

DOI:10.3872/j.issn.007-385X.2017.06.020

· 综述 ·

肿瘤相关巨噬细胞与甲状腺癌

Tumor associated macrophages and thyroid carcinoma

吕娟¹综述;刘清²,邓智勇¹审阅(1.昆明医科大学第三附属医院核医学科,云南昆明650118;2.昆明医科大学,云南昆明650500)

[摘要] 肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophage, TAM)是肿瘤微环境中的重要组成成分,在促进肿瘤发生发展等方面发挥着重要作用。本文从TAM在甲状腺癌中的募集、对甲状腺癌预后的影响以及TAM相关信号通路在促进甲状腺癌增殖与转移的作用进行综述,为甲状腺癌的靶向治疗提供新的方向。

[关键词] 肿瘤相关巨噬细胞;甲状腺癌;预后;增殖;转移

[中图分类号] R736.1; R730.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1007-385X(2017)06-0685-04

甲状腺癌是内分泌系统最常见的恶性肿瘤。近年来,甲状腺癌发病率持续增长,已成为增长速度最快的恶性肿瘤^[1]。肿瘤微环境是癌症研究新出现的领域,是当前肿瘤研究的热点。越来越多的研究认为甲状腺癌的发生发展及预后与其所处的微环境,尤其是肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophage, TAM)密切相关^[2]。本文就TAM在甲状腺癌的发生发展中的作用作一综述。

1 TAM的来源与功能

巨噬细胞是肿瘤微环境基质细胞中的重要一员,来源于骨髓祖细胞,经过分裂、增殖、分化成为单核细胞,被释放到外周血中分化成为单核细胞,单核细胞再迁移至不同的组织中成为组织特异性巨噬细胞。在不同的环境中,巨噬细胞可以分化为不同的亚群,如通过经典激活途径如脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)、IFN- γ 和TNF- α 等刺激下分化成活化的M1型;经过替代激活途径,如IL-4、IL-13、IL-10及免疫复合物激活为M2型。他们在功能上存在显著差异,M1型诱发炎症反应、发挥抗肿瘤活性;相反,M2型促进血管生成、组织重塑,发挥抗炎、肿瘤免疫抑制作用。在不同细胞因子诱导下,两种类型的巨噬细胞可以相互转化^[3-4]。存在于肿瘤微环境中的巨噬细胞,被称为TAM,大部分表现为M2型,可促进肿瘤侵袭、转移,促进肿瘤血管新生等,在调节肿瘤生长、进展等方面发挥着重要作用^[5-6]。

2 TAM在甲状腺癌中的作用

2.1 TAM在甲状腺癌中的募集

研究^[7]发现,肿瘤微环境释放CC类趋化因子

配体(chemokine C-C motif ligand, CCL)如CCL2、CCL5、CCL7以及CXC类趋化因子配体(chemokine C-X-C motif ligand 1, CXCL1)等趋化因子募集单核巨噬细胞至肿瘤组织,其中CCL2的研究最为广泛,其表达水平与TAM的浸润数量呈正相关。有研究^[8-9]发现,甲状腺滤泡状癌(follicular thyroid carcinoma, FTC)中CCL15是最为丰富的趋化因子,通过分泌CCL15,甲状腺滤泡状癌细胞来源的培养液能增强募集THP-1细胞(人单核细胞株,因其经体外PMA诱导可分化为巨噬细胞,并具有TAM相似的标记与功能,常用来模拟TAM进行实验研究)的趋化性,抗体中和CCL15后THP-1细胞的迁移能力明显下降,提示FTC可以通过表达CCL15而募集TAM^[10]。Kim等^[11]经免疫组化检测发现,CD163⁺TAM高表达组甲状腺未分化癌(anaplastic thyroid carcinoma, ATC)的肿瘤细胞及间质细胞中同时高表达CXC趋化因子受体4(C-X-C chemokine receptor type 4, CXCR4),且白细胞分化CD163、CXCR4的表达呈正相关。有研究^[12]显示,肿瘤微环境中趋化因子CXCL12可以通过与CXCR4结合进而募集TAM,提示ATC可能通过释放CXCL12,同时高表达

[基金项目] 云南省科技厅-昆明医科大学应用基础研究联合专项基金资助项目(No. 201501UH00592)。Project supported by the Joint Program of Yunnan Province and Kunming Medical University (No. 201501UH00592)

[作者简介] 吕娟(1987-),女,硕士生,住院医师,主要从事肿瘤学研究, E-mail: lvjuan610711@163.com

[通信作者] 刘清(LIU Qing, corresponding author),博士,讲师,主要从事公共卫生研究, E-mail: 56534779@qq.com; 邓智勇(DENG Zhiyong, co-corresponding author),硕士,主任医师,硕士生导师,主要从事肿瘤学、核医学研究, E-mail: 13888158986@163.com

受体 CXCR4 以募集更多的 TAM。此外, 集落刺激因子 1 (colony stimulating factor 1, CSF1)、巨噬细胞集落刺激因子 (macrophage colony stimulating factor, M-CSF)、血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 等细胞因子也可以募集 TAM^[13]。Ryder 等^[14] 研究发现, CSF1、CCL2 是 TAM 强有力的趋化物, 能够募集大量的 TAM 至甲状腺乳头状癌 (papillary thyroid carcinoma, PTC) 组织中。还有研究^[15] 发现, 激活 BRAF-MAPK 通路能促进 TAM 相关趋化因子的表达, 募集更多的 TAM 至甲状腺癌组织进而发挥促癌作用。

2.2 TAM 与甲状腺癌的预后

甲状腺癌根据分化程度主要分为分化型甲状腺癌 (differentiated thyroid carcinomas, DTC) 和未分化癌 (anaplastic thyroid carcinomas, ATC), 其中 DTC 包括乳头状癌 (papillary thyroid carcinoma, PTC)、FTC、Hürthle 细胞癌 (Hürthle cell carcinoma)、髓样癌 (medullary thyroid carcinoma, MTC)。大多数 DTC 患者通过“手术 + ¹³¹I + 甲状腺素”综合治疗模式可以获得长期的 DFS, 10 年生存率可达 80% ~ 95%^[16-17]。然而, 超过 20% 的患者 PD, 其中有近 1/3 的病灶因肿瘤失分化而无法摄取 ¹³¹I, 成为 ¹³¹I 难治性甲状腺癌^[18]。ATC 侵袭性极强, 因其本身不能摄碘, 所以无法选择 ¹³¹I 治疗, 并且 ATC 患者病情发展迅猛, 目前尚无有效的治疗方法, 一旦明确诊断, 患者平均 DFS 不超过 6 个月, 死亡率接近 100%^[19-20]。由此可以看出, 分化程度越低的甲状腺癌其恶性程度越高, 患者预后越差。

临床上又可将甲状腺癌分为高分化型 (well-differentiated, WDTC)、低分化型 (poorly differentiated, PDTC) 和失分化 / 未分化型 (dedifferentiated/anaplastic, DDTC/ATC)。WDTC 主要包括 PTC、FTC、Hürthle 细胞癌^[21]。研究^[22-23] 发现, CD68⁺ TAM 在 PTC 中表达率近 70%, ATC 中 TAM 浸润也超过有核细胞的一半。Ryder 等^[24] 通过检测发现, CD68⁺ TAM 在甲状腺癌中的浸润分布为: WDTC (27%)、PDTC (54%)、ATC (95%), PDTC 中 TAM 浸润越多越易侵犯包膜、发生腺外浸润, 明显降低患者生存期。也有大量研究^[24-26] 表明, TAM 与甲状腺癌的不良预后呈正相关。由此可见, 分化程度越低、恶性程度越高的甲状腺癌中 TAM 浸润越多, 患者预后越差。有研究者^[27] 检测了 398 例 DTC, 发现 TAM 在发生进展及转移的癌组织中浸润更多。然而, 相互矛盾的是 TAM 浸润越多的患者 DFS 越长。如何解释这种现象呢? 这也许和肿瘤微环境相关^[26], 低分

化或未分化型甲状腺癌微环境主要发挥促癌作用, 反之, 高分化型甲状腺癌微环境以抑癌作用占优势, 而这种推测还有待于进一步研究。

2.3 TAM 与甲状腺癌的增殖及转移

自发现 TAM 在甲状腺癌中浸润的证据以来, 大量研究^[24-25] 显示, TAM 浸润密度与肿瘤细胞浸润、淋巴结转移、肿瘤 TNM 分期密切相关, 提示 TAM 在肿瘤的增殖和转移过程中发挥着重要作用。Ryder 等^[14-28] 在 BRAFV600E 突变的 PTC 小鼠体内成瘤模型中特异性阻断 TAM 上的 CCR2 (趋化因子 CCL2 的受体), 可以选择性耗竭 TAM。肿瘤体积随之减小, 细胞增殖能力明显下降; 自身缺乏 *CSF-1* 基因或者药物阻断 *CSF-1/CSF-1R* 的 PTC 小鼠肿瘤中 TAM 的募集更少, 肿瘤体积也明显减小。Kim 等^[29] 通过检测淋巴结转移阳性的 PTC 中 TAM 的表达情况, 发现 CD68⁺ TAM 高表达组肿瘤体积比低表达组大。以上研究提示 TAM 能够促进甲状腺癌细胞增殖, 促进肿瘤生长。

研究^[30] 显示, 组织浸润和转移是肿瘤的十大特征之一, TAM 可以分泌多种细胞因子促进甲状腺癌转移。有研究^[31] 将 TAM 来源的培养液用来培养 PTC 肿瘤细胞, 发现其侵袭能力明显增强, 进一步研究发现这是由于 TAM 释放 CXCL8, 靶向于肿瘤细胞上的 CXCR1/2 (CXCL8 的受体) 引发的, 而这也 在体内成瘤实验中得到验证, TAM 释放的 CXCL8 能促进 PTC 的转移。另一项研究^[32] 也发现, TAM 释放 CXCL16 能明显增强 PTC 细胞的侵袭能力, 同时, 磷酸化的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 Akt (又称 PKB) 表达也增多, 而使用 CXCL16 的中和抗体或 Akt 抑制剂均能削弱 PTC 细胞的侵袭能力。

3 结 语

综上所述, 肿瘤微环境下肿瘤细胞释放趋化因子等信号募集大量的 TAM 至甲状腺癌组织中, 明显影响甲状腺癌预后, TAM 通过调节相关肿瘤信号通路在甲状腺癌的增殖、转移过程中发挥着重要作用。目前, 临床上主要通过耗竭肿瘤区域的 TAM^[33] 或诱导 TAM 重新分化^[34] 等手段进行抗肿瘤治疗, 然而, 治疗过程中如何针对性地区分肿瘤巨噬细胞的不同亚型, 以及如何更好地诱导 TAM 向 M1 型定向分化仍需深入研究, 但靶向 TAM 与肿瘤的相关信号通路可能会成为一种不错的选择。本文中提出 TAM 通过 CXCL8 和 CXCL16 促进甲状腺癌的侵袭和转移, 使用特异性的通路阻断剂能明显削弱这一过程, 这将为甲状腺癌的靶向治疗提供新的方向。

[参 考 文 献]

- [1] MILLER K D, SIEGEL R L, LIN C C, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016. [J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(4): 271-289. DOI: 10.3322/caac.21349.
- [2] PUSZTASZERI M P, FAQUIN W C, SADOW P M. Tumor-associated inflammatory cells in thyroid carcinomas[J]. *Surg Pathol Clin*, 2014, 7(4): 501-514. DOI: 10.1016/j.path.2014.08.006.
- [3] LUMENG C N, BODZIN J L, SALTIEL A R. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization[J]. *J Clin Invest*, 2007, 117(1): 175-184. DOI: 10.1172/JCI29881.
- [4] AUFRAY C, FOGG D, GARFA M, et al. Monitoring of blood vessels and tissues by a population of monocytes with patrolling behavior[J]. *Science*, 2007, 317(5838): 666-6670. DOI: 10.1126/science.1142883.
- [5] KOMOHARA Y, JINUSHI M, TAKEYA M. Clinical significance of macrophage heterogeneity in human malignant tumors[J]. *Cancer Sci*, 2014, 105(1): 1-8. DOI: 10.1111/cas.12314.
- [6] JINUSHI M, KOMOHARA Y. Tumor-associated macrophages as an emerging target against tumors: creating a new path from bench to bedside[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1855(2): 123-130. DOI: 10.1016/j.bbcan.2015.01.002.
- [7] MANTOVANI A, SOZZANI S, LOCATI M, et al. Macrophage polarization: tumor-associated macrophages as a paradigm for polarized M2 mononuclear phagocytes[J]. *Trends Immunol*, 2002, 23(11): 549-555.
- [8] TJIU J W, CHEN J S, SHUN C T, et al. Tumor-associated macrophage-induced invasion and angiogenesis of human basal cell carcinoma cells by cyclooxygenase-2 induction[J]. *J Invest Dermatol*, 2009, 129(4): 1016-1025. DOI: 10.1038/jid.2008.310.
- [9] KANG F B, WANG L, LI D, et al. Hepatocellular carcinomas promote tumor-associated macrophage M2-polarization via increased B7-H3 expression[J]. *Oncol Rep*, 2015, 33(1): 274-282. DOI: 10.3892/or.2014.3587.
- [10] HUANG F J, ZHOU X Y, YE L, et al. Follicular thyroid carcinoma but not adenoma recruits tumor-associated macrophages by releasing CCL15[J/OL]. *BMC Cancer*, 2016, 16: 98[2017-02-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4753660/>. DOI: 10.1186/s12885-016-2114-7.
- [11] KIM D I, KIM E, KIM Y A, et al. Macrophage densities correlated with CXCL12 chemokine receptor 4 expression and related with poor survival in anaplastic thyroid cancer[J]. *Endocrinol Metab (Seoul)*, 2016, 31(3): 469-475. DOI: 10.3803/EnM.2016.31.3.469.
- [12] BOIMEL P J, SMIRNOVA T, ZHOU Z N, et al. Contribution of CXCL12 secretion to invasion of breast cancer cells[J/OL]. *Breast Cancer Res*, 2012, 14(1): R23[2017-02-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3496141/>. DOI: 10.1186/bcr3108.
- [13] TAKEYA M, KOMOHARA Y. Role of tumor-associated macrophages in human malignancies: friend or foe? [J]. *Pathol Int*, 2016, 66(9): 491-505. DOI: 10.1111/pin.12440.
- [14] RYDER M, GILD M, HOHL T M, et al. Genetic and pharmacological targeting of CSF-1/CSF-1R inhibits tumor-associated macrophages and impairs BRAF-induced thyroid cancer progression[J/OL]. *PLoS One*, 2013, 8(1): e54302[2017-02-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3553126/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0054302.
- [15] MESA C J, MIRZA M, MITSUTAKE N, et al. Conditional activation of RET/PTC3 and BRAFV600E in thyroid cells is associated with gene expression profiles that predict a preferential role of BRAF in extracellular matrix remodeling[J]. *Cancer Res*, 2006, 66(13): 6521-6529. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-0739.
- [16] CHUNG J K, YOUN H W, KANG J H, et al. Sodium iodide symporter and the radioiodine treatment of thyroid carcinoma[J]. *Nucl Med Mol Imaging*, 2010, 44(1): 4-14. DOI: 10.1007/s13139-009-0016-1.
- [17] SAMPSON E, BRIERLEY J D, LE L W, et al. Clinical management and outcome of papillary and follicular (differentiated) thyroid cancer presenting with distant metastasis at diagnosis[J]. *Cancer*, 2007, 110(7): 1451-1456. DOI: 10.1002/cncr.22956.
- [18] CHUNG J K, CHEON G J. Radioiodine therapy in differentiated thyroid cancer: the first targeted therapy in oncology[J]. *Endocrinol Metab (Seoul)*, 2014, 29(3): 233-239. DOI: 10.3803/EnM.2014.29.3.233.
- [19] BRIGNARDELLO E, PALESTINI N, FELICETTI F, et al. Early surgery and survival of patients with anaplastic thyroid carcinoma: analysis of a case series referred to a single institution between 1999 and 2012[J]. *Thyroid*, 2014, 24(11): 1600-1606. DOI: 10.1089/thy.2014.0004.
- [20] ARE C, SHAHA A R. Anaplastic thyroid carcinoma: biology, pathogenesis, prognostic factors, and treatment approaches[J]. *Ann Surg Oncol*, 2006, 13(4): 453-464. DOI: 10.1245/ASO.2006.05.042.
- [21] PATEL K N, SHAHA A R. Poorly differentiated and anaplastic thyroid cancer[J]. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*, 2014, 22(2): 121-126. DOI: 10.1097/MOO.0000000000000037.
- [22] FIUMARA A, BELFIORE A, RUSSO G, et al. In situ evidence of neoplastic cell phagocytosis by macrophages in papillary thyroid cancer[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997, 82(5): 1615-1620. DOI: 10.1210/jcem.82.5.3909.
- [23] CAILLOU B, TALBOT M, WEYEMI U, et al. Tumor-associated macrophages (TAMs) form an interconnected cellular supportive network in anaplastic thyroid carcinoma[J/OL]. *PLoS One*, 2011, 6(7): e22567[2017-02-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3141071/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0022567.
- [24] RYDER M, GHOSSEIN RA, RICARTE-FILHO J C, et al. Increased density of tumor-associated macrophages is associated with decreased survival in advanced thyroid cancer[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2008, 15(4): 1069-1074. DOI: 10.1677/ERC-08-0036.
- [25] TANAKA K, KUREBAYASHI J, SOHDA M, et al. The expression of monocyte chemoattractant protein-1 in papillary thyroid carcinoma

- ma is correlated with lymph node metastasis and tumor recurrence [J]. *Thyroid*, 2009, 19(1): 21-25. DOI: 10. 1089/thy. 2008. 0237.
- [26] CUNHA L L, MARCELLO M A, WARD L S. The role of the inflammatory microenvironment in thyroid carcinogenesis[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2014, 21(3): R85-R103. DOI: 10. 1530/ERC-13-0431.
- [27] CUNHA L L, MORARI E C, GUIHEN A C, et al. Infiltration of a mixture of immune cells may be related to good prognosis in patients with differentiated thyroid carcinoma[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2012, 77(6): 918-925. DOI: 10. 1111/j. 1365-2265. 2012. 04482. x.
- [28] HERRMANN G, SCHUMM-DRAEGER P M, MULLER C, et al. T lymphocytes, CD68-positive cells and vascularisation in thyroid carcinomas[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 1994, 120(3): 651-656.
- [29] KIM S, CHO S W, MIN H S, et al. The expression of tumor-associated macrophages in papillary thyroid carcinoma[J]. *Endocrinol Metab (Seoul)*, 2013, 28(3): 192-198. DOI: 10. 3803/EnM. 2013. 28. 3. 192.
- [30] HANAHAN D, WEINBERG R A. Hallmarks of cancer: the next generation[J]. *Cell*, 2011, 144(5): 646-674. DOI: 10. 1016/j. cell. 2011. 02. 013.
- [31] FANG W, YE L, SHEN L, et al. Tumor & associated macrophages promote the metastatic potential of thyroid papillary cancer by releasing CXCL8[J]. *Carcinogenesis*, 2014, 35(8): 1780-1787. DOI: 10. 1093/carcin/bgu060.
- [32] CHO S W, KIM Y A, SUN H J, et al. CXCL16 signaling mediated macrophage effects on tumor invasion of papillary thyroid carcinoma[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2016, 23(2): 113-124. DOI: 10. 1530/ERC-15-0196.
- [33] SPRINZL M F, PUSCHNIK A, SCHLITTER A M, et al. Sorafenib inhibits macrophage-induced growth of hepatoma cells by interference with insulin-like growth factor-1 secretion[J]. *J Hepatol*, 2015, 62(4): 863-870. DOI: 10. 1016/j. jhep. 2014. 11. 011.
- [34] BANERJEE S, HALDER K, GHOSH S, et al. The combination of a novel immunomodulator with a regulatory T cell suppressing antibody (DTA-1) regress advanced stage B16F10 solid tumor by repolarizing tumor associated macrophages in situ[J/OL]. *Oncoimmunology*, 2015, 4(3): e995559[2017-02-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4404885/>. DOI: 10. 1080/2162402X. 2014. 995559.
- [收稿日期] 2017 - 01 - 17 [修回日期] 2017 - 04 - 12
[本文编辑] 王映红

· 会 讯 ·

第十五届全国肿瘤生物治疗大会暨第六届 CMI 国际免疫学研讨会会议通知

为促进我国肿瘤免疫学及肿瘤生物治疗的研究,推动肿瘤与免疫学在国际学术领域的交流与合作,于2017年6月21-23日在安徽省合肥市召开“第十五届全国肿瘤生物治疗大会暨第六届 CMI 国际免疫学研讨会”。本次会议由中国免疫学会和中国抗癌协会共同主办,中国科技大学生命学院和中国科学院天然免疫与慢性疾病重点实验室承办,《中国肿瘤生物治疗杂志》与《Cellular Molecular Immunology》期刊编辑部协办。中国医学科学院院长、北京协和医学院院长曹雪涛院士、中国科技大学田志刚教授、中国医学科学院基础医学研究所黄波教授及中国科技大学肖卫华教授担任大会共同主席。大会将邀请来自美国、德国、瑞典、意大利等国家的10位本领域顶尖级学者以及国内15位知名专家做学术报告和交流。

会议内容涉及肿瘤抗原、肿瘤干细胞、肿瘤微环境和逃逸机制、肿瘤生物治疗的新理论与新策略、肿瘤生物治疗的临床应用与评价、细胞治疗(包括造血干细胞和骨髓移植)、抗体治疗、细胞因子治疗、疫苗治疗、基因治疗、生物反应调节剂(包括中药)、生物治疗相关的综合治疗等研究领域的前沿进展。欢迎国内外同仁踊跃参会。

一、会议时间

1. 报到注册:2017年6月21日全天
2. 学术会议:2017年6月22-23日全天

二、会议地点

1. 会议地点:合肥市政务区东流路888号天鹅湖大酒店国际厅; 2. 报到地点:天鹅湖大酒店一楼大厅

三、联系方式

会议联系人:魏薇、张伟娜、姚婕(中国免疫学会秘书处,010-69156451、85113258,weiwei_csi@163.com,

zhangweina_csi@163.com,csi_mail@163.com)

刘岗(中国科学技术大学生命学院,13865999680,liugang@ustc.edu.cn)

会议网站:2017NCTIT.medmeeting.org;网站联系人:陈朱波(中国免疫学会秘书处),chenzhuo0905@163.com

中国免疫学会肿瘤免疫与生物治疗分会
中国抗癌协会肿瘤生物治疗专业委员会