

肿瘤微环境与肺癌相关性研究进展

李丽华, 史 健

(河北医科大学第四医院, 河北 石家庄 050011)

摘 要:肺癌是我国最常见的恶性肿瘤之一,发病率逐年增加并呈年轻化趋势。分子生物学的发展及靶向治疗应用成为肺癌治疗的里程碑,但仍有部分肺癌患者在治疗的早期就出现转移。近年大量研究发现肿瘤微环境在肺癌侵袭转移过程起着重要作用。全文就肿瘤微环境概念、作用机制及其与肺癌复发转移及治疗的相互关系作一概述。

关键词:肿瘤微环境;肿瘤血管;VEGF;进展

中图分类号:R734.2 文献标识码:A 文章编号:1004-0242(2015)06-0501-04

doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2015.06.A014

Research Progress on the Correlation of Tumor Micro-Environment and Lung Cancer

LI Li-hua, SHI Jian

(Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, China)

Abstract: Lung cancer is one of the most common malignant tumors in China, the increasing incidence and younger trend. With the development of molecular biology and targeted treatment application, become the milestone of lung cancer treatment, but there are still some transfer occurs in the early stages of the treatment of patients with lung cancer. In recent years, a large number of studies have found that tumor microenvironment plays an important role in lung cancer invasion and metastasis process. In this paper, the concept, mechanism of action of tumor microenvironment and its relationship with lung cancer recurrence, transfer and treatment were reviewed.

Key words: tumor microenvironment; tumor bloodvessels; VEGF; development

2015年1月5日,美国癌症学会(ACS)发布了《2015年癌症统计》(Cancer Statistics, 2015)报告。报告称,美国癌症总死亡率在20世纪的大多数时间里均为增长状态,而自1991年达到巅峰(215.1人/10万)后,癌症死亡率开始逐渐降低,至2011年(168.7人/10万)累计下降了22%,超过150万人免于癌症死亡,该报告2015年1月5日在线发表于《CA:临床医生癌症杂志》(CA Cancer J Clin)。肺癌、结直肠癌、前列腺癌和乳腺癌仍是最常见的癌症死因,约有一半的癌症死亡是由以上四种癌症引起,其中,肺癌所致的死亡达到27%。但是,由于对烟草的管控,肺癌死亡率开始呈现下降趋势,1990~2011年间男性肺癌死亡率降低了36%,而女性肺癌死亡率在

2002~2011年间降低了11%。肺癌仍是危及人类生命健康的常见癌症之一,而对肺癌的早期发现和合理的治疗对改善预后积极作用。而微环境是肿瘤在其发生过程中所处的内环境,在肺癌发生、发展、转移中起重要作用。

1 肿瘤微环境

肿瘤微环境主要是由多种不同的蛋白质和细胞组成。肿瘤微环境不仅仅起支架作用,还能够分泌大量的生长因子和细胞因子,例如炎性/免疫细胞、血管内皮细胞、间充质来源细胞(成纤维细胞)、细胞外基质(extracellular matrix, ECM),其成分包括胶原蛋白、层粘连蛋白和蛋白多糖复合物^[1]。众所周知,肿瘤细胞可以重塑肿瘤微环境,重塑的微环境反之

收稿日期:2014-11-10;修回日期:2015-01-21

通讯作者:史健, E-mail: shijian6668@126.com

能进一步影响肿瘤细胞的行为和状态。正常细胞与其周围的组织环境之间存在动态平衡,两者共同作用可以调控细胞活性,决定细胞增殖、分化、凋亡以及细胞表面相关因子的分泌和表达^[2]。而肿瘤发生恶变的过程则是不断打破这一平衡的恶性循环过程。肿瘤细胞无限增殖,就需要不停地建立适于自己生长的外部组织环境。而随着恶变的演进,肿瘤外部组织环境中的营养条件已不能满足肿瘤生长的需求;这时肿瘤细胞可以通过诱导血管生成等途径不断构建新的营养代谢网络,促进肿瘤细胞的生长,这一规律贯穿于整个肿瘤进展的过程,是肿瘤不断恶变并发生转移的基础^[3]。早在1889年,Stephen Paget提出的“种子与土壤”假说就为肿瘤微环境概念的提出奠定了基础。作为“种子与土壤”假说的扩展,Paget准确地预测到作为“种子”的肿瘤细胞如果能够定居于适合其生长的“土壤”,即远端组织器官,肿瘤细胞必须与它周围的影响因子起协同作用^[4]。

1.1 肿瘤微环境在肺癌复发转移中的作用

组织缺氧和酸中毒、间质高压形成,大量生长因子和蛋白水解酶的产生及免疫炎症反应等构成了肿瘤组织代谢环境的生物学特征,这种特性对于肿瘤的增殖、侵袭、迁移、黏附及新生血管的形成具有重要影响,是肿瘤不断恶变并发生转移的重要原因。其中:(1)肿瘤基质影响着肿瘤的恶性表型。肿瘤基质由基底膜、免疫细胞、毛细血管、成纤维细胞以及肿瘤周围的细胞外基质共同构成,其结构与外伤愈合时形成的肉芽组织很相似,所以Dvorak等^[5]称肿瘤是“不可治愈的外伤”。(2)间质高压决定着肿瘤微血管的高渗特性。研究发现肿瘤血管具有不同于正常血管的特点,如内皮细胞不完整或缺失、基底膜中断或缺失、血管形成不均匀分布、毛细血管间距增大、动静脉短路、间质内液体增多以及血液粘度增加等,这些超微结构的改变,使得肿瘤血管的舒缩性能丧失,管壁脆性增高,血管阻力增大;血液浓缩,间质内液体增多,血细胞外渗粘性阻力增大,最终出现肿瘤间质高压。虽然肿瘤血管具有高渗的特性,但是在不同的肿瘤组织之间,同一肿瘤组织的不同进展阶段,这种渗透性的程度都是不同的。(3)肿瘤营养代谢的改变影响着肿瘤的演进。肿瘤组织代谢环境的两个基本特征是组织缺氧和酸中毒。早在1955年,Thomlinson等^[6]就发现恶性肿瘤内存在的肿瘤细胞

处于低氧状态。恶性肿瘤增长迅速,一方面,肿瘤细胞凋亡的速度明显低于其所对应的正常组织,从而使得其对氧以及其他葡萄糖等能量物质的需求增加;另一方面,肿瘤体积高度膨胀,一部分肿瘤组织逐渐远离具有丰富营养来源的血管而出现血供不足,导致这一部分肿瘤组织缺氧。(4)免疫炎症反应参与和调节肿瘤的发展。肿瘤的恶变中有许多炎症免疫细胞的参与和调节,其中起主要作用的是机体的固有免疫细胞。(5)微环境中多因子影响着肿瘤血管生成。血管生成之父Folkman^[7]认为,当肿瘤直径长至1~2mm时,肿瘤组织会诱导血管生成以满足自身无限增殖的营养需求。因此Albini等^[8]认为肿瘤微环境可以作为化学预防治疗癌症的靶点,化学预防可以在早期对致癌因素进行控制,通过对微环境中多种细胞及细胞因子的干预而影响肿瘤表型。Joyce^[9]认为肿瘤微环境靶点众多,从中挑选最重要的分子靶点是第一步,而弄清微环境中各种因子分子水平的变化将会是确定靶点的关键。

1.2 肿瘤微环境与 VEGF

血管生成的激活是肿瘤的持续生长和进展的重要进程,能够在肿瘤不断生长的过程中诱导新生血管生成,从而提供肿瘤养分。这个过程被认为是“血管生成开关”,并且能够被肿瘤本身、肿瘤微环境或者骨髓中的内皮细胞前体发出的刺激信号所激活^[10]。肿瘤血管密度并非是肿瘤侵袭力和行为的评价指标,并且与正常肿瘤血管形态相比显得迂曲扩张。具有调节血管生成作用包括VEGF和FGF-2在内的促血管新生因子能够被肿瘤细胞所分泌。肿瘤浸润髓源细胞能够被乏氧肿瘤细胞分泌的CXCL12或VEGF细胞因子利用从而完成血管生成应答。目前,研究发现与肿瘤血管生成有关的因子有30余种,如血管内皮生长因子、纤维蛋白生长因子、血管抑素、内皮抑素等,其中血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)是一种内皮细胞的特异性丝裂原,能有效地促进血管形成和提高血管通透性并特异地促进内皮细胞分裂、增殖及迁移,在肿瘤新生血管生成过程中发挥着至关重要的作用^[11]。研究发现,VEGF及其受体是目前发现的最重要的促血管生成因子之一,在肿瘤血管生成过程中发挥关键作用。

2 VEGF 家族及抗 VEGF 抑制剂

VEGF 通过调节和诱导肺癌微血管的生成而促进非小细胞肺癌的发展,它可作为评估非小细胞肺癌恶性程度、淋巴结转移潜能和预后的重要监测指标之一。并且认为 VEGF 的作用有可能贯穿于肺癌发生、发展的全过程。穆海玉等^[12]研究了 VEGF 在非小细胞肺癌中的阳性表达与肺癌进展和预后的关系。结果发现,VEGF 在非小细胞肺癌组织中呈阳性高表达,其含量及阳性表达与肿瘤大小和淋巴结转移以及微血管密度密切相关。因此认为 VEGF 通过调节和诱导肺癌微血管的生成而促进非小细胞肺癌的发展,它可作为评估非小细胞肺癌恶性程度、淋巴结转移潜能和预后的重要监测指标之一。并且认为 VEGF 的作用有可能贯穿于肺癌发生、发展的全过程。而胡雪君等^[13]则通过研究发现,VEGF 在不同类型分化的肺癌组织及肿瘤发展的不同阶段诱导新生血管生成可能具有普遍意义,并且与 EGFR 和 COX-2 一起在肺癌的发展和预后中具有重要作用。张胜辉等^[14]也同样证实了 VEGF 表达与肺癌的 TNM 分期及预后的关系。在肺癌治疗中关键的策略是阻止肿瘤血管的发生、发展,为了使肿瘤细胞“窒息”,毁坏肿瘤的具体血管系统是癌症抗血管治疗的目的^[15,16]。VEGF 在血管网络中是把形式和功能协调结合起来的一个关键性分子,选择性抑制 VEGF 的功能在肺癌的治疗中非常关键^[17]。其中最最有希望的药物是以 VEGF 路径作为目标,阻滞内皮细胞 VEGF 受体或阻止下游的受体信号^[18]。目前研发的新药物将 VEGF 途径作为确定的目标,贝伐单抗作为人类重组体单克隆抗体来抵抗 VEGF,阻止受体的结合及内皮细胞增殖和血管形成,在进展期肺癌中发挥主要作用,目前在肺癌治疗中已被批准应用于临床^[19,20]。国外众多的临床研究已显示,贝伐珠单抗的毒性与化疗药物无重叠,但作为一种全新的肿瘤治疗策略,国内临床医生对其特殊不良事件的经验尚少。

3 抗 VEGF 抑制剂的不良反应

目前尚无其他的靶向治疗药物与化疗联合能够达到相同的效果。但同时,贝伐珠单抗也被报道与多

种严重不良反应(ADR)相关,特别是高血压、胃肠穿孔、血栓栓塞及出血等。贝伐珠单抗治疗肿瘤的出血分为两类,一类是非肿瘤相关的出血,包括皮肤黏膜出血、鼻衄或阴道出血等,发生率为 20%~40%;另一类是与肿瘤相关的出血,即咯血、脑出血、尿隐血、出血性休克,此类出现较为严重也是 ADR 死亡的主要原因。临床规定出现严重出血或者近期曾有咯血的患者不应该接受贝伐珠单抗治疗。血液系统损害排在第 2 位,占总的 15.10%,主要为骨髓抑制症状,如中性粒细胞减少、白细胞减少、血小板减少等,已经观察到与单独采用化疗的患者相比较,在某些骨髓毒性化疗方案联合贝伐珠单抗治疗的患者中,严重的中性粒细胞减少、中性粒细胞减少性发热或者伴有严重中性粒细胞减少的感染(其中某些病例甚至发生了死亡)的发生率有所增加,提示临床应密切关注血象。高血压是贝伐珠单抗治疗各种实体瘤中常见的相关 ADR,发生率为 8%~67%,其中 3 级以上严重高血压的发生率为 5%~18%。临床安全性数据表明高血压的发生可能具有剂量依赖性。对于有高血压病史的患者,在开始贝伐珠单抗治疗之前,应该对先前所患有的高血压给予充分的控制。建议在采用贝伐珠单抗治疗的过程中,对血压进行监测。蛋白尿是贝伐珠单抗治疗肿瘤时另一常见的相关 ADR,发生率为 0.7%~38.0%,但大部分为无症状性蛋白尿,3 级蛋白尿的发生率<3%,4 级蛋白尿(肾病综合征)的发生率<1%,在本研究中,蛋白尿出现 10 例,是泌尿系统最主要 ADR,4 级蛋白尿(肾病综合征)并不常见。如果出现了 4 级蛋白尿,就应该永久性地终止贝伐珠单抗治疗。总的来说,贝伐单抗引起的相关严重 ADR 的发生率较低,虽然对于极少数的患者,因为胃肠道穿孔和动脉血栓的不良事件可能是致命的,但是,只要临床选择合适的患者,做好 ADR 的预防,就可以有效地避免及减少 ADR 的发生。其中,高血压蛋白尿等 ADR 可能对贝伐珠单抗疗效起到预测作用。另外,由于疾病进展是导致晚期结、直肠癌患者死亡的首要原因,其影响远远超过药物的 ADR,所以,贝伐单抗显著的抗肿瘤疗效、降低疾病进展风险的益处应该远远大于其不良反应带来的风险。因此,应该重视贝伐单抗的 ADR,加强 ADR 监测,以降低用药风险,促进合理用药。

4 展 望

作为抗肿瘤治疗重要手段之一,已经有大量抗肿瘤血管形成药物进入临床,但诸多血管形成抑制剂并未出现人们期待的良好效果。鉴于肿瘤血管形成的复杂性,有学者提出抗肿瘤血管药物的开发应从多个靶点入手,单一因子或单一通路的抑制剂难以全面抑制肿瘤微环境中各组分对血管形成的促进作用。针对肿瘤微环境对肿瘤血管复杂的调控作用,以肿瘤微环境为靶点的抗肿瘤药物开发研究层出不穷,如针对巨噬细胞的CSF1单克隆抗体,针对炎症的COX-2抑制剂(非甾体抗炎药),针对间质细胞和内皮细胞相互作用TGF- β 抑制剂,还有针对VEGF及其受体家族的抑制剂等等^[21,22]。肿瘤微环境对肿瘤的生长,转移,血管形成仍有很多地方有待进一步的研究。随着对肿瘤微环境研究的深入,多靶点药物的开发和多靶点药物的联合应用将会掀开肿瘤抗血管形成治疗新的篇章。

参考文献:

- [1] Polyak K, Haviv I, Campbell IG. Co-evolution of tumor cells and their microenvironment [J]. Trends Genet, 2009, 25 (1): 30-38.
- [2] Sung SY, Chung LW. Prostate tumor-stroma interaction: molecular mechanisms and opportunities for therapeutic targeting [J]. Differentiation, 2002, 70(9-10): 506-521.
- [3] Gupta GP, Massagu J. Cancer metastasis: building a framework [J]. Cell, 2006, 127(4): 679-695.
- [4] Fidler IJ. The pathogenesis of cancer metastasis: the 'seed and soil' hypothesis revisited [J]. Nat Rev Cancer, 2003, 3 (6): 453-458.
- [5] Dvorak HF. Tumors: wounds that do not heal. Similarities between tumor stroma generation and wound healing [J]. N Engl J Med, 1986, 315(26): 1650-1659.
- [6] Thomlinson R, Gray L. The histological structure of some human lung cancers and the possible implications for radiotherapy [J]. Br J Cancer, 1955, 9(4): 539-549.
- [7] Folkman J. Fundamental concepts of the angiogenic process [J]. Curr Mol Med, 2003, 3(7): 643-651.
- [8] Albini A, Sporn MB. The tumour microenvironment as a target for chemoprevention [J]. Nat Rev Cancer, 2007, 7 (2): 139-147.
- [9] Joyce JA. Therapeutic targeting of the tumor microenvironment [J]. Cancer Cell, 2005, 7(6): 513-520.
- [10] Lyden D, Hattori K, Dias S, et al. Impaired recruitment of bone-marrow-derived endothelial and hematopoietic precursor cells blocks tumor angiogenesis and growth [J]. Nat Med, 2001, 7(11): 1194-1201.
- [11] Li Y, Che GW, Zhou QH, et al. Expressions of VEGF and mutant p53 gene and their clinical significance in lung cancer [J]. Chinese Journal of Lung Cancer, 2001, 4(5): 371-372. [李印, 车国卫, 周清华, 等. 肺癌中血管内皮生长因子及突变型 p53 基因表达及临床意义研究 [J]. 中国肺癌杂志, 2001, 4(5): 371-372.]
- [12] Mu HY, Shen CY, Tao M. Effect of VEGF on the progression and the prognosis in lung cancer [J]. Cancer Progression Magazine, 2009, 7(1): 101-105. [穆海玉, 沈春燕, 陶盟. 血管内皮生长因子过表达对肺癌生成及转归的影响 [J]. 癌症进展杂志, 2009, 7(1): 101-105.]
- [13] Hu XJ, Song N, Liu YP, et al. Expression of EGFR, VEGF and COX-2 in non-small cell lung cancer and its significance [J]. Journal of Practical Oncology, 2007, 22 (3): 209-212. [胡雪君, 宋娜, 刘云鹏, 等. EGFR、VEGF 和 COX-2 在非小细胞肺癌中的表达和意义 [J]. 实用肿瘤杂志, 2007, 22(3): 209-212.]
- [14] Zhang SH, Wang YL, Wang MS. Relationship between the expression of vascular endothelial growth factor and the prognosis of primary lung cancer patients [J]. Chongqing Medical, 2010, 33 (16) 6: 2157-2158. [张胜辉, 王轶灵, 王明松. 血管内皮生长因子表达与肺癌预后的关系 [J]. 重庆医学, 2010, 39(16): 2157-2158.]
- [15] Reck M. Examining the safety profile of angiogenesis inhibitors: implications for clinical practice [J]. Target Oncol, 2010, 5 (4): 257-267.
- [16] Feige JJ. Tumor angiogenesis: recent progress and remaining challenges [J]. Bull Cancer, 2010, 97(11): 1305-1310.
- [17] Birk DM, Barbato J, Mureebe L, et al. Current insights on the biology and clinical aspects of VEGF regulation [J]. Vasc Endovascular Surg, 2008, 42(6): 517-530.
- [18] Perol M, Arpin D. Angiogenesis and lung cancer [J]. Bull Cancer, 2007, 94: S220-S231.
- [19] Riely GJ, Miller VA. Vascular endothelial growth factor trap in nonsmall cell lung cancer [J]. Clin Cancer Res, 2007, 13 (15): 4623-4627.
- [20] Reinmuth N, Steins M, Kreuter M, et al. New strategies for NSCLC: is inhibition of tumour vasculature useful [J]. Pneumologie, 2010, 64(6): 376-386.
- [21] Kenny PA, Lee GY, Bissell MJ. Targeting the tumor microenvironment [J]. Front Biosci, 2007, 12: 3468-3474.
- [22] Hanna E, Quick J, Libutti SK. The tumor microenvironment: a novel target for cancer therapy [J]. Oral Dis, 2009, 15(1): 8-17.