

胃癌与FGFR3相关性分析

吴昱洁¹, 李燕^{2*}

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海大学附属医院肿瘤内科, 青海 西宁

收稿日期: 2024年2月28日; 录用日期: 2024年3月6日; 发布日期: 2024年6月7日

摘要

胃癌是一种常见的消化系统恶性肿瘤, 其发病率和病死率均居高不下。目前, 针对胃癌的治疗主要包括手术切除、化疗、放疗和靶向治疗等多种方法。其中, 针对肿瘤的分子特征进行个体化治疗已成为胃癌治疗的新趋势。本文综述了近年来各种FGFR3与胃癌发生及其治疗关系的研究进展, 以期为胃癌的治疗提供新的分子生物靶点并促进靶向抑制剂的研究。

关键词

胃癌, FGFR3, 成纤维细胞生长因子受体, 靶向治疗

Correlation Analysis between Gastric Cancer and FGFR3

Yujie Wu¹, Yan Li^{2*}

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Medical Oncology, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Feb. 28th, 2024; accepted: Mar. 6th, 2024; published: Jun. 7th, 2024

Abstract

Gastric cancer is a common malignant tumor of digestive system with high morbidity and mortality. At present, the treatment for gastric cancer mainly includes surgical resection, chemotherapy, radiotherapy and targeted therapy. Among them, individualized treatment based on the molecular characteristics of tumors has become a new trend in the treatment of gastric cancer. In this review, the recent research progress on the relationship between FGFR3 and the occurrence and

*通讯作者。

treatment of gastric cancer is reviewed, with a view to providing new molecular biological targets for the treatment of gastric cancer and promoting the study of targeted inhibitors.

Keywords

Gastric Cancer, FGFR3, Fibroblast Growth Factor Receptor, Targeted Therapy

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

胃癌是全球常见的恶性肿瘤之一, 根据 GLOBOCAN 的最新统计数据, 2020 年全球胃癌新发病例约 103.3 万例(1/18), 死亡病例约 78.3 万例(1/12), 分别位于恶性肿瘤发病率第 5 位、死亡率第 2 位[1]。虽然早期诊断和治疗能显著改善预后[2], 但是我国大部分胃癌患者在初诊时就已经处于晚期阶段, 我国晚期胃癌患者 5 年生存率仅 9.4%, 一般生存期不超过一年[3]。而且, 胃癌是一种高度异质性疾病, 不同胃癌的表现形式不完全一样, 例如乳头状癌、管状癌、粘液癌、低凝聚型癌; 还会表现为不同的亚型, 例如 EB 病毒阳性型、MSI 型、基因组稳定型、染色体不稳定型。多种胃癌表型造成了胃癌的治疗难度大, 预后差[4]。

众所周知, 癌症的发展由环境因素和遗传因素共同决定的。胃癌家族史、地域饮食差异、饮酒、吸烟、幽门螺旋杆菌感染等多种危险因素共同影响着人类胃癌的发生发展[4]。在胃癌发病初期, 患者的症状和体征不明显, 往往会被忽视, 同时也给早期诊断带来了困难, 因此, 实施有效的筛选方法进行早期检测对于降低胃癌的死亡率非常重要。生物标志物是客观测量和评估的标准, 作为正常生物过程、致病过程或对治疗干预的药理学反应的指标。目前已经报道了许多胃癌的生物标志物, 包括碳水化合物抗原 72-4、甲胎蛋白、碳水化合物抗原 12-5 和胃蛋白酶原 II, 但癌胚抗原和 CA19-9 仍然是胃癌临床实践中最常用的生物标志物[5]。这些肿瘤生物标志物的测量在胃癌复发的诊断和预测中已被广泛接受。但是由于其特异性和灵敏度不足, 这些分子标记不能应用于早期胃癌检测。因此, 开发和研究常规的、非侵入性的、高度特异性的、能够早期检测并提供治疗选择的生物标志物是非常有必要的。

2. 目前治疗方法

目前胃癌的治疗仍然以手术、化疗、放疗、免疫治疗、靶向治疗为主的综合治疗。对于无远处转移的胃癌, 治疗的目的是根除肿瘤并且预防复发、转移; 而对于伴有远处转移的胃癌患者, 治疗目的是延长患者生命及缓解症状。目前为止, 手术切除治疗被认为是唯一可能的根治手段。然而, 胃癌发病时不适症状较少或不明显, 因而多数胃癌患者在确诊时已经到了无法手术根治的阶段(我国胃癌早期检出率不足 10%), 单纯手术治疗的总体生存率仅为 20% 左右[6]。目前对于 $\geq T2$ 或 N+ 期根治性切除的胃癌, 辅助化疗可以提高生存率, 降低复发率。目前主要的一线化疗方案: FOLFOX 方案(亚叶酸、5-氟尿嘧啶和奥沙利铂); XELOX 方案(卡培他滨和奥沙利铂) [7]。而对于无法根治性切除和有远处转移的患者, 多药的化疗方案会给患者带来一定的益处, 但预后仍然较差, 副反应较重, 包括恶心呕吐、腹泻、肝功能异常、脱发、骨髓抑制、静脉炎、手足综合征、间质性肺炎、心律失常等[6]。但随着高通量技术的发展, 包括微阵列和下一代测序, 导致胃癌新分子标记物、细胞内通路和分子亚型的发现激增, 人们对胃癌的分子

理解方面取得了进展, 可以利用靶向药物来提高生存率和降低毒性[8]。雷莫芦单抗的使用在III期临床实验 REGARD 中得到了支持[9]。该药联合最佳支持治疗作为二线治疗使患者的中位 OS 显著延长, 达到了该试验的主要终点。此外, 2014 年的美国临床肿瘤学会(ASCO)胃肠肿瘤研讨会报道了全球性III期 RAINBOW 试验的结果[10]。RAINBOW 试验的结果提示, 雷莫芦单抗对经一线标准联合化疗(铂类和氟尿嘧啶)失败后的转移性或局部进展期胃癌患者卓有成效, 作为二线治疗药物时可显著改善患者的 OS。RAINBOW 试验和 REGARD 试验的阳性结果表明继曲妥珠单抗之后, 雷莫芦单抗成为第二个被证实能有效治疗进展期胃癌的靶向药物。

此外, 大部分研究表明, FGFR3 这一靶点在胃癌的治疗当中的重要性已经得到了广泛认可[11]。同时, 胃癌的高异质性使得典型的生物标志物筛选困难, 因此, 以准确而快速的方式识别更多的生物标志物是未来研究的重点。因此探究胃癌发生发展的分子机制, 不仅可以为胃癌的早期诊断和预后提供潜在的生物标志物, 也为胃癌的靶向及生物治疗提供新的靶点。

3. FGFs 家族

FGFs (成纤维细胞生长因子家族)是一种从牛的大脑和脑垂体中分离出来的多肽, 促进精纤维形成细胞 balb/c3t3 细胞系的增殖。它是一种与 FGF 基因群[12]的密码结构有关的蛋白质。到目前为止, 已经发现了 23 种成纤维细胞生长因子家族(fgf1~23)。根据基因分析, 人类的 fgf19 和大鼠的 fgf15 是直接同源物[13]。因此从严格意义来说, 只有 22 种成纤维细胞生长因子家族。在这 22 种成纤维细胞生长因子家族中, 将根据细胞因子的分泌方式的区别以及是否能够依赖 FGFRs 而分成三种类别, 其中, FGFs11~14 称之为包内 FGFs, 归咎原因是由于它们不必依赖激活 FGFR 而发挥作用[14]; 而剩下的 18 种 FGFs 发挥作用均需要依赖成纤维细胞生长因子受体, 他们可以被分为旁分泌因子及自分泌因子, 旁分泌因子具体作用主要是参与胚胎发育中组织形态和器官形成; 而自分泌因子能够参与调节胆汁、胆固醇、葡萄糖、维生素及钙盐平衡等生化代谢环节[15]。另外, FGFs 含有一个氨基酸组成的核心区域, 该区域由 120~130 个氨基酸、12 个反平行的 β 链和两侧不同的氨基、羧基末端所共同构成。由于构成它们的 N-、C-末端尾部主序列的不同, 也给予了它们不同的生物学特质[16]。其中, 旁分泌成纤维细胞生长因子最为经典, 除了 FGF9、FGF16 和 FGF20 外, 多数的分泌蛋白都存在一个 N-末端分泌信号肽[17]。这些分泌蛋白通过与具有高度亲和力的胞外蛋白结合而介导一系列的生物化学反应, 这些反应能够激活细胞表面的 FGFRs。其中, HSPG 能够作为辅助的细胞因子不仅能够促进成纤维细胞生长因子与成纤维细胞生长因子受体的结合[18], 并且能够使成纤维细胞生长因子稳定细胞结构, 防止其被降解[19], 这在 FGF-FGFR 信号通路中发挥了至关重要的作用。

4. FGFR 家族

成纤维细胞生长因子受体(Fibroblast Growth Factor Receptor, FGFR)是一种由酪氨酸蛋白激酶所构成的成纤维细胞生长因子的细胞表面受体, FGFR 是一个跨膜受体家族, 该家族包括四个成员, 分别为 FGFR1~4, 这些家族成员能够与 FGFs 相结合, 并且在早期胚胎发生、器官形成过程中发挥了主要作用。其中, FGFR3 是 FGFRs 家族的成员之一, 它是调节软骨细胞、成骨细胞的增殖作用中发挥重要作用的因子[20]。FGFR3 与成纤维细胞生长因子结合时会经历二聚化激活。然后通过 RAS/RAF/MEK/MAPK 通路、PI3K/AKT 等信号通路调节细胞的增殖、血管形成、伤口愈合、细胞迁移、神经生长和胚胎发育[21]。成纤维细胞生长因子受体(FGFR)作为包括胃癌在内的多种实体肿瘤的潜在靶点正在被研究。

5. FGFR3 与胃癌

FGFR3 是第 1 个 FGFR 家族成员被发现在癌症的体细胞存在突变, 特别是结直肠癌、膀胱癌和宫颈

癌等。一项国外研究[22]采用剪接变异体特异性实时逆转录酶 PCR 分析人类大肠肿瘤标本中 FGFR3 的表达。为了分析 FGFR3-IIIc 表达对肿瘤细胞生物学的影响, 通过质粒转染或腺病毒转染产生过表达野生型 (WT-3b 和 WT3c) 或显性阴性 FGFR3 变体 (KD3c 和 KD3b) 的结肠癌细胞模型。虽然 FGFR3 mRNA 在结直肠癌中表达下调, 但改变主要影响 FGFR3-IIIb 剪接变体, 导致 IIIc/IIIb 比率增加, 主要发生在晚期肿瘤亚组中。在所有测试的结肠癌细胞模型中, WT3c 的过度表达增加了细胞的增殖、存活和集落形成, 而 WT3b 几乎没有活性。此外, 在内源性 FGFR3-IIIc 表达较低的 SW480 细胞中, 它对自分泌 FGF18 介导的生长和迁移信号具有敏感性。显性阴性 FGFR3-IIIc 或小干扰 RNA 介导的 FGFR3-IIIc 敲除对 FGFR3-IIc 依赖性信号的干扰导致细胞生长抑制和凋亡诱导, 而这在 FGFR3-IIIb 被阻断时无法观察到。此外, KD3c 的表达阻断了 SCID 小鼠异种移植模型中的集落形成和迁移, 并明显抑制了肿瘤生长。表明了 FGFR3-IIIc 通过介导 FGF18 在结直肠癌中的作用发挥致癌功能, 并可能成为治疗干预的一个有希望的新靶点。在国内一项关于“膀胱癌组织 FGFR3 基因突变和蛋白表达与预后关系研究”中[23], 选取 84 例膀胱癌组织 FGFR3 基因热点突变外显子 7、10、15, 同时采用免疫组化方法检测 FGFR3 蛋白表达。应用 Kaplan-Meier 进行生存分析。通过多因素 COX 模型方法对可能影响膀胱癌预后的因素进行分析。该研究发现, FGFR3 基因突变在不同的肿瘤大小和病理分级比较差异有统计学意义; FGFR3 基因突变与术后肿瘤高复发相关, 可能与 FGFR3 突变体激活下游的膀胱癌相关的信号通路有关[24], 同时 FGFR3 基因突变可以抑制急性炎症和免疫反应, 促进肿瘤的发生和发展[25]; 且 FGFR3 基因突变为危险因素。通过 FGFR3 基因突变诱导膀胱肿瘤新生血管的生成, 促进膀胱癌的复发, 影响 DFS [26]。越来越多的数据表明, FGFR3 是多发性骨髓瘤和膀胱癌的治疗靶点。在体外和异种移植瘤模型中, 通过阻断抗体或小抑制分子抑制该受体对多发性骨髓瘤细胞具有细胞毒性[27]。随后, 许多研究发现 FGFR3 在胃癌中具有一定的作用。在一项国外临床研究发现, 在胃癌患者中测序发现 FGFR3 的结构突变[28]; 该研究团队从正常和肿瘤来源的组织中分离总 RNA, 并通过实时定量 RT-PCR 相对于 GAPDH 检测 FGFR3 mRNA 的表达。在 22 个肿瘤标本中, 有 20 个发现 FGFR3 mRNA 的总表达下调, 与非恶性结肠组织标本相比, 导致肿瘤总体显著减少。证明了 FGFR3-IIIc 通过介导 FGF18 在结直肠癌中的作用发挥致癌功能, 可能成为治疗干预的一个有希望的新靶点[29]。此外, Piro [30] 等人建立了 4 个 NCI-N87 曲妥珠单抗耐药 (N87-TR) 胃癌细胞系。微阵列分析显示 HER2 下调, 诱导上皮向间质转化, 并表明 FGFR3 是 N87TR 细胞系中上调最多的基因之一。在体外, N87-TR 细胞系比曲妥珠单抗敏感的亲代细胞对 FGFR3 抑制剂 dovitinib 表现出更高的敏感性, 从而降低了 pAKT、ZEB1 的表达和细胞迁移。在 N87-TR 小鼠模型中, 口服 dovitinib 显著 ($P = 0.0006$) 降低肿瘤负荷, 延长小鼠生存时间。与匹配的治疗前活检相比, 在曲妥珠单抗治疗进展的患者活检中观察到 FGFR3, 磷酸化 AKT 和 ZEB1 的表达更高。发现 FGFR3/AKT 轴是胃癌中曲妥珠单抗耐药的逃逸途径, 因此表明抑制 FGFR3 是调节这种耐药的潜在策略。

本课题组前期关于“藏红花素联合 DDP 下调 MAPK/ERK 通路对胃癌细胞增殖、凋亡和 EMT 的抑制作用”的研究中, 在藏红花素联合 DDP 处理的 AGS 细胞中, FGFR3 mRNA 测序和 KEGG 富集分析下调表达, MAPK/ERK 通路中差异基因富集。功能实验报道藏红花素联合 DDP 通过下调 FGFR3 介导的 MAPK/ERK 信号通路抑制增殖、迁移和 EMT, 增强细胞凋亡。营救实验表明, FGFR3 的过表达逆转了 GC 在体内和体外的增殖、迁移和 EMT 过程。总之, 我们证明了藏红花素联合 DDP 通过 FGFR3/MAPK/ERK 抑制了 GC 细胞的生物学行为, 为治疗 GC 提供新的思路[31]。这些实验均证明了 FGFR3 与肿瘤的增殖和凋亡有密切的关系, FGFR3 可能作为候选的治疗胃癌的靶基因。

6. 讨论

按照我国目前的国情, 在我国发现的胃癌患者为晚期的较多, 转移复发风险较高, 预后较差, 因此

对于胃癌的综合治疗就显得尤为重要。传统的手术治疗和放化疗提高了患者的总体生存率,但仍不理想,中位总生存期低于12个月。虽然目前靶向抑制剂的研发是热点,但是FGFR3介导的肿瘤靶向治疗仍还需行进一步的临床试验验证,下一步对如何研发出高选择性、高亲和力以及强抗肿瘤效果的针对该靶点的抑制剂是关键所在;除此之外恶性肿瘤的发生、发展是一个多基因、多信号通路相互作用的复杂过程,鉴于此应该加强临床胃癌的分子诊断水平,开展个性化治疗。虽然各种早期诊断方式和晚期的综合治疗方法已经大大提高胃癌患者的总体生存率,但我们仍然面临着巨大的挑战。因此,探讨胃癌中FGFR3的免疫组化表达与肿瘤预后的相关性,对于指导胃癌的诊断和治疗具有重要意义。

参考文献

- [1] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., *et al.* (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [2] Chen, W., Zhang, W., Wu, R., *et al.* (2019) Identification of Biomarkers Associated with Histological Grade and Prognosis of Gastric Cancer by Co-Expression Network Analysis. *Oncology Letters*, **18**, 5499-5507. <https://doi.org/10.3892/ol.2019.10869>
- [3] 张迪, 何晶, 牛海文. 胃癌的治疗进展[J]. 新疆医学, 2021, 51(4): 464-467.
- [4] Machlowska, J., Baj, J., Sitarz, M., *et al.* (2020) Gastric Cancer: Epidemiology, Risk Factors. Classification, Genomic Characteristics and Treatment Strategies. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article 4012. <https://doi.org/10.3390/ijms21114012>
- [5] Shimada, H., Noie, T., Ohashi, M., *et al.* (2013) Clinical Significance of Serum Tumor Markers for Gastric Cancer: A Systematic Review of Literature by the Task Force of the Japanese Gastric Cancer Association. *Gastric Cancer*, **17**, 26-33. <https://doi.org/10.1007/s10120-013-0259-5>
- [6] Figueiredo, C., Camargo, M.C., Leite, M., *et al.* (2017) Pathogenesis of Gastric Cancer: Genetics and Molecular Classification. *Current Topics in Microbiology and Immunology*, **400**, 277-304. https://doi.org/10.1007/978-3-319-50520-6_12
- [7] Yamamoto, M., Rashid, O.M. and Wong, J. (2015) Surgical Management of Gastric Cancer: The East vs. West Perspective. *Journal of Gastrointestinal Oncology*, **6**, 79-88.
- [8] Yashiro, M. and Matsuoka, T. (2015) Sentinel Node Navigation Surgery for Gastric Cancer: Overview and Perspective. *World Journal of Gastrointestinal Surgery*, **7**, 1-9. <https://doi.org/10.4240/wjgs.v7.i1.1>
- [9] McLaren, A. (2014) 2014 Gastrointestinal Cancers Symposium. *The Lancet Oncology*, **15**, 262. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70340-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70340-1)
- [10] Hudler, P. (2015) Challenges of Deciphering Gastric Cancer Heterogeneity. *World Journal of Gastroenterology*, **21**, 10510-10527. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i37.10510>
- [11] Marrelli, D., Polom, K., Pascale, V., *et al.* (2016) Strong Prognostic Value of Microsatellite Instability in Intestinal Type Non-Cardia Gastric Cancer. *Annals of Surgical Oncology*, **23**, 943-950. <https://doi.org/10.1245/s10434-015-4931-3>
- [12] 屈晓辉, 周建华. bFGF/FGFR 信号转导途径与肿瘤[J]. 国际病理科学与临床杂志, 2007, 27(2): 125-129.
- [13] Katoh, M. and Katoh, M. (2006) FGF Signaling Network in the Gastrointestinal Tract (Review). *International Journal of Oncology*, **29**, 163-168. <https://doi.org/10.3892/ijo.29.1.163>
- [14] Olsen, S.K., Garbi, M., Zampieri, N., *et al.* (2003) Fibroblast Growth Factor (FGF) Homologous Factors Share Structural but Not Functional Homology with FGFs. *Journal of Biological Chemistry*, **278**, 34226-34236. <https://doi.org/10.1074/jbc.M303183200>
- [15] Razzaque, M.S. and Lanske, B. (2007) The Emerging Role of the Fibroblast Growth Factor-23-Klotho Axis in Renal Regulation of Phosphate Homeostasis. *Journal of Endocrinology*, **194**, 1-10. <https://doi.org/10.1677/JOE-07-0095>
- [16] Beenken, A. and Mohammadi, M. (2009) The FGF Family: Biology, Pathophysiology and Therapy. *Nature Reviews Drug Discovery*, **8**, 235-253. <https://doi.org/10.1038/nrd2792>
- [17] Revest, J.M., De Moerlooze, L. and Dickson, C. (2000) Fibroblast Growth Factor 9 Secretion Is Mediated by a Non-Cleaved Amino-Terminal Signal Sequence. *Journal of Biological Chemistry*, **275**, 8083-8090. <https://doi.org/10.1074/jbc.275.11.8083>
- [18] Goetz, R., Beenken, A., Ibrahimi, O.A., *et al.* (2007) Molecular Insights into the Klotho-Dependent, Endocrine Mode

- of Action of Fibroblast Growth Factor 19 Subfamily Members. *Molecular and Cellular Biology*, **27**, 3417-3428. <https://doi.org/10.1128/MCB.02249-06>
- [19] Hacker, U., Nybakken, K. and Perrimon, N. (2005) Heparan Sulphate Proteoglycans: The Sweet Side of Development. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **6**, 530-541. <https://doi.org/10.1038/nrm1681>
- [20] 黄鼎智. 晚期胃癌靶向治疗进展[J]. 中国肿瘤临床, 2014, 41(1): 1408-1412.
- [21] Fok, J., Ramos-Montoya, A., Vazquez-Chantada, M., *et al.* (2019) AZD7648 Is a Potent and Selective DNA-PK Inhibitor That Enhances Radiation, Chemotherapy and Olaparib Activity. *Nature Communications*, **10**, Article No. 5065. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-12836-9>
- [22] Greulich, H. and Pollock, P.M. (2011) Targeting Mutant Fibroblast Growth Factor Receptors in Cancer. *Trends in Molecular Medicine*, **17**, 283-292. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2011.01.012>
- [23] Oki, M., Yamamoto, H., Taniguchi, H., *et al.* (2008) Overexpression of the Receptor Tyrosine Kinase EphA4 in Human Gastric Cancers. *World Journal of Gastroenterology*, **14**, 5650-5656. <https://doi.org/10.3748/wjg.14.5650>
- [24] Wen, D., Li, S., Ji, F., *et al.* (2013) miR-133b Acts as a Tumor Suppressor and Negatively Regulates FGFR1 in Gastric Cancer. *Tumor Biology*, **34**, 793-803. <https://doi.org/10.1007/s13277-012-0609-7>
- [25] Xu, C., Li, W., Qiu, P., *et al.* (2015) The Herapeutic Potential of a Novel Non-ATP-Competitive Fibroblast Growth Factor Receptor 1 Inhibitor on Gastric Cancer. *Anti-Cancer Drugs*, **26**, 379-387. <https://doi.org/10.1097/CAD.0000000000000195>
- [26] Schafer, M.H., Lingohr, P., Strasser, A., *et al.* (2015) Fibroblast Growth Factor Receptor 1 Gene Amplification in Gastric Adenocarcinoma. *Human Pathology*, **46**, 1488-1495. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2015.06.007>
- [27] Katoh, M. (2008) Cancer Genomics and Genetics of FGFR2 (Review). *International Journal of Oncology*, **33**, 233-237.
- [28] Qiu, H., Yashiro, M., Zhang, X., *et al.* (2011) A FGFR2 Inhibitor, Ki23057, Enhances the Chemosensitivity of Drug-Resistant Gastric Cancer Cells. *Cancer Letters*, **307**, 47-52. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2011.03.015>
- [29] Yashiro, M., Shinto, O., Nakamura, K., *et al.* (2010) Synergistic Antitumor Effects of FGFR2 Inhibitor with 5-Fluorouracil on Scirrhous Gastric Carcinoma. *International Journal of Cancer*, **126**, 1004-1016. <https://doi.org/10.1002/ijc.24763>
- [30] Sonvilla, G., Allerstorfer, S., Heinzle, C., *et al.* (2010) Fibroblast Growth Factor Receptor 3-IIIc Mediates Colorectal Cancer Growth and Migration. *British Journal of Cancer*, **102**, 1145-1156. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605596>
- [31] 钟键, 金正贤, 卞卫星, 等. 膀胱癌组织 FGFR3 基因突变和蛋白表达与预后关系研究[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2020, 27(2): 130-135.