

• 综述 •

## 乳腺癌成纤维细胞生长因子受体靶向治疗药物研究进展

程志远<sup>1</sup>, 王俊男<sup>1</sup>, 孙枫原<sup>1</sup>, 徐拯<sup>2</sup>, 李恒宇<sup>3\*</sup>

(1. 海军军医大学基础医学院, 上海 200433; 2. 海军军医大学科研学术处, 上海 200433;

3. 海军军医大学附属长海医院甲乳外科, 上海 200433)

**摘要:** 随着乳腺癌靶向治疗技术的不断发展, 成纤维细胞生长因子控制的信号传导途径 (FGF/FGFR 轴) 逐渐成为癌症治疗和研究的重点及热点。本文简要介绍 FGF/FGFR 轴及乳腺癌相关成纤维细胞生长因子受体 (FGFR) 信号转导失调, 重点回顾针对 FGF/FGFR 轴的各类靶向药物及其在乳腺癌领域的研究进展, 综述 FGFR 在乳腺癌亚型中的作用, 为 FGFR 靶向疗法研究提供参考。

**关键词:** 乳腺癌; 成纤维细胞生长因子 (FGF); 成纤维细胞生长因子受体 (FGFR); 信号传导; 靶向治疗

中图分类号: R979.1; R730.5 文献标志码: A 文章编号: 1672-9188(2019)03-0161-09

DOI: 10.13683/j.wph.2019.03.004

### Advances in fibroblast growth factors receptor-targeted drugs for breast cancer

CHENG Zhi-yuan<sup>1</sup>, WANG Jun-nan<sup>1</sup>, SUN Feng-yuan<sup>1</sup>, XU Zheng<sup>2</sup>, LI Heng-yu<sup>3\*</sup>

(1. Collage of Basic Medicine, Navy Medical School, Shanghai 200433, China;

2. Academic Research Department of The Second Military Medical University, Shanghai 200433, China;

3. Department of Thyroid and Breast Surgery, Changhai Hospital, Navy Medical School, Shanghai 200433, China)

**Abstract:** With the continuous development of molecular targeted therapy for breast cancer, the signaling pathway controlled by fibroblast growth factor (FGF/FGFR axis) has received increasing attention. Our study briefly describes FGF/FGFR axis and breast cancer-associated FGFRs signal transduction disorders. This article reviews various targeted drugs for the FGF/FGFR axis and their research advances in the field of breast cancer. And this will help to better understand the role of FGFR in breast cancer subtypes and provide references for the study of targeted therapy of FGFR.

**Key words:** breast cancer; fibroblast growth factor (FGF); fibroblast growth factors receptor (FGFR); signal transduction; molecular targeted therapy

乳腺癌是女性常见恶性肿瘤之一, 近年来发病率呈上升趋势, 已成为女性患者主要死亡原因之一<sup>[1]</sup>。研究表明, 乳腺癌的发生、发展是多基因共同作用的结果, 基因突变或基因调控失常是正常细胞转变为肿瘤细胞的主要原因<sup>[2]</sup>。随着乳腺癌生物学研究的发展, 乳腺癌亚型的分子图谱已被解构, 这促

进了临床治疗方案的改进, 使得更有效、个性化的乳腺癌治疗成为可能<sup>[3]</sup>。以 Luminal 型转移性乳腺癌为例, 目前提倡以“针对核心”[采用氟维司群治疗有雌激素受体基因 (ESRI) 突变的乳腺癌患者]、“打击旁路”[采用磷脂酰肌醇 3- 激酶 (PI3K)/ 蛋白激酶 B (AKT)/ 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 信号通路抑制剂]、“阻断上游”[表皮生长因子受体 (EGFR)/ 人表皮生长因子受体 (HER)-2/ 成纤维细胞生长因子受体 (FGFR)/ 胰岛素样生长因子受体 (IGF1R) 等受体抑制剂] 及“抑制下游”[采

收稿日期: 2018-08-14; 修回日期: 2019-03-04

作者简介: 程志远, 研究方向: 乳腺癌预后及数据库分析。

通讯作者: 李恒宇, 博士, 研究方向: 乳腺癌循环肿瘤细胞学检测。

基金项目: 上海市自然科学基金面上项目 (18ZR1438600)。

用细胞周期通路抑制剂,如周期蛋白依赖性激酶4/6(CDK4/6)抑制剂等]的综合治疗策略。尤其当逆转晚期乳腺癌内分泌治疗抵抗时,这种FGFR抑制剂参与“阻断下游”的治疗策略更具优势<sup>[4]</sup>。尽管目前仅少数靶向治疗方案被批准用于转移性乳腺癌,但这种针对肿瘤发生、发展关键节点的新型疗法可以成功地从根本上改变癌症治疗困难的局面<sup>[5]</sup>。成纤维细胞生长因子(FGF)及FGFR参与不同的生理过程,并在癌细胞增殖、存活、分化、迁移及凋亡过程中发挥着重要作用。近年来,靶向FGF/FGFR通路在乳腺癌治疗中显现出较好的前景。因此,本文将介绍FGFR及其相关信号通路在乳腺癌中的作用,并重点回顾FGFR乳腺癌靶向治疗药物的研究进展。

## 1 FGFR简介

FGF结合并激活其受体,进一步通过RAS/分裂素蛋白激酶(MEK)/细胞外信号调节激酶(ERK)途径及PI3K/AKT途径发出信号,涉及广泛的生物过程,其中包括新血管的形成、伤口修复和胚胎发育等<sup>[6]</sup>。FGFR包含FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4及FGFR5,其中FGFR1~FGFR4属于受体酪氨酸激酶(RTK),而缺乏蛋白酪氨酸激酶结构域的FGFR5主要作用是抑制细胞增殖并促进细胞分化<sup>[7-8]</sup>。FGF信号的异常激活是肿瘤细胞增殖、分化、迁移和侵袭的重要参与者<sup>[9-10]</sup>。基因扩增、染色体易位、转录调节异常或负调节因子的下调会导致FGFR突变和FGFR过度表达,进而导致肿瘤的发生、发展<sup>[10-11]</sup>。

## 2 乳腺癌相关FGFR信号转导失调

研究发现,在14.5%的乳腺癌患者中会发生FGFR1基因的扩增<sup>[12]</sup>。FGFR1基因的高表达与扩增有较强的相关性<sup>[13-14]</sup>。FGFR1被认为是乳腺小叶癌的潜在治疗靶点<sup>[15]</sup>。FGFR1基因扩增是乳腺癌尤其是雌激素受体(ER)阳性乳腺癌患者预后不良的独立预测因子<sup>[16]</sup>,且与内分泌治疗抵抗有关<sup>[17]</sup>。数据显示,FGFR2基因在4%的三阴性乳腺癌患者中扩增<sup>[18]</sup>,FGFR2基因也在BRCA2基因相关癌症中

高表达<sup>[19]</sup>。与敏感肿瘤相比,他莫昔芬耐药乳腺肿瘤中FGFR3基因的表达显著增加<sup>[6]</sup>,它可能在乳腺癌内分泌治疗抵抗中发挥作用<sup>[16]</sup>,FGFR3基因的激活降低了MCF7细胞对他莫昔芬和氟维司群的敏感性,并可激活丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)和PI3K信号通路,这两者都与乳腺癌患者他莫昔芬耐药有关<sup>[20-21]</sup>。FGFR4基因的信使RNA在32%的乳腺肿瘤中高表达<sup>[16]</sup>,这与其总体生存率较低有关<sup>[20]</sup>。使用TKI-258阻断PI3K/AKT信号传导,可诱导细胞凋亡,抑制乳腺癌细胞的生长和转移<sup>[21]</sup>。FGFR基因的激活在乳腺导管原位癌浸润发生的过程中发挥着重要作用<sup>[22]</sup>。综上,FGFR是乳腺癌治疗的一个较有价值的靶点,目前科研机构开发了多个针对FGFR的靶向药物,见表1。

**表1 乳腺癌中的FGFR相关药物**  
**Table 1 FGFR-related drugs in breast cancer**

药物分类	药品名称或编号	主要靶点
泛FGFR酪氨酸激酶抑制剂	BGJ398	FGFR1, FGFR2, FGFR3
氨基酸激酶抑制剂	JNJ-42756493	FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4
FGFR特异性抑制剂	TAS-120	FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4
	AZD4547	FGFR1, FGFR2, FGFR3
	ARQ-087	FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4
	BAY1163877	FGFR1, FGFR2, FGFR3
单克隆抗体	FP-1039	FGF1
多靶点TKI	Dovitinib(TKI258)	FGFR1, FGFR2, FGFR3, 血管内皮细胞生长因子受体(VEGFR)1, VEGFR2, VEGFR3, 血小板衍生生长因子受体(PDGFR) $\beta$ , KIT, RET, FMS样的酪氨酸激酶(FLT)3
	Lucitanib(E-3810)	FGFR1, FGFR2, VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3
	Nintedanib	FGFR1, FGFR2, FGFR3, VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, PDGFR $\alpha$ , PDGFR $\beta$ , FLT3
	Ponatinib	FGFR1, VEGFR2, PDGFR $\alpha$ , BCR-ABL, PDGFR $\beta$ , c-SRC

## 3 FGFR靶向药物

目前FGFR靶向药物的研究现状详见表2~4,所有研究均为干预性研究<sup>[5]</sup>。

表2 乳腺癌相关FGFR靶向药物的研究现状(进行中)

Table 2 Research status of FGFR-targeted drugs for breast cancer (in progress)

项目编号	阶段	干预方法	纳入患者疾病类型
NCT03238196	I 期	药物: Erdafitinib 药物: 噻泊西利 药物: 氟维司琼	转移性乳腺癌
NCT02202746	II 期	药物: 德立替尼	乳腺癌
NCT03344536	I 期 II 期	药物: 氟维司琼 药物: Debio-1347	乳腺癌
NCT01791985	I 期 / II 期	药物: AZD4547 药物: 阿纳托唑 药物: 来曲唑	乳腺癌
NCT02619162	I 期	药物: 尼达尼布 药物: 来曲唑	乳腺癌
NCT02052778	I 期 / II 期	药物: TAS-120	胆管癌 脑肿瘤 尿路上皮癌 <i>FGFR2基因扩增的肿瘤</i> <i>FGFR2基因相关的其他肿瘤类型</i>
NCT02465060	II 期	药物: Adavosertib (MK-1775) 药物: 阿法替尼 药物: Binimetinib 药物: Capivasertib (AZD5363) 药物: 克唑替尼 其他: 细胞学标本采集 药物: 达拉菲尼 药物: 达沙替尼 药物: Defactinib 药物: AZD4547和其他14种药物	晚期恶性实体肿瘤 膀胱癌 乳腺癌 宫颈癌 结肠癌 结肠直肠癌 子宫内膜癌 食管癌 胃癌 脑胶质瘤及共计40类恶性肿瘤
NCT02393248	I 期 / II 期	药物: INCB054828 药物: 吉西他滨+顺铂 药物: 帕博利珠单抗 药物: 多西他赛 药物: 曲妥单抗	子宫内膜癌 多发性骨髓瘤 骨髓增生性肿瘤 胆管癌 乳腺癌
NCT03514121	I 期	药物: FPA-150	乳腺癌 卵巢癌 子宫内膜癌 尿路上皮癌 膀胱癌 晚期实体瘤

表 3 乳腺癌相关 FGFR 靶向药物的研究现状 (已完成)  
**Table 3 Research status of FGFR-targeted drugs for breast cancer (completed)**

项目编号	阶段	干预方法	纳入患者疾病类型
NCT00958971	II 期	药物: TKI-258	转移性乳腺癌
NCT02053636	II 期	药物: 德立替尼	乳腺癌
NCT01202591	I 期 / II 期	药物: AZD4547 药物: 依西美坦 药物: 氟维司琼	FGFR基因相关乳腺癌 ER阳性乳腺癌
NCT01594177	II 期	药物: 阿法替尼 药物: 曲妥单抗 药物: 紫杉醇 药物: 表柔比星 药物: 环磷酰胺	单侧HER-2阳性乳腺癌
NCT01928459	I 期	药物: BGJ398	晚期实体瘤
NCT02160041	II 期	药物: BYL719 药物: BGJ398	转移性实体瘤 实体肿瘤 血液系统恶性肿瘤

表 4 乳腺癌相关 FGFR 靶向药物的研究现状 (未知或已取消)

**Table 4 Research status of FGFR-targeted drugs for breast cancer (unknown or cancelled)**

项目编号	阶段	干预方法	纳入患者疾病类型
NCT01795768	II 期	药物: AZD4547	胃癌 食管癌 乳腺癌 肺鳞状细胞癌
NCT02511847	II 期	药物: 阿法替尼	三阴性乳腺癌
NCT02915172	I 期	药物: 乐伐替尼 药物: 卡培他滨	晚期恶性肿瘤

### 3.1 泛 FGFR 抑制剂

#### 3.1.1 BGJ398

BGJ398 是一种新型、高效、口服及生物可利用度高的泛 FGFR 酪氨酸激酶小分子抑制剂, 可以有效地抑制 FGFR1、FGFR2、FGFR3 [半抑制浓度 ( $IC_{50}$ ) = 1 nmol/L] 及 FGFR4 ( $IC_{50}$  = 60 nmol/L)<sup>[23]</sup>。一项 I 期临床研究 (NCT01004224) 发现 BGJ398 在存在 *FGFR1* 基因、*FGFR2* 基因和 / ( 或 ) *FGFR3* 基因突变的晚期实体瘤患者中具有较好的安全性和单药活性, 并在 *FGFR1* 基因扩增的乳腺癌患者中观察到肿瘤缩小的情况<sup>[24]</sup>。一项 I 期临床研究 (NCT01928459) 将 BGJ398 与 PI3K 抑制剂 BYL719

结合, 用于晚期实体瘤患者, 该研究于 2017 年 1 月 9 日完成, 但无研究结果发布。另 I 期研究 (CBGJ398X2101) 显示, BGJ398 具有较好的安全性, 且在多种肿瘤中显示出抗肿瘤活性。BGJ398 常见不良反应包括高磷血症 (82.5%)、便秘 (50.9%)、食欲减退 (45.6%) 及口腔炎 (45.6%)<sup>[25]</sup>。选择性 FGFR 抑制剂治疗实体瘤 (NCT02160041) 的 II 期研究正在评估中。

#### 3.1.2 JNJ-42756493

JNJ-42756493 是一种有效的、口服泛 FGFR 酪氨酸激酶抑制剂, 对于 FGFR 家族的所有成员 (FGFR1 ~ FGFR4) 具有在低纳摩尔范围内抑制

FGFR 活性的能力<sup>[26]</sup>。JNJ-42756493 抑制肿瘤细胞系中的 FGFR 信号传导依赖于体外和体内失调的 *FGFR* 基因表达<sup>[27]</sup>。在晚期实体瘤患者中开展了两项 I 期临床研究, 结果显示了 JNJ-42756493 具有较好的安全性<sup>[28-29]</sup>。JNJ-42756493 的 I 期临床研究 (NCT01962532) 结果为 II 期临床研究的用药剂量提供了参考, 并证明了其生物标志物的药效学活性和可控安全性。JNJ-42756493 最常见的不良反应包括高磷血症 (65%)、虚弱 (55%)、口干 (45%)、指甲毒性 (35%)、便秘 (34%)、食欲下降 (32%) 及味觉障碍 (31%)<sup>[30]</sup>。

### 3.1.3 TAS-120

TAS-120 是一种高效且具有选择性的 FGFR1 ~ FGFR4 不可逆抑制剂, 可抑制肿瘤细胞系和具有各种 FGFR 异常的小鼠异种移植植物的生长<sup>[31]</sup>。此外, 该药物还可以抑制携带 *FGFR2* 基因突变细胞的生长, 这些突变对三磷酸腺苷 (ATP) 竞争性 FGFR 抑制剂具有抗性<sup>[32]</sup>。其相关 I 期临床研究仍在进行中 (表 2)。

### 3.1.4 AZD4547

AZD4547 是口服的 FGFR1、FGFR2 和 FGFR3 的选择性抑制剂, 主要抑制肿瘤细胞系和异种移植植物中 FGFR 自身磷酸化及其下游信号传导<sup>[33-36]</sup>。体外激酶试验证明, AZD4547 可抑制 FGFR1、FGFR2 和 FGFR3, 体外  $IC_{50}$  值分别为 0.2 nmol/L、2.5 nmol/L 及 1.8 nmol/L<sup>[34]</sup>。对晚期实体瘤患者进行的 I 期研究 (NCT00979134) 显示, 予以 AZD4547 每次 80 mg, 一日 2 次, 具有较好的耐受性<sup>[37]</sup>。II 期多中心研究 (NCT01795768) 表明, AZD4547 在 *FGFR2* 基因扩增的胃癌患者中具有较高的抗肿瘤活性, 而在 *FGFR1* 基因扩增的 HER-2 阴性乳腺癌中活性较低<sup>[38]</sup>。在用来曲唑或阿那曲唑治疗的 ER 阳性乳腺癌患者中联合 AZD4547 与来曲唑或阿那曲唑的 II 期研究 (NCT01791985) 正在进行中 (表 2)。

### 3.1.5 ARQ-087

ARQ-087 是一种新型 ATP 竞争性多激酶抑制剂,

对 FGFR 成癌细胞系和肿瘤具有强大的体内、外活性<sup>[39]</sup>。ARQ-087 用于治疗晚期实体瘤和 *FGFR* 基因突变患者的 I / II 期临床研究 (NCT01752920) 正在进行中 (表 2)。

### 3.1.6 BAY1163877 及 LY2874455

BAY1163877 和 LY2874455 在各种肿瘤细胞系中表现出对 FGFR1 ~ FGFR4 的有效抑制, 且在多种肿瘤异种移植模型中显示出优异的广谱抗肿瘤活性<sup>[40]</sup>。目前正在对 LY2874455 治疗晚期癌症患者的 I 期临床研究 (NCT01212107, 表 2)。

### 3.1.7 其他新药

目前, 研究机构开发出了不可逆共价抑制剂 FIIN-1、FIIN-2 及 FIIN-3。这些化合物能够抑制 FGFR 的 ATP 结合口袋中残基突变所引发的细胞增殖, 从而可以有效地逆转肿瘤细胞对第一代 FGFR 抑制剂如 NVP-BGJ398 和 AZD4547 的抗性<sup>[41-42]</sup>。这些化合物也被认为是开发下一代 FGFR 抑制剂的原型。

## 3.2 FGF 配体俘获

FGF 配体俘获主要通过 FGF 配体捕获剂隔离 FGF 配体并阻止它们与受体结合。FP-1039 是由 FGFR1c 剪接异构体的细胞外结构域组成, 与人免疫球蛋白 G1 的可结晶片段 (Fc) 区域融合, 具有增加融合蛋白稳定性的作用<sup>[43]</sup>。融合蛋白会选择性结合并中和 FGFR1 的多种 FGF 配体, 尤其是 FP-1039 可选择性地阻断促有丝分裂 FGF (FGF-1 ~ FGF-10、FGF-16 ~ FGF-18、FGF-20 及 FGF-22), 而不与激素 FGF 结合 (FGF-19、FGF-21 及 FGF-23), 其主要原因因为激素 FGF 需要 Klotho 共受体才能结合和传导下游信号。有研究发现, FP-1039 可以抑制癌细胞增殖和血管生成<sup>[43]</sup>。在 I 期临床研究中, 未经挑选的晚期难治性肿瘤类型患者对 FP-1039 耐受性良好, 且未观察到不良反应<sup>[44]</sup>。目前, 未有 FP-1039 应用于具有 FGFR 信号传导突变的乳腺癌患者中的临床研究。新型 FGF 配体捕获剂 NSC12 已在 FGF 依赖性肺肿瘤的模型中表现出抑制 FGFR 信号传导及抑

制细胞增殖和肿瘤生长的作用<sup>[45]</sup>。

### 3.3 单克隆抗体

目前，科学家已开发出针对 FGFR/FGF 的单克隆抗体，用于治疗存在 FGFR 信号传导异常的癌症，还可以抑制多种 FGFR 同种型相关的不良反应。GP369 是一种针对 *FGFR2-IIb* 基因同种型的细胞外结构域的单克隆抗体，可有效地抑制 *FGFR2* 基因扩增癌细胞的体外增殖，且对 *FGFR2* 通路活化的人源性肿瘤动物模型 (PDX) 的体内生长也表现出较好的抑制作用<sup>[46]</sup>。单特异性抗 *FGFR3* 抗体 R3Mab 近日已重新设计并修饰为衍生抗体，对 *FGFR2* 和 *FGFR3* 具有双重特异性<sup>[47]</sup>。修饰的 R3Mab 能够抑制具有 *FGFR2* 基因扩增的胃癌和三阴性乳腺癌细胞系中 *FGFR* 的信号传导。工程化抗体在体外可抑制 FGF 刺激的肿瘤细胞生长，并对 *FGFR2* 基因或 *FGFR3* 基因过表达的膀胱癌动物模型具有较好的抗肿瘤活性<sup>[47]</sup>。尽管这些单克隆抗体在体内、外均能有效抑制肿瘤生长，但其均未进入临床研究。迄今为止，仅有 MFGR1877S(一种针对 *FGFR3* 的单克隆抗体)正在进行 I 期临床研究 (NCT01363024，表 2)。

### 3.4 多靶点 TKI

多靶点 TKI 是 ATP 竞争性抑制剂，可阻断不同类型的酪氨酸激酶受体，包括 *FGFR* (V 类家族)，*VEGFR* (IV 类家族) 和 *PDGFR* (III 类家族)。这些化合物中大多数已被开发为 *VEGFR* 抑制剂，由于 ATP 结合口袋结构的相似性，*VEGFR* 抑制剂也可抑制 *FGFR*。由于晚期乳腺癌多表现为多重耐药，单一靶点治疗不能起效，需要对肿瘤恶化进展的多个靶点进行打击抑制。这种多靶点 TKI 很好地适应了临床需求，在临床研究与应用中发展迅速。然而，这些药物主要作为抗血管生成剂，且通常对 *FGFR* 特异性抑制不足，在有效抑制 *FGFR* 所需剂量下，会增加脱靶事件的发生率<sup>[48]</sup>。此外，多靶点 TKI 具有类似于抗 *VEGFR* 药物的毒性特征，可能会引起例如高血压及心血管事件等不良反应<sup>[49]</sup>。

#### 3.4.1 多维替尼

多维替尼属于口服 TKI，对 *FGFR1* ~ *FGFR3* 和 *VEGFR1* ~ *VEGFR3* 的  $IC_{50} \leqslant 10 \text{ nmol/L}$ ，其还可抑制 *VEGFR2* ( $IC_{50} = 14 \text{ nmol/L}$ )，*PDGFR* $\beta$  ( $IC_{50} = 27 \text{ nmol/L}$ )<sup>[50]</sup>。I 期研究表明，在不同肿瘤类型的患者中，多维替尼具有较好的安全性和抗肿瘤活性<sup>[51]</sup>。在多维替尼的 II 期临床研究中，研究人员根据激素受体 (HR) 和 *FGFR1* 基因扩增状态将 *HER-2* 阴性转移性乳腺癌患者分为 4 个队列。20 例 *FGFR1* 基因扩增和 HR 阳性患者中的 5 例 (25%) 表现出超过 6 个月的部分缓解及疾病程度。其不良反应主要为胃肠功能紊乱、肝功能异常及淋巴细胞减少等<sup>[52]</sup>。

#### 3.4.2 德立替尼

德立替尼 (E-3810) 是纳摩尔浓度下有效的 *FGFR1* ~ *FGFR2* 和 *VEGFR1* ~ *VEGFR3* 的体外酪氨酸激酶高选择性抑制剂。该化合物还能抑制 *FGFR3*、*PDGFR* $\alpha$ 、*PDGFR* $\beta$  及集落刺激因子 (CSF)-1R。临床前数据已确定德立替尼 (E-3810) 是一种强抗血管生成药物，在具有 *FGFR1* 扩增的多种肿瘤异种移植模型中具有良好的药代动力学表现和抗肿瘤活性<sup>[53]</sup>。在德立替尼治疗晚期实体瘤的 I / II a 期研究中，存在 *FGFR* 基因组改变 (*FGFR1* 基因或 *IIq12-14* 基因扩增) 的乳腺癌患者亚组中，客观反应率 (ORR) 为 50%，所有治疗患者的中位 PFS 为 40.4 周<sup>[54]</sup>。目前有两项 II 期研究正在进行中，一项是德立替尼治疗 ER 阳性的 *FGFR1* 扩增或未扩增的转移性乳腺癌的研究 (NCT02053636)，一项德立替尼治疗具有 *FGFR* 异常的转移性乳腺癌的研究 (NCT02202746)。

#### 3.4.3 HH185

HH185 为 *FGFR1*、*FGFR2* 及 *FGFR3* 的小分子抑制剂，是一种高选择性的 *FGFR* 抑制剂，克服了第一代 *FGFR* 抑制剂的肝毒性不良反应，有着显著的抗肿瘤活性。临床前研究表明，HH185 可在体外显著抑制 *FGFR1*、*FGFR2* 及 *FGFR3* 介导的肿瘤细胞增殖，且在实体瘤异体移植动物模型中表现出显

著的抗肿瘤效应。HH185于2018年1月获国家食品药品监督管理总局(CFDA)《药物临床试验批件》，批准公司开展HH185的临床研究。

#### 4 讨论

尽管临床前研究表明FGFR靶向药物可有效抑制乳腺癌细胞增殖，但临床研究初步数据并未如预期。为了增强FGFR靶向药物的疗效，还需了解FGFR基因突变在癌症发生、发展中的作用<sup>[55-57]</sup>，明确潜在的生物标志物，选择可能受益于FGFR靶向药物的患者<sup>[58]</sup>，制定增强药物疗效及减少药物不良反应的治疗策略<sup>[59]</sup>。

综上，FGFR靶向药物被认为是乳腺癌治疗中较有前景的方案。作为精准医疗和晚期乳腺癌综合治疗的关键一环，进行临床前及临床研究有助于我们更好地理解FGFR在各乳腺癌亚型中的作用，增强FGFR靶向疗法的功效。

#### 参考文献：

- [1] 李贺, 郑荣寿, 张思维, 等. 2014年中国女性乳腺癌发病与死亡分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2018, 40(3): 166-166.
- [2] Koboldt DC, Fulton RS, McLellan MD, et al. Comprehensive molecular portraits of human breast tumors[J]. Nat, 2012, 490(7418): 61-70.
- [3] Turner N, Grose R. Fibroblast growth factor signalling: from development to cancer[J]. Nat Rev Cancer, 2010, 10(2): 116-129.
- [4] Osborne CK, Schiff R. Mechanisms of endocrine resistance in breast cancer[J]. Annu Rev Med, 2011, 62(1): 233-233.
- [5] Criscitiello C, Esposito A, Curigliano G. Targeting FGFR pathway in breast cancer[J]. Breast Cancer, 2017, 11(4): 819-822.
- [6] Goetz R, Mohammadi M. Exploring mechanisms of FGF signalling through the lens of structural biology[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2013, 14(3): 166-180.
- [7] Beenken A, Mohammadi M. The FGF family: biology, pathophysiology and therapy[J]. Nat Rev Drug Discov, 2009, 8(3): 235-253.
- [8] Trueb B. Biology of FGFR1, the fifth fibroblast growth factor receptor[J]. Cell Mol Life Sci, 2011, 68(6): 951-964.
- [9] Turner N, Grose R. Fibroblast growth factor signalling: from development to cancer[J]. Nat Rev Cancer, 2010, 10(2): 116-129.
- [10] 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.
- [11] Giacomini A, Chioldelli P, Matarazzo S, et al. Blocking the FGF/FGFR system as a "two-compartment" antiangiogenic/antitumor approach in cancer therapy[J]. Pharmacol Res, 2016, 107(1): 172-185.
- [12] Pascoli B, Barbano R, Parrella P. Epigenetics of breast cancer: biology and clinical implication in the era of precision medicine[J]. Semin Cancer Biol, 2018, 51(8): 22-35.
- [13] Reis-filho JS, Simpson PT, Turner NC, et al. FGFR1 emerges as a potential therapeutic target for lobular breast carcinomas[J]. Clin Cancer Res, 2006, 12(22): 6652-6652.
- [14] Turner N, Pearson A, Sharpe R, et al. FGFR1 amplification drives endocrine therapy resistance and is a therapeutic target in breast cancer[J]. Cancer Res, 2010, 70(5): 2085-2094.
- [15] Elbauomy Elsheikh S, Green AR, Lambros MB, et al. FGFR1 amplification in breast carcinomas: a chromogenic in situ hybridisation analysis[J]. Breast Cancer Res, 2007, 9(2): R23-R23.
- [16] Bane AL, Pinnaduwage D, Colby S, et al. Expression profiling of familial breast cancers demonstrates higher expression of FGFR2 in BRCA2-associated tumors[J]. Breast Cancer Res Treat, 2009, 117(1): 183-191.
- [17] Turner N, Lambros MB, Horlings HM, et al. Integrative molecular profiling of triple negative breast cancers identifies amplicon drivers and potential therapeutic targets[J]. Oncogene, 2010, 29(14): 2013-2023.
- [18] Sugihara H, Ishimoto T, Yasuda T, et al. Cancer-associated fibroblast-derived CXCL12 causes tumor progression in adenocarcinoma of the esophagogastric junction[J]. Med Oncol, 2015, 32(6): 618-618.
- [19] Gee JM, Robertson JF, Ellis IO, et al. Phosphorylation of ERK1/2 mitogen-activated protein kinase is associated with poor response to anti-hormonal therapy and decreased patient survival in clinical breast cancer[J]. Int J Cancer, 2001, 95(4): 247-254.
- [20] Dallol A, Buhmeida A, Merdad A, et al. Frequent methylation of the KLOTHO gene and overexpression of the FGFR4 receptor in invasive ductal carcinoma of the breast[J]. Tumour Biol, 2015, 36(12): 9677-9683.

- [21] Dey JH, Bianchi F, Voshol J, et al. Targeting fibroblast growth factor receptors blocks PI3K/AKT signaling, induces apoptosis, and impairs mammary tumor outgrowth and metastasis[J]. *Cancer Res*, 2010, 70(10): 4151-4162.
- [22] 杨阳, 牛昀. 乳腺导管原位癌浸润发生的研究进展[J]. 中华病理学杂志, 2016, 45(8): 585-587.
- [23] Guagnano V, Furet P, Spanka C, et al. Discovery of 3-(2, 6-dichloro-3, 5-dimethoxy-phenyl)-1-[6-[4-(4-ethyl-piperazin-1-yl)-phenylamino]-pyrimidin-4-yl]-1-methyl-urea (NVP-BGJ398), a potent and selective inhibitor of the fibroblast growth factor receptor family of receptor tyrosine kinase[J]. *J Med Chem*, 2011, 54(20): 7066-7083.
- [24] Sequist LV, Cassier P, Varga A, et al. Abstract CT326: phase I study of BGJ398, a selective pan-FGFR inhibitor in genetically preselected advanced solid tumors[J]. *Cancer Res*, 2014, 74(19): CT326-CT326.
- [25] Nogova L, Sequist LV, Perez Garcia JM, et al. Evaluation of BGJ398, a fibroblast growth factor receptor 1-3 kinase inhibitor, in patients with advanced solid tumors harboring genetic alterations in fibroblast growth factor receptors: results of a global phase I, dose-escalation and dose-expansion study[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(2): 157-165.
- [26] Angibaud PR, Mevellec L, Saxty G, et al. Discovery of JNJ-42756493, a potent fibroblast growth factor receptor(FGFR) inhibitor using a fragment based approach[J]. *Cancer Res*, 2014, 74(19): 4748-4748.
- [27] Perera T, Jovcheva E, Vialard J, et al. JNJ-42756493 is an inhibitor of FGFR-1, 2, 3 and 4 with nanomolar affinity for targeted therapy[J]. *Cancer Res*, 2014, 74(19): 1738-1738.
- [28] Dienstmann R, Bahleda R, Adamo B, et al. Abstract CT325: First in human study of JNJ-42756493, a potent pan fibroblast growth factor receptor(FGFR) inhibitor in patients with advanced solid tumors[J]. *Cancer Res*, 2014, 74(19): CT325-CT325.
- [29] Bahleda R, Dienstmann R, Adamo B, et al. Phase 1 study of JNJ-42756493, a pan-fibroblast growth factor receptor(FGFR) inhibitor, in patients with advanced solid tumors[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(15): 2501-2501.
- [30] Tabernero J, Bahleda R, Dienstmann R, et al. Phase I dose-escalation study of JNJ-42756493, an oral pan-fibroblast growth factor receptor inhibitor, in patients with advanced solid tumors[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(30): 3401-3408.
- [31] Ochiwa H, Fujita H, Itoh K, et al. Abstract A270: TAS-120, a highly potent and selective irreversible FGFR inhibitor, is effective in tumors harboring various FGFR gene abnormalities[J]. *Mol Cancer Ther*, 2013, 12(11): A270-A270.
- [32] Sootome H, Fujioka Y, Miura A, et al. Abstract A271: TAS-120, an irreversible FGFR inhibitor, was effective in tumors harboring FGFR mutations, refractory or resistant to ATP competitive inhibitors[J]. *Mol Cancer Ther*, 2013, 12(11): A271-A271.
- [33] Thomas AP, Theoclitou ME, Buttar D, et al. Abstract 3912: the discovery of AZD4547: an orally bioavailable, potent and selective N-(5-Pyrazolyl) benzamide FGFR1-3 inhibitor[J]. *Cancer Res*, 2012, 72(8): 3912-3912.
- [34] Gavine PR, Mooney L, Kilgour E, et al. Characterization of AZD4547: an orally bioavailable, potent and selective inhibitor of FGFR tyrosine kinases 1, 2 and 3[J]. *Cancer Res*, 2011, 71(8): 3568-3568.
- [35] Gavine PR, Mooney L, Kilgour E, et al. AZD4547: an orally bioavailable, potent and selective inhibitor of the fibroblast growth factor receptor tyrosine kinase family[J]. *Cancer Res*, 2012, 72(8): 2045-2056.
- [36] Liu L, Ye TH, Han YP, et al. Reductions in myeloid-derived suppressor cells and lung metastases using AZD4547 treatment of a metastatic murine breast tumor model[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2014, 33(3): 633-645.
- [37] Andre F, Ranson M, Dean E, et al. Abstract LB-145: results of a phase I study of AZD4547, an inhibitor of fibroblast growth factor receptor(FGFR), in patients with advanced solid tumors[J]. *Cancer Res*, 2013, doi: 10.1158/1538-7445. AM2013-LB-145.
- [38] Smyth EC, Turner NC, Pearson A, et al. Phase II study of AZD4547 in FGFR amplified tumours: gastroesophageal cancer(GC) cohort pharmacodynamic and biomarker results[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(4): 154-154.
- [39] Hall TG, Yu Y, Eathiraj S, et al. Preclinical activity of ARQ 087, a novel inhibitor targeting FGFR dysregulation[J]. *PLoS One*, 2016, 11(9): e0162594-e0162594.
- [40] Zhao G, Li W, Chen D, et al. A novel, selective inhibitor of fibroblast growth factor receptors that shows a potent broad-

- spectrum of anti-tumor activity in several tumor xenograft models[J]. Mol Cancer Ther, 2011, 10(11): 2200-2211.
- [41] Tan L, Wang J, Tanizaki J, et al. Development of covalent inhibitors that can overcome resistance to first-generation FGFR kinase inhibitors[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2014, 111(45): E4869-E4877.
- [42] Zhou W, Hur W, McDermott U, et al. A structure-guided approach to creating covalent FGFR inhibitors[J]. Chem Biol, 2010, 17(3): 285-295.
- [43] Harding TC, Long L, Palencia S, et al. Blockade of nonhormonal fibroblast growth factors by FP-1039 inhibits growth of multiple types of cancer[J]. Sci Transl Med, 2013, doi: 10.1126/scitranslmed.3005414.
- [44] Tolcher AW, Papadopoulos KP, 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.
- [45] Castelli R, Giacomini A, Anselmi M, et al. Synthesis, structural elucidation, and biological evaluation of NSC12, an orally available fibroblast growth factor(FGF) ligand trap for the treatment of FGF-dependent lung tumors[J]. J Med Chem, 2016, 59(10): 4651-4663.
- [46] Bai A, Meetze K, Vo NY, et al. GP369, an FGFR2-IIIb specific antibody, exhibits potent antitumor activity against human cancers driven by activated FGFR2 signaling[J]. Cancer Res, 2010, 70(19): 7630-7639.
- [47] Yin Y, Djakovic S, Marsters S, et al. Redesigning a monospecific anti-FGFR3 antibody to add selectivity for FGFR2 and expand anti-tumor activity[J]. Mol Cancer Ther, 2015, 14(10): 2270-2278.
- [48] Dienstmann R, Rodon J, Prat A, et al. Genomic aberrations in the FGFR pathway: opportunities for targeted therapies in solid tumors[J]. Ann Oncol, 2014, 25(3): 552-563.
- [49] Touat M, Ileana E, Postel-Vinay S, et al. Targeting FGFR signaling in cancer[J]. Clin Cancer Res, 2015, 21(12): 2684-2694.
- [50] Lee SH, Lopes de Menezes D, Vora J, et al. In vivo target modulation and biological activity of CHIR-258, a multitargeted growth factor receptor kinase inhibitor, in colon cancer models[J]. Clin Cancer Res, 2005, 11(10): 3633-3641.
- [51] Sarker D, Molife R, Evans T R, et al. A phase I pharmacokinetic and pharmacodynamic study of TKI258, an oral, multitargeted receptor tyrosine kinase inhibitor in patients with advanced solid tumors[J]. Clin Cancer Res, 2008, 14(7): 2075-2081.
- [52] André F, Bachet T, Campone M, et al. Targeting FGFR with dovitinib(TKI258): preclinical and clinical data in breast cancer[J]. Clin Cancer Res, 2013, 19(13): 3693-3702.
- [53] Bello E, Colella G, Scarlato V, et al. E-3810 is a potent dual inhibitor of VEGFR and FGFR that exerts antitumor activity in multiple preclinical models[J]. Cancer Res, 2011, 71(4): 1396-1405.
- [54] Soria JC, DeBraud F, Bahleda R, et al. Phase I / IIa study evaluating the safety, efficacy, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of lucitanib in advanced solid tumors[J]. Ann Oncol, 2014, 25(11): 2244-2251.
- [55] Dey N, Williams C, Leyland-Jones B, et al. Mutation matters in precision medicine: a future to believe in[J]. Cancer Treat Rev, 2017, 55: 136-149.
- [56] Ruiz-Narváez EA, Haddad SA, Lunetta KL, et al. Gene-based analysis of the fibroblast growth factor receptor signaling pathway in relation to breast cancer in African American women: the AMBER consortium[J]. Breast Cancer Res Treat, 2016, 155(2): 355-363.
- [57] Farooqui M, Bohrer LR, Brady NJ, et al. Epiregulin contributes to breast tumorigenesis through regulating matrix metalloproteinase 1 and promoting cell survival[J]. Mol Cancer, 2015, 14(1): 138-138.
- [58] Du J, Yu Y, Zhan J, et al. Targeted therapies against growth factor signaling in breast cancer[J]. Adv Exp Med Biol, 2017, 1026: 125-146.
- [59] De Luca A, Frezzetti D, Gallo M, et al. FGFR-targeted therapeutics for the treatment of breast cancer[J]. Expert Opin Investig Drugs, 2017, 26(3): 303-311.

(责任编辑: 虞瑛)