

# 治疗胆管癌的FGFR小分子抑制剂研究进展

左文, 谢吴辰, 陈亚东, 陆涛\*

中国药科大学理学院, 江苏 南京

收稿日期: 2022年1月13日; 录用日期: 2022年2月11日; 发布日期: 2022年2月21日

## 摘要

由于基因扩增、激活突变和致癌融合, 成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)/FGFR系统的失调经常发生在肿瘤中。因此, FGF/FGFR靶向治疗的发展是一些基础、临床前和临床研究的重点。胆管癌(cholangiocarcinoma, CCA)是一种起源于胆管的肿瘤, 化疗长期以来一直是转移性CCA的标准治疗方法, 但最近的临床试验表明, 成纤维细胞生长因子受体(fibroblast growth factor receptor, FGFR)抑制剂是一种有前景的治疗FGFR基因遗传改变的晚期CCA的新方法。本文综述了FGFR通路的生物学特性、CCA的遗传特征、CCA中重要的FGFR抑制剂临床试验, 以及未来开发FGFR抑制剂用于CCA患者的有效临床应用的机遇和挑战。

## 关键词

胆管癌, 靶向治疗, 成纤维细胞生长因子受体, 小分子抑制剂

# Research Progress of FGFR Small Molecule Inhibitors for Cholangiocarcinoma

Wen Zuo, Wuchen Xie, Yadong Chen, Tao Lu\*

School of Science, China Pharmaceutical University, Nanjing Jiangsu

Received: Jan. 13<sup>th</sup>, 2022; accepted: Feb. 11<sup>th</sup>, 2022; published: Feb. 21<sup>st</sup>, 2022

## Abstract

Dysregulation of the fibroblast growth factor (FGF)/FGF receptor system often occurs in tumors due to gene amplification, activation mutations, and oncogenic fusions. Therefore, the development of FGF/FGFR-targeted therapies is the focus of some basic, preclinical and clinical studies. Cholangiocarcinoma is a tumor originating in the bile duct, and chemotherapy has long been the

\*通讯作者。

standard treatment for metastatic CCA, but recent clinical trials have shown that fibroblast growth factor receptor inhibitors are a promising new treatment for advanced CCA with genetic alterations of the FGFR gene. This review reviews the biology of FGFR pathways, the genetic characteristics of CCA, the important clinical trials of FGFR inhibitors in CCA, and the opportunities and challenges for developing effective clinical applications of FGFR inhibitors in CCA patients in the future.

## Keywords

Cholangiocarcinoma, Target Therapy, Fibroblast Growth Factor Receptor, Small Molecule Inhibitor

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 肿瘤中的 FGF/FGFR 系统

成纤维细胞生长因子受体(fibroblast growth factor receptors, FGFRs)是由四种不同基因(FGFR1-4)编码的酪氨酸激酶受体(tyrosine kinase receptors, RTKs)家族。这些受体具有相同的典型蛋白结构,它们的信号轴参与细胞增殖、分化、组织修复和血管生成等生理功能。FGFR 的共同结构高度保守,其特征是由一个胞外配体结合域,一个跨膜结构域和一个分裂的胞内酪氨酸激酶结构域组成[1]。胞外配体结合域包含3个免疫球蛋白样结构域(D1-D3),D1负责受体的自动抑制,D2和D3负责结合特异性配体,D3的选择性剪接使FGFR1、2和3具有不同配体结合属性以及肿瘤组织特异性表达的剪接变异(IIIb和IIIc)发生。而胞内酪氨酸激酶区域具有催化活性,能通过招募特异性分子来激活下游的信号通路。第五种缺乏酪氨酸激酶活性的受体(FGFR5,也被命名为FGFRL1)已被鉴定并被作为诱饵受体或干扰下游ERK1/2信号活性。FGF家族由22种生长因子组成,根据系统发育、序列同源性和生化功能,可分为7个亚群(FGF1,4,7,9,8,11,15/19)。典型的FGF包括旁分泌FGF9(FGF9/16/20),自分泌FGF1(FGF1/2)、FGF4(FGF4/5/6)、FGF7(FGF3/7/10/22)、FGF8(FGF8/17/18)亚家族[2]。当FGFs通过与硫酸肝素蛋白多糖(HSPG)共受体的相互作用稳定下来时,结合并触发FGFRs的激活,随后形成一个关键的FGF/FGFR/HSPG三元复合物。在变异情况下,FGF15/19亚家族成员(FGF15/19/21/23)组成了一组内分泌生长因子。它们需要 $\alpha$ -和 $\beta$ -Klotho蛋白家族作为共受体,表现为激素并参与多种代谢过程的调节[3]。

FGFR的参与导致受体二聚化,进而导致其酪氨酸激酶结构域的转磷酸化和下游信号分子的激活。FGFR下游胞内通路通过激活丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)轴介导细胞增殖,抑制凋亡,通过激活磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)-AKT通路促进细胞存活,并通过激活磷酸激酶C(phosphokinase C, PKC)参与细胞迁移[4]。FGFRs还可以触发Janus激酶(Janus kinase, JAK)信号转导和转录活化因子(activators of transcription, STAT)通路、p38和核糖体S6激酶(ribosomal S6 kinase, RSK)信号通路。FGFR转导信号的负调控因子为MAPK磷酸酶、SPROUTY蛋白以及与FGF基因表达相似的蛋白[5]。

多方面的FGF/FGFR信号网络通过作用于肿瘤和基质细胞参与不同人类肿瘤的进展,从而通过不同的机制影响肿瘤发生,包括细胞信号异常、血管生成和对癌症治疗的耐药性。最近,新一代测序技术(NGS)已经对4000多个人类实体肿瘤进行了分子分析。结果分析表明,大约7%的癌症以FGFR基因畸变为特

征, 其中 66% 为 FGFR 基因扩增, 26% 为基因突变, 8% 为基因重排, 这些异常的功能后果有待进一步研究[6]。事实上, 尽管通过观察基因改变在理论上可有助于确定癌症进展, 但它们作为致癌驱动因素、预后指标或简单的“乘客突变”的作用仍不清楚。事实上, 并非所有表现出这些改变的肿瘤都是 FGFR 信号依赖的[7]。

FGFR1 基因的扩增(42%)是癌症中最常见的 FGFR 扩增[6], 它已在不同的肿瘤类型中被发现, 包括鳞状非小细胞和小细胞肺癌(分别为 17%和 6%) [8], 雌激素受体阳性的乳腺癌(10%) [9]、卵巢癌(5%) [6] 和膀胱癌(<2%) [10]。在不同的肿瘤中也报道了 FGFR1 酪氨酸激酶域的罕见突变。例如, 在尤文肉瘤中 FGFR1 激酶域的 N546K 和 K656E 突变表现为激活和转化突变[11]。据报道, FGFR1 基因融合在肺鳞状细胞癌、乳腺癌、胶质母细胞瘤和脑肿瘤中均被发现[12]。特别是含有 C 末端的融合蛋白 FGFR1 的酪氨酸激酶域和不同的 5' 伴侣基因在所有侵袭性 8p11 骨髓增生性综合征病例中都有表达[13]。FGFR2 基因的扩增在三阴性乳腺癌(4%) [9] [14]和 不良预后的胃癌(7%~9%) [15] 中都有报道。FGFR2 基因突变在子宫内膜癌(12%) [16]、肺癌(4%~5%) [17]、胃癌(10%) [18] 和尿路上皮癌(<2%) [19] 中被发现。FGFR2 融合蛋白存在于肺腺癌、鳞状细胞癌、甲状腺癌、前列腺癌和胆管癌中[20]。FGFR3 扩增见于尿路上皮癌、乳腺癌、卵巢癌、胆囊癌和腺样囊性癌[21]。FGFR3 基因的体细胞突变包含蛋白的胞外和跨膜结构域, 据报道, 70% 的非肌肉浸润性肿瘤和 20% 的浸润性膀胱肿瘤[22], 以及宫颈癌[23]、多发性骨髓瘤[24]、口腔鳞状细胞癌[25] 中都存在 FGFR3 基因突变。具有致癌活性的 FGFR3-TACC3 融合蛋白已在高级别胶质母细胞瘤、膀胱癌、三阴性乳腺癌和对 EGFR 靶向治疗有耐药性的头颈部癌细胞中被发现。FGFR4 扩增在人类肿瘤中很少观察到[6]。然而, 有报道称, 在儿童横纹肌肉瘤中, 其 TK 域突变可诱导该受体的结构性激活[26]。

## 2. FGFR 在胆管癌中的畸变

胆管癌(cholangiocarcinoma, CCA)是胆道的恶性肿瘤, 发生于肝内或肝外胆管[27]。CCA 包括一组异质性的、罕见的、侵袭性的恶性肿瘤, 包括肝内胆管癌(iCCA)和肝外胆管癌(eCCA), 后者进一步细分为肝门周围胆管癌(pCCA)和远端胆管癌(dCCA) [28]。CCA 约占全世界所有胃肠道肿瘤的 3%, 占有原发性肝脏肿瘤的 10%~15% [29]。目前, 手术切除或肝移植是唯一有效的治疗方式。据报道, FGFR 畸变在不同的恶性肿瘤中有不同的频率, 其中以尿路上皮癌和 iCCA 最为常见。在晚期 CCA 患者中, 吉西他滨和顺铂联合用药比吉西他滨单药治疗具有生存优势, 目前作为一线标准治疗方式[30]。随着新一代测序技术的出现及其在肿瘤分子谱研究中的应用, 人们对其在发现新的治疗靶点方面的应用产生了极大的兴趣。关于 CCA 中 FGFRs 的特定畸变, 主要在 FGFR2 的基因编码中被强调, 特别是在基因重排或融合方面, 而扩增和/或突变则被认为是罕见的。特别是 FGFR2 融合, 已被确定为 CCA 患者的一种新的致癌、可药物靶点[31]。在 CCA 的特定环境中, FGFR2 基因融合被认为代表了 iCCA 的一种独特的临床和分子亚型, 约有五分之一的 iCCA 报道了这种亚型。FGFR2 与多个伴侣基因的融合已经在 CCA 以及其他癌症患者中被发现。近年来出现了几种能够识别 FGFR2 融合的不同方法, 包括传统的免疫组织化学法、聚合酶链反应(PCR)、荧光原位杂交(FISH)和其它基于新一代测序技术(NGS)的方法[32]。然而, 这些方法在可比性、重现性和特异性方面存在相当大的差异。目前已经或正在开展关于 CCA 的临床药物中, 其中大多数为靶向治疗药物, 本文对主要靶向治疗进展情况进行综述, 旨在为 CCA 药物研发和临床工作提供相关参考。

## 3. CCA 中的 FGFR 靶向治疗: 非选择性和选择性抑制剂

在过去的十年中, 一些临床研究评估了 FGFR 导向疗法的作用。特别是, 为了在这种情况下开发靶向治疗, 已经进行了几次尝试, 包括使用小分子抑制剂(如 ATP 竞争性小分子 FGFR 抑制剂和共价小分

子抑制剂)、重组肽、单克隆抗体和抗体药物偶联物[33]。早期对 CCA 患者 FGFR 抑制的研究主要集中在非选择性抑制剂上, 如 Lenvatinib、Pazopanib、Regorafenib 和 Dovitinib [34] [35] [36]。随着病例报告和病例分析显示非选择性酪氨酸激酶抑制剂 Ponatinib 和 Pazopanib 具有较好的活性前景, 这些药物已经在临床前和临床试验中进行了测试。然而, 一些研究表明, 使用非选择性 FGFR 酪氨酸激酶抑制剂存在问题, 包括短期反应和令人失望的临床结果。最近, CCA 医学界将注意力集中在了特异性和选择性 FGFR 抑制剂的开发上, 包括 Infigratinib、Derazantinib、Erdafitinib、Pemigatinib、Futibatinib 和 Debio 1347 [37]。这些化合物大多有几个共同的特点, 包括可逆结合到高度保守 ATP 口袋内的 p-环半胱氨酸残基。

#### 4. FGFR 抑制剂在 CCA 中的临床研究进展

许多针对 CCA 的小分子 FGFR 抑制剂目前正处于不同的临床开发阶段。在疗效和治疗潜力方面, 临床 I 期和 II 期研究普遍显示了良好的安全性以及较好的前景。此外, 一些 III 期研究已经在进行中。以下是几种有前景的 FGFR 抑制剂对于 CCA 的临床试验结果。FGFR 抑制剂在有关 CCA 治疗方面的研究进展见表 1。

**Table 1.** Progress of FGFR inhibitors in the treatment of cholangiocarcinoma [38]

**表 1.** FGFR 抑制剂有关胆管癌治疗的研究进展[38]

药物	研发公司	靶点	适应症	研究阶段
<b>Infigratinib (BGJ 398)</b>	Novartis	FGFR1-3	有 FGFR2 基因融合/重排的 CCA 具有 FGFR 基因改变的复发性可切除或不可切除的胶质母细胞瘤	已上市
<b>Derazantinib (ARQ 087)</b>	Basilea	FGFR1-4	有 FGFR2 融合/重排/扩增等基因异常的 iCCA	II 期临床 (NCT03230318)
<b>Erdafitinib</b>	Janssen	FGFR1-4	肝细胞癌、尿路上皮癌、非小细胞肺癌、食道癌、淋巴瘤、CCA	已上市
<b>Pemigatinib</b>	Incyte	FGFR1-4	晚期 CCA (尤其是有 FGFR2 基因融合/重排的经治 CCA)	已上市
<b>Futibatinib (TAS-120)</b>	Taiho	FGFR1-4	软组织肉瘤、CCA	已上市
<b>Debio 1347</b>	Debiopharm International SA	FGFR1-3	有 FGFR1-3 融合的实体瘤	II 期临床 (NCT03834220)
<b>Sulfatinib (HMPL-012)</b>	和记黄埔	FGFR1 VEGFR2	CCA	II/III 期临床 (NCT03873532)
<b>Lenvatinib (E7080)</b>	Eisai	FGFR1 KIT VEGFR1-3	CCA	II 期临床 (NCT02579616)

##### 4.1. Infigratinib

FGFR1-3 选择性酪氨酸激酶抑制剂 Infigratinib (BJG 398)是首个在 CCA 临床试验中报告有希望结果的 FGFR 抑制剂。在一项临床 II 期研究中, 研究对象为 FGFR2 融合或重排的晚期或转移性 CCA 患者且之前至少进行过一次失败的全身治疗。患者进行为期 28 天的试验, 前三周每天口服 125 mg 的 Infigratinib 一次, 后一周停止用药[39]。对于 FGFR2 融合患者客观缓解率为 18.8%, 疾病控制率高达 83.3%, 所有

患者的中位无进展生存期预估为 5.8 个月, 药效的持续时间有限[40]。最常见的不良事件仍是高磷血症(76.9%), 患者接受磷酸盐结合剂司维拉姆进行预防, 其他不良事件包括眼疾(67.6%)、口腔炎(54.6%)和疲劳(39.8%)。常见的 3 级或 4 级不良事件为口腔炎(14.8%)、低钠血症(13.0%)、低磷酸盐血症(13.0%)和高磷血症(10.3%, 均为 3 级)。中心性浆液性视网膜病变/视网膜色素上皮脱离(CSR/RPED)发生在 16.7% 的患者中, 其中 1 例为 3 级不良事件[41]。最近 Krook 等[42]以及 Goyal 等[43]的研究发现值得注意, 使用 Infigratinib 的临床 CCA 患者会出现 FGFR2 获得性耐药突变。突变类型有 FGFR2 N549K/H、V564F、E565A、L617V/M、K641R、K659M 和 K714R 等。在其他的临床前体外实验中 FGFR2 M537I、V564I、K659E/N 等类似获得性耐药突变也被发现。在 2020 年 1 月, Infigratinib 被 FDA 授予一线治疗具有 FGFR2 基因融合或重排、转移性或者不可手术切除的晚期成年 CCA 患者的资格认定。

#### 4.2. Derazantinib

另一种 FGFR 靶向药物 Derazantinib 近年来已在 CCA 患者中进行测试, 该分子是一种 pan-FGFR 抑制剂, 也能抑制其他几种激酶, 如 RET、VEGFR1、DDR 和 KIT [44]。在一项临床 I/II 期的开放性研究 (ARQ 087-101) 中对 29 例不可切除的 FGFR2 基因融合 iCCA 患者进行了检测, 其中 27 例患者进行过至少一种全身治疗, 另外 2 例为从未接受过任何治疗的患者[45]。患者接受 300 mg (n = 27) 或 400 mg (n = 2) 每日 1 次, 连续不间断。临床试验的主要终点为评价其安全性和耐受性, 次要终点中客观缓解率为 20.7%, 疾病控制率 82.8%, 中位无进展生存时间 5.7 个月。常见的不良事件包括高磷血症(75.9%)、乏力疲劳(69.0%)和眼睛毒性(41.4%)。27.6% 的患者报告了 3 级或更高的不良事件[46]。尽管样本量较小, ARQ 087-101 研究也表明, Derazantinib 对 FGFR2 突变和扩增患者具有疗效。基于此, 临床 II 期 FIDES-01 试验正在招募 FGFR2 融合和 FGFR2 突变/扩增患者。

#### 4.3. Erdafitinib

Erdafitinib 是另一种有效的 FGFR1-4 抑制剂, 具有喹啉片段, 从它的分子结构上来看可以看成是最早被报道的吡啶[2,3-d]嘧啶类选择性 FGFR 小分子抑制剂 PD173074 的一个变形[47]。尽管该药物在尿路上皮癌中有显著疗效, 但关于 Erdafitinib 在 FGFR 畸变的 CCA 患者中数据很少。Erdafitinib 的首次人体临床 I 期研究纳入了 187 名经全身治疗失败的晚期实体肿瘤患者。这项研究设计由 4 部分组成, 第 1 部分涉及对患者药物剂量增加, 而第 2 至 4 部分涉及激活 FGFR 基因组改变的分子筛选[48]。在可评估疗效的 FGFR 突变或融合患者中, CCA 的客观缓解率在所有癌症中排名第二(27.3%, 11 例中有 3 例), 排在尿路上皮癌之后(46.2%, 26 例中有 12 例)。患者的中位缓解持续时间为 12.9 个月, 中位无进展生存期为 5.1 个月。在临床 IIa 期 LUC 2001 试验中, 研究对象为包含 FGFR 改变的 CCA 晚期亚洲患者, 尽管只有 12 名可评估的患者, 但客观缓解率达到了令人印象深刻的 50%, 中位无进展生存期为 5.59 个月[49]。在 10 例 FGFR2 特异性改变的患者中, 客观缓解率为 60%, 疾病控制率为 100%。最常见的不良事件是高磷血症、口干、口炎和皮肤干燥, 64% 的患者有 3 级或更高的不良事件[50]。

#### 4.4. Pemigatinib

FGFR1-3 选择性抑制剂 Pemigatinib 是目前开发最先进的 FGFR 靶向药物, 因为该分子是目前在 CCA 中批准的首个靶向药物[51]。在基于关键的 II 期临床 FIGHT-202 试验中, 选择性 FGFR1-3 抑制剂 Pemigatinib 成为 FDA 批准的首个用于 FGFR2 融合或重排诱导的难治性、晚期 CCA。在这项试验中, 对 146 例局部晚期或转移性 CCA 患者进行试验, 其中包括 107 例 FGFR2 融合或重排患者, 20 例其它 FGF/FGFR 改变患者, 18 例无 FGF/FGFR 改变患者, 1 例 FGF/FGFR 改变未确定患者。患者进行为期 21

天试验, 前两周口服 13.5 mg 的 Pemigatinib, 每天一次, 后一周停止用药。这些患者之前至少接受过一次全身治疗, 但均失败。对于 FGFR2 融合/重排的患者, 二线治疗总缓解率(ORR)为 35.5%, 有其它 FGF/FGFR 改变或没有 FGF/FGFR 改变的患者均未获得有效客观缓解。在该项试验中, 最常见的不良事件是高磷血症(60%), 这是 FGFR 抑制剂的靶上副作用。其他发生率较低( $\leq 12\%$ )的不良事件包括低磷酸盐血症、关节痛、口腔炎、低钠血症、腹痛和疲劳等, 这些不良事件可通过控制摄入磷酸盐的量, 使用磷酸盐的结合剂或者利尿剂来得到缓解[52]。64%的患者有 3 级或更严重的不良事件, 最常见的低磷血症发生在 12%的患者中, 而所有高磷血症的不良事件均为 1 级或 2 级[53]。

#### 4.5. Futibatinib (TAS-120)

Futibatinib 是一种不可逆的 FGFR1-4 抑制剂, 是由大冢制药和大鹏药品工业共同研发的[54]。在 2018 年, 美国 FDA 授予了 Futibatinib 孤儿药资格(ODD)用于治疗 CCA。2021 年 4 月 2 日, Futibatinib 被美国 FDA 授予突破性疗法认定, 用于治疗经治局部晚期或转移性 CCA。在对其他 FGFR 抑制剂表现出耐药性的细胞系中明显显示出疗效。FOENIX-101 I 期试验研究了 Futibatinib 在晚期实体肿瘤中的作用, 包括 45 例 CCA 患者(62% FGFR2 基因融合, 其它 38% FGF/FGFR 改变)。这些 CCA 患者之前都接受过全身治疗, 其中 13 人至少接受过一种可逆的 FGFR 抑制剂治疗。患者接受每日 16、20 或 24 mg 的治疗。FGFR2 基因融合的患者客观缓解率为 25%, 其它 FGF/FGFR 改变的患者客观缓解率为 17.6%。最常见的不良事件包括高磷血症(78%)、天冬氨酸转氨酶升高(29%)、皮肤干燥(29%)、腹泻(27%)和口干(27%)。27%的患者出现 3 级高磷血症, 没有 4 级或 5 级治疗相关的不良事件出现[55]。在临床 II 期的 FOENIX-CCA2 试验中, 研究对象主要是接受过全身治疗但不包括使用过 FGFR 抑制剂的 FGFR2 融合或重排的 iCCA 患者, 一项对 67 例患者的中期分析显示, 客观缓解率中位数为 37.3%, 无进展生存期为 7.2 个月, 与 Pemigatinib 和 Infigratinib 相似。对于存在 FGFR2 融合/重排的 CCA 患者, Futibatinib 能产生高效、持久的临床客观反应, 并且安全性方面是可控的[56]。近年来, CCA 医学界对这个分子越来越关注, 因为一些研究观察到, Futibatinib 在接受其他 FGFR 抑制剂预处理的 CCA 患者中可能具有活性, 这表明, 由于这种分子的不可逆结合作用, Futibatinib 可能在克服获得性耐药方面发挥作用。

#### 4.6. Debio 1347

Debio 1347 是日本中外制药通过高通量筛选优化的方法得来的 FGFR 抑制剂, 作为一个高选择性 FGFR1-3 抑制剂其正被用于包括 CCA 在内的含有 FGFR 畸变的实体肿瘤[57]。目前正处于临床 I/II 期。在一项关于 Debio 1347 的首次人体临床 I 期研究在具有 FGFR 改变的晚期实体恶性肿瘤患者中进行, 包括 9 例 iCCA 患者(5 例 FGFR2 易位, 以下情况各一例: FGFR1 易位, FGFR2 突变、FGFR2 激活缺失和 FGFR3 突变)。患者口服逐步增加剂量的 Debio 1347, 直到疾病发生进展或产生副作用不耐受, 剂量为 60-150 mg, 每日口服一次, 持续 28 天, 其中 2 例患者有部分缓解, 4 例患者病情稳定。最常见的不良事件为高磷血症(76%)、腹泻(41%)、恶心(40%)、疲劳(38%)和便秘(33%)。基于此进行毒性分析, 80 mg 被确定为最大耐受剂量。63%的患者经历了 3 级或更高的不良事件, 包括 21%的 3 级或更高的高磷血症[58]。目前关于 Debio 1347 的临床 II 期 FUZE 试验正在进行中, 主要评估 Debio 1347 对于携带 FGFR 融合的实体瘤的临床益处[59]。

### 5. 未决问题以及未来的研究途径

#### 5.1. FGFR 抑制剂在 CCA 中的副作用

在关于 CCA 的 FGFR 抑制剂临床试验中, 最常见的不良事件是高磷血症, 在 60%~78%的患者中有

报道。高磷血症是一种已知的 FGFR 抑制剂靶上副作用，其原因主要是肾脏中 FGF23-FGFR 信号通路被阻断，随后肾脏磷酸盐再吸收增加。除了减少用药剂量外，当血清磷酸盐水平大于 7 mg/dL 时，可以通过使用降磷治疗(如服用司维拉姆)和常规磷酸盐监测来控制高磷血症的发生。其他常见的副作用包括疲劳、口炎、口干、腹泻、眼睛毒性和指甲改变，这些不良反应也常在尿路上皮癌的 FGFR 抑制剂临床试验中观察到[60]。对于眼睛毒性，一般建议在治疗开始前和治疗期间每 1~3 个月进行一次眼科检查，更常见的是患者会出现轻微的眼部毒性，如干眼症，可根据需要使用预防性眼部润滑剂加以处理。

## 5.2. FGFR 抑制剂在 CCA 中的原发耐药和继发耐药

尽管酪氨酸激酶抑制剂前景光明，但是许多肿瘤在持续接触这类药物后，最终会发展出耐药机制。在非小细胞肺癌(non-small-cell lung cancer, NSCLC)中，这种现象与表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)抑制剂有关，继发性 EGFR 突变可以破坏与抑制剂的结合。目前在临床试验中的 FGFR 抑制剂的一个局限性是，大多数是 ATP 竞争性的 TKIs，因此容易受到类似的耐药突变，影响 FGFR 蛋白的 ATP 结合口袋[61]。近年来，有关获得性耐药性的机制得到了更广泛的研究。在 Infigratinib (BGJ 398)的一项临床 II 期试验中报道了 FGFR2 融合的 CCA 对 FGFR 抑制剂的耐药机制。从 3 例接受 BGJ 398 治疗的患者中收集预处理和进展后的细胞游离 DNA (cfDNA)，这些患者经历了最初的肿瘤消退和随后的疾病进展，在这 3 名患者的复发样本中发现有 1 到 5 个新的 FGFR2 点突变，这些突变在预处理阶段不存在。引人注目的是，这 3 个复发样本都含有 V564F gatekeeper 突变，该突变位于 FGFR 抑制剂竞争性结合的 ATP 结合口袋的入口。还有新发现的 5 个突变氨基酸残基预测对稳定激酶的非活性构象很重要。这些残基的突变可能会破坏非活性构象，并阻止与 BGJ 398 的结合[39]。在 FIGHT-202 试验中也观察到类似的突变对 Pemigatinib 的反应。

此外，目前已经确定 FGFR 抑制剂的部分继发耐药机制。BGJ 398 治疗患者的尸检活检显示人第 10 号染色体缺失的磷酸酶(phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten, PTEN)功能丧失，PTEN 是 PI3K/AKT 通路的抑制因子，即使上游受到 FGFR2 信号抑制，PTEN 的缺失也会导致 PI3K/AKT 通路的激活。

幸运的是，开发下一代 FGFR 抑制剂的努力正在进行中，可以克服原发耐药性。TAS-120 是一种不可逆的 pan-FGFR 抑制剂，可以共价结合在 ATP 空腔内。在一项临床 I 期研究中，给 4 名 FGFR2 融合的患者服用 TAS-120，这些患者此前曾接受 BGJ398 或 Debio1347 治疗，4 例患者均表现出临床获益(2 例病情稳定，2 例部分缓解)。除了 V564F gatekeeper 突变外，TAS-120 在所有突变体中的 IC<sub>50</sub> 均保持不到 7 倍的增长。为了解决这种特殊的耐药机制，新型 FGFR 抑制剂 LY 2874455 已经被开发用于克服 V564F gatekeeper 突变[43]。虽然 LY 2874455 为克服耐药机制提供了新的方向，但不幸的是这种特殊分子的临床开发目前已经停止。

随着越来越多的 CCA 患者接受 FGFR 抑制剂治疗，准确跟踪和详细了解上述 FGFR 耐药突变对 FGFR 疗法的持续优化至关重要。

## 5.3. 指导 FGFR 在 CCA 中靶向治疗的生物标记物

在药效学上量化 FGFR 抑制的生物标记物可以是确保药物最大疗效的临床有用工具。在尿路上皮癌中，血清磷酸盐水平被证明是评估 FGFR 抑制程度的有用指标，因为高磷血症是靶向抑制 FGFR 产生的副作用。在一项转移性尿路上皮癌的 Erdafitinib 临床 II 期研究中，最初参试者每天给药 8 mg，在治疗 14 天后，如果他们的血清磷酸盐水平低于 5.5 mg/dL，随后增加到每天 9 mg [48]。在相应的临床 I 期研究中，高于此阈值的磷酸盐水平与肿瘤改善的缓解率相关，初步的研究证据表明，该指标也可适用于 CCA。在

Pemigatinib 的 FIGHT-202 试验中, 观察到血清磷酸盐浓度的变化和客观反应率之间呈钟形分布, 这表明存在一个最佳的磷酸盐水平窗口, Pemigatinib 可以在这个窗口进行给药治疗[62]。今后在对 CCA 的其它 FGFR 抑制剂试验的事前准备或事后分析应以建立与临床效益相关的血清磷酸盐水平临界值为目标。

#### 5.4. FGFR 抑制剂在 CCA 中的一线治疗

FGFR 抑制剂在二线治疗 CCA 的安全性和有效性得到证实, 目前也在进行一线治疗试验。现在正在进行 III 期临床试验, 研究对象为不可切除或转移性 CCA 和有记录的 FGFR 2 重排患者, 对一线用药吉西他滨/顺铂与 FGFR 抑制剂 Pemigatinib (FIGHT-302)、Infigratinib (PROOF trial)、TAS-120 (FOENIX-CCA3, 仅限于 iCCA 患者) 进行比较。以上三个试验都将无进展生存率作为主要研究结果。虽然这些 FGFR 抑制剂取得了令人兴奋结果, 伴随这些试验还有几点需要注意的地方。首先, 与其他癌症相比, CCA 的发病率相对较低, 另一个要重要考虑的是 FGFR2 重排必须在入组前记录在案, 而确定 FGFR2 状态的 NGS 测序分析可能需要数周的时间才能得出结果。因此, 开发具有更快周转时间的检测方法以确定 FGFR2 状态至关重要, 特别是对于无法承受数周等待治疗开始的患者。否则, 这些试验将可能选择临床足够稳定的患者等待数周直到治疗开始, 而高度晚期 CCA 患者将不得不在非试验状态下使用吉西他滨/顺铂。目前尚不清楚吉西他滨/顺铂和 FGFR 抑制剂的最佳给药顺序。在接受一线 FGFR 抑制剂治疗后再接受二线吉西他滨/顺铂治疗的患者与接受二线吉西他滨/顺铂治疗的患者之间是否存在显著差异。随着 III 期临床试验的进行, 这些将是重要的考虑因素。

#### 5.5. 开发有治疗潜力的其他途径

鉴于早期 CCA 试验中 FGFR 抑制剂的疗效, FGFR 抑制剂如何与其他全身疗法合理结合, 以最大限度地提高抗肿瘤活性。有趣的是, 早期临床前研究已经在一个含有突变、构成性活性 FGFR2 的肺癌小鼠模型中探索了 FGFR2 抑制和抗 PD1 治疗效果。相比对照组与和 Erdafitinib 单药治疗组, Erdafitinib 和抗 PD-1 的双重治疗小鼠的总生存率有所增加。T 细胞受体(TCR)测序研究显示, Erdafitinib 单药治疗导致 T 细胞克隆性降低, 而联合治疗相对于 Erdafitinib 单独治疗可以使 T 细胞具有更高的细胞分数和克隆性。这一发现可能与 Erdafitinib 杀伤肿瘤细胞促进其抗原释放, 扩大 T 细胞库的机制相一致, 而加入抗 PD-1 会增加 T 细胞浸润和靶向肿瘤特异性抗原的集中、更多的克隆 T 细胞库, 同时添加抗 PD-1 会增加 T 细胞浸润和聚焦, 产生更多针对肿瘤特异性抗原的克隆 T 细胞库。这些结果为进一步探索 FGFR 抑制剂和抗 PD-1/PD-L1 组合治疗提供了理论依据[63]。此外, 在肝细胞癌中的研究表明, FGF 和 VEGF 信号甚至可能直接使 PD-1 的表达上调。未来的研究需要对这种潜在的协同效应进行阐明。

## 6. 总结

近年来的基因组分析工作为 CCA 的分子水平认识提供了重要的参考。FGFR 驱动的 CCA 亚型的特点(最常见的是由 FGFR2 易位引起的构成性下游激活)导致 FGFR 抑制剂作为晚期和转移性 CCA 的可行治疗选择的出现。在一些有希望的临床 I 期和 II 期研究中, FGFR 抑制剂已显示出二线及以上的临床益处, 在多数此类试验中, 约有三分之一的患者显示出了客观反应。此外, 不良反应的程度一般是可以接受的, 其中高磷血症是最常见的副作用。临床 III 期研究目前正在进行中, 将 FGFR 抑制剂与吉西他滨和顺铂在一线治疗中进行比较。随着 FGFR 抑制剂在 CCA 中的使用增加, 一些挑战也出现了。需要进一步研究一些关键问题包括预测并确定 FGFR 基因有临床获益的基因改变类型, 克服原发性和继发性耐药性, 以及探索 FGFR 抑制剂与其它全身治疗(如免疫治疗)的合理组合。对这些途径的持续研究有可能使 FGFR 抑制剂对晚期 CCA 类药物获得更多生存获益。



## 参考文献

- [1] Turner, N. and Grose, R. (2010) Fibroblast Growth Factor Signalling: From Development to Cancer. *Nature Reviews Cancer*, **10**, 116-129. <https://doi.org/10.1038/nrc2780>
- [2] Touat, M., Ileana, E., Postel-Vinay, S., *et al.* (2015) Targeting FGFR Signaling in Cancer. *Clinical Cancer Research*, **21**, 2684-2694. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-2329>
- [3] Wiedemann, M. and Trueb, B. (2000) Characterization of a Novel Protein (FGFRL1) from Human Cartilage Related to FGF Receptors. *Genomics*, **69**, 275-279. <https://doi.org/10.1006/geno.2000.6332>
- [4] Pacini, L., Jenks, A.D., Lima, N.C., *et al.* (2021) Targeting the Fibroblast Growth Factor Receptor (FGFR) Family in Lung Cancer. *Cells*, **10**, 1154. <https://doi.org/10.3390/cells10051154>
- [5] Hallinan, N., Finn, S., Cuffe, S., *et al.* (2016) Targeting the Fibroblast Growth Factor Receptor Family in Cancer. *Cancer Treatment Reviews*, **46**, 51-62. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2016.03.015>
- [6] Helsten, T., Elkin, S., Arthur, E., *et al.* (2016) The FGFR Landscape in Cancer: Analysis of 4,853 Tumors by Next-Generation Sequencing. *Clinical Cancer Research*, **22**, 259-267. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-3212>
- [7] Babina, I.S. and Turner, N.C. (2017) Advances and Challenges in Targeting FGFR Signalling in Cancer. *Nature Reviews Cancer*, **17**, 318-332. <https://doi.org/10.1038/nrc.2017.8>
- [8] Weiss, J., Sos, M.L., Seidel, D., *et al.* (2010) Frequent and Focal FGFR1 Amplification Associates with Therapeutically Tractable FGFR1 Dependency in Squamous Cell Lung Cancer. *Science Translational Medicine*, **2**, 62-93. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3001451>
- [9] Turner, N., Pearson, A., Sharpe, R., *et al.* (2010) FGFR1 Amplification Drives Endocrine Therapy Resistance and Is a Therapeutic Target in Breast Cancer. *Cancer Research*, **70**, 2085-2094. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-09-3746>
- [10] Fischbach, A., Rogler, A., Erber, R., *et al.* (2015) Fibroblast Growth Factor Receptor (FGFR) Gene Amplifications Are Rare Events in Bladder Cancer. *Histopathology*, **66**, 639-649. <https://doi.org/10.1111/his.12473>
- [11] Hart, K.C., Robertson, S.C., Kanemitsu, M.Y., *et al.* (2000) Transformation and Stat Activation by Derivatives of FGFR1, FGFR3, and FGFR4. *Oncogene*, **19**, 3309-3320. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1203650>
- [12] Gallo, L.H., Nelson, K.N., Meyer, A.N., *et al.* (2015) Functions of Fibroblast Growth Factor Receptors in Cancer Defined by Novel Translocations and Mutations. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, **26**, 425-449. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2015.03.003>
- [13] Landberg, N., Dreimane, A., Rissler, M., *et al.* (2017) Primary Cells in BCR/FGFR1-Positive 8p11 Myeloproliferative Syndrome Are Sensitive to Dovitinib, Ponatinib, and Dasatinib. *European Journal of Haematology*, **99**, 442-448. <https://doi.org/10.1111/ejh.12957>
- [14] Andre, F. and Cortes, J. (2015) Rationale for Targeting Fibroblast Growth Factor Receptor Signaling in Breast Cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*, **150**, 1-8. <https://doi.org/10.1007/s10549-015-3301-y>
- [15] Su, X., Zhan, P., Gavine, P.R., *et al.* (2014) FGFR2 Amplification Has Prognostic Significance in Gastric Cancer: Results from a Large International Multicentre Study. *British Journal of Cancer*, **110**, 967-975. <https://doi.org/10.1038/bjc.2013.802>
- [16] Dutt, A., Salvesen, H.B., Chent, T.H., *et al.* (2008) Drug-Sensitive FGFR2 Mutations in Endometrial Carcinoma. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **105**, 8713-8717. <https://doi.org/10.1073/pnas.0803379105>
- [17] Akbay, E.A., Tchaicha, J.H., Altabef, A., *et al.* (2014) Kinase Domain Activation of FGFR2 Yields High-Grade Lung Adenocarcinoma Sensitive to a Pan-FGFR Inhibitor in a Mouse Model of NSCLC. *Cancer Research*, **74**, 4676-4684. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-13-3218>
- [18] Jung, E.J., Jung, E.J., Min, S.Y., *et al.* (2012) Fibroblast Growth Factor Receptor 2 Gene Amplification Status and Its Clinicopathologic Significance in Gastric Carcinoma. *Human Pathology*, **43**, 1559-1566. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2011.12.002>
- [19] Baldia, P.H., Maurer, A., Heide, T., *et al.* (2016) Fibroblast Growth Factor Receptor (FGFR) Alterations in Squamous Differentiated Bladder Cancer: A Putative Therapeutic Target for a Small Subgroup. *Oncotarget*, **7**, 1429-1439. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.12198>
- [20] Wu, Y.M., Su, F.Y., Kalyana-Sundaram, S., *et al.* (2013) Identification of Targetable FGFR Gene Fusions in Diverse Cancers. *Cancer Discovery*, **3**, 636-647. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-13-0050>
- [21] Veekony, H., Ylstra, B., Wilting, S.M., *et al.* (2007) DNA Copy Number Gains at Loci of Growth Factors and Their

- Receptors in Salivary Gland Adenoid Cystic Carcinoma. *Clinical Cancer Research*, **13**, 3133-3139. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-06-2555>
- [22] Liu, X., Zhang, W., Geng, D., *et al.* (2014) Clinical Significance of Fibroblast Growth Factor Receptor-3 Mutations in Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Genetics and Molecular Research*, **13**, 1109-1120. <https://doi.org/10.4238/2014.February.20.12>
- [23] Rosty, C., Aubriot, M.H., Cappellen, D., *et al.* (2005) Clinical and Biological Characteristics of Cervical Neoplasias with FGFR3 Mutation. *Molecular Cancer*, **4**, 15. <https://doi.org/10.1186/1476-4598-4-15>
- [24] Chesi, M., Nardini, E., Brents, L.A., *et al.* (1997) Frequent Translocation t(4;14)(p16.3;q32.3) in Multiple Myeloma Is Associated with Increased Expression and Activating Mutations of Fibroblast Growth Factor Receptor 3. *Nature Genetics*, **16**, 260-264. <https://doi.org/10.1038/ng0797-260>
- [25] Zhang, Y., Hiraishi, Y., Wang, H., *et al.* (2005) Constitutive Activating Mutation of the FGFR3b in Oral Squamous Cell Carcinomas. *International Journal of Cancer*, **117**, 166-168. <https://doi.org/10.1002/ijc.21145>
- [26] Seki, M., Nishimura, R., Yoshida, K., *et al.* (2015) Integrated Genetic and Epigenetic Analysis Defines Novel Molecular Subgroups in Rhabdomyosarcoma. *Nature Communications*, **6**, Article No. 7557. <https://doi.org/10.1038/ncomms8557>
- [27] Rizzo, A. and Brandi, G. (2021) Neoadjuvant Therapy for Cholangiocarcinoma: A Comprehensive Literature Review. *Cancer Treatment and Research Communications*, **27**, 1003-1054. <https://doi.org/10.1016/j.ctarc.2021.100354>
- [28] Razumilava, N. and Gores, G.J. (2013) Classification, Diagnosis, and Management of Cholangiocarcinoma. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, **11**, 13-43. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2012.09.009>
- [29] Wang, Y., Li, J., Xia, Y., *et al.* (2013) Prognostic Nomogram for Intrahepatic Cholangiocarcinoma after Partial Hepatectomy. *Journal of Clinical Oncology*, **31**, 1188-1195. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.41.5984>
- [30] Tariq, N.U., Mcnamara, M.G. and Valle, J.W. (2019) Biliary Tract Cancers: Current Knowledge, Clinical Candidates and Future Challenges. *Cancer Management and Research*, **11**, 2623-2642. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S157092>
- [31] Subbiah, V., Lassen, U., Elez, E., *et al.* (2020) Dabrafenib plus Trametinib in Patients with BRAF(V600E)-Mutated Biliary Tract Cancer (ROAR): A Phase 2, Open-Label, Single-Arm, Multicentre Basket Trial. *The Lancet Oncology*, **21**, 1234-1243. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30321-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30321-1)
- [32] Smyth, E.C., Babina, I.S. and Turner, N.C. (2017) Gatekeeper Mutations and Intratumoral Heterogeneity in FGFR2-Translocated Cholangiocarcinoma. *Cancer Discovery*, **7**, 248-249. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-17-0057>
- [33] Rizzo, A., Ricci, A.D., Tober, N., *et al.* (2020) Second-Line Treatment in Advanced Biliary Tract Cancer: Today and Tomorrow. *Anticancer Research*, **40**, 3013-3030. <https://doi.org/10.21873/anticancer.14282>
- [34] Ueno, M., Ikeda, M., Sasaki, T., *et al.* (2020) Phase 2 Study of Lenvatinib Monotherapy as Second-Line Treatment in Unresectable Biliary Tract Cancer: Primary Analysis Results. *BMC Cancer*, **20**, Article No. 1105. <https://doi.org/10.1186/s12885-020-07365-4>
- [35] Plummer, R., Madi, A., Jeffels, M., *et al.* (2013) A Phase I Study of Pazopanib in Combination with Gemcitabine in Patients with Advanced Solid Tumors. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, **71**, 93-101. <https://doi.org/10.1007/s00280-012-1982-z>
- [36] Shroff, R.T., Yarchoan, M., O'connor, A., *et al.* (2017) The Oral VEGF Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor Pazopanib in Combination with the MEK Inhibitor Trametinib in Advanced Cholangiocarcinoma. *British Journal of Cancer*, **116**, 1402-1407. <https://doi.org/10.1038/bjc.2017.119>
- [37] Mahipal, A., Tella, S.H., Kommalapati, A., *et al.* (2020) Prevention and Treatment of FGFR Inhibitor-Associated Toxicities. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, **155**, 1030-1091. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2020.103091>
- [38] Cortellis. Clarivate Analytics Integrity. <https://integrity.clarivate.com>
- [39] Nogova, L., Sequist, L.V., Garcia, J.M.P., *et al.* (2017) 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. *Journal of Clinical Oncology*, **35**, 157-167. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.67.2048>
- [40] Javle, M.M., Roychowdhury, S., Kelley, R.K., *et al.* (2021) Final Results from a Phase II Study of Infigratinib (BGJ398), an FGFR-Selective Tyrosine Kinase Inhibitor, in Patients with Previously Treated Advanced Cholangiocarcinoma Harboring an FGFR2 Gene Fusion or Rearrangement. *Journal of Clinical Oncology*, **39**, 345-350. [https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.3\\_suppl.265](https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.3_suppl.265)
- [41] Javle, M., Lowery, M., Shroff, R.T., *et al.* (2018) Phase II Study of BGJ398 in Patients with FGFR-Altered Advanced Cholangiocarcinoma. *Journal of Clinical Oncology*, **36**, 276-281. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.75.5009>

- [42] Krook, M.A., Lenyo, A., Wilberding, M., *et al.* (2020) Efficacy of FGFR Inhibitors and Combination Therapies for Acquired Resistance in FGFR2-Fusion Cholangiocarcinoma. *Molecular Cancer Therapeutics*, **19**, 847-857. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-19-0631>
- [43] Goyal, L., Shi, L., Liu, L.Y., *et al.* (2019) TAS-120 Overcomes Resistance to ATP-Competitive FGFR Inhibitors in Patients with FGFR2 Fusion-Positive Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Cancer Discovery*, **9**, 1064-1079. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-19-0182>
- [44] Rizzo, A. (2021) Novel Approaches for the Management of Biliary Tract Cancer: Today and Tomorrow. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, **30**, 295-297. <https://doi.org/10.1080/13543784.2021.1896247>
- [45] Hall, T.G., Yu, Y., Eathiraj, S., *et al.* (2016) Preclinical Activity of ARQ 087, a Novel Inhibitor Targeting FGFR Dysregulation. *PLoS ONE*, **11**, 1625-1694. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0162594>
- [46] Mazzaferro, V., El-Rayes, B.F., Droz Dit Busset, M., *et al.* (2019) Derazantinib (ARQ 087) in Advanced or Inoperable FGFR2 Gene Fusion-Positive Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *British Journal of Cancer*, **120**, 165-171. <https://doi.org/10.1038/s41416-018-0334-0>
- [47] Perera, T.P.S., Jovcheva, E., Mevellec, L., *et al.* (2017) Discovery and Pharmacological Characterization of JNJ-42756493 (Erdafitinib), a Functionally Selective Small-Molecule FGFR Family Inhibitor. *Molecular Cancer Therapeutics*, **16**, 1010-1020. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-16-0589>
- [48] Hanna, K.S. (2019) Erdafitinib to Treat Urothelial Carcinoma. *Drugs Today (Barc)*, **55**, 495-501. <https://doi.org/10.1358/dot.2019.55.8.3010573>
- [49] Park, J.O., Feng, Y.H., Chen, Y.Y., *et al.* (2019) Updated Results of a Phase IIa Study to Evaluate the Clinical Efficacy and Safety of Erdafitinib in Asian Advanced Cholangiocarcinoma (CCA) Patients with FGFR Alterations. *Journal of Clinical Oncology*, **37**, 4117. [https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15\\_suppl.4117](https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.4117)
- [50] Rizzo, A. and Brandi, G. (2021) Novel Targeted Therapies for Advanced Cholangiocarcinoma. *Medicina-Lithuania*, **57**, 212. <https://doi.org/10.3390/medicina57030212>
- [51] Rizzo, A. and Brandi, G. (2021) A Foreword on Biliary Tract Cancers: Emerging Treatments, Drug Targets, and Fundamental Knowledge Gaps. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, **30**, 279-284. <https://doi.org/10.1080/13543784.2021.1901192>
- [52] Abou-Alfa, G.K., Sahai, V., Hollebecque, A., *et al.* (2020) Pemigatinib for Previously Treated, Locally Advanced or Metastatic Cholangiocarcinoma: A Multicentre, Open-Label, Phase 2 Study. *The Lancet Oncology*, **21**, 671-684. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30109-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30109-1)
- [53] Romero, D. (2020) Benefit from Pemigatinib in Cholangiocarcinoma. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **17**, 337-341. <https://doi.org/10.1038/s41571-020-0369-z>
- [54] Sootome, H., Fujita, H., Ito, K., *et al.* (2020) Futibatinib Is a Novel Irreversible FGFR 1-4 Inhibitor That Shows Selective Antitumor Activity against FGFR-Deregulated Tumors. *Cancer Research*, **80**, 4986-4997. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-19-2568>
- [55] Bahleda, R., Meric-Bernstam, F., Goyal, L., *et al.* (2020) Phase I, First-in-Human Study of Futibatinib, a Highly Selective, Irreversible FGFR1-4 Inhibitor in Patients with Advanced Solid Tumors. *Annals of Oncology*, **31**, 1405-1412. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.06.018>
- [56] Meric-Bernstam, F., Arkenau, H., Tran, B., *et al.* (2018) Efficacy of TAS-120, an Irreversible Fibroblast Growth Factor Receptor (FGFR) Inhibitor, in Cholangiocarcinoma Patients with FGFR Pathway Alterations Who Were Previously Treated with Chemotherapy and Other FGFR Inhibitors. *Annals of Oncology*, **29**, 119-121. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy149>
- [57] Voss, M.H., Hierro, C., Heist, R.S., *et al.* (2019) A Phase I, Open-Label, Multicenter, Dose-Escalation Study of the Oral Selective FGFR Inhibitor Debio 1347 in Patients with Advanced Solid Tumors Harboring FGFR Gene Alterations. *Clinical Cancer Research*, **25**, 2699-2707. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-1959>
- [58] Cleary, J.M., Iyer, G., Oh, D.Y., *et al.* (2020) Final Results from the Phase I Study Expansion Cohort of the Selective FGFR Inhibitor Debio 1,347 in Patients with Solid Tumors Harboring an FGFR Gene Fusion. *Journal of Clinical Oncology*, **38**, 3603. [https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15\\_suppl.3603](https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.3603)
- [59] Hyman, D.M., Goyal, L., Grivas, P., *et al.* (2019) FUZE Clinical Trial: A Phase 2 Study of Debio 1347 in FGFR Fusion-Positive Advanced Solid Tumors Irrespective of Tumor Histology. *Journal of Clinical Oncology*, **37**, 3157. [https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15\\_suppl.TPS3157](https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.TPS3157)
- [60] Balasubramanian, B., Myint, K.Z., Yacqub-Usman, K., *et al.* (2021) FGF Signalling as a Therapeutic Target in Cholangiocarcinoma. *Cancer Science*, **112**, 419-425.
- [61] Noble, M.E.M., Endicott, J.A. and Johnson, L.N. (2004) Protein Kinase Inhibitors: Insights into Drug Design from Structure. *Science*, **303**, 1800-1805. <https://doi.org/10.1126/science.1095920>

- [62] Lamarca, A., Palmer, D.H., Wasan, H.S., *et al.* (2019) ABC-06 Vertical Bar A Randomised Phase III, Multi-Centre, Open-Label Study of Active Symptom Control (ASC) Alone or ASC with Oxaliplatin/5-FU Chemotherapy (ASC plus mFOLFOX) for Patients (pts) with Locally Advanced/Metastatic Biliary Tract Cancers (ABC) Previously-Treated with Cisplatin/Gemcitabine (CisGem) Chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*, **37**, 4003. [https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15\\_suppl.4003](https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.4003)
- [63] Loeuillard, E., Conboy, C.B., Gores, G.J., *et al.* (2019) Immunobiology of Cholangiocarcinoma. *JHEP Reports*, **1**, 297-311. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2019.06.003>