

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.05.014

· 临床研究 ·

肺鳞癌和肺腺癌 FGFR 融合基因的临床意义*

王磊 胡丰庆 孟礼飞 王明松 李国庆[△] 梅举

(上海交通大学医学院附属新华医院心胸外科 上海 200092)

摘要 目的:探讨肺鳞癌和肺腺癌 FGFR 融合基因状态及其临床病理意义。**方法:**采用逆转录-聚合酶链反应(RT-PCR)和直接测序的方法检测 2011 年 1 月到 2013 年 12 月在我科行手术切除治疗的肺鳞癌和肺腺癌样本的 FGFR 融合基因,分析患者的临床病理学资料如性别、年龄、吸烟状况、肿瘤大小、病理类型、分化程度,并与对应样本的 EGFR、KRAS、HER2、BRAF 等常见驱动基因突变进行比较研究。**结果:**入组患者共 512 例,包括 119 例鳞癌和 393 例腺癌。FGFR 融合基因的发生频率为 1.2%(6/512),该分子亚型好发于病理证实为肺鳞癌(66.7%, $p=0.029$)、直径大于 3 厘米(83.3%, $p=0.029$)的男性(83.3%, $p=0.028$)吸烟患者(83.3%, $p=0.038$)。腺癌融合基因样本均含有实体病理亚型。**结论:**FGFR 融合基因是肺鳞癌和肺腺癌的重要分子亚型,可能起驱动基因作用,具有该特征的肺癌亚群患者很可能将受益于 FGFR 靶基因研究与靶向治疗。

关键词:非小细胞肺癌;FGFR;融合基因

中图分类号:R734.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2018)05-867-05

Clinical Significances of FGFR Fusion for the Lung Squamous Cell Carcinoma and Adenocarcinoma*

WANG Lei, HU Feng-qing, MENG Li-fei, WANG Ming-song, LI Guo-qing[△], MEI Ju

(Department of Cardiothoracic Surgery, Xinhua Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai, 200092, China)

ABSTRACT Objective: To explore the FGFR fusion and its clinical significance in the lung squamous cell carcinoma and adenocarcinoma. **Methods:** The retrospective series of NSCLCs were investigated for FGFR fusion by reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR) followed by direct sequencing from January 2011 to December 2013. All patients were also analyzed for EGFR, KRAS, HER2 and BRAF mutations. **Results:** 512 cases were enrolled to our study including 119 squamous cell carcinoma and 393 adenocarcinoma. We found that 1.2% of the cases harbored FGFR fusion. Compared to the FGFR-negative group, patients with FGFR fusion were more likely to be male($p=0.028$) smokers($p=0.038$), significantly associated with squamous cell carcinoma($p=0.029$), more likely to have large tumor (>3 cm) ($p=0.029$). Moreover, There were no significant differences in RFS or OS between patients with and without FGFR fusions. **Conclusion:** FGFR fusions identified a distinct subset of NSCLC with a higher prevalence among smokers with squamous cell carcinoma and relative larger tumor (>3 cm). This part of our study provided a clinical reference in targeted therapy screening with non-small cell lung cancer and was helpful for anticipating the prognosis in Chinese NSCLC patients.

Key words: Non-small cell lung cancer; FGFR; Fusion

Chinese Library Classification(CLC): R734.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2018)05-867-05

前言

鳞癌和腺癌是肺癌的两种重要病理类型,以手术、放化疗和靶向治疗等为主要治疗方法^[1-3]。由于患病早期缺乏典型临床症状,肺癌患者在确诊时常常已处于疾病中晚期而无法手术,因此药物等保守治疗便成了这部分患者最后的机会^[4,5]。尽管化疗药物不断更新换代,但多数化疗药仍有较为显著的副作用如恶性、呕吐、肝功能受损和白细胞下降等^[6]。近年来,以 EGFR 为代表的驱动基因突变研究发展迅速,相应的靶向抑制剂如吉非

替尼等已经应用于临床,并明显延长了具有敏感基因突变患者的无复发生存时间^[7,8]。但东亚人群中仍有超过 30%的吸烟肺癌患者以及至少 88%的鳞癌患者未明确有已知驱动基因突,大多数肺癌患者仍无法接受靶向治疗^[8,9]。

成纤维样长因子受体(FGFR)是一类跨膜酪氨酸激酶受体(transmembrane receptor tyrosine kinase, RTK),FGFR 基因重排可使激酶区活化从而诱导多种肿瘤的形成和发展^[10,11]。而靶向于 FGFR 融合基因的小分子抑制剂帕唑帕尼(pazopanib)及 PD173074 等可明显抑制肿瘤发生^[12-15]。因此,在肺鳞癌和肺腺

* 基金项目:上海市青年科技英才扬帆计划项目(15YF1407800);国家自然科学基金项目(81602418)

作者简介:王磊(1983-),博士,主要研究方向:胸部肿瘤的基础与临床,E-mail: wanglei02@xinhumed.com.cn,电话:13671781791

[△] 通讯作者:李国庆,E-mail: liguoqing@xinhumed.com.cn

(收稿日期:2017-07-19 接受日期:2017-08-11)

癌中检测 FGFR 融合基因将有助于筛选可能适合 FGFR 抑制剂的候选人群,病为后期的临床试验等研究奠定基础。

1 资料与方法

1.1 临床资料

连续性收集 2011 年 1 月到 2013 年 12 月在上海交通大学医学院附属新华医院行手术治疗的肺鳞癌和肺腺癌患者的临床病理学资料,包括患者性别、年龄和吸烟状态,肿瘤大小、病理类型、分期和分化程度等。入组标准为(a)病理确诊为鳞癌或腺癌;(b)未接受新辅助放疗;(c)标本量足够进行多个基因检测。(d)标本肿瘤病理 75%以上。

1.2 研究方法

1.2.1 标本处理与鉴定 组织包埋及石蜡切片,-20℃冰箱保存切片。常规苏木精-伊红(HE)染色后筛选肿瘤比例大于 75%的切片。采用 TIANGEN 公司 DNA/RNA 共提取试剂盒,按说明书提取 DNA 及 RNA;检测 RNA 浓度,Invitrogen M-MLV 逆转录试剂盒,20 μg 体系将 RNA 逆转录为 cDNA。

1.2.2 反转录 PCR(reverse transcription PCR,RT-PCR)、直接测序和 FGFR 融合基因检测 我们用上述逆转录并稀释后的 cDNA 为模板进行 RT-PCR 并送直接测序。检测所有已知融合形式的 FGFR 融合基因,包括 FGFR1 融合基因(FGFR1-TACC1、FGFR1-FGFR1、ERLIN2-FGFR1、BAG4-FGFR1),FGFR2 融合基因 (FGFR2-BICC1、FGFR2-AFF3、FGFR2-CASP7、FGFR2-CCDC6、FGFR2-KIAA1967、FGFR2-OFD1、FGFR2-CIT、SLC45A3-FGFR2) 和 FGFR3 融合基因 (FGFR3-TACC3、FGFR3-BAIAP2L1)。

1.2.3 常见驱动基因突变检测 为了分析 FGFR 融合基因是否具有 " 驱动基因 " 特性,我们对入组的样本同时进行了常见驱动基因突变检测,包括 EGFR (exons 18-21)、HER2 (exons 18-21)、KRAS (exons 2-3)、BRAF (exons 11-15),并且把 FGFR 融合基因及其他常见基因突变的临床病理学特征进行对比分析,比较潜在的临床病理学关系。

1.2.4 随访 采用门诊复查、微信、电话和邮寄信件的方式进行随访。术后第 1 年和第 2 年,每隔 3 个月复查 1 次血常规、电解质、肝肾功能、肿瘤标记物、胸部 CT、头颅 CT 和腹部超声。从术后第 3 年开始,每隔 6 个月进行复查,基础复查内容同术后 1-2 年。根据复查情况,必要时行头颅 MRI、胸部增强 CT、PET-CT、E-BUS、纤维支气管镜或经皮穿刺等进一步明确是否复发。

1.3 统计学分析

使用软件 Prism 5.0 (GraphPad Software Inc.) 和 SPSS 22.0 (SPSS Inc.)进行数据管理和统计学分析。分类资料的组间比较采用四格表卡方检验,采用 Kaplan-Meier 法进行生存分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

本研究共纳入符合入组标准的患者 512 例,男 302 例,女 210 例;不吸烟患者 284 例,吸烟者 228 例;小于或等于 60 岁的患者 243 例,大于 60 岁例患者 269 例;I 期患者 271 例,II~IV 期患者 241 例;高分化及中分化肿瘤 308 例,低分化肿瘤

204 例;腺癌 393 例,鳞癌 119 例;直径小于等于 3 厘米的肿瘤 321 例,直径大约 3 厘米的肿瘤 191 例(表 1)。

表 1 512 例肺鳞癌和肺腺癌患者的临床病理学特征

Table 1 The clinicopathologic characteristics of 512 cases of patients with

adenocarcinoma or squamous cell carcinoma	
Clinicopathologic characteristics	N (%)
Age	
≤ 60	243(47.5)
>60	269(52.5)
Sex	
Male	302(59.0)
Female	210(41.0)
Smoking status	
Never smokers	284(55.5)
Current/former smokers	228(44.5)
Pathological type	
Adenocarcinoma	393(76.8)
Squamous cell carcinoma	119(23.2)
Differentiation	
Well to moderate	308(60.2)
Poor	204(39.8)
TNM stage	
I	271(52.9)
II-IV	241(47.1)

通过 RT-PCR、直接测序的方法对所有入组样本检测所有已知的 14 种 FGFR 融合形式。研究共发现 6 例 FGFR 融合基因,分别是 2 例 BAG4-FGFR1、4 例 FGFR3-TACC3,未发现 FGFR1-TACC1、ERLIN2-FGFR1、FGFR1-FGFR1、FGFR2-AFF3、FGFR2-CASP7、FGFR2-CCDC6、FGFR2-KIAA1967、FGFR2-OFD1、FGFR2-CIT、SLC45A3-FGFR2、FGFR2-BICC1、FGFR3-BAIAP2L1 等融合形式。FGFR 融合基因在 512 例肺鳞癌和肺腺癌中的发生频率为 1.2%(6/512)。

肺鳞癌组,FGFR 融合基因的检出率 3.4%(4/119),共有 4 例 FGFR 融合基因,融合形式为 2 例 BAG4-FGFR1 和 2 例 FGFR3-TACC3。肺腺癌组,FGFR 融合基因的发生频率为 0.5%(2/393),融合形式均为 FGFR3-TACC3 (图 1),并且 2 例腺癌 FGFR3-TACC3 融合基因组织样本均有实体型病理亚型。

为探究 FGFR 是否与其他驱动基因突变共存,并进一步完善驱动基因突变谱,我们对入组的 512 例样本进行了 EGFR、KRAS、HER2、BRAF 等常见驱动基因突变进行检测 (如图 2)。EGFR、KRAS、HER2、BRAF 在 512 例样本的中发生频率分别为 46.9%(240/512)、6.1%(31/512)、2.0%(31/512)和 1.2%(5/512)。相比 EGFR、KRAS、HER2 基因突变,FGFR1/3 融合基因阳性者肿瘤最大径更长,多大于 3 cm (FGFR Vs EGFR, $P = 0.004$; FGFR Vs KRAS, $P = 0.021$; FGFR vs HER2, $P = 0.035$);而且,更为重要的是 FGFR 融合基因与检测的 EGFR、KRAS、HER2、BRAF 基因突变不共存。

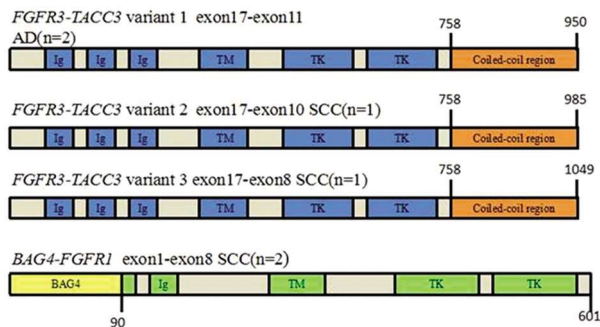


图 1 512 例肺癌和肺腺癌中发现 2 例 BAG4-FGFR1 和 4 例 FGFR3-TACC3

Fig.1 2 cases of BAG4-FGFR1 fusion and 4 cases of FGFR3-TACC3 fusion in 512 cases of patients with adenocarcinoma or squamous cell carcinoma

本研究中,检测处的 FGFR 融合基因具有以下特点:(1)研究中未发现 FGFR2 融合基因;(2)FGFR 融合基因与患者的性

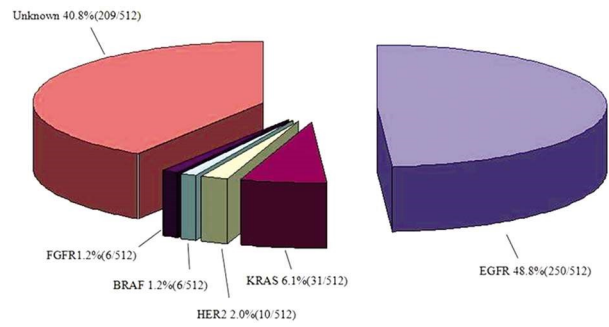


图 2 512 例肺鳞癌和肺腺癌的基因改变图

Fig.2 Gene alteration of 512 cases of patients with adenocarcinoma or squamous cell carcinoma

别、吸烟状态、肿瘤病理类型以及肿瘤大小相关,而与年龄、肿瘤分期等无明显相关性。男性($p=0.028$)、吸烟($p=0.038$)、肿瘤最大径大于 3 cm($p=0.029$)的鳞癌患者($p=0.029$)更容易被检测处 FGFR 融合基因(表 2)。

表 2 肺鳞癌和肺腺癌 FGFR 融合基因及与 EGFR、KRAS、HER2、BRAF 基因突变的关系

Table 2 Correlation of FGFR fusion with other gene alteration including EGFR KRAS, HER2 or BRAF mutations

Clinicopathologic characteristics	FGFR Gene fusion (positive)	EGFR mutation (positive)		KRAS mutation (positive)		HER2 mutation (positive)		BRAF mutation (positive)		FGFR Gene fusion (positive)	
		N(%)	P	N(%)	P	N(%)	P	N(%)	P	N(%)	P
Age											
≤ 60	3(50.0)	114(47.5)		17(54.8)		7(70.0)		2(33.3)		241(47.6)	
> 60	3(50.0)	126(52.5)	1.000	14(45.2)	1.000	3(30.0)	0.607	4(66.7)	1.000	265(52.4)	1.000
Sex											
Male	5(83.3)	89(37.1)		25(80.6)		1(10.0)		4(66.7)		185(36.3)	
Female	1(16.7)	151(62.9)	0.032	6(19.4)	1.000	9(90.0)	0.008	2(33.3)	0.559	321(63.4)	0.028
Smoking status											
N	1(16.7)	191(79.6)		9(29.0)		9(90.0)		2(33.3)		308(60.9)	
C/F	5(83.3)	49(20.4)	0.002	22(71.0)	1.000	1(10.0)	0.008	4(66.7)	1.000	198(39.1)	0.038
Pathological type											
AD	2(33.3)	234(97.5)		28(90.3)		9(90.0)		6(100.0)		390(77.0)	
SCC	4(66.7)	6(2.5)	<0.001	3(9.7)	0.007	1(10.0)	0.036	0(0.0)	0.061	116(23.0)	0.029
Tumor size											
≤ 3 cm	1(16.7)	185(77.1)		22(71.0)		8(80.0)		3(50.0)		320(63.2)	
>3 cm	5(83.3)	55(22.9)	0.004	9(29.0)	0.021	2(20.0)	0.035	3(50.0)	0.545	186(36.8)	0.029
Stage											
I-II	4(66.7)	167(69.6)		22(71.0)		6(60.0)		4(66.7)		345(68.2)	
III-IV	2(33.3)	73(30.4)	1.000	9(29.0)	1.000	4(40.0)	1.000	2(33.3)	1.000	161(31.8)	1.000
Differentiation											
Well-moderate	2(33.3)	185(77.1)		19(61.3)		7(70.0)		4(66.7)		336(66.4)	
Poor	4(66.7)	55(22.9)	0.031	12(38.7)	0.371	3(30.0)	0.302	2(33.3)	1.000	170(33.6)	0.187

本研究成功随访 302 例患者,中位随访时间 29.8 月。FGFR 融合基因阳性患者的无复发生存时间为 29.1 个月,而 FGFR 融合基因阴性患者的无复发生存时间为 28.3 个月,两者

无明显统计学差异($P=0.603$);FGFR 融合基因阳性者 2 年总生存率为 82.8%,而 FGFR 融合基因阴性患者的无复发生存时间为 79.6%,两者差异无明显统计学意义($P=0.510$)。

3 讨论

FGFR 即成纤维样长因子受体, 包括 FGFR1、FGFR2、FGFR3 和 FGFR4。随着驱动基因改变研究的不断深入, 越来越多的研究显示 FGFR 融合基因可能在多种肿瘤形成过程中起 "驱动" 作用^[14-16]。目前已发现的 14 种 FGFR 融合形式中, FGFR3-TACC3 报道较多, 其他的起驱动作用的融合形式可能还包括 BAG4-FGFR1、FGFR1-TACC1 和 FGFR2-BICC1^[12-15]。作用机制为基因融合后, 细胞的 FGFR 激酶区活性增强^[17,18]。基于此作用机理, 类似于已研发上市的吉非替尼和厄罗替尼, 新型靶向于 FGFR 的抑制剂帕唑帕尼(pazopanib)以及 PD173074 等新药已进入临床试验各阶段。FGFR 融合基因阳性患者有望从此类研究中获益^[15,16]。这也是我们在非小细胞肺癌中开展 FGFR 融合基因研究的主要原因。然而, 由于多数酪氨酸激酶抑制剂拥有共同或类似的细胞内信号传导通路, 在应用抑制剂一段时间后, 肿瘤细胞往往能激活另一酪氨酸激酶受体而克服该抑制剂的抑制作用, 重新诱导肿瘤形成。因此, 未来的靶向抑制剂将很可能同时作用于多个酪氨酸激酶受体的多靶点抑制剂。基于此, 对 FGFR 基因改变如基因融合、基因扩增以及基因表达或突变的综合研究将积极推动 FGFR 多靶点靶向抑制剂的研发与临床应用^[17]。

我们在 512 例非小细胞肺癌中共发现 6 例 FGFR 融合基因, 约占所研究患者总数的 1.2%。尽管比例相对不高, 但鉴于我国非小细胞肺癌患者基数巨大, 而且肺癌无论在新发病例和死亡率上都高居恶性肿瘤前列。因此, 即使相对较低的发生频率, 可能仍有较大的绝对人数。这与近期研究的 ALK、ROS1 融合基因有类似之处^[9]。我们发现的融合形式为 2 例 BAG3-FGFR1 和 4 例 FGFR3-TACC3, 而且 FGFR 融合基因和其他驱动基因不变不共存。因此, FGFR 融合基因可能时独立于其他已知驱动基因突变的基因改变, 在肿瘤形成与发展中其 "驱动" 作用。这也印证了国外研究在 NIH3T3 成纤维细胞、Rat1A 成纤维细胞、星形细胞及体内试验中发现的 FGFR1-TACC1、FGFR2-BICC1、BAG4-FGFR1 以及 FGFR3-TACC3 "驱动" 融合基因^[17-20]。

值得注意的是, 与以往基因突变多好发于不吸烟腺癌患者不同, FGFR 融合基因更好发于男性吸烟患者。而且, 肿瘤越大, 尤其最大径大于 3 厘米的鳞癌更容易出现 FGFR 基因融合, 这为肺鳞癌的靶向治疗开辟了新的途径, 有望打破目前只有腺癌才能得到有效靶向治疗的尴尬局面。此外, 我们在腺癌中也发现了 2 例 FGFR3-TACC3 融合基因, 进一步病理亚型分析显示, 这 2 例 FGFR3-TACC3 腺癌融合基因中均含有或绝大多数为实体亚型, 这意味着, 不仅肺鳞癌患者可能受益于 FGFR 靶向抑制剂, 部分含有实体亚型的肺腺癌患者可能也将成为 FGFR 靶向抑制剂的适用人群, 因此, FGFR 靶向抑制剂有望成为首个既适用于特定鳞癌患者, 又可应用于部分腺癌患者的新药。国外 Hibi M 等最近运用二代测序发在 75 例肺鳞癌样本中检测了 FGFR 的基因改变状态包括 FGFR1 的基因拷贝数增加、FGFR1 基因突变、FGFR2 基因突变、FGFR4 基因突变以及 FGFR3 基因融合情况, 并在体外试验中检测多靶点酪氨酸激酶抑制剂尼达尼布(nintedanib)的肿瘤抑制作用。研究发现

FGFR3 融合基因频率为 1.3%, 尼达尼布对 FGFR1 基因扩增细胞株有明显的肿瘤抑制作用。该研究与我们的研究有类似之处, 都在肺鳞癌中探索可能的靶向基因改变, 并试图进一步进行靶向药物相关试验, 但样本量与检测方法不同可能会导致结果有所差异, 尼达尼布对 FGFR 基因改变阳性患者的疗效有待进一步研究与评估^[21,22]。

回顾目前国内外对 FGFR 融合基因的研究, 多数集中于 FGFR1 和 FGFR3, 而 BAG4-FGFR1 和 FGFR3-TACC3 是相对多见的融合形式^[18,19]。我们的研究也印证了这一点。我们在 500 余例肺鳞癌和肺腺癌样本中进行检测, 未发现 FGFR2 相关融合基因。因此, 在肺鳞癌和肺腺癌肿瘤形成发展中, 其致癌驱动作用可能是 FGFR1 和 FGFR3 相关融合基因, 而非 FGFR2 融合基因。但 FGFR2 基因改变可能在胃癌、胆管癌以及粘液样脂肪肉瘤等肿瘤中起重要作用^[23-25]。Kim SY 通过体外试验等发现 FGFR 抑制剂可有效作用于 FGFR2 扩增的胃癌细胞, 并进一步报道了 FGFR2-ACSL5 融合基因可能时 FGFR 抑制剂耐药的机制之一^[23]。Wang Y 等对胆管癌研究认为 FGFR2 融合基因可作为相应抑制剂尤其是 BGJ398 的作用靶点, 这类抑制剂有望呈为胆管癌患者的新选择^[24]。此外, Künstlinger H 等发现 FGFR2 在粘液样脂肪肉中高表达, FGFR 抑制剂如 PD173074 等可有效减少瘤增殖并介导肿瘤细胞凋亡^[25]。

本研究在较大规模肺鳞癌和肺腺癌样本中对 FGFR 融合基因进行检测, 发现了 6 例 FGFR 融合基因, 但受当前检测技术方法所限, 本研究也存在一定局限和不足。我们的研究方法主要为逆转录-聚合酶链反应(RT-PCR), 可以通过设计引物对已知的所有 14 种 FGFR 融合形式进行检测和验证, 但无法发现新的融合形式。此外, 由于 FGFR3、TACC3 两基因间的距离以及 BAG4、FGFR1 间的距离过短, 我们无法设计探针对 FGFR3-TACC3 和 BAG4-FGFR1 进行荧光原位杂交 FISH 检测。近来, Granberg KJ 等通过免疫组织化学的方法运用组织芯片检测了弥散性神经胶质瘤的 FGFR 融合基因表达, 研究发现, FGFR3 的高表达与 FGFR 融合基因阳性呈正相关, 并认为 FGFR3 的高表达可以作为 FGFR 融合基因以及不良预后的预测因素^[26]。对 FGFR 融合基因的进一步优化检测有待于新的检测手段的研发和应用。我们也将在今后的研究中进一步探索 FGFR 融合基因与免疫组化表达的关系。

总之, 肺鳞癌和肺腺癌中 FGFR 融合基因发生率约为 1.2%, 其中鳞癌 FGFR 发生率约为 3.4%, 腺癌中约为 0.5%。FGFR 融合基因好发于肿瘤最大径大于 3 厘米的吸烟男性鳞癌患者, 以及含有实体亚型的肺腺癌患者。具有以上特征的肺鳞癌以及肺腺癌患者有望从 FGFR 靶向治疗中获益。

参考文献(References)

- [1] Li M, Kales SC, Ma K, et al. Balancing Protein Stability and Activity in Cancer: A New Approach for Identifying Driver Mutations Affecting CBL Ubiquitin Ligase Activation [J]. *Cancer Res*, 2016, 76(3): 561-571
- [2] Kris MG, Arenberg DA, Herbst RS, et al. Emerging science and therapies in non-small-cell lung cancer: targeting the MET pathway [J]. *Clin Lung Cancer*, 2014, 15(6): 475
- [3] Izumi Y, Masuda T, Nabeshima S, et al. A Case of Central Diabetes

- Inspidus That Was Caused by Pituitary Metastasis of Lung Adenocarcinoma and Was Controlled by Radiation Therapy[J]. Gan To Kagaku Ryoho, 2017, 44(6): 513-516
- [4] Wei Z, Zhang W, Gao F, et al. Impact of Lymphocyte Subsets on Chemotherapy Efficacy and Long-term Survival of Patients with Advanced Non-small-cell Lung Cancer[J]. Chin Med Sci J, 2017, 39(3): 371-376
- [5] Huang BT, Zhang WZ, Wu LL, et al. Comparative Analysis of Local Control Prediction Using Different Biophysical Models for Non-Small Cell Lung Cancer Patients Undergoing Stereotactic Body Radiotherapy[J]. Biomed Res Int, 2017, 32(3): 143-147
- [6] Ben Miled H, Saada M, Jallali I, et al. Variability of antioxidant and biological activities of *Rhus tripartita* related to phenolic compounds[J]. EXCLI J, 2017, 16(2): 439-447
- [7] Kaira K, Yanagitani N, Sunaga N, et al. Prospective exploratory study of gemcitabine and S-1 against elderly patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. Oncol Lett, 2017, 14(1): 1123-1128
- [8] Liu C, Wu S, Meng X, et al. Predictive value of peripheral regulatory T cells in non-small cell lung cancer patients undergoing radiotherapy [J]. Oncotarget, 2017, 8(26): 43427-43438
- [9] Pan Y, Wang R, Ye T, et al. Comprehensive analysis of oncogenic mutations in lung squamous cell carcinoma with minor glandular component[J]. Chest, 2014, 145(3): 473-479
- [10] Perez-Moreno P, Brambilla E, Thomas R, et al. Squamous cell carcinoma of the lung: molecular subtypes and therapeutic opportunities [J]. Clin Cancer Res, 2012, 18(9): 2443-2451
- [11] Brooks AN, Kilgour E, Smith PD. Molecular pathways: fibroblast growth factor signaling: a new therapeutic opportunity in cancer[J]. Clin Cancer Res, 2012, 18(7): 1855-1862
- [12] Singh D, Chan JM, Zoppoli P, et al. Transforming fusions of FGFR and TACC genes in human glioblastoma [J]. Science, 2012, 337(6099): 1231-1235
- [13] Parker BC, Annala MJ, Cogdell DE, et al. The tumorigenic FGFR3-TACC3 gene fusion escapes miR-99a regulation in glioblastoma[J]. J Clin Invest, 2013, 123(2): 8558-8565
- [14] Arai Y, Totoki Y, Hosoda F, et al. Fibroblast growth factor receptor 2 tyrosine kinase fusions define a unique molecular subtype of cholangiocarcinoma[J]. Hepatology, 2014, 59(4): 1427-1434
- [15] Wu YM, Su F, Kalyana-Sundaram S, et al. Identification of targetable FGFR gene fusions in diverse cancers [J]. Cancer Discov, 2013, 3(6): 636-647
- [16] Sabnis AJ, Bivona TG. FGFR fusions in the driver's seat[J]. Cancer Discov, 2013, 3(6): 607-609
- [17] Porta R, Borea R, Coelho A, et al. FGFR a promising druggable target in cancer: Molecular biology and new drugs [J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2017, 113(6): 256-267
- [18] Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer [J]. N Engl J Med, 2015, 373(16): 1582
- [19] Kim Y, Hammerman PS, Kim J, et al. Integrative and comparative genomic analysis of lung squamous cell carcinomas in East Asian patients[J]. J Clin Oncol, 2014, 32(2): 121-128
- [20] Mino-Kenudson M, Chirieac LR, Law K, et al. A novel, highly sensitive antibody allows for the routine detection of ALK-rearranged lung adenocarcinomas by standard immunohistochemistry[J]. Clin Cancer Res, 2010, 16(5): 1561-1571
- [21] Yi ES, Boland JM, Maleszewski JJ, et al. Correlation of IHC and FISH for ALK gene rearrangement in non-small cell lung carcinoma: IHC score algorithm for FISH [J]. J Thorac Oncol, 2011, 6(3): 459-465
- [22] Hibi M, Kaneda H, Tanizaki J et al. FGFR gene alterations in lung squamous cell carcinoma are potential targets for the multikinase inhibitor nintedanib[J]. Cancer Sci, 2016, 107(11): 1667-1676
- [23] Kim SY, Ahn T, Bang H, et al. Acquired resistance to LY2874455 in FGFR2-amplified gastric cancer through an emergence of novel FGFR2-ACSL5 fusion[J]. Oncotarget, 2017, 8(9): 15014-15022
- [24] Wang Y, Ding X, Wang S, et al. Antitumor effect of FGFR inhibitors on a novel cholangiocarcinoma patient derived xenograft mouse model endogenously expressing an FGFR2-CCDC6 fusion protein [J]. Cancer Lett, 2016, 380(1): 163-173
- [25] Künstlinger H1, Fassunke J1, Schildhaus HU. et al. FGFR2 is overexpressed in myxoid liposarcoma and inhibition of FGFR signaling impairs tumor growth in vitro[J]. Oncotarget, 2015, 6(24): 20215-20230
- [26] Granberg KJ, Annala M, Lehtinen B, et al. Strong FGFR3 staining is a marker for FGFR3 fusions in diffuse gliomas [J]. Neuro Oncol, 2017, 12[Epub ahead of print]

· 重要信息 ·

《现代生物医学进展》2018 年封面设计说明

本次封面设计使用了两张图片并做了切割处理,照片其一是参照意大利艺术家达芬奇的著名素描作品《维特鲁威人》所做的人体骨骼和形态示意图,图中的人体形态与时钟有相似之处,图二为时钟与人脑的组合,这两幅图片都在强调人体与时间的联系。长久以来人们便认识到:包括人类在内的生物有一个内部生物钟,能帮助生物预测和适应外界节奏规律。当外部环境和内部生物钟出现不匹配,就会出现相应紊乱,并增加许多疾病的风险。2017年10月2日,诺贝尔生理学或医学奖授予了美国生物学家 Jeffrey C. Hall, Michael Rosbash 和 Michael W. Young,以奖励他们在发现“昼夜节律控制分子机制”方面的贡献。他们找到了一个能控制日常生物节律的基因,这种基因所编码的蛋白在细胞中会随时间变化,就像是细胞内部生物节律时钟的发条。本年度的杂志封面选择生物节律为主题,凸显了《现代生物医学进展》随时关注着生物医学发展的脚步,时刻保持在该研究领域的前沿。