

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X·2008·04·002

恶性肿瘤的转移机制与治疗策略

王杰军, 应明真 (第二军医大学长征医院肿瘤科, 上海 200070)



[作者简介] 王杰军, 医学博士, 教授, 博士生导师, 毕业于第二军医大学, 现任长征医院肿瘤科主任。社会兼职: 中华医学会上海分会肿瘤专科委员会主任委员, 中国生命关怀协会舒缓治疗专业委员会主任委员, 上海癌症康复与姑息治疗专业委员会主任委员, 中国癌症康复与姑息治疗专业委员会副主任委员, 上海市防癌抗癌事业发展基金会副理事长, 中国临床肿瘤协作中心(CSCO)常务委员, 中华医学会疼痛学分会常务委员, 国家药品监督管理局药物审评委员会委员, 上海市综合性医院肿瘤专题组组长, 上海市疾病预防控制中心专家委员会委员。主要从事肿瘤转移的基础与临床、姑息治疗、胃癌的预防和综合治疗等方面研究。先后承担国家自然科学基金、国家“863”计划、国家科技支撑计划、上海市优秀学科带头人计划、上海市自然科学基金等11项研究项目, 科研经费600余万元。主编参编专著5部, 发表科研论文60余篇(其中SCI收录3篇); 获得军队科技进步一等奖1项, 军队医疗成果二等奖、三等奖各1项。E-mail: jiejunw@cSCO.org.cn

[摘要] 近年来, 尽管恶性肿瘤的检测和治疗手段取得了长足进步, 但肿瘤转移仍然是恶性肿瘤治疗失败和患者死亡的最主要原因。系统生物学和功能基因组学的发展使我们从分子水平对转移本质有了深入认识, 在对肿瘤遗传异质性(tumor heterogeneity)、转移前生境(pre-metastatic niche)、上皮间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)、失巢凋亡抗性(anoikis resistant)、血管与淋巴管生成(angiogenesis and lymphangiogenesis)等恶性肿瘤转移相关机制形成共识的基础上, 提出了加强分子靶向治疗、针对肿瘤干细胞治疗、充分利用小干扰RNA技术等临床抗肿瘤转移的治疗策略。

[关键词] 肿瘤转移; 分子靶向治疗; 肿瘤干细胞; 小干扰RNA

[中图分类号] R730 [文献标志码] A [文章编号] 1007-385X(2008)04-0305-06

Recent progress in metastasis mechanism of malignant tumors and their treatment strategies

WANG Jie-jun, YING Ming-zhen (Department of Oncology, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200070, China)

[Abstract] Although great achievement has been made on the diagnosis and treatment of malignant tumors, metastasis of tumor remains to be the major reason for treatment failure and death of their victims. The development of systematic biology and functional genomics give us a deeper understanding of the nature of metastasis at the molecular level. Based on the consensus reached on the metastasis mechanisms of cancer, including the genetic heterogeneity of cancer, pre-metastatic niche, epithelial-mesenchymal transition, anoikis resistance, angiogenesis and lymphangiogenesis, etc, the targeted therapy at molecular level should be emphasized, the treatment should target the tumor stem cells, and RNAi technique and other techniques should be used in clinical anti-metastatic therapy.

[Key words] neoplasms metastasis; molecular targeted therapy; tumor stem cell; small interfering RNA

[Chin J Cancer Biother, 2008, 15(4): 305-310]

恶性肿瘤细胞脱离原发肿瘤, 经血循环、淋巴道、体腔等到达继发组织器官形成相同性质肿瘤的过程称为转移。转移是恶性肿瘤的基本生物学特征, 也是临床绝大多数肿瘤患者治疗失败和死亡的主要原因, 防治转移是改善肿瘤预后的关键。恶性肿瘤的转移过程复杂多变, 突破基底膜的侵袭被认

为是转移的早期事件和主要特征。但不同类型的细胞转移特性各不相同, 某些类型的肿瘤极富侵袭性,

[基金项目] 卫生部国家科技支撑计划项目(No. 2006BAI02A00)。Supported by the Science and Technology Foundation of Public Health of China (No. 2006BAI02A00)

容易形成继发性转移(如小细胞肺癌、恶性黑色素瘤等);而另外一些肿瘤虽然局部侵袭性很强,但极少发生远处转移(如皮肤基底细胞癌、颅内恶性胶质细胞瘤等);还有一些肿瘤局部病变局限、浸润不明显时即可有远处转移(如甲状腺滤泡型腺癌及某些软骨肉瘤等);即便同一部位的肿瘤转移途径也可不同,如肺鳞癌易通过淋巴道转移,腺癌却易出现血道和胸膜种植性转移。探索这些不同转移现象的内在分子机制将有助于预测、证实和消除致死的转移性肿瘤。

1 恶性肿瘤转移相关机制

1.1 肿瘤遗传异质性(tumor heterogeneity)

DNA 突变、染色体重排和表观遗传学改变构成了肿瘤细胞基因组的内在不稳定性。实验证实,同一转移性克隆中可以分离出不同恶性潜能的亚克隆,而高转移性克隆出现遗传学突变的频率要远远高于非转移性克隆,提示肿瘤转移是一个主动的过程,与基因组的不稳定性具有早期联系。细胞内在的基因组不稳定性和外部微环境适者生存的进化选择共同作用,导致肿瘤细胞对正常内环境的生长调控、免疫监视和环境抑制产生抗性;在此基础上发生连续突变和异常分化,形成肿瘤的异质性,通过有丝分裂在细胞间世代传递。肿瘤在转移的过程中累积变异,多数转移瘤分化更差,以至丧失其特殊结构;但少数转移瘤反而出现更高级别的分化状态和原发瘤中较难出现的结构,如低分化鼻咽癌的淋巴结转移灶中出现上皮角化珠,肝癌肺转移灶中的细胞分泌胆汁等。转移瘤往往比原发瘤中的细胞显示出更强的生长特性:如细胞分裂指数增高,³H-胸腺嘧啶摄取量增加等。表观遗传学的可适应性也是肿瘤异质性的重要来源,哺乳动物 H3-K27 甲基转移酶 EZH2 是 PcG (polycomb group) 基因家族的重要成员,Varambally 等^[1]研究发现 EZH2 在前列腺癌转移演进的过程中出现异位过表达,重建染色体,组成性抑制多种抑癌基因,并与肿瘤的转移和不良预后密切相关。肿瘤的遗传异质性是肿瘤细胞逃避免疫监视、产生化疗抗性、形成转移复发的根源,是抗转移治疗中不可忽视的重要环节。

1.2 转移前生境(pre-metastatic niche)

目前研究证实,在肿瘤出现转移之前,原发瘤释放可溶性激素受体,动员造血前体细胞先期到达特定组织,重塑细胞外基质,修饰间质细胞和生长因子生长的环境,预先建立转移前生境,为后续的远处定植创造条件。这些募集的造血前体细胞表达某些共同的分子特征,比来源于原发灶的散落细胞具有更强的归巢效应和创造转移前生境的能力。在这一过程中,肿瘤往往对特定器官表现出亲嗜性而呈现定向转移(如眼脉络膜黑色素瘤肝转移、前列腺癌椎骨

转移)。Paget 用“种子-土壤”学说来解释这种非随机分布:肿瘤细胞与某些组织的内皮细胞和基底膜细胞发生特异性结合,增加侵袭性,并依靠表达的受体和有关信号转导途径对器官特异性生长因子产生应答。Kaplan 等^[2]发现在肿瘤转移之前由原发瘤动员的表达 1 型血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor 1, VEGFR-1)的造血前体细胞能够在转移的预定器官聚集形成细胞团,用 VEGFR-1 抗体阻断或剔除 VEGFR-1 阳性的造血前体细胞,能够抑制预先迁移至器官的造血前体细胞团的形成与肿瘤的转移。另外, *Cerb-B2* 过表达的乳腺癌更易产生中枢神经系统的转移,可以解释为它们的同源配体(heregulins/neuregulins)是神经生长因子^[3],而过表达转录因子 *c-Met* 的结肠癌或胰腺癌分别对肝脏中高水平的转化生长因子- α (transforming growth factor, TGF- α)或肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)产生应答而呈现嗜肝性^[4]。转移前生境概念提出了这样一个可能性:以 VEGFR1 等相关分子为靶标,在临床具有应用价值。

1.3 上皮间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)

肿瘤细胞通过去分化由多边形上皮样形态转变为梭形间叶性细胞形态,获得更具运动能力的表型,这一过程称为上皮间充质转化(EMT)。不同组织中的上皮细胞通常具有其独特功能,如运动、离子转运和作为抗原提呈细胞参与免疫反应等。当受到外界刺激时,上皮细胞的表型特征可发生不同程度的改变而呈现间充质细胞的特点,如形态扁平、细胞黏附分子(如 E-钙黏蛋白)表达减少、角蛋白细胞骨架转化为波形蛋白为主的细胞骨架等。这种表型的转换降低了肿瘤细胞之间的同型黏附,引起细胞骨架重排,改变细胞极性,使之具有穿越基底膜游走至间质或远端其他组织的能力,此外还可使细胞获得凋亡抗性而实现转移的持续性。建立新的生境后,肿瘤细胞可能又通过 EMT 恢复非转移表型^[5]。EMT 可以由许多不同的刺激信号所介导,其中最重要的是 TGF- β 信号^[6],其他重要的调节因素包括有丝分裂原激活蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAP)^[7]、E-cadherin 丢失(或转化为 N-cadherin)^[8]和转录因子 *Twist*^[9]与 *Snail* (SNA1)^[10]的激活。*Wnt*^[11]、*Notch*、*Hedgehog* 和骨形态发生蛋白(bone morphogenic protein, BMP)^[12]等相关信号转导通路也与 EMT 有关。虽然 EMT 在肿瘤转移中的作用已经得到了广泛认可,在实验动物模型中得到证实并可重复,但目前仍有争议。必须明确说明:EMT 不能等同于侵袭转移,事实上某些情况下的转移过程并不伴随 EMT^[13],且细胞表型的变化易受外界环境的影响^[14-15]。

1.4 失巢凋亡抗性(anoikis resistant)

细胞的趋化性与趋触性迁移皆依赖于细胞外基质,细胞外基质可以控制细胞迁移的速度与方向。真核细胞,除成熟血细胞外,大多须黏附于特定细胞外基质上才能抑制凋亡而存活,称为锚着依赖性(anchorage dependence);而上皮细胞及内皮细胞一旦脱离了细胞外基质则会发生程序性死亡,这种因细胞与胞外基质之间失去交互作用而诱导的凋亡形式称为失巢凋亡(anoikis, a greek word meaning "homelessness")。这一过程体现的是一种胞核机制,避免无赖细胞(rogue cells)在正确解剖位置以外的地方建立克隆。因此,转移细胞必须对失巢凋亡以及凋亡本身产生抗性,以使自身在播散和异位定植的过程中得以存活^[16]。有研究显示,肿瘤细胞中多种有效的抗凋亡基因(如 BCL-2, BCL-XL)出现异位过表达,使它们对死亡刺激信号产生高度抗性,且往往伴随 survivin 途径的激活、基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)的上调、局部黏着斑激酶(focal adhesion kinase, FAK)的过表达以及 p53 的失活,从而增加了转移效率^[17]。失巢凋亡抗性在转移过程中扮演重要角色,有关失巢凋亡抑制子的功能性筛查证实,脑源性神经营养因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)及其特异性受体酪氨酸激酶 B(tyrosine kinase B, TrkB)可以诱导肿瘤细胞形成较大团块,在悬浮状态下存活增殖^[18]。小鼠的肠上皮细胞对分离诱导的失巢凋亡十分敏感,且为非致瘤性,但当转染了 TrkB 后,它们便具备了强烈的致癌效应和促存活功能(pro-survival function),浸润淋巴、血液系统并转移至远隔器官,甚至产生骨破坏。TrkB 在人类多种恶性肿瘤中呈过表达,在结肠癌中出现突变,其激活可以通过缺氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α)诱导 VEGF 的表达,对继发部位的定植和血管生成起到了潜在的辅助作用^[19]。

1.5 血管与淋巴管生成(angiogenesis and lymphangiogenesis)

在肿瘤的肿块血管化形成之前,其生长和进展是局限的。肿瘤的血管化作用可以通过以下途径实现:(1)新生血管生成;(2)现存血管征用;(3)血管生成拟态(某些具有上皮、间叶双向分化潜能的肿瘤中存在的一种没有血管内皮细胞参与的供血模式,肿瘤细胞通过自身变形与细胞外多种成分相互作用,模仿血管壁结构,形成输送血液的管道系统,建立特殊的肿瘤微循环,并可与原有的血管相连通,使肿瘤获得血液)。新形成的毛细血管通透性强,易于渗漏,往往成为肿瘤细胞播散的导管。新近证实,低氧状态可以通过赖氨酰氧化酶(lysyl oxidase, LOX)诱导肿瘤进展相关基因,募集巨嗜细胞和其他炎性细胞,通过增加氧和氮的活性形式,造成肿瘤细

胞基因组的不稳定性和凋亡抗性,影响肿瘤细胞的运动、侵袭和转移^[20]。研究认为,LOX 可以调控 FAK、细胞基质黏附、细胞运动性,为转移性生长创造合适的生境,在乳腺癌、口腔癌等多种类型肿瘤中与不良预后密切相关。在人类实体瘤中,淋巴结的转移状态被认为是最重要的临床预后指标,实验证实促淋巴管生成相关因子(VEGF-C 和 VEGF-D)可以激活淋巴管生成,介导特异性的淋巴结转移。在动物模型中对其干预可以控制淋巴道转移,而是是否可以通过基因表达标签预测淋巴道的转移倾向需要进一步的研究结果来证实。

2 抗肿瘤转移治疗策略

2.1 分子靶向治疗(molecular targeted therapy)

2005 年 ASCO 年会即提出“临床肿瘤已经进入分子肿瘤学时代”,针对肿瘤的策略实现了从“寻找和破坏肿瘤(seek and destroy)”到“靶向和控制肿瘤(target and control)”的转变。转移性肿瘤治疗上的经典手段包括放、化疗,这些措施针对的是失控性增殖的癌细胞,抑制 DNA 的复制、损伤修复和细胞周期。随着现有技术的不断发展,通过各种基因差异显示及克隆技术,获得了许多侵袭转移相关基因和有待证实的候选基因。针对致瘤信号转导通路和激酶的小分子抑制剂、单抗与化疗等其他手段结合取得了令人鼓舞的疗效。研发针对肿瘤恶性生物学行为的靶向药物是下一阶段的重点。目前认为,抗血管生成药物与细胞毒性药物结合在胶质瘤的异体移植模型中可以降低肿瘤中的肿瘤干细胞样成分,提示通过周密的治疗方案可以控制这一转移复发的重要根源。对致瘤过程中表观遗传学改变的逆转成为一种新的治疗策略,如针对组蛋白甲基化和乙酰化的异常研发组蛋白去乙酰化制剂,针对于甲基化转移酶的 DNA 去甲基化药物(如 5-氮杂胞嘧啶核苷)等;在研的新型靶点包括内皮素(ET1)受体和 RANKL(两者均表达于骨转移的过程)的拮抗剂,如 atrasentan(阿曲生坦,内皮素受体拮抗药)和 denosumab。新兴的分子靶点也开始着眼于淋巴管生成、失巢凋亡、肿瘤-宿主/间质交互作用、细胞运动相关通路等。靶向药物的研发过程对实验设计提出新的要求,加强对有关靶点的生物学信息认识,制定恰当的疗效评价标准,在此基础上寻找高选择性、高亲和性以及高生物利用度的分子靶标是下一步研发的目标(表 1)。

2.2 针对肿瘤干细胞(tumor stem cell, TSC)的治疗

早在 1875 年 Cohnheim^[21]就提出:干细胞的某些特殊群落与肿瘤原发灶与转移瘤的产生均有关联,且这些细胞对标准方案的治疗具有内在抗性。这一假说被后续实验不断探寻论证。

表 1 转移性肿瘤靶向治疗的作用靶点及其临床治疗药物现状

细胞学功能	分子靶点	临床应用或临床前在研治疗药物
DNA 复制	DNA, telomerase	Alkylating agents, platinum drugs, anthracyclins
DNA 修复	Topoisomerases, PARP	Camptothecins, podophyllotoxins, KU-59436
细胞周期	Tubulin, cyclins, aurora kinases	Taxanes, vinca alkaloids, VX-680
细胞信号	mTOR, PI3K RAF, PKC	RAD001, PI103, sorafenib, imatinib
代谢途径/蛋白质合成	RNA, thymidylate synthase	Antifolates, antimetabolites, tomudex, 5-fluorouracil, OSI-7904L
受体酪氨酸激酶	EGFR, ERB-B2, BCR-ABL, KIT, RET, PDGFR	Gefitinib, erlotinib, cetuximab, trastuzumab, vandetanib
蛋白质稳定与降解	HSP90 chaperone, proteasome	17AAG, 17DMAG, bortezomib
内分泌信号	ER, aromatase, AR, CYP450c17	Tamoxifen, anastrozole, flutamide, abiraterone
血管生成	VEGF, VEGF-R, integrins, tubulin	Bevacizumab, semaxanib, vatalanib, vitaxin
淋巴管生成	VEGFR-3	PTK/ZK
药物抗性表型	BCR-ABL and EGFR mutations	Dasatinib, bosutinib, nilotinib
细胞运动	C-MET, SRC, ROCK, PLC γ , SDF1-CXCR4	PHA665752, AMD3100
肿瘤宿主交互作用	TGF β , Slit-Robo, Eph-Ephrins, angiopoietins-tie	
表观遗传学事件	Acetylation, methylation	Vorinostat, LAQ824
干细胞	Notch, Hedgehog, Wnt signalling pathways, twist, snail, bmi-1 transcription factors	Cyclopamine
失巢凋亡抗性/存活	TRKB, PI3K, AKT	CEP751, PI103, ZSTK474
蛋白水解/侵袭	uPA, matrix metalloproteinases	Amiloride, marimastat, prinomastat BMS-275291
骨质溶解	Farnesyl diphosphate synthase	Bisphosphonates (pamidronate, clodronate, zoledronate)
破骨细胞形成	RANKL, endothelin receptor	Denosumab, atrasentan
缺氧/糖酵解	HIF1 α , NF κ B, LOX	YC-1, PX-478
细胞因子	CXCL12/CXCR4(SDF1), CCL2/CCR2 (MCP1) IL-6, IL-1, TNF- α	Small molecule (AMD3100), mAb (CNTO888) mAbs (tocilizumab, CNTO328), rIL-1R antagonist (anakinra), mAbs (etanercept, infliximab, adalimumab)

对于许多发生肿瘤的组织而言,自我更新是必要的(如消化道、皮肤、骨髓),在这些组织中一小部分干细胞通过不对称分裂产生子代细胞,经过数次增殖之后才能实现终末分化,且只有极少数的干细胞能够长期存活。也许干细胞正是通过这种方式限制遗传性累积损伤,而当分化和死亡受到抑制时,肿瘤随之发生。干细胞分裂所产生的子代细胞在许多肿瘤中可以为遗传异质性提供证据,可以解释药物敏感性和转移潜能的不同。传统细胞毒性药物能够

杀死增殖的子代细胞(减少肿瘤负荷,即一级细胞动力学的对数杀灭),但无法铲除干细胞寄居的区室,只有极少数病例能够通过后续的免疫重建实现临床治愈。肿瘤干细胞是否来源于正常干细胞目前仍无定论,但如果假设成立,它们应当具备某些共性,如自我更新、通过不对称分裂产生前体细胞、失巢凋亡抗性、永生生化以及耐受环境或肿瘤细胞本身因细胞毒性药物所产生的遗传毒性。首先,作为损伤防御的一部分,正常干细胞存在胞膜转运活性的

增加,可以表达一些肿瘤中多药耐药基因所编码的转运蛋白(药物和毒素的输出泵);其次,干细胞具有激活的DNA修复能力和凋亡抗性,并且它们是相对休眠的状态,极少分裂,可以为子代留下扩增的细胞群。所有这些因素都可以使肿瘤在细胞毒性药物化疗或放疗后能重建肿瘤或转移。最近,有推测迁移的肿瘤干细胞定位于肿瘤侵袭的前沿,呈现EMT和Wnt通路的激活,促进结肠癌的转移。值得注意的是,研究发现运动的细胞是非扩增的,再次提示应该针对这些危险的细胞采用新的治疗性修饰。某些肿瘤干细胞表达我们已认识的分子靶点,如乳腺癌干细胞表达EGFR,但是否表达ER和her-2仍有争议。目前,在干细胞中证实的主要信号转导通路在肿瘤中往往发生异常变化,但总体而言它们不是目前靶向治疗的重点。潜在未发掘的靶点包括Wnt、Hedgehog、TGF β 、Notch、Snail、Bmi-1和Twist等。那么针对肿瘤干细胞治疗是否会损伤正常干细胞?为了回答这个问题,我们需要在大量的研究中更准确的定义和特征化这两大群体^[22]。最近,Krivtsov等^[23]发现慢性淋巴细胞性白血病的小鼠模型中的干细胞与正常造血干细胞存在不同,为寻找肿瘤干细胞的特异性靶点提供了初步证据。

2.3 小干扰RNA(small interfering RNA, siRNA)技术的应用

RNAi是高度特异的在mRNA水平上的基因沉默机制。内源性或外源性dsRNA(double-stranded RNA, dsRNA)在细胞内被切割成21~25 nt siRNA,介导识别并靶向切割同源靶mRNA分子,在细胞质内转录后水平高效、特异性的调节和关闭基因表达,并通过指导基因组表观遗传修饰引起转录水平的基因沉默,因此成为后基因组时代功能基因组学肿瘤研究中最重要的手段之一。体内体外实验证实,以siRNA为基础的治疗可以用于敲除点突变激活的癌基因、抑制血管生成及转移相关基因扩增、表达,对标准方案的放化疗具有增敏作用。Yu等^[24]人通过小鼠实验,发现名为let-7的miRNA在乳腺癌干细胞中表达极低,通过病毒载体,将人工合成蛋白精确导入肿瘤干细胞中,恢复let-7的表达,发现肿瘤干细胞在体外和体内的自我更新、多向分化和成瘤能力等“干细胞特性”均明显被抑制。由此认为siRNA可成为针对乳腺癌干细胞的有效治疗手段。Halder等^[25]将能够促进卵巢癌细胞存活和转移的局部黏着斑激酶(focal adhesion kinase, FAK)转染进脂质体,转染3种卵巢癌细胞系接种至小鼠皮下,发现接受了FAK沉默脂质体的小鼠的肿瘤重量

与对照组相比,减少了44%~72%;联合使用FAK沉默脂质体和药物docetaxel的小鼠,其肿瘤重量减少了94%~98%,且这种联合方案对docetaxel耐药的卵巢癌细胞系同样有效,提示siRNA与标准方案化疗联合,可以降低某些肿瘤的化疗抗性,提高抗转移治疗的疗效。

3 展望

目前,有关肿瘤转移的研究在克隆性形成的早期证实、转移性细胞可追踪靶点的发现等方面取得了长足进步,这些进展在很大程度上得益于造模方法的改进、技术的精准和临床证据的加强。当前的抗转移治疗仍有赖于基础研究的重大突破,如何在体外复制出三维、精确的靶器官转移前生境,如何避免无脊椎动物进行功能基因组筛查时血管生成研究的局限性,如何用基因工程小鼠复制出具备临床特征的转移性肿瘤模型、以及运用微阵列平台从分子标签中获取转移相关的生物学信息等,这些都是我们所面临的巨大挑战。进一步认识转移的分子机制将有助于实现肿瘤研究的“2B”(from the bench to the bed),将基础研究的成果更好地应用于临床的抗转移策略。就临床而言,实现转移的早期预警监测,确定已有靶点在转移中作用的具体阶段,加强靶向药物的敏感性和特异性、确定最佳剂量,将有助于对高转移倾向的患者实施更有效的干预,同时避免对无转移倾向的患者过度治疗(over-medication)。目前,通过单一的治疗措施难以达到抗肿瘤目的,联合手术、放化疗和抗转移药物来延缓或阻断肿瘤的转移复发可能是今后研究的方向。

[参考文献]

- [1] Varambally S, Dhanasekaran SM, Zhou M, *et al.* The polycomb group protein EZH2 is involved in progression of prostate cancer [J]. *Nature*, 2002, 419(6907): 624-629.
- [2] Kaplan RN, Riba RD, Zacharoulis S, *et al.* VEGFR1-positive haematopoietic bone marrow progenitors initiate the pre-metastatic niche [J]. *Nature*, 2005, 438(7069): 820-827.
- [3] Harputluoglu H, Dizdar O, Aksoy S, *et al.* Characteristics of breast cancer patients with central nervous system metastases: a single-center experience [J]. *J Natl Med Assoc*, 2008, 100(5): 521-526.
- [4] Herynk MH, Zhang J, Parikh NU, *et al.* Activation of Src by c-Met overexpression mediates metastatic properties of colorectal carcinoma cells [J]. *J Exp Ther Oncol*, 2007, 6(3): 205-217.
- [5] Gavert N, Ben-Ze'ev A. Epithelial-mesenchymal transition and the invasive potential of tumors [J]. *Trends Mol Med*, 2008, 14(5): 199-209.

- [6] Galliher AJ, Schiemann WP. Beta3 integrin and Src facilitate transforming growth factor-beta mediated induction of epithelial-mesenchymal transition in mammary epithelial cells[J]. *Breast Cancer Res*, 2006, 8(4): R42.
- [7] Lan M, Kojima T, Murata M, *et al.* Phosphorylation of ezrin enhances microvillus length via a p38 MAP-kinase pathway in an immortalized mouse hepatic cell line[J]. *Exp Cell Res*, 2006, 312(2): 111-120.
- [8] Hsu YM, Chen YF, Chou CY, *et al.* KCl cotransporter-3 down-regulates E-cadherin/beta-catenin complex to promote epithelial-mesenchymal transition[J]. *Cancer Res*, 2007, 67(22): 11064-11073.
- [9] Yang MH, Wu MZ, Chiou SH, *et al.* Direct regulation of TWIST by HIF-1alpha promotes metastasis[J]. *Nat Cell Biol*, 2008, 10(3): 295-305.
- [10] Yoshino J, Monkawa T, Tsuji M, *et al.* Snail1 is involved in the renal epithelial-mesenchymal transition[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 362(1): 63-68.
- [11] Jiang YG, Luo Y, He DL, *et al.* Role of Wnt/beta-catenin signaling pathway in epithelial-mesenchymal transition of human prostate cancer induced by hypoxia-inducible factor-1alpha[J]. *Int J Urol*, 2007, 14(11): 1034-1039.
- [12] Bailey JM, Singh PK, Hollingsworth MA. Cancer metastasis facilitated by developmental pathways: sonic hedgehog, notch, and bone morphogenic proteins[J]. *J Cell Biochem*, 2007, 102(4): 829-839.
- [13] Pinkas J, Leder P. MEK1 signaling mediates transformation and metastasis of EpH4 mammary epithelial cells independent of an epithelial to mesenchymal transition[J]. *Cancer Res*, 2002, 62(16): 4781-4790.
- [14] Tarin D, Thompson EW, Newgreen DF. The fallacy of epithelial mesenchymal transition in neoplasia[J]. *Cancer Res*, 2005, 65(14): 5996-6001.
- [15] Christiansen JJ, Rajasekaran AK. Reassessing epithelial to mesenchymal transition as a prerequisite for carcinoma invasion and metastasis[J]. *Cancer Res*, 2006, 66(13): 8319-8326.
- [16] Yu X, Liu L, Cai B, *et al.* Suppression of anoikis by the neurotrophic receptor TrkB in human ovarian cancer[J]. *Cancer Sci*, 2008, 99(3): 543-552.
- [17] Townson JL, Naumov GN, Chambers AF. The role of apoptosis in tumor progression and metastasis[J]. *Curr Mol Med*, 2003, 3(7): 631-642.
- [18] Geiger TR, Peeper DS. Critical role for TrkB kinase function in anoikis suppression, tumorigenesis, and metastasis[J]. *Cancer Res*, 2007, 67(13): 6221-6229.
- [19] Geiger TR, Peeper DS. The neurotrophic receptor TrkB in anoikis resistance and metastasis: a perspective[J]. *Cancer Res*, 2005, 65(16): 7033-7036.
- [20] Sahlgren C, Gustafsson MV, Jin S, *et al.* Notch signaling mediates hypoxia-induced tumor cell migration and invasion[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(17): 6392-6397.
- [21] Cohnheim J. Congenitales, quergestreiftes muskelsarkom der nieren[J]. *Virchows Arch*, 1875; 65: 64.
- [22] Hermann PC, Huber SL, Heeschen C. Metastatic cancer stem cells: a new target for anti-cancer therapy[J]? *Cell Cycle*, 2008, 7(2): 188-193.
- [23] Krivtsov AV, Twomey D, Feng Z, *et al.* Transformation from committed progenitor to leukaemia stem cell initiated by MLL-AF9[J]. *Nature*, 2006, 442(7104): 818-822.
- [24] 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.
- [25] Halder J, Kamat AA, Land en CN Jr, *et al.* Focal adhesion kinase targeting using *in vivo* short interfering RNA delivery in neutral liposomes for ovarian carcinoma therapy[J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(16): 4916-4924.

[收稿日期] 2008-06-03 [修回日期] 2008-07-01

[本文编辑] 韩 丹

欢迎订阅《白血病·淋巴瘤》

《白血病·淋巴瘤》是由中华人民共和国卫生部主管,中华医学会、山西省肿瘤研究所、山西省肿瘤医院主办的国内唯一专门针对血液系统恶性肿瘤的学术期刊,是中华医学会系列杂志之一,被美国《化学文摘》(CA)、俄罗斯《文摘杂志》(AJ)等国际著名检索期刊及国内各大检索数据库收录,为中国科技核心期刊、中国生物医学核心期刊、中国肿瘤学类核心期刊。主要栏目:专论、基础研究、临床研究、讲座、综述、标准与指南、短篇及个案报告、消息等。

为了更好地适应血液肿瘤研究领域的不断扩展,更快、更好地为读者、作者服务,《白血病·淋巴瘤》杂志网站也于2006年10月份正式开通。

《白血病·淋巴瘤》为双月刊,大16开,80页,每逢双月25日出版。每期定价6.00元,全年36.00元。本刊刊号ISSN 1009-9921 CN11-5356/R;邮发代号:22-107,国外发行代号BM4754(中国图书贸易总公司),全国各地邮局(所)均可订阅。如邮局订阅延误,可直接汇款至编辑部补订。

联系地址:山西省太原市职工新街3号 邮编:030013

联系电话:0351-4650389,4650386,传真:0351-4651415

E-mail: bxbllb@163.com,网址: http://www.bxbllb.com.cn