

FGFR2b——胃癌新兴靶点

盛伟琪 教授

复旦大学附属肿瘤医院

在征程 On
Going
创未来

仅供医疗卫生专业人士学术参考之用（请勿分发或转发）
Used with permission of Five Prime.

01

PART 01

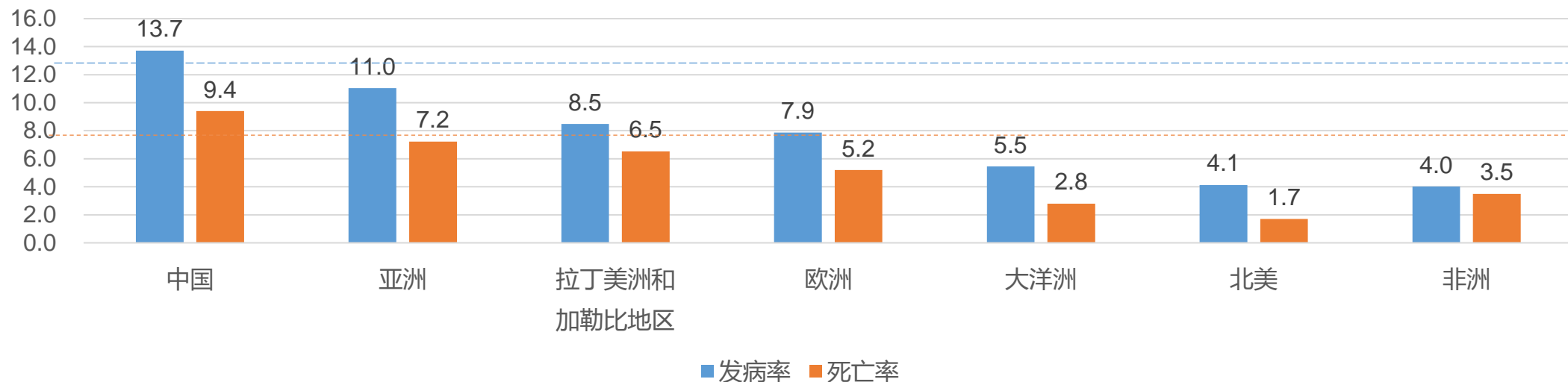
第一部分

胃癌诊治任重道远，精准治疗带来契机

胃癌是最常见的恶性肿瘤之一，我国胃癌发病率死亡率双高

- ★ 2022年中国恶性肿瘤流行情况分析显示：胃癌新发病例近36万，约占全球胃癌新发病例的40%，在中国恶性肿瘤新发病例中排名第五；死亡病例26万，在中国恶性肿瘤死亡病例中排名第三。我国胃癌的发病率和死亡率均远高于全球其他地区。

2022年全球胃癌发病率和死亡率
按年龄标准化率（世标率）每十万人

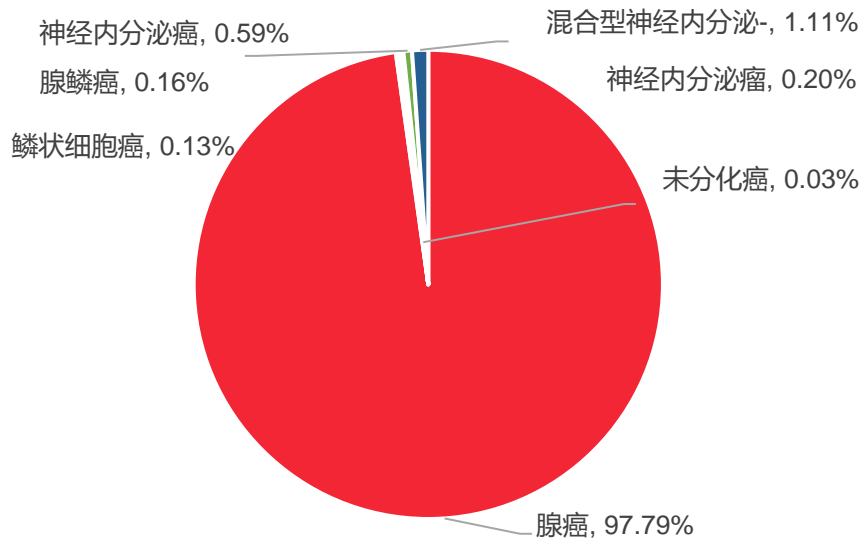


胃癌是一种复杂且异质性高的疾病，且我国胃癌具有一定的特殊性

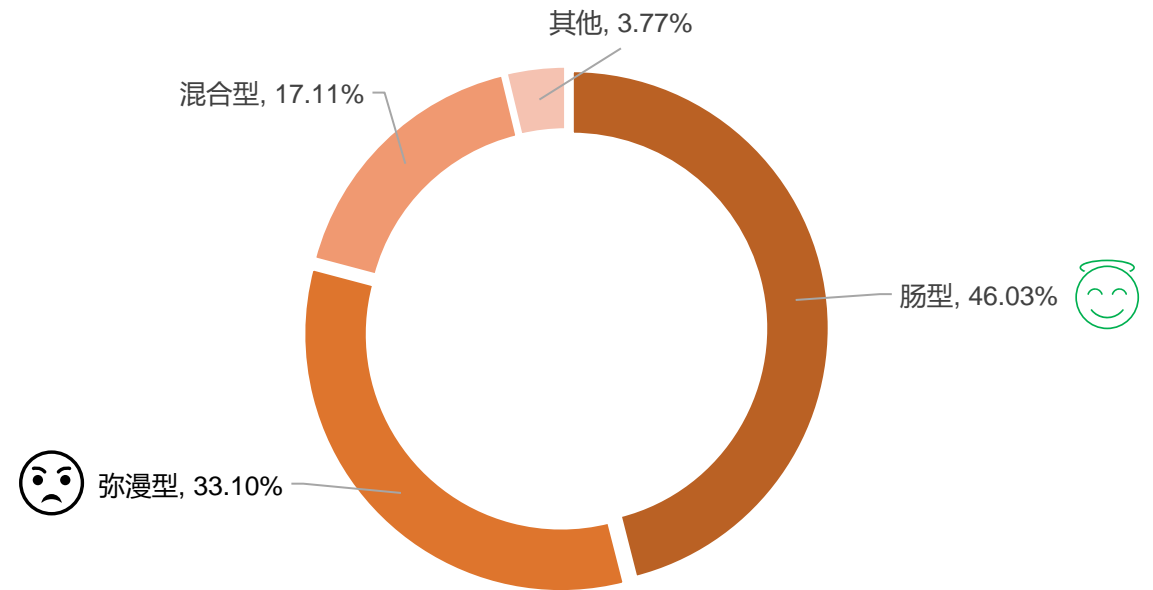
经典的胃癌病理分型主要依据大体及组织学形态、细胞生物学特性进行分类，最常用的分型标准为Laurén分型和世界卫生组织(WHO)分型。虽然既往的分类系统有助于预后判断和治疗决策，但胃癌存在着高肿瘤异质性，使得其治疗进展一直不尽人意。



WHO消化系统分型第5版(中国胃癌人群, n=3071): 以腺癌为主



Lauren分型(中国胃癌人群, n=982): 以肠型和弥漫型为主, 而国外的肠型/高分化型占比较高(占比85%-90%), 肠型预后相对较好, 弥漫型预后较差



1. LAUREN P. Acta Pathol Microbiol Scand. 1965;64:31-49. 2. Nagtegaal ID, et al. Histopathology. 2020 Jan;76(2):182-188. 3. Ajani JA. Transl Gastroenterol Hepatol. 2021;6:49. 4. 国家卫健委. 胃癌诊疗指南 2022年版. 5. Tang D, et al. Ann Transl Med. 2021 Apr;9(8):646. 6. 马乾宸,张本炎,芮炜玮,等. 诊断学理论与实践, 2022. 7. Qiu H, et al. Cancer Commun (Lond). 2021 Oct;41(10):1037-1048. 8. De Mello RA, et al. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2018;38:249-261. 9. 中国抗癌协会胃癌专业委员会,中国抗癌协会肿瘤内镜学专业委员会,梁寒,等. 中国肿瘤临床, 2023, 50(19):973-982. 10. 2024版 CSCO 胃癌诊疗指南. 11. Van Cutsem E, et al. Gastric Cancer. 2015;18:476-484. 12. Kelly CM, et al. J Gastrointest Oncol. 2016;7:750-762. 13. Vos EL, et al. J Clin Oncol. 2021;39:244. 14. Quaas A, et al. Eur J Cancer. 2022;173:95-104.

既往晚期胃癌一线治疗总生存难以突破2年，新兴靶点FGFR2b带来新突破

- || HER2开启了胃癌精准治疗的篇章，随后免疫治疗也显示在MSI-H/dMMR和PD-L1表达的胃癌患者中具有更显著的临床获益。
- || 但目前晚期胃癌一线治疗的总生存期还很难突破两年，临床亟待发现更多靶点，为精准治疗进一步改善患者生存提供基础。
- || **新兴靶点FGFR2b的出现，靶向FGFR2b的贝玛妥珠单抗首次使得晚期胃癌一线治疗总生存期超过2年。**

靶点	临床研究	分期	治疗	OS (月, 试验组 vs 对照组)
HER2过表达/扩增	ToGA研究	三期	+HER2单抗	13.8 vs 11.1 ¹
	KEYNOTE-811研究	三期	+HER2单抗+PD-1单抗	20.0 vs 15.7 ²
MSI-H/dMMR	CheckMate-649研究	三期	+PD-1单抗	38.7 vs 12.3 ³
PD-L1表达	CheckMate-649研究	三期	+PD-1单抗	14.4-18.4 vs 11.1-12.9 ^{3,4}
CLDN18.2过表达	SPOTLIGHT研究/GLOW研究	三期	+CLDN18.2单抗	14.4-18.2 vs 12.1-15.5 ^{5,6}
FGFR2b过表达	FIGHT研究	二期	+FGFR2b单抗	24.7 vs 11.1⁷ (FGFR2b过表达 ≥10% 2+/3+)



1. Bang YJ, et al. Lancet. 2010 Aug 28;376(9742):687-97.
2. Janjigian YY, et al. Lancet. 2023 Dec 9;402(10418):2197-2208.
3. Janjigian YY, et al. J Clin Oncol. 2024 Jun 10;42(17):2012-2020.
4. Xu J, et al. JAMA. 2023 Dec 5;330(21):2064-2074.
5. Shitara K, et al. Lancet. 2023 May 20;401(10389):1655-1668.
6. Shah MA, et al. Nat Med. 2023 Aug;29(8):2133-2141.
7. Zev A. Wainberg, et al. Gastric Cancer. 2024 May;27(3):558-570.

02

PART 02

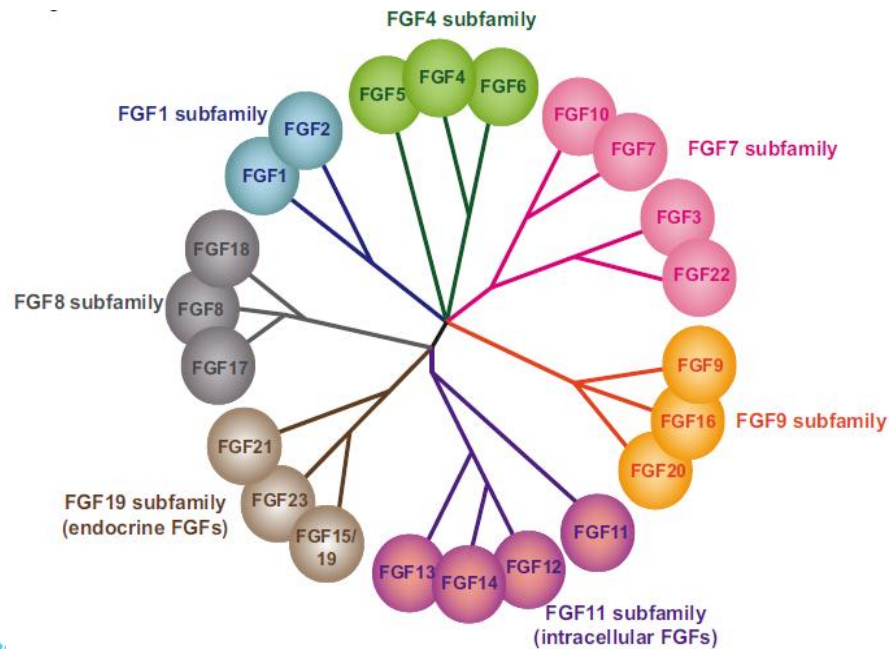
第二部分

胃癌新兴靶点—FGFR2b

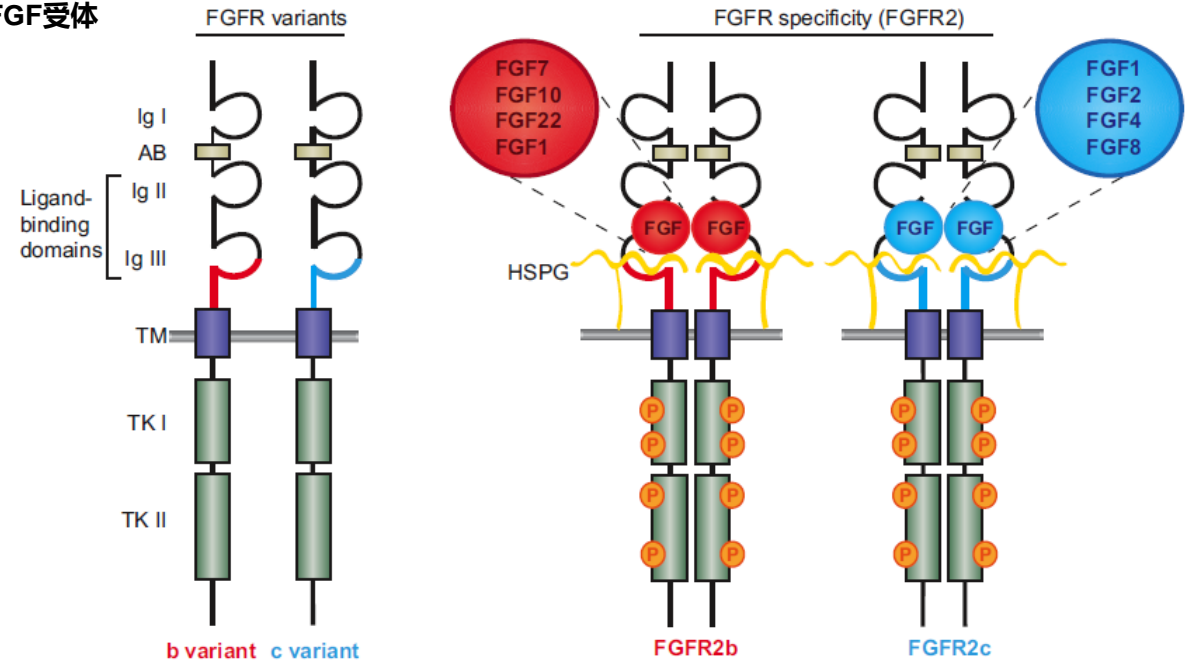
FGF/FGFR信号通路的组成

- **成纤维细胞生长因子 (FGFs)**：是一组高度保守的多肽，包括23个因子，即FGF1-23。调节多种细胞的迁移、增殖、分化、存活、代谢活动和神经功能。
- **成纤维细胞生长因子受体 (FGFRs)**：包含 4 个高度保守的跨膜受体FGFR1-4 和 1 个缺少胞内激酶区域的受体 FGFR5。FGFR蛋白由三个细胞外免疫球蛋白 (Ig) 结构域 (IgI, II, III)、一个跨膜区域和细胞内酪氨酸激酶 (TK) 结构域组成；IgII和IgIII结构域形成配体结合口袋，可与不同的FGF配体特异性结合。

FGF配体



FGF受体



基于系统发育分析，FGFs可分为七个亚家族，但也有研究提出存在8个FGF家族，FGF3形成一个单独的“家族”，只有一个成员。

配体的特异性结合是由Ig-III域的选择性剪接产生的。Ig III的前半部分由一个固定外显子 (IIIa) 编码，该外显子拼接到一个外显子IIIb或IIIc，这两个外显子拼接编码跨膜 (TM) 区域的外显子。上皮组织主要表达IIIb亚型，间充质组织表达IIIc。FGFR4表达为一个单一的亚型，与FGFR-IIIc相似。

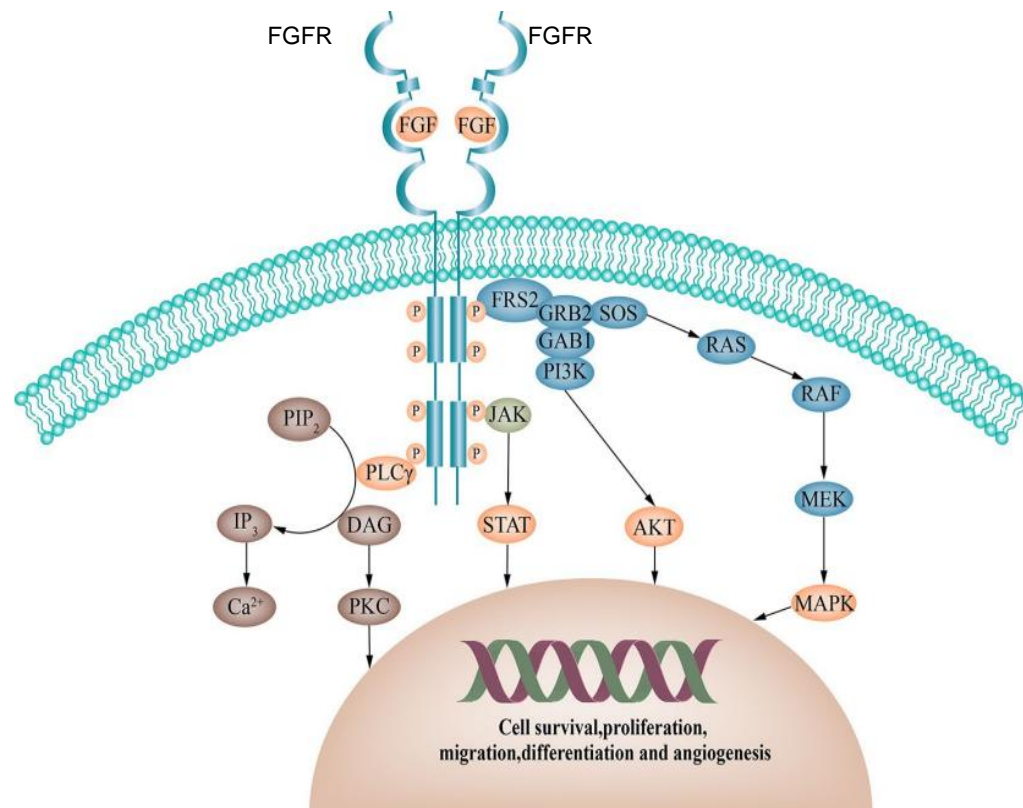
FGFs和FGFR特异性结合，激活下游信号通路参与多种生物学功能

- 信号转导：**FGFs与其受体特异性FGFR结合后，通过诱导受体二聚化和自磷酸化激活下游PI3K/AKT、RAS/MAPK、JAK/STAT及磷脂酶C γ (PLC γ) 信号通路，从而调节细胞生长、增殖、迁移、分化和血管生成等多种生物学功能。

典型和内分泌型FGF的受体特异性¹

FGF subfamily	FGF	Cofactor	Receptor specificity
FGF1 subfamily	FGF1 FGF2		[All FGFRs [FGFR 1c, 3c > 2c, 1b, 4 Δ
FGF4 subfamily	FGF4 FGF5 FGF6		[FGFR 1c, 2c > 3c, 4 Δ
FGF7 subfamily	FGF3 FGF7 FGF10 FGF22		[FGFR 2b > 1b
FGF8 subfamily	FGF8 FGF17 FGF18		[FGFR 3c > 4 Δ > 2c > 1c >> 3b
FGF9 subfamily	FGF9 FGF16 FGF20		[FGFR 3c > 2c > 1c, 3b >> 4 Δ
FGF15/19 subfamily	FGF15/19 FGF21 FGF23		+ β Klotho + α Klotho

FGFR信号通路²



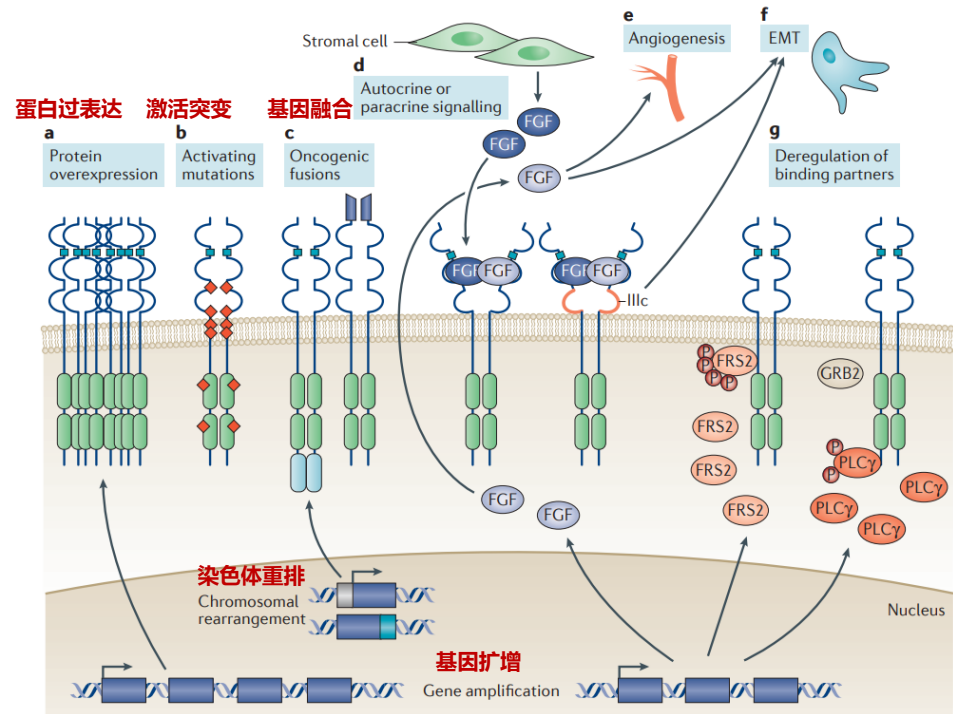
FGF/FGFR信号通路异常可能导致肿瘤的发生发展

- FGF信号通路异常与多种肿瘤的发生和进展高度相关，包括胆管癌、尿路上皮癌、胃癌、多发性骨髓瘤、前列腺癌和肺癌等。
- FGF信号通路异常可能通过多种机制促进肿瘤发生发展：包括**FGFR异常**、自分泌或旁分泌信号传导、血管生成、上皮-间质转化（EMT）及下游信号通路超活化等。
- 其中，**FGFR异常主要包括：基因扩增、基因突变、基因融合，以及蛋白过表达。**

肿瘤中FGFR异常¹

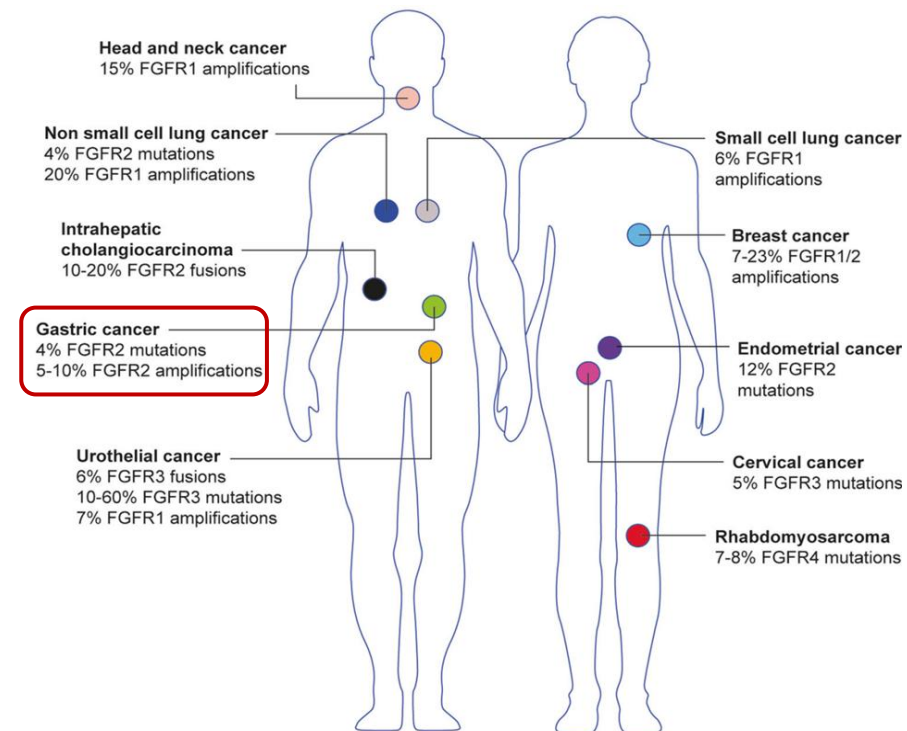
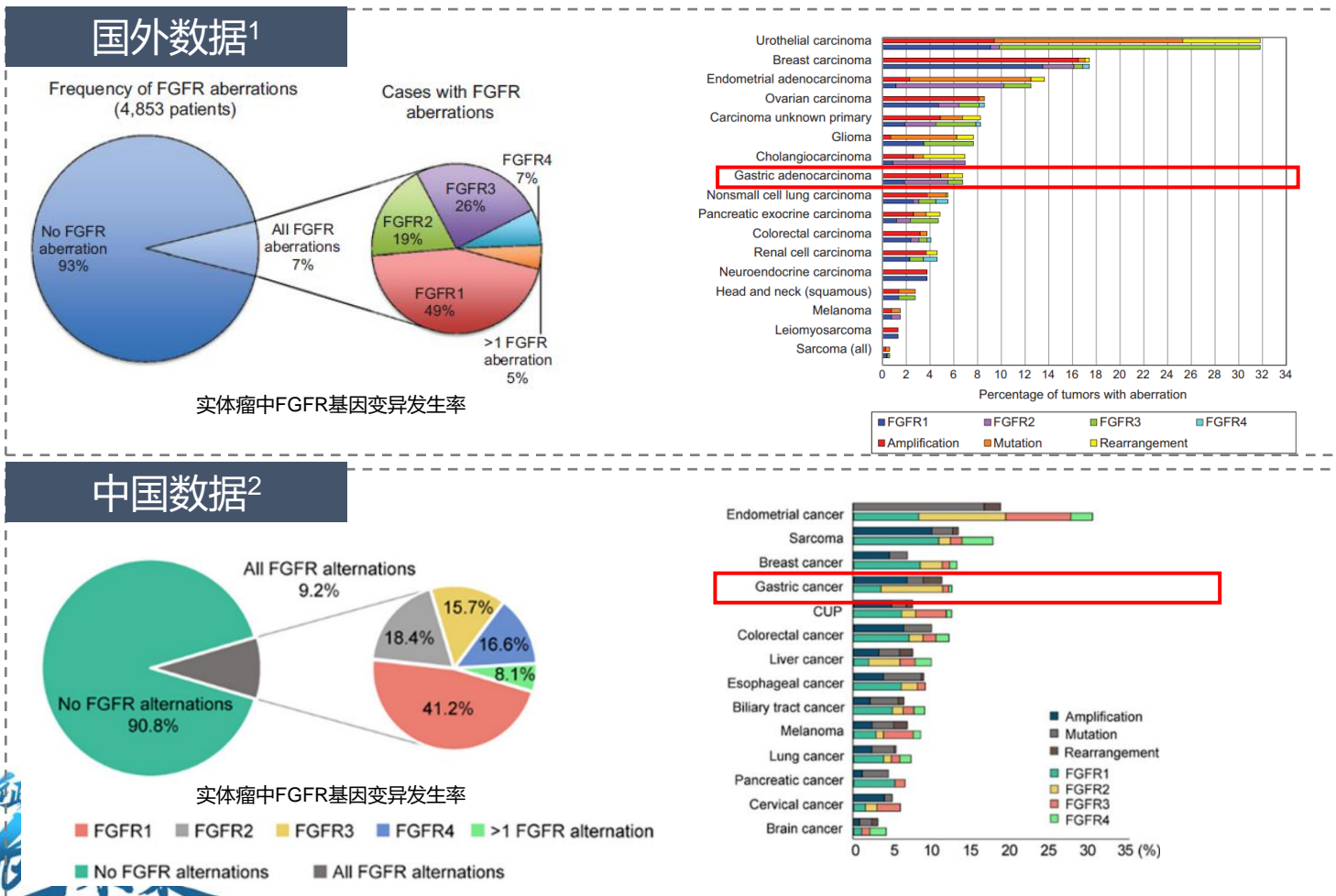
Gene	Type	Site	Cancers
FGFR1	Amplification		Breast cancer (ER+)
			Gastric cancer
			Lung cancer (SCC, SC)
			Ovarian cancer
FGFR1	Fusion	FGFR1-TACC1	Urothelial cancer
		BCR-FGFR1, CNTRL-FGFR1, ZMYM2-FGFR1, etc.	Glioblastoma
			MPN
FGFR1	Mutation	N546K	Ewing sarcoma
		N546K, K656E	Glioblastoma
FGFR2	Amplification		Breast cancer (TNBC)
			Gastric cancer
			Breast cancer
			Cholangiocarcinoma
FGFR2	Fusion	FGFR2-AFF3, FGFR2-CASP7	Lung cancer
		FGFR2-BICC1, FGFR2-PPHLN1, etc.	Breast cancer
		FGFR2-CIT	Endometrial cancer
FGFR2	Mutation	R203C, N549K, K659N	Lung cancer
		S252W, P253R, N549K, K659E	Breast cancer
		S252W, P253R, K659E	Lung cancer
FGFR3	Amplification		Ovarian and urothelial cancers
			Glioblastoma and lung cancer
	Fusion	FGFR3-TACC3	Lymphoma
		ETV6-FGFR3	Multiple myeloma
FGFR3	Mutation	t(4;14) (p16;q32)	Urothelial cancer
		FGFR3-BAIAP2L1, FGFR3-JAKMIP1, FGFR3-TACC3	Gallbladder cancer
		R248C, S249C, G370C, Y373C, G380R, K650M	Lung cancer
FGFR3	Mutation	R248C, S249C, G370C, K650E	Multiple myeloma
		R248C, Y373C, K650E/M	Urothelial cancer
		R248C, S249C, G370C, S371C, Y373C, N540S, K650E/M	Rhabdomyosarcoma
FGFR4	Mutation	N535K, V550E	

FGFR信号通路致癌机制²



FGFR 基因异常在多种恶性肿瘤中发生，在胃癌中主要为FGFR2 异常

- *FGFR1-4*基因异常在多种肿瘤中发生，但不同肿瘤突变基因、突变形式和发生率不同。
- 在尿路上皮癌中主要为*FGFR3*突变；在胆管癌中主要为*FGFR2*重排/融合；在胃癌中主要为*FGFR2*异常，*FGFR2*扩增相对常见，约5%~10%³。



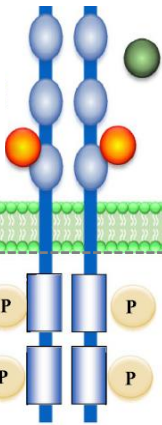
在胃癌领域，针对FGFR基因异常的靶向小分子TKIs尚处于早期研发阶段

- 目前共有4项泛FGFR抑制剂在尿路上皮癌和胆管癌中获批适应症。
- 但在胃癌治疗领域针对FGFR靶点尚无已获批药物，正在开发的药物以**小分子TKIs**（选择性TKIs和非选择性TKIs）居多¹，但大部分药物仍处于研发早期阶段且初步疗效不佳；可能的原因是小分子FGFR抑制剂的适应性和获得性耐药，以及受治疗相关毒性限制⁸。
- 小分子TKIs靶点检测方法为**检测FGFR基因异常（NGS/PCR）**。

FGFR TKIs靶点，已获批适应症及在胃癌临床研究初步结果

胞外

FGFR



作用于胞内酪氨酸激酶（TK）结构域

●Non-selective FGFR TKIs

Dovitinib
Lucitanib
Ponatinib
Nintedanib
Regorafenib
S49076
Lenvatinib
SOMCL-085

●Selective FGFR TKIs

Erdafitinib (JNJ-42756493)
Infigratinib (BGJ398)
Pemigatinib (INCB054828)
Rogaratinib (BAY1163877)
Futibatinib (TAS-120)
Derazantinib (ARQ 087)
LY2874455
AZD4547
Debio 1347 (CH5183284)
E7090
PRN1371
Alofanib (RPT835)
CPL304110

NGS/PCR检测
FGFR基因异常



药物	类型	靶点	已获批适应症及国家	在胃癌中的临床研究及初步结果		
				研究分期	治疗线数	初步结果
Erdafitinib (厄达替尼)	TKI	FGF R1-4	FGFR2/3基因改变 尿路上皮癌≥2L 	II	≥2L	FGFR2/3突变或融合GC (N=8) ² ORR 13%, mPFS 2.4m, mOS 3.6m
Futibatinib	TKI	FGF R1-4	FGFR2融合/重排 胆管癌≥2L 	2	≥3L	FGFR2扩增GC (N=28) ³ ORR 17.9%, mPFS 2.9 m mOS 5.9m
Infigratinib	TKI	FGF R1-3	FGFR2融合/重排 胆管癌≥2L (24年5月撤回)	II	≥3L	FGFR2扩增GC (N=19) ⁴ ORR 25%, mPFS 3.3m, mOS 8m 国内研发终止
Pemigatinib (佩米替尼)	TKI	FGF R1-3	FGFR2融合/重排 胆管癌≥2L 	II	≥2L	尚无胃癌数据报道
AZD4547	TKI	FGF R1-3	无	II	2L	FGFR2扩增GC (N=18) ⁵ mPFS 1.5m, mOS 4.9m 均无改善, 国内研发终止
Alofanib	TKI	FGF R2	无	Ib	≥2L	GC (N=21) ⁶⁻⁷ ORR 5.3%, mPFS 3.6m, mOS 7m

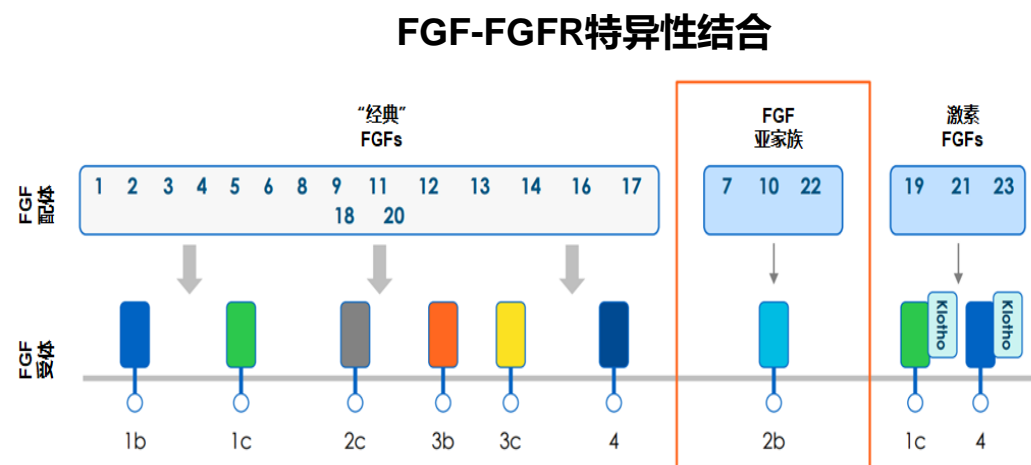
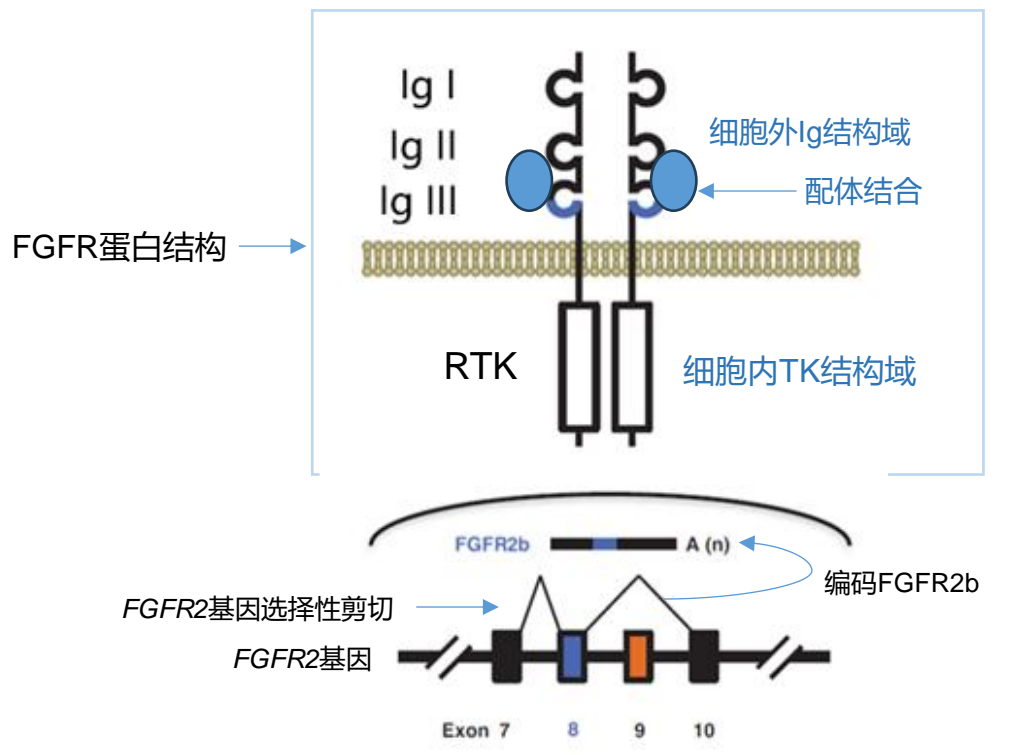
胞内



1. Ooki A, et al. Gastric Cancer. 2021 Nov;24(6):1169-1183. 2. Lancet Oncol. 2023 August ; 24(8): 925–935. 3. Satoh T, et al. Eur J Cancer. 2025 Jan 27;218:115262. 4. 2023 ESMO 1527P. 5. Van Cutsem E, et al. Ann Oncol. 2017 Jun 1;28(6):1316-1324. 6. 2022 ASCO e16077; 7. Tsimafeiyu I, et al. Invest New Drugs. 2023 Apr;41(2):324-332. 8. Lau DK, et.al. Biomedicines. 2024 May 17;12(5):1117.

FGFR2b蛋白是由FGFR2基因选择性剪切所编码，与FGF7/10/22选择性结合

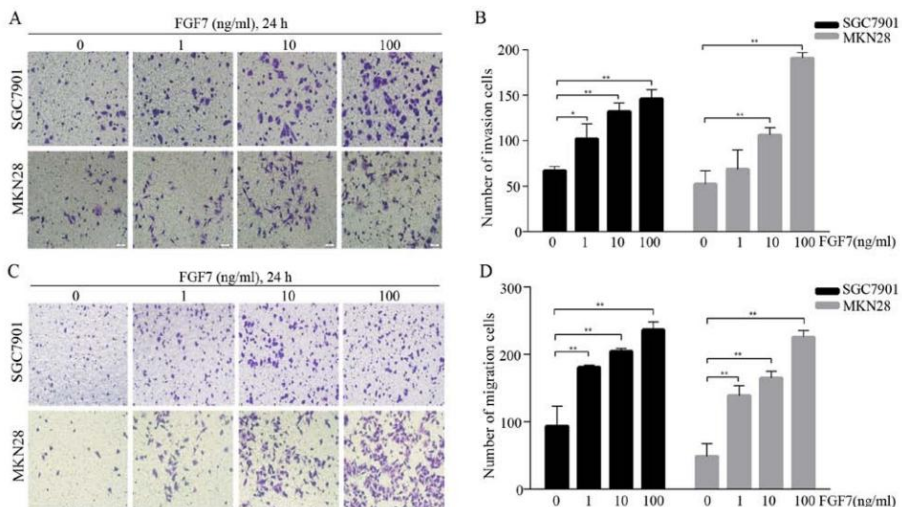
- FGFR2的选择性剪接是FGFR2驱动的信号转导调节的另一种机制，因为选择性剪接的FGFR2亚型具有不同的配体结合亲和力。
- FGFR2b (FGFR2IIIb) 是由FGFR2基因转录时发生选择性剪切，随后翻译产生的蛋白质之一，主要在上皮细胞中表达¹，
- 人体FGFs家族共包括22位成员，其中FGF7/10/22同属一个亚家族。FGFR2b对FGF 7、10和22具有强亲和力²。



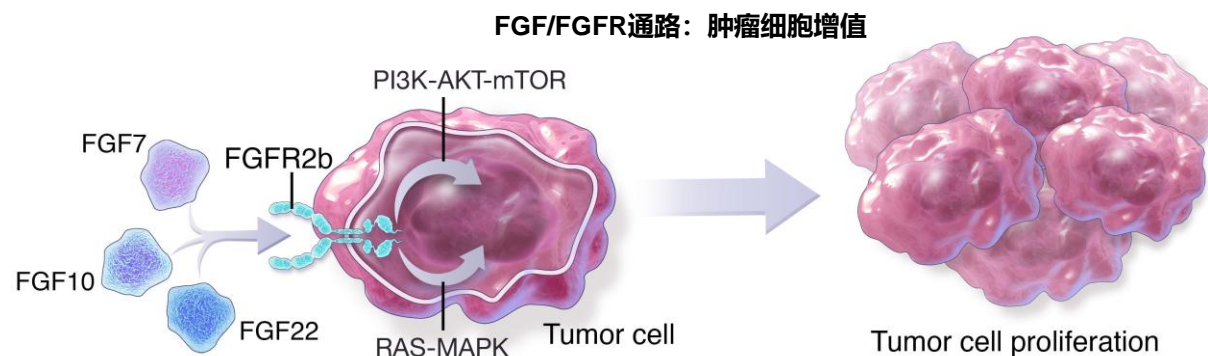
FGF7/10/22与胃癌侵袭和迁移有关，与FGFR2b结合后促进胃癌细胞增殖

- 在胃癌中，FGF7可促进肿瘤细胞侵袭和迁移；FGF10也可以促进肿瘤细胞侵袭。

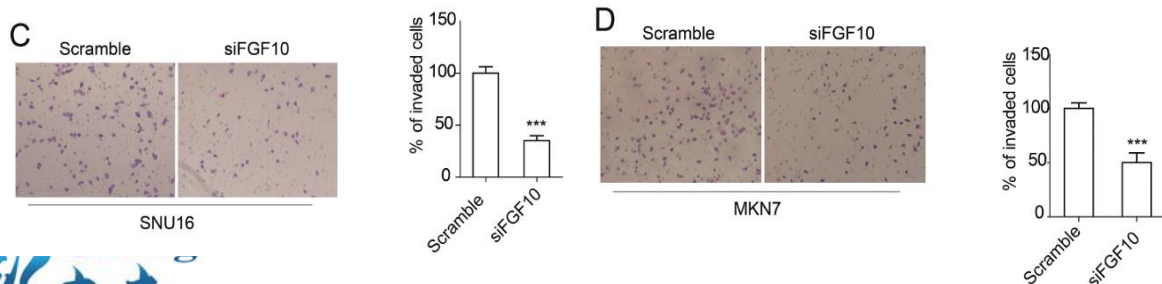
随着FGF7浓度增加，胃癌侵袭和迁移细胞数量增加



- FGF7/10/22可与FGFR2b选择性结合，结合后激活RAS-MAPK, PI3K-AKT-mTOR信号通路，促进肿瘤细胞增殖。



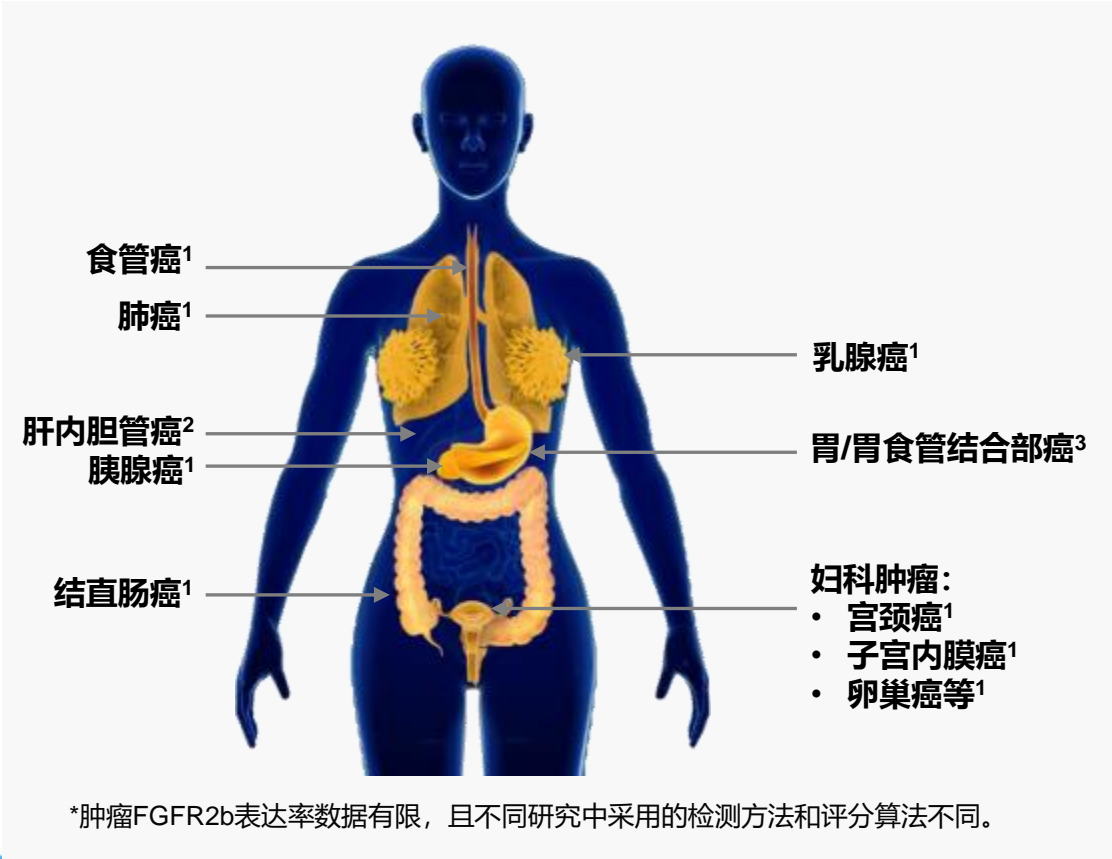
FGF10基因敲低后，胃癌侵袭细胞数量减少



基因敲低是指在细胞或生物体中通过RNA干扰 (RNAi) 等方法降低目标基因表达水平，使其功能受到抑制；
siRNA：短小的干扰RNA序列，通过RNAi途径靶向RNA降解或保护mRNA免受翻译。

FGFR2b蛋白在多种肿瘤中过表达，约29%~38%的胃癌存在FGFR2b过表达

- FGFR2b在不同肿瘤类型、疾病分期和治疗线中的临床意义表达率可能不同，未来将可能成为热门研究领域¹⁻³。
- 胃癌作为来源于胃黏膜上皮的肿瘤，29%~38%患者存在FGFR2b过表达⁴⁻⁶。



不同研究中不可切除局晚期/转移性胃癌患者FGFR2b过表达情况⁴⁻⁶

	FIGHT研究 (2期) ⁴	日本单中心研究 (RWD) ⁵	FORTITUDE-101 研究 (3期) ⁶
筛选样本量	910	128	3782
FGFR2b过表达 (任何 2+/3+) 发生率	30%	29%	38%
FGFR2b过表达 (≥10% 2+/3+) 发生率	19%	11%	16%

FGFR2b (任何 2+/3+) : 经IHC检测到任意肿瘤细胞FGFR2b膜染色2+/3+

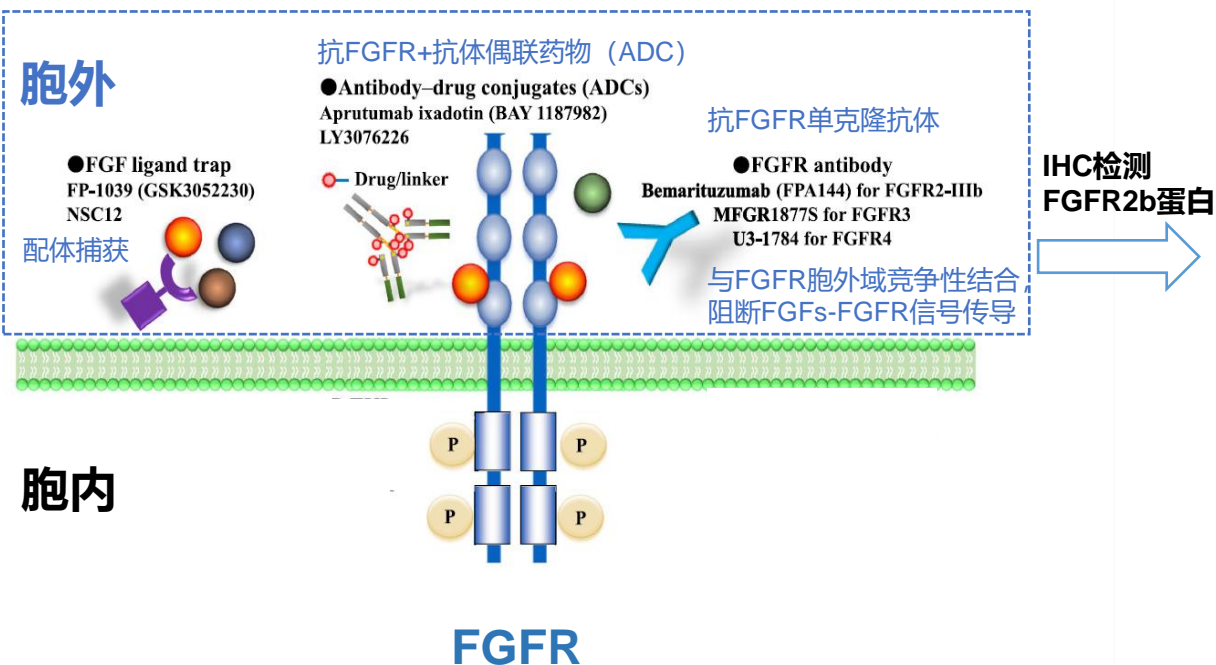
FGFR2b (≥10% 2+/3+) : 经HC检测到≥10%肿瘤细胞FGFR2b膜染色2+/3+



▲在多种肿瘤中发现FGFR2b蛋白表达¹⁻³

FGFR2b成为胃癌新兴靶点， 靶向FGFR2b过表达的贝玛妥珠单抗“一骑绝尘”，已进入III期临床

- 在胃癌治疗领域，靶向FGFR2b过表达的贝玛妥珠单抗 (Bemarituzumab, Bema) 是目前唯一进入III期临床研究的药物。
- 靶点FGFR2b蛋白使用IHC检测。



FGFR单抗和ADC在研临床研究及初步结果

药物名称	类型	靶点	领域	研究分期	治疗线数	初步结果
贝玛妥珠单抗	单抗	FGFR2b	胃癌	II期完成 III期入组完成， 随访中	1L	联合化疗 ORR 56.5% mPFS 14m mOS 24.7m (FGFR2b 2+/3+≥ 10%)
BAY 1187982	ADC	FGFR2	实体瘤	I期	≥2L	共入组2例胃癌 1例PD, 1例AE不能耐受, 研究提前终止
BG-C137	ADC	FGFR2b	实体瘤	I期	≥2L	尚未报道
ALK201	ADC	FGFR2b	实体瘤	1期	≥2L	尚未报道

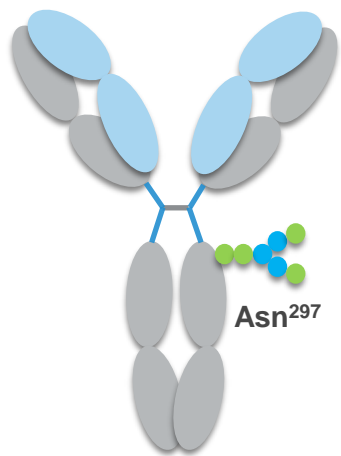


贝玛妥珠单抗：靶向FGFR2b受体的特异性IgG1抗体，开启晚期胃癌抗FGFR2b治疗时代

贝玛妥珠单抗是一种**同类首创**的选择性结合FGFR2b的人源化IgG1单克隆抗体

- 具有**高选择性**，特异性阻断FGF7、FGF10和FGF22等FGF配体与FGFR2b的结合，不干扰其他FGF/FGFR亚家族的结合，可最大限度地减少泛FGFR抑制剂带来的潜在的副作用（如，泛-FGFR抑制剂破坏FGF23-FGFR的结合易导致高磷血症）
- Fc段经过糖基工程化处理，删除了一个特定氨基酸的核心岩藻糖，增强与NK细胞的结合力，IgG1抗体的去岩藻糖基化可**增强ADCC**

贝玛妥珠单抗结构

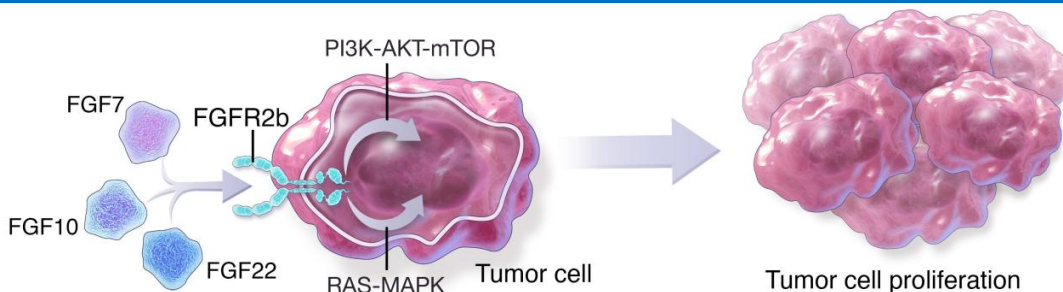


阻断配体结合FGFR2b受体

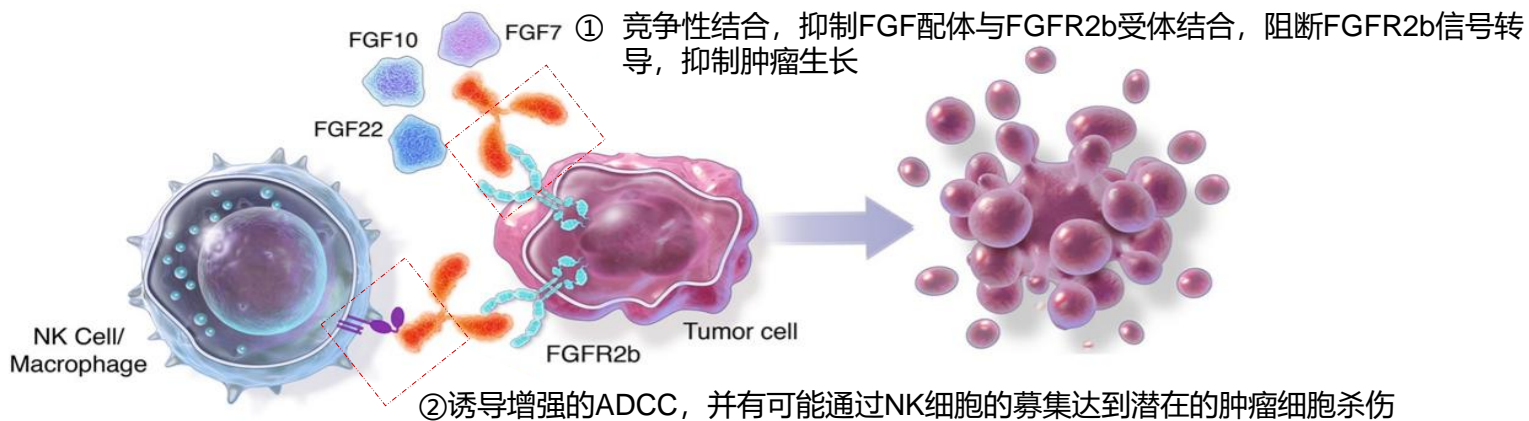
FC段经糖基工程化处理，删除了一个特定氨基酸的核心岩藻糖，增强与NK细胞的结合力，从而增强ADCC

Asn²⁹⁷: 抗体Fc段重链第297位天冬酰胺残基处为Fc段糖基化位点; ADCC: 抗体依赖细胞介导的细胞毒性; FGF: 成纤维细胞生长因子; IgG1: 免疫球蛋白G1; NK: 自然杀伤细胞;

FGF/FGFR通路：肿瘤细胞增值



贝玛妥珠单抗发挥**双重作用机制**，阻断生长因子信号



在征程 On
Going
创未来

贝玛妥珠单抗联合化疗在一线FGFR2b过表达胃癌患者中临床获益显著，已开展III期临床研究进行验证

- 无论FGFR2b过表达（任何2+/3+）人群，还是FGFR2b过表达（≥10% 2+/3+）人群，贝玛妥珠单抗联合mFLOFOX6均可显著改善患者的生存，且在东亚亚组中获益更为明显。

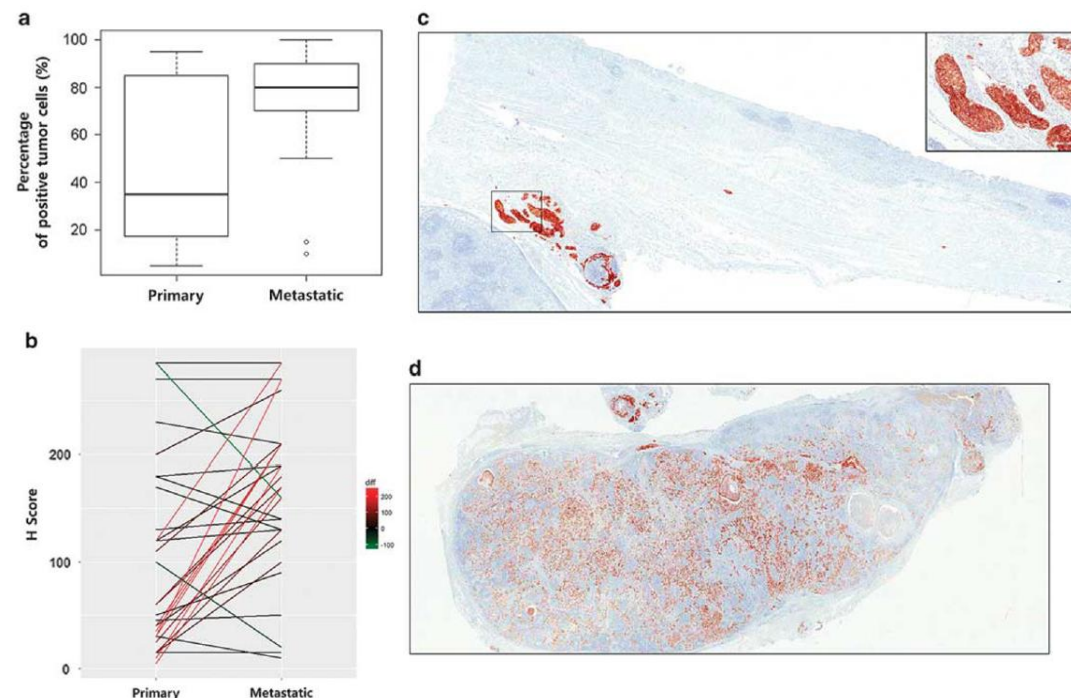
	总体人群(N=155)				东亚人群(N=89)			
	FGFR2b过表达（任何2+/3+）		FGFR2b过表达（≥10% 2+/3+）		FGFR2b过表达（任何2+/3+）		FGFR2b过表达（≥10% 2+/3+）	
	贝玛妥珠单抗组	安慰剂组	贝玛妥珠单抗	安慰剂组	贝玛妥珠单抗	安慰剂组	贝玛妥珠单抗	安慰剂组
例数, n	77	78	46	52	45	44	29	31
ORR, n(%)	37 (48.1)	26 (33.3)	26 (56.5)	19 (36.5)	22 (48.9)	15 (34.1)	15 (51.7)	11 (35.5)
CR	4 (5.2)	2 (2.6)	2 (4.3)	1 (1.9)	3 (6.7)	1 (2.3)	2 (6.9)	0
PR	33 (42.9)	24 (30.8)	24 (52.2)	18 (34.6)	19 (42.2)	14 (31.8)	13 (44.8)	11 (35.5)
SD	29 (37.7)	38 (48.7)	12 (26.1)	20 (38.5)	17 (37.8)	23 (52.3)	9 (31)	12 (45.2)
mPFS, 月	9.5	7.4	14	7.3	12.9	8.2	17.9	7.6
HR (95% CI)	0.72 (0.49–1.08)		0.43 (0.26–0.73)		0.50 (0.29–0.87)		0.28 (0.13–0.57)	
mOS, 月	19.2	13.5	24.7	11.1	24.7	12.9	30.1	12.9
HR (95% CI)	0.77 (0.52–1.14)		0.52 (0.31–0.85)		0.56 (0.32–0.96)		0.43 (0.22–0.86)	

FGFR2b过表达与胃癌分化差、淋巴结转移等有相关性

- 弥漫型胃癌FGFR2b过表达频率高于肠型，**FGFR2b过表达在分化较差的肿瘤中更为频繁**，在淋巴结转移阶段的肿瘤中更常见，提示了FGFR2b过表达可能与胃癌细胞侵袭有关联，**FGFR2b过表达在更高T和N阶段的肿瘤中更频繁**，与FGFR2扩增的发现一致。

- 与原发性胃癌组织相比，转移性淋巴结中FGFR2b的过表达显著更高，提示**FGFR2b在肿瘤转移侵袭中的重要作用**；

分类		FGFR2b IHC检测			
		未过表达 (n=1901, %)	过表达 (n=73, %)	阳性率	P值
WHO分型	高分化 (W/D)	36	1	2.7%	< 0.001a
	中分化 (M/D)	460	4	0.9%	
	低分化 (P/D)	855	43	4.8%	
	印戒细胞	418	21	4.8%	
	粘液性胃癌	71	0	0.0%	
Lauren分型	其它	61	4	6.2%	0.010 ^a
	肠型	659	14	2.1%	
	弥漫型	1195	56	4.5%	
T分期	混合型	47	3	6.0%	0.058
	pT1	155	0	0.0%	
	pT2	493	17	3.3%	
	pT3	1047	46	4.2%	
	pT4	206	10	4.6%	
N分期	pN0	261	8	3.0%	0.006
	pN1	599	16	2.6%	
	pN2	448	12	2.6%	
M分期	pN3	593	37	5.9%	0.396
	pM0	1723	64	3.6%	
	pM1	178	9	4.8%	

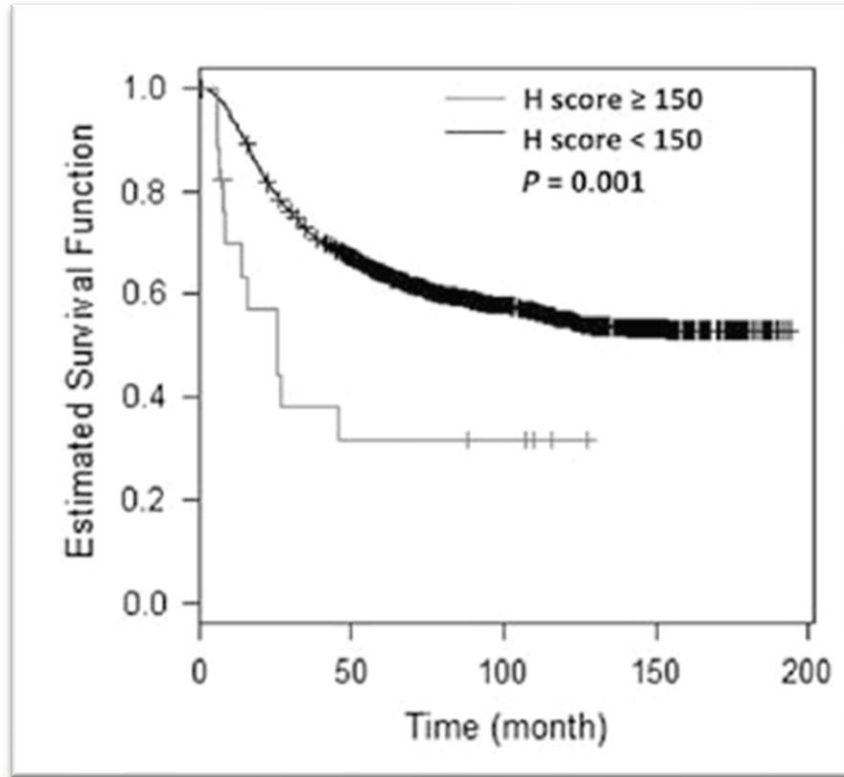


a.淋巴结中免疫组化阳性肿瘤细胞的百分比(平均75%)显著高于原发性胃癌组织中的百分比(平均47%; $P < 0.001$);
 b.转移性淋巴结中的FGFR2b H评分(平均170)高于匹配的原发性胃组织中的H评分(平均103; $P < 0.001$);
 c.尽管只有少数肿瘤群体的淋巴结在胃组织中显示了FGFR2b的过表达(途中显示了更高的放大倍数);
 d.但大多数转移性淋巴结肿瘤都显示了FGFR2b的过表达。



FGFR2b过表达与胃癌预后不佳相关

- **FGFR2b过表达可能与较差预后相关联，对患者预后评估有预测价值：**
 - H-Score模型分析提示H-Score \geq 150患者预后更差；
 - 多变量分析显示，H-score(\geq 150)是独立预后因素；



Parameters	Odds ratio (95% CI)	P value
T stage		< 0.001
T1 vs T2	2.089 (1.327–3.288)	
T1 vs T3	3.397 (2.204–5.234)	
T1 vs T4	5.966 (3.790–9.391)	
N stage		< 0.001
N0 vs N1	1.307 (0.983–1.737)	
N0 vs N2	1.940 (1.473–2.556)	
N0 vs N3	3.058 (2.363–3.958)	
FGFR2b IHC H-score		0.038
< 150 vs ≥ 150	1.836 (1.034–3.261)	

▲多变量分析预测生存因素 (Cox比例风险模型)

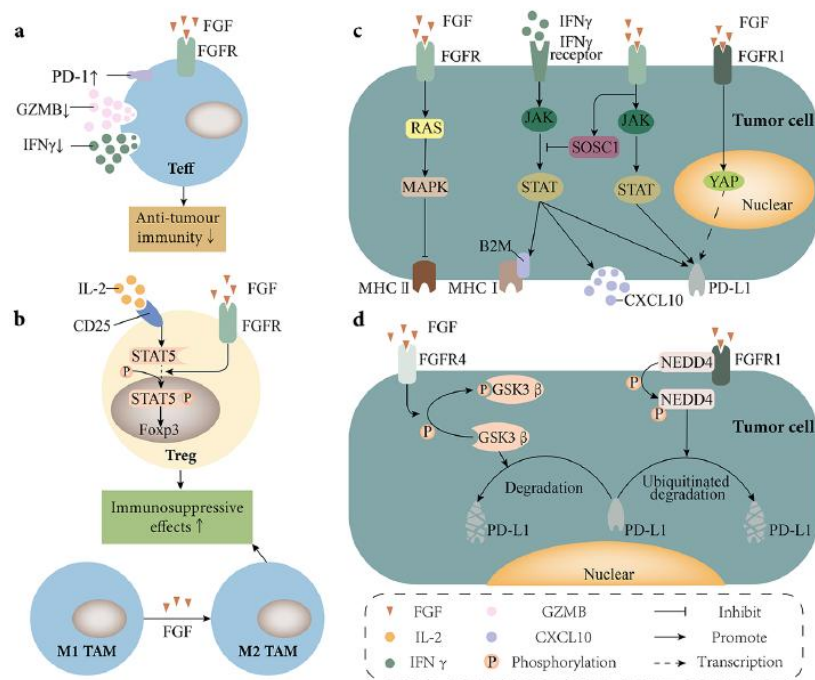


▲ 根据FGFR2b H-Score评分进行Kaplan-Meier总生存分析

*H-评分是处理免疫组化结果的一种组织学评分方法。将每张切片内阳性的细胞数量及其染色强度转化为相应的数值，达到对组织染色半定量的目的

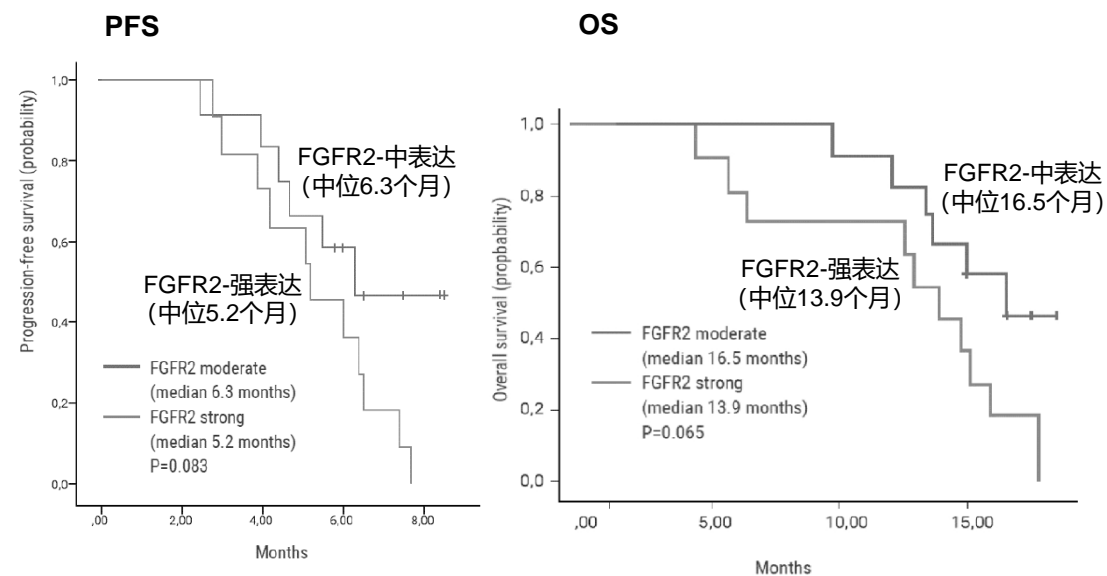
免疫治疗联合化疗在FGFR2过表达的胃癌患者中可能疗效不佳

- **FGFR信号通路对肿瘤微环境的影响¹:**
- FGFR信号通路通过促进T细胞耗竭、抑制IFN- γ 和GZMB (颗粒酶B)的分泌、促进Treg细胞的存活和M2型巨噬细胞的极化等, 这些机制共同促进免疫逃逸和肿瘤生长。可能导致对免疫检查点 (ICB) 治疗反应不佳。



FGFR 信号转导对 TME 的影响。a. |FGF/FGFR通过效应 T 细胞促进 PD-1 表达并减少 IFN γ 和 GZMB 分泌, 从而降低 T 细胞的抗肿瘤免疫。b. |FGF/FGFR通过辅助 IL-2 介导的 STAT5 磷酸化促进 Treg 细胞存活。FGF 还促进 TAMs 的 M2 型极化。FGF/FGFR 的这些功能可增强免疫抑制作用。c. |FGF/FGFR信号转导通过 RAS/MAPK 通路直接抑制 MHC II 表达。同时, FGF/FGFR信号转导也抑制干扰素介导的 MHC I 和 PD-L1 的表达以及通过 SOS1 分泌CXCL10。此外, FGF/FGFR信号转导通过 JAK/STAT 通路促进 PD-L1 表达, 并通过上调 YAP 启动 PD-L1 转录。d. |一方面, FGFR4通过促进GSK3 β 在 Ser 9 位点的磷酸化来减少 PD-L1 的降解。另一方面, FGFR1通过促进 NEDD4 磷酸化促进泛素化 PD-L1 的降解。

- **FGFR2过表达患者, 免疫治疗疗效可能更差²:**
- NIVOFGFR2研究评估了纳武利尤单抗治疗PD-L1和FGFR2共表达转移性胃癌患者疗效: **免疫治疗疗效有限, 且FGFR2表达越高, 免疫治疗疗效越差。**

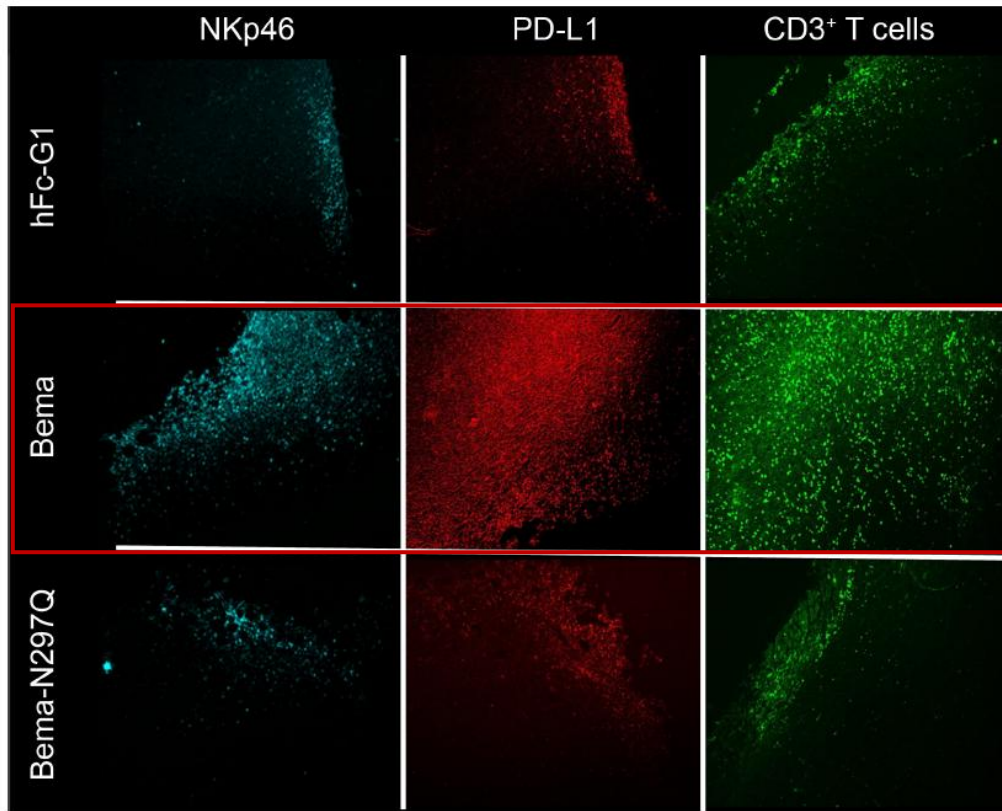


▲ NIVOFGFR2研究中不同FGFR2表达患者PFS和OS分析

- 肿瘤细胞 FGFR2 表达定义为在至少100个存活肿瘤细胞样本中评估的至少1%存活肿瘤细胞中存在部分或完全膜染色。表达水平分为中度 (2+) 或强 (3+)。(Abcam FGFR2 抗体)
- PD-L1定义为CPS \geq 5 (DAKO 28-8)

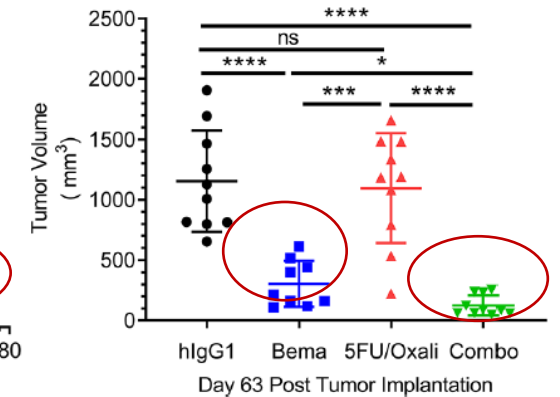
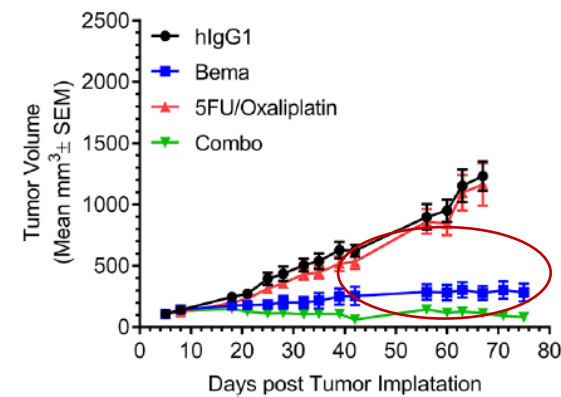
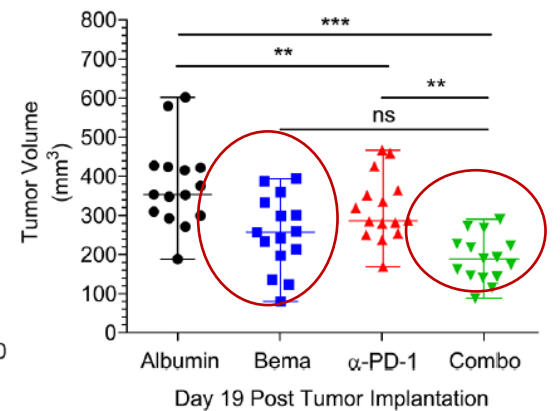
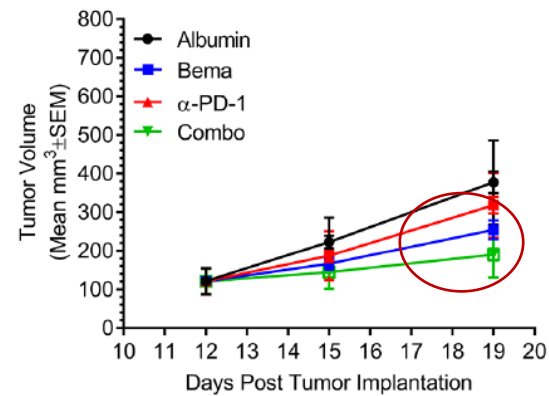
贝玛妥珠单抗联合免疫和化疗可增加抗肿瘤疗效，已开展III期临床研究进行验证

- 贝玛妥珠单抗治疗诱导肿瘤微环境中PD-L1表达细胞的增加，提示贝玛妥珠单抗可能与PD-1/PD-L1抑制剂有效联合以进一步抑制肿瘤生长，为与免疫治疗联合用药提供了依据。
- 临床前研究提示，与对照组相比，抗PD-1抗体单独给药对肿瘤负荷的影响较小；而贝玛妥珠单抗单独给药显著抑制了肿瘤负荷，抑制程度约为30%；然而两者联用后肿瘤生长抑制程度可进一步提高约20%。表明对于**中度表达FGFR2b的肿瘤**，调节这2种途径可能导致**有效性增强并持续**。
- 已开展1b/3期 FORTITUDE-102研究：**贝玛妥珠单抗联合Nivo和化疗对比Nivo联合化疗**在不可切除局部晚期或不适合根治性治疗的转移性GEJ/GC患者，**目前已结束入组，正在随访中**



Bema诱导肿瘤特异性免疫谱改变

hFc-G1: Fc-IgG1; Bema-N297Q: 除去297位糖基化; Albumin: 白蛋白



Bema与抗pd-1或化疗药物联合可增强的抗肿瘤活性

仅供医疗卫生专业人士学术参考之用 (请勿分发或转发)
 本文提及的药品和相关适应症尚未过得国家药品监督管理局的批准。

03

PART 03

第三部分

精准检测为胃癌诊疗保驾护航

近年来，越来越多生物标志物出现，助力胃癌精准诊疗发展

生物标志物	胃癌中表达率或突变率*	检测方法	推荐检测标本类型
ERBB2/HER2	12%~13% ¹	IHC和FISH	组织
MSI-H	~6% ²	IHC和NGS; PCR	组织或组织来源的DNA标本
EBV阳性	~10% ³	ISH	组织
PD-L1	49.2% CPS ≥ 5 ⁴	IHC	组织
FGFR2b 过表达	29%~38% ^{5,7,8,a} (任何 2+/3+) 11%~19% ^{5,7,8,a} (≥10% 2+/3+)	IHC	组织
CLDN18.2	35% ^{6,b} (≥75% 2+/3+)	IHC	组织
肿瘤测序	NTRK, EGFR, MET 扩增	NGS 检测 NTRK; IHC/FISH 检测 EGFR; ISH检测 MET	组织
循环肿瘤DNA	疗效监测或复发监测	NGS及ddPCR	血浆

*a估计的范围基于一项纳入910例局部晚期或转移性G/GEJ癌预筛选患者的II期试验，其中274例患者(30%)通过IHC预筛选为FGFR2b任何2+/3+肿瘤细胞染色阳性，在入组的155例受试者中，96例受试者(62%)的IHC显示FGFR2b≥10%2+/3+肿瘤细胞染色；b调整了CLDN18.2阳性的临界值(从FAST的≥70%调整为SPOTLIGHT的≥75%)

ERBB2/HER2, 人表皮生长因子受体2; MSI, 微卫星不稳定; EBV, Epstein-Bar病毒; PD-L1, 程序性死亡配体1; FGFR2b, 成纤维细胞生长因子受体2, 亚型IIIb; CLDN18.2, claudin-18亚型2; DNA, 脱氧核糖核酸; CPS, 联合阳性评分; NTRK, 神经营养因子受体酪氨酸激酶; EGFR, 表皮生长因子受体; MET, 间质-上皮细胞转化因子; IHC, 免疫组化; FISH, 荧光原位杂交; ISH, 原位杂交; NGS, 下一代测序; ddPCR, 微液滴数字聚合酶链反应;



1. 中国抗癌协会胃癌专业委员会,中国抗癌协会肿瘤内镜学专业委员会,梁寒,等. 中国肿瘤临床, 2023, 50(19):973-982.
2. 2024版 CSCO 胃癌诊疗指南;
3. 孙克然,吕慧芳,王赛琪,等. 肿瘤研究与临床. 2020, 32(12):4.
4. 中国抗癌协会胃癌专业委员会,梁寒,朱正纲,等. 中国肿瘤临床, 2024, 51(2):55-63.
5. Wainberg ZA et al. Lancet Oncol. 2022 Nov;23(11):1430-1440
6. Shitara K et al. Lancet. 2023 May 20;401(10389):1655-1668.
7. Seiya Sato, et al. 2024 ESMO. Presentation Number #1420P.
8. Rha SY, et al. JCO Precis Oncol. 2025 Jan;9:e2400710.

多项生物标志物检测获得指南推荐，用于指导胃癌精准治疗

- HER2、PD-L1以及微卫星不稳定性（MSI）/ 错配修复（MMR）是常见的胃癌检测标志物，HER2处于优先推荐，与临床指南中的推荐等级一致。
- CSCO指南中推荐的为**FGFR2基因检测**，尚未推荐**FGFR2b检测**，NCCN指南中均未提及。



中国临床肿瘤学会（CSCO）
胃癌诊疗指南
2024

分子诊断推荐

I级推荐

II级推荐

III级推荐

所有经病理诊断证实为胃腺癌的病
例均有必要进行**HER2 检测 (1A类)**

对拟采用 PD-1/PD-L1抑
制剂治疗的胃癌患者，推
荐胃癌组织中评估**PD-L1
表达状态(2A类)**

**NTRK融合基因检测
FGFR2、c-MET检测
(2B类)**

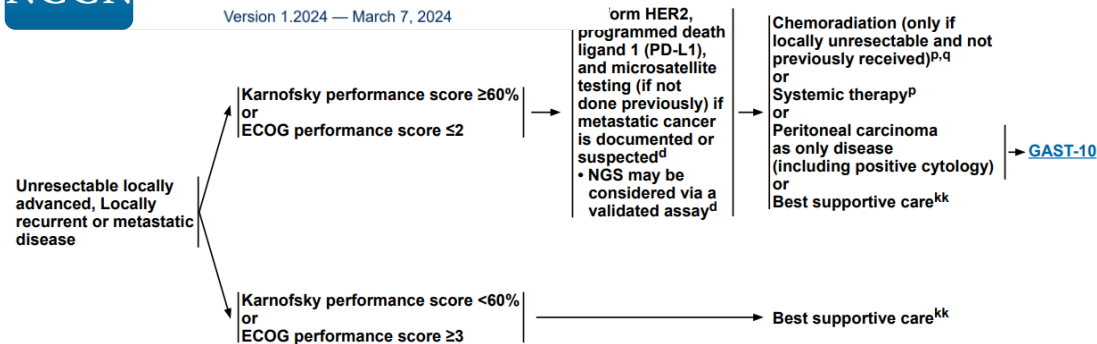
所有新诊断胃癌都推荐评估
MSI/MMR状态(1B类)

拟针对 Claudin 18.2靶点
治疗建议进行 **Claudin
18.2 表达检测(2A类)**



Gastric Cancer

Version 1.2024 — March 7, 2024



Next-Generation Sequencing (NGS):

• At present, several targeted therapeutic agents (**GAST-F**) have been approved by the FDA for use in gastric cancer. If limited tissue is available, or the patient is unable to undergo a traditional biopsy, sequential testing of single biomarkers/limited molecular diagnostic panels will exhaust the sample. In these scenarios, or at the discretion of the treating physician, comprehensive genomic profiling via a validated NGS assay performed in a CLIA-approved laboratory should be considered. The list of targeted biomarkers includes:

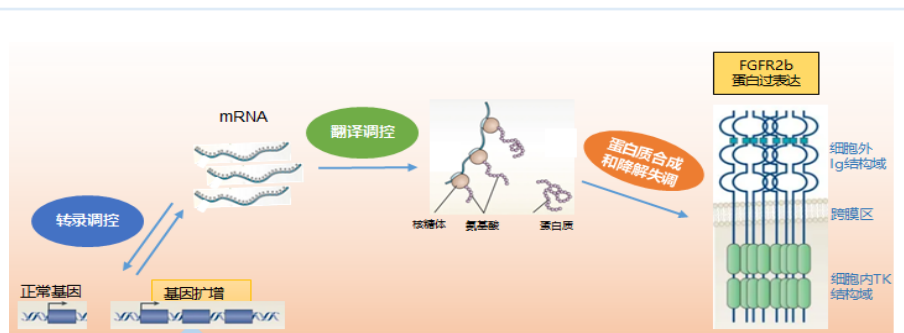
- ▶ HER2 overexpression/amplification
- ▶ PD-L1 expression by immunohistochemistry
- ▶ Microsatellite instability
- ▶ Tumor mutational burden
- ▶ *NTRK* gene fusion
- ▶ *RET* gene fusion
- ▶ *BRAF* V600E mutation

Liquid Biopsy^{7,8}

• The genomic alterations of solid cancers may be identified by evaluating circulating tumor DNA in the blood, hence a form of “liquid biopsy.” Liquid biopsy is being used more frequently in patients with advanced disease, particularly those who are unable to have a clinical biopsy for disease surveillance and management. The detection of mutations/alterations in DNA shed from gastric carcinomas can identify targetable alterations or the evolution of clones with altered treatment response profiles. Therefore, for patients who have metastatic or advanced gastric cancer who may be unable to undergo a traditional biopsy, or for disease progression monitoring, testing using a validated NGS-based comprehensive genomic profiling assay performed in a CLIA-approved laboratory may be considered. A negative result should be interpreted with caution, as this does not exclude the presence of tumor mutations or amplifications.



FGFR2b过表达并不一定由FGFR2 基因扩增引起，采用IHC检测FGFR2b过表达至关重要



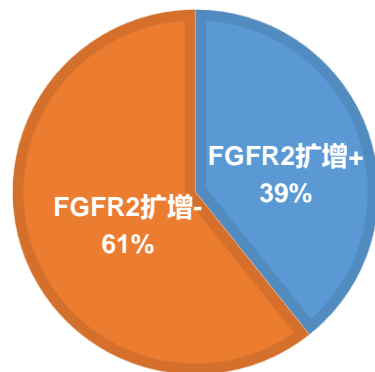
基因扩增是指特定基因拷贝数的增加，是导致蛋白过表达的因素之一

蛋白过表达则是个复杂的生物学过程，除基因扩增外，其他生物学过程(如转录调控、翻译调控、蛋白质合成和降解失调等)也会导致蛋白过表达

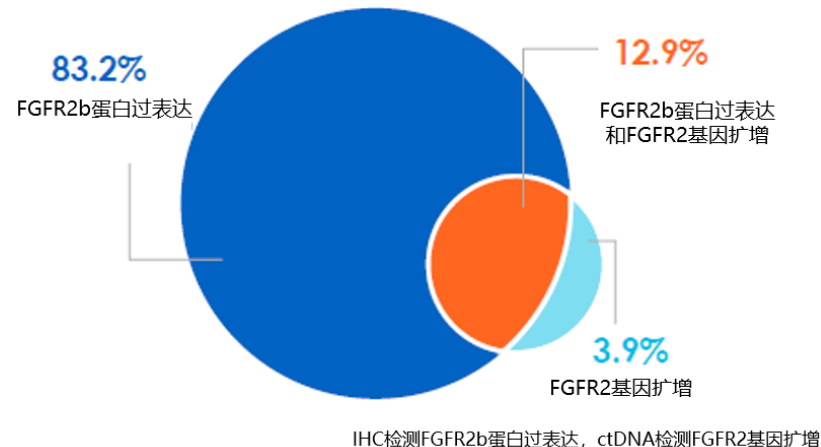
- 胃癌中FGFR2b过表达与FGFR2扩增存在相关性，但不完全一致；
- **使用IHC针对性检测FGFR2b蛋白过表达非常重要。**

✓ 一项研究显示¹，28例FGFR2b过表达[&]患者中，61%未检测到FGFR2扩增*

✓ 同样地，在FIGHT研究²中，FGFR2b过表达[&]患者数 > FGFR2扩增[#]患者数



&IHC检测；*组织FISH检测；#血液ctDNA检测



IHC检测FGFR2b蛋白过表达，ctDNA检测FGFR2基因扩增

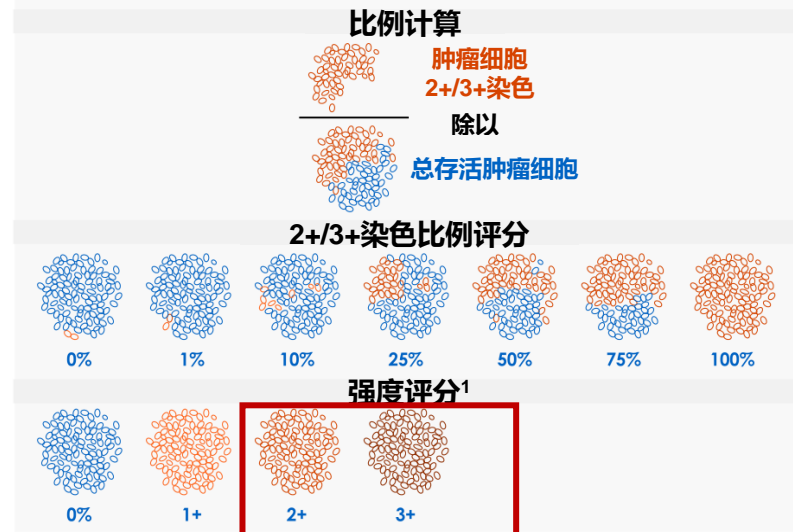


1. Yashiro M, et al. Sci Rep. 2021 Feb 25;11(1):4698. 2. Wainberg ZA, et al. 2021 ASCO. Abstract LBA160..

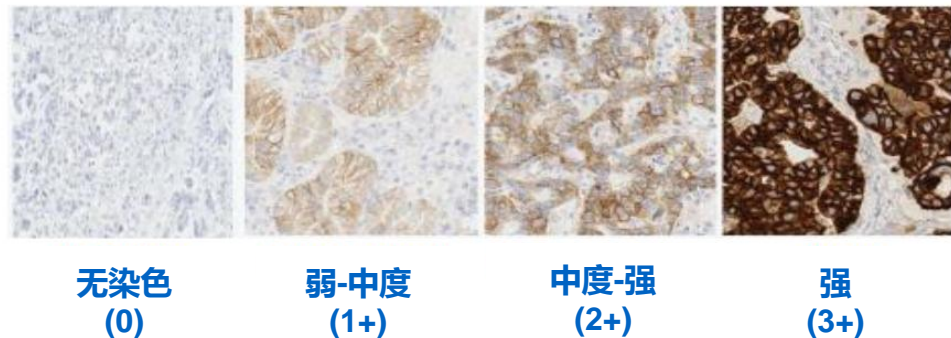
临床研究中FGFR2b IHC检测结果判读

临床研究	分期	治疗方案	关键入组标准	纳入FGFR2b过表达人群
FIGHT	II	贝玛妥珠单抗+mFOLFOX6 vs. mFOLFOX6	FGFR2b过表达和/或 <i>FGFR2</i> 基因扩增	FGFR2b IHC+: 任何2+/3+ 和/或 <i>FGFR2</i> ctDNA 扩增 (阈值为提高1.5倍)
FORTITUDE-101	III	贝玛妥珠单抗+mFOLFOX6 vs. mFOLFOX6	FGFR2b过表达	FGFR2b IHC+: ≥10% 2+/3+
FORTITUDE-102	Ib/III	第1部分: 贝玛妥珠单抗+mFOLFOX6+纳武利尤单抗 第2部分: 贝玛妥珠单抗+mFOLFOX6/CAPOX+纳武利尤单抗 vs mFOLFOX6/CAPOX+纳武利尤单抗	Ib: 无论 FGFR2b是否过表达 III期: FGFR2b过表达	Ib期: 不限制 FGFR2b表达 III期: FGFR2b IHC+: ≥10% 2+/3+

IHC比例和强度评分*



IHC染色评分系统^{1,2}



临床研究中使用 VENTANA FGFR2b(FPR2-D)RxDx 检测法对组织标本中的 FGFR2b 蛋白过表达状态进行预筛选。

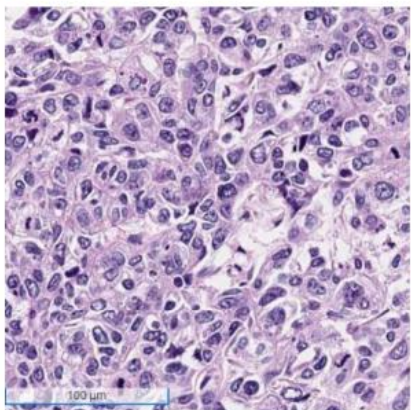
- | | |
|------|--------------------------------------|
| 临床研究 | • 任何 2+/3+: 任意肿瘤细胞FGFR2b膜染色2+/3+ |
| 入组标准 | • ≥10% 2+/3+: ≥10%肿瘤细胞FGFR2b膜染色2+/3+ |

在征程 On Going
创未来

FGFR2b IHC检测结果示例

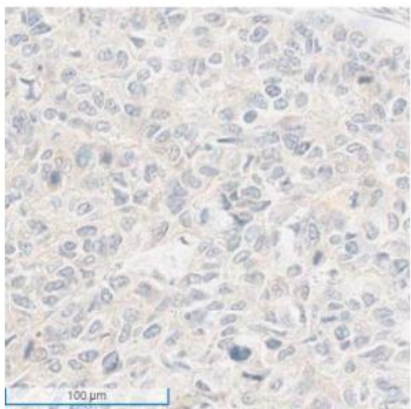
- 来自FORTITUDE-101研究中不同样本FGFR2b IHC检测不同染色强度的代表性图片：

胃腺癌
原发灶手术切除标本



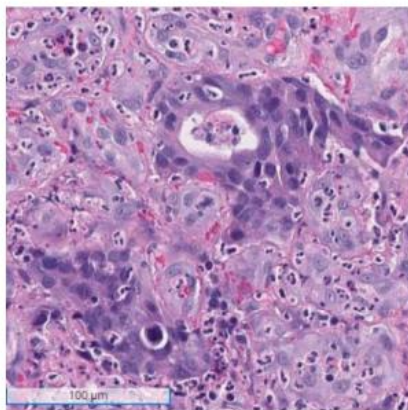
H&E (40x)
染色

肿瘤细胞
FGFR2b阴性

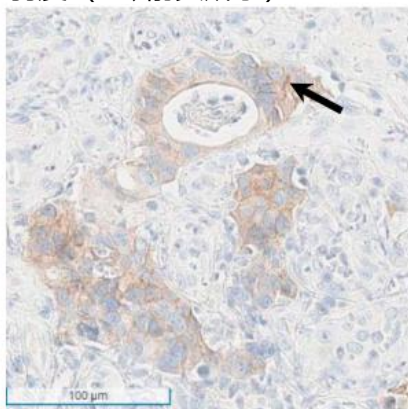


FGFR2b
IHC (40x)
染色

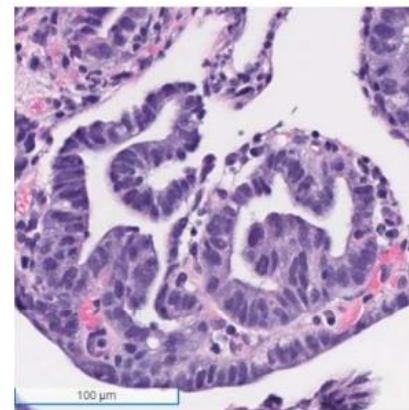
胃腺癌
胃活检标本



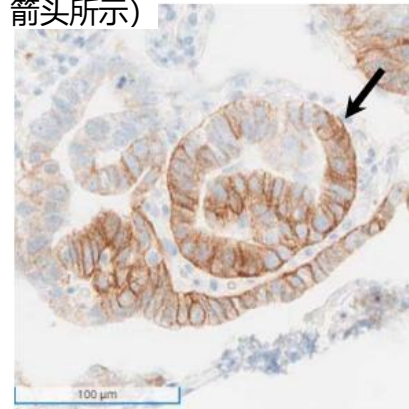
肿瘤细胞FGFR2b部分膜染色,
弱度 (1+, 箭头所示)



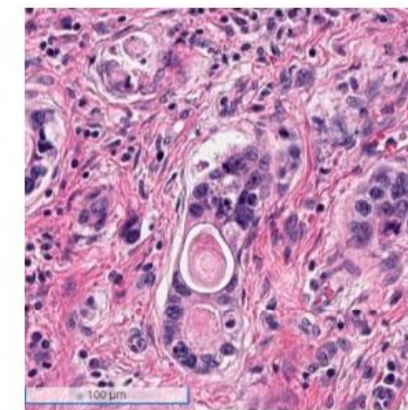
胃腺癌
胃活检标本



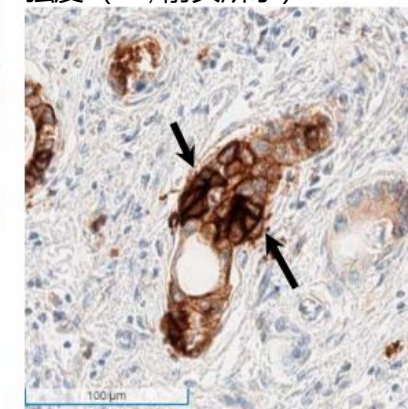
肿瘤细胞 FGFR2b完全/部分膜
染色, 弱度 (1+) ~中度 (2+)
箭头所示)



胃腺癌
原发灶手术切除标本



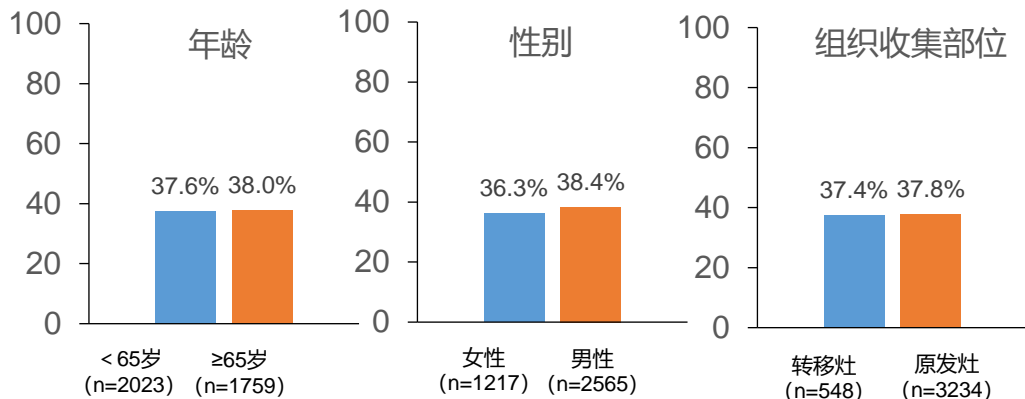
肿瘤细胞 FGFR2b 强膜染色,
强度 (3+, 箭头所示)



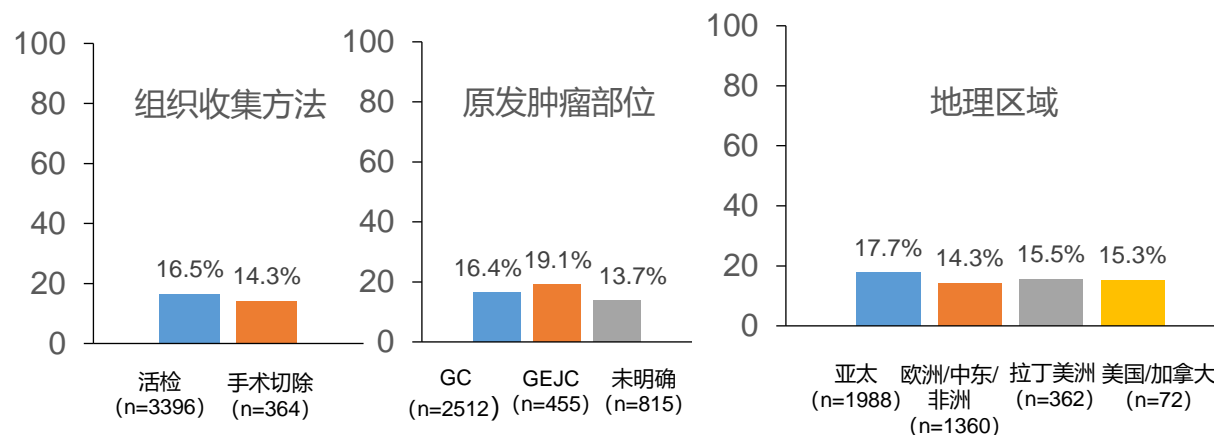
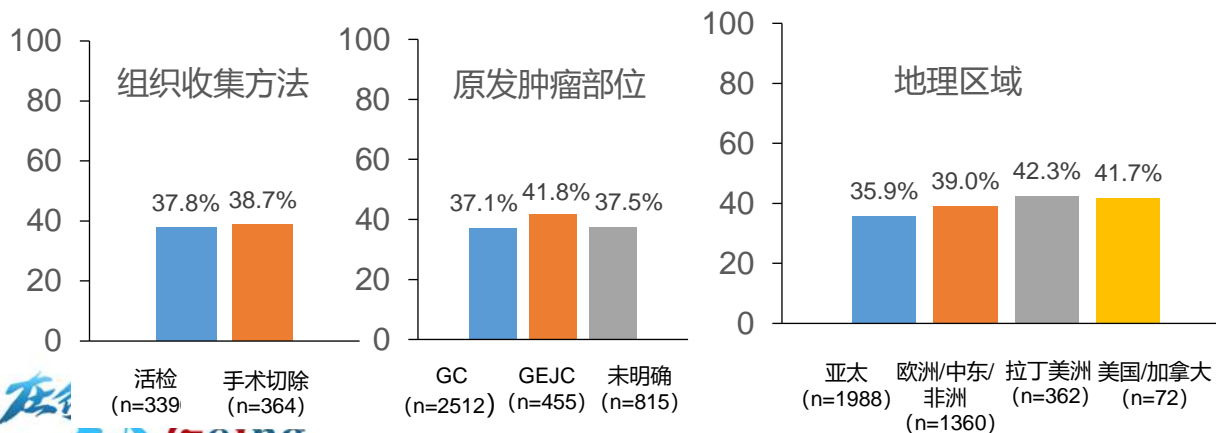
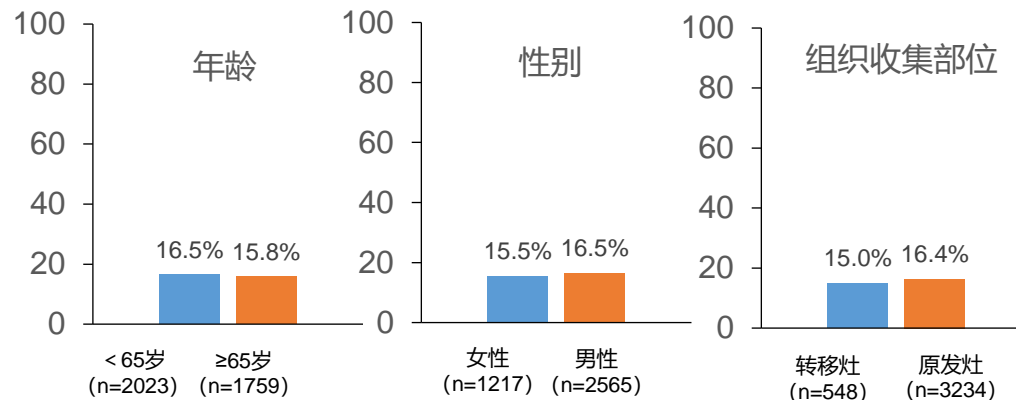
不同亚组胃癌患者FGFR2b过表达发生率相似，均与整体人群保持一致

- 来自3期FORTITUDE-101研究中3782例预筛选的不可切除局晚期/转移性胃癌患者，不同亚组患者FGFR2b过表达情况如下：

不同亚组患者FGFR2b过表达 (任何 2+/3+) 发生率相似



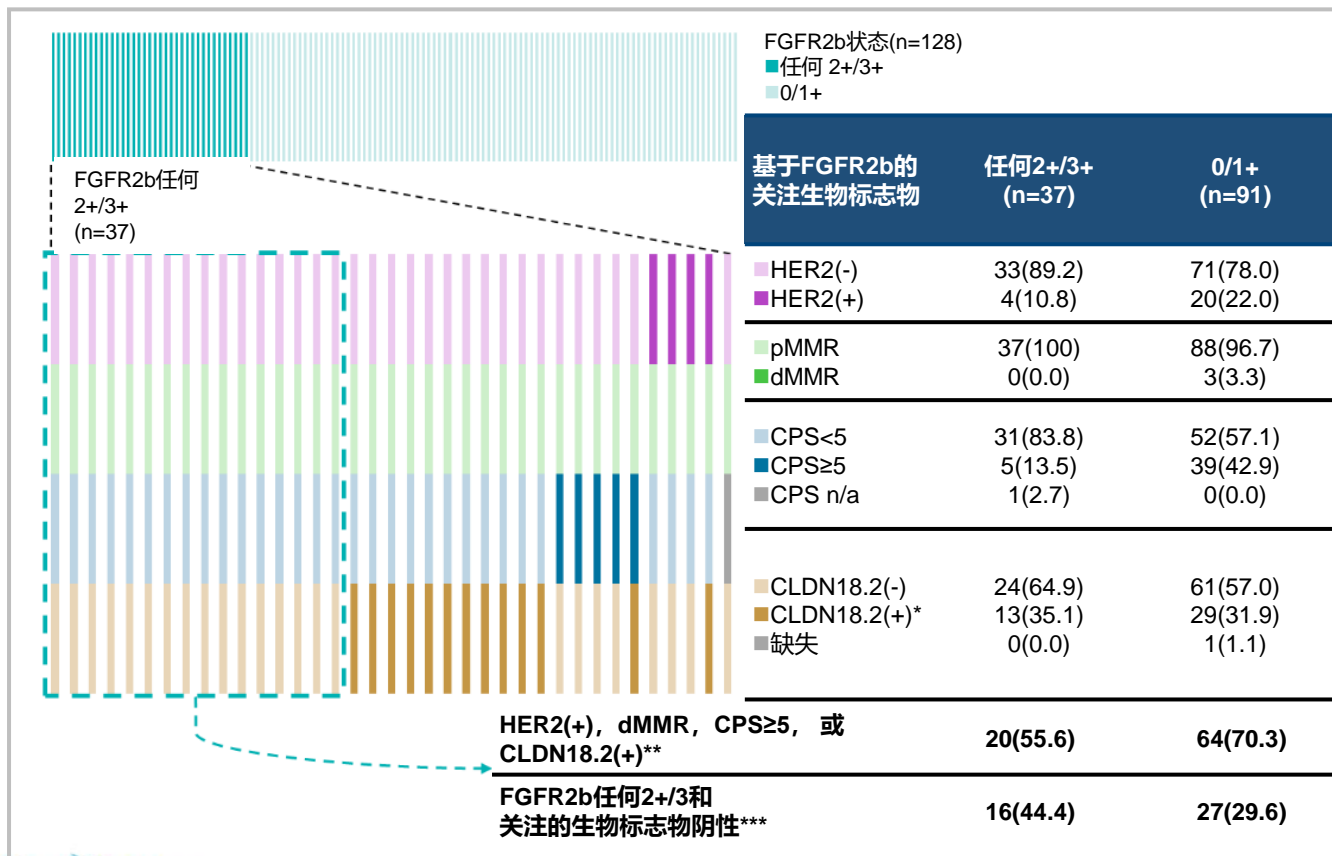
不同亚组患者FGFR2b过表达 (≥10% 2+/3+) 发生率相似



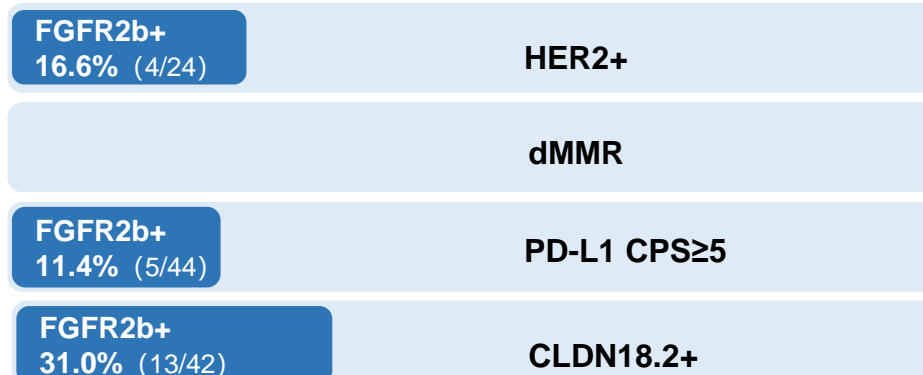
FGFR2b过表达与其他生物标志物存在重叠，或将重塑胃癌一线治疗新格局

- 日本初步研究提示FGFR2b过表达与其他生物标志物存在重叠，需在更大样本/更广泛人群中进一步探索

根据FGFR2b状态分层的关注生物标志物的分布和重叠



其他生物标志物阳性患者中 FGFR2b过表达 (任何2+/3+) 的发生率



FGFR2b过表达 (任何2+/3+) 患者中 其他生物标准物均阴性的发生率



包括1例缺失CLDN18.2但HER2阳性的FGFR2b 0/1+样本；*排除1例缺失PD-L1 CPS的FGFR2b任何2+/3+样本。CLDN18.2阳性定义为≥75%的肿瘤细胞表达2+或3+染色强度

IHC检测：精准锁定FGFR2b过表达人群，解锁胃癌治疗新策略

- IHC是目前肿瘤病理诊断最为常规使用的检测方法之一，常规用于胃癌生物标志物检测，且具有诸多优势。
- FGFR2b IHC检测抗体可及。

IHC检测方法的优势

- 方法便捷，临床普及率高；
- 检测周期短，通常1-4天；
- 高灵敏度（最高可达100%）和高特异性（在不同检测类型之间具有高度一致性的总体最佳特异性）；

目前FGFR2b相关的检测抗体

抗体	厂家	试剂分类
VENTANA FGFR2b(FPR2-D)小鼠单克隆抗体	Roche Tissue Diagnostics	贝玛妥珠单抗伴随诊断（尚未获批）
FGFR2b单克隆抗体(ME033)兔单克隆抗体	厦门艾德	国内I类试剂
FGFR2b单克隆抗体(ADx018)	苏州迈杰	国内I类试剂



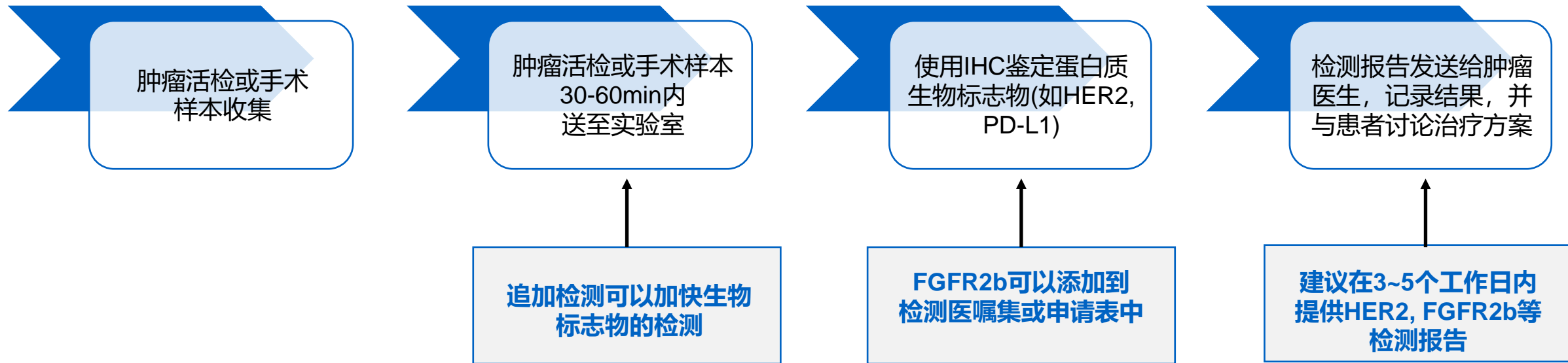
1. Ye DM, et al. Oncol Lett. 2020;19:17-29. 2. Oncology PRO. <https://oncologypro.esmo.org/oncology-in-practice/anti-cancer-agents-and-biological-therapy/targeting-ntrk-gene-fusions/importance-of-testing-cancers-for-ntrk-gene-fusions/general-challenges-of-testing-for-cancers-with-ntrk-gene-fusion/immunohistochemistry-ihc/advantages> Accessed August 21, 2023. 3. Krigsfeld GS, et al. J Clin Pathol. 2020;73:656-664. 4. Sukswai N, et al. Curr Hematol Malig Rep. 2019;14:368-375. 5. Aggarwal C, et al. Nat Rev Clin Oncol. 2021;18:56-62. 6. Aisner DL, et al. Arch Pathol Lab Med. 2016;140:1206-1220. 7. Matsuoka T, et al. World J Gastroenterol. 2018;24:2818-2832. 8. Nitta H, et al. Pathol Int. 2016;66:313-324.

仅供医疗卫生专业人士学术参考之用（请勿分发或转发）
本文提及的药品和相关适应症尚未过国家药品监督管理局的批准。

“检测赋能，精准领航”——加速推进FGFR2b检测，开启胃癌精准诊疗新纪元！

- 建立标准化FGFR2b检测流程，确保FGFR2b检测的可靠性和可重复性，有助于评估患者预后，以及识别适合接受FGFR2b靶向治疗人群，指导后续精准治疗。

生物标志物检测流程



在征程 On Going
创未来

1. Ye DM, et al. *Oncol Lett.* 2020;19:17-29.
2. Catenacci DV, et al. *Future Oncol.* 2019;15:2073-2082.
3. Gregg JP, et al. *Transl Lung Cancer Res.* 2019;8:286-301.
4. Levy BP, et al. *Oncologist.* 2015;20:1175-1181.

5. van der Velden DL, et al. *Ann Oncol.* 2017;28:3070-3075.
6. Bartley AN, et al. *J Clin Oncol.* 2017;35:446-464.
7. Oncology PRO. <https://oncologypro.esmo.org/education-library/factsheets-on-biomarkers/her2-in-gastric-cancer>. Accessed August 21, 2023.
8. Lau-Min KS, et al. *Cancer.* 2021;127:2562-2570.

总结

- ✓ 胃癌中针对FGFR2基因异常的药物以**小分子TKIs**为主，大多处于研发早期阶段且**初步疗效不佳**。
- ✓ 约**29%~38%**的胃癌患者存在**FGFR2b蛋白过表达**，与胃癌分化差、淋巴结转移、不良预后和免疫治疗疗效有限相关。
- ✓ 贝玛妥珠单抗联合化疗**显著改善**FGFR2b过表达一线胃癌患者的**生存结局**，联合免疫治疗可进一步抑制肿瘤生长。
- ✓ FGFR2b过表达≠FGFR2扩增，建议采用**IHC检测FGFR2b过表达**。
- ✓ 由于FGFR2b过表达与其他生物标志物存在重叠，未来胃癌一线治疗格局或将发生变化。**精准检测，方能高效获益**。因此，**加速推进FGFR2b检测至关重要**，为胃癌患者点亮精准治疗之路！

**T h a n k
Y o u !**

