

[文章编号] 1007-7669(2024)07-0510-04

[DOI号] 10.14109/j.cnki.xyylc.2024.07.05

治疗肝内胆管癌新药：泛 FGFR 抑制剂福巴替尼

狄潘潘, 邢晓勤, 梁海, 贾淑云

(安徽医科大学附属亳州医院 药学部, 安徽 亳州 236800)

[关键词] 肝内胆管癌; 福巴替尼; 成纤维细胞生长因子; 抗肿瘤药

[摘要] 肝内胆管癌 (ICC) 是一种发生于胆管系统的恶性肿瘤, 起病隐匿, 患者总体预后较差, 死亡率较高。福巴替尼是一种泛成纤维细胞生长因子受体 (FGFR) 抑制剂, 于 2022 年被美国食品和药物管理局批准上市, 用于既往治疗过的、不可切除的局部晚期或转移性且伴有 *FGFR2* 基因融合或其他重排的 ICC 成年患者。I 期和 II 期临床试验表明, 福巴替尼对 ICC 具有良好的治疗效果, 可显著提高 ICC 患者的客观缓解率并延长患者的生存时间; 其常见不良事件包括高磷血症、腹泻、便秘及口干等, 不良事件发生率较高。

[中图分类号] R969; R979.1

[文献标志码] A

A new drug in treating intrahepatic cholangiocarcinoma: FGFR1-4 inhibitor futibatinib

DI Pan-pan, XING Xiao-qin, LIANG Hai, JIA Shu-yun

(Department of Pharmacy, the Affiliated Bozhou Hospital of Anhui Medical University, Bozhou ANHUI 236800, China)

[KEY WORDS] intrahepatic cholangiocarcinoma; futibatinib; fibroblast growth factors; antineoplastic agents

[ABSTRACT] Intrahepatic cholangiocarcinoma (ICC) is a malignant tumor that occurs in the biliary system, with a hidden onset, poor overall prognosis and high mortality. Futibatinib is a fibroblast growth factor receptor (FGFR) 1-4 inhibitor, which was approved by the U.S. Food and Drug Administration in 2022 for the treatment of adult patients with previously treated, unresectable, locally advanced or metastatic ICC with *FGFR2* gene fusions or other rearrangements. Phase I and II clinical trials have shown that futibatinib has good clinical effect on ICC, which can significantly improve the objective response rate and prolong the survival time of ICC patients. The common adverse events include hyperphosphatemia, diarrhea, constipation, and dry mouth, with a high incidence of adverse events.

胆管癌 (cholangiocarcinoma, CC) 是一种具有致命性的上皮细胞恶性肿瘤。基于其解剖位置的不同, 胆管癌又可细分为肝内胆管癌 (intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC)、肝门周围胆管癌和远端胆管癌^[1]。世界上大多数地区人群的 ICC 发病率高峰年龄为 70 岁^[2]。虽然 CC 的发病率在不同地区有明显差异, 但总体发病率和死亡率呈逐年上升趋势,

且男性发病率和死亡率稍高于女性^[3]。目前, 手术切除仍然是 ICC 的主要治疗方式, 术后 5 年生存率约为 25%^[4]。多数 ICC 患者在 ICC 初期因没有明显的临床症状, 导致在诊断时已处于晚期, 无法进行手术, 只能选择化疗。由于 ICC 的高度促结缔组织增生特性、丰富的肿瘤微环境以及遗传异质性, 使其对化疗药物具有较高的耐药性^[5], 因此化疗效果很不理想。

[收稿日期] 2022-10-27

[接受日期] 2024-03-25

[基金项目] 亳州市人民医院院级科研项目 (by2023006); 安徽医科大学校基金资助项目 (2023xkj091)

[作者简介] 狄潘潘, 男, 主管药师, 硕士, 主要从事医院药学、数据挖掘与处理的研究, E-mail: 13285687999@sina.cn

福巴替尼 (futibatinib) 是一种成纤维细胞生长因子受体 (fibroblast growth factor receptor, FGFR) 抑制剂, 分子结构见图 1, 该药于 2022 年 9 月 30 日获美国食品和药物管理局 (FDA) 批准上市, 用于既往治疗过的、不可切除的局部晚期或转移性且伴有 *FGFR2* 基因融合或其他重排的 ICC 成年患者^[6]。FDA 曾授予福巴替尼孤儿药资格、突破性疗法认定及优先审评资格等。国内较早的关于福巴替尼的报道为短篇国外医学文摘^[7], 仅简单描述了关于福巴替尼的 II 期临床试验数据, 并未对福巴替尼的作用机制、药动学、临床前研究等进行阐述, 也未对其临床疗效及安全性等进行详细描述。为使国内学者对福巴替尼有更为深入的了解, 也为给国内相关学者研发 FGFR 抑制剂提供一定的参考, 本文就福巴替尼的作用机制、药动学、临床前研究、临床研究及安全性等信息进行介绍。

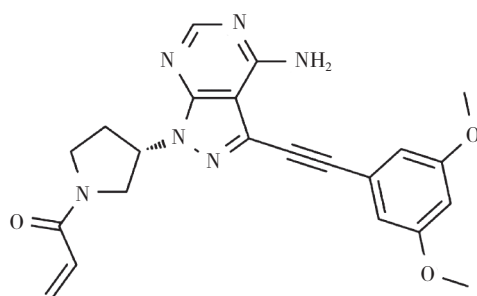


图 1 福巴替尼的化学结构式

作用机制 FGFR 由细胞外配体结构域、跨膜结构域和胞内酪氨酸激酶结构域组成, 包括 *FGFR1*、*FGFR2*、*FGFR3*、*FGFR4* 四种亚型, 可与其配体成纤维细胞生长因子 (FGF) 构成 FGF/FGFR 信号通路^[8,9]。当 FGF 被释放后, 其可与 FGFR 结合而发生二聚化和酪氨酸激酶结构域的自磷酸化^[10], 然后再激活一系列的下游信号通路^[11]。激活后的 FGF/FGFR 信号通路在细胞分化、迁移、有丝分裂和细胞死亡中发挥了重要作用。研究表明, 当 *FGFR* 基因发生突变、融合/重排、扩增及易位时, 会导致 FGF/FGFR 通路的异常激活, 致使该通路所调控的正常生理功能发生紊乱, 从而导致多种癌症的发生发展, 如 ICC、尿路上皮癌和其他实体瘤等^[12]。福巴替尼是一种不可逆的泛 FGFR 小分子抑制剂, 可与 *FGFR1-4* 共价结合而抑制 FGFR 的磷酸化和下游信号的传导, 从而对过度表达 FGFR 的肿瘤细胞产生增殖抑制作用。而 *FGFR2* 基因的融合/重排主要发生于 ICC 中^[13], 因此福巴替尼适用于伴 *FGFR2* 融合/重排的 ICC 患者。

药动学 口服给药后, 福巴替尼的药时曲线下面积 (AUC) 和最大血浆浓度 (c_{max}) 在 8~80 mg 剂量范围

内随剂量增加而增大, 继续增大剂量其 AUC 和 c_{max} 几乎不再变化。在 8~200 mg 剂量范围内, c_{max} 的增加幅度与给药剂量不成正比。对患者重复给药未观察到明显的药物积累, 且 8~200 mg 的剂量都可在给药周期 (21 d) 结束时达到稳态浓度^[14]。给药后, 福巴替尼达 c_{max} 的中位时间约为 2 h (1.2~22.8 h)。高热量和高脂饮食可使福巴替尼的 AUC 降低 11%, c_{max} 降低 42%。福巴替尼的表观分布容积为 66 L, 体外血浆蛋白结合率为 95%。福巴替尼的平均消除半衰期约为 3 h, 血浆清除率为 20 L·h⁻¹。福巴替尼主要由细胞色素 P450 (cytochrome P450, CYP) 3A 代谢, 放射性试验显示, 口服福巴替尼 20 mg 后, 血浆中约有 59% 的药物原型, 约 91% 的药物经粪便排出, 9% 经尿液排出^[6]。

临床前研究 福巴替尼对 *FGFR1-4* 激酶活性的抑制呈剂量依赖性, 其对 *FGFR1*、*FGFR2*、*FGFR3*、*FGFR4* 的半数抑制浓度 (IC_{50}) 分别为 (1.8 ± 0.4)、(1.4 ± 0.3)、(1.6 ± 0.1)、(3.7 ± 0.4) nmol·L⁻¹。SOOTOME 等^[15] 使用 100 nmol·L⁻¹ 的福巴替尼对 296 种人类激酶进行了评估, 并采用迁移率检测法对激酶的磷酸化肽段进行定量分析, 结果显示, 仅有 3 种非 FGFR 激酶表现出 50% 以上的抑制作用, 说明福巴替尼对 *FGFR1-4* 具有较强的选择性。基于福巴替尼可在体外与 *FGFR2* 激酶结构域结合的特性, 该研究检测了福巴替尼在 *FGFR* 失调的细胞系中对 *FGFR* 磷酸化和信号转导的影响。结果表明, 使用福巴替尼处理 *FGFR2* 扩增的胃癌细胞 30 min 后, 福巴替尼对 *FGFR* 的磷酸化表现出浓度依赖性抑制, 酶联免疫吸附法测得的 IC_{50} 值为 (4.9 ± 0.1) nmol·L⁻¹^[15]。细胞实验表明, 对于大多数具有 *FGFR* 基因畸变的癌细胞, 福巴替尼的 IC_{50} 介于 1~50 nmol·L⁻¹, 但膀胱癌细胞和多发性骨髓瘤细胞对福巴替尼不敏感^[15]。

临床研究 一项针对晚期实体瘤患者的 I 期临床试验纳入了 86 例患者, 其中 42 例患者给予福巴替尼 8~200 mg, 每周 3 次, 44 例患者给予福巴替尼 4~24 mg, 每日 1 次, 两组患者的治疗周期均为 21 d。结果, 每周 3 次队列中有 1 例使用福巴替尼 8 mg 的患者报告了剂量限制毒性, 然而该队列中使用其他剂量 (包括最高剂量 200 mg) 的患者未观察到剂量限制毒性; 在每日 1 次队列中, 接受 4、8、16、20 mg 福巴替尼的患者也未观察到剂量限制毒性, 但在 9 例使用了 24 mg 剂量的可评估剂量限制毒性的患者中, 有 3 例报告了剂量限制毒性, 因此 20 mg 每日 1 次被定为福巴替尼的最大耐受剂量, 也是 II 期临床试验的推

荐剂量^[14]。

MERIC-BERNSTAM 等^[16]开展了一项 I 期临床试验,以研究福巴替尼在 FGFR 异常肿瘤中的临床活性。该研究最终纳入了 83 例局部晚期 CC 患者(其中 61 例为 ICC 患者),其中 59 例(71.1%)患者存在 *FGFR2* 融合/重排,15 例(18.1%)存在 *FGFR2* 突变,3 例(3.6%)同时存在 *FGFR2* 融合和突变。治疗方案分为两种,方案 1 为福巴替尼 20 mg,每日 1 次($n=64$);方案 2 为福巴替尼 16 mg,每日 1 次($n=19$),两种方案均以 21 d 为 1 个治疗周期。结果显示,方案 1 的客观缓解率(ORR)为 15.6%[95% 置信区间(CI)为 7.8%~26.9%],疾病控制率(DCR)为 71.9%,中位反应持续时间(DOR)为 5.3 个月(95%CI 为 1.9~9.9 个月),中位无进展生存期(PFS)为 5.1 个月(95%CI 为 3.7~9.0 个月),6 个月 PFS 率为 46.0%(95%CI 为 31.6%~59.3%)。进一步研究显示,42 例接受方案 1 治疗并伴有 *FGFR2* 融合/重排的 ICC 患者的 ORR 为 16.7%(95%CI 为 7.0%~34.1%),DCR 为 78.6%(95%CI 为 63.2%~89.7%),中位 DOR 为 6.9 个月,中位 PFS 为 6.0 个月(95%CI 为 3.7~9.0 个月)。接受方案 2 治疗的患者都获得了持久的缓解(3.5~20.4 个月),其中 8 例 ICC 患者经历了部分缓解(PR)。而对于先前接受过其他 FGFR 抑制剂治疗并产生耐药的患者,有 17.9% 的患者亦对福巴替尼治疗有反应。该研究表明,福巴替尼对 CC,尤其是伴有 *FGFR2* 融合/重排的 ICC 患者具有良好的抗肿瘤活性。

FOENIX-CCA2 试验(NCT02052778)是一项单臂、多中心 II 期研究,旨在评估至少 1 次治疗失败的局部晚期或转移性不可切除并伴有 *FGFR2* 基因融合/重排的 ICC 患者使用福巴替尼的有效性^[17]。该研究共纳入了 103 例之前未接受过 FGFR 抑制剂治疗的 ICC 患者,患者体能状态美国东部肿瘤协作组(ECOG)评分为 0~1 分,之前接受过至少 1、2、3 种及以上治疗方案的患者分别为 44.8%、28.4% 和 26.9%。103 例 ICC 患者均接受口服福巴替尼 20 mg 每日 1 次,21 d 为一周期的治疗,直至疾病进展或出现不可耐受的毒性。主要研究终点为 ORR,次要终点包括 DCR 和 DOR。2020 年 5 月,该研究报告了随访时间 ≥ 6 个月的 67 例患者的数据,总 ORR 为 34.3%(全部为 PR, $n=23$),DCR 为 76.1%,中位 DOR 为 6.2 个月(2.1~14.2 个月)。同年 10 月,GOYAL 等^[18]更新了 FOENIX-CCA2 试验的临床数据,确定总 ORR 为 41.7%(43/103),平均 DOR 为 9.7 个月,72% 的患者 DOR ≥ 6 个月,DCR 为 82.5%,中位 PFS 为 9.0 个月,中位

总生存期(OS)为 21.7 个月,12 个月 OS 率为 72.0%。

目前正在进行的 III 期研究 FOENIX-CCA3 试验,其目的是对比福巴替尼和吉西他滨+顺铂一线治疗局部晚期或转移性 ICC 并伴有 *FGFR2* 基因重排患者的疗效,研究的主要终点是 PFS,次要终点包括 ORR、DCR、OS 和安全性。但该研究目前尚未公布任何试验数据^[19]。除 ICC 外,福巴替尼还有多个适应证处于临床研究阶段,如髓样和淋巴样肿瘤^[20]、转移性乳腺癌^[21]、尿路上皮癌^[22]及非小细胞肺癌^[23]等。

安全性 I 期临床试验显示,170 例接受福巴替尼 20 mg,每日 1 次的患者中,有 168 例(98.8%)患者发生了治疗相关不良事件。最常见的不良事件是高磷血症(81.2%)、腹泻(32.9%)、便秘(31.8%)、恶心(28.2%)、疲劳(25.3%)和呕吐(25.3%)。其中,有 97 例患者(57.1%)报告了 3 级不良事件,发生率 $> 5\%$ 的 3 级不良事件为高磷血症(22.4%)、丙氨酸转氨酶升高(9.4%)、天冬氨酸转氨酶升高(5.3%)、贫血(5.3%)和疲劳(5.3%);9 例患者(5.3%)报告了 4 级治疗相关不良事件,但只有 1 例 γ -谷氨酰转氨酶升高被认为与治疗相关^[16]。在 II 期临床试验中,最常见的治疗相关不良事件为高磷血症(79.1%)、腹泻(37.3%)和口干(32.8%);分别有 65.7% 和 53.7% 的患者因不良事件而需要延迟给药或减少剂量,6.0% 的患者因不良事件停止了治疗^[17]。福巴替尼还可能会引起视网膜色素上皮层脱离、干眼症和角膜炎,对于在福巴替尼治疗期间出现眼部不适的患者应及时进行眼科检查,及时调整用药剂量。福巴替尼还会引起胎儿畸形、生长迟缓和胎儿死亡,因此 FDA 建议有生殖需求的患者在福巴替尼治疗期间和最后 1 次治疗后 1 周内应采取有效的避孕措施^[6]。

结语 作为第三代 FGFR 抑制剂,福巴替尼对不可切除的局部晚期或转移性并伴有 *FGFR2* 基因融合/重排的 ICC 患者具有良好的治疗效果。虽然福巴替尼的不良事件发生率较高,但其 I 期和 II 期临床试验结果已显示出令人鼓舞的抗肿瘤活性,能为 ICC 患者带来较好的 ORR、DCR 及 PFS。由于福巴替尼刚上市,其在 ICC 中的临床数据还不够充分,期待有更多的福巴替尼上市后真实世界证据以进一步指导患者用药。

[参考文献]

- [1] KENDALL T, VERHEIJ J, GAUDIO E, et al. Anatomical, histomorphological and molecular classification of cholangiocarcinoma [J]. Liver Int, 2019, 39 (Suppl 1): 7-18.
- [2] KHAN SA, TAVOLARI S, BRANDI G. Cholangiocarcinoma:

- epidemiology and risk factors [J]. *Liver Int*, 2019, 39 (Suppl 1): 19–31.
- [3] BANALES JM, MARIN JJG, LAMARCA A, *et al.* Cholangiocarcinoma 2020: the next horizon in mechanisms and management [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2020, 17 (9): 557–588.
- [4] TAWARUNGRUANG C, KHUNTIKEO N, CHAMADOL N, *et al.* Survival after surgery among patients with cholangiocarcinoma in Northeast Thailand according to anatomical and morphological classification [J]. *BMC Cancer*, 2021, 21 (1): 497.
- [5] LAWAL B, KUO YC, TANG SL, *et al.* Transcriptomic-based identification of the immuno-oncogenic signature of cholangiocarcinoma for HLC-018 multi-target therapy exploration [J]. *Cells*, 2021, 10 (11): 2873.
- [6] FDA. Futibatinib tablets, for oral use [EB/OL]. (2022–09–30) [2022–10–22]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/214801Orig1s0001bledt.pdf.
- [7] MERICBERNSTAM F, HOLLEBECQUE A, 赵义军, 等. Futibatinib 治疗 FGFR2 重排肝内胆管癌 [J]. *肝胆外科杂志*, 2023, 31 (2): 86. MERICBERNSTAM F, HOLLEBECQUE A, ZHAO YJ, *et al.* Futibatinib for FGFR2-rearranged intrahepatic cholangiocarcinoma lipika goyal [J]. *J Hepatobiliary Surg*, 2023, 31 (2): 86.
- [8] HELSTEN T, ELKIN S, ARTHUR E, *et al.* The FGFR landscape in cancer: analysis of 4 853 tumors by next-generation sequencing FGFR aberrations in cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22 (1): 259–267.
- [9] SZYBOWSKA P, HAUGSTEN EM, WIEDLOCHA A. The canonical FGF-FGFR signaling system at the molecular level [J]. *Adv Hyg Expe Med*, 2021, 75 (1): 711–719.
- [10] CHAE YK, RANGANATH K, HAMMERMAN PS, *et al.* Inhibition of the fibroblast growth factor receptor (FGFR) pathway: the current landscape and barriers to clinical application [J]. *Oncotarget*, 2017, 8 (9): 16052.
- [11] TANNER Y, GROSE RP. Dysregulated FGF signalling in neoplastic disorders [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2016, 53: 126–135.
- [12] MASSA A, VARAMO C, VITA F, *et al.* Evolution of the experimental models of cholangiocarcinoma [J]. *Cancers*, 2020, 12 (8): 2308.
- [13] 黄璐, 童颖, 熊传爽, 等. 治疗胆管癌新药: 成纤维细胞生长因子受体 1/2/3 抑制剂 pemigatinib [J]. *中国新药与临床杂志*, 2021, 40 (7): 503–506. HUANG L, TONG Y, XIONG CS, *et al.* A new drug in treating cholangiocarcinoma: FGFR1/2/3 inhibitor pemigatinib [J]. *Chin J New Drugs Clin Rem*, 2021, 40 (7): 503–506.
- [14] BAHLEDA R, MERIC-BERNSTAM F, GOYAL L, *et al.* Phase I, first-in-human study of futibatinib, a highly selective, irreversible FGFR1–4 inhibitor in patients with advanced solid tumors [J]. *Ann Oncol*, 2020, 31 (10): 1405–1412.
- [15] SOOTOME H, FUJITA H, ITO K, *et al.* Futibatinib is a novel irreversible FGFR1-4 inhibitor that shows selective antitumor activity against FGFR-deregulated tumors [J]. *Cancer Res*, 2020, 80 (22): 4986–4997.
- [16] MERIC-BERNSTAM F, BAHLEDA R, HIERRO C, *et al.* Futibatinib, an irreversible FGFR1-4 inhibitor, in patients with advanced solid tumors harboring *FGF/FGFR* aberrations: a phase I dose-expansion study [J]. *Cancer Discov*, 2022, 12 (2): 402–415.
- [17] GOYAL L, MERIC-BERNSTAM F, HOLLEBECQUE A, *et al.* FOENIX-CCA2: a phase II, open-label, multicenter study of futibatinib in patients (pts) with intrahepatic cholangiocarcinoma (iCCA) harboring FGFR2 gene fusions or other rearrangements [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38 (Suppl 15): 108.
- [18] GOYAL L, MERIC-BERNSTAM F, HOLLEBECQUE A, *et al.* Futibatinib for *FGFR2*-rearranged intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2023, 388 (3): 228–239.
- [19] BORAD MJ, BRIDGEWATER JA, MORIZANE C, *et al.* A phase III study of futibatinib (TAS-120) versus gemcitabine-cisplatin (gem-cis) chemotherapy as first-line (1L) treatment for patients (pts) with advanced (adv) cholangiocarcinoma (CCA) harboring fibroblast growth factor receptor 2 (FGFR2) gene rearrangements (FOENIX-CCA3) [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38 (Suppl 4): TPS600.
- [20] KILADJIAN JJ, SHITARA K, ROSEN LS, *et al.* A phase 2 study of futibatinib (TAS-120) in patients with myeloid or lymphoid neoplasms harboring fibroblast growth factor receptor (FGFR) 1 rearrangements [J]. *Blood*, 2021, 138 (Suppl 1): 3656.
- [21] DAMODARAN S, UNNI N, GIRIDHAR KV, *et al.* Futibatinib in combination with fulvestrant in patients with metastatic breast cancer (MBC) harboring high-level FGFR1 amplification: preliminary data from a phase 2 study [J]. *Cancer Res*, 2022, 82 (Suppl 4): P1–P18.
- [22] KOSHKIN VS, SONPAVDE GP, HWANG C, *et al.* Futibatinib plus pembrolizumab in patients (pts) with advanced or metastatic urothelial carcinoma (mUC): Preliminary safety results from a phase 2 study [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40 (Suppl 6): 501.
- [23] RODON J, O'NEIL B, WACHECK V, *et al.* 1198TiP a phase Ib/II open-label, nonrandomized study of FGFR inhibitor futibatinib in combination with MEK inhibitor binimetinib in patients with advanced KRAS-mutant cancer [J]. *Ann Oncol*, 2022, 33: S1096.