

## 口腔扁平上皮癌における FGFR1 の臨床病理学的重要性

川口 洋<sup>1)</sup>, 宮部 悟<sup>1)</sup>, 中山 敦史<sup>2)</sup>,  
伊東 優<sup>2)</sup>, 杉田 好彦<sup>3)</sup>, 前田 初彦<sup>3)</sup>,  
長尾 徹<sup>1)</sup>, 後藤 満雄<sup>1)</sup>

### Clinicopathological Significance of FGFR1 Expression in Oral Squamous Cell Carcinoma

HIROSHI KAWAGUCHI<sup>1)</sup>, SATORU MIYABE<sup>1)</sup>, ATSUSHI NAKAYAMA<sup>2)</sup>,  
YU ITO<sup>2)</sup>, YOSHIHIKO SUGITA<sup>3)</sup>, HATSUHIKO MAEDA<sup>3)</sup>,  
TORU NAGAO<sup>1)</sup> and MITSUO GOTO<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Maxillofacial Surgery, School of Dentistry, Aichi Gakuin University  
(Chief: Prof. Mitsuo Goto)

<sup>2)</sup> Department of Oral and Maxillofacial Surgery, School of Dentistry, Aichi Gakuin University  
(Chief: Prof. Mitsuo Goto)

<sup>3)</sup> Department of Oral Pathology/Forensic Odontology, School of Dentistry, Aichi Gakuin University  
(Chief: Prof. Hatsuhiko Maeda)

Fibroblast growth factor receptor 1 (FGFR1) is a member of the fibroblast growth factor receptor tyrosine kinase family. The prognosis and management stratification of oral squamous cell carcinoma (OSCC) are based on histology and other factors; however, immunohistochemical (IHC) markers for detecting OSCCs that are more malignant and with a worse prognosis have not been adequately investigated. OSCC expresses activated FGFR1 signaling, which is not associated with prognosis. Currently, we explored the association between FGFR1 overexpression or the proliferation and histopathological hierarchy and stratum of risk.

A total of 44 patients who had been diagnosed with OSCC at our department between January 2008 and December 2013 were included. The IHC expression of FGFR1, FGFR2 and Ki67 was analyzed in 44 (n=35 tongue, 6 floor of mouth, 1 buccal mucosa, and 2 other) cases of OSCC. JMP14.2 was used for statistical analysis.

Regarding FGFR1-positive cases, univariate analysis revealed that older age ( $p=0.006$ ), advanced clinical stage ( $p<0.0001$ ), and FGFR1 positivity ( $p=0.031$ ) were significant independent risk factors for DFS. Furthermore, advanced clinical stage ( $p=0.0056$ ) and FGFR1 ( $p=0.028$ ) were significant independent risk factors for OS.

---

Corresponding author: 宮部 悟 (愛知学院大学歯学部顎顔面外科学講座)

<sup>1)</sup> 愛知学院大学歯学部顎顔面外科学講座 (主任: 後藤満雄教授)

<sup>2)</sup> 愛知学院大学歯学部顎口腔外科学講座 (主任代行: 後藤満雄教授)

<sup>3)</sup> 愛知学院大学歯学部口腔病理学・歯科法医学講座 (主任: 前田初彦教授)

(令和5年9月27日受付)

(令和5年10月25日受理)

We identified FGFR1 OSCC as a subgroup that has a weak prognosis. OSCC grading should probably be augmented by FGFR1 IHC staining, and tumors classified as having a worse prognosis require appropriate clinical surveillance.

Key words: anti-FGFR1, Ki-67, oral cancer neoplasms, oral squamous cell carcinoma, prognosis

## I. 緒 言

口腔扁平上皮癌 (oral squamous cell carcinoma : OSCC) を含む頭頸部癌は、全悪性腫瘍中世界では6番目に、発展途上国では3番目に多いとされる<sup>1)</sup>。頭頸部癌における口腔癌の割合は約3割で最多である<sup>2)</sup>。口腔癌における OSCC は約4割であり、近年の大規模コホートにおける OSCC の5年生存率は64.5%である<sup>3)</sup>。累積再発率は30%以上であることから、OSCC 病態は充分解明されたとはいえず、依然として高い死亡率を伴うと考えざるを得ない。近年は従来の三者併用療法に加え、分子標的治療や、さらには2017年3月から免疫チェックポイント阻害薬の使用が一部の口腔癌で承認され、注目されるが、現在も過去20年間の口腔癌治療率と5年生存率に大きな改善はみられていない<sup>4)</sup>。OSCC の発症には完全には解明されていない重要な発癌因子の関与が想定される<sup>5)</sup>。

線維芽細胞成長因子受容体 (fibroblast growth factor receptor : FGFR) は、チロシンキナーゼ (TK) 受容体ファミリーに属し、細胞外リガンド結合ドメイン、細胞内 TK ドメイン、および単一の膜貫通ドメインを有する。FGFR はその細胞外部分が FGF に結合することにより活性化され、チロシン残基をリン酸化することにより細胞内反応のカスケードを引き起こす。FGFR を介したカスケードの異常は、様々な腫瘍で頻繁に報告されている。FGFR は TK 活性を持つ成長因子受容体の有名な構成要素であり、特定のリガンドに高い親和性で結合し、FGFR ファミリーのサブセットである細胞膜結合型 TK 受容体である。結合後、受容体はリン酸化され、複数の下流シグナル伝達経路 (MDSP) が活性化される。MDSP の中には、マイトジェン活性化プロテインキナーゼ、ホスホイノシチド3-キナーゼ/プロテインキナーゼ B (PI3K/AKT)、ホスホイノシチドホスホリパーゼ C (PLCY)、シグナルトランスデューサーおよび転写活性化因子シグナル伝達経路がある。これらの経路系の促進は、細胞増殖、細胞浸潤、細胞生存、新生血管や毛細血管の形成をもたらす<sup>6-8)</sup>。

そのうち FGFR1 は、22の異なる FGF リガンドによって活性化される膜貫通受容体の4メンバーファミリー (FGFR1~4) の一部であり、最終的に PI3K/Akt/mTOR 経路の下流の活性化につながり、細胞増殖を促す<sup>9)</sup>。FGFR2 は、増殖、分化、血管新生、組織修復などいく

つかの生物学的活性に關与する多機能性サイトカインである。FGFR2-FGFR1 経路の変化は、非小細胞肺癌<sup>10)</sup>、乳がん<sup>11,12)</sup>、食道がん<sup>13,14)</sup>、リンパ腫<sup>15)</sup>、肝細胞がん<sup>16,17)</sup>、神経膠芽腫<sup>18)</sup> など、いくつかの悪性腫瘍で確認され、臨床応用されている。OSCC の腫瘍原性および転移の進行における FGFR1 および FGFR2 の役割については、主に実験モデルを用いて研究されているが<sup>19-21)</sup>、OSCC 患者の予後因子マーカーとして詳細に検討した研究はない<sup>22)</sup>。一方、さまざまな悪性腫瘍細胞の増殖能と關連することが広く知られている Ki-67 については、口腔癌についても腫瘍増殖能、組織学的悪性度、および予後と關連することが報告されているが<sup>23)</sup>、Ki-67 は OSCC の予後因子ではないとする報告も散見される<sup>24)</sup>。我々は免疫組織化学染色による FGFR1 および FGFR2 高発現と Ki-67 高発現の OSCC への関わりと予後への影響を評価した。

## II. 対象と方法

### 1. 対象症例

愛知学院大学顎顔面外科学講座で2008年から2013年に治療を受けた口腔扁平上皮癌のうち、同時原発腫瘍がある症例、化学放射線療法の既往のある症例、標本の断端陽性であった症例、小さな標本で免疫染色の評価が充分出来ない症例、脱灰標本である歯肉/口蓋癌症例は本研究から除外した44名の口腔扁平上皮癌 (OSCC) に対して年齢、性別、部位、臨床病期などの臨床情報を収集し、FGFR1 および FGFR2 免疫組織学的解析を行った。本症例のすべての患者は、頸部郭清を含む外科的切除のみで治療されている。

なお、本研究は愛知学院大学歯学部ヒト細胞組織遺伝子疫学情報倫理委員会にて承諾されている (承認番号 : 87)。この研究のすべての手順は、ヘルシンキ宣言「ヒトを対象とする医学研究の倫理原則」に記載されている原則に従って実施された。

### 2. 臨床病理学的因子

臨床病理学的因子として、年齢、性別、原発部位、TNM分類、臨床病期、病理組織学的分化度、経過観察期間、再発の有無等の予後と關連する情報をカルテから後ろ向きに収集した。

### 3. 免疫組織化学的解析 (IHC)

これらの症例のホルマリン固定・パラフィン包埋切片  $4\ \mu\text{m}$  の組織切片を用いて、抗 FGFR1 抗体 (clone M2F12, pH 6, dilution 1:25, Santa Cruz Biotechnology, Heidelberg, Germany)・抗 FGFR2 抗体 (clone C-8, pH 6, dilution 1:25, Santa Cruz Biotechnology, Heidelberg, Germany) による免疫組織化学染色を行った。脱パラフィン後に、前処理として 0.01M クエン酸緩衝液 (pH 6.0) を用いたマイクロウェーブ処理を 20 分間行った後、0.3% 過酸化水素加メタノールを用いて 20 分間ブロッッキング処理を施し、スライド上の組織切片が完全に覆われるように一次抗体  $150\ \mu\text{l}$  (希釈済抗体) を滴下し、湿潤箱内で 15 分間インキュベートした。次にリン酸緩衝液 (PBS) で洗浄処理した後、ペルオキシダーゼ (POD) 標識二次抗体  $150\ \mu\text{l}$  を滴下し、湿潤箱内で 15 分間インキュベートした。再度 PBS で洗浄し、3, 3-diaminobenzidine (DAB) で発色を行った。対比染色として Mayer's Hematoxylin (MUTO PURE CHEMICALS, Tokyo, Japan) で核染色を行い、脱水、透徹し封入した。

### 4. FGFR 1 と FGFR 2 の染色性の評価方法

FGFR1 と FGFR2 の染色性は Tomlinson ら<sup>25)</sup> により考案されたスコアリングシステムを用いて半定量的に記録した。グレード 0: 全腫瘍細胞陰性, 1: 一部または全細胞で微弱だが検出可能な陽性, 2: 弱い広範な陽性,

3: 程度に関わらず強陽性, としてスコア化した。統計解析を行う上でグレード 0 または 1 を低発現群, グレード 2 または 3 を高発現群とした。

### 5. 統計解析

各グループ間の解析には Fisher's exact test, Mann-Whitney U-test と Chi-square test を用いた。DFS (disease-free survival: 無病生存率) と OS (overall survival: 全生存期間) は、手術日からの経過期間を用いて解析した。IHC, DFS および OS の関係は、Kaplan-Meier 積分限界法、単変量および多変量 Cox 比例ハザード法によって定量化した。多変量 Cox 比例ハザードモデル年齢や性別などのベースライン因子を用いて、交絡変数のための調整を行い、すべての検定において  $p < 0.05$  を統計学的に有意とし、 $0.05 \leq p < 0.10$  を有意傾向ありとした。すべての解析に JMP (ver.14.2, SAS, Cary, NC, USA) を用いた。

## Ⅲ. 結 果

### 1. OSCC 患者の臨床病理学的データ

OSCC 44 例の臨床病理学的データを表 1 に示す。性別は男性 28 例, 女性 16 例, 年齢は 26-88 歳 (中央値 56.5) であった。原発部位は舌が 35 例, 口底が 6 例, 頬粘膜が 1 例, その他が 2 例であった。T 分類では T1 および T2 が 38 例, T3 および 4 が 6 例であった。臨床病期では stage I, II が 27 例, stage III, IV が 17 例であった。病理学的な頸部リンパ節転移は 16 例に認めた。経過観察期間は 5-170 ヶ月 (中央値 60) で、12 例に局所再発を認めた。

### 2. OSCC における FGFR 1 と FGFR 2 発現

44 例の OSCC に対して免疫組織化学染色 (Immunohistochemistry: IHC) を行い、FGFR1 と FGFR2 の発現について検討した (表 2)。FGFR1 発現グレードはグレード 0: 21 例 (47.7%), 1: 3 例 (6.8%), 2: 5 例 (11.4%),

表 1 扁平上皮癌患者の臨床病理学的因子

因子		n (%)
年齢 (歳)	平均	55.6
	中央値	56.5 (range, 26-88)
	≤60	24 (54.5)
	>60	20 (45.5)
性別	男性	28 (63.6)
	女性	16 (36.4)
原発部位	舌	35 (79.5)
	口底	6 (13.6)
	頬粘膜	1 (2.3)
	その他	2 (4.5)
T 因子	T1, 2	38 (86.4)
	T3, 4	6 (13.6)
N 因子	陽性	16 (36.4)
臨床病期	I, II	27 (61.4)
	III, IV	17 (38.6)
分化度	高分化型	36 (81.8)
	中分化型/低分化型	8 (18.2)
経過観察期間 (月)	中央値	60.0 (range, 5-170)
再発	あり	12 (27.3)

(n=44)

表 2 抗 FGFR1 抗体・抗 FGFR2 抗体免疫組織化学的解析結果

抗 FGFR1 抗体	n (%)	
グレード	0	21 (47.7)
	1	3 (6.8)
	2	5 (11.4)
	3	15 (34.1)
抗 FGFR2 抗体		
グレード	0	25 (56.8)
	1	3 (6.8)
	2	6 (13.6)
	3	10 (22.7)

(n=44)

3 : 15例 (34.1%)であった。FGFR2の発現グレードはグレード0 : 25例 (56.8%), 1 : 3例 (6.8%), 2 : 6例 (13.6%), 3 : 10例 (22.7%)であった。FGFR1およびFGFR2の高発現例の代表的な画像を図1に示す。臨床病

理的因子とFGFR1およびFGFR2発現との関連性について検討した(表3)。FGFR2発現と臨床病理学的因子の間に関連は認めなかった。

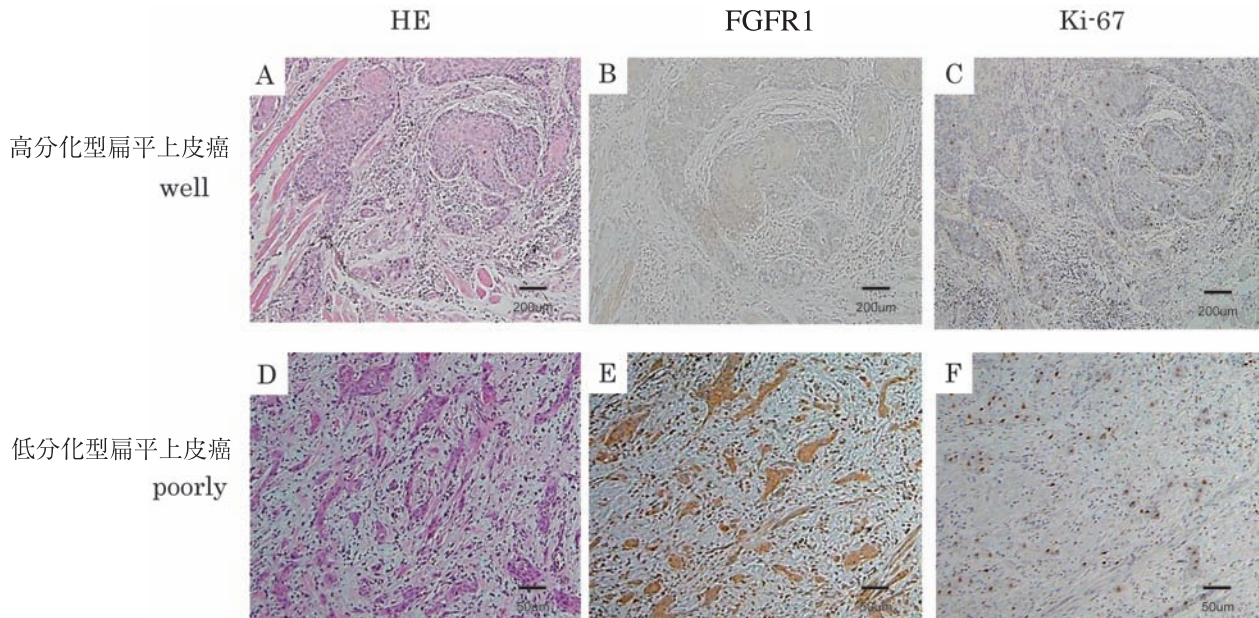


図1 病理組織像および免疫組織化学所見

A : (H-E染色) 高分化型扁平上皮癌。腫瘍細胞巢の筋層への浸潤増殖を認めた。 B : (FGFR1, 免疫染色) 腫瘍細胞膜に弱いか広範な陽性(グレード2)を認めた。 C : (Ki-67, 免疫染色) 腫瘍細胞核に陽性(陽性率 8%)を認めた。 D : (H-E染色) 低分化型扁平上皮癌。腫瘍細胞巢の結合組織への広範な浸潤増殖を認めた。 E : (FGFR1, 免疫染色) 腫瘍細胞膜全体に強陽性(グレード3)を認めた。 F : (Ki-67, 免疫染色) 腫瘍細胞核に陽性(陽性率 17%)を認めた。

表3 FGFR1・FGFR2の発現と臨床病理学的因子の関連

Factor		FGFR1 発現			FGFR2 発現		
		Low (0-2) (n=29)	High (3) (n=15)	p	Low (0-2) (n=34)	High (3) (n=10)	p
年齢	>60歳	13	7	1	16	4	0.73
	≤60歳	16	8		18	6	
性別	男性	22	6	0.03	24	4	0.13
	女性	7	9		10	6	
原発部位	舌	24	11	0.54	28	7	0.46
	口底	2	4		4	2	
	頬粘膜	1	0		1	0	
	その他	2	0		1	1	
腫瘍サイズ	T1/2	26	12	0.39	30	8	0.93
	T3/4	3	3		4	2	
頸部リンパ節転移	陽性	8	8	0.11	12	4	1
	陰性	21	7		22	6	
臨床病期	I/II	21	6	0.06	21	6	1
	III/IV	8	9		13	4	
分化度	高分化	24	12	1	28	8	1
	中/低分化	5	3		6	2	



3. 予後解析 (表4)

FGFR1の予後との関連を検討するため、Kaplan-Meier積極限推定法を用いて解析を行った。全生存率(overall survival: OS)におけるCox比例ハザード単変量解析で頸部リンパ節転移陽性(p=0.0052)、臨床病期(ステージⅢ/Ⅳ, p=0.0056, 図2A)、およびFGFR1高発現群(p=0.028, 図2B)は死亡までの期間が有意に短縮していた。一方、無病生存率(disease-free survival: DFS)において、性別(男性:p=0.006)、頸部リンパ節転移陽性(p=0.0001)、臨床病期(ステージⅢ/Ⅳ, p<0.0001, 図2C)、およびFGFR1高発現群(p=0.031, 図2D)は再発までの期間が有意に短縮していた。また、DFSとOSにおける多変量解析では、臨床病期(ステージⅢ/Ⅳ)がともに独立危険因子(DFS:p<0.0001, OS:p=0.0095)であった。Ki-67発現はDFSおよびOSのいずれにおいても予後と無関係だった。

Ⅳ. 考 察

本研究では、OSCCのさらなる病態解明を目指して、臨床病理学的に予後因子となる可能性のあるFGFR1、FGFR2およびKi-67の免疫組織化学的解析(IHC)マーカーを系統的に解析した。他のがん種に関しては、FGFR1およびFGFR2タンパク質の過剰発現が、非小細胞肺癌、肺扁平上皮癌、肝内胆管癌を含む広範な固形がんなどで報告されている<sup>26-28)</sup>。特に、早期非小細胞肺癌(non-small cell lung cancer: NSCLC)におけるFGFR1タンパク質発現が、NSCLCにおける全生存率の悪化およ

び病理組織学的悪性度分類と有意に相関し、FGFR1タンパク質発現の臨床病理学的有用性が報告されている<sup>26)</sup>。今回の解析においてもFGFR1およびFGFR2過剰発現が確認されたが、過去の報告から<sup>26-28)</sup>、これらが腫瘍増殖に及ぼす影響は、腫瘍の組織型によって差があると考えられた。FGFR1を含むFGFRファミリーは変異や遺伝子再構成を含む遺伝子異常を様々な腫瘍において認めることが報告されている<sup>29)</sup>、FGFRを標的とした分子標的治療の標的である可能性がある<sup>30,31)</sup>。これまでの報告では、FGFR1発現が口腔癌のうち舌扁平上皮癌の全生存率(overall survival: OS)のみに関連する<sup>9)</sup>、OSとDFS(disease-free survival: 無病生存率)ともにFGFR1発現が独立危険因子であったものの、臨床病期が独立危険因子とならない症例収集バイアスが比較的大きい可能性が考えられた報告があった<sup>32)</sup>。今回我々は骨髄灰標本を除外した口腔扁平上皮癌44例を対象として、臨床病理学的にFGFR1発現解析を行ったところ、OSおよびDFSともに単変量解析で死亡および再発・転移までの期間短縮を認めた。他方、先に示した細胞増殖能を検出するのに有用なマーカーであるKi-67発現はOSとDFSともにCox比例ハザードモデルで有意な短縮を認めず、OSCCにおける予後因子に該当しなかった。

FGFRファミリーは胚形成、創傷修復における血管新生制御、がん細胞増殖、細胞分化など、いくつかの生理学病理学的プロセスに関与する<sup>33)</sup>。FGFR1はMAPKやPI3K/Aktなどの下流シグナル伝達経路の活性化に関与することで細胞増殖能や血管新生能に関連し、放射線療法

表4 FGFR1 予後解析

Factor	Disease-free survival						Overall survival					
	UVA			MVA			UVA			MVA		
	リスク比	95%信頼区間	p	リスク比	95%信頼区間	p	リスク比	95%信頼区間	p	リスク比	95%信頼区間	p
年齢	≤60歳	1					1					
	>60歳	3.3	0.09-4.13	0.06			1.9	0.12-3.03	0.69			
性別	女性	1		1			1					
	男性	4.7	1.73-5.94	0.006	0.47	0.17-1.89	0.29	2.1	0.23-4.91	0.06		
腫瘍サイズ	1/2	1					1					
	3/4	2.69	0.98-4.02	0.11			2.23	0.61-4.14	0.12			
頸部リンパ節転移*	陰性	1					1					
	陽性	9.1	2.63-16.63	<0.0001			9.1	0.63-15.31	0.0052			
臨床病期	I/II	1		1			1			1		
	Ⅲ/Ⅳ	13.6	3.41-24.27	<0.0001	12.5	6.62-20.21	<0.0001	13.6	4.59-18.36	0.0056	9.83	5.23-19.21
分化度	高分化	1					1					
	中/低分化	0.65	0.20-1.28	0.49			0.89	0.22-1.96	0.71			
Ki-67 LI	Low	1					1					
	High	2.01	0.38-2.39	0.22			0.69	0.25-2.39	0.13			
FGFR1 発現	Low	1		1			1			1		
	High	1.98	1.21-2.32	0.031	1.6	0.21-2.08	0.48	1.56	1.11-3.69	0.028	4.58	0.79-8.98
FGFR2 発現	Low	1					1					
	High	1.51	0.30-1.89	0.53			0.86	0.53-2.28	0.68			

UVA: univariate analysis, 単変量解析 MVA: multivariate analysis, 多変量解析  
 \* N因子は臨床病期に含まれる交絡因子であるため多変量解析で除外した

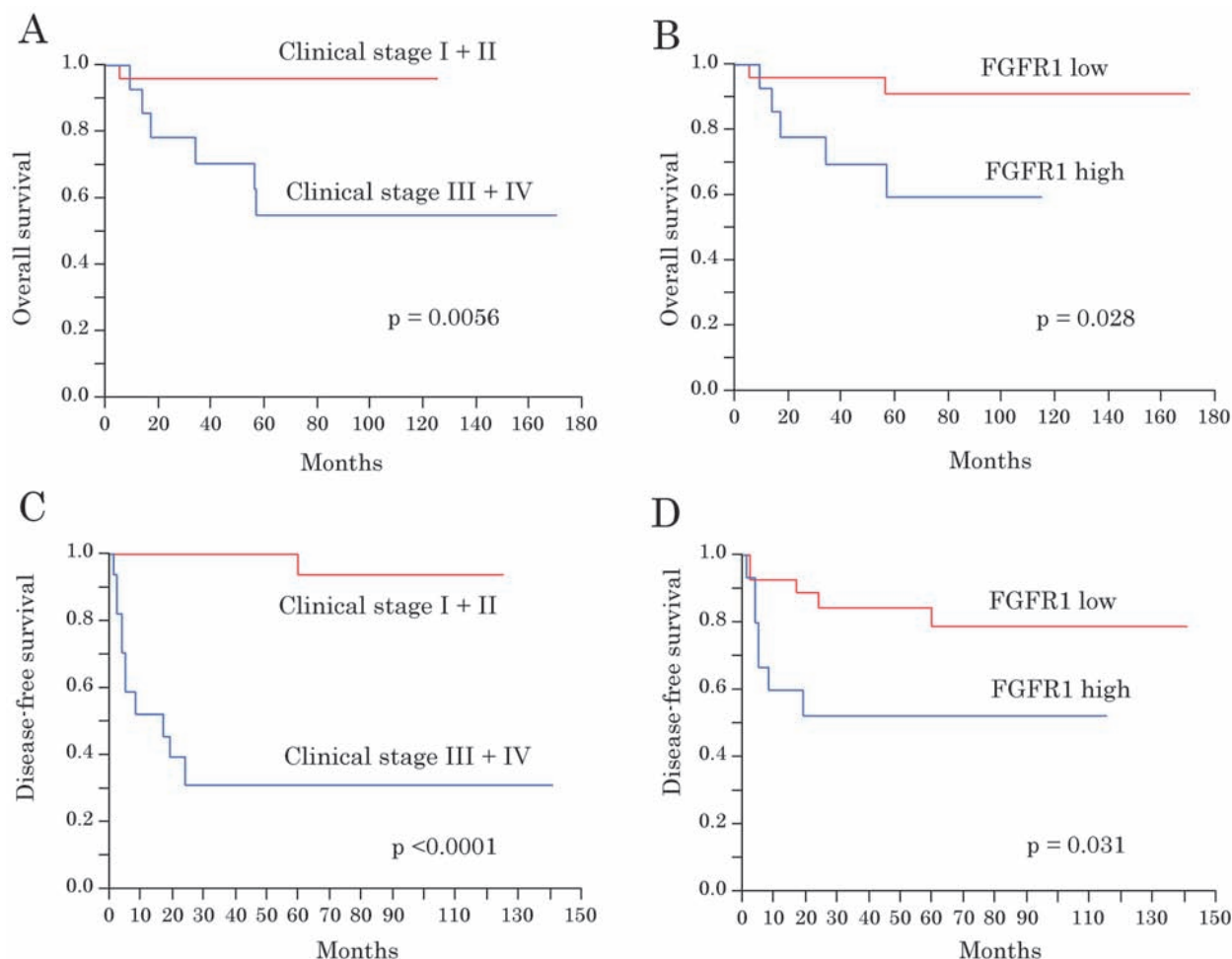


図2 Kaplan-Meier 曲線による予後解析

や化学療法剤に対する耐性に関与するとされる<sup>34,35)</sup>。頭頸部扁平上皮癌において予後因子としてのFGFR1の有効性は近年系統的レビューで評価され、口腔癌に限定したデータ記載はないものの、FGFR1発現およびFGFR1遺伝子増幅がOSにおける予後因子となること報告された<sup>36)</sup>。さらにFGFR1タンパク質過剰発現は、HPV陰性頭頸部扁平上皮癌のOSおよびDFS短縮と関連していることが報告されている<sup>22)</sup>。FGFR1発現とPI3K/Akt経路の活性化については喉頭部扁平上皮癌においても報告されている<sup>37)</sup>。これらの知見から、FGFR1の評価にはPI3K/Akt/mTOR経路の変化を考慮する必要がある<sup>38)</sup>、今回の検討結果を踏まえてさらに本経路の検討が必要と考えられた。

FGFR 阻害剤ロガラチニブは頭頸部扁平上皮癌を含む複数の癌で臨床的有用性を指摘されており、特に頭頸部扁平上皮癌で臨床試験 (NCT03088059) が進行中である<sup>39)</sup>。FGFR 阻害剤を含む分子標的治療剤は、特に従来

の化学療法に抵抗を示し、FGFR 発現を有する進行性腫瘍において代替治療薬となる可能性があり、さらにはFGFR 阻害剤とすでに存在するPI3K/AKT/mTOR 阻害剤 (ラパマイシン誘導体テムシロリムスやエベロリムスなど) との併用療法は、さらに有用なアプローチとなる可能性がある<sup>40)</sup>。

本研究では、FGFR1 高発現はCox 比例ハザード解析のDFS およびOS の単変量解析で有意短縮を認めたが、多変量解析では独立危険因子に採択されなかった。口腔扁平上皮癌の腫瘍遺伝子活性を評価するにはFGFR1 IHC の評価に加え、FGFR1 遺伝子変異や遺伝子増幅を加えた、さらなる解析が必要と考えられた。この研究のウィークポイントとしては、後方視的データを解析したことやサンプルサイズがOSCC 44例と多くないことが挙げられる。OSCC におけるFGFR1 の役割をさらに解明するには、より大規模な前向き研究が必要と考えられた。

## V. 結 語

OSCCの予後不良群の一部を検出するためにはFGFR1 IHCの評価が有用と考えられた。

## 謝 辞

本研究を遂行するにあたり御協力いただきました、愛知学院大学歯学部附属病院口腔外科第二診療部および第一診療部各位、口腔病理学・歯科法医学講座各位、並びに関係頂いた諸先生方に心から深謝いたします。

本研究に開示すべき利益相反はない。

## 文 献

- 1) Chiou SH, Yu CC, Huang CY, Lin SC, Liu CJ, Tsai TH, Chou SH, Chien CS, Ku HH, Lo JF: Positive correlations of Oct-4 and Nanog in oral cancer stem-like cells and high-grade oral squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res*, 14(13): 4085-4095, 2008.
- 2) 日本頭頸部癌学会：全国登録2019年初診症例の報告書，2021。  
[http://www.jshnc.umin.ne.jp/pdf/HNCreport\\_2019.pdf](http://www.jshnc.umin.ne.jp/pdf/HNCreport_2019.pdf)  
(アクセス日：2023年11月2日)
- 3) Brands MT, Smeekens EAJ, Takes RP, Kaanders JHAM, Verbeek ALM, Merks MAW, Geurts SME: Time patterns of recurrence and second primary tumors in a large cohort of patients treated for oral cavity cancer. *Cancer Med*, 8(12): 5810-5819, 2019.
- 4) Condurache Hritcu OM, Botez AE, Olinici DT, Onofrei P, Stoica L, Grecu VB, Toader PM, Gheucă-Solovăstru L, Cotrutz EC: Molecular markers associated with potentially malignant oral lesions (Review). *Exp Ther Med*, 22(2): 834, 2021.
- 5) Takada H, Goto M, Fukumura M, Ishibashi K, Nakayama A, Okubo S, Nakao T, Sakane K, Ando M, Watanabe S, Hasegawa S, Miyachi H, Sugita Y, Miyabe S, Nagao T: Prognostic implications of FGFR3 high/Ki-67 high in oral squamous cell carcinoma. *JOMSMP*, 35: 495-500, 2023.
- 6) Missiaglia E, Selfe J, Hamdi M, Williamson D, Schaaf G, Fang C, Koster J, Summersgill B, Messahel B, Versteeg R, Pritchard-Jones K, Kool M, Shipley J: Genomic imbalances in rhabdomyosarcoma cell lines affect expression of genes frequently altered in primary tumors: an approach to identify candidate genes involved in tumor development. *Genes Chromosomes Cancer*, 48(6): 455-467, 2009.
- 7) Sarker D, Molife R, Evans TR, Hardie M, Marriott C, Butzberger-Zimmerli P, Morrison R, Fox JA, Heise C, Louie S, Aziz N, Garzon F, Michelson G, Judson IR, Jadayel D, Braendle E, de Bono JS: A phase I pharmacokinetic and pharmacodynamic study of TKI258, an oral, multitargeted receptor tyrosine kinase inhibitor in patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res*, 14(7): 2075-2081, 2008.
- 8) Oltean S, Sorg BS, Albrecht T, Bonano VI, Brazas RM, Dewhirst MW, Garcia-Blanco MA: Alternative inclusion of fibroblast growth factor receptor 2 exon IIIc in Dunning prostate tumors reveals unexpected epithelial mesenchymal plasticity. *Proc Natl Acad Sci USA*, 103(38): 14116-14121, 2006.
- 9) Mariz BALA, Sales de Sá R, Araújo ALD, Fernandes CIR, Mariano FV, Santos-Silva AR, Lopes MA, Vargas PA, de Almeida OP, Kowalski LP, Jorge J: FGFR1 is an important prognostic factor in oral leukoplakia and tongue squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med*, 52(2): 119-126, 2023.
- 10) Pu D, Liu J, Li Z, Zhu J, Hou M: Fibroblast growth factor receptor 1 (FGFR1), partly related to vascular endothelial growth factor receptor 2 (VEGFR2) and microvessel density, is an independent prognostic factor for non-small cell lung cancer. *Med Sci Monit*, 23: 247-257, 2017.
- 11) Turner N, Pearson A, Sharpe R, Lambros M, Geyer F, Lopez-Garcia MA, Natrajan R, Marchio C, Iorns E, Mackay A, Gillett C, Grigoriadis A, Tutt A, Reis-Filho JS, Ashworth A: FGFR1 amplification drives endocrine therapy resistance and is a therapeutic target in breast cancer. *Cancer Res*, 70(5): 2085-2094, 2010.
- 12) Chen H, Singh RR, Lu X, Huo L, Yao H, Aldape K, Abraham R, Virani S, Mehrotra M, Mishra BM, Bousamra A, Albarracin C, Wu Y, Roy-Chowdhuri S, Kanagal-Shamanna R, Routbort MJ, Medeiros LJ, Patel KP, Broaddus R, Sahin A, Luthra R: Genome-wide copy number aberrations and HER2 and FGFR1 alterations in primary breast cancer by molecular inversion probe microarray. *Oncotarget*, 8(7): 10845-10857, 2017.
- 13) Song Q, Liu Y, Jiang D, Wang H, Huang J, Xu Y, Sujie A, Zeng H, Xu C, Hou Y: High amplification of FGFR1 gene is a delayed poor prognostic factor in early stage ESCC patients. *Oncotarget*, 8(43): 74539-74553, 2017.
- 14) Maehara O, Suda G, Natsuzaka M, Ohnishi S, Komatsu Y, Sato F, Nakai M, Sho T, Morikawa K, Ogawa K, Shimazaki T, Kimura M, Asano A, Fujimoto Y, Ohashi

- S, Kagawa S, Kinugasa H, Naganuma S, Whelan KA, Nakagawa H, Nakagawa K, Takeda H, Sakamoto N: Fibroblast growth factor-2-mediated FGFR/Erk signaling supports maintenance of cancer stem-like cells in esophageal squamous cell carcinoma. *Carcinogenesis*, 38(11): 1073-1083, 2017.
- 15) Cowell JK, Qin H, Hu T, Wu Q, Bhole A, Ren M: Mutation in the FGFR1 tyrosine kinase domain or inactivation of PTEN is associated with acquired resistance to FGFR inhibitors in FGFR1-driven leukemia/lymphomas. *Int J Cancer*, 141(9):1822-1829, 2017.
- 16) Wang F, Yang L, Shi L, Li Q, Zhang G, Wu J, Zheng J, Jiao B: Nuclear translocation of fibroblast growth factor-2 (FGF2) is regulated by Karyopherin-b2 and Ran GTPase in human glioblastoma cells. *Oncotarget*, 6(25): 21468-21478, 2015.
- 17) Wang WM, Xu Y, Wang YH, Sun HX, Sun YF, He YF, Zhu QF, Hu B, Zhang X, Xia JL, Qiu SJ, Zhou J, Yang R, Fan J: HOXB7 promotes tumor progression via bFGF-induced activation of MAPK/ERK pathway and indicated poor prognosis in hepatocellular carcinoma. *Oncotarget*, 8(29): 47121-47135, 2017.
- 18) Wang F, Yang L, Sun J, Zheng J, Shi L, Zhang G, Cui N: Tumor suppressors microRNA-302d and microRNA-16 inhibit human glioblastoma multiforme by targeting NF- $\kappa$ B and FGF2. *Mol Biosyst*, 13: 1345-1354, 2017.
- 19) Jiao J, Zhao X, Liang Y, Tang D, Pan C: FGF1-FGFR1 axis promotes tongue squamous cell carcinoma (TSCC) metastasis through epithelial-mesenchymal transition (EMT). *Biochem Biophys Res Commun*, 466(3): 327-332, 2015.
- 20) Peng C-H, Liao C-T, Ng K-P, Tai AS, Peng SC, Yeh JP, Chen SJ, Tsao KC, Yen TC, Hsieh WP: Somatic copy number alterations detected by ultra-deep targeted sequencing predict prognosis in oral cavity squamous cell carcinoma. *Oncotarget*, 6(23): 19891-19906, 2015.
- 21) Nayak S, Goel MM, Makker A, Bhatia V, Chandra S, Kumar S, Agarwal SP: Fibroblast growth factor (FGF-2) and its receptors FGFR2 and FGFR3 may be putative biomarkers of malignant transformation of potentially malignant oral lesions into oral squamous cell carcinoma. *PLoS ONE*, 10(10): e0138801, 2015.
- 22) Koole K, Brunen D, van Kempen PMW, Noorlag R, de Bree R, Liefink C, van Es RJ, Bernards R, Willems SM: FGFR1 is a potential prognostic biomarker and therapeutic target in head and neck squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res*, 22(15): 3884-3893, 2016.
- 23) Kawaguchi Y, Shiozawa E, Shimada S, Sasaki Y, Abe M, Murai S, Baba Y, Arai N, Okamoto N, Kabasawa N, Homma M, Saito B, Yamochi-Onizuka T, Nakamaki T, Takimoto M: Ki-67 expression of IHC using computerized image analysis is a useful prognostic marker in follicular lymphomas. *Int J Clin Exp Pathol*, 11(7): 3366-3374, 2018.
- 24) Gonzalez-Moles MA, Ruiz-Avila I, Gil-Montoya JA, Esteban F, Bravo M: Analysis of Ki-67 expression in oral squamous cell carcinoma: why Ki-67 is not a prognostic indicator. *Oral Oncol*, 46(7): 525-530, 2010.
- 25) Tomlinson DC, Baldo O, Harnden P, Knowles MA: FGFR3 protein expression and its relationship to mutation status and prognostic variables in bladder cancer. *J Pathol*, 213(1): 91-98, 2007.
- 26) Theelen WS, Mittempergher L, Willems SM, Bosma AJ, Peters DD, van der Noort V, Japenga EJ, Peeters T, Koole K, Sustic T, Blaauwgeers JL, van Noesel CJ, Bernards R, van den Heuvel MM: FGFR1, 2 and 3 protein overexpression and molecular aberrations of FGFR3 in early stage non-small cell lung cancer. *J Pathol Clin Res*, 2(4): 223-233, 2016.
- 27) Malchers F, Nogova L, van Attekum MH, Maas L, Brägelmann J, Bartenhagen C, Girard L, Bosco G, Dahmen I, Michels S, Weeden CE, Scheel AH, Meder L, Golfmann K, Schuldt P, Siemanowski J, Rehker J, Merkelbach-Bruse S, Menon R, Gautschi O, Heuckmann JM, Brambilla E, Asselin-Labat ML, Persigehl T, Minna JD, Walczak H, Ullrich RT, Fischer M, Reinhardt HC, Wolf J, Büttner R, Peifer M, George J, Thomas RK: Somatic rearrangements causing oncogenic ectodomain deletions of FGFR1 in squamous cell lung cancer. *J Clin Invest*, 133(21): e170217, 2023.
- 28) Peng M, Li H, Cao H, Huang Y, Yu W, Shen C, Gu J: Dual FGFR and VEGFR inhibition synergistically restrain hexokinase 2-dependent lymphangiogenesis and immune escape in intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Gastroenterol*, 58(9): 908-924, 2023.
- 29) Charan ES, Sharma A, Sandhu H, Garg P: FGFR1 Pred: an artificial intelligence-based model for predicting fibroblast growth factor receptor 1 inhibitor. *Mol Divers*, 10: 10714-10717, 2023.
- 30) Wekking D, Pretta A, Martella S, D'Agata AP, Joeun



- Choe J, Denaro N, Solinas C, Scartozzi M: Fibroblast growth factor receptors as targets for anticancer therapy in cholangiocarcinomas and urothelial carcinomas. *Heliyon*, 9(9): e19541, 2023.
- 31) Benjamin DJ, Hsu R: Treatment approaches for FGFR-altered urothelial carcinoma: targeted therapies and immunotherapy. *Front Immunol*, 14: 1258388, 2023.
- 32) Mariz BALA, Soares CD, de Carvalho MGF, Jorge-Júnior J: FGF2 and FGFR1 might be independent prognostic factors in oral tongue squamous cell carcinoma. *Histopathology*, 74(2): 311-320, 2018.
- 33) Turner N, Grose R: Fibroblast growth factor signalling: from development to cancer. *Nat Rev Cancer*, 10(2): 116-129, 2010.
- 34) Krook MA, Reeser JW, Ernst G, Barker H, Wilberding M, Li G, Chen HZ, Roychowdhury S: Fibroblast growth factor receptors in cancer: genetic alterations, diagnostics, therapeutic targets and mechanisms of resistance. *Br J Cancer*, 124(5): 880-892, 2021.
- 35) Touat M, Ileana E, Postel-Vinay S, André F, Soria JC: Targeting FGFR signaling in cancer. *Clin Cancer Res*, 21(12): 2684-2694, 2015.
- 36) Hu Y, Ai L, Zhou LQ: Prognostic value of FGFR1 expression and amplification in patients with HNSCC: a systematic review and metaanalysis. *PLoS One*, 16(5): e0251202, 2021.
- 37) Starska K, Forma E, Lewy-Trenda I, Stasikowska-Kanicka O, Skóra M, Brys M: Fibroblast growth factor receptor 1 and 3 expression is associated with regulatory PI3K/AKT kinase activity, as well as invasion and prognosis, in human laryngeal cancer. *Cell Oncol*, 41(3): 253-268, 2018.
- 38) Wheler JJ, Atkins JT, Janku F, Moulder SL, Stephens PJ, Yelensky R, Valero V, Miller V, Kurzrock R, Meric-Bernstam F: Presence of both alterations in FGFR/FGF and PI3K/AKT/mTOR confer improved outcomes for patients with metastatic breast cancer treated with PI3K/AKT/mTOR inhibitors. *Oncoscience*, 3(5-6): 164-172, 2016.
- 39) Schuler M, Cho BC, Sayehli CM, Navarro A, Soo RA, Richly H, Cassier PA, Tai D, Penel N, Nogova L, Park SH, Schostak M, Gajate P, Cathomas R, Rajagopalan P, Grevel J, Bender S, Boix O, Nogai H, Ocker M, Ellinghaus P, Joerger M: Rogaratinib in patients with advanced cancers selected by FGFR mRNA expression: a phase 1 dose-escalation and dose-expansion study. *Lancet Oncol*, 20(10): 1454-1466, 2019.
- 40) Iida M, Harari PM, Wheeler DL, Toulany M: Targeting AKT/PKB to improve treatment outcomes for solid tumors. *Mutat Res*, 2020: 819-820, 2020.