

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.16.018

IGF-1R 的表达与 XELOX 方案化疗治疗晚期胃癌的临床疗效的相关性分析 *

陈 蓓¹ 李宝丰² 陈 斌¹ 郑积华¹ 谢 波¹ 张为民^{1△}

(1 广州军区广州总医院肿瘤科 广东 广州 510010; 2 广州军区广州总医院骨科医院 广东 广州 510010)

摘要 目的:探讨晚期胃癌患者中胰岛素样生长因子 1 型受体(IGF-1R)的表达与卡培他滨联合奥沙利铂(XELOX)方案化疗疗效的关系。**方法:**收集 56 例一线接受 XELOX 化疗的晚期胃癌患者的临床、病理资料,采用免疫组化法检测其 IGF-1R 的表达情况,计算客观有效率(ORR)和疾病控制率(DCR),统计分析 IGF-1R 的表达与胃癌患者临床病理特征、近期疗效、临床受益率及毒副反应发生情况的关系。**结果:**56 例患者中,IGF-1R 的阳性率为 69.6%,其中未分化—低分化腺癌患者 IGF-1R 的阳性率显著高于中—高分化腺癌(76.5% vs. 59.1%, $P < 0.05$)。56 例患者的 ORR 为 28.6%,DCR 为 55.3%。与 IGF-1R(-)的胃癌患者相比,IGF-1R(+)的胃癌患者 ORR、DCR 及临床受益率均显著降低 (ORR:23.1% vs. 41.1%;DCR:48.7% vs. 70.5%; 临床受益率:51.3% vs. 70.6%)($P < 0.05$)。IGF-1R 的表达与 XELOX 方案所致化疗毒副反应无显著相关性($P > 0.05$)。**结论:**IGF-1R 的表达可能成为预测胃癌化疗疗效及预后的新指标,IGF-1R(-)的胃癌患者可能更能从 XELOX 化疗方案中获益。

关键词:胰岛素样生长因子 1 型受体;XELOX 方案;化疗;晚期胃癌;临床疗效

中图分类号:R735.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2015)16-3073-04

Correlative Analysis of the Expression of IGF-1R with the Therapeutic Efficacy of XELOX Regimen for Advanced Gastric Cancer*

CHEN Bei¹, LI Bao-feng², CHEN Bin¹, ZHENG Ji-hua¹, XIE Bo¹, ZHANG Wei-min^{1△}

(1 Department of Oncology, Guangzhou General Hospital of Guangzhou Military Command, Guangzhou, Guangdong, 510010, China;

2 Department of Orthopaedics, Guangzhou General Hospital of Guangzhou Military Command, Guangzhou, Guangdong, 510010, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the correlation of insulin-like growth factor type 1 receptor (IGF-1R) expression with the efficacy of capecitabine/ oxaliplatin (XELOX) for advanced gastric cancer. **Methods:** 56 patients with advanced gastric cancer who were treated with XELOX as first line therapy were enrolled in the present study, and the clinical data and pathological samples were collected. The expression of IGF-1R was detected by immunohistochemical staining. The objective response rate (ORR) and disease response rate (DCR) were calculated. The correlation of IGF-1R expression, clinical data, therapeutic efficacy, clinical benefit response and adverse reactions were analyzed. **Results:** The positive rate of IGF-1R in the total 56 patients was 69.6%, and the positive rate was significantly higher in patients with un-differentiated/ poorly-differentiated cancer than that with middle to highly differentiated gastric cancer ($P < 0.05$). Total ORR and DCR were 28.6% and 55.3%, respectively. ORR and DCR of patients with positive IGF-1R were significantly lower than that of patients with negative IGF-1R expression (ORR: 23.1% vs. 41.1%, DCR: 48.7% vs. 70.5%, $P < 0.05$). The clinical benefit response rate was also remarkably decreased in IGF-1R positive patients (51.3% vs. 70.6%, $P < 0.05$). No significant correlation was detected between IGF-1R expression and the incidence of XELOX regimen induced adverse reactions. **Conclusions:** Patients with negative IGF-1R might benefit more from XELOX therapy, and IGF-1R expression might become a novel predictor of the therapeutic efficacy and prognosis of advanced gastric cancer.

Key words: Insulin-like growth factor type 1 receptor; XELOX regimen; Chemotherapy; Advanced gastric cancer; Clinical efficacy

Chinese Library Classification(CLC): R735.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2015)16-3073-04

前言

胃癌是全球最常见的恶性肿瘤之一,其发病率及死亡率在我国分别高居第二和第三位^[1]。相当一部分胃癌患者初诊时即为疾病晚期,现有放疗和化疗等传统治疗模式总体疗效差强人

意,晚期胃癌无进展生存期(progression-free survival, PFS)和中位生存期(overall survival, OS)仅为 6~7 个月和 9~13 个月^[2]。卡培他滨联合奥沙利铂(XELOX)作为目前晚期胃癌的一线标准化疗方案之一已被广泛应用于临床^[3],但由于缺乏有效的疗效预测指标,限制了其疗效的进一步提高。因此,筛选简单有效

* 基金项目:国家自然科学基金青年基金项目(81101821);广东省自然科学基金项目(10451001002004732)

作者简介:陈蓓(1981-),女,博士,主治医师,主要研究方向:肿瘤的综合治疗,电话:15889932906, E-mail: bzcheese@126.com

△ 通讯作者:张为民,男,博士,教授,主要研究方向:肿瘤的综合治疗, E-mail: wmzhang79@126.com

(收稿日期:2015-01-09 接受日期:2015-01-30)

的疗效预测因子,进而找出适用该方案的“优势人群”,提高个体化治疗的疗效、降低毒副作用,已成目前急待解决的问题。

近年来,国内外研究显示胰岛素样生长因子1型受体(insulin-like growth factor type 1 receptor, IGF-1R)是一种重要的促肿瘤生成因子,具有调节细胞增殖和抗细胞凋亡的重要功能^[4]。IGF-1与其受体 IGF-1R 结合后,激活两条主要信号传导通路:磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K/Akt)通路和丝裂原活化的蛋白激酶(Erk/MAPK)通路;二者是肿瘤发生发展的关键因素^[5]。既往研究显示,IGF-1R 的表达与非小细胞肺癌、转移性结直肠癌、妇科肿瘤等多种恶性肿瘤的治疗疗效及预后密切相关,可能为上述肿瘤治疗方案选择及预后预测的新因子^[6,7]。然而,IGF-1R 在胃癌发生发展中的作用目前尚不明了。因此,本研究旨在探讨 IGF-1R 表达与 XELOX 方案治疗晚期胃癌的临床疗效的关系,以期有效指导胃癌治疗和预后预测提供新的思路。

1 资料与方法

1.1 临床资料

共纳入 56 例我院 2007 年 1 月~2011 年 12 月收治的晚期胃癌患者,均经细胞学或组织学检查确诊,并有客观可测量病灶。一线接受卡培他滨联合奥沙利铂(XELOX)方案化疗至少 4 周期,具体方案:奥沙利铂(江苏恒瑞医药股份有限公司)130 mg/m²,静滴 3 h,d1;卡培他滨(罗氏公司)2500 mg/m²,口服,2/日,d1~14,21 天为一个周期。收集其临床资料及病理标本。其中,男性 32 例,女性 24 例,年龄≥65 岁者 25 例,<65 岁者 31 例。平均年龄 57 岁。Borrmann 分型 I 型 6 例,II 型 17 例,III 型 22 例,IV 型 11 例。未分化-低分化腺癌 34 例,中-高分化腺癌 22 例。全体患者 Karnofsky 功能状态评分(KPS)≥60 分。

1.2 疗效评价

采用实体瘤疗效评价标准(RECIST),每 2 周期评价疗效,将疗效分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)、疾病进展(PD)。客观有效率(objective response rate, ORR)为 CR+PR 患者占全部患者比例;疾病控制率(disease response rate, DCR)为 CR+PR+SD 患者占全部患者比例。临床受益评估:患者对疼痛评分、体力状况和体重变化的综合评价。将疼痛评分下降≥50%、体力状况 KPS 评分改善≥20 分或体重增加≥7% 分别认定为单项好转,规定上述 3 项指标中至少 1 项好转或稳定为临床受益,任何 1 项恶化则认定为无受益。副反应观察:主要观察骨髓抑制、胃肠道反应、手足综合征、神经毒性等副反应的发生情况。

1.3 免疫组化检测 IGF-1R 的表达

鼠抗人 IGF-1R 单克隆抗体(1:100)购自武汉博士德公司,二抗试剂盒为英国 NovocastraTM 的 NovolinkTM 聚合物检测系统。将胃癌组织经 3 μm 连续切片,按照免疫组化试剂盒操作说明书依次进行脱蜡、抗原修复、蛋白阻断、一抗孵育、二抗孵育、DAB 显色,苏木素复染,封片后在显微镜下观察结果。实验中设已知阳性片为阳性对照,PBS 代替一抗为阴性对照。结果判定由两位病理科医生独立阅片完成,染色细胞≤10%为阴性,染色细胞>10%为阳性。

1.4 统计学分析

采用 SPSS13.0 软件进行统计学分析,计数资料用百分率表示,组间比较采用卡方检验。 $P<0.05$ 判定为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 IGF-1R 的表达与胃癌患者临床病理特征的关系

IGF-1R 在胃癌细胞膜及细胞质均有表达,阳性表达为棕黄色染色。56 例患者中,39 例呈阳性,17 例呈阴性,阳性率 69.6%。如表 1 所示,IGF-1R 的表达状态与胃癌的分化程度相关,未分化-低分化腺癌 IGF-1R 的阳性表达率显著高于中-高分化腺癌(76.5% vs. 59.1%, $P<0.05$);而与患者的性别、年龄、Borrmann 分型等因素均无关($P>0.05$)。

2.2 IGF-1R 的表达与 XELOX 化疗近期疗效的关系

56 例患者全部可评价疗效。总体 ORR 28.6%,DCR 55.3%(其中 CR 3 例,PR 13 例,SD 15 例,PD 25 例)。与 IGF-1R(-)患者相比,IGF-1R(+)患者的 ORR 和 DCR 均显著降低(ORR: 23.1% vs. 41.1%;DCR: 48.7% vs. 70.5%),且差异均有统计学意义($P<0.05$)(表 2)。56 例患者中,临床受益者 32 例,未受益者 24 例,总体受益率 57.1%。IGF-1R(+)患者的临床受益率显著低于 IGF-1R(-)患者,差异有统计学意义(51.3% vs. 70.6%, $P<0.05$)(表 3)。

2.3 IGF-1R 的表达与 XELOX 化疗所致毒副反应的关系

本研究中,化疗相关的毒副反应主要包括:骨髓抑制、胃肠道反应、手足综合征、神经毒性等,无严重不良反应相关死亡病例。IGF-1R(+)与 IGF-1R(-)患者各种毒副反应的发生率比较均无统计学差异($P>0.05$)(表 3)。

3 讨论

近年来的研究发现,IGF-1R 在包括非小细胞肺癌(NSCLC)、卵巢癌、结直肠癌、恶性神经系统肿瘤等多种恶性肿瘤中均呈高表达,且在肿瘤的发生、发展、增殖、侵袭中扮演重要的角色^[8]。在本研究中,我们首先通过免疫组化方法检测了晚期胃癌组织中 IGF-1R 的表达情况,结果发现其阳性表达率为 69.6%,略高于既往研究报道的 60% 左右的阳性表达率^[9]。随后的临床病理资料分析发现,IGF-1R 的表达与胃癌分化程度呈负相关,即高表达更多见于未分化-低分化患者中,而与患者的年龄、Borrmann 分型等因素无显著相关性,这与既往的报道相似^[9]。值得注意的是,在本研究中,未分化-低分化患者比例较高(60.7%),且总体人群均为进展期胃癌,这可能是本研究中 IGF-1R 的阳性表达率较高的原因之一。

本研究纳入的晚期胃癌患者均接受至少 4 周期 XELOX 方案化疗。该方案因有效率高、毒副作用较小,已被广泛应用于临床,成为目前进展期胃癌的标准一线化疗方案之一,据报道其有效率达 60% 以上^[10]。而在本研究中,患者的总体 ORR 为 28.6%,DCR 为 55.3%,略低于既往报道,这可能是与本研究纳入的均为晚期胃癌患者且肿瘤分化程度偏低有关。我们进一步通过对 IGF-1R 表达情况与 XELOX 化疗的近期疗效进行分析后,发现 IGF-1R(+)患者无论 ORR 还是 DCR 均显著低于 IGF-1R(-)患者,且临床受益率也显著降低。这一结果与在其他恶性肿瘤中的研究结果相似^[11-14]。如肖锋^[15]等报道在吉非替

表 1 IGF-1R 在胃癌中的表达与胃癌患者临床病理特征的关系

Table 1 Correlation of IGF-1R expression with the clinical pathological characteristics of advanced gastric cancer

Clinical pathological characteristics	IGF-1R n(%)		X ²	P value
	—	+		
Sex			0.115	0.697
Male	10(31.3)	22(68.7)		
Female	7(29.2)	17(70.8)		
Age(year)			0.486	0.121
≥ 65	9(36.0)	16(64.0)		
< 65	8(25.8)	23(74.2)		
Borrmann type			3.214	0.316
I	3(50.0)	3(50.0)		
II	5(29.4)	12(70.6)		
III	5(22.7)	17(77.3)		
IV	4(36.4)	7(63.6)		
Differentiation				
Undifferentiated/poorly differentiated	8(23.5)	26(76.5)	3.853	0.047
Mid-differentiated /highly differentiated	9(40.9)	13(59.1)		

表 2 IGF-1R 表达与 XELOX 化疗治疗胃癌的近期疗效的关系

Table 2 Correlation of IGF-1R expression with the therapeutic efficacy of XELOX regimen in the treatment of advanced gastric cancer

Therapeutic efficacy	IGF-1R(%)		X ²	P value
	—	+		
ORR	41.1%	23.1%	4.817	0.032
DCR	70.5%	48.7%	8.115	0.009

表 3 IGF-1R 的表达与 XELOX 化疗所致毒副反应的关系(%)

Table 3 Correlation of IGF-1R expressionwith XELOX regimen induced adverse reactions (%)

Group	Clinical benefit rate	Myelosuppression	Gastrointestinal reaction	Hand-foot syndrome	Neurotoxicity
IGF-1R(—)	70.6	65.2	73.1	10.7	23.4
IGF-1R(+)	51.3	67.8	67.8	13.5	22.1

尼二线治疗晚期 NSCLC 的研究中,IGF-1R(—)患者的有效率显著高于 IGF-1R(+)患者(66.7% vs. 30.6%, $P < 0.05$)。上述结果提示 IGF-1R 的表达情况可能成为预测采用 XELOX 化疗的晚期胃癌患者疗效及临床获益率的新标志物之一,IGF-1R(—)患者更有可能从 XELOX 化疗中获益,且预后更好。进一步对 XELOX 方案化疗相关的毒副作用进行分析,发现 IGF-1R 的表达状况与 XELOX 方案化疗的毒副作用及安全性均无明显相关性,无论 IGF-1R 阳性或阴性的患者均未发生严重的不良反应甚至相关死亡,再次验证了 XELOX 方案对晚期胃癌患者是普遍安全可行的。

关于 IGF-1R 的表达影响肿瘤疗效及预后的分子机制,近年来国内外学者进行了相关研究。Badr 等^[19]发现 IGF-1R 的激

活可促进细胞增殖,并通过联合 Bcl-2、p53 等因子抑制细胞凋亡。Irie 等^[17]发现 IGF-1R 的活化可以通过激活 PI3K/Akt 信号传导通道诱导乳腺癌细胞发生上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT),进而增加了细胞的侵袭性、转移性等恶性表型。反之,Varkaris 等^[18]在某些 IGF-1R 基因缺陷的动物模型实验中发现肿瘤的发生发展较非缺陷动物明显降低。类似的,我们在先前的基础研究中也发现采用 iRNA 法下调非小细胞肺癌耐药细胞株 PC-9/ZD 中 IGF-1R 的表达可降低该细胞株的侵袭转移能力^[19]。Cappuzzo 等^[20]在临床研究中也证实 IGF-1R 介导了某些肺癌靶向药物的耐药性,而联合应用吉非替尼与 IGF-1R 抑制剂能有效改善 IGF-1R 高表达的 NSCLC 患者的生存时间。上述结果均提示 IGF-1R 可能是通过激活

PI3K/Akt 等信号通路,促进肿瘤细胞的增殖及转移、耐药等恶性表型,这也解释了 IGF-1R 阳性患者的疗效及预后较 IGF-1R 阴性患者差的原因。同时,上述研究也提示我们针对 IGF-1R 的抑制剂可能作为新的靶向药物用于改善包括胃癌在内的恶性肿瘤的治疗现状。

总之,本研究发现 IGF-1R 的阳性表达与胃癌的分化程度呈负相关,IGF-1R 表达阴性的患者更能从 XELOX 化疗方案中获益。因此,IGF-1R 的表达有可能成为胃癌诊断及预后判断的新的预测指标。但本实验为回顾性研究,且纳入病例数较少,化疗方案也仅限于 XELOX 一种,其结果有待多中心、前瞻性随机对照研究的证实。而近期有报道显示,在 IGF-1R 的检测方法方面,荧光原位杂交技术(FISH)较免疫组化法更准确,其研究结果对于评估 IGF-1R 与预后的关系也更有参考价值^[20]。对此,我们已在后续研究中进行对比。此外,我们拟对 IGF-1R 影响胃癌预后的分子机制进行进一步深入研究,希望找到靶向性抑制 IGF-1R 表达,从而提高进展期胃癌疗效的新方法。

参考文献(References)

- [1] Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics, 2002[J]. CA Cancer J Clin, 2005, 55 (2): 74-108
- [2] Cummingham D, Starling N, Rao S, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer [J]. N Engl J Med, 2008, 358: 36-46
- [3] 朱丽,刘定义,青晓艳.希罗达联合奥沙利铂治疗晚期胃癌的临床研究[J].中华临床医师杂志(电子版),2013,7(24): 11277-11279
Zhu Li, Liu Ding-yi, Qing Xiao-yan. Clinical research of Xeloda combined Oxaliplatin for advanced gastric cancer [J]. Chin J Clinicians(Electronic Edition), 2013, 7(24): 11277-11279
- [4] King H, Aleksic T, Haluska P, et al. Can we unlock the potential of IGF-1R inhibition in cancer therapy [J]. Cancer Treat Rev, 2014, 40 (9): 1096-1105
- [5] Singh P, Alex JM, Bast F. Insulin receptor (IR) and insulin-like growth factor receptor 1 (IGF-1R) signaling systems: novel treatment strategies for cancer[J]. Med Oncol, 2014, 31(1): 805
- [6] Chen Bei, Xiao Feng, Li Bao-feng, et al. The role of epithelial-mesenchymal transition and IGF-1R expression in prediction of gefitinib activity as the second-line treatment for advanced nonsmall-cell lung cancer[J]. Cancer Invest, 2013, 31(7): 454-460
- [7] Cappuzzo F, Varella-Garcia M, Finocchiaro G, et al. Primary resistance to cetuximab therapy in EGFR FISH-positive colorectal cancer patients[J]. Br J Cancer, 2008, 99(1): 83-89
- [8] Mitchell GC, Fillinger JL, Sitadjody S, et al. IGF1 activates cell cycle arrest following irradiation by reducing binding of Δ Np63 to the p21 promoter[J]. Cell Death Dis, 2010, 1: e50
- [9] 曹友红,许春芳,马平,等.胰岛素样生长因子-1及其受体在胃癌中的表达及临床意义[J].世界华人消化杂志,2014,22(22): 3307-3315
Cao You-hong, Xu Chun-fang, Ma Ping, et al. Clinical significance of expression of IGF-1R and IGF-1 in gastric cancer [J]. World Chinese Journal of Digestology, 2014, 22(22): 3307-3315
- [10] Bang YJ, Kim YW, Yang HK, et al. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomized controlled trial[J]. The Lancet, 2012, 379(9813): 315-321
- [11] Eckstein N, Servan K, Hildebrandt B, et al. Hyperactivation of the insulin-like growth factor receptor I signaling pathway is an essential event for cisplatin resistance of ovarian cancer cells [J]. Cancer Res, 2009, 69(7): 2996-3003
- [12] Fidler MJ, Basu S, Buckingham L, et al. Insulin-like growth factor receptor 1 (IGF-1R) and outcome measures in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients treated with gefitinib [J]. J Clin Oncol, 2008, 26(Suppl): 8036
- [13] Ludovini V, Bellezza G, Pistola L, et al. High coexpression of both insulin-like growth factor receptor 1 (IGFR-1) and epidermal growth factor receptor (EGFR) is associated with shorter disease free survival in resected non-small-cell lung cancer patients [J]. Ann Oncol, 2009, 20(5): 842-849
- [14] Morgillo F, Kim WY, Kim ES, et al. Implication of the insulin like growth factor 1R pathway in the resistance of non-small cell lung cancer cells to treatment with gefitinib [J]. Clin Cancer Res, 2007, 13 (9): 2795-2803
- [15] 肖锋,张为民,张文颖. EMT 和 IGF-1R 表达与吉非替尼二线治疗晚期非小细胞肺癌疗效的关系 [J]. 解放军医学杂志, 2011, 36 (6): 563-568
Xiao Feng, Zhang Wei-min, Zhang Wen-ying. Relations of epithelial-mesenchymal transition and expression of IGF-1R to the efficacy of gefitinib as second-line therapy for late-stage non-small cell lung cancer [J]. Medical Journal of Chinese People's Liberation Army, 2011, 36 (6): 563-568
- [16] Badr G, Garattd O, Daghestani M, et al. Human breast carcinoma cells are induced to apoptosis by samsum ant venom through an IGF-1-dependant pathway, PI3K/AKT and ERK signaling [J]. Cell Immunol, 2012, 273 (1): 10-16
- [17] Irie H, Pearline R, Grueneberg D, et al. Distinct roles of Akt1 and Akt2 in regulating cell migration and epithelial-to mesenchymal transition[J]. J Cell Biol, 2005, 171(6): 1023-1034
- [18] Varkaris A, Gaur S, Parikh NU, et al. Ligand-independent activation of MET through IGF-1/IGF-1R signaling [J]. Int J Cancer, 2013, 133 (7): 1536-1546
- [19] 张曦,张为民,陈蓓. RNAi 介导 IGF-1R 基因沉默对非小细胞肺癌 PC-9/ZD 细胞株 EMT 的影响[J]. 山东医药, 2014, 54 (23): 1-4
Zhang Xi, Zhang Wei-min, Chen Bei. Effect of IGF-1R silencing mediated by RNAi on EMT in non-small-cell lung cancer PC-9/ZD cell line[J]. Shandong Medical Journal, 2014, 54(23): 1-4
- [20] Cappuzzo F, Toschi L, Tallini G, et al. Insulin-like growth factor receptor 1 (IGFR-1) is significantly associated with longer survival in non-small-cell lung cancer patients treated with gefitinib [J]. Ann Oncol, 2006, 17(7): 1120-1127
- [21] Dziadziuszko R, Merrick DT, Witta SE, et al. Insulin-like growth factor receptor 1 (IGF-1R) gene copy number is associated with survival in operable non-small-cell lung cancer: a comparison between IGF-1R fluorescent in situ hybridization, protein expression, and mRNA expression[J]. J Clin Oncol, 2010, 28 (13): 2174-2180