

肿瘤转移机制及其阻断

——癌扩散的基础和临床

**Spread of Cancer
Basic and
Clinical Research**

吴秉铨 方伟岗 主 编

*Zhejiang
Science
and*

**Technology
Publishing
House**

浙江科学技术出版社

Spread of Cancer
Basic and
Clinical Research

肿瘤转移机制及其阻断
——癌扩散的基础和临床

吴秉铨 方伟岗 主 编

浙江科学技术出版社



肿瘤转移机制及其阻断

——癌扩散的基础和临床

Spread of Cancer Basic and Clinical Research

主 编 吴秉铨 方伟岗
责任编辑 马一鸣
封面设计 孙 菁
责任出版 田 文
出 版 浙江科学技术出版社
地 址 杭州体育场路 347 号
印 刷 浙江印刷集团有限公司
发 行 浙江省新华书店
开 本 787×1092 1/16
印 张 17.25
字 数 382 000
出版日期 2005 年 6 月第 1 版
 2005 年 6 月第 1 次印刷
书 号 ISBN 7 - 5341 - 2581 - 2
定 价 58.00

主编介绍



吴秉铨, 1931年1月出生。1955年毕业于北京医学院医疗系。1959年北京医学院病理教研室研究生毕业。1980~1986年间先后3次赴美国国家卫生研究院(NIH)肿瘤研究所(NCI),任客座研究员。

现任北京大学医学部病理系教授和博士生导师,国际病理学会(International Academy of Pathology)中国部主席,《中华病理学杂志》总编,中华医学会医疗事故技术鉴定专家,《中国癌症杂志》、《实用肿瘤学杂志》编委,《诊断病理学杂志》顾问,《临床与实验病理学杂志》专家组组长,《诊断学理论与实践杂志》编委会顾问,《国外医学·生理·病理科学与临床分册》编委, *Acta Pathologica, Microbiologica et Immunologica Scandinavica* 杂志(丹麦)国际编委, *Pathology International* 杂志(日本)国际顾问, *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research* 杂志(意大利)亚太地区编委,中国实验动物学会免疫缺陷动物实验研究专业委员会主任委员、中国抗癌协会肿瘤转移专业委员会名誉主任委员,天津医科大学客座教授。

曾任北京医学院病理教研室副教授、主任,北京医科大学病理学系教授、主任,北京医科大学基础医学院院长,北京医科大学学术委员会副主任委员,北京医科大学(北京大学)癌研究中心主任;国家教委第一届、第二届科学技术委员会委员,国务院学位委员会学科评议组成员和召集人;美国加州 Loma Linda 大学病理系客座教授,北京大学生命科学院、汕头大学医学院、第一军医大学、第二军医大学等兼职或客座教授,第四军医大学肿瘤研究所特邀顾问;中华医学会北京病理学会主任委员,中华医学会病理分会副主任委员,亚洲、太平洋地区病理学会联合会副主席、主席,国际免疫缺陷动物实验研究会主席,《中华医学杂志》、《中华肿瘤学杂志》编委,《临床与实验病理学杂志》副主编, *Human Pathology* 杂志(美国)亚太地区顾问。

地址:北京市海淀区学院路38号 北京大学医学部

邮编:100083

电话:010-82801497(办公室) 010-82802407(实验室) 010-82952687(宅)

传真:010-82801406(办公室)

电子信箱: bqwmd@bjmu.edu.cn



方伟岗,男,1957年11月出生,教授。1982年毕业于北京医科大学。1991年获北京医科大学病理学专业博士学位。现任北京大学医学部病理学系副主任,博士生导师,分子理学实验室主任,国际癌转移研究协会(MRS)会员,中国抗癌协会常务理事,肿瘤转移专业委员会主任委员,中华医学会病理学会常委,《中华医学杂志》编委,《中国肺癌杂志》常务编委,《中华医学科研管理杂志》编辑部主任,《北京大学学报(医学版)》副主编,中华医学科技奖及中华医学青年奖评审委员,中华医学会医疗事故技术鉴定专家库成员,教育部科学技术委员会第五届学部委员。

1989~1991年在美国NIH做访问学者,并先后应邀到加拿大、澳大利亚及瑞典等地合作研究及讲学。1996年获得卫生部医药科技进步一等奖,1989、1995、1997年分别获得教育部科技进步二等奖,1985、2001年先后获得卫生部和北京市科技成果二等奖3项以及美国国家专利1项。在国内外发表论文80余篇,主持7项国家自然科学基金以及九五国家科技攻关和教育部重点课题等。1996年获得北京市“五四”奖章,1998年获得卫生部有突出贡献中青年专家称号,享受政府特殊津贴。1999年获美国中华医学基金会(CMB)青年学术骨干奖。已指导硕士:6人毕业;指导博士:8人毕业,3人在读;指导博士后:3人出站,1人在站。

主要研究方向:分子病理学,肿瘤转移机制,细胞信号传导。

地址:北京市海淀区学院路38号 北京大学医学部病理学系

邮编:100083

电话:010-82802599(办公室) 010-82801793(宅)

电子信箱:wgfang@bjmu.edu.cn

前 言

癌扩散(又称癌转移)始终是肿瘤防治的重大课题和难点。长久以来,癌扩散的研究多限于临床观察和病理解剖学所见,更多了解的只是关于扩散运行途径的描述。20 世纪后半半个世纪,随着医学生物学的进步,癌扩散的研究快速发展起来。50 年代,实验病理学、实验肿瘤学有了大的发展,特别是近交系实验动物的应用,出现了简而易行的移植瘤模型,这极大缩短了实验研究周期。60 年代以来,由于细胞生物学的进步,尤其是开创了肿瘤细胞培养和细胞克隆,建立起了一系列离体实验研究的研究方法和独具生物学特性的克隆化细胞亚群。70 年代,出现了免疫缺陷实验动物,有 T 细胞缺陷的裸鼠、T 和 NK 细胞联合缺陷的 beige 鼠以及联合免疫缺陷的 scid 小鼠等,绝大多数人类肿瘤已能够成功地移植于免疫缺陷动物体内,并连续传代,开辟了人类肿瘤实验整体研究的新途径。研究方法的进步,特别有力地推动了关于癌转移的研究,因为癌转移依赖于细胞水平和整体水平的相互印证,只有整体研究,才能观察到转移生物学行为的特征。近交系动物和免疫缺陷动物肿瘤转移模型的大量建立,推进了癌转移生物学的知识积累。80 年代,分子生物学理论和实验被引进癌扩散研究领域,在整体、器官、细胞三个水平的基础上,扩展到 DNA、mRNA 和蛋白水平。癌扩散成为各大学科综合研究的热点,并进入到了一个大学术领域都涉及并关注的新阶段。近 30 年来,这方面的研究积累了比较丰富的实验数据和研究成果。例如,2003 年高进、章静波教授再版了他们的专著《癌的侵袭与转移基础与临床》;同年,上海汤钊猷教授主编出版了《肝癌转移复发的基础与临床》。这两本佳作各具特色,前者反映出丰富的实验肿瘤学理论和实践经验;后者虽然书名针对肝癌,但内涵具有充实的转移复发普遍规律。这两本著作作为本书的出版提供了极好的借鉴。

本书的内容编排考虑到了癌扩散研究的多学科综合性,因此尽可能邀请了各学科的专家来撰写,包括分子生物学、实验肿瘤学、细胞生物学、病理生理学、免疫学等各基础学科以及病理学和临床相关学科专家。在章节安排上既重现系统基础知识和基础研究,又强调临床观察和癌扩散防治经验总结,力图反映近 30 年来在癌扩散研究大发展中积累的知识。本书分为基础与临床两大部分,也许有助于读者从不同角度来理解癌扩散,能从本书中汲取一些有益的借鉴,并在这 30 年来进步的基础上,开拓癌扩散研究的新局面。愿癌扩散这一研究领域进一步扩展,创造更丰富的经验,服务于大众日益增长的健康和生活质量需求。

本书的编写还得到了中国抗癌协会肿瘤转移专业委员会各位委员的大力支持,在此一并表示感谢。

吴秉铨 方伟岗

2004 年 3 月

目 录

前 言

第1章 概 论	1
1.1 癌扩散的基本概念	1
1.2 癌扩散的基本过程和途径	4
第2章 肿瘤侵袭转移及其分子遗传学基础	11
2.1 肿瘤转移及肿瘤转移相关基因	11
2.2 肿瘤转移分子机制的研究方法及其进展	21
第3章 肿瘤侵袭转移的信号传导调节机制	30
3.1 细胞表面受体与肿瘤侵袭转移	30
3.2 细胞内主要信号传导通路	37
3.3 与肿瘤侵袭转移相关的信号传导调节	52
3.4 信号传导通路成为新型抗侵袭转移药物的作用靶点	57
第4章 糖复合物及细胞黏附分子与肿瘤转移	62
4.1 糖复合物及其在肿瘤细胞转移中的作用	63
4.2 细胞黏附分子及其在肿瘤细胞转移中的作用	86
第5章 细胞外基质与蛋白水解酶在肿瘤侵袭转移中的作用	99
5.1 细胞外基质在肿瘤侵袭转移中的屏障作用	99
5.2 蛋白水解酶在肿瘤侵袭转移中的作用	119
5.3 蛋白水解酶抑制的抗肿瘤侵袭转移作用	124
第6章 蛋白水解酶、细胞骨架及蛋白激酶与肿瘤侵袭转移	129
6.1 蛋白水解酶与肿瘤侵袭转移	129
6.2 细胞骨架与肿瘤转移	133
6.3 蛋白激酶与肿瘤转移	138
第7章 肿瘤免疫与肿瘤转移	141
7.1 肿瘤免疫	141
7.2 肿瘤免疫与肿瘤转移	147
第8章 肿瘤血管形成与肿瘤侵袭转移	159
8.1 血管形成概述	159
8.2 血管形成调节	162
8.3 肿瘤血管形成与肿瘤侵袭转移的关系	169
8.4 肿瘤血管形成的临床应用与展望	173
第9章 肿瘤转移临床规律的探讨	178
9.1 肿瘤扩散的主要方式	178

9.2 影响肿瘤扩散与转移的因素	180
9.3 主要肿瘤的转移频率	181
第 10 章 转移性肿瘤的临床治疗	185
10.1 转移性肿瘤的化疗	186
10.2 肿瘤转移的常见部位与化疗	190
10.3 常见转移性肿瘤的常用化疗方案	193
第 11 章 肝癌的复发转移与临床治疗	200
11.1 原发性肝癌的生物学特性	200
11.2 原发性肝癌的转移方式和特点	202
11.3 肝癌复发转移的研究	202
11.4 肝癌外科切除后的复发率和生存率	205
11.5 肝细胞癌根治术后复发和转移的防治	208
第 12 章 乳腺癌的复发转移与临床治疗	213
12.1 乳腺癌复发转移的机制、途径与好发部位	213
12.2 乳腺癌复发转移的检诊	218
12.3 乳腺癌复发转移的治疗	223
第 13 章 原发性支气管肺癌的复发转移与临床治疗	231
13.1 肺癌分型及其转移特性	232
13.2 肺癌转移的临床表现及治疗	238
13.3 肺癌术后局部复发的临床表现及治疗	243
第 14 章 鼻咽癌浸润转移的机制及临床治疗	245
14.1 鼻咽癌的转移	245
14.2 鼻咽癌转移的分子发生机制	247
14.3 鼻咽癌的放射治疗	252
14.4 鼻咽癌的化学治疗	257
14.5 鼻咽癌的手术治疗	259
14.6 鼻咽癌的中药治疗	261

第1章 概 论

1.1 癌扩散的基本概念

癌扩散(或癌转移)是大多数实体癌治疗不成功几乎必然发生的后果。临床医生在对患者作出癌症诊断时,除皮肤一些癌症如基底细胞癌外,大约30%的癌症患者已存在可检测到的转移癌,20%的患者已有潜伏的转移癌。癌扩散是指肿瘤由原发部位向周围组织的侵袭和向不连续的远隔部位或器官的转移。癌扩散是肿瘤所致患者死亡的最主要原因,也是肿瘤恶性的重要标志和最本质表现。临床医生常根据肿瘤大小、有无包膜、生长快慢来推断肿瘤的恶性度;病理医生关注肿瘤细胞的异型性、分化程度、核分裂像数目以及癌组织坏死程度等。这些观察都属预测和推测标准,只有出现了癌侵袭和/或转移才是决定性的(恶性)判断指征。癌症的危害主要在癌扩散上,所有癌症治疗最后集中在一点上,即防止、阻断癌扩散。对于癌症患者而言,不仅仅是清除掉原发癌,只有真正根除、控制了癌扩散,才谈得上治愈。在癌症研究上,有效地控制癌扩散的研究战略是关键性的。

1.1.1 癌扩散的研究历史和种子-土壤学说

在2000年,Leonard Weiss发表了关于癌转移的专著^[1]。他相当详尽地总结了从古代至20世纪以来癌转移的研究历史,特别是不同时代对转移概念的理解以及认识过程。古代病理学(Paleopathology)主要基于4000年的跨度、上万例保留下来的木乃伊资料。早期木乃伊解剖检查见于1820年,第一例木乃伊X线检查(主要针对骨骼病变)是1904年开始的。古代对肿瘤的认识,尽管从体表观察到乳房肿物与腋下肿块并存,并预示预后差,但全无癌转移的概念。古代木乃伊即使应用现代研究方法去检测,包括组织学、X射线、电子显微镜甚至包括DNA分析,也难以明确认定为癌。一方面由于古代人的寿命短,癌发生率低,另一方面则是由于木乃伊检查几乎无法确切分辨出炎症、死亡变化和癌症。转移的英文词metastasis来自希腊文methistemi,意思是迁移或获释而自由。直至18世纪所应用的metastasis一词,在概念上才明确具有迁移的意思,但并非指癌症,而主要是描述感染。1829年,Recamier在他所著书中第一次应用癌转移来讲述他所观察到的病例,说明一个部位出现了癌肿,随后另一个部位也有了相同性质的肿块。这是西方文字上较早记载的癌扩散。但当时只知道患者先后出现在不同部位的性质相同的癌肿,并不认识前者与后者具有因果关系。

18世纪和19世纪前期,关于癌转移或癌扩散的概念,占主导地位的是体液理论(humor theory)。认为癌和癌转移是一种源于先天素质(diathesis)和/或机体发生的恶液质(dyscrasia);也曾认为是淋巴液停滞、腐败、体液内存在疾病有害物质,导致某一部位与相关淋巴结的癌肿。关于癌转移比较完善的现代的观点,应该说是建立在细胞学说和细

胞病理学说成立以后,至今不过 150 年左右。认识上的关键性进步,在于揭示转移癌系来自原发癌的癌细胞迁移所致。1874 年在伦敦病理学会的讨论中,人们接受了癌转移的细胞概念。但是,1875 年有影响力的英国 *Lancet* 杂志还提及继发肿瘤的来源仍有争论,多数主张由原发肿瘤的细胞直接转移至继发部位所致,另外一些学者甚至包括 Virchow(细胞病理学的创始人)仍保留着一种推测,即是否局部早已存在的某种成分转化成与原发肿瘤相似的细胞。由此说明,由癌转移的体液观点向细胞观点的过渡是逐步形成的。

1889 年是癌转移概念取得突破性进展的年代,英国外科医生 Stephen Paget 发表了他的种子-土壤学说。直至 2003 年,在 Isaiah J. Fidler 所著的《癌转移发病机制:再论种子和土壤学说》一文中,仍认为百年来的这一判断的正确^[2]。Paget 当年仔细分析了 900 多例尸体解剖记载,注意到一些器官的转移发生率与其血液供应多少不一致,提出了转移的出现不是随机性的,而在于细胞(种子)对一定器官部位(土壤)具有特殊亲和力,只有“种子”与“土壤”相适应才导致转移的发生。例如,肌肉富含血管,肾脏接受心输出血量近 25%,但这些器官、组织均属转移癌很少见的部位。说明没有适宜的局部环境,转移癌不能形成。

自 100 年前种子-土壤学说提出后,并未立即被普遍接受。1929 年 James Ewing 提出解剖-机械学说,主张癌扩散纯属血管系统解剖结构-机械因素所致。20 世纪是国际上实验病理学和实验肿瘤学的大发展阶段。在癌转移解剖-机械学说的影响下,采用动物实验方法,把肿瘤细胞直接注入动物血管以观察转移状况。观察的结果是转移仅发生在部分器官,并非全部。1951 年 Dale Rex Coman 等^[3]以他们的实验结果解释这种现象,他们观察到有转移的器官,肿瘤细胞停留在毛细血管;而罕见转移的器官,肿瘤细胞停留在小动脉。因而认为,转移癌的分布决定于继发器官毛细血管内有癌栓的停留,从而强调这种解剖-机械因素的重要性。由此看来,解剖定位发挥一定作用。各器官肿瘤的淋巴路转移,首先流向部属淋巴结也说明了这一点。为了了解这些癌细胞的流向、分布和改变,在实验动物血管内注入癌细胞,采用了癌细胞标记技术进行跟踪。1970 年 Isaiah J. Fidler 报告了他的观察结果,标记的癌细胞进入血循环后,24 小时内不足 0.1% 癌细胞仍是活细胞,不足 0.01% 可生存并形成转移癌。这就证明原发癌的极少数癌细胞可产生转移癌^[4]。这项工作带给人们进一步的思考,存活并形成转移癌的癌细胞,究竟是偶然侥幸存活并生长,还是这些细胞早已具有某些独特的恶性生物学特性。Fidler 更有影响力的实验研究工作^[5,6],是他随后发表的关于肿瘤异质性和转移性癌细胞的论著。他采用体外细胞培养克隆化技术和动物体内实验转移研究相结合,用皮下生长的小鼠 B16 黑色素瘤细胞系,制成细胞悬液,其中部分做小鼠静脉注射以观察肺实验性转移灶形成状况;从另一部分分离出 17 个单细胞克隆,以克隆化细胞做静脉注射观察肺实验性转移灶。结果表明,各组形成的肺部瘤灶无论数量和/或体积均不同,说明克隆间在转移能力上存在差异;也说明肿瘤母系细胞可分离出具有不同转移特性的细胞亚群。从而认为,一个肿瘤实体实质上存在不同侵袭、转移潜能的细胞异质性。这一概念和相应研究方法的建立与应用,极大地改变了关于肿瘤转移研究长期进展缓慢的局面,使肿瘤学界不再仅着眼于区别肿瘤的形态学类型和分化程度上,而是开辟了重视肿瘤细胞表达的生物学行为、同一母系但却具有不同转移潜能的细胞亚型研究,特别是高、低转移潜能细胞的比较性研究,以及引申到肿瘤细胞演进过程中遗传不稳定性的研究。虽然 100 年前 Paget 就提出关于肿瘤转移的种子-土壤学说,但更加具体地认识到癌转移是一

种高度选择的非随机过程,应该说是从 20 世纪 70 年代开始的^[7,8]。许多研究证实了这种高度选择和不随机性,一方面表现为转移性癌细胞的不同转移潜能上^[9],这种潜能是肿瘤生长、演进过程所形成的;另一方面表现为转移性癌细胞与周围组织的相适应以及转移器官的特有环境上。Schackert 等曾报道过不同种系的黑色素瘤的不同转移定位。K1735 黑色素瘤转移至脑实质,而 B16 黑色素瘤转移至脑膜^[10]。尽管两者同样在脑部,但还有各自的特异性。说明微环境的不同,癌细胞与微环境相互作用的结果也不同。

2003 年 Fidler^[2]把种子-土壤学说的当今发展概括为以下三个方面内容:第一,原发肿瘤(和转移瘤)肿块,既包含有肿瘤细胞成分,也包含有宿主其他细胞成分,如上皮细胞、成纤维细胞、内皮细胞和浸润的白细胞。该肿物在生物学特性上有异质性,具有基因型和表型不同的肿瘤细胞亚型,每种亚型各具潜能,并非都能实现和完成转移的全过程。第二,转移过程对于肿瘤细胞而言是具有选择性的,要经历侵袭、栓塞、循环中存活、远距离毛细血管停留、从血管中穿出并在器官中生长等过程。转移性癌细胞可比作参加十项全能冠军赛,必须通过全过程而不能仅越过其中几项。整个过程中可能部分具有随机性成分,但能完成整个转移过程的只有肿瘤中原存在的一些细胞亚群。转移瘤具有克隆性,也是由单一细胞增殖而来的,不同部位的转移瘤可来自不同单一细胞的增殖。第三,转移瘤常仅发生在特定器官,不同器官的微环境(土壤)可能具有生物学独特性。内皮细胞在不同器官血管形成中表达不同的细胞表面受体和生长因子,会影响该部位转移瘤的表型表达和转移瘤形成。转移是转移性癌细胞与其所在体内环境许多因素相互作用的结果。因此在转移瘤防治方面,不仅针对肿瘤细胞,也应针对致使肿瘤细胞生长、存活、血管形成,造成侵袭和转移的诸多宿主因素。

中国大陆的科学家,重视并在一定规模上逐步开展癌转移基础和临床研究,特别是实验性研究是从 20 世纪 70 年代后期和 80 年代初期开始的。1983 年把癌转移研究作为重大理论课题列入第六个五年计划国家重点攻关研究项目。以后几个五年计划国家攻关项目均将癌侵袭和转移研究课题列入。先后进入这一研究领域的,有实验肿瘤学家如高进、凌茂英等,病理学家如吴秉铨、司徒锐、王吾如、丁彦青、郑杰、方伟岗等,细胞生物学家周柔丽、章静波等,临床学家汤钊猷、吴孟超、陈峻青、芮静安等。研究领域涉及侵袭和转移过程,既有大量临床观察,又有丰富的实验结果^[11,12]。比较关注的研究领域有实验性各类转移模型的建立、转移性癌细胞生物学特性以及影响侵袭、转移的宿主各类体内、外因素研究^[13,14]。

1.1.2 癌细胞的异质性和癌扩散

癌的发生可以是多中心性的,但大多数癌来自单一转化细胞的增殖。通过标志性染色体异常如慢性粒细胞白血病的费城(Ph)染色体、恶性淋巴瘤的特有细胞基因重组、滑膜肉瘤等软组织肉瘤的融合基因,都可找到标志物从细胞遗传基因上显示这种克隆性(clonality)。近年来先后建立了一系列检测细胞克隆性的方法^[15]。核酸扩增检测建立在聚合酶链反应基础上,扩增 B 或 T 细胞抗原受体基因的重组片段,以揭示肿瘤的克隆性^[16]。流式细胞分析通过免疫细胞分型也可以识别淋巴瘤来自单一克隆^[17]。应用 X-连锁人类雄性激素受体基因,作为多态性标志物,不仅能确定胎盘原位滋养细胞肿瘤属克隆性细胞增殖,还可进一步证实父源性 X 染色体在该肿瘤的发病上起重要作用^[18]。关于克隆性研究和相关技术的应用,有助于下列一些概念的建立:①肿瘤大多数来自单一细胞的

增殖;②肿瘤的细胞生长具有克隆性特征;③在单一细胞增殖和恶性演进过程中,肿瘤成分会出现不同程度的异质性。肿瘤的异质性(heterogeneity)是指同一肿瘤是由具有不同基因型和表型的瘤细胞亚群所组成。这些亚群显示出形态结构、基因表达、染色体核型、生物化学特性、免疫原性、细胞表面标记以及生物学行为上的不同。滑膜肉瘤在融合基因分型上可以是 SYT-SSX₁ 或 SYT-SSX₂ 型等,肿瘤生长显示克隆性;而组织学变化上无论 SYT-SSX₁ 或 SYT-SSX₂ 型都可表现为形态学上双相分化的异质性^[19,20]。胃肠道间质瘤起源于 Cajal 细胞,瘤细胞的基因异常表现为酪氨酸激酶受体 cKIT 基因或血小板衍生生长因子受体 α (PDGFRA)基因的突变^[21]。在免疫组织化学表型上具有克隆性 CD117 阳性,而组织学却有梭形细胞和上皮样细胞混合型,显示明显形态结构异质性的存在^[22]。异质性一般来讲代表了肿瘤从母系发生后的演进和偏离,一般认为异质性明显,恶性程度高。转移性癌细胞在染色体核型分析上,比它的母系更具异质性,有更多的染色体异常和数目上非整倍体。慢性粒细胞白血病带有费城染色体,显示来自单一细胞的克隆性,当疾病进展晚期、病情加重时,白血病细胞会出现形态学各异或新的染色体核型异常。更令人关注的异质性特别是在不同亚群的免疫原性和转移潜能上^[23]。从一肿物的两端取下小片段接种实验动物,所建立的转移亚系显示不同的抗原特异性、免疫能力和免疫反应。在人类肿瘤早期成功地移植于裸鼠皮下并传代,许多肿瘤学家试图建立病人个体的移植瘤进行药物敏感筛选。大量工作证明,作为群体筛选是具有一定的代表性,而用于个人药敏检测无实际应用价值,因为所采用的小组织块无法代表整个肿瘤对药物的反应。肿瘤的异质性还反映在肿瘤细胞的转移潜能上。自从 20 世纪 70 年代以来,在近交系实验动物或免疫缺陷动物体内分离和识别出不同转移潜能、不同转移定位的转移性癌细胞亚群,是对转移实验研究的重大推动^[24]。

通过转移性肿瘤细胞 DNA 的转染,可产生转移表型的细胞间传递^[25]。选用具有不同转移潜能的癌系,以 mRNA 差异显示技术,克隆与肿瘤转移相关的基因^[26]。不同转移潜能的肿瘤细胞可显示不同癌基因和/或抑癌基因的表达水平,和/或显示不同质和量的基因表达产物,例如 nm23 RNA、TIMP 基因家族有抑制金属蛋白酶活性作用的编码产物等,但研究至今,仍只能从生物学行为上区分高低或有无转移潜能的肿瘤细胞亚型,尚无公认肯定的特异性生物标志物在单一肿物中识别、区分出这种异质性。不同转移潜能的癌细胞亚型在细胞内信号传导通路和活性上会有所不同^[27,28],但也属于功能上的识别和认知。原发瘤、转移瘤的异质性都可以存在于单一肿物中属瘤体内的异质性(intralesional heterogeneity),也存在于不同转移部位的转移瘤,属于转移瘤相互之间的异质性(interlesional heterogeneity)。转移本身就具有选择性,转移后转移瘤继续演进,又出现表型的异化,显示遗传基因和表型的不稳定性。原发瘤,特别是转移瘤的治疗失败,或化学疗法效果差,主要归因于肿瘤的异质性。转移灶处的微环境能改变转移性癌细胞对系统性治疗的反应。

1.2 癌扩散的基本过程和途径

癌扩散是由连续相关的多步骤组成的过程,又通过不同途径转移到不连续的远隔组织和器官。

1.2.1 癌扩散的基本过程

基本过程包含有转化细胞的生长、实体癌的细胞解离、周围组织侵袭、穿入脉管进入循环、循环中存活并聚集、毛细血管床处停留、穿出血管壁、进入周围组织以及新病灶处生长,最后形成转移癌(图1-1)。

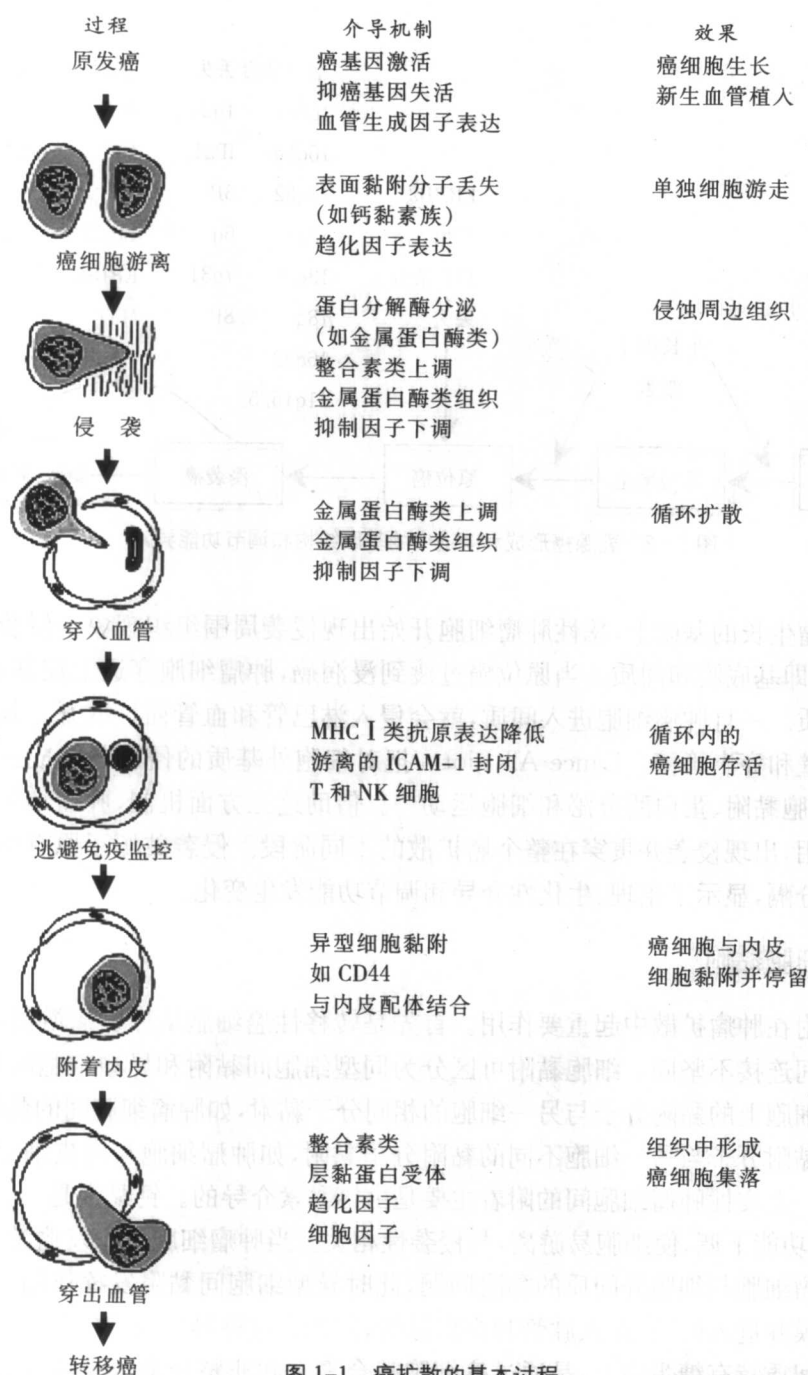


图 1-1 癌扩散的基本过程

在原发瘤生长的过程中,肿瘤细胞逃避免疫监视,摆脱正常生长调控。此时,癌基因和/或抑癌基因会有异常改变^[29,30,31],同时 DNA 修复基因未能行使功能以修复这种损害。以乳腺癌为例,已知多种基因改变介入和积累(图 1-2)。在原发瘤增长到 1~2mm 直径大小时,新生血管的形成必不可少。新生血管一方面为原发瘤提供足够的营养成分,另一方面也为肿瘤细胞进入循环提供便利通道。血管形成是肿瘤继续生长和转移的重要环节^[32]。

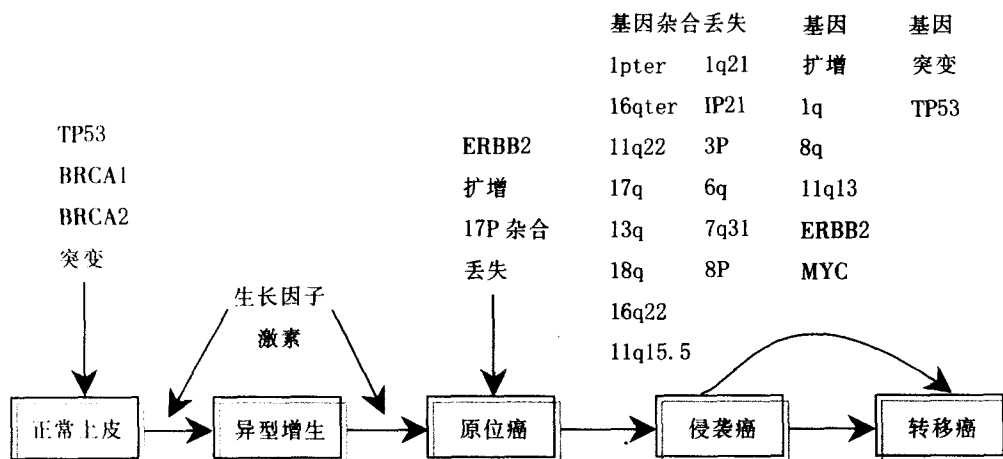


图 1-2 乳腺癌形成和演进中的基因结构和调节功能异常

在原发瘤生长的基础上,恶性肿瘤细胞开始出现侵袭周围组织现象。侵袭涉及两型细胞外基质,即基底膜和间质。当原位癌过渡到浸润癌,肿瘤细胞穿透上皮基底膜,并进入其下的间质。一旦肿瘤细胞进入间质,就会侵入淋巴管和血管而扩散开。其中关键步骤是穿入管壁和穿出管壁。Lance A. Liotta 把对细胞外基质的侵袭归纳成三方面机制起作用,即细胞黏附、蛋白酶分泌和细胞运动^[33]。借助这三方面机制,肿瘤细胞与细胞外基质相互作用,出现侵袭并贯穿在整个癌扩散的不同阶段。侵袭破坏了原有组织结构的正常支架和分隔,显示了生理、生化性介导和调节功能发生变化。

1.2.1.1 细胞黏附

细胞黏附在肿瘤扩散中起重要作用。首先是转移性癌细胞从原发瘤游离,表明恶性肿瘤的细胞间连接不坚固。细胞黏附可区分为同型细胞间黏附和异型细胞间黏附:前者指一种类型细胞上的黏附分子与另一细胞的相同分子黏附,如肿瘤细胞间的黏附;后者指一种细胞的黏附分子与另一细胞不同的黏附分子黏附,如肿瘤细胞与内皮细胞和内皮下间质的黏附。上皮性肿瘤细胞间的附着主要是由钙黏素介导的。钙黏素是一类跨膜糖蛋白,E 钙黏素功能下调,使细胞易游离,与侵袭性相关。当肿瘤细胞由原发瘤游离出,将涉及游离的肿瘤细胞与细胞外间质的黏附问题,此时异型细胞间黏附发挥作用。癌细胞穿透上皮基底膜并进入间质,穿入脉管和穿出脉管,都先有这种异型细胞的黏附。癌细胞黏附到细胞外间质特有糖蛋白上,是通过癌细胞整合素类和非整合素类受体介导的。整合

素这类细胞表面蛋白也是跨膜分子,还具有传导信号,影响细胞游走、分化和凋亡的作用。基底膜成分包括有纤连蛋白、层黏蛋白、IV型胶原等,已知许多类型的肿瘤细胞具有丰富的细胞表面层黏蛋白受体,尤其是高转移性癌细胞^[34,35]。正常上皮的层黏蛋白受体位于基底面,与基底膜的层黏蛋白结合。侵袭癌的层黏蛋白受体数目增多并可分布于整个癌细胞表面。肿瘤细胞以层黏蛋白受体单克隆抗体体外预处理,封闭层黏蛋白受体可明显抑制它们在浸润小室中穿过基质胶和多孔聚碳膜的能力,这些处理过的肿瘤细胞经尾静脉注射后会阻断实验性肺转移的发生^[36,37]。黏附分子、相应受体和配体共同发挥黏附作用。

1.2.1.2 蛋白酶分泌

在肿瘤侵袭和转移过程中,肿瘤细胞要通过许多结构屏障,肿瘤细胞有分泌蛋白酶的能力来降解基底膜和细胞外基质各种成分,蛋白酶也来自激活的与肿瘤相关的宿主组织,如邻近间质细胞和浸润的免疫细胞。所分泌的蛋白酶类包括有基质金属蛋白酶类(matrix metalloproteinases, MMPs)、丝氨酸蛋白酶类(serine proteinases)、半胱氨酸蛋白酶类(cysteine proteinases)和天冬氨酸蛋白酶类(aspartic proteinases)等。金属蛋白酶类是最受关注的一大类金属离子依赖的蛋白酶^[38,39],能降解几乎所有细胞外基质各种蛋白成分和基底膜。与金属蛋白酶共存的还有一类特殊抑制因子,即金属蛋白酶组织抑制因子(tissue inhibitors of metalloproteinases, TIMPs),通常与激活的金属蛋白酶形成复合物达到抑制作用。肿瘤恶性演进会破坏两者存在的平衡关系,增加受肿瘤侵袭部位的组织溶解^[40]。金属蛋白酶和金属蛋白酶组织抑制因子的表达和活性是受侵袭病灶处局部组织因子、生长因子的调节和癌基因的调控的。

1.2.1.3 细胞运动

肿瘤细胞有穿透组织和移动的能力。离体组织培养证明,这种移动可以是随机的,也可以是朝向趋化物的。侵入周围组织、穿入和穿出血管都借助于肿瘤细胞的主动运动。从转移性癌细胞可以观察到与细胞运动有关的细胞骨架变化^[41]。实验显示生长因子、细胞外间质等不同作用物给予肿瘤细胞不同的刺激,促使其移动穿过不同的微环境。近年来比较关注与转移定位相关的微生态系统研究(microecosystem)。组成微生态系统的主要成分,即肿瘤细胞、宿主细胞和细胞外间质以及它们间的相互作用(图1-3)。由于转移癌的特有定位,不能简单地用血流和淋巴流不同来解释。许多研究力图寻找吸引循环中癌细胞定位的机制。目前存在有三种学说:①肿瘤细胞离开血液循环和淋巴循环,同样抵达各器官,但肿瘤细胞是否生长决定于那些器官有无合适的生长因子;②靶器官部位毛细血管被覆内皮细胞会表达一定的黏附因子,决定循环中的癌细胞是否穿出血管壁并停留该处生长;③一些器官产生特殊趋化因子,进入血循环并刺激游走的癌细胞穿出管壁,定位该器官。Miller曾报道,发现一对受体和趋化因子,受体CXCR4在乳腺癌组织高表达,CXCL12趋化因子存在于许多器官如淋巴结、骨髓和肺中,这正是乳腺癌常见的转移部位。体外实验观察到CXCL12有刺激乳腺癌细胞伸出伪足,并向一定方向游走、穿出细胞外间质成分的现象。上述三种学说都有一定的实验依据^[42],但确定何时、何地、哪一

种是主要的仍有待更多的研究证实。癌细胞穿入脉管、穿出脉管、继续生长都遇到循环中与转移灶处的免疫监视,实验研究较多的集中在 T 细胞、NK 细胞、LAK(Lymphokine-activated killer)细胞、巨噬细胞等效应细胞的作用^[43,44]。逃避攻击的肿瘤细胞,在细胞因子、生长因子、新生血管滋养供应的条件下,继续生长形成转移癌^[45,46]。

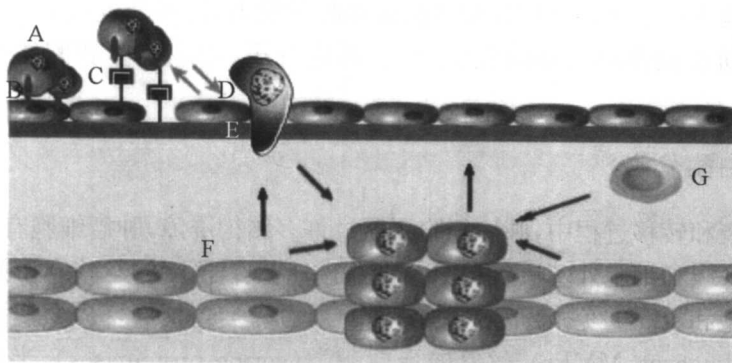


图 1-3 转移性癌细胞与转移灶微环境相互作用

癌细胞(A)与血小板(B)纤维蛋白聚集,有特异受体(C)与内皮细胞(D)和/或内皮下基底膜(E)黏附。肿瘤细胞刺激内皮细胞收缩,并穿入间隙。癌细胞和细胞外间质细胞(F)释放蛋白酶和/或趋化因子,促进癌细胞游走。癌细胞逃避免疫细胞(G)监控、刺激新血管生成。细胞外间质衍生细胞因子刺激癌细胞生长

1.2.2 癌扩散的途径

癌扩散至远隔器官主要有三条途径,即血行扩散、淋巴路扩散和种植扩散。血行扩散沿血流流向分布,最常见的血行转移器官是骨骼、肺脏、肝脏和脑,极少见骨骼肌和脾脏的转移癌。血行扩散的转移瘤常为多发。淋巴路扩散主要见于肿瘤局部所属淋巴结,最早出现在淋巴结的边缘窦。后期破坏整个淋巴结结构,相邻受侵淋巴结可相互融合成巨块。种植扩散见于胸腔、腹腔、心包腔。种植的肿瘤细胞生长成结节状,分布在间皮的表面,伴有体腔的积液。腹腔转移癌多来自卵巢癌,胸腔和心包腔转移癌来自肺癌和乳腺癌(图 1-4)。

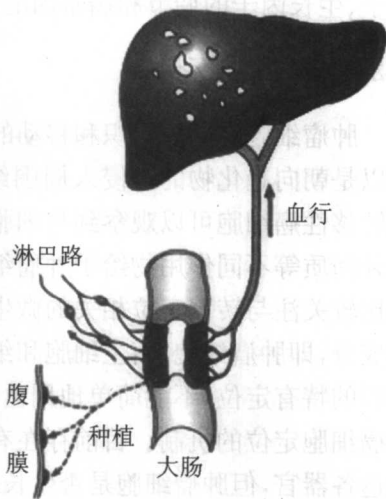


图 1-4 癌转移的运行途径

(吴秉铨)

参考文献

1. Weiss L. Metastasis of cancer: a conceptual history from antiquity to the 1990s. *Cancer Metastasis Rev*, 2000,19:193 - 400
2. Fidler IJ. The pathogenesis of cancer metastasis: the "seed and soil" hypothesis revisited. *Nature Reviews Cancer*, 2003,3:453 - 458
3. Coman DR, de Long RP, McCutcheon M. Studies on the mechanism of metastasis: the distribution of tumours in various organs in relation to the distribution of arterial emboli. *Cancer Research*, 1951,11:648 - 654
4. Fidler IJ. Metastasis: quantitative analysis of distribution and fate of tumour emboli labeled with ^{125}I -5-iodo-2'-deoxyuridine. *J Natl Cancer Inst*, 1970,45:773 - 782
5. Fidler IJ. selection of successive tumour lines for metastasis. *Nature*, 1973,242:148 - 149
6. Fidler IJ, Kripke ML. Metastasis results from pre-existing variant cells within a malignant tumour. *Science*, 1977,197:893 - 895
7. 吴秉铨. 癌转移的研究战略. *中华医学杂志*, 1990,70(6):302 - 304
8. 吴秉铨. 肿瘤细胞转移性的研究. *实验肿瘤学基础*. 王衡文,程立主编. 北京:人民卫生出版社,1992,201 - 210
9. Wu BQ, Sun YK, Zheng J. et al. Metastatic behavior of cultured human lung carcinoma cell lines in nude mice. in Rygaard(eds): *Immune-Deficient Animals in Biomedical Research*, Karger, Basel, 1987, 296 - 302
10. Schackert G, Fidler IJ. Site-specific metastasis of mouse melanomas and a fibrosarcoma in the brain or the meninges of syngeneic animals *Cancer Res*. 1988,48:3478 - 3484
11. 高进,章静波. 癌的侵袭与转移基础与临床. 北京:科学出版社,2003
12. 汤钊猷. 肝癌转移复发的基础与临床. 上海:上海科技教育出版社,2003
13. 方伟岗. 肿瘤细胞侵袭转移的分子生物学基础. *中华医学杂志*, 1994,74:447 - 450
14. 方伟岗. 21 世纪肿瘤侵袭转移研究面临的机遇与挑战. *中华医学杂志*, 2001,81:193 - 194
15. 苏勤,刘茜,王淑芳. 基于 X 染色体基因多态性的克隆性分析技术及其应用. *中华病理学杂志*, 2002, 31(2):162 - 164
16. Ranheim EA, Jones CD, Zehnder JL. Sensitive detection of clonal immunoglobulin rearrangement in frozen and paraffin embedded tissues by polymerase chain reaction heteroduplex analysis. *Diagnostic Molecular Pathology*, 2000,9(4):177 - 183
17. 阎占清,刘志广. 流式细胞分析在淋巴瘤诊断中的作用. *中华病理学杂志*, 2002,31(4):292 - 294
18. Hui P, Parkash V, Perkins AS, Carcangiu ML. Pathogenesis of placental site trophoblastic tumor may require the presence of a paternally derived X chromosome. *Laboratory Investigation*, 2000,80(6): 965 - 972
19. 徐治宽,杨堂斗,吴秉铨等. 滑膜肉瘤的融合基因检测分析. *中华病理学杂志*, 2001,30(6):431 - 433
20. Antonescu CR, Kawai A, Leung DH et al. Strong association of SYT-SSX fusion type and morphologic epithelial differentiation in synovial sarcoma. *Diagn Mol Pathol*, 2000,9:1 - 8
21. Heinrich Mc, Corless CL, Duensing A. et al. PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Science*. 2003,299:708 - 710
22. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors-definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch*, 2001,438:1 - 12
23. Drews RE, Schnipper LE. Development of tumor heterogeneity. in Satterfield T(eds): *Oncology*, Williams & Wilkins, Maryland, 1991, 123 - 130
24. 吴秉铨,郑杰,方伟岗等. 人类肿瘤异种移植和癌生物学研究. *北京医科大学学报*, 1989,21(3): 239 - 241
25. Fang WG, Wu BQ. Induction of metastatic phenotype in NIH/3T3 cells transfected with DNA from a metastatic human tumor cell line. in Wu BQ, Zheng J(eds): *Immune-Deficient Animals in Experimental Med-*