

DOI: 10.13376/j.cbls/20210125

文章编号: 1004-0374(2021)09-1133-10

膀胱癌FGFR3基因突变及靶向药物治疗研究进展

车文安^{1,2}, 孙远东¹, 谭志林², 陈巍^{2*}, 黄卫人^{2*}

(1 湖南科技大学, 湘潭 411201; 2 深圳市第二人民医院医学合成生物学
临床应用关键技术国家地方联合工程实验室, 深圳 518036)

摘要: 膀胱癌是泌尿系统常见的恶性肿瘤, 目前治疗手段多为外科手术治疗辅以化疗, 但当前的化疗方案存在不足。成纤维细胞生长因子受体 3 (fibroblast growth factor receptor 3, FGFR3) 属于酪氨酸激酶受体家族, 是膀胱癌中最常见的突变基因之一。研究表明, 该基因突变可作为膀胱癌治疗的靶点。该文概述膀胱癌中常见的 FGFR3 基因突变及相关信号通路的改变, 总结了针对 FGFR3 的靶向药物的研究进展。

关键词: 膀胱癌; FGFR3; 基因突变; 信号通路; 靶向治疗

中图分类号: R737.14 文献标志码: A

Research progress on FGFR3 mutations and targeted therapy in bladder cancer

CHE Wen-An^{1,2}, SUN Yuan-Dong¹, TAN Zhi-Lin², CHEN Wei^{2*}, HUANG Wei-Ren^{2*}

(1 Hunan University of Science and Technology, Xiangtan 411201, China; 2 State and Local Government Joint Engineering Laboratory of Synthetic Biology Medicine and Clinical Application of Key Technologies, Shenzhen Second People's Hospital, Shenzhen 518036, China)

Abstract: Bladder cancer (BC) is one of the common malignant neoplasms of the urinary system, the most common treatment of which is surgical resection combined with chemotherapy. However, the current chemotherapy regimen is insufficient. Fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR3) belongs to the receptor tyrosine kinase protein superfamily and is the most frequently mutated gene in bladder cancers. Researches have shown that FGFR3 is a promising therapeutic target in bladder cancer. In this review, we mainly discuss the FGFR3 mutations and related abnormalities of signaling pathways in bladder cancers, and recent progress on the development of FGFR3-targeted therapies.

Key words: bladder cancer; FGFR3; gene mutation; signaling pathway; targeted therapy

膀胱癌是一种发病率高、死亡率高和治疗成本高的疾病^[1]。膀胱癌的一线治疗方案是基于顺铂的化疗, 如 GC 方案 (吉西他滨 + 顺铂) 或 M-VAC 方案 (甲氨蝶呤、长春碱、阿霉素和顺铂), 两种方案的总体疗效类似, 但 GC 方案的安全性更好^[1-2]。然而, 约 30% 的患者由于肾功能不全等原因而不适合基于顺铂的治疗^[3]。替代化疗方案, 如卡铂, 则治疗结果较差^[4-5]。在过去的 10 多年里, 随着对肿瘤发生分子机制研究地不断深入, 与肿瘤发生发展相关的多种生物标志物已被证明可用作诊断和预后分子标记。其中, 成纤维细胞生长因子受体 3 (fibroblast growth factor receptor 3, FGFR3)^[6] 基因突

变是最常见的肿瘤驱动基因之一, 存在于包括膀胱癌在内的多种肿瘤中, 如肺腺癌^[6]、黑色素瘤^[7]、多发性骨髓瘤^[8]等。FGFR3 属于酪氨酸激酶受体家族, FGFR 家族成员由 4 种不同的 FGFR 基因编码。FGFR 家族均为糖蛋白, 由 2~3 个细胞外免疫球蛋白样结构域、一个跨膜结构域和一个具有酪氨酸激酶活性的胞内区组成^[9]。成纤维细胞生长因子

收稿日期: 2021-06-03; 修回日期: 2021-06-27

基金项目: 国家重点研发计划(2019YFA0906000); 深圳市科技计划项目(JCYJ20200109120016553)

*通信作者: E-mail: pony8980@163.com (黄卫人);
jessie_chenwei@163.com (陈巍)

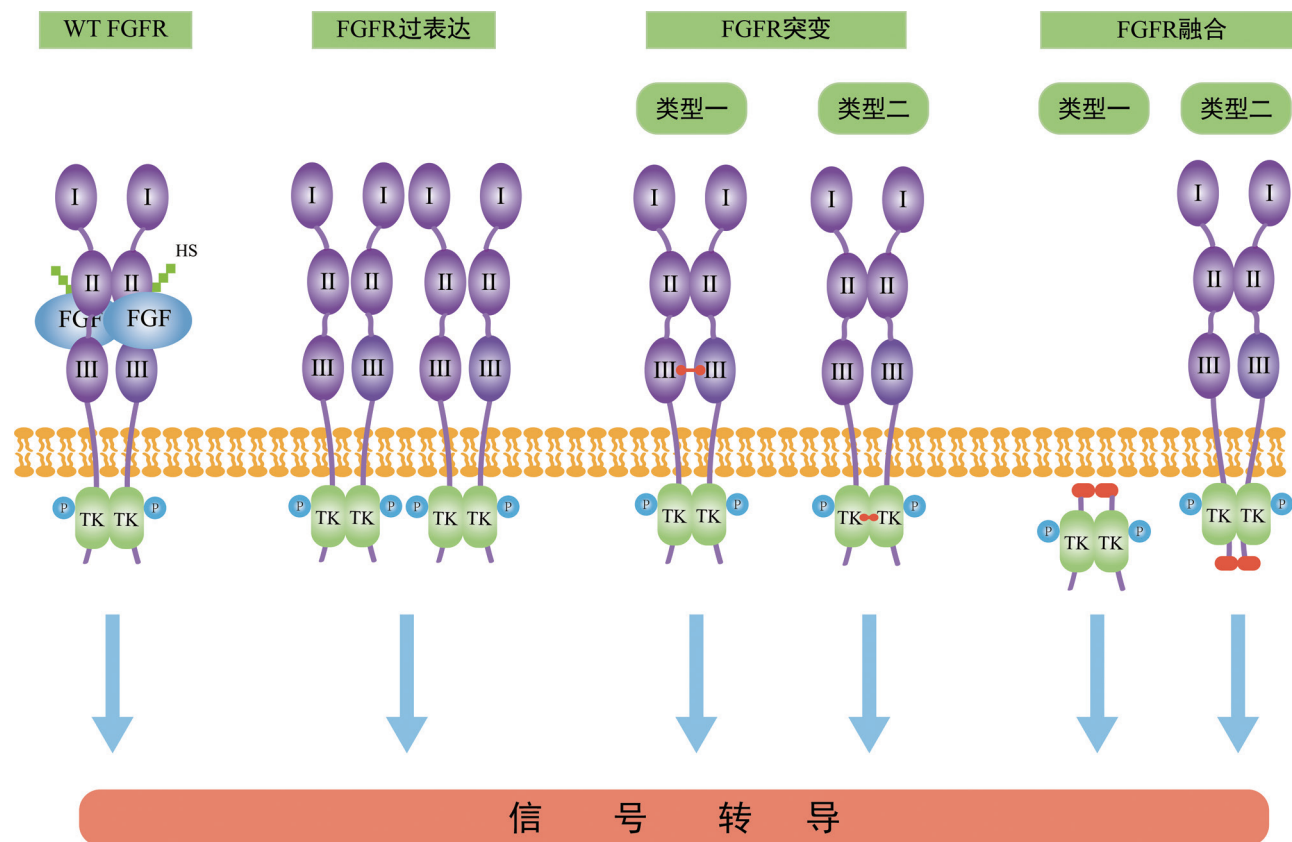
(fibroblast growth factor, FGF) 是 FGFR 的配体, FGF 与 FGFR 的胞外结构域结合可使 FGFR 发生二聚化和自磷酸化 (图 1), 激活下游信号通路, 调节细胞增殖、分化、迁移和凋亡^[9] (图 2)。

FGFR3 基因位于 4 号染色体的短臂上 (位置 p16.3), 包含 19 个外显子和 18 个内含子, 跨度 16.5 kb^[10]。FGFR3 通常通过基因扩增、激活突变或基因融合等方式导致异常激活^[11-12]。FGFR3 基因是膀胱癌中最常见的突变基因之一, 超过 65% 的非肌层浸润性膀胱癌 (non-muscle invasive bladder cancer, NMIBC) 和 15% 的肌层浸润性膀胱癌 (muscle invasive bladder cancer, MIBC) 携带 FGFR3 基因突变^[13-14]。研究表明, FGFR3 基因突变在低级别的膀胱癌中发生率为 70%, 而在高级别的膀胱癌中发生率较低, 为 40%^[9, 15]。FGFR3 基因突变可以诱导细胞转化及癌变^[16-18], 基于膀胱癌细胞系和异种移植模型的几项临床前研究表明, FGFR 抑制剂对

于携带 FGFR3 基因突变的样本表现出了更高的抗肿瘤细胞增殖和促凋亡作用^[16, 18-19]。这些研究表明, FGFR3 基因突变可以作为膀胱癌治疗的靶点, 目前 FGFR3 靶向药的研究也取得了一定的进展。本文将对膀胱癌中 FGFR3 基因突变类型以及一些靶向 FGFR3 的抑制剂做一综述。

1 膀胱癌相关的 FGFR3 基因突变

FGFR 家族成员的异常表达与恶性肿瘤的发生发展密切相关^[20]。FGFR3 是尿路上皮中主要表达的 FGF 受体, 其表达水平比其他 FGFR 家族成员高 20 倍^[21]。FGFR3 基因突变与尿路上皮癌的发生发展密切相关, 研究表明, FGFR3 可作为该疾病的潜在治疗靶点。FGFR3 的异常表达, 包括近 70% 的基因突变、20% 的基因重排和 10% 的过表达^[22] (图 1)。目前公开的数据库中, 确定了 56 种不同的 FGFR3 基因突变^[23], 尿路上皮癌中发生的 FGFR3



野生型FGF可在硫酸乙酰肝素(heparan sulfate, HS)的作用下与FGFR的胞外结构域结合使FGFR发生二聚化和自磷酸化; FGFR3的异常表达, 包括过表达、基因突变与基因重排。FGFR基因突变有两种类型, 类型一在胞外区相邻受体之间形成二硫键, 从而诱导无需配体诱导的二聚化和自磷酸化; 类型二则是在胞内区相邻受体间形成二硫键。FGFR基因融合的方式在不需HS的情况下即可发生组成型磷酸化而持续激活。

图1 FGFR的几种异常情况

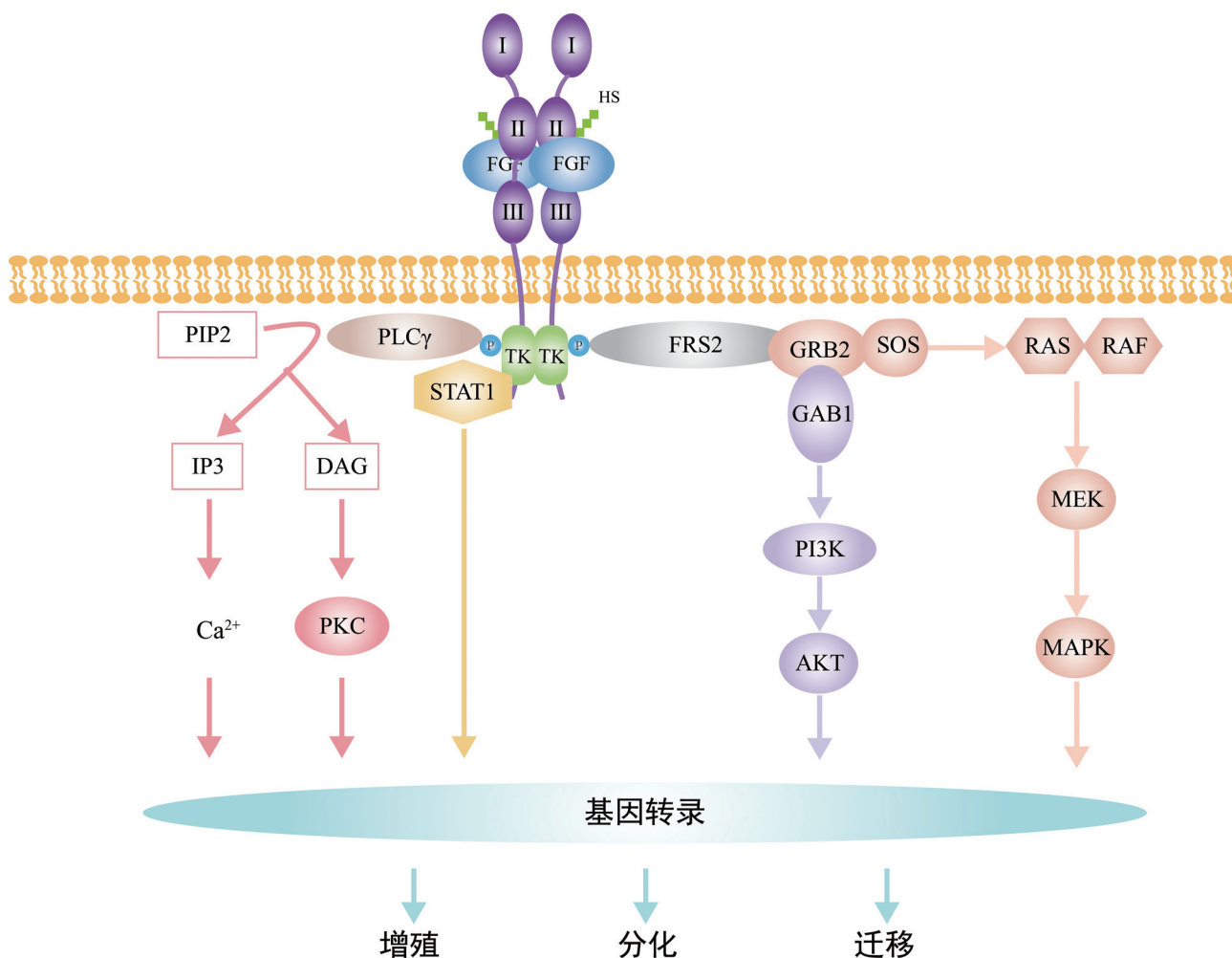


图2 FGF信号通路

FGF在HSPG的作用下与FGFR和HS形成复合物, 该复合物激活FGFR胞内酪氨酸激酶结构域。激活的受体与包括RAS-MAPK、PI3K-AKT、PLC γ 和STAT通路在内的细胞内信号通路偶联。RAS-MAPK通路: 磷酸化的FRS2招募衔接蛋白GRB2, 然后招募鸟嘌呤核苷酸交换因子SOS。招募的SOS激活RAS GTPase, 然后激活MAPK通路。PI3K-AKT通路: 磷酸化的FRS2募集的GRB2募集衔接蛋白GAB1, 然后激活PI3K, 再磷酸化AKT。PLC γ 通路: 激活的FGFR激酶招募并激活酶PLC γ , PLC γ 通过水解PIP2产生IP3和DAG。IP3诱导细胞内钙离子释放和下游信号通路的激活。DAG激活PKC酶及其下游信号通路。STAT通路: FGFR激酶激活STAT1等因子。这些激活的信号通路主要调节细胞核中的基因表达, 促进细胞增殖、分化与迁移。

基因突变主要集中在外显子7 (密码子 248 和 249)、外显子10 (密码子 372、373、375、382 和 393) 和外显子15 (密码子 652) [22]。其中, 最常见的是胞外区 S249C (TCC→TGC) 突变, 占有复发性疾病中FGFR3 基因突变的 62% [23], 其次是 Y375C (TAT→TGT) 突变, 频率约为 22% [24]。Y375C 基因突变和 S249C 基因突变在胞外区相邻受体之间形成二硫键, 从而诱导无需配体诱导的二聚化和自磷酸化 [22]。FGFR3 R248C (GCGT→GTGC) 基因突变在膀胱癌中发生率约为 10%, 在上尿路上皮癌中发生率更高。S249C 基因突变通常被认为是由 APOBEC (apolipoprotein B mRNA-editing enzyme catalytic polypeptide-like

protein) 酶家族诱导的 [23], 而 R248C 基因突变是由微卫星不稳定性 (microsatellite instability, MSI) 诱导的。FGFR3 激酶结构域内的突变, 如 K652E (GAAG→GGAG), 发生率较低, 该突变能诱导受体发生构象变化, 导致其自磷酸化和组成型激活 [25]。FGFR3 S249C 和 Y375C 突变都能通过激活相关的信号通路提高细胞的增殖和生存能力 [22]。实验证明, FGFR3 S249C 的磷酸化水平高于野生型 FGFR3, 且已证明 FGFR3 激活突变与肿瘤发生密切相关 [26]。FGFR3 S249C 突变体转染的小鼠成纤维细胞 NIH-3T3 表现出类似于肿瘤发生的特征, 如快速增殖、集落形成和肿瘤异种移植形成等 [16]。在含有 FGFR3 Y375C

激活突变的尿路上皮癌细胞系 MGH-U3 中, 细胞生长和增殖受到 FGFR 抑制剂和 FGFR3 基因敲除的抑制^[16]。

染色体易位、缺失和倒位都能导致两个基因的全部或部分序列相互融合为新的融合基因, 从而编码为融合蛋白。部分融合蛋白会导致蛋白质活性增加, 在癌症发生发展中发挥至关重要的作用, 因此也成为药物设计的理想靶点。分析发现 3% 的 MIBC 中存在 FGFR3-TACC3 (transforming acidic coiled-coil-containing protein 3)^[17] 和 FGFR3-BAIAP2L1 (brain-specific angiogenesis inhibitor 1-associated protein 2-like protein 1)^[27] 融合基因。FGFR3-TACC3 融合蛋白是由 FGFR3 的氨基末端 758 个氨基酸与 TACC3 的羧基末端 191 个氨基酸融合而成^[28], 这种融合导致 FGFR3 异常活化而激活下游信号通路。该融合蛋白中 TACC3 的卷曲螺旋结构域会使 FGFR3 中关键的酪氨酸残基发生组成型磷酸化而持续激活, 进而激活丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinases, MAPK) 信号通路, 导致白细胞介素 3 (interleukin 3, IL3) 非依赖性细胞增殖水平升高^[29]。转染 FGFR3-TACC3 融合基因的正常宫颈细胞系 Ect1/E6E7 接种于 NOG 小鼠皮下, 可以产生鳞状细胞癌异种移植瘤, 表明 FGFR3-TACC3 基因融合与鳞状细胞癌发生密切相关^[30]。研究表明, 携带 FGFR3 融合基因的膀胱癌细胞系 SW780 和 RT4 在体外和体内对 FGFR3 靶向药物的敏感性增强, 表明携带 FGFR3 融合基因的患者可能受益于针对 FGFR3 的靶向治疗^[17-18]。

2 FGFR3 相关蛋白与信号通路

FGFR 家族 FGFR1-4, 均属于跨膜酪氨酸激酶受体家族, 具有 22 个相对应的配体 (FGF)^[31-32]。FGF 与细胞外基质蛋白, 主要是硫酸乙酰肝素蛋白多糖 (heparan sulfate proteoglycan, HSPG) 相互作用后与其受体结合^[33]。FGF 与 FGFR 结合使受体形成二聚体并自磷酸化酪氨酸激酶, 激活的 FGFR 磷酸化 4 种主要细胞内信号通路的衔接蛋白: RAS-MAPK、PI3K-AKT、PLC γ 、信号转导因子和转录激活因子 STAT1^[31], 并根据细胞类型不同分别刺激细胞生长、分化、血管生成和器官发生^[34]。RAS-MAPK 通路的激活起始于 FRS2 磷酸化, 磷酸化的 FRS2 结合膜锚定的衔接蛋白、生长因子受体结合蛋白 2 (growth factor receptor-bound protein 2, GRB2) 调节不同靶基因的表达^[35]。与 RAS-MAPK 途径相反, PI3K-

AKT 途径的作用是抑制靶分子的活性, 如 FOXO1 是一种促凋亡效应物, 被 AKT 磷酸化后失活, 并被转运出细胞核促进细胞存活^[36]。AKT 还通过磷酸化和抑制 TSC2 的活性而激活 mTOR 复合物 1, 最终促进细胞生长和增殖^[36]。活化的 FGFR 酪氨酸激酶对 PLC γ 的磷酸化导致磷脂酰肌醇 4,5-二磷酸 [phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate 或 PtdIns (4,5) P2, PIP2] 水解, 产生三磷酸肌醇 (inositol trisphosphate, IP3) 和二酰甘油 (DAG), IP3 增加细胞内钙离子水平, DAG 激活蛋白激酶 C (PKC)^[31]。活化的 FGFR 也可以磷酸化和活化 STAT1 等因子, 以调节 STAT 途径靶基因表达^[31] (图 2)。

在 FGFR3 异常活化的情况下, 即使没有配体, FGFR3 也会通过配体非依赖性二聚化而组成型激活^[23, 37]。FGFR3 细胞外结构域或跨膜结构域的激活突变通过产生新的二硫键或氢键形成不依赖配体的二聚体 (图 1), 从而促进异常激活^[10]。在许多骨骼发育不良综合征中检测到了配体非依赖性组成型激活的 FGFR3 错义突变^[38]。功能实验和动物研究表明, 软骨细胞中 FGF 信号通路的异常激活导致细胞过早分化, 从而停止肢体的生长和发育。这些效应是通过激活具有抗增殖和促凋亡活性的下游靶标来介导的, 如转录因子 STAT1 等, 以及细胞周期抑制剂 p16、p18、p19 和 p21^[39-40]。在尿路上皮细胞中, 虽然所有突变形式的 FGFR3 组成型激活, 但它们激活下游信号级联的能力不同, 尤其是在 PLC γ 1 磷酸化方面。通过 PKC 信号和内质网钙的释放, PLC γ 1 的激活可能潜在地调节细胞骨架重组和细胞黏附^[41]。在尿路上皮细胞中, 突变的 FGFR3 启动了一系列由 FRS2 和 PLC γ 1 介导的磷酸化, 导致 ERK1/2 信号通路的特异性激活。在携带 FGFR3 激活突变的细胞中, 视网膜母细胞瘤蛋白 (retinoblastoma protein, RB) 磷酸化水平上调, RB 被磷酸化后抑制细胞周期进程的活性丧失, 为细胞抗凋亡创造了条件^[42]。携带 FGFR3 突变的细胞通过磷酸化 RB 和诱导逃避凋亡的机制存活并继续增殖^[22]。同样, 抗细胞凋亡的 3 个蛋白质分子 MCL1、BCLXL 和 BCL2, 在携带 FGFR3 突变的细胞中表达水平显著上调^[22], 进一步表明了 FGFR3 突变可能通过抑制细胞凋亡来促进癌症发生发展。FGFR3-TACC3 和 FGFR3-BAIAP2L1 融合蛋白可以组成型激活 FGFR3 激酶活性, 促进细胞增殖和转化, 其中, FGFR3-BAIAP2L1 由蛋白质-蛋白质相互作用域介导构成配体非依赖性组成型二聚体^[19]。Frattini 等^[43]研究

表明, FGFR3-TACC3 融合蛋白可以激活线粒体功能, 启动一系列代谢反应, 从而提高肿瘤细胞存活率。

3 FGFR3靶向药物

在过去的 10 年中, 针对免疫检查点受体的新型免疫疗法快速发展, 使尿路上皮癌的临床治疗得到了改善。然而, 抗程序性细胞死亡蛋白 1 (programmed cell death protein1, PD1) 和抗程序性死亡配体 1 (programmed death-ligand 1, PDL1) 单克隆抗体仅在 1/5 接受治疗的患者中产生抗肿瘤反应^[10]。靶向 FGFR 的抑制剂, 主要包括选择性和非选择性酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitor, TKI)、单克隆抗体和抗体药物偶联物。第一代 FGFR-TKI (如 anlotinib、ponatinib、dovitinib、lucitanib、lenvatinib、nintedanib 等) 多属于多靶点抑制剂, 靶点包括 FGFR、VEGFR1/3、KIT、RET 等, 缺点是副作用的增加和针对 FGFR 的活性相比于单靶点药物有所降低^[44]。FGFR-TKI 的研究伴随着对 FGFR 家族成员的酪氨酸激酶域的特异性和选择性作用的深入了解有了最新发展。新一代 FGFR-TKI, 主要包括 erdafitinib^[45-46]、infigratinib^[47]、derazantinib^[48]、LY2874455^[49]、AZD4547^[50]、pemigatinib^[51] 和 rogaratinib^[52]。选择性 pan-FGFR 抑制剂一系列副作用被认为是由于其特定的作用机制抵消了 FGF/FGFR 的生理作用。最常见的毒性包括: 高磷血症、疲劳、脱发、皮肤和口腔干燥伴口腔炎症、手足综合征、腹泻和其他胃肠道反应 (恶心、呕吐、腹痛、便秘) (表 1)。FGF23 抑制肾脏近端小管中磷酸盐的重吸收, FGF23 被阻断可使磷酸盐重新吸收, FGFR-TKI 给药破坏了由 FGF23 维持的体内磷酸盐平衡, 诱导

血清磷酸盐水平升高导致高磷血症^[53-54]。在临床试验中, 通过中断或减少剂量和支持疗法 (如低磷酸盐饮食和施用磷酸盐结合剂: 如用于治疗高磷酸盐血症的司维拉姆) 来控制毒性, 但很少会中断治疗^[55]。本篇综述将主要介绍 4 种在尿路上皮癌患者中表现出治疗活性的 FGFR-TKI, 包括 erdafitinib (JNJ-42756493)、infigratinib (BGJ398)、rogaratinib (BAY 1163877)、pemigatinib (INCB054828)^[55] 以及针对 FGFR3 的人类单克隆抗体 vofatamab (B-701)。

Erdafitinib (JNJ-42756493), 是一种口服的、针对 FGFR1-4 的多靶点酪氨酸激酶抑制剂^[45], 也是第一个被批准用于局部晚期或转移性尿路上皮癌的靶向治疗药物^[56] (图 3A)。临床前试验和早期临床试验显示, erdafitinib 对实体瘤和局部晚期或转移性尿路上皮癌表现出了抗肿瘤活性。针对局部晚期或转移性尿路上皮癌的一项二期研究表明^[46], 该药物的推荐剂量为 9 mg/d。在接受治疗的患者中, 客观缓解率 (objective response rate, ORR) 为 40%, 在之前接受过免疫治疗的患者中, ORR 为 59%。二期临床试验显示, 最常见的副作用为高磷血症 (77%)、口腔炎 (58%) 等, 67% 的参与者出现 3 级或 4 级毒性。临床试验证明, erdafitinib 对携带 FGFR3 信号通路变异的尿路上皮癌表现出了很强的抗肿瘤作用, 但是更短的反应持续时间和 erdafitinib 的毒性特征, 尤其是眼部毒性, 是临床用药时需要考虑的一个重要因素^[57], 其中, 大约 50% 的患者出现 3 级或以上不良反应^[57]。但由于其良好的临床活性和疗效, 美国食品和药物管理局最近加速批准了 erdafitinib 用于治疗含有 FGFR2-3 突变的尿路上皮癌^[58]。

表1 FGFR抑制剂治疗尿路上皮癌的疗效及常见不良反应

药物	作用靶点	临床阶段	副作用	整体反应率(ORR)
Erdafitinib (JNJ-42756493)	FGFR 1-4	II 期	高磷血症(77%)、口腔炎(58%)、腹泻(51%)、口干(46%)、食欲减退(38%)、味觉异常(37%)、疲劳(32%)、皮肤干燥(32%)、脱发(29%)、便秘(28%)、手足综合征(23%)	40%
Infigratinib (BGJ398)	FGFR 1-3	I 期	腹泻(61%)、指甲疾病(52%)、高磷血症(45%)	25.4%
Rogaratinib (BAY 1163877)	FGFR 1-4	I 期		23%
Pemigatinib (INCB054828)	FGFR 1-3	II 期	腹泻(40%)、脱发(32%)、疲劳(29%)、便秘(28%)和口干(28%)、高磷血症(64%)	25%
Vofatamab (B-701)	FGFR3	Ib/II 期	疲劳(12%)、恶心(12%)	单独使用: 10%; 与PD-1抑制剂 Pembrolizumab 联合使用: 33%

Infigratinib (BGJ398) 是一种口服的 FGFR1-3 抑制剂^[59] (图 3B)。一期临床试验对携带 FGFR 基因改变 (突变或融合) 的实体瘤住院患者进行研究^[47], 推荐剂量为 125 mg/d。结果显示, 80% 的携带 FGFR3 突变的尿路上皮癌患者的肿瘤消退, 在接受治疗的 67 名患者中, 观察到 ORR 为 25.4%, 另外 38.8% 的患者病情稳定, 总体疾病控制率为 64.2%。患者中出现的最常见的毒性是高磷血症和食欲下降^[10]。目前, 正在进行一项多中心临床试验的第三阶段, 招募患有浸润性尿路上皮癌和易感 FGFR3 基因改变的成年患者, 旨在评估手术后给予口服靶向 FGFR1-3 抑制剂 infigratinib 作为辅助治疗的疗效^[60]。由于 infigratinib 在携带 FGFR3 突变的膀胱癌中显示出显著抗肿瘤活性, 强烈支持进一步的生物学和临床研究。

Rogaratinib (BAY 1163877) 是一种口服的、高效的选择性小分子泛 FGFR (FGFR1-4) 抑制剂^[61] (图 3C)。在 I 期试验中, 根据活检标本中 FGFR1-3 mRNA 的高水平表达选择晚期尿路上皮癌患者, 推荐剂量为 800 mg, 每日两次, 直至肿瘤进展、无法忍受的毒性或停药^[62]。在可评价疗效的 51 例患者

中, ORR 为 24%, 疾病控制率为 73%^[62]。另一项评价 rogaratinib 与化疗的疗效的 II / III 期试验结果表明, 在 FGFR 阳性的局部晚期或转移性尿路上皮癌患者中, rogaratinib 具有与标准化疗相当的疗效, 有可接受的安全性且可能更具活性^[63]。

Pemigatinib (INCB054828) 是 FGFR1-3 的有效抑制剂, 在多种研究模型中被证明能抑制肿瘤生长 (图 3D)。在 I、II 阶段的研究中, 难治性晚期实体瘤患者每天一次服用 pemigatinib, 开药 2 周, 停药 1 周^[51]。推荐的第 2 阶段剂量为 13.5 mg, 每日一次, 患者表现出了良好耐受性。Fight-201 是一个开放标签的第 2 阶段试验, 研究 pemigatinib 在尿路上皮癌中的疗效和安全性。初步结果表明, 在接受治疗的尿路上皮癌患者中, pemigatinib 具有良好的耐受性和活性。在 64 例携带 FGFR3 突变和融合的患者中, ORR 为 25%^[64]。

Vofatamab (B-701) 是针对 FGFR3 的人类单克隆抗体, 可阻断野生型和突变体受体的激活^[65]。FIERCE-21 是一项 I b / II 期研究, 以 vofatamab 单独用药 (25 mg/kg) 或与 docetaxel (75 mg/m² Q3W) 联合使用, 结果表明, 患者对 B-701 联合标准剂量

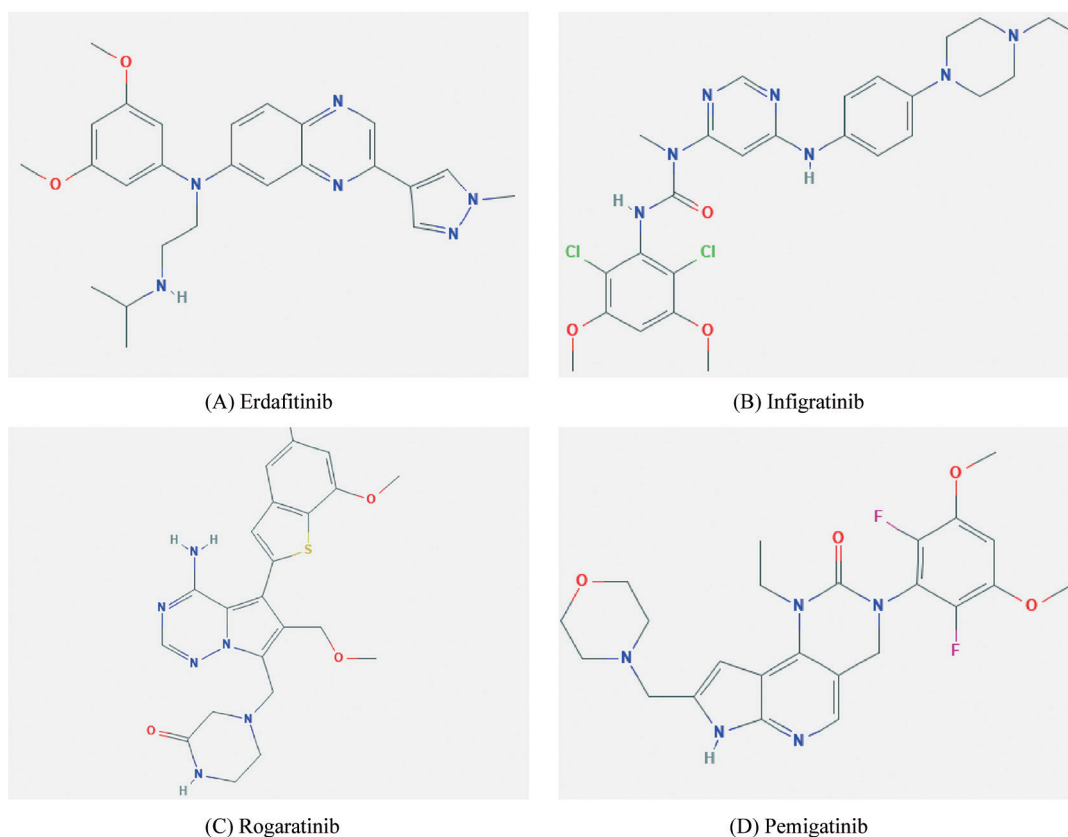


图3 FGFR抑制剂的结构

docetaxel 具有良好的耐受性^[65]。此外, 与野生型肿瘤相比, 该联合用药方案对携带 FGFR3 突变的肿瘤的抑制活性明显增强。ASCO 大学 2019 年会议展示的研究海报显示, 尽管 vofatamab 耐受性良好 (包括联合用药和单剂用药), 但它在大量预处理的患者中显示出非常低的单剂活性 (ORR 11%)^[34, 65]。FIERCE-22 将 vofatamab (B-701) 单一使用与 PD-1 抑制剂 pembrolizumab 联合使用的试验中期分析结果证实 ORR 分别为 10% 和 33%^[66]。

靶向药物的最佳给药方案仍然至关重要, 理想情况下, 靶向治疗的最佳剂量应根据药效学数据确定。pan-FGFR 抑制剂的毒副作用主要包括高磷血症以及皮肤和眼睛干燥, 因此, 在临床给药 FGFR 抑制剂时应密切观察是否出现这些临床表现^[10]。针对不同的患者选择合适的靶向药物是靶向治疗领域的关键问题之一, 携带不同 FGFR3 突变体的患者可能对 FGFR 抑制剂有不同的敏感性。以往的研究表明, 与 FGFR 过表达相比, FGFR 抑制剂对 FGFR 基因突变和基因融合表现出更高的临床治疗效果^[55]。

FGFR 抑制剂产生耐药是临床靶向治疗失败的一大原因。迄今为止, 关于 FGFR 抑制剂耐药分子机制的临床数据有限。在大多数癌症治疗中, 原发性和获得性耐药是不可避免的, 多种机制会使患者获得对 FGFR 抑制剂的耐药性^[39]。耐药性的特征是上皮间质转化以及从对 FGFR3 的依赖转为对 ERBB 家族成员的依赖。耐药性的产生与通路相关蛋白表达水平变化相关, 包括 ERBB2/3 配体产生的增加, 它们足以驱动对 FGFR3 依赖性的抵抗。ERBB 家族成员的激活可以绕过对 FGFR3 的依赖性, Wang 等^[67]研究表明, 在使用 FGFR3 抑制剂治疗携带 FGFR3 的肿瘤时, 同时抑制这两个通路可能是理想的。多项临床试验表明, FGFR 抑制剂可以显著提高尿路上皮癌患者的生存率, 并且 FGFR 靶向治疗与其他药物同时给药的联合策略可以增强这类药物的抗肿瘤效果, 还可以预防或延迟耐药的发生^[34]。目前正在进行的三期临床试验比较 FGFR 抑制剂与标准化疗或免疫疗法的联合应用的效果, 以评估 FGFR 抑制剂与免疫检查点抑制剂潜在的协同作用^[55]。

4 总结与展望

FGFR3 基因是膀胱癌中最常见的突变基因之一。在 FGFR3 异常表达的情况下, FGFR3 通过与配体无关的二聚化作用而组成型激活并引起细胞异

常增殖。FGFR3 的异常表达与尿路上皮癌发生发展密切相关, 并且可作为潜在的治疗靶点, 发展靶向 FGFR3 的抗肿瘤药物可以为膀胱癌的治疗提供新的治疗策略。目前, 靶向 FGFR 的抗肿瘤药物的研发主要集中在小分子抑制剂领域, 已有相关药物被 FDA 批准应用于临床治疗。但 pan-FGFR 抑制剂的给药方案还有待优化, 其药物毒副作用也还需进一步研究与试验。同时, 肿瘤细胞对 FGFR-TKI 耐药性的产生也使得药物的疗效有所下降。Sweis 等^[68]利用免疫基因标记, 发现膀胱癌可分为 T 细胞炎性亚型和非 T 细胞炎性亚型, 后者中最常见的突变是 FGFR3 突变, 且非 T 细胞炎性亚型与缺乏 CD8⁺ T 细胞相关, 表明尿路上皮癌针对免疫检查点抑制剂的耐药性与 CD8⁺ T 细胞缺失和 FGFR3 突变相关, 这为 FGFR 抑制剂和抗 PD-1/PD-L1 的联合治疗提供了理论基础。另外, Takamura 等^[69]进行的一项临床前研究表明, BGJ398 和新型组蛋白去乙酰化酶抑制剂 OBP-801 的组合对高级别尿路上皮癌细胞具有阻滞细胞周期和促凋亡的协同作用。这些研究表明, 在临床和临床前研究中, 同时抑制两个或多个靶标的策略已经被用于许多特定的癌症^[70-72]且对于开发新的治疗策略至关重要。随着对 FGFR3 基因功能和相关信号通路调控的研究更加深入, 靶向 FGFR3 及相关信号通路的治疗策略将为膀胱癌的治疗提供新的思路。

[参 考 文 献]

- [1] Sanli O, Dobruch J, Knowles MA, et al. Bladder cancer. *Nat Rev Dis Primers*, 2017, 3: 1-19
- [2] von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol*, 2005, 23: 4602-8
- [3] De Santis M, Bellmunt J, Mead G, et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. *J Clin Oncol*, 2012, 30: 191
- [4] Galsky MD, Chen GJ, Oh WK, et al. Comparative effectiveness of cisplatin-based and carboplatin-based chemotherapy for treatment of advanced urothelial carcinoma. *Ann Oncol*, 2012, 23: 406-10
- [5] Dreicer R, Manola J, Roth BJ, et al. Phase III trial of methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin versus carboplatin and paclitaxel in patients with advanced carcinoma of the urothelium: a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Cancer*, 2004, 100: 1639-45

- [6] Chandrani P, Prabhaskar K, Prasad R, et al. Drug-sensitive FGFR3 mutations in lung adenocarcinoma. *Ann Oncol*, 2017, 28: 597-603
- [7] Li L, Zhang S, Li H, et al. FGFR3 promotes the growth and malignancy of melanoma by influencing EMT and the phosphorylation of ERK, AKT, and EGFR. *BMC Cancer*, 2019, 19: 963
- [8] Hadari Y, Schlessinger J. FGFR3-targeted mAb therapy for bladder cancer and multiple myeloma. *J Clin Invest*, 2009, 119: 1077-9
- [9] Liu X, Zhang W, Geng D, et al. Clinical significance of fibroblast growth factor receptor-3 mutations in bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Genet Mol Res*, 2014, 13: 1109-20
- [10] Ibrahim T, Gizzi M, Bahleda R, et al. Clinical development of FGFR3 inhibitors for the treatment of urothelial cancer. *Bladder Cancer*, 2019, 5: 87-102
- [11] Acevedo VD, Ittmann M, Spencer DM. Paths of FGFR-driven tumorigenesis. *Cell Cycle*, 2009, 8: 580-8
- [12] Katoh M, Nakagama H. FGF receptors: cancer biology and therapeutics. *Med Res Rev*, 2014, 34: 280-300
- [13] Hedegaard J, Lamy P, Nordentoft I, et al. Comprehensive transcriptional analysis of early-stage urothelial carcinoma. *Cancer Cell*, 2016, 30: 27-42
- [14] Robertson AG, Kim J, Al-Ahmadie H, et al. Comprehensive molecular characterization of muscle-invasive bladder cancer. *Cell*, 2017, 171: 540-56.e25
- [15] van Oers JMM, Zwarthoff EC, Rehman I, et al. FGFR3 mutations indicate better survival in invasive upper urinary tract and bladder tumours. *Eur Urol*, 2009, 55: 650-8
- [16] Bernard-Pierrot I, Brams A, Dunois-Lardé C, et al. Oncogenic properties of the mutated forms of fibroblast growth factor receptor 3b. *Carcinogenesis*, 2006, 27: 740-7
- [17] Williams SV, Hurst CD, Knowles MA. Oncogenic FGFR3 gene fusions in bladder cancer. *Hum Mol Genet*, 2013, 22: 795-803
- [18] Wu YM, Su F, Kalyana-Sundaram S, et al. Identification of targetable FGFR gene fusions in diverse cancers. *Cancer Discov*, 2013, 3: 636-47
- [19] Nakanishi Y, Akiyama N, Tsukaguchi T, et al. Mechanism of oncogenic signal activation by the novel fusion kinase FGFR3-BAIAP2L1. *Mol Cancer Ther*, 2015, 14: 704-12
- [20] Naimi B, Latil A, Fournier G, et al. Down-regulation of (IIIb) and (IIIc) isoforms of fibroblast growth factor receptor 2 (FGFR2) is associated with malignant progression in human prostate. *Prostate*, 2002, 52: 245-52
- [21] Tomlinson DC, L'Hôte CG, Kennedy W, et al. Alternative splicing of fibroblast growth factor receptor 3 produces a secreted isoform that inhibits fibroblast growth factor-induced proliferation and is repressed in urothelial carcinoma cell lines. *Cancer Res*, 2005, 65: 10441-9
- [22] Di Martino E, L'hôte CG, Kennedy W, et al. Mutant fibroblast growth factor receptor 3 induces intracellular signaling and cellular transformation in a cell type- and mutation-specific manner. *Oncogene*, 2009, 28: 4306-16
- [23] Shi MJ, Meng XY, Lamy P, et al. APOBEC-mediated mutagenesis as a likely cause of FGFR3 S249C mutation over-representation in bladder cancer. *Eur Urol*, 2019, 76: 9-13
- [24] Tomlinson DC, Baldo O, Harnden P, et al. FGFR3 protein expression and its relationship to mutation status and prognostic variables in bladder cancer. *J Pathol*, 2007, 213: 91-8
- [25] Webster MK, d'Avis PY, Robertson SC, et al. Profound ligand-independent kinase activation of fibroblast growth factor receptor 3 by the activation loop mutation responsible for a lethal skeletal dysplasia, thanatophoric dysplasia type II. *Mol Cell Biol*, 1996, 16: 4081-7
- [26] Tomlinson DC, Hurst CD, Knowles MA. Knockdown by shRNA identifies S249C mutant FGFR3 as a potential therapeutic target in bladder cancer. *Oncogene*, 2007, 26: 5889-99
- [27] Mahe M, Dufour F, Neyret-Kahn H, et al. An FGFR 3/MYC positive feedback loop provides new opportunities for targeted therapies in bladder cancers. *EMBO Mol Med*, 2018, 10: e8163
- [28] Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of urothelial bladder carcinoma. *Nature*, 2014, 507: 315-22
- [29] Nelson KN, Meyer AN, Siari A, et al. Oncogenic gene fusion FGFR3-TACC3 is regulated by tyrosine phosphorylation. *Mol Cancer Res*, 2016, 14: 458-69
- [30] Tamura R, Yoshihara K, Saito T, et al. Novel therapeutic strategy for cervical cancer harboring FGFR3-TACC3 fusions. *Oncogenesis*, 2018, 7: 1-12
- [31] Ornitz DM, Itoh N. The fibroblast growth factor signaling pathway. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol*, 2015, 4: 215-66
- [32] Mistry N, Harrington W, Lasda E, et al. Of urchins and men: evolution of an alternative splicing unit in fibroblast growth factor receptor genes. *RNA*, 2003, 9: 209-17
- [33] Wu ZL, Zhang L, Yabe T, et al. The involvement of heparan sulfate (HS) in FGF1/HS/FGFR1 signaling complex. *J Biol Chem*, 2003, 278: 17121-9
- [34] Casadei C, Dizman N, Schepisi G, et al. Targeted therapies for advanced bladder cancer: new strategies with FGFR inhibitors. *Ther Adv Med Oncol*, 2019, 11: 1758835919890285
- [35] Tsang M, Dawid IB. Promotion and attenuation of FGF signaling through the Ras-MAPK pathway. *Sci STKE*, 2004, 2004: pe17
- [36] Manning BD, Cantley LC. AKT/PKB signaling: navigating downstream. *Cell*, 2007, 129: 1261-74
- [37] d'Avis P Y, Robertson SC, Meyer AN, et al. Constitutive activation of fibroblast growth factor receptor 3 by mutations responsible for the lethal skeletal dysplasia thanatophoric dysplasia type I. *Cell Growth Differ*, 1998, 9: 71-8
- [38] Eswarakumar VP, Lax I, Schlessinger J. Cellular signaling by fibroblast growth factor receptors. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2005, 16: 139-49
- [39] Sahni M, Ambrosetti DC, Mansukhani A, et al. FGF signaling inhibits chondrocyte proliferation and regulates bone development through the STAT-1 pathway. *Genes*

- Dev, 1999, 13: 1361-6
- [40] Ronchetti D, Greco A, Compasso S, et al. Deregulated FGFR3 mutants in multiple myeloma cell lines with t(4;14): comparative analysis of Y373C, K650E and the novel G384D mutations. *Oncogene*, 2001, 20: 3553-62
- [41] Wells A, Grandis JR. Phospholipase C- γ 1 in tumor progression. *Clin Exp Metastasis*, 2003, 20: 285-90
- [42] Harbour JW, Dean DC. Rb function in cell-cycle regulation and apoptosis. *Nat Cell Biol*, 2000, 2: E65-7
- [43] Frattini V, Pagnotta SM, Fan JJ, et al. A metabolic function of FGFR3-TACC3 gene fusions in cancer. *Nature*, 2018, 553: 222-7
- [44] Konecny GE, Finkler N, Garcia AA, et al. Second-line dovitinib (TKI258) in patients with FGFR2-mutated or FGFR2-non-mutated advanced or metastatic endometrial cancer: a non-randomised, open-label, two-group, two-stage, phase 2 study. *Lancet Oncol*, 2015, 16: 686-94
- [45] 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 Clin Oncol*, 2015, 33: 3401-8
- [46] Loriot Y, Necchi A, Park SH, et al. Erdafitinib in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. *N Engl J Med*, 2019, 381: 338-48
- [47] Nogova L, Sequist LV, Garcia JMP, 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 Clin Oncol*, 2017, 35: 157-65
- [48] Papadopoulos KP, El-Rayes BF, Tolcher AW, et al. A Phase I study of ARQ 087, an oral pan-FGFR inhibitor in patients with advanced solid tumours. *Br J Cancer*, 2017, 117: 1592-9
- [49] Michael M, Bang YJ, Park YS, et al. A phase I study of LY2874455, an oral selective pan-FGFR inhibitor, in patients with advanced cancer. *Target Oncol*, 2017, 12: 463-74
- [50] Kilgour E, Ferry D, Saggese M, et al. Exploratory biomarker analysis of a phase I study of AZD4547, an inhibitor of fibroblast growth factor receptor (FGFR), in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol*, 2014, 32: 11010
- [51] Saleh M, Gutierrez ME, Subbiah V, et al. Abstract CT111: Preliminary results from a phase 1/2 study of INCB054828, a highly selective fibroblast growth factor receptor (FGFR) inhibitor, in patients with advanced malignancies. *Cancer Res*, 2017, 77 (13 Supplement) CT111; DOI: 10.1158/1538-7445.AM2017-CT111
- [52] Schuler M, Cho BC, Sayehli CM, et al. Rogaratinib in patients with advanced cancers selected by FGFR mRNA expression: a phase 1 dose-escalation and dose-expansion study. *Lancet Oncol*, 2019, 20: 1454-66
- [53] Roskoski Jr R. The role of fibroblast growth factor receptor (FGFR) protein-tyrosine kinase inhibitors in the treatment of cancers including those of the urinary bladder. *Pharmacol Res*, 2020, 151: 104567
- [54] Yanochko GM, Vitsky A, Heyen JR, et al. Pan-FGFR inhibition leads to blockade of FGF23 signaling, soft tissue mineralization, and cardiovascular dysfunction. *Toxicol Sci*, 2013, 135: 451-64
- [55] Facchinetti F, Hollebecque A, Bahleda R, et al. Facts and new hopes on selective FGFR inhibitors in solid tumors. *Clin Cancer Res*, 2020, 26: 764-74
- [56] Eriksson P, Rovira C, Liedberg F, et al. A validation and extended description of the Lund taxonomy for urothelial carcinoma using the TCGA cohort. *Sci Rep*, 2018, 8: 1-12
- [57] Loriot Y, Necchi A, Park SH, et al. Erdafitinib (ERDA: JNJ-42756493), a pan-fibroblast growth factor receptor (FGFR) inhibitor, in patients (pts) with metastatic or unresectable urothelial carcinoma (mUC) and FGFR alterations (FGFRa): phase 2 continuous versus intermittent dosing. *J Clin Oncol*, 2018, 36: Suppl 6: 411
- [58] FDA approves first targeted therapy for metastatic bladder cancer [EB/OL]. <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm635906.htm>
- [59] 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 Med Chem*, 2011, 54: 7066-83
- [60] National Center for Biotechnology Information (2020). PubChem Compound Summary for CID 53235510, Infigratinib [EB/OL]. Retrieved December 17, 2020 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Infigratinib>
- [61] Collin MP, Lobell M, Hübsch W, et al. Discovery of Rogaratinib (BAY 1163877): a pan-FGFR inhibitor. *ChemMedChem*, 2018, 13: 437-45
- [62] Schuler M, Cho BC, Sayehli CM, et al. Rogaratinib in patients with advanced cancers selected by FGFR mRNA expression: a phase 1 dose-escalation and dose-expansion study. *Lancet Oncol*, 2019, 20: 1454-66
- [63] Quinn DI, Petrylak DP, Bellmunt J, et al. FORT-1: phase II/III study of rogaratinib versus chemotherapy (CT) in patients (pts) with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (UC) selected based on FGFR1/3 mRNA expression. *J Clin Oncol*, 2020, 38: 489
- [64] Necchi A, Pouessel D, Leibowitz-Amit R, et al. Interim results of fight-201, a phase II, open-label, multicenter study of INCB054828 in patients (pts) with metastatic or surgically unresectable urothelial carcinoma (UC) harboring fibroblast growth factor (FGF)/FGF receptor (FGFR) genetic alterations (GA). *Ann Oncol*, 2018, 29: viii319-20
- [65] Necchi A, Castellano D E, Mellado B, et al. Fierce-21: phase II study of vofatmab (B-701), a selective inhibitor of FGFR3, as salvage therapy in metastatic urothelial carcinoma (mUC). *J Clin Oncol*, 2019, 37: 409
- [66] Siefker-Radtke A O, Currie G, Abella E, et al. FIERCE-22: clinical activity of vofatamab (V) a FGFR3 selective inhibitor in combination with pembrolizumab (P) in WT metastatic urothelial carcinoma, preliminary analysis. *J Clin Oncol*, 2019, 37: 4511

- [67] Wang J, Mikse O, Liao RG, et al. Ligand-associated ERBB2/3 activation confers acquired resistance to FGFR inhibition in FGFR3-dependent cancer cells. *Oncogene*, 2015, 34: 2167-77
- [68] Sweis RF, Spranger S, Bao R, et al. Molecular drivers of the non-T-cell-inflamed tumor microenvironment in urothelial bladder cancer. *Cancer Immunol Res*, 2016, 4: 563-8
- [69] Takamura T, Horinaka M, Yasuda S, et al. FGFR inhibitor BGJ398 and HDAC inhibitor OBP-801 synergistically inhibit cell growth and induce apoptosis in bladder cancer cells. *Oncol Rep*, 2018, 39: 627-32
- [70] Flaherty KT, Infante JR, Daud A, et al. Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600 mutations. *N Engl J Med*, 2012, 367: 1694-703
- [71] Li F, Zhao C, Wang L. Molecular-targeted agents combination therapy for cancer: developments and potentials. *Int J Cancer*, 2014, 134: 1257-69
- [72] Ran L, Sirota I, Cao Z, et al. Combined inhibition of MAP kinase and KIT signaling synergistically destabilizes ETV1 and suppresses GIST tumor growth. *Cancer Discov*, 2015, 5: 304-15