

口腔鳞状细胞癌发病及转移机制研究进展

王倩 侯大为*

(甘肃省人民医院口腔颌面外科 甘肃 兰州 730000)

[摘要] 口腔鳞状细胞癌(oral squamous cell carcinoma, OSCC)的形成是多种因素作用导致基因突变的结果。淋巴结局部转移是 OSCC 的最主要也是对治疗预后影响最大的生物学行为之一。OSCC 发生发展的原因及其淋巴转移的生物学机制尚未明确。探求 OSCC 发生和转移过程中的生物学机制对明确 OSCC 的发病机制和寻找潜在的治疗靶点有重要意义。本文从不同角度对 OSCC 发病及转移机制进行综述。

[关键词] 口腔鳞状细胞癌 发病机制 增殖 转移

[文献标识码] A **[文章编号]** 1671—7651(2018)11—1164—04

[doi] 10.13701/j.cnki.kqxyj.2018.11.005

Research Progress in Pathogenesis of Oral Squamous Cell Carcinoma. WANG Qian, HOU Da-wei*. *Department of Oral and Maxillofacial Surgery, People's Hospital of Gansu Province, Lanzhou 730000, China.*

[Abstract] The formation of oral squamous cell carcinoma is the accumulation of multiple gene mutations. Lymph node metastasis is one of the most important biological behaviors of OSCC, and it also has the greatest influence on the prognosis. The molecular biological mechanism of OSCC is still unclear. Exploring the molecular biological mechanism of OSCC is of great significance to clarify the pathogenesis of OSCC and to find potential therapeutic targets. This article reviews the pathogenesis of OSCC from the molecular biology perspective.

[Key words] Oral squamous cell carcinoma Pathogenesis Proliferation Metastasis

口腔癌是一种常见的恶性肿瘤,在全身常见恶性肿瘤中居第6位,口腔鳞状细胞癌(oral squamous cell carcinoma, OSCC)占口腔癌发病率的90%^[1]。2011年我国 OSCC 的死亡率约为1.26/10万,且呈逐年上升趋势^[2]。口腔位于上连呼吸道、下接消化道的关键位置,周围重要器官密集,血供、淋巴回流丰富。口腔癌易转移,手术切除难度大,术后易复发,尤其是恶性程度较高的 OSCC 预后较差。近年来对 OSCC 的治疗取得了较大的进展,但由于 OSCC 的发病机制尚未明确,OSCC 患者的5年生存率仅为50%~70%。与其他恶性肿瘤类似,OSCC 的形成是多种因素导致基因突变的结果。淋巴结局部转移是 OSCC 的最主要,也是对治疗预后影响最大的生物学行为之一。探求 OSCC 发生和转移过程中的生物学机制,对明确 OSCC 的发病机制和寻找潜在的治疗靶点有重要意义。

1 OSCC 的危险因素

1.1 人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV) 研究表明,HPV 在宫颈癌的致病过程中起到重要作用,超过90%的宫颈癌患者与 HPV 感染有关^[3]。HPV 属乳头多瘤空泡病毒科乳头瘤病毒,为环状、闭合、双链 DNA 病毒,具有高

度的组织特异性,主要侵袭黏膜上皮和皮肤组织。头颈部肿瘤中,HPV 主要为 HPV-16/18^[4]。在 OSCC 中,HPV 的检出率相对较高^[5],因此 HPV 感染越来越受到重视。口腔癌中 HPV 总感染率为52%,HPV-16/18 的总体感染率为52%,OSCC 中 HPV-16 感染率为42%^[6]。感染 HPV-16 后导致 OSCC 发生的危险性是未感染者的5.95倍,感染 HPV-18 后的致癌风险为未感染者的1.65倍^[6]。因此,OSCC 以感染 HPV-16 为主,HPV-16 的感染明显增加了 OSCC 发生的风险。通过各种渠道预防 HPV-16 的感染可能对降低 OSCC 的发病率有一定意义。

1.2 不良生活习惯 临床研究表明,OSCC 的发病与患者不良生活习惯密切相关,如吸烟、饮酒和咀嚼槟榔等。烟草烟雾中70多种成分被确认为致癌物质^[7]。吸烟可增加上皮角化程度,长期慢性刺激可使口腔黏膜发生防御性增生反应。吸食烟草可使发生口腔癌的风险增加3倍,而持续饮酒可协同增加10倍以上发生风险^[8]。在欧美和日本,约75%口腔癌患者有烟酒嗜好,无烟烟草是东南亚、印度、中国台湾等地区 OSCC 的主要原因^[9]。有研究表明,饮酒发生 OSCC 的相对危险度为2.19,95%可信区间(confidence interval, CI)为[1.98, 2.43]($P < 0.05$)^[10]。另有研究认为,在各种导致 OSCC 的致病因素中,槟榔比烟草的致癌力更高^[11]。

2 OSCC 的分子生物学机制

2.1 原癌基因(proto-oncogene)与抑癌基因(anti-onco-

作者简介 王倩(1984~),女,新疆人,主治医师,硕士,主要从事口腔颌面外科专业。

* 通讯作者 侯大为, E-mail:455646631@qq.com

gene) 原癌基因在细胞增殖和分化中有重要的调控作用,其进化高度保守。在机体出现被病毒侵袭或染色体突变时原癌基因可被激活进而导致基因产物活性增强或数量增多,出现细胞增殖。在抑癌基因失活的条件下,可导致肿瘤的形成。在 OSCC 的发生发展中,大部分 OSCC 都具有明确的癌前损害阶段,经历了由正常到癌前病变、原位癌、浸润癌的过程。OSCC 的发生与原癌基因/抑癌基因的失调密切相关。

2.1.1 c-erbB-2 c-erbB-2 基因属于表皮生长因子家族成员,是一种细胞来源的原癌基因。某些肿瘤细胞中存在着能够序列特异性地与 c-erbB-2 的启动子结合的 DNA 结合蛋白,促进其转录、细胞增殖、细胞恶性化,c-erbB-2 蛋白在肿瘤组织中存在过表达^[12]。c-erbB-2 参与控制肿瘤生长的机制可能为 c-erbB-2 作为一种生长因子受体,其表达可能增加了肿瘤细胞对生长因子的敏感性或产生 1 个在结构上可被激活的受体级联^[13]。口腔黏膜发生癌变后,OSCC 会产生 c-erbB-2 基因的扩增,伴颈淋巴结转移组 c-erbB-2 表达水平高于无颈淋巴结转移者^[14],c-erbB-2 也可能与细胞表面过表达的 p185 生长因子或其他激素类因子具有超敏感应,而促使细胞迅速增殖有关,快速生长的细胞逐渐发生恶性转变表达出更多的 p185,从而进一步促进了癌细胞的转移。可见,c-erbB-2 蛋白的表达与 OSCC 的分化程度及侵袭能力密切相关。

2.1.2 Bmi-1 Bmi-1 是 1991 年荷兰癌症中心在鼠 B 细胞淋巴瘤中发现的致癌基因。高表达 Bmi-1 的肿瘤细胞被认为是肿瘤中存在的“癌症干细胞”。研究表明,多种肿瘤如肺癌^[15]、食管癌^[16]的发生发展过程均与 Bmi-1 的异常高表达有关。有研究发现,Bmi-1 在 OSCC 组织和细胞株中的表达水平平均高于正常组织和口腔角化细胞,且 Bmi-1 蛋白表达升高发生在口腔黏膜癌变过程的早期阶段^[17],提示其可能与 OSCC 的发生有关。Bmi-1 表达强度随上皮异常增生程度增加及肿瘤分化程度降低而增加,两者呈正相关,表明在口腔黏膜癌变过程中存在 Bmi-1 蛋白的逐渐积累^[18]。Bmi-1 表达的上调不仅在 OSCC 发生的早期发挥作用,而且可能与 OSCC 发展进程有关。

2.1.3 p16 p16 又称多肿瘤抑制基因,是一种细胞周期中的固有基因,直接参与细胞周期的调控,负性调节细胞增殖及分裂。多种恶性肿瘤及头颈部肿瘤中可检测到 p16 基因的改变^[19]。p16 表达缺失将导致细胞周期调节失控,细胞增殖加快,恶性进展。在 OSCC 中 p16 基因的甲基化失活是一个频繁事件,p16 甲基化失活早在口腔黏膜白斑阶段就已在存在,至 OSCC 中持续甲基化,p16 甲基化所致表达缺失可能提示口腔癌的进展,拥有 p16 阳性表达的口腔癌也预示着好的临床预后^[20,21]。研究表明,正常口腔黏膜、口腔扁平苔藓及 OSCC 组织中 p16 蛋白的表达依次降低,OSCC 组织中其表达程度最低,这说明 p16 蛋白参与了口腔扁平苔藓的癌变及 OSCC 的发生、发展^[22]。故 p16 基因的缺失、突变、甲基化和 p16 蛋白的低表达与口腔癌的发生、发展有关,可作口腔癌诊断的分子生物学标志之一。

2.1.4 p53 原癌基因激活、细胞的 DNA 损伤、缺氧、细胞因子信号通路的过度激活都可诱导 p53 表达^[23]。p53 基因与头颈部鳞状细胞癌密切相关^[24],其在 OSCC 中的异常表达也已经得到众多研究的支持,OSCC 中 p53 mRNA 表达率为 80%,DNA 扩增阳性率为 40%,可能是 OSCC 发生的早期事件^[25]。作为一种重要的转录后调控因子,微小 RNA (microRNA, miRNA)广泛参与了肿瘤相关基因调控的生物进程。在许多肿瘤均发现 miRNA 结构出现改变或者表达失调,而部分 miRNA 家族显示有类似癌基因或抑癌基因的功能。p53 既可能是 miRNA 直接调控的靶基因,同时也可能对 p53 上下游的基因起着抑制作用,OSCC 发生发展过程中,至少存在 1 种 miRNA 参与抑癌基因 p53 的调控^[26]。

2.2 肿瘤细胞增殖与转移 肿瘤的侵袭转移是多基因参与、多步骤完成的复杂过程。主要是肿瘤细胞脱离原发病灶,侵袭基底膜并向周围间质浸润性生长,穿越局部毛细血管或淋巴管壁进入管腔并形成小瘤栓,随着血液或淋巴液运输至靶器官,与该部位血管或淋巴管内皮细胞发生粘附,进入周围间质,在继发部位不断增殖形成转移灶。

2.2.1 成纤维细胞活化蛋白(fibroblast activation protein, FAP) 肿瘤细胞间粘附减弱和肿瘤细胞迁移能力增强是肿瘤侵袭转移的基础。FAP 是参与肿瘤上皮-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)的一个重要调控因子。FAP 在 OSCC 中晚期癌的表达显著高于早期癌,FAP 的表达与 OSCC 患者的总生存时间相关。FAP 沉默后细胞的侵袭、迁移运动和转移能力显著减弱。FAP 通过第 10 号染色体上缺失与张力蛋白同源的磷酸酯酶基因(phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten, PTEN)/磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B(protein kinase B, Akt)和 Ras/丝裂原细胞外激酶(mitogen extracellular kinase, MEK)/细胞外信号调节激酶(Extracellular signal regulated kinase, ERK)两条信号通路促进 OSCC 细胞发生 EMT^[27]。肿瘤细胞分泌大量的转化生长因子- β 1(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1),激活成纤维细胞,使其成为具有活化表型乳腺间质成纤维细胞 α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)和 FAP 的肌成纤维细胞,并促进 α -SMA 和 FAP 表达增加^[28],FAP 又作用于肿瘤细胞,影响其增殖、侵袭和迁移。

2.2.2 胸腺基质淋巴细胞生成素(thymic stromal lymphopoietin, TSLP) 肿瘤的发生发展与机体全身或局部存在异常的免疫调节密切相关。TSLP 信号的破坏可以导致免疫系统的紊乱。TSLP 在 OSCC 组织细胞、癌旁浸润的淋巴细胞以及外周血中都存在高表达,浸润淋巴细胞和转移淋巴结中可出现叉头状/翅膀状螺旋转录因子 3(forkhead box P3, FOXP3)⁺调节性 T 细胞和 TSLP 的共表达^[29]。OSCC 细胞中分泌的 TSLP,不仅直接作用于自身的肿瘤细胞,促进肿瘤的增殖,还作用于周围或转移淋巴结中的浸润淋巴细胞,促进 FOXP3⁺Treg 的分化或募集,从而抑制机体对于肿瘤

细胞的免疫反应,促进 OSCC 的发生和转移。

2.2.3 Wnt/ β -catenin 通路 β -连环蛋白(β -catenin)是一种由原癌基因编码的多功能蛋白,具有双重作用。一方面与 E-钙黏蛋白(E-cadherin, E-cad)形成复合体,维持上皮极性和完整性,另一方面作为 Wnt 通路的关键蛋白参与调节细胞的增殖、分化和凋亡。它在肿瘤的发生、发展过程中具有重要的作用。经典的 Wnt/ β -catenin 通路在成熟细胞中常处于关闭状态,当 β -catenin 在细胞核或细胞质中出现高表达时,Wnt/ β -catenin 通路被激活。OSCC 中 β -catenin 出现异常高表达,激活 Wnt/ β -catenin 通路,参与 OSCC 的形成,同时与其发生 EMT 密切相关^[30]。上皮标志物 E-cad 是一种重要黏附分子,是经典的上皮细胞标志物。E-cad 的减少或丢失是上皮来源的肿瘤细胞侵袭的前提条件,是发生 EMT 的重要标志^[30]。研究表明 E-cad 在正常口腔上皮细胞中存在较高的 mRNA 和蛋白表达,而在 OSCC 细胞 HN4 中表达下调,在 OSCC 转移淋巴结细胞 HN12 中表达极低^[31]。这在一定程度上提示 E-cad 与 OSCC 上皮细胞恶性程度、转移潜能有关。

2.2.4 血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF) VEGF 可提高血管通透性、促进内皮细胞增殖并加速血管的生成。其中 VEGF-C 和 VEGF-D 通过诱导肿瘤淋巴管的生成,促进肿瘤细胞的淋巴转移。研究表明,OSCC 癌巢及瘤内上皮均可见 VEGF 表达,且表达水平与肿瘤病理分期呈正相关,同时癌组织中微血管密度较正常组织及癌前病变显著升高^[32],VEGF-A 与 OSCC 转移相关^[33]。因此,VEGF 可能在口腔黏膜癌变的过程中参与调节病变局部组织血管的生成,这可能与肿瘤的生长和侵袭有密切关系。

3 总结与展望

口腔癌是威胁人类健康的一种常见恶性肿瘤,近些年口腔癌的发病率有明显的增加趋势。OSCC 是最常见一种口腔癌,其恶性程度高,预后差,5 年存活率低。本文从不同角度对 OSCC 发病及转移机制进行了综述,以期对判断 OSCC 的恶性程度以及寻找潜在治疗靶点提供一定的理论依据,为临床提高 OSCC 患者的治愈率和生存率做出一定贡献。

参考文献

[1] 张陈平. 口腔癌治疗规范思考[J]. 中国肿瘤临床, 2010, 37(16): 905-907

[2] Zhang SK, Zheng RS, Chen Q, et al. Oral cancer incidence and mortality in China, 2011 [J]. Chin J Cancer Res, 2015, 27(1): 44-51

[3] Hafed L, Farag H, Shaker O, et al. Is human papilloma virus associated with salivary gland neoplasms? An in situ hybridization study [J]. Arch Oral Biol, 2012, 57(9): 1194-1199

[4] Asiaf A, Ahmad ST, Mohammad SO, et al. Review of the current knowledge on the epidemiology, pathogenesis, and prevention of human papillomavirus infection [J]. Eur J Cancer Prev, 2014, 23(3): 206-224

[5] 王军,张宏,宋一丁,等. HPV 感染与头颈部鳞癌的关系[J]. 甘肃医药, 2017, 36(9): 718-721

[6] 张春林,陈月红,邓泽义,等. 中国口腔癌中高危型 HPV 感染率的 Meta 分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2016, 23(10): 682-689

[7] 左晶晶,陈晨,曾曼丽,等. 吸烟与癌症相关性的研究进展[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(16): 3180-3183

[8] Galeone C, Edefonti V, Parpinel M, et al. Folate intake and the risk of oral cavity and pharyngeal cancer: a pooled analysis within the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium [J]. Int J Cancer, 2015, 136(4): 904-914

[9] 于世凤. 口腔组织病理学[M]. 第 6 版. 北京:人民卫生出版社, 2010. 349

[10] 狄辉. 饮酒与口腔鳞状细胞癌关系的 Meta 分析[J]. 浙江医学, 2013, 35(14): 1371-1373

[11] Walvekar RR, Chaukar DA, Deshpande MS, et al. Verrucous carcinoma of the oral cavity: a clinical and pathological study of 101 cases [J]. Oral Oncol, 2009, 45(1): 47-51

[12] Yoon HH, Sukov WR, Shi Q, et al. HER-2/neu gene amplification in relation to expression of HER2 and HER3 proteins in patients with esophageal adenocarcinoma [J]. Cancer, 2014, 120(3): 415-424

[13] Mahlkecht G, Maron R, Mancini M, et al. Aptamer to ErbB-2/HER2 enhances degradation of the target and inhibits tumorigenic growth [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2013, 110(20): 8170-8175

[14] 邓巍,谢洪,孙晓菊. 口腔鳞状细胞癌 C-erbB-2 蛋白表达基因扩增及其临床意义[J]. 中国实用口腔科杂志, 2014, 7(5): 290-293

[15] Breuer RH, Snijders PJ, Smit EF, et al. Increased expression of the EZH2 polycomb group gene in BMI-1-positive neoplastic cells during bronchial carcinogenesis [J]. Neoplasia, 2004, 6(6): 736-738

[16] 姚冬颖. 食管鳞癌组织中 Bmi-1、P16 和 CyclinD1 的表达及临床意义[J]. 中国老年学杂志, 2015, 11(35): 6352-6353

[17] Kang MK, Kim RH, Kim SJ, et al. Elevated Bmi-1 expression is associated with dysplastic cell transformation during oral carcinogenesis and is required for cancer cell replication and survival [J]. Br J Cancer, 2007, 96(1): 126-133

[18] 李咏,王春风,赵光叶,等. 口腔黏膜癌变过程中及 Bmi-1 及 P16 蛋白的表达及意义[J]. 口腔医学研究, 2016, 32(10): 1051-1055

[19] O'Regan EM, Toner ME, Finn SP, et al. p16(INK4A) genetic and epigenetic profiles differ in relation to age site in head and neck squamous cell carcinomas [J]. Hum Pathol, 2008, 39(3): 452

[20] 付洁,宿颖,蓝爱仙,等. 抑癌基因 p16 和 p15 在口腔黏膜癌前病变中的甲基化改变[J]. 实用口腔医学杂志, 2013, 29(5): 664-667

[21] Sedghizadeh PP, Billington WD, Paxton D, et al. Is p16 positive oropharyngeal squamous cell carcinoma associated with favorable prognosis? a systematic review and meta-analysis

- [J]. *Oral Oncology*, 2016, 54 : 15-27
- [22] 祝磊. p16 和 survivin 蛋白在口腔扁平苔藓及口腔鳞状细胞癌组织中的表达[J]. *肿瘤基础与临床*, 2011, 24(4) : 287-288
- [23] 王欣, 张圃, 任英红, 等. 口腔鳞状细胞癌 microRNA 参与 p53 调控网络的相关研究[J]. *现代肿瘤医学*, 2013, 21(6) : 1372-1375
- [24] 简唯求, 郑家法. p53 与头颈部鳞状细胞癌的关系研究进展[J]. *社区医学杂志*, 2013, 11(13) : 15-17
- [25] 崔贺军. 口腔鳞状细胞癌与抑癌基因 p53 的研究进展[J]. *中国实用医药*, 2008, 3(4) : 145-147
- [26] 伍强云. 沉默 FAP 通过 PTEN/PI3K/AKT 和 Ras/ERK 途径抑制口腔鳞癌 EMT[D]. 南方医科大学, 2014
- [27] 唐婉容, 李丽华, 喻洁, 等. TGF- β 1 对口腔鳞癌相关成纤维细胞 FAP 表达的影响[J]. *安徽医科大学学报*, 2017, 52(9) : 1293-1297
- [28] 张明宾. 胸腺基质淋巴细胞生成素在 OSCC 中的表达及意义[D]. 山东大学, 2013
- [29] 马竹君, 冯红超, 宋宇峰, 等. β -catenin 在口腔鳞状细胞癌中的表达及临床意义[J]. *贵州医药*, 2016, 40(23) : 236-238
- [30] Scarpa E, Szabó A, Bibonne A, et al. Cadherin switch during EMT in neural crest cells leads to contact inhibition of locomotion via repolarization of forces [J]. *Dev Cell*, 2015, 34(4) : 421-434
- [31] 陈钟, 潘夏薇, 郑晓丹. P120ctn /E-cad 在口腔鳞癌细胞迁移和侵袭中的功能[J]. *临床口腔医学杂志*, 2016, 32(11) : 658-661
- [32] Kukreja I, Kapoor P, Deshmukh R, et al. VEGF and CD34: a correlation between tumor angiogenesis and microvessel density—an immunohistochemical study [J]. *J Oral Maxillofac Pathol*, 2013, 17(3) : 367-373
- [33] Sales CB, Buim ME, Souza RO, et al. Elevated VEGFA mRNA levels in oral squamous cell carcinomas and tumor margins: a preliminary study [J]. *J Oral Pathol Med*, 2016, 45(7) : 481-485

[收稿日期: 2018-01-28]

(本文编辑 关隽)

关于使用牙位新标示法的说明

为方便读者阅读以及适应结构化排版的需求,参考 GB/T 9938-2013《牙科学·牙位和口腔区域的标示法》,本刊从 2018 年第 1 期开始对牙位使用如下标示法:用编码两位数字表示牙齿的具体牙位,编码的第 1 位数字表示牙位所在象限,并区分乳牙与恒牙;编码的第 2 位数字表示牙位本身。

1. 第 1 位数字:数字 1 至 4 表示恒牙列,自右上口腔区域始顺时针递增排列,即 1、2、3、4 分别表示右上、左上、左下、右下象限的恒牙;数字 5 至 8 表示乳牙列,自右上口腔区域始顺时针递增排列,即 5、6、7、8 分别表示右上、左上、左下、右下象限的乳牙。

2. 第 2 位数字:在同一象限的牙位由 1 至 8(乳牙由 1 至 5)表示。恒牙列:1、2、3、4、5、6、7、8 分别表示中切牙、侧切牙、尖牙、第一前磨牙、第二前磨牙、第一磨牙、第二磨牙、第三磨牙。乳牙列:1、2、3、4、5 分别表示乳中切牙、乳侧切牙、乳切牙、第一乳磨牙、第二乳磨牙。

本刊即日起采用上述牙位新标示法,请作者按此要求书写所涉牙位。

(转自《中华口腔医学杂志》)