

IGF- I R 对乳腺癌新辅助化疗疗效的预测价值

The Significance of Insulin-like Growth Factor I Receptor in the Efficacy Prediction for Neoadjuvant Chemotherapy in Patients with Breast Cancer

LU Xiang, CHEN Cai-ping, WU Wan-xin, et al.

陆翔, 陈彩萍, 邬万新, 张燕萍, 韩文兰, 陆宁
(嘉兴市第一医院, 浙江 嘉兴 314000)

摘要: [目的] 探索 IGF- I R 对乳腺癌新辅助化疗(NAC)疗效的预测价值。[方法] 纳入 40 例接受 NAC 的原发性乳腺癌患者, 测定 NAC 前肿瘤组织中 IGF- I R 的表达情况, 分析其与 NAC 疗效之间的关系。[结果] IGF- I R 阳性率为 42.5%(17/40)。IGF- I R 阴性患者在接受 NAC 后的 PR 率为 82.6%, 高于 IGF- I R 阳性患者(47.1%, $P=0.018$)。对化疗方案进行分层分析, 在蒽环类药物组中, IGF- I R 阴性患者的 PR 率显著高于 IGF- I R 阳性患者(83.3% vs 33.3%, $P=0.013$), 而在蒽环联合紫杉类药物组中, IGF- I R 表达情况与 PR 率无关(81.8% vs 80.0%, $P=0.931$)。[结论] 测定 IGF- I R 可以预测乳腺癌 NAC 的疗效, 指导 NAC 方案的选择。对 IGF- I R 阴性的患者, 预计 NAC 的有效率较高, 建议实施 NAC, 首选蒽环类药物方案, 而对 IGF- I R 阳性的患者, 预计 NAC 的有效率较低, 不建议首选 NAC, 如确需选择 NAC, 则建议采用蒽环联合紫杉类药物的方案。
关键词: 胰岛素样生长因子-1 受体; 乳腺肿瘤; 新辅助化疗; 疗效
中图分类号: R737.9 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2013)01-0060-04

新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy, NAC)可以使肿瘤降期、降低手术难度、获得化疗方案的体内敏感性, 是局部晚期乳腺癌的重要治疗手段。但是, 约 8%~10% 的患者在接受 NAC 后出现疾病继续进展的情况, 甚至失去手术机会。因此, 在实施 NAC 前如何准确预测其疗效十分重要。遗憾的是, 至今为止尚未发现公认的能够准确预测 NAC 疗效的工具。已较多的研究提示胰岛素样生长因子-1 受体(insulin-like growth factor receptor 1, IGF- I R)在乳腺癌的发生、发展、转移方面扮演着重要的角色, 但未涉及 NAC 疗效预测领域的研究。本文旨在研究 IGF- I R 对乳腺癌 NAC 疗效的预测价值。

1 资料与方法

1.1 材料

选择 2006 年 1 月 1 日至 2012 年 7 月 31 日在嘉兴市第一医院就诊并经病理检查证实的原发性乳

腺癌患者, 共计 40 例。患者均为女性, 年龄 31~71 岁, 平均(50.7±8.8)岁, 中位年龄 52.5 岁。绝经前患者 22 例, 绝经后患者 18 例。组织学类型: 浸润性导管癌 37 例, 浸润性小叶癌、浸润性筛状癌、黏液癌各 1 例。按 2002 年 AJCC 第 6 版乳腺癌 TNM 分期方案: IIb 期 9 例, IIIa 期 14 例, IIIb 期 11 例, IIIc 期 6 例。

1.2 治疗方法

所有患者经乳房肿块空心针穿刺和腋窝淋巴结细针穿刺检查确诊为原发性乳腺癌, 结合体检、超声、钼靶、CT、MRI 等检查确定 TNM 分期。实施 NAC 前均签署知情同意书, 告知其利弊。NAC 方案包括 CE (环磷酰胺+表柔比星)/FEC (氟尿嘧啶+表柔比星+环磷酰胺)/CAF (环磷酰胺+吡柔比星+氟尿嘧啶)共 24 例, TEC (多西他赛+表柔比星+环磷酰胺)/TE (多西他赛+表柔比星)/PE (紫杉醇+表柔比星)共 16 例。化疗周期 2~4 次, 平均(2.3±0.6)次。第 2 次化疗末评估疗效, 有效者可选择继续 NAC 或手术, 无效者转手术。所有患者在 NAC 后接受根治性手术(包括乳腺癌改良根治术 39 例和保乳根治术 1 例)。

基金项目: 嘉兴市科技计划项目(2009AY2035)
收稿日期: 2012-08-15; 修回日期: 2012-09-22

1.3 NAC 疗效评价

NAC 后再次进行全身肿瘤评估,肿瘤大小根据体检和超声检查获得。采用实体瘤的疗效评价标准(RECIST,1999)。CR:所有目标病灶消失。PR:基线病灶长径总和缩小 $>30\%$ 。PD:基线病灶长径总和增加 $>20\%$,或出现新病灶。SD:基线病灶长径总和和缩小但未达 PR 或有增加但未达 PD。

1.4 IGF- I R 的检测

采集 NAC 前乳房原发病灶空心针穿刺组织石蜡切片,使用免疫组化方法测定肿瘤组织中 IGF- I R 的表达情况。免疫组化采用 EnVision 二步法:石蜡连续切片,脱蜡、水化。切片入 0.01mol/L 柠檬酸缓冲液(pH=6.0)微波炉内抗原修复 20min。切片滴加 IGF- I R(SC-1011703, 1:200, Santa cruz)抗体,4℃孵育过夜。采用二抗(Dako REALTM EnVisionTM Detection System)试剂盒和 DAB 显色。除去一抗孵育的切片作阴性对照。

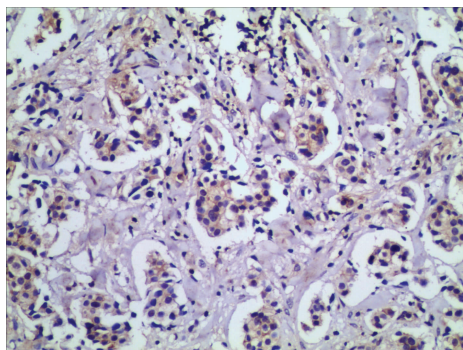


Figure 1 Positive expression of IGF- I R in breast cancer(x200)

IGF- I R 定位于细胞膜和细胞浆。以乳腺癌细胞膜、细胞浆上出现棕黄色颗粒染色为阳性细胞。应用阳性细胞百分比法进行结果整理。阴性:阳性细胞 $<1\%$;阳性:阳性细胞 $\geq 1\%$ (Figure 1)。

1.5 统计学处理

统计分析采用 SPSS 17.0 软件。计数资料的比较采用卡方检验, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

本研究所有患者 NAC 后 PR 27 例(67.5%),SD 13 例(32.5%),无 CR、PD 病例。

40 例患者中出现 IGF- I R 阳性表达的有 17 例,阳性率为 42.5%(17/40)。在 17 例 IGF- I R 阳性的患者中,有 8 例患者 NAC 疗效达到 PR,PR 率为 47.1%(8/17)。在 23 例 IGF- I R 阴性的患者中,有 19 例患者 NAC 疗效达到 PR,PR 率为 82.6%(19/23)。两组 PR 率差异有统计学意义($P=0.018$)(Table 1)。

在蒽环类药物组中,IGF- I R 阴性患者的 PR 率显著高于 IGF- I R 阳性患者(83.3% vs 33.3%, $P=0.013$)。而在蒽环联合紫杉类药物组中,IGF- I R 表达情况与 PR 率无关(81.8% vs 80.0%, $P=0.931$)。比较两层中不同 IGF- I R 状态下的 PR 率,可见 IGF- I R 阳性而仅接受蒽环类化疗的患者 PR 率较低(33.3%),其余 3 类患者 PR 率相对较高(Table 1)。

从两个化疗方案层中 IGF- I R 的表达情况可以看到,在两层中 IGF- I R 的表达差异无统计学意义,这可排除两层中 IGF- I R 表达差异导致 PR 率差异的可能(Table 2)。

Table 1 The relationship between IGF- I R expression and response of NAC

Groups	n	NAC response	IGF- I R		χ^2	P
			Negative case(%)	Positive case(%)		
Total	40	PR	19/23(82.6)	8/17(47.1)	5.631	0.018
		SD	4/23(17.4)	9/17(52.9)		
Anthracyclines	24	PR	10/12(83.3)	4/12(33.3)	6.171	0.013
		SD	2/12(16.7)	8/12(66.7)		
Anthracyclines combined with taxanes	16	PR	9/11(81.8)	4/5(80.0)	0.007	0.931
		SD	2/11(18.2)	1/5(20.0)		

Table 2 IGF- I R expression in two chemotherapy regemin groups

Groups	n	IGF- I R		χ^2	P
		Negative case	Positive case		
Anthracyclines	24	12	12	1.381	0.240
Anthracyclines combined with taxanes	16	11	5		

3 讨论

NAC 适用于局部晚期乳腺癌患者, 以及除了肿瘤大小以外符合保乳手术其他标准的要求保乳的患者。有学者通过对乳腺癌 NAC 后的病理大切片研究发现, 大部分患者的肿瘤细胞在原肿瘤范围内原位消散, 病理范围没有缩小, 只有少数患者的肿瘤呈同心圆式的向心性退缩且周围无癌灶残留, NAC 后的保乳手术仍存在切缘阳性或远处癌残留的风险^[1]。因此, NAC 主要适用于肿瘤较大、淋巴结肿大或融合、直接手术有难度的局部晚期乳腺癌患者。对这类患者实施 NAC, 一旦失败, 极有可能出现转移性肿瘤, 患者将失去手术机会, 无法治愈。所以, 对这类患者是否实施 NAC、如果实施 NAC 选择哪种方案需要十分慎重。但至今为止尚未发现公认的能够准确预测 NAC 疗效的工具, 因此有必要在这一领域进行深入研究。

本研究中, PR 率为 67.5%, SD 率为 32.5%, 无 CR、PD 病例, 与其他研究存在差异^[2]。这可能与 NAC 周期数(平均 2.3 ± 0.6 次)相对较少有关。由于本研究在地级医院实施, 患者主要来自村镇, 低学历和文盲的比例相对较大, 对 NAC 存在较普遍的抗拒心理, 使得 NAC 的实施存在一定难度。无论两次 NAC 后疗效评价如何, 患方通常会催促医生尽快手术, 拒绝再次 NAC, 因此 NAC 周期数相对较少。相信随着 NAC 周期数的增加, 敏感患者肿瘤持续缩小, 可能出现 CR 病例, 而耐药患者肿瘤持续增大, 可能出现 PD 病例。

IGF- I R 是一种跨膜的酪氨酸蛋白受体, 其与相应配体(主要是胰岛素样生长因子 1)结合后产生自磷酸化, 使其下游底物发生一系列的磷酸化, 通过激活磷酸酯酰肌醇-3 激酶 (PI3K)Akt 或 Ras/Raf-1/促分裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路, 使 Bel 家族中的 BAD 蛋白发生磷酸化失活, 从而使细胞免于凋亡。同时, MAPK 通路还可以将信号传至核内导致核转录因子的激活, 促进细胞增殖^[3]。许多恶性肿瘤能够过量表达 IGF- I R^[4,5], 促使肿瘤不断生长。体外实验表明, 阻断 IGF- I R 活化可以抑制肿瘤细胞增殖, 并导致其大量凋亡^[6,7]。

本研究发现, IGF- I R 阴性的乳腺癌患者有较高的 PR 率, 即 IGF- I R 阴性患者对 NAC 的敏感性

更高, 而 IGF- I R 阳性患者相对耐药。在肺癌患者中也存在类似的现象^[8]。提示 IGF- I R 信号通路参与了化疗耐药的相关环节。进一步对化疗方案进行分层分析, 发现在蒽环类药物层(包括 CE/CEF/CAF)中 IGF- I R 阴性患者的 PR 率显著高于 IGF- I R 阳性患者, 而在蒽环联合紫杉类药物层(TEC/TE/PE)中, 无论 IGF- I R 状态如何, NAC 的 PR 率均较高, 两者无统计学差异。因此推测 IGF- I R 信号通路可能仅参与了蒽环类药物耐药的相关环节, 而对蒽环联合紫杉类药物的化疗方案不产生耐药作用, 即加入紫杉类药物后 IGF- I R 的耐药机能失效了。由于蒽环类药物和紫杉类药物作用机制的差异, 使得这一现象的出现变得合理。

基于 IGF- I R 信号通路可能仅参与了蒽环类药物耐药环节的推测, 在对乳腺癌患者实施 NAC 前应测定 IGF- I R 的表达情况, 以此预测 NAC 的疗效, 并指导 NAC 方案的选择。对 IGF- I R 阴性的患者, 预计 NAC 的有效率较高, 建议实施 NAC, 可以选择蒽环类方案或蒽环联合紫杉类药物的方案, 考虑到前者的副作用相对较小, 故首选蒽环类方案。而对 IGF- I R 阳性的患者, 预计 NAC 的有效率较低, 不建议首选 NAC, 如患者确为局部晚期乳腺癌, 在不实施 NAC 的情况下直接进行根治性手术的难度较大, 则在向患方充分说明 NAC 的必要性及较低的有效率后, 建议采用蒽环联合紫杉类药物的方案, 尽量避免采用不含有紫杉类药物的方案。通过 NAC 前测定 IGF- I R 状态, 可以筛选高敏患者, 并制定合适的化疗方案, 使患者获得更合理的个体化治疗, 尽量减少 NAC 失败导致患者失去手术机会的事件发生。

同样基于 IGF- I R 信号通路可能仅参与了蒽环类药物耐药环节的推测, 除接受 NAC 的患者外, 对于未接受 NAC 的患者, 术后同样需要测定 IGF- I R 的表达情况。对于 IGF- I R 阳性的患者, 术后辅助化疗也应该包括蒽环类和紫杉类药物, 避免单用蒽环类药物而出现耐药。

综上所述, 测定 IGF- I R 可以预测乳腺癌新辅助化疗的疗效, 指导新辅助化疗方案的选择。IGF- I R 阴性患者接受新辅助化疗有较高的有效率, 其机制可能是 IGF- I R 通路参与了化疗药物(特别是蒽环类药物)耐药的相关环节。由于本研究的样本量较少, 在今后的研究中, 应继续扩大样本量来验证这一结论。同时, 可考虑对 IGF- I R 阳性患者加用 IGF-

IGF-1R 抑制剂,以期阻断 IGF-1R 通路,减少耐药事件的发生。

参考文献:

- [1] Chen SZ, Wang YS, Mao WB, et al. Tumor shrinkage model following neoadjuvant chemotherapy by whole mount serial sections in patients with locally advanced breast cancer [J]. Journal of Chinese Oncology, 2011, 17(6):444-447.[陈述政,王永胜,毛卫波,等.局部晚期乳腺癌新辅助化疗后肿瘤退缩模式的病理大切片研究[J].肿瘤学杂志,2011,17(6):444-447.]
- [2] Yuan P, Xu BH, Wang JY, et al. An analysis of influence factors on neoadjuvant chemotherapy efficacy in 69 young women with breast cancer[J]. Journal of Chinese Oncology, 2010, 17(2):136-138.[袁梵,徐兵河,王佳玉,等.69例年轻乳腺癌新辅助化疗的疗效和影响因素分析[J].肿瘤学杂志,2011,17(2):136-138.]
- [3] Huang GL, Zhang JQ, Wu YP, et al. Influence of neoadjuvant chemotherapy on insulin-like growth factor-1 receptor expression of breast cancer patients [J]. Chinese Journal of Bases and Clinics in General Surgery, 2009, 16(10):834-837.[黄桂林,张剑权,吴毅平,等.新辅助化疗对乳腺癌患者胰岛素样生长因子-1受体表达的影响[J].中国普外基础与临床杂志,2009,16(10):834-837.]
- [4] Lu X, Han WL, Wu WX, et al. Expression of insulin-like growth factor-1 receptor in breast cancer [J]. Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment, 2010, 17(6):442-445.[陆翔,韩文兰,邬万新,等.乳腺癌组织胰岛素样生长因子-1受体表达的研究[J].中华肿瘤防治杂志,2010,17(6):442-445.]
- [5] Wu H, Chen KS. Expression and correlation of IGF-1 and IGF-1R in esophageal squamous cell carcinoma[J]. Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment, 2008, 15(11):826-828.[吴慧,陈奎生.食管鳞癌组织 IGF-1 和 IGF-1R 的表达及其相关性研究[J].中华肿瘤防治杂志,2008,15(11):826-828.]
- [6] Shen MR, Hsu YM, Hsu KF, et al. Insulin-like growth factor 1 is a potent stimulator of cervical cancer cell invasiveness and proliferation that is modulated by α v β 3 integrin signaling[J]. Carcinogenesis, 2006, 27(5):962-971.
- [7] Maloney EK, McLaughlin JL, Dagdigian NE, et al. An anti-insulin-like growth factor 1 receptor antibody that is a potent inhibitor of cancer cell proliferation [J]. Cancer Res, 2003, 63(16):5073-5083.
- [8] Ning XH, Wang YZ, Bai CM, et al. Clinical significance of insulin-like growth factor-1 receptor in platinum-based chemotherapy for non-small cell lung cancer [J]. Acta Academiae Medicinae Sinicae, 2010, 32(4):366-370.[宁晓红,王毓洲,白春梅,等.胰岛素样生长因子-1受体在非小细胞肺癌含铂化疗中的意义[J].中国医学科学院学报,2010,32(4):366-370.]