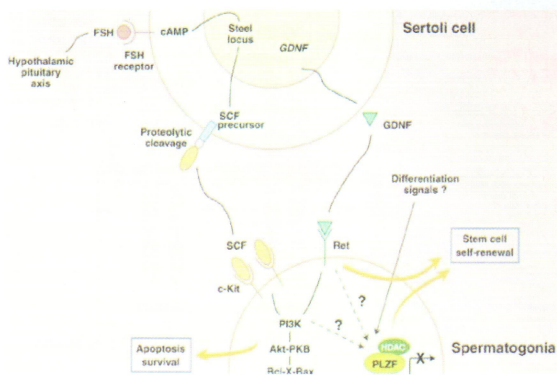


C-kit 基因——相关靶向药物：伊马替尼、舒尼替尼等

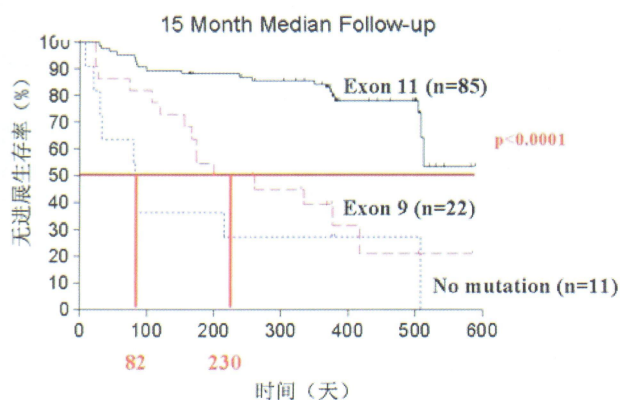
C-kit基因（HZ4猫科肉瘤病毒KIT癌基因的同源物）属于原癌基因，研究发现，C-kit介导的信号通路与细胞的致癌作用具有相关性，C-kit基因的突变刺激肿瘤细胞的持续增殖和抗凋亡信号的失控。胃肠道间质瘤的C-kit基因突变率>85%，且突变主要见于恶性胃肠道间质瘤。

伊马替尼(Imatinib)和舒尼替尼(Sunitinib)分别是胃肠道间质瘤的标准一、二线治疗药物。临床研究结果显示，伊马替尼对于C-kit过表达的癌症患者疗效普遍较差，其生存率低并且有较高的耐药性。C-kit基因编码近跨膜结构域的11号外显子中的突变最为常见，占50%-92%，其突变的病例伊马替尼疗效也最好，部分缓解率为83.5%；胞外结构域的9号外显子突变占8-13%，伊马替尼部分缓解率为47.8%；另外在激酶结构域的13号外显子和磷酸化结构域的17号外显子的突变率分别占0-4%和0-4%。此外，C-kit外显子9、11突变情况，是目前预测伊马替尼耐药最重要的指标。临床中发现伊马替尼在C-kit外显子11突变的患者中客观缓解率及PFS均显著高于野生型及外显子9突变患者；同时胃肠道间质瘤的C-kit基因型有利于手术的选择，因为伊马替尼对野生型胃肠道间质瘤患者的疗效比对外显子11突变型和外显子9突变型的都低，该类患者应早期进行手术切除。

早在美国国家综合癌症网(NCCN)2007年版的指南就指出：为避免外科手术所引起的功能损害，可以考虑活检后进行分子诊断检测进而选择是否用伊马替尼治疗。



C-kit 体内作用机理示意图



如图：C-kit基因的突变与伊马替尼相关性的研究结果显示：伊马替尼对有C-kit基因11号外显子突变的患者疗效最好，无进展生存期长。

参考文献

1. Lu HY, Zhang G, Cheng QY. Oncol Lett. 2012 Jul;4(1):89-93.
2. Bryan J. Schneider et al. Original Study, 2010, 11:223-227.
3. Corless C. L. et al. 2009 Annual Meeting Abstract No: 10506.
4. RUTKOWSKI P, et al. Recent Pat Anticancer Drug Discov, 2008, 3(2):88—99.