

肿瘤干细胞:当前的观点及抗肿瘤治疗新策略

牛旗 鲍云华

肿瘤干细胞(cancer stem cells)是存在于肿瘤组织中具有干细胞样能力(stem-cell-like ability)的肿瘤细胞亚群,一个肿瘤干细胞能够产生整个肿瘤组织的(处于不同分化阶段的)所有肿瘤细胞^[1]。迄今,在白血病、脑肿瘤、乳腺癌、前列腺癌、结肠癌、胃癌、头颈部肿瘤、肺癌、卵巢癌、黑色素瘤、胰腺癌和肝癌等恶性肿瘤中均成功分离出肿瘤干细胞^[1~3]。肿瘤干细胞具有自我更新(self-renewal)和分化能力从而形成整个瘤体,被认为是肿瘤产生的根源。标准化疗和放疗能显著缩小肿瘤体积,但对肿瘤干细胞几无作用,这被认为是肿瘤复发的根源^[4]。

1 肿瘤干细胞的生物学特征和起源

与正常干细胞一样,肿瘤干细胞具有自我更新和多向分化能力。自我更新是一种细胞分裂的特殊形式,能使干细胞产生一个与母细胞完全相同的干细胞,这可能是干细胞最重要的功能。分化是干细胞另外一个重要功能,是指干细胞产生具有组织特异性的子细胞^[5]。

关于肿瘤干细胞的起源,迄今尚无确定答案。由于肿瘤干细胞和正常干细胞功能相近且共有一些特异的表面标记,人们推测肿瘤干细胞起源于正常组织干细胞。试验也证实正常干细胞能产生肿瘤干细胞。在自发性皮肤肿瘤模型上,组织特异性干细胞是肿瘤形成的起源。而在一些白血病中,肿瘤干细胞起源于突变的定向祖细胞。虽然许多研究表明肿瘤干细胞起源于正常组织干细胞或突变的祖细胞(progenitor cells),在胃癌中的研究却表明,胃癌的肿瘤干细胞起源于骨髓来源的细胞(bone marrow-derived cells, BMDCs)^[6,7]。BMDCs能够分化成多种非造血器官如肝脏、骨骼肌、脑、皮肤的成熟细胞。BMDCs和间充质干细胞还能转变分化成角质化细胞。研究表明在幽门螺杆菌诱导的胃癌发生中, BMDCs分化成组织干细胞或成熟细胞来修复因慢

性胃炎受损的组织,然后转化成肿瘤干细胞而促成胃癌发生^[8]。近来研究还表明, BMDCs也在小肠、结肠、肺、喉、脑恶性肿瘤发生中发挥作用^[9]。

肿瘤发生后,多个肿瘤干细胞群可能参与了一个肿瘤的生长。由于肿瘤细胞通过产生新的基因突变和通过影响其自身微环境而不断产生新的肿瘤细胞,任何肿瘤细胞都可能成为肿瘤干细胞。如同白血病干细胞能够获得其免疫球蛋白H基因重组一样,肿瘤干细胞自身也可能获得新的突变成新的肿瘤干细胞。在一个肿瘤的不同区域出现不同的突变模式提示多克隆肿瘤细胞组分存在,其中一些可能是肿瘤干细胞。分离肿瘤干细胞需要应用多种不同的标记物也反映了这些肿瘤干细胞的异质性^[1,10]。

2 影响肿瘤干细胞生物行为的主要信号传导通路

由于正常干细胞和肿瘤干细胞必须进行自我更新以维持其自身数量的稳定,因此他们共有一些调控干细胞关键功能的共有分子机制。多个与肿瘤干细胞和正常干细胞生物学行为相关的关键信号传导通路已经被阐明^[5]。许多发育相关的信号传导通路诸如 Wnt、Notch、Hedgehog、BMP、FGF、IGF和 TGF β 信号通路能够影响干细胞的自我更新和分化^[7]。人们才刚刚开始了解这些信号传导通路在不同肿瘤干细胞中发挥的作用。

2.1 Hedgehog 信号通路 Hedgehog 信号通路参与多种癌症的发生并在多发性骨髓瘤和脑肿瘤的肿瘤干细胞中处于活化状态。用环巴胺(cyclopamine)阻断 Hedgehog 信号通路能消除肿瘤干细胞并阻止肿瘤生长。有研究表明, Hedgehog 信号通路活化对于维持造血系统的正常和肿瘤干细胞是必需的,用伊马替尼治疗白血病产生的肿瘤耐药和复发可以通过靶向阻断这条重要的干细胞维持通路来避免^[11,12]。

收稿日期:2009-02-06

作者单位:100091 北京市,解放军总医院第二附属医院国际肿瘤中心(牛旗);100071 北京市,解放军第307医院肿瘤中心(鲍云华)

作者简介:牛旗,男,1969年4月生,安徽涡阳人,医学博士,副主任医师,科主任。Tel:010-51520963, E-mail:qi_niu@hotmail.com

2.2 骨形态发生蛋白 (bone morphogenetic proteins, BMP) BMP 信号通路活化能促进肿瘤干细胞分化,在实验动物模型上应用 BMP4 治疗能阻断恶性胶质瘤形成^[13]。

2.3 Wnt 信号通路 对于 Wnt 信号通路来说,情况有些复杂。在一些诸如小肠的器官中,经典 Wnt 信号通路也就是 β -catenin 介导的信号通路对维持组织特异的干细胞是必需的。因此有研究表明此信号通路活化能通过扩增干细胞数量而致肿瘤生成^[14]。同样,在非小细胞肺癌中经典 Wnt 信号通路显著活化。为应答此信号通路活化,支气管肺泡干细胞开始增殖^[15]。在别的组织中,Wnt 信号通路能促进干细胞定向分化:间充质干细胞需要 Wnt 信号来实现分化,抑制此信号通路能导致肉瘤形成。这涉及经典和非经典 Wnt 信号通路间的精细平衡,此平衡将分别促成分化或增殖/生存^[16]。Wnt 信号通路还与维持造血干细胞及祖细胞的自我更新有关。在多种人类肿瘤中 Wnt 信号通路分子过度表达: β -catenin 增多与乳腺癌、肉瘤、白血病、多发性骨髓瘤和脑肿瘤有关^[5]。在子宫内膜癌、前列腺癌和肝癌中发现有 β -catenin 突变^[17]。

2.4 Bmi-1 信号通路 Bmi-1 是一个多梳组蛋白家族成员,在造血干细胞、神经干细胞和鼠白血病干细胞的自我更新中发挥关键作用。通过抑制 Ink4a/ARF 位点证明 Bmi-1 对于造血干细胞和白血病干细胞的自我更新是必需的。在急性髓系白血病中,白血病细胞比正常骨髓高表达 Bmi-1^[18,19]。

2.5 Notch 信号通路 Notch 信号分子是一个跨膜系统,广泛分布在多种动物细胞表面调控胚胎发育和成体稳定平衡。从线虫到人类 Notch 信号通路得到了完好保存。在哺乳动物中,4 个 Notch 受体(Notch1-4)结合 4 个 Notch 配体。大量转基因动物研究证明了 Notch 信号通路在干细胞和早期祖细胞的自我更新中发挥作用。此信号通路异常影响造血干细胞和黑素细胞产生、中枢神经系统和血管发育、胚胎器官生成、成体造血和免疫系统、肠黏膜系统、骨骼肌、皮肤和毛发系统。体内、外研究证明 Notch 信号通路调控神经干细胞扩增。Notch 信号通路突变或畸变导致急性 T 淋巴细胞性白血病,这提示此信号通路在正常发育和肿瘤发生中发挥作用^[20,21]。

3 影响肿瘤干细胞生物行为的其他信号通路

3.1 磷酸酶及张力蛋白同源物 (phosphatase and

tensin homolog, PTEN) 信号通路 对小鼠的研究发现,PTEN 表达缺失致使造血干细胞自我更新畸变并最终导致白血病。正常情况下 PTEN 通过限制三磷酸肌醇信号的活动发挥作用。PTEN 缺失可以促进人造造血干细胞增殖,但短小时后造血干细胞池将会被耗竭,这提示 PTEN 对维持造血干细胞有重要作用。然而 PTEN 缺失最终导致骨髓增殖性疾病和可移植性白血病发生。更重要的是,抑制三磷酸肌醇信号通路可以影响白血病细胞池的维持但不影响正常造血干细胞。体内实验证实,PTEN 下游的 mTOR 特异性抑制剂雷帕霉素可以预防小鼠移植 PTEN 基因缺失的白血病干细胞所致的白血病,也可以减少白血病小鼠白血病干细胞的数量,并延长其生存期。PTEN 缺失或突变能导致胶质母细胞瘤、前列腺癌和子宫内膜癌^[22,23]。

3.2 ABCG2 除自我更新外,研究还发现了正常和肿瘤干细胞共有的常用细胞排出通路。ABCG2 (BCRP) 是细胞表面转运蛋白三磷酸腺苷结合盒 (ATP-binding cassette, ABC) 家族的成员。ABCG 家族转运体主要负责侧群细胞 (side-population) 的表型使其免受有害物质的伤害。ABCG 家族蛋白作为许多自我更新干细胞标记基于下属思考:存活长久的细胞(如干细胞)将经受持续的基因毒物损害,因此从细胞内外排这些毒物而不是在细胞浆内进行降解处理是一种更加高效的细胞自我保护措施。肿瘤干细胞具有较强的耐药性,这主要与肿瘤干细胞常处于较为静止的状态对于放化疗不敏感;同时肿瘤干细胞还具有较强的 DNA 修复能力,不易发生凋亡。肿瘤干细胞耐药的另外一个重要原因是其细胞表面高表达 ABC 转运体,可将化疗药物泵出细胞外而使细胞避免伤害。近年研究表明,人类癌症细胞系的侧群细胞(富含肿瘤干细胞)上调表达 ABCG2、ABCB1 和 CEACAM6,这些都是与多种化疗耐药相关的跨膜外排转运体。然而,目前尚不清楚肿瘤干细胞过度表达这些转运体是否很常见^[24,25]。

3.3 端粒和端粒酶 端粒变短参与了衰老、染色体不稳定和细胞周期停止的调控。由于肿瘤干细胞部分通过活化端粒酶而长久生存,端粒酶在肿瘤干细胞的生物行为中也发挥重要作用。增加端粒末端重复序列的端粒酶在自我更新的正常血细胞和肿瘤细胞高表达。端粒酶延长人类体细胞的寿命,在肿瘤细胞中端粒酶 mRNA 也表达升高。活化的端粒酶组分 hTERT 参与了人骨骼肌成肌细胞和乳腺腺细胞

的恶性转化。此外,端粒重复序列分析显示,在多形性胶质母细胞瘤细胞中端粒酶活性升高,但在正常人胎神经干细胞中却测不出端粒酶活性。这提示端粒酶是肿瘤干细胞的关键组分之一。总之,这些研究显示了一个分子模型:端粒酶的分子机制将有助于区分肿瘤干细胞和正常干细胞^[26,27]。

4 肿瘤干细胞微环境(cancer stem cell niche)

越来越多的证据表明,肿瘤干细胞启动肿瘤生长受到肿瘤干细胞存在的组织微环境的复杂影响。肿瘤干细胞能够定居并控制肿瘤生长的微环境由哪些成分组成尚不清楚,但包括许多生长/存活调节因素,如一些细胞外基质、大量生长因子、多种如内皮细胞及造血细胞等辅助细胞的存在、组织基质、甚至别的肿瘤细胞和一些明显的旁分泌源。微环境也可能包含血管因素和各种凝血系统的活动,研究表明凝血系统能调控肿瘤的生长和转移^[28,29]。

显然肿瘤干细胞微环境和微环境变化能够复杂地影响肿瘤干细胞的行为和命运。可能最易检测到的是肿瘤干细胞微环境的“许可”效应,这导致明显的肿瘤生长和转移。然而,相关的研究表明这些效应是高度依赖具体背景的。因此注射同样悬浮量的肿瘤细胞进入不同的皮下组织部位导致不同的肿瘤生长速率^[30]。同样,通过皮下、静脉、脾内和腹腔路径注射鼠乳腺肿瘤悬浮细胞产生了器官特异的肿瘤体积(即肿瘤干细胞微环境的异质性)。放射或抗癌药物能够改变多种器官相关的肿瘤干细胞微环境性能而促进或阻碍肿瘤生长,此现象被称作“瘤床效应”(tumor bed effect)^[31]。肿瘤干细胞微环境效应最有意义的表现是,试验性肿瘤在组织起源部位(原位)、异位接种部位(如皮下接种)或从这些部位的肿瘤转移灶生长不同。许多情况下,肿瘤干细胞微环境是细胞外基质直接(通过黏附机制)或间接储存生长、存活和血管生成因子的地方^[32]。

5 组织因子和凝血依赖的肿瘤干细胞微环境

与肿瘤血管生成有关的一个复杂问题是其与局部和全身凝血异常共存。此凝血异常常被称作肿瘤凝血病。长久以来,此凝血病被认为是由非特异肿瘤血管床异常(诸如新生血管的天然不连续性、成熟血管床的畸变和渗漏)所致^[33]。促进血小板和血浆凝血酶原及血管外肿瘤组织促凝表面相结合的其他变化也参与了肿瘤凝血病的发生^[34]。然而,近来研究表明,肿瘤相关的高凝与影响内皮细胞的分子事

件有关。例如将内皮细胞慢性暴露于高浓度的炎性因子或血管生成因子(如 VEGF)能导致几种促凝变化,最有意义的变化是上调正常情况下血管内没有的组织因子(tissue factor)。组织因子是一个分子量 47 kD 的跨膜蛋白,与细胞因子 II 类受体同源,是凝血系统启动凝血的主要诱导者。其一旦暴露于血液中即开始启动凝血。肿瘤相关、组织因子依赖的高凝对于肿瘤生长、侵袭、转移、血管生成和转移有多种生物效应。这些效应主要由血小板释放的生长因子、沉积的纤维基质和位于肿瘤及基质细胞表面的 PAR1 受体与凝血酶相互作用产生的细胞效应介导^[33]。然而,组织因子也能直接启动细胞内信号通路。低表达组织因子转基因成年鼠表现为肿瘤血管重塑畸形。这些研究表明,组织因子能够影响肿瘤血管生成和支持或抑制肿瘤干细胞的血管微环境形成^[34,35]。

在恶性肿瘤中,肿瘤细胞可能是组织因子的主要来源。因此,多种肿瘤细胞比正常细胞高表达组织因子大约 1000 倍,并且在包括结直肠癌、胰腺癌、前列腺癌、脑肿瘤、白血病和淋巴瘤等多种人类晚期肿瘤中组织因子 mRNA 和蛋白水平表达升高。研究表明,有 K-ras, Her-2 和 EGFR 致癌基因表达的肿瘤细胞比正常细胞显示组织因子高表达和高活性。近年研究还表明实体瘤中 p53 或 PTEN 丢失调控组织因子的表达^[34]。

这些研究提示:(1)组织因子与肿瘤侵袭性增加有关,包括通过高表达其下游的癌基因;(2)组织因子高表达与许多肿瘤生长促进因素紧密结合。这表明,组织因子表达与肿瘤发生及肿瘤干细胞与其微环境的许可或非许可效应有关。例如,表达组织因子的肿瘤干细胞常常被活化的血小板所包绕,并因此暴露在一系列血小板相关的生长因子、黏附纤维基质和凝血系统酶联聚集反应。其中一些酶(例如凝血酶)可能具有生长调控性能。此局部微环境相互作用的结果取决于这些肿瘤细胞是否也含有肿瘤干细胞^[34]。

对于肿瘤干细胞,上面提到的凝血信号通路可能影响到细胞决定是否进入到肿瘤启动(通过产生子肿瘤细胞而增殖)阶段还是在原发肿瘤或转移部位维持在静息(蛰伏)状态。事实上,与肿瘤增殖、化疗后复发、炎症或转移扩散相关的事件都能活化凝血系统。因此,在肿瘤干细胞周围的凝血系统活化启动可以被看作是组织因子依赖、凝血相关的肿瘤干细胞微环境形成^[35,36]。有趣的是,长久以来人们

一直应用抗凝剂作为抗癌药,并且近来一些应用低分子肝素的临床试验表明其抗肿瘤作用是通过影响肿瘤干细胞数量。例如一个临床研究表明低分子肝素治疗肿瘤患者能延长其无病生存(肿瘤蛰伏)时间,但仅仅对治疗转移前期疾病有效。这提示转移灶的早期生长尤其对抗凝治疗敏感,此效应是由于干扰了凝血依赖的肿瘤干细胞微环境所致^[37]。如果凝血系统促成了肿瘤干细胞微环境的形成,组织因子(或别的促凝因子)活化要么与肿瘤干细胞微环境要么与肿瘤干细胞自身有关。

高表达组织因子蛋白的高致瘤性人鳞状细胞癌细胞系 A431 中有一小部分 A431 细胞也携带干细胞标记物 CD133。当分离出这些 CD133 阳性细胞后发现它们比 CD133 阴性的高表达大约 5 倍水平的组织因子和相关促凝活力。此外,用抗组织因子中和抗体治疗荷 A431 肿瘤的小鼠能够延迟肿瘤生长并减少微血管密度。此治疗也能延长静脉注射 A431 细胞生成肿瘤的潜伏期。虽然没有确定证据表明 CD133 阳性的 A431 细胞功能上等同于肿瘤干细胞,但这些细胞更高凝且组织因子高表达。肿瘤干细胞表达组织因子可能介导了凝血依赖的肿瘤干细胞微环境形成,并影响肿瘤干细胞决定进入启动肿瘤生长还是蛰伏状态^[35,36,38]。

组织因子依赖的肿瘤干细胞微环境可能也有宿主基质细胞的参与。对肿瘤相关的内皮细胞和巨噬细胞高表达组织因子的研究和用组织因子中和抗体治疗荷瘤小鼠的研究都证实了上述观点。上述研究表明,组织因子发挥了既作为凝血启动的诱导者又作为负责刺激 V α 因子信号受体的双重作用^[39]。

6 肿瘤干细胞研究存在的问题及基于当前认识的抗肿瘤治疗新策略

虽然过去几年对肿瘤干细胞的研究取得了飞速进展,仍有下述许多问题亟待解决:肿瘤干细胞的精确特征或特异标记物是什么?肿瘤干细胞起源于正常成人干细胞吗?如何区分正常干细胞和肿瘤干细胞?肿瘤干细胞微环境对决定肿瘤干细胞性能有何作用?研发靶向治疗肿瘤干细胞的药物等。

就像癌症研究一样,研究肿瘤干细胞的目的是为了获得更有效的癌症治疗新方法。已知的肿瘤干细胞在肿瘤发生、发展和转移复发中的作用告诉我们,在治疗癌症时应记住以下策略:首先,肿瘤干细胞特有的表面标记和信号通路可以作为杀伤肿瘤干细胞而控制肿瘤发展的靶点。其次,肿瘤干细胞与

正常干细胞有些相似,因此应当注意在靶向治疗肿瘤干细胞时避免伤害正常干细胞。最后,既然任何细胞(包括正常干细胞、造血祖细胞、骨髓起源的细胞和基因突变的肿瘤细胞)都可能变成肿瘤干细胞且转移复发导致患者死亡,必须通过治疗消除所有肿瘤细胞(包括肿瘤细胞和肿瘤干细胞),而这可能需要应用传统化疗药和肿瘤干细胞靶向药物的多药联合^[1,40]。目前,已有一些肿瘤干细胞靶向治疗药物在进行临床研究。Her-1 和 Her-2 双抑制剂拉帕替尼在治疗乳腺癌的临床研究中表明能够抑制乳腺癌肿瘤干细胞,被认为是首个上市的肿瘤干细胞靶向药物^[41,42]。随着人们对肿瘤干细胞尤其是其特异性信号传导通路认识的不断深入,更多靶向治疗肿瘤干细胞的药物将推向临床。联合应用传统肿瘤化疗和肿瘤干细胞靶向治疗药物将可能从根本上治愈肿瘤。

参考文献

- [1] Marotta LLC, Polyak K. Cancer stem cells: a model in the making. *Curr Opin Genet Dev*, 2009, 19:1-7.
- [2] Schatton T, Murphy GF, Frank NY, et al. Identification of cells initiating human melanomas. *Nature*, 2008, 451:345-349.
- [3] Zhang S, Balch C, Chan MW, et al. Identification and characterization of ovarian cancer-initiating cells from primary human tumors. *Cancer Res*, 2008, 68: 4311-4320.
- [4] Altaba AR. Therapeutic inhibition of hedgehog-GLI signaling in cancer: epithelial, stromal, or stem cell targets? *Cancer Cell*, 2008, 14: 281-283.
- [5] Lobo NA, Shimono Y, Qian D, et al. The biology of cancer stem cells. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2007, 23: 675-699.
- [6] Ando S, Abe R, Sasaki M, et al. Bone marrow-derived cells are not the origin of the cancer stem cells in ultraviolet-induced skin cancer. *Am J Pathol*, 2009, 174:595-601.
- [7] Malanchi I, Huelsken J. Cancer stem cells: never Wnt away from the niche. *Curr Opin in Oncol*, 2009, 21: 41-46.
- [8] Zhang M, Rosen JM. Stem cells in the etiology and treatment of cancer. *Curr Opin Genet Dev*, 2006, 16: 1-5.
- [9] Avital I, Moreira AL, Klimstra DS, et al. Donor-derived human bone marrow cells contribute to solid organ cancers developing after bone marrow transplanta-

- tion. *Stem Cells*, 2007, 25:2903-2909.
- [10] Visvader JE, Lindeman GJ. Cancer stem cells in solid tumours; accumulating evidence and unresolved questions. *Nat Rev Cancer*, 2008, 8:755-768.
- [11] Clement V, Sanchez P, De Tribolet TN, et al. Hedgehog-Gli1 signaling regulates human glioma growth, cancer stem cell self-renewal, and tumorigenicity. *Curr Biol*, 2007, 17:165-172.
- [12] Zhao C, Chen A, Jamieson CH, et al. Hedgehog signalling is essential for maintenance of cancer stem cells in myeloid leukaemia. *Nature*, 2009 Jan 25 [Epub ahead of print]. doi:10.1038/nature07737.
- [13] Piccirillo SG, Reynolds BA, Zanetti N, et al. Bone morphogenetic proteins inhibit the tumorigenic potential of human brain tumour-initiating cells. *Nature*, 2006, 444:761-765.
- [14] Fevr T, Robine S, Louvard D, et al. Wnt/b-catenin is essential for intestinal homeostasis and maintenance of intestinal stem cells. *Mol Cell Biol*, 2007, 27:7551-7559.
- [15] Uematsu K, He B, You L, et al. Activation of the Wnt pathway in non-small cell lung cancer; evidence of dishevelled overexpression. *Oncogene*, 2003, 22:7218-7221.
- [16] Klaus A, Birchmeier W. Wnt signalling and its impact on development and cancer. *Nat Rev Cancer*, 2008, 8:387-398.
- [17] Reguart N, He B, Taron M, et al. The role of Wnt signaling in cancer and stem cells. *Fut Oncol*, 2005, 1:787-797.
- [18] Molofsky AV, Pardal R, Iwashita T, et al. Bmi-1 dependence distinguishes neural stem cell self-renewal from progenitor proliferation. *Nature*, 2003, 425:962-967.
- [19] Lessard J, Sauvageau G. Bmi-1 determines the proliferative capacity of normal and leukaemic stem cells. *Nature*, 2003, 423:255-260.
- [20] Chiba S. Notch signaling in stem cell systems. *Stem Cells*, 2006, 24:2437-2447.
- [21] Androutsellis-Theotokis A, Leker RR, Soldner F, et al. Notch signalling regulates stem cell numbers *in vitro* and *in vivo*. *Nature*, 2006, 442:823-826.
- [22] Yilmaz OH, Valdez R, Theisen BK, et al. Pten dependence distinguishes haematopoietic stem cells from leukaemia-initiating cells. *Nature*, 2006, 441:475-482.
- [23] Chow LM, Baker SJ. PTEN function in normal and neoplastic growth. *Cancer Lett*, 2006, 241:184-196.
- [24] Dean M, Fojo T, Bates S. Tumour stem cells and drug resistance. *Nat Rev Cancer*, 2005, 5:275-284.
- [25] Haraguchi N, Utsunomiya T, Inoue H, et al. Characterization of a side population of cancer cells from human gastrointestinal system. *Stem Cells*, 2006, 24:506-513.
- [26] Ju Z, Rudolph KL. Telomeres and telomerase in cancer stem cells. *Eur J Cancer*, 2006, 42:1197-1203.
- [27] Galli R, Binda E, Orfanelli U, et al. Isolation and characterization of tumorigenic, stem-like neural precursors from human glioblastoma. *Cancer Res*, 2004, 64:7011-7021.
- [28] Scadden DT. The stem-cell niche as an entity of action. *Nature*, 2006, 441:1075-1079.
- [29] Kaplan RN, Riba RD, Zacharoulis S, et al. VEGFR1-positive haematopoietic bone marrow progenitors initiate the pre-metastatic niche. *Nature*, 2005, 438:820-827.
- [30] Auerbach R, Morrissey LW, Sidky YA. Regional differences in the incidence and growth of mouse tumors following intradermal or subcutaneous inoculation. *Cancer Res*, 1978, 38:1739-1744.
- [31] Rak J, Strzadala L, Kusnierczyk H, et al. Transplantable mouse 16/c adenocarcinoma as a model in experimental cancer therapy. I. Modifications of tumor-host interactions by therapeutic procedures. *Arch Immunol Ther Exp*, 1989, 37:379-388.
- [32] Fidler IJ, Naito S, Pathak S. Orthotopic implantation is essential for the selection, growth and metastasis of human renal cell cancer in nude mice. *Cancer Metastasis Rev*, 1990, 9:145-165.
- [33] Dvorak FH, Rickles FR. Malignancy and hemostasis. In: Coleman RB, Marder VJ, Clowes AW, et al, eds. Hemostasis and thrombosis: basic principles and clinical practice. Philadelphia: Lippincott Company Williams & Wilkins, 2006. 851-873.
- [34] Rickles FR, Patierno S, Fernandez PM. Tissue factor, thrombin, and cancer. *Chest*, 2003, 124 (Suppl): 58S-68S.
- [35] Milsom C, Yu J, May L, et al. The role of tumor- and host-related tissue factor pools in oncogene-driven tumor progression. *Thromb Res*, 2007, 120(Suppl): S82-S91.
- [36] Milsom C, Anderson GM, Weitz JI, et al. Elevated tissue factor procoagulant activity in CD133-positive cancer cells. *J Thromb Haemost*, 2007, 5:2550-2552.

- [37] Lee AY, Rickles FR, Julian JA, et al. Randomized comparison of low molecular weight heparin and coumarin derivatives on the survival of patients with cancer and venous thromboembolism. *J Clin Oncol*, 2005, 23:2123-2129.
- [38] Rak J, Milsom C, Yu J. Vascular determinants of cancer stem cell dormancy—do age and coagulation system play a role? *APMIS*, 2008, 116:660-676.
- [39] Ngo CV, Picha K, McCabe F, et al. CNTO 859, a humanized anti-tissue factor monoclonal antibody, is a potent inhibitor of breast cancer metastasis and tumor growth in xenograft models. *Int J Cancer*, 2007, 120:1261-1267.
- [40] Adams JM, Strasser A. Is tumor growth sustained by rare cancer stem cells or dominant clones? *Cancer Res*, 2008, 68:4018-4021.
- [41] Li X, Lewis MT, Huang J, et al. Intrinsic resistance of tumorigenic breast cancer cells to chemotherapy. *J Natl Cancer Inst*, 2008, 100:672-679.
- [42] Schmidt C. Drug makers chase cancer stem cells. *Nature Biotech*, 2008, 26: 366-367.

• 专题笔谈 •

老年乳腺癌诊断治疗基本原则和新进展

王涛 江泽飞

乳腺癌是威胁女性健康的常见恶性肿瘤,其发病率随年龄增长而增加。近 1/3 的乳腺癌发生于年龄超过 65 岁的老年女性,在多数发达国家这个比例可以超过 40%^[1]。多数老年乳腺癌恶性程度较低,表现为肿瘤细胞增殖率低、组织学分级低、表皮生长因子受体 2 (HER2) 表达低、雌激素受体 (estrogen receptor, ER) 和 (或) 孕激素受体 (progesterone receptor, PR) 受体多为阳性和预后较好等特征。但老年乳腺癌中也有 20%~30% 的患者恶性程度较高。对于老年乳腺癌患者,应采用与年轻患者相同的预后因子,包括肿瘤大小、腋窝淋巴结转移情况、组织学分级、激素受体和 HER2 表达状态等来评价患者复发风险,进而采取合适的治疗方法。

目前,医学研究进入循证医学时代,临床实践多由来自于大型临床研究中获得的数据结论指导^[2]。但是多数的乳腺癌临床研究中很少将超过 65 岁的老年女性纳入其中,超过 70 岁的几乎没有。因此目前的指南可能并不能完全适用于老年乳腺癌患者的诊治。2007 年国际老年肿瘤学会 (International Society of Geriatric Oncology) 根据已经发表的临床研究文献,发布了老年乳腺癌诊治的推荐^[3],推荐明确

指出,现有的有关老年乳腺癌诊治的依据较少。笔者结合该推荐,探讨老年乳腺癌诊治的基本原则和新进展。

1 乳腺钼靶照相是早期诊断的重要手段

目前已有的共识推荐 >40 岁的女性,应每年进行 1 次乳腺钼靶照相,进行乳腺癌的筛查。一些研究显示,对于 70~74 岁女性,钼靶照相筛查并不能降低乳腺癌的死亡率,但也有回顾性研究显示,对于 80 岁以上女性,可能获得生存的优势。由于老年女性乳腺腺体致密性下降,X 线照相透射性更好,因此钼靶照相诊断肿瘤的准确性有所提高。因此老年肿瘤学会和美国 ASCO 都推荐,只要女性健康状况良好,就推荐进行乳腺钼靶照相筛查,不受年龄限制。

2 早期乳腺癌的手术治疗

老年患者如果没有重要的合并疾病,能够耐受保乳手术或乳腺根治术。手术相关的死亡率非常低,为 0%~3%,随着麻醉技术的进步,目前对于健康状况较好的老年女性,乳腺癌手术的死亡率几乎为 0^[4]。因此年龄不是进行乳腺癌手术的障碍,影

收稿日期:2009-02-09

作者单位:100071 北京市,军事医学科学院附属 307 医院乳腺病科

作者简介:王涛,女,1973 年 2 月生,河北保定人,医学硕士,副主任医师。Tel:010-66947174

通讯作者:江泽飞, E-mail:jiangzf@hotmail.com