

综述



马琪, 宁波大学附属第一医院泌尿肿瘤综合诊治中心主任医师, 研究聚焦于酪氨酸激酶受体RON在泌尿肿瘤发生发展中的作用。在*Mol Cancer*、*J Exp Clin Cancer Res*等学术期刊发表学术论文10余篇。

酪氨酸激酶膜受体在膀胱癌中的作用机制及临床应用

郭昭群¹, 王雍博², 潘锦锋³, 王科洁⁴, 叶沙舟^{4*}, 贾晓龙^{3*}, 马琪^{4*}

(¹宁波大学医学部, 宁波 315211; ²温州医科大学慈溪生物医药研究院, 宁波 315300; ³宁波大学附属第一医院泌尿外科, 宁波 315699; ⁴宁波大学附属第一医院泌尿肿瘤综合诊治中心, 宁波 315000)

摘要: 膀胱癌(bladder cancer, BCa)是泌尿系统常见的恶性肿瘤, 发病率在全球范围内逐年上升。近年来, 尽管BCa的治疗取得了多项进展, 但发病率及病死率仍然较高。酪氨酸激酶膜受体(membrane receptors tyrosine kinase, mRTKs)是目前BCa治疗中备受瞩目的潜力靶点, 针对这些受体的靶向疗法正在逐步走向临床。本文综述了BCa中常见的mRTKs的结构、功能及相应细胞内信号传导, 并介绍了靶向mRTKs在BCa基础研究与临床研究中的进展, 探讨了靶向mRTKs药物在BCa治疗中的潜力。

关键词: 膀胱癌; 酪氨酸激酶膜受体; 靶向疗法

Membrane receptor tyrosine kinases in bladder cancer: mechanisms and clinical application

GUO Zhaoqun¹, WANG Yongbo², PAN Jinfeng³, WANG Kejie⁴, YE Shazhou^{4*}, JIA Xiaolong^{3*}, MA Qi^{4*}

(¹School of Medicine, Ningbo University, Ningbo 315211, China; ²Cixi Biomedical Research Institute, Wenzhou Medical University, Ningbo 315300, China; ³Department of Urology, the First Affiliated Hospital of Ningbo University, Ningbo 315699, China; ⁴Comprehensive Genitourinary Cancer Center, the First Affiliated Hospital of Ningbo University, Ningbo 315000, China)

Abstract: Bladder cancer (BCa) is a common malignant in the urinary system, and its incidence is increasing globally. In recent years, although significant advances have been made in the treatment of BCa, the incidence and case fatality rate remain high. Membrane receptors tyrosine kinase (mRTKs) have emerged as promising targets for BCa treatment. With understanding the role of mRTKs in the BCa, more and more targeted therapies

收稿日期: 2024-06-04

基金项目: 宁波市泌尿系疾病临床医学研究中心项目(2019A21001); 宁波市医疗卫生高端团队重大攻坚项目(2022020203); 宁波市医学科技计划项目(2021Y06); 宁波市自然科学基金项目(20221JCGY010080)

第一作者: E-mail: 1440836851@qq.com

*通信作者: 叶沙舟, E-mail: fyyeshazhou@nbu.edu.cn; 贾晓龙, E-mail: fyyjiaxiaolong@nbu.edu.cn; 马琪, E-mail: fyymaqi@nbu.edu.cn

against these mRTKs have been investigated for clinical applications. This review summarizes the role of most common mRTKs in BCa. Their structure, biological function, and signal transduction are also discussed. Furthermore, basic and clinical studies involved in these mRTKs in BCa treatment are introduced and further directions are also discussed.

Key Words: bladder cancer; tyrosine kinase receptor; targeted therapy

膀胱癌(bladder cancer, BCa)是全球第十大最常见恶性肿瘤^[1], 作为最常见的尿路上皮肿瘤(urothelial carcinoma, UC)类型, BCa的发病率及病死率呈上升趋势^[2]。据统计, 男性BCa标化发病率(9.3/10万)和病死率(3.1/10万)为女性标化发病率(2.4/10万)和病死率(0.8/10万)的3~4倍^[3,4]。全世界每年大约有超过55万例患者确诊, 死亡病例超过20万^[5]。尽管近年来BCa的诊治取得了长足的进展, 但BCa的治疗仍然面临巨大挑战, 寻找新的治疗靶点是当前研究的热点。酪氨酸激酶膜受体(membrane receptors tyrosine kinase, mRTKs)作为连接细胞外刺激与细胞内信号传导的关键分子, 在多种癌症中已进行了广泛的研究, 部分mRTKs已经成为癌症治疗的重要靶点。在BCa中, 也发现了多种mRTKs相关的异常表达和激活。近年来, 在BCa中, 针对mRTKs进行靶向治疗的研究也取得了一定进展, 本文拟对在BCa中具有潜在靶点功能的主要mRTKs进行介绍, 并综述相关基础与临床研究进展。

1 mRTKs

mRTKs包括表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)、人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER-2)、成纤维细胞生长因子受体(fibroblast growth factor receptor, FGFR)、血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)、胰岛素样生长因子受体(insulin-like growth factor receptor, IGF1R)、细胞间质-上皮转化因子受体(cell mesenchymal epidermal transforming factor receptor, c-Met)以及RON(recepteur d'origine nantais)等多个成员, 它们是一类与细胞信号传导和调节相关的膜受体, 由细胞外结构域、跨膜区和细胞内结构域组成。当mRTKs的配体与mRTKs

的细胞外结合位点结合时, 会引起受体构象的改变, 进而导致同源或异源二聚体的形成。在二聚体内, 受体会相互磷酸化彼此的胞内段酪氨酸残基, 进而激活受体本身的酪氨酸激酶(tyrosine kinase, TK)活性, 并进一步催化下游特定靶蛋白发生磷酸化作用, 引起下游分子一系列的磷酸化反应, 从而启动细胞内信号传导通路, 引起相应的细胞生物学表型变化(图1)。

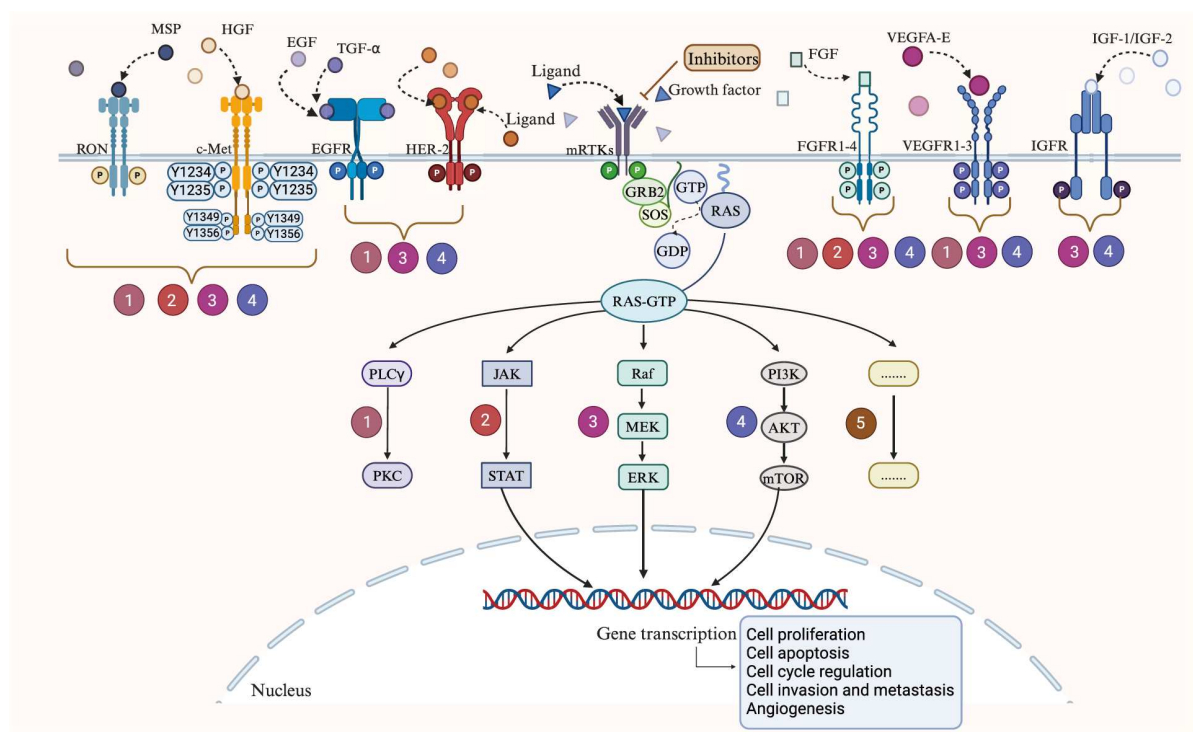
2 mRTKs家族与膀胱癌的关系

2.1 ErbB在BCa中的作用

ErbB家族受体是研究最为成熟的mRTKs之一, 包括四种亚型: EGFR/HER-1(ErbB-1)、HER-2(ErbB-2)、HER-3(ErbB-3)和HER-4(ErbB-4)^[6]。其中, EGFR和HER-2在BCa中的研究最为广泛。

2.1.1 EGFR在BCa中的作用

EGFR通过自分泌或旁分泌方式结合EGF生长因子而被激活^[7], 其配体有EGF、TGF- α 等, 在调节正常细胞生长和分化以及在恶性细胞增殖、耐药发展中起重要作用^[8]。EGFR可激活RAS-RAF-MEK-ERK、JAK/STAT、PI3K-AKT-mTOR等下游信号通路^[7]。EGFR过表达与BCa恶性进展密切相关。已有研究发现, 14%的UC有EGFR的扩增及过表达^[9]。相较于正常组织, BCa组织中EGFR受体的表达水平明显增加, 与低级别和早期肿瘤以及无复发的患者相比, 肿瘤分级和分期较高、且有肿瘤复发的患者EGFR的表达显著增加^[10-14], EGFR阳性患者中无进展生存率明显较低^[15]。此外, 研究发现, BCa样本中的化疗耐药性与EGFR表达上调相关, EGFR抑制剂降低了肿瘤细胞的存活率及对顺铂的耐药性^[16]。EGFR的过表达与晚期BCa化疗后肿瘤复发之间也有显著相关性^[17]。因此, EGFR可能成为BCa的一个有用的预后标记物。此外, 一些高级别BCa患者尿液中EGFR水平升高,



图中为各种mRTKs的结构和相应的信号传导途径。当mRTKs配体结合到mRTKs的细胞外结合位点时,会导致受体构象发生变化,进而形成同源或异源二聚体。在二聚体中,受体互相磷酸化彼此的细胞内酪氨酸残基,从而激活自身的活性,并进一步催化特定下游的靶蛋白磷酸化,启动细胞内信号通路,如RAS-RAF-MEK-ERK、PI3K-AKT-mTOR、JAK-STAT和PLC γ -PKC等通路进行信号传导,最终影响细胞生长、增殖、转移、凋亡、血管生成。MSP: 巨噬细胞刺激蛋白(macrophage-stimulating protein); HGF: 肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor); EGF: 表皮细胞生长因子(epidermal growth factor); TGF- α : 转化生长因子 α (transforming growth factor α); FGF: 成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor); VEGF: 血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor); IGF: 胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor); HER-2: 人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2); GRB2: 生长因子受体结合蛋白2(growth factor receptor binding protein 2); GTP: 三磷酸鸟苷(guanosine triphosphate); GDP: 二磷酸鸟苷(guanosine diphosphate); SOS: son of sevenless; RAS: 大鼠肉瘤蛋白(rat sarcoma)

图1 mRTKs的激活及其在细胞内的信号传导

尿中EGFR水平也可作为患者生存期预测指标^[18]。

2.1.2 HER-2在BCa中的作用

HER-2由位于染色体17q21的原癌基因*HER-2*编码,是一种具有TK活性的跨膜生长因子受体,具有富含半胱氨酸的细胞外配体结合位点、跨膜区段和细胞内结构域^[19]。HER-2作为位于细胞膜上的mRTKs,可对各种配体做出反应,使TK结构域磷酸化,进而激活Ras/MAPK/ERK、PI3K/AKT/mTOR等信号通路,以此发挥作用。HER-2过表达与BCa的进展相关。在高达20%~30%的BCa患者中,存在ErbB家族突变、扩增和过表达^[20];尤其在微乳头状尿路上皮癌中,HER-2的改变率特别高^[21]。一项研究纳入了37 992例患者,通过IHC/FISH/CISH手段检测不同瘤种间HER-2的表达水平,研究结果显示,BCa患者体内HER-2过表达发

生率最高,达到了12.4%^[22],不同BCa患者的肿瘤分级与HER-2表达上调或基因扩增显著相关^[23-27]。另外,高表达HER-2也已经被证实与BCa细胞耐药^[28]、放化疗的敏感性降低^[29]、转移侵袭增强^[30]、高肿瘤分期^[31]和肿瘤复发相关^[32]。

2.2 FGFR在BCa中的作用

FGFR是一种跨膜mRTKs,包括四个亚型(FGFR1-4)^[33],属于I型跨膜蛋白,具有三个细胞外免疫球蛋白样结构域和一个胞内TK结构域,每种亚型都具有胞外配体结合区、跨膜和内部受体磷酸化区域的结构特征。FGFR通过结合FGF家族蛋白而在细胞增殖、分化、迁移和上皮间质转化等过程中发挥作用。FGF-FGFR信号通路在正常生理作用下协调胎儿发育,维持内环境稳态,并参与细胞存活、增殖、代谢、迁移和分化。异常的

FGFR改变可以驱动肿瘤的进展^[34]。FGFR异常广泛分布于多种恶性肿瘤中, 包括UC(32%)、乳腺癌(18%)、子宫内膜癌(13%)等^[35]。FGFR在多种恶性肿瘤中会发生异常突变, 如*FGFR3*突变可发生在约40%的UC中^[36,37]。

2.3 VEGFR在BCa中的作用

VEGF是一种活性强、特异性高的新生血管诱导因子^[38]。VEGFR由七个免疫球蛋白样结构域、一个跨膜结构域、一个细胞内TK结构域组成, 能与VEGF高度亲和, 在调控血管生成和血管通透性方面起着重要作用。VEGF与VEGFR的胞外结构域结合后, 其胞内信号转导区的酪氨酸发生磷酸化, 激活细胞内RAS-RAF-MEK-ERK、PI3K-AKT-mTOR、JAK-STAT等通路, 诱导血管生成、血管通透性增加、肿瘤增殖和肿瘤迁移^[39]。VEGFR家族包括三种亚型, 分别为VEGFR-1、VEGFR-2和VEGFR-3。VEGFR-1和VEGFR-2分布于血管内皮表面, 前者在血管的生成中发挥作用, 后者在内皮细胞的增殖和迁移中发挥作用, 而VEGFR-3主要分布在淋巴内皮表面, 调节淋巴管的生成。已有研究发现, VEGFR-2在BCa组织中高表达, 并与BCa患者的不良预后相关^[40]。

2.4 IGF1R在BCa中的作用

IGF1R主要存在于细胞膜表面。IGF1R主要有两种亚型, 即IGF-1R和IGF-2R, 这两种亚型具有不同的结构和功能, 并在细胞增殖、迁移、凋亡和分化的调控中发挥重要作用^[41]。IGF-1R是一类跨膜受体, 胞外的 α 亚单位决定与配体结合的特异性, 穿膜的 β 亚单位则穿越细胞膜, 传导配体诱导的信号^[42]。与正常膀胱组织相比, 浸润性和非浸润性(Tis、Ta、T1期) BCa的IGF-1R表达水平均较高^[43]。浸润性UC病例中, IGF-1R过表达与种族、病理分期和病死率显著相关, 可以作为影响UC患者预后因素^[44]。这些研究表明, IGF-1R在BCa中的表达水平较高, 且可能与BCa的恶性程度、分期、预后和转移密切相关。

2.5 c-Met/RON在BCa中的作用

c-Met又称细胞间质-上皮转化因子, 属于mRTKs家族, 由位于人类7号染色体带上(7q21-q31)的*MET*基因编码^[45]。c-Met由相对分子质量约50 000的细胞外 α 链和相对分子质量约145 000的跨

膜 β 链通过二硫键组成, 具有内在TK活性^[46,47], 其高亲和力配体是HGF^[48]。c-Met表达与BCa的组织学分级、分期、肿瘤大小和疾病进展密切相关^[49,50]。HGF/c-Met信号通路的异常激活已被确定为肿瘤发生的驱动因素, 可以通过基因扩增、突变、重排、过表达等多种分子机制影响细胞增殖和细胞周期等。

RON是mRTKs的一种高度保守的跨膜蛋白, 属于*MET*原癌基因家族的成员之一^[51], 和c-Met受体具有相似的结构和生化特性^[46,51]。有研究通过免疫组织化学技术检测了BCa组织和癌旁组织中RON的表达情况, 发现BCa癌组织和癌旁组织的RON表达率差异显著, RON表达与患者的肿瘤数目、组织学分级、病理分期和远处转移呈正相关。使用小干扰RNA下调RON的表达, 可以抑制BCa细胞的生长和迁移并促进细胞凋亡^[52]。RON通过激活MAPK/RSK/CREB信号通路来促进BCa细胞的迁移和侵袭^[53], 这为后续小分子抑制剂的研发提供了思路。总之, 以上结果表明, RON可能是未来BCa治疗的潜在靶点。

3 靶向mRTKs在膀胱癌治疗中的应用

在一些疾病过程中, mRTKs的异常激活或突变可导致细胞内信号异常传导, 从而参与一些癌症如BCa的发生发展过程, 这使得mRTKs成为治疗BCa的重要靶点。近年来, 尽管在靶向mRTKs治疗BCa方面取得了一定疗效, 针对mRTKs的靶向药物仍需更多的临床研究。

3.1 靶向EGFR治疗BCa

EGFR抑制剂(EGFR-TKI)是一种靶向治疗药物, FDA已批准了吉非替尼(Gefitinib)、厄洛替尼(Erlotinib)、阿法替尼(Afatinib)、西妥昔单抗(Cetuximab)等多种药物用于治疗EGFR突变的晚期非小细胞肺癌, 批准的EGFR-TKI也可以根据靶标分为选择性EGFR抑制剂(如吉非替尼)、双重EGFR抑制剂(靶向EGFR和ErbB-2, 如拉帕替尼)和多激酶抑制剂[如布加替尼(Brigatinib)、吡咯替尼(Pyrotinib)和凡德他尼(Vandetanib)^[54]]。在BCa治疗中, 同样有多项临床研究讨论了EGFR抑制剂在BCa中的疗效。一项II期研究报道了吉非替尼联合常规化疗治疗UC患者的疗效, 结果表明, 相较于

单独常规化疗,联合用药组患者生存率没有明显改善^[55]。Miller等^[56]的一项105名转移性尿路上皮癌(metastatic urothelial carcinoma, mUC) II期研究同样表明,吉非替尼联合常规化疗组并未改善生存获益。一项随机、非比较性试验纳入既往接受过治疗的mUC患者,单药西妥昔单抗组对照西妥昔单抗联合紫杉醇组,以客观缓解率(objective response rate, ORR)为评价终点。结果表明,单药组因11名患者中有9名患者在第8周出现疾病进展而终止;联药组的ORR较单药组高,中位无进展生存期(median progression-free survival, mPFS)和中位总生存期(median overall survival, mOS)较单药组长^[57]。然而,另一项随机II期研究,吉西他滨联合顺铂(Gemcitabine+Cisplatin, GC)+西妥昔单抗组与单用GC组比较,并未带来与存活率相关的改善^[58]。因此,EGFR抑制剂在BCa治疗中仍存在许多问题待进一步解决。

3.2 靶向HER-2治疗BCa

目前已有多种HER-2抑制剂被批准用于治疗HER-2阳性乳腺癌,如曲妥珠单抗(Trastuzumab)、帕妥珠单抗(Pertuzumab)、拉帕替尼(Lapatinib)等。近年来,新型HER-2抑制剂如DS-8201、图卡替尼(Tucatinib)等也取得了显著的研究进展。同样,靶向HER-2在BCa治疗中的有效性及安全性已经在临床研究中得到验证。

曲妥珠单抗是一种靶向HER-2的单克隆抗体。一项单臂II期临床研究,纳入44例HER-2阳性mUC患者,采取了吉西他滨、卡铂、紫杉醇及曲妥珠单抗四药联合治疗方案,疗效显著^[59]。另一项研究纳入了不适合全膀胱切除术的肌层浸润性UC患者,两组均采取放疗和紫杉醇处理,试验组中的HER-2阳性患者添加曲妥珠单抗,发现曲妥珠单抗可一定程度上改善HER-2阳性患者的预后,但同时毒性反应也很明显^[60]。在另一项随机II期试验中,在GC化疗基础上联合曲妥珠单抗治疗局部晚期或转移性UC患者时,对照组和试验组在ORR、mPFS和总生存期(overall survival, OS)方面没有明显差异^[61]。这表明虽然可以在一些临床试验中看到曲妥珠单抗治疗BCa的获益,但仍存在疗效不确定、毒性反应过强等问题。

除了单克隆抗体外,靶向HER-2的小分子抑制

剂也可用于评估治疗BCa的疗效和安全性。一项II期临床研究,入组59例局部晚期或转移性UC患者,使用拉帕替尼(一种双功能EGFR和HER-2抑制剂)进行化疗后的二线治疗,结果表明,在EGFR和/或HER-2过表达患者中,OS有改善^[62]。然而在另一项III期双盲随机对照试验中,口服拉帕替尼作为化疗后二线、单一疗法治疗HER-1/2阳性转移性UC患者的抗肿瘤活性疗效并不显著^[63]。除拉帕替尼外,阿法替尼同样是一种双靶向HER-2和EGFR抑制剂,也被应用于治疗UC。一项II期研究纳入若干名在常规化疗后出现疾病进展并携带*ERBB1-3*改变的转移性UC患者,分为A队列(*ERBB2*或*ERBB3*突变患者)和B队列(EGFR扩增患者),分别接受阿法替尼治疗。结果表明,在队列A/B中,6个月无进展生存率为11.8%/12.5%,ORR为5.9%/12.5%,疾病控制率(disease control rate, DCR)为50.0%/25.0%,mPFS为9.8/7.8周,mOS为30.1/29.6周,显示出较好的抗肿瘤效果^[64]。

除了上述靶向药物,维迪西妥单抗(disitamab vedotin, RC48-ADC)是一款由我国自主研发的新型人源化抗HER-2受体抗体药物偶联物(antibody drug conjugate, ADC),已验证了在UC中的有效性与安全性。一项II期、开放性、多中心、单臂临床研究(RC48-C005),为评估维迪西妥单抗的疗效和安全性,纳入43名既往接受一线常规化疗失败的HER-2阳性局部晚期UC患者,主要终点是ORR,次要终点包括无进展生存期(progression-free survival, PFS)、DCR、OS和安全性等,疗效显著,且没有发生4级或5级治疗相关不良事件(treatment-related adverse events, TRAEs),安全情况可控^[65]。另外一项已经登记的II期临床研究(RC48-C009),旨在进一步评估铂类、吉西他滨和紫杉类治疗失败后HER-2过度表达的晚期UC中维迪西妥单抗的疗效,亚组分析结果显示,各亚组均有明显获益;此外,维迪西妥单抗治疗后的TRAEs大多为1/2级,安全性良好^[66]。鉴于这些数据,维迪西妥单抗已成为国内第一个获批治疗UC的ADC药物。

3.3 靶向FGFR治疗BCa

尽管目前大多数FGFR抑制剂仍处于探索阶段,但一些研究已经证明了FGFR抑制剂在BCa治疗中

的重要作用。

厄达替尼(Erdafitinib)是一种选择性FGFR抑制剂, 一项开放标签Ⅱ期研究评估了厄达替尼的疗效和安全性, 该研究共纳入99名预先测定有FGFR突变的局部晚期或转移性UC患者, 这些患者均接受了至少一次化疗, 且在该研究中均接受了厄达替尼治疗, 主要终点是ORR, 次要终点包括PFS和OS。结果报告的ORR为40%(95% CI, 31%~50%), 包括3%的完全缓解和37%的部分缓解。此外, 在之前接受过免疫治疗的22名患者中, 确认的ORR为59%, mPFS为5.5个月, mOS为13.8个月, 疗效可观。不良反应方面, 46%的患者报告了≥3级的不良反应, 13%的患者因不良反应终止治疗, 没有发生与治疗相关的死亡事件, 安全性可控^[67]。根据这些数据, 厄达替尼成为全球首个获得FDA批准用于治疗铂类化疗后进展的具有*FGFR2*或*FGFR3*基因变异的局部晚期或转移性UC的靶向治疗药物^[68]。

除了厄达替尼, 其他几种FGFR抑制剂也在评估列表中。罗加替尼(Rogaratinib)是一种FGFR1-4高效抑制剂。在一项Ⅰ期研究中, 入组52名FGFR1-3 mRNA过表达的UC患者, 结果显示, UC患者队列ORR较高, 疗效显著^[69]。另一项随机Ⅱ/Ⅲ期试验FORT-1, 入组FGFR1/3 mRNA阳性晚期或转移性UC患者, 评估了罗加替尼组和标准化疗组(多西他赛、紫杉醇或长春花碱)的疗效, 结果表明, 罗加替尼和标准化疗组的ORR、OS和PFS均无差异。值得注意的是, 在随后的回顾性分析中, FGFR3 DNA改变患者的总体反应率更高(罗加替尼组为52.4%, 化疗组为26.7%), 值得进一步研究^[70]。

英菲格拉替尼(Infiratinib)是一种口服生物可利用的选择性FGFR1-3抑制剂, 目前已被FDA批准用于治疗携带FGFR2融合或重排且不可切除的局部晚期或转移性胆管癌患者。英菲格拉替尼在一项Ⅱ期试验中对67名转移性且携带FGFR3突变的UC患者进行了评估, 64.2%的患者疾病得到控制, ORR为25.4%, mPFS为3.75个月, 有效控制了疾病进展^[71]。目前, 正在进行一项Ⅲ期、双盲、随机、安慰剂对照试验(NCT04197986), 评估英菲格拉替尼在有复发风险的高危肌层浸润性UC患者的辅助治疗中的作用。

佩米替尼(Pemigatinib)是选择性FGFR1-3抑制剂, Fight-201研究(NCT02872714)探索了佩米替尼在*FGFR3*基因突变或融合的转移性或手术不可切BCa患者中的疗效。*FGFR3*基因改变队列回报ORR达25%, 最常见的TRAEs为腹泻(44.6%)、口腔炎/脱发/高磷酸血症均为42.7%^[72], 该研究展示的数据可观, 但同时产生的药物不良反应同样不能忽视。

3.4 靶向VEGF/VEGFR治疗BCa

贝伐珠单抗(Bevacizumab)是第一个重组人抗血管内皮生长因子单克隆抗体, 竞争性结合VEGFR, 使其不能与配体VEGF-A结合, 进而阻断了肿瘤血管生成的信号传导通路, 抑制肿瘤血管生成。一项随机Ⅲ期试验(CALGB90601)评估了GC联合贝伐珠单抗或安慰剂治疗晚期UC患者的疗效及安全性, 该研究共纳入506名在12个月内未接受过化疗的转移性UC患者, 随机分配贝伐珠单抗+GC组和安慰剂+GC组, 主要评价终点是OS, 次要终点是PFS。结果显示, 贝伐珠单抗+GC组的mOS、mPFS和TRAEs较安慰剂+GC组没有显著差异^[73], GC联合贝伐珠单抗治疗转移性UC患者并未看到明显的生存获益。

雷莫芦单抗(Ramucirumab)是一种主要针对VEGFR-2靶点的抗血管生成抑制剂, 也是目前全球唯一的VEGFR-2单靶点的单克隆抗体。一项随机、双盲、Ⅲ期临床试验(NCT02426125), 入组了530名铂类化疗期间或之后发生进展的晚期或转移性UC患者, 随机分配雷莫芦单抗+多西他赛组($n=263$)或安慰剂组+多西他赛组($n=267$), 评价终点为PFS和OS, 研究结果显示, 雷莫芦单抗组的mPFS和mOS优于安慰剂组, 然而相较于安慰剂组, 雷莫芦单抗组报告了更多的≥3级TRAEs, 且雷莫芦单抗组因治疗相关导致死亡的不良事件也高达8例, 安全性不能得到保障^[74]。

3.5 靶向IGFR抑制剂治疗BCa

有研究证明, 相较于良性膀胱肿瘤, IGF-1R在MIBC组织中过表达, 同时, IGF-1R通过激活AKT和MAPK通路, 促进BCa相关细胞T24和5637的迁移和侵袭^[75], 抑制IGF-1R信号传导有助于减少BCa细胞的增殖, 并增加其凋亡^[76]。目前, 针对IGF-1R的靶向治疗已经应用于多种癌症的研究,

IGF-1R抑制剂如IGF-1R抗体、IGF-1R TKI等，已 在一些癌症中显示出治疗潜力。特普妥单抗 (Tepezza)是目前唯一获批的靶向IGF-1R的抗体类 药物，用于治疗甲状腺眼病；其他药物如IGF-1R 抗体类加尼妥单抗(Ganitumab)(一种抗IGF-1R单克 隆抗体，具有阻断IGF-1和IGF-2与其受体结合的作 用)、鬼白苦素(Picropodophyllin)等大多处于临床试 验阶段，用于治疗非小细胞肺癌等实体瘤，应用 于BCa的临床研究尚未开展。

3.6 靶向c-Met/RON治疗BCa

在各种动物模型和癌症类型的临床前研究中， 已确定c-Met/RON是一种引人注目的靶点。Cheng 等^[77]研究发现，RON和c-Met的共表达与BCa患者的 短OS和PFS有关，表明RON和c-Met在BCa进展 中可能发挥重要作用。多项临床前研究已在细胞 实验和动物模型中证明了靶向c-Met药物治疗BCa 的可行性。如通过调控非编码RNA的表达，可以 影响c-Met的表达和功能，进而抑制BCa的发生和 发展^[52]。同样有研究表明，RON通过激活MAPK/ RSK/CREB通路来增强CXCR4的表达，促进BCa细 胞的迁移和侵袭，抑制RON的表达可以抑制BCa的 生长^[53]。Zt/g4是一种靶向RON的单克隆抗体，

Chen等^[78]发现，Zt/g4与表柔比星(Epirubicin)结合 可促进BCa细胞G₁/S期阻滞和凋亡，进而提高表柔 比星化疗敏感性。

尽管c-Met/RON在BCa基础研究方面展现出一定 前景，但目前关于c-Met/RON抑制剂在BCa中的 作用仍缺乏临床研究。克唑替尼(Crizotinib)是一种 c-Met/RON小分子抑制剂，一项Ⅱ期、非随机研究 评估了克唑替尼对高表达c-Met/RON晚期UC患者 的疗效，评价终点为OS和PFS，但最终因患者招募 不足而结束。随着对c-Met/RON研究的深入，未来 针对c-Met/RON家族的靶向治疗有望成为BCa治疗 领域的一个研究方向。

4 总结和展望

BCa患者的临床选择药物有限，亟待新的治疗 突破。越来越多的研究表明，mRTKs在BCa发生发 展中起到重要作用，靶向mRTKs治疗BCa近年来正 在逐步走向临床。目前已经发展了包括单克隆抗 体、mRTKs小分子抑制剂、ADC等多种药物，而 且部分药物已经获批临床适应症。目前开展的靶 向mRTKs治疗UC的主要临床试验如表1所示，部 分药物在BCa治疗中疗效突出，为患者提供了颇具

表 1 靶向mRTKs在UC领域的主要临床试验开展情况

药名(商品名)	靶点	获批的临床试验，阶段， 状态	入组患者条件及人数(n)	干预措施	主要终点
吉非替尼(易瑞沙)	EGFR	NCT00041106，Ⅰ期，完成	局部晚期或转移性BCa患者(n=50)	吉西他滨、顺铂、吉 非替尼	ORR
		NCT00246974，Ⅱ期，完成	晚期或转移性UC患者(n=105)	吉西他滨、顺铂、吉 非替尼	疾病进展时间
		NCT00645593，Ⅱ期，完成	局部晚期或转移性UC患者(n=89)	吉西他滨、顺铂、西 妥昔单抗	ORR
		NCT00350025，Ⅱ期，完成	既往接受过治疗的晚期UC患者 (n=41)	西妥昔单抗、紫杉醇	PFS
曲妥珠单抗(安瑞泽)	HER-2	NCT00151034，Ⅱ期，完成	过表达HER-2的局部复发或转移性UC 患者(n=44)	曲妥珠单抗、紫杉 醇、卡铂、吉西他滨	心脏毒性
		NCT00238420，Ⅰ/Ⅱ期， 完成	接受过手术的BCa患者(n=70)	紫杉醇、放疗、曲妥 珠单抗	TRAEs
		NCT01828736，Ⅱ期，完成	过表达HER-2的晚期或转移性UC患者 (n=61)	曲妥珠单抗、吉西他 滨、卡铂、顺铂	PFS
拉帕替尼(泰立莎)	HER-2	NCT01382706，Ⅱ期，终止	不能通过手术切除的Ⅳ期BCa患者 (n=15)	多西他赛、拉帕替尼	PFS
		NCT00949455，Ⅱ/Ⅲ期， 未知	一线化疗后的HER-1和/或HER-2过表 达的局部晚期或转移性BCa患者 (n=204)	拉帕替尼、安慰剂	PFS
		NCT00623064，Ⅰ期，完成	局部晚期或转移性UC患者(n=18)	顺铂、吉西他滨、拉 帕替尼	最大耐受剂量

(续表1)

表1 靶向mRTKs在UC领域的主要临床试验开展情况

药名(商品名)	靶点	获批的临床试验，阶段，状态	入组患者条件及人数(<i>n</i>)	干预措施	主要终点
阿法替尼(吉泰瑞)	HER-2	NCT02122172，Ⅱ期，招募中	不能手术切除且经标准一线化疗后生长的UC患者(<i>n</i> =95)	阿法替尼	PFS
		NCT02780687，Ⅱ期，完成	伴有ERBB受体基因改变的晚期/转移性UC患者(<i>n</i> =42)	阿法替尼	PFS
维迪西妥单抗(爱地希)		NCT03507166，Ⅱ期，完成	转移性或不可切除的HER-2阳性UC患者(<i>n</i> =43)	维迪西妥单抗	ORR
NCT03809013，Ⅱ期，完成		局部晚期或转移性UC中HER-2过表达的患者(<i>n</i> =64)	维迪西妥单抗	ORR	
厄达替尼(Balversa)	FGFR	NCT02365597，Ⅱ期，进行中(不再招募)	伴有特异性 <i>FGFR</i> 基因组改变的转移性或手术不可切除的UC患者(<i>n</i> =239)	厄达替尼、咪达唑仑、二甲双胍	ORR
罗加替尼(BAY1163877)		NCT03410693，Ⅱ/Ⅲ期，完成	既往接受过含铂化疗的 <i>FGFR</i> 阳性局部晚期或转移性UC患者(<i>n</i> =175)	罗加替尼、化疗	ORR
英菲格拉替尼(Truseltiq)		NCT01004224，Ⅰ期，完成	晚期实体恶性肿瘤成人患者(<i>n</i> =208)	英菲格拉替尼	最大耐受剂量、推荐剂量
		NCT04197986，Ⅲ期，终止	易受 <i>FGFR3</i> 基因改变影响的侵袭性UC患者(<i>n</i> =39)	英菲格拉替尼、安慰剂	无病生存期
		NCT04972253，Ⅰ期，终止	<i>FGFR3</i> 或 <i>FGFR2</i> 突变且在手术前不能接受顺铂化疗的BCa患者(<i>n</i> =12)	英菲格拉替尼	剂量限制性毒性
佩米替尼(达伯坦)		NCT02872714，Ⅱ期，完成	伴有 <i>FGF/FGFR</i> 改变的转移性或手术不可切除的UC患者(<i>n</i> =263)	佩米替尼	ORR
贝伐珠单抗(安维汀)	VEGFR	NCT00942331，Ⅲ期，完成	晚期移行细胞癌患者(<i>n</i> =506)	贝伐珠单抗顺铂、吉西他滨、安慰剂	OS
雷莫芦单抗(希冉择)		NCT02426125，Ⅲ期，完成	基于铂类治疗后进展的局部晚期或不可切除或转移性UC患者(<i>n</i> =530)	雷莫芦单抗、多西他赛、安慰剂	PFS

前景的治疗策略。同时, 靶向mRTKs药物也面临许多挑战, 如耐药、脱靶毒性等。此外, 靶向mRTKs治疗BCa的关键在于个体化治疗, 随着精准医学检测与治疗手段的不断进步, 可以预期, 未来靶向mRTKs治疗会在BCa的治疗中发挥更大的作用。

作者贡献声明:

郭昭群: 设计论文框架, 起草撰写文章, 绘制图表, 论文修改;
王雍博、潘锦锋、王科洁: 资料查询, 数据收集;
叶沙洲、贾晓龙: 指导撰写文章;
马 琪: 拟定写作思路, 指导撰写文章并定稿。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

参考文献

[1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249

[2] Siegel RL, Giaquinto AN, Jemal A. Cancer statistics, 2024. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(1): 12-49

[3] Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(3): 229-263

[4] Jubber I, Ong S, Bukavina L, et al. Epidemiology of bladder cancer in 2023: a systematic review of risk factors. *Eur Urol*, 2023, 84(2): 176-190

[5] Tan Z, Chen X, Zuo J, et al. Comprehensive analysis of scRNA-Seq and bulk RNA-Seq reveals dynamic changes in the tumor immune microenvironment of bladder cancer and establishes a prognostic model. *J Transl Med*, 2023, 21(1): 223

[6] Schultz DF, Billadeau DD, Jois SD. EGFR trafficking: effect of dimerization, dynamics, and mutation. *Front Oncol*, 2023, 13: 1258371

[7] Shaban N, Kamashev D, Emelianova A, et al. Targeted inhibitors of EGFR: structure, biology, biomarkers, and clinical applications. *Cells*, 2023, 13(1): 47

[8] Ohmori T, Yamaoka T, Ando K, et al. Molecular and clinical features of EGFR-TKI-associated lung Injury. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(2): 792

- [9] Eriksson P, Sjö Dahl G, Chebil G, et al. HER2 and EGFR amplification and expression in urothelial carcinoma occurs in distinct biological and molecular contexts. *Oncotarget*, 2017, 8(30): 48905-48914
- [10] van der Fels CAM, Leliveld A, Buikema H, et al. VEGF, EGFR and PSMA as possible imaging targets of lymph node metastases of urothelial carcinoma of the bladder. *BMC Urol*, 2022, 22(1): 213
- [11] Hashmi AA, Hussain ZF, Irfan M, et al. Prognostic significance of epidermal growth factor receptor (EGFR) over expression in urothelial carcinoma of urinary bladder. *BMC Urol*, 2018, 18(1): 59
- [12] Imai T, Kimura M, Takeda M, et al. Significance of epidermal growth factor receptor and c-erbB-2 protein expression in transitional cell cancer of the upper urinary tract for tumour recurrence at the urinary bladder. *Br J Cancer*, 1995, 71(1): 69-72
- [13] Arfaoui AT, Mejri S, Belhaj R, et al. Prognostic value of immunohistochemical expression profile of epidermal growth factor receptor in urothelial bladder cancer. *J Immunoassay Immunochem*, 2016, 37(4): 359-367
- [14] Berger MS, Greenfield C, Gullick WJ, et al. Evaluation of epidermal growth factor receptors in bladder tumours. *Br J Cancer*, 1987, 56(5): 533-537
- [15] Popov Z, Gil-Diez-de-Medina S, Ravery V, et al. Prognostic value of EGF receptor and tumor cell proliferation in bladder cancer: therapeutic implications. *Urol Oncol*, 2004, 22(2): 93-101
- [16] Kim WT, Kim J, Yan C, et al. S100A9 and EGFR gene signatures predict disease progression in muscle invasive bladder cancer patients after chemotherapy. *Ann Oncol*, 2014, 25(5): 974-979
- [17] Mansour AM, Abdelrahim M, Laymon M, et al. Epidermal growth factor expression as a predictor of chemotherapeutic resistance in muscle-invasive bladder cancer. *BMC Urol*, 2018, 18(1): 100
- [18] Bryan RT, Regan HL, Pirrie SJ, et al. Protein shedding in urothelial bladder cancer: prognostic implications of soluble urinary EGFR and EpCAM. *Br J Cancer*, 2015, 112(6): 1052-1058
- [19] Zhu Y, Zhu X, Wei X, et al. HER2-targeted therapies in gastric cancer. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2021, 1876(1): 188549
- [20] Weinstein JN, Collisson EA, Mills GB, et al. The cancer genome atlas pan-cancer analysis project. *Nat Genet*, 2013, 45(10): 1113-1120
- [21] Ross JS, Wang K, Gay LM, et al. A high frequency of activating extracellular domain *ERBB2* (HER2) mutation in micropapillary urothelial carcinoma. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(1): 68-75
- [22] Yan M, Schwaederle M, Arguello D, et al. HER2 expression status in diverse cancers: review of results from 37,992 patients. *Cancer Metastasis Rev*, 2015, 34(1): 157-164
- [23] Simon R, Atefy R, Wagner U, et al. HER-2 and TOP2A coamplification in urinary bladder cancer. *Int J Cancer*, 2003, 107(5): 764-772
- [24] Jalali Nadoushan MR, Taheri T, Jouian N, et al. Overexpression of HER-2/neu oncogene and transitional cell carcinoma of bladder. *Urol J*, 2007, 4(3): 151-154
- [25] Krüger S, Weitsch G, Büttner H, et al. HER2 overexpression in muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: Prognostic implications. *Int J Cancer*, 2002, 102(5): 514-518
- [26] Coogan CL, Estrada CR, Kapur S, et al. HER-2/neu protein overexpression and gene amplification in human transitional cell carcinoma of the bladder. *Urology*, 2004, 63(4): 786-790
- [27] Patelli G, Zeppellini A, Spina F, et al. The evolving panorama of HER2-targeted treatments in metastatic urothelial cancer: a systematic review and future perspectives. *Cancer Treat Rev*, 2022, 104: 102351
- [28] Hayashi T, Seiler R, Oo HZ, et al. Targeting HER2 with T-DM1, an antibody cytotoxic drug conjugate, is effective in HER2 over expressing bladder cancer. *J Urol*, 2015, 194(4): 1120-1131
- [29] Chakravarti A, Winter K, Wu CL, et al. Expression of the epidermal growth factor receptor and Her-2 are predictors of favorable outcome and reduced complete response rates, respectively, in patients with muscle-invasive bladder cancers treated by concurrent radiation and cisplatin-based chemotherapy: a report from the Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005, 62(2): 309-317
- [30] Zhao J, Xu W, Zhang Z, et al. Prognostic role of HER2 expression in bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol*, 2015, 47(1): 87-94
- [31] Ding W, Tong S, Gou Y, et al. Human epidermal growth factor receptor 2: a significant indicator for predicting progression in non-muscle-invasive bladder cancer especially in high-risk groups. *World J Urol*, 2015, 33(12): 1951-1957
- [32] Moustakas G, Kampantais S, Nikolaidou A, et al. HER-2 overexpression is a negative predictive factor for recurrence in patients with non-muscle-invasive bladder cancer on intravesical therapy. *J Int Med Res*, 2020, 48(1): 300060519895847
- [33] Ascione CM, Napolitano F, Esposito D, et al. Role of FGFR3 in bladder cancer: treatment landscape and future challenges. *cancer Treat Rev*, 2023, 115: 102530

- [34] Katoh M, Loriot Y, Brandi G, et al. FGFR-targeted therapeutics: clinical activity, mechanisms of resistance and new directions. *Nat Rev Clin Oncol*, 2024, 21(4): 312-329
- [35] Du S, Zhang Y, Xu J. Current progress in cancer treatment by targeting FGFR signaling. *Cancer Biol Med*, 2023, 20(7): 490-499
- [36] Audenet F, Isharwal S, Cha EK, et al. Clonal relatedness and mutational differences between upper tract and bladder urothelial carcinoma. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(3): 967-976
- [37] Helsten T, Schwaederle M, Kurzrock R. Fibroblast growth factor receptor signaling in hereditary and neoplastic disease: biologic and clinical implications. *Cancer Metastasis Rev*, 2015, 34(3): 479-496
- [38] 周昌东, 杨新平, 田玉新, 等. UHRF1在膀胱尿路上皮癌中对HIF1 α -VEGF通路的调控作用. *现代生物医学进展*, 2021, 21(3): 7
- [39] Ghalehbandi S, Yuzugulen J, Pranjol MZI, et al. The role of VEGF in cancer-induced angiogenesis and research progress of drugs targeting VEGF. *Eur J Pharmacol*, 2023, 949: 175586
- [40] Xia G, Kumar SR, Hawes D, et al. Expression and significance of vascular endothelial growth factor receptor 2 in bladder cancer. *J Urol*, 2006, 175(4): 1245-1252
- [41] Soni UK, Jenny L, Hegde RS. IGF-1R targeting in cancer—does sub-cellular localization matter? *J Exp Clin Cancer Res*, 2023, 42(1): 273
- [42] Forbes BE, Blyth AJ, Wit JM. Disorders of IGFs and IGF-1R signaling pathways. *Mol Cell Endocrinol*, 2020, 518: 111035
- [43] Rochester MA, Patel N, Turney BW, et al. The type 1 insulin-like growth factor receptor is over-expressed in bladder cancer. *BJU Int*, 2007, 100(6): 1396-1401
- [44] Gonzalez-Roibon N, Kim JJ, Faraj SF, et al. Insulin-like growth factor-1 receptor overexpression is associated with outcome in invasive urothelial carcinoma of urinary bladder: a retrospective study of patients treated using radical cystectomy. *Urology*, 2014, 83(6): 1444.e1-1444.e6
- [45] Zhao Y, Ye W, Wang YD, et al. HGF/c-Met: a key promoter in liver regeneration. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 808855
- [46] Park M, Dean M, Kaul K, et al. Sequence of MET protooncogene cDNA has features characteristic of the tyrosine kinase family of growth-factor receptors. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1987, 84(18): 6379-6383
- [47] Zhang Z, Li D, Yun H, et al. Opportunities and challenges of targeting c-Met in the treatment of digestive tumors. *Front Oncol*, 2022, 12: 923260
- [48] Torres-Jiménez J, Albarrán-Fernández V, Pozas J, et al. Novel tyrosine kinase targets in urothelial carcinoma. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(2): 747
- [49] Su P, Zhang M, Kang X. Targeting c-Met in the treatment of urologic neoplasms: current status and challenges. *Front Oncol*, 2023, 13: 1071030
- [50] Feng Y, Yang Z, Xu X. c-Met: a promising therapeutic target in bladder cancer. *Cancer Manag Res*, 2022, 14: 2379-2388
- [51] Hunt BG, Fox LH, Davis JC, et al. An introduction and overview of ron receptor tyrosine kinase signaling. *Genes (Basel)*, 2023, 14(2): 517
- [52] Chen JF, Yu BX, Ma L, et al. RON is overexpressed in bladder cancer and contributes to tumorigenic phenotypes in 5637 cells. *Oncol Lett*, 2018, 15(5): 6547-6554
- [53] Chen J, Wang K, Ye S, et al. Tyrosine kinase receptor RON activates MAPK/RSK/CREB signal pathway to enhance CXCR4 expression and promote cell migration and invasion in bladder cancer. *Aging (Albany NY)*, 2022, 14(17): 7093-7108
- [54] You KS, Yi YW, Cho J, et al. Potentiating therapeutic effects of epidermal growth factor receptor inhibition in triple-negative breast cancer. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2021, 14(6): 589
- [55] Philips GK, Halabi S, Sanford BL, et al. A phase II trial of Cisplatin (C), Gemcitabine (G) and Gefitinib for advanced urothelial tract carcinoma: Results of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) 90102. *Ann Oncol*, 2009, 20(6): 1074-1079
- [56] Miller K, Morant R, Stenzl A, et al. A phase ii study of the central european society of anticancer-drug research (cesar) group: results of an open-label study of Gemcitabine plus Cisplatin with or without concomitant or sequential Gefitinib in patients with advanced or metastatic transitional cell carcinoma of the urothelium. *Urol Int*, 2016, 96(1): 5-13
- [57] Wong YN, Litwin S, Vaughn D, et al. Phase II trial of Cetuximab with or without Paclitaxel in patients with advanced urothelial tract carcinoma. *J Clin Oncol*, 2012, 30(28): 3545-3551
- [58] Hussain M, Daignault S, Agarwal N, et al. A randomized phase 2 trial of Gemcitabine/Cisplatin with or without Cetuximab in patients with advanced urothelial carcinoma. *Cancer*, 2014, 120(17): 2684-2693
- [59] Hussain MH, MacVicar GR, Petrylak DP, et al. Trastuzumab, Paclitaxel, Carboplatin, and Gemcitabine in advanced human epidermal growth factor receptor-2/neu-Positive urothelial carcinoma: results of a multicenter phase II national cancer institute trial. *J Clin Oncol*, 2007, 25(16): 2218-2224
- [60] Michaelson MD, Hu C, Pham HT, et al. A phase 1/2 trial

- of a combination of Paclitaxel and Trastuzumab with daily irradiation or Paclitaxel alone with daily irradiation after transurethral surgery for noncystectomy candidates with muscle-invasive bladder cancer (Trial NRG Oncology RTOG 0524). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2017, 97(5): 995-1001
- [61] Oudard S, Culine S, Vano Y, et al. Multicentre randomised phase II trial of Gemcitabine+Platinum, with or without Trastuzumab, in advanced or metastatic urothelial carcinoma overexpressing Her2. *Eur J Cancer*, 2015, 51(1): 45-54
- [62] Wülfing C, Machiels JP, Richel DJ, et al. A single-arm, multicenter, open-label phase 2 study of Lapatinib as the second-line treatment of patients with locally advanced or metastatic transitional cell carcinoma. *Cancer*, 2009, 115(13): 2881-2890
- [63] Powles T, Huddart RA, Elliott T. Phase III, double-blind, randomized trial that compared maintenance lapatinib versus placebo after first-line chemotherapy in patients with human epidermal growth factor receptor 1/2-positive metastatic bladder cancer. *J Urol*, 2017, 35(1): 48-55
- [64] Font A, Mellado B, Climent MA, et al. Phase II trial of Afatinib in patients with advanced urothelial carcinoma with genetic alterations in ERBB1-3 (LUX-Bladder 1). *Br J Cancer*, 2024, 130(3): 434-441
- [65] Sheng X, Yan X, Wang L, et al. Open-label, multicenter, phase II study of RC48-ADC, a HER2-targeting antibody-drug conjugate, in patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(1): 43-51
- [66] Sheng X, Wang L, He Z, et al. Efficacy and safety of Disitamab vedotin in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: a combined analysis of two phase II clinical trials. *J Clin Oncol*, 2024, 42(12): 1391-1402
- [67] Loriot Y, Necchi A, Park SH, et al. Erdafitinib in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. *N Engl J Med*, 2019, 381(4): 338-348
- [68] Szklener K, Chmiel P, Michalski A, et al. New directions and challenges in targeted therapies of advanced bladder cancer: the role of FGFR inhibitors. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(6): 1416
- [69] 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(10): 1454-1466
- [70] Sternberg CN, Petrylak DP, Bellmunt J, et al. FORT-1: phase II/III study of rogaratinib versus chemotherapy in patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma selected based on FGFR1/3 mRNA expression. *J Clin Oncol*, 2023, 41(3): 629-639
- [71] Pal SK, Rosenberg JE, Hoffman-Censits JH, et al. Efficacy of BGJ398, a Fibroblast Growth Factor Receptor 1-3 Inhibitor, in Patients with Previously Treated Advanced Urothelial Carcinoma with FGFR3 Alterations. *Cancer Discov*, 2018, 8(7): 812-821
- [72] Necchi A, Pouessel D, Leibowitz R, et al. Pemigatinib for metastatic or surgically unresectable urothelial carcinoma with FGF/FGFR genomic alterations: final results from FIGHT-201. *Ann Oncol*, 2024, 35(2): 200-210
- [73] Rosenberg JE, Ballman KA, Halabi S, et al. Randomized phase III trial of Gemcitabine and Cisplatin with Bevacizumab or Placebo in patients with advanced urothelial carcinoma: results of CALGB 90601 (Alliance). *J Clin Oncol*, 2021, 39(22): 2486-2496
- [74] Petrylak DP, de Wit R, Chi KN, et al. Ramucirumab plus Docetaxel versus Placebo plus Docetaxel in patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma after platinum-based therapy (RANGE): overall survival and updated results of a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2020, 21(1): 105-120
- [75] Metalli D, Lovat F, Tripodi F, et al. The insulin-like growth factor receptor I promotes motility and invasion of bladder cancer cells through AKT- and mitogen-activated protein kinase-dependent activation of paxillin. *Am J Pathol*, 2010, 176(6): 2997-3006
- [76] Jung JI, Cho HJ, Kim J, et al. trans-10, cis-12 conjugated linoleic acid inhibits insulin-like growth factor-I receptor signaling in TSU-Pr1 human bladder cancer cells. *J Med Food*, 2010, 13(1): 13-19
- [77] Cheng HL, Liu HS, Lin YJ, et al. Co-expression of RON and MET is a prognostic indicator for patients with transitional-cell carcinoma of the bladder. *Br J Cancer*, 2005, 92(10): 1906-1914
- [78] Chen JF, Yu BX, Yu R, et al. Monoclonal antibody Zt/g4 targeting RON receptor tyrosine kinase enhances chemosensitivity of bladder cancer cells to Epirubicin by promoting G₁/S arrest and apoptosis. *Oncol Rep*, 2017, 37(2): 721-728