



胃肠道间质瘤胰岛素样生长因子1受体表达水平与伊马替尼耐药的相关性

王炯元, 童汉兴, 姜铨, 侯英勇, 陆维祺

引用本文:

王炯元, 童汉兴, 姜铨, 等. 胃肠道间质瘤胰岛素样生长因子1受体表达水平与伊马替尼耐药的相关性[J]. 中国临床医学, 2020, 27(5): 791-795.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20201415>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

甲磺酸伊马替尼致间质性肺炎1例报告

Interstitial pneumonia induced by imatinib mesylate: case report

中国临床医学. 2018, 25(1): 154-156 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2018.20170756>

妊娠期高血压病患者胎盘组织中IGF-Ⅱ、IGFBP-1和抵抗素的表达及相关性分析

Expression and correlation of IGF-Ⅱ, IGFBP-1, and resistin in placenta of hypertensive disorder complicating pregnancy

中国临床医学. 2019, 26(3): 477-481 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2019.20190015>

巨大胃底间质瘤合并右半结肠癌1例报告

Giant gastric stromal tumor with right colon cancer: a case report

中国临床医学. 2016, 23(4): 544-545 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2016.20160245>

丝切蛋白1表达水平与原发性肝细胞肝癌患者预后的相关性

The correlation between cofilin 1 and prognosis of patients with primary hepatocellular carcinoma

中国临床医学. 2018, 25(2): 256-261 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2018.20170871>

小肠间质瘤术后复发影响因素分析: 基于单中心数据的研究

Analysis of recurrence factors of small intestine gastrointestinal stromal tumor after tumor resection based on single clinical center

中国临床医学. 2016, 23(6): 773-775 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2016.20150040>

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20201415

胃肠道间质瘤胰岛素样生长因子1受体表达水平与伊马替尼耐药的相关性

王炯元¹, 童汉兴¹, 姜 铨¹, 侯英勇², 陆维祺^{1*}

1. 复旦大学附属中山医院普通外科, 上海 200032

2. 复旦大学附属中山医院病理科, 上海 200032

[摘要] **目的:**探讨胃肠道间质瘤(gastrointestinal stromal tumor, GIST)中胰岛素样生长因子1受体(insulin-like growth factor 1 receptor, IGF1R)的表达与伊马替尼(imatinib mesylate, IM)耐药的关系。**方法:**回顾性分析2008年1月至2014年1月复旦大学附属中山医院普通外科收治的134例GIST患者的临床资料,其中IM耐药26例,非耐药108例。将所有患者术后病理标本制成组织芯片。采用免疫组化法检测组织芯片中IGF1R蛋白表达水平,并分析不同临床病理特征组间IGF1R表达差异。采用Kaplan-Meier绘制生存曲线,对IM耐药患者进行分析。**结果:**GIST组织IGF1R高表达组与低表达组间性别、年龄、肿瘤大小、原发部位、核分裂相、突变基因、美国国立卫生研究院(NIH)危险度分级差异均无统计学意义。IM耐药患者GIST组织IGF1R的表达率(73.08%)高于非耐药患者(41.67%),差异有统计学意义($\chi^2=8.286, P=0.004$)。IM耐药患者的生存分析显示,IGF1R高表达病例总生存时间(overall survival, OS)显著低于IGF1R低表达患者(35.3 vs 71.3个月),差异有统计意义($P=0.04$)。**结论:**IGF1R可能参与GIST患者IM耐药,IM耐药患者IGF1R高表达可作为不良预后指标。

[关键词] 胃肠道间质瘤;胰岛素样生长因子1受体;甲磺酸伊马替尼;耐药

[中图分类号] R 735 **[文献标志码]** A

Correlation between the expression of insulin like growth factor 1 receptor in gastrointestinal stromal tumors and imatinib mesylate resistance

WANG Jiong-yuan¹, TONG Han-xing¹, JIANG Quan¹, HOU Ying-yong², LU Wei-qi^{1*}

1. Department of General Surgery, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

2. Department of Pathology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

[Abstract] **Objective:** To explore the expression of insulin-like growth factor 1 receptor (IGF1R) in the gastrointestinal stromal tumor (GIST) and its clinical significance. **Methods:** Clinical data of 134 GIST patients underwent operations at the Department of General Surgery at Zhongshan Hospital, Fudan University between January 2008 and January 2014 were retrospectively analyzed, including IM resistant group ($n=26$) and non-resistant group ($n=108$). The clinicopathological data were collected and immunohistochemical analysis was performed based on tissue microarray to estimate the expression of IGF1R. Pearson χ^2 test was used to analyze the difference in IGF1R protein expression among groups with different clinicopathological characteristics. Survival curves were estimated using the Kaplan-Meier method and were compared using the log-rank test. **Results:** There were no significant differences in gender, age, tumor size, primary site, mitotic phase, mutation gene and NIH risk classification between IGF1R high expression group and low expression group. The expression rate of IGF1R protein in IM-resistant GIST tissues was 73.08%, and that in non-resistant tissues was 41.67%. The difference between the two groups was statistically significant ($\chi^2=8.286, P=0.004$). Univariate survival analysis of 26 cases with IM resistance showed that patients with high IGF1R expression had a significantly lower OS than those with low IGF1R expression (35.3 vs 71.3 months, $P=0.04$). **Conclusions:** High expression of IGF1R may be involved in the mechanism of IM resistance in GIST and can serve as an indicator of poor prognosis in IM resistant cases.

[Key Words] gastrointestinal stromal tumor; insulin-like growth factor 1 receptor; imatinib mesylate; resistance

[收稿日期] 2020-06-17

[接受日期] 2020-09-06

[基金项目] 上海市科学技术委员会基金(12nm0501402). Supported by Funds of Science and Technology Commission of Shanghai Municipality (12nm0501402).

[作者简介] 王炯元, 硕士生, 主治医师. E-mail: 13231210007@fudan.edu.cn

* 通信作者(Corresponding author). Tel: 021-64041990, E-mail: lu.weiqi@zs-hospital.sh.cn

胃肠道间质瘤(gastrointestinal stromal tumor, GIST)起源于Cajal细胞,是消化系统最常见的间叶源性肿瘤,占胃肠道肿瘤总数的1%~4%,每年发病率约为2/10万^[1-2]。GIST可发生在消化系统的任何部位,其中以胃(60%)和小肠(30%)最常见^[3-4]。肝转移和腹腔播散是GIST临床上最常见的恶性表现,淋巴结转移少见。c-Kit基因及血小板衍生生长因子受体 α (platelet-derived growth factor receptor alpha, PDGFR α)基因的功能获得性突变是GIST发病的主要机制^[5]。75%~80%GIST存在c-Kit基因突变,5%~10%GIST伴PDGFR α 基因突变^[6],10%~15%GIST既无PDGFR α 基因突变也无c-Kit基因突变,被称为野生型GIST。一部分野生型GIST患者伴SDH基因改变,被称为SDH缺陷型,也有极少数病例存在NF-1、BRAF等其他基因的罕见突变^[7]。

甲磺酸伊马替尼(imatinib mesylate, IM)是一种选择性酪氨酸激酶抑制剂,自2002年获得美国FDA批准以来,已成功应用于治疗转移性和(或)无法切除的GIST患者,同时也用于高危复发风险患者的术后辅助治疗。随着药物的临床应用,其耐药问题也日益彰显,10%~15%患者存在原发耐药,40%~50%患者在2年内出现继发性耐药^[8]。SDH缺陷型GIST患者多表现为原发耐药。继发性耐药的可能机制则包括c-Kit和PDGFR α 基因的二次突变、基因扩增、下游信号通路的异常活化、IM血药浓度及细胞内药物浓度的改变等^[9]。IM耐药机制尚未被完全阐明,可能是多个机制共同作用的结果。因此,IM耐药是目前GIST临床治疗的难点,也是当下临床研究的热点。

胰岛素样生长因子家族(insulin-like growth factors, IGFs)由胰岛素样生长因子1(insulin-like growth factor 1, IGF-1)、胰岛素样生长因子2(insulin-like growth factor 2, IGF-2)、胰岛素样生长因子1受体(insulin-like growth factor 1 receptor, IGF1R)、胰岛素受体(insulin receptor, IR)及6个胰岛素生长因子结合蛋白(IGF-binding proteins, IGF-BPs)组成^[10]。IGFs在细胞分化、增殖及个体的生长发育中具有重要的促进作用^[11-12],也与肿瘤形成及发展密切相关。Tarn等^[13]报道,野生型GIST中IGF1R的表达高于c-Kit/PDGFR α 突变型标本,提示IGF1R可能是原发性耐药患者的潜在治疗靶点。因此,本研究回顾性分析复旦大学

附属中山医院收治的134例GIST组织IGF1R的表达水平与IM耐药的关系,探讨IGF1R对IM耐药GIST患者预后的潜在价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集2008年1月至2014年1月复旦大学附属中山医院普通外科收治的经病理确诊的GIST患者的临床及病理资料。将所有病例术后组织石蜡切片制作组织芯片用于免疫组化染色。患者出院后通过门诊及电话随访患者生存情况。本研究患者均知情同意且签署知情同意书。

1.2 免疫组化法检测组织芯片中IGFR蛋白的表达 IGF1R检测采用免疫组织化学法。组织芯片使用二甲苯脱蜡,梯度乙醇溶液(无水、95%、75%)脱水,TBS冲洗。柠檬酸抗原修复液处理后加入3%双氧水阻断其内源性过氧化物酶。冲洗后用10%山羊血清孵育30 min。移去血清,滴加按1:150稀释的兔抗人多克隆IGF1R抗体(Abcam公司,美国)4℃孵育。冲洗后滴加生物素标记二抗(EnVision抗兔IgG试剂盒,Dako公司,丹麦),室温孵育30 min后移去二抗,滴加新鲜配制的DAB显色并使用苏木精对比染色。梯度乙醇溶液脱水,二甲苯透明,封片剂封片后镜检。

1.3 免疫组化结果判读 以染色强度结合阳性细胞数百分比综合计分,组织切片中胞质染为淡黄色至棕褐色者为阳性细胞。染色强度以多数细胞呈现的染色特性(染色深浅需与背景着色相对比)计分:无着色为0分,淡黄色为1分,棕黄色为2分,棕褐色为3分。阳性细胞百分比即光学显微镜下随机取5个高倍视野($\times 400$),每个视野中计数100个肿瘤细胞,取阳性细胞平均数:0~5%为0分,6%~25%为1分,26%~50%为2分,51%~75%为3分,>75%为4分。染色结果为染色强度与阳性细胞百分比的乘积:0分为阴性(-),1~4分为弱阳性(+),5~8分为阳性(++),9~12分为强阳性(+++)。评分<5分为IGF1R低表达, ≥ 5 分为IGF1R高表达,以上结果由2位有经验的病理科医生完成。

1.4 统计学处理 采用SPSS 24.0分析数据。计数资料采用 χ^2 检验,采用Kaplan-Meier绘制生存曲线,生存分析的组间比较采用log-rank检验,采用Cox风险比例回归模型对IM耐药患者行预后危险因素分析。检验水准(α)为0.05。

2 结果

2.1 GIST 患者不同临床病理特征下 IGF1R 蛋白表达差异 结果(表 1)显示:GIST 组织 IGF1R 蛋白表达水平在不同性别、年龄、肿瘤大小、原发部位、核分裂相、突变基因、NIH 危险度分级组间表达差异无统计学意义;IM 耐药患者 GIST 组织 IGF1R 蛋白的表达率(73.08%)高于非 IM 耐药患者(41.67%),差异有统计学意义($\chi^2 = 8.286, P = 0.004$),提示 IGF1R 高表达可能与 GIST 患者 IM 耐药相关。图 1 示 GIST 标本病理结果。

表 1 不同 IGF1R 蛋白表达水平 GIST 患者临床病理特征的对比

指标	总计	IGF1R 低表达(N=70)	IGF1R 高表达(N=64)	n(%)	P 值
性别					0.487
男	96(71.64)	52(54.17)	44(45.83)		
女	38(28.36)	18(47.37)	20(52.63)		
年龄					0.391
≤60 岁	66(49.25)	32(48.48)	34(51.52)		
>60 岁	68(50.75)	38(55.88)	30(44.12)		
肿瘤最大径					0.908
≤5 cm	28(20.90)	14(50.00)	14(50.00)		
5.1~10 cm	66(49.25)	34(51.52)	32(48.48)		
>10 cm	40(29.85)	22(55.00)	18(45.00)		
肿瘤原发部位					0.768
胃	53(39.55)	26(49.06)	27(50.9)		
小肠	63(47.02)	35(55.56)	28(44.44)		
其他	18(13.43)	9(50.00)	9(50.00)		
核分裂相					0.474
≤5/50HP	35(26.12)	21(60.00)	14(40.00)		
5~10/50HP	16(11.94)	9(56.25)	7(43.75)		
≥10/50HP	83(61.94)	40(48.19)	43(51.81)		
突变基因					0.163
野生型	16(11.94)	7(43.75)	9(56.25)		
c-Kit	108(80.60)	55(50.93)	53(49.07)		
PDGFR α	10(7.46)	8(80.00)	2(20.00)		
NIH 危险度分级					0.505
低	6(4.48)	3(50.00)	3(50.00)		
中	10(7.46)	7(70.00)	3(30.00)		
高	118(88.06)	60(50.85)	58(49.15)		
IM 耐药					0.004
耐药	26(19.40)	7(26.92)	19(73.08)		
非耐药	108(80.60)	63(58.33)	45(41.67)		

IGF1R:胰岛素样生长因子 1 受体;IM:甲磺酸伊马替尼

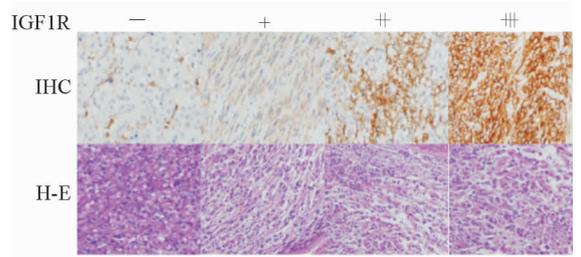


图 1 GIST 组织不同 IGF1R 蛋白表达水平的免疫组化及 H-E 染色

Original magnification: $\times 400$

2.2 生存分析 中位随访 64.5(1~96)个月,134 例患者中 9 例患者失访,27 例患者死亡。26 例 IM 耐药患者中 2 例失访,12 例死亡。26 例 IM 耐药患者预后风险的单因素分析结果(表 2,图 2)显示:IGF1R 的表达水平与总生存时间相关,IGF1R 高表达患者总生存时间短于 IGF1R 低表达患者(35.3 vs 71.3 个月, $P = 0.04$)。多因素分析结果(表 3)表明:肿瘤原发部位、IGF1R 表达水平是影响 IM 耐药患者总生存时间的独立危险因素。

表 2 IM 耐药 GIST 患者预后的单因素分析

指标	OS(月)	P 值
性别		0.369
男	54.4	
女	57.0	
年龄		0.47
≤60 岁	55.1	
>60 岁	55.4	
肿瘤原发部位		0.259
胃	65.4	
非胃	37.2	
核分裂相		0.44
≤5/50HP	86.5	
5~10/50HP	57.6	
>10/50HP	29.1	
IGF1R 表达		0.04
低表达	71.3	
高表达	35.3	
肿瘤最大径		0.7
≤10 cm	86.6	
>10 cm	40.3	

OS:总生存时间;IGF1R:胰岛素样生长因子 1 受体

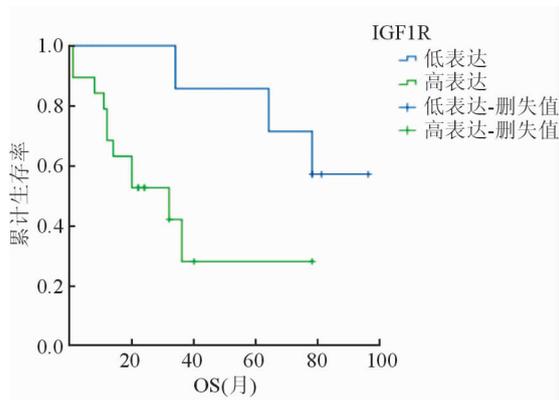


图2 不同 IGF1R 表达 IM 耐药 GIST 患者预后分析

表3 IM 耐药 GIST 患者预后的多因素分析

变量	Exp(B)	95%CI	P 值
年龄	0.91	0.83~1.00	0.058
性别	0.02	0.00~2.15	0.098
肿瘤原发部位	11.21	1.14~110.2	0.038
肿瘤最大径	0.94	0.78~1.14	0.531
核分裂相	0.99	0.95~1.03	0.569
IGF1R	71.90	1.41~3 664.37	0.033

IGF1R:胰岛素样生长因子1受体

3 讨论

IGF1R 是一种跨膜受体酪氨酸激酶,可结合其配体 IGF-1 和 IGF-2 而被激活,并通过活化下游信号通路,包括磷脂酰肌醇 3 激酶-蛋白质丝氨酸苏氨酸激酶(PI3K-Akt)信号通路及丝裂原活化蛋白激酶(MAKP)通路,发挥生物学效应。近年来,IGFs 在 GIST 发生发展中的作用也引起了关注。Tarn 等^[13]报道相对于 c-Kit/PDGFR α 突变型 GIST,野生型 GIST 中 IGF1R 的表达显著升高,而野生型 GIST 往往表现为原发性耐药。而 IGF1R 是否参与了胃肠道间质瘤 IM 耐药目前尚不清楚。

本研究中,在 IM 耐药患者 GIST 组织 IGF1R 蛋白表达显著高于非耐药患者,由此推测 IGF1R 可能参与 IM 耐药的产生。Codony-Servat 等^[14]研究发现,在转移性结直肠癌中细胞核 IGF1R 的高表达可能导致化疗及靶向药物耐药的产生。近年来多个针对 IGF1R 的靶向药物已陆续进入临床试验,现有证据表明目前抗 IGF1R 治疗最大的作用在于预防或逆转传统治疗耐药。并且相较于单独应用,抗 IGF1R 治疗联合化疗或靶向治疗能增加获益^[15]。Chen 等^[16]在 IM 耐药细胞系(GIST430 和 GIST48)中使用 linstinib(一种 IR/IGF1R 抑制剂)

与 IM 联合治疗,分别导致 IM GIST430 和 GIST48 的生存力降低 60% 和 80%;而在 IM 敏感的 GIST882 细胞系中联合治疗与 IM 单药的效果相当。因此,IGF1R 可作为 IM 耐药病例的潜在治疗靶点。本研究中,针对 26 例 IM 耐药患者的生存分析提示,IGF1R 高表达患者总生存时间显著缩短,推测在 IM 耐药患者中 IGF1R 可作为预后不良的标志。同时,多项临床试验发现,IGF1R 高表达的患者能从抗 IGF1R 治疗中获益。Asmane 等^[17]发现在使用抗 IGF1R 治疗的肉瘤患者中,IGF1R 的核定位增加与良好的生存预后显著相关,提示 IGF1R 的表达或可成为筛选患者及监测治疗反应的潜在生物学标志物。

综上所述,本研究发现,IM 耐药患者 GIST 组织中 IGF1R 的表达显著增高,IGF1R 高表达患者的总生存时间短于 IGF1R 低表达患者,提示 IGF1R 参与 GIST IM 耐药的同时,或可作为 IM 耐药患者的预后判断指标,并且可能是 IM 耐药患者的潜在治疗靶点。

参考文献

- [1] NOWAIN A, BHAKTA H, PAIS S, et al. Gastrointestinal stromal tumors: clinical profile, pathogenesis, treatment strategies and prognosis[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2005, 20(6):818-824.
- [2] 盛卫忠,刘寒,吴海福,等.腹腔镜手术治疗胃肠道间质瘤的疗效分析[J]. 中国临床医学, 2012, 19(6): 637-639.
- [3] MIETTENEN M, LASOTA J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites[J]. Semin Diagn Pathol, 2006, 23(2):70-83.
- [4] 盛卫忠,姚璐,董天庚,等.急性下消化道出血的临床外科诊治分析[J]. 中国临床医学, 2019, 26(6):866-869.
- [5] HIROTA S, ISOZAKI K, MORIYAMA Y, et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors[J]. Science, 1998, 279(5350):577-580.
- [6] BANNON A E, KLUG L R, CORLESS C L, et al. Using molecular diagnostic testing to personalize the treatment of patients with gastrointestinal stromal tumors[J]. Expert Rev Mol Diagn, 2017, 17(5):445-457.
- [7] HEINRICH M C, CORLESS C L, DUENSING A, et al. PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors[J]. Science, 2003, 299(5607):708-710.
- [8] BLANKE C D, DEMETRI G D, VON MEHREN M, et al. Long-term results from a randomized phase II trial of standard-versus higher-dose imatinib mesylate for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing KIT[J]. J Clin Oncol, 2008, 26(4):

620-625.

- [9] 孙祥飞, 高晓东, 沈坤堂. 胃肠间质瘤中伊马替尼继发性耐药机制的研究进展[J]. 中华胃肠外科杂志, 2019, 22(9): 886-890.
- [10] TANIGUCHI C M, EMANUELLI B, KAHN C R. Critical nodes in signalling pathways: insights into insulin action[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2006, 7(2):85-96.
- [11] MENTING J G, WHITTAKER J, MARGETTS M B, et al. How insulin engages its primary binding site on the insulin receptor[J]. *Nature*, 2013, 493(7431):241-245.
- [12] YAKAR S, WERNER H, ROSEN C J. Insulin-like growth factors: actions on the skeleton[J]. *J Mol Endocrinol*, 2018, 61(1):T115-T137.
- [13] TARN C, RINK L, MERKEL E, et al. Insulin-like growth factor 1 receptor is a potential therapeutic target for gastrointestinal stromal tumors [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(24):8387-8392.
- [14] CODONY-SERVAT J, CUATRECASAS M, ASENSIO E, et al. Nuclear IGF-1R predicts chemotherapy and targeted therapy resistance in metastatic colorectal cancer[J]. *Br J Cancer*, 2017, 117(12):1777-1786.
- [15] WERNER H, SARFSTEIN R, BRUCHIM I. Investigational IGF1R inhibitors in early stage clinical trials for cancer therapy[J]. *Expert Opin Investing Drugs*, 2019, 28(12): 1101-1112.
- [16] CHEN W, KUANG Y, QIU H B, et al. Dual targeting of insulin receptor and KIT in imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumors[J]. *Cancer Res*, 2017, 77(18):5107-5117.
- [17] ASMANE I, WATKIN E, ALBERTI L, et al. Insulin-like growth factor type 1 receptor (IGF-1R) exclusive nuclear staining: a predictive biomarker for IGF-1R monoclonal antibody (Ab) therapy in sarcomas[J]. *Eur J Cancer*, 2012, 48(16):3027-3035.

[本文编辑] 翟铖铖, 贾泽军

