

# 成纤维细胞生长因子19表达与胃癌患者预后相关性分析

范 钟, 刘 敏\*

安徽医科大学第二附属医院肿瘤放疗科, 安徽 合肥

收稿日期: 2026年3月9日; 录用日期: 2026年4月3日; 发布日期: 2026年4月13日

## 摘 要

目的: 本研究旨在评估成纤维细胞生长因子19在胃癌组织中的表达特征, 并探讨其与患者临床病理特征、预后的关系。方法: 采用TCGA (The Cancer Genome Atlas, TCGA)的公开表达谱及临床随访数据, 通过UALCAN在线数据平台, 分析成纤维细胞生长因子19 (Fibroblast Growth Factor 19, FGF19)在胃癌组织的表达及其与预后的关系; 采用免疫组织化学法检测安徽医科大学第二附属医院2021年10月~2025年4月收治的115例胃癌手术患者病理组织中的FGF19, 采用配对样本Willcoxon检验分析癌与癌旁FGF19表达水平差异, 采用二元Logistic回归评估FGF19表达与临床病理特征的相关性, Kaplan-Meier法分析患者预后差异。结果: 生信分析结果显示胃癌组织中FGF19表达水平显著高于癌旁组织( $P < 0.001$ ), FGF19高表达与总生存期(Overall Survival, OS)无显著相关。在亚组分析中, 男性、亚洲人的胃癌组织FGF19明显升高。胃癌手术患者病理标本免疫组化结果显示, 癌组织中FGF19表达显著高于癌旁组织( $P < 0.001$ ); 高FGF19表达与较短的RFS相关( $P = 0.024$ )。结论: FGF19在胃癌组织中显著高表达, 并与较短的无病生存期密切相关。FGF19可作为预测胃癌复发风险的潜在分子标志物, 为个体化随访和精准治疗提供参考。

## 关键词

胃癌, 成纤维细胞生长因子19, 无复发生存期, 预后

# Correlation Analysis between FGF19 Expression and Prognosis in Gastric Cancer Patients

Zhong Fan, Min Liu\*

Department of Radiation Oncology, The Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei Anhui

Received: March 9, 2026; accepted: April 3, 2026; published: April 13, 2026

\*通讯作者。

## Abstract

**Objective:** This study aimed to evaluate the expression profile of Fibroblast Growth Factor 19 (FGF19) in Gastric Cancer (GC) tissues and to investigate its associations with clinicopathological characteristics and patient prognosis. **Methods:** Public gene expression profiles and clinical follow-up data from The Cancer Genome Atlas (TCGA) were utilized. The UALCAN online platform was employed to analyze FGF19 expression levels in GC tissues and their correlation with overall survival. Additionally, Immunohistochemistry (IHC) was performed to detect FGF19 protein expression in pathological specimens from 115 GC patients who underwent surgical resection at the Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University between October 2021 and April 2025. A paired Wilcoxon signed-rank test was used to compare FGF19 expression levels between tumor and adjacent normal tissues. Binary logistic regression analysis was conducted to evaluate the correlation between FGF19 expression and clinicopathological features. Patient prognosis was analyzed using the Kaplan-Meier method. **Results:** Bioinformatics analysis revealed that FGF19 mRNA expression was significantly higher in GC tissues compared to adjacent normal tissues ( $P < 0.001$ ). While high FGF19 expression showed no significant correlation with Overall Survival (OS) in the TCGA cohort, subgroup analyses indicated significantly elevated FGF19 levels in male patients and Asian populations. IHC results from the surgical cohort confirmed that FGF19 protein expression was significantly upregulated in tumor tissues compared to paired adjacent normal tissues ( $P < 0.001$ ). Furthermore, high FGF19 expression was significantly associated with shorter Recurrence-Free Survival (RFS) ( $P = 0.024$ ). **Conclusion:** FGF19 is significantly overexpressed in gastric cancer tissues and is closely associated with a shorter recurrence-free survival. FGF19 serves as a potential molecular biomarker for predicting the risk of recurrence in GC, providing a reference for individualized follow-up strategies and precision therapy.

## Keywords

Gastric Cancer, Fibroblast Growth Factor 19 (FGF19), Recurrence-Free Survival, Prognosis

Copyright © 2026 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. 背景

胃癌(Gastric Cancer, GC)是我国常见的消化道恶性肿瘤,发病率和死亡率均居前列。2022年,我国新发胃癌病例约35.87万例,死亡26.04万例,死亡率位居所有恶性肿瘤的第三位[1]。尽管手术、化疗及放疗等综合治疗手段广泛应用,进展期胃癌患者的5年生存率仍不足30% [2],严重影响患者生存与生活质量。近年来,分子靶向治疗和免疫治疗逐渐成为胃癌治疗的新模式,已知靶点包括HER-2、PD-L1和Claudin18.2 [3]。成纤维细胞生长因子19 (Fibroblast Growth Factor 19, FGF19)是内分泌型蛋白,也是成纤维细胞生长因子受体4 (Fibroblast Growth Factor Receptor, FGFR4)的特异性配体,在多种肿瘤中被发现异常高表达[4]。FGF19在细胞内合成后可被分泌至细胞外发挥功能,因此其在细胞内外均存在。这种胞内与胞外的双重分布使FGF19不仅能通过旁分泌或自分泌作用影响肿瘤微环境,也可能在细胞内参与信号传导和代谢调控。研究显示,FGF19在肝细胞癌、结直肠癌、乳腺癌和肺癌等肿瘤中促进细胞增殖、侵袭和转移,并与不良预后密切相关[5]-[7]。机制上,FGF19-FGFR4轴可激活丝裂原活化蛋白激酶(Mitogen-Activated Protein Kinase, MAPK)与磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B (Phosphatidylinositol 3-Kinase/Protein

Kinase B, PI3K/AKT)等经典信号通路, 调控细胞增殖和抗凋亡过程[8]。

基于此, 本研究基于 TCGA 数据库的生物信息学分析与本中心胃癌患者的临床病理数据, 系统评估了 FGF19 在胃癌组织中的表达情况及其与临床病理特征、预后的关系。本研究通过生信分析与临床数据双重验证, 为 FGF19 作为胃癌预后预测的潜在分子标志物提供了新的证据。

## 2. 资料与方法

### 2.1. 生物信息学分析

#### FGF19 在 STAD 中癌组织和癌旁组织的表达

本研究利用 UALCAN 在线数据库平台(<http://ualcan.path.uab.edu/>)分析了 FGF19 基因在 STAD (Stomach adenocarcinoma, 胃腺癌)中的表达及其与临床病理特征的相关性[9] [10]。UALCAN 基于 TCGA (The Cancer Genome Atlas)项目的转录组测序数据(RNA-seq)及相应的临床元数据。在 UALCAN 首页选择“Stomach adenocarcinoma (STAD)”数据集, 组织学亚型为“Adenocarcinoma NOS”(Not Otherwise Specified)的样本进行分析, 排除了弥漫型、印戒细胞型等罕见亚型。临床分组: 分别根据患者的样本类型(正常 vs. 肿瘤)、性别(男 vs. 女)、种族(白人 vs. 亚裔)以及淋巴结转移状态(N0 vs. N1 vs. N2 vs. N3)对 FGF19 的表达水平进行分层分析。平台自动采用 Student's t-test (两组间比较)或 ANOVA (多组间比较)计算差异表达的统计学显著性。以  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。所有图表均由 UALCAN 平台直接生成。

### 2.2. 免疫组织化学法

#### 2.2.1. 一般资料

纳入 2021 年 10 月~2025 年 4 月于安徽医科大学第二附属医院就诊的 115 例胃癌手术患者、48 例胃癌放疗患者。纳入标准: (1) 经病理诊断为胃癌; (2) 行胃癌根治术治疗或行放射治疗; (3) 原始临床资料、病理资料、影像资料完整。排除标准: (1) 既往合并其他恶性肿瘤; (2) 合并严重脏器疾病; (3) 合并严重心脑血管疾病。

#### 2.2.2. 资料和病理标本收集

收集患者的临床资料和病理标本, 临床资料包括年龄、性别、肿瘤最长径、TNM 分期、脉管癌栓、神经侵犯、肿瘤位置。病理标本包括手术标本、胃镜活检、淋巴结穿刺等, 于安徽医科大学第二附属医院病理科完成蜡块、切片制作。

#### 2.2.3. 免疫组织化学法

于安徽医科大学第二附属医院病理科进行切片, 后放入 65℃烤箱烤片 1 h。将切片置于二甲苯中脱腊后, 梯度乙醇脱水, 过氧化氢溶液消除内源性过氧化物酶的活性, 在 pH 值 6.0 的枸橼酸钠溶液中高压热修复, 滴加一抗(兔抗人 anti FGF19, 稀释比 1:200, 中国 Affinity 公司, 货号 DF2651), 放置 4℃冰箱过夜孵育, 再与辣根酶标记的二抗(成都正能生物技术有限公司, 货号 511203)反应后, DAB 显色, 苏木素衬染细胞核, 脱水、透明、封片。阴性对照选择磷酸盐缓冲液来代替一抗。

#### 2.2.4. 判定标准

FGF19 通常在胃癌组织出现阳性表达信号。染色的判读标准参考“H-Score 评分法”, 公式为:  $H\text{-Score} = \text{染色强度} \times \text{阳性细胞/视野中细胞总数} \times 100\%$  [11]。染色强度按阳性细胞着色强度由弱至强分别记分: 深棕黄或褐色为强阳性, 3 分; 棕黄色为中等阳性, 2 分; 淡黄色为弱阳性, 1 分; 胞质无黄色颗粒样沉淀为阴性, 0 分。在显微镜下计数视野内完整上皮细胞总数以及阳性细胞的数目, 根据阳性细胞占比由低到高分别记分: 0~5%, 0 分; 6%~24%, 1 分; 25%~49%, 2 分; 50%~74%, 3 分;  $\geq 75\%$  为 4 分; 总分 0~12 分。

### 2.2.5. 统计学分析

采用 SPSS22.0 软件对数据进行分析, 免疫组化数据为等级资料, 癌和癌旁 FGF19 表达采用配对 Wilcoxon 检验; 临床病理特征和免疫组化数据之间的相关性采用二元 Logistic 回归分析; 生存分析采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线, 然后用 Log-rank 检验进行比较;  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 3. 结果

### 3.1. FGF19 在 STAD 中的生信分析

利用 UALCAN 平台分析 TCGA 数据显示, 与癌旁正常组织相比, FGF19 在 STAD 肿瘤组织中的 mRNA 表达水平显著升高( $P = 0.0027$ , 图 1(A)), 但与总生存期无相关性( $P = 0.56$ , 图 1(F))。进一步分析

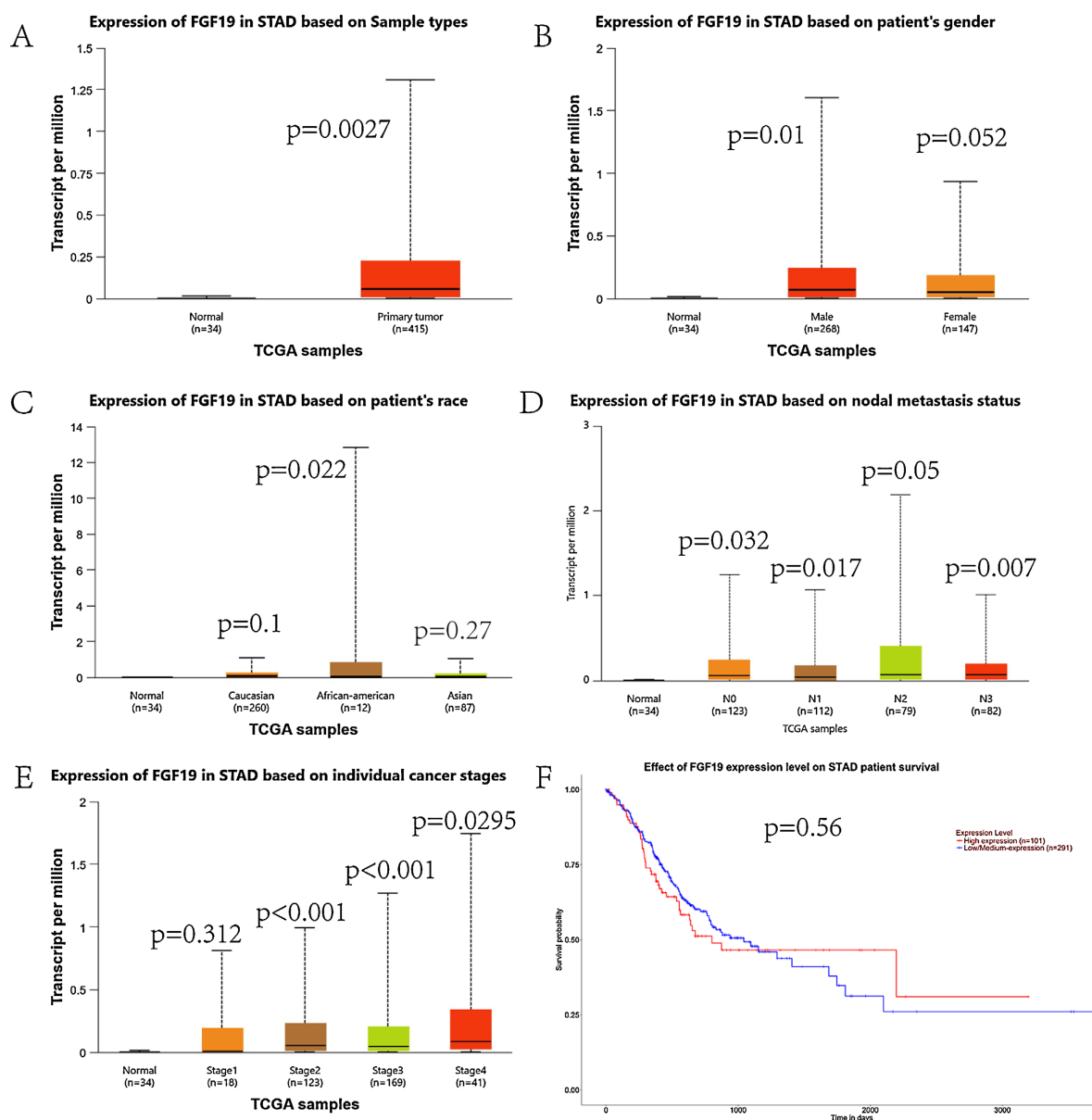


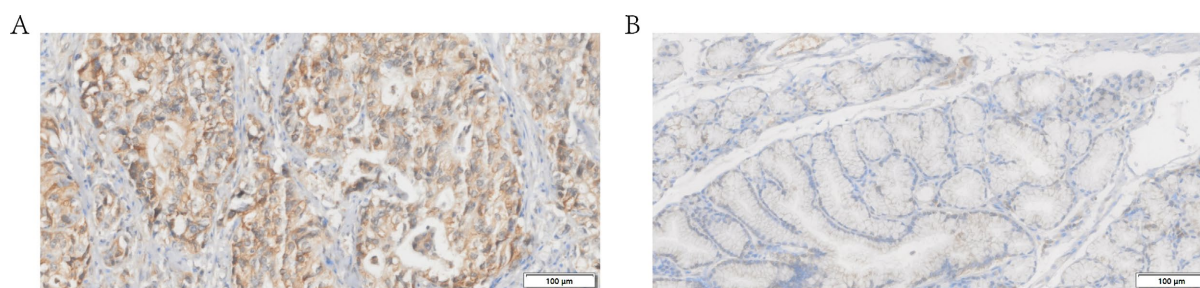
Figure 1. Bioinformatic analysis of FGF19 in STAD

图 1. FGF19 在 STAD 中生信分析

临床病理特征, FGF19 的表达在不同性别患者间存在显著差异(男性 vs. 女性,  $P=0.01$ , 图 1(B)); 在不同种族亚组中, FGF19 表达水平在亚洲人中最高(非洲人样本量过低, 未纳入统计), 组间比较差异有统计学意义( $P=0.002$ , 图 1(C)); 与正常组织相比, FGF19 在 N0、N1 及 N3 的胃癌组织中均显著高表达( $P=0.032, 0.017, 0.007$ , 图 1(D))。然而, 在不同淋巴结分期亚组之间, FGF19 表达水平未见显著差异(所有  $P>0.05$ )。该结果提示, FGF19 的上调主要发生于胃癌发生初期, 而非随淋巴结转移进程逐步累积, 提示其可能作为早期诊断标志物, 而非反映淋巴结负荷的进展性指标。与正常对照组相比, II 期( $P<0.001$ )、III 期( $P<0.001$ )和 IV 期( $P=0.0295$ )肿瘤中的 FGF19 表达显著升高, 晚期疾病中表达呈上调趋势。

### 3.2. 手术 STAD 患者 FGF19 免疫组化结果分析

免疫组化结果显示, 同一患者的癌组织和癌旁组织, FGF19 在癌组织中深染并呈棕黄色颗粒, 同一视野下染色细胞数量较癌旁组织中多, 着色程度较癌旁组织深, 见图 2。癌组织和癌旁组织 FGF19 表达进行配对样本卡方检验, FGF19 在癌组织中高表达率显著高于癌旁, 两者差异具有显著性( $Z=-14.697, P<0.001$ ), 见表 1。并且, FGF19 在癌旁正常组织中的表达呈现异质性分布, 评分范围为 0~12 分。其中, 低评分(0~3 分)样本占 38.3% (44/115), 最高频评分为 4 分(24 例), 有 9 例样本完全无表达(0 分)。相比之下, FGF19 在胃癌组织中的表达谱显著向高分方向偏移(右移)。绝大多数肿瘤样本表现为中高强度阳性, 其中高评分( $\geq 6$  分)样本占比高达 86.1% (99/115)。胃癌组织的评分峰值出现在 6 分(43 例)和 9 分(33 例), 表明 FGF19 蛋白在胃癌中被广泛且强烈地激活。



A: 癌组织 100×; B: 癌旁组织 100×。注: A、B 比例尺为 100 μm。

**Figure 2.** Immunohistochemical staining of FGF19 in paired gastric cancer and adjacent non-tumor tissues from the same patient

**图 2.** 同一患者的胃癌组织和癌旁组织免疫组化染色

**Table 1.** Wilcoxon signed-rank test of FGF19 expression levels in paired gastric cancer and adjacent non-tumor tissues

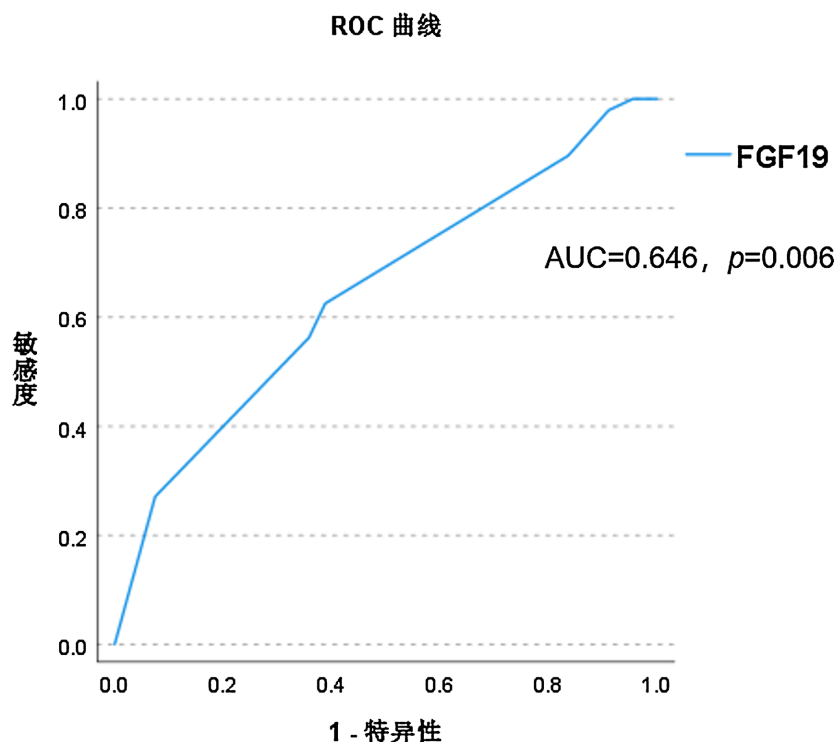
**表 1.** FGF19 在胃癌组织和癌旁组织中表达的配对样本 Wilcoxon 秩检验

组别	免疫组化染色评分										Z	P
	0 分	1 分	2 分	3 分	4 分	6 分	8 分	9 分	12 分			
癌旁组织	9	10	16	9	24	19	6	13	9			
胃癌组织	0	3	0	4	9	43	5	33	18			
配对 Wilcoxon 秩检验											-14.697	<0.001

### 不同临床病理特征与 FGF19 表达水平间相关性分析

为探讨 FGF19 表达与临床病理特征之间的关系, 采用二元 Logistic 回归分析。根据患者癌组织中 FGF19 表达水平与预后 ROC 分析, 计算曲线下面积(AUC)及其 95% CI, 如图 3 所示, AUC 为 0.646, 95% CI 为 0.542~0.749。依据约登指数最大化原则, 并结合本研究评分系统的离散分布特征, 确定最佳临

界值为 8 分, 该临界值对应的灵敏度为 56.3%, 特异度为 64.2%。据此将患者划分为 FGF19 高、低表达组。分析包括年龄、性别、T 分期、N 分期、TNM 总分期、脉管癌栓及神经侵犯与胃癌组织 FGF19 表达水平的相关。低表达赋值为 0, 高表达赋值为 1。如表 2 所示, 性别( $P=0.001$ )、N 分期( $P=0.001$ )、脉管癌栓( $P<0.001$ )和神经侵犯( $P=0.046$ )被确定为显著的独立预测因子。值得注意的是, 脉管癌栓的存在与 FGF19 水平升高密切相关。相比之下, 年龄、T 分期和总体 TNM 分期在多因素模型中未显示显著关联。



**Figure 3.** Receiver Operating Characteristic (ROC) curve of the FGF19 semi-quantitative score for predicting tumor recurrence (AUC = 0.646,  $p = 0.006$ , 95% CI: 0.542~0.749)

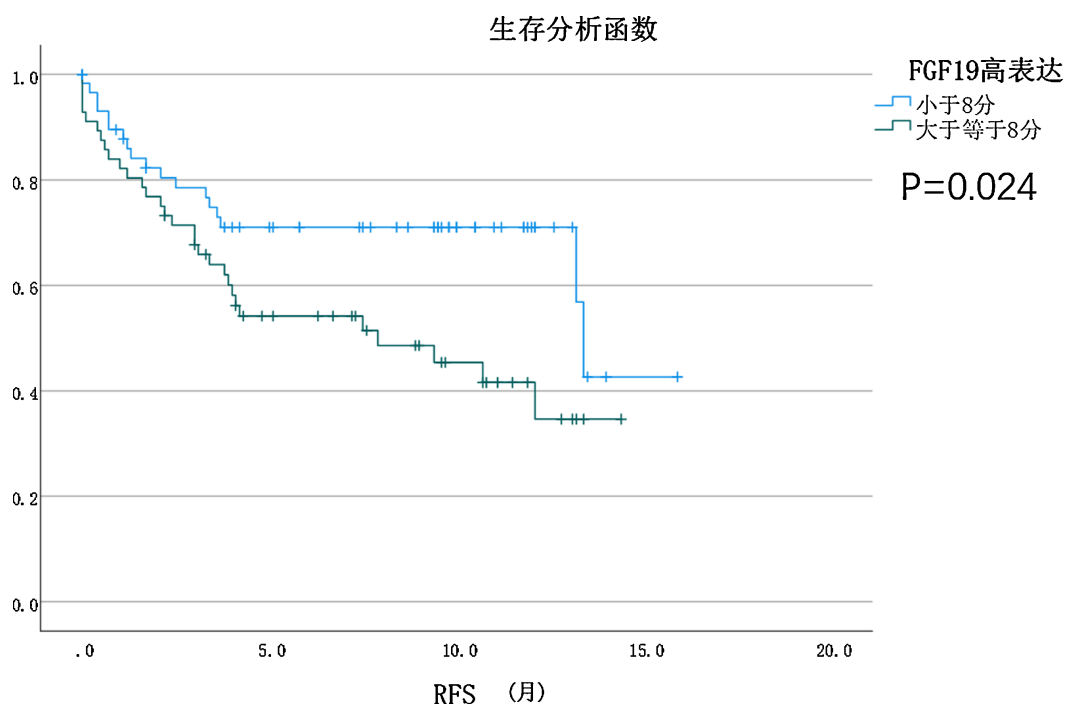
**图 3.** FGF19 半定量评分预测肿瘤复发的受试者工作特征(ROC)曲线(AUC = 0.646,  $p = 0.006$ , 95% CI: 0.542~0.749)

**Table 2.** Binary logistic regression analysis of the association between FGF19 expression and clinicopathological characteristics  
**表 2.** FGF19 与临床病理特征二元 Logistic 分析

参数	B 值	95% CI		P
		下限	上限	
性别	0.594	1.260	2.603	0.001
年龄	0.002	0.983	1.021	0.848
T 分期	0.031	0.769	1.385	0.834
N 分期	-0.370	0.558	0.855	0.001
TNM 分期	0.357	0.834	2.447	0.194
脉管癌栓	0.719	1.395	3.021	0.000
神经侵犯	-0.491	0.377	0.992	0.046
常量	-1.705			0.016

注: T 分期、N 分期、TNM 分期依据 AJCC 第 8 版标准划分。

采用 Kaplan-Meier 法绘制 RFS (Recurrence-Free Survival, 无复发生存期) 曲线, 根据免疫组化评分 FGF19 高、低表达组; RFS 定义为从手术日至复发或末次随访的时间, 未复发者在末次随访时删失, 组间差异经 Log-rank 检验分析。结果如图 4 所示, FGF19 高表达组患者的 RFS 显著短于低表达组 ( $P = 0.024$ ), 提示 FGF19 高表达与胃癌术后复发风险增加及预后不良密切相关。



**Figure 4.** Kaplan-Meier curves for recurrence-free survival in patients with high vs. low FGF19 expression  
**图 4.** 不同 FGF19 表达水平组的无复发生存期 Kaplan-Meier 生存曲线

#### 4. 讨论

本研究系统分析了 FGF19 在胃癌组织中的表达情况及其临床意义, 结果显示 FGF19 在胃癌组织中显著高表达, 并与较短的无病生存期相关。这一发现提示 FGF19 不仅可能是胃癌发生发展的驱动因子之一, 也可能是作为评估预后的重要生物标志物。以下将结合本研究结果及现有国内外文献, 重点讨论 FGF19 的临床意义、潜在分子机制及未来转化前景。

本研究中 TCGA 数据库的 mRNA 表达分析与我们 IHC 检测的蛋白水平结果存在一定差异。这种不一致性并非罕见, 它反映了基因表达的复杂性。从转录到翻译再到功能性蛋白的形成, 受到多层级的调控, 包括 microRNA 的转录后抑制、翻译效率的差异、蛋白质的稳定性及降解速率(如泛素化修饰)等。特别是 FGF19 作为一种分泌型蛋白, 其胞外浓度还受到分泌机制和血液循环清除率的影响。先前的研究也表明, 在许多癌症类型中, mRNA 水平并不能完全预测蛋白水平。因此, 我们的 IHC 结果直接反映了肿瘤微环境中功能性的 FGF19 蛋白负荷, 这可能比单纯的 mRNA 水平更能准确预测患者的临床预后。

FGF19 作为内分泌型 FGF 家族成员, 通过与 FGFR4 及辅受体  $\beta$ -Klotho ( $\beta$ -Klotho 蛋白) 结合, 激活下游 RAS/MAPK 与 PI3K/AKT 通路, 促进肿瘤细胞的增殖、迁移和存活[12] [13]。在肝癌、结直肠癌及乳腺癌等多种肿瘤中, FGF19/FGFR4 轴已被证实作为驱动信号参与疾病进程[14] [15]。本研究在胃癌中发现 FGF19 高表达与较差 RFS 显著相关, 与既往在其他肿瘤中的发现一致[5] [16], 进一步支持该信号轴在胃癌中同样具有重要的致癌作用。

本研究结果显示, FGF19 高表达与 RFS 显著相关, 而与 OS 无明显相关性, 提示其更适合用于预测复发风险和短期疗效, 而非长期生存结局。这与分子标志物常用于“复发预测”而非“终末生存预测”的经验相一致[17]。我们有理由期待, 通过多中心合作扩大样本量并延长随访时间, FGF19 有望成为更精准的复发风险分层工具, 从而指导个体化随访与辅助治疗。

FGFR 信号通路不仅驱动肿瘤进展, 还能通过调节肿瘤免疫微环境(Tumor Microenvironment, TME)影响免疫治疗反应。研究显示, FGF19/FGFR4 激活可促进免疫抑制性细胞(如髓源性免疫抑制细胞和 M2 巨噬细胞)富集, 同时降低 CD8<sup>+</sup> T 细胞浸润, 并可能通过上调 PD-L1 表达抑制抗肿瘤免疫[6] [9] [18]。因此, FGF19 高表达的胃癌患者可能对免疫检查点抑制剂(Immune Checkpoint Inhibitor, ICI)敏感性较低, 而联合 FGFR4 抑制剂与 ICI 的策略可能改善疗效[19]。这一假设值得在未来的免疫治疗临床试验中验证。

针对 FGF19/FGFR4 的靶向药物已进入临床研究阶段, 选择性 FGFR4 抑制剂在肝细胞癌中表现出一定疗效[20] [21]。结合本研究结果, 在胃癌中探索 FGFR4 抑制剂与放疗或 ICI 联合应用具有明确的临床逻辑。然而, 肿瘤异质性、替代通路激活及辅受体表达差异可能影响疗效, 因此分子分层(FGF19 扩增或高表达患者)将是提高疗效的关键[22]。

## 5. 结论

综上, 我们的研究结果与既有文献在 RFS 与肿瘤进展趋势方面高度一致, FGF19 可作为胃癌治疗靶点和评估预后的潜在生物标志物。同时也提出在特定人群中 FGF19 的预后意义可能更为突出。未来研究可进一步探讨胃癌患者中 FGF19 与复发风险的关联性及其潜在分子机制。

## 声明

本研究经安徽医科大学第二附属医院伦理委员会审批通过, 伦理号: SL-YX2024-279。

## 基金项目

安徽省卫生健康委员会一般项目(AHWJ2024BAAd20015)。

## 参考文献

- [1] Han, B., Zheng, R., Zeng, H., Wang, S., Sun, K., Chen, R., *et al.* (2024) Cancer Incidence and Mortality in China, 2022. *Journal of the National Cancer Center*, **4**, 47-53. <https://doi.org/10.1016/j.jncc.2024.01.006>
- [2] 赫捷, 陈万青, 李兆申, 等. 中国胃癌筛查与早诊早治指南(2022, 北京) [J]. *中国肿瘤*, 2022, 31(7): 488-527.
- [3] 中国临床肿瘤学会胃癌专业委员会. CSCO 胃癌诊疗指南(2025 版) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2025.
- [4] 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>
- [5] Ye, Y., Zhang, X., Zhou, Y., Wu, J., Zhao, C., Yuan, L., *et al.* (2012) The Correlations between the Expression of FGFR4 Protein and Clinicopathological Parameters as Well as Prognosis of Gastric Cancer Patients. *Journal of Surgical Oncology*, **106**, 872-879. <https://doi.org/10.1002/jso.23153>
- [6] Spinola, M., Leoni, V., Tanuma, J., Pettinicchio, A., Frattini, M., Signoroni, S., *et al.* (2005) FGFR4 Gly388Arg Polymorphism and Prognosis of Breast and Colorectal Cancer. *Oncology Reports*, **14**, 415-419. <https://doi.org/10.3892/or.14.2.415>
- [7] Matakidou, A., el Galta, R., Rudd, M.F., Webb, E.L., Bridle, H., Eisen, T., *et al.* (2007) Further Observations on the Relationship between the FGFR4 Gly388Arg Polymorphism and Lung Cancer Prognosis. *British Journal of Cancer*, **96**, 1904-1907. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6603816>
- [8] Wu, X., Ge, H., Lemon, B., Vonderfecht, S., Weizmann, J., Hecht, R., *et al.* (2010) FGF19-Induced Hepatocyte Proliferation Is Mediated through FGFR4 Activation. *Journal of Biological Chemistry*, **285**, 5165-5170. <https://doi.org/10.1074/jbc.m109.068783>
- [9] Chandrashekar, D.S., Karthikeyan, S.K., Korla, P.K., Patel, H., Shovon, A.R., Athar, M., *et al.* (2022) UALCAN: An

- Update to the Integrated Cancer Data Analysis Platform. *Neoplasia*, **25**, 18-27. <https://doi.org/10.1016/j.neo.2022.01.001>
- [10] Chandrashekar, D.S., Bashel, B., Balasubramanya, S.A.H., Creighton, C.J., Ponce-Rodriguez, I., Chakravarthi, B.V.S.K., *et al.* (2017) UALCAN: A Portal for Facilitating Tumor Subgroup Gene Expression and Survival Analyses. *Neoplasia*, **19**, 649-658. <https://doi.org/10.1016/j.neo.2017.05.002>
- [11] Soslow, R.A., Dannenberg, A.J., Rush, D., Woerner, B.M., Khan, K.N., Masferrer, J., *et al.* (2000) COX-2 Is Expressed in Human Pulmonary, Colonic, and Mammary Tumors. *Cancer*, **89**, 2637-2645. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(20001215\)89:12<2637::aid-cnrc17>3.0.co;2-b](https://doi.org/10.1002/1097-0142(20001215)89:12<2637::aid-cnrc17>3.0.co;2-b)
- [12] Turner, N. and Grose, R. (2010) Fibroblast Growth Factor Signalling: From Development to Cancer. *Nature Reviews Cancer*, **10**, 116-129. <https://doi.org/10.1038/nrc2780>
- [13] Phan, P., Ternier, G., Edirisinghe, O., *et al.* (2024) Exploring Endocrine FGFs—Structures, Functions and Biomedical Applications. *International Journal of Biochemistry and Molecular Biology*, **15**, 68-99. <https://doi.org/10.62347/palk2137>
- [14] Chen, X., Chen, J., Feng, W., Huang, W., Wang, G., Sun, M., *et al.* (2023) FGF19-Mediated ELF4 Overexpression Promotes Colorectal Cancer Metastasis through Transactivating FGFR4 and SRC. *Theranostics*, **13**, 1401-1418. <https://doi.org/10.7150/thno.82269>
- [15] Tiong, K.H., Tan, B.S., Choo, H.L., Chung, F.F., Hii, L., Tan, S.H., *et al.* (2016) Fibroblast Growth Factor Receptor 4 (FGFR4) and Fibroblast Growth Factor 19 (FGF19) Autocrine Enhance Breast Cancer Cells Survival. *Oncotarget*, **7**, 57633-57650. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.9328>
- [16] Wang, S., Zhao, D., Tian, R., Shi, H., Chen, X., Liu, W., *et al.* (2016) FGF19 Contributes to Tumor Progression in Gastric Cancer by Promoting Migration and Invasion. *Oncology Research Featuring Preclinical and Clinical Cancer Therapeutics*, **23**, 197-203. <https://doi.org/10.3727/096504016x14537290676919>
- [17] Harada, K., Baba, Y., Shigaki, H., Ishimoto, T., Miyake, K., Kosumi, K., *et al.* (2016) Prognostic and Clinical Impact of PIK3CA Mutation in Gastric Cancer: Pyrosequencing Technology and Literature Review. *BMC Cancer*, **16**, Article No. 400. <https://doi.org/10.1186/s12885-016-2422-y>
- [18] Liu, Y., Cao, M., Cai, Y., Li, X., Zhao, C. and Cui, R. (2020) Dissecting the Role of the FGF19-FGFR4 Signaling Pathway in Cancer Development and Progression. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **8**, Article 95. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00095>
- [19] Ruan, R., Li, L., Li, X., Huang, C., Zhang, Z., Zhong, H., *et al.* (2023) Unleashing the Potential of Combining FGFR Inhibitor and Immune Checkpoint Blockade for FGF/FGFR Signaling in Tumor Microenvironment. *Molecular Cancer*, **22**, Article No. 60. <https://doi.org/10.1186/s12943-023-01761-7>
- [20] French, D.M., Lin, B.C., Wang, M., Adams, C., Shek, T., Hötzel, K., *et al.* (2012) Targeting FGFR4 Inhibits Hepatocellular Carcinoma in Preclinical Mouse Models. *PLOS ONE*, **7**, e36713. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0036713>
- [21] Gao, L., Wang, X., Tang, Y., Huang, S., Hu, C.A. and Teng, Y. (2017) FGF19/FGFR4 Signaling Contributes to the Resistance of Hepatocellular Carcinoma to Sorafenib. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **36**, Article No. 8. <https://doi.org/10.1186/s13046-016-0478-9>
- [22] Brooks, A.N., Kilgour, E. and Smith, P.D. (2012) Molecular Pathways: Fibroblast Growth Factor Signaling: A New Therapeutic Opportunity in Cancer. *Clinical Cancer Research*, **18**, 1855-1862. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-11-0699>