

肺癌脉管内癌栓中 EGFR、ERCC1 和 c-Met 的相关性分析

姚源山, 沈海波*

(宁波市第二医院胸外科, 浙江 宁波 315000)

摘要:目的 分析肺癌患者脉管内癌栓 (intravascular cancer embolus, ICE) 与表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR)、核苷酸切除修复交叉互补基因-1 (excision repair-cross complementing-1, ERCC1) 和 c-Met 表达的关系以及对疾病预后的影响。方法 采用免疫组织化学法检测 EGFR、ERCC1 和 c-Met 在 128 例肺癌组织 (52 例脉管癌栓, 76 例无脉管癌栓组织) 及其癌旁组织中的表达情况, 并分析脉管癌栓患者术后 1 年和 3 年生存率的差异。结果 肺癌组织中 EGFR 和 c-Met 阳性表达高于癌旁组织, ERCC1 低于癌旁组织 (均 $P < 0.05$)。脉管癌栓阳性组中 EGFR 和 c-Met 阳性表达率高于脉管癌栓阴性组, ERCC1 表达率低于脉管癌栓阴性组 (均 $P < 0.05$)。肺癌脉管癌栓组织中, ERCC1 阳性表达与 EGFR 阳性表达、c-Met 阳性表达均呈负相关 ($r = -0.475, P = 0.037; r = -0.513, P = 0.024$); EGFR 阳性表达与 c-Met 阳性表达呈正相关 ($r = 0.466, P = 0.041$)。脉管癌栓阴性患者术后 1 年和 3 年生存率均高于阳性患者 (85.5% vs 67.3%, 73.7% vs 34.6%; 均 $P < 0.05$)。结论 在肺癌脉管癌栓患者组织中 EGFR 和 c-Met 的表达升高, 而 ERCC1 表达降低, 与患者的预后密切相关。

关键词: 肺肿瘤/病理学; 受体, 表皮生长因子/代谢; 原癌基因蛋白质 c-met; 基因表达; 肿瘤浸润; 预后; 免疫组织化学

中图分类号: R734.2; R730.23 文献标志码: A 文章编号: 1001-1692(2019)05-0441-04

Expressions of EGFR, ERCC1 and c-Met in lung cancer with intravascular cancer embolus and their relation with prognosis of patients

Yao Yuanshan, Shen Haibo

(Department of Thoracic Surgery, Ningbo Second Hospital, Ningbo 315000, China)

Corresponding to: Shen Haibo, E-mail: shbfly@163.com

Abstract: Objective To analyze the expression of epidermal growth factor receptor (EGFR), excision repair-cross complementing-1 (ERCC1) and c-Met in lung cancer with intravascular cancer embolus (ICE) and their relation with the prognosis of patients. **Methods** The expression of EGFR, ERCC1 and c-Met in 128 lung cancer tissues (52 cases of ICE and 76 cases of non-ICE) and para-carcinoma tissues were detected. The 1- and 3-year survival rates in ICE positive and negative patients were analyzed. **Results** The expressions of EGFR and c-Met in lung cancer tissues were significantly higher than those in para-carcinoma tissues, whereas the ERCC1 expression in lung cancer tissue was significantly lower (all $P < 0.05$). The expression rates of EGFR and c-Met in ICE positive patients were higher than those in ICE negative patients, and expression rate of ERCC1 in ICE positive patients was lower than that in ICE negative patients (all $P < 0.05$). In lung cancer tissues, ERCC1 expression was negatively correlated with the expression of EGFR and c-Met ($r = -0.475, P = 0.037; r = -0.513, P = 0.024$). EGFR expression was positively correlated with c-Met expression ($r = 0.466, P = 0.041$). The 1- and 3-year survival rates of ICE negative patients were significantly higher than those of ICE positive patients (85.5% vs 67.3%, 73.7% vs 34.6%; both $P < 0.05$). **Conclusion** The expressions of EGFR and

收稿日期: 2018-10-20

DOI: 10.13267/j.cnki.syzlzz.2019.05.010

作者简介: 姚源山 (1986-), 男, 江苏盐城人, 主治医师, 硕士, 从事肺癌基础与临床研究

* 通信作者 E-mail: shbfly@163.com

c-Met are increased and ERCC1 expression is decreased in lung cancer with ICE, which is closely related to the prognosis of patients.

Key words: lung neoplasms/pathology; receptor, epidermal growth factor/metabolism; proto-oncogene proteins c-met; gene expression; neoplasm invasiveness; prognosis; immunohistochemistry

肺癌发病率和病死率逐年上升,严重威胁人类生命健康。目前的医疗方法对早期肺癌的预后有较大提高,但晚期肺癌预后水平仍然较差,5年生存率仅为15%^[1]。研究证实,脉管癌栓是影响癌症预后的独立因素^[2]。但目前为止还没有报道脉管癌栓与临床具体的病理因素之间的关系。已知表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)、切除修复交叉互补基因-1(excision repair-cross complementing-1, ERCC1)和c-Met在肺癌组织中均存在异常表达,本文主要探讨肺癌患者脉管癌栓与EGFR、ERCC1和c-Met表达的关系以及对疾病预后的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集本院2010年3月至2013年3月病理科确诊的肺癌组织及其癌旁组织128例,所有患者临床资料及随访记录齐全。其中男性73例,女性55例;年龄52~64岁,(57.9±4.6)岁,中位年龄56岁。其中有脉管癌栓52例,无脉管癌栓76例。

1.2 主要试剂

兔抗人EGFR单抗(上海科汇生物技术有限公司);兔抗人c-Met单抗(上海古朵生物科技有限公司);兔抗人ERCC1单抗(上海樊克生物科技有限公司);DAB显色剂(上海浩然生物技术有限公司);即用型快捷免疫组织化学试剂盒(鼠)[生工生物工程(上海)股份有限公司];枸橼酸钠缓冲液(上海宝曼生物科技有限公司);苏木精(上海宝曼生物科技有限公司)。

1.3 方法

1.3.1 免疫组织化学法 将肺癌组织和癌旁组织均进行临床病理切片,然后行脱蜡处理,水化过后使用PBS冲洗。阻断15 min,室温下10%血清封闭非特异性背景15 min,加入一抗(EGFR、ERCC1及c-Met单克隆抗体),4℃冰箱过夜。取出后PBS冲洗,加入生物素标记的二抗,室温孵育30 min后进行冲洗。链霉菌抗生素蛋白-过氧化物酶溶液室温孵育30 min后再次冲洗,DAB显色剂处理后进行冲洗,苏木精对比染色,中性树胶封固,观察。

1.3.2 结果判定 随机选择需要观察的视野计数100个细胞,求出视野内表达特定蛋白的阳性细胞的平均数。深浅度积分:0分为无着色,1分为弱着色,2分为强着色。染色细胞阳性率评分:1分为阳性细胞百分比1%~25%,2分为26%~50%,3分为51%~75%,4分为76%~100%。二者乘积≤2分为阴性,3~4分为弱阳性(+),5~6分为中度阳性(++),≥7分为强阳性(+++);+~+++为阳性表达。

1.4 随访

采用电话随访,随访时间12~36个月,中位随访时间25个月,无失访。

1.5 统计学分析

采用SPSS 17.0软件进行数据分析。计数资料组间比较采用χ²检验。蛋白表达的相关性分析采用Spearman相关分析。采用Kaplan-Meier法计算生存率。以P<0.05为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 EGFR、ERCC1和c-Met在肺癌组织和癌旁组织中的表达

在肺癌组织和癌旁组织中,EGFR的阳性表达率分别为85.9%和19.5%,ERCC1分别为33.6%和88.3%,c-Met分别为82.0%和16.4%,差异均具有统计学意义(均P<0.05,表1)。

表1 EGFR、ERCC1和c-Met在肺癌组织和癌旁组织中的表达比较(例,%)

Table 1 The comparison of EGFR, ERCC1 and c-Met expression in lung cancer tissues and para-cancer tissues(case, %)

组别	例数	EGFR 阳性	ERCC1 阳性	c-Met 阳性
肺癌组织	128	110(85.9)	43(33.6)	105(82.0)
癌旁组织	128	25(19.5)	113(88.3)	21(16.4)
χ ² 值		6.742	5.174	5.048
P 值		0.012	0.023	0.019

注 EGFR:表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor); ERCC1:切除修复交叉互补基因-1(excision repair-cross complementing-1)

2.2 EGFR、ERCC1和c-Met在肺癌脉管癌栓组织中的表达

EGFR、ERCC1和c-Met在52例脉管癌栓阳性

组织中的阳性表达率分别为 78.9%、19.2% 和 92.3%；在 76 例脉管癌栓阴性组织中的阳性表达率分别为 9.2%、85.5% 和 15.8%。EGFR、ERCC1 和 c-Met 在脉管癌栓阳性和阴性组织中的表达比较，差异均具有统计学意义(均 $P < 0.01$)。

2.3 肺癌脉管癌栓组织 EGFR、ERCC1 和 c-Met 表达的关系

肺癌脉管癌栓组织中，ERCC1 阳性表达与 EGFR 阳性表达、c-Met 阳性表达均呈负相关($r = -0.475, P = 0.037; r = -0.513, P = 0.024$)；EGFR 阳性表达与 c-Met 阳性表达呈正相关($r = 0.466, P = 0.041$)。

2.4 肺癌脉管癌栓患者术后生存率比较

脉管癌栓阳性和阴性患者术后 1 年生存率分别为 67.3% (35/52) 和 85.5% (65/76)，差异具有统计学意义($P < 0.05$)；术后 3 年生存率分别为 34.6% (18/52) 和 73.7% (56/76)，差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

3 讨论

肺癌是最为常见的恶性肿瘤之一，其发生和发展的机制非常复杂，尚未完全清晰肺癌的具体发生机制^[3]。EGFR 在人体的多种实体肿瘤中存在过表达状态，如胃癌、肺癌、乳腺癌和胰腺癌等^[4-5]。EGFR 可以促进肿瘤细胞在机体内的自我增殖过程，并能够有效抑制肿瘤细胞自身的凋亡活动，与肿瘤细胞的发生和发展过程密切相关^[6]。研究显示，在正常组织、癌旁组织和肺癌组织中，EGFR 的表达逐渐升高^[7]。当肺癌患者组织中 EGFR 过表达时，其生存率通常较低，发生预后不良，且肿瘤细胞更容易发生转移^[8]。ERCC1 在体内多种 DNA 损伤中发挥修复作用，已经成为肿瘤内累积 DNA 损伤程度的间接性生物标志物^[9]。ERCC1 的异常低表达常伴随着肿瘤发病率的升高^[10]。c-Met 是一种肝细胞生长因子受体，参与肿瘤细胞增殖与移动的信号转导过程^[11]。研究显示，c-Met 在体内多种实体瘤中过表达，如胃癌、肺癌、肝癌和乳腺癌等^[12-14]，而且 c-Met 的过表达通常对肺癌患者的病情起促进作用，导致患者的预后效果差，提示 c-Met 可以作为预测肺癌预后的标志因子之一^[15]。

本研究结果显示，肺癌组织中 EGFR 和 c-Met 阳性表达高于癌旁组织，而 ERCC1 低于癌旁组织。EGFR 和 c-Met 在脉管癌栓阳性组中表达高于脉管癌栓阴性组，ERCC1 则低于脉管癌栓阴性组。相关

性分析发现，肺癌脉管癌栓组织中，ERCC1 阳性表达与 EGFR 阳性表达、c-Met 阳性表达均呈负相关($r = -0.475, P = 0.037; r = -0.513, P = 0.024$)，EGFR 阳性表达与 c-Met 阳性表达呈正相关($r = 0.466, P = 0.041$)，提示 EGFR、ERCC1 和 c-Met 可能在肺癌的发生过程中相互协同，共同促进其发展。脉管癌栓阴性患者术后 1 年和 3 年生存率均高于脉管癌栓阳性患者，进一步表明 EGFR、ERCC1 和 c-Met 的表达对于肺癌患者特别是肺癌脉管癌栓患者可以进行更好的预后判断。

综上所述，肺癌脉管癌栓患者 EGFR 和 c-Met 的表达程度越高、ERCC1 表达程度越低，肺癌患者的预后可能越差，脉管癌栓可作为肺癌患者预后不良的标志之一，为临床治疗诊断提供参考依据。

参考文献：

- [1] Du CY, Chen JG, Zhou Y, et al. Impact of lymphatic and/or blood vessel invasion in stage II gastric cancer[J]. World J Gastroenterol, 2012, 18(27): 3610-3616.
- [2] Gao M, Liang XJ, Zhang ZS, et al. Relationship between expression of EGFR in gastric cancer tissue and clinicopathological features[J]. Asian Pac J Trop Med, 2013, 6(4): 260-264.
- [3] Blumenschein GR Jr, Mills GB, Gonzalez-Angulo AM. Targeting the hepatocyte growth factor-cMET axis in cancer therapy[J]. J Clin Oncol, 2012, 30(26): 3287-3296.
- [4] 王杰, 衣素琴, 王欢, 等. 非小细胞肺癌中 c-Met、EGFR、K-Ras 和 EML4-ALK 基因的检测分析[J]. 临床肿瘤学杂志, 2015, 20(10): 902-908.
- [5] 陈曦. 非小细胞肺癌组织 EGFR 和 c-Met 表达与组织学类型及临床分期的关系[D]. 郑州: 郑州大学医学院, 2013.
- [6] Wan J, Chao L, Lee AC, et al. Higher expression of ERCC1 may be associated with resistance to adjuvant platinum-based chemotherapy in gastric cancer[J]. Cancer Invest, 2017, 35(2): 85-91.
- [7] Szász AM, Lánckzy A, Nagy A, et al. Cross-validation of survival associated biomarkers in gastric cancer using transcriptomic data of 1,065 patients[J]. Oncotarget, 2016, 7(31): 49322-49333.
- [8] Zhang H, Deng T, Liu R, et al. Exosome-delivered EGFR regulates liver microenvironment to promote gastric cancer liver metastasis[J]. Nat Commun, 2017, 8(23): 15016.
- [9] Matsumoto K, Umitsu M, De Silva DM, et al. Hepatocyte growth factor/MET in cancer progression and biomarker discovery[J]. Cancer Sci, 2017, 108(3): 296-307.

预后营养指数对接受靶向治疗的晚期肺腺癌患者的预后评估研究

林 凌,陈振岗,史学军*

(天津市宝坻区人民医院肿瘤科,天津 301800)

摘要:目的 探讨预后营养指数(prognostic nutritional index, PNI)对接受靶向治疗的晚期肺腺癌患者的预后意义。方法 回顾性分析 77 例接受表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors, EGFR-TKIs)治疗的晚期肺腺癌患者的临床资料,计算 PNI 值,采用 Kaplan-Meier 生存曲线和 Cox 比例风险回归模型分析不同 PNI 水平对晚期肺腺癌预后的影响。结果 全组患者 PNI 值为(46.17 ± 8.83)。低 PNI 组(PNI < 46.17) 39 例(50.6%),高 PNI 组(PNI ≥ 46.17) 38 例(49.4%)。两组在患者的年龄、PS 评分和吸烟状况方面比较,差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。高 PNI 组疾病控制率(disease control rate, DCR)为 82.6% (31/38),与低 PNI 组的 64.1% (25/39) 比较,差异无统计学意义($P = 0.085$)。两组中位 OS 分别为 25.7 个月(95% CI: 21.5 ~ 29.1)和 19.1 个月(95% CI: 16.7 ~ 22.9),差异具有统计学意义($P = 0.011$)。Cox 多因素分析显示,PNI 值和 PS 评分为影响晚期肺腺癌靶向治疗预后的独立因素(均 $P < 0.05$)。结论 治疗前 PNI 水平可作为晚期肺腺癌靶向治疗的一项预后评估指标。

关键词:肺肿瘤/药物疗法;腺癌/药物疗法;基因治疗;受体,表皮生长因子;蛋白酪氨酸激酶类/拮抗剂和抑制剂;营养评价;预后

中图分类号:R734.2;R730.53 文献标志码:A 文章编号:1001-1692(2019)05-0444-05

Prognostic nutritional index in advanced lung adenocarcinoma patients receiving targeted therapy

Lin Ling, Chen Zhengang, Shi Xuejun

(Department of Oncology, Tianjin Baodi District People's Hospital, Tianjin 301800, China)

Corresponding to: Shi Xuejun, E-mail: drsxj888@sina.com

Abstract: Objective To investigate the prognostic value of prognostic nutritional index (PNI) on the long-term

收稿日期:2018-08-11

DOI:10.13267/j.cnki.syzlzz.2019.05.011

作者简介:林凌(1979-),女,天津人,副主任医师,硕士,从事肺癌的外科及靶向治疗

*通信作者 E-mail: drsxj888@sina.com

~~~~~

[10] 何雪. 非小细胞肺癌中 EGFR、KRAS、BRAF 和 c-Met 蛋白的表达及病理意义[D]. 大连:大连医科大学医学院,2013.

[11] 徐慧媛. HGF、c-Met、p-Met 在 NSCLC 中表达的病理特征及与 EGFR 表达的相关性[D]. 南宁:广西医科大学医学院,2016.

[12] Yu WH, Wang YX, Guo JQ, et al. Genetic variability of ERCC1 and ERCC2 influences treatment outcomes in gastric cancer [J]. Genet Mol Res, 2015, 14 (4): 17529 - 17535.

[13] 梁红格,王孟昭. c-MET 在非小细胞肺癌中的作用机制及其治疗和检测[J]. 中国肺癌杂志,2015, 18 (12): 745 - 751.

[14] 李晓霞. 非小细胞肺癌 ERCC1、RRM1 和 TUBB3 表达及临床意义[D]. 石家庄:河北医科大学医学院,2015.

[15] 陈晓露,吴蓉宜,罗昊. Napsin A、TTF-1 与 ERCC1 表达对肺癌患者预后状况的临床预测价值[J]. 重庆医学,2016,45(36): 5167 - 5170.