대한대장항문학회지 제 20 권 제 4 호
J Korean Soc Coloproctol Vol. 20, No. 4, 2004

□ 원 저 □

결장직장 종양과 선종에서의 *c*-met 단백 발현과 임상, 병리학적 인자와의 상관관계

고려대학교 의과대학 외과학교실, [1]한림대학교 의과대학 해부병리학교실

김 진 · 김정윤 · 이원진 · 조성진[1] · 민병욱 · 엄준원 · 조민영 · 서성옥 · 문홍영 · 황정웅

c-Met Expression in Colorectal Carcinoma and Adenomas: Correlation with Clinicopathologic Parameters

Jin Kim, M.D., **Jung Yun Kim,** M.D., **Won Jin Lee,** M.D., **Seong Jin Cho,** M.D.[1], **Byoung Wook Min,** M.D., **Jun Won Um,** M.D., **Min Young Cho,** M.D., **Sung Ock Suh,** M.D., **Hong Young Moon,** M.D., **Cheung Wung Hwang,** M.D.

Department of General Surgery, College of Medicine, Korea University, [1]Department of Pathology, College of Medicine, Hallym University

Purpose: Hepatocyte growth factor (HGF) stimulates proliferation, migration, and morphogenesis of epithelial cells by specifically binding to its receptor *c*-met. Abnomalities of the *c*-met oncogene have been studied in cancers of many organs including thyroid, lung, pancreas, and stomach. However, little is known about the clinical significance of *c*-met oncogene abnormalities in colorectal carcinomas. In this study, we investigated over- expression of the *c*-met protein in colorectal adenomas and adenocarcinomas, and analyzed the clinicopathologic significance of this over-expression. **Methods:** Expression of the *c*-met protein localized in colorectal adenoma and adenocarcinoma tissues was analyzed by using immunohistochemistry. The results were compared with clinicopathologic parameters to find clinical correlation. **Results:** *c*-met protein was detected in 42.5% (17/40) of colorectal cancers and in 10.0% (4/40) of colorectal adenomas (P= 0.001). In colorectal cancer, the proportion of expression of *c*-met protein was 0% (0/40) in stage I, 47.6% (10/40) in stage II, 53.8% (7/40) in stage III and, 0% (0/40) in stage IV. *c*-met protein expression was 18.8% (3/40) in tumors with invasion into the muscularis propria (MP), and 58.3% (14/40) in tumors with invasion beyond the MP. The depth of tumor invasion was a statistically significant factor (P=0.022) for *c*-met expression. **Conclusions:** The *c*-met protein expression was related to the depth of invasion of colorectal cancer and showed a significant difference in its rate of expression between adenoma and adenocarcinomas.
J Korean Soc Coloproctol 2004;20:205-210

Key Words : Proto-oncogene protein *c*-met, Colorectal neoplasms, Adenoma
c-met 단백, 결장직장 종양, 결장직장 선종

서 론

결장직장종양은 서구에서 두 번째로 많은 암에 의한 사망요인이며 우리나라에서도 남녀에서 모두 발생빈도가 증가하고 있는 추세이다.

결장직장암은 대부분 국소 미세 병변(focal crypt lesion)에서부터 선종성 용종의 단계를 거쳐 악성 선암으로 진행되는 것으로 알려진 종양이다[1]. 이러한 암 전단계에서 악성종양으로의 전환에는 *k*-ras 암 유전자의 활성화와 p53 암 억제유전자의 비활성화가 관여한다.[2,3] 최근에는 악성 종양의 대표적인 생물학적 특징인 암세포의 침윤과 전이에 암세포의 이동성 및 세포분열 촉진에 관여하는 *c*-met단백 및 간세포성장인자(hepatocyte growth factor, HGF)가 관여한다는 보고들이 있다.[4-6]

HGF가 결합하는 수용체를 생산하는 유전자는 *c*-met proto-oncogene으로 이 *c*-met단백은 HGF의 tyrosine kinase수용체로서 다양한 장기에서 세포 내 신호전달체계에 관여하며, extracellular 50-kD subunit과 transemembrane 145-kD subunit으로 이루어져 있다.[7-9] *c*-met

접수: 2004년 3월 15일, 승인: 2004년 7월 27일
책임저자: 조민영, 136-705, 서울시 성북구 안암동 5가 126-1
고려대학교 안암병원 외과학교실
Tel: 02-920-5978, 3434, Fax 02-928-1631
E-mail: minyoung@korea.ac.kr

Received March 15, 2004, Accepted July 27, 2004
Correspondence to: Min Young Cho, Department of General Surgery, College of Medicine, Korea University, 126-1, 5-ga, Anam-dong, Seongbuk-gu, Seoul 136-705, Korea
Tel: +82-2-920-5978, 3434, Fax +82-2-928-1631
E-mail: minyoung@korea.ac.kr

단백의 발현이 간, 췌장, 대장, 뇌, 갑상선, 전립선 등 다양한 장기에서 암종의 종양 생물학적 성상에 미치는 관련성에 대한 연구가 이루어져 왔으며, 어떤 암종에서 *c*-met 의 높은 발현은 암종의 전이성 파종 및 예후와 관련이 있다고 알려져 있다.[10] 그러나 현재 국내에서 결장직장종양을 대상으로 한 *c*-met 단백의 연구는 드문 실정이다.

본 연구에서는 각각 40예의 결장직장 선암종과 선종에서 *c*-met 단백의 발현을 함께 조사하고 임상 및 병리학적 인자와의 연관성을 분석하여 *c*-met 단백 발현의 임상, 병리학적 인자와의 상관관계를 알아보고 결장직장 암종의 다단계 암 발생 및 진행 과정에서 *c*-met 단백의 의의를 알아보고자 하였다.

방 법

1) 대상

1995년 1월부터 1996년 12월까지 고려대학교 병원 외과에서 결장직장종양으로 진단받고 대장 절제술을 시행받은 결장직장 암 환자의 조직 중 파라핀 블록 보관 상태와 의무기록 추적이 양호한 40예와 같은 기간에 대장 내시경으로 절제한 선종 40예를 연구 대상으로 하였다.

2) *c*-met 단백 발현

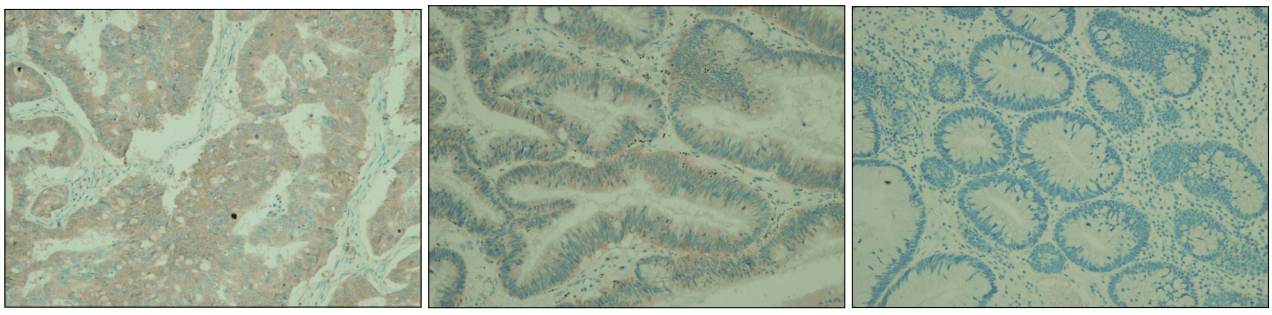
10% 중성 포르말린 고정과 파라핀 포매를 거친 조직을 5～6μm 두께로 연속절편을 만들어 100% xylene으로 3～5분간 탈파라핀하고, 증류수로 함수시킨 후 *c*-met 단백 (Santa Cruz, CA, USA)에 대하여 면역조직화학적 염색을 시행하였다. 이들 단백에 대한 면역조직 화학적 염색은 단백의 항원성을 유지하기 위해 극초단파 또는 pressure cooker를 이용하여 끓는 phosphate buffered saline (PBS)에 5분간 처리하였다. 그리고 4°C의 PBS에 다시 5분간 처리한 후, 내인성 peroxidase의 활성을 억제하기 위해 3%의 과산화수소를 도포한 후, 1 : 100으로 희석된 단클론성의 1차 항체들을 상온에서 2시간 반응시킨 후 PBS액으로 세척하였다. 2차 항체인 biotinylated link antibody (LSAB kit, DAKO, Denmark)와 20분간 반응시킨 후 PBS로 세척하였다. 그리고 streptavidin (Zymed, CA, USA)과 peroxidase가 결합된 용액에 30분간 반응시켰다. 이후 발색반응은 3,3-diaminobenzidine tetrachloride (DAB)로 발색시킨 다음 Mayer's hematoxylin으로 대조염색 후 흐르는 물에 세척하여 실온에 건조시킨 후 봉입하였다. *c*-met 염색 반응의 판정은 주변 배경에 비해 세포질에서 짙은 갈색으로 염색되는 세포를 양성으로 판정하였으며, 전체 종양세포 중 0～5%인 경우를 음성, 5% 이상을 양성으로 구분하였다(Fig. 1).

3) 통계처리

통계적 처리는 PC-SPSS프로그램을 이용하여 *c*-met와 임상병리학적 인자와의 관련성을 chi-square test 및 ANOVA로 유의성을 보았으며 유의수준은 $P<0.05$로 하였다.

결 과

40예의 결장직장 암 환자 중에 60세 이상의 환자가 27예였고, 남자가 25명, 여자가 15명이었다. 종양의 위치는 직장이 23예, 결장이 17예였고, 암종의 분화도는 고분화암이 22예, 중간분화암이 17예, 저분화암이 1예였다. 전체 40예 중 CEA가 5 ng/ml 이상으로 증가된 예는 13예였다. TNM병기는 I, II, III, IV기가 각각 5예, 21예, 13예, 1예로 주로 II기와 III기가 대부분이



Strong positive in adenocarcinoma　Weak positive in adenocarcinoma　Negative in adenoma

Fig. 1. Immunohistochemical stains for *c-Met* protein (×400).

었다(Table 1).

c-met 단백에 대한 면역조직화학적 염색 결과, 정상 점막에서는 약하게 염색되었으며, 종양 세포에서는 세포질에서 약양성에서 강양성에 이르기까지 다양한 강도로 염색되었다(Fig. 1).

c-met 단백의 발현은 총 40예의 암종 중 17예(42.5%)에서 나타났으며 40예의 선종 중에서는 4예(10.0%)에서 나타나 선종에서보다 선암에서 더 높은 발현율을 보였다(Table 3, P=0.001). 40예의 선암 환자 중 60세 이하의 환자군에서는 30.8%, 60세 이상의 환자군에서

Table 1. Clinicopathologic characteristics with *c*-met expression

Variable category	No. of case	*c*-met		P value
		Negative (%)	Positive (%)	
Age 40	40			
≦60 years		9 (69.2)	4 (30.8)	NS
>60 years		14 (51.9)	13 (48.1)	
Sex	40			
Male		15 (60.0)	10 (40.0)	NS
Female		8 (53.3)	7 (46.7)	
Location	40			
Colon		10 (58.8)	7 (41.2)	NS
Rectum		13 (56.5)	10 (42.5)	
Histologic grade	40			
Well		15 (68.2)	7 (31.8)	NS
Moderate		7 (41.2)	10 (58.8)	
Poor		1 (100.0)		
Preoperative CEA level (ng/ml)	36			
≦5		14 (60.9)	9 (39.1)	NS
>5		7 (53.8)	6 (46.2)	

Table 2. TNM staging with *c*-met expression

Variable category	No. of case	*c*-met		P value
		Negative (%)	Positive (%)	
TNM stage	40			
I		5 (100.0)		
II		11 (52.4)	10 (47.6)	NS
III		6 (46.2)	7 (53.8)	
IV		1(100.0)		
Tumor invasion	40			
to MP*		13 (81.3)	3 (18.8)	0.022
beyond MP*		10 (41.7)	14 (58.3)	
No. of Lymph node invasion	40			
0		16 (61.5)	10 (38.5)	
1～3		5 (50.0)	5 (50.0)	NS
≧4		2 (50.0)	2 (50.0)	
Recurrence	40			
No		15 (60.0)	10 (40.0)	NS
Yes		8 (53.3)	7 (47.7)	

*MP=muscularis propria

Table 3. Comparison of *c*-met expression in colorectal carcinoma to the colorectal adenoma

	c-met		P value
	Negative (%)	Positive (%)	
Adenoma	36 (90.0)	4 (10.0)	0.001
Adenocarcinoma	23 (57.5)	17 (42.5)	

는 48.1%에서 발현되었으나 통계적인 유의성은 없었다. 환자의 성별에 따라서는 남자에서 40.0%, 여자에서 46.7%로 차이가 없었으며, 암종의 위치에 따라서도 결장암에서 41.2%, 직장암에서 43.5%로 역시 차이가 없었다. 암종의 분화도에 따라 고분화 선암(well differentiated adenocarcinoma)에서는 31.8%에서 발현된 반면 중등도 분화 선암(moderately differentiated adenocarcinoma)에서는 58.8%에서 발현되어 고분화 암에 비해 높은 발현을 보였으나 통계적 의미는 없었으며, 저분화 암 1예에서는 발현을 보이지 않았다. 수술 전 CEA 수치가 5 ng/ml 이하인 환자들에서는 39.1%, 5 ng/ml 이상인 환자들에서는 46.2%의 발현을 보여 통계학적으로 의미 있는 차이는 없었다. TNM병기에 따라 1기, 2기, 3기, 4기군에서 각각 0 (0%), 10 (47.6%), 7 (53.8%), 0예(0%)에서 발현되어 병기에 따른 발현 양상에서 통계학적 유의성은 없었다. 암종의 침윤 깊이에 따른 발현은 고유근층까지만 침범된 군과 고유근층 이상 침범된 군으로 구분하여 비교하면 각각 18.8%와 58.3%로 고유근층의 침윤 유무에 따른 발현의 차이가 있음을 알 수 있었다(P=0.022). 중요한 예후인자로 알려진 절제 림프절의 암 전이 정도(N 병기)에 따른 발현의 차이는 없었으며, 재발 여부에 따른 차이도 없었다(Table 2).

고 찰

결장직장종양의 발생기전에 대하여 한 단계가 아닌 여러 단계를 거쳐 발생한다는 것은 오래 전부터 생각되어 왔으며 Fearon과 Vogelstein[1]은 이러한 사실들을 바탕으로 결장직장암의 발생기전으로 암 유전자의 돌연변이적 활성화(mutational activation of oncogene)와 암 억제유전자의 비활성화(mutational inactivation of tumor suppressor gene), 악성종양이 되기 위한 유전자 돌연변이들, 단계적인 것보다는 집합적인 유전학적 변화 등을 제시하였으며 이는 널리 받아들여지고 있다.

이러한 유전자의 변화와는 별도로 최근의 연구에서는 간세포 성장인자와 그 수용체인 *c*-met단백의 발현이 악성종양의 생성과정에 관여하는 것으로 제시되고 있다. HGF (hepatocyte growth factor)는 일명 분산인자(scatter factor, SF)라고도 하는데 이는 간세포의 증식을 촉진하는 인자 중 가장 강력한 인자로 알려져 왔다. 그러나 최근에는 간세포뿐만 아니라 위장관 조직의 상피세포나 각종 내피세포의 성장을 촉진하는 것으로 밝혀졌고[6] 정상세포의 성장뿐만 아니라 위암, 췌장암, 대장암 등의 일부 암세포의 증식성, 운동성, 침투성 및 혈관형성의 촉진에 관여한다고 하였다.[11-13] *c*-met 수용체, HGF와 암종의 생물학적 성상에 미치는 영향은 결장직장암에 대한 연구 이전에 다른 다양한 장기의 암종에 대해 먼저 연구되어왔으며 여러 암종에서 *c*-met의 높은 발현은 암종의 전이성 파종과 예후에 관련이 있다고 알려져 있다.[10] Bieche 등[14]은 유방암에서 혈 행성 원격전이의 억제 역할을 하는 *c*-met유전자 위치에 7번 염색체 장관에서의 이형성의 소실이 영향을 주어 독립적인 예후 인자로 작용한다고 하였다. 췌장암에서도 *c*-met 수용체의 상향조절(up-regulation)이 암 발생의 초기 단계에서 중요한 병인적 역할을 하며, *c*-met 발현의 소실은 더 불량한 예후를 가져온다고 하였으며[15], 최근 방광암 환자에서 *c*-met 단백의 발현이 종양의 크기와 병기가 관련이 있다고 보고되고 있고 이런 연구들은 *c*-met의 초기단계의 암종의 진행과 조기 치료의 표적으로의 가능성을 제시하고 있다.[16] 이후 *c*-met 단백 발현의 결장직장종양 발생과정에서의 의의에 대한 많은 연구들이 이루어졌으나, 원발성 대장암에서의 조기 침윤과 전이에서 *c*-met의 역할은 논란이 있다. 원발성 대장암에서의 *c*-met mRNA와 단백질의 발현은 Northern blot과 RT-PCR의 방법으로 30%에서 91% 사이에서 보고었으며, 반면 Western blot과 면역형광염색법에 의해서는 57%에서 100%로 보고되었다.[17-22] HGF/SF 배위자(ligand)는 대장암의 발생에서 다양한 형태 반응을 유발하는 것으로 보고되고 있다.[10] *c*-met의 종양형성 활성도는 HGF/*c*-met 신호 전달 체계(signaling pathway)의 탈조절(deregulation)에 의존한다. Tyrosine kinase 수용체의 구조적 활성화는 *c*-met 과발현과 배위자의 활성화에 의해 얻어진다. *c*-met의 구조적 활성화는 세포전환(cellular transformation) 뿐만 아니라 종양 세포의 이동과 침윤을 유도하게 한다. 거기에 HGF/SF 배위자는 cadherin을 전사하향조절(transcriptional down-regulation)로 세포간 유착 이음부(cellular adherent junction)를 불안정하게 한다. 또 HGF/SF는 기질 금속단백분해효소(matrix metalloproteinase)의

전사치를 높인다. 종합적으로 이런 결과는 암종의 침윤과 전이능력을 촉진하게 되며, in vitro에서 HGF/SF는 *c*-met 양성 암세포의 인테그린(integrin)을 통한 세포외 기질(extracelluar matrix)에 부착을 증진시킨다고 알려져 있다.[23]

Umeki 등[17]은 43개의 결장직장암 표본 중 12개(30%)에서 *c*-met 단백의 과발현을 검출하였고 이 과발현을 보이는 경우 종양의 크기는 더 크나 병기, 분화도, 종양표지자(CEA), 생존율과는 상관성이 없다고 하였다. Ajisaka 등[24]은 *c*-met 단백은 종양의 T병기가 증가할수록, 간전이가 있는 환자에서 많이 발현되고 림프절 전이나 복막전이와는 연관성이 없다고 하여 *c*-met이 결장직장암의 성장과 간전이에 중요한 역할을 할 수 있다고 하였다. Fujita 등[22]도 *c*-met 단백의 발현이 간전이에 역할을 할 것이라고 하였으나 임상병리학적 요인과 연관성은 없다고 하였다. Hiscox 등[25]은 mRNA 단계에서 100%의 *c*-met 발현과 단백 단계에서는 75%의 *c*-met 단백 발현을 보고해 본 연구와 다른 저자들의 연구에서보다 높은 발현을 보였다. 그러나 여기서도 암의 병기나 분화도와는 상관성이 없다고 하여 본 연구결과와 유사하였다. 또 Takeuchi 등[26]은 *c*-met이 원발성 종양의 침윤깊이와 림프절 전이와 관련이 있다고 보고하였고, T1과 T2에서 *c*-met mRNA의 복사가 증가되어, *c*-met의 과발현이 초기의 대장암의 발전에서 암세포의 과도한 증식과 국소전이의 가능성에 중요한 역할을 할 것으로 제안하였으며, Nakamura 등[27]은 높은 전이성을 갖는 대장암의 cell line에서 *c*-met의 발현이 증가됨을 보인다고 하여 *c*-met mRNA의 과발현은 종양의 크기(T)와 림프절 전이(N) 요인과 관련하여 잠재적인 지표로 생각된다고 하였다.

본 연구에서는 전체 40예의 암종 중 17예(42.5%)에서 *c*-met 단백의 발현을 보였으며 이는 환자의 나이, 성별, 종양의 위치, 분화도, CEA수치, 병기, 재발여부 등과는 상관관계를 보이지 않았다. 암종의 진행 과정은 기저막을 침윤하는 데 시간이 많이 소요되고, 또 기저막을 관통한 후에 그 진행이 가속화한다고 알려져 있다. 본 연구에서 *c*-met 단백의 발현은 고유근층의 침윤의 유무에 따른 발현의 차이를 보여 이는 *c*-met의 발현이 림프절 전이, 혈행성전이보다는 결장직장암의 국소 침윤성을 나타내는 지표로 생각된다.

한편 본 연구에서는 대장내시경으로 절제한 선종성 용종(adenomatous polyp) 40예를 연구대상에 포함시켜 *c*-met 단백 발현을 선암종에서의 결과와 비교하였다. *c*-met 단백의 발현은 총 40예의 암종 중 17예(42.5%)에서 나타났으며 40예의 선종 중에서는 4예(10.0%)에서 나타나 선종에서보다 선암에서 더 높은 발현을 보였다(P=0.001). *c*-met 단백의 발현이 암종과 비암종간에 유의한 차이를 나타내는 것으로 보아 결장직장 암종의 초기단계에서 침윤에 관여하는 것으로 생각된다.

결 론

현재 종양으로의 전환, 종양의 진행, 전이의 과정에 기능적으로 관련하는 많은 세포표면 또는 표면관련 분자가 확인되었다. *c*-met 단백은 이러한 세포표면 분자의 하나로 본 연구에서 40예의 선암종중 17예(42.5%), 40예의 선종 중 4예(10.0%)에서 발현되어 암종에서 더 많이 발현되었고, 결장직장 암종에서 고유근층을 침범한 경우에서 더 많이 발현되어 침윤깊이와 연관성을 보여 이는 다른 연구들의 결과와 유사하였으나 림프절 전이 상태, 병기, 분화도 등 다른 임상병리학적 인자들과는 연관성을 보이지 않아 *c*-met 단백은 결장직장암의 진행 단계 가운데 원격전이 보다는 암종의 국소적인 침윤과정에 관여하는 것으로 생각된다.

REFERENCES

1. Fearon ER, Vogelstein B. Agenetic model for colorectal tumorigenesis. Cell 1990;61:759-67.
2. Bos JL, Fearon ER, Hamilton SR, Verlaan-de Vries M, van Boom JH, van der Eb AT, et al. Prevalence of ras gene mutations in human colorectal cancers. Nature 1987;327: 293-7.
3. Fearon ER, Hamilton SR, Vogelstein B. Clonal analysis of human colorectal tumor. Science 1987;238:193-7.
4. Dignass AU, Lynch-Devaney K, Podolsky DK. Hepatocyte growth factor/scatter factor modulates intestinal epithelial cell proliferation and migration. Biochem Biophys Res Commun 1994;202:701-9.
5. Kato Y, Yu D, Lukish JR, Schwartz MZ. Hepatocyte growth factor enhances intestinal mucosal cell function and mass in vivo. J Pediatr Surg 1997;32:991-4.
6. Goke M, Kanai M, Podolsky DK. Intestinal fibroblasts regulate intestinal epithelial cell proliferation viahepatocyte growth factor. Am J Physiol 1998;274(5 pt 1):G809-18.
7. Park M, Dean M, Kaul K, Braun MJ, Gonda MA, Vande Woude G. Sequence of MET protooncogene cDNA has features characteristic of the tyrosine kinase family of growth-factor receptors. Proc Natl Acad Sci USA 1987;84: 6379-83.
8. Bottaro DP, Rubin JS, Faletto DL, Chan AM, Kmiecik TE, Vande Woude GF, et al. Identification of the hepatocyte growth factor receptor as the c-met proto-oncogene product.

Science 1991;251:802-4.
9. Di Renzo MF, Narsimhan RP, Olivero M, Bretti S, Giordano S, Medico E, et al. Expression of the MET/HGF receptor in normal and neoplastic human tissues. Oncogene 1991;6: 1997-2003.
10. Trusolino L, Comoglio PM. Scatter-factor and semaphorin receptors: cell signaling for invasive growth. Nat Rev Cancer 2002;2:289-300.
11. Otte JM, Schmitz F, Kiehne K, Stechele HU, Banasiewicz T, Krokowicz P, et al. Functional expression of HGF and its receptor in human colorectal cancer. Digestion 2000;61: 237-46.
12. Kiehne K, Herzig KH, Folsch UR. C-met expression in pancreatic cancer and effects of hepatocyte growth factor on pancreatic cancer cell growth. Pancreas 1997;15:35-40.
13. Nagamine K, Shibamoto S, Takeuchi K, Miyazawa K, Kitamura N, Chatani Y, et al. Dissociation of c-fos induction and mitogen-activated-protein kinase activation from the hepatocyte-growth-factor-induced motility response in human gastric carcinoma cells. Eur J Biochem 1996;236: 476-81.
14. Bieche I, Champeme WH, Matifas F, Hancene K, Callahan R, Lidereau R. Loss of heterozygosity on chromosome 7q and aggressive primary breast cancer. Lancet 1992;339: 139-43.
15. Furukawa T, Duguid WP, Kobari M, Matsuno S, Tsao MS. Hepatocyte growth factor and MET receptor expression in human pancreatic carcinogenesis. Am J Pathol 1995;147: 889-95.
16. Cheng HL, Trink B, Tzai TS, Liu HS, Chan SH, Ho CL, et al. Overexpression of c-met as a prognostic indicator for transitional cell carcinoma of the urinary bladder: a comparison with p53 nuclear accumulation. J Clin Oncol 2002;20: 1544-50.
17. Umeki K, Shiota G, Kawasaki H. Clinical significance of c-met oncogene alterations in human colorectal cancer. Oncology 1999;56:314-21.
18. Liu C, Park M, Tsao MS. Overexpression of c-met proto-oncogene but not epidermal growth factor receptor or c-erbB-2 in primary human colorectal carcinomas. Oncogene 1992;7:181-5.
19. Di Renzo MF, Olivero M, Giacomini A, Porte H, Chastre E, Mirossay L, et al. Overexpression and amplification of the met/HGF receptor gene during the progression of colorectal cancer. Clin Cancer Res 1995;1:147-54.
20. Wielenga VJ, van der Voort R, Taher TE, Smit L, Beuling EA, van Krimpen C, et al. Expression of c-met and heparan-sulfate proteoglycan forms of CD44 in colorectal cancer. Am J Pathol 2000;157:1563-73.
21. Browning M, Petronzelli F, Bicknell D, Krausa P, Rowan A, Tonks S, et al. Mechanisms of loss of HLA class I expression on colorectal tumor cells. Tissue Antigens 1996; 47:364-71.
22. Fujita S, Sugano K. Expression of c-met proto-oncogene in primary colorectal cancer and liver metastases. Jpn J Clin Oncol 1997;27:378-83.
23. Weimar IS, de Jong D, Muller EJ, Nakamura T, van Gorp JM, de Gast G C, et al. Hepatocyte growth factor/scatter factor promotes adhesion of lymphoma cells to extracellular matrix molecules via α4β1 and αβ51 integrins. Blood 1997;89: 990-1000.
24. Ajisaka H, Nishimura G, Tsuneda A, Fujita H, Michiwa Y, Kawamura T, et al. The expression of cMET/hepatocyte growth factor receptor in colorectal cancer. Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi 1998;95:750-4.
25. Hiscox SE, Hallett MB, Puntis MC, Nakamura T, Jiang WG. Expression of the HGF/SF receptor, c-met, and its ligand in human colorectal cancers. Cancer Invest 1997;15:513-21.
26. Takeuchi H, Bilchik A, Saha S, Turner R, Wiese D, Tanaka M, et al. c-MET expression level in primary colon cancer: a predictor of tumor invasion and lymph node metastases. Clin Cancer Res 2003;9:1480-8.
27. Nakamura Y, Okazaki K, Shibao K, Sako T, Hirata K, Nagata N, et al. Alterative expression of the collagenase and adhesion molecules in the highly metastatic clones of human colonic cancer cell lines. Clin Exp Metastasis 1998;16:461-9.