

乳腺癌中成纤维细胞生长因子受体 1 的临床应用进展

刘宙衷 综述 张英 审校

广东医科大学附属肿瘤医院肿瘤中心, 广东 湛江 524000

【摘要】 乳腺癌是影响全世界女性健康的主要恶性肿瘤,以放化疗、内分泌治疗、靶向治疗及免疫治疗等综合治疗为主。但乳腺癌短期内复发、转移是限制临床疗效和导致患者预后差的重要因素,而影像学检查和传统血清标记物却难以及时有效地监测肿瘤的复发转移,导致临床治疗决策迟滞。因此,研发灵敏、准确、非侵入性的疗效监测方法至关重要。多项研究证实检测 FGFR1 的扩增对于肿瘤的早期诊断、用药指导、复发监测有着巨大的应用潜力。本文对 FGFR1 在乳腺癌中的临床应用研究进展给予阐述。

【关键词】 乳腺癌;成纤维细胞生长因子受体-1;耐药;成纤维细胞生长因子受体抑制剂;靶向治疗;肿瘤异质性

【中图分类号】 R737.9 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003—6350(2019)19—2552—06

Research progression and clinical application of FGFR-1 in breast cancer. LIU Zhou-zhong, ZHANG Ying. Department of Cancer Center, the Affiliated Hospital of Guangdong Medical University. Zhanjiang 524000, Guangdong, CHINA

【Abstract】 Breast cancer is a major malignant tumor affecting the health of women all over the world. Its treatment methods include radiotherapy, chemotherapy, endocrine therapy, targeted therapy, and immunotherapy. However, the short-term recurrence and metastasis of breast cancer are important factors limiting the clinical efficacy and leading poor prognosis. Imaging examinations and traditional serum markers are difficult to monitor tumor recurrence and metastasis timely and effectively, which lead to delays in the clinical treatment decisions. Therefore, it is very important to develop sensitive, accurate and non-invasive methods to monitor the efficacy. A number of studies have confirmed that the detection of FGFR1 amplification has a great potential for early diagnosis, drug guidance, and recurrence monitoring of tumor. This article reviews the progression of clinical application of FGFR1 in breast cancer.

【Key words】 Breast Cancer; Fibroblast growth factor receptor-1 (FGFR1); Drug-resistance; Fibroblast growth factor receptor inhibitor; Targeted therapy; Tumor heterogeneity

我国女性恶性肿瘤中发病率最高为乳腺癌,发病年龄多数在 50 岁之后,但有逐渐趋于年轻化的趋势,死亡在全部癌症死因的顺位排五位^[1]。约 10% 患者在首次诊断就已转移至其他远处脏器,并且部分乳腺癌早期可发展为晚期患者,预后及总生存期明显更差。如何早期监测肿瘤复发或转移迹象对于乳腺癌治疗异常关键。由成纤维细胞生长因子受体 1 (FGFR1) 携带的肿瘤信息是与肿瘤组织高度一致,参与肿瘤侵袭、转移的过程。有研究表明,约十分之一乳腺癌患者因 FGFR1 的扩增,导致抗雌激素治疗抵抗^[2-3]。在雌激素受体阳性且合并 FGFR1 过表达的高度恶性乳腺癌患者中,存在复发转移早及生存率低的风险^[2]。通过检测 FGFR1 可以了解肿瘤发生发展,评价治疗疗效及判断预后等。进一步研究 FGFR1 与肿瘤突变耐药性的相关性,确定最有效的治疗方案,以及探索肿瘤侵袭转移过程中的分子变化、解释肿瘤侵袭转移的机制具有重要研究价值。

1 FGFR1 的概述:

1.1 FGFR1 简介 FGFR 家族包括五个关键成员:FGFR1~5。FGFR1 也称被为碱性成纤维细胞生长

因子受体 1, FGFR1 基因位于人类第 8 号染色体位置 p11.23 (即 8p11.23), 由 68 619 碱基构成, 具有 24 个外显子, 并编码前体 mRNA, 其在外显子 8A 或 8B 处可选择地剪接, 从而产生编码两种 FGFR1 同种型的两种 mRNA, 分别为 FGFR1-III b (也称为 FGFR1b) 和 FGFR1-III c (也称为 FGFR1c)。这两种同种型主要分别在上皮和间充质组织中表达的 III b 和 III c 同种型具有不同的配体结合特异性^[4], 但 FGFR1-III c 似乎是 FGFR1 基因的大多数功能的原因, 而 FGFR1-III b 似乎只具有微小的一些的功能作用^[5]。FGFRs 的构成主要包括三部分, 胞外配体结合域、跨膜结构域及胞内酪氨酸激酶结构域, 属于单跨膜蛋白, 与受体酪氨酸蛋白激酶 (Receptor tyrosine kinase, RTKs) 整体结构相似^[4]。FGFR 参与多种生物过程, 包括细胞增殖、分化、迁移和胚胎发育过程中的细胞凋亡和成人组织动态平衡。

1.2 FGFR1 的检测方法 目前常规的 FGFR1 基因表达检测为信使 RNA 原位杂交 (RNA ISH)^[6]。FISH 测定目前被认为是检测 FGFR1 扩增的金标准, 但该技术有几个缺点, 首先是在暗视野显微镜中来区分正常细胞和肿瘤细胞有一定的难度; 其次荧光信号的漂

白,必须采取数字图像保存结果以满足未来需要。最后,对昂贵的复杂设备的需求限制该技术的广泛使用。BOEHM^[7]描述了一种新的不褪色且易于评估的检测方法,即全自动双色组合生色和银原位杂交(CS-ISH),使用显色和银原位杂交的组合检测FGFR1扩增。与FGFR1 FISH测定类似,它是双色方法,包括两种探针:FGFR1 DNP探针(Ventana Medical Systems, Inc)和染色体8DIG探针(Ventana Medical Systems, Inc),使用探针自动化平台(Ventana Medical Systems, Tucson, AZ)进行快速全自动CS-ISH双色FGFR1靶分析。与FISH信号相比,清晰且定义的CS-ISH信号在点分辨率方面同样出色,并且明显优于传统的CISH信号。此外,CS-ISH信号不会褪色,而是永久性的。两种色原在明视场显微镜中同时可见。通过进行Pearson相关性检验,确定了CS-ISH和FISH结果的一致性,而且CS-ISH可以节省时间和评估更有效。

1.3 FGFRs的信号通路 FGF信号传导主要是通过4个高度保守的跨膜酪氨酸激酶受体(FGFR1、FGFR2、FGFR3和FGFR4)发挥作用,因FGFR5(也称为FGFR1)没有酪氨酸激酶结构域,可能负调节信号^[8]。FGFR作为二聚体发出信号与配体结合,诱导FGF通过相关蛋白酶或特异性FGF结合蛋白从细胞外释放,并结合到细胞表面硫酸乙酰肝素蛋白多糖(HSPG)上,导致受体结构的构象改变,激活细胞内激酶结构域,使酪氨酸激酶磷酸化^[3]。磷酸化酪氨酸残基也可以被FGFR11直接磷酸化,导致多种信号转导途径的激活。衔接蛋白-成纤维细胞生长因子受体底物2 α (FRS2 α)作为活化的FGFR结合位点,激活RAS和下游RAF和MAPK途径^[9]。FGF/FGFR的四个关键下游信号转导途径:RAS-RAF-MAPK, PI3K-AKT, 信号转导和转录激活因子(STAT)和磷脂酶C γ (PLC γ)。PLC γ 活化后,将磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸(PIP2)水解为磷脂酰肌醇-3,4,5-三磷酸(PIP3)和二酰基甘油(DAG),活化蛋白激酶C(PKC),通过磷酸化RAF来实现MAPK途径,MAPK信号传导的主要作用是引起细胞增殖^[10]。驱动FGF信号传导的潜在机制主要是肿瘤特异性的,FGF还可以通过自分泌、旁分泌及FGF基质效应诱导FGF信号传导促进细胞增殖、迁移和存活血管生成^[3]。

2 FGFR1在乳腺癌的临床研究

乳腺的正常发育过程包括管腔上皮细胞的生长分化,而这一过程需要FGFR1的介导原蛋白激酶和蛋白激酶B的活化转录。有报道称在原位导管癌及浸润性乳腺癌中FGFR1的表达存在差异。GRU等^[11]通过比较原位导管癌及浸润性乳腺癌中四种癌基因(HER2、c-MYC、CCND1和FGFR1)的扩增频率,结果发现FGFR1扩增与原位癌相比增加了两倍。有研究

证实多种实体瘤中发现FGFR1扩增过表达,包括乳腺癌、肺癌、前列腺癌等,因此FGFR1有望成为不同肿瘤的预测标志物^[12-14]。

最近,有研究表明FGFR1的扩增过表达可能会驱动乳腺癌细胞的侵袭行为^[15-16]。FGFR1扩增更常发生在肿瘤的侵袭性成分中,如浸润性乳腺癌^[17]。据报道,FGFR1的扩增出现在约15%的人类乳腺癌中,该扩增区域与乳腺癌患者的疾病特异性和复发显著相关^[18-20],并且在FGFR1扩增患者中,死亡风险比没有FGFR1扩增的患者高达4倍^[21]。另外ZNF703^[22-24]、WHSC1L1^[25-27]、LSM1等^[28]在乳腺癌8p11扩增区域相关基因的作用为FGFR1可能影响基础乳腺癌过程提供了充分证据。由于FGFR1扩增有助于乳腺细胞癌变并驱动对内分泌治疗的耐药,因此它可能是8p11-12扩增患者的潜在治疗靶点^[2]。

2.1 FGFR1克服肿瘤异质性研究 乳腺癌长期以来被认为是一种异质性疾病。临床上主要根据病理及免疫组化将乳腺癌分为四种不同类型^[29],包括LuminalA和LuminalB、基底样和Her2-扩增。大多数乳腺癌患者在治疗过程出现复发转移或耐药,严重影响患者治疗效果及预后。为了确定乳腺癌患者的预后和治疗反应的标志物,国际基因组联盟(ICGC)和癌症基因组图谱(TCGA)等大规模测序协作,使用了新一代测序(NGS)技术对多个乳腺癌相关基因进行检测,发现高达上万个乳腺癌体细胞发生突变^[30-32],新一代测序(NGS)的出现进一步揭示了DNA水平的乳腺癌遗传多样性的程度。例如致癌驱动突变(即:PIK3CA、TP53、HER2),已被确认为乳腺癌中最常见的突变和临床相关性^[33-35]。

乳腺癌异质性可以直接与其在遗传水平上的变异性相关。因此,肿瘤基因分型可能是定义乳腺肿瘤亚型的有价值的方法。CUNY等^[36]研究了8个基因或基因座(AIB1、CCND1、EMS1、ERBB2、FGFR1、MDM2、MYC和RMC20C001)的DNA扩增以及p53的变化,在所测试的9个遗传改变中,4个(CCND1、EMS1、FGFR1和p53突变)与患者的无疾病(DFS)和/或总体存活(OVS)显著相关,以及FGFR1与淋巴结阳性患者的不良预后相关。由于基因组的不稳定性以及肿瘤微环境差异和治疗的选择性,肿瘤细胞不断发生新的突变^[37-38]。因此,单个肿瘤样品检测可能忽略肿瘤内在和肿瘤间的异质性。乳腺癌转移及治疗耐药往往伴随着肿瘤亚克隆结构的变化^[39],因而要求从原发灶和所有转移灶中获取组织,以了解其突变特征。BRUNELLO等^[40]分析15例晚期小叶乳腺癌的转移组织与其匹配的原发性浸润性小叶乳腺癌,11例显示局部区域淋巴结转移和4例血源性转移,结果证实转移性小叶乳腺癌的中含FGFR-1(8p12)基因扩增,

原发灶和转移灶观察到轻微的异质性。

2.2 FGFR1 为肿瘤患者个性化治疗提供指导依据 目前基于圣加仑(St.Gallen)乳腺癌分子分型可有效预测疾病特征和预后及实施个体化治疗^[41],然而,具有相同亚型患者的结果和药物反应也是多样的。因此,根据突变频谱进行分子分型,对于提供精准治疗和了解肿瘤异质性显得尤为重要,通过基于患者独特的遗传特征,选择有针对性的干预治疗措施使每个患者临床受益,从而避免无效疗法或过度治疗^[42]。然而,个性化治疗需要对患者肿瘤进行全面而精确的遗传分析。当选择转移性癌症患者的个性化医疗治疗时应考虑基因组信息的最佳组织来源(原发性肿瘤或转移)。BERTUCCI 等^[43]使用全基因组阵列比较基因组杂交和 NGS 比较了来自 23 例患者的原发性乳腺癌和成对转移的 DNA 拷贝数和突变谱。原发性肿瘤和转移瘤具有乳腺癌中常见的拷贝数改变(CNA)和突变,并显示出一致的特征。在乳腺癌中具有复发性扩增的基因显示 100% (ERBB2、FGFR1)、96% (CCND1)和 88% (MYC)对于扩增/未扩增状态的一致性。研究结果表明,如果无法获得转移性样本,则可以接受原发性肿瘤基因分型来指导全身治疗。然而对于一些可操作的驱动基因的罕见所引起的相关差异,建议转移样本的分析。FGFR1 有可能使人们更全面、更深入地了解肿瘤的生物特征,改变当前实时确定药物靶点并个体化治疗肿瘤患者的能力,实现更精准的个体化治疗。

2.3 FEFR1 探寻治疗耐药机制的研究现状 耐药是导致肿瘤复发、转移的主要原因之一。研究证实,PI3K/Akt/mTOR 通路相关基因突变可以导致肿瘤对多种抗肿瘤药物耐药^[44]。DE MELO GAGLIATO 等^[45]研究表明 HER-2 阳性乳腺癌患者复发风险高及预后差,可能与存在 PIK3CA 基因突变相关,但在增加 PIK3CA/Akt/mTOR 通路抑制剂时,有可能避免或逆转该通路上基因突变的抗 HER-2 靶向治疗效果不佳、预后差患者的耐药。同时 HER-2 与 ER 通路的交叉反应也可能与 TKI 耐药具有相关性,因此 TKI 联合 ER 抑制剂,可能可以预防 TKI 获得性耐药的发生^[46]。大多数乳腺癌(70%)表达 ER,可以接受内分泌治疗。然而,几乎所有晚期乳腺癌患者都会对内分泌治疗产生抵抗。近年来,有研究表明 FGFR1 的扩增在同时表达雌激素受体阳性的患者中更具有侵袭性^[2,47],并且可能是导致抗雌激素治疗耐药的关键因素^[48]。由于 LuminalA 及 LuminalB1 的乳腺癌患者对内分泌治疗的抵抗及治疗选择的有限性,促使这些患者可能选择 FGFR1 作为治疗靶标。FGFR1 在约 10% 的乳腺癌患者中被扩增,激素受体阳性的患者中可能表达更高。CHENG 等^[48]介绍了一名携带 FGFR1 扩增的经抗雌激素治疗进展的转移性 LuminalA/LuminalB1 的乳腺

癌患者,在使用具有 FGFR 抑制活性的多酪氨酸激酶抑制剂帕唑帕尼治疗后,患者的脑部病灶几乎消失。该病例表明,帕唑帕尼可能是治疗乳腺癌和 FGFR1 扩增患者的有希望的药物。由于任何药物的治疗之前都需要评估其有效性及安全性, Lucitanib 作为一种有效 FGFR 抑制活性的多酪氨酸激酶抑制剂,在获得它的治疗反应的同时需要评估它的毒性作用。CAMPONE 等^[50]用氟维司群联合 Lucitanib 治疗在氟维司群治疗期间或之后复发的 18 名 ER+/HER2-mBC 绝经后患者的耐受性研究中,结果表明最常见的 ≥ 3 级毒性是高血压(78%)和虚弱。该研究结果提示我们在使用 FGFR1 受体抑制剂治疗复发耐药乳腺癌患者的同时需要密切监测不良事件,为了进一步研究以及更好地了解 FGFR 抑制在逆转耐药的潜在作用。总体而言,FGFR1 蛋白表达水平可能是 ER+/HER2-原发性乳腺癌的生物标志物,可能对标准治疗产生抗性,可以考虑从 FGFR1 靶向治疗中使患者受益^[55]。

3 FGFR 抑制剂

由于 FGFR 参与肿瘤转移和血管发生,FGFR 越来越被认为是癌症干预治疗的重要靶标。FGFR 抑制剂具有直接抗肿瘤及通过阻断旁分泌信号的间接抗肿瘤作用。FGFR 抑制剂主要通过竞争 ATP 相关激酶结构域受体,从而降低其活性,实现抗肿瘤作用^[52]。当前有多种 FGFR1 抑制剂在经相关研究证实对于 FGFR1 扩增的患者有较好的疗效。

PD173074 是一种选择性 FGFR1 和 FGFR3 抑制剂,它通过抑制 FGFR 酪氨酸激酶活性和自身磷酸化,使细胞周期蛋白 D1/2 表达下调,细胞周期蛋白 D/cdk4 活性的抑制和 pRB 磷酸化的降低,从而抑制肿瘤生长和转移^[53-54]。Lucitanib 是 FGFR1-3 酪氨酸激酶的小分子抑制剂,在临床前模型中已经证明具有抗血管生成和抗肿瘤活性^[55]。有研究报道,在 TNBC 细胞系 MDA-MB-231 的异种移植瘤中联合使用 Lucitanib 与紫杉醇时引起了持久的肿瘤消退^[56]。Dovitinib (TKI258)是 FGFR1-3、血管内皮生长因子受体(VEGFR1-3)、fms 相关酪氨酸激酶 3 (FLT3)、PDGFR β 、c-KIT 和 FLT3 的小分子抑制剂^[57]。在 I~II 期临床研究结果中,Dovitinib 是一种安全有效 FGFR 抑制剂,对于 FGFR1 扩增具有适度的抗肿瘤作用^[58]。将 Dovitinib 与 PI3K/mTOR 抑制剂 BEZ235 或 pan-ErbB 抑制剂 AEE788 组合可阻断 FGFR/FRS2/Erk 和 PI3K/Akt/mTOR 通路,进一步抑制肿瘤的生长及阻止肿瘤扩散^[59]。目前 Dovitinib 联合内分泌治疗可能替代化疗的试验目前正在进行中(NCT01484041、NCT01262027、NCT01528345)。AZD4547 也是针对 FGFR1-3 和 TKI 抑制剂。基于 I 期临床研究,AZD4547 对 FGFR 失调的肿瘤(包括乳腺癌)具有有效的抗肿瘤活性^[60]。这种药物正在 ER 阳性乳腺癌患者

中单独使用或加内分泌治疗进行进一步的研究(NCT01791985、NCT01795768、NCT01202591)。CHEN等^[61]确定了一种新的选择性FGFR抑制剂C11,通过抑制FGFR1磷酸化及其下游信号传导途径抑制乳腺癌MDA-MB-231细胞迁移和侵袭。结果证明C11是一种具有抗乳腺癌转移和血管生成的新型选择性FGFR抑制剂。GOLFMANN等^[62]发现,BGJ398有效抑制FGFR1扩增乳腺癌中FGFR1和MEK/ERK信号传导的磷酸化,而不影响肿瘤细胞增殖。

研究表明FGFR途径在多种肿瘤类型中观察到异常途径扩增,包括乳腺癌。随着研究朝着癌症的靶向治疗方向发展,了解FGFR途径如何驱动疾病,更重要的是如何将其作为治疗的靶点。除了上面所列举的几个FGFR抑制剂外,还有更多的FGFR抑制剂临床研究,例如:PD166866^[63]、JNJ-42756493^[64]、nintednib^[65]、FP-1039^[2]等,预计这些试验的结果有助于提高识别FGFR途径扩增肿瘤患者的能力,为这些患者提供最佳治疗。

4 总结

FGFR1在乳腺癌发生发展、复发转移以及治疗耐药的相关作用机制有了深入了解,也简明叙述了不同类型乳腺癌中FGFR1的表达与肿瘤异质性及患者预后相关。许多研究已经证实FGFR抑制剂是FGFR扩增乳腺癌患者的潜在药物作用靶点,但还需要进一步研究FGFR1与肿瘤突变耐药的相关性,探索肿瘤侵袭转移过程中的分子变化、解释肿瘤侵袭转移的机制,使FGFR1抑制剂成为乳腺癌靶向治疗领域中真正有价值的一种治疗手段,为乳腺癌患者提供更好的个性化精准治疗。

参考文献

- [1] 郑荣寿,孙可欣,张思维,等. 2015年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2019, 41(1): 19-28.
- [2] 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.
- [3] TURNER N, GROSE R. Fibroblast growth factor signalling: from development to Cancer [J]. Nat Rev Cancer, 2010, 10(2): 116-129.
- [4] BEENKEN A, MOHAMMADI M. The FGF family: biology, pathophysiology and therapy [J]. Nat Rev Drug Discov, 2009, 8(3): 235-253.
- [5] GONÇALVES C, BASTOS M, PIGNATELLI D, et al. Novel FGFR1 mutations in Kallmann syndrome and normosmic idiopathic hypogonadotropic hypogonadism: evidence for the involvement of an alternatively spliced isoform [J]. Fertil Steril, 2015, 104(5): 1261-1267.
- [6] NECCHI A, RAGGI D, VOLPI CC, et al. Comparison of fibroblast growth-factor receptor gene alterations at the DNA versus messenger RNA level in advanced urothelial cancer: insights for clinical research [J]. Eur Urol Focus, 2019, 5(4): 689-692.
- [7] BOEHM D, VOGEL W, FRANZEN A, et al. A new bright-field dual-colour chromogenic and silver in situ hybridization method for the detection of FGFR1 gene copy number status [J]. Virchows Arch, 2014, 464(5): 547-551.
- [8] WIEDEMANN M, TRUEB B. Characterization of a novel protein (FGFRL1) from human cartilage related to FGF receptors [J]. Genomics, 2000, 69(2): 275-279.
- [9] ESWARAKUMAR VP, LAX I, SCHLESSINGER J. Cellular signaling by fibroblast growth factor receptors [J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2005, 16(2): 139-149.
- [10] HO A, DOWDY SF. Regulation of G1 cell-cycle progression by oncogenes and tumor suppressor genes [J]. Curr Opin Genet Dev, 2002, 12: 47-52.
- [11] GRU AA, ALLRED DC. FGFR1 amplification and the progression of non-invasive to invasive breast cancer [J]. Breast Cancer Res, 2012, 14(6): 116.
- [12] WEISS J, SOS ML, SEIDEL D, et al. Frequent and focal FGFR1 amplification associates with therapeutically tractable FGFR1 dependency in squamous cell lung cancer [J]. Sci Transl Med, 2010, 2(62): 62ra93.
- [13] SCHRÖCK A, GÖKE F, WAGNER P, et al. Fibroblast-growth-factor-receptor-1 as a potential therapeutic target in sinonasal cancer? [J]. Head Neck, 2013, 36(9): 1253-1257.
- [14] SIMON R, RICHTER J, WAGNER U, et al. High-throughput tissue microarray analysis of 3p25 (RAF1) and 8p12 (FGFR1) copy number alterations in urinary bladder cancer [J]. Cancer Res, 2001, 61(11): 4514-4519.
- [15] GELSI-BOYER V, ORSETTI B, CERVERA N, et al. Comprehensive profiling of 8p11-12 amplification in breast cancer [J]. Mol Cancer Res, 2005, 3(12): 655-667.
- [16] FEARON AE, GOULD CR, GROSE RP. FGFR signalling in women's cancers [J]. Int J Biochem Cell Biol, 2013, 45(12): 2832-2842.
- [17] JANG M, KIM E, CHOI Y, et al. FGFR1 is amplified during the progression of *in situ* to invasive breast carcinoma [J]. Breast Cancer Res, 2012, 14(4): R115.
- [18] GARCIA MJ, POLE JC, CHIN SF, et al. A 1 Mb minimal amplicon at 8p11-12 in breast cancer identifies new candidate oncogenes [J]. Oncogene, 2005, 24(33): 5235-5245.
- [19] YANG ZQ, ALBERTSON D, ETHIER SP. Genomic organization of the 8p11-p12 amplicon in three breast cancer cell lines [J]. Cancer Genet Cytogenet, 2004, 155(1): 57-62.
- [20] YANG ZQ, STREICHER KL, RAY ME, et al. Multiple interacting oncogenes on the 8p11-p12 amplicon in human breast cancer [J]. Cancer Res, 2006, 66(24): 11632-11643.
- [21] CHEN H, SINGH RR, LU X, et al. Genome-wide copy number aberrations and HER2 and FGFR1 alterations in primary breast cancer by molecular inversion probe microarray [J]. Oncotarget, 2017, 8(7): 10845-10857.
- [22] ROSS JS, GAY LM, NOZAD S, et al. Clinically advanced and metastatic pure mucinous carcinoma of the breast: a comprehensive genomic profiling study [J]. Breast Cancer Res Treat, 2016, 155(2): 405-413.
- [23] SPRINGER S, YI KH, PARK J, et al. Engineering targeted chromosomal amplifications in human breast epithelial cells [J]. Breast Cancer Res Treat, 2015, 152(2): 313-321.
- [24] SHI Y, LI J, LIU Y, et al. The long noncoding RNA SPRY4-IT1 increases the proliferation of human breast cancer cells by upregulating ZNF703 expression [J]. Mol Cancer, 2015, 14: 51.
- [25] IRISH JC, MILLS JN, TURNER-IVEY B, et al. Amplification of

- WHSC1L1 regulates expression and estrogen-independent activation of ER α in SUM-44 breast cancer cells and is associated with ER α over-expression in breast cancer [J]. *Mol Oncol*, 2016, 10(6): 850-865.
- [26] LIU L, KIMBALL S, LIU H, et al. Genetic alterations of histone lysine methyltransferases and their significance in breast cancer [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(4): 2466-2482.
- [27] YANG ZQ, LIU G, BOLLIG-FISCHER A, et al. Transforming properties of 8p11-12 amplified genes in human breast cancer [J]. *Cancer Res*, 2010, 70(21): 8487-8497.
- [28] STREICHER KL, YANG ZQ, DRAGHICI S, et al. Transforming function of the LSM1 oncogene in human breast cancers with the 8p11-12 amplicon [J]. *Oncogene*, 2007, 26(14): 2104-2114.
- [29] PEROU CM, SØRLIE T, EISEN MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours [J]. *Nature*, 2000, 406(6797): 747-752.
- [30] STEPHENS PJ, TARPEY PS, DAVIES H, et al. The landscape of cancer genes and mutational processes in breast cancer [J]. *Nature*, 2012, 486(7403): 400-404.
- [31] KOBOLDT DC, FULTON RS, MCLELLAN MD, et al. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours [J]. *Nature*, 2012, 490(7418): 61-70.
- [32] BANERJI S, CIBULSKIS K, RANGEL-ESCARENO C, et al. Sequence analysis of mutations and translocations across breast cancer subtypes [J]. *Nature*, 2012, 486(7403): 405-409.
- [33] SAMUELS Y, WANG Z, BARDELLI A, et al. High frequency of mutations of the PIK3CA gene in human cancers [J]. *Science*, 2004, 304(5670): 554.
- [34] PROSSER J, THOMPSON AM, CRANSTON G, et al. Evidence that p53 behaves as a tumour suppressor gene in sporadic breast tumours [J]. *Oncogene*, 1990, 5(10): 1573-1579.
- [35] GAJRIA D, CHANDARLAPATY S. HER2-amplified breast cancer: mechanisms of trastuzumab resistance and novel targeted therapies [J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2011, 11(2): 263-275.
- [36] CUNY M, KRAMAR A, COURJAL F, et al. Relating genotype and phenotype in breast cancer: an analysis of the prognostic significance of amplification at eight different genes or loci and of p53 mutations [J]. *Cancer Res*, 2000, 60(4): 1077-1083.
- [37] QI J, MC TIGUE MA, ROGERS A, et al. Multiple mutations and bypass mechanisms can contribute to development of acquired resistance to MET inhibitors [J]. *Cancer Res*, 2011, 71(3): 1081-1091.
- [38] GERLINGER M, ROWAN AJ, HORSWELL S, et al. Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing [J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(10): 883-892.
- [39] YATES LR, GERSTUNG M, KNAPPSKOG S, et al. Subclonal diversification of primary breast cancer revealed by multiregion sequencing [J]. *Nat Med*, 2015, 21(7): 751-759.
- [40] BRUNELLO E, BRUNELLI M, BOGINA G, et al. FGFR-1 amplification in metastatic lymph-nodal and haematogenous lobular breast carcinoma [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2012, 31: 103.
- [41] VASCONCELOS I, HUSSAINZADA A, BERGER S, et al. The St. Gallen surrogate classification for breast cancer subtypes successfully predicts tumor presenting features, nodal involvement, recurrence patterns and disease free survival [J/OL]. *Breast*, 2016, 29: 181-185.
- [42] BANERJEE S, KAYE S. The role of targeted therapy in ovarian cancer [J]. *Eur J Cancer*, 2011, 47(Suppl 3): 116-130.
- [43] BERTUCCI F, FINETTI P, GUILLE A, et al. Comparative genomic analysis of primary tumors and metastases in breast cancer [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(19): 27208-27219.
- [44] BROWN KK, TOKER A. The phosphoinositide 3-kinase pathway and therapy resistance in cancer [J/OL]. *F1000Prime Rep*, 2015, 7: 13.
- [45] DE MELO GAGLIATO D, JARDIM DL, MARCHESI MS, et al. Mechanisms of resistance and sensitivity to anti-HER2 therapies in HER2⁺ breast cancer [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(39): 64431-64446.
- [46] GIULIANO M, HU H, WANG YC, et al. Upregulation of ER signaling as an adaptive mechanism of cell survival in HER2-positive breast tumors treated with anti-HER2 therapy [J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(17): 3995-4003.
- [47] ANDRE F, BACHELOT 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.
- [48] FORMISANO L, STAUFFER KM, YOUNG CD, et al. Correction: association of FGFR1 with ER α maintains ligand-independent ER transcription and mediates resistance to estrogen deprivation in ER+ breast cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(4): 1433.
- [49] CHENG FT, OU-YANG F, LAPKE N, et al. Pazopanib sensitivity in a patient with breast cancer and FGFR1 amplification [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2017, 15(12): 1456-1459.
- [50] CAMPONE M, BACHELOT T, PENAULT-LLORCA F, et al. A phase Ib dose allocation study of oral administration of lucitanib given in combination with fulvestrant in patients with estrogen receptor-positive and FGFR1-amplified or non-amplified metastatic breast cancer [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2019, 83(4): 743-753.
- [51] TOMIGUCHI M, YAMAMOTO Y, YAMAMOTO-IBUSUKI M, et al. Fibroblast growth factor receptor-1 protein expression is associated with prognosis in estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor-2-negative primary breast cancer [J]. *Cancer Sci*, 2016, 107(4): 491-498.
- [52] KATOH Y, KATOH M. FGFR 2-related pathogenesis and FGFR2-targeted therapeutics [J]. *Int J Mol Med*, 2009, 23(3): 307-311.
- [53] KOZICZAK M, HOLBRO T, HYNES NE. Blocking of FGFR signaling inhibits breast cancer cell proliferation through downregulation of D-type cyclin [J]. *Oncogene*, 2004, 23: 3501-3508.
- [54] YE T, WEI X, YIN T, et al. Inhibition of FGFR signaling by PD173074 improves antitumor immunity and impairs breast cancer metastasi [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2014, 143: 435-446.
- [55] 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: 1396-1405.
- [56] BELLO E, TARABOLETTI G, COLELLA G, et al. The tyrosine kinase inhibitor E-3810 combined with paclitaxel inhibits the growth of advanced-stage triple-negative breast cancer xenografts [J]. *Mol Cancer Ther*, 2013, 12(2): 131-140.
- [57] 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: 3633-3641.
- [58] 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: 4151-4162.
- [59] ISSA A, GILL JW, HEIDEMAN MR, et al. Combinatorial targeting

SGLT2抑制剂在2型糖尿病患者心血管获益机制

蒋昭隆¹ 综述 刘剑雄^{1,2} 审校

1.遵义医科大学研究生院,贵州 遵义 563003;

2.遵义医科大学附属成都市第二人民医院心内科,四川 成都 610017

【摘要】 新型降糖药物钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂(SGLT2抑制剂)在大型临床试验已证实能为2型糖尿病患者带来心血管获益,包括减少心衰再住院率、心血管死亡率等,但具体机制仍不是很清楚,本文将学习近期相关文献,讨论SGLT2抑制剂在2型糖尿病患者心血管获益机制。

【关键词】 SGLT2抑制剂;2型糖尿病;大型临床试验;心血管获益;机制

【中图分类号】 R587.1 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2019)19-2557-04

Cardiovascular benefit mechanism of SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes. JIANG Zhao-long¹, LIU Jian-xiong^{1,2}. 1. Graduate School, Zunyi Medical University, Zunyi 563003, Guizhou, CHINA; 2. Department of Cardiology, Chengdu Second People's Hospital Affiliated to Zunyi Medical University, Chengdu 610017, Sichuan, CHINA

【Abstract】 The new hypoglycemic drug sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor (SGLT2 inhibitor) has been shown to provide cardiovascular benefits to type 2 diabetic patients in large clinical trials, including reduced heart failure rehospitalization rates, cardiovascular mortality, but the specific mechanism is still not very clear. This article will review the recent literature to discuss the cardiovascular benefit mechanism of SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes.

【Key words】 SGLT2 inhibitor; Type 2 diabetes; Clinical trials; Cardiovascular benefit; Mechanism

2型糖尿病是发生不良心血管事件的高危因素,而恶性心血管事件也是2型糖尿病患者的主要死亡原因,所以需要对2型糖尿病及其合并症患者进行最佳管理,以解决心血管不良事件风险的增加。新型降糖药物钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂(sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, SGLT2抑制剂)能为2型糖尿病患者带来心血管获益,本文将对SGLT2抑制剂在2型糖尿病患者心血管获益的具体机制作一综述。

众所周知,肾脏近曲小管介导90%尿葡萄糖重吸

收。在2型糖尿病患者中,新型降糖药物SGLT2抑制剂降糖机制主要是阻断近曲小管对尿葡萄糖的重吸收而使其排出,从而达到降低血糖的目的^[1]。目前关于SGLT2抑制剂在2型糖尿病患者血管获益的大型临床试验有EMPA-REG OUTCOME试验、CANVAS试验和DECLARE-TIMI 58试验等。2015年欧洲糖尿病年会公布的EMPA-REG OUTCOME试验^[2]是关于SGLT2抑制剂恩格列净(Empagliflozin)的大型临床试验,研究发现在对比主要终点事件MACE(心血管死

通讯作者:刘剑雄,主任医师,硕士生导师,E-mail: steven.ljx@vip.163.com

of FGF and ErbB receptors blocks growth and metastatic spread of breast cancer models [J]. Breast Cancer Res, 2013, 15: R8.

[60] GUAN Z, LAN H, SUN D, et al. A potential novel therapy for FGFR1-amplified pancreatic cancer with bone metastasis, screened by next-generation sequencing and a patient-derived xenograft mode [J]. Oncol Lett, 2019, 17(2): 2303-2307.

[61] CHEN Z, TONG LJ, TANG BY, et al. C11, a novel fibroblast growth factor receptor 1 (FGFR1) inhibitor, suppresses breast cancer metastasis and angiogenesis [J]. Acta Pharmacol Sin, 2019, 40(6): 823-832.

[62] GOLFMANN K, MEDER L, KOKER M, et al. Synergistic anti-angiogenic treatment effects by dual FGFR1 and VEGFR1 inhibition in FGFR1-amplified breast cancer [J]. Oncogene, 2018, 37(42):

5682-5693.

[63] CHEN Y, XIE X, LI X, et al. FGFR antagonist induces protective autophagy in FGFR1-amplified breast cancer cell [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2016, 474(1): 1-7.

[64] BAHLEDA R, DIENSTMANN R, ADAMO B, et al. Phase I study of JNJ-42756493, a pan-fibroblast growth factor receptor (FGFR) inhibitor, in patients with advanced solid tumors [R]. ASCO Annual Meeting Proceedings, 2014.

[65] QUINTELA-FANDINO M, URRUTICOECHEA A, GUERRA J, et al. Phase I clinical trial of nintedanib plus paclitaxel in early HER-2-negative breast cancer [J]. Br J Cancer, 2014, 111(6): 1060-1064.

(收稿日期:2019-05-30)