

## 成纤维细胞生长因子受体 1 在非小细胞肺癌中的研究进展

刘 磊, 张家齐, 王桂阁, 黄 诚, 李 力, 梁乃新, 李单青

中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院胸外科, 北京 100730

通信作者: 李单青 电话: 010-69152630, E-mail: lidanqing@pumch.cn

**【摘要】** 非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 已成为全世界癌症患者死亡的主要原因之一, 其治疗成为目前研究热点。但 NSCLC 中成纤维细胞生长因子受体 (fibroblast growth factor receptor, FGFR) 基因突变以及间变性淋巴瘤激酶 (anaplastic lymphoma kinase, ALK) 融合基因发生率低, 相应靶向药物治疗的总体效果并不理想。FGFR1 作为 NSCLC 中较常见的异常基因, 其异常扩增高表达与多种肿瘤的发生发展相关, 同时发现多种相关的分子靶向药物对肿瘤有抑制作用。本文对 FGFR1 在 NSCLC 中的扩增高表达情况、其与 NSCLC 临床特点之间的关系以及目前相关靶向药物治疗研究进展作一综述。

**【关键词】** 成纤维细胞生长因子受体 1; 非小细胞肺癌; 临床特点; 靶向治疗

**【中图分类号】** R734.2; R-1 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-9081(2019)06-0666-07

**DOI:** 10.3969/j.issn.1674-9081.2019.06.020

### Fibroblast Growth Factor Receptor 1 in Non-small Cell Lung Cancer

LIU Lei, ZHANG Jia-qi, WANG Gui-ge, HUANG Cheng, LI Li, LIANG Nai-xin, LI Shan-qing

Department of Thoracic Surgery, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: LI Shan-qing Tel: 86-10-69152630, E-mail: lidanqing@pumch.cn

**【Abstract】** Non-small cell lung cancer (NSCLC) has become one of the leading causes of death by cancer in the world. Research on the treatment of lung cancer has become a hot spot. The incidence of fibroblast growth factor receptor (FGFR) gene mutation and anaplastic lymphoma kinase gene fusion in NSCLC is low, and the curative effect of corresponding targeted drug treatment is not satisfactory. FGFR1 is a common abnormal gene in non-small cell lung cancer. Recent study gradually found its abnormal amplification in various tumors, and also found that various related molecular-targeting drugs have an inhibitory effect on the corresponding tumor. This paper reviews the expression of FGFR1 in non-small cell lung cancer, its relationship with the clinical characteristics of NSCLC, and current research progress in targeted drug therapy.

**【Key words】** fibroblast growth factor receptor 1; non-small cell lung cancer; clinical features; targeted therapy

*Med J PUMCH*, 2019,10(6):666-672

肺癌目前已成为全世界癌症患者死亡的主要原因之一<sup>[1]</sup>, 其主要分为非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 和小细胞肺癌 (small cell lung

cancer, SCLC) 两大类。NSCLC 主要由腺癌及鳞癌两种亚型组成, 约占所有肺癌类型的 85%。依据 2015 年发布的第 8 版 TNM 分期, 肺癌预后仍较差<sup>[2]</sup>。国

际肺癌研究协会 (International Association for the Study of Lung Cancer, IASLC) 数据显示, 依据 NSCLC 第 8 版 TNM 分期系统, 病理学分期为 I a 1 期的患者 5 年生存率为 90%, 但 III a 期患者则降至 41%<sup>[3]</sup>。随着对肺癌研究的不断深入, 目前发现靶向药物对出现成纤维细胞生长因子受体 (fibroblast growth factor receptor, FGFR) 基因突变及棘皮动物微管结合蛋白 4-间变性淋巴瘤激酶 (echinoderm microtubule associated protein like 4-anaplastic lymphoma kinase, EML4-ALK) 基因融合的 NSCLC 治疗效果令人满意。但上述两种基因的异常改变仅多见于肺腺癌患者, 目前可应用于肺鳞癌的靶向药物仍较少。

FGFR1 是 FGF 家族的 4 种酪氨酸激酶受体之一。FGFR1 基因主要以基因扩增高表达为主, 目前被认为可作为 NSCLC 分子治疗的潜在靶点。现已证实 FGFR1 位于 8 号染色体短臂 1 区 1 带 (8p11)<sup>[4-5]</sup>, 且仅约 25%~30% 位于中央区域<sup>[6]</sup>。作为庞大复杂分子信号系统的一部分, 包含至少 22 种 FGF 及 4 种 FGFR 的 FGF 家族广泛分布于人体内, 参与细胞分化、生长、组织发生发展、血管生成及伤口愈合等多种过程<sup>[7-8]</sup>。FGFR1 属于跨膜酪氨酸激酶受体 (receptor tyrosine kinase, RTK), 由胞外区、跨膜螺旋区及具有酪氨酸激酶活性的胞内区组成。胞外区由 2~3 个类免疫球蛋白环组成 (Ig I、Ig II、Ig III), Ig I 具有自抑作用, 靠近胞膜的 Ig II 和 Ig III 为与 FGF 配体特异性结合的部位<sup>[9]</sup>。FGFR1 与相应配体结合后发生构型改变, 并通过酪氨酸酶磷酸化激活下游信号通路产生相应生物学效应。一般情况下, 编码 FGFR 的 III b 外显子在上皮细胞中表达, III c 外显子在间质细胞中表达<sup>[10]</sup>, 同时 FGFR III b 的配体在间质细胞中表达, FGFR III c 的配体在上皮细胞中表达, 以此建立信号传导过程中的旁分泌机制以保障组织发生的均衡<sup>[11]</sup>。

## 1 成纤维细胞生长因子受体 1 检测方法

现有多种方法可检测 FGFR1 的表达情况, 但目前尚无针对 FGFR1 异常表达的标准定义及检测方法。荧光原位杂交技术 (fluorescence in situ hybridization, FISH) 作为检测基因扩增的标准方法目前应用最多。FISH 方法有经济、安全及稳定等优点, 但也存在程序复杂及判读主观性强等缺点。采用 FISH 方法进行检测所获得的 FGFR1 的扩增率取决于阳性结果判定标准以及对于相应结果的主观解读, 因此, 不同检测

中心所得出的扩增率之间具有较大差异<sup>[12-15]</sup>。定量聚合酶链反应 (quantitative polymerase chain reaction, qPCR) 技术相比 FISH 法对于 FGFR1 基因扩增高表达检测具有良好的相关性<sup>[16]</sup>, 且操作更简单, 并有自动化、可定量及不依赖主观判读的优点<sup>[17-18]</sup>, 然而该技术对仪器设备以及引物的要求更高, 且存在一定的假阴性及假阳性可能。

## 2 成纤维细胞生长因子及其受体致病机制

FGF 介导的信号通路在脊椎动物胚胎发生期及后期各种组织器官的生长分化过程中具有非常重要的作用<sup>[19]</sup>。在胞核内, FGFR1 作为转录调节剂, 激活位于不同染色体上的多基因, 以调控细胞生长及分化<sup>[20]</sup>。FGF2 和 FGFR1 在肺血管腔隙中高度表达<sup>[21]</sup>, 现已证实 FGF 信号通路在吸烟引起的慢性阻塞性肺疾病中参与气道重塑, 并且与小气道炎症反应相关<sup>[22]</sup>。

FGFR1 在胃癌、结直肠癌及骨肉瘤等实体恶性肿瘤中均有基因异常扩增<sup>[23-25]</sup>。FGF、FGFR1 及 FGFR2 分布于支气管上皮细胞和肺癌细胞的胞浆和胞核中。与正常支气管上皮细胞相比, FGFR1、FGFR2 在肺腺癌细胞的胞核中表达明显升高, FGF 在肺鳞癌细胞的胞核中表达明显升高<sup>[26]</sup>。一项包括 26 个癌种的 3131 份肿瘤标本研究发现, FGFR1 异常扩增率为 10%<sup>[27]</sup>。FGF 与 FGFR 结合使其磷酸化, 进而激活包括 PI3K、ERK/MAPK 及 JNK 等在内的信号通路以产生一系列生物学效应<sup>[28-30]</sup>, 且上述通路是多种肿瘤生长、转移及血管生成的中心环节。研究认为, FGF2、FGF9、FGFR1 III c 及 FGFR2 III c 在 NSCLC 的发生发展过程中具有一定作用<sup>[11,31-33]</sup>。越来越多的证据表明, FGF 家族与 FGFR 组成的自分泌和旁分泌系统参与到 NSCLC 发生发展的各个环节中, 并发挥重要作用。已有研究发现, FGF2、FGF9 与 FGFR1 III c 同步表达<sup>[11]</sup>, 且血清中 FGF2 的浓度可作为肺癌预后的独立负相关因素<sup>[34-35]</sup>。

## 3 成纤维细胞生长因子受体 1 与非小细胞肺癌临床特点

### 3.1 非小细胞肺癌亚型

在大约 12.5% 的 NSCLC 中可检测到 FGFR1 异常扩增<sup>[36]</sup>, 但其在 NSCLC 不同病理类型中表现不尽相同。既往研究发现, 肺鳞癌中 FGFR 激酶家族基因异

常更为常见<sup>[37]</sup>，在肺鳞癌中 FGFR1 异常扩增的发生率为 10.7%~20.7%<sup>[14,18,36,38-39]</sup>，在肺腺癌中发生率较低，约为 3%<sup>[4-5,36]</sup>。一项纳入了 329 例 I~II 期淋巴结阴性的 NSCLC 研究表明，肺鳞癌中 FGFR1 异常扩增率可高达 20.7%，且与其他肿瘤类型相比具有统计学差异<sup>[36]</sup>。此外，大多数研究表明，FGFR1 异常扩增与 NSCLC 亚型相关且多发生于肺鳞癌患者<sup>[18,40-42]</sup>。此外，两项包含大细胞肺癌亚型的研究分别发现了 13% 和 44.4% 的异常扩增高表达<sup>[36,38]</sup>，但标本量较少（23 例和 9 例），仍需大样本研究加以证实。

### 3.2 性别与吸烟史

多数研究发现，FGFR1 扩增高表达状态更多见于男性患者<sup>[18,40-43]</sup>。大多数研究发现 FGFR1 扩增高表达与吸烟史相关<sup>[18,26,40-42]</sup>。一项纳入 18 项研究的 Meta 分析结果表明，FGFR1 扩增高表达状态与男性 ( $OR=2.05$ , 95% CI: 1.50~2.80,  $P<0.001$ ) 及吸烟史 ( $OR=3.31$ , 95% CI: 2.02~5.44,  $P<0.001$ ) 具有相关性<sup>[44]</sup>，且具有统计学意义。上述研究共涉及 4954 例患者，包括 1994 至 2014 年关于 NSCLC 患者 FGFR1 扩增高表达与临床病理特点相关性的研究，由此可基本得出 FGFR1 基因扩增高表达与男性患者及吸烟史相关的结论。

### 3.3 肿瘤分期

FGFR1 扩增高表达状态与肿瘤直径大小、淋巴结转移及分期是否有关目前并无明确定论<sup>[14,18,39-40]</sup>。Cihoric 等<sup>[38]</sup>的数据表明，随着肿瘤直径、T 分期以及 TNM 分期的升高，FGFR1 的扩增高表达率也在升高，且后者与前 3 者之间的这一关系具有统计学意义。在关于肿瘤转移方面，目前研究发现，肺癌脑转移的患者，FGFR1 高表达的情况更多见于肺腺癌，且此类患者更容易出现内脏及肝脏的转移。Preusser 等<sup>[38]</sup>研究发现，1 例肺腺癌和 1 例大细胞肺癌患者仅在其脑转移病灶中发现了 FGFR1 的扩增高表达现象，而在原发肿瘤中并未检测出这一基因异常。

### 3.4 总生存期与无病生存期

与上述临床特征不同，既往研究均发现 FGFR1 基因扩增高表达与总生存期 (overall survival, OS) 及无病生存期 (disease-free survival, DFS) 呈负相关<sup>[13,26,36,40,44-45]</sup>，即 FGFR1 扩增高表达往往提示 NSCLC 预后较差，这一点在不同亚型、性别及既往史的患者中并无明显差异。Kim 等<sup>[13]</sup>的研究发现，FGFR1 基因扩增高表达可作为影响预后的独立因素，FGFR1 扩增高表达的患者，其 OS 和 DFS 明显缩短 (DFS: 26.9 比

94.6,  $P<0.001$ ; OS: 51.2 比 115.0,  $P=0.002$ )。同样，Cihoric 等<sup>[36]</sup>的研究也发现，FGFR1 扩增高表达的 NSCLC 患者 5 年及 10 年的 OS 和 DFS 均更短且更易出现肿瘤复发。此外，Kim 等<sup>[13]</sup>的研究还发现，肺鳞癌患者中，FGFR1 扩增高表达阳性组的患者接受辅助化疗的亚组 OS 和 DFS 较未接受辅助化疗的亚组明显延长，但在 FGFR1 扩增高表达阴性组的患者中，接受辅助化疗的亚组 OS 和 DFS 却较非化疗亚组缩短，之前的一些研究也证实了这一发现<sup>[46-47]</sup>。

FGFR1 与 NSCLC 临床特点之间的关系受到诸如检测方法、样本量以及分层因素的影响而在不同研究中呈现不同结果。较一致的结论包括：FGFR1 多见于肺鳞癌的 NSCLC 患者，且男性吸烟患者发生扩增高表达的比率更高；FGFR1 的扩增高表达与肿瘤转移相关；发生 FGFR1 扩增高表达的 NSCLC 患者往往预后较差，但可从辅助化疗中受益。

## 4 成纤维细胞生长因子受体 1 与靶向治疗

目前针对肺腺癌中 EGFR 基因突变以及 ALK 基因融合的靶向治疗药物已在临床广泛应用。但除近期上市的程序性细胞死亡蛋白-1 (programmed death-1, PD-1) 抑制剂之外，针对于肺鳞癌的靶向药物目前仍较为匮乏。鉴于 FGFR1 基因扩增高表达在 NSCLC 中尤其是肺鳞癌患者中有较高比例，目前已有多种针对 FGFR1 的靶向药物正在研究中。既往研究已发现，FGFR1 抑制剂对吉非替尼不敏感的肺鳞癌细胞增殖有较好的抑制作用<sup>[11]</sup>。之后的研究发现，FGF2-FGFR1 自分泌信号传导通路可能与 EGFR-TKI (如吉非替尼或阿法替尼) 耐药有关，该通路通过激活 EGFR 下游信号传导通路 (如 PI3K) 等促进肿瘤细胞增殖。在阻断上述通路后，可再次获得对 EGFR-TKI 的敏感性<sup>[46-47]</sup>。因此，FGFR1 靶向药物可能不仅可用于原发 FGFR1 扩增高表达的 NSCLC 患者，且可能用于 EGFR-TKI 原发耐药或继发耐药的情况。

### 4.1 PD173074

PD173074 是 FGFR1 特异性 ATP 竞争性抑制剂，除此之外，还能够对 FGF2 的神经营养支持作用及 FGFR3 产生一定抑制作用，从而延缓肿瘤细胞的生长<sup>[48-49]</sup>。目前在体外及小鼠体内研究中均发现 PD173074 对 FGFR1 扩增高表达的肺鳞癌细胞生长具有明显抑制作用<sup>[4-5]</sup>。Dutt 等<sup>[4]</sup>的研究中，FGFR1 扩增高表达的细胞株 H1581 在 PD173074 的作用下，出现了生长被抑制的表现；而 Weiss 等<sup>[5]</sup>在将上述

NSCLC 细胞株移植到小鼠体内并同样应用 PD173074 进行治疗后,出现了肿瘤生长减缓甚至瘤体缩小的结果。上述两项研究中,均发现 PD173074 的作用效果与药物剂量呈正相关。目前该药物暂无针对 NSCLC 治疗的临床试验。

#### 4.2 BGJ-398

BGJ-398 作为 FGFR 抑制剂,还可抑制 VEGFR2 以及其他激酶,包括 ABL、FYN、KIT、LCK 和 LYN 等。Goke 等<sup>[50]</sup>于 2015 年利用具有 FGFR1 扩增高表达的 H1581 细胞株进行研究,发现 BGJ-398 通过激活半胱天冬酶依赖的线粒体及非线粒体途径诱导肿瘤细胞的凋亡,细胞在 G0/G1 期即被抑制。此外,上述研究还发现肿瘤抑制基因程序性细胞凋亡因子 4 (programmed cell death 4, PDCD4) 表达上调且血管生成素 2 (angiopoietin 2, ANG2) 表达下降,因此这也是 BGJ-398 抑制肿瘤生长的另一种机制。Nogova 等<sup>[51]</sup>于 2017 年发表的一项纳入 36 例 FGFR1 扩增高表达鳞癌患者的研究中,应用 BGJ-398 获得了 50% 的疾病控制率,11 例患者获得病情稳定 (stable disease, SD)。目前已有关于 BGJ-398 应用于治疗 FGFR1 扩增高表达肺鳞癌的 I 期临床试验 (NCT01004224),但尚未公布相关研究结果。

#### 4.3 AZD4547

AZD4547 对 FGFR1~3 具有高选择性,在体外及动物实验中发现其对 FGFR1~3 均有抑制作用且该作用具有剂量依赖性<sup>[52]</sup>。此外,在对中国 NSCLC 人群的研究中发现,AZD4547 对肿瘤细胞的抑制作用与 FGFR1 的扩增高表达程度以及相应的蛋白表达程度有关<sup>[41]</sup>,即 FGFR1 扩增高表达水平及蛋白表达程度越高,AZD4547 对于肿瘤细胞的抑制作用越强。此外,Rooney 等<sup>[16]</sup>的研究发现,非扩增性 FGFR1 高表达仍对肿瘤细胞具有抑制作用。该研究应用 AZD4547 作用于多种 NSCLC 细胞株,其中 H226 与 LK2 两组细胞株虽不存在 FGFR1 扩增高表达的基因异常,但这两组细胞株 FGFR1 转录的 mRNA 水平均较高,即同样对 AZD4547 敏感。目前关于 AZD4547 对 FGFR1 扩增高表达的 NSCLC 靶向治疗研究处于 I/II 期临床研究阶段,其中包括关于 AZD4547 单药治疗多种具有 FGFR1 或 FGFR2 扩增高表达肿瘤的研究 (NCT01795768),以及关于联合 AZD4547 与多西他赛治疗 NSCLC 的研究 (NCT 01824901)。

#### 4.4 帕纳替尼

帕纳替尼 (Ponatinib) 作为治疗成人慢性粒细胞白血病的酪氨酸抑制剂已被批准上市,其主要作

用靶点为 BCR-ABL 融合基因,同时其对 FGFR1 过度表达的细胞生长也有抑制作用。该药物通过抑制 FGFR1 基因及其下游信号通路的激活来抑制肿瘤细胞的生长<sup>[53]</sup>。在体外研究中发现,帕纳替尼的药效与 FGFR1 的 mRNA 水平呈正相关,即对 FGFR1 高度表达的 NSCLC 细胞具有抑制作用,但对 FGFR1 低表达的 NSCLC 细胞作用较小或几乎没有作用<sup>[53]</sup>,因此,FGFR1 的 mRNA 以及蛋白表达水平比基因拷贝数更好地预测对帕纳替尼的敏感性<sup>[54]</sup>。目前有关于帕纳替尼治疗肺鳞癌以及头颈部恶性肿瘤和进展期 NSCLC 的 II 期临床研究 (NCT01761747, NCT01813734) 正在进行中,研究结果尚未公布。

#### 4.5 多韦替尼

多韦替尼 (Dovitinib) 是多靶点酪氨酸激酶抑制剂,对 FGFR1/3 及 VEGFR1/2 均有抑制作用。但 Lim 等<sup>[55]</sup>在 2016 年发表的一项研究表明,该药物对 FGFR1 扩增高表达的肺鳞癌患者治疗效果并不十分理想。在入组的 49 例患者中,无患者获得完全缓解,3 例患者获得了部分缓解,10 例患者获得 SD,9 例患者出现了疾病进展。此外,在另一项关于多韦替尼抗 VEGF 治疗进展期结直肠癌和肺癌的 II 期临床试验 (NCT01676714) 中,也并未发现该药物有令人满意的治疗效果<sup>[56]</sup>。目前已有关于多韦替尼应用于存在任何潜在异常基因靶点的实体恶性肿瘤的 II 临床研究 (NCT01831726),相关试验结果有待公布。

#### 4.6 尼达尼布

尼达尼布 (Nintedanib) 是一种三联血管激酶抑制剂,可同时阻断 3 种生长因子受体:血管内皮生长因子受体 (vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)、血小板源性生长因子受体 (platelet-derived growth factor receptor PDGFR)、FGFR。既往研究发现该药物在治疗特发性肺间质纤维化方面具有令人满意的效果,已作为治疗该种疾病的药物被批准上市,但目前并无治疗 NSCLC 的适应症。Hibi 等<sup>[45]</sup>研究发现,尼达尼布可抑制 FGFR1 磷酸化以阻断 FGFR1-ERK 信号通路,进而抑制 FGFR1 阳性细胞的生长;上述研究同时发现尼达尼布对肿瘤细胞的抑制作用并无剂量依赖性,其认为低剂量足以产生抗血管生成作用,但可能需更高剂量来抑制癌细胞的增殖。LUME-Lung1 的 III 期临床试验发现,尼达尼布联合多西他赛对于铂类药物预处理过的 NSCLC 患者,提高 PFS 效果优于多西他赛单药 (3.4 比 2.7)<sup>[57]</sup>;此外,LUME-Lung 2 的 III 期临床试验发现,尼达尼布联合培美曲塞具有相似的效果 (4.4 比 3.6)<sup>[58]</sup>。目前,有

关尼达尼布联合纳武单抗克隆抗体等药物治疗 NSCLC 安全性及耐受性的 II 期临床试验 (NCT03377023) 正在研究中。

## 5 小结

综上所述, FGFR1 作为位于 8p11 的酪氨酸激酶跨膜受体, 不仅在人体正常生理过程中具有重要作用, 更参与到多种恶性肿瘤的发生发展过程中。扩增高表达为其最常见的基因异常形式, 但目前尚无统一的判定标准及检测方法。研究已发现 FGFR1 扩增高表达与 NSCLC 之间存在相关性, 虽然目前暂未从细胞分子学方面对其两者关系进行完全阐释, 但已发现其与 NSCLC 临床病理学之间的关联。现有研究认为, FGFR1 扩增高表达状态多见于男性、既往有吸烟史及病理亚型为鳞癌的 NSCLC 患者, 且往往预示较差预后。目前已有多种针对 FGFR1 扩增高表达的靶向药物正处于研究试验过程中, 从细胞水平试验结果来看, 靶向药物的疗效比较明显, 但现有临床试验所呈现的结果却差强人意。期待目前其他正在进行的靶向药物的临床试验能够为存在 FGFR1 扩增高表达的 NSCLC 患者治疗提供新的思路与方向。

## 参 考 文 献

[1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017 [J]. CA Cancer J Clin, 2017, 67: 7-30.

[2] Asamura H, Chansky K, Crowley J, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the N Descriptors in the Forthcoming 8th Edition of the TNM Classification for Lung Cancer [J]. J Thorac Oncol, 2015, 10: 1675-1684.

[3] Chansky K, Detterbeck FC, Nicholson AG, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: External Validation of the Revision of the TNM Stage Groupings in the Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer [J]. J Thorac Oncol, 2017, 12: 1109-1121.

[4] Dutt A, Ramos AH, Hammerman PS, et al. Inhibitor-sensitive FGFR1 amplification in human non-small cell lung cancer [J]. PLoS One, 2011, 6: e20351.

[5] 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: 62ra93.

[6] Malchers F, Dietlein F, Schottle J, et al. Cell-autonomous and non-cell-autonomous mechanisms of transformation by amplified FGFR1 in lung cancer [J]. Cancer Discov, 2014, 4: 246-257.

[7] Turner NC, Seckl MJ. A therapeutic target for smoking-associated lung cancer [J]. Sci Transl Med, 2010, 2: 62ps56.

[8] Prié D, Friedlander G. Reciprocal control of 1, 25-dihydroxyvitamin D and FGF23 formation involving the FGF23/Klotho system [J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2010, 5: 1717-1722.

[9] Olsen SK, Ibrahim OA, Raucci A, et al. Insights into the molecular basis for fibroblast growth factor receptor autoinhibition and ligand-binding promiscuity [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2004, 101: 935-940.

[10] Mohammadi M, Olsen SK, Ibrahim OA. Structural basis for fibroblast growth factor receptor activation [J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2005, 16: 107-137.

[11] Marek L, Ware KE, Fritzsche A, et al. Fibroblast growth factor (FGF) and FGF receptor-mediated autocrine signaling in non-small-cell lung cancer cells [J]. Mol Pharmacol, 2009, 75: 196-207.

[12] Pros E, Lantuejoul S, Sanchez-Verde L, et al. Determining the profiles and parameters for gene amplification testing of growth factor receptors in lung cancer [J]. Int J Cancer, 2013, 133: 898-907.

[13] Kim HR, Kim DJ, Kang DR, et al. Fibroblast growth factor receptor 1 gene amplification is associated with poor survival and cigarette smoking dosage in patients with resected squamous cell lung cancer [J]. J Clin Oncol, 2013, 31: 731-737.

[14] Heist RS, Mino-Kenudson M, Sequist LV, et al. FGFR1 amplification in squamous cell carcinoma of the lung [J]. J Thorac Oncol, 2012, 7: 1775-1780.

[15] Schildhaus HU, Heukamp LC, Merkelbach-bruse S, et al. Definition of a fluorescence *in-situ* hybridization score identifies high- and low-level FGFR1 amplification types in squamous cell lung cancer [J]. Mod Pathol, 2012, 25: 1473-1480.

[16] Rooney C, Geh C, Williams V, et al. Characterization of FGFR1 Locus in sqNSCLC Reveals a Broad and Heterogeneous Amplicon [J]. PLoS One, 2016, 11: e0149628.

[17] Gadgeel SM, Chen W, Cote ML, et al. Fibroblast growth factor receptor 1 amplification in non-small cell lung cancer by quantitative real-time PCR [J]. PLoS One, 2013, 8: e79820.

[18] Sasaki H, Shitara M, Yokota K, et al. Increased FGFR1

- copy number in lung squamous cell carcinomas [J]. *Mol Med Rep*, 2012, 5: 725-728.
- [19] Ornitz DM, Itoh N. Fibroblast growth factors [J]. *Genome Biol*, 2001, 2: Reviews3005.
- [20] Stachowiak MK, Maher PA, Stachowiak EK. Integrative nuclear signaling in cell development—a role for FGF receptor-1 [J]. *DNA Cell Biol*, 2007, 26: 811-826.
- [21] Powell PP, Wang CC, Horinouchi H, et al. Differential expression of fibroblast growth factor receptors 1 to 4 and ligand genes in late fetal and early postnatal rat lung [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 1998, 19: 563-572.
- [22] Hyder SM, Murthy L, Stancel GM. Progesterone regulation of vascular endothelial growth factor in human breast cancer cells [J]. *Cancer Res*, 1998, 58: 392-395.
- [23] Schafer MH, Lingohr P, Strasser A, et al. Fibroblast growth factor receptor 1 gene amplification in gastric adenocarcinoma [J]. *Hum Pathol*, 2015, 46: 1488-1495.
- [24] Kwak Y, Nam SK, Seo AN, et al. Fibroblast Growth Factor Receptor 1 Gene Copy Number and mRNA Expression in Primary Colorectal Cancer and Its Clinicopathologic Correlation [J]. *Pathobiology*, 2015, 82: 76-83.
- [25] Fernanda Amary M, Ye H, Berisha F, et al. Fibroblastic growth factor receptor 1 amplification in osteosarcoma is associated with poor response to neo-adjuvant chemotherapy [J]. *Cancer Med*, 2014, 3: 980-987.
- [26] Behrens C, Lin HY, Lee JJ, et al. Immunohistochemical expression of basic fibroblast growth factor and fibroblast growth factor receptors 1 and 2 in the pathogenesis of lung cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14: 6014-6022.
- [27] Beroukhi R, Mermel CH, Porter D, et al. The landscape of somatic copy-number alteration across human cancers [J]. *Nature*, 2010, 463: 899-905.
- [28] Soundararajan P, Fawcett JP, Rafuse VF. Guidance of postnatal motoneurons requires MAPK/ERK signaling downstream of fibroblast growth factor receptor 1 [J]. *J Neurosci*, 2010, 30: 6595-6606.
- [29] Kuslak SL, Marker PC. Fibroblast growth factor receptor signaling through MEK-ERK is required for prostate bud induction [J]. *Differentiation*, 2007, 75: 638-651.
- [30] Williamson AJ, Dibling BC, Boyne JR, et al. Basic fibroblast growth factor-induced cell death is effected through sustained activation of p38MAPK and up-regulation of the death receptor p75NTR [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279: 47912-47928.
- [31] Kranenburg AR, De Boer WI, Van Krieken JH, et al. Enhanced expression of fibroblast growth factors and receptor FGFR-1 during vascular remodeling in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2002, 27: 517-525.
- [32] Kranenburg AR, Willems-widyastuti A, Mooi WJ, et al. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with enhanced bronchial expression of FGF-1, FGF-2, and FGFR-1 [J]. *J Pathol*, 2005, 206: 28-38.
- [33] Schwartz AG, Ruckdeschel JC. Familial lung cancer; genetic susceptibility and relationship to chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006, 173: 16-22.
- [34] Ruotsalainen T, Joensuu H, Mattson K, et al. High pretreatment serum concentration of basic fibroblast growth factor is a predictor of poor prognosis in small cell lung cancer [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2002, 11: 1492-1495.
- [35] Joensuu H, Anttonen A, Eriksson M, et al. Soluble syndecan-1 and serum basic fibroblast growth factor are new prognostic factors in lung cancer [J]. *Cancer Res*, 2002, 62: 5210-5217.
- [36] Cihoric N, Savic S, Schneider S, et al. Prognostic role of FGFR1 amplification in early-stage non-small cell lung cancer [J]. *Br J Cancer*, 2014, 110: 2914-2922.
- [37] Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive genomic characterization of squamous cell lung cancers [J]. *Nature*, 2012, 489: 519-525.
- [38] Preusser M, Berghoff AS, Berger W, et al. High rate of FGFR1 amplifications in brain metastases of squamous and non-squamous lung cancer [J]. *Lung Cancer*, 2014, 83: 83-89.
- [39] Kohler LH, Mireskandari M, Knosel T, et al. FGFR1 expression and gene copy numbers in human lung cancer [J]. *Virchows Arch*, 2012, 461: 49-57.
- [40] Seo AN, Jin Y, Lee HJ, et al. FGFR1 amplification is associated with poor prognosis and smoking in non-small-cell lung cancer [J]. *Virchows Arch*, 2014, 465: 547-558.
- [41] Zhang J, Zhang L, Su X, et al. Translating the therapeutic potential of AZD4547 in FGFR1-amplified non-small cell lung cancer through the use of patient-derived tumor xenograft models [J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18: 6658-6667.
- [42] Wang Y, Gao W, Xu J, et al. The Role of FGFR1 Gene Amplification as a Poor Prognostic Factor in Squamous Cell Lung Cancer; A Meta-Analysis of Published Data [J]. *Bio Med Res Int*, 2015, 2015: 763080.
- [43] Zhang L, Yu H, Badzio A, et al. Fibroblast Growth Factor Receptor 1 and Related Ligands in Small-Cell Lung Cancer [J]. *J Thorac Oncol*, 2015, 10: 1083-1090.

- [44] Xie FJ, Lu HY, Zheng QQ, et al. The clinical pathological characteristics and prognosis of FGFR1 gene amplification in non-small-cell lung cancer: a meta-analysis [J]. *Onco Targets Ther*, 2016, 9: 171-181.
- [45] Hibi M, Kaneda H, Tanizaki J, et al. FGFR gene alterations in lung squamous cell carcinoma are potential targets for the multikinase inhibitor nintedanib [J]. *Cancer Sci*, 2016, 107: 1667-1676.
- [46] Terai H, Soejima K, Yasuda H, et al. Activation of the FGF2-FGFR1 autocrine pathway: a novel mechanism of acquired resistance to gefitinib in NSCLC [J]. *Mol Cancer Res*, 2013, 11: 759-767.
- [47] Azuma K, Kawahara A, Sonoda K, et al. FGFR1 activation is an escape mechanism in human lung cancer cells resistant to afatinib, a pan-EGFR family kinase inhibitor [J]. *Oncotarget*, 2014, 5: 5908-5919.
- [48] Skaper SD, Kee WJ, Facci L, et al. The FGFR1 inhibitor PD 173074 selectively and potently antagonizes FGF-2 neurotrophic and neurotropic effects [J]. *J Neurochem*, 2000, 75: 1520-1527.
- [49] Trudel S, Ely S, Farooqi Y, et al. Inhibition of fibroblast growth factor receptor 3 induces differentiation and apoptosis in t (4; 14) myeloma [J]. *Blood*, 2004, 103: 3521-3528.
- [50] Goke A, Goke R, Ofner A, et al. The FGFR Inhibitor NVP-BGJ398 Induces NSCLC Cell Death by Activating Caspase-dependent Pathways as well as Caspase-independent Apoptosis [J]. *Anticancer Res*, 2015, 35: 5873-5879.
- [51] 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: 157-165.
- [52] 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: 2045-2056.
- [53] Ren M, Hong M, Liu G, et al. Novel FGFR inhibitor ponatinib suppresses the growth of non-small cell lung cancer cells overexpressing FGFR1 [J]. *Oncol Rep*, 2013, 29: 2181-2190.
- [54] Wynes MW, Hinz TK, Gao D, et al. FGFR1 mRNA and protein expression, not gene copy number, predict FGFR TKI sensitivity across all lung cancer histologies [J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20: 3299-3309.
- [55] Lim SH, Sun JM, Choi YL, et al. Efficacy and safety of dovitinib in pretreated patients with advanced squamous non-small cell lung cancer with FGFR1 amplification: A single-arm, phase 2 study [J]. *Cancer*, 2016, 122: 3024-3031.
- [56] Semrad TJ, Kim EJ, Tanaka MS, et al. Phase II Study of Dovitinib in Patients Progressing on Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy [J]. *Cancer Treat Res Commun*, 2017, 10: 21-26.
- [57] Reck M, Kaiser R, Mellemegaard A, et al. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15: 143-155.
- [58] Hanna NH, Kaiser R, Sullivan RN, et al. Nintedanib plus pemetrexed versus placebo plus pemetrexed in patients with relapsed or refractory, advanced non-small cell lung cancer (LUME-Lung 2): A randomized, double-blind, phase III trial [J]. *Lung Cancer*, 2016, 102: 65-73.

(收稿日期: 2017-10-13)