

# 一、肿瘤转移：从细胞扩散到在特定远隔器官克隆性增殖

肿瘤能从原发灶处转移至远隔器官，这是大部分恶性肿瘤都具有的一大特征。但是不同的肿瘤，其转移的过程也是各不相同的。从肿瘤细胞的起源、细胞的内在固有特征、与组织的亲和力，到细胞在人体内的循环模式，这一切因素都共同决定了肿瘤在人体内传播的范围，以及肿瘤转移至重要器官的过程和转移灶的严重程度。不同肿瘤的转移过程之间具有如此明显的差异，这让我们想到一个重要问题，肿瘤的转移性状是否也存在进化呢？肿瘤转移的遗传决定因子是什么？又是何种机制对转移细胞进行选择的呢？

我们通常都把肿瘤的转移过程分成多个步骤。首先，肿瘤细胞从原发灶处脱离下来，在体内传播至另一远隔器官，然后在该部位克隆性增殖形成转移灶。针对不同的肿瘤，该步骤会出现在不同的器官组织内，出现的速度也有所差异，在临床上采取的治疗方法也有所不同。因此，我们目前面临的问题是如何在现有的肿瘤转移研究模型中加入多种生物学的因素。

肿瘤转移最为突出的一大特征就是各种不同的肿瘤能在人体内相同或不同的部位形成转移灶（表1）。虽然我们已经找到部分促进肿瘤转移的基因，但到目前为止还没弄清楚不同的肿瘤细胞是如何利用这些基因，以及在何种程度上利用这些基因，来帮助肿瘤细胞转移到体内同一部位的。有些肿瘤的转移目标器官要比其它肿瘤特异得多，比如前列腺癌几乎只会转移到骨，而黑色素瘤毫无例外地只会转移到肝脏。另一项重要的因素就是肿瘤转移的时像问题，比如乳腺癌和肺腺癌都会在相同的几个器官，例如骨、肺、肝脏和脑部发生复发，但是这两种肿瘤转移的动力学特性却完全不同。乳腺癌复发通常都发生在几年甚至是几十年之后，但是肺腺癌通常在几个月之后就会在远隔器官发现新的转移灶。由此可见，肿瘤细胞侵入其它器官的能力并不总是与它们侵入远隔器官之后继续克隆性增殖的能力正相关的。肿瘤细胞浸润远隔器官与在该处克隆性增殖之间的这段时间差就是临床上所说的转移潜伏期。那么在人体内散播的肿瘤细胞又是如何在新的“领地”开始克隆性增殖的呢？又是什么使得这些细胞能够在获得克隆性增殖能力之前一直以潜伏浸润的方式生存下来的呢？很多有关肿瘤转移器官特异性的问题与肿瘤起源及其转移潜伏期之间关系的问题我们都还无法回答，但是最近的科研进展为我们提供了一些线索和科研框架，凭借这些基础，我们将有望解答上述问题。

表1 常见实体瘤的转移部位

肿瘤类型	常见转移部位
乳腺癌	骨、肺、肝、脑
肺腺癌	脑、骨、肾上腺、肝
皮肤黑色素瘤	肺、脑、皮肤、肝
结肠癌	肝、肺
胰腺癌	肝、肺
前列腺癌	骨
肉瘤	肺
葡萄膜黑色素瘤	肝



# 1. 肿瘤转移的步骤、目的地以及转移过程

我们通常都将肿瘤转移过程简单地分为以下几个步骤，即局部浸润（local invasion）、渗入血管（intravasation）、随血液循环系统转移并在其中存活、移出血管（extravasation）、在新的部位定居并增殖。这种概括很好地体现了恶性肿瘤转移行为复杂的生物学过程（图1）。我们已经逐渐弄清楚了上述这些步骤的具体过程，也发现了一些参与肿瘤转移过程的遗传以及表型决定因子。其中第一个发挥作用的机制就是基因突变从而导致细胞癌变，即细胞获得了永生能力，可以耐受细胞分裂时发生的错误以及不稳定的基因组等致死因素，并一直都保持原始表型；同时激发其它细胞的自主性功能，比如转化细胞使其形成肿瘤细胞等等。恶性细胞可能在后来的转移过程当中继续发生致瘤性突变，因为我们发现，在条件依赖致癌基因ErbB2（也被称为Neu基因或Her2基因）小鼠乳腺癌动物模型中，转移灶会随着该基因的出现或消失而出现或消退。此外，如果使用ERBB2抗体来治疗ERBB2基因阳性的人乳腺癌患者，则可以提高处于病情无进展阶段患者的存活率。

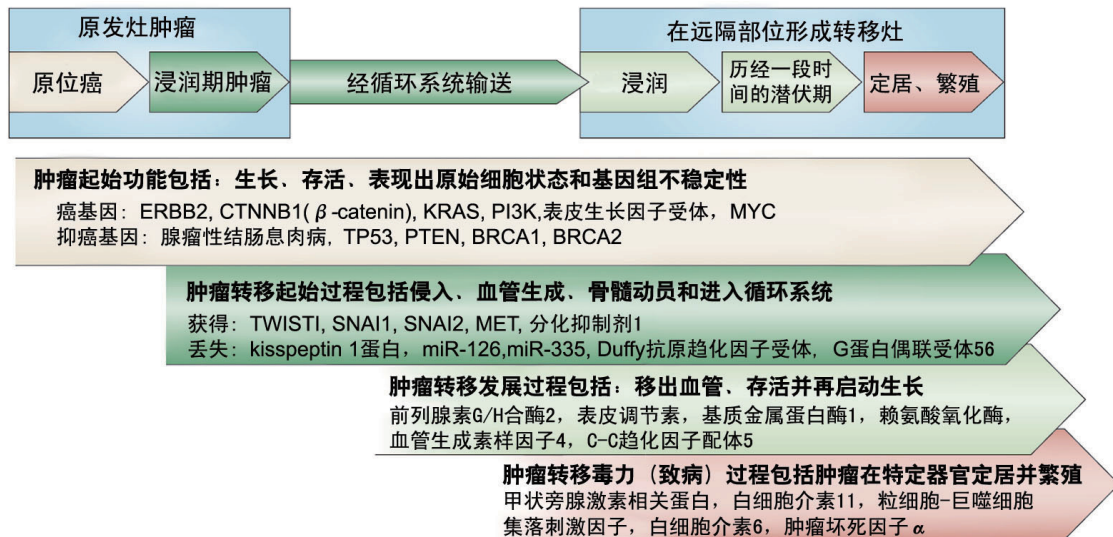


图1 肿瘤转移的基本过程以及肿瘤转移基因简介。肿瘤转移的基本步骤包括：原发肿瘤发展成为侵袭性肿瘤，肿瘤细胞进入淋巴系统和血液循环系统并随之在体内转移。存活下来的循环癌细胞继而继续侵袭远隔器官。在转移至新环境之后，肿瘤细胞会继续生长形成临床可见的转移灶，这期间可以有，也可以没有潜伏期。上述这些转移步骤都是由肿瘤细胞自身或者其周围的肿瘤间质所完成的。除了形成初生癌（incipient carcinoma）的肿瘤转移起始作用之外，肿瘤转移还需要其它与肿瘤转移起始基因不同的肿瘤转移进展基因和肿瘤转移毒力基因的作用。这些基因作用可以通过肿瘤细胞发生遗传或表型突变而获得，正是这些基因赋予了循环肿瘤细胞浸润、在潜伏期存活以及在远隔器官定居、生存及繁殖的能力。

不过，致癌性转化（Oncogenic transformation）还不足以赋予肿瘤细胞转移的能力，因为在很多致癌性转化的小鼠模型中都没有观察到肿瘤自动发生转移的现象，我们也没有发现有那些患者体内的肿瘤散播细胞没有形成转移灶。因此，发生致癌性转化的细胞还必须获得其它的

能力才能冲破体内的重重阻力，发生转移。除了在局部形成侵袭性病灶之外，肿瘤细胞还必须能够进入循环系统转移到远隔器官。一旦肿瘤细胞浸润到新的组织器官，只要能在该处存活下来，就一定会形成一个侵袭性的克隆，并逐渐侵蚀整个器官。因此，浸润远隔器官并在此处克隆性增殖，是原发灶肿瘤形成转移灶必须经历的两大步骤，这两大步骤之间的间隔时间，即介入潜伏期（intervening latency）的时间长短依不同类型的肿瘤而各有差异。

如果说上述这些肿瘤转移过程中依次发生的各个事件是衡量肿瘤转移的一个维度的话，那么肿瘤转移的动力学特性就是衡量肿瘤转移的另一个维度，而肿瘤转移到的新部位就是衡量肿瘤转移的第三个维度。每一个组织器官的微环境以及它们赖以抵挡肿瘤细胞浸润的屏障都是各不相同的（图2）。因此，从大体上来说，肿瘤转移的步骤对所有类型的肿瘤来说可能都一样，但是不同的肿瘤要转移到不同的器官则还是需要各不相同的浸润以及定居和克隆增殖能力的，正所谓八仙过海，各显神通。

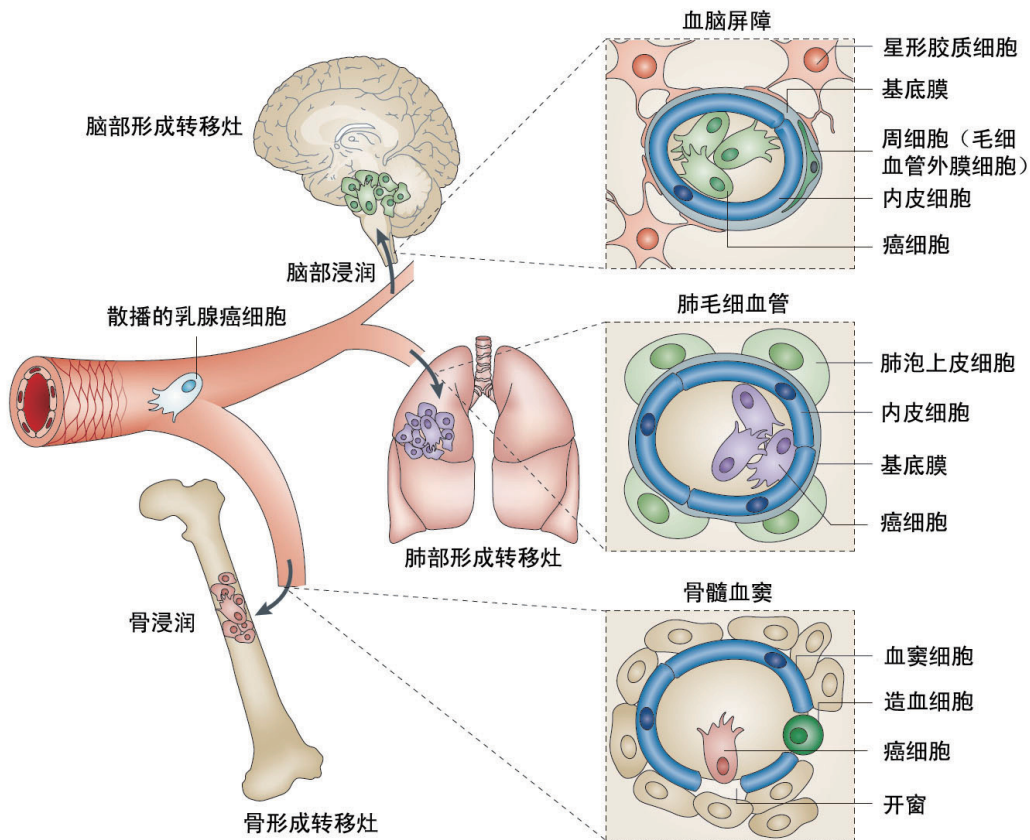


图2 组织肿瘤转移的器官特有屏障。人体的不同器官各有独特的屏障以抵挡肿瘤转移，图中以乳腺癌和各个器官的毛细血管壁解剖学特征为例，具体介绍各种屏障的组成及作用。进入循环系统的乳腺癌细胞如果具备了足够的“实力”移出毛细血管，那么就能在远隔器官处形成新的转移灶。与肺毛细血管壁连续的结构不同，骨髓血窦毛细血管多孔的解剖学特点使其非常适于肿瘤细胞进入。脑毛细血管对于肿瘤细胞来说很难穿透，这是因为脑部具有独特的血脑屏障。肿瘤细胞必须具有足够的渗透能力才能穿透这层屏障，浸润脑组织。肿瘤细胞必须具备的这些能力可能对于原发肿瘤来说能带来生长优势，比如血管重构能力；这些能力也可能是肿瘤所处微环境的信号对肿瘤细胞作用的结果，可能对于原发灶细胞没有任何好处。



## 2. 肿瘤转移基因

所有参与肿瘤转移事件的基因大致可以分为以下几类，即转移起始基因（**metastasis initiation gene**）、转移进展基因（**metastasis progression gene**）和转移毒力基因（**metastasis virulence gene**）（图1）。

所谓肿瘤转移起始基因，就是那些在原发灶部位或转移灶部位能促使已转化肿瘤细胞侵入周围组织并吸引支持性间质（**supportive stroma**）促进肿瘤细胞分散的基因。这些基因能够增强肿瘤细胞的活动力，如促进上皮-间质转化（**epithelial-mesenchymal transition, EMT**），促进细胞外基质降解，促进骨髓原始细胞动员（**bone marrow progenitor mobilization**），促进血管生成以及帮助肿瘤细胞逃避机体免疫系统的杀灭等。比如EMT过程就受到机体发育过程的调控，而机体的发育过程又受到一系列转录因子，如**TWIST1**、**SNAI1**和**SNAI2**（也被称为**SLUG**）等的调控。还有一些因子参与决定肿瘤细胞的浸润，比如肝细胞生长因子受体（**hepatocyte growth factor receptor, HGFR**）信号通路组份，乳腺癌患者常见的异粘蛋白（**metadherin**），以及结肠癌中的转移相关结肠癌1基因（**metastasis-associated in colon cancer 1, MACC1**基因）等。肿瘤转移细胞的生长还会因为一些非编码RNA的抑制而启动，比如乳腺癌中的**miR-126**和结肠癌中的**miR-335**等。这些转移起始基因的表达以及它们靶点的表达都预示着患者的预后不佳。

处于循环系统中的肿瘤细胞侵入远隔器官的过程还包括细胞穿越毛细血管壁的过程以及在被侵入器官存活的过程。从原发灶处新鲜脱落的恶性细胞必须具有上述这两项能力才能成功形成转移灶。这些能力都是肿瘤细胞在脱离原发灶之后，由于某些基因被激活从而赋予转移细胞的。不过虽然这些基因是在转移过程中发挥作用，但是它们在原发灶细胞中可能已经能够大量表达了。我们将这些基因称为转移进展基因。

转移进展基因在原发灶与转移灶分别发挥的作用与由转移起始基因介导的肿瘤浸润过程完全不同。我们将在背景知识1和图3中详细介绍转移进展基因及其作用机制。由于人体不同器官毛细血管的结构与血管壁的组成情况，以及血管周围的组织情况各不相同，因此，针对不同转移器官（部位）的转移细胞的浸润能力、存活能力和定居繁殖能力也会有所差异。如此说来，在原发灶细胞中表达的能够促使肿瘤转移的基因应该能够向我们提供一些信号，帮助我们判断出肿瘤可能会转移到什么部位。

还有一些基因能够帮助肿瘤细胞在转移部位定居、繁殖，这些基因的表达就只有在肿瘤细胞成功转移到达目的地之后才能被检测到了。我们将这类基因称为转移毒力基因，因为这类基因的表达能够真正展现出转移肿瘤细胞的组织偏好性。比如，破骨细胞活动因子（**osteoclast-mobilizing factor**）、甲状旁腺激素相关蛋白（**parathyroid hormone-related protein, PTHRP**）和白介素11（**interleukin 11, IL-11**）并不能为原发灶处的乳腺癌细胞提供任何帮助，但是它们能够帮助乳腺癌细胞转移到骨组织并形成转移灶。如果转移毒力基因的表达失控，得以大量表达，那么它们对细胞造成的影响就不仅会是像在基因组不稳定情况下那样造成随机的效应，而是会给肿瘤细胞造成一种稳定的选择优势，使肿瘤细胞非常适合在某种组织中生长。不过转移毒力基因无助于对肿瘤做出任何预测。


 小贴士

肿瘤转移过程可以被看做由一系列先后发生的独立事件所组成，这些事件分别受到不同类型的肿瘤转移基因调控。

对于每一种肿瘤来说，它们肿瘤转移的动力学特征和转移靶点都是不一样的。

某些肿瘤具有很长的转移潜伏期，说明这些转移细胞在新的寄生地也发生了进一步的进化。如果肿瘤细胞在原发灶处就已经获得了它所需要的转移能力，那么它形成转移灶的速度就会快得多。

肿瘤转移细胞的组织特异性是由它们特异性的浸润和定居繁殖能力所决定的。

我们在制定治疗方案时应该认识到肿瘤转移潜伏期和组织特异性这两大特征的重要性。

### 背景知识1：能够调控原发肿瘤转移的因子

在原发肿瘤细胞里能调控肿瘤转移活性的基因也会表达，这似乎看起来很矛盾。为什么这些只会在远隔器官处发挥作用的基因在原发灶部位就开始表达，此时原发灶细胞并没有受到转移灶部位微环境的选择压力呀？根据最近的研究进展，我们可以得出多种不同的答案。原发灶肿瘤细胞中肿瘤转移起始基因会表达是因为肿瘤细胞要向外发展就需要有运动能力、侵袭能力、血管生成能力和免疫逃避能力。相比之下，原发肿瘤细胞里肿瘤转移进展基因的大量表达则有着更为复杂的机制。在试验中发现，乳腺癌细胞中如果有前列腺素G/H合成酶2（prostaglandin G/H synthase 2, PTGS2, 又名COX2）的表达，基质金属蛋白酶1（matrix metalloproteinase 1）的表达以及表皮生长因子受体（epidermal growth factor receptor）的配体——外调蛋白（epiregulin）的表达都能促进血管生成。当这些基因有表达的细胞进入血液循环系统之后，这些基因还能增强肿瘤细胞移出血管进入肺实质的能力。这些肿瘤转移进展基因在原发灶肿瘤细胞内大量表达，是因为它们能通过一种特殊的效应帮助肿瘤细胞生长。但它们在转移灶细胞中表达后则会通过另一种效应帮助转移细胞生长。

肿瘤转移起始基因和肿瘤转移进展基因之间的划分并不十分明确。我们最开始认为，肿瘤转移过程的调控因子是针对一个进程发挥调控作用的，但实际上它们也可能会参与到对其它转移过程的调控之中。比如，低氧调控基因（hypoxia-regulated gene）——赖氨酰氧化酶基因（lysyl oxidase）被认为是导致人乳腺癌复发的元凶，但它最初被发现是因为它能够增强肿瘤细胞的侵袭能力。最近的研究表明，赖氨酰氧化酶在肺脏和肝脏系统中的分泌可能会通过细胞外基质的作用促进机体中的散播肿瘤细胞定居到这两个器官，因为细胞外基质可以通过招募CD11b骨髓细胞形成一个促进转移灶形成的微环境。

在另一些情况下，原发灶肿瘤细胞中促转移基因（pro-metastatic gene）的表达可能也是众多对原发细胞成瘤毫无帮助的事件之一。比如，这些促转移基因的表达可能是肿瘤细胞对肿瘤所处微环境中细胞因子的一种反应（图3）。骨髓前体细胞、内皮细胞、巨噬细胞以及其它骨髓细胞和间充质前体细胞等间质组成细胞都能释放旁分泌因子（paracrine factor）来应对恶性细胞。虽然这些信号中有一些信号也能帮助肿瘤细胞生长，但是还有很多信号对肿瘤细胞的生

续下

接上

### 背景知识1：能够调控原发肿瘤转移的因子

长没有促进作用，不过有可能能帮助肿瘤细胞转移。CCL5是由骨髓来源的间充质前体细胞分泌的细胞因子，该细胞因子浸润到乳腺癌组织中，能够促进肿瘤细胞转移到肺部，但不会影响原发灶肿瘤的发生过程。转化生长因子 $\beta$ （Transforming growth factor- $\beta$ , TGF $\beta$ ）是在肿瘤病灶微环境中表达量很高的细胞因子，它能诱导乳腺癌细胞中大量基因表达，比如血管生成素样因子4（angiopoietin-like 4, ANGPTL4）。该因子能破坏内皮细胞间的连接，但是对肿瘤细胞似乎没有任何帮助。不过肿瘤细胞离开富含TGF $\beta$ 的原发灶之后继续表达ANGPTL4蛋白会增强它的侵袭能力，尤其是在肿瘤细胞达到肺血管之后。我们对其它类型肿瘤里的肿瘤转移进展基因还不清楚，尚需进一步研究。

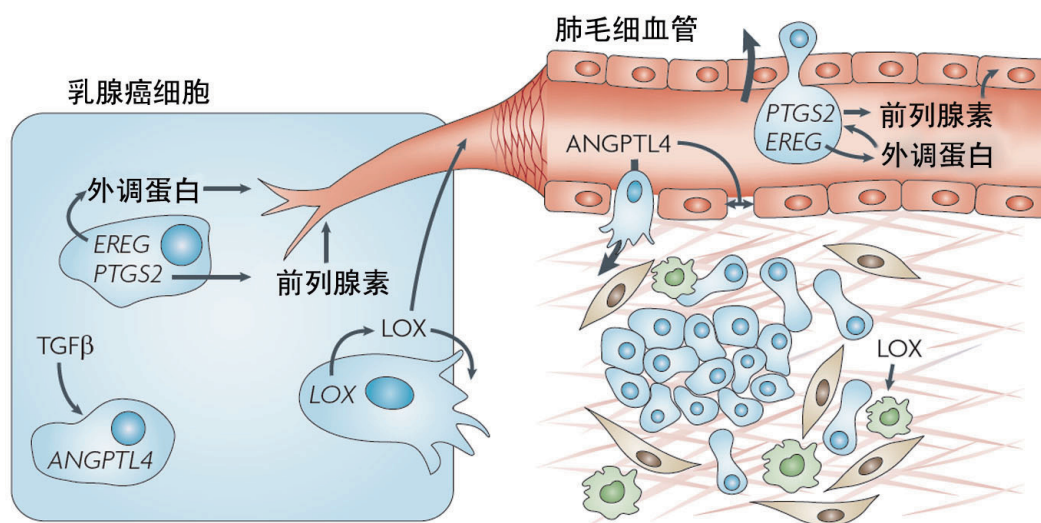


图3 原发灶肿瘤细胞中肿瘤转移进展基因的表达情况。肿瘤转移调控因子可能具有双重作用，它既可能促进原发灶肿瘤细胞的生长，也可能会促进肿瘤细胞转移，比如图中所示的乳腺癌细胞的肺转移过程。外调蛋白和前列腺素G/H合成酶2（prostaglandin G/H synthase 2, PTGS2）的表达对乳腺癌病灶处的毛细血管生成过程有促进作用。而且这些基因也能增强乳腺癌细胞穿越血管内皮屏障的能力，增强肿瘤细胞的肺转移能力。在缺氧的环境下，原发灶肿瘤细胞中的赖氨酸氧化酶（Lysyl oxidase, LOX）表达会增强，它也能增强肿瘤细胞的侵袭能力。因为系统分泌LOX会导致其在肺部积聚，LOX能在肺部对细胞外基质蛋白发挥作用，形成一个有利于肿瘤细胞浸润的高通透性微环境。还有一种细胞因子，血管生成素样因子4（angiopoietin-like 4, ANGPTL4）。该因子不会因为肿瘤细胞的选择性生长压力而表达，但会被TGF $\beta$ 诱导表达。ANGPTL4本身不会给原发灶肿瘤细胞带来任何生长优势，但它能介导肿瘤细胞转移到肺部。因为ANGPTL4能够解离肺部毛细血管内皮细胞间的连接，从而帮助肿瘤细胞浸润进肺实质。



### 3. 肿瘤转移的时像问题

各种不同类型的肿瘤，以及肿瘤在不同患者体内形成转移灶的时间都不尽相同。由于各种肿瘤的动力学不同，它们穿透的生理屏障也不尽相同，因此各种肿瘤形成转移灶的潜伏期长短也各有差异。每一种肿瘤的病程发展背后都隐藏着肿瘤转移细胞获得器官偏好性的进化经历（图4）。在雌激素受体阳性的乳腺癌患者、前列腺癌患者和眼黑色素瘤患者体内，哪怕手术切除原发灶时肿瘤还非常小，在几十年之后还是有可能出现明显的转移病灶。这些肿瘤不会马上复发，说明它们在转移到新的部位之后不能马上迅速增殖，侵蚀整个器官。较长的潜伏期给了转移细胞充分的时间继续恶性变，也给了肿瘤细胞充分的时间适应、改变新的生存环境，为将来的继续增殖积蓄力量，创造条件。

还有一些类型的肿瘤可以迅速“占领”体内多个器官，这些肿瘤细胞适应新环境的时间非常短。比如肺癌和胰腺癌细胞就能够快速获得浸润其它器官并在其中克隆性增殖的能力，体现在临床上就是我们熟知的肺癌和胰腺癌的转移速度非常快的现象。这些潜伏期非常短的肿瘤在原发肿瘤阶段就已经获得了非常强大的转移能力，因此也就不需要更多的时间去适应新的繁殖环境了。

结肠直肠癌是一种典型的在原发部位完成肿瘤细胞形成以及获得转移能力的肿瘤。结肠直肠癌的病程转变，比如从结肠直肠异常增生到形成腺瘤，再到浸润性癌都是通过基因突变造成的，上述整个病理过程可以长到30年。最初，由于腺瘤性结肠息肉病肿瘤抑制蛋白（APC）突变而失活，或者是由于 $\beta$ 连环蛋白（ $\beta$ -catenin）活化，经典的Wnt途径被激活，从而导致结肠直肠肿瘤发生。正常细胞向肿瘤细胞转化的过程中同时伴有KRAS基因突变激活，随后PI3K信号通路被激活、TP53基因失活、转化生长因子 $\beta$ （TGF $\beta$ ）抑癌信号通路失活等等。一旦结肠癌细胞突破了结肠壁，肿瘤就可以“畅行无阻”地发生转移，并且不需要潜伏期了。结肠肿瘤主要是沿着肠系膜循环途径转移至肝脏，约有80%的患者会因肝脏出现转移灶而肿瘤复发。据估计，与肿瘤转移有关的绝大部分基因突变都是在疾病发展到侵袭性肿瘤阶段时出现的。极少情况下，形成远距离肝转移还需要额外的遗传事件发生。因此，结肠直肠癌就表现出发展为侵袭性癌需要很长时间，但从侵袭性癌到发生肿瘤转移则只需要很短时间的临床特征（图4）。



### 4. 肿瘤转移的普遍规律以及器官特异性浸润

肿瘤细胞为了能够进入循环系统并转移到远隔器官，它们首先就必须能够侵入周围组织。肿瘤细胞使用好几种不同的机制来达到侵入周围组织的目的，比如通过细胞主动运动或者降解基底膜等方式进入循环系统。诸如RHOC一类的细胞支架修饰因子失调也能特异性地增强肿瘤转移能力。发育转录因子的异常表达可能会激活EMT途径，这也与细胞的可塑性和侵袭性有关。

肿瘤细胞的扩散能力可能早在细胞恶性变之前就已经具备了。我们一直认为很多正常的细胞在发育成熟的过程当中都参与了复杂的细胞迁移过程和侵袭过程。我们已经发现了肿瘤细胞转移、定居于骨髓来源的骨髓前体细胞、内皮前体细胞和间充质前体细胞周围组织的过程。正常的上皮细胞也是具有运动能力的。拿乳腺来说，正常上皮细胞形成乳腺小叶过程中采用的侵袭和迁移机制也在乳腺增生的过程中发挥了作用。在乳腺癌早期，有一部分管腔前体细胞（luminal progenitor）可能也是运用这种侵袭和迁移机制转移到肺部的。根据细胞起源不同，离开原发灶部位的上皮干细胞（epithelial stem cell）或前体细胞可能就已经具备了侵袭能力，

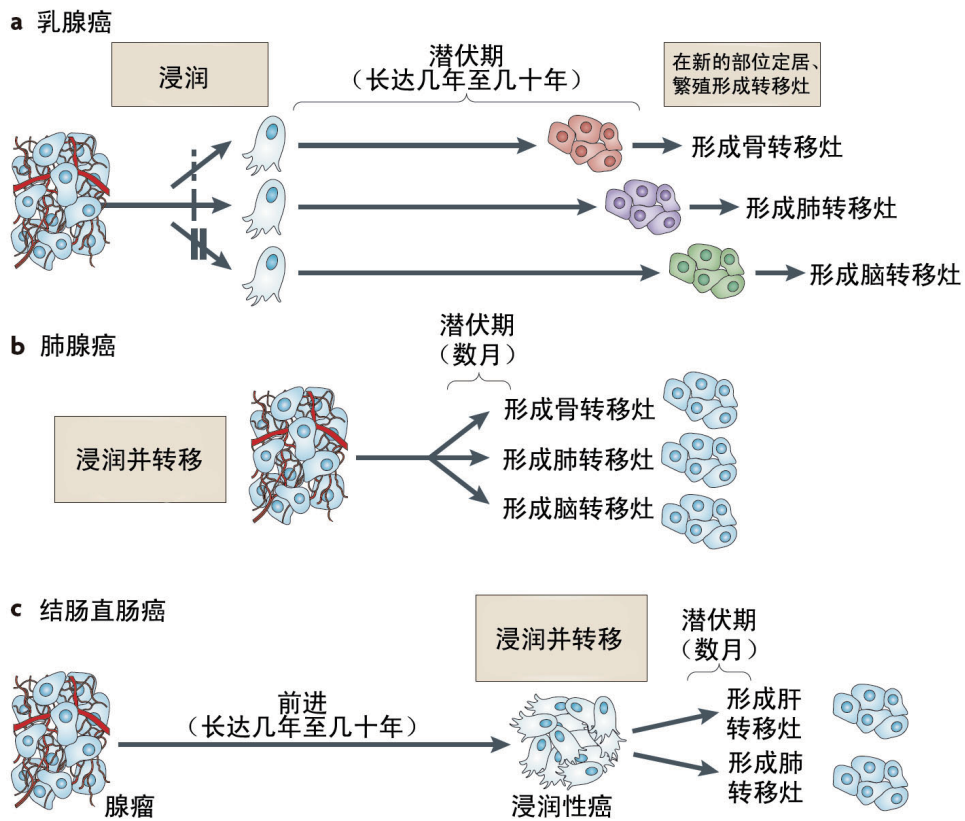


图4 肿瘤转移的时相。图示模型向我们展示了肿瘤转移的时间及空间转变过程。各种肿瘤转移的过程都不尽相同。a：雌激素受体呈阳性的乳腺癌，肿瘤细胞在早期就能散播并浸润到远隔器官，但是潜伏期相当长。在潜伏期里，肿瘤细胞会处于休眠状态，或者增殖状态（以对抗细胞死亡）。由于某些未知的机制，有一些潜伏细胞或者它们的微环境能够积蓄后续克隆性增殖所需要的细胞功能。在本模型中，散播的乳腺癌肿瘤细胞在宿主微环境的选择压力下进化并最终能获得它所需要的功能，成为真正的转移瘤细胞，在特定靶器官形成转移灶；b：肺腺癌细胞能转移到脑、骨和对侧肺部等器官，但是潜伏期很短。这种转移模式说明有某些机制赋予了肺腺癌细胞浸润多个靶器官并在其中繁殖的能力；c：结肠直肠癌可能会经过数十年才发展成局部浸润性癌，但是一旦形成了浸润性癌就会迅速转移到肝脏、肺脏等器官。因此，不同类型的肿瘤具有的不同转移模式说明，肿瘤细胞浸润侵袭其它器官，并在其中定居、存活、繁殖的机制是不同的。



尽管此时它们并没有恶性变。实际上，有一部分正常鼠类的癌变前乳腺细胞（pre-malignant mammary cell）在进入循环系统之后就已经能够浸润到肺部了。而且，有些人体乳腺上皮细胞的转移能力要比将几种癌基因转入细胞之后获得的实验转化细胞的转移能力更强。能够诱发EMT转变行为的信号也能进一步增强肿瘤细胞的扩散能力，同时，这些信号也能增加祖细胞样癌细胞的比例。

脉管系统的某些特点也非常适合肿瘤细胞扩散。比如肿瘤转移抑制蛋白CD82（又名KAI1），在正常情况下能够通过Duffy抗原趋化因子受体（Duffy antigen chemokine receptor, DRAC）间的相互作用将肿瘤细胞锚定在内皮细胞上。因此，如果体内缺乏CD82蛋白，就会促使肿瘤转移。肿瘤细胞与血小板间的相互作用也能促进肿瘤细胞发生转移。因为肿瘤细胞可以凭借这种作用形成聚集物，从而逃避机体免疫系统的监视，而且这种肿瘤细胞与血小板间的相互作用在肿瘤细胞移出毛细血管时也发挥了积极的作用。

虽然各种类型的肿瘤细胞脱离原发灶到达远隔器官的过程中有一些普遍的机制，但是在转移到某些特定器官的过程中还是需要一些特殊的转移机制。临床上最常见的四个肿瘤转移部位分别是骨髓、肺、肝和脑。肿瘤细胞转移到这些器官的过程会部分受到循环模式的影响。以结肠癌为例，正是因为源自肠道的肠系膜循环（mesenteric circulation）以及肝血窦的高通透性特点，所以结肠癌才容易转移到肝脏。肝脏的血流和降结肠（原发灶部位）的血流又都回流到肺脏，因此结肠癌第二多见的转移部位就是肺部。然而，除了循环系统的影响之外，结肠癌细胞本身也比较容易与肝脏和肺脏的内皮细胞相粘连，这说明还存在着某种特殊的分子间相互作用，能够帮助肿瘤细胞滞留在这类器官里。我们已经发现，乳腺癌细胞会过量表达细胞粘连分子异粘蛋白。这些异粘蛋白能与内皮组织表面分子发生相互作用，帮助扩散细胞滞留。在小鼠模型中发现，异粘蛋白能特异性地与肺血管系统相结合，促进肺转移灶的形成。

除了这种器官特异性内皮细胞粘连相互作用方式之外，我们还必须考虑到不同器官毛细血管壁的结构特点的不同也会影响肿瘤细胞的浸润（图2）。骨髓中的毛细血管被称为血窦，它是由多孔的内皮细胞组成的，主要负责运输造血细胞。因此，多孔的骨髓血窦就极有可能受到循环肿瘤细胞的侵袭。肝毛细血管也是多孔的血窦状结构，因此相比其它器官，肝脏也是非常容易受到肿瘤细胞“攻占”的一个器官。相比之下，肺毛细血管在内皮细胞外还有一层基底膜和肺泡上皮细胞包绕。基底膜就构成了阻挡肿瘤细胞的一层屏障，除非肿瘤细胞能够表达某种特殊的因子以帮助自己跨越内皮细胞，否则就无法穿越基底膜。肿瘤细胞与基底膜之间的接触可能会促进肿瘤细胞浸润靶器官，比如乳腺癌细胞表达的 $\alpha 3 \beta 1$ 整联蛋白（integrin）与肺毛细血管基底膜上的层粘连蛋白5（laminin 5）之间的相互作用就能促进肿瘤细胞形成肺转移灶。血脑屏障是由紧密排列的内皮细胞和星形胶质细胞环绕而成的，因此是人体内最坚固的“堡垒”，肿瘤细胞要想进入脑组织除非拥有“特异功能”，不过我们现在对这些“特异功能”还知之甚少。

最近我们又发现了几个因子，它们能调控乳腺癌肿瘤细胞从肺血管中渗出过程。这些因子在有肺转移乳腺癌患者的原发灶乳腺癌细胞中的表达都是上调的。这些因子包括外调蛋白（epiregulin）、前列腺素G/H合成酶2（prostaglandin G/H synthase 2, PTGS2, 又名COX2）、基质金属蛋白酶1（matrix metalloproteinase 1, MMP1）和基质金属蛋白酶2（matrix metalloproteinase 2, MMP2）。它们不仅能促进原发灶处的血管重构，也能帮助肿瘤细胞从肺血管中渗出，进入肺实质。还有一个能够帮助肿瘤细胞从肺血管中渗出、进入肺实质的重要因子就是血管生成素样因子4（angiopoietin-like 4, ANGPTL4）。该因子能促进肿瘤细胞浸润肺实

质，因为它能促使血管内皮细胞间的连接解离。由于没有什么乳腺癌原发灶肿瘤的基因表达与肿瘤骨转移之间具有很明显的关联，这可能说明骨血窦的高通透性使得肿瘤细胞不需要什么渗出“本领”就能轻松地转移到骨髓当中。



## 5. 不存在潜伏期的肿瘤转移

肿瘤转移过程中的潜伏期以及在潜伏期阶段肿瘤细胞所处的潜伏部位都与肿瘤细胞发展出靶器官特异性有关。但是还有一些肿瘤细胞，比如肺腺癌细胞和胰腺癌细胞，它们在浸润远隔器官之后不久就能生成转移灶。这两种肿瘤也是常见的高复发率、高致死率肿瘤，哪怕是在发现早期原发肿瘤的患者人群中复发比例也很高。比如，在I期肺腺癌患者中，5年不复发的比例为60%~70%，这个比例在I期乳腺癌患者人群中高达98%。这种复发率的差别不是由于诊断方法不同造成的。局限期小细胞肺癌（limited-stage small-cell lung cancer）患者在确诊时也已经非常容易出现转移病灶了。而且肺腺癌还有一个特点，就是常常同时转移到脑、骨、对侧肺部等多个器官。恶性皮肤黑色素瘤也很容易发生转移，它主要侵犯表皮组织、肺、肝、脑和骨等部位。一般来说，在确诊黑色素瘤两年之内，会出现转移灶，很少有人会在5年之后才出现转移灶的。同一种肿瘤不同亚型细胞之间的转移能力也有差异，比如basal乳腺癌就比导管乳腺癌转移得早。

上述这些肿瘤的潜伏期都很短，表明这些肿瘤细胞可能具有转移到多个器官的能力。它们也许是在细胞恶性变之前就已经具有了这种能力，或者是在细胞恶性变的早期就获得了这种能力。细胞在早期就获得这种多向靶器官转移能力可以使得肿瘤细胞不再需要额外的时间去适应各个不同靶器官处的各种微环境，为尽快形成转移灶打下了基础。不过，究竟是什么因素赋予细胞这种“超能力”我们还不清楚，现在，这个问题已经成为了肿瘤转移研究领域的热点问题。肿瘤细胞及其靶器官组织的某些特性可能会给我们解答上述问题提供一点思路。比如在黑色素瘤的发展过程当中，黑色素细胞会在小眼畸形相关转录因子（MITF，该转录因子是决定黑色素细胞存活的关键因子）这种谱系决定癌基因的作用下发生转化。还有一种可能是因为黑色素细胞源自神经管嵴，所以还保留了某些胚胎细胞的可塑性。转录因子SNAI2是神经管嵴细胞迁移所必须的因子，在小鼠模型中发现，SNAI2因子表达能促使黑色素细胞转移。

这种前体细胞的表型状态对于细胞转移能力具有影响的理论也适用于其它类型肿瘤。实际上，各种实体瘤，只要它们的转录模式与胚胎干细胞的转录模式相同，它们的转移能力就要比其它肿瘤高得多。侵袭性肿瘤细胞所具有的这种胚胎细胞样可塑性反映（模拟）了其来源于干细胞或者前体细胞的某些特点，这些特点被细胞表型调控因子部分保留了下来。这些调控因子，比如多梳染色质重构复合体（polycomb chromatin remodelling complex）和microRNA等当中有一些就与肿瘤转移有关。肿瘤细胞也会通过有选择地激活某些发育通路来强化这种细胞可塑性，增强其多器官转移能力、侵袭能力和对所处微环境的适应能力。对肿瘤细胞缺乏明显潜伏期的这种特点进行研究，可以帮助我们发现新的治疗靶点来对肿瘤进行早期干预。

## 6. 肿瘤转移的潜伏期及其转移靶点

与在原发灶确诊之后能快速在远隔器官形成转移灶，即潜伏期很短的肿瘤不同的是，还有一些肿瘤能在早期就能有效地侵袭其它器官，但是不能快速形成新的转移灶。在乳腺癌中，散播的肿瘤细胞（disseminated tumour cells, DTC）会进入潜伏期，即在临床确诊原发灶之后到临床检出转移灶之间的这一段时间。乳腺癌肿瘤早期散播的恶性细胞可以以单个细胞或微小细胞簇转移灶的形式在机体的某个部位，比如骨髓定居下来，但不会形成临床可见的巨大转移灶。这些DTC细胞可能是缺乏繁殖能力或者由于环境因素的限制而无法开始增殖。结果，DTC细胞就会进入休眠状态。或者，在微小转移灶中，DTC细胞的繁殖速度与细胞的死亡速度相当，即形成了肿瘤细胞团块休眠（tumour mass dormancy）现象。这两种潜伏模式之间互不矛盾，在某些患者体内还会共存（图5）。

器官微环境和肿瘤细胞的癌基因背景都会在肿瘤转移、潜伏现象中起到重要作用。比如在多瘤中间T抗原（polyoma middle T antigen）小鼠动物模型中，缺乏 $\beta 1$ 整合素的肿瘤细胞就无法感知周围环境中的纤维连接蛋白信号，从而导致其生长停滞。外来微环境中的应急信号也能促使肿瘤细胞进入休眠状态，这是应急信号对DTC细胞中Erk和p38 MAPK蛋白比例调控的结果。有趣的是，我们将从转基因动物模型获得的DTC细胞移植到野生型受体动物骨髓中，结果发现这些DTC细胞能够在受体动物骨髓中很好地生长，说明DTC细胞的休眠状态可以因为细胞微环境的改变被迅速终止。肿瘤转移抑制基因的表达也能促使细胞进入潜伏期，比如KISS1基因就能阻止浸润到远隔器官的肿瘤细胞进入生长状态。还有一个肿瘤转移抑制蛋白——G蛋白耦联受体56（GPR56）能够与细胞外基质中的组织转谷氨酰胺酶（transglutaminase）发生相互作用，如果黑色素瘤细胞不表达GPR56蛋白，肿瘤细胞就会快速向外生长。另外，宿主的多态性（host polymorphisms）也能调节肿瘤转移过程，比如我们在小鼠中发现的Sipa1多态性就具有这种调控作用。由于局部存在的抗血管生成因子，比如血小板凝血酶敏感蛋白（thrombospondin）的作用使得微小转移灶无法启动血管生成开关，这也是机体抑制肿瘤转移的一种机制。

虽然大部分进入循环系统或者浸润到远隔器官的乳腺癌细胞都会因为各种各样的宿主微环境因素而死亡，但是还有一些因素可以为这些肿瘤细胞创造出合适的生存条件。骨髓是一个高通透性的环境，非常适合造血干细胞的转运和生长，但同时，它也是正在接受化疗的肿瘤患者体内肿瘤细胞的天然避难所。这说明骨髓能为DTC细胞提供了适合的生存环境。C-X-C趋化因子受体4（CXCR4）是骨髓间充质细胞分泌的细胞存活趋化因子间质细胞来源因子1（SDF1，又名CXCL12）的受体。而CXCR4又是乳腺癌细胞的分子标志物，它能介导乳腺癌细胞转移到骨髓，因此，SDF1和CXCR4都是帮助潜伏期DTC细胞在骨髓中存活的重要因子（图5）。

为了日后能继续繁殖形成巨大的临床可见的转移灶，潜伏期DTC细胞不仅需要生存下来，还需要获得继续繁殖的能力，一旦时机成熟，就东山再起。DTC细胞在患者体内发展形成巨大转移灶的过程是DTC细胞肿瘤繁殖表型的体现，也是肿瘤干细胞表型的体现。在小鼠体内，分化抑制蛋白1（inhibitor of differentiation 1）和分化抑制蛋白3的表达能帮助乳腺癌细胞抵抗细胞衰老，并转移到肺部继续生长。另外，basal乳腺癌细胞和三阴性乳腺癌细胞，即雌激素受体ER、孕激素受体PR和人表皮生长因子受体2（HER-2）均为阴性的乳腺癌细胞中ID1和ID3的表

达，也都与肿瘤肺转移有关。这些事实说明，转移细胞是否能在转移器官处再次开始繁殖是可以根据我们最近发现的这些肿瘤细胞与转移靶器官微环境间的相互作用进行预测的。当然，这也是肿瘤细胞自身的遗传背景所决定的。弄清楚各种能够影响DTC细胞转归并帮助细胞在潜伏期维持活性状态的信号途径可以为我们针对微小残留病灶（minimal residual disease）开展治疗提供有益的线索。

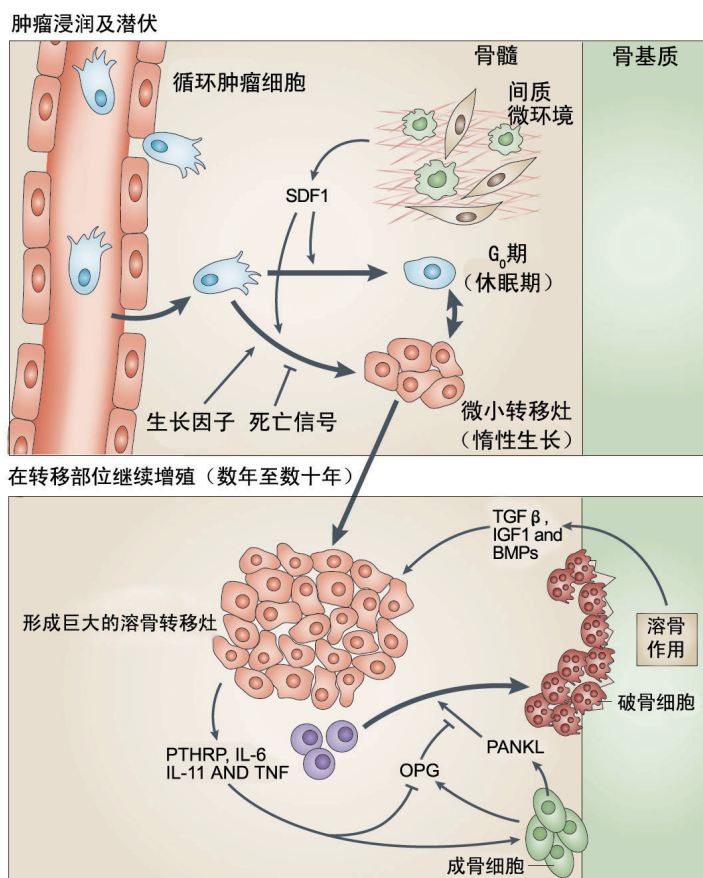


图5 潜伏期散播肿瘤细胞的转移过程。图中所示的是处于潜伏期的散播肿瘤细胞在骨髓内存活并再次开始繁殖形成转移灶的机制。一旦循环肿瘤细胞成功浸润靶器官——骨，在这个新环境中，它们就会经受各种来自间质的促进细胞生长信号和促进细胞死亡信号的双重作用。这些信号的混合作用不利于肿瘤细胞形成明显的转移灶，因此DTC细胞被迫进入生长停滞阶段，或者叫惰性生长（对于微小转移灶而言）阶段。那些具有合适遗传背景和表型特征的肿瘤细胞能够更好地适应局部微环境生存下来。比如表达有C-X-C趋化因子受体4（C-X-C chemokine receptor 4, CXCR4）蛋白的肿瘤细胞就能与由骨髓局部间充质细胞分泌的促生长的趋化因子——间质细胞来源因子1（SDF1，又名CXCL12）发生相互作用。肿瘤细胞成功从潜伏状态“苏醒”，再次进入增殖状态是DTC细胞继续进化的结果。经过一段时间的潜伏，DTC细胞在转移灶处继续进化，最终获得了继续繁殖的能力，成为了真正的转移细胞。对于乳腺癌细胞来说，在骨髓中能够分泌甲状旁腺激素相关蛋白（PTHrP）、肿瘤坏死因子 $\alpha$ （TNF $\alpha$ ）、白介素6（IL6）、白介素11（IL11）的DTC细胞能够促进成骨细胞表达核因子 $\kappa$ B受体激动子配体（RANKL），抑制RANKL抑制剂骨保护素（OPG）。RANKL还可以刺激骨髓前体细胞发育成破骨细胞。活化的破骨细胞能够降解骨基质，释放其中的细胞因子，比如转化生长因子 $\beta$ （TGF $\beta$ ）、骨形态发生蛋白（BMP）、胰岛素样生长因子（IGF）等。这些因子能促进肿瘤细胞增殖，形成巨大转移灶。



## 7. 肿瘤转移的器官选择机制

乳腺癌和前列腺癌的潜伏期通常都很长，在这段时间里，到达转移靶器官的DTC细胞会不断进化，获得在此处继续繁殖的能力。骨髓、肺、脑和肝实质等部位会对转移肿瘤细胞带来不同的选择压力。因此，暂时处于潜伏状态的DTC细胞最终要在这些部位形成转移灶还需要拥有其它的特殊本领才行，即要产生器官特异性的转移细胞。实际上，乳腺癌患者通常都会先在某一个特定的器官形成转移灶，然后才会在其它器官形成转移灶。但令人吃惊的是，前列腺癌似乎只能转移到骨，这说明转移前列腺癌细胞并不能在其它器官定居繁殖。

DTC细胞簇发生细胞遗传或表型变动、细胞所处的微环境出现局部或整体的改变，这些因素最终都有可能赋予肿瘤细胞继续繁殖的能力，帮助其生存下来，并形成转移灶。在宿主微环境的选择压力作用下，细胞的进化机制会产生不同的转移细胞，这些转移细胞中有一些就非常适宜在此处生长，这就是在同一患者体内的不同器官有由不同的转移细胞形成的转移灶的机制。在晚期转移患者体内，从远隔转移器官释放出来的转移细胞也会进入循环系统和淋巴系统中，这些细胞可以为我们打开一扇窗，帮助我们了解患者体内共有哪些种类的转移细胞。实际上，将从乳腺癌患者胸腔积液中分离出来的恶性细胞和细胞系接种到小鼠体内就会形成好几个亚群细胞，这些亚群肿瘤细胞各自具有针对某个器官的偏好性或极性。值得注意的是，这些器官特异性的肿瘤细胞在体外是稳定的，说明它们在小鼠体内经过进化之后，基因型和表型都已经固定下来了。按照这个理论，在二次转移器官里，潜伏期DTC细胞也会重新经历一次进化（恶化）过程（背景知识2）。

### 背景知识2：从扩散肿瘤细胞到转移肿瘤细胞

散播肿瘤细胞（DTC）是原发灶被切除（治疗）的患者体内与肿瘤转移复发有关的细胞，意即DTC细胞是肿瘤复发的原因。DTC细胞最初是在骨髓当中被发现的，后来在外周血和淋巴结中也有所发现。由于DTC细胞缺乏特征性的分子标志物，也很难从其它器官中分离获得，因此我们很难知道它们是在体内广泛分布还是主要集中在骨髓当中。如果骨髓是DTC细胞的储存库，那么DTC细胞就能从危害性相对较小的细胞发展成可怕的骨转移灶，或者换句话说，DTC细胞会在此处进化发展，直到它们能再次发生转移侵袭到其它器官，比如肺和脑，到了这些新的转移部位之后，DTC细胞又会再次进行器官特异性的进化。

如果不考虑远隔器官的位置，DTC细胞也会受到与原发灶器官完全不同的选择压力的作用。DTC细胞可能因为不能与新的生存环境建立繁殖性相互作用而无法生存。或者，DTC细胞也可能利用已有的细胞机制（机器）从新的生存环境中发展出生存优势从而继续存活下去。DTC细胞会有哪种结局完全取决于在新的生存环境当中存在何种信号，以及DTC细胞对这些信号作出何种反应。有一些DTC细胞能继续生长，也有可能进入生长与凋亡的平衡状态，直至它们积累了足够的遗传突变或表型改变，能够适应新的生存环境，继而继续繁殖形成转移灶。我们将这个过程称为转移细胞形成过程。

来源于同一患者骨髓、淋巴结和血液的DTC细胞可能会有非常复杂多样的遗传状态。使用单

续下

接上

## 背景知识2：从扩散肿瘤细胞到转移肿瘤细胞

细胞比较基因组杂交技术（single-cell comparative genomic hybridization），我们发现取自原发灶已切除患者骨髓的DTC细胞的畸变情况要比该患者原发灶肿瘤细胞的畸变情况少得多。在肿瘤早期即有乳腺癌细胞扩散现象，以及这些细胞的遗传多样性状况出现，这表明转移灶细胞和原发灶细胞是各自独立发生进化的。不过我们还不清楚转移灶的生长是否主要源于这些早期转移的DTC细胞，还是源自晚期更富有侵袭性的原发灶种子细胞（seeding cell）。实际上，好几个研究都表明，明显的转移灶和更富侵袭性的原发灶具有某些共同的基因表达模式，说明至少有一些转移肿瘤细胞的性状是转移细胞和某些阶段原发灶细胞所共有的。对DTC细胞起源及命运的研究以及对DTC细胞如何成功形成转移灶的研究可以帮助我们了解肿瘤转移细胞形成的过程。

对于骨转移病灶肿瘤细胞的器官特异性增殖功能我们已经了解得很清楚了。乳腺癌细胞能形成典型的溶骨性骨转移病灶，这需要破骨细胞激活因子（osteoclast-activating factor），比如PTHrP、IL-11、IL-6、肿瘤坏死因子 $\alpha$ （TNF $\alpha$ ）、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子（GM-CSF）等的参与。PTHrP、IL-6、IL-11和TNF $\alpha$ 能作用于破骨细胞，促进其分泌核因子 $\kappa$ B受体激动子配体（RANKL）。RANKL能够促进破骨细胞形成。GM-CSF也能直接促进破骨细胞形成作用。这些因子的表达似乎不是为了给肿瘤细胞提供一个选择优势，而是为溶骨性病变的形成打下基础（图5）。我们还没有在其它器官，比如脑或肝等部位的微环境中发现肿瘤增殖调控因子。不过，组成脑组织的多种细胞也可能为脑肿瘤转移提供一个机会，有可能肿瘤细胞会通过与脑基质细胞之间的相互作用转移进入脑内，已经有证据支持这种假说，比如我们在人体转移灶组织样品中就已经发现明显的神经胶质细胞增多现象，而且也有体外实验证据表明，神经胶质细胞能够促进转移肿瘤细胞的生长。

## 8.

## 治疗措施对肿瘤转移过程的影响

肿瘤复发是恶性肿瘤的最终结局，而且在临床上，肿瘤复发一般都是很难治疗的。在经过系统性治疗之后肿瘤仍然会复发，这一般都是因为细胞内在的机制，比如经过一段时间的化疗之后，肿瘤细胞出现了基因突变从而产生了耐药性等等。EGFR激酶抑制剂对上皮细胞生长因子受体（EGFR）发生突变的肺癌细胞有治疗作用，但是一旦该肿瘤细胞再次发生EGFR受体突变，那么EGFR激酶抑制剂就不会再有治疗作用了，因此会经常出现肿瘤复发的情况。有些抗药机制会同时发挥作用，帮助肿瘤细胞转移。比如，有一个亚群的EGFR受体突变的肺癌细胞对EGFR激酶抑制剂吉非尼替（gefitinib）和埃罗替尼（erlotinib）不敏感，这是因为这些细胞内MET基因出现了大量扩增，MET基因是编码酪氨酸激酶受体HGFR的基因。HGFR受体活化后上调了EGFR信号通路，促进了依赖EGFR信号通路的肿瘤细胞的存活。而且，HGF

在细胞发育和细胞迁移过程中也起到了直接的作用。此外，MET基因表达过程还受到异粘蛋白（metadherin）的调控，这也是细胞耐药和肺转移的一条重要机制。由此可见，HGF-HGFR通路被激活的细胞产生耐药机制的同时也获得了能帮助其转移的功能。

另一方面，临床治疗可以间接影响肿瘤转移的进程和转移模式，因为治疗可以推迟肿瘤的进展，也可以促使特定的靶器官出现转移灶。比如我们熟知的ERBB2阳性的乳腺癌患者在使用ERBB2抗体曲妥单抗（trastuzumab），又名赫赛汀（Herceptin）治疗之后，脑转移的发病率会增多。导致这一现象的原因十分有趣，是与脑部“庇护所”的特点有关。在中枢神经系统里生存的肿瘤细胞会被血脑屏障屏蔽起来，因此化疗药物很难杀灭这些肿瘤细胞，同时这些肿瘤细胞还会受到脑部微环境里存活信号的保护。佐剂可能会起到一定的治疗作用，但它会增加脑部潜伏肿瘤细胞出现的机会，这样，DTC细胞会被迫适应并发展出新的能适应中枢神经系统生存环境的能力，从而继续繁殖形成巨大转移灶。

其它器官特异性的微环境在人体接受化疗时也会对肿瘤细胞起到类似的保护作用。比如骨髓中的DTC细胞是处于休眠状态的，因此对乳腺癌患者施用细胞毒性化疗药物会出现治疗无效的情况，因为有15%~20%的患者在接受了完整的细胞毒性化疗药物和内分泌激素治疗联合疗法之后，体内仍然有残余的肿瘤细胞。从这个角度来说，发现组织特异性的预后信号可能会为我们提供更详细的临床治疗方案。虽然这些例子表明，临床治疗可能会对肿瘤细胞带来选择效应，产生具有某些特殊性状的肿瘤细胞，但是如果不予治疗，侵袭性转移肿瘤细胞仍然有可能出现，仍然会具有抗药性。这种情况对于进展迅速的肿瘤，比如肺癌和黑色素瘤尤其常见，面对这些肿瘤，除了手术，暂时还没有更好的办法。

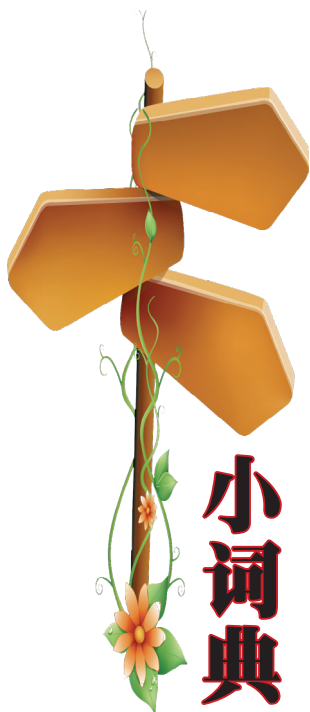


## 9. 前景展望

随着临床肿瘤学的不断发展，现在已经步入了个体肿瘤医学时代，因此，我们对肿瘤转移生理学的需求就更加显得迫切。在过去几年里，我们见证了这个领域的蓬勃发展，同时技术上的进步也给我们研究肿瘤转移带来了更大的帮助。对肿瘤转移的了解也能帮助我们更好地改进治疗措施。

### ✿ 有三点问题应该重点解决 ✿

- 第一：如何将临床上观察到的肿瘤转移发生的步骤、转移部位以及时间资料构建到实验动物模型当中；
- 第二：弄清楚与肿瘤器官特异性转移相关的细胞及分子机制；
- 第三：运用这些研究成果，以分子标志物对肿瘤进行更好的分类。这些分子标志物是有关肿瘤转移能力以及潜伏期和活动期肿瘤细胞对治疗手段反应性的标志物。我们充分相信，在未来的几年里一定能够解决上述问题。



**上皮-间质转化 (epithelial-mesenchymal transitions, EMT)** 上皮-间质转化是指上皮细胞在形态学上发生向成纤维细胞或间充质细胞表型转变并获得迁移的能力。EMT是胚胎发育中的一个基本过程，它在特殊部位产生的上皮细胞从上皮组织分离并迁移到其它位置，是正常发育、伤口愈合以及恶性上皮肿瘤发生的基础。

**PI3K信号通路磷脂酰肌醇3-激酶 (PI3K)** 家族参与多种信号通路，调节细胞的主要功能。正常情况下，由其活化而产生的类脂产物**3,4-二磷酸磷脂酰肌醇 [PI(3,4)P2]**和**3,4,5-三磷酸磷脂酰肌醇 [PI(3,4,5)P3]**作为第二信使结合并激活多种细胞内的靶蛋白，形成一个信号级联复合物，最终调节细胞的增殖、分化、存活和迁移等。

**浸润 (Infiltration)** 即肿瘤细胞通过侵入和从血管中渗出并进入远隔器官的行为称为浸润。

**定居、繁殖 (Colonization)** 即肿瘤转移细胞适应了远隔器官的微环境之后在该处生长的行为。

**潜伏期 (Latency)** 即从临床上确诊原发灶到发现转移灶之间的这段时间称为潜伏期。

**内渗进入血管 (Intravasation)** 即肿瘤细胞进入血液循环系统的过程。

**外渗血管 (Extravasation)** 即肿瘤细胞离开毛细血管进入实质器官的过程。

**Basal乳腺癌 (Basal breast cancer)** 是一种更富侵袭性的乳腺癌亚型肿瘤，一般都缺乏雌激素和孕酮受体。

**管状乳腺癌 (Luminal breast cancer)** 起源于正常乳腺导管的乳腺癌。

**休眠子 (Dormancy)** 即停滞在G0期，呈休眠状态的细胞。对于肿瘤病灶整体来说，休眠子是介于繁殖细胞和凋亡细胞之间的一种平衡状态。

**血管生成开关 (Angiogenic switch)** 负责调控肿瘤血管的生成过程，为肿瘤生长提供营养支持。

**肿瘤繁殖表型 (Tumour-propagating phenotype)** 浸润肿瘤在转移灶部位能够重新开始生长繁殖的表型。该表型也被某些研究人员称为肿瘤干细胞表型。

**转移肿瘤形成过程 (Metastatic speciation)** 即肿瘤细胞从原发灶脱离之后由于受到各种不同的选择压力作用，异质性的肿瘤细胞发生进化，最终形成新的转移灶的过程。

**神经胶质增生 (Gliosis)** 即脑部受损之后在损伤区域会出现神经胶质细胞增生的现象。

原文检索:

Don X. Nguyen, Paula D. Bos and Joan Massagué. (2009) Metastasis: from dissemination to organ-specific colonization. *Nature Reviews CanCer*, 9:274-285.

 筱玥/编译