

癌转移研究的几个重要问题

汤钊猷

【摘要】 40 年来小肝癌切除患者 5 年生存率没有提高的原因是肿瘤的转移复发,提示研究癌转移的重要性。由此简单论述癌转移研究的几个问题。(1) 癌转移观念的更新:癌转移是全身性问题,癌转移潜能起源于原发肿瘤,肿瘤干细胞是癌转移的关键,癌转移还受免疫炎症微环境的影响,癌转移潜能可双向改变。(2) 杀癌疗法促进残癌转移:复旦大学附属中山医院肝癌研究所采用高转移潜能人肝癌裸鼠模型做实验研究,发现姑息性切除、放疗、化疗、肝动脉结扎以及针对 VEGF 的分子靶向治疗(如索拉非尼)均可通过乏氧、炎症、免疫抑制等促进残癌转移。而临床一些常用药物可抑制其促转移作用并延长动物生存时间,如细胞因子中的干扰素,抗炎剂中的阿司匹林和唑来膦酸,中药小复方“松友饮”和丹参酮 II A,酪斯亮肽。(3) 全身性干预:包括神经系统干预、免疫治疗、内分泌干预和代谢干预等。

【关键词】 肿瘤转移; 残癌; 全身性干预

Important issues of cancer metastasis Tang Zhaoyou. Liver Cancer Institute, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

Corresponding author: Tang Zhaoyou, Email: zytang88@163.com

【Abstract】 The 5-year survival rates of small liver cancer resection were no longer improved in the past 40 years, indicating the importance of studies on cancer metastasis. Several important issues of cancer metastasis will be delineated: (1) Changing concepts of cancer metastasis: Cancer metastasis is a systemic issue, metastatic potential of cancer originated from primary tumor, cancer stem cell is the key component of cancer metastasis, metastatic potential also influenced by immune-inflammatory microenvironment, metastatic potential is an alterable event. (2) The pro-metastatic effect of cancer eradication: In Liver Cancer Institute of Fudan University, experimental studies using human hepatocellular carcinoma nude mice model with high metastatic potential indicated that palliative resection, radiotherapy, chemotherapy, hepatic artery ligation and molecular targeted therapies that target to VEGF (eg. Sorafenib) promoted the metastatic potential of residual cancer, mainly via hypoxia, inflammation and immuno-suppression with different molecular alterations. Interestingly, effective intervention that inhibits metastasis and prolongs survival has been found using clinical available drugs in experimental studies. Such as cytokine (inter-

feron), anti-inflammatories (aspirin and zoledronic acid), herbal medicine (Songyou Yin) and Tanshinone II A, a novel tripeptide-tyrosyleptide, etc. (3) Systemic intervention, including nervous system, immunotherapy, endocrinal intervention, as well as metabolic intervention, etc. were briefly discussed.

【Key words】 Tumor metastasis; Residual carcinoma; Systemic intervention

20 世纪 70 年代因肝癌早诊断、早治疗的突破,肝癌由“不能治疗”变为“部分可以治疗”。复旦大学附属中山医院肝癌研究所住院肝癌患者的 5 年生存率因小肝癌(直径 <5 cm)患者比例的增多(由 1958–1967 年的 0.9% 增至 1998–2009 年的 50.9%)而大幅提高(相应由 2.8% 提高到 44.0%),然而小肝癌切除患者的 5 年生存率在 40 年间没有提高(1968–1977 年为 57.9%、1998–2011 年为 58.8%)。这提示不研究癌转移,肝癌疗效将难以进一步提高。

笔者所在研究所的肝癌研究从单基因研究起步,发现肝癌转移相关基因与其他实体瘤相仿,建成遗传背景相仿而转移潜能和转移靶向不同的转移性人肝癌动物模型系统,从癌细胞和微环境找到一些转移预测指标,发现干扰素等有助预防转移并转化临床。多基因研究发现肝癌转移至少和 153 个基因有关;发现炎症微环境与转移的密切关系;发现杀癌疗法促进残癌转移并找到一些干预措施等。这些研究受到国际关注,2011–2012 年笔者分别应邀参编由 Lyden D、Wang XW 和 Gu JR 主编的 3 本国际重要专著。尽管研究的是肝癌,不同癌症虽有不同的个性,但共性是主要的,尤其在癌转移方面。笔者结合 20 年的临床和实验研究,重点探讨以下 3 个问题。

1 癌转移观念的更新

近年国际文献和笔者所在研究所的研究结果提示:癌转移的观念已有很多更新。(1) 癌转移为全身性问题,需全身干预。新一代的癌症 10 个特征中有 4 个显然与全身调控有关,即重组能量代谢、逃逸免疫杀伤、炎症促癌、基因不稳定性^[1]。有研究结果显示:全身状况与肝内肿瘤的控制为肝外转移的危险因素^[2]。这些提示全身干预的重要性。(2) 癌

转移不是晚期现象,预防需及早进行。笔者所在研究所与美国合作研究比较小肝癌与大肝癌,只发现 7 个基因差别,而有转移和无转移肝癌比较则有 153 个基因差别,说明转移基因改变发生在原发瘤阶段,即使小肝癌也可有很强的转移潜能,这也证明为什么有的小肝癌切除后很快便转移复发,提示早期干预的重要性^[3]。(3)癌转移的关键是肿瘤干细胞。过去认为所有癌细胞都可能转移,现在认识到癌转移的关键有两方面:一方面是免疫炎症微环境,另一方面是肿瘤干细胞,如上皮细胞黏附分子(epithelial cell adhesion molecule, EpCAM)阳性肝癌细胞为干细胞样细胞^[4],因此,肿瘤干细胞是抗转移研究的重要靶点。(4)免疫炎症微环境是影响癌转移的重要因素。笔者所在研究所与美国合作研究发现癌周微环境有 17 个免疫炎症相关基因(不是癌转移相关基因)可预测转移^[5],说明在“种子与土壤”学说中,不仅种子需要合适的土壤才能生长,而且不同的土壤也可影响种子的性能。已有研究结果表明:肿瘤干细胞与微环境互动导致转移^[6]。这样在抗转移研究中又出现一个新的干预领域。(5)癌转移潜能可双向改变,即可变坏,也可变好,研究使癌“改邪归正”是一个重要方向。历来研究者认为癌在进展过程中,通过克隆筛选使转移潜能越来越强,最新研究结果也提示:各种杀癌疗法可促进残癌转移。而另一方面,分化诱导治疗和一些中药治疗可使转移潜能降低。笔者所在研究所发现在人肝癌裸鼠模型用奥沙利铂治疗,可上调干细胞标志物(如 EpCAM、CD90),而含 5 味中药的“松友饮”则可下调这些标志物,减少转移并延长裸鼠生存时间。这些新观念提示抗转移研究不仅需要针对癌细胞,特别是肿瘤干细胞,还需要针对微环境,例如使用抗炎剂、免疫治疗剂,研究 MMP,甚至研究脂肪代谢。

2 杀癌促进残癌转移

100 余年的抗癌战所取得的实质性进步主要依靠杀癌疗法。这可追溯到 100 余年前开始的进程,研究者探索了实体瘤的根治性手术和扩大根治术,使用了放疗,发明了化疗,采用了各种局部治疗,甚至最新的分子靶向治疗剂也主要以杀癌为目标。促使实体瘤患者的生存率较大幅度提高的早诊断、早治疗,其中早治疗也仍以杀癌为主要手段。然而任何事物都是一分为二的,杀癌疗法功绩卓著,但也有其负面问题。过去注意其副作用,但很少注意其“反作用”。

Greaves 和 Maley^[7]报道癌症治疗可破坏癌及其环境,产生强大的筛选压力,使耐药癌细胞扩展,癌细胞的这种进化特性是治疗失败的主要原因,但也为更有效的治疗提供了线索。笔者所在研究所近年使用高转移潜能人肝癌裸鼠模型的实验研究结果提示:姑息性切除、放疗、化疗、肝动脉结扎和最新的以抗 VEGF 为主的分子靶向治疗均可促进残癌的转移潜能。其机制主要是通过乏氧、炎症、抑制免疫等,导致上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT),并伴有一系列基因的改变。笔者等发现姑息性切除可促进残癌转移,部分通过上调 VEGF 和 MMP-2 抑制剂(tissue inhibitor of metalloproteinase-2, TIMP2)。放疗促进远期残癌转移主要通过 TMPRSS4 诱导的 EMT。肝动脉结扎的促转移作用则主要通过乏氧导致瘤内乏氧和 EMT,而乏氧激活 β -Catenin 是促转移作用的重要机制^[8]。笔者等还发现被认为是晚期肝癌标准疗法的药物索拉非尼,通过 JAK-STAT3 信号通路下调 HTATIP2 从而促进残癌转移^[9]。索拉非尼的促转移作用还与抑制 NK 细胞有关^[10]。笔者所在研究所的最新研究进一步显示索拉非尼可抑制机体 IL-12b 水平,提示机体的反应参与了索拉非尼的促转移作用^[11]。

笔者所在研究所发现不少临床正在使用的药物在干预杀癌疗法“反作用”方面有一定作用。(1)细胞因子:如干扰素 α 可延长姑息性切除后动物生存时间。(2)抗炎剂:如唑来膦酸,通过消除肿瘤相关巨噬细胞(抗炎),恢复机体 IL-12b 水平,可对消索拉非尼的促转移作用而提高疗效。阿司匹林也可通过上调 HTATIP2 减轻索拉非尼的促转移作用^[12]。阿司匹林还可通过 JAK1/STAT1 通路使干扰素的抑癌作用增效^[13]。(3)传统中药在“反作用”的干预方面也有一定作用。笔者所在研究所发现一种含 5 味中药的小复方“松友饮”可通过诱导凋亡、下调 MMP-2 和 VEGF 而延长肝癌切除后动物生存时间。还发现奥沙利铂治疗后残癌转移潜能增强,而这种促转移作用可被“松友饮”抑制,其机制有:一是下调干细胞标志物(如 EpCAM 等),二是下调微环境中星状细胞分泌的细胞因子^[14-15]。有研究结果显示:“松友饮”可增强干扰素 α 的作用,抑制姑息性切除后转移潜能的提高。值得注意的是,“松友饮”中的一个成分丹参酮 II A 通过使血管正常化,可延长姑息性切除后动物生存时间^[16]。(4)一个三肽、酪丝亮肽可抑制放疗的促转移作用^[17]。总之,研究杀癌疗法“反作用”的目的不是否定其作

用,而是认识其不足之处,找到对策,从而成为进一步提高杀癌疗效的一条捷径。

3 癌转移的全身干预

现代肿瘤学主要建立在病理学的基础上,即一旦病理检查证实为癌症,便千方百计去消灭它。随着分子生物学研究的深入,视野由细胞水平进入分子水平,其结果一方面使杀癌疗法更精准,而另一方面又常因此忽略全身的作用。近年科学的发展,使研究者逐步注意到癌症全身性干预的重要性。(1) 神经系统:《Lancet Oncol》曾有 2 篇重要文章,一篇的研究结果为:肿瘤细胞的侵袭转移由神经递质主导,肿瘤细胞表达多种神经递质,从而支持心理社会因素与肿瘤进展有关的理论^[18];另一篇的研究结果为:神经系统在癌症发病中的作用是通过体液和神经通路,将癌细胞的信息转达到大脑,大脑可通过神经内分泌-免疫系统对肿瘤生长做出调节^[19]。(2) 免疫系统:过去治疗肿瘤临床曾应用过不少免疫治疗剂,但发现免疫有双重作用,即既有保护宿主作用,又有促进肿瘤生长作用,从而使免疫治疗冷却下来^[20]。免疫治疗还有一个瓶颈是肿瘤抗原性弱,不足以引起足够的免疫反应。近年发现用抗体对抗细胞毒 T 淋巴细胞相关抗原 4 可明显增强抗肿瘤效应^[21]。这种免疫治疗是针对免疫细胞提高其抗癌免疫反应,而绕开肿瘤抗原这个难题^[22]。这种免疫新药易普利姆玛虽然使晚期黑色素瘤患者生存时间明显延长,但仅对 20%~30% 的患者有用,且常伴有严重甚至致死的自身免疫反应^[23]。此外,分子靶向治疗剂伊马替尼的抗癌作用是通过免疫刺激^[24];而长效 IL-10 可促进肿瘤免疫^[25]。所有这些信息提示新的免疫治疗剂值得重视。(3) 内分泌系统:早年研究者便已注意到内分泌系统与癌症的密切关系,近年除雌激素和雄激素外,还注意到甲状腺激素、黄体酮等^[26-27]。(4) 代谢干预:近年该领域已成为热门。ATP 消耗促癌代谢^[28];肿瘤细胞代谢与分解脂肪有关^[29];脂肪细胞可促进癌转移并为肿瘤迅速生长提供能量^[30];肝癌细胞增殖主要与糖代谢相关,而非血管生成^[31];长效精氨酸可使晚期肝癌患者病情稳定^[32]。值得提出的是,Garcia-Cao 等^[33]报道了全身 PTEN 水平升高可促进较正常的代谢状态,能量消耗增加,脂肪积累减少,有助细胞避免癌变。甚至有报道认为癌症是代谢蜕变^[34]。上述这些都提示代谢干预的重要性。前面提到的抗炎剂和中医中药,其实也大多属于全身性干预性质。近年

十分强调的“改变生活方式”,尤其是适度运动,同样也是从全身干预角度提出的。

4 结语

根据癌转移的新观念,在尽可能消灭肿瘤的基础上,应重视“改造”战略的应用。它包括对残癌的改造,使之改邪归正;包括对机体的改造,以提高机体自身的抗癌能力。而要达此目的,全身性干预将是重点。

参考文献

- [1] Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation[J]. Cell, 2011, 144(5): 646-674.
- [2] Uchino K, Tateishi R, Shiina S, et al. Hepatocellular carcinoma with extrahepatic metastasis: clinical features and prognostic factors[J]. Cancer, 2011, 117(19): 4475-4483.
- [3] Ye QH, Qin LX, Forgues M, et al. Predicting hepatitis B virus-positive metastatic hepatocellular carcinomas using gene expression profiling and supervised machine learning[J]. Nat Med, 2003, 9(4): 416-423.
- [4] Yamashita T, Ji J, Budhu A, et al. EpCAM-positive hepatocellular carcinoma cells are tumor-initiating cells with stem/progenitor cell features[J]. Gastroenterology, 2009, 136(3): 1012-1024.
- [5] Budhu A, Forgues M, Ye QH, et al. Prediction of venous metastases, recurrence, and prognosis in hepatocellular carcinoma based on a unique immune response signature of the liver microenvironment[J]. Cancer Cell, 2006, 10(2): 99-111.
- [6] Malanchi I, Santamaria-Martínez A, Susanto E, et al. Interactions between cancer stem cells and their niche govern metastatic colonization[J]. Nature, 2011, 481(7379): 85-89.
- [7] Greaves M, Maley CC. Clonal evolution in cancer[J]. Nature, 2012, 481(7381): 306-313.
- [8] Liu L, Zhu XD, Wang WQ, et al. Activation of beta-catenin by hypoxia in hepatocellular carcinoma contributes to enhanced metastatic potential and poor prognosis[J]. Clin Cancer Res, 2010, 16(10): 2740-2750.
- [9] Zhang W, Sun HC, Wang WQ, et al. Sorafenib down-regulates expression of HTATIP2 to promote invasiveness and metastasis of orthotopic hepatocellular carcinoma tumors in mice[J]. Gastroenterology, 2012, 143(6): 1641-1649.
- [10] Zhang QB, Sun HC, Zhang KZ, et al. Suppression of natural killer cells by sorafenib contributes to prometastatic effects in hepatocellular carcinoma[J]. PLoS One, 2013, 8(2): e55945.
- [11] Zhu XD, Sun HC, Xu HX, et al. Antiangiogenic therapy promoted metastasis of hepatocellular carcinoma by suppressing host-derived interleukin-12b in mouse models[J]. Angiogenesis, 2013, 16(4): 809-820.
- [12] Lu L, Sun HC, Zhang W, et al. Aspirin minimized the pro-metastasis effect of sorafenib and improved survival by up-regulating HTATIP2 in hepatocellular carcinoma[J]. PLoS One, 2013, 8(5): e65023.
- [13] Li T, Dong ZR, Guo ZY, et al. Aspirin enhances IFN- α -induced growth inhibition and apoptosis of hepatocellular carcinoma via JAK1/STAT1 pathway[J]. Cancer Gene Ther, 2013, 20(6): 366-374.
- [14] Jia QA, Ren ZG, Bu Y, et al. Herbal Compound “Songyou Yin” Renders Hepatocellular Carcinoma Sensitive to Oxaliplatin through Inhibition of Stemness[J]. Evid Based Complement Altern Med, 2012, 2012: 908601.

- [15] Jia QA, Wang ZM, Ren ZG, et al. Herbal compound “Songyou Yin” attenuates hepatoma cell invasiveness and metastasis through downregulation of cytokines secreted by activated hepatic stellate cells[J]. BMC Complement Altern Med, 2013, 13:89.
- [16] Wang WQ, Liu L, Sun HC, et al. Tanshinone IIA inhibits metastasis after palliative resection of hepatocellular carcinoma and prolongs survival in part via vascular normalization[J]. J Hematol Oncol, 2012, 5:69.
- [17] Jia JB, Wang WQ, Sun HC, et al. A novel tripeptide, tyrosyleu-tide, inhibits irradiation-induced invasiveness and metastasis of hepatocellular carcinoma in nude mice[J]. Invest New Drugs, 2010, 29(5):861-872.
- [18] Entschladen F, Drell TL 4th, Lang K, et al. Tumour-cell migration, invasion, and metastasis: navigation by neurotransmitters[J]. Lancet Oncol, 2004, 5(4):254-258.
- [19] Ondicova K, Mravec B. Role of nervous system in cancer aetio-pathogenesis[J]. Lancet Oncol, 2010, 11(6):596-601.
- [20] Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion[J]. Science, 2011, 331(6024):1565-1570.
- [21] Hwu P. Treating cancer by targeting the immune system[J]. N Engl J Med, 2010, 363(8):779-781.
- [22] Weiner LM, Murray JC, Shuptrine CW. Antibody-based immunotherapy of cancer[J]. Cell, 2012, 148(6):1081-1084.
- [23] Heger M. Cancer immunotherapy shows promise in multiple tumor types[J]. Nat Med, 2012, 18(7):993.
- [24] Zitvogel L, Kroemer G. Anticancer effects of imatinib via immunostimulation[J]. Nat Med, 2011, 17(9):1050-1051.
- [25] Teng MW, Darcy PK, Smyth MJ. Stable IL-10: a new therapeutic that promotes tumor immunity[J]. Cancer Cell, 2011, 20(6):691-693.
- [26] Liao CH, Yeh CT, Huang YH, et al. Dickkopf 4 positively regulated by the thyroid hormone receptor suppresses cell invasion in human hepatoma cells[J]. Hepatology, 2012, 55(3):910-920.
- [27] Joshi PA, Jackson HW, Beristain AG, et al. Progesterone induces adult mammary stem cell expansion[J]. Nature, 2010, 465(7299):803-807.
- [28] Israelsen WJ, Vander Heiden MG. ATP consumption promotes cancer metabolism[J]. Cell, 2010, 143(5):669-711.
- [29] Yecies JL, Manning BD. Chewing the fat on tumor cell metabolism[J]. Cell, 2010, 140(1):28-30.
- [30] Nieman KM, Kenny HA, Penicka CV, et al. Adipocytes promote ovarian cancer metastasis and provide energy for rapid tumor growth[J]. Nat Med, 2011, 17(11):1498-1503.
- [31] Kitamura K, Hatano E, Higashi T, et al. Proliferative activity in hepatocellular carcinoma is closely correlated with glucose metabolism but not angiogenesis[J]. J Hepatol, 2011, 55(4):846-857.
- [32] Yang TS, Lu SN, Chao Y, et al. A randomised phase II study of pegylated arginine deiminase (ADI-PEG 20) in Asian advanced hepatocellular carcinoma patients[J]. Br J Cancer, 2010, 103(7):954-960.
- [33] Garcia-Cao I, Song MS, Hobbs RM, et al. Systemic elevation of PTEN induces a tumor-suppressive metabolic state[J]. Cell, 2012, 149(1):49-62.
- [34] Krall AS, Christofk HR. Cancer: A metabolic metamorphosis[J]. Nature, 2013, 496(7443):38-40.

(收稿日期: 2013-11-30)

(本文编辑: 王雪梅、陈敏)

• 读者 • 作者 • 编者 •

本刊 2014 年第 4 期重点内容介绍

慢性胰腺炎外科治疗的适应证与合理性	王春友
慢性胰腺炎内镜治疗的优势与局限性	李兆中
胰头肿块型慢性胰腺炎的处理对策	张太平 李建 赵玉沛
慢性胰腺炎的个体化外科干预	赵刚 王春友
慢性胰腺炎手术方式选择	田孝东 高红桥 陈国卫等
保留十二指肠的胰头切除术对胰头肿块型慢性胰腺炎的疗效	孙诚谊 朱海涛
胰十二指肠切除术与保留十二指肠胰头勾式切除治疗	
慢性胰腺炎合并胰管结石的前瞻性研究	陈梅福 梁路峰 李浩等
胰头部动脉优先离断在根治性胰十二指肠切除术中的运用	秦仁义 朱峰 王敏等
胰体尾切除术手工缝合与器械闭合断端预防胰瘘效果的 Meta 分析	曹宏 田晓丰 孙月芳等
胰十二指肠切除术晚期出血的临床分析	王正堂 林海 王勇等