

· 综 述 ·

c-kit 在涎腺腺样囊性癌中的研究进展

汤亚玲综述 梁新华, 陈宇审校

(口腔疾病研究国家重点实验室, 四川大学 四川 成都 610041)

[摘要] 涎腺腺样囊性癌(SACC)是涎腺最常见的恶性度相对较高的肿瘤之一, 具有鲜明的组织学特点: 肿瘤嗜神经和早期肺转移。下面就酪氨酸激酶家族类成员之一的 c-kit 基因与 SACC 的关系作一综述。

[关键词] 涎腺腺样囊性癌; c-kit 基因; 治疗

[中图分类号] R 739.87 [文献标志码] A [doi] 10.3969/j.issn.1673-5749.2010.01.013

Research progress of c-kit in salivary adenoid cystic carcinoma TANG Ya-ling, LIANG Xin-hua, CHEN Yu. (State Key Laboratory of Oral Diseases, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

[Abstract] Salivary adenoid cystic carcinoma (SACC), characterized by distinct addicted nerve and high metastasis to lung, is one of the most malignant tumors in salivary adenoid tissue and have attracted much attention of many researchers. This article elucidated the relationship between c-kit, one member of protein tyrosine kinase family, and SACC in etiology, metastasis, diagnosis, treatment and prognosis.

[Key words] salivary adenoid cystic carcinoma; c-kit gene; treatment

涎腺腺样囊性癌(salivary adenoid cystic carcinoma, SACC)为最常见的涎腺恶性肿瘤之一, 它以其独特的嗜神经和肺高转移特性吸引着众多肿瘤学研究者的关注, 成为涎腺肿瘤研究的热点。酪氨酸激酶家族类成员之一的 c-kit 基因在恶性肿瘤中高表达, 且与恶性肿瘤的发生、增殖、侵袭和转移等生物学行为密切相关^[1-3]。下面就 c-kit 基因在 SACC 的病因、诊断、治疗、预后和转移中的研究进展作一综述。

1 c-kit 基因

1.1 c-kit 基因的结构

原癌基因 c-kit 是 HZ4 猫科肉瘤病毒细胞质反转录病毒的同源物, 位于染色体 4q11~12, 长约 80 kb, 编码一种相对分子质量为 1.45×10^5 的跨膜糖蛋白, 全长 976 个氨基酸。该蛋白受体为酪氨酸激酶家族成员, 按其细胞表面抗原决定簇被命名为 CD117。该受体包括细胞外配体结合区、细胞内酪氨酸激酶区和连接这两个区域的跨

膜区。细胞内结构区又分为与跨膜区连接的近膜区、酪氨酸激酶活性位点所在的催化区和 C 端尾部。c-Kit 蛋白的配体为干细胞因子(stem cell factor, SCF), 主要由脂肪细胞、成纤维细胞和内皮细胞等骨髓基质细胞产生, 以相对分子质量为 2.4×10^4 的分泌型和相对分子质量为 2.7×10^4 的跨膜型形式存在^[4]。

1.2 c-kit 基因的功能

一种机制为 c-Kit 蛋白与 SCF 之间特异性结合, 诱导其细胞外配体结合区构相改变, 触发 c-Kit 蛋白同源二聚体化, 激活 c-Kit 蛋白酪氨酸激酶活性。酪氨酸激酶被激活后, 在二聚体内发生相互交叉的磷酸化, 这些磷酸化位点为一些细胞内底物提供识别、停靠和结合的部位, 使得这些底物依次磷酸化, 从而启动 Ras、Raf-1、丝裂原活化蛋白激酶和磷脂酰肌醇-3-激酶等多条信号传导通路, 将细胞外信号传导到细胞内部, 最终活化细胞内的转录因子, 调节其基因表达, 控制细胞的生长、增殖和分化。SCF/c-Kit 蛋白下游的信号传导非常复杂, 有酪氨酸磷酸化和丝/苏氨酸激酶磷酸化的参与和整合, 并且存在着许多信号传导途径间的串话作用, 从而精确地调控细胞的分化和增殖; 因此, 一旦 c-kit 基因发生突变, 可使多种肿瘤抑制基因失活, 促使细胞进入分裂

[收稿日期] 2009-02-01; [修回日期] 2009-10-10

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(30872889); 教育部留学回国人员科研启动基金资助项目(20098-8-2)

[作者简介] 汤亚玲(1976—), 女, 湖北人, 博士

[通讯作者] 陈宇, Tel: 028-85501465

周期,抵抗细胞的程序性死亡,诱导细胞恶性转化,从而在肿瘤的发生、发展、迁移和复发中发挥重要作用。

另一种机制为 c-kit 基因的点突变和缺失,引发受体组成性成分激活并导致肿瘤发生。目前,在不同肿瘤中检测到的 c-kit 基因突变位点有外显子 9、11、13、14、15 和 17。其中,外显子 11 编码的近膜区为抗二聚体形成的区域,这一区域的微小框内缺失/插入或点突变,可直接导致非配体依赖性的受体二聚体形成,从而激活 c-Kit 蛋白的酪氨酸激酶活性,导致其受体自动磷酸化并持续刺激下游信号传导通路,引起细胞不断地生长增殖并最终成为肿瘤细胞。

2 c-kit 基因与 SACC

SACC 的诊断和治疗一直是临床关注的重点,找出一种在 SACC 发生中起重要作用的蛋白具有重要的意义。Luna-Ortiz 等^[5]在 68 例舌部 SACC 的组织标本中检测到了 c-Kit 蛋白;Freier 等^[6]检测了 55 例 SACC 患者,其中 49 患者的 SACC 有 c-Kit 蛋白表达;Ettl 等^[7-8]在检测 101 例涎腺恶性肿瘤中的表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)、c-Kit 和 Ki67 等蛋白表达过程中发现,c-Kit 蛋白在 92%的 SACC 组织中表达。这些结果提示,c-Kit 蛋白可能与 SACC 的发生和发展等生物学行为相关。

2.1 c-kit 基因突变与 SACC 的病因

自 Jeng 等^[9-10]发现 c-Kit 蛋白的过表达与 SACC 相关以来,许多学者探讨了 c-kit 基因突变与 SACC 病因学之间的关系。Vila 等^[11]在以 PCR 检测 14 例 SACC 的 c-kit 基因细胞外显子突变过程中发现了 8 例突变,其中 7 例外显子 11 突变、2 例外显子 9 突变、2 例外显子 13 突变和 2 例外显子 17 突变。他们认为,c-kit 基因突变可能促进 SACC 的发生。Sequeiros-Santiago 等^[12]认为,c-kit 基因的扩增促进了 SACC 的发生,但其效果不及细胞周期蛋白 D₁(cyclin D₁, CCND₁)。这些研究结果提示,c-kit 基因的突变或扩增是 SACC 发生的病因之一。

2.2 c-kit 基因与 SACC 的临床诊断

临床上常需要借助免疫组化等技术找出一个或多个在 SACC 发生中起重要作用的蛋白,以诊断 SACC 和鉴别恶性涎腺肿瘤。Edwards 等^[13]认为,c-Kit 蛋白的表达水平不能作为腺样囊性癌

鉴别头颈部其他肿瘤的指标,也不能作为腺样囊性癌鉴别多形性低度腺癌的鉴别指标。Andreadis 等^[14]则认为,c-Kit 蛋白的表达水平虽不能作为涎腺肿瘤的鉴别指标,但其有助于腺样囊性癌和多形性低度腺癌的鉴别。越来越多的研究显示,c-Kit 蛋白在 SACC 的临床诊断与鉴别诊断中有着指导意义。Licitra 等^[15]认为,c-Kit 蛋白在 SACC 的诊断中有一定的价值;Mino 等^[16]认为,c-Kit 蛋白可作为 SACC 鉴别头颈部其他肿瘤的指标;Penner 等^[17]认为,c-Kit 蛋白有助于腺样囊性癌和多形性低度腺癌的鉴别诊断。

为了鉴别 SACC 和多形性低度腺癌,Epivattianos 等^[18]检测了波形蛋白、肌动蛋白- α 、c-Kit 蛋白在这两种肿瘤中的表达。结果在 SACC 中,100%的肌动蛋白- α 阳性,83%的 c-Kit 蛋白阳性;在多形性低度腺癌中,25%的肌动蛋白- α 阳性,41%的 c-Kit 蛋白阳性;而且,肌动蛋白- α 和 c-Kit 蛋白在这两种肿瘤中的表达方式完全不同。他们认为,肌动蛋白- α 和 c-Kit 蛋白在 SACC 和多形性低度腺癌的鉴别诊断中有一定的辅助作用。同样,Sørensen 等^[19]的研究结果也支持上述观点。

2.3 c-kit 基因与 SACC 的生物治疗

目前,SACC 仍以手术治疗为主,但国外已有手术与生物治疗同步进行的报道,其中又以 c-kit 基因为基础的酪氨酸激酶抑制剂甲磺酸伊马替尼(imatinib mesylate, IM)研究较多。就理论而言,IM 治疗 SACC 的疗效是肯定的。Freier 等^[6]研究了 55 例腺样囊性癌患者的 c-kit 基因表达,结果 89%的患者的 c-Kit 蛋白呈阳性。他们认为,IM 将是今后治疗腺样囊性癌的药物之一。Bruce 等^[20]认为,IM 与顺铂在腺样囊性癌的治疗中有协同作用。Vila 等^[11]也认为,c-kit 基因的外显子突变为 IM 治疗 SACC 奠定了理论基础。

但是,IM 治疗 SACC 的具体疗效并不容乐观。虽然,Alcedo 等^[21]以 IM 治疗 2 例 SACC 并取得了好的疗效,然而更多的学者却认为 IM 治疗 SACC 的疗效并不确定。Lin 等^[22]以 400 mg·d⁻¹,口服 IM 治疗 c-Kit 蛋白呈阳性且有转移的腺样囊性癌,结果在 6 个月中 3 例患者死亡,同时组织中没有检测到突变的 c-kit 基因。该研究提示,用 IM 治疗没有 c-kit 基因突变的腺样囊性癌须慎重。Pfeffer 等^[23]对 10 例头颈部 c-kit 基因阳性的 SACC 患者给予 IM 治疗,结果 2 例患者病情稳定,其他

患者的病情持续性恶化。他们认为, IM 治疗进行性 SACC 效果不明显。Ochel 等^[24]却认为, c-Kit 蛋白的表达水平不能作为有转移的腺样囊性癌 IM 治疗效果的评价指标之一。上述不同研究结论的可能原因之一, 在于 IM 对无 c-kit 基因突变的阳性肿瘤的治疗无效, 反之才有效^[25]。总之, 目前有关 IM 治疗 SACC 的疗效仍无定论, 尚需进一步的深入探讨。

2.4 c-kit 基因与 SACC 的预后

SACC 的预后可通过其病理类型、手术切缘以及有无原发部位和远处转移等临床参数来预测, 但都不能直接预测疾病的活动。随着肿瘤标志物和基因学的发展, 许多分子被证实与 SACC 的预后有关。Sequeiros-Santiago 等^[12]在以 PCR 检测 24 例 SACC 组织中 c-kit、ccnd₁ 等癌基因扩增情况时发现, c-kit 基因在 57% 的 SACC 组织中阳性表达, ccnd₁ 基因在 82% 的 SACC 组织中阳性表达, 而且这些癌基因的扩增皆导致患者的生存率下降。他们认为在 SACC 的发生中, c-kit 基因扩增的效果不及 ccnd₁ 基因。Ettl 等^[7-8]在评估 101 例涎腺恶性肿瘤中 EGFR、c-Kit 和 Ki67 等蛋白表达时发现, EGFR 蛋白过表达和 c-Kit 蛋白阴性者预后较差, 即 c-Kit 蛋白阳性者预后较好。

但也有学者持不同的观点。Sørensen 等^[19]在研究 73 例腮腺癌组织 c-Kit 和 EGFR 蛋白表达过程中发现, 25% 的肿瘤 c-Kit 蛋白呈阳性, 79% 的肿瘤 EGFR 蛋白呈阳性, 92% 的腺样囊性癌 c-Kit 蛋白呈阳性, 腺样囊性癌 c-kit 基因的密码子 816 处未检测到突变。将此结果与临床资料进行相关分析发现, c-Kit 和 EGFR 蛋白水平与患者预后之间无相关性。因此, c-kit 基因表达水平能否作为 SACC 预后的指标之一, 还有待于进一步的研究。

2.5 c-kit 基因与 SACC 的侵袭转移

Aslan 等^[26]调查了 45 例 SACC 患者的 c-kit 基因表达情况, 平均随访时间为 6 年, 结果发现, 78% 的患者 c-kit 基因阳性表达, c-kit 基因的表达与肿瘤局部复发或远处转移之间无相关性。但 Sato 等^[27]却认为, c-kit 基因的过表达在 SACC 从低度恶性发展到高度恶性临床类型中起一定作用, c-kit 基因与 SACC 的组织学类型和侵袭性有一定的相关性。Ettl 等^[7-8]在评估 101 例涎腺恶性肿瘤中 EGFR、c-Kit 和 Ki67 等蛋白表达时还发现, c-Kit 蛋白在 92% 的 SACC 组织中阳性表达, c-Kit 蛋白的阴性表达与肿瘤恶性程度较高的临床

类型、有淋巴结转移和 Ki67 蛋白高表达相关。总之, c-kit 基因在 SACC 侵袭转移中的研究才刚刚起步, 其在 SACC 侵袭转移中作用尚需进一步的探讨。

3 展望

综上所述, c-kit 基因与 SACC 的密切关系是明确的, 其表达水平在阐释 SACC 病因学、诊断、治疗和预后等方面皆有较大的指导意义。但是, 就 c-kit 基因与 SACC 的关系而言, 目前研究规模还较小, 研究手段亦较局限, 有些研究结论尚不统一。尤其是 c-kit 基因在 SACC 侵袭转移中作用的研究才刚刚起步, c-kit 基因在 SACC 侵袭转移中具体扮演什么样的角色, c-kit 基因通过哪些上游和下游信号传导通路调控 SACC 的侵袭转移, 这些信号传导通路之间的关系如何等一系列问题, 都有待于进一步的探索。

4 参考文献

- [1] Wilczynski SP, Chen YY, Chen W, et al. Expression and mutational analysis of tyrosine kinase receptors c-kit, PDGFRalpha, and PDGFRbeta in ovarian cancers[J]. Hum Pathol, 2005, 36(3): 242-249.
- [2] Leath CA 3rd, Straughn IM Jr, Conner MG, et al. Immunohistochemical evaluation of the c-kit proto-oncogene in sarcomas of the uterus: A case series[J]. J Reprod Med, 2004, 49(2): 71-75.
- [3] Khadija B, Saadia B, Ines C, et al. CD117 contribution in the diagnostic of mesenchymal tumors of the digestive tract[J]. Tunis Med, 2005, 83(11): 669-671.
- [4] 熊安琪, 陈松森. 干细胞因子及其受体介导的细胞内信号转导[J]. 生命的化学, 2001, 21(1): 39-43.
- [5] Luna-Ortiz K, Carmona-Luna T, Cano-Valdez AM, et al. Adenoid cystic carcinoma of the tongue-clinicopathological study and survival analysis[J]. Head Neck Oncol, 2009, 1(1): 15.
- [6] Freier K, Flechtenmacher C, Walch A, et al. Differential KIT expression in histological subtypes of adenoid cystic carcinoma (ACC) of the salivary gland[J]. Oral Oncol, 2005, 41(9): 934-939.
- [7] Ettl T, Schwarz S, Kleinsasser N, et al. Overexpression of EGFR and absence of C-KIT expression correlate with poor prognosis in salivary gland carcinomas[J]. Histopathology, 2008, 53(5): 567-577.
- [8] Ettl T, Schwarz S, Kühnel T, et al. Prognostic value of immunohistochemistry in salivary gland cancer[J]. HNO, 2008, 56(2): 231-238.
- [9] Jeng YM, Lin CY, Hsu HC. Expression of the c-kit protein is associated with certain subtypes of salivary gland

carcinoma[J]. *Cancer Lett*, 2000, 154(1) :107-111.

[10] Holst VA, Marshall CE, Moskaluk CA, et al. KIT protein expression and analysis of c-kit gene mutation in adenoid cystic carcinoma[J]. *Mod Pathol*, 1999, 12(10) 956-960.

[11] Vila L, Liu H, Al-Quran SZ, et al. Identification of c-kit gene mutations in primary adenoid cystic carcinoma of the salivary gland[J]. *Mod Pathol*, 2009, 22(10) :1296-1302.

[12] Sequeiros-Santiago G, García-Carracedo D, Fresno MF, et al. Oncogene amplification pattern in adenoid cystic carcinoma of the salivary glands[J]. *Oncol Rep*, 2009, 21(5) :1215-1222.

[13] Edwards PC, Bhuiya T, Kelsch RD. C-kit expression in the salivary gland neoplasms adenoid cystic carcinoma, polymorphous low-grade adenocarcinoma, and monomorphic adenoma[J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2003, 95(5) 586-593.

[14] Andreadis D, Epivatianos A, Pouloupoulos A, et al. Detection of C-KIT(CD117) molecule in benign and malignant salivary gland tumours[J]. *Oral Oncol*, 2006, 42(1) 57-65.

[15] Licitra L, Locati LD, Bossi P, et al. Head and neck tumors other than squamous cell carcinoma[J]. *Curr Opin Oncol*, 2004, 16(3) 236-241.

[16] Mino M, Pilch BZ, Faquin WC. Expression of KIT(CD-117) in neoplasms of the head and neck :An ancillary marker for adenoid cystic carcinoma[J]. *Mod Pathol*, 2003, 16(12) :1224-1231.

[17] Penner CR, Folpe AL, Budnick SD. C-kit expression distinguishes salivary gland adenoid cystic carcinoma from polymorphous low-grade adenocarcinoma[J]. *Mod Pathol*, 2002, 15(7) 687-691.

[18] Epivatianos A, Pouloupoulos A, Dimitrakopoulos I, et al. Application of alpha-smooth muscle actin and c-kit in the differential diagnosis of adenoid cystic carcinoma from polymorphous low-grade adenocarcinoma[J]. *Oral Oncol*, 2007, 43(1) 67-76.

[19] Sørensen KB, Godballe C, de Stricker K, et al. Parotid carcinoma: Expression of kit protein and epidermal growth factor receptor[J]. *J Oral Pathol Med*, 2006, 35(5) 286-291.

[20] Bruce IA, Slevin NJ, Homer JJ, et al. Synergistic effects of imatinib(STI 571) in combination with chemotherapeutic drugs in head and neck cancer[J]. *Anticancer Drugs*, 2005, 16(7) 719-726.

[21] Alcedo JC, Fúbraga JM, Arosemena JR, et al. Imatinib mesylate as treatment for adenoid cystic carcinoma of the salivary glands : Report of two successfully treated cases[J]. *Head Neck*, 2004, 26(9) 829-831.

[22] Lin CH, Yen RF, Jeng YM, et al. Unexpected rapid progression of metastatic adenoid cystic carcinoma during treatment with imatinib mesylate[J]. *Head Neck*, 2005, 27(12) :1022-1027.

[23] Pfeffer MR, Talmi Y, Catane R, et al. A phase study of Imatinib for advanced adenoid cystic carcinoma of head and neck salivary glands[J]. *Oral Oncol*, 2007, 43(1) 33-36.

[24] Ochel HJ, Gademann G, Röcken C, et al. Effects of imatinib mesylate on adenoid cystic carcinomas[J]. *Anticancer Res*, 2005, 25(5) 3659-3664.

[25] Dirnhofer S, Zimpfer A, Went P. The diagnostic and predictive role of kit(CD117)[J]. *Ther Umsch*, 2006, 63(4) : 273-278.

[26] Aslan DL, Oprea GM, Jagush SM, et al. c-kit expression in adenoid cystic carcinoma does not have an impact on local or distant tumor recurrence[J]. *Head Neck*, 2005, 27(12) :1028-1034.

[27] Sato K, Ueda Y, Sakurai A, et al. Adenoid cystic carcinoma of the maxillary sinus with gradual histologic transformation to high-grade adenocarcinoma : A comparative report with dedifferentiated carcinoma[J]. *Virchows Arch*, 2006, 448(2) 204-208.

(本文编辑 李 彩)

《中华老年口腔医学杂志》2010年征稿及征订启事

《中华老年口腔医学杂志》于2002年12月创刊，由解放军总医院主办和出版，国内外公开发行，杂志由刘洪臣教授任主编。《中华老年口腔医学杂志》为双月刊，单月出刊，是国内第一本关于老年口腔医学的专业杂志。本刊被科技部列入中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)，并为中文科技期刊数据库(SWIC)源期刊，中国学术期刊综合评价数据库源期刊，中国核心期刊(遴选)数据库源期刊。

本刊由北京市报刊发行总局代理发行，全国各地邮电局均可以订购，每本定价10元，全年定价60元，邮发代号：82-633，热忱欢迎口腔专业人员投稿，订阅。投稿及订阅请寄：北京市复兴路28号解放军总医院口腔科《中华老年口腔医学杂志》编辑部，邮政编码：100853。电话：010-66936254；传真：010-66936254。网址：http://www.301dent.com；E-mail：cjpgd@301dent.com。

《中华老年口腔医学杂志》编辑部