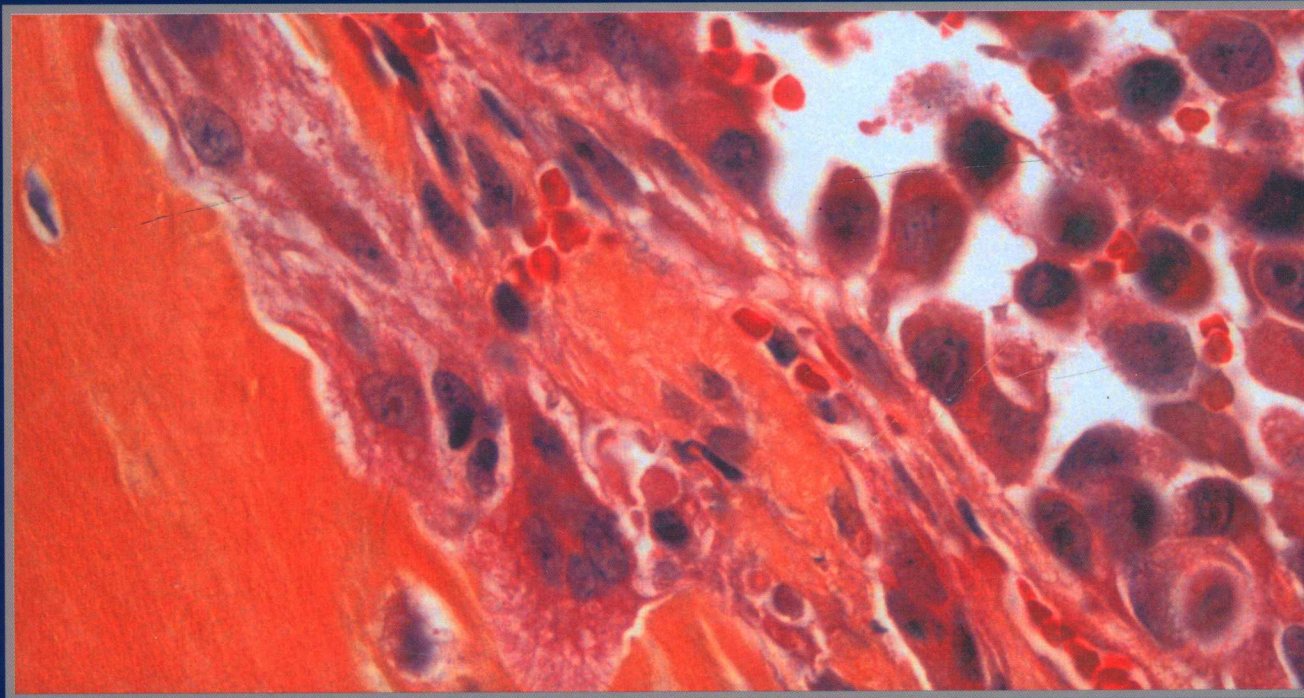


肿瘤转移

——生物学基础与治疗



CANCER METASTASIS

Biologic Basis and Therapeutics

[美] DAVID LYDEN (大卫·莱登)

[美] DANNY R. WELCH (丹尼·R·韦尔奇) 著

[英] BETHAN PSAILA (贝瑟·塞拉)

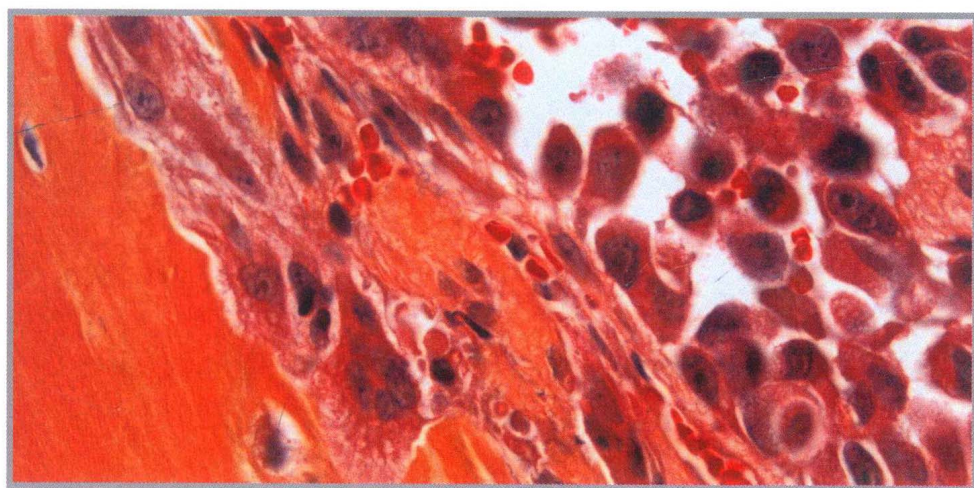
钦伦秀 主译

 复旦大学出版社

CAMBRIDGE

肿瘤转移

——生物学基础与治疗



CANCER METASTASIS

Biologic Basis and Therapeutics

[美] DAVID LYDEN (大卫·莱登)

[美] DANNY R. WELCH (丹尼·R·韦尔奇) 著

[英] BETHAN PSAILA (贝瑟·塞拉)

主 译 钦伦秀

参译人员 (按姓氏笔画排序)

王 骥	乔 鹏	杨 鑫	张 博
张晓飞	周 闯	郑 燕	郭 磊
盛媛媛	梁 磊	董琼珠	魏金旺

学术秘书 盛媛媛

 复旦大学出版社

CAMBRIDGE

图书在版编目(CIP)数据

肿瘤转移——生物学基础与治疗/[美]莱登(Lyden, D.),[美]韦尔奇(Welch, D. R.),
[英]塞拉(Psaila, B.)著;钦伦秀主译. —上海:复旦大学出版社,2015.5
书名原文: Cancer Metastasis — Biologic Basis and Therapeutics
ISBN 978-7-309-11244-3

I. 肿… II. ①莱…②韦…③塞…④钦… III. 肿瘤转移-研究 IV. R73-37

中国版本图书馆CIP数据核字(2015)第029015号

This is a simplified Chinese translation work of the following title published by Cambridge University Press:

ISBN 978-0-521-88721-2

Cancer Metastasis — Biologic Basis and Therapeutics

David Lyden, Danny R. Welch, Bethan Psaila 2011

This simplified Chinese translation work for the People's Republic of China (excluding Hong Kong, Macau and Taiwan) is published by arrangement with the Press Syndicate of the University of Cambridge, Cambridge, United Kingdom.

© Cambridge University Press and Fudan University Press Co., Ltd. 2015

This simplified Chinese translation work is authorized for sale in the People's Republic of China (excluding Hong Kong, Macau and Taiwan) only. Unauthorized export of this simplified Chinese translation work is a violation of the Copyright Act. No part of this publication may be reproduced or distributed by any means, or stored in a database or retrieval system, without the prior written permission of Cambridge University Press and Fudan University Press Co., Ltd.

版权所有。未经出版人事先书面许可,对本出版物的任何部分不得以任何方式或途径复制或传播,包括但不限于复印、录制、录音,或通过任何数据库、信息或可检索的系统。

本授权中文简体字翻译版由剑桥大学出版社和复旦大学出版社有限公司合作出版。此版本经授权仅限在中华人民共和国境内(不包括香港、澳门特别行政区及台湾省)销售。

版权©2015由剑桥大学出版社与复旦大学出版社有限公司所有。

上海市版权局著作权合同登记号 图字09-2012-330号

肿瘤转移——生物学基础与治疗

[美]大卫·莱登 [美]丹尼·R·韦尔奇 [英]贝瑟·塞拉 著 钦伦秀 主译
责任编辑/宫建平

复旦大学出版社有限公司出版发行

上海市国权路579号 邮编:200433

网址:fupnet@fudanpress.com http://www.fudanpress.com

门市零售:86-21-65642857 团体订购:86-21-65118853

外埠邮购:86-21-65109143

上海丽佳制版印刷有限公司

开本889×1194 1/16 印张32.5 字数1257千

2015年5月第1版第1次印刷

ISBN 978-7-309-11244-3/R·1440

定价:380元

如有印装质量问题,请向复旦大学出版社有限公司发行部调换。

版权所有 侵权必究

谨以此书献给所有肿瘤患者及他们的家人，他们始终怀有希望，并坚信肿瘤转移治疗会带来光明的未来。

——David Lyden, Danny R. Welch, Bethan Psaila



钦伦秀，男，博士，外科教授、主任医师、博士生导师。现任复旦大学附属华山医院院长助理兼外科主任，复旦大学肿瘤转移研究所所长。国家杰出青年基金获得者、长江学者特聘教授、教育部“肝癌转移复发机制与防治策略创新团队”带头人、国家重大科学研究计划（973）首席科学家，享受国务院特殊津贴。为国际肝癌学会（ILCA）创始会员、国家自然科学基金委医学部专家组成员，中国抗癌协会肿瘤转移专业委员会主任委员、上海医学会肿瘤靶分子专科委员会主任委员、武汉大学肿瘤生物学湖北省重点实验室学术委员会主任。*Clin Exp Metastasis, Chin Med J* 等14本杂志编委。

主要从事肝胆外科临床工作和肿瘤转移复发研究工作。每年手术治疗肝胆肿瘤病人约500例（包括半肝、三叶切除，肝尾状叶肿瘤，肝门胆管癌等各种高难度复杂手术），肝移植近百例。承担国家科技重大专项肝癌项目（课题负责人）、国家重大科学研究计划（973）、863及国家自然科学基金国际合作重大项目等多项课题。发表SCI论文116篇，包括*Hepatology, Gut, Cancer Res, Oncogene, Clin Cancer Res, New Engl J Med, Science, Nat Med, Cancer Cell* 等。

主编专著《肿瘤的分子诊断与预测》（上海科技教育出版社，2004），为《现代肿瘤学》（第三版，复旦大学出版社，2011）和《肝癌转移复发的基础与临床》（上海科技教育出版社，2003）等2本专著的副主编；参与7本专著的编写（包括*Cancer Metastasis*等3本英文专著）。

获国家自然科学二等奖（2010）、上海市科技精英（2013）、上海市自然科学牡丹奖（2010）、上海市自然科学一等奖（2009）、教育部自然科学一等奖（2007）、国家科技进步一等奖（2006）、上海市科技进步二等奖（2000）、上海市卫生系统银蛇奖等多项奖励。先后20余次在国际学术会议、30余次在国内学术会议作特邀报告。任3届“全国肿瘤转移学术大会”主席、“首届东方肿瘤分子诊断与治疗学术大会”主席，并带领中国抗癌协会肿瘤转移专业委员会与国际肿瘤转移研究学会（MRS）联合举办两届“国际肿瘤转移学术大会”。

原著作者名单

David H. Abramson

纪念斯隆凯特琳 (Sloan-Kettering) 肿瘤中心外科
美国纽约州纽约

Marc G. Achen

墨尔本皇家医院路德维希 (Ludwig) 肿瘤研究所
澳大利亚维多利亚州墨尔本

Jai Prakash Agarwal

塔塔 (Tata) 纪念医院放射肿瘤科
印度孟买马哈拉施特拉

Julio A. Aguirre-Ghiso

西奈山 (Mount Sinai) 医学院医学系
美国纽约州纽约

Catherine Alix-Panabieres

佩罗尼医院大学医学中心
法国蒙彼利埃

Daniel F. Alonso

国立基尔梅斯大学分子肿瘤学实验室
阿根廷布宜诺斯艾利斯

Robin L. Anderson

彼得马克勒母 (Peter MacCallum) 肿瘤中心 Trescowthick 研究实验室
澳大利亚维多利亚州东墨尔本

Robert H. I. Andtbacka

犹他大学亨斯迈 (Huntsman) 肿瘤研究所外科
美国犹他州盐湖城

Wadih Arap

德克萨斯大学 MD Anderson 肿瘤中心
泌尿内科
美国德克萨斯州休斯敦

Mitchel S. Berger

加州大学旧金山分校神经外科
美国加利福尼亚州旧金山

Kimberly Boelte

范德堡大学医学中心英格拉姆肿瘤中心
美国田纳西州阿什维尔

Ann F. Chambers

伦敦地区肿瘤计划肿瘤研究实验室
加拿大安大略省伦敦

Nai-Kong Cheung

纪念斯隆凯特琳 (Sloan-Kettering) 肿瘤中心儿科
美国纽约州纽约

Jaeho Cho

德克萨斯大学达拉斯西南医学中心
美国德克萨斯州达拉斯

Hak Choy

德克萨斯大学达拉斯西南医学中心放射肿瘤科
美国德克萨斯州达拉斯

Robert E. Coleman

韦斯顿公园医院
英国谢菲尔德

Joshua Collins

美国国家卫生研究院女性肿瘤研究所
分子药理研究室
美国马里兰州贝塞斯达

Nigel P. S. Crawford

美国国家卫生研究院国家肿瘤研究所
肿瘤生物学和遗传学实验室
美国马里兰州贝塞斯达

William Cruz-Munoz

多伦多大学新宁研究所/新宁保健科学中心分子和细胞生物学研究室
加拿大安大略省多伦多

Stephane Culine

巴黎第七大学克雷泰伊 Henri Mondor 医院医学肿瘤部
法国克雷泰伊

Jose Eduardo M. Cunha

圣保罗大学医学院胃肠道外科分部
巴西圣保罗

Nancy E. Davidson

匹兹堡大学肿瘤研究中心
美国宾夕法尼亚州匹兹堡

Carla De Giovanni

博洛尼亚大学实验病理学肿瘤研究部门
意大利博洛尼亚

Ketayun Dinshaw

塔塔 (Tata) 纪念医院放射肿瘤科
印度孟买马哈拉施特拉



Ira J. Dunkel

纪念斯隆凯特琳 (Sloan-Kettering) 肿瘤中心儿科
美国纽约州纽约

Suzanne A. Eccles

英国肿瘤治疗生物学和转移研究中心
麦克尔韦恩肿瘤研究实验室
英国萨里萨顿

Bedrich L. Eckhardt

德克萨斯大学 MD Anderson 肿瘤中心
泌尿内科
美国德克萨斯州休斯敦

Katharina Effenberger

Eppendorf 汉堡医学中心实验医学院
肿瘤生物学研究所
德国汉堡

Paul Elvin

阿斯利康肿瘤生物部
英国柴郡

Virginia Espina

乔治梅森大学应用蛋白质组学和分子医学中心
美国弗吉尼亚州费尔法克斯

Manel Esteller

加泰罗尼亚肿瘤研究所肿瘤表观遗传学和生物学项目
西班牙加泰罗尼亚自治区巴塞罗那

Eduardo F. Farias

西奈山 (Mount Sinai) 医学院医学系
美国纽约州纽约

M. Houman Fekrazad

新墨西哥大学健康科学中心/肿瘤中心内科
美国明尼苏达州阿尔伯克基

Isaiah J. Fidler

德克萨斯大学 MD Anderson 肿瘤转移研究中心肿瘤生物学部
美国德克萨斯州休斯敦

Barbara Fingleton

范德堡大学医学院肿瘤生物学部
美国田纳西州纳什维尔

Paul B. Fisher

弗吉尼亚州立大学医学院分子遗传学研究所人类分子遗传学系
美国弗吉尼亚州里士满

Sandra Fok

澳大利亚显微观察分析研究中心
悉尼大学电子显微镜部
澳大利亚新南威尔士州悉尼

Giulio Francia

多伦多大学新宁研究所/新宁保健科学中心分子和细胞生物学研究室
加拿大安大略省多伦多

Daniela Freitas

Sirio Libanes 医院
巴西圣保罗

Jeffrey E. Gershenwald

德克萨斯大学 MD Anderson 肿瘤转移研究中心肿瘤生物学部
美国德克萨斯州休斯敦

Sarbani Ghosh-Laskar

塔塔 (Tata) 纪念医院放射肿瘤科
印度孟买马哈拉施特拉

David L. Green

纽约大学医学院医学和血液科
美国纽约州纽约

Tim P. Green

CSL 有限公司临床和转化科学部
澳大利亚维多利亚州墨尔本

Brunilde Gril

美国国家卫生研究院女性肿瘤研究所分子药理研究室
美国马里兰州贝塞斯达

John H. Heinzerling

德克萨斯大学达拉斯西南医学中心放射肿瘤科

美国德克萨斯州达拉斯

Lee Helman

美国国家卫生研究院国家肿瘤研究所
美国马里兰州贝塞斯达

Cristina Hidalgo-Carcedo

英国伦敦研究所肿瘤研究部肿瘤细胞生物学实验室
英国伦敦

Robert Hromas

新墨西哥大学健康科学中心/肿瘤中心内科
美国明尼苏达州阿尔伯克基

Yufang Hu

加州大学洛杉矶分校戴维 (David Geffen) 医学院分子和医学药理学系
美国加利福尼亚州洛杉矶

Clifford A. Hudis

纪念斯隆凯特琳 (Sloan-Kettering) 肿瘤中心医学系
美国纽约州纽约

Kent W. Hunter

美国国家卫生研究院国家肿瘤研究所肿瘤生物学和遗传学实验室
美国马里兰州贝塞斯达

David Jablons

Germans Trias i Pujol 医院加泰罗尼亚肿瘤研究所
西班牙加泰罗尼亚自治区巴塞罗那

Mai Johnson

加州大学洛杉矶分校戴维 (David Geffen) 医学院分子和医学药理学系
美国加利福尼亚州洛杉矶

Rob J. Jones

英国比特森 (Beatson) 实验室肿瘤研究所肿瘤和应用病理学中心
英国格拉斯哥

Johanna A. Joyce

纪念斯隆凯特琳 (Sloan-Kettering) 肿

瘤中心肿瘤生物学和遗传学项目组
美国纽约州纽约

Yibin Kang
普林斯顿大学分子生物学系
美国新泽西州普林斯敦

Rosandra N. Kaplan
威尔康奈尔医学院儿科及细胞与发育
生物学小儿血液/肿瘤科
美国纽约州纽约

Michael Karin
加州大学圣地亚哥分校药学院
美国加利福尼亚州圣地亚哥

Tara Karnezis
墨尔本皇家医院路德维希 (Ludwig) 肿
瘤研究所
澳大利亚维多利亚州墨尔本

Simon Karparkin
纽约大学医学院医学和血液科
美国纽约州纽约

Kathleen Kelly
美国国家卫生研究院
美国国家肿瘤研究所肿瘤生物学和遗
传学实验室
美国马里兰州贝塞斯达

Wayne S. Kendal
渥太华大学放射肿瘤学
渥太华医院地区肿瘤研究中心
加拿大安大略省渥太华

Robert S. Kerbel
多伦多大学分子和细胞生物学研究室
新宁研究所/新宁保健科学中心
加拿大安大略省多伦多

Chand Khanna
美国国家卫生研究院国家肿瘤研究所
肿瘤研究中心
美国马里兰州贝塞斯达

Sunhwa Kim
加州大学圣地亚哥分校药学院

美国加利福尼亚州圣地亚哥

John M. Kirkwood
匹兹堡大学医学院黑色素瘤和皮肤癌
研究项目
美国宾夕法尼亚州匹兹堡

Hanako Kobayashi
范德堡大学医学中心英格拉姆肿瘤
中心
美国田纳西州纳什维尔

Hiroshi Kobayashi
札幌肿瘤基金会
日本札幌

Boris Kobrinsky
纽约大学医学院医学和血液科
美国纽约州纽约

Brian H. Kushner
纪念斯隆凯特琳 (Sloan-Kettering) 肿
瘤中心儿科
美国纽约州纽约

Richard Lauer
新墨西哥大学健康科学中心/肿瘤中
心内科
美国明尼苏达州阿尔伯克基

P. Charles Lin
范德堡大学医学中心英格拉姆肿瘤
中心
美国田纳西州纳什维尔

Lance A. Liotta
乔治梅森大学应用蛋白质组学和分子
医学中心
美国弗吉尼亚州费尔法克斯

Wen Liu
南伊利诺伊大学医学微生物学, 免疫
学和医学细胞生物学
美国伊利诺伊州斯普林菲尔德

A. Craig Lockhart
华盛顿大学医学院肿瘤科
美国密苏里州圣路易斯

Pier-Luigi Lollini
博洛尼亚大学血液科/肿瘤科
意大利博洛尼亚

Alessandra Luchini
乔治梅森大学分子医学系应用蛋白质
组学和中心
美国弗吉尼亚州费尔法克斯

Amaia Lujambio
加泰罗尼亚肿瘤研究所肿瘤表观遗传
学和生物学项目组
西班牙加泰罗尼亚自治区巴塞罗那

David Lyden
威尔康奈尔医学院儿科及细胞与发育
生物学
美国纽约州纽约

Indranil Mallick
塔塔 (Tata) 纪念医院放射肿瘤科
印度马哈拉施特拉孟买

Jean-Claude Marshall
美国国家卫生研究院女性肿瘤研究所
分子药理研究室
美国马里兰州贝塞斯达

Steven Mason
纪念斯隆凯特琳 (Sloan-Kettering) 肿
瘤中心肿瘤生物学和遗传学项目组
美国纽约州纽约

Heather L. McArthur
纪念斯隆凯特琳 (Sloan-Kettering) 肿
瘤中心医学系
美国纽约州纽约

Kosuke Mizutani
密歇根大学医学院内科和泌尿科
密歇根大学综合肿瘤中心
美国密歇根州安阿伯

Patrick G. Morris
纪念斯隆凯特琳 (Sloan-Kettering) 肿
瘤中心医学系
美国纽约州纽约



Harold L. Moses

范德堡大学医学中心英格拉姆肿瘤中心
美国田纳西州纳什维尔

Takako Eguchi Nakajima

日本国家肿瘤中心医院胃肠肿瘤科
日本东京

Patrizia Nanni

博洛尼亚大学实验病理学肿瘤研究部门
意大利博洛尼亚

Donald F. Newgreen

皇家儿童医院默多克儿科研究所胚胎
学系
澳大利亚维多利亚州墨尔本

Futoshi Okada

鸟取大学医学院病理生化科
日本米子

Klaus Pantel

Eppendorf 汉堡医学中心实验医学院
肿瘤生物学研究所
德国汉堡

Marianna Papaspyridonos

威尔康奈尔医学院儿科及细胞与发育
生物学
美国纽约州纽约

Rnata Pasqualini

德克萨斯大学 MD Anderson 肿瘤中心
泌尿内科
美国德克萨斯州休斯敦

Jean-Jacques Patard

雷恩大学医院泌尿外科
法国雷恩

Hector Peinado

威尔康奈尔医学院儿科及细胞与发育
生物学
美国纽约州纽约

Marcos V. Perini

圣保罗大学医学院胃肠道外科分部
巴西圣保罗州圣保罗

Emanuel F. Petricoin

乔治梅森大学应用蛋白质组学和分子
医学中心
美国弗吉尼亚州费尔法克斯

Joel Picus

华盛顿大学医学院肿瘤科
美国密苏里州圣路易斯

Kenneth J. Pienta

密歇根大学医学院内科和泌尿科
密歇根大学综合肿瘤中心
美国密歇根州安阿伯

Mariaelena Pierobon

乔治梅森大学应用蛋白质组学和分子
医学中心
美国弗吉尼亚州费尔法克斯

Frederic Pouliot

加州大学洛杉矶分校戴维 (David
Geffen) 医学院分子和医学药理学系
美国加利福尼亚州洛杉矶

Janet E. Price

德克萨斯大学 MD Anderson 肿瘤中心
泌尿内科
美国德克萨斯州休斯敦

Bethan Psaila

帝国理工学院血液学系
英国伦敦

Lun-Xiu Qin

复旦大学附属中山医院肝癌研究所
中国上海

Alain Ravaud

波尔多大学医学肿瘤学系
法国波尔多

Sabine Riethdorf

Eppendorf 汉堡医学中心实验医学院
肿瘤生物学研究所
德国汉堡

Carrie Rinker-Schaeffer

芝加哥大学医学系血液肿瘤科

肿瘤生物学和 Pritzker 医学院委员会
美国伊利诺伊州芝加哥

G. David Roodman

匹兹堡大学医学院内科/血液肿瘤科
美国宾夕法尼亚州匹兹堡

Rafael Rosell

Germans Triasi Pujol 医院加泰罗尼亚
肿瘤研究所
西班牙加泰罗尼亚自治区巴塞罗那

Erik Sahai

英国伦敦研究所肿瘤细胞生物学实验
室肿瘤研究组
英国伦敦

Neveen Said

弗吉尼亚大学医学院泌尿外科
美国弗吉尼亚州夏洛茨维尔

Devanand Sarkar

弗吉尼亚州立大学医学院分子遗传学
研究所人类分子遗传学系
美国弗吉尼亚州里士满

Randy L. Scherer

范德堡大学医学中心英格拉姆肿瘤中心
美国田纳西州阿什维尔

Ramin Shayan

墨尔本皇家医院路德维希 (Ludwig) 肿
瘤研究所
澳大利亚维多利亚州墨尔本

Alessandra Silvestri

乔治梅森大学应用蛋白质组学和分子
医学中心
美国弗吉尼亚州费尔法克斯

George W. Sledge Jr.

印第安那大学西蒙肿瘤中心
美国印第安纳州印第安纳波利斯

Tracey L. Smith

德克萨斯大学 MD Anderson 肿瘤中心
泌尿内科
美国德克萨斯州休斯敦

Lilian Soon 澳大利亚显微观察分析研究中心 悉尼大学电子显微镜部 澳大利亚悉尼	美国宾夕法尼亚州匹兹堡	美国密苏里州圣路易斯
Steven A. Stacker 墨尔本皇家医院路德维希 (Ludwig) 肿瘤研究所 澳大利亚维多利亚州墨尔本	Miquel Taron Germans Triasi Pujol 医院加泰罗尼亚 肿瘤研究所 西班牙加泰罗尼亚自治区巴塞罗那	Kounosuke Watabe 南伊利诺伊大学医学微生物学, 免疫学 和医学细胞生物学 美国伊利诺伊州斯普林菲尔德
Patricia Steeg 美国国家卫生研究院女性肿瘤研究所 分子药理研究室 美国马里兰州贝塞斯达	Matthew C. Tate 加州大学洛杉矶分校神经外科 美国加利福尼亚州洛杉矶	Harriet Wikman Eppendorf 汉堡医学中心实验医学院 肿瘤生物学研究所 德国汉堡
Russell Szmulewitz 芝加哥大学医学系血液肿瘤科 肿瘤生物学和 Pritzker 医学院委员会 美国伊利诺伊州芝加哥	Jennifer Taylor 芝加哥大学医学系血液肿瘤科 肿瘤生物学和 Pritzker 医学院委员会 美国伊利诺伊州芝加哥	Elizabeth D. Williams 蒙纳士医学研究学院莫纳什大学肿瘤 研究中心 澳大利亚维多利亚州墨尔本
Anthony Tachtsidis 墨尔本大学圣文森特医院外科病区 澳大利亚维多利亚州墨尔本	Sarah M. Temkin 芝加哥大学医学中心妇产科病区 美国伊利诺伊州芝加哥	Elisa C. Woodhouse 美国国家肿瘤研究所肿瘤生物学和转 移分部 (TBMB) 美国马里兰州贝塞斯达
Russell S. Taichman 密歇根大学牙科学院牙周病学和口腔医学 密歇根大学综合肿瘤中心 美国密歇根州安阿伯	Dan Theodorescu 弗吉尼亚大学保罗梅隆泌尿肿瘤研究所 泌尿科/分子生理学和生物物理部 美国弗吉尼亚州夏洛茨维尔	Lily Wu 加州大学洛杉矶分校戴维 (David Geffen) 医学院分子和医学药理学系 美国加利福尼亚州洛杉矶
Zhao-You Tang 复旦大学附属中山医院肝癌研究所 中国上海	Erik W. Thompson 墨尔本大学圣文森特医院外科病区 澳大利亚维多利亚州墨尔本	S. Diane Yamada 芝加哥大学医学中心妇产科病区 美国伊利诺伊州芝加哥
Ahmad A. Tarhini 匹兹堡大学医学院黑色素瘤和皮肤癌 项目组	R. Michael Tuttle 纪念斯隆凯特林 (Sloan-Kettering) 肿 瘤中心医学系 美国纽约州纽约	Yasuhide Yamada 日本国家肿瘤中心胃肠肿瘤科医院 日本东京
	Andrea Wang-Gillam 华盛顿大学医学院肿瘤科	

序

由 Lyden, Welch 和 Psaila 主编的《肿瘤转移——生物学基础与治疗》(Cancer Metastasis — Biologic Basis and Therapeutics)一书,是当前关于肿瘤转移的一本权威性著作,本人和钦伦秀教授有幸应邀在此书撰写肝癌转移一章。鉴于本书的重要,钦教授决定组织力量翻译成中文以飨我国读者。本人欣然同意作序,因为肿瘤转移正是抗癌研究的核心问题。

关于肿瘤转移,1889 年 Paget 提出“种子与土壤学说”以来的百余年,尽管对肿瘤转移已有更深入的理解,但临床问题仍远未解决。当前,对肿瘤转移已有诸多新的认识,例如:①肿瘤转移不是肿瘤的晚期现象,肿瘤转移潜能的增强不完全是肿瘤进展过程的克隆筛选,而起源于原发肿瘤,即使早期肿瘤也可能有很强的转移潜能,因此干预宜早。②肿瘤转移研究不能只针对肿瘤细胞,而应兼顾微环境,特别是免疫炎症微环境,这是 21 世纪在肿瘤转移研究中的重大进展,即“种子”(肿瘤细胞)不仅需要在合适的“土壤”(微环境)才能生长,而且不同的土壤也可影响“种子”的性能。这样,抗癌研究的视野将更广阔,调控微环境的全身性干预将引起重视。③对肿瘤细胞与转移关系的研究已逐步聚焦到肿瘤干细胞方面,从而使目标更为集中,“策反”肿瘤干细胞将是一个重要目标。④肿瘤转移潜能可双向变化,不仅可变坏,也可能变好,从而给分化诱导(改邪归正)带来更多希望。⑤消灭肿瘤疗法可增强残癌转移潜能也引起关注,提示干预杀癌疗法的负面问题将有助于提高疗效。

本人以为,在肿瘤转移这个领域还有大块“处女地”有待开发。相信本书的问世,将有助开阔思路,为提高临床疗效、推进有中国特色的肿瘤事业提供参考。

复旦大学肝癌研究所中国工程院院士

汤钊猷

2015 年 3 月

译者的话

经过3年多的努力,肿瘤转移研究领域的权威专著《Cancer Metastasis — Biologic Basis and Therapeutics》一书的中文译本《肿瘤转移——生物学基础与治疗》终于与大家见面了。该书是由 David Lyden, Danny R. Welch 和 Bethan Psaila 主编,来自13个国家的140位临床与基础研究专家参与了编写,Fidler 专门为本书写了题为“生物学是治疗的基础”的序。我的老师——汤钊猷院士和本人有幸应邀为本书撰写肝癌转移一章。这是当前肿瘤转移临床与基础研究领域的一本权威性著作。

转移是肿瘤的最根本恶性特征,也是肿瘤患者的最主要死亡原因(90%以上患者死于转移)。转移是肿瘤细胞与宿主器官微环境相互作用的非常复杂的过程。肿瘤转移研究已有100多年的发展历程,其里程碑事件包括:①转移假说:1889年 Paget 提出“种子与土壤”假说;1929年 Ewing 提出了与之不同的“机械理论学说”。两者对立统一,指导着转移研究与防治。②对转移过程有逐渐深入的认识:1951年开创实验病理学研究转移过程;1959年 Bernard 等将转移途径区分为淋巴转移和血行转移。③发现转移的异质性、提出克隆筛选理论:20世纪70年代 Fidler 发现癌细胞的转移异质性、体内选择增加转移潜能;1979年 Nicolson 等发现体外筛选可增加转移潜能;1982年 Talmadge 等发现转移的单克隆细胞起源;1976年 Nowell 提出癌细胞克隆筛选理论;20世纪90年代研究确认转移的异质性。④发现转移的器官特异性:1889年 Paget 基于大量尸检发现转移不是随机、随意事件,提出“种子与土壤”假说;1984年 Tarin 等发现器官特异性转移的证据;20世纪90年代研究确认转移的器官特异性。⑤认识到宿主因素的重要作用:20世纪60年代 Zeidman 等发现宿主因素影响转移;1976年 Liotta 等发现蛋白酶参与侵袭转移;20世纪00年代开始针对宿主因素的抗转移治疗。我国肿瘤转移的实验研究始于20世纪70年代后期。1990年以后肿瘤转移复发的临床与基础研究迅猛发展,在肿瘤转移模型、转移机制与预测、实验性干预和临床综合防治等方面取得系列原创性成果。相继出版了《癌的侵袭与转移——基础与临床》(高进主编,1996)、《肝癌转移复发:基础与临床》(汤钊猷主编,2003)和《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,2005)等专著。

近年来,由于分子细胞生物学,特别是基因组和蛋白质组和免疫学等技术的发展,大大促进了对肿瘤转移过程的认知和转移防治策略的发展。为了更全面反映转移领域的最新成就与动向,我们组织力量将这本国际权威专著翻译成中文,以飨我国读者。全书包括基础与临床研究两个部分。基础研究从



遗传学、肿瘤细胞生物学特征、细胞外间质、微环境与全身因素等多个角度,系统阐述了肿瘤转移的复杂过程、调控机制及其对肿瘤转移防治的潜在临床价值;特别强调了肿瘤与宿主的遗传与表观遗传学特征、细胞休眠与凋亡、EMT、器官特异性转移与转移前壁龛、微环境炎症反应等近年备受关注的研究领域的进展;还介绍了肿瘤转移研究的常用模型与工具。临床研究部分系统介绍了19种常见肿瘤转移的诊断与治疗研究现状、肿瘤转移的诊断与治疗新技术和新策略探索,特别是蛋白质组学、CTC和分子显像等诊断新技术,以及纳米、免疫和靶向治疗等抗转移新策略。相信有助于全面了解肿瘤转移的基础研究现状以及临床诊疗研究的趋势,对肿瘤转移研究与防治具有指导意义。

值本书面世之际,首先感谢我的老师汤先生!是他的鼓励与鞭策,我们才斗胆启动此项工作,并得以完成。其次,感谢所有参与翻译的研究生!尽管他们对肿瘤转移的知识与认知尚处于初期阶段,语言水平与表达能力也参差不齐,但他们都尽力准时完成任务,相信他们在翻译过程中也定会有所收获。再次要感谢复旦大学出版社与剑桥出版社的通力合作,我们才有机会获得版权,并顺利翻译出版。

在本书翻译过程中,我从中山医院转到华山医院工作,繁重的临床工作和千头万绪的学科建设与管理工作,使得希望有一相对整块时间静心审阅成为奢望;为了保证翻译的准确与精确,我尽可能做到逐字逐句认真校对。即便如此,由于本人语言翻译和肿瘤转移专业知识水平所限,难免有错误之处,望各位同道多提宝贵意见!

复旦大学附属华山医院外科

复旦大学肿瘤转移研究所

钦伦秀

2015年3月

前言

转移是导致肿瘤患者发病和死亡率高的主要原因。然而,目前几乎没有特异性靶向转移的有效治疗手段。新治疗靶点的发现需要进一步研究肿瘤转移相关通路。本书率先全面系统地阐述了肿瘤转移的相关过程以及转移性肿瘤的临床治疗。本书的前半部分汇集了大量实验性研究论文,由国际著名专家总结了目前肿瘤转移领域最前沿的研究成果,概述了肿瘤转移的细胞和分子通路以及该领域相关实验技术、系统和模型。后半部分概述了主要肿瘤的临床相关问题,尤其是转移相关的临床研究和治疗,重点关注了病理生理学研究的新进展以及新兴治疗方法,同时讨论了未来的研究方向及尚未解决的临床问题。

David Lyden 是 Stavros S. Niarchos 荣誉主席和纽约威尔康奈尔医学中心儿科及细胞与发育生物学的副教授、纪念斯隆凯特琳(Sloan-Kettering)肿瘤中心儿科神经肿瘤学专家,以及三家机构(美国洛克菲勒大学/威尔康奈尔医学院/纪念斯隆凯特琳肿瘤中心)的博士生导师。Lyden 博士最近成为 Champalimaud 转移研究中心的研究员,他获得高松(Takamatsu)公主讲学奖(2006年)和 Leonard Weill 纪念讲学奖(2007年)等荣誉和奖励。2007年, Lyden 博士由葡萄牙总统席尔瓦亲自授予总统医疗荣誉奖。

Danny R. Welch 是阿拉巴马大学伯明翰分校病理系的 Leonard H. Robinson 荣誉教授。Welch 博士还拥有众多组织机构的头衔,其中包括美国癌症研究协会的项目和教育委员会共同主席, *Clinical and Experimental Metastasis* 杂志主编,美国国家卫生研究院肿瘤基因学研究部主席。Welch 博士已出版6本书籍,并拥有5项专利。

Bethan Psaila 是伦敦皇家医学院和纽约威尔康奈尔医学院的研究员。Psaila 博士获有癌症研究 Fulbright 奖学金和 Kay Kendall 白血病基金会旅行奖学金。

© Isaiah J. Fidler, DVM, PhD

原发瘤的诊断确立之后,当务之急是明确该肿瘤是局限性的还是已经扩散到局部淋巴结和远处器官。尽管在外科技术、患者一般护理以及局部和全身疗法等领域均取得进展,肿瘤患者仍然大多死于肿瘤转移的进行性生长,而后者对传统疗法已经耐受。

肿瘤转移过程是高度选择性的,是由一系列有序的相互联系的步骤组成,转移细胞必须完成所有这些步骤才能产生临床转移病灶。在肿瘤细胞的最初转化和生长之后,肿瘤结节直径超过1 mm时必须血管化。其后,胶原酶等一系列酶的表达增强,导致宿主基质的局部侵袭。在侵袭性细胞穿透淋巴管或血管后,它们可在该处生长,或者以单个细胞或细胞团方式脱离并在循环系统中运送。肿瘤栓子必须逃避免疫和非免疫性防御以及循环湍流等伤害,在转移靶器官的毛细血管床内寄宿、外溢进入器官实质,并增殖形成微转移灶。最后,这些微小转移灶的生长需要形成新生血管和逃逸宿主防御细胞。

寻找肿瘤转移的调控因素始于1889年,那时Paget分析了因癌症死亡的女性患者尸检资料,发现转移好发于卵巢,并且不同原发瘤的骨转移发生率不同。Paget认为转移的器官分布不是随机事件,提示只有当特定肿瘤细胞与特异性器官相容时才能发生转移。这些发现与当时盛行的Virchow理论不同,后者认为转移可单纯地用肿瘤细胞栓子在血管床内寄宿来解释。Paget的结论是“远处器官对于肿瘤细胞栓子不可能是完全被动或漠不关心的”,并且提出了经典的“种子与土壤”理论(‘seed-and-soil’ principle)。1929年,James Ewing对Paget理论提出了挑战,提出由血管系统解剖结构决定的纯粹机械性因素影响转移播散的发生。Ewing的观点流行了数十年。

20世纪70年代,Fidler的研究表明了转移的选择性特征,Fidler和Kripke报道了肿瘤的生物学异质性。80年代,Hart和Fidler发现尽管肿瘤细胞可进入所有器官的血管中,但转移仅仅发生于相容的器官中,从而为Paget假设提供了明确证据。总之,这些研究确立3个重要原则:①肿瘤具有生物学异质性;②转移过程是高度选择性的,已经存在于异质性母瘤中的少量细胞亚群更利于存活和生长;③转移性生长的最终结局取决于转移细胞与其侵占的宿主内环境稳定机制间的复杂相互作用。

本书的后面章节对转移过程各个步骤进行了科学而又详尽的分析,最令人鼓舞的是发现可以在人体不同系统以及细胞和分子等水平研究这些过程。了解转移的调控机制必须成为肿瘤研究的主要目标。只有更好地了解转移机制,才能设计更好的策略来治疗肿瘤转移这一致命过程。简而言之,“生物学是治疗的基础”。

(钦伦秀 译校)

第一篇 基础研究

1 基础研究概述 3

2 肿瘤转移研究模型与工具 5

2.1 肿瘤转移的动物模型 5

2.2 果蝇和斑马鱼:肿瘤转移的遗传模型 13

2.3 计算模型 20

2.4 活体显微镜显示肿瘤侵袭转移 31

3 基因与遗传学 43

3.1 肿瘤转移促进基因 43

3.2 肿瘤转移抑制基因 50

3.3 决定器官特异性转移的间质细胞衍生因子 59

3.4 转移基因:表观遗传学 65

3.5 转移潜能的宿主决定因素:种系变异及其他 74

3.6 老龄化和细胞衰老对肿瘤转移的影响 81

4 肿瘤细胞的生物学特性 91

4.1 上皮-间质转化的连续过程 91

4.2 细胞的凋亡、失巢凋亡与衰老 102

4.3 转移的低效性和肿瘤休眠 116

5 细胞外间质、微环境与全身因素 122

5.1 在肿瘤转移过程中炎症的作用 122

5.2 肿瘤侵袭和转移中的蛋白水解级联反应 131

5.3 肿瘤侵袭和转移中基质金属蛋白酶的作用 144



5.4	细胞来源的微泡与肿瘤转移	150
5.5	探索肿瘤转移的最初步骤:转移前壁龛	156
5.6	生长调控通路对转移的器官选择	160
5.7	器官特异性转移的决定因素	168
5.8	肿瘤转移过程中 uPA-uPAR 系统的功能及表达	175
5.9	淋巴管:肿瘤转移的路径	186

第二篇 临床研究

6	临床研究概述	203
7	常见类型肿瘤的转移	204
7.1	肉瘤	204
7.2	神经母细胞瘤	210
7.3	视网膜母细胞瘤	221
7.4	原发性脑肿瘤与脑转移瘤	224
7.5	头颈部肿瘤转移	232
7.6	转移性皮肤黑色素瘤的治疗策略	248
7.7	胃癌转移	257
7.8	胰腺癌转移	263
7.9	原发性肝癌转移	271
7.10	转移性结直肠癌的诊治进展	280
7.11	肺癌转移	290
7.12	转移性甲状腺癌:评估与治疗	300
7.13	转移性肾细胞癌	304
7.14	膀胱癌转移	310
7.15	骨髓瘤和淋巴瘤的骨并发症	329
7.16	乳腺癌转移	335
7.17	妇科恶性肿瘤	347
7.18	前列腺癌转移:有关生物学与治疗学的思考	360
7.19	转移性睾丸癌的生物医学与治疗	367
8	肿瘤转移的诊断新技术	375
8.1	蛋白质组学在肿瘤转移诊断与个体化治疗中的应用	375
8.2	循环和播散肿瘤细胞研究中的关键问题	383
8.3	淋巴作图及前哨淋巴结活检	396
8.4	分子成像与肿瘤转移	408