



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公開本

(11) 公開編號：TW 201628655 A

(43) 公開日：中華民國 105 (2016) 年 08 月 16 日

(21) 申請案號：104141587

(22) 申請日：中華民國 104 (2015) 年 12 月 10 日

(51) Int. Cl.：

*A61K45/06 (2006.01)**A61K31/4184 (2006.01)**A61K31/496 (2006.01)**A61K31/498 (2006.01)**A61K31/506 (2006.01)**A61K31/53 (2006.01)**A61P35/00 (2006.01)*

(30) 優先權：2014/12/11

歐洲專利局

14197400.6

(71) 申請人：拜耳製藥公司 (德國) BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT (DE)

德國

(72) 發明人：愛琳豪斯 彼得 ELLINGHAUS, PETER (DE)；赫路特 梅蘭尼 HEROULT, MELANIE (FR)

(74) 代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：31 項 圖式數：0 共 56 頁

(54) 名稱

泛 F G F R 抑制劑的用途及鑑定適合以泛 F G F R 抑制劑治療之癌症病患的方法

USE OF PAN FGFR INHIBITORS AND METHOD OF IDENTIFYING PATIENTS WITH CANCER ELIGIBLE FOR TREATMENT WITH A PAN FGFR INHIBITOR

(57) 摘要

本發明係關於一種用於治療個體癌症之泛 FGFR 抑制劑，其中該個體為已發現來自個體之腫瘤組織樣品中 FGFR1、FGFR2 及/或 FGFR3 mRNA 之總和係過度表現的個體。

The current invention is based on a pan FGFR inhibitor for use in the treatment of cancer in a subject, wherein the subject is one for whom the sum of FGFR1, FGFR2 and/ or FGFR3 mRNA in a tumor tissue sample from the subject has been found to be overexpressed.

發明摘要

※ 申請案號：104141587

※ 申請日：104.12.10

※IPC 分類：A61K $\frac{45}{6}$ (2006.01)
 $\frac{31}{4184}$, $\frac{31}{496}$, $\frac{31}{498}$ (2006.01)
 $\frac{31}{506}$, $\frac{31}{53}$ (2006.01)
A61P $\frac{35}{0}$ (2006.01)

【發明名稱】

泛FGFR抑制劑的用途及鑑定適合以泛FGFR抑制劑治療之癌症病患的方法

USE OF PAN FGFR INHIBITORS AND METHOD OF
IDENTIFYING PATIENTS WITH CANCER ELIGIBLE FOR
TREATMENT WITH A PAN FGFR INHIBITOR

【中文】

本發明係關於一種用於治療個體癌症之泛FGFR抑制劑，其中該個體為已發現來自個體之腫瘤組織樣品中FGFR1、FGFR2及/或FGFR3 mRNA之總和係過度表現的個體。

【英文】

The current invention is based on a pan FGFR inhibitor for use in the treatment of cancer in a subject, wherein the subject is one for whom the sum of FGFR1, FGFR2 and/ or FGFR3 mRNA in a tumor tissue sample from the subject has been found to be overexpressed.

【代表圖】

【本案指定代表圖】： 無

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

無

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

泛FGFR抑制劑的用途及鑑定適合以泛FGFR抑制劑治療之癌症病患的方法

USE OF PAN FGFR INHIBITORS AND METHOD OF
IDENTIFYING PATIENTS WITH CANCER ELIGIBLE FOR
TREATMENT WITH A PAN FGFR INHIBITOR

本發明係關於一種用於治療個體癌症之泛FGFR抑制劑，其中該個體為已發現來自個體之腫瘤組織樣品中FGFR1、FGFR2及/或FGFR3 mRNA之總和係過度表現的個體。

在另一實施例中，本發明係關於一種鑑定適合以泛FGFR抑制劑治療之癌症病患的方法，該方法包括測試來自病患之腫瘤組織樣品之FGFR1、FGFR2及/或FGFR3 mRNA過度表現之存在，其中，若測得之FGFR1、FGFR2及FGFR3之mRNA表現之總和係過度表現，則該病患適合以泛FGFR抑制劑治療。

癌症是全世界的主要死因且在2008年佔七百六十萬例死亡例(為所有死亡例的約13%)。全世界由癌症引起的死亡例預計在2030年繼續增加至超過一千一百萬(來源為WHO，背景說明資料第297號，2011年2月)。

存在許多種可能引起癌症的途徑，此乃癌症治療困難的原因之一。細胞轉型的一種途徑可能在基因改變後發生。人類基因組工程之完成顯示基因組不穩定性及人類癌症基因之異質性。最新的鑑定此等基因改變之方法使得癌症-基因發現的過程加快。基因異常可例如導

致蛋白質之過度表現，及因此導致此等蛋白質之非生理性活化。衍生出多種致癌蛋白之一種蛋白質家族為酪胺酸激酶及特定言之受體酪胺酸激酶(RTK)。在過去的二十年，許多研究方法已證實RTK介導之信號傳遞在導致癌症之不良細胞生長中之重要性。近年來，已在臨床中以酪胺酸激酶之選擇性小分子抑制劑作為一種新穎類別之抗腫瘤劑達成理想的結果[Swinney及Anthony, *Nature Rev. Drug Disc.* 10 (7), 507-519 (2011)]。

纖維母細胞生長因子(FGF)及其受體(FGFR)形成在多種包含胚胎發育及成人病理生理之各種態樣之生物過程中扮演重要角色的獨特且不同之信號傳遞系統之一部分之[Itoh及Ornitz, *J. Biochem.* 149 (2), 121-130 (2011)]。在空間-時間方法中，FGF通過FGFR結合刺激廣泛細胞功能，包括遷移、增殖、分化及存活。

FGF家族包括18種結合至四種在細胞表面表現之高度保留受體酪胺酸激酶(FGFR-1至-4)之分泌多肽生長因子。此外，FGFR-5可結合至FGF但不具有激酶域，及因此缺乏細胞內信號傳遞。藉由多種藉由替代轉錄開始、替代剪接及C端截短產生多種同功異型物之轉錄及轉譯過程增強配體/受體相互作用之特異性。各種硫酸乙醯肝素蛋白多醣(例如多配體蛋白聚醣(syndecan)為FGF/FGFR複合物之一部分且極度地影響FGF引起信號傳遞反應之能力[Polanska等人, *Developmental Dynamics* 238 (2), 277-293 (2009)]。FGFR為由三個胞外免疫球蛋白樣域、一單次跨膜域及一胞內二聚酪胺酸激酶域組成之細胞表面受體。FGF之結合使得胞內激酶親密接近，使其等能彼此轉磷酸化。已鑑別出七個磷酸化位點(例如，在FGFR-1 Tyr463、Tyr583、Tyr585、Tyr653、Tyr654、Tyr730及Tyr766中)。

一些該等磷酸酪胺酸基團充作本身亦可直接藉由FGFR磷酸化之下游信號傳遞分子之停泊位點(docking site)，導致多個信號傳導路徑

之活化。因此，MAPK信號傳遞級聯涉及細胞生長及分化，PI3K/Akt信號傳遞級聯參與細胞存活及細胞命運決定，而PI3K及PKC信號傳遞級聯在控制細胞極性上起作用。現已鑑別出FGF信號傳遞之數種反饋抑制劑且包括Spry(Sprouty)及Sef(與FGF類似表現)家族之成員。另外，在某些條件中，FGFR自前高爾基體(pre-Golgi)膜釋放至細胞溶質中。受體及其配體FGF-2以涉及輸入蛋白之機制共轉運至核中，且接合於CREB結合蛋白(CBP)複合物中，該複合物為充作基因活化閘控因子之常見且必需之轉錄共活化劑。已觀察到FGF-2、FGFR-1及FGFR-2及其細胞質之免疫組織化學表現與核腫瘤細胞定位間存在多種相關性。例如，在肺腺癌中，亦在核水平上發現這種相關性，強調複合物在核處之積極作用[Korc及Friesel, *Curr. Cancer Drugs Targets* 5, 639-651 (2009)]。

FGF廣泛地表現於發育中及成人組織二者中且在多種正常及病理過程(包括組織發育、組織再生、血管生成、腫瘤轉型、細胞遷移、細胞分化及細胞存活)中扮演重要角色。另外，作為促血管生成因子之FGF亦關於出現抗血管內皮生長因子受體-2(VEGFR-2)抑制作用之現象[Bergers及Hanahan, *Nat. Rev. Cancer* 8, 592-603 (2008)]。

關於信號傳遞網路之最新致癌基因組檔案證實異常性FGF信號傳遞在出現一些常見的人類癌症中之重要作用[Wesche等人, *Biochem. J.* 437 (2), 199-213 (2011)]。已在許多人類癌症，諸如腦癌、頭部及頸部癌症、胃癌及卵巢癌中描述與配體無關之FGFR組成型信號傳遞。已在惡性病諸如骨髓增生疾病中鑑別出FGFR突變形式以及FGFR基因內易位。有趣地，亦在腫瘤細胞中發現已發現為引起許多發育障礙之相同突變(例如，亦常在膀胱癌中發現於軟骨發育不全症及致死性軟骨發育不全中發現之引起二聚化且因此引起FGFR-3之組成型活化之突變)。促進二聚化之突變僅為可增加自之FGFR與配體無關之信

號傳遞之一種機制。其他的位於FGFR之激酶域內部或外部之突變可改變域結構從而產生永久活性激酶。

染色體區8p11-12之擴增(FGFR-1之基因組定位)為乳癌中常見的局灶擴增且發生於約10%的乳癌中，主要發生於雌激素受體陽性癌症中。FGFR-1擴增亦已報告於非小細胞肺鱗狀細胞癌中且以低發病率發現於卵巢癌、膀胱癌及橫紋肌肉瘤中。類似地，約10%的胃癌顯示FGFR-2擴增，此與不良鱗狀非小細胞肺癌(sqNSCLC)預後瀰漫型癌症相關聯。除此之外，發現位於FGFR-1至-4中之多個單核苷酸多型性(SNP)與發展出選擇性癌症之風險之增加相關聯，或報告其與不良預後(例如，乳癌、結腸癌及肺腺癌中之FGFR-4 G388R等位基因)相關聯。此等SNP促進癌症之直接作用仍存在爭議。

已在多達20%的個體中觀察到FGFR1 8p12基因座之擴增[Dutt A. 等人 PLoS One. 2011; 6(6) : e20351]。FGFR1基因擴增目前為sqNSCLC中最常觀察到的分子改變中的一種而sqNSCLC個體中FGFR編碼基因中之突變相當罕見(<2%)[Lim等人 Future Oncol. 2013年3月; 9(3) : 377-86]。最新的研究FGFR1基因擴增與標靶表現水平(mRNA或蛋白質表現)間相關性之公開案揭示腫瘤組織中無FGFR1基因擴增下實際上顯示高FGFR1 mRNA過度表現之sqNSCLC個體比例極高(50%)。甚至更重要地，在54%的具有證實的FGFR1複本數之增加之個體中，此種增加不會導致更高之FGFR1標靶表現水平使得泛FGFR抑制劑之治療成就極不可能。另外，亦可在22%的肺腺癌(AC)中觀察到高FGFR1 mRNA表現，而在此種組織類型中未觀察到單例FGFR1擴增。活體外，肺癌細胞株中之FGFR1 mRNA表現與對FGFR抑制劑帕納替尼(ponatinib)抗增生反應間的相關性比各別細胞株之FGFR1複本數間更好[Wynes等人]。

在12,6%的頭部及頸部鱗狀細胞癌(HNSCC)例中觀察到FGFR1基

因擴增[Boehm D.等人 *Virchows Arch.* 2014年5月；464(5)：547-51]，而文獻中FGFR1腫瘤蛋白表現之盛行率在12至100%範圍內。目前文獻中尚未檢驗HNSCC病患腫瘤中FGFR1 mRNA過度表現之盛行率，但最新的公開案對根據其FGFR1複本數、mRNA及蛋白質表現狀態表徵頭部及頸部區之SCC(鱗狀細胞癌)細胞株及於隨後測試其對小分子FGFR抑制劑BGJ398之敏感性。本作者發現FGFR1基因擴增既與mRNA無關亦與蛋白質表現無關。有趣地，僅在其等具有高蛋白質及mRNA水平之細胞株中觀察到對BGJ398敏感性[Maessenhausen等人 *Annals of Translational Medicine* 第1卷，第3號(2013年10月)]。尚不知曉原發性HNSCC腫瘤中FGFR2 mRNA過度表現之盛行率及其與對FGFR抑制劑治療之反應之相關性，而活化FGFR2編碼基因中之突變使得病患衍生之HNSCC細胞株對FGFR抑制劑之治療敏感[Liao, RG *Cancer Res.* 2013年8月15日；73(16)：5195-205]。關於HNSCC中之FGFR3 mRNA之表現，最新的公開案觀察到HNSCC癌症病患腫瘤中FGFR3 mRNA之表現與非腫瘤對照比較時較低[Marshall ME等人 *Clin Cancer Res.* 2011年8月1日；17(15)：5016-25]。目前已描述HNSCC中之FGFR3 mRNA表現與對FGFR抑制劑治療之反應之間無相關性。

在約21%的食道癌病患中FGFR1基因擴增[Bandla等人，*Ann Thorac Surg.* 2012年4月；93(4)：1101-6]，而在約4%的食道癌病患中FGFR2基因擴增[Kato H等人 *Int J Oncol.* 2013年4月；42(4)：1151-8]。已發現10至20%的食道癌病患中FGFR1[De-Chen, L 第46卷|第5號|2014年5月 *Nature Genetics*]及FGFR2[Paterson等人 *J Pathol.* 2013年5月；230(1)：118-28]蛋白質過度表現。目前尚未在食道癌病患中研究FGFR1及FGFR2 mRNA表現水平。尚不知曉食道癌對泛FGFR抑制劑之藥物敏感性。

已在約8%的卵巢癌觀察到FGFR1擴增[Theillet等人 *Genes*

Chromosom. Cancer, 7 : 219-226]及最近觀察到FGFR2過度表現[Taniguchi等人 Int J Gynecol Cancer. 2013年6月 ; 23(5) : 791-6]。關於對FGFR抑制劑之藥物敏感性，發現卵巢癌細胞株A2780活體外對BGJ398之治療敏感[Guagnano等人 Cancer Discov. 2012年12月 ; 2(12) : 1118-33]，相比之下，卵巢癌病患中之FGFR2融合使得病患循環腫瘤細胞對BGJ398治療敏感[Martignetti等人 Neoplasia. 2014年1月 ; 16(1) : 97-103]。因此，FGFR編碼基因中DNA改變之致癌驅動功能仍存在爭議。

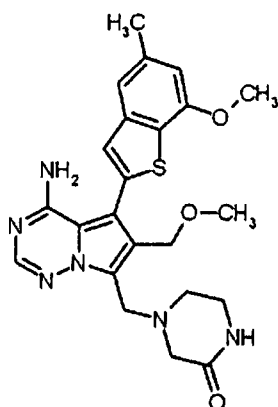
在約18%的骨肉瘤病患中觀察到FGFR1擴增[Fernanda-Amary等人, Cancer Med. 2014年8月 ; 3(4) : 980-7]及與其一致地，在FGFR1擴增骨肉瘤細胞株G-292中觀察到FGFR小分子抑制劑BGJ398之抗增生效應[參見Guagnano等人]。

總而言之，已進行大量活體外及活體內研究驗證FGFR-1至-4為重要的癌症標靶，及詳盡的評論已概述此等發現[參見，例如，Heinzle等人，Expert Opin. Ther. Targets 15 (7), 829-846 (2011); Wesche等人，Biochem. J. 437 (2), 199-213 (2011); Greulich及Pollock, Trends in Molecular Medicine 17 (5), 283-292 (2011); Haugsten等人，Mol.Cancer Res. 8 (11), 1439-1452 (2010)]。已遵循數種方法以減弱人類腫瘤中之異常性FGFR-1至-4信號傳遞，尤其包括阻擋抗體及小分子抑制劑。目前臨床發展中存在多種選擇性小分子FGFR抑制劑，諸如AZD-4547(AstraZeneca，式(III)之化合物)、BJG-398 (Novartis，式(II)之化合物)、JNJ-42756493 (Johnson&Johnson，式(IV)之化合物)及CH 5183284 (Chanugi，式(V)之化合物)。

然而，僅有根據a)FGFR1或FGFR2基因複本數之增加，b)活化FGFR編碼基因中之突變或c)出現FGFR融合蛋白之癌症病患受測試且入選FGFR酪胺酸激酶抑制劑(TKI)臨床試驗[Wynes等人 Clin Cancer

Res. 2014年6月15日；20(12)：3299-309]。

此處，經鑑定FGFR1、FGFR2及/或FGFR3 mRNA表現之總和尤其適合預測對根據式(I)之泛FGFR抑制劑之治療反應：



(I)

其可呈其鹽、溶劑合物及/或鹽之溶劑合物之形式存在。

其他較佳的根據本發明之泛FGFR抑制劑為例如 AZD-4547 (AstraZeneca，式(III)之化合物)、BJG-398 (Novartis，式(II)之化合物)、JNJ-42756493 (Johnson&Johnson，式(IV)之化合物)及 CH 5183284 (Chanugi，式(V)之化合物)，其等均可呈其鹽、溶劑合物及/或鹽之溶劑合物之形式存在。

就本發明目的而言之鹽較佳為根據本發明之化合物之醫藥上可接受之鹽(例如，參見S. M. Berge等人， "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19)。亦包括本身不適合醫藥用途但可例如用於單離或純化根據本發明之化合物之鹽。

醫藥上可接受之鹽包括無機酸、羧酸及磺酸之酸加成鹽，例如，鹽酸、氫溴酸、硫酸、磷酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、甲苯磺酸、萘二磺酸、甲酸、乙酸、三氟乙酸、丙酸、乳酸、酒石酸、蘋果酸、檸檬酸、富馬酸、馬來酸及苯甲酸之鹽。

醫藥上可接受之鹽亦包括常用鹼之鹽，諸如，例如且較佳地，鹼金屬鹽(例如，鈉及鉀鹽)、鹼土金屬鹽(例如，鈣及鎂鹽)及衍生自

氨或有機胺(諸如，例示性且較佳地，乙胺、二乙胺、三乙胺、N,N-二異丙基乙胺、單乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、二甲基胺基乙醇、二乙基胺基乙醇、普魯卡因、二環己基胺、二苄基胺、N-甲基嗎啉、N-甲基哌啶、精胺酸、離胺酸及1,2-乙二胺)之銨鹽。

在本發明之背景內容中溶劑合物指定為根據本發明之化合物之藉由與溶劑分子化學計量配位形成固態或液態複合物之其等形式。水合物為溶劑合物之特定形式，其中該配位係與水發生。在本發明之背景內容中，水合物為較佳的溶劑合物。

本發明係關於一種用於治療個體癌症之泛FGFR抑制劑，其中該個體為已發現來自個體之腫瘤組織樣品中FGFR1、FGFR2及/或FGFR3 mRNA之總和係過度表現的個體。

在另一實施例中，本發明係關於一種鑑定適合以泛FGFR抑制劑治療之癌症病患的方法，該方法包括測試來自病患之腫瘤組織樣品之FGFR1、FGFR2及/或FGFR3 mRNA過度表現之存在，其中，若測得之FGFR1、FGFR2及FGFR3之mRNA表現之總和係過度表現，則該病患適合以泛FGFR抑制劑治療。

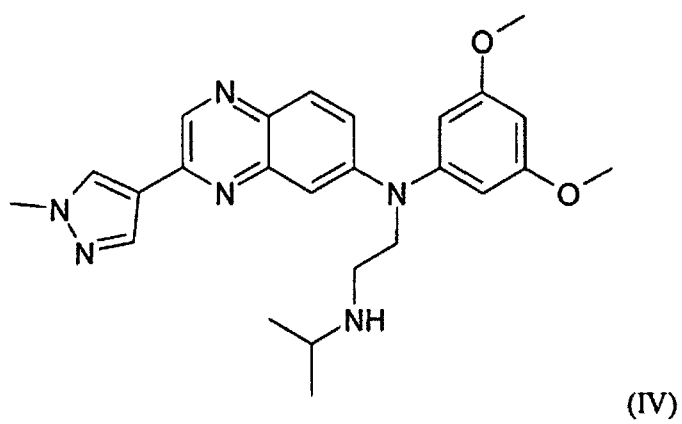
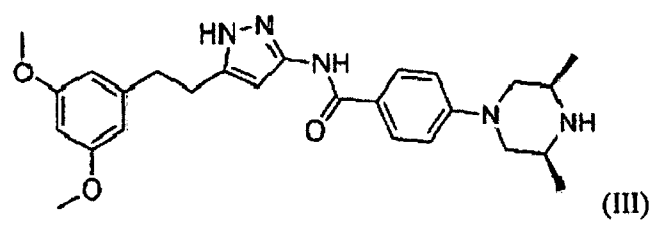
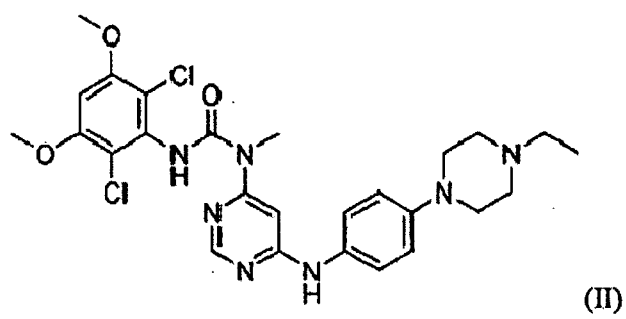
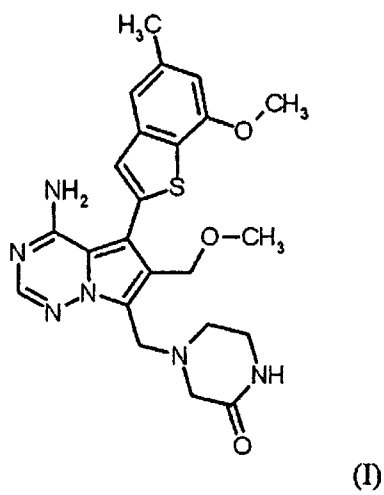
根據本發明之癌症為癌症及腫瘤疾病。此等疾病應理解為特定言之意指(但不限於)以下疾病：乳癌及乳腫瘤(管狀及葉狀形式，亦為原位)、呼吸道腫瘤(小細胞及非小細胞肺癌(NSCLC)，NSCLC包括肺部之肺腺癌、鱗狀細胞肺癌及大細胞肺癌、小細胞及非小細胞癌、支氣管癌、支氣管腺瘤、胸膜肺母細胞瘤)、腦腫瘤(例如，腦幹及下視丘之腦腫瘤，星形細胞瘤、神經膠質母細胞瘤、神經管胚細胞瘤、室管膜瘤、及神經外胚層及松果體腫瘤)、消化器官(食道、胃、膽囊、小腸、大腸、直腸、肛門)之腫瘤、肝臟腫瘤(特別是肝細胞癌、膽管細胞癌及混合型肝細胞-膽管細胞癌)、頭部及頸部區域(喉頭、下咽、鼻咽、口咽、唇及口腔)之腫瘤、皮膚腫瘤(鱗狀上皮癌、卡波西肉瘤

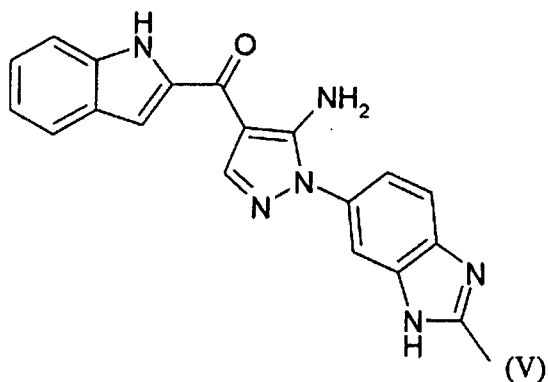
(Kaposi sarcoma)、惡性黑色素瘤、默克細胞皮膚癌(Merkel cell skin cancer)及非黑色素皮膚癌)、軟組織之腫瘤(特別是軟組織肉瘤、骨肉瘤、惡性纖維組織細胞瘤、淋巴肉瘤及橫紋肌肉瘤)、眼睛之腫瘤(特別是眼內黑色素瘤、葡萄膜黑色素瘤及視網膜母細胞瘤)、內分泌腺及外分泌腺(例如，甲狀腺及副甲狀腺、胰臟腺及唾液腺)之腫瘤、尿道之腫瘤(膀胱、陰莖、腎臟、腎盂及輸尿管之腫瘤)、生殖器官之腫瘤(女性子宮內膜癌、子宮頸癌、卵巢癌、陰道癌、外陰癌及子宮癌、及男性前列腺癌及睪丸癌)以及其遠端轉移。此等疾病亦包括呈實體形式且作為循環血液細胞之增生性血液疾病，諸如淋巴瘤、白血病及骨髓增生性疾病，例如急性骨髓性、急性淋巴母細胞性、慢性淋巴球性、慢性骨髓性及髮樣細胞白血病、及與AIDS相關之淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤(Hodgkin's lymphomas)、非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphomas)、皮膚T細胞淋巴瘤、勃氏淋巴瘤(Burkitt's lymphomas)、及中樞神經系統中之淋巴瘤。

在一較佳實施例中，根據本發明之癌症為頭部及頸部癌症，較佳係頭部及頸部之鱗狀細胞癌、食道癌、卵巢癌、膀胱癌、結腸癌及/或肺癌。在一甚至更佳的實施例中，根據本發明之肺癌為NSCLC，更佳係肺鱗狀細胞癌。

在一其他的較佳實施例中，根據本發明之肉瘤可為脂肪肉瘤、纖維肉瘤、平滑肌肉瘤、軟骨肉瘤、滑膜肉瘤、血管肉瘤、尤文肉瘤(ewingsarcoma)及透明細胞肉瘤。

在一較佳實施例中，泛FGFR抑制劑係選自由可呈其鹽、溶劑合物及/或鹽之溶劑合物之形式存在之式(I)、(II)、(III)、(IV)及/或(V)之化合物組成之群：





在一尤佳的實施例中，根據本發明之泛FGFR抑制劑為式(I)之抑制劑。

式(I)、(II)、(III)、(IV)及/或(V)之化合物可呈單獨的藥劑或與一或多種額外的治療劑組合投與，只要此種組合不導致不想要且/或不可接受之副作用。此種組合療法包括投與單一醫藥劑型調配物，該調配物包含如上所定義之式(I)、(II)、(III)、(IV)及/或(V)之化合物及一或多種額外的治療劑，以及投與式(I)、(II)、(III)、(IV)及/或(V)之化合物及各種額外的呈其各自單獨醫藥劑型調配物之治療劑。例如，式(I)、(II)、(III)、(IV)及/或(V)之化合物及治療劑可共同呈單一(固定)口服劑型組合物諸如錠劑或膠囊投與病患或各藥劑可呈單獨劑型調配物投與。

在使用單獨劑型調配物之情況下，式(I)、(II)、(III)、(IV)及/或(V)之化合物及一或多種額外的治療劑可在基本上相同時間(亦即，同時)或在錯開的時間(亦即，依序)投與。

特定言之，式(I)、(II)、(III)、(IV)及/或(V)之化合物可與其他抗癌劑諸如烷基化劑、抗代謝藥、植物衍生之抗腫瘤劑、激素治療劑、拓撲異構酶抑制劑、微管蛋白(tubulin)抑制劑、激酶抑制劑、標靶藥物、抗體、抗體-藥物結合物(ADC)、免疫藥、生物反應調節劑、抗血管生成化合物及其他的抗增生、細胞生長抑制及/或細胞毒性物質以固定組合或不同組合使用。於此點上，以下為可與本發明之化合物組

合使用之第二藥劑之實例之非限制性清單：

阿巴瑞克 (Abarelix)、阿比特龍 (abiraterone)、阿柔比星 (aclerubicin)、阿法替尼 (afatinib)、阿柏西普 (aflibercept)、阿地白介素 (aldesleukin)、阿來組單抗 (alemtuzumab)、阿曲諾英 (alitretinoin)、氯化鐳 -223 (alpharadin)、六甲蜜胺 (altretamine)、胺麩精 (aminoglutethimide)、氨蔡非特 (amonafide)、氨柔比星 (amrubicin)、安吖啶 (amsacrine)、阿那曲唑 (anastrozole)、安卓莫司汀 (andromustine)、阿格拉賓 (arglabin)、天冬醯胺酸酶、阿西替尼 (axitinib)、5-阿札胞苷、巴利昔單抗 (basiliximab)、貝洛替康 (belotecan)、苯達莫司汀 (bendamustine)、貝伐單抗 (bevacizumab)、貝沙羅汀 (bexarotene)、比卡魯胺 (bicalutamide)、比生群 (bisantrene)、博來黴素 (bleomycin)、硼替佐米 (bortezomib)、博舒替尼 (bosutinib)、丙胺酸布瑞法尼 (brivanib alaninate)、布舍瑞林 (buserelin)、白消安 (busulfan)、卡巴他賽 (cabazitaxel)、CAL-101、亞葉酸鈣、左亞葉酸鈣、喜樹鹼 (camptothecin)、卡培他濱 (capecitabine)、卡鉑 (carboplatin)、卡莫氟 (carmofur)、卡莫司汀 (carmustine)、凱妥昔單抗 (catumaxomab)、塞地蘭尼 (cediranib)、西莫白介素 (celmoleukin)、西妥昔單抗 (cetuximab)、苯丁酸氮芥 (chlorambucil)、氯地孕酮 (chlormadinone)、氮芥 (chlormethine)、西多福韋 (cidofovir)、順鉑、克拉屈濱 (cladribine)、氯膦酸 (clodronic acid)、克羅拉濱 (clofarabine)、考布他汀 (combretastatin)、克立他酶 (crisantaspase)、克唑替尼 (crizotinib)、環磷醯胺、環丙孕酮 (cyproterone)、阿糖胞苷 (cytarabine)、達卡巴嗪 (dacarbazine)、放線菌素 D (dactinomycin)、達依泊汀 α (darbepoetin alfa)、達利那普辛 (darinaparsin)、達沙替尼 (dasatinib)、道諾黴素 (daunorubicin)、地西他濱 (decitabine)、地加瑞克 (degarelix)、地尼白介素 (denileukin diftitox)、德奴單抗

(denosumab)、地洛瑞林(deslorelin)、二溴螺氯鉍(dibrospidium chloride)、多烯紫衫醇(docetaxel)、多韋替尼(dovitinib)、去氧氟尿苷(doxifluridine)、多柔比星(doxorubicin)、度他雄胺(dutasteride)、艾庫組單抗(eculizumab)、依決洛單抗(edrecolomab)、依氟鳥胺酸(eflornithine)、依利醋鉍(elliptinium acetate)、艾曲波帕(eltrombopag)、內皮抑素(endostatin)、依諾他濱(enocitabine)、表阿霉素(epimycin)、表柔比星(epirubicin)、環硫雄醇(epitiostanol)、促紅細胞生成素 α (epoetin alfa)、促紅細胞生成素 β 、埃坡黴素(epothilone)、依鉑(eptaplatin)、艾日布林(eribulin)、厄洛替尼(erlotinib)、雌二醇、雌氮芥(estramustine)、依託泊苷(etoposide)、依維莫司(everolimus)、依克沙替康(exatecan)、依西美坦(exemestane)、依昔舒林(exisulind)、法屈唑(fadrozole)、芬維A胺(fenretinide)、惠爾血(filgrastim)、菲斯坦(finasteride)、夫拉平度(flavopiridol)、氟達拉濱(fludarabine)、5-氟尿嘧啶、氟甲睾酮(fluxymesterone)、氟他胺(flutamide)、氟瑞替尼(foretinib)、福美斯坦(formestane)、福莫司汀(fotemustine)、氟維司群(fulvestrant)、加尼瑞克(ganirelix)、吉非替尼(gefitinib)、吉西他濱(gemcitabine)、吉妥珠單抗(gemtuzumab)、吉馬替康(gimatecan)、吉美拉西(gimeracil)、葡磷醯胺(glufosfamide)、氧化型麩胱甘肽(glutoxim)、戈舍瑞林(goserelin)、組胺瑞林(histrelin)、羥基脲(hydroxyurea)、伊班膦酸(ibandronic acid)、替伊莫單抗(ibritumomab tiuxetan)、伊達比星(idarubicin)、異環磷醯胺(ifosfamide)、伊馬替尼(imatinib)、咪喹莫特(imiquimod)、英丙舒凡(improsulfan)、尼達尼布(intedanib)、干擾素 α 、干擾素 α -2a、干擾素 α -2b、干擾素 β 、干擾素 γ 、介白素-2、易普利單抗(ipilimumab)、伊立替康(irinotecan)、伊沙匹隆(ixabepilone)、蘭瑞肽(lanreotide)、拉帕替尼(lapatinib)、拉索昔芬(lasofloxifene)、來那度胺(lenalidomide)、

雷諾格拉斯蒂姆(lenograstim)、蘑菇多醣(lentinan)、樂伐替尼(lenvatinib)、樂替尼(lestaurtinib)、來曲唑(letrozole)、亮丙瑞林(leuprorelin)、左美索(levamisole)、利尼伐尼(linifanib)、林西替尼(linsitinib)、麥角乙脲(lisuride)、樂鉑(lobaplatin)、洛莫司汀(lomustine)、氯尼達明(lonidamine)、勒托替康(lurtotecan)、馬磷醯胺(mafosfamide)、麥妥木單抗(mapatumumab)、馬賽替尼(masitinib)、馬索羅酚(masoprocol)、甲羥孕酮(medroxyprogesterone)、甲地孕酮(megestrol)、美拉腫醇(melarsoprol)、美法侖(melphalan)、美雄烷(mepitiostane)、巯基嘌呤、胺甲喋呤、胺基酮戊酸甲酯、甲基羥固酮、米伐木肽(mifamurtide)、米非司酮(mifepristone)、米替福新(miltefosine)、米鉑(miriaplatin)、二溴甘露醇(mitobronitol)、米托胍脲(mitoguazone)、二溴衛矛醇(mitolactol)、絲裂黴素、米托坦(mitotane)、米托蒽醌(mitoxantrone)、莫拉司亭(molgramostim)、莫特撒尼(motesanib)、諾龍(nandrolone)、奈達鉑(nedaplatin)、奈拉濱(nelarabine)、來那替尼(neratinib)、尼勒替尼(nilotinib)、尼魯米特(nilutamide)、尼托珠單抗(nimotuzumab)、尼莫司汀(nimustine)、尼曲吡啶(nitracrine)、諾拉曲塞(nolatrexed)、奧法妥木單抗(ofatumumab)、奧普瑞白介素(oprelvekin)、奧沙利鉑(oxaliplatin)、太平洋紫衫醇(paclitaxel)、帕利夫明(palifermin)、帕米麟酸(pamidronic acid)、盤尼圖單抗(panitumumab)、帕唑帕尼(pazopanib)、培門冬酶(pegaspargase)、聚乙二醇-β依泊汀(peg-epoetin beta)、聚乙二醇非格司亭(pegfilgastrim)、聚乙二醇-干擾素α-2b、培里克松(pelitrexol)、培美曲塞(pemetrexed)、帕妥莫單抗(pemtumomab)、噴托他丁(pentostatin)、培洛黴素(peplomycin)、培磷醯胺(perfosfamide)、哌立福新(perifosine)、皮妥珠單抗(pertuzumab)、畢西巴尼(picibanil)、吡喃阿黴素(pirambicin)、吡柔比星(pirarubicin)、普樂沙福

(plerixafor)、普卡黴素(plicamycin)、聚胺葡糖(poliglusam)、聚磷酸雌二醇、帕納替尼(ponatinib)、卟吩姆鈉(porfimer sodium)、普拉曲沙(pralatrexate)、潑尼莫司汀(prednimustine)、丙卡巴肼(procarbazine)、丙考達唑(procodazole)、PX-866、喹高利特(quinagolide)、雷洛昔芬(raloxifene)、雷替曲塞(raltitrexed)、蘭尼單抗(ranibizumab)、雷莫司汀(ranimustine)、雷佐生(razoxane)、瑞格菲尼(regorafenib)、利塞麟酸(risedronic acid)、利妥昔單抗(rituximab)、羅咪酯肽(romidepsin)、羅米司亭(romiplostim)、魯比替康(rubitecan)、塞卡替尼(saracatinib)、沙格司亭(sargramostim)、賽特鉑(satraplatin)、司美替尼(selumetinib)、西普魯塞-T(sipuleucel-T)、西羅莫司(sirolimus)、西佐喃(sizofiran)、索布佐生(sobuzoxane)、索拉非尼(sorafenib)、鏈脲黴素(streptozocin)、蘇尼替尼(sunitinib)、他拉泊芬(talaporfin)、他米巴羅汀(tamibarotene)、他莫昔芬(tamoxifen)、坦度替尼(tandutinib)、他索納明(tasonermin)、替西白介素(teceleukin)、替加氟(tegafur)、替拉替尼(telatinib)、替莫泊芬(temoporfin)、替莫唑胺(temozolomide)、替西羅莫司(temsirolimus)、替尼泊苷(teniposide)、睪內酯(testolactone)、睪固酮(testosterone)、曲麟明(tetrofosmin)、撒利多胺(thalidomide)、噻替哌(thiotepa)、胸腺法新(thymalfasin)、硫鳥嘌呤(tioguanine)、替吡法尼(tipifarnib)、替沃贊尼(tivozanib)、托西尼布(toceranib)、托珠單抗(tocilizumab)、拓撲替康(topotecan)、托瑞米芬(toremifene)、托西莫單抗(tositumomab)、曲貝替定(trabectedin)、曲妥珠單抗(trastuzumab)、曲奧蘇凡(treosulfan)、維甲酸(tretinoin)、3-胺基吡啶-2-甲醛硫代縮胺基脲(triapine)、曲洛司坦(trilostane)、曲美沙特(trimetrexate)、曲普瑞林(triptorelin)、曲磷胺(trofosfamide)、烏苯美司(ubenimex)、伐蘆比(valrubicin)、凡德他尼(vandetanib)、伐普肽(vapreotide)、瓦利替尼(varlitinib)、瓦他拉尼(vatalanib)、維羅非尼

(vemurafenib)、阿糖腺苷(vidarabine)、長春花鹼(vinblastine)、長春新鹼(vincristine)、長春地辛(vindesine)、長春氟寧(vinflunine)、長春瑞濱(vinorelbine)、伏洛昔單抗(volociximab)、伏立諾他(vorinostat)、淨司他丁(zinostatin)、唑來膦酸(zoledronic acid)及佐柔比星(zorubicin)。

一般而言，可藉由式(I)、(II)、(III)、(IV)及/或(V)之化合物與其他抗癌劑之組合達成以下目標：

- 在減慢腫瘤生長，縮小其尺寸或甚至其完全消除方面之活性相較於單一活性化合物之治療有所改良；
- 利用以比在單藥治療中低劑量之化療劑的可能性；
- 與單獨投與相比具有小的副作用之更具耐受性療法的可能性；
- 較寬廣範圍之癌症及腫瘤疾病之治療的可能性；
- 達成更高的對療法反應率；
- 與標準療法相比延長病患的存活時間。

在癌症治療中，式(I)、(II)、(III)、(IV)及/或(V)之化合物亦可結合放射療法及/或手術治療使用。

如本文中所使用，「FGF受體」為屬於FGF受體家族之受體蛋白酪胺酸激酶且包括FGFR1、FGFR2、FGFR3 FGFR4及此家族之待在將來鑑定的其他成員。FGF受體將一般包含可與FGF配體結合之胞外域；親脂性跨膜域；守恆胞內酪胺酸激酶域；及容納數個可磷酸化之酪胺酸殘基之具有羧基末端之信號傳遞域。該FGF受體可為天然序列FGF受體或其胺基酸序列變體。較佳地，FGF受體為天然序列人類FGF受體。

根據本發明之「組織樣品」意指獲自個體或病患組織，較佳含有具有染色體物質之有核細胞之類似細胞的總稱。四種主要人類組織

為(1)上皮組織；(2)結締組織，包括血管、骨骼及軟骨；(3)肌肉組織；及(4)神經組織。組織樣品之來源可為如來自新鮮、冷凍及/或保存器官或組織樣品或活體組織切片之實質組織。

對於本文中之目的，組織樣品之「切片」意指一部分或一片組織樣品，例如，自組織樣品切得的組織或細胞之薄片。應明瞭可取得組織樣品之多個切片且根據本發明進行分析。

樣品製備

可使用來自個體之任何組織樣品。可使用的組織樣品之實例包括(但不限於)卵巢、肺、子宮內膜、頭、頸、食道及膀胱。組織樣品可藉由多種程序，包括(但不限於)手術切除或活體組織切片獲得。組織可係新鮮或冷凍的。在一個實施例中，組織樣品係固定且浸泡於石蠟或類似中。

組織樣品可藉由習知方法(參見，例如，Manual of Histological Staining Method of the Armed Forces Institute of Pathology, 第3版 Lee G. Luna, HT (ASCP)編，The Blakston Division McGraw-Hill Book Company: New York; (1960); The Armed Forces Institute of Pathology Advanced Laboratory Methods in Histology and Pathology (1994) Ulreka V. Mikel編，Armed Forces Institute of Pathology, American Registry of Pathology, Washington, D.C.)固定(亦即，保存)。熟悉此項技術者當明瞭固定劑之選擇係根據組織意欲經組織學染色或以其他方式分析之目的來決定。熟悉此項技術者亦應明瞭固定時間根據腫瘤樣品之尺寸及及所使用的固定劑而改變。舉例來說，中性緩衝福爾馬林可用於固定組織樣品。

一般而言，首先固定組織樣品且接著通過一遞增系列之醇脫水，浸潤，然後浸泡石蠟或其他切片介質使得組織樣品可切片。或者，可將組織切片並固定所得的切片。舉例來說，組織樣品藉由習知

方法浸泡於石蠟中並處理。可使用的石蠟之實例包括(但不限於)Paraplast、Broloid及Tissuemay。一旦浸泡組織樣品，可藉由切片機或類似將樣品切片。以此程序為例，切片可在約三微米至約五微米厚範圍內。一旦切片，可藉由數種標準方法將切片附著至載玻片。載玻片黏著劑之實例包括(但不限於)鹽水、明膠、聚-L-離胺酸及類似。尤其適用於RNA原位雜交者為附著至帶正電荷之載玻片(例如，經聚-L-離胺酸塗覆之載玻片)之經石蠟浸泡之切片。

若使用石蠟作為浸泡材料，則組織切片一般需要脫蠟且用水復水。可藉由數種習知標準方法對組織切片脫蠟。例如，可使用二甲苯及一遞降系列之醇。或者，可使用市售脫蠟非有機試劑，諸如Hemo-De7(CMS, Houston, Texas)。

根據本發明之mRNA-過度表現係指以在腫瘤細胞上相較在正常細胞上更高水平表現之FGFR蛋白質編碼傳訊RNA。一般而言，用於比較的正常細胞係為腫瘤或產生腫瘤之相同組織類型，特定言之係表型。

腫瘤組織樣品中之FGFR1、2及3 mRNA表現水平係使用FGFR1、2或3探針藉由RNA原位雜交定量。用於原位雜交之方法為例如如Wang等人在J Mol Diagn. 2012年1月；14(1):22-9中所述之技術已知。可例如根據Jin及Lloyd(J Clin Lab Anal. 1997; 11(1): 2-9.)設計用於檢測FGFR1、FGFR2或FGFR3 mRNA表現之ISH探針。用於設計根據本發明之探針之序列為具有GenBank序列登錄號NM_023110.2(FGFR1)、NM_000141.4(FGFR2)或NM_000142.4(FGFR3)之序列，而熟悉此項技術者知曉如以上述GenBank登錄號提供之polyA尾並不用於探針設計。已知該等方法適用於經福爾馬林固定、經石蠟浸泡之組織樣品或冷凍樣品。可使用習知的顯色染料以進行明視野顯微鏡觀察或使用螢光染料以進行多重分

析。Levsky及Singer在J Cell Sci. 2003年7月15日；116(Pt 14)：2833-8中論述螢光原位雜交之發展。

較佳地，藉由使用來自ACD之RNAscope技術之RNA原位雜交(Advanced Cell Diagnostics, Inc., 3960 Point Eden Way, Hayward, CA 94545, USA)，較佳藉由使用FGFR1探針目錄號310071、FGFR2探針目錄號311171及FGFR3探針目錄號310791，來定量腫瘤組織樣品中之FGFR1、2及/或-3 mRNA表現水平。

原位雜交(ISH)

通常在固定至載玻片之細胞或組織切片上進行原位雜交。一般而言，在原位程序中，使用直接及間接方法。

在直接方法中，可檢測分子(例如螢光團，亦即，螢光原位雜交或FISH)直接結合至核酸探針使得探針-標靶物雜交物可於雜交反應後立即在顯微鏡下觀察到。對於此等方法，探針-報導子結合必需經受住相當苛刻之雜交及洗滌條件。然而，也許更重要地是，報導子分子不干擾雜交反應。由Bauman等人(1980, 1984)開發之RNA探針之末端螢光染料標記程序及由Renz及Kurz(1984)描述之核酸之直接酶標記程序滿足此等標準。Boehringer Mannheim已引入數種可用於DNA或RNA探針之標記及直接檢測之螢光染料標記核苷酸。或者，可採用放射性標記。間接程序需要探針包含以化學方式或以酶方式引入的可藉由親和細胞化學例如生物素-鏈黴親和素系統檢測之可檢測分子。

例如，使用螢光團以標記與細胞中之標靶核苷酸序列互補之核酸序列探針。各個含有標靶核苷酸序列之細胞將與產生螢光信號之經標記探針結合。該標靶核苷酸序列為FGFR1、FGFR2或FGFR3序列。ISH分析法可結合其他分析法包括(但不限於)形態學染色使用。

可藉由利用各種程度之雜交嚴苛性以適應ISH分析法之靈敏度。因雜交條件變的更為嚴苛，故探針與標靶間需要更大程度之互補以形

成並維持穩定雙鏈(duplex)。藉由調整雜交條件，例如，藉由提高分析溫度或降低雜交溶液之鹽濃度，來增加嚴苛性。雜交後，在一般含有與彼等存於雜交溶液中者類似的試劑之溶液中洗滌載玻片且洗滌時間係根據所需嚴苛性從數分鐘至數小時。(參見，例如，“Darby, Ian A., 及 Tim D. Hewitson. 2006. *In situ hybridization protocols*. Totowa, N.J.: Humana Press; 或 Schwarzacher, Trude, 及 J. Heslop-Harrison. 2000. *Practical in situ hybridization*. Oxford, UK: BIOS; 或 Buzdin, Anton, 及 Sergey Lukyanov. 2007. *Nucleic acids hybridization modern applications*. Dordrecht: Springer)。

用於ISH分析法中之探針可為RNA或DNA寡核苷酸或多核苷酸中任一者且不僅可包含自然生成之核苷酸而且可包含其類似物(例如經地谷新配質(digoxigenin)標記之dCTP)或經生物素標記之衍生物(例如生物素dcTP 7-氮鳥嘌呤(azaguanosine))。

探針應具有足夠的與所述標靶核酸序列之互補性使得標靶核酸序列與探針間發生穩定且特異性之結合。穩定雜交所需要的互補程度隨雜交及/或洗滌緩衝液之嚴苛性而改變。較佳地，在本發明中使用與標靶序列完全互補之探針。(參見，例如，Sambrook, J.等人，*Molecular Cloning A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Press, (1989))

熟悉此項技術者當知曉應根據所述標靶序列之特徵來選擇探針。探針可為在質體、噬菌體、黏質體、YAC、細菌人工染色體(BAC)、病毒載體或任何其他適宜載體中選殖之基因組DNA、cDNA或RNA。可以化學方式藉由習知方法(參見，例如，Sambrook，同前述)選殖或合成探針。

本發明中，較佳用螢光團標記探針。螢光團之實例包括(但不限於)稀土金屬螯合物(鎔螯合物)、德克薩斯紅(Texas Red)、若丹明

(rhodamine)、螢光素或丹磺醯基(dansyl)。用於該分析法中之多個探針可用多於一種可區分螢光或間接標記物標記。

於針對ISH之處理後，可藉由標準顯微鏡技術分析載玻片。簡言之，使用配備適宜之激發過濾器、二色性過濾器及障蔽性過濾器之顯微鏡觀測各載玻片。對於FISH，基於所使用的螢光團之激發及發射光譜來選擇過濾器。

通常，在組織樣品中掃描數百個細胞及特定標靶核酸序列之定量係以相對細胞數計數得之螢光斑點之形式確定。如本文中所提供，FGFR1、FGFR2及FGFR3過度表現之確定遠更有效指示泛FGFR抑制劑療法，較佳用式(I)、(II)、(III)、(IV)及/或(V)之化合物之療法，最佳用式(I)之化合物之療法將係有效的之可能性，所有該等化合物可呈其鹽、溶劑合物及/或鹽之溶劑合物之形式存在。

評分定義如下：

染色評分	顯微鏡物鏡評分
0	無染色或每10個細胞少於1個點(40X放大率)
1	1至3個點/1個細胞(在20至40X放大率下可見)
2	4至10個點/1個細胞。極少點叢集(在20至40X放大率下可見)
3	>10個點/1個細胞。少於10%的陽性細胞具有點叢集(在20X放大率下可見)
4	>10個點/1個細胞。多於10%的陽性細胞具有點叢集(在20X放大率下可見)

適合用根據本發明之泛FGFR抑制劑治療的為彼等顯示一種FGFR同功異型物(FGFR1、FGFR2或FGFR3)或所有三種FGFR同功異型物總和之評分為3者，較佳之適合者為彼等腫瘤組織樣品顯示評分至少4

者，尤佳為彼等具有大於4之評分者。

根據本發明之癌症較佳為頭部及頸部癌症，尤佳為頭部及頸部之鱗狀細胞癌。甚至更佳為頭部及頸部之鱗狀細胞癌，其中評分總和為至少6且甚至更佳係其中FGFR1、FGFR2或FGFR3中至少一者具有至少3之評分。

在另一實施例中，該癌症為較佳顯示為評分總和至少5之食道癌。甚至更佳地，FGFR1、FGFR2或FGFR3中之至少一者具有至少4之評分。

另一較佳的實施例為尤佳評分總和為至少9情況下之卵巢癌。

在另一實施例中，該癌症為肺癌，較佳係NSCLC，甚至更佳係肺鱗狀細胞癌。評分總和較佳為至少5，甚至更佳為至少7，且最佳為至少9。

在另一實施例中，該癌症為較佳顯示評分總和為至少4之結腸癌。

在另一實施例中，該癌症為較佳顯示為評分總和至少5之膀胱癌。

在另一實施例中，本發明係關於一種藉由投與有效量之泛FGFR抑制劑治療個體癌症之方法，其中該個體為已發現個體腫瘤組織樣品中FGFR1、FGFR2及/或FGFR3 mRNA總和過度表現之個體。

實例

材料及方法

RNA提取及定量即時聚合酶鏈反應(RT-PCR)

立刻在乾冰上急速冷凍異種移植腫瘤片及利用Trizol法提取總RNA。在生物分析儀(Agilent)上檢查所獲得的RNA之完整性。對於逆轉錄，首先在室溫用無RNA酶DNA酶I消化1 µg總RNA為時15 min且接著使用Promiscript以40 µl之總反應體積依套組供應商之標準方案逆

轉錄。藉由加熱15 min達到65°C使酶失活後，用雙蒸水(bidest. water)將所獲得的cDNA稀釋至150 μ l之最終體積及每一最終體積反應體積為20 μ l之PCR反應使用TaqMan通用預混液(2 $\times$)於標準週期條件(關於詳細內容請參見TaqMan User Guide, Applied Biosystems)下及ABI PRISM 9600序列檢測系統選用4 μ l。藉由Primer Express 1.5軟體(Applied Biosystems)設計PCR引物及經FAM標記之探針之DNA序列且概述於表1中。分別地，引物之濃度為300 nM及經標記探針之濃度為150 nM。藉由標準稀釋曲線檢驗所有引物/探針組之相比擬的擴增效率。使用由Livak及Schmittgen(Methods. 2001年12月；25(4)：402-8.)描述之ddCt法計算得表現，但使用下式計算得各FGFR mRNA之標準化表現水平：表現=2(20-dCt)，其中dCt為所述基因與參考基因間之Ct值差。對核糖體蛋白L32、 β -2微球蛋白、細胞溶質 β 肌動蛋白及甘油醛3-磷酸脫氫酶mRNA水平校正Ct值以排除總RNA之不同起始量。觀察到計算得的表現水平與所使用的管家基因(housekeeping gene)無關。因此決定將所有FGFR mRNA表現數據與L32核糖體蛋白標準化。顯示於表2 & 3中之所得表現水平為三次獨立實驗之平均值(+/-)SD且以任意單位表示。

定量FGFR1基因複本數之增加。

使用來自Qiagen之DNeasy基因組DNA提取套組單離異種移植腫瘤之基因組DNA。使用來自Life Technologies之FGFR1 TaqMan基因複本數分析來分析每一樣品0,5 ng基因組DNA之FGFR基因複本數之增加。將FGFR之結果係如在供應商方案中指定的單一複本參考基因RNA酶P標準化。根據表2之被視為FGFR1擴增之所有異種移植模型顯示比對單一複本基因所預期更大的信號強度。

活體內

HN9897

病患衍生之HN9798頭部及頸部鱗狀細胞癌研究使用來自Harlan-Winkelmann(Germany)之雌性6至8週大的免疫功能受損nu/nu小鼠(19至27 g)。

於最短6天的適應期後開始實驗。小鼠保持在12小時光照/黑暗週期中，隨意取得食物及水及籠溫為20至26℃。小鼠隨機分成2個實驗組，每組十隻小鼠。在開始治療時，藉由耳編號及包含以下資訊之各籠識別標籤標記動物：動物數目、性別、品系、接收日期、治療、研究編號、組號及治療開始日期。

收穫來自接種所選初級人類頭部及頸部癌組織(HN9798)之儲備小鼠之腫瘤片段並用於接種至雌性nu/nu裸小鼠上。每隻小鼠在右脇經皮下接種一個腫瘤片段(2×2 mm)。在植入後第6天當平均腫瘤尺寸達到約0.075 cm³時開始該等處理。當對照組中之小鼠達到犧牲性標準時採集腫瘤樣品，及在接種後第50天測量最終腫瘤重量。

每週兩次使用測徑規測量腫瘤二維尺寸，及使用下式計算得的體積以mm³表示： $V=0.5 \times a \times b^2$ ，其中a及b分別為腫瘤的長尺寸及短尺寸。接著使用腫瘤尺寸以獲得T/C值。以T作為治療組之平均腫瘤尺寸達到預定尺寸(例如1000 mm³)所需要的時間(天)，及C為對照組之平均腫瘤尺寸達到相同尺寸所需要的時間(天)計算得T-C。T/C值指示抗腫瘤效果；T及C為治療組及對照組分別在指定當天之平均體積。

所有組的敘述性統計係在屍體剖驗當天基於最終腫瘤面積及腫瘤重量進行。使用SigmaStat軟體評估統計分析。進行單向變異數分析，及藉由使用鄧恩法(Dunn's method)之多重比較來比較與對照組間之差異。

ES204

病患衍生之ES204食道鱗狀細胞癌研究使用來自Vital River(China)之雌性6至8週大的免疫功能受損nu/nu小鼠(18至24 g)。

於最短6天的適應期後開始實驗。小鼠保持在12小時光照/黑暗週期中，隨意取得食物及水及籠溫為20至26℃。根據經CrownBio之機構動物照護及使用委員會 (Institutional Animal Care and Use Committee)(IACUC)核准之指南遵循實驗動物照護評估及認證學會 (Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care)(AAALAC)之指南進行與本研究中之動物處理、照護及治療相關之所有程序。

小鼠隨機分成四個實驗組，每組十隻小鼠。在開始治療時，藉由耳編號及包含以下資訊之各籠識別標籤標記動物：動物數目、性別、品系、接收日期、治療、研究編號、組號及治療開始日期。

收穫來自接種所選初級人類食道癌組織(ES204)之儲備小鼠之腫瘤片段並用於接種至雌性nu/nu裸小鼠上。每隻小鼠在右脇經皮下接種一個腫瘤片段(直徑為2至3 mm)。在植入後第25天當平均腫瘤尺寸達到約100至150 mm³時開始該等處理。當對照組中之小鼠達到犧牲性標準時採集腫瘤樣品，及處理開始後第23天測量最終腫瘤重量。

每週兩次使用測徑規測量腫瘤二維尺寸，及使用下式計算得的體積以mm³表示： $V=0.5 \times a \times b^2$ ，其中a及b分別為腫瘤的長尺寸及短尺寸。接著使用腫瘤尺寸以計算得T/C值。以T作為治療組之平均腫瘤尺寸達到預定尺寸(例如1000 mm³)所需要的時間(天)，及C為對照組之平均腫瘤尺寸達到相同尺寸所需要的時間(天)計算得T-C。T/C值指示抗腫瘤效果；T及C為治療組及對照組分別在指定當天之平均體積。

所有組的敘述性統計係在屍體剖驗當天基於最終腫瘤面積及腫瘤重量進行。使用SigmaStat軟體評估統計分析。進行單向變異數分析，及藉由使用鄧恩法之多重比較來比較與對照組間之差異。

OVX1023

病患衍生之OVX1023卵巢癌研究使用來自Janvier(France)之雌性5至7週大的免疫功能不全nu/nu小鼠(18至24 g)。

將該等動物關在單獨通風籠(TECNIPLAST Sealsafe™-IVC-System, TECNIPLAST, Hohenpeissenberg, Germany)中且保持在14L:10D人工光照週期條件。每天兩次監測該等動物。根據組的大小,使用III型籠或II型長籠。使用由具有5×5×1 mm之近似尺寸之白楊木片組成之無塵墊料(ABEDD® - LAB & VET Service GmbH, Vienna, Austria, 產品代號:LTE E-001)。按慣常添加額外的築巢材料。每週更換包括墊料及築巢材料之籠。籠內溫度維持在25 ± 1℃,相對濕度為45至65%。籠內的換氣(AC)率維持在60 AC/h。所有材料在使用前均經高壓鍋滅菌器滅菌。動物餵養可高壓鍋滅菌器滅菌之Teklad Global 19%蛋白擠製飼料(T.2019S.12, Harlan Laboratories)。所有動物可接觸到經無菌過濾且酸化(pH 2.5)之自來水。使用前瓶經高壓鍋滅菌器滅菌且每週更換兩次。隨意提供食物及水。所有材料在使用前均經高壓鍋滅菌器滅菌。

所有實驗經過當地政府批准,且根據所有適用的國際、國家及當地法律及指南實施。僅選擇具有無異議健康狀態之動物進入測試程序。慣常在工作日每天兩次及在週末及國定假日每天監測動物。

小鼠隨機分成四個實驗組,每組十隻小鼠。在腫瘤植入期間或在開始劑量發現實驗時使用射頻識別(RFID)詢答器對動物任意編號。每個籠標記有指示動物物種、品系、來源、性別、遞送日期、實驗編號、腫瘤植入日期、隨機分組日期、腫瘤組織類型、腫瘤編號及繼代數、組別同一性、測試化合物、劑量、時程及投藥途徑之記錄卡。

收穫來自接種所選初級人類食道癌組織(OVX1023)之儲備小鼠之腫瘤片段並用於接種至雌性nu/nu裸小鼠上。每隻小鼠在右脇經皮下接種一個腫瘤片段(直徑為4至5 mm)。每天監測動物及腫瘤植入物直

到最大數目之植入物顯示明顯的實體腫瘤開始生長之徵兆。

在植入後第49天當平均腫瘤尺寸達到約100至150 mm³時開始該等處理。當對照組中之小鼠達到犧牲性標準時採集腫瘤樣品，及處理開始後第50天測量最終腫瘤重量。

每週兩次使用測徑規測量腫瘤二維尺寸，及使用下式計算得的體積以mm³表示： $V=0.5 \times a \times b^2$ ，其中a及b分別為腫瘤的長尺寸及短尺寸。接著使用腫瘤尺寸以計算得T/C值。以T作為治療組之平均腫瘤尺寸達到預定尺寸(例如1000 mm³)所需要的時間(天)，及C為對照組之平均腫瘤尺寸達到相同尺寸所需要的時間(天)計算得T-C。T/C值指示抗腫瘤效果；T及C為治療組及對照組分別在指定當天之平均體積。

所有組的敘述性統計係在屍體剖驗當天基於最終腫瘤面積及腫瘤重量進行。使用SigmaStat軟體評估統計分析。進行單向變異數分析，及藉由使用鄧恩法之多重比較來比較與對照組間之差異。

對於如表2及3中所列的所有其他腫瘤，以如上述之類似方法進行實驗。

表1：用於mRNA定量(均在5'-3'中)定向之RT-PCR引物/探針之序列。

人類纖維母細胞生長因子受體-1：

正向引物 GGCCCAGACAACCTGCCTTA
探針 CCACCGACAAAGAGATGGAGGTGCTT
反向引物 TGCGTCCTCAAAGGAGACAT

人類纖維母細胞生長因子受體-2：

正向引物 GCTGCTGAAGGAAGGACACA
探針 AGCCAGCCAACTGCACCAACGAA
反向引物 GCATGCCAACAGTCCCTCA

人類纖維母細胞生長因子受體-3：

正向引物 CTCGGGAGATGACGAAGAC
探針 CTGTGTCCACACCTGTGTCCTCA
反向引物 CGGGCCGTGTCCAGTAA

人類細胞溶質β-肌動蛋白

正向引物 TCCACCTTCCAGCAGATGTG
探針 ATCAGCAAGCAGGAGTATGACGAGTCCG
反向引物 CTAGAAGCATTGCGGTGGAC

人類β-2微球蛋白：

正向引物 GTCTCGCTCCGTGGCCTTA
探針 TGCTCGCGCTACTCTCTTTCTGGC
反向引物 TGGAGTACGCTGGATAGCCTC

人類L32核糖體蛋白：

正向引物 CTGGTCCACAACGTCAAGGA
探針 TGGAAGTGCTGCTGATGTGCAA
反向引物 AGCGATCTCGGCACAGTAAGA

人類甘油醛3-磷酸脫氫酶：

正向引物 CTGGGCTACACTGAGCACCA
探針 TGGTCTCCTCTGACTTCAACAGCGACAC
反向引物 CAGCGTCAAAGGTGGAGGAG

模型	癌症類型	FGFR1 mRNA	FGFR1擴增	活體內效力
ES204	食道	72914	否	是
H520	肺	30407	是	否
LXFL1121	肺	18937	是	是
LU1901	肺	16633	是	否
MFE280	子宮內膜	15018	否	是



OVXF1023	卵巢	12632	否	是
H1581	肺	11135	是	是
H1703	肺	8667	是	否
Colo699	肺	8227	是	否
LXFE211	肺	7817	否	是
A2780	卵巢	5565	否	是
LXFA1584	肺	5442	是	否
DMS114	肺	5346	是	是

表2：FGFR-mRNA表現水平、FGFR1複本數之增加及對式(I)之化合物之活體內治療效力間之相關性。單離異種移植腫瘤之總RNA且藉由如材料及方法中所述之即時PCR定量FGFR1 mRNA。類似地，單離基因組DNA及使用TaqMan複本數分析定量FGFR1基因複本數之增加。所有模型被視為係基因擴增，其中FGFR1信號強度相較於單複本基因(RNase P)而言變強。腫瘤重量在以式(I)之化合物治療後減小至少50%之所有模型被視為係活體內有效。

模型	癌症類型	FGFR1 mRNA	FGFR2 mRNA	FGFR3 mRNA	總 FGFR mRNA	活體內效力
SNU16	胃	83	89184	126	89393	是
H716	結腸	12	78179	143	78335	是
ES204	食道	72914	2140	114	75167	是
HN9897	頭部及頸部	277	960	51495	52732	是
RT112	膀胱	99	1127	41267	42493	是
H520	肺	30407	9	401	30817	否
H1581	肺	11135	12817	397	24348	是
MFM223	乳	1062	17770	24	18855	是
LXFL1121	肺	18937	28	134	19099	是
LU1901	肺	16633	1	2	16636	否
MFE280	子宮內膜	15018	381	230	15629	是
OVXF1023	卵巢	12632	2346	224	15202	是

OMP2	骨髓	25	0	13066	13092	否
HepG2	肝	704	916	6778	8398	否
LU299	肺	3615	4742	1150	9507	是
LXFE211	肺	7817	11	474	8302	是
LU0697	肺	1884	980	6156	9020	是
H1703	肺	8667	68	187	8923	否
Colo699	肺	8227	360	77	8664	是
HN366	頭 部 及 頸 部	214	599	7297	8110	是
KYSE-140	食道	1520	4802	1366	7688	否
LXFA1584	肺	5442	248	1627	7318	否
HNXF908	頭 部 及 頸 部	643	4311	1201	6155	是
DMS114	肺	5346	187	47	5580	是
A2780	卵巢	5565	0	13	5578	是

表3：FGFR1、2及3-mRNA表現水平及對式(I)之化合物活體內治療效力間之相關性。單離腫瘤RNA及藉由如在材料及方法之下所述之RT-PCR定量FGFR1-3 mRNA水平。腫瘤重量在以式(I)之化合物治療後減小至少50%之所有模型被視為係活體內有效。

HN9897	開始治療後第44天的T/C ²
媒劑 ¹ 10ml/kg 2QD po	1
式(I)之Cpd 50 mg/kg 2QD po	0.08

1. 10%乙醇。40% Solutol HS15、50% NaCl 0.9%
2. T/C：經式(I)之化合物處理之腫瘤之平均體積/經媒劑處理之腫瘤之平均體積

在測試單藥治療中以式(I)之化合物治療後之活體內效力時，該相同發現適用於具有極高度FGFR1-mRNA過度表現之病患衍生之食道鱗狀細胞腫瘤[表2中之ES204]：



ES204	開始治療後第23天的T/C ²
媒劑 ¹ 10ml/kg 2QD po	1
式(I)之Cpd 50 mg/kg 2QD po	0.1

1. 10%乙醇。40% Solutol HS15、50% H₂O
2. T/C：經式(I)之化合物處理之腫瘤之平均體積/經媒劑處理之腫瘤之平均體積

高度FGFR1 mRNA過度表現之病患衍生之卵巢癌模型[表2中之OVXF1023]亦顯示極高的活體內效力：

OVXF1023	開始治療後第38天的T/C ²
媒劑 ¹ 10 ml/kg 2QD 5天po-2天無po	1
式(I)之Cpd 35mg/kg 2QD 5天po-2天無po	0.2

1. 10%乙醇。40% Solutol HS15、50% H₂O
2. T/C：經式(I)之化合物處理之腫瘤之平均體積/經媒劑處理之腫瘤之平均體積

為更佳定量腫瘤FGFR1-3 RNA表現的量，利用表3之所選模型進行RNA原位雜交。使用FGFR1-、FGFR2-或FGFR3特異性探針，在5 μm經福爾馬林固定、經石蠟浸泡之異種移植腫瘤載玻片中染色RNA且使用光學顯微鏡藉由評分系統(關於詳細內容，請參見材料及方法部分)定量。

模型	癌 症 類 型	FGFR1 RNA-ISH 評 分	FGFR2 RNA-ISH 評 分	FGFR3 RNA-ISH 評 分	活 體 內 效 力
H716	結腸	0	4	0	是
ES204	食道	4	1	0	是
HN9897	頭 部 及 頸 部	1	1	4	是
RT112	膀胱	0	1	4	是
H520	肺	4	1	2	否
H1581	肺	4	4	1	是
LXFL1121	肺	4	0	1	是

LU1901	肺	4	1	2	否
OVXF1023	卵巢	4	3	2	是
LU299	肺	4	3	3	是
LXFE211	肺	4	1	2	是
LU0697	肺	3	2	3	是
H1703	肺	4	1	1	否
Colo699	肺	4	3	3	是
HN366	頭 部 及 頸 部	2	3	4	是
LXFA1584	肺	4	2	3	否
HNXF908	頭 部 及 頸 部	1	2	3	是
DMS114	肺	4	1	1	是

表4：使用對FGFR1、FGFR2或FGFR3中任一者具特異性之FFPE載玻片及探針之所選異種移植腫瘤模型之FGFR1-3 RNA原位雜交評分。

藉由RNA原位雜交使用ACD之RNAscope技術(Advanced Cell Diagnostics, Inc., 3960 Point Eden Way, Hayward, CA 94545, USA)依照供應商手冊定量腫瘤組織樣品中之FGFR1、2及3 mRNA表現水平。FGFR1-3探針亦購自ACD：

- RNAscope® 2.0 HD試劑套組(RED) #310036,
- 探針-Hs-FGFR1 #310071
- 探針-Hs-FGFR2 #311171
- 探針-Hs-FGFR3 #310791

根據以下進行評分：



染色評分	顯微鏡物鏡評分
0	無染色或每10個細胞少於1個點(40X放大率)
1	1至3個點/1個細胞(在20至40X放大率下可見)
2	4至10個點/1個細胞。極少點叢集(在20至40X放大率下可見)
3	>10個點/1個細胞。少於10%的陽性細胞具有點叢集(在20X放大率下可見)
4	>10個點/1個細胞。多於10%的陽性細胞具有點叢集(在20X放大率下可見)

儘管高度FGFR表現評分之藥物敏感性之缺乏可由抗性機制解釋，例如，LU1901為c-MET過度表現腫瘤及H520為kras突變腫瘤，已描述這兩種機制賦予FGFR抑制劑不敏感性。

表5：使用對FGFR1、FGFR2或FGFR3中任一者具特異性之經福爾馬林固定、經石蠟浸泡 (FFPE) 之載玻片及探針之臨床試驗 NCT01976741之所選病患之FGFR1-3 RNA原位雜交評分數據。病患在FGFR1、FGFR2或FGFR3中之至少一者具有至少3之評分之情況下包括於試驗中。如表5中所顯示，根據RECIST(實體腫瘤療效評價標準 (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors))-一組界定治療期間癌症病患改良(「療效」)、保持相同(「穩定」)或變糟(「進展」)時間之經公開規則-實體腫瘤療效評價新標準：經修訂之RECIST指南(1.1版)(European Journal of Cancer 45 (2009) 228-247)-式(I)之化合物以 800 mg BID(「bis in die」=每天兩次)治療2個週期(C2=6週)或甚至在5

個週期(C5=15週)後之CT掃描評價標準，具有此種評分結果之九位病患中有八位顯示穩定疾病(SD)。僅一位FGFR mRNA陽性病患具有進行性疾病(PD)並退出試驗。

Pat ID	腫瘤類型	FGFR mRNA			RECIST 療效	RECIST 療效
		RNA-ISH 評分			C2 後	C5 後
		FGFR1	FGFR2	FGFR3	(腫瘤變化%)	(腫瘤變化%)
100010010	sqNSCLC	1	2	3	SD (0)	SD (+ 8)
580010016	sqNSCLC	1	3	4	SD (-5)	SD (- 6)
580010012	sqNSCLC	2	3	3	SD (-10)	SD (-10)
580010022	膀胱	1	1	3	SD (- 3)	SD (-2)
100020012	sqNSCLC	2	3	3	SD (-10)	
560020029	sqNSCLC	3	3	3	SD (+4)	SD (+5)
580010038	未知的原發性瘤	0	3	4	PD (+26)	
560020064	SCLC	4	0	0	SD (- 2)	
100010018	間皮瘤	3	3	2	SD (+ 14)	

【圖式簡單說明】

無

【符號說明】

無



【序列表】

<110>	德商拜耳製藥公司	
<120>	泛 FGFR 抑制劑的用途及鑑定適合以泛 FGFR 抑制劑治療之癌症病患的方法	
<130>	BHC 14 1 052-FC	
<160>	24	
<170>	PatentIn version 3.5	
<210>	1	
<211>	20	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	人類纖維母細胞生長因子受體-1 正向引物	
<400>	1	
	ggcccagaca acctgcctta	20
<210>	2	
<211>	26	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	人類纖維母細胞生長因子受體-1 探針	
<400>	2	
	ccaccgacaa agagatggag gtgctt	26
<210>	3	
<211>	20	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	人類纖維母細胞生長因子受體-1 反向引物	
<400>	3	
	tgcgtcctca aaggagacat	20
<210>	4	
<211>	20	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		

<223>	人類纖維母細胞生長因子受體-2 正向引物	
<400>	4	
	gctgctgaag gaaggacaca	20
<210>	5	
<211>	23	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	人類纖維母細胞生長因子受體-2 探針	
<400>	5	
	agccagccaa ctgcaccaac gaa	23
<210>	6	
<211>	19	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	人類纖維母細胞生長因子受體-2 反向引物	
<400>	6	
	gcatgccaac agtccctca	19
<210>	7	
<211>	19	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	人類纖維母細胞生長因子受體-3 正向引物	
<400>	7	
	ctcgggagat gacgaagac	19
<210>	8	
<211>	23	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	人類纖維母細胞生長因子受體-3 探針	
<400>	8	
	agccagccaa ctgcaccaac gaa	23
<210>	9	



<211>	17	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	人類纖維母細胞生長因子受體-3 反向引物	
<400>	9	
	cgggccgtgt ccagtaa	17
<210>	10	
<211>	20	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	人類細胞溶質 β-肌動蛋白正向引物	
<400>	10	
	tccaccttcc agcagatgtg	20
<210>	11	
<211>	28	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	人類細胞溶質 β-肌動蛋白探針	
<400>	11	
	atcagcaagc aggagtatga cgagtccg	28
<210>	12	
<211>	21	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	人類細胞溶質 β-肌動蛋白反向引物	
<400>	12	
	ctagaagcat ttgcggtgga c	21
<210>	13	
<211>	19	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	人類 β-2 微球蛋白正向引物	

<400> 13 gtctcgctcc gtggcctta	19
<210> 14 <211> 26 <212> DNA <213> 人工序列	
<220> <223> 人類 β-2 微球蛋白探針	
<400> 14 tgctcgcgct actctctcttt tctggc	26
<210> 15 <211> 21 <212> DNA <213> 人工序列	
<220> <223> 人類 β-2 微球蛋白反向引物	
<400> 15 tggagtacgc tggatagcct c	21
<210> 16 <211> 20 <212> DNA <213> 人工序列	
<220> <223> 人類 L32 核糖體蛋白正向引物	
<400> 16 ctggtccaca acgtcaagga	20
<210> 17 <211> 22 <212> DNA <213> 人工序列	
<220> <223> 人類 L32 核糖體蛋白探針	
<400> 17 tggaagtgtgct gctgatgtgc aa	22
<210> 18 <211> 21 <212> DNA	



<213>	人工序列	
<220>		
<223>	人類 L32 核糖體蛋白反向引物	
<400>	18	
	agcgatctcg gcacagtaag a	21
<210>	19	
<211>	20	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	人類甘油醛 3-磷酸脫氫酶正向引物	
<400>	19	
	ctgggctaca ctgagcacca	20
<210>	20	
<211>	28	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	人類甘油醛 3-磷酸脫氫酶探針	
<400>	20	
	tggctctcctc tgacttcaac agcgacac	28
<210>	21	
<211>	20	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	人類甘油醛 3-磷酸脫氫酶反向引物	
<400>	21	
	cagcgtcaaa ggtggaggag	20
<210>	22	
<211>	5917	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	NM_023110.2 (FGFR1)	
<400>	22	
	agatgcaggg gcgcaaacgc caaaggagac caggctgtag gaagagaagg gcagagcgcc	60

ggacagctcg gcccgcctccc cgtccttttg ggccgcggct ggggaactac aaggcccagc	120
aggcagctgc agggggcgga ggcggaggag ggaccagcgc gggtaggagt gagagagcga	180
gccctcgcgc cccgccggcg catagcgctc ggagcgctct tgcggccaca ggcgcggcgt	240
cctcggcggc gggcggcagc tagcgggagc cgggacgccg gtgcagccgc agcgcgcgga	300
ggaacccggg tgtgccggga gctgggcggc cacgtccgga cgggaccgag acccctcgta	360
gcgcatttgc ggcacctgc cttccccggc cgcgagcgc cgcctgcttg aaaagccgcg	420
gaaccaagg acttttctcc ggtccgagct cggggcgccc cgcagggcgc acggtacccg	480
tgctgcagtc gggcacgccg cggcgccggg gcctccgcag ggcgatggag cccggtctgc	540
aaggaaagtg aggcgccgcc gctgcgttct ggaggagggg ggcacaaggt ctggagaccc	600
cgggtggcgg acgggagccc tcccccgcc ccgcctccgg ggcaccagct ccggctccat	660
tgttcccgcc cgggctggag gcgccgagca ccgagcgccg ccgggagtcg agcgcgggcc	720
gcggagctct tgcgaccccg ccaggacccg aacagagccc gggggcggcg ggccggagcc	780
ggggacgcgg gcacacgccc gctcgcacaa gccacggcgg actctcccga ggcggaacct	840
ccacgccgag cgagggtcag ttgaaaagg aggatcgagc tcaactgtga gtatccatgg	900
agatgtggag ccttgtcacc aacctctaac tgcagaactg ggatgtggag ctggaagtgc	960
ctcctcttct gggctgtgt ggtcacagcc aactctgca ccgctaggcc gtccccgacc	1020
ttgcctgaac aagcccagcc ctggggagcc cctgtggaag tggagtcctt cctggtccac	1080
cccgtgacc tgctgcagct tcgctgtcgg ctgcgggacg atgtgcagag catcaactgg	1140
ctgcgggacg ggggtgcagct ggcggaaagc aaccgcaccc gcatcacagg ggaggagggtg	1200
gaggtgcagg actccgtgcc cgcagactcc ggcctctatg cttgcgtaac cagcagcccc	1260
tcgggcagtg acaccaccta cttctccgtc aatgtttcag atgctctccc ctcctcggag	1320
gatgatgatg atgatgatga ctctcttca gaggagaaag aaacagataa caccaaacca	1380
aaccgtatgc ccgtagctcc atatggaca tccccagaaa agatggaaaa gaaattgcat	1440
gcagtgccgg ctgccaagac agtgaagttc aaatgccctt ccagtgggac cccaaacccc	1500
acactgcgct ggttgaaaaa tggcaaagaa ttcaaacctg accacagaat tggaggctac	1560
aaggtccgtt atgccacctg gagcatcata atggactctg tggtagccctc tgacaagggc	1620
aactacacct gcattgttga gaatgagtag ggcagcatca accacacata ccagctggat	1680

gtcgtggagc ggtccccca cgggcccatc ctgcaagcag ggttgccccg caacaaaaca	1740
gtggccctgg gtagcaacgt ggagttcatg tgtaagggtg acagtgaccc gcagccgcac	1800
atccagtggc taaagcacat cgaggtgaat gggagcaaga ttggcccaga caacctgcct	1860
tatgtccaga tcttgaagac tgctggagtt aataccaccg acaaagagat ggaggtgctt	1920
cacttaagaa atgtctcctt tgaggacgca ggggagtata cgtgcttggc gggtaactct	1980
atcggactct cccatcactc tgcatgggtg accgttcttg aagccctgga agagaggccg	2040
gcagtgatga cctcgccccct gtacctggag atcatcatct attgcacagg ggccttcctc	2100
atctcctgca tgggtggggtc ggtcatcgtc tacaagatga agagtggtag caagaagagt	2160
gacttcaca gccagatggc tgtgcacaag ctggccaaga gcatccctct gcgcagacag	2220
gtaacagtgt ctgctgactc cagtgcattc atgaactctg gggttcttct ggttcggcca	2280
tcacggctct cctccagtgg gactcccatg ctagcagggg tctctgagta tgagcttccc	2340
gaagaccctc gctgggagct gcctcgggac agactggctt taggcaaacc cctgggagag	2400
ggctgctttg ggcaggtggt gttggcagag gctatcgggc tggacaagga caaacccaac	2460
cgtgtgacca aagtggctgt gaagatgttg aagtcggacg caacagagaa agacttgtca	2520
gacctgatct cagaaatgga gatgatgaag atgatcggga agcataagaa tatcatcaac	2580
ctgctggggg cctgcacgca ggatgggtccc ttgtatgtca tcgtggagta tgcctccaag	2640
ggcaacctgc gggagtagct gcaggccccg agggccccag ggctggaata ctgctacaac	2700
cccagccaca acccagagga gcagctctcc tccaaggacc tgggtgicctg cgcctaccag	2760
gtggcccagag gcatggagta tctggcctcc aagaagtgca tacaccgaga cctggcagcc	2820
aggaatgtcc tggtagacaga ggacaatgtg atgaagatag cagacttttg cctcgcacgg	2880
gacattcacc acatcgacta ctataaaaag acaaccaacg gccgactgcc tgtgaagtgg	2940
atggcaccgc aggcattatt tgaccggatc tacaccacc agagtgatgt gtggtctttc	3000
ggggtgctcc tgtgggagat cttcactctg ggcggtccc cataccccg tgtgcctgtg	3060
gaggaacttt tcaagctgct gaaggagggt caccgcatgg acaagcccag taactgcacc	3120
aacgagctgt acatgatgat gcgggactgc tggcatgcag tgccctcaca gagaccacc	3180
ttcaagcagc tgggtggaaga cctggaccgc atcgtggcct tgacctcaa ccaggagtac	3240
ctggacctgt ccatgccccct ggaccagtac tccccagct ttcccgacac ccggagctct	3300
acgtgctcct caggggagga ttccgtcttc tctcatgagc cgctgcccga ggagccctgc	3360

ctgccccgac acccagccca gcttgccaat ggcggaactca aacgccgctg actgccaccc	3420
acacgccctc cccagactcc accgtcagct gtaaccctca cccacagccc ctgctggggc	3480
caccacctgt ccgtccctgt cccctttcct gctggcagga gccggctgcc taccaggggc	3540
cttcctgtgt ggccctgcctt caccceactc agctcacctc tccctccacc tctctccac	3600
ctgctgggtga gaggtgcaaa gaggcagatc ttgtctgcca gccacttcac cccctcccag	3660
atgttggaac aacaccctc cctgccacca ggcaactgcct ggagggcagg gagtgggagc	3720
caatgaacag gcatgcaagt gagagcttcc tgagctttct cctgtcggtt tggctctgtt	3780
tgccttcacc cataagcccc tcgcaactctg gtggcagggtg ccttgtcctc agggctacag	3840
cagtagggag gtcagtgcctt cgtgcctcga ttgaagggtga cctctgcccc agatagggtg	3900
tgccagtggc ttattaatc cgatactagt ttgctttgct gaccaaatgc ctggtaccag	3960
aggatgggtga ggccaaggcc aggttggggg cagtgttgtg gccctggggc ccagcccca	4020
actgggggct ctgtatatag ctatgaagaa aacacaaagt gtataaatct gagtatatat	4080
ttacatgtct ttttaaaagg gtcgttacca gagatttacc catcgggtaa gatgctcctg	4140
gtggctggga ggcatcagtt gctatatatt aaaaacaaaa aagaaaaaaa aggaaaatgt	4200
tttaaaaag gtcatatatt ttttgctact ttgtctgttt tattttttta aattatgttc	4260
taaacctatt ttcagtttag gtccctcaat aaaaattgct gctgcttcat ttatctatgg	4320
gctgtatgaa aagggtggga atgtccactg gaaagaaggg acaccacgg gccctggggc	4380
taggtctgtc ccgagggcac cgcattgtcc cggcgcagggt tccttgtaac ctcttcttcc	4440
taggtcctgc acccagacct cagcagcac ctctgcctc tccgtgctt ttggaaagtc	4500
agaaaaagaa gatgtctgct tcgagggcag gaaccccatc catgcagtag aggcgtggg	4560
cagagagtca aggcccagca gccatcgacc atggatggtt tcctccaagg aaaccggtgg	4620
ggttgggctg gggagggggc acctacctag gaatagccac ggggtagagc tacagtgatt	4680
aagaggaaag caagggcgcg gttgtcacg cctgtaatcc cagcactttg ggacaccgag	4740
gtgggcagat cacttcaggt caggagtgtg agaccagcct ggccaactta gtgaaacccc	4800
atctctacta aaaatgcaaa aattatccag gcatggtggc acacgcctgt aatcccagct	4860
ccacaggagg ctgaggcaga atcccttgaa gctgggaggc ggaggttgca gtgagccgag	4920
attgcgccat tgcactccag cctgggcaac agagaaaaca aaaaggaaaa caaatgatga	4980

```

aggtctgcag aaactgaaac ccagacatgt gtctgcccc tctatgtggg catggttttg      5040
ccagtgcctc taagtgcagg agaacatgtc acctgaggct agttttgcat tcaggtcctt      5100
ggcttcgttt ctgtttggta tgcctcccca gatcgctcct cctgtatcca tgtgaccaga      5160
ctgtatttgt tgggactgtc gcagatcttg gcttcttaca gtcttccctg tccaaactcc      5220
atcctgtccc tcaggaacgg ggggaaaatt ctccgaatgt ttttggtttt ttggctgctt      5280
ggaatttact tctgccacct gctggtcac actgtcctca ctaagtggat tctggctccc      5340
ccgtacctca tggctcaaac taccactcct cagtcgctat attaaagctt atattttgct      5400
ggattactgc taaatacaaa agaaagtcca atatgttttc atttctgtag ggaaaatggg      5460
attgctgctt taaatttctg agctagggat tttttggcag ctgcagtgtt ggcgactatt      5520
gtaaaattct ctttgtttct ctctgtaaat agcacctgct aacattacaa tttgtattta      5580
tgtttaaaga aggcatcatt tggatgaacag aactaggaaa tgaattttta gctcttaaaa      5640
gcatttgctt tgagaccgca caggagtgtc tttccttgta aaacagtgat gataatttct      5700
gccttggccc taccttgaag caatgtttgt tgaagggatg aagaatctaa aagtcttcat      5760
aagtccttgg gagaggtgct agaaaaatat aaggcactat cataattaca gtgatgtcct      5820
tgctgttact actcaaatca cccacaaatt tccccaaaga ctgcgctagc tgtcaataaa      5880
aagacagtga aattgacctg aaaaaaaaaa aaaaaaa      5917

```

<210> 23
 <211> 4654
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> NM_000141.4 (FGFR2)

```

<400> 23
ggcggcggct ggaggagagc gcggtggaga gccgagcggg cgggcggcgg gtgcggagcg      60
ggcggaggag cgcgcgcggc cgccacaaag ctcgggcgcc gcggggctgc atgcggcgta      120
cctggcccgg cgcgcgcgact gctctccggg ctggcggggg ccggccgcga gccccggggg      180
ccccgaggcc gcagcttgcc tgcgcgctct gagccttcgc aactcgcgag caaagtttgg      240
tggaggcaac gccaaagcctg agtcctttct tctctcgtt ccccaaatcc gagggcagcc      300
cgcgggcgtc atgcccgcgc tctccgcag cctgggggtac gcgtgaagcc cgggaggctt      360
ggcgccggcg aagaccaag gaccactctt ctgcgtttgg agttgctccc cgcaaccccg      420

```

ggctcgtcgc tttctccatc ccgacccacg cggggcgcg ggacaacaca ggtcgcggag	480
gagcgttggc attcaagtga ctgcagcagc agcggcagcg cctcggttcc tgagcccacc	540
gcaggctgaa ggcatctgcg gtagtccatg cccgtagagg aagtgtgcag atgggattaa	600
cgtccacatg gagatatgga agaggaccgg ggattggtac cgtaaccatg gtcagctggg	660
gtcgtttcat ctgcctggtc gtggtcacca tggcaacctt gtccctggcc cggccctcct	720
tcagtttagt tgaggatacc acattagagc cagaagagcc accaaccaaa taccaaattc	780
ctcaaccaga agtgtacgtg gctgcgccag gggagtcgct agagggtgcg tgcctgttga	840
aagatgccgc cgtgatcagt tggactaagg atgggggtgca ctggggggccc aacaatagga	900
cagtgccttat tggggagtac ttgcagataa agggcgccac gcctagagac tccggcctct	960
atgcttgtac tgccagtagg actgtagaca gtgaaacttg gtacttcatg gtgaatgtca	1020
cagatgccat ctcatccgga gatgatgagg atgacaccga tgggtgcggaa gattttgtca	1080
gtgagaacag taacaacaag agagcaccat actggaccaa cacagaaaag atggaaaagc	1140
ggctccatgc tgtgcctgcg gccaaacttg tcaagtttcg ctgcccagcc ggggggaacc	1200
caatgccaac catgcggtgg ctgaaaaacg ggaaggagtt taagcaggag catcgcattg	1260
gaggctacaa ggtacgaaac cagcactgga gcctcattat ggaaagtgtg gtcccatctg	1320
acaagggaaa ttatacctgt gtagtggaga atgaatacgg gtccatcaat cacacgtacc	1380
acctggatgt tgtggagcga tcgcctcacc ggcccatcct ccaagccgga ctgccggcaa	1440
atgcctccac agtggtcgga ggagacgtag agtttgtctg caaggtttac agtgatgccc	1500
agccccacat ccagtggatc aagcacgtgg aaaagaacgg cagtaaatac gggcccgcgc	1560
ggctgcccta cctcaagggt ctcaaggccg ccggtgttaa caccacggac aaagagattg	1620
aggttctcta tattcggaat gtaacttttg aggacgctgg ggaatatacg tgcttggcgg	1680
gtaattctat tgggatatcc ttactctctg catgggtgac agttctgcca gcgcctggaa	1740
gagaaaagga gattacagct tccccagact acctggagat agccatttac tgcatagggg	1800
tcctcttaat cgcctgtatg gtggtaacag tcactctgtg ccgaatgaag aacacgacca	1860
agaagccaga cttcagcagc cagccggctg tgcacaagct gaccaaactg atccccctgc	1920
ggagacaggt aacagtctcg gctgagtcca gctcctccat gaactccaac accccgctgg	1980
tgaggataac aacacgcctc tcctcaacgg cagacacccc catgctggca ggggtctccg	2040

agtatgaact tccagaggac ccaaaatggg agtttccaag agataagctg acactgggca	2100
agccccctggg agaagggttgc tttgggcaag tggtcatggc ggaagcagtg ggaattgaca	2160
aagacaagcc caaggaggcg gtcaccgtgg ccgtgaagat gttgaaagat gatgccacag	2220
agaaagacct ttctgatctg gtgtcagaga tggagatgat gaagatgatt gggaaacaca	2280
agaatatcat aaatcttctt ggagcctgca cacaggatgg gcctctctat gtcatagtgt	2340
agtatgcctc taaaggcaac ctccgagaat acctccgagc cgggaggcca cccgggatgg	2400
agtactccta tgacattaac cgtgttctctg aggagcagat gaccttcaag gacttggtgt	2460
catgcacctc ccagctggcc agaggcatgg agtacttggc ttcccaaaaa tgtattcatc	2520
gagatttagc agccagaaat gttttggtaa cagaaaacaa tgtgatgaaa atagcagact	2580
ttggactcgc cagagatatc aacaatatag actattacaa aaagaccacc aatgggcggc	2640
ttccagtcaa gtggatggct ccagaagccc tgtttgatag agtatacact catcagagt	2700
atgtctggtc cttcgggggtg ttaatgtggg agatcttcac tttagggggc tcgccctacc	2760
cagggatgcc cgtggaggaa ctttttaagc tgctgaagga aggacacaga atggataagc	2820
cagccaactg caccaacgaa ctgtacatga tgatgaggga ctgttggcat gcagtgcct	2880
cccagagacc aacgttcaag cagttggtag aagacttga tcgaattctc actctcaca	2940
ccaatgagga atacttggac ctccagccaac ctctcgaaca gtattcacct agttaccctg	3000
acacaagaag ttcttgttct tcaggagatg attctgtttt ttctccagac cccatgcctt	3060
acgaaccatg ccttctcag tatccacaca taaacggcag tgttaaaaca tgaatgactg	3120
tgtctgcctg tcccaaaaca ggacagcact gggaacctag ctacactgag caggagacc	3180
atgcctccca gagcttgttg tctccacttg tatatatgga tcagaggagt aaataattgg	3240
aaaagtaatc agcatatgtg taaagattta tacagttgaa aacttgtaat cttccccagg	3300
aggagaagaa ggtttctgga gcagtggact gccacaagcc accatgtaac ccctctcacc	3360
tgccgtgcgt actggctgtg gaccagtagg actcaagggtg gacgtgcgtt ctgccttct	3420
tgttaatttt gtaataattg gagaagattt atgtcagcac acacttacag agcacaaatg	3480
cagtatatag gtgctggatg tatgtaaata tattcaaatt atgtataaat atatattata	3540
tatttacaag gagttatttt ttgtattgat tttaaattgga tgtccaatg cacctagaaa	3600
attggctctc ctttttttaa tagctatttg ctaaattgctg ttcttacaca taatttctta	3660
attttcaccg agcagagggtg gaaaaatact ttgtcttca gggaaaatgg tataacgtta	3720

atttattaat aaattggtaa tatacaaaac aattaatcat ttatagtttt ttttgtaatt 3780
taagtggcat ttctatgcag gcagcacagc agactagtta atctattgct tggacttaac 3840
tagttatcag atccittgaa aagagaatat ttacaatata tgactaattt ggggaaaatg 3900
aagttttgat ttatttgtgt ttaaattgctg ctgtcagacg attgttctta gacctcctaa 3960
atgccccata ttaaaagaac tcattcatag gaagggtgtt cattttgggtg tgcaaccctg 4020
tcattacgtc aacgcaacgt ctaactggac ttcccaagat aaatgggtacc agcgtcctct 4080
taaaagatgc cttaatccat tccttgagga cagaccttag ttgaaatgat agcagaatgt 4140
gcttctctct ggcagctggc cttctgcttc tgagttgcac attaatcaga ttagcctgta 4200
ttctcttcag tgaattttga taatggcttc cagactcttt ggcgttggag acgcctgtta 4260
ggatcttcaa gtcccatcat agaaaattga aacacagagt tgttctgctg atagttttgg 4320
ggatacgtcc atctttttta gggattgctt tcatctaatt ctggcaggac ctcacaaaaa 4380
gatccagcct catacctaca tcagacaaaa tatcgccgtt gtcccttctg tactaaagta 4440
ttgtgttttg ctttggaac acccactcac ttgcaatag ccgtgcaaga tgaatgcaga 4500
ttacactgat cttatgtgtt acaaaattgg agaaagtatt taataaaacc tgttaatttt 4560
tatactgaca ataaaaatgt ttctacagat attaatgtta acaagacaaa ataaatgtca 4620
cgcaacttat ttttttaata aaaaaaaaaa aaaa 4654

- <210> 24
- <211> 4304
- <212> DNA
- <213> 人工序列

<220>
<223> NM_000142.4 (FGFR3)

<400> 24
gtcgcgggca gctggcgccg cgcggtcctg ctctgccggt cgcacggacg caccggcggg 60
ccgccggccg gagggacggg gcgggagctg ggcccgcgga cagcgagccg gagcgggagc 120
cgcgcgtagc gagccgggct ccggcgctcg ccagtctccc gagcggcgcc cgcctcccg 180
cgggtgcccgc gccggggccgt ggggggcagc atgcccgcgc gcgctgcctg aggacgccgc 240
ggcccccgcc cccgccatgg gcgcccctgc ctgcgccctc gcgctctgcg tggccgtggc 300
catcgtggcc ggcgcctcct cggagtcctt ggggacggag cagcgcgtcg tggggcgagc 360



ggcagaagtc cggggcccag agcccggcca gcaggagcag ttggtcttcg gcagcgggga	420
tgctgtggag ctgagctgtc ccccgcccgg ggggtggtccc atggggccca ctgtctgggt	480
caaggatggc acagggctgg tgccctcgga gcgtgtcctg gtggggcccc agcggctgca	540
ggtgctgaat gcctcccacg aggactccgg ggcctacagc tgccggcagc ggctcacgca	600
gcgcgtactg tgccacttca gtgtgcgggt gacagacgct ccatcctcgg gagatgacga	660
agacggggag gacgaggctg aggacacagg tgtggacaca ggggcccctt actggacacg	720
gcccgagcgg atggacaaga agctgctggc cgtgccggcc gccaacaccg tccgcttccg	780
ctgcccagcc gctggcaacc ccactccctc catctcctgg ctgaagaacg gcagggagtt	840
ccgcggcgag caccgcattg gaggcatcaa gctgcggcat cagcagtgga gcctggtcac	900
ggaaagcgtg gtgccctcgg accgcggcaa ctacacctgc gtcgtggaga acaagtttgg	960
cagcatccgg cagacgtaca cgctggacgt gctggagcgc tccccgcacc ggcccatcct	1020
gcaggcgggg ctgccggcca accagacggc ggtgctgggc agcgacgtgg agttccactg	1080
caaggtgtac agtgacgcac agccccacat ccagtggctc aagcacgtgg aggtgaatgg	1140
cagcaaggtg ggcccggacg gcacacccta cgttaccgtg ctcaagacgg cgggcgctaa	1200
caccaccgac aaggagctag aggttctctc ctlgcacaac gtcacctttg aggacgccgg	1260
ggagtacacc tgccctggcg gcaattctat tgggttttct catcactctg cgtggctggt	1320
ggtgctgcca gccgaggagg agctggtgga ggctgacgag gcgggcagtg tgtatgcagg	1380
catcctcagc tacgggggtgg gcttcttccct gttcatcctg gtggtggcgg ctgtgacgct	1440
ctgccgcctg cgcagcccc ccaagaaagg cctgggctcc cccaccgtgc acaagatctc	1500
ccgcctcccc ctcaagcgac aggtgtccct ggagtccaac gcgtccatga gctccaacac	1560
accactgggt cgcatcgcaa ggctgtcctc aggggagggc cccacgtgg ccaatgtctc	1620
cgagctcgag ctgcctgccg accccaaatg ggagctgtct cgggcccggc tgaccctggg	1680
caagcccctt ggggagggct gcttcggcca ggtggtcacg gcggaggcca tcggcattga	1740
caaggaccgg gccgccaagc ctgtcacctg agccgtgaag atgctgaaag acgatgccac	1800
tgacaaggac ctgtcggacc tgggtgtctga gatggagatg atgaagatga tcgggaaaca	1860
caaaaacatc atcaacctgc tgggcgcctg cacgcagggc gggcccctgt acgtgctggt	1920
ggagtacgcg gccaaaggga acctgcggga gtttctgcgg gcgcggcggc ccccgggcct	1980
ggactactcc ttcgacacct gcaagccgcc cgaggagcag ctcaccttca aggacctggt	2040

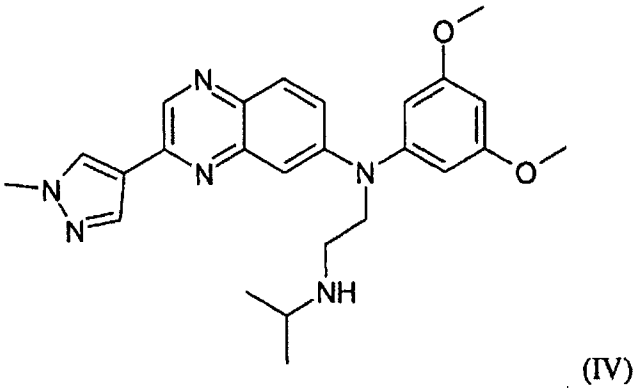
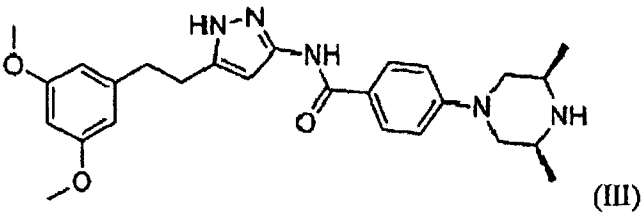
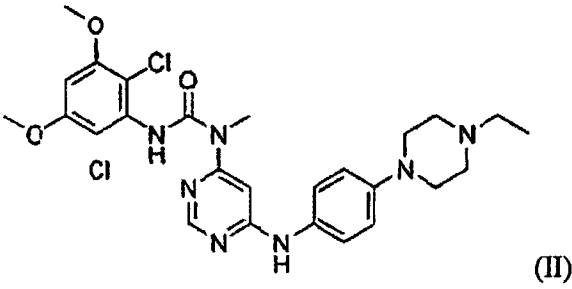
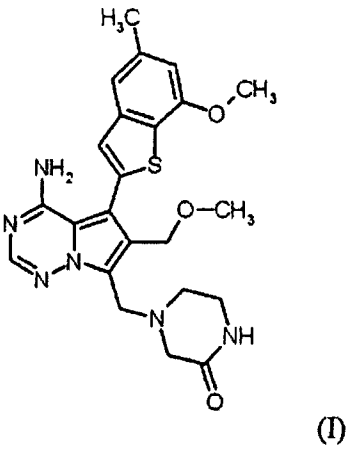
gtcctgtgcc taccaggtgg cccggggcat ggagtacttg gcctcccaga agtgcaccca	2100
cagggacctg gctgcccgca atgtgctggt gaccgaggac aacgtgatga agatcgcaga	2160
cttcgggctg gcccgggacg tgcacaacct cgactactac aagaagacaa ccaacggccg	2220
gctgcccgtg aagtggatgg cgccctgaggc cttgtttgac cgagtctaca ctcaccagag	2280
tgacgtctgg tcctttgggg tcctgctctg ggagatcttc acgctggggg gctccccgta	2340
ccccggcatc cctgtggagg agctcttcaa gctgctgaag gagggccacc gcatggacaa	2400
gcccggcaac tgcacacacg acctgtacat gatcatgcgg gagtgcctggc atgccgcgcc	2460
ctcccagagg cccaccttca agcagctggt ggaggacctg gaccgtgtcc ttaccgtgac	2520
gtccaccgac gagtacctgg acctgtcggc gcctttcgag cagtactccc cgggtggcca	2580
ggacaccccc agctccagct cctcagggga cgactccgtg ttgcccacg acctgctgcc	2640
cccggcccca cccagcagtg ggggctcgcg gacgtgaagg gccactggtc cccaacaatg	2700
tgaggggtcc ctagcagccc acctgtctgc tgggtgcacag ccactccccg gcatgagact	2760
cagtgcagat ggagagacag ctacacagag ctttggctctg tgtgtgtgtg tgtgcgtgtg	2820
tgtgtgtgtg tgtgcacatc cgcgtgtgcc tgtgtgcgtg cgcatcttgc ctccagggtc	2880
agaggtaccc tgggtgtccc cgctgctgtg caacggcttc ctgactggtg ctgcagcacc	2940
gaggggacct tgttctgggg ggacccagtg cagaatgtaa gtgggcccac ccggtgggac	3000
ccccgtgggg cagggagctg ggcccgacat ggctccggcc tctgcctttg caccacggga	3060
catcacaggg tgggcctcgg cccctccac acccaaagct gagcctgcag ggaagcccca	3120
catgtccagc accttgtgcc tggggtgtta gtggcaccgc ctccccacct ccaggctttc	3180
ccacttccca cctgccccct cagagactga aattacgggt acctgaagat gggagccttt	3240
accttttatg caaaagggtt attccggaaa ctagtgtaca ttctataaa tagatgctgt	3300
gtatatggta tatatacata tatatatata acatatatgg aagaggaaaa ggctggtaca	3360
acggaggcct gcgaccctgg gggcacagga ggcaggcatg gccctgggcg gggcgtgggg	3420
gggcgtggag ggaggcccca gggggtctca cccatgcaag cagaggacca gggccttttc	3480
tggcaccgca gttttgtttt aaaactggac ctgtatatit gtaaagctat ttatgggccc	3540
ctggcactct tgttcccaca cccaacact tccagcattt agctggccac atggcggaga	3600
gttttaattt ttaacttatt gacaaccgag aaggtttatc ccgccgatag agggacggcc	3660

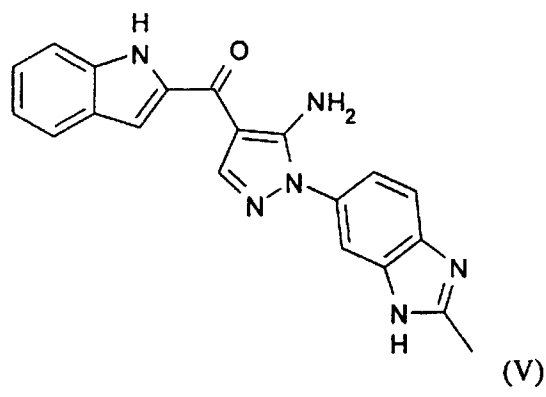
aagaatgtac gtccagcctg ccccggagct ggaggatccc ctccaagcct aaaaggttgt	3720
taatagttgg aggtgattcc agtgaagata ttttatttcc tttgtccttt ttcaggagaa	3780
ttagatttct ataggatttt tctttaggag atttatitit tggacttcaa agcaagctgg	3840
tattttcata caaattcttc taattgctgt gtgtcccagg cagggagacg gtttccaggg	3900
aggggccggc cctgtgtgca gggtccgatg ttattagatg ttacaagttt atatatatct	3960
atatatataa tttattgagt ttttacaaga tgtatttggt gtagacttaa cacttcttac	4020
gcaatgcttc tagagtttta tagcctggac tgctaccttt caaagcttgg agggaagccg	4080
tgaattcagt tgggtcgttc tgtactgtta ctgggccctg agtctgggca gctgtccctt	4140
gcttgcctgc agggccatgg ctccagggtgg tctcttcttg gggcccagtg catggtggcc	4200
agagggtgtca cccaaaccgg cagggtgcgat tttgttaacc cagcgacgaa ctttccgaaa	4260
aataaagaca cctggttgct aacctggaaa aaaaaaaaaa aaaa	4304

申請專利範圍

1. 一種用於治療個體癌症之泛FGFR抑制劑，其中該個體為已發現來自個體之腫瘤組織樣品中FGFR1、FGFR2及/或FGFR3 mRNA之總和係過度表現的個體。
2. 如請求項1使用之泛FGFR抑制劑，其中該mRNA過度表現係特徵係腫瘤組織樣品之FGFR1、FGFR2及/或FGFR3 mRNA藉由原位雜交評分總和為至少4。
3. 如請求項1或2之泛FGFR抑制劑，其中該癌症為頭部及頸部之鱗狀細胞癌。
4. 如請求項3之泛FGFR抑制劑，其中該評分總和為至少6。
5. 如請求項4之泛FGFR抑制劑，其中FGFR1、FGFR2或FGFR3中之至少一者具有至少3之評分。
6. 如請求項1或2之泛FGFR抑制劑，其中該癌症為食道癌。
7. 如請求項6之泛FGFR抑制劑，其中該評分總和為至少5。
8. 如請求項7之泛FGFR抑制劑，其中FGFR1、FGFR2或FGFR3中之至少一者具有至少4之評分。
9. 如請求項8之泛FGFR抑制劑，其中該FGFR1具有至少4之評分。
10. 如請求項1或2之泛FGFR抑制劑，其中該癌症為卵巢癌。
11. 如請求項10之泛FGFR抑制劑，其中該評分總和為至少9。
12. 如請求項1或2之泛FGFR抑制劑，其中該癌症為肺癌。
13. 如請求項12之泛FGFR抑制劑，其中該評分總和為至少5。
14. 如請求項1或2之泛FGFR抑制劑，其中該癌症為結腸癌。
15. 如請求項1或2之泛FGFR抑制劑，其中該癌症為膀胱癌。
16. 如請求項15之泛FGFR抑制劑，其中該評分總和為至少5。
17. 一種如前述請求項中任一項之泛FGFR抑制劑之用途，其中該泛

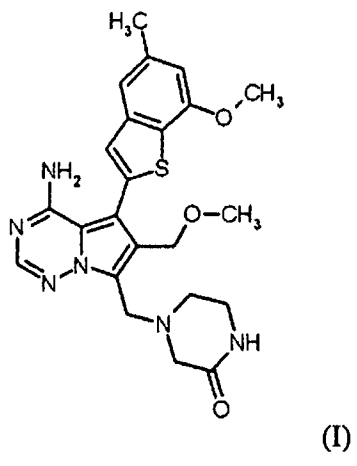
FGFR抑制劑係選自由式(I)、(II)、(III)、(IV)及(V)之化合物組成之群





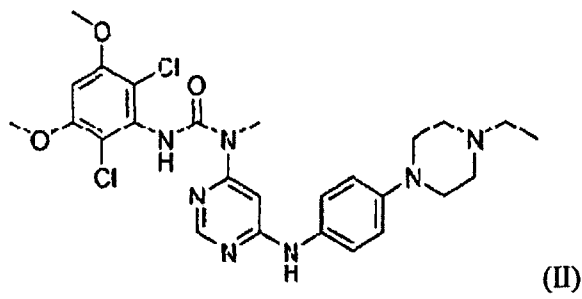
其可呈其鹽、溶劑合物及/或鹽之溶劑合物之形式存在。

- 18. 一種鑑定適合以泛FGFR抑制劑治療之癌症病患的方法，該方法包括測試來自病患之腫瘤組織樣品之FGFR1、FGFR2及/或FGFR3 mRNA過度表現之存在，其中，若測得之FGFR1、FGFR2及/或FGFR3之mRNA表現之總和係過度表現，則該病患適合以泛FGFR抑制劑治療。
- 19. 如請求項18之方法，其中該癌症為頭部及頸部之鱗狀細胞癌。
- 20. 如請求項18之方法，其中該癌症為食道癌。
- 21. 如請求項18之方法，其中該癌症為卵巢癌。
- 22. 如請求項18之方法，其中該癌症為肺癌。
- 23. 如請求項18之方法，其中該癌症為結腸癌。
- 24. 如請求項18之方法，其中該癌症為膀胱癌。
- 25. 如請求項18之方法，其中該泛FGFR抑制劑為式I之化合物



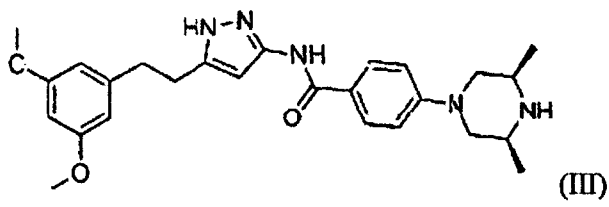
其可呈其鹽、溶劑合物及/或鹽之溶劑合物之形式存在。

26. 如請求項18之方法，其中該泛FGFR抑制劑為式(II)之化合物



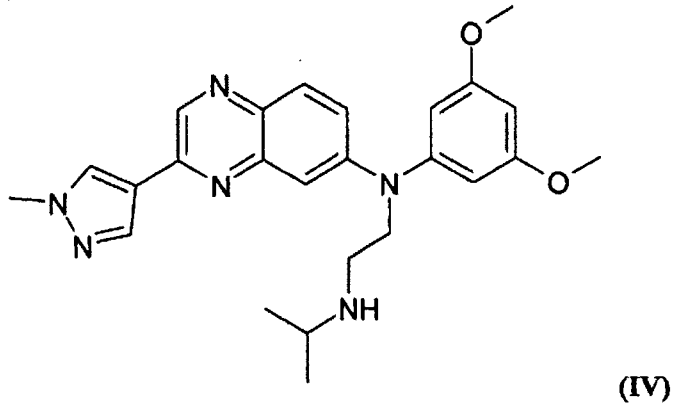
其可呈其鹽、溶劑合物及/或鹽之溶劑合物之形式存在。

27. 如請求項18之方法，其中該泛FGFR抑制劑為式(III)之化合物



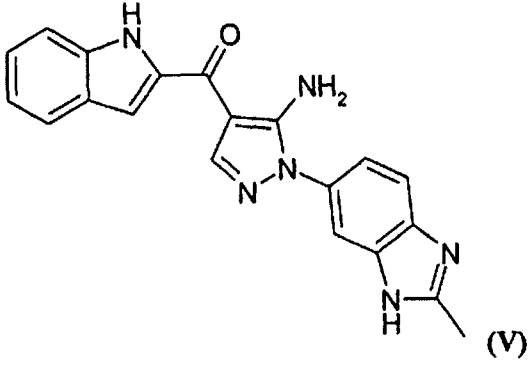
其可呈其鹽、溶劑合物及/或鹽之溶劑合物之形式存在。

28. 如請求項18之方法，其中該泛FGFR抑制劑為式(IV)之化合物



其可呈其鹽、溶劑合物及/或鹽之溶劑合物之形式存在。

29. 如請求項18之方法，其中該泛FGFR抑制劑為式(V)之化合物



其可呈其鹽、溶劑合物及/或鹽之溶劑合物之形式存在。

30. 如前述請求項18至29中任一項之方法，其中顯示經甲醛固定之癌組織樣品之FGFR1、FGFR2及/或FGFR3藉由原位雜交評分總和為至少4之病患適合以各自的抑制劑治療。
31. 一種藉由投與有效量之泛FGFR抑制劑治療個體癌症之方法，其中該個體為已發現來自個體之腫瘤組織樣品中FGFR1、FGFR2及/或FGFR3 mRNA之總和係過度表現的個體。