下降的发

生率为 13.3%(4/30)。与传统化疗药物不同,一般而言胃肠道反应如恶心、呕吐、食欲下降等在分子靶向治疗药物中程度相对轻微,少见严重的胃肠道反应。在本研究胃肠道反应发生率不超过 20%,符合一般分子靶向治疗药物的规律。

骨髓抑制是本研究最常见的非剂量限制性毒性,WBC 减少的发生率为 23.3%(7/30),NE 减少的发生率为 13.3%(4/30),Hb 下降的发生率为 30.0%(9/30),PLT 减少的发生率为 3.3%(1/30),均为 1-2 级。一般而言分子靶向治疗药物的骨髓抑制程度多较为轻微,而且由于本研究纳入的都是反复治疗的晚期肿瘤患者,受既往治疗尤其是化、放疗的影响,许多受试者的骨髓储备功能可能较差,加上同时进行的药代动力学试验采血点较多,Hb 下降发生率较高可能有一部分系失血的原因。

本研究发现的心血管事件均为无症状的器械检查异常,包括心电图提示的 ST-T 改变(2/30,6.7%),以及心脏彩超提示的轻度左心舒张功能下降(2/30,6.7%),发生率低且均为 1-2 级。心血管事件因其可能产生的严重后果值得引起重视。但本研究发生上述心血管不良事件的受试者均为既往曾接受反复全身化疗,甚或胸部/纵隔放疗者,心血管事件很可能为既往治疗副反应表现,而非一定由于 XC302 所致。

其它记录到的非剂量限制性毒性如乏力、粘膜炎、皮肤瘙痒、出血、蛋白尿、血糖升高等,均程度轻微且发生率低,不具备普遍性。血糖升高为 PI3K 通路抑制剂理论上应有的副反应,但实际发生率很低,不排除与 XC302 半衰期较短(未发表资料),对患者血清胰岛素水平的抑制时间短有关。而从目前进入临床研究的 PI3K 抑制剂的初步报告看来,发生血糖升高不良事件的也并非普遍现象^[19]。

小分子靶向抑制剂理论上可以进入血脑屏障,中枢神经系统中 PI3K 通路的抑制可导致焦虑等情绪改变,其机制可能与杏仁核中血清素水平降低有关,严重者可出现精神分裂^[20-21]。BKM120 的两项 I 期临床试验报道高达 20%~37%的患者出现 1-3 度情绪改变,经立即减量、停药后可完全恢复^[15,22]。而本研究中仅有一例患者出现 2 度意识障碍,但停药后未能恢复。其发生机制及与药物作用的关系尚有待探讨,不能排除与药物有关。

3.2 XC302 的有效性

尽管对于 I 期临床试验而言,药物的有效性并非研究的主要目的,但本研究对于入组受试者仍然尽可能进行了疗效评价,以期初步观察药物的疗效。23 例进行了客观疗效评价的患者中,有 12 例(52.2%)达到 SD,其中有一例患者的无进展生存期(progression-free survival, PFS)长达 64 周。未发现 CR/PR 者。从其它进入临床 I、II 期研究的 PI3K 抑制剂的初步结果看来,疗效均以 SD 为主,偶见获得 PR 者^[19]。对于分子靶向治疗药物,评价疗效往往采用疾病控制率(CR%+PR%+SD%)评估患者获益情况而非客观有效率(CR%+PR%)。本研究发现,XC302 对于晚期实体肿瘤具有一定的疾病控制率,尽管多数患者评价的时间较短。

许多分子靶向治疗药物都要求患者存在特定的靶点突变或有其“优势人群”,如 Vemurafenib 治疗 BRAF(V600E)突变的黑色素瘤^[23], Gefitinib 治疗 EGFR 突变的非小细胞肺癌^[24-25], Cetuximab 治疗 KRAS 野生型的大肠癌等^[26]。有研究发现,在经过至少 2 种方案治疗无效的晚期乳腺癌及女性生殖系统恶性肿瘤患者应用含 PI3K/AKT/mTOR 通路抑制剂的方案治疗,其中伴有 PIK3CA 基因突变的 23 例中有 30%的患者疗效达到 PR,有 9%的患者疾病稳定达 6 个月以上,而 PIK3CA 基因为野生型的 70 例患者有效率仅为 10%^[27]。提示 PIK3CA 基因突变可能与对 PI3K/AKT/mTOR 通路抑制剂敏感性有关。选择存在 PIK3CA 基因突变的肿瘤患者接受 PI3K 抑制剂治疗,可能有助于提高疗效。

靶向药物由于只能影响 1 个或是少数的信号通路,在临床应用中往往遭遇疗效有限的瓶颈,采取 2 个乃至多个靶向药物联用以及靶向药与传统的化学治疗药物联用的思路已经屡见不鲜。PI3K 抑制剂 XL147 分别与厄洛替尼和紫杉醇/卡铂联合,以及 XL765 与厄洛替尼联用治疗晚期实体肿瘤的 I 期临床研究结果均显示,PI3K 抑制剂联合厄洛替尼或紫杉醇/卡铂化疗不显著增加毒性,且对药物的 PK 无明显干扰^[6,9-10]。本研究初步显示 XC302 单药治疗晚期实体肿瘤未产生明确的客观有效率,下一步可考虑尝试联合用药。

3.3 结论

本研究表明,PI3K 抑制剂 XC302 每日一次连

续给药的最大耐受剂量为 100 mg/d(空腹)或 75 mg/d(餐后),连续口服给药总体耐受良好,DLT 为可逆性的 ALT 和 AST 升高。XC302 对于晚期实体肿瘤具有一定的疗效,近期疾病控制率可达到 52.2%,值得进一步研究。

参考文献

- [1] Dunn EF, Connor JH. HijAkt: The PI3K/Akt pathway in virus replication and pathogenesis[J]. Prog Mol Biol Transl Sci, 2012, 106(9): 223-250.
- [2] Schultze SM, Hemmings BA, Niessen M, et al. PI3K/AKT, MAPK and AMPK signalling: protein kinases in glucose homeostasis[J]. Expert Rev Mol Med, 2012, 14:e1.
- [3] Mellor P, Furber LA, Nyarko JN, et al. Multiple roles for the p85alpha isoform in the regulation and function of PI3K signalling and receptor trafficking[J]. Biochem J, 2012, 441(1): 23-37.
- [4] Adams JR, Schachter NF, Liu JC, et al. Elevated PI3K signaling drives multiple breast cancer subtypes [J]. Oncotarget, 2011, 2(6):435-447.
- [5] Yuan TL, Cantley LC. PI3K pathway alterations in cancer: variations on a theme[J]. Oncogene, 2008, 27(41):5497-5510.
- [6] Jänne PA, Cohen RB, Laird AD, et al. Phase I safety and pharmacokinetic study of the PI3K/mTOR inhibitor SAR245409 (XL765) in combination with erlotinib in patients with advanced solid tumors[J]. J Thorac Oncol, 2014, 9(3): 316-23.
- [7] Papadopoulos KP, Tabernero J, Markman B, et al. Phase I safety, pharmacokinetic, and pharmacodynamic study of SAR245409 (XL765), a novel, orally administered PI3K/mTOR inhibitor in patients with advanced solid tumors[J]. Clin Cancer Res, 2014, 20(9):2445-56.
- [8] Shapiro GI, Rodon J, Bedell C, et al. Phase I safety, pharmacokinetic, and pharmacodynamic study of SAR245408 (XL147), an oral pan-class I PI3K inhibitor, in patients with advanced solid tumors [J]. Clin Cancer Res, 2014, 20(1):233-245.
- [9] C. Moldovan JS, P. LoRusso, T. Guthrie, et al. A phase I safety and pharmacokinetic (PK) study of the PI3K inhibitor XL147 (SAR245408) in combination with erlotinib in patients (pts) with advanced solid tumors[J/OL]. J Clin Oncol, 2010, 28: 15s, 2010 (suppl; abstr 3070).

- [10] Traynor RK, Bailey S, Attia T, et al. A phase I safety and pharmacokinetic (PK) study of the PI3K inhibitor XL147 (SAR245408) in combination with paclitaxel (P) and carboplatin (C) in patients (pts) with advanced solid tumors[J/OL]. *J Clin Oncol*, 2010, 28: 15s, 2010 (suppl; abstr 3078).
- [11] Sarker D, Ang JE, Baird R, et al. First-in-Human Phase I Study of Pictilisib (GDC-0941), a Potent Pan-Class I Phosphatidylinositol-3-Kinase (PI3K) Inhibitor, in Patients with Advanced Solid Tumors [J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(1):77-86.
- [12] A. J. Wagner JCB, S. Dolly, J. A. Morgan, et al. A first-in-human phase I study to evaluate GDC-0980, an oral PI3K/mTOR inhibitor, administered QD in patients with advanced solid tumors [J/OL]. *J Clin Oncol*, 2011, 29: 2011 (suppl; abstr 3020).
- [13] Bowles DW, Ma WW, Senzer N, et al. A multicenter phase 1 study of PX-866 in combination with docetaxel in patients with advanced solid tumours [J]. *Br J Cancer*, 2013, 109(5):1085-1092.
- [14] J. D. Peyton JRA, H. Burris, C. Britten, et al. A dose-escalation study with the novel formulation of the oral pan-class I PI3K inhibitor BEZ235, solid dispersion system (SDS) sachet, in patients with advanced solid tumors[J/OL]. *J Clin Oncol*, 2011, 29: 2011 (suppl; abstr 3066).
- [15] Rodon J, Braña I, Siu LL, et al. Phase I dose-escalation and-expansion study of buparlisib (BKM120), an oral pan-Class I PI3K inhibitor, in patients with advanced solid tumors [J]. *Invest New Drugs*, 2014, 32(4):670-681.
- [16] Kahl BS, Spurgeon SE, Furman RR, et al. A phase I study of the PI3K δ inhibitor idelalisib in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma (MCL) [J]. *Blood*, 2014, 123(22): 3398-405.
- [17] A. Patnaik LJA, J. M. Mountz, R. K. Ramanathan, et al. A first-in-human phase I study of intravenous PI3K inhibitor BAY 80-6946 in patients with advanced solid tumors: Results of dose-escalation phase[J/OL]. *J Clin Oncol*, 2011, 29: 2011 (suppl; abstr 3035).
- [18] G. M. Blumenthal RCO, I. Zineh, P. Cortazar, et al. Early targeted drug development: Pilot FDA review of PI3K inhibitor phase I studies using a knowledge management database[J/OL]. *J Clin Oncol*, 2011, 29: 2011 (suppl; abstr 3060).
- [19] Ackermann TF, Hortnagl H, Wolfer DP, et al. Phosphatidylinositol dependent kinase deficiency increases anxiety and decreases GABA and sero-tonin abundance in the amygdala[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2008, 22(9):735-744.
- [20] Kalkman HO. The role of the phosphatidylinositol 3-kinase-protein kinase B pathway in schizophrenia [J]. *Pharmacol Ther*, 2006, 110(9):117-134.
- [21] Ando Y, Inada-Inoue M, Mitsuma A, et al. Phase I dose-escalation study of buparlisib (BKM120), an oral pan-class I PI3K inhibitor, in Japanese patients with advanced solid tumors[J]. *Cancer Sci*, 2014, 105(3): 347-353.
- [22] Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation[J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(26): 2507-2516.
- [23] Zhang XT, Li LY, Mu XL, et al. The EGFR mutation and its correlation with response of gefitinib in previously treated Chinese patients with advanced non-small-cell lung cancer[J]. *Ann Oncol*, 2005, 16(8):1334-1342.
- [24] Toyooka S, Kiura K, Mitsudomi T. EGFR mutation and response of lung cancer to gefitinib[J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(20):2136; author reply 2136.
- [25] Park JH, Han SW, Oh DY, et al. Analysis of KRAS, BRAF, PTEN, IGF1R, EGFR intron 1 CA status in both primary tumors and paired metastases in determining benefit from cetuximab therapy in colon cancer [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2011, 68(4):1045-1055.
- [26] Janku F, Wheler JJ, Westin SN, 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.

(编辑 孙慧兰)