

## Study of FGF14 gene expression and cancer progression in colorectal cancer tissue samples

Homayoun Jalali Tafti<sup>1</sup>, Mehrdad Hashemi<sup>2</sup>, Khalil Alimohammadzadeh<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>MSC Student of Genetics, Tehran Medical Sciences, Islamic Azad University, Tehran, Iran

<sup>2</sup>Professor of Genetics, Department of Genetics, Tehran Medical Sciences, Islamic Azad University, Tehran, Iran

<sup>3</sup>Associate Professor, Department of Health Services Management, North Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

<sup>4</sup>Health Economics Policy Research Center, Tehran Medical Sciences, Islamic Azad University, Tehran, Iran

### Abstract

**Background:** Colorectal cancer is one of the main causes of cancer death and the third most common malignant cancer worldwide. FGF14 is a member of the large family of fibroblast growth factors. These factors control a wide range of biological functions, including cell proliferation, survival, migration and differentiation that disturbing their expression can lead to cancer. The purpose of this study was to determine the expression of FGF14 in colorectal cancer tissue samples and adjacent healthy tissues.

**Materials and methods:** In this case-control study, 35 patients with colorectal cancer and adjacent tumor tissue were classified based on their clinical and pathological characteristics. The expression was studied by real time PCR reaction method.

**Results:** The relative expression levels of FGF14 in tumoral tissues were shown to be significantly increased compared with their adjacent normal tissues. There was significant correlation between the relative expression level of FGF14 in tumoral tissues and clinicopathological features, such as cancer staging, tumor size, and metastasis.

**Conclusion:** Increased expression of FGF14 in colorectal cancer tissue compared to the adjacent normal tissues is associated with the cancer progression and development relevant clinicopathological features. Therefore, it may play an important role in the pathophysiology of colorectal cancer.

**Keywords:** Colorectal cancer, FGF14, Real-Time PCR, Gene expression, Tumor stage, Metastasis.

**Cited as:** Jalali Tafti H, Hashemi M, Alimohammadzadeh Kh. Study of FGF14 gene expression and cancer progression in colorectal cancer tissue samples. Medical Science Journal of Islamic Azad University, Tehran Medical Branch 2019; 29(3): 210-215.

**Correspondence to:** Mehrdad Hashemi

**Tel:** +98 91260373510

**E-mail:** mhashemi@iautmu.ac.ir

**ORCID ID:** 0000-0003-0627-6991

**Received:** 31 Oct 2018; **Accepted:** 6 Jan 2019

مجله علوم پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی  
دوره ۲۹، شماره ۳، پاییز ۹۸، صفحات ۲۱۰ تا ۲۱۵

## بررسی ارتباط بیان ژن FGF14 با پیشرفت سرطان در نمونه‌های بافت سرطان کولورکتال

همایون جلالی تفتی<sup>۱</sup>، مهرداد هاشمی<sup>۲</sup>، خلیل علی محمد زاده<sup>۳،۴</sup>

<sup>۱</sup>دانشجوی کارشناسی ارشد ژنتیک، علوم پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران  
<sup>۲</sup>استاد ژنتیک، علوم پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران  
<sup>۳</sup>دانشیار گروه مدیریت خدمات بهداشتی و درمانی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران شمال، تهران، ایران  
<sup>۴</sup>مرکز تحقیقات سیاستگذاری اقتصاد سلامت، علوم پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

### چکیده

**سابقه و هدف:** سرطان کولورکتال یکی از علل اصلی مرگ و میر ناشی از سرطان و سومین سرطان شایع بدخیم در سراسر جهان است. FGF14ها عضوی از خانواده بزرگ فاکتورهای رشد فیبروبلاستی هستند. این فاکتور ها طیف گسترده‌ای از عملکردهای بیولوژیک، از جمله تکثیر سلولی، بقا، مهاجرت و تمایز را کنترل می‌کنند که اختلال در بیان آنها می‌تواند منجر به سرطان شود. هدف از این مطالعه بررسی بیان FGF14 در نمونه‌های بافت سرطانی کولورکتال و بافت سالم مجاور آن بود.

**روش بررسی:** در این مطالعه مورد - شاهده، ۳۵ نمونه سرطان کولورکتال و بافت سالم مجاور تومور بر مبنای ویژگی‌های کلینیکی و پاتولوژیکی گروه بندی شدند. سپس بررسی بیان با روش واکنش زنجیره پلیمرز زمان واقعی (real time PCR) مورد سنجش قرار گرفت.

**یافته‌ها:** نسبت بیان ژن FGF14 بافت تومور نسبت به بافت سالم افزایش قابل ملاحظه‌ای داشت. ارتباط معنی‌داری میان میزان بیان ژن FGF14 و ویژگی‌های آسیب شناختی از جمله اندازه تومور، مرحله سرطان و متاستاز مشاهده شد.

**نتیجه گیری:** افزایش بیان ژن FGF14 در بافت توموری نسبت به بافت سالم مجاور آن، با شاخص‌های آسیب شناختی پیشرفت و گسترش سرطان کولورکتال ارتباط معنی‌داری دارد. بنابراین احتمال می‌رود که نقش مهمی در پاتوفیزیولوژی سرطان کولورکتال داشته باشد.

**واژگان کلیدی:** سرطان کولورکتال، FGF14، Real-Time PCR، بیان ژن، مرحله تومور، متاستاز.

### مقدمه

پیشرفت بیماری به سمت متاستاز است. لذا بیومارکرهای تشخیصی یا پیش آگهی کننده، از اهمیت بالینی برخوردار هستند. یافتن بیومارکرهای جدید به تنهایی یا به عنوان بیومارکر تکمیلی می‌تواند تشخیص، تمایز یا مرحله زودرس بیماری را تقویت کند (۳).

فاکتورهای رشد فیبروبلاستی خانواده‌ای با ۲۳ عضو است که از طریق اتصال به و فعال سازی گیرنده‌های فاکتور رشد فیبروبلاست (FGFR)، در مسیر پیام‌رسانی RAS / MAP kinase عملکرد دارند و همچنین دارای خاصیت میتوزن و فعالیت‌های حفظ بقای سلولی هستند (۴). مسیرهای پیام-

سرطان کولورکتال سومین بیماری شایع و چهارمین سرطان کشنده در دنیا است (۱). این سرطان در زنان پس از سرطان سینه رتبه دوم را از نظر شیوع دارد و در بین مردان پس از سرطان ریه و پروستات قرار می‌گیرد (۲). یکی از عمده‌ترین چالش‌های بالینی این بدخیمی تشخیص دیر هنگام و یا

آدرس نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه آزاد اسلامی علوم پزشکی تهران، مهرداد هاشمی

(email: mhashemi@iautmu.ac.ir)

ORCID ID: 0000-0003-0627-6991

تاریخ دریافت مقاله: ۹۷/۸/۹

تاریخ پذیرش مقاله: ۹۷/۱۰/۱۶

رسانی FGF در توسعه و پیشرفت تومور دخیل هستند و نقش مهمی در پاتوبیولوژی سرطان بازی می‌کنند (۵). چهار عضو از اعضای خانواده فاکتورهای فیبروبلاستی در یک زیر مجموعه قرار می‌گیرند که با هم همولوگ هستند (-FGF11-FGF12) FGF13-FGF14 (۶). FGF14 یک فاکتور هومولوژیک FGF داخل سلولی است که برای تنظیم کردن کانال های سدیم با ولتاژ رمزگذاری می‌کند. فقدان FGF14 منجر به کاهش کانال انتقال کلسیم (۲KCNQ) و همچنین کاهش جریان کلسیم KCNQ غشای سلول می‌شود (۷). مطالعات جداگانه دیگری نشان داده است که FGF14 در تنظیم عملکرد کانال سدیم وابسته به ولتاژ موثر است. بر همین اساس با مسیر کینازی به واسطه گلیکوژن سنتاز کیناز ۳ (GSK3) و کازین کیناز ۲ در ارتباط است که این دو مؤلفه با مسیر کیناز پیوستگی دارد (۸).

از نقطه نظر بالینی - آسیب شناختی مطالعه میزان بیان ژن FGF14 در نمونه‌های بافت توموری و بافت سالم در سرطان کولورکتال می‌تواند بسیار حائز اهمیت باشد. از طرفی اطلاعاتی در مورد وضعیت بیان ژن FGF14 در سرطان کولورکتال در دست نیست. بنابراین در مطالعه حاضر، میزان بیان ژن FGF14 در نمونه‌های بافت توموری و بافت سالم مجاور در افراد مبتلا به آدنوکارسینوما کولورکتال و نیز ارتباط میزان بیان آن با مرحله بندی تومور و دیگر شاخص‌های بالینی و آسیب شناختی بررسی شد.

## مواد و روشها

در این مطالعه شاهد-موردی، تعداد ۳۵ نفر از مبتلایان به سرطان کولورکتال که در بین سال‌های ۱۳۹۳ و ۱۳۹۴ به طور متوالی به بیمارستان امام خمینی (ره) مراجعه کرده بودند مورد ارزیابی قرار گرفتند. تشخیص سرطان کولورکتال براساس یافته‌های بالینی و هیستوپاتولوژیکی توسط پاتولوژیست انجام گرفت. افراد با رضایت نامه کتبی آگاهانه در این مطالعه شرکت کردند. هیچ کدام از بیماران به دیگر انواع سرطان‌ها یا بیماری‌های التهابی مجرای گوارشی مبتلا نبودند. همچنین قبل از عمل جراحی سرطان کولورکتال، تحت دیگر روش‌های درمانی نظیر

شیمی درمانی و یا پرتودرمانی قرار نگرفته بودند.

**استخراج RNA از بافت نمونه:** جهت استخراج RNA نمونه‌های بافتی از کیت تجاری استخراج RNA (Qiagen), RNeasy Microarray Tissue Mini Kit طبق دستور العمل سازنده استفاده شد. در طی یکی از مراحل پایانی جدا سازی RNA، نمونه‌ها طبق دستور العمل به مدت ۱۵ دقیقه تحت تاثیر آنزیم Dnase قرار گرفتند تا DNA ژنومی احتمالی موجود در آنها حذف شود. کمیت و کیفیت RNA استخراجی با دستگاه نانودراپ و الکتروفورز روی ژل آگاروز ارزیابی شد. نمونه‌های به دست آمده جهت انجام آزمایش‌های بعدی در دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند.

**سنتز cDNA competently DNA:** نمونه‌های RNA به دست آمده از مرحله قبل با استفاده از کیت تجاری تبدیل RNA به cDNA (Thermo scientific revertaid) بر روی دستگاه ترموسایکلر در یک چرخه دمایی ۳۰ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱۰ دقیقه و سپس یک مرحله غیر فعال سازی آنزیمی در دمای ۷۰ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱۵ دقیقه رونویسی معکوس شدند. سپس مخلوط واکنش cDNA بلافاصله بر روی یخ خنک شد. نمونه‌های cDNA تولید شده تا زمان مرحله بعدی یعنی Real-time PCR در دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند.

**Real-time PCR:** نمونه‌های cDNA تولید شده در مرحله پیشین، ابتدا بروی یخ ذوب شدند. سپس با کمک مخلوط (RT2 SYBR Green qPCR Master mix Master mix TAKARA) تکثیر شدند. نخست طبق دستور العمل کیت تجاری، اجزای مخلوط واکنش شامل Sybr green master mix، پرایمر و آب فاقد نوکلئاز در یک میکروتیوب ۵ میلی لیتری در دمای ۲۵ درجه سانتی‌گراد تهیه شد. سپس ۱۹ میکرولیتر از مخلوط واکنش به داخل هر چاهک پلیت Real-time PCR که به آنها مخلوط یک میکرولیتر محلول واکنش cDNA افزوده شده بود، اضافه شد. بدین ترتیب، حجم نهایی هر چاهک واکنش به ۲۰ میکرولیتر رسید. پلیت بعد از پوشاندن چاهک‌های آن، چرخش به مدت یک دقیقه در دمای اتاق و در دور ۱۰۰۰ انجام و مخلوط واکنش توسط دستگاه Real-time PCR (Roche)

جدول ۱. توالی پرایمرهای استفاده شده در فرآیند Real-time PCR

Gene	FWD	REV
FGF14	TGACCAGTTATATTGCAGGCA	TGCTGTCATCCTTGTTCCA
$\beta$ -actin	GATCAAGATCATGCTCCTCCTG	CTAGAAGCATTTCGCGTGGAC

**ملاحظات اخلاقی:** در این مطالعه، موافقت کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه علوم پزشکی آزاد اسلامی واحد تهران به شماره IR.IAU.TMU.REC.1396.198 گرفته شد و همه مصوبات آن رعایت شد.

### یافته‌ها

در این مطالعه ۳۵ بیمار مبتلا به سرطان کولورکتال شرکت داشتند که میزان بیان ژن FGF14 و مشخصات پاتولوژی بافت توموری بیماران در جدول ۲ آمده است. همان طور که در جدول ۲ مشاهده می‌شود، ارتباط معنی‌داری میان میزان نسبی بیان ژن FGF14 بافت توموری و ویژگی‌های پاتولوژیکی مانند متاستاز، اندازه تومور و مرحله بندی سرطان دیده می‌شود.

همان‌گونه که در شکل ۱ نمایش داده شده است، میزان بیان ژن FGF14 در بافت توموری افزایش شایان توجهی نسبت به بافت سالم مجاور آن نشان می‌دهد.

جهت تعیین سطح ارتباط کمی بین میزان نسبی ژن FGF14 بافت توموری با دیگر ویژگی‌های کمی و رتبه‌ای پاتولوژی نظیر اندازه تومور، مرحله بندی و متاستاز از آزمون ضریب همبستگی Spearman استفاده شد. با توجه به جدول ۲ و شکل ۲ میزان افزایش بیان ژن FGF14 و اندازه تومور ( $p=0/048$ ) ارتباط معکوسی داشت ( $p=0/048$ )، به طوری که با کاهش اندازه تومور، میزان بیان افزایش می‌یابد. همچنین با افزایش مرحله بندی و متاستاز نیز بیان افزایش پیدا کرد که بیانگر این است که ارتباط مستقیم و معنی‌داری وجود دارد.

(Cobas c111)، تکثیر شد. برای هر نمونه، دوچاهک اختصاص داده شد و میانگین چرخه آستانه (Cycle threshold یا CT) آنها برای هر نمونه محاسبه شد. پرایمرهای لازم برای FGF14 مطابق جدول ۱ به کار گرفته شد که پس از گرفتن توالی ژن‌ها از سایت UCSC genome browser به صورت آنلاین در سایت Primer3 طراحی گردید و با استفاده از نرم افزار Oligoanalyzer چک و همچنین در وبسایت pubmed بخش پرایمر blast شد. پیش از اتمام واکنش، برنامه آنالیز نقطه ذوب اجرا شد تا ویژگی واکنش Real-time PCR برای همه نمونه‌ها تایید شود. بدین ترتیب با تجزیه و تحلیل منحنی ذوب، یک اصلی مربوط به تکثیر mRNA فاکتور FGF14 مشخص شد و چرخه آستانه با استفاده از نرم افزار دستگاه تعیین شد.

همچنین کارایی تکثیر برای cDNAهای ژن مد نظر با استفاده از رقت‌های سریالی از آنها تهیه شد و مورد ارزیابی قرار گرفت. بر این اساس، کارایی تکثیر در آنها به طور تقریبی مشابه بود. بنابراین، برای طبیعی سازی تغییرات mRNA فاکتور FGF14 در بین نمونه‌ها، از mRNA فاکتور  $\beta$ -actin به عنوان یک شاهد مناسب استفاده شد و روش  $2^{-\Delta\Delta CT}$  مورد استفاده قرار گرفت.

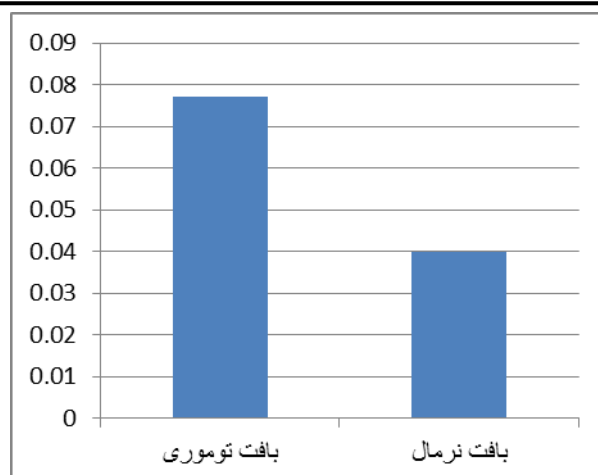
**آنالیز آماری:** برای آنالیز نرمال بودن داده‌ها (پارامتریک) از آزمون Kolmogorov-Smirnov استفاده شد. تفاوت میزان بیان ژن FGF14 در بافت تومور و بافت سالم مجاور با آزمون T-test بررسی شد. همچنین ضریب همبستگی Spearman برای نشان دادن ارتباط بین دو متغیر کمی و رتبه‌ای به کار رفت. از نرم افزار SPSS نسخه ۲۳ (IBM Corporation, Armonk, NY) استفاده شد. P کمتر از ۰/۰۵ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

**جدول ۲.** رابطه بین عوامل بالینی - آسیب شناسی و میزان نسبی بیان FGF14 بافت توموری سرطان کولورکتال در بیماران تحت مطالعه

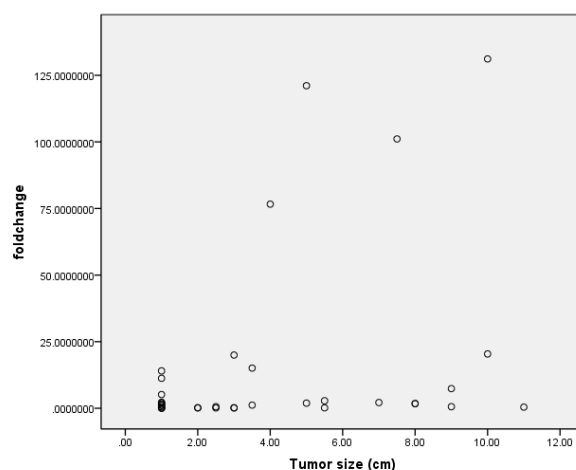
متغیر	تعداد بیماران	میزان بیان ژن FGF14 (میانگین)	مقدار P
مرحله بندی سرطان TNM staging	0	۳/۱۰	۰/۰۳۵
	I	۱۲/۳۰	
	II	۱۹/۸۷	
	III	۶/۳۳	
	IV	۷/۱۹	
اندازه تومور (سانتی متر)	$\leq 5$	۱۱/۰۵	۰/۰۴۸
	$>5$	۲۶/۹۰	
متاستاز	M0	۱۰/۴۹	۰/۰۲۷
	M1	۷/۱۹	

فعالیت خود را با اتصال به گیرنده‌های FGF تیروزین کیناز اعمال می‌کنند (۱۱). برای مثال، FGFR1 از طریق اختلال در پیام‌رسانی NF- $\kappa$ B در سلول‌های Pca و افزایش آن سبب پیشرفت در روند سرطان پروستات می‌شود. همچنین فعال شدن این گیرنده باعث القای شیمیایی JOCK1 می‌شود که نقش مهمی در سرطان پروستات دارد (۱۲). در مطالعه‌ای دیگر که بروی FGF5 در سلول‌های سرطان پستان صورت گرفت مشخص شد که میزان بیان ژن FGF5 در این سلول‌ها نسبت به سلول‌های سالم افزایش پیدا کرده و همچنین با اندازه تومور و مرحله بندی سرطان ارتباط معنی‌داری دارد و نتیجه حاصل بیانگر این موضوع بود که FGF5 می‌تواند بیومارکر مستقلی برای بیماران مبتلا به سرطان پستان باشد (۱۳). FGF14 از اعضای خانواده فاکتورهای رشد فیبروبلاستی است که همانند دیگر اعضا در اعمال حائز اهمیت سلول نقش مهمی دارد. برای مثال، یکی از نقش‌های آن در تنظیم عملکرد کانال سدیم وابسته به ولتاژ و ولتاژ و کانال پتاسیم وابسته به ولتاژ است که از همین طریق در پیام‌رسانی سلول‌های عصبی و آکسون آنها دخالت دارد (۷). ارتباط ژن FGF14 و مسیر پیام‌رسانی سلول بررسی شده است و مشخص شده این ژن به واسطه گلیکوزین سینتاز کیناز (GSK3) و کازئین کیناز ۲ (CK2) با مسیر کینازی در ارتباط است، به طوری که این دو عامل باعث فسفوریلاسیون FGF14 شده و تشکیل کمپلکس FGF14: Nav1.6 را کنترل می‌کنند (۱۴). همچنین مهار گلیکوزین سینتاز کیناز ۳ (GSK3) اثر متقابل بر کانال FGF14 Nav دارد که اثرات آن بر جریانات  $Na^+$  و توزیع سلول‌های زیر مجموعه کانال FGF14 / Nav است (۱۵).

این مطالعات نشان دهنده نقش احتمالی FGF14 در مسیر پیام‌رسانی سلول است و از نتایج به دست آمده می‌توان به موضوع رسید که FGF14 با اثر آنکوژنی که بر اثر افزایش بیان پیدا می‌کند، در پیشرفت روند سرطان دخالت مستقیم دارد. در این مطالعه رابطه معنی‌داری بین میزان بیان FGF14 در بافت توموری و متاستاز مشاهده شد که با توجه به تعداد اندک بیماران دارای متاستاز و بیان بالای آن احتمال آن می‌رود که تعداد اندک بیماران دارای متاستاز در این مورد موثر بوده باشد. همچنین با در نظر گرفتن مقایسه میزان بیان ژن و اندازه تومور، ارتباط مستقیم و تاثیرگذار میزان بیان بر این شاخصه بالینی تقویت می‌شود، به طوری که افزایش بیان، اندازه تومور نیز به طور قابل ملاحظه‌ای افزایش می‌یابد. در خصوص مرحله بندی سرطان باید به نکته توجه کرد که در مراحل بالاتر بیان ژن افزایش پیدا می‌کند که پیام‌آور این موضوع



شکل ۱. مقایسه میزان نسبی بیان FGF14 بافت توموری با بافت سالم مجاور آن در بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال



شکل ۲. ارتباط بین میزان بیان نسبی FGF14 بافت توموری و اندازه تومور در مبتلایان به سرطان کولورکتال. میزان بیان FGF14 بافت توموری با اندازه ی تومور ارتباط مستقیم دارد (p=۰/۰۴۸).

## بحث

سرطان کولورکتال یکی از علل عمده مرگ و میر در سراسر جهان است و بیش از ۹ درصد از کل موارد سرطان را تشکیل می‌دهد. همچنین این سرطان سومین سرطان شایع و چهارمین علت مرگ و میر در جهان است (۹). حتی با پیشرفت‌های اخیر در زمینه درمان، نرخ بقا در ۵ ساله ابتدای ابتلا به این بیماری در حدود ۵۰ درصد باقی مانده است و نشان دهنده این موضوع است که باید توسعه روش‌های مولکولی در زمینه پیش آگهی و مطالعه روند پیشرفت این سرطان صورت پذیرد (۱۰). از جمله عوامل پیشرفت و توسعه سرطان در بدن فاکتورهای فیبروبلاست است که در سال‌های اخیر مورد توجه قرار گرفته است. اعضای این خانواده ژنی،

نقش بسیار مهمی در پاتوفیزیولوژی سرطان کولورکتال داشته باشد.

است که بیان ژن FGF14 در پیشرفت سرطان تاثیر به سزایی دارد.

در پایان، نتیجه گیری می‌شود که میزان بیان FGF14 در بافت توموری سرطان کولورکتال نسبت به بافت سالم مجاور آن افزایش می‌یابد. همچنین میزان بیان FGF14 در بافت توموری با شاخص‌های آسیب شناختی پیشرفت و گسترش سرطان کولورکتال ارتباط مستقیم دارد. بنابراین ممکن است

## تشکر و قدردانی

نویسندگان از همکاری سرکار خانم حدیثه محمد پور و مرکز تحقیقات کانون هموفیلی ایران کمال تشکر را دارند.

## REFERENCES

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010;127:2893-917.
2. Casali P, Jost L, Reichardt P, Schlemmer M, Blay J-Y, Group EGW. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2009;20:iv64-iv7.
3. Lech G, Słotwiński R, Słodkowski M, Krasnodębski IW. Colorectal cancer tumour markers and biomarkers: Recent therapeutic advances. *World J Gastroenterol* 2016;22:1745.
4. Andreopoulos FM, Persaud I. Delivery of basic fibroblast growth factor (bFGF) from photoresponsive hydrogel scaffolds. *Biomaterials* 2006;27:2468-76.
5. Takahashi JA, Igarashi K, Oda K, Kikuchi H, Hatanaka M. Correlation of Basic Fibroblast Growth Factor Expression Levels With the Degree of Malignancy and Vascularity in Human Gliomas. *J Neurosurg* 1992;76:792-8.
6. Yun YR, Won JE, Jeon E, Lee S, Kang W, Jo H, et al. Fibroblast growth factors: biology, function, and application for tissue regeneration. *J Tissue Eng* 2010;1:218142.
7. Pablo JL, Pitt GS. FGF14 is a regulator of KCNQ2/3 channels. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2017 3;114:154-9.
8. Di Re J, Wadsworth PA, Laezza F. Intracellular fibroblast growth factor 14: emerging risk factor for brain disorders. *Front Cell Neurosci* 2017;11:103.
9. Hagggar FA, Boushey RP. Colorectal cancer epidemiology: incidence, mortality, survival, and risk factors. *Clin Colon Rectal Surg* 2009;22:191.
10. O'Connell JB, Maggard MA, Ko CY. Colon cancer survival rates with the new American Joint Committee on Cancer sixth edition staging. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96:1420-5.
11. Johnson DE, Williams LT. Structural and functional diversity in the FGF receptor multigene family. *Adv Cancer Res* 1993;60:1-41.
12. Wang C, Ke Y, Liu S, Pan S, Liu Z, Zhang H, et al. Ectopic fibroblast growth factor receptor 1 promotes inflammation by promoting nuclear factor- $\kappa$ B signaling in prostate cancer cells. *J Biol Chem* 2018;293:14839-49.
13. Huang Y, Wang H, Yang Y. Expression of Fibroblast Growth Factor 5 (FGF5) and Its Influence on Survival of Breast Cancer Patients. *Med Sci Monit* 2018;24:3524.
14. Hsu WC, Scala F, Nenov MN, Wildburger NC, Elferink H, Singh AK, et al. CK2 activity is required for the interaction of FGF14 with voltage-gated sodium channels and neuronal excitability. *FASEB J* 2016;30:2171-86.
15. Shavkunov AS, Wildburger NC, Nenov MN, James TF, Buzhdygan TP, Panova-Elektronova NI, et al. The fibroblast growth factor 14-voltage-gated sodium channel complex is a new target of glycogen synthase kinase 3 (GSK3). *J Biol Chem* 2013;288:19370-85.