

原发性肺腺癌间质上皮转化因子 mRNA 的表达及意义

王 辉, 初向阳, 王 波, 马克峰

解放军总医院 胸外科, 北京 100853

摘要: **目的** 探讨间质上皮转化因子 (mesenchymal-epithelial transition factor, c-MET) mRNA 在原发性肺腺癌组织中的表达及意义。**方法** 回顾性分析 2011 年 7 月 - 2013 年 10 月在我院手术并确诊的 83 例原发性肺腺癌患者的临床资料及 c-MET mRNA 检测结果。根据 c-MET mRNA 检测结果将患者分为高表达组和低表达组。**结果** 83 例中, c-MET mRNA 高表达占 36.1%(30/83)。高表达组淋巴结转移率为 46.7%(14/30), 高于低表达组的 20.8%(11/53)($P < 0.05$)。高表达组临床分期 I、II、III 期分别为 53.3%(16/30)、30.0%(9/30)、16.7%(5/30), 低表达组为 75.5%(40/53)、17.0%(9/53)、7.5%(4/53), 两组有统计学差异 ($P < 0.05$)。高表达组的 1 年、2 年无进展生存率为 53.3% 和 22.2%, 低表达组为 81.1% 和 67.9%, 两组无进展生存时间有统计学差异 ($P < 0.05$)。多因素分析显示, c-MET mRNA 表达水平 ($HR=2.298, P=0.019$)、分化程度 ($HR=2.632, P=0.003$) 和临床分期 ($HR=3.048, P=0.019$) 是肺腺癌预后的独立危险因素。**结论** c-MET mRNA 过度表达可能是原发性肺腺癌患者预后不良的因素。

关键词: 非小细胞肺癌; 腺癌; 间质上皮转化因子基因

中图分类号: R 734.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 2095-5227(2015)07-0661-04 **DOI:** 10.3969/j.issn.2095-5227.2015.07.006

网络出版时间: 2015-04-10 16:55 **网络出版地址:** http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3275.R.20150410.1655.002.html

Expression and clinical significance of c-MET mRNA in primary lung adenocarcinoma: An analysis of 83 cases

WANG Hui, CHU Xiangyang, WANG Bo, MA Kefeng

Department of Thoracic Surgery, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Corresponding author: CHU Xiangyang. Email: drchu301@aliyun.com

Abstract: Objective To investigate the expression and clinical significance of c-MET mRNA in primary lung adenocarcinoma. **Methods** Clinical data and c-MET mRNA test results about 83 patients with primary lung adenocarcinoma who underwent surgery in our hospital from July 2011 to October 2013 were retrospectively analyzed. Patients were divided into c-MET mRNA overexpression group and low expression group. **Results** In 83 patients, the constituent ratio of overexpression group was 36.1% (30/83). The lymph node metastasis rate of overexpression group and low expression group were 46.7% (14/30) and 20.8% (11/53) with significant difference ($P < 0.05$). The I, II, III TNM stage of overexpression group and low expression group were 53.3% (16/30), 30.0% (9/30), 16.7% (5/30) and 75.5% (40/53), 17.0% (9/53), 7.5% (4/53), which also showed significant differences ($P < 0.05$). The 1-, 2-year progression-free survival rate of overexpression group and low expression group were 53.3%, 22.2% and 81.1%, 67.9% with significant difference ($P < 0.05$). The multivariate analysis showed that c-MET mRNA level ($HR=2.298, P=0.019$), differentiation ($HR=2.632, P=0.003$) and TNM stage ($HR=3.048, P=0.019$) were independent risk factors for prognosis. **Conclusion** c-MET mRNA overexpression is a negative prognostic factor for patients with primary lung adenocarcinoma.

Keywords: non-small cell lung cancer; adenocarcinoma; mesenchymal-epithelial transition factor gene

间质上皮转化因子 (mesenchymal-epithelial transition factor, c-MET) 基因位于第 7 号染色体 7q31 区, 在胚胎形成和损伤修复过程中发挥了重要的生物学作用^[1-3]。c-MET 基因编码的蛋白属于酪氨酸激酶受体, 是肝细胞生长因子 (hepatocyte growth factor, HGF) 的特异性受体, HGF/c-MET 信号通路的异常激活是多种癌症形成的重要分子机制^[4-5]。研究表明, c-MET 基因在人体正常组织中不表达

或低表达, 而在肺癌组织中存在过度表达, c-MET 基因的扩增、突变及过度表达与癌细胞增殖、侵袭、迁移等生物学行为关系密切, 且与预后不良相关^[6-8]。本文回顾性分析在我院手术、病理确诊为原发性肺腺癌 (primary lung adenocarcinoma, PLAC) 的 83 例患者, 对其临床资料及 c-MET mRNA 检测结果进行分析, 探讨 c-MET mRNA 不同表达患者中临床预后的差异。

收稿日期: 2014-12-31

作者简介: 王辉, 男, 在读硕士。研究方向: 胸外科。Email: whop_hone@163.com

通信作者: 初向阳, 男, 博士, 主任医师, 教授, 博士生导师。Email: drchu301@aliyun.com

资料和方法

1 一般资料 选取 2011 年 7 月 - 2013 年 10 月在我院手术的 83 例原发性肺腺癌患者, 所有病例经

病理确诊并进行了 c-MET mRNA 检测, 临床资料完整, 临床分期依据 2009 年国际抗癌联盟 (第 7 版) 肺癌 TNM 分期^[9], 既往无肿瘤病史。

2 检测方法 c-MET mRNA 检测采用分支-DNA 液相芯片技术。c-MET mRNA 检测值与标准数据进行对比, > 0.503 者为 c-MET mRNA 高表达组, ≤ 0.503 者为低表达组。

3 随访 采用电话或门诊随访, 记录患者相关后续治疗、无进展生存时间和生存状况等数据, 以死亡为随访终点, 随访从病例确诊至 2014 年 10 月 1 日。无进展生存时间 (progression-free survival time, PFS) 指从病理确诊到疾病进展或最后随访日期。

4 统计学方法 采用 SPSS22.0 统计学软件进行数据分析, 符合正态分布的计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 *t* 检验, 计数资料采用 χ^2 检验, 等级资料采用秩和检验, 多因素分析采用 Cox 回归分析。P < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1 一般资料 83 例中, 高表达组 30 例, 占 36.1%, 男性 12 例, 女性 18 例; 确诊年龄 36 ~ 74 (55.2 ± 8.7) 岁; 吸烟者 7 例; 低分化 5 例, 中分化 19 例, 高分化 6 例; I 期 16 例, II 期 9 例, III 期 5 例。低表达组 53 例, 占 63.9%, 男性 23 例, 女性 30 例; 确诊年龄 35 ~ 78 (56.3 ± 10.4) 岁; 吸烟者 10 例; 低分化 5 例, 中分化 33 例, 高分化 15 例; I 期 40 例, II 期 9 例, III 期 4 例。见表 1。

2 c-MET mRNA 表达水平比较 两组性别、年龄、吸烟史和分化程度方面无统计学差异 (P > 0.05)。高表达组淋巴结转移率为 46.7% (14/30), 明显高于低表达组的 20.8% (11/53) (P < 0.05)。高表达组的 I、II 和 III 期比例为 53.3% (16/30)、30.0% (9/30)、16.7% (5/30), 低表达组为 75.5% (40/53)、17.0% (9/53)、7.5% (4/53), 两组间有统计学差异 (P < 0.05)。见表 1, 临床分期分布见图 1。

3 无进展生存时间分析 高表达组的 1 年、2 年无进展生存率为 53.3%、22.2%, 低表达组为 81.1%、67.9%, 高表达组 PFS 低于低表达组 (P < 0.05)。两组 PFS 在分化程度、淋巴结转移和临床分期方面有统计学差异 (P < 0.05), 与性别和吸烟史不相关 (P > 0.05)。见表 2, c-MET mRNA 表达水平的 PFS 曲线见图 2。

4 预后危险因素分析 将 c-MET mRNA 表达水平、分化程度、淋巴结转移和临床分期纳入多因素

分析, 显示 c-MET mRNA 表达水平、分化程度和临床分期是肺腺癌预后的独立危险因素 (P < 0.05)。见表 3。

表 1 83 例原发性肺腺癌患者 c-MET mRNA 表达水平比较

Tab. 1 c-MET mRNA level in 83 PLAC patients (n, %)

	Overexpression (n=30)	Low expression (n=53)	P
Gender			0.763
Male	12(40.0)	23(43.4)	
Female	18(60.0)	30(56.6)	
Smoker	7(23.3)	10(18.9)	0.628
Differentiation			0.265
Low	5(16.7)	5(9.4)	
Moderate	19(63.3)	33(62.3)	
High	6(20.0)	15(28.3)	
Lymph node metastasis	14(46.7)	11(20.8)	0.013
Stage			0.038
I	16(53.3)	40(75.5)	
II	9(30.0)	9(17.0)	
III	5(16.7)	4(7.5)	

表 2 83 例原发性肺腺癌患者无进展生存率比较

Tab. 2 Progression-free survival rate of 83 PLAC patients (n, %)

	1-year	2-year	P
Gender			0.898
Male	24(68.6)	1(29.0)	
Female	35(72.9)	7(52.5)	
Smoker	13(82.4)	0(0.0)	0.232
Differentiation			0.004
Low	4(40.0)	1(20.0)	
Moderate	35(67.3)	4(41.7)	
High	20(95.2)	3(77.9)	
Lymph node metastasis	12(44.4)	21(14.8)	0.000
Stage			0.000
I	47(83.9)	6(73.0)	
II	11(61.1)	2(22.6)	
III	1(11.1)	0(0.0)	
c-MET mRNA level			0.002
Overexpression	16(53.3)	2(22.2)	
Low expression	43(81.1)	7(67.9)	

表 3 83 例原发性肺腺癌患者无进展生存时间的 Cox 分析

Tab. 3 Cox regression analysis of 83 PLAC patients

Related risk factors	B	χ^2	P	RR	95% CI
Differentiation	0.968	0.320	9.128	0.003	2.632 1.405-4.932
Lymph node metastasis	0.080	0.758	0.011	0.916	1.084 0.245-4.786
Stage	1.114	0.476	5.471	0.019	3.048 1.198-7.753
c-MET mRNA level	0.832	0.356	5.459	0.019	2.298 1.144-4.619

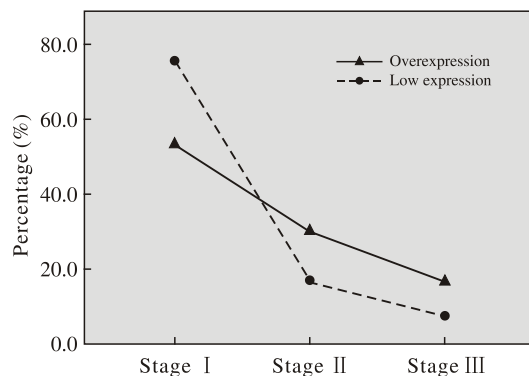


图 1 不同 c-MET mRNA 表达水平患者的临床分期

Fig.1 TNM stage of PLAC patients with different c-MET mRNA level

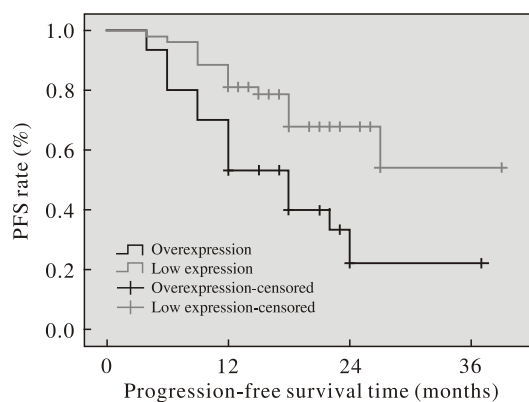


图 2 不同 c-MET mRNA 表达水平患者的无进展生存曲线

Fig.2 Kaplan-meier PFS curves of PLAC patients with different c-MET mRNA level

讨论

Cooper 等^[10]于 1984 年首次报道了 c-MET 基因。c-MET 基因编码的蛋白是受体酪氨酸激酶家族 (receptor tyrosine kinase, RTK) 成员, 为 HGF 的特异性跨膜受体, 是由 50 kU 的 α 亚基和 140 kU 的 β 亚基组成的异二聚体。c-MET 蛋白的胞外区与 HGF 结合, 可引起受体胞质内酪氨酸残基的自身磷酸化, 激活一系列信号传导通路的酶促反应, 从而引起细胞增殖、迁移和凋亡等生物学行为^[5,11]。正常人体细胞中, HGF/c-MET 信号通路的激活在胚胎形成、损伤修复等方面发挥了重要的作用^[1-3]。

在多种肿瘤组织中, 均可检测到 c-MET 基因的扩增、突变和过度表达等异常表现^[12-14]。c-MET 基因异常可通过经典的 c-MET/ErbB3/PI3k 信号通路激活肿瘤细胞的恶性增殖和转移, 也可以活化其他信号通路 (如 ERK-MAP 信号通路等), 导致肿瘤的发生和发展^[15-16]。Hu 等^[6]在手术切除的肺癌组织中检测到 c-MET 蛋白的过度表达, 并且过

度表达与侵袭性和预后相关。Tretiakova 等^[7]在肺癌组织中检测到 c-MET 和 p-MET 的过度表达, 如果磷酸化 c-MET 的特殊形式 (细胞质中 Y1003 和细胞核中 Y1365) 两者同时出现过度表达, 则预后不良, 提示特殊形式的 p-MET 可作为肺癌的生物学标记物。Park 等^[8]通过 FISH 和 ICH 技术检测肺癌组织中 c-MET 基因异常, 发现 c-MET 基因拷贝数增高和 c-MET 过度表达是非小细胞肺癌术后预后不良的因素。在非小细胞肺癌中, c-MET 基因的过度表达较其扩增和突变更加常见^[17]。

本研究显示, 在原发性肺腺癌患者中, c-MET mRNA 过度表达者有较高的淋巴结转移率和较晚的临床分期, 而 TNM 分期系统是评估肺癌侵袭性和预后的较好指标^[18-19], 这提示 c-MET mRNA 表达水平有可能是决定肺腺癌侵袭性和预后的重要因素。进一步对随访结果的分析显示, c-MET mRNA 表达水平与无进展生存时间有相关性, 多因素分析显示, 其过度表达是预后的独立危险因素。

综上所述, c-MET 基因异常在肺癌发生、发展的过程中起到了重要的作用, 也是潜在的靶向治疗靶点, c-MET mRNA 检测对原发性肺腺癌患者的预后预测和后续治疗选择具有有益的临床价值。

参考文献

- Maina F, Hilton MC, Ponzetto C, et al. Met receptor signaling is required for sensory nerve development and HGF promotes axonal growth and survival of sensory neurons [J]. *Genes Dev*, 1997, 11 (24): 3341-3350.
- Chmielowiec J, Borowiak M, Morkel M, et al. c-Met is essential for wound healing in the skin [J]. *J Cell Biol*, 2007, 177 (1): 151-162.
- Huh CG, Factor VM, Sánchez A, et al. Hepatocyte growth factor/c-met signaling pathway is required for efficient liver regeneration and repair [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101 (13): 4477-4482.
- 王敬慧, 张宗德, 张树才. 肺腺癌驱动基因研究相关进展 [J]. *中国肺癌杂志*, 2013, 16 (2): 91-96.
- Trusolino L, Bertotti A, Comoglio PM. Met signalling: principles and functions in development, organ regeneration and cancer [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2010, 11 (12): 834-848.
- Hu X, Fu X, Wen S, et al. Prognostic value of MACC1 and c-met expressions in non-small cell lung cancer [J]. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*, 2012, 15 (7): 399-403.
- Tretiakova M, Salama AK, Karrison T, et al. Met and phosphorylated Met as potential biomarkers in lung cancer [J]. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*, 2011, 30 (4): 341-354.
- Park S, Choi YL, Sung CO, et al. High Met copy number and Met overexpression: poor outcome in non-small cell lung cancer patients [J]. *Histol Histopathol*, 2012, 27 (2): 197-207.
- Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, et al. The IASLC lung cancer staging project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours [J]. *J Thorac Oncol*, 2007, 2 (8): 706-714.

(上接663页)

- 10 Cooper CS, Park M, Blair DG, et al. Molecular cloning of a new transforming gene from a chemically transformed human cell line [J]. Nature, 1984, 311 (5981): 29–33.
- 11 Smyth EC, Scialfani F, Cunningham D. Emerging molecular targets in oncology : clinical potential of Met/hepatocyte growth–factor inhibitors [J]. Onco Targets Ther, 2014, 7 (7): 1001–1014.
- 12 苏会玲. HGF/c–MET 通路在癌症中的研究进展 [J]. 实用癌症杂志, 2013, 28 (1): 98–100.
- 13 De Melo Gagliato D, Jardim DL, Falchook G, et al. Analysis of Met genetic aberrations in patients with breast cancer at MD Anderson Phase I unit [J]. Clin Breast Cancer, 2014, 14 (6): 468–474.
- 14 Lim YC, Kang HJ, Moon JH. C–Met pathway promotes self–renewal and tumorigenicity of head and neck squamous cell carcinoma stem–like cell [J]. Oral Oncol, 2014, 50 (7): 633–639.
- 15 Jahn SC, Law ME, Corsino PE, et al. An in vivo model of epithelial to mesenchymal transition reveals a mitogenic Switch [J]. Cancer Lett, 2012, 326 (2): 183–190.
- 16 Lee J, Jain A, Kim P, et al. Activated cMET and IGF1R–driven PI3K signaling predicts poor survival in colorectal cancers Independent of KRAS mutational status [J]. PLoS One, 2014, 9 (8): e103551.
- 17 Smolen GA, Sordella R, Muir B, et al. Amplification of Met May identify a subset of cancers with extreme sensitivity to the selective tyrosine kinase inhibitor PHA–665752 [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2006, 103 (7): 2316–2321.
- 18 Ettinger DS, Akerley W, Borghaei H, et al. Non–small cell lung cancer [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2012, 10 (10): 1236–1271.
- 19 Yue D, Wang C. Surgical resection standard and prognostic analysis of non–small cell lung cancer [J]. Zhonghua Zhong Liu Za Zhi, 2014, 36 (7): 532–535.