

非小细胞肺癌患者病理组织中 MTH1 的表达及临床意义研究*

杜风华^{1,2}, 闵旭红², 孔维博², 孔祥舟², 梅晓冬^{1△}

(1. 安徽医科大学附属省立医院呼吸内科, 合肥 233001; 2. 安徽省胸科医院放射介入科, 合肥 233003)

[摘要] **目的** 探索氧化嘌呤核苷三磷酸酶 mutT 同系物 1(MTH1)在非小细胞肺癌(NSCLC)组织中的表达及其临床意义。**方法** 收集 2011 年 3 月至 2013 年 3 月在安徽医科大学附属省立医院手术治疗的诊断为 NSCLC 的 197 例患者的病理组织,使用免疫组织化学方法检测 MTH1 蛋白的表达,并将患者分为 MTH1 高表达和低表达两组,分析 MTH1 表达与患者临床特征之间的关系,采用 Kaplan-Meier 生存曲线法分析 MTH1 表达强度与患者预后的关系,Cox 比例风险模型分析 MTH1 表达对患者总生存率和无瘤生存率的影响。**结果** MTH1 高表达患者 111 例(56.3%),低表达 86 例(43.7%)。MTH1 高表达和男性、吸烟大于 20 包/年、鳞癌、病理分期大于 I 期、肿瘤直径大于 3 cm、淋巴结转移、胸膜浸润阳性、淋巴管浸润和血管浸润呈显著性相关($P < 0.05$)。MTH1 高表达组和 MTH1 低表达组 5 年总生存率分别为 81.6%和 92.3%($P = 0.001 1$),5 年无瘤生存率分别为 55.0%和 83.7%($P = 0.000 2$)。MTH1 表达($HR = 1.713, 95\%CI: 1.865 \sim 4.118, P = 0.047 0$)和淋巴结转移($HR = 9.190, 95\%CI: 2.824 \sim 39.457, P < 0.01$)是患者总生存率的独立危险因素;MTH1 表达($HR = 1.605, 95\%CI: 1.627 \sim 3.248, P = 0.039 0$)和淋巴结转移($HR = 4.502, 95\%CI: 1.942 \sim 11.546, P = 0.000 3$)是患者无瘤生存率的独立危险因素。**结论** MTH1 可作为 NSCLC 预后评价的独立影响因素,MTH1 高表达 NSCLC 患者表现出更多恶性临床特征。

[关键词] MutT 同源物 1;癌,非小细胞肺;氧化性应激;预后;无病生存**[中图分类号]** R734.2**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2019)14-2386-07

Expression and clinical significance of MTH1 in pathological tissues of patients with non-small cell lung cancer*

DU Fenghua^{1,2}, MIN Xuhong², KONG Weibo², KONG Xiangzhou², MEI Xiaodong^{1△}

(1. Department of Respiratory Medicine, Provincial Hospital Affiliated to Anhui Medical University, Hefei, Anhui 233001, China; 2. Department of Radiology, Anhui Chest Hospital, Hefei, Anhui 233003, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the expression and clinical significance of osmium nucleoside triphosphatase mutT homolog 1 (MTH1) in non-small cell lung cancer (NSCLC) tissues. **Methods** The pathological tissue samples of 197 NSCLC patients from March 2011 to March 2013 were collected. Immuno-histochemical method was used to evaluate the expression of MTH1 protein, then the patients were divided into the high-expressed group and the low-expressed group according to the level of MTH1. The relationship between MTH1 expression and clinical characteristics of patients was analyzed. Kaplan-Meier survival curve method was used to analyze the expression of MTH1 and prognosis of patients. Cox proportional hazards model was used to analyze the MTH1's impact on overall survival and disease-free survival of the patients. **Results** MTH1 was highly expressed in 111 cases (56.3%) and lowly expressed in 86 cases (43.7%). High expression of MTH1 was positive associated with male, smoking > 20 packs/years, squamous cell carcinoma, pathological stage > stage I, tumor diameter > 3 cm, lymph node metastasis, pleural infiltration positive, lymph node infiltration and vascular infiltration significantly. The 5-year overall survival rates and 5-year disease-free survival rates in the high- or low- expressed groups were 81.6% vs. 92.3% ($P = 0.001 1$), and 55.0% vs. 83.7% ($P = 0.000 2$). MTH1 expression ($HR = 1.713, 95\%CI: 1.865 - 4.118, P = 0.047 0$) and lymph node metastasis ($HR = 9.190, 95\%CI: 2.824 - 39.457, P < 0.01$) were independent risk factors for overall survival; MTH1 expression ($HR = 1.605, 95\%CI: 1.627 - 3.248, P = 0.039 0$) and lymph node metastasis ($HR = 4.502, 95\%CI: 1.942 - 11.546, P = 0.000 3$) were independent risk factors for disease-free survival. **Conclusion** MTH1 can be used

* 基金项目:安徽省重点研究与开发计划项目(1704f0804007)。 作者简介:杜风华(1986-),主治医师,本科,主要从事肺癌诊治研究。

△ 通信作者, E-mail: 573749376@qq.com。

as an independent factor in the prognosis evaluation of NSCLC, and NSCLC patients with high-expressed MTH1 show more malignant clinical features.

[Key words] MutT homolog 1; carcinoma, non-small-cell lung; oxidative stress; prognosis; disease-free survival

肺癌是全球癌症相关死亡的主要原因,发病率高且严重危及人类的健康^[1]。随着现代分子肿瘤学的进步,各种分子靶向治疗取得了较大进步,但肺癌的预后仍然很差^[2],亟须寻找新的肺癌预后分子标志物和治疗靶点。有学者认为癌症的发生是细胞在各种内外环境刺激下导致原癌基因和抑癌基因平衡失调、细胞增殖失控的过程^[3]。氧化应激、缺氧和表观遗传障碍在癌症的发生、发展中起到重要的作用。呼吸、正常代谢和炎性反应过程均产生活性氧(ROS)^[4],ROS可氧化核苷酸和蛋白质,诱导基因突变和导致细胞衰老^[5]。ROS可氧化核苷酸库中的 dGTP 或直接氧化 DNA 中的鸟嘌呤碱基而产生 8-氧代-鸟嘌呤(8-氧-G)。在 DNA 复制过程中,DNA 聚合酶通常在模板 DNA 中插入 8-氧代-dGTP,从而导致 A 到 C 或 G 到 T 的颠换突变^[6]。

MutT 同系物 1(MutT homolog 1, MTH1)是一种氧化型嘌呤核苷三磷酸酶,将 8-氧代-dGTP 水解成其单磷酸形式,从而阻止 DNA 聚合酶将 8-氧代-dGTP 插入基因组^[8],对细胞基因组的稳态起到保护作用。暴露于烟草烟雾或电离辐射,会增加正常细胞中的 ROS 水平^[7],这可能导致核苷酸库中的 8-氧-G 积累。DNA 中 8-氧-G 的过度积累可诱导细胞凋亡,因此癌细胞可能获得防止 DNA 中 8-氧-G 积累机制。事实上,MTH1 在脑癌、乳腺癌和胃癌中表现丰富^[8-9]。动物实验提示:MTH1 是癌细胞增殖必需的酶,靶向 MTH1 可抑制由肿瘤细胞系发展而来的肿瘤的增殖^[10-11]。这些发现提示 MTH1 在癌症发展中起重要作用。尽管如此,MTH1 在非小细胞肺癌(NSCLC)中的表达情况和临床意义尚不清楚。本研究通过免疫组织化学方法检测 197 例 NSCLC 患者中 MTH1 蛋白的表达,探讨 MTH1 表达与患者临床病理因素和生存期之间的关系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2011 年 3 月至 2013 年 3 月安徽医科大学附属省立医院收治的可手术切除的 NSCLC 患者 205 例,均接受外科手术治疗。纳入标准:(1)年龄大于 18 岁,病理诊断为 NSCLC;(2)术前未接受放化疗。排除标准:(1)患者缺乏足够的肿瘤组织;(2)术后诊断为小细胞肺癌;(3)术后的随访资料不完整。最终纳入研究 197 例,对全部病理标准重新评估,TNM 分类第 8 版用于病理分期^[12]。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集 从患者的病历资料中提取年龄、性别、吸烟史、BMI、辅助治疗、病理诊断、间质性肺炎和表皮生长因子受体(EGFR)突变等临床病理信息。

1.2.2 随访 患者手术后即开始随访,术后的前 3 年每隔 6 个月行 1 次胸部 CT 和血液肿瘤标志物检查,以后每年进行 1 次胸部 CT 检查,对怀疑复发的患者,采用 PET 检查或病理活检确诊。

1.2.3 病理组织 MTH1 的免疫组织化学 病理组织切片脱蜡后,用过氧化物酶封闭剂(080-01186 Wako,日本)和蛋白封闭剂(19-2410-3 Sigma-Aldrich,美国)处理标本。将组织切片与抗 MTH1 抗体(1:100 的稀释度,兔抗人 MTH1 抗体, Sigma-Aldrich,美国)温育。然后与 DAKO ENVISION+ 聚合物/辣根过氧化物酶(HRP, 抗兔; K4003 Dako, Tokyo, 日本)温育。液体 DAB+ 发色团(049-22831, Wako, Osaka, 日本)用于显现抗原。用苏木素对组织标本进行复染以区分细胞核和细胞质。

1.2.4 MTH1 免疫组织化学评分和患者分组 两位独立的病理学家评估免疫组织化学的结果,根据 MTH1 染色细胞占总癌细胞比例确定评分^[18]:1 分,0~<20%;2 分,20%~<40%;3 分,40%~<60%;4 分,60%~<80%;5 分,80%~100%。同时,本研究根据 MTH1 染色评分进行受试者工作曲线分析其预测患者总生存率和无瘤生存率,ROC 曲线提示最佳截断值为 3.234 和 3.443,将 MTH1 表达截止值设定为 3 分。<60% 的肿瘤细胞染色评定为 MTH1 高表达组;≥60% 的肿瘤细胞染色评定为 MTH1 低表达组。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 Fisher's 精确检验;计数资料以频数或百分率表示,比较采用 χ^2 检验;使用 Kaplan-Meier 方法估计存活率,使用对数秩检验比较 MTH1 高低表达患者的生存期的区别,采用 Cox 比例风险模型分析患者总生存率和无瘤生存率的影响因素,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

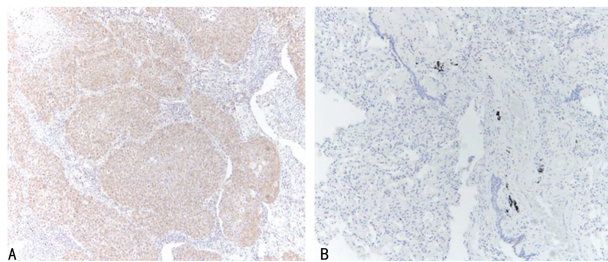
2 结果

2.1 全部患者的临床特征和 MTH1 表达情况 全组患者 197 例,其中男 120 例(60.9%),女 77 例(39.1%),中位年龄 54(38,83)岁。104 例(52.8%)患者吸烟史大于 20 包/年。腺癌 140 例(71.1%),鳞癌 42 例(21.3%),其他类型 15 例(7.6%)。在 74 例肿瘤中评估 EGFR 突变状态,24 例(32.4%)患者存在 EGFR 突变,见表 1。MTH1 主要在肺癌细胞的细

胞核中表达,细胞质中无表达,正常的肺组织细胞存在少许表达,见图 1。其中 MTH1 高表达组 111 例(56.3%),低表达组 86 例(43.7%)。

2.2 MTH1 表达与临床病理参数之间的关系

MTH1 高表达和男性、吸烟大于 20 包/年、鳞癌、病理分期大于 I 期、肿瘤直径大于 3 cm、淋巴结转移、胸膜浸润阳性、淋巴管浸润和血管浸润显著性相关($P < 0.05$)。在评估 EGFR 突变状态的 74 例患者中,野生型 EGFR 倾向于与 MTH1 高表达相关($P < 0.05$),见表 1。



A: MTH1 高表达组; B: MTH1 低表达组

图 1 NSCLC 癌组织免疫组织化学染色(100×)

表 1 MTH1 高表达和低表达组与临床病理参数之间的关系[n(%)]

项目	例数(n=197)	MTH1 低表达组(n=86)	MTH1 高表达组(n=111)	P
性别				0.029 7
男	120(60.91)	45(52.33)	75(67.57)	
女	77(39.09)	41(47.67)	36(32.43)	
年龄(岁)				0.643 3
<75	148(75.13)	66(76.74)	82(74.77)	
≥75	49(24.87)	20(23.26)	29(26.13)	
吸烟(包/年)				<0.000 1
<20	93(47.21)	55(63.95)	38(34.23)	
≥20	104(52.79)	31(36.05)	73(65.77)	
组织学				0.006 4 (腺癌 vs. 鳞癌)
腺癌	140(71.07)	73(84.88)	67(60.36)	
鳞癌	42(21.32)	12(13.96)	30(27.03)	
其他	15(7.61)	1(1.16)	14(12.61)	
病理分期				<0.000 1
I 期	118(59.90)	68(79.07)	50(45.05)	
≥II 期	79(40.10)	18(20.93)	61(54.95)	
肿瘤直径(cm)				0.001 2
<30	105(53.30)	57(66.28)	48(43.24)	
≥30	92(46.70)	29(33.72)	63(56.76)	
淋巴结转移				0.000 3
阴性	139(70.56)	72(83.72)	67(60.36)	
阳性	58(29.44)	14(16.28)	44(39.64)	
胸膜浸润				0.006 3
阴性	121(61.42)	62(72.09)	59(53.15)	
阳性	76(38.58)	24(27.91)	52(46.85)	
淋巴管浸润				0.017 1
阴性	165(83.76)	78(90.70)	87(78.38)	
阳性	32(16.24)	8(9.30)	24(21.62)	
血管浸润				0.000 2
阴性	120(60.91)	65(75.58)	55(49.55)	
阳性	77(39.09)	21(24.42)	56(50.45)	
EGFR 突变 ^a				0.066 0
阴性	50(25.38)	14(16.28)	36(32.43)	
阳性	24(12.18)	12(13.95)	12(10.81)	

^a: n=74

2.3 MTH1 高、低表达组总生存率及无瘤生存率之间关系 Kaplan-Meier 曲线的生存分析显示, MTH1 高表达组预后显著性低于 MTH1 低表达组。MTH1 高表达组和 MTH1 低表达组 5 年总生存率分别为 81.6% 和 92.3% ($P=0.0011$), 5 年无瘤生存率分别为 55.0% 和 83.7% ($P=0.0002$), 见图 2。

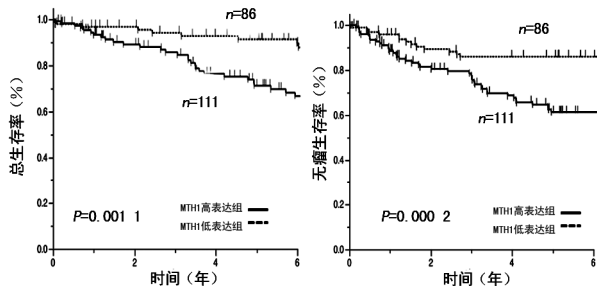


图 2 MTH1 高低表达患者的总生存率和无瘤生存率的比较

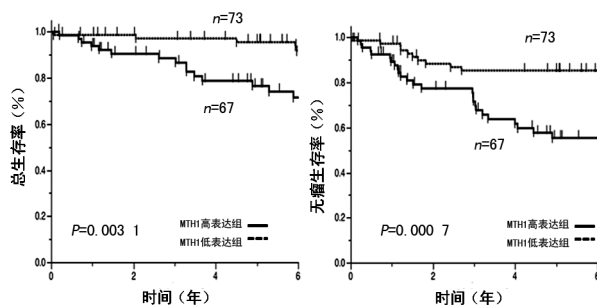


图 3 肺腺癌 MTH1 高、低表达组的总生存率和无瘤生存率比较

2.4 肺腺癌和肺鳞癌 MTH1 表达与总生存率及无瘤生存率的关系 肺腺癌患者 MTH1 高、低表达组 5 年总生存率分别为 76.5% 和 95.4% ($P=0.0031$),

无瘤生存率分别为 55.3% 和 85.3% ($P=0.0007$)。MTH1 表达对肺鳞癌患者的总生存率及无瘤生存率无显著影响, 见图 3、4。

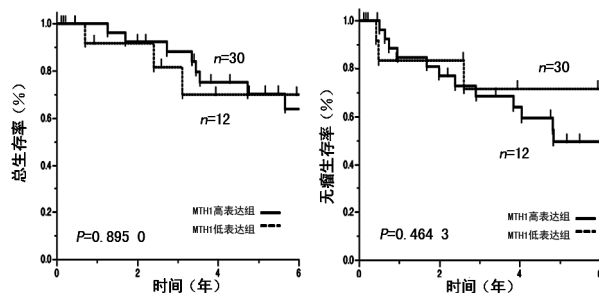


图 4 肺鳞癌 MTH1 高、低表达组的总生存率和无瘤生存率比较

2.5 患者总生存率的单因素和多因素分析 单因素分析显示: MTH1 与病理分期、肿瘤直径、淋巴结转移、胸膜浸润、淋巴管浸润和血管浸润一起构成总生存率的显著性危险因素; 而多因素分析提示: MTH1 表达 ($HR=1.713, 95\%CI: 1.865\sim4.118, P=0.0470$) 和淋巴结转移 ($HR=9.190, 95\%CI: 2.824\sim39.457, P<0.01$) 是患者总生存率的独立危险因素, 见表 2。

2.6 患者无瘤生存率的单因素和多因素分析 单因素分析显示: MTH1 与性别、吸烟程度、病理分期、肿瘤直径、淋巴结转移、胸膜浸润、淋巴管浸润和血管浸润一起构成总生存率的显著性危险因素; 而多因素分析提示: MTH1 表达 ($HR=1.605, 95\%CI: 1.627\sim3.248, P=0.0390$) 和淋巴结转移 ($HR=4.502, 95\%CI: 1.942\sim11.546, P=0.0003$) 是患者无瘤生存率的独立危险因素, 见表 3。

表 2 总体生存率的单因素和多因素分析 ($n=197$)

项目	单因素分析		多因素分析	
	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P
性别		0.0779		0.5392
男性	1			
女性	0.552(0.269, 1.067)		0.764(0.320, 1.118)	
年龄(岁)		0.6128		0.0866
<75	1			
≥75	1.207(0.559, 2.397)		2.093(0.895, 4.681)	
吸烟(包/年)		0.0500		0.8675
<20	1			
≥20	1.890(1.000, 3.688)		1.079(0.454, 2.715)	
组织学		0.0319		0.8470
腺癌	1			
鳞癌	2.251(1.077, 4.479)		0.924(0.404, 2.052)	
其他	2.212(0.741, 5.396)	0.1415	1.336(0.415, 3.588)	0.6007

续表 2 总体生存率的单因素和多因素分析($n=197$)

项目	单因素分析		多因素分析	
	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P
病理分期		<0.000 1		0.700 8
I 期	1			
\geq II 期	7.632(3.759,17.124)		0.760(0.167,2.907)	
肿瘤直径(cm)		0.000 5		0.135 0
<30	1			
\geq 30	3.141(1.627,6.439)		1.794(0.835,3.988)	
淋巴结转移		<0.000 1		<0.000 1
阴性	1			
阳性	9.945(5.066,20.950)		9.190(2.824,39.457)	
胸膜浸润		<0.000 1		0.038 8
阴性	1			
阳性	4.468(2.332,8.993)		2.216(1.041,4.910)	
淋巴管浸润		0.000 2		0.911 0
阴性	1			
阳性	3.920(1.980,7.455)		0.956(0.428,2.066)	
血管浸润		<0.000 1		0.121 5
阴性	1			
阳性	4.729(2.448,9.698)		1.846(0.851,4.155)	
MTH1 表达		0.000 8		0.047 0
低表达	1			
高表达	3.247(1.604,7.271)		1.713(1.865,4.118)	

表 3 无瘤生存率的单因素和多因素分析($n=197$)

项目	单因素分析		多因素分析	
	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P
性别		0.023 8		0.962 7
男性	1			
女性	0.531(0.293,0.921)		0.984(0.487,1.955)	
年龄(岁)		0.443 9		0.686 4
<75	1			
\geq 75	0.778(0.383,1.447)		1.160(0.545,2.301)	
吸烟(包/年)		0.029 0		0.568 8
<20	1			
\geq 20	1.798(1.061,3.112)		0.824(0.430,1.621)	
组织学		0.113 9		0.835 7
腺癌	1			
鳞癌	1.657(0.880,2.969)		0.929(0.456,1.843)	
其他	1.589(0.602,3.501)	0.320 5	0.858(0.297,2.108)	0.753 8
病理分期		<0.000 1		0.357 4
I 期	1			
\geq II 期	8.532(4.708,16.564)		1.625(0.567,4.441)	
肿瘤直径(cm)		0.007 2		0.480 1

续表 3 无瘤生存率的单因素和多因素分析($n=197$)

项目	单因素分析		多因素分析	
	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P
<30	1			
≥30	2.050(1.214,3.524)		1.238(0.684,2.257)	
淋巴结转移		<0.000 1		0.000 3
阴性	1			
阳性	9.585(5.537,17.148)		4.502(1.942,11.546)	
胸膜浸润		<0.000 1		0.055 9
阴性	1			
阳性	3.543(2.094,6.104)		1.815(0.985,3.396)	
淋巴管浸润		<0.000 1		0.334 6
阴性	1			
阳性	4.554(2.603,7.772)		1.376(0.715,2.605)	
血管浸润		<0.000 1		0.961 0
阴性	1			
阳性	4.562(2.659,8.095)		1.739(0.907,3.416)	
MTH1 表达		0.000 1		0.039 0
低表达	1			
高表达	3.004(1.683,5.703)		1.605(1.627,3.248)	

3 讨 论

肺癌是病死率最高的癌症,对人类的健康和生命具有极大的威胁。在现代肿瘤分子生物学的证实下,发生癌症的原因是多种因素共同作用、多种基因共同参与、多阶段的经历最终发展而成的十分复杂的生物学的行为。究其根本,肺癌的发生和癌症基因被激活及抑制癌症的基因失去活性有重要的联系,以上两种因素会直接造成肿瘤细胞失去凋亡功能,进而通过多种调控机制和血管生成因子的互相作用,进一步促使癌症的发生。而血管内皮细胞生长因子是目前所知的作用最强的促血管生长因子,能够增强血管通透性,刺激血管内皮细胞的产生,对内皮细胞具有特意分裂能力。

NSCLC 发病的机制为癌基因和抑癌基因失衡导致的细胞增殖失控,DNA 精准复制过程是基因表达的基础。内外各种原因所致的 DNA 或 DNA 组成成分的损伤均可导致基因表达失控或细胞凋亡。

MTH1 是一种氧化型嘌呤核苷三磷酸酶,将 8-氧代-dGTP 水解成其单磷酸形式,通过清除核苷酸库中的氧化核苷酸来维持体细胞中遗传信息完整性,防止细胞在复制过程中将 8-氧-G 掺入 DNA 和 8-氧-G 在细胞核中过度累积而导致细胞坏死。癌细胞常暴露于比周围正常细胞更高的氧化应激水平,并且 MTH1 在癌细胞中高表达,通过阻止氧化的 dNTPs 掺入 DNA^[10],表明 MTH1 有助于癌细胞增殖^[8]。MTH1 活性对癌细胞完整性是必需的^[10]。在 NSCLC 中,

MTH1 mRNA 过度表达,并与细胞 8-氧-G 水平呈负相关。有研究报道 NSCLC 组织中 MTH1 活性高于正常肺组织。然而,NSCLC 中 MTH1 蛋白升高的临床意义尚不清楚。

本研究发现 MTH1 蛋白高表达与 NSCLC 患者的肿瘤恶性潜能(淋巴结转移和肿瘤分期晚期)有关。这些发现与先前评估肾细胞癌中 MTH1 mRNA 表达的临床报道一致。本研究还发现 MTH1 高表达患者的无瘤生存率和总生存率均低于 MTH1 低表达的患者。此为首次发现 MTH1 高表达和 NSCLC 生存期相关。多因素分析显示 MTH1 高表达是患者无瘤生存率和总生存率的独立的预后因子。这个研究结果提示肿瘤细胞增殖可能与需要 MTH1 的表达来对抗 ROS 所致的细胞 DNA 损伤有关。

MTH1 如何影响 NSCLC 的生物学的精确机制尚不清楚。综合文献报道和本研究结果发现,MTH1 表达增加 NSCLC 患者癌细胞的恶性潜能。在 NSCLC 的癌细胞中,具有高侵袭性的肿瘤细胞可能较多地暴露在 ROS 刺激下,诱导 MTH1 高表达,修复 DNA,行快速增殖,使得肿瘤细胞更具有向淋巴管、血管浸润和胸膜浸润的潜能。癌细胞代谢研究提示:高侵袭性和进行性增殖癌细胞依赖于有氧糖酵解,实现 DNA 快速复制,分裂成子细胞并传播到身体其他部位。这表明癌细胞中产生更多的氧化应激^[7]和 ROS,导致更多的 8-氧-G 累积,导致癌细胞的坏死。事实上,癌细胞可能通过 MTH1 表达的增加逃

避 ROS 所致的 DNA 损伤,从而表现出更高的恶性潜能。从而导致患者的预后更差。本研究显示 MTH1 高表达与重度吸烟(>20 包/年)显著性相关,吸烟则是氧化应激的触发因素,吸烟量显著性增加肺组织中 ROS 的水平。结合本研究的发现,提示吸烟患者肺癌的癌细胞恶性潜能更高,能应对过度的氧化应激。高氧化应激环境中的癌细胞可能通过提高 MTH1 的表达而防止 DNA 中 8-氧-G 的累积。因此,MTH1 可能是癌细胞氧化应激的标志物,也是肺癌患者生存期较差的指标。

在肺癌的治疗中,手术、放疗和化疗被认为是标准治疗,但是对部分患者预后仍不理想,需要新的治疗策略来延长 NSCLC 患者的预后。有研究显示,阻断 MTH1 有助于抑制细胞增殖^[11,24] 和上皮-间质转化^[15],从而支持 MTH1 可作为 NSCLC 患者治疗靶点。在本研究中,41% 患者 MTH1 高表达,提示一些 NSCLC 患者可能会在未来的抑制 MTH1 的靶向治疗中收益,其作为治疗靶点的潜力尚需要进一步研究。

本研究有几个局限性:(1)这是在单一机构中进行的回顾性研究,尚需要多中心、大样本量的研究验证。(2)免疫组织化学结果的评估标准问题,尽管本研究通过 ROC 曲线寻找最佳的免疫组织化学评分的截断值,尚需要建立统一的标准来评估 MTH1 的表达状态来区分临床上亚组。(3)肿瘤细胞中 MTH1 高表达的精确机制尚需进一步研究。

综上所述,在 NSCLC 中,MTH1 高表达患者表现出更高的恶性特征。MTH1 高表达患者的无瘤生存率和总生存率低于 MTH1 低表达患者,同时 MTH1 表达是 NSCLC 预后的独立危险因素。NSCLC 患者术后病理 MTH1 表达状态有助于区分预后较差的患者,其也可能成为 NSCLC 新的潜在治疗靶点。

参考文献

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2016[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(1): 7-30.
- [2] CHAN B A, HUGHES B G. Targeted therapy for non-small cell lung cancer: current standards and the promise of the future[J]. *Translat Lung Cancer Res*, 2015, 4(1): 36-54.
- [3] FEHRMANN R S, KARJALAINEN J M, KRAJEWSKA M, et al. Gene expression analysis identifies global gene dosage sensitivity in cancer[J]. *Nat Genet*, 2015, 47(2): 115-125.
- [4] KORPANTY G J, GRAHAM D M, VINCENT M D, et al. Biomarkers that currently affect clinical practice in lung cancer: EGFR, ALK, Met, ROS-1, and KRAS[J]. *Front Oncol*, 2014, 4: 204.
- [5] HUBENAK J R, ZHANG QI-XU, BRANCH C D, et al. Mechanisms of injury to normal tissue after radiotherapy: a review[J]. *Plast Reconstr Surg*, 2014, 133(1): 49E-56E.
- [6] NAKABEPPU Y. Cellular levels of 8-Oxoguanine in either DNA or the nucleotide pool play pivotal roles in carcinogenesis and survival of cancer cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15(7): 12543-12557.
- [7] CAIRNS R A, HARRIS I S, MAK T W. Regulation of cancer cell metabolism[J]. *Nat Rev Cancer*, 2011, 11(2): 85-95.
- [8] SONG W J, JIANG P, CAI J P, et al. Expression of cytoplasmic 8-oxo-Gsn and MTH1 correlates with pathological grading in human gastric cancer[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015, 16(15): 6335-6338.
- [9] COSKUN E, JARUGA P, JEMTH A S, et al. Addiction to MTH1 protein results in intense expression in human breast cancer tissue as measured by liquid chromatography-isotope-dilution tandem mass spectrometry[J]. *DNA Repair (Amst)*, 2015, 33: 101-110.
- [10] GAD H, KOOLMEISTER T, JEMTH A S, et al. MTH1 inhibition eradicates cancer by preventing sanitation of the dNTP pool[J]. *Nature*, 2014, 508(7495): 215-221.
- [11] HUBER K V, SALAH E, RADIC B, et al. Stereospecific targeting of MTH1 by (S)-crizotinib as an anticancer strategy[J]. *Nature*, 2014, 508(7495): 222.
- [12] RAMI-PORTA R, BOLEJACK V, CROWLEY J, et al. The IASLC lung cancer staging project: proposals for the revisions of the T descriptors in the forthcoming eighth edition of the TNM classification for lung cancer[J]. *J Thorac Oncol*, 2015, 10(7): 990-1003.
- [13] AKIYAMA S, SAEKI H, NAKASHIMA Y, et al. Prognostic impact of MutT homolog-1 expression on esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Cancer Med*, 2017, 6(1): 258-266.
- [14] NIU Y Z, PAN D B, SHI D F, et al. Influence of chirality of crizotinib on its MTH1 protein inhibitory activity: insight from molecular dynamics simulations and binding free energy calculations[J]. *PLoS One*, 2015, 10(12): e0145219.
- [15] PATEL A, BURTON D G, HALVORSEN K, et al. MutT homolog 1 (MTH1) maintains multiple KRAS-driven pro-malignant pathways[J]. *Oncogene*, 2015, 34(20): 2586-2596.

(收稿日期:2018-10-18 修回日期:2019-04-22)