

HMGI-C 在预测乳腺癌患者表阿霉素治疗疗效中的作用

林道浙,潘升华,庄微雅,薛迪新,陈哈哈,吴伟力,余 铭,陈积贤
(温州医科大学附属第三医院,瑞安市人民医院,浙江 瑞安 325200)

摘要: [目的] 探讨高迁移率族蛋白 HMGI-C 在预测乳腺癌患者表阿霉素治疗效果中的作用。[方法] 接受表阿霉素新辅助化疗的乳腺癌患者 62 例,检测其癌组织标本的 HMGI-C 表达情况,并分析其表达和表阿霉素治疗疗效的关系。[结果] 62 例乳腺癌患者 HMGI-C 蛋白总体阳性率为 48.4%(30/62);HMGI-C 阳性乳腺癌患者表阿霉素治疗有效率显著高于阴性患者($P<0.05$);HMGI-C 的表达与乳腺癌组织学分级、Ki-67 及 Her-2 呈正相关($P<0.05$),与 ER 及 PR 呈负相关($P<0.05$),与年龄无关。[结论] HMGI-C 表达情况与乳腺癌患者表阿霉素治疗疗效有密切关系,HMGI-C 阳性表达强度越高,患者表阿霉素化疗有效率也越高,可作为预测表阿霉素化疗敏感性的指标。

关键词: 乳腺肿瘤;HMGI-C;表阿霉素;药物治疗

中图分类号:R737.9 文献标识码:A 文章编号:1671-170X(2016)09-0733-05
doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2016.09.B009

Expression of HMGI-C in Prediction of Efficacy of Epirubicin in Treatment of Breast Cancer

LIN Dao-zhe, PAN Sheng-hua, ZHUANG Wei-ya, et al.

(The Third Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Rui'an People's Hospital, Rui'an 325200, China)

Abstract: [Objective] To investigate the expression of high mobility group protein (HMGI-C) in predicting the therapeutic effect of epirubicin in breast cancer. [Methods] Sixty-two breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy with epirubicin were enrolled in the study. The expression of HMGI-C in cancer tissues was detected by immunohistochemistry and the relationship between HMGI-C expression and therapeutic effect of epirubicin was analyzed. [Results] The overall positive rate of HMGI-C in 62 cases of breast cancer patients was 48.4%(30/62). HMGI-C positive patients were more sensitive to epirubicin than HMGI-C negative patients ($P<0.05$). The expression of HMGI-C was positively correlated with tumor grade, expressions of Ki-67 and Her-2 ($P<0.05$), and negatively correlated with ER and PR ($P<0.05$), but no association was observed with age of patients. [Conclusion] HMGI-C expression is closely related to therapeutic effect of epirubicin in breast cancer, indicating that HMGI-C can be used as a marker for sensitivity to epirubicin of breast cancer.

Subject words: breast neoplasms; HMGI-C; epirubicin; drug therapy

几十年以来,以表阿霉素为基础的化疗方案一直是乳腺癌化疗的基石。但除了其重要的临床疗效之外,表阿霉素也有很多的副作用,比如骨髓抑制、肝功能的损害及心力衰竭等,副作用严重时不得不

降低剂量甚至终止化疗。我们认为有必要去发掘一个有效的预测进展期乳腺癌化疗疗效的生物标志物,以便精确辨别适合接受表阿霉素化疗的人群,为更多的乳腺癌患者提供帮助。

HMGI-C 属于高迁移率族蛋白 (high-mobility group, HMG) 家族成员,又称 HMGA2,近年来其与乳腺癌的关系得到广泛关注。我们推测其在预测乳腺癌表阿霉素治疗疗效方面具有一定临床价值。本研究对此进行了探讨,报道如下。

基金项目: 浙江省自然科学基金资助项目 (LY14H160043);温州市科技计划项目 (Y20130308)

通讯作者: 林道浙,副主任医师,硕士;温州医科大学附属第三医院,浙江省瑞安市人民医院甲乳外科,浙江省瑞安市万松路 108 号 (325200);E-mail: hill6081@sina.com

收稿日期: 2016-04-26; **修回日期:** 2016-07-12

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2013 年 1 月至 2015 年 10 月温州医科大学附属第三医院收治的进展期女性乳腺癌患者 62 例, 年龄 28~68 岁, 平均(50.22±2.12)岁。纳入标准: 必须是经过病理学证实的Ⅱ期或Ⅲ期浸润性导管癌或浸润性小叶癌; 患者没有接受过化疗、放疗或内分泌治疗; ECOG 评分<2; 年龄≥18 岁; 胆红素≤1.5mg/dl、SGOT 及 SGPT 必须在正常上限的两倍之内; 肌酐≤1.2mg/dl 且肌酐清除率≤70cc/min; 中性粒细胞≥1000/μl, 血小板≥100 000/μl; 心脏射血分数≥50%; 所有辅助检查必须在治疗前 2 周内进行; 签署知情同意书。排除标准: 在入组前 5 年内有恶性肿瘤的病史, 有原位乳腺癌的病史; 有较显著或活动期的心血管疾病; 1 级以上的神经性疾病; 妊娠期女性; 在入组前接受过胸壁或局部的放疗。

1.2 治疗方法

所有患者均予表阿霉素为主药的新辅助化疗, 表阿霉素给药方案: 每治疗周期按 100mg/m² 体表面积给药, 21d 为 1 个治疗周期, 共治疗 6 个周期。收集患者治疗前乳腺癌组织标本, 用于进行免疫组织化学分析。检测 HMGI-C 表达情况, 并分析其与患者年龄、乳腺癌组织学分级、分子标志物(Ki-67、Her-2、ER 及 PR)之间关系。比较不同 HMGI-C 表达情况下患者的临床疗效。

1.3 疗效评价

采用美国乳腺与肠道外科辅助治疗研究组(The National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project, NSABP) 评估标准^[1], 即病理完全缓解(pathologic complete response, pCR) 指术后乳腺标本内无浸润性癌成分或者仅残存导管内癌成分, 无论淋巴结是否受累; 病理部分缓解(pathologic partial response, pPR) 指乳腺透明变性或促纤维组织增生的间质内见到少量散在或小团肿瘤细胞; 肿瘤达不到上述改变者即为病理无变化(no pathologic response, pNR)。将 pCR 及 pPR 归为治疗有效, pNR 归为治疗无效。

1.4 HMGI-C 免疫组化结果判读

用免疫组化的方法检测乳腺癌肿瘤组织中 HMGI-C 的表达。HMGI-C 的信号定位于细胞核, 细胞核呈黄褐色颗粒样染色计为阳性细胞, 参考

Wend 等^[2]的方法, 按(阳性细胞数/总计数细胞数)×100% 比值分为: 阴性(0), 弱阳性(1%~30%), 中阳性(31%~70%), 强阳性(>70%)。弱阳性、中阳性和强阳性均归为阳性。

1.5 随访

我们对全部患者采取了电话调查、门诊随访和住院复查相结合的方式随访, 随访截止日期为 2016 年 2 月 29 日。全组患者的随访时间为 5~34 个月, 中位随访时间为 22 个月。从手术至首次出现局部复发、远处转移、死亡或者随访终止的时间定义为无病生存时间; 从疾病诊断至患者死亡或者随访终止的时间定义为总生存时间。

1.6 统计学处理

采用 SPSS21.0 软件进行统计分析, HMGI-C 不同表达组间表阿霉素疗效的差异比较采用 χ^2 检验及 Fisher 确切概率法。HMGI-C 的表达与乳腺癌临床特征的关系采用 Spearman 秩相关分析。生存分析使用 Kaplan-Meier 法, 并行 Log-rank 检验。以 $\alpha=0.05$ 为显著性检验水准。

2 结果

2.1 HMGI-C 的表达与乳腺癌表阿霉素治疗疗效的关系

62 例乳腺癌患者 HMGI-C 蛋白总体阳性率为 48.4%(30/62), 其中弱阳性 3 例, 中度阳性 12 例, 强阳性 15 例(Figure 1)。不同 HMGI-C 表达情况下表阿霉素治疗疗效出现差异, 阴性、弱阳、中阳及强阳的 pCR 率分别为 3.13%(1/32)、0 (0/3)、25.00%(3/12) 和 33.33%(5/15), 治疗有效率分别为 34.38%(11/32)、66.67%(2/3)、66.67%(8/12) 和 73.33%(11/15), HMGI-C 阳性程度与表阿霉素治疗有效率呈正相关($r_s=0.351$, $P=0.005$)。HMGI-C 阳性组使用表阿霉素治疗的 pCR 率为 26.67%(8/30), 高于阴性组的 3.13%(1/32), 差异有统计学意义($P=0.011$); 阳性组使用表阿霉素治疗的有效率为 70.0%(21/30), 高于阴性组的 34.38%(11/32), 差异亦有统计学意义($\chi^2=7.869$, $P=0.005$)(Table 1)。

2.2 HMGI-C 的表达与乳腺癌临床特征的关系

本研究显示 HMGI-C 随乳腺癌组织学分级升高阳性表达率升高, Ⅲ级的阳性率(82.6%)高于Ⅱ级

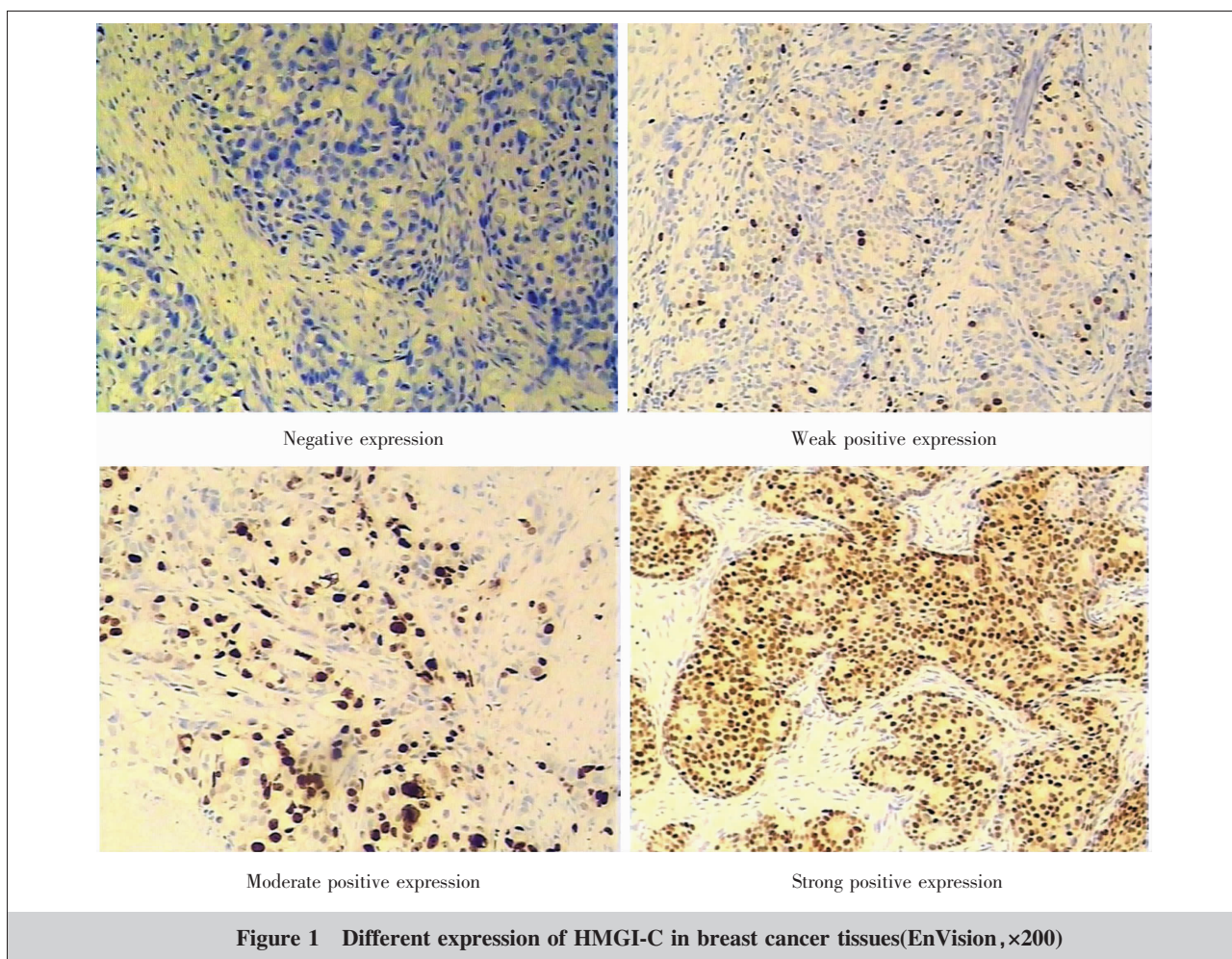


Table 1 Relationship between HMGI-C expression and the efficacy of epirubicin in breast cancer

HMGI-C expression	N	Effective treatment		Efficiency of treatment (%)
		pCR(%)	pPR(%)	
Negative	32	1(3.13)	10(31.25)	34.38
Weak positive	3	0	2(66.67)	66.67
Moderate positive	12	3(25.00)	5(41.67)	66.67
Strong positive	15	5(33.33)	6(40.00)	73.33

(31.0%) 和 I 级 (20.0%), 差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 二者呈正相关 (相关系数 $r_s = 0.547$)。乳腺癌 HMGI-C 的表达与 Her-2 阳性、Ki-67 阳性呈正相关 (分别 $r_s = 0.620$ 和 $r_s = 0.412$, 均 $P < 0.01$), 与 ER 及 PR 呈负相关 (分别 $r_s = -0.488$ 和 $r_s = -0.490$, 均 $P < 0.01$)。HMGI-C 表达与患者年龄无明显相关性 ($P > 0.05$)。详见表 2 (Table 2)。

2.3 HMGI-C 的表达与患者预后的关系

随访期间, 30 例 HMGI-C 阳性患者中有 7 例发生局部复发和/或远处转移, 23 例无病生存, 无病生

存时间 5~34 个月; 32 例阴性患者中 4 例发生局部复发和/或远处转移, 28 例无病生存, 无病生存时间 5~33 个月。两组患者中均出现 2 例死亡病例。生存分析显示两组无病生存率 (DFS) 及总生存率 (OS) 均无统计学意义 (分别 $P = 0.419$ 和 $P = 0.746$) (Figure 2, 3)。

3 讨 论

乳腺癌是最常见的女性恶性肿瘤之一, 一旦确诊, 需要包括手术、化疗、放疗、内分泌治疗及分子靶向治疗等在内的多种手段综合治疗。而治疗效果常常受患者年龄、癌组织学分级、Ki-67、Her-2、ER、PR 及病理分期等影响。

在乳腺癌化疗方面, 近 30 年来表阿霉素一直是核心药物。它通过嵌入 DNA 碱基来影响转录过程, 进而抑制 DNA 和 RNA 的合成从而达到化疗效果。

然而化疗前却并不知道患者对其是否敏感,故临床应用表阿霉素化疗普遍存在一定的盲目性,使得较多对表阿霉素不敏感的患者也错误地接受了它的治疗。这不仅仅延误了病情,也带来了不必要的副反应。虽然部分患者可以通过化疗后的疗效来判定

表阿霉素的敏感性,然而临床实践中其疗效很难得到及时而准确的评价。一方面大部分患者是接受术后辅助化疗,缺乏疗效的可评价指标;另一方面即使是接受新辅助化疗的患者,也需要几个疗程后依据肿瘤大小改变才能作出粗略的临床疗效评价,很难

在治疗早期就发现问题并修正化疗方案。所以寻找相关生物因子来预测表阿霉素化疗的敏感性就具有重要的临床意义。

HMGI-C 是一种小分子非组蛋白的染色体构筑转录因子, HMG 家族还包括 HMGA1a, HMGA1b 及 HMGA1c^[3]。HMGI-C 蛋白的编码基因已被证明位于人类第 12 号染色体 q15 区^[4], 胚胎发育过程中, 各组织广泛且高表达 HMGI-C, 而在大多数正常成人分化成熟的组织中检测不到或含量很低,而在多能胚胎干细胞和恶性肿瘤中含量丰富^[5]。它与多种恶性肿瘤的转化密切相关^[6,7],是一个潜在的肿瘤标志物。我们研究中发现 HMGI-C 高表达与乳腺癌不良预后因素如组织学分级、Ki-67 和 Her-2 正相关,与乳腺癌预后保护

Table 2 Relationship between HMGI-C expression and clinicopathological characteristics of breast cancer

Clinical features	HMGI-C expression					P
	Negative	Weak positive	Moderate positive	Strong positive	Positive rate(%)	
Age(years old)						
≥60	8	1	2	4	46.67	0.950
<60	24	2	10	11	48.94	
Histological grading						
I	8	1	1	0	20.00	0.000
II	20	1	4	4	31.03	
III	4	1	7	11	82.61	
Ki-67						
Low	24	1	2	1	14.29	0.000
High	8	2	10	14	76.47	
Her-2						
-	30	2	5	9	34.78	0.001
+	2	1	7	6	87.50	
ER						
-	3	1	6	9	84.21	0.000
+	29	2	6	6	32.56	
PR						
-	3	0	6	9	83.33	0.000
+	29	3	6	6	34.09	

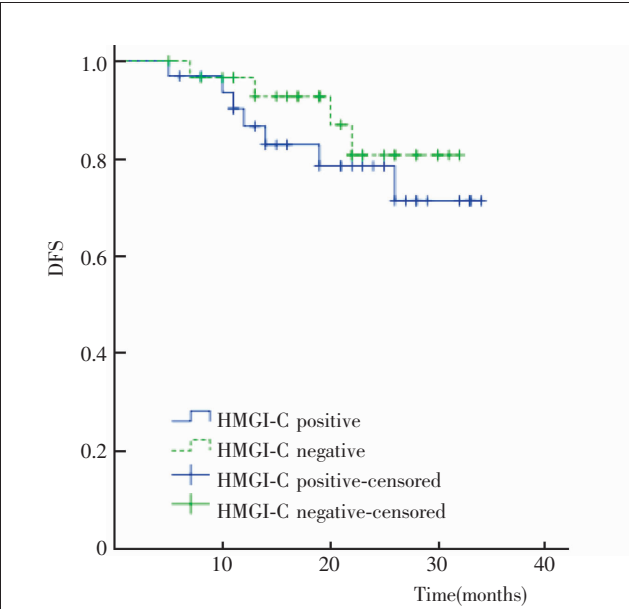


Figure 2 DFS under different expression of HMGI-C

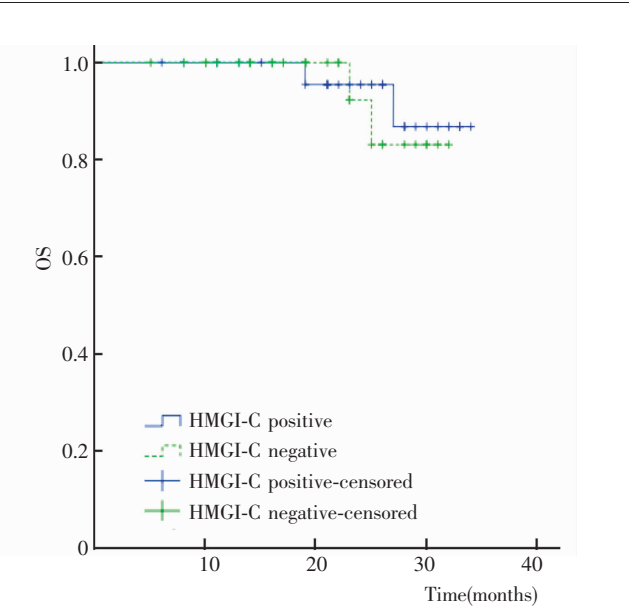


Figure 3 OS under different expression of HMGI-C

因素 ER 和 PR 负相关,说明 HMGI-C 表达强度越高,患者预后越差。更重要的是:HMGI-C 高表达患者表阿霉素治疗的有效率也显著高于低表达患者,且随着表达强度增高,临床治疗有效率也显著升高。这与临床上乳腺癌不同分子分型 Luminal A、Luminal B、Her-2 及三阴性乳腺癌对蒽环类化疗的敏感性相符。Arriola 等^[7]用阿霉素治疗 232 例可手术乳腺癌患者的前瞻性研究发现,Her-2 表达增加的患者有效率明显提高;谢伯剑等^[8]研究发现以含表阿霉素药物新辅助化疗的 152 例乳腺癌患者中,Luminal A 型、Luminal B 型、Her-2 阳性型及三阴性乳腺癌患者新辅助化疗有效率分别为 40.00%、55.33%、13.33%、91.33%。然而 HMGI-C 阳性组患者与阴性组对比,治疗后并没有 DFS 及 OS 上的优势,相反 HMGI-C 阳性组治疗后依然呈现出预后略差于阴性组的结果,虽然两者在本研究中没有统计学意义。我们分析其原因为,HMGI-C 阳性组更高的表阿霉素化疗有效率弥补了部分 DFS 及 OS 的差距,另一方面与我们研究样本数及随访时间不足有很大的关系。

同时我们研究中发现 HMGI-C 染色主要在分化不良的细胞中较多,相反的是,在邻近的“正常组织”中 HMGI-C 的染色就明显下降,提示 HMGI-C 有促进 DNA 损伤积聚和肿瘤发展作用。表阿霉素很可能是通过依赖 HMGI-C 的途径来提高细胞毒性作用而达到抑制肿瘤 DNA 和 RNA 的合成,其具体分子机制我们将进一步深入研究。总之,HMGI-C 表达与乳腺癌表阿霉素治疗效果存在因果关系。

HMGI-C 表达对乳腺癌发展有促进作用。HMGI-C 高表达常提示乳腺癌恶性程度更高及更差的分子分型,临床上这类患者的化疗更倾向于应用含表阿霉素的方案。提示 HMGI-C 可以作为预测表阿霉素疗效的生物因子指标。

参考文献:

- [1] Fisher ER, Wang J, Bryant J, et al. Pathobiology of preoperative chemotherapy: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel (NSABP) protocol B-18 [J]. *Cancer*, 2002, 95(4): 681-695.
- [2] Wend P, Runke S, Wend K, et al. WNT10B/ β -catenin signaling induces HMGA2 and proliferation in metastatic triple-negative breast cancer [J]. *EMBO Mol Med*, 2013, 5(2): 264-279.
- [3] Ashar HR, Chouinard RA Jr, Dokur M, et al. In vivo modulation of HMGA2 expression [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2010, 1799(1-2): 55-61.
- [4] Fedele M, Fusco A. HMGA and cancer [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2010, 1799(1-2): 48-54.
- [5] Yu KR, Park SB, Jung JW, et al. HMGA2 regulates the in vitro aging and proliferation of human umbilical cord blood-derived stromal cells through the mTOR/p70S6K signaling pathway [J]. *Stem Cell Res*, 2013, 10(2): 156-165.
- [6] Piscuoglio S, Zlobec I, Pallante P, et al. HMGA1 and HMGA2 protein expression correlates with advanced tumour grade and lymph node metastasis in pancreatic adenocarcinoma [J]. *Histopathology*, 2012, 60(3): 397-404.
- [7] Morishita A, Zaidi MR, Mitoro A, et al. HMGA2 is a driver of tumor metastasis [J]. *Cancer Res*, 2013, 73 (14): 4289-4299.
- [8] Arriola E, Moreno A, Varela M, et al. Predictive value of HER-2 and Topoisomerase II α in response to primary doxorubicin in breast cancer [J]. *Eur J Cancer*, 2006, 42(17): 2954-2960.
- [9] Xie BJ, Cai YJ, Zheng ZQ, et al. Comparison of curative effect of neoadjuvant chemotherapy for different molecular typing breast cancer [J]. *Zhejiang Medicine*, 2015, 37 (3): 241-244. [谢伯剑, 蔡杨俊, 郑中秋, 等. 不同乳腺癌分子分型患者新辅助化疗疗效的比较 [J]. *浙江医学*, 2015, 37(3): 241-244.]