

DOI: 10.13376/j.cbls/2014142

文章编号: 1004-0374(2014)10-0991-007

· 特约综述 ·



孙宇研究员

孙宇研究员主要致力于揭示放化疗等临床治疗条件下肿瘤微环境对于疾病发生发展的病理生理学影响和相应的分子与细胞学调控机制,并探索可以应用于当代医学中针对肿瘤患者精确化、个体化治疗的辅助干预模式。

在 Fred Hutchinson Cancer Research Center 做博士后及随后建立肿瘤生物学实验室、担任独立 PI 期间,他从大量的前列腺癌、乳腺癌等实体瘤临床样本中发现,尽管很多细胞毒药物能选择性地攻击癌细胞,却也同时严重损坏正常细胞,并破坏机体组织的生理功能。更重要的,目前各种抗癌疗法很难完全清除患者体内所有的癌细胞,并可能使存活下来的恶性细胞在后续的治疗过程中表现出更强烈而持久的耐药性。最终的结果是,癌症获得性抗性占据了疾病特征的主导地位,患者在疗后阶段广泛面临复发和转移,最终导致临床治疗的失败。

回国后,他率领的研究小组在短期内迅速建立起了以后基因组时代多种组学为主要技术核心的肿瘤微环境研究平台,以多层次、高通量实验方法开展转化型医学研究,目标是在将来的新药研制和靶向干预策略的确立等相关方向取得实质性突破。

肿瘤微环境与肿瘤耐药的研究进展

陈斐¹, 齐心^{1,2}, 戴悦¹, 钱敏¹, 孙宇^{1,2,3*}

(1 中国科学院上海生命科学研究院健康科学研究所, 上海 200031; 2 上海交通大学医学院, 上海 200025; 3 华盛顿大学医学部, 西雅图, 华盛顿州 98195, 美国)

摘要: 恶性肿瘤是严重威胁人类健康的头号杀手,在全球范围导致的死亡人数正逐年增加。其病灶不仅包括癌细胞,还涉及相当数量的良性细胞群和非细胞组分,如胞外基质、生长因子、细胞因子、趋化因子及脉管系统等。即便经过治疗,患者死亡率仍长期居高不下,一个重要原因就是癌细胞已经获得耐药性。研究表明,肿瘤微环境——一个曾经被医学界遗忘的角落——在疾病的发展中起到了举足轻重的作用,尤其与耐药性形成有着千丝万缕的关系。就这一国际热点话题对当前进展进行概述,重点介绍肿瘤微环境诱导疾病耐药的几种途径,并展望将来临床实践中应当具备的核心理念和亟需掌握的技术要点。

关键词: 肿瘤微环境; 耐药性; 癌症研究; 临床干预; 转化医学

中图分类号: Q27; R730.5; R96 文献标志码: A

Research advances of the tumor microenvironment and its pathological influences on development of disease resistance

CHEN Fei¹, QI Xin-Yi², DAI Yue¹, QIAN Min¹, SUN Yu^{1,2,3*}

(1 Institute of Health Sciences, Shanghai Institutes for Biological Sciences, Chinese Academy of Sciences, Shanghai

收稿日期: 2014-09-03

基金项目: 美国国防部前列腺癌青年科学家奖(DoD-CDMRP PC111703); 中共中央组织部“青年千人”计划研究基金项目

*通信作者: E-mail: sunyu@sibs.ac.cn

200031, China; 2 School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200025, China; 3 Department of Medicine, University of Washington, Seattle, WA 98195, USA)

Abstract: Nowadays malignant tumor is the first leading cause of mortality that threatens human health and the number of lives it claims per year is still on the rise. The disease foci usually include not only cancer cells, but numerous benign cell populations and non-cell components such as extracellular matrix, growth factors, cytokines, chemokines and neo-vasculatures. Even upon clinical regimes, the mortality remains high among multiple pathologies, and one of the major hidden reasons is the fact that cancer cells become resistant against treatments. The tumor microenvironment, a biologically active niche that used to be forgotten by modern medicine for years, plays an indispensable role in disease progression, and in particular, it is closely linked to cancer resistance. In this brief review, we summarize the recent advances in such a hotspot area by introducing the most common functional angles through which the tumor microenvironment induces development of resistance, and by providing outlooks for the central concepts and critical techniques that should be considered and favored in future clinical oncology.

Key words: tumor microenvironment; therapeutic resistance; cancer research; clinical intervention; translational medicine

肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME) 是癌症研究领域近年出现的新概念,也是当前临床医学界关注的热点。肿瘤微环境一般是指实体瘤所处的局部生物环境,包括癌变细胞和附近基质细胞,后者又由免疫细胞、成纤维细胞、平滑肌细胞、脂肪细胞、神经内分泌细胞、内皮细胞、周细胞及微血管等组成;此外,还包括细胞因子及胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 等。微环境对肿瘤的发展至关重要,最初概念由英国外科医生 Steven Paget 于 1889 年提出,认为乳腺癌与其所处的微环境关系如同“种子和土壤”^[1]。Paget 生平对于医学知识的普及颇为重视,并曾撰写“巴斯德与巴斯德之后”以强调科学发现对于人类健康的意义,其在癌症转移等问题上的深刻见解则最为后人所推崇。

现代医学中,肿瘤治疗方法主要有手术、化疗、放疗、免疫治疗、激素治疗和靶向基因治疗等。患者在治疗的初期可以获得较为明显的效果,但耐药性的出现往往成为后续阶段中临床根治的严重障碍。肿瘤耐药是指癌细胞在遭受细胞毒攻击之后仍能通过某种分子和细胞学机制得以存活,甚至加速发展这一现象。长期以来,肿瘤耐药的研究大都集中在癌细胞自身,主要是基因水平发生改变,通过药物外排泵蛋白上调以减少药物进入胞浆、代谢活动增强以使药物失活、癌基因激活或抑癌基因失活、打破金属离子自稳态平衡、表观遗传异常、肿瘤异质性发展和凋亡机制发生缺陷等方式提高对药物的抵抗性。相比之下,有关肿瘤微环境在耐药性发生发展中的作用则探讨得不多,相关文献直到近年才

集中涌现。实际上,肿瘤微环境与肿瘤耐药之间存在重要的病理学关联,肿瘤抗药性的机制不仅是癌细胞内源性的变迁,同时也包括肿瘤所处微环境所赋予的改变。我们强调,深入了解肿瘤微环境在病理状态下的生物学特征、临床治疗条件下的动态规律及其对于癌细胞存活、再增殖、局部侵袭、病灶转移和疾病晚期恶化等方面的影响,准确洞悉当前临床治疗中所用干预策略的潜在缺陷,均具有重要的现实意义。

1 免疫细胞与肿瘤耐药

在正常情况下,机体免疫系统能够识别清除外来入侵和自身癌变细胞,从而维持正常生理状态。然而,病理条件下的免疫系统既能抑制,亦可促进肿瘤演变,这取决于疾病发展的特定阶段和局部微环境的生物学特征。其中,巨噬细胞、肥大细胞、中性粒细胞、T 或 B 淋巴细胞都有促进肿瘤生成的作用^[2-4]。特别地,免疫细胞通过分泌胞外因子发挥它们的促瘤作用,如表皮生长因子 (epidermal growth factor, EGF)、血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 和成纤维细胞生长因子 (fibroblast growth factor, FGF)、趋化因子 (chemokine) 及细胞因子 (cytokine) 等能够刺激肿瘤加速生长。除此之外,这些细胞还能产生具有促血管新生和增强侵袭的蛋白质降解酶,如基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP)、组织蛋白酶 (cathepsin) 和乙酰肝素酶 (heparanase)^[5-6]。免疫细胞在肿瘤中可以发生浸润,进而促使病灶内血管生成、刺激癌细

胞增殖、增进癌旁组织浸润、支持肿瘤向远处转移^[7]。在肿瘤的抗血管生成治疗中, 经常出现一种促炎症反应的微环境, 抵抗针对 VEGF 的治疗, 这种微环境可以包括很多细胞类型, 如未成熟的骨髓来源基质细胞 (bone-derived stromal cells, BDSCs) 和肿瘤相关巨噬细胞 (tumor-associated macrophages, TAMs), 均可分泌一些细胞因子, 如环氧合酶 (cyclooxygenase-2, COX-2) 来补偿 VEGF 的丢失, 从而继续促进血管生成^[8]。骨髓来源的 CD11b 阳性和 Gr1 阳性细胞能够促进抗血管生成治疗中癌细胞对 VEGF 抗体的耐受性, 而抑制肿瘤细胞和基质细胞分泌的粒状细胞集落刺激因子 (granulocyte-colony stimulating factor, G-CSF) 则可以控制 CD11b 阳性和 Gr1 阳性细胞的活性, 最终抑制血管的密度与肿瘤的生长, 提高抗血管生成治疗的效果^[9-10]。巨噬细胞富集也可影响治疗效果, 如放疗之后前列腺患者的脾、肺、淋巴结核外周血中的骨髓系衍生抑制细胞 (myeloid-derived suppressor cells, MDSC) 数量增多, 血清中调节巨噬细胞定位的巨噬细胞集落刺激因子 (macrophage colony-stimulating factor 1, CSF1) 含量升高, 提高巨噬细胞的迁移能力, 进而减弱放疗治疗效果^[11]。

此外, T 细胞的激活涉及刺激或抑制检查点 (checkpoint) 信号, 调节机体免疫反应的强度和避免自身免疫反应的发生。有趣的是, 癌细胞可以通过持续性激活 T 细胞表面的抑制性受体来下调细胞毒性 T 细胞 (cytotoxic T cell, CTC) 的活性, 而减弱 T 淋巴细胞相关抗原 4 (T lymphocyte associated antigen-4, CTLA-4) 和程序性死亡蛋白 1 (programmed death 1, PD1) 配体表达可以达到类似效果, 从而避免癌细胞遭受 T 细胞的攻击^[12]。在对治疗前和治疗后黑色素瘤患者的活组织检查中发现, 经 BRAF 抑制剂单独治疗或与 MEK 抑制剂联合治疗后的患者癌变组织中表达 CD8 抗原的细胞增多, 这种增多与肿瘤特异性抗原的增多是一致的, 且能减少免疫抑制因子白介素 6 (interleukin 6, IL-6) 和白介素 8 (IL-8) 的表达, 表明肿瘤治疗的早期 CTC 起到了抗肿瘤的作用; 但随着治疗的进行, CD8 阳性细胞数量减少, 免疫抑制配体 PDL1 增加, 进而抑制了免疫反应, 暗示免疫检查点在黑色素瘤的治疗中的重要性^[13]。肿瘤组织中的免疫系统还能够被多种因素影响, 包括肿瘤相关成纤维细胞 (cancer-associated fibroblasts, CAFs) 分泌的细胞因子、脉管系统的完

整性与渗透度和癌细胞本身, 从而间接影响肿瘤耐药性和临床治疗效果。

2 成纤维细胞与肿瘤耐药

基质组织中细胞数量最多的是成纤维细胞, 通常为维持机体正常组织形态结构所必需。静止的成纤维细胞能对损伤产生不同程度的反应, 帮助修复损伤, 然而 CAF 却能促进肿瘤的生成。CAF 至少包括两种类型: 一是与成纤维细胞相似、作为支持上皮组织结构基础的细胞; 二是肌成纤维细胞 (myofibroblast), 其生物学功能、特性与正常组织来源的纤维细胞非常不同, 可以通过检测是否表达 α -平滑肌蛋白 (α -smooth muscle actin, SMA) 来鉴别。后者在正常机体中表达量极低, 在受伤部位会有瞬时的增加且在慢性炎症部位多见与病理性纤维化相关^[14]。在肿瘤发生的过程中, 肌成纤维细胞被招募, 正常组织来源的成纤维细胞被重编程, CAF 能促使癌细胞增值、血管生成、癌细胞发生转移和扩散。与正常成纤维细胞相比, CAF 增殖能力升高、细胞外基质和细胞因子分泌量增多, 如基质衍生蛋白因子 (stroma-derived factor 1, SDF1)、VEGF、血小板衍生生长因子 (platelet-derived growth factor, PDGF) 和肝细胞生长因子 (hepatocyte growth factor, HGF) 等^[15]。

研究表明, 基质细胞的富集与一些肿瘤的耐药密切相关, 如乳腺癌和胰腺癌^[16]。将癌细胞与成纤维细胞共培养, 基因毒药物处理或电离辐照后的成纤维细胞能更好地支持癌细胞的生长。细胞自主机制在成纤维细胞的促瘤作用中已有不少相关报道。而一些数据表明, 配体依赖的受体酪氨酸激酶 (receptor tyrosine kinase, RTK) 的活化也能导致耐药性产生, 如基质细胞分泌的 HGF 通过增加其同源受体 MET 的磷酸化, 使 BRAF(V600E) 突变细胞系抵抗 BRAF 抑制剂的治疗^[17-18]。同样, 提高 CAF 细胞 PDGF-C 的表达能够增强抗血管生成治疗的耐药性^[19]。

作为放疗化疗本身所产生的基因毒, 可以造成许多目前已知或尚未明晰的细胞反应, 比如良性前列腺成纤维细胞在发生 DNA 损伤之后, 上调表达 Wnt 蛋白家族成员之一的 WNT16B 幅度可高达 64 倍之多^[20]。在肿瘤微环境中, 如此高表达的 WNT16B 能够促进前列腺癌的治疗抗性, 并提升肿瘤的生长率、迁移率和侵袭力。而先前的研究曾表

明, DNA 损伤引起的 WNT16B 分泌可以调节抑癌基因 *p53*, 并引发一系列细胞衰老反应, 进一步表明 WNT16B 在细胞损伤中的生物学活性和重要功能^[21]。临床的结果证实, 经过基因毒药物 mitoxantrone 和微管毒药物 docetaxel 联合治疗后的前列腺癌患者, 其体内前列腺组织样本中可发现显著高表达的 WNT16B。无独有偶, WNT16B 上调在乳腺癌和卵巢癌患者腺体附近的基质中也同样发生, 值得注意的是, 病灶组织基质中的高度 WNT16B 表达与癌症患者治疗之后的临床复发率之间存在着高度关联^[22]。更重要的一点, WNT16B 能够促进癌细胞对于多种化疗药物的耐受性抵抗。前列腺癌细胞与 WNT16B 高分泌的基质细胞共植入小鼠后, 可显著提高肿瘤生长率和扩大最终体积, 急剧减弱目前临床中用于治疗晚期癌症患者的药物, 如蒽环类、铂类、拓扑异构酶 I/II 抑制剂所介导的化疗毒性。相反, 抑制基质细胞分泌的 WNT16B 可大幅降低肿瘤最终体积, 并最终提高多种药物的抗癌疗效^[20]。

3 脉管系统与肿瘤耐药

脉管包括血管与淋巴管。肿瘤发生和发展过程中脉管网络的生成是动态的, 与癌细胞的生长密切相关。由于肿瘤基质的致密性迫使肿瘤组织中的脉管系统被压缩, 血液流向被改变, 间质压力增高。血管分布的不均一性、不完整性使得药物不易输送到肿瘤内部, 且不能均匀作用于所有的癌细胞, 从而降低治疗效果。因此, 肿瘤相关脉管系统的这一特征成为肿瘤药物治疗的一大障碍。在非小细胞肺癌、大肠癌和乳腺癌中, 血管密度是预测治愈率高高低的一个重要指标^[23-25]。在转移性大肠癌、肺癌和肾癌中, VEGFA 的高表达与不良预后紧密相关^[26]。通过药物抑制肿瘤来源和骨髓来源的 PDGF 受体, 使肿瘤内血管的周皮细胞覆盖度减少, 最终导致了血管结构的不完整和功能的紊乱^[27-28]。在这种情况下, 癌细胞有可能进入缺乏周皮细胞覆盖的血管, 并通过造血系统进行转移^[29]。

在临床上, 针对癌细胞 VEGF 信号通路进行靶向的药物主要包括 bevacizumab、sunitinib 和 aflibercept, 但只能在特定条件下显示出一定效果, 而不具有普遍的适用性^[30]。对此, 国际上有实验室曾进行大胆尝试, 证明以上药物须与细胞毒化疗药物结合使用方能有效缩小肿瘤体积。有关的解释是, 抑制 VEGF 可以使得肿瘤内部血管功能提高, 即血管

正常化 (vascular normalization), 后者反而可以在客观上促进化疗药物顺利到达肿瘤所在位置^[31]。对此, 有学者持反对意见, 指出如果对非小细胞非癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 患者进行类似处理, 却降低了化疗药物向靶点组织的有效运送^[32]。多项研究的结果表明不同癌型中局部微环境的生物学功能之复杂性。

此外, 在肿瘤治疗过程中, 血管内皮细胞通过分泌一些细胞因子也参与了癌细胞对药物的反应, 如阿霉素 (doxorubicin) 处理后能够使胸腺内皮细胞分泌 IL-6 和金属蛋白酶组织抑制剂 1 (tissue inhibitor of metalloproteinase 1, TIMP-1), 产生一种耐药的微环境 (chemoresistant niche), 促使少量在治疗中残存的癌细胞的存活^[33]。这种微小残留病变 (minimal residual disease, MRD) 的形成成为疗后阶段疾病复发埋下了伏笔。因此, 传统意义上的化疗在引发肿瘤退行性变化的同时, 也造成了组织内的急性胁迫相关表型 (acute stress-associated phenotype, ASAP), 癌细胞由此可以劫持抗癌治疗这种方式, 获得短暂的、喘息性的生存, 并在随后的阶段里加速增殖, 时机成熟时便可导致疾病卷土重来、再次复发^[34]。

4 癌症干细胞与肿瘤耐药

目前在国际上对于癌变这一过程有两种理论模型, 即随机模型和癌症干细胞 (cancer stem cell, CSC) 模型。前者认为肿瘤中的任何一个已经发生恶性转化的细胞均有致瘤潜力, 后者确信在实际中只有一小部分细胞能够从头生成肿瘤。癌症干细胞这一概念对于癌症治疗和耐药性形成具有相当重要的意义, 这种细胞在本质上代表了抗癌治疗的一个主要靶向群体, 它们的存活使得疗后阶段的疾病极易复发, 呈现出高度不确定性和不稳定性^[35]。

学界一般认为, 肿瘤微环境中的癌症干细胞对于传统意义的治疗, 有着非常显著的抗性, 因为其本身往往具备多种关键性特征, 包括 ATP 结合盒 (ATP-binding cassette, ABC) 运输蛋白的表达、乙醛脱氢酶 (aldehyde dehydrogenase, ALDH) 的活性、抗凋亡蛋白包括 Bcl2 和 Bcl-XL 的存在、DNA 损伤修复 (DNA damage repair) 活力的提高、关键性细胞存活信号通路分子包括 Notch 和核因子 κ B (nuclear factor, NF- κ B) 的活化等等^[36-38]。此外, 它们在微环境中多处于相对静息的状态, 故对于化疗等抗癌方式并不敏感, 而后者一般专门靶向快速增殖的细胞。

尽管对临床治疗造成种种难题, 癌症干细胞的存在亦为靶向药物的研发带来了契机, 如针对 imatinib 的二线抗性被发现与白血病干细胞具有关联, 长期使用包括 imatinib 和 nilotinib 的药物有可能降低某些患者体内白血病干细胞的丰度^[39-40], 由此可以设计能够特异性抑制或消除此类细胞的靶向药物或小分子化合物等。

5 肿瘤酸性环境、低氧环境介导的肿瘤耐药

与正常细胞相比, 癌细胞具有胞外低 pH 值、胞内高 pH 值的特点。酸性产物生成和膜内外转运的增多加上清除障碍, 促成了癌细胞外酸性微环境的产生。这种特殊的 pH 梯度不但造成化学治疗药物(多为碱性)被隔离在酸性区室内, 还能上调 p-糖蛋白的表达和活性, 结果使得药物分子在细胞外酸性环境中大量质子化后不易透过胞膜脂质层进入胞内, 造成药物无法到达癌细胞靶点发挥作用, 最终导致肿瘤对药物产生耐药性^[41]。特别地, 阿霉素虽然是一种广泛的抗癌药物, 但是由于离子俘获、实体瘤周围的外部酸环境以及内吞溶酶体小囊泡的内部酸环境等原因使得肿瘤细胞对该种药物的摄取能力不强, 造成肿瘤细胞中的药物浓度过低, 达不到治疗的效果, 因此, 癌细胞对药物产生了耐药性^[42]。

低氧是晚期实体肿瘤特征性的微环境。低氧与肿瘤的恶性进展, 包括癌细胞的增殖、分化、凋亡, 以及表型的决定、血管生成、能量代谢、对治疗的抵抗以及患者的预后密切相关。肿瘤缺氧主要原因是局部供氧不足, 主要原因可归纳为: 1) 过大的弥散距离; 2) 肿瘤微环境结构和功能的异常; 3) 运氧障碍^[42]。研究发现, 实体肿瘤的核心由于血液循环不畅造成高度缺氧, 在此条件下细胞毒素作用微弱, 叶酸代谢关键酶和核苷酸转运酶的表达下调, 加上细胞周期停滞, 导致癌细胞对叶酸拮抗剂产生抗性, 肿瘤细胞得以继续生长、扩散^[43]。

6 癌细胞在微环境中耐药性形成的分子机制和对微环境的影响

前列腺癌细胞在微环境中基质组织分泌的一批胞外因子影响下, 可以发生一系列深刻的表型改变。其中对于耐药性影响最直接的就是上皮-间质转化(epithelial-to-mesenchymal transition, EMT)。经过新辅助化疗疗程的前列腺癌患者, 癌旁组织中基质细胞可呈现显著高表达的 IL-6、IL-8、WNT16B 以及 SFRP2 等, 其中的任意一种均能够导致周边癌细胞

发生 EMT 转换^[20]。研究表明, 同化疗、靶向治疗等有关的耐药性跟 EMT 表型之间具有必然性, 如发生 EMT 的癌细胞系对于 EGFR 抑制剂表现出明显抵抗力, 而对 EGFR 药物已有抗性的非小细胞肺癌患者的肿瘤组织中存在很多 EMT 样的癌细胞^[44-46]。最近的两项国际研究则报道了 RTK AXL(人类的一个基因, 编码一种受体酪氨酸激酶并与慢性髓系白血病有关)可作为 EGFR 抑制剂用于对付那些出现 EMT 倾向并正向间质表型发展的癌细胞之抗性的候选靶标^[47-48]。

在对患者进行临床治疗的过程中, 癌细胞获得耐药性与病灶转移常常相互关联, 然而现象背后的分子基础却一直不清。近期的一项乳腺癌研究揭示了驱动这两个病理现象的癌细胞——髓细胞, 它与内皮细胞之间存在着一个旁泌性信号网络^[49]。表达趋化因子 CXCL1/2 的癌细胞一般通过转录活化或染色体上 4q21 的扩增来为体内扩散做好准备。趋化因子 CXCL1/2 可以吸引 CD11b⁺Gr1⁺ 髓细胞到达癌变位点, 后者生成 S100A8/9, 从而促进癌细胞存活。尽管化疗药物能够杀死癌细胞, 其本身却可以激发微环境中基质细胞的一种旁泌反应, 使得包含内皮细胞在内的大量良性组织大量生成肿瘤坏死因子(tumor necrosis α , TNF- α), 后者又通过激活癌细胞内部的 NF- κ B 通路进一步提高 CXCL1/2 表达量, 因而强化 CXCL1/2-S100A8/9 这一环路, 最终促进抗药性的显著上扬。相反, 针对 CXCL1/2 的 shRNA 或拮抗 CXCR2 的竞争性抑制剂则可以轻送打破这一循环, 提高抗癌药物的疗效, 同时阻滞病灶的高度转移。

7 讨论

以上结果表明, 肿瘤微环境中的多种细胞和非细胞组分, 如免疫细胞、成纤维细胞、脉管系统、癌细胞外的特殊局部环境均在肿瘤耐药的过程中起到了十分重要的作用。洞察癌细胞与周边微环境之间的相互作用对深刻、全面、准确理解肿瘤耐药性形成的分子和细胞生物学机制非常关键。肿瘤发生是一个多因素、多过程、多基因网络共同调节下发生的综合性病变过程。肿瘤微环境包含多种因素, 具有生物学上的多样性。特殊的肿瘤微环境通过各种调节机制影响着肿瘤细胞的发生发展和侵袭转移。在肿瘤微环境中, 细胞在多种因素介导下产生耐药性, 严重影响肿瘤药物治疗的效果。因而, 对肿瘤微环境与肿瘤耐药性的深入研究, 将增强对肿

瘤生物学的本质认识, 为肿瘤的有效预防、诊断和治疗提供新概念、新途径。

虽然近年来在肿瘤微环境对肿瘤发展, 尤其是肿瘤耐药性的影响上出现了不少报道, 使人们对这个领域的了解更加深入, 然而很多问题尚有待继续探讨和进一步明晰。临床治疗中, 如果仅对癌细胞自身进行靶向, 往往起不到根本性的抑制作用; 结合肿瘤微环境在疾病发展进程中扮演的病理学角色, 必须从更高的层次来设计治疗方案, 包括在给药方式上的改变, 不同药物给药时间上的顺序和剂量上的调整, 预临床实验的结果如何通过转化医学的手段走向临床试验和最终实践将是非常重要的环节和战胜癌症的必经之途。肿瘤微环境的复杂性和个体性差异引起的异质性也注定了这一转化领域相关研究的核心使命, 而未来肿瘤的治疗必将走向精确性治疗、个性化治疗和联合治疗之路。展望未来, 任重道远, 但我们已经越来越近了。

[参 考 文 献]

- [1] Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. *Lancet*, 1889, 133(3421): 571-3
- [2] DeNardo DG, Andreu P, Coussens LM. Interactions between lymphocytes and myeloid cells regulate pro-versus anti-tumor immunity. *Cancer Metast Rev*, 2010, 29(2): 309-16
- [3] Coffelt SB, Lewis CE, Naldini L, et al. Elusive identities and overlapping phenotypes of proangiogenic myeloid cells in tumors. *Am J Pathol*, 2010, 176(4): 1564-76
- [4] Egeblad M, Nakasone ES, Werb Z. Tumors as organs: complex tissues that interface with the entire organism. *Dev Cell*, 2010, 18(6): 884-901
- [5] Qian BZ, Pollard JW. Macrophage diversity enhances tumor progression and metastasis. *Cell*, 2010, 141(1): 39-51
- [6] Murdoch C, Muthana M, Coffelt SB, et al. The role of myeloid cells in the promotion of tumour angiogenesis. *Nat Rev Cancer*, 2008, 8(8): 618-31
- [7] Quail DF, Joyce JA. Microenvironmental regulation of tumor progression and metastasis. *Nat Med*, 2013, 19(11): 1423-37
- [8] Xu L, Stevens J, Hilton MB, et al. COX-2 inhibition potentiates antiangiogenic cancer therapy and prevents metastasis in preclinical models. *Sci Transl Med*, 2014, 6(242): 242ra84
- [9] Phan VT, Wu X, Cheng JH, et al. Oncogenic RAS pathway activation promotes resistance to anti-VEGF therapy through G-CSF-induced neutrophil recruitment. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(15): 6079-84
- [10] Shojaei F, Wu X, Qu X, et al. G-CSF-initiated myeloid cell mobilization and angiogenesis mediate tumor refractoriness to anti-VEGF therapy in mouse models. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(16): 6742-7
- [11] Xu J, Escamilla J, Mok S, et al. CSF1R signaling blockade stanches tumor-infiltrating myeloid cells and improves the efficacy of radiotherapy in prostate cancer. *Cancer Res*, 2013, 73(9): 2782-94
- [12] Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*, 2012, 12(4): 252-64
- [13] Frederick DT, Piris A, Cogdill AP, et al. BRAF inhibition is associated with enhanced melanoma antigen expression and a more favorable tumor microenvironment in patients with metastatic melanoma. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(5): 1225-31
- [14] Goruppi S, Dotto GP. Mesenchymal stroma: primary determinant and therapeutic target for epithelial cancer. *Trends Cell Biol*, 2013, 23(12): 593-602
- [15] Polanska UM, Orimo A. Carcinoma-associated fibroblasts: non-neoplastic tumour-promoting mesenchymal cells. *J Cell Physiol*, 2013, 228(8): 1651-7
- [16] Yamashita M, Ogawa T, Zhang X, et al. Role of stromal myofibroblasts in invasive breast cancer: stromal expression of α -smooth muscle actin correlates with worse clinical outcome. *Breast Cancer*, 2012, 19(2): 170-6
- [17] Strausman R, Morikawa T, Shee K, et al. Tumour microenvironment elicits innate resistance to RAF inhibitors through HGF secretion. *Nature*, 2012, 487(7408): 500-4
- [18] Wilson TR, Fridlyand J, Yan Y, et al. Widespread potential for growth-factor-driven resistance to anticancer kinase inhibitors. *Nature*, 2012, 487(7408): 505-9
- [19] Crawford Y, Kasman I, Yu L, et al. PDGF-C mediates the angiogenic and tumorigenic properties of fibroblasts associated with tumors refractory to anti-VEGF treatment. *Cancer Cell*, 2009, 15(1): 21-34
- [20] Sun Y, Campisi J, Higano C, et al. Treatment-induced damage to the tumor microenvironment promotes prostate cancer therapy resistance through WNT16B. *Nat Med*, 2012, 18(9): 1359-68
- [21] Binet R, Ythier D, Robles AI, et al. WNT16B is a new marker of cellular senescence that regulates p53 activity and the phosphoinositide 3-kinase/AKT pathway. *Cancer Res*, 2009, 69(24): 9183-91
- [22] Sun Y, Nelson PS. Molecular pathways: involving microenvironment damage responses in cancer therapy resistance. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(15): 4019-25
- [23] Meert AP, Paesmans M, Martin B, et al. The role of microvessel density on the survival of patients with lung cancer: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Br J Cancer*, 2002, 87(7): 694-701
- [24] Des Guetz G, Uzzan B, Nicolas P, et al. Microvessel density and VEGF expression are prognostic factors in colorectal cancer. Meta-analysis of the literature. *Br J Cancer*, 2006, 94(12): 1823-32
- [25] Uzzan B, Nicolas P, Cucherat M, et al. Microvessel density as a prognostic factor in women with breast cancer: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Cancer Res*, 2004, 64(9): 2941-55
- [26] Hegde PS, Jubb AM, Chen D, et al. Predictive impact of

- circulating vascular endothelial growth factor in four phase III trials evaluating bevacizumab. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(4): 929-37
- [27] Gaengel K, Genove G, Armulik A, et al. Endothelial-mural cell signaling in vascular development and angiogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2009, 29(5): 630-8
- [28] Pietras K, Ostman A. Hallmarks of cancer: interactions with the tumor stroma. *Exp Cell Res*, 2010, 316(8): 1324-31
- [29] Raza A, Franklin MJ, Dudek AZ. Pericytes and vessel maturation during tumor angiogenesis and metastasis. *Am J Hematol*, 2010, 85(8): 593-8
- [30] Vasudev NS, Reynolds AR. Anti-angiogenic therapy for cancer: current progress, unresolved questions and future directions. *Angiogenesis*, 2014, 17(3): 471-94
- [31] Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncol*, 2012, 30(28): 3499-506
- [32] Van der Veldt AA, Lubberink M, Bahce I, et al. Rapid decrease in delivery of chemotherapy to tumors after anti-VEGF therapy: implications for scheduling of anti-angiogenic drugs. *Cancer Cell*, 2012, 21(1): 82-91
- [33] Gilbert LA, Hemann MT. DNA damage-mediated induction of a chemoresistant niche. *Cell*, 2010, 143(3): 355-66
- [34] Gilbert LA, Hemann MT. Chemotherapeutic resistance: surviving stressful situations. *Cancer Res*, 2011, 71(15): 5062-6
- [35] Holohan C, Van Schaeybroeck S, Longley DB, et al. Cancer drug resistance: an evolving paradigm. *Nat Rev Cancer*, 2013, 13(10): 714-26
- [36] Dean M. ABC transporters, drug resistance, and cancer stem cells. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*, 2009, 14(1): 3-9
- [37] Resetskova E, Reis-Filho JS, Jain RK, et al. Prognostic impact of ALDH1 in breast cancer: a story of stem cells and tumor microenvironment. *Breast Cancer Res Treat*, 2010, 123(1): 97-108
- [38] Todaro M, Francipane MG, Medema JP, et al. Colon cancer stem cells: promise of targeted therapy. *Gastroenterology*, 2010, 138(6): 2151-62
- [39] Jiang X, Zhao Y, Smith C, et al. Chronic myeloid leukemia stem cells possess multiple unique features of resistance to BCR-ABL targeted therapies. *Leukemia*, 2007, 21(5): 926-35
- [40] Tang M, Gonen M, Quintas-Cardama A, et al. Dynamics of chronic myeloid leukemia response to long-term targeted therapy reveal treatment effects on leukemic stem cells. *Blood*, 2011, 118(6): 1622-31
- [41] Visioli F, Wang Y, Alam GN, et al. Glucose-regulated protein 78 (Grp78) confers chemoresistance to tumor endothelial cells under acidic stress. *PLoS One*, 2014, 9(6): e101053
- [42] Goncalves M, Figueira P, Maciel D, et al. pH-sensitive Laponite®/doxorubicin/alginate nanohybrids with improved anticancer efficacy. *Acta Biomater*, 2014, 10(1): 300-7
- [43] Raz S, Sheban D, Gonen N, et al. Severe hypoxia induces complete antifolate resistance in carcinoma cells due to cell cycle arrest. *Cell Death Dis*, 2014, 5: e1067
- [44] Fuchs BC, Fujii T, Dorfman JD, et al. Epithelial-to-mesenchymal transition and integrin-linked kinase mediate sensitivity to epidermal growth factor receptor inhibition in human hepatoma cells. *Cancer Res*, 2008, 68(7): 2391-9
- [45] Yao Z, Fenoglio S, Gao DC, et al. TGF- β IL-6 axis mediates selective and adaptive mechanisms of resistance to molecular targeted therapy in lung cancer. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(35): 15535-40
- [46] Sequist LV, Waltman BA, Dias-Santagata D, et al. Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors. *Sci Transl Med*, 2011, 3(75): 75ra26
- [47] Byers LA, Diao L, Wang J, et al. An epithelial-mesenchymal transition gene signature predicts resistance to EGFR and PI3K inhibitors and identifies Axl as a therapeutic target for overcoming EGFR inhibitor resistance. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(1): 279-90
- [48] Zhang Z, Lee JC, Lin L, et al. Activation of the AXL kinase causes resistance to EGFR-targeted therapy in lung cancer. *Nat Genet*, 2012, 44(8): 852-60
- [49] Acharyya S, Oskarsson T, Vanharanta S, et al. A CXCL1 paracrine network links cancer chemoresistance and metastasis. *Cell*, 2012, 150(1): 165-78