

DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2023.04.009

## 抗成纤维细胞生长因子及其受体信号通路药物在肿瘤治疗中应用的研究进展

### Research progress in the application of anti-fibroblast growth factor and its receptor signaling pathway drugs in tumor therapy

刘林楠 综述;范志松,冯莉 审阅(河北医科大学第四医院 肿瘤内科,河北 石家庄 050011)

**[摘要]** 成纤维细胞生长因子受体(FGFR)是一种受体酪氨酸激酶(RTK),与其配体成纤维细胞生长因子(FGF)相结合,激活下游的信号转导通路,参与调控细胞的正常生理活动。当FGFR基因发生扩增、突变或者融合等异常改变时,就会导致下游细胞信号通路的异常激活,促进细胞的增殖、迁移、侵袭及上皮-间质转化,进而促进肿瘤的发展。同时,FGFR在多种肿瘤中均呈高表达,因此FGF/FGFR可作为肿瘤治疗的重要靶点。根据药物作用机制,可以将抗FGFR信号通路药物分为两大类,分别为FGFR-酪氨酸激酶抑制剂(TKI)和阻断FGF/FGFR的单克隆抗体。目前,已有多种针对FGF/FGFR的靶向药物进入临床试验阶段,在肿瘤治疗中取得较好的临床效果,有的靶向药物获批用于临床肿瘤的治疗,为肿瘤的精准治疗带来了新的曙光。

**[关键词]** 成纤维细胞生长因子(FGF);成纤维细胞生长因子受体(FGFR);酪氨酸激酶抑制剂(TKI);肿瘤;靶向治疗

**[中图分类号]** R730.2;R730.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2023)04-0338-06

尽管针对表皮生长因子受体(EGFR)、人类表皮生长因子受体2(HER2)及血管内皮生长因子受体(VEGFR)等细胞因子受体的靶向药物在肺癌、乳腺癌及结直肠癌等多种肿瘤的治疗中取得了显著疗效,延长了患者的生存期,但获益人群十分有限<sup>[1-2]</sup>。因此,亟待寻找更多肿瘤治疗靶点以提高肿瘤精准治疗的效率。研究<sup>[3]</sup>发现,多种恶性肿瘤组织中存在成纤维细胞生长因子(FGF)及其受体(FGFR)的异常。同时研究<sup>[4]</sup>发现,将FGFR基因转染肿瘤细胞后细胞增殖加快、倍增时间缩短、体内成瘤能力增强,进而导致肿瘤浸润与转移速度明显加快,而抑制FGFR基因转染后,细胞的增殖、迁移和侵袭能力明显下降。目前,已有多个针对FGF/FGFR的靶向药物进入临床试验阶段,在肿瘤治疗中取得了较好的临床效果,已有许多抗肿瘤靶向药物获批用于临床肿瘤的治疗。本文就近年来以FGF/FGFR为靶点的抗肿瘤药物的研究进展进行综述,旨在为肿瘤的精准治疗提供参考依据。

## 1 FGFR及其下游信号通路概述

### 1.1 FGFR的基本结构

FGFR属于受体酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinase, RTK)超家族的一员,包括4种高度保守的亚型,分别为FGFR1~4<sup>[5]</sup>。与其他RTK成员一样,FGFR由3个部分组成:含配体结合位点的胞外区、单次穿膜的疏水 $\alpha$ 螺旋区和含激酶结构域的胞内区。FGFR的胞外区由3个免疫球蛋白(immunoglobulin, Ig)样结构域构成,即Ig I~III; Ig II的C末端和Ig III的N末

端之间的区域调控配体结合的特异性。在Ig I和Ig II之间有一段酸性氨基酸序列称为酸盒,其可以抑制FGFR和FGF的结合<sup>[6]</sup>。当FGF与FGFR结合后,FGFR发生二聚化,其胞内段发生磷酸化,从而激活下游的信号转导通路<sup>[7]</sup>。

### 1.2 FGFR下游信号通路的主要路径

FGFR下游信号转导通路主要有以下2条(图1)<sup>[7-8]</sup>:(1)由FGFR底物2(fibroblast growth factor receptor substrate 2, FRS2)进行转导。FGFR激活后导致FRS2的酪氨酸磷酸化,募集多个生长因子受体结合蛋白2/鸟苷释放蛋白复合物(growth factor receptor-bound protein 2/son of sevenless, GRB2/SOS),从而促进下游的大鼠肉瘤蛋白/促分裂原活化的蛋白激酶(rat sarcoma/MAPK, RAS/MAPK)和磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶B(PI3K/protein kinase B, PI3K/PKB)通路的激活。(2)由磷脂酶C- $\gamma$ (PLC- $\gamma$ )进行转导。活化的PLC- $\gamma$ 催化磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸(phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate, PIP2)分解为二酰基甘油(diacylglycerol, DAG)和肌醇-1,4,5-三磷酸(inositol-1,4,5-trisphosphate, IP3),进而激活蛋白激酶C(PKC)家族的钙依赖蛋白,导致RAS依赖的MAPK信号通路的激活。此外,FGFR下游信号转导通路还包括两面神激酶-信号转导子和转录激活子(janus kinase-STAT, JAK-STAT)。

**[基金项目]** 河北省自然科学基金(No.H2022206523)

**[作者简介]** 刘林楠(1996—),女,硕士生,主要从事消化系统肿瘤的治疗研究, E-mail: ll960714@163.com

**[通信作者]** 冯莉, E-mail: 13833186117@163.com

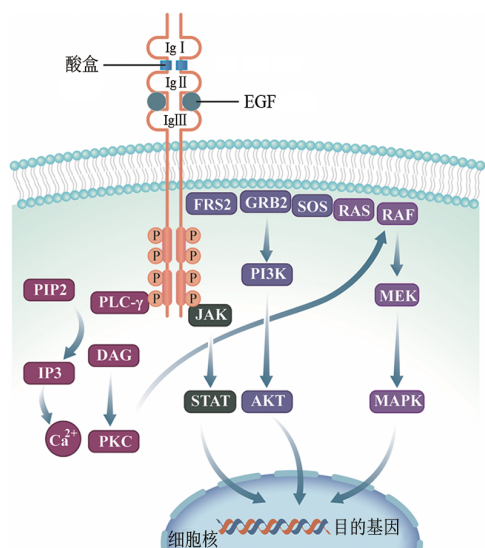


图1 FGFR信号通路

### 1.3 FGFR及其下游信号通路的功能

FGF/FGFR参与脑、心、肺、肾、骨骼、肌肉、皮肤及附件等几乎所有器官的发育,也参与血管和淋巴管生成,其在促进组织修复及再生方面也发挥着重要作用<sup>[9]</sup>。然而,当FGFR基因通过扩增、突变或融合等形式异常改变时,就会导致下游细胞信号通路的异常激活,促进细胞的增殖、迁移、侵袭及上皮-间质转化,进而促进恶性肿瘤的发展<sup>[10-12]</sup>(图2)。

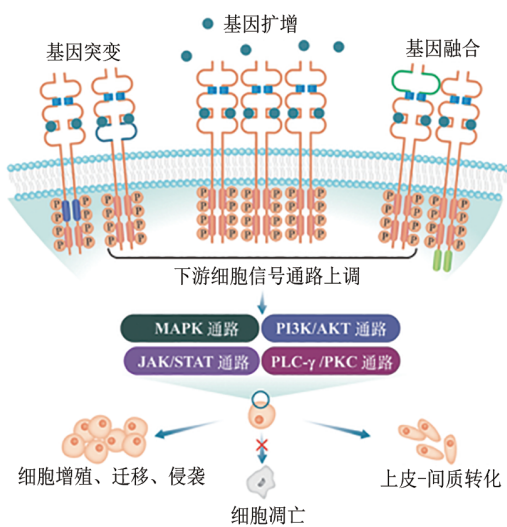


图2 FGFR介导的肿瘤进展机制

## 2 FGFR异常激活与肿瘤的关系

基因扩增是FGFR基因最常见的异常激活形式,占FGFR基因异常激活的66%,其中FGFR1基因扩增占FGFR基因扩增的42%<sup>[13]</sup>。在雌激素受体阳性乳腺癌患者中,15%患者的癌组织中存在FGFR1基因扩增和/或mRNA的过表达,这部分患者的中位无进展生存期(mPFS)明显缩短,且更易出现细胞周期蛋

白依赖性激酶4/6(CDK4/6)抑制剂联合内分泌治疗的耐药<sup>[14]</sup>。4.2%~7.4%胃癌患者的癌组织中存在FGFR2基因扩增,存在FGFR2基因扩增的胃癌患者较无FGFR2基因扩增的胃癌患者更易出现淋巴管的浸润,且中位总生存期(mOS)明显缩短<sup>[15]</sup>。基因点突变是FGFR基因第二常见的异常激活形式,占FGFR异常激活的26%,其中以FGFR2和FGFR3基因点突变更为常见,而FGFR1基因点突变则较少发生,可见于10%~12%的子宫内膜癌组织<sup>[13]</sup>。FGFR3基因点突变可见于75%的非肌层浸润性膀胱癌和20%的肌层浸润性膀胱癌组织中<sup>[16]</sup>。基因融合是FGFR基因少见的异常激活形式,约占FGFR基因异常激活的8%,其中以FGFR2基因或FGFR3基因与其他基因发生融合最为常见<sup>[13]</sup>。FGFR基因融合常见于血液系统恶性肿瘤,约15%的多发性骨髓瘤组织存在FGFR基因融合<sup>[17]</sup>。

## 3 抑制FGFR信号通路的药物

目前已开发的针对FGF/FGFR的抑制剂主要可以分为FGFR-酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors, TKI)和抗FGF/FGFR的单克隆抗体两大类。其中,FGFR-TKI包括针对多种受体TKI的非选择性FGFR-TKI和仅针对FGFR的选择性FGFR-TKI。而抗FGF/FGFR的单克隆抗体则通过竞争性结合FGF或FGFR的胞外区域,阻断FGF与FGFR的结合,抑制下游信号通路的异常激活<sup>[18]</sup>。

### 3.1 非选择性FGFR-TKI

由于FGFR、VEGFR、血小板源性生长因子受体(PDGFR)等一些RTK具有结构相似的激酶域,部分多靶点TKI在抑制其他激酶受体的同时也能够作用于FGFR,表现出一定的抗肿瘤活性,笔者将这类药物归为非选择性FGFR-TKI<sup>[18]</sup>。

3.1.1 仑伐替尼(lenvatinib) 仑伐替尼(E-7080)是靶向FGFR1~4、VEGFR1~3和PDGFR $\alpha$ 的非选择性FGFR-TKI。在一项III期临床试验<sup>[19]</sup>中,仑伐替尼用于治疗不可切除的肝细胞癌患者,其中接受仑伐替尼治疗的患者的总缓解率(ORR)达到了24.1%,mPFS达到了7.4个月,mOS达到了13.6个月,而接受索拉非尼(sorafenib)治疗的患者的ORR仅为9.2%,mPFS及mOS分别为3.7个月和12.3个月。因此,仑伐替尼扩大了不可切除的肝细胞癌患者的一线治疗的选择性。

3.1.2 德立替尼(lucitanib) 德立替尼(E3810)是靶向FGFR1~3、VEGFR1~3、PDGFR $\alpha$ 和PDGFR $\beta$ 的非选择性FGFR-TKI。11q13染色体包含FGF3、FGF4和FGF19基因,其扩增可以导致FGFR1的配体即



FGF3、FGF4和FGF19蛋白的生成增加。因此在一项II期临床研究<sup>[20]</sup>中,将德立替尼用于治疗雌激素受体阳性、HER2阴性转移性乳腺癌患者,FGFR1基因扩增患者的ORR可达19%,而在FGFR1未扩增或11q13扩增的患者应用德立替尼治疗是无效的。

**3.1.3 尼达尼布(nintedanib)** 尼达尼布(BIBF-1120)是靶向FGFR1~3、VEGFR1~3、PDGFR $\alpha$ 和PDGFR $\beta$ 的非选择性FGFR-TKI。在一项III期临床试验<sup>[21]</sup>中,针对非鳞状非小细胞肺癌患者的二线治疗,尼达尼布联合培美曲塞治疗组患者的mPFS达到4.4个月,优于单药培美曲塞治疗组患者的mPFS(3.6个月),但是两组患者的mOS比较差异无统计学意义。

**3.1.4 多韦替尼(dovitinib)** 多韦替尼(TKI258)是靶向FGFR1~3、VEGFR1~3和PDGFR $\beta$ 的非选择性FGFR-TKI。在一项II期临床试验<sup>[22]</sup>中,针对存在FGFR1基因扩增的晚期肺鳞状细胞癌患者,给予多韦替尼治疗后,患者ORR为11.5%,疾病控制率(DCR)为50%,mPFS和mOS分别为2.9个月和5.0个月。

### 3.2 选择性FGFR-TKI

选择性FGFR-TKI主要通过与其胞内的酪氨酸激酶结构域的三磷酸腺苷位点竞争性结合,抑制FGFR的磷酸化,从而阻断其下游信号通路的转导<sup>[23]</sup>。目前已有多种选择性FGFR-TKI药物进入临床研究,包括针对FGFR1~3的药物如培米替尼(pemigatinib)<sup>[24-25]</sup>、英菲替尼(infigratinib, BGJ398)<sup>[26-28]</sup>和AZD4547(INCB054828)<sup>[23,29]</sup>,以及针对FGFR1~4的药物厄达替尼(erdafitinib)<sup>[30-31]</sup>等。

**3.2.1 培米替尼** 培米替尼(INCB054828)是靶向FGFR1~3的选择性FGFR-TKI。在一项针对晚期胆管癌患者的II期临床试验<sup>[24]</sup>中,所有患者均检测了FGF和FGFR,其中107例患者存在FGFR2基因融合或重排,20例患者存在其他FGF/FGFR基因的异常激活,18例患者未发生FGF/FGFR基因的异常激活。存在FGFR2基因融合或重排的患者,在给予培米替尼治疗后,ORR为35.5%,mPFS达到了6.9个月,mOS达到了21.1个月。而存在其他FGF/FGFR异常激活的患者及不存在FGF/FGFR异常激活的患者均对培米替尼治疗无效,mPFS分别为2.1个月和1.7个月,mOS分别为6.7个月、4.0个月。同样在中国开展的一项II期临床试验结果<sup>[25]</sup>显示,培米替尼对于FGFR2基因融合或重组的晚期胆管癌患者具有较好的疗效,未来有望应用于临床。

**3.2.2 英菲替尼** 英菲替尼(BGJ398)是靶向FGFR1~3的选择性FGFR-TKI<sup>[26]</sup>。在一项II期临床试验<sup>[27]</sup>中,将英菲替尼用于治疗108例经吉西他滨治

疗失败的具有FGFR2基因融合或重排的局部晚期或转移性胆管癌患者,其中1例患者达到了完全缓解(CR),24例患者达到了部分缓解(PR),ORR、mPFS和mOS分别达到了23.1%、7.3个月和12.2个月。目前,晚期胆管癌的标准二线方案为积极控制症状联合改良的氟尿嘧啶-亚叶酸钙-奥沙利铂方案,治疗后患者的mOS仅为6.2个月。因此,英菲替尼为FGFR2基因融合或重排的胆管癌患者的二线及后线治疗提供了新的治疗选择。另一项II期临床试验<sup>[28]</sup>将英菲替尼用于治疗存在FGFR3基因突变的膀胱尿路上皮癌患者,38.8%的患者达到了疾病稳定(SD),平均持续时间为2.0个月,DCR为64.2%。

**3.2.3 AZD4547** AZD4547(INCB054828)是靶向FGFR1~3的选择性FGFR-TKI。在一项II期临床试验<sup>[29]</sup>中,针对于存在FGFR基因扩增或融合且既往接受过铂类药物治疗后病情进展的肺鳞状细胞癌患者,给予AZD4547治疗后,患者的mPFS和mOS分别达到了2.7个月和7.5个月。FGFR2由位于10号染色体上的FGFR2基因编码而成,在另一项随机II期临床试验<sup>[23]</sup>中,对于一线治疗失败且存在FGFR2基因扩增或10号染色体多体性的胃癌患者,给予AZD4547治疗后,患者的mPFS(1.8个月)未能优于应用单药紫杉醇化疗患者的mPFS(3.5个月)。

**3.2.4 厄达替尼** 厄达替尼是靶向FGFR1~4的选择性FGFR-TKI。在一项II期临床试验<sup>[30]</sup>中,针对存在FGFR3基因突变、FGFR2或FGFR3基因融合的局部晚期不可切除的或转移性的尿路上皮癌患者,在接受厄达替尼治疗后,4%的患者达到CR,36%的患者达到了PR,mPFS和mOS分别为5.5个月和11.3个月。由此可见,厄达替尼有望在未来用于FGFR3突变、FGFR2或FGFR3基因融合的尿路上皮癌患者的治疗。在另一项II期临床试验<sup>[31]</sup>中,针对既往铂类药物化疗失败的,且存在FGFR3基因突变或FGFR基因融合的局部晚期或转移性膀胱癌患者,在接受厄达替尼治疗后,2.3%的患者达到了CR,30%的患者达到了PR。基于该项试验,厄达替尼成为了首个获得美国FDA批准,用于治疗经含铂方案化疗失败、FGFR2或FGFR3基因异常激活的局部晚期或转移性膀胱癌患者的FGFR抑制剂。

除上述选择性FGFR-TKI以外,还有许多选择性FGFR-TKI目前正处于临床研究阶段,如FGFR1~3的选择性FGFR-TKI还包括CH5183284(Debio1347)<sup>[32]</sup>,FGFR1~4的选择性FGFR-TKI还包括罗加替尼(rogaratinib, BAY1163877)<sup>[33]</sup>、LY2874455<sup>[34]</sup>和富替巴替尼(futibatinib)<sup>[35]</sup>,FGFR4的选择性FGFR-TKI还包括FGF401<sup>[36]</sup>等。

### 3.3 单克隆抗体

3.3.1 FP-1039 靶向FGF或FGFR的单克隆抗体通过干扰配体与受体的相互结合或抑制受体二聚化来阻断下游信号通路的转导<sup>[37]</sup>。FP-1039 (GSK3052230)是一种可溶性蛋白,由FGFR1的胞外结构域与IgG1的可结晶段区融合而成,通过与FGFR1竞争性结合多种FGF,从而阻断FGFR1的激活<sup>[38]</sup>。在一项I期临床试验<sup>[39]</sup>中,FP-1039联合不同化疗方案治疗FGFR1基因扩增的非小细胞肺癌患者,其中FP-1039联合紫杉醇和卡铂治疗组患者的ORR为47%,mPFS为5.5个月,而FP-1039联合多西紫杉醇治疗组患者的ORR和mPFS分别为0%和4.6个月。在另一项I期临床试验<sup>[38]</sup>中,针对经标准治疗失败的转移性或局部晚期实体瘤患者,给予FP-1039治疗后,所有患者血浆游离FGF2水平均降低,其中1例前列腺癌患者连续7个月保持SD。

3.3.2 贝玛妥珠单抗(bemarituzumab) 贝玛妥珠单抗(FPA144)是靶向细胞表面FGFR2b的单克隆抗体,通过特异性结合FGFR2b,阻断FGF与FGFR2的结合,从而阻断下游信号通路的激活<sup>[37]</sup>。在一项I期临床试验<sup>[40]</sup>中,贝玛妥珠单抗用于治疗FGFR2b扩增的胃食管交界部腺癌患者,在28例受试者中,5例(17.9%)患者达到了PR。在另一项II期临床试验<sup>[41]</sup>中,对于存在FGFR2b扩增的胃癌或胃食管交界部腺癌患者,给予化疗联合贝玛妥珠单抗治疗后患者的mPFS达到为9.5个月,而单纯化疗组患者的mPFS仅为7.4个月。目前,一项关于贝玛妥珠单抗治疗FGFR2b扩增的晚期初治胃食管交界部腺癌患者的III期临床研究<sup>[42]</sup>仍在进行中。此外,其他抗FGFR的单克隆抗体(如MFGR1877S)治疗恶性肿瘤的疗效还有待于临床试验的进一步验证。

## 4 结 语

FGF/FGFR信号通路的异常激活促进了恶性肿瘤的发生发展,严重影响患者的预后,因此以FGF/FGFR为靶点药物的相关研究可以为相关肿瘤的治疗提供新的治疗选择。目前已开发的阻断FGF/FGFR信号通路的各项药物研究均已经表明,无论是抗FGF/FGFR的单克隆抗体还是FGFR-TKI,在多种类型肿瘤治疗中均显示出良好的抗肿瘤活性,特别是存在FGFR基因异常表达的肿瘤患者,其治疗有效率更高,生存获益更为明显,针对FGF/FGFR的靶向治疗已经给临床肿瘤患者的治疗带来了新的曙光。然而,FGF/FGFR的靶向治疗领域仍存在许多问题与挑战,如非选择性FGFR-TKI的靶向选择性差将导致更多的药物毒副作用。同时,与其他TKI成员一样,

以FGF/FGFR为靶点的药物的长期应用将导致无可避免的耐药问题,目前关于耐药机制的研究已经有所开展,但具体作用机制仍未明确,因此明确耐药机制及如何突破耐药性也为后续相关药物的研发提供了新的方向。

## [参 考 文 献]

- [1] FRIEDLAENDER A, SUBBIAH V, RUSSO A, *et al.* EGFR and HER2 exon 20 insertions in solid tumours: from biology to treatment[J/OL]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2022, 19(1): 51-69[2023-02-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/6961404/>. DOI: 10.1038/s41571-021-00558-1.
- [2] 郑维锋,卢创新,杨争艳. HER2阳性乳腺癌靶向药物的研究进展[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2022, 29(6): 587-595. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2022.06.011.
- [3] SUN Y, LI G, ZHU W, *et al.* A comprehensive pan-cancer study of fibroblast growth factor receptor aberrations in Chinese cancer patients[J/OL]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(20): 1290[2023-02-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7661893/>. DOI: 10.21037/atm-20-5118.
- [4] ISHIWATA T, YOSHIMURA H, MATSUDA Y, *et al.* Abstract 4577: Fibroblast growth factor receptor-4 (FGFR-4) as a novel therapeutic target for pancreatic cancer[J]. *Cancer Res*, 2016, 76 (14\_Suppl): 4577. DOI: 10.1158/1538-7445.am2016-4577.
- [5] PEREZ-GARCIA J, MUÑOZ-COUSELO E, SOBERINO J, *et al.* Targeting FGFR pathway in breast cancer[J]. *Breast*, 2018, 37: 126-133. DOI: 10.1016/j.breast.2017.10.014.
- [6] KALININA J, DUTTA K, ILGHARI D, *et al.* The alternatively spliced acid box region plays a key role in FGF receptor autoinhibition[J/OL]. *Structure*, 2012, 20(1): 77-88[2023-02-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3378326/>. DOI: 10.1016/j.str.2011.10.022.
- [7] CHIONI A M, GROSE R P. Biological significance and targeting of the FGFR axis in cancer[J/OL]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(22): 5681 [2023-02-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8616401/>. DOI: 10.3390/cancers13225681.
- [8] SZYBOWSKA P, KOSTAS M, WESCHE J, *et al.* Negative regulation of FGFR (fibroblast growth factor receptor) signaling[J/OL]. *Cells*, 2021, 10(6): 1342[2023-02-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8226934/>. DOI: 10.3390/cells10061342.
- [9] XIE Y L, SU N, YANG J, *et al.* FGF/FGFR signaling in health and disease[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1): 181. DOI: 10.1038/s41392-020-00222-7.
- [10] BAYLE A, MARTIN-ROMANO P, LORIOT Y. FIGHT against FGF/FGFR alterations: what are the next steps? [J]. *Ann Oncol*, 2022, 33(5): 460-462. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.03.014.
- [11] HAO Y L, XIAO Y X, LIAO X Y, *et al.* FGF8 induces epithelial-mesenchymal transition and promotes metastasis in oral squamous cell carcinoma[J/OL]. *Int J Oral Sci*, 2021, 13(1): 6[2023-02-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7921665/>. DOI: 10.1038/s41368-021-00111-x.
- [12] UEHARA Y, IKEDA S, KIM K H, *et al.* Targeting the FGF/FGFR axis and its co-alteration allies[J/OL]. *ESMO Open*, 2022, 7(6):

- 100647[2023-02-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36455506/>. DOI: 10.1016/j.esmoop.2022.100647.
- [13] HELSTEN T, ELKIN S, ARTHUR E, *et al.* The FGFR landscape in cancer: analysis of 4, 853 tumors by next-generation sequencing[J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(1): 259-267. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-3212.
- [14] FORMISANO L, LU Y, SERVETTO A, *et al.* Aberrant FGFR signaling mediates resistance to CDK4/6 inhibitors in ER<sup>+</sup> breast cancer[J/OL]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 1373[2023-02-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6435685/>. DOI: 10.1038/s41467-019-09068-2.
- [15] SU X, ZHAN P, GAVINE P R, *et al.* FGFR2 amplification has prognostic significance in gastric cancer: results from a large international multicentre study[J/OL]. *Br J Cancer*, 2014, 110(4): 967-975[2023-02-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3929881/>. DOI: 10.1038/bjc.2013.802.
- [16] COUFFIGNAL C, DESGRANDCHAMPS F, MONGIAT-ARTUS P, *et al.* The diagnostic and prognostic performance of urinary FGFR3 mutation analysis in bladder cancer surveillance: a prospective multicenter study[J]. *Urology*, 2015, 86(6): 1185-1190. DOI: 10.1016/j.urology.2015.07.036.
- [17] PORTA R, BOREA R, COELHO A, *et al.* FGFR a promising druggable target in cancer: molecular biology and new drugs[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2017, 113: 256-267. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2017.02.018.
- [18] OOKI A, YAMAGUCHI K. The beginning of the era of precision medicine for gastric cancer with fibroblast growth factor receptor 2 aberration[J/OL]. *Gastric Cancer*, 2021, 24(6): 1169-1183[2023-02-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/6918953/>. DOI: 10.1007/s10120-021-01235-z.
- [19] KUDO M, FINN RS, QIN S, *et al.* Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial[J]. *Lancet*, 2018, 391(10126): 1163-1173. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30207-1.
- [20] HUI R N, PEARSON A, CORTES J, *et al.* Lucitanib for the treatment of HR<sup>+</sup>/HER2<sup>-</sup> metastatic breast cancer: results from the multicohort phase II FINESSE study[J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(2): 354-363. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-1164.
- [21] HANNA N H, KAISER R, SULLIVAN R N, *et al.* Nintedanib plus pemetrexed versus placebo plus pemetrexed in patients with relapsed or refractory, advanced non-small cell lung cancer (LUME-Lung 2): a randomized, double-blind, phase III trial[J]. *Lung Cancer*, 2016, 102: 65-73. DOI: 10.1016/j.lungcan.2016.10.011.
- [22] LIM S H, SUN J M, CHOI Y L, *et al.* Efficacy and safety of dovitinib in pretreated patients with advanced squamous non-small cell lung cancer with FGFR1 amplification: a single-arm, phase 2 study[J]. *Cancer*, 2016, 122(19): 3024-3031. DOI: 10.1002/cncr.30135.
- [23] VAN CUTSEM E, BANG Y J, MANSOOR W, *et al.* A randomized, open-label study of the efficacy and safety of AZD4547 monotherapy versus paclitaxel for the treatment of advanced gastric adenocarcinoma with FGFR2 polysomy or gene amplification[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(6): 1316-1324. DOI: 10.1093/annonc/mdx107.
- [24] ABOU-ALFA G K, SAHAI V, HOLLEBECQUE A, *et al.* Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study[J/OL]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(5): 671-684[2023-02-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8461541/>. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30109-1.
- [25] SHI G M, HUANG X Y, WEN T F, *et al.* Pemigatinib in previously treated Chinese patients with locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma carrying FGFR2 fusions or rearrangements: a phase II study[J/OL]. *Cancer Med*, 2023, 12(4): 4137-4146[2023-02-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9972033/>. DOI: 10.1002/cam4.5273.
- [26] BOTRUS G, RAMAN P, OLIVER T, *et al.* Infigratinib (BGJ398): an investigational agent for the treatment of FGFR-altered intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2021, 30(4): 309-316. DOI: 10.1080/13543784.2021.1864320.
- [27] JAVLE M, ROYCHOWDHURY S, KELLEY R K, *et al.* Infigratinib (BGJ398) in previously treated patients with advanced or metastatic cholangiocarcinoma with FGFR2 fusions or rearrangements: mature results from a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2021, 6(10): 803-815. DOI: 10.1016/S2468-1253(21)00196-5.
- [28] PAL S K, ROSENBERG J E, HOFFMAN-CENSITS J H, *et al.* Efficacy of BGJ398, a fibroblast growth factor receptor 1-3 inhibitor, in patients with previously treated advanced urothelial carcinoma with *FGFR3* alterations[J/OL]. *Cancer Discov*, 2018, 8(7): 812-821[2023-02-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6716598/>. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-18-0229.
- [29] AGGARWAL C, REDMAN M W, LARA P N Jr., *et al.* SWOG S1400D (NCT02965378), a phase II study of the fibroblast growth factor receptor inhibitor AZD4547 in previously treated patients with fibroblast growth factor pathway-activated stage IV squamous cell lung cancer (lung-MAP substudy)[J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14(10): 1847-1852. DOI: 10.1016/j.jtho.2019.05.041.
- [30] SIEFKER-RADTKE A O, NECCHI A, PARK S H, *et al.* Efficacy and safety of erdafitinib in patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: long-term follow-up of a phase 2 study[J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(2): 248-258. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00660-4.
- [31] SIEFKER-RADTKE A O, NECCHI A, PARK S H, *et al.* First results from the primary analysis population of the phase 2 study of erdafitinib (ERDA; JNJ-42756493) in patients (pts) with metastatic or unresectable urothelial carcinoma (mUC) and *FGFR* alterations (FGFRalt) [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(15\_suppl): 4503. DOI: 10.1200/jco.2018.36.15\_suppl.4503.
- [32] FAROUK SAIT S, GILHEENEY S W, BALE T A, *et al.* Debio1347, an oral FGFR inhibitor: results from a single-center study in pediatric patients with recurrent or refractory FGFR-altered gliomas[J/OL]. *JCO Precis Oncol*, 2021, 5: PO.20.00444[2023-02-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8232545/>. DOI: 10.1200/PO.20.00444.
- [33] STERNBERG C N, PETRYLAK D P, BELLMUNT J, *et al.* FORT-1: phase II/III study of rogaratinib versus chemotherapy in patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma selected based on FGFR1/3 mRNA expression[J/OL]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(3): 629-639[2023-02-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9870218/>. DOI: 10.1200/JCO.21.02303.



- [34] CHEN E C, GANDLER H, TOŠIĆ I, *et al.* Targeting MET and FGFR in relapsed or refractory acute myeloid leukemia: preclinical and clinical findings, and signal transduction correlates[J/OL]. *Clin Cancer Res*, 2023, 29(5): 878-887[2023-02-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9992000/>. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-22-2540.
- [35] GOYAL L, MERIC-BERNSTAM F, HOLLEBECQUE A, *et al.* Futibatinib for FGFR2-rearranged intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2023, 388(3): 228-239. DOI: 10.1056/NEJMoa2206834.
- [36] CHAN S L, SCHULER M, KANG Y K, *et al.* A first-in-human phase 1/2 study of FGF401 and combination of FGF401 with spartalizumab in patients with hepatocellular carcinoma or biomarker-selected solid tumors[J/OL]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41(1): 189[2023-02-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9161616/>. DOI: 10.1186/s13046-022-02383-5.
- [37] LEE J, BENDELL J C, RHA S Y, *et al.* Antitumor activity and safety of FPA144, an ADCC-enhanced, FGFR2b isoform-selective monoclonal antibody, in patients with FGFR2b<sup>+</sup> gastric cancer and advanced solid tumors[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(15\_suppl): 2502. DOI: 10.1200/jco.2016.34.15\_suppl.2502.
- [38] TOLCHER A W, PAPADOPOULOS K P, PATNAIK A, *et al.* A phase I, first in human study of FP-1039 (GSK3052230), a novel FGF ligand trap, in patients with advanced solid tumors[J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(3): 526-532. DOI: 10.1093/annonc/mdv591.
- [39] MORGENSZTERN D, KARASEVA N, FELIP E, *et al.* An open-label phase I B study to evaluate GSK3052230 in combination with paclitaxel and carboplatin, or docetaxel, in FGFR1-amplified non-small cell lung cancer[J]. *Lung Cancer*, 2019, 136: 74-79. DOI: 10.1016/j.lungcan.2019.08.011.
- [40] CATENACCI D V T, RASCO D, LEE J, *et al.* Phase I escalation and expansion study of bemarituzumab (FPA144) in patients with advanced solid tumors and FGFR2b-selected gastroesophageal adenocarcinoma [J/OL]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(21): 2418-2426[2023-02-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7367551/>. DOI: 10.1200/JCO.19.01834.
- [41] WAINBERG Z A, ENZINGER P C, KANG Y K, *et al.* Bemarituzumab in patients with FGFR2b-selected gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FIGHT): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study[J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(11): 1430-1440. DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00603-9.
- [42] CATENACCI D V, TESFAYE A, TEJANI M, *et al.* Bemarituzumab with modified FOLFOX6 for advanced FGFR2-positive gastroesophageal cancer: fight Phase III study design[J]. *Future Oncol*, 2019, 15(18): 2073-2082. DOI: 10.2217/fon-2019-0141.
- [43] KAMATH A V, LU D, GUPTA P, *et al.* Preclinical pharmacokinetics of MFGR1877A, a human monoclonal antibody to FGFR3, and prediction of its efficacious clinical dose for the treatment of t(4;14)-positive multiple myeloma[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2012, 69(4): 1071-1078. DOI: 10.1007/s00280-011-1807-5.

[收稿日期] 2023-02-16

[修回日期] 2023-03-20

[本文编辑] 党瑞山