文章编号:1000-5404(2008)11-0995-03

专家述评

对肿瘤研究前沿之肿瘤干细胞的几点认识

卞修武 (第三军医大学西南医院病理学研究所,重庆 400038)

近些年肿瘤研究进展迅速,着实推动了肿瘤临床诊断和防治水平的提高,并带动了相关学科的发展和医学技术的进步。肿瘤病因学研究明确了数千种直接和间接致癌物(因素),发生机制研究揭示了肿瘤是一类多基因异常、多步骤发生、异质性演进的细胞分化异常性疾病、遗传性疾病和干细胞疾病。人们已经认识到:每个人都有发生肿瘤的遗传学潜能;一生中随时可能产生突变细胞并形成微小肿瘤灶;其关键是这些起始细胞能否逃逸免疫、是否及如何呈现侵袭力和触发脉管生成过程,并逐渐产生转移表型。所以,科学家们越来越重视研究肿瘤起始细胞(tumor initiating cells)或称肿瘤干细胞(cancer stem cells, CSCs)的生物学特性及其在肿瘤发生、侵袭和转移中的作用,并期待针对 CSCs 进行更有效的肿瘤治疗[1-6]。

1 CSCs 研究已成为肿瘤研究的前沿领域

近几年有关 CSCs 的研究成果及其所形成的崭新理念引领肿瘤研究跨入了 CSCs 时代,也为肿瘤早期诊断和治疗研究提供了新的切入点和实现突破的契机。CSCs 是一群具有自我更新、多潜能分化、具有启动和重建肿瘤组织表型能力的肿瘤细胞。肿瘤的干细胞起源学说最早可以追溯到 150 年前,但直到近年由于干细胞分离技术的进步,该领域研究才得以快速进展,并使得肿瘤学研究跨入 CSCs 研究热点[7,8]。尽管对 CSCs 曾存在一些争议,现在对其存在和基本特性已基本得到公认[3,4]。目前已从人白血病、乳腺癌、肺癌、胶质瘤、结直肠癌、前列腺癌和黑色素瘤等至少 14 种常见肿瘤中分离、鉴定出 CSCs[1-4,7-10]。虽然 CSCs 的更贴切名称和更确切的生物学特性有待进一步确定,但由于它们的普遍存在和在肿瘤中的重要作用受到越来越多的重视。

CSCs 与相应组织起源的干细胞或祖细胞在自我更新和分化标志上具有相似性,但 CSCs 与正常干细胞在生物学表型(行为)上有本质不同。CSCs 具有分化潜能、自我更新和侵袭能力等方面的可诱导性和可逆性,可谓之肿瘤干细胞可塑性(CSC plasticity, CSCP)。CSCP 可能是肿瘤多样性和异质性产生的基础。肿瘤微环境和肿瘤治疗对 CSCP 会产生影响。此外,CSCs 与正常干细胞和分化性瘤细胞(differentiated cancer cells)在基因表达谱乃至微小 RNA(microRNA, miRNA)表达谱上也存在差异[11]。我们还发现 CSCs 基因组甲基化状态也具有特点。CSCs 具有迁移、成瘤和侵袭特性,并能抵抗化学药物和放射线治疗,已被认为是肿瘤侵袭和转移的主要细胞,是肿瘤复发的根源,也是肿瘤常规治疗失败的重要原因[12,13]。因此,针对 CSCs 进行靶向治疗可能是未来肿瘤综合治疗最有希望的有效策略之一;深入而全面地研究和揭示 CSCs 的多重生物学功能和产生机制,对于肿瘤早期发现、侵袭和转移的早期预测以及个体化治疗具有十分重要的意义。

2 CSCs 具有促肿瘤脉管新生的作用

肿瘤脉管新生主要包括血管生成(angiogenesis)、血管发生(vasculogenesis)和淋巴管生成(lymphangiogenesis)。其中,血管生成机制的研究最多,并促进了抗血管生成治疗肿瘤新方法的临床应用。人们已经开始重视肿瘤微血管异质性和新生微血管正常化(normalization of neovasculature)在肿瘤治疗中的意义[14-16],但目前还缺乏理论指导和有效方法。对于肿瘤微血管异质性的发生机制研究刚刚起步。

新近发现,CSCs 具有促进血管生成作用。CSCs 在缺氧状态下高表达血管生成因子,提示 CSCs 在肿瘤发生和演进阶段有间接促血管生成作用[17]。我们进一步研究发现两种 G 蛋白偶联受体——甲酰化肽受体(formyl peptide receptor, FPR)和趋化因子受体 CXCR4 是肿瘤干细胞参与血管生成的重要介导分子[18]。CSCs 还可以转化为肿瘤血管干/前体细胞(tumor vasculogenic stem/progenitor cells, TVPCs)直接参与血管生成,或形成无内皮状态的血管拟态(vasculogenic mimicry),直接参与肿瘤微循环。CSCs 直接参与间质形成的潜能促使人们重新认识肿瘤发生和演进机制,给肿瘤传统基础理论甚至近年的抗血管生成治疗也带来冲击和挑战。所以,无论是哪种肿瘤诊断

作者简介:卞修武,男,安徽省寿县人,博士,主任医师,教授,国家杰出青年科学基金获得者;"新世纪百千万人才工程"国家级人选,主要从事脑肿瘤病理诊断、肿瘤血管生成与抗血管生成新药研发等方面的研究。发表科研论文 210 篇,其中在 SCI 收录期刊发表论文 26 篇,单篇论著最高影响因子 15.2。E-mail:bianxiuwu@263.net

收稿日期:2008-04-23;修回日期:2008-04-29

和治疗新策略,尤其是肿瘤早期诊治的研究,都不能不关注 CSCs[19,20]。

3 CSCs 与微环境相互作用以及表型转换始动肿瘤转移

肿瘤转移呈现一定的靶器官特异性或亲和性。宿主的器官微环境与转移瘤细胞相互作用,决定了肿瘤转移能否实现。瘤细胞释放出多种因子激活骨髓源性造血前体细胞,后者先于瘤细胞到达靶器官并营造一个适宜转移瘤细胞生存和增殖的微环境。同时,靶器官间质细胞也会随之释放一些趋化因子,引导瘤细胞定向转移。目前认为,完成这种转移的瘤细胞实际上是转移性 CSCs(metastatic CSCs)或迁移性 CSCs(migratory CSCs)[21]。因此,目前肿瘤侵袭和转移机制研究从主要关注整体瘤细胞遗传特性,转向关注转移性 CSCs 与靶器官微环境相互作用。此外新近发现,CSCs 与新生微血管之间有密切关系。肿瘤新生微血管除为 CSCs 提供营养外,还提供了特殊的微环境即血管周壁龛(perivascular niche),后者影响着 CSCP。CSCs 与肿瘤微环境相互作用提示我们,研究肿瘤治疗新策略时应同时注重针对 CSCs 和血管微环境。

上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)是胚胎发育及器官形成过程中不可或缺的重要环节,目前认为 EMT 也是肿瘤细胞发生侵袭和转移的关键和起始环节之一。多种分子(如 E-钙粘素抑制因子)和信号通路(如 Wnt、TGF、Hedgehog 和 Notch 等)参与 EMT 的发生。瘤细胞通过 EMT 获得更强的运动迁徙能力,更易于在细胞外基质中侵袭及穿越脉管。EMT 是一个可逆的过程。发生 EMT 的瘤细胞一旦到达靶器官后可通过间质-上皮转化(mesenchymal-epithelial transition, MET)恢复其上皮表型,增殖形成转移瘤。EMT 过程中关键细胞可能是 CSCs,及早检测这些迁移性 CSCs 及其表型转换对于诊断和治疗侵袭和转移十分关键。

4 研究 CSCs 与免疫系统的相互作用十分重要

目前认为,免疫系统不仅可以保护个体避免肿瘤的发生,也可以编辑细胞的免疫原性而导致肿瘤的形成,后者即免疫编辑(immunoediting)。免疫编辑的不同阶段使机体内癌变细胞呈现不同的临床病理阶段。在肿瘤发生早期和演进过程中,原发瘤灶和转移灶内始终存在 CSCs,并有多少不等的免疫细胞。CSCs 存在一些趋化因子受体[18],抗原递呈细胞(树突状细胞、巨噬细胞、B 细胞等)、NK 和 T 细胞等是瘤内细胞因子的重要来源,二者必将发生相互作用。结合 CSCs 特性和肿瘤免疫编辑研究进展,可以推测,CSCs 可能是癌变细胞经过免疫编辑的特殊细胞群体。在肿瘤演进过程中,随着 CSCs 分化和瘤细胞异质性的产生,免疫细胞的应答反应也会异常或丧失。上述推测尚需要合适的体内和体外模型加以证实。可见,研究 CSCs 和免疫系统的相互关系对于更深入的认识肿瘤免疫学及发展更有效的肿瘤免疫治疗策略有极为重要意义。

综上所述,CSCs 在肿瘤发生和演进中的重要作用是目前和未来一个时期内肿瘤研究的重要课题。弄清 CSCs 的起源和生物标记物,解决分离、纯化和鉴定上的技术瓶颈问题[22],阐明其特殊的生物学特性及其发生机制,可望在肿瘤诊治新策略和指导个体化治疗上取得一定突破。这不仅需要基因组学(genomics)、蛋白质组(proteomics)、表观遗传学(epigenetics)乃至微小 RNA 组学(miRNomics)等微观层次的深入认识与信息整合,而且需要建立和利用更为可靠的动物模型,更需要大量人体材料进行验证甚至前瞻性临床研究。

关键词:肿瘤 ;干细胞
中图法分类号:R730.2 文献标识码:A

参考文献:

[1] Rafii S, Lyden D. Cancer. A few to flip the angiogenic switch[J]. Science, 2008, 319(5860):163 - 164.
[2] Sabatino M, Zhao Y, Voiculescu S, *et al*. Conservation of genetic alterations in recurrent melanoma supports the melanoma stem cell hypothesis[J]. Cancer Res, 2008, 68(1):122 - 131.
[3] Schatton T, Murphy G F, Frank N Y, *et al*. Identification of cells initiating human melanomas[J]. Nature, 2008, 451(7176):345 - 349.
[4] Hong D, Gupta R, Ancliff P, *et al*. Initiating and cancer-propagating cells in TEL-AML1-associated childhood leukemia [J]. Science, 2008, 319(5861):336 - 339.
[5] Zheng H, Chang L, Patel N, *et al*. Induction of abnormal proliferation by nonmyelinating schwann cells triggers neurofibroma formation[J]. Cancer Cell, 2008, 13(2):117 - 128.
[6] 卞修武. 加强肿瘤干细胞研究[J]. 中华病理学杂志, 2007, 36(3):145 - 146.
[7] Hellman S, Botnick L, Mauch P. Stem-cell biology and cancer therapy: the more things change[J]. J Clin Oncol, 2008, 26(6):821 - 822.
[8] Vermeulen L, Sprick M R, Kemper K, *et al*. Cancer stem cells-old concepts, new insights[J]. Cell Death Differ, 2008 Feb 15. [Epub ahead of print]
[9] Wu A, Oh S, Wiesner S M, *et al*. Persistence of CD133 + cells in human and mouse glioma cell lines: detailed characterization of GL261 glioma cells with cancer stem cell-like properties[J]. Stem Cells Dev, 2008, 17(1):173 - 184.
[10] Yi L, Zhou Z H, Ping Y F, *et al*. Isolation and characterization of stem cell-like precursor cells from primary human anaplastic oligoastrocytoma[J]. Mod Pathol, 2007, 20(10):1061 - 1068.
[11] Yu F, Yao H, Zhu P, *et al*. Let-7 regulates self renewal and tumorigenicity of breast cancer cells[J]. Cell, 2007, 131(6):1109 - 1123.
[12] Kang M K, Hur B I, Ko M H, *et al*. Potential identity of multi-potential cancer stem-like subpopulation after radiation of cultured brain glioma[J]. BMC Neurosci, 2008, 9:15.
[13] Loebinger M R, Giangreco A, Groot K R, *et al*. Squamous cell cancers contain a side population of stem-like cells that are made chemo-

sensitive by ABC transporter blockade[J]. Br J Cancer, 2008, 98(2): 380 – 387.
[14] Jain R K. Normalization of tumor vasculature: an emerging concept in antiangiogenic therapy[J]. Science, 2005, 307(5706): 58 – 62.
[15] Bian X W, Chen J H, Jiang X F, *et al*. Angiogenesis as an immunopharmacologic target in inflammation and cancer[J]. Int Immunopharmacol, 2004, 4(12): 1537 – 1547.
[16] 卞修武. 对肿瘤血管生成研究之肿瘤微血管构筑表型异质性的思考[J]. 中华病理学杂志, 2006, 35(3): 129 – 131.
[17] Bao S, Wu Q, Sathornsumetee S, *et al*. Stem cell-like glioma cells promote tumor angiogenesis through vascular endothelial growth factor[J]. Cancer Res, 2006, 66(16): 7843 – 7848.
[18] 平轶芳,姚小红,卞修武,等. 人胶质瘤干细胞趋化因子受体 CXCR4 活化促进血管生成的作用[J]. 中华病理学杂志, 2007, 36(3): 179 – 183.
[19] Shen R, Ye Y, Chen L, *et al*. Precancerous stem cells can serve as tumor vasculogenic progenitors[J]. PLoS ONE, 2008, 3(2): e1652.
[20] Matsui W, Wang Q, Barber J P, *et al*. Clonogenic multiple myeloma progenitors, stem cell properties, and drug resistance[J]. Cancer Res, 2008, 68(1): 190 – 197.
[21] Hermann P C, Huber S L, Heeschen C. Metastatic cancer stem cells: a new target for anti-cancer therapy?[J]. Cell Cycle, 2008, 7(2): 188 – 193.
[22] Yu S C, Ping Y F, Yi L, *et al*. Isolation and characterization of cancer stem cells from a human glioblastoma cell line U87[J]. Cancer Lett, 2008, 265: 124 – 134.

（编辑 冷怀明）

文章编号:1000-5404(2008)11-0997-01

个案与短篇

间变性大细胞淋巴瘤 19 例临床特征分析

刘 静,张伟京,苏 航 （解放军军事医学科学院附属 307 医院淋巴肿瘤科,北京 100071）

间变性大细胞淋巴瘤(anaplastic large cell lymphoma, ALCL)具有独特的病理学改变和生物学行为。我科 2003 年 3 月至 2008 年 1 月收治经病理证实的 19 例 ALCL,占同期 NHL 的 6%,现将其临床病理特点、治疗方法、疗效和预后分析如下。

1 材料与方法

1.1 病理资料

本组 19 例经病理学检查确诊,诊断依据 2000 年 WHO 分类标准。T 细胞性 ALCL13 例,裸细胞性 ALCL6 例。ALK 阳性 ALCL11 例,ALK 阴性 ALCL7 例,另 1 例不详。Ki-67 阳性者 14 例(Ki-67 值 45 ~ 95%),Ki-67 阴性者 2 例,另有 3 例不详。

1.2 临床资料

1.2.1 首发症状及体征 原发结内的 7 例:其中 2 个或以上淋巴结区受累的 5 例;原发结外的 6 例:皮肤、软组织侵犯 4 例,多发骨侵犯 2 例;结内伴有结外侵犯的 6 例:多发淋巴结肿大伴皮肤、软组织侵犯 3 例,伴双肺侵犯 1 例,伴胸椎侵犯 1 例,伴腰椎、腰大肌侵犯 1 例。

1.2.2 患者一般情况 男性 16 例,女性 3 例。发病年龄 10 ~ 60 岁,中位年龄 24 岁。原发系统型 ALCL18 例,继发型 ALCL(由淋巴瘤样丘疹病转变而来)1 例。初治 6 例,复治 13 例,复治患者均在外院接受过剂量不同的 CHOP、BCHOP、BACOP 等方案化疗 2 ~ 8 个周期,其中 2 例在化疗后接受了原发灶的根治性放疗(D_T42 ~ 60Gy),3 例进行了姑息性放疗(D_T 8Gy、10Gy)。PR 的 3 例,SD 的 5 例,PD 的 5 例。

1.2.3 患者入我院时的临床特征 19 例患者中一般状况 0 ~ 1 级 13 例,≥2 级 6 例。血清 LDH 水平正常 8 例,升高 11 例。IPI 评分 0 ~ 1 分 8 例,2 分 7 例,3 分 3 例,4 分 1 例。临床分期Ⅰ期 3 例,Ⅱ期 3 例,Ⅲ期 3 例,Ⅳ期 10 例。伴有 B 组症状 12 例,不伴 B 组症状 7 例。

1.3 治疗方法

本组 19 例患者均在我院接受了 4 ~ 8 个周期的化疗,采用较多的方案有 CHOP、B-CHOP、proMACE/cytaBOM、DICE 等。4 例化疗后对原发灶进行根治性放疗,D_T45 ~ 60Gy,3 例化疗后肿瘤进展,进一步行受累野姑息性放射治疗。1 例患者化疗后接受了自体造血干细胞移植,再行受累野巩固性放疗 D_T30Gy。

1.4 疗效评价标准

疗效评价采用 WHO 实体瘤疗效评价标准,即分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和进展(PD)。

1.5 随访

所有患者随访至 2007 年 1 月底,生存期为患者在我院开始治疗至死亡或最后随访时间。

2 结果

近期疗效:19 例患者化疗后 CR1 例(5.3%),PR8 例(42.1%),SD5 例(26.3%),PD5 例(26.3%)。化疗后接受放疗的 8 例患者中,2 例 PR 的患者达到 CR,2 例 SD 的患者达到 PR。化疗后达 PR 的 1 例患者接受自体造血干细胞移植,疗效达 CR。总体疗效:有效(CR + PR)11 例(57.9%),其中 CR4 例(21.1%),SD3 例(15.8%),PD5 例(26.3%)。

随访生存情况:本组 19 例随访至 2008 年 1 月底或死亡之日。7 例 PR 患者中,2 例分别于我院开始治疗后 6、10 个月余死于肺部感染,2 例分别于 7、9 个月死于肿瘤进展;5 例 PD 患者中,4 例分别于 2 个月余、3 个月余、7 个月余死于肿瘤进展,1 例 8 个月余死于肺部感染。全组 1 年生存率 57.84%,2、3 年生存率均为 52.63%。

（下转 1005 页）

作者简介:刘 静,女,湖北襄樊人,医师,主要从事淋巴肿瘤方面的研究。电话:01066947168
通信作者:张伟京,E-mail:zhangwj3072@163.com
收稿日期:2008-05-09;修回日期:2008-05-15