

# FGFR2: 进展期胃癌的关键分子

陈刚, 邱红, 于世英

## ■背景资料

成纤维细胞生长因子受体2(FGFR2)作为酪氨酸激酶受体分子与肿瘤血管的形成、肿瘤的分期、转移、预后及化疗疗效密切相关, 日益受到大家的广泛关注。

陈刚, 邱红, 于世英, 华中科技大学同济医学院附属同济医院 湖北省武汉市 430030  
国家自然科学基金资助项目, No. 81001067  
作者贡献分布: 此课题由陈刚、邱红及于世英设计; 论文由陈刚撰写; 于世英审定完成。  
通讯作者: 于世英, 教授, 430030, 湖北省武汉市解放大道1095号, 华中科技大学同济医学院附属同济医院. syu@tjh.tjmu.edu.cn  
收稿日期: 2010-11-23 修回日期: 2011-01-14  
接受日期: 2011-01-21 在线出版日期: 2011-02-08

## FGFR2: a key molecule in the progression of gastric cancer

Gang Chen, Hong Qiu, Shi-Ying Yu

Gang Chen, Hong Qiu, Shi-Ying Yu, Tongji Hospital Affiliated to Tongji College of Huazhong University of Science & Technology, Wuhan 430030, Hubei Province, China  
Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81001067

Correspondence to: Professor Shi-Ying Yu, Tongji Hospital Affiliated to Tongji College of Huazhong University of Science & Technology, 1095 Jiefang Avenue, Wuhan 430030, Hubei Province, China. syu@tjh.tjmu.edu.cn  
Received: 2010-11-23 Revised: 2011-01-14  
Accepted: 2011-01-21 Published online: 2011-02-08

## Abstract

Fibroblast growth factor receptor 2 (FGFR2) is a tyrosine kinase receptor of the FGFR family and plays an important role in the progression of gastric cancer. FGFR2 expression is closely associated with pathological type, clinical stage, lymph node metastasis, and distant metastasis in advanced gastric cancer. Monoclonal antibodies directed against FGFR2 can inhibit the proliferation of gastric cancer cells and, when used in combination with chemotherapy, has a synergistic effect against gastric cancer, suggesting that FGFR2 is a potential therapeutic target for advanced gastric cancer.

Key Words: Gastric neoplasms; Fibroblast growth factor receptor 2; Molecularly targeted therapy

Chen G, Qiu H, Yu SY. FGFR2: a key molecule in the progression of gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2011; 19(4): 384-388

## 摘要

成纤维细胞生长因子受体2(fibroblast growth

factor receptor 2, FGFR2)作为人成纤维细胞生长因子受体酪氨酸激酶受体家族成员之一, 是进展期胃癌侵袭特性的基础, 与胃癌的病理类型、临床分期、淋巴结及远处转移密切相关。围绕FGFR2分子进行的大量研究表明, 针对FGFR2的单克隆抗体对FGFR2高表达或活化的胃癌细胞具有明显的抑制作用, 联合化疗应用对胃癌的抑制具有协同作用, 显示出以FGFR2为治疗靶点治疗进展期胃癌具有良好的应用前景。

关键词: 胃肿瘤; 成纤维细胞生长因子受体2; 分子靶向治疗

陈刚, 邱红, 于世英. FGFR2: 进展期胃癌的关键分子. 世界华人消化杂志 2011; 19(4): 384-388

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/19/384.asp>

## 0 引言

近十年来我国胃癌发病率仍远高于世界平均水平, 胃癌死亡率仅低于肺癌及肝癌, 高居癌症死亡率第3位<sup>[1]</sup>。长期以来包括手术切除及放化疗的综合性治疗的应用, 并未明显改善生存率, 总的5年生存率仅为10%-15%。随着肿瘤分子生物学的不断深入, 肿瘤的药物治疗为我们提供了一种新的模式: 分子靶向治疗。近年来, 与胃癌密切相关的信号通路引起了广泛关注, 有部分与之相关的分子靶向药物如针对表皮生长因子受体2(epidermal growth factor receptor 2, HER-2)特异性靶向治疗药物曲妥珠单抗治疗开始进入HER-2高表达胃癌治疗的III临床试验, 结果显示出了良好的应用前景。成纤维细胞生长因子受体2(fibroblast growth factor receptor 2, FGFR2)作为酪氨酸激酶受体分子与肿瘤血管的形成、肿瘤的分期、转移、预后及化疗疗效密切相关。本文将结合FGFR2的结构与功能特点综述其作为靶向治疗的分子靶点在胃癌治疗中的作用。

## 1 FGFR2的结构与功能特点

人成纤维细胞生长因子受体(fibroblast growth

## ■同行评议者

张青云, 研究员, 北京大学临床肿瘤医院北京肿瘤医院检验科; 陈卫昌, 教授, 苏州大学附属第一医院消化内科

factor receptors, FGFRs)是一类具有自身磷酸化活性的酪氨酸激酶受体家族。目前该家族中共发现了4个成员, 分别是FGFR-1(flg)、FGFR-2(bek)、FGFR-3(flg-2)和FGFR-4(fgfr-3)。他们基本结构包括胞外区、疏水跨膜区及酪氨酸激酶的胞内区, 其中胞外区由3个免疫球蛋白(Ig)功能区(分别命名为D1, D2和D3)组成<sup>[2]</sup>。FGFR的分布有组织特异性。其中FGFR-1主要是在中胚层起源的组织中表达; 而FGFR-2则是在内胚层起源的组织中表达; FGFR-3是在神经发育和神经组织中有高表达; FGFR-4是在小鼠发育时的内胚层高表达, 同时还分布于肌肉、肝、胆、肺和肾等组织中。他们与包括促进细胞增殖、分化以及增强细胞活性等在内的多种生物活性有关。近些年来FGFRs在肿瘤发生发展中的作用日益受到大家的广泛关注<sup>[3]</sup>。

FGFR2是癌基因**bek**的表达产物, 是与多种成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor FGFs)FGFs具有高度亲和力的跨膜酪氨酸激酶受体。FGFR2的D3区由3个外显子编码, 其mRNA的选择性剪接使D3区的C端成为高度可变区, 产生具有跨膜结构的高亲和力FGFR2-IIIb或FGFR2-IIIc两种亚型<sup>[4]</sup>。FGFR2-IIIb主要在上皮细胞中表达, FGFR2-IIIc主要在间质细胞中表达。间质细胞表达的FGF7和FGF10能特异性的激活FGFR2-IIIb, 而FGF2、FGF4、FGF6、FGF8和FGF9则特异性激活FGFR2-IIIc<sup>[5,6]</sup>。FGFs和受体结合后使受体胞内段酪氨酸残基或靶蛋白酪氨酸残基磷酸化激活, 继而通过多种胞内信号传导分子活化相关传导途径。目前阐明FGF诱导的下游级联信号通路有: (1)PKC路径; (2)Ras/Raf/MEK/Erk路径; (3)JAK/STAT路径; (4)PI3K途径。有趣的是, FGF信号可激活蛋白激酶Erk1和Erk2, 且激酶活性持续时间明显长于表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)诱导的磷酸化激酶持续时间<sup>[7]</sup>; 不同路径的活化还能够磷酸化Myc、Fos等早期转录因子, 促使相关靶基因转录<sup>[8,9]</sup>; 同时FGFR磷酸化后还可直接转入细胞核内发挥作用<sup>[10,11]</sup>。

FGFR2在多种人类恶性肿瘤都出现高表达, 基因扩增或错义突变的FGFR2在胃癌, 肺癌, 乳腺癌, 卵巢癌和子宫内膜癌等恶性肿瘤中普遍存在, 这些因子的高表达是肿瘤细胞增殖、侵袭特性的基础<sup>[12]</sup>。在慢性炎症、吸烟, 过高的热量摄取、运动减少的过程中, FGFR2的信号失控导致表观遗传修饰与基因变异的积累致使癌

症的发生。表皮选择性的FGFR2b敲除, 导致更多巨噬细胞浸润至真皮和脂肪组织中, 导致表皮增厚伴有基底层增生和角化从而促进化学诱导鳞癌的发生<sup>[13]</sup>。而针对FGFR2为治疗靶点的相关研究显现出明显的治疗效果。Bai等<sup>[14]</sup>应用FGFR2-IIIb的特异性抗体GP369, 通过体内和体外实验来探讨FGFR2信号在肿瘤中的作用。体内和体外实验结果表明GP369能抑制FGFR2配体的磷酸化水平及其下游的信号通路并抑制FGFR2导致的细胞增殖, 研究结果表明异常调控的FGFR2信号在肿瘤的发生和维系中具有重要作用, 以FGFR2为靶点的抗体对那些FGFR2信号异常活化的患者具有潜在的治疗作用<sup>[15]</sup>。

## 2 FGFR2与胃癌生物学行为之间的关系

胃癌的发生发展是一个诸多因素如幽门螺杆菌(*H.pylori*)感染、摄盐过多等导致癌基因或其表观遗传不断蓄积最终获得如正常增殖黏附失控、对凋亡、监视及药物抵抗等恶性特征的多阶段过程。FGF7由间质成纤维细胞分泌, 刺激胃癌细胞增殖, 尤其是对来源于胃底腺的浸润性胃癌。*H.pylori*感染时胃黏膜上皮细胞的FGF及FGFR-2的过度表达可能与*H.pylori*感染致胃黏膜上皮细胞的癌变有关<sup>[16]</sup>。在多种胃癌细胞系中如MKN74, MKN45, MKN7和MKN1中均存在高表达的FGFR2<sup>[17]</sup>。

FGFR2的过度表达是诸多肿瘤的致病因素之一, 尤其对低度分化的胃癌关系更为密切。FGFR和FGF为特征的旁分泌及自分泌信号环路是胃癌恶性增殖的重要条件。研究发现胃间质细胞分泌来源的FGF7可促进胃癌细胞生长, 细胞恶性程度越高, FGFR2-IIIb表达程度越高, 而胃间质纤维细胞未发现FGFR表达<sup>[18]</sup>。进一步离体及在体实验进一步证实, 抑制FGFR2磷酸化活性后, 胃癌细胞生长明显受抑<sup>[19]</sup>。

在进展期胃癌中与FGF7有高度亲和力的FGFR2高表达, 表明在浸润性胃癌的进展过程中FGF7/FGFR2通路发挥着重要的作用。Peng等<sup>[20]</sup>研究亦发现FGFR2及KRAS、MDM2伴随染色体拷贝数量的改变在胃癌进展过程中存在蓄积效应, 在晚期进展胃癌中表达更为明显。并且FGFR2与胃癌的分期、转移密切相关。马爱玲等<sup>[21]</sup>对胃癌及癌旁组织FGF2和FGFR2表达水平进行分析, 结果示胃癌组织中两者的表达量明显高于癌旁组织, 且与淋巴结转移相关, 提示FGF2和FGFR2的表达与胃癌的侵袭及转移

### ■相关报道

李琳琳等的研究表明FGFR2在胃癌组织中的阳性表达率为77.4%, 并且FGFR2蛋白表达与浸润深度及病理分期有关。

### ■创新盘点

结合FGFR2的结构与功能特点及其在胃癌进展中发挥的作用,综述针对这一靶点进行的最新研究,提供一个全面认识FGFR2在胃癌中地位的视角。

有关。覃山羽等<sup>[22]</sup>根据Correa胃癌发生模式分组,研究bFGF及其受体FGFR2在胃黏膜不同病变中的表达,结果显示bFGF与FGFR2在慢性浅表性胃炎、肠上皮化生、不典型增生及胃癌胃黏膜上皮组织中逐渐增加,两者表达呈正相关性,FGFR2表达与胃癌的浸润深度、有无淋巴结转移、有无远处转移及TMN分期有关。Kato等<sup>[18]</sup>则报道,在弥漫性胃癌中,常有FGFR2基因的扩增和过度表达。同时李琳琳等<sup>[23]</sup>的研究表明FGFR2在胃癌组织中的阳性表达率为77.4%,并且FGFR2蛋白表达与浸润深度及病理分期有关( $P<0.05$ )。这与Hattori等<sup>[24]</sup>报道在38例未分化的进展期胃癌中有20例高表达FGFR2的比例相近。

### 3 FGFR2与胃癌分子靶向治疗

针对FGFR2的单克隆抗体的研究显示对FGFR2高表达或活化的胃癌细胞具有明显的抑制作用。在胃癌细胞系KatoIII, Snu16和OCUM-2中存在FGFR2的过度表达和过度酪氨酸磷酸化。特定的FGFR2小分子抑制剂导致对FGFR2扩增细胞系产生选择性的和有效的抑制作用,使KatoIII生长停滞,而在Snu16和OCUM-2细胞中则明显诱导细胞凋亡。Zhao等<sup>[25]</sup>针对FGFR2位点GAL-FR21, GAL-FR22和GAL-FR23制备了3种单克隆抗体,与FGFR2-IIIb和FGFR2-IIIc亚单位结合,从而阻止FGF7和FGFR2的结合;在SNU-16和OCUM 2M细胞系建立的裸鼠抑制瘤模型中,显示出了明显的抑制作用。

针对FGFR2单抗联合化疗体外研究也显示出了良好的应用前景。FGFR2抑制剂Ki23057与S1联合运用在体外实验中显现出对胃癌细胞具有协同一致作用。S1作为一种5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-FU)的类似物,临床上运用于晚期胃癌的化疗。Yashiro等<sup>[26]</sup>以胃硬癌(scirrhus gastric carcinoma, SGC)来源的细胞系OCUM-2MLN和KATOIII以及来源于非硬癌的胃癌细胞系MKN-7和MKN-74为研究对象,采用MTT法检测5个小分子合成物包括Ki23057, 舒尼替尼, 格列卫, 拉帕替尼或SU11274联合5-FU对胃癌细胞生长的抑制作用,结果显示Ki23057和5-FU联合使用能下调OCUM-2MLN和KATOIII细胞的二氢吡啶脱氢酶(dihydropyrimidine dehydrogenase, DPD)的表达、并增加细胞凋亡率和p21基因的表达,进一步CalcuSyn软件分析结果显示Ki23057联合5-FU对OCUM-2MLN和KATOIII细胞具有协同抗肿瘤作用,而舒尼替尼, 格列

卫, 拉帕替尼和SU11274却没有协同作用;采用原位接种OCUM-2MLN的小鼠模型观察S1和/或Ki23057的作用, Ki23057在100 nmol/L水平显示出对胃硬癌细胞OCUM-2MLN的增殖和FGFR2磷酸化水平具有显著的抑制作用,而在非硬癌细胞系中却没有产生该作用,联合S1和Ki23057较单独使用S1而言更加显著抑制原位肿瘤及淋巴结转移肿瘤的生长。这些结果表明联合使用5-FU和Ki23057对高表达FGFR2的SGC而言是一个有前途的治疗手段。Kim等<sup>[27]</sup>的研究同样表明FGFR2与Myc及EGFR是进展期胃癌患者顺铂加5-FU组成的CF方案化疗后独立的预后因素。

更令人鼓舞的是FGFR2可能是EFGR家族的调控基因。Kunii等<sup>[28]</sup>研究发现在FGFR2扩增细胞系同时存在EFGR HER-2和ErbB3的高度磷酸化, EFGR磷酸化升高能被FGFR2的单克隆抗体所抑制,但不能被吉非替尼或埃罗替尼所抑制,提示EFGR家族激酶是过度扩增的FGFR2的下游目标基因。而在2009年的美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)年会上,韩国学者报告的一项多中心随机对照III期临床试验(ToGA)显示,对于HER-2阳性胃癌患者, HER-2特异性靶向治疗药物曲妥珠单抗的治疗可使其临床获益显著。结果显示,与单纯接受化疗组患者相比,曲妥珠单抗联合标准化疗方案组患者的死亡风险降低26%,总生存期延长2.7 mo(13.8 mo vs 11.1 mo,  $P = 0.0048$ ),客观有效率提高12.8%(47.3% vs 34.5%,  $P = 0.0017$ )。亚组分析表明, HER-2强阳性表达者可获更大的生存益处,总生存期延长到16 mo,死亡风险降低35%。由此针对FGFR2的靶向药物可能会使FGFR2高表达,甚至是EGFR高表达的患者都能从中获益。

此外,在高表达的胃癌细胞系中FGFR2通路可能与血管内皮生长因子信号通路和c-Met之间存在交叉作用。AZD2171是一口服的高效选择性血管内皮生长因子信号抑制剂,他能抑制所有血管内皮生长因子受体的酪氨酸激酶。Takeda等<sup>[29]</sup>通过体外和体内试验观察了AZD2171对8种胃癌细胞系的作用。结果表明AZD2171能直接抑制KATOIII和OCUM2M细胞系,半数抑制量 $IC_{50}$ (50% concentration of inhibition,  $IC_{50}$ )分别为0.15和0.37  $\mu\text{mol/L}$ ,优于EGFR酪氨酸激酶抑制剂吉非替尼,逆转录PCR和免疫印迹的检测结果表明敏感细胞系高表达FGFR2, AZD2171

在0.1  $\mu\text{mol/L}$ 时完全抑制了FGFR2的磷酸化及其下游信号蛋白, 包括成纤维生长因子受体底物2(fibroblast growth factor receptor substrate 2, FRS2)、丝/苏氨酸激酶(ser-threonine kinase, AKT)和促分裂素原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK), 相较其他低表达细胞系, 这个浓度低于其1/10. 体外试验表明, 对KATOIII和OCUM2M细胞系建立的胃癌原位小鼠模型, 口服量为1.5或6  $\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 的AZD2171, 明显抑制了肿瘤的生长, 并呈现出剂量依赖性, 结果表明AZD2171对高表达FGFR2的胃癌细胞显示出潜在的抗癌活性. 而MK-2461作为一种针对活化的c-Met多靶点酪氨酸酶抑制剂, 对FGFR2亦具有抑制作用<sup>[30]</sup>, c-Met、FGFR2的过度扩增在胃癌进展中发挥着重要作用<sup>[31]</sup>.

#### 4 结论

FGFR2作为进展期胃癌的关键分子, 与胃癌的进展转移有着密切的关系. 从FGFR2的分子靶向治疗着手, 针对高表达FGFR2胃癌进行的相关研究取得了可喜结果. 但大多研究尚停留于临床前的实验研究, 并且大都为体外研究, 动物的体内实验尤其是与临床运用相关的试验鲜有报道. 体外、体内试验均证实FGFR2分子的抑制物与化疗药物5-FU及S1联合运用具有协同作用, 其机制如何? 有研究表明FGFR信号通路的异常活化可以导致肿瘤干细胞及前体细胞化疗耐药, 避免凋亡产生<sup>[32]</sup>; Pardo等<sup>[33]</sup>发现FGF导致小细胞肺癌的化疗耐药, 是通过蛋白激酶C(protein kinase C, PKC)途径, 由B-Raf、PKCepsilon和S6K2组成的特异多蛋白复合物介导的. 这种协同作用是否与逆转耐药有关? 还有FGFR2分子与其他酪氨酸激酶分子如EGFR、血管内皮生长因子受体、肝细胞生长因子受体等之间的关系如何? 各自信号转导通路之间的交叉作用又如何? 这些问题的进一步阐明势必将有利于进一步明确FGFR2及其信号转导通路在胃癌进展中的作用, 为开展相关临床研究以期提高胃癌患者尤其是高表达FGFR2的胃癌患者的治疗效果打下坚实的基础.

#### 5 参考文献

- 1 杨玲, 李连弟, 陈育德, D.M. Parkin. 中国2000年及2005年恶性肿瘤发病死亡的估计与预测. *中国卫生统计* 2005; 22: 218-222
- 2 Beenken A, Mohammadi M. The FGF family: biology, pathophysiology and therapy. *Nat Rev Drug Discov* 2009; 8: 235-253

- 3 Katoh M. Genetic alterations of FGF receptors: an emerging field in clinical cancer diagnostics and therapeutics. *Expert Rev Anticancer Ther* 2010; 10: 1375-1379
- 4 Eswarakumar VP, Lax I, Schlessinger J. Cellular signaling by fibroblast growth factor receptors. *Cytokine Growth Factor Rev* 2005; 16: 139-149
- 5 Ornitz DM, Xu J, Colvin JS, McEwen DG, MacArthur CA, Coulier F, Gao G, Goldfarb M. Receptor specificity of the fibroblast growth factor family. *J Biol Chem* 1996; 271: 15292-15297
- 6 Zhang X, Ibrahimi OA, Olsen SK, Umemori H, Mohammadi M, Ornitz DM. Receptor specificity of the fibroblast growth factor family. The complete mammalian FGF family. *J Biol Chem* 2006; 281: 15694-15700
- 7 Thottassery JV, Sun Y, Westbrook L, Rentz SS, Manuvakhova M, Qu Z, Samuel S, Upshaw R, Cunningham A, Kern FG. Prolonged extracellular signal-regulated kinase 1/2 activation during fibroblast growth factor 1- or heregulin beta1-induced antiestrogen-resistant growth of breast cancer cells is resistant to mitogen-activated protein/extracellular regulated kinase kinase inhibitors. *Cancer Res* 2004; 64: 4637-4647
- 8 Lee T, Yao G, Nevins J, You L. Sensing and integration of Erk and PI3K signals by Myc. *PLoS Comput Biol* 2008; 4: e1000013
- 9 Guan X, Hu J, Li S. Involvement of extracellular signal-regulated protein kinase in acute cocaine-induced c-fos in nucleus accumbens. *Neurosci Lett* 2008; 438: 155-158
- 10 Maher PA. Nuclear Translocation of fibroblast growth factor (FGF) receptors in response to FGF-2. *J Cell Biol* 1996; 134: 529-536
- 11 Stachowiak EK, Maher PA, Tucholski J, Mordechai E, Joy A, Moffett J, Coons S, Stachowiak MK. Nuclear accumulation of fibroblast growth factor receptors in human glial cells--association with cell proliferation. *Oncogene* 1997; 14: 2201-2211
- 12 Katoh Y, Katoh M. FGFR2-related pathogenesis and FGFR2-targeted therapeutics (Review). *Int J Mol Med* 2009; 23: 307-311
- 13 Katoh M. FGFR2 abnormalities underlie a spectrum of bone, skin, and cancer pathologies. *J Invest Dermatol* 2009; 129: 1861-1867
- 14 Bai A, Meetze K, Vo NY, Kollipara S, Mazsa EK, Winston WM, Weiler S, Poling LL, Chen T, Ismail NS, Jiang J, Lerner L, Gyuris J, Weng Z. GP369, an FGFR2-IIIb-specific antibody, exhibits potent antitumor activity against human cancers driven by activated FGFR2 signaling. *Cancer Res* 2010; 70: 7630-7639
- 15 李信, 姜海行, 陈昱, 雷琳, 覃山羽. 幽门螺杆菌与胃黏膜bFGF、FGFR-2表达的关系及意义. *世界华人消化杂志* 2007; 15: 964-969
- 16 Gong J, Morishita A, Kurokohchi K, Tani J, Kato K, Miyoshi H, Inoue H, Kobayashi M, Liu S, Murota M, Muramatsu A, Izuishi K, Suzuki Y, Yoshida H, Uchida N, Deguchi K, Iwama H, Ishimaru I, Masaki T. Use of protein array to investigate receptor tyrosine kinases activated in gastric cancer. *Int J Oncol* 2010; 36: 101-106
- 17 Nakamura K, Yashiro M, Matsuoka T, Tendo M, Shimizu T, Miwa A, Hirakawa K. A novel molecular targeting compound as K-samII/FGF-R2 phosphorylation inhibitor, Ki23057, for Scirrhou gastric cancer. *Gastroenterology* 2006; 131: 1530-1541

#### ■应用要点

明确FGFR2及其信号转导通路在胃癌进展中的作用, 将为提高胃癌患者尤其是高表达FGFR2的胃癌患者的治疗效果打下坚实的基础.

## ■同行评价

本文可读性较好,具有一定的科学价值,为胃癌的治疗提供理论依据。

- 18 Katoh M, Katoh M. FGF signaling network in the gastrointestinal tract (review). *Int J Oncol* 2006; 29: 163-168
- 19 Nakazawa K, Yashiro M, Hirakawa K. Keratinocyte growth factor produced by gastric fibroblasts specifically stimulates proliferation of cancer cells from scirrhous gastric carcinoma. *Cancer Res* 2003; 63: 8848-8852
- 20 Peng DF, Sugihara H, Mukaisho K, Tsubosa Y, Hattori T. Alterations of chromosomal copy number during progression of diffuse-type gastric carcinomas: metaphase- and array-based comparative genomic hybridization analyses of multiple samples from individual tumours. *J Pathol* 2003; 201: 439-450
- 21 马爱玲, 张建中, 黄永清, 郭凤英. 胃癌组织中碱性成纤维细胞生长因子-2及其受体表达的研究. 宁夏医学院学报 2004; 26: 88-91
- 22 覃山羽, 姜海行, 李信, 唐国都, 陈昱, 雷琳. 胃癌及癌前病变中bFGF FGFR-2及Hpa的表达及其意义. 中国实用内科杂志 2007; 17: 1379-1383
- 23 李琳琳, 刘云鹏, 侯柯佐, 曲秀娟, 李强, 董茜, 宋娜. FGFR2和c-Cbl在胃癌组织中的表达及其临床意义. 中国癌症杂志 2009; 19: 609-614
- 24 Hattori Y, Itoh H, Uchino S, Hosokawa K, Ochiai A, Ino Y, Ishii H, Sakamoto H, Yamaguchi N, Yanagihara K, Hirohashi S, Sugimura T, Terada M. Immunohistochemical detection of K-sam protein in stomach cancer. *Clin Cancer Res* 1996; 2: 1373-1381
- 25 Zhao WM, Wang L, Park H, Chhim S, Tanphanich M, Yashiro M, Kim KJ. Monoclonal antibodies to fibroblast growth factor receptor 2 effectively inhibit growth of gastric tumor xenografts. *Clin Cancer Res* 2010; 16: 5750-5758
- 26 Yashiro M, Shinto O, Nakamura K, Tendo M, Matsuoka T, Matsuzaki T, Kaizaki R, Miwa A, Hirakawa K. Synergistic antitumor effects of FGFR2 inhibitor with 5-fluorouracil on scirrhous gastric carcinoma. *Int J Cancer* 2010; 126: 1004-1016
- 27 Kim HK, Choi IJ, Kim CG, Kim HS, Oshima A, Yamada Y, Arao T, Nishio K, Michalowski A, Green JE. Three-gene predictor of clinical outcome for gastric cancer patients treated with chemotherapy. *Pharmacogenomics J* 2010 Dec 21. [Epub ahead of print]
- 28 Kunii K, Davis L, Gorenstein J, Hatch H, Yashiro M, Di Bacco A, Elbi C, Lutterbach B. FGFR2-amplified gastric cancer cell lines require FGFR2 and Erbb3 signaling for growth and survival. *Cancer Res* 2008; 68: 2340-2348
- 29 Takeda M, Arao T, Yokote H, Komatsu T, Yanagihara K, Sasaki H, Yamada Y, Tamura T, Fukuoka K, Kimura H, Saijo N, Nishio K. AZD2171 shows potent antitumor activity against gastric cancer over-expressing fibroblast growth factor receptor 2/keratinocyte growth factor receptor. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 3051-3057
- 30 Pan BS, Chan GK, Chenard M, Chi A, Davis LJ, Deshmukh SV, Gibbs JB, Gil S, Hang G, Hatch H, Jewell JP, Kariv I, Katz JD, Kunii K, Lu W, Lutterbach BA, Paweletz CP, Qu X, Reilly JF, Szwczak AA, Zeng Q, Kohl NE, Dinsmore CJ. MK-2461, a novel multitargeted kinase inhibitor, preferentially inhibits the activated c-Met receptor. *Cancer Res* 2010; 70: 1524-1533
- 31 Asaoka Y, Tada M, Ikenoue T, Seto M, Imai M, Miyabayashi K, Yamamoto K, Yamamoto S, Kudo Y, Mohri D, Isomura Y, Ijichi H, Tateishi K, Kanai F, Ogawa S, Omata M, Koike K. Gastric cancer cell line Hs746T harbors a splice site mutation of c-Met causing juxtamembrane domain deletion. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 394: 1042-1046
- 32 Katoh M, Katoh M. Cross-talk of WNT and FGF signaling pathways at GSK3beta to regulate beta-catenin and SNAIL signaling cascades. *Cancer Biol Ther* 2006; 5: 1059-1064
- 33 Pardo OE, Wellbrock C, Khanzada UK, Aubert M, Arozarena I, Davidson S, Bowen F, Parker PJ, Filonenko VV, Gout IT, Sebire N, Marais R, Downward J, Seckl MJ. FGF-2 protects small cell lung cancer cells from apoptosis through a complex involving PKCepsilon, B-Raf and S6K2. *EMBO J* 2006; 25: 3078-3088

编辑 李薇 电编 何基才

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2011年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

## 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

本刊讯 为了方便作者来稿,保证稿件尽快公平、公正的处理,《世界华人消化杂志》编辑部研究决定,从2011年开始对所有来稿不再收取审稿费。审稿周期及发表周期不变。(编辑部主任:李军亮 2011-01-01)