



肿瘤微环境调控癌症发生发展的研究概述

张赞^{1*}, 王小凡^{2*}

1. 国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院分子肿瘤学国家重点实验室, 北京 100021;

2. Duke University Medical School, Durham 27708, USA

*联系人, E-mail: yunzhang@cicams.ac.cn; xiao.fan.wang@duke.edu

收稿日期: 2022-04-04; 接受日期: 2022-06-02; 网络版发表日期: 2022-08-29

摘要 癌症是目前人类共同面对的最主要健康威胁之一。因原癌基因和抑癌基因突变而产生的癌细胞是这类疾病的核心推手。但在癌症发生发展过程中, 许多并未发生基因突变的机体正常细胞也会被募集进入肿瘤组织, 与癌细胞发生复杂的相互作用并深刻影响疾病进展。肿瘤微环境对癌症发生发展, 尤其是对肿瘤转移过程的重要影响正在得到越来越多的关注和认识。针对肿瘤微环境的癌症治疗方法, 尤其是利用免疫系统组分的治疗方法提供了新的癌症治疗靶点和思路, 正在革命性地改变癌症临床治疗模式。本文总结了关于肿瘤微环境影响癌症发生发展过程的一些最新研究进展, 同时讨论了这一领域中尚未完全理解的一些关键问题以及深入了解肿瘤微环境可能带来的新的癌症治疗机会。

关键词 癌症, 肿瘤转移, 肿瘤微环境, 上皮间质转化, 肿瘤干细胞, 转移定殖生长

癌症是全球范围内最主要的健康问题之一。“癌症”这个名称是一系列具有细胞异常增生特征疾病的统称, 整体看是全球第二大死亡原因, 2020年全球约有1000万人因癌症死亡^[1]。虽然过去几十年里, 癌症的基础研究和临床治疗取得了许多进展, 但对于多数发生转移的晚期癌症患者, 目前仍然缺乏有效的治愈手段。中国人均癌症发病率低于世界平均水平, 但因为庞大的人口基数, 中国癌症新发病例数和死亡人数都显著高于其他国家, 给癌症患者家庭和医疗保障系统造成了极大的负担^[2]。癌症发生与年龄增长有显著的正相关关系, 随着社会老龄化程度的加剧, 癌症带来的健康挑战会继续增加, 如何发展更为有效的癌症预防和治疗措施是当前生物医学领域的重大挑战。

合理有效的癌症筛查、预防、治疗依赖于对癌症生物学的深入理解。进入分子生物学时代以来, 细胞癌变的分子基础已经被大体厘清, 即主要源于基因突变导致的原癌基因持续激活和抑癌基因功能缺失^[3]。但不同的组织和细胞起源、不同的原癌基因和抑癌基因突变组合以及不同的治疗手段所导致的癌细胞应激变化等共同造就了巨大的癌症复杂性, 全面了解具体的分子机制并将其转化为有效的治疗方案仍然面临很大困难。

癌症发生发展的关键过程已经被总结为一些非常重要的标志性特征, 包括持续的增殖信号、回避生长抑制调控、抗细胞凋亡、永久复制能力、新生血管增生、侵袭和转移、能量代谢重编程、逃避免疫攻击、

引用格式: 张赞, 王小凡. 肿瘤微环境调控癌症发生发展的研究概述. 中国科学: 生命科学, 2022, 52: 1377–1390

Yun Z, Xiao-fan W. Microenvironmental regulation of tumor initiation and development (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2022, 52: 1377–1390, doi: [10.1360/SSV-2022-0058](https://doi.org/10.1360/SSV-2022-0058)

获得表型可塑性等^[4-6], 这些标志性特征可以指导后续的癌症研究者对具体的癌症亚型寻找相应的重要分子机制并发展预防和治疗方法。值得注意的是, 许多肿瘤的标志性特征展现了“肿瘤微环境”的重要作用。也就是说, 肿瘤并不只是相对均一的癌细胞的集合, 而是一个复杂的组织系统, 癌细胞本身存在基因突变和表型可塑性造成的高度异质性, 同时癌细胞会募集许多并未发生原癌抑癌基因突变的正常细胞进入肿瘤组织并对它们进行改造, 进而发生复杂的相互作用。肿瘤微环境在很多重要的方面对癌细胞的生物学行为及其对治疗方法的响应产生显著影响^[7,8]。

相较于对癌细胞自身的研究, 肿瘤微环境的研究对象更为复杂, 作为癌症研究的关注重心时间更短, 目前对其所知仍不充分。本文梳理了肿瘤微环境不同组分调控癌症发生发展的最新研究进展, 尝试为理解肿瘤微环境中不同类型基质细胞与癌细胞相互作用, 进而调控癌症的发生发展搭建一个概念框架, 也会探讨深入理解癌细胞与肿瘤微环境相互作用所带来的新的癌症治疗机会。

1 肿瘤微环境影响原位肿瘤发生与癌细胞增殖

肿瘤发生的分子生物学基础是在机体某些细胞内发生原癌基因和抑癌基因的突变。这些突变可能由细胞DNA复制时本身存在的极小错误率累积导致, 也可能由于吸烟、高剂量辐射、致癌病原微生物感染等体外致癌物的影响导致^[3]。这个分子基础已经被广泛的临床样本测序和动物实验模型所证实^[9,10]。值得注意的是, 原癌基因、抑癌基因的种类以及突变发生时的细胞内源状态都会影响细胞癌变过程, 发生特定的原癌基因突变并不是唯一决定细胞癌变的因素。一些最近的研究显示细胞的发育分化状态、尤其是其表观遗传标记会显著影响细胞对原癌抑癌基因突变的响应^[11]。从细胞产生原癌、抑癌基因突变到发展为临床可检测到的原位肿瘤, 中间还有一些过程和步骤并没有完全理解清楚, 在这些过程中肿瘤微环境可能起到重要作用。

慢性炎症(chronic inflammation)会导致更高的癌症发病率是肿瘤微环境影响原位肿瘤发生的一个直接例证。比如, 在临床观察中, 慢性肝炎和肝硬化患者中

有很多会发展为肝癌。在一项跟踪调查中, 417例无癌的肝硬化患者中, 高达27%的病例在诊断肝硬化之后的12年里发展为肝癌^[12]。类似的情况同样出现在炎症性肠病, 尤其是溃疡性结肠炎患者中, 他们比健康人群得结肠癌的风险要高2~7倍^[13]。

炎症究竟如何帮助原位肿瘤形成? 在很长时间里其中的分子机制并不清楚。最近的一些研究显示这可能与炎症环境导致的上皮细胞表观遗传标记改变有关。这些研究表明, 在胰腺癌形成过程中, 实验手段诱发的胰腺炎可以改变胰腺上皮细胞的表观遗传标记特征, 并随之引发一系列基因表达变化。正常情况下在炎症缓解后这些基因表达变化会恢复正常, 但表观遗传标记会保留, 使之后再次发生炎症时的应激变化能够更迅速。但如果这些胰腺上皮细胞发生了原癌基因KRAS激活型突变, 则炎症遗留的表观遗传标记特征会促进细胞癌变过程^[14-16]。一些与炎症和组织修复相关的细胞因子如IL-33可能在引发这种表观遗传标记变化和促进细胞癌变过程中起到主要作用^[14](图1)。

虽然参与慢性炎症的许多免疫系统细胞可能促进癌症发生, 但免疫系统细胞同样可能行使重要的抑制原位肿瘤形成的功能。人体自身除了细胞层面存在预防细胞持续无序增殖的防御和保护机制外, 在组织层面也存在以免疫系统为另一套监测、预防体系清除癌变细胞。临床观察显示, 接受过器官移植以及随后的免疫抑制治疗的病例中, 癌症发生的概率明显增高, 包括肺癌、胃肠癌、生殖系统癌症和皮肤癌等癌症种类都会增加发生概率^[17,18]。另外, 艾滋病患者也表现出增高的癌症发生概率, 这不仅包括常见于艾滋病患者的卡波氏肉瘤等, 也包括皮肤癌、肺癌、中枢神经系统癌症等类型, 显示艾滋病导致的免疫系统功能失调可能促进多器官的癌症发生^[19]。事实上, 最近的一项研究显示, 相当数量的肿瘤抑制基因依赖适应性免疫系统来限制细胞癌变, 在免疫缺陷小鼠模型中, 这些肿瘤抑制基因并不具备显著的抑癌作用^[20]。这些发现揭示了免疫系统对原位肿瘤发生的复杂作用, 慢性炎症和组织修复相关的细胞类型可能促进肿瘤发生, 而识别、杀伤癌变细胞的免疫机制可以抑制原位肿瘤的形成。

除了免疫系统组分外, 其他肿瘤微环境的细胞类型也可能对原位肿瘤形成起到调控作用。影响肿瘤持续生长的一个重要过程是肿瘤血管新生, 自1971年首

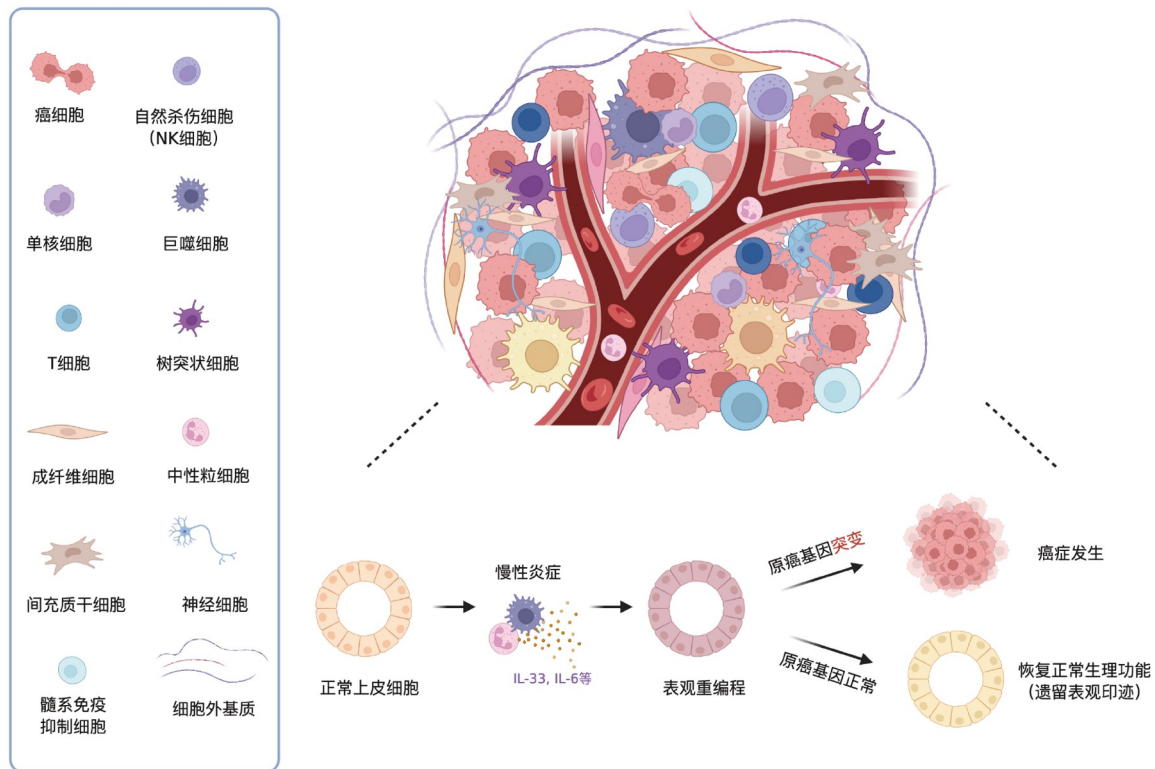


图 1 肿瘤微环境包括多种基质细胞类型, 同类细胞的不同颜色表示这类细胞存在不同的表型类别, 可能在癌症发生发展过程中行使不同功能。在原位肿瘤发生过程中, 慢性炎症通过引发特定的表观遗传标记改变, 在存在原癌基因突变的情况下, 促进细胞癌变过程

Figure 1 There are multiple stromal cell types in the tumor microenvironment. In the figure, different colors of the same cell type represent different cell states, which may play distinct roles in tumor progression. For tumor initiation, chronic inflammation could induce certain epigenetic changes, which facilitates oncogenic transformation when key oncogenic mutations exist

次报道以来^[21], 已经有许多证据证明快速生长的肿瘤组织伴随着不断进行的、不规则的血管新生, 这为癌细胞提供了营养物和氧气供给, 也为之后的癌细胞转移提供了通道^[22]。在肿瘤血管新生过程中, 血管内皮细胞和周皮细胞会直接参与, 除此之外, 许多其他基质细胞类型也被发现与这个过程有关, 包括伴肿瘤巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAMs)、伴肿瘤成纤维细胞(cancer-associated fibroblasts, CAFs)等, 它们可以通过分泌促血管生成因子VEGF来促进血管新生, 进而增加癌细胞的增殖速度和避免癌细胞凋亡^[23]。

直到最近, 神经系统组分在癌症发生发展过程中的作用才被更深入地认识。神经系统广泛参与人体多个器官组织的发育过程和稳态维持, 近来的研究表明其同样参与调控癌细胞的增殖生长^[24,25]。比如, 在中枢神经系统肿瘤中, 癌细胞会接受正常神经系统活动

所产生的电信号和化学信号刺激, 通过AMPA(α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid)谷氨酸受体信号通路来促进增殖, 其同样可能引起异常的突触发生, 进一步增强增殖信号^[26~28]。在其他多种非中枢神经系统起源的癌症种类中, 也被报道有周围神经系统组分参与组成肿瘤微环境, 其可以通过分泌神经生长因子、乙酰胆碱等神经系统信号分子直接促进癌细胞增殖生长并且抑制免疫识别攻击, 促进血管新生等^[29,30]。另外, 肿瘤细胞也可能通过异常的新陈代谢通路产生特定神经递质分子, 如 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA), 进而促进癌细胞的增殖生长和抑制免疫系统杀伤^[31]。

2 肿瘤微环境影响肿瘤转移

癌本身指恶性肿瘤, 即具备侵袭转移能力, 能够在

原位肿瘤之外多个器官组织形成肿瘤转移灶的疾病。肿瘤转移是一个复杂的过程, 癌细胞需要首先获得离开原位肿瘤的能力, 之后需要完成侵袭进入血管、在循环系统中存活、离开血管进入新器官组织、在新组织存活以及最终在新组织定殖生长等一系列过程, 这个过程称为侵袭-转移级联过程(invasion-metastasis cascade)^[32]。在远端组织形成大型转移灶往往会影响到侵袭器官的正常生理功能, 这是造成绝大多数癌症患者死亡的直接原因。

已经有越来越多的研究表明癌细胞与肿瘤微环境的相互作用对于癌细胞的侵袭和转移过程起到非常重要的作用^[32,33]。在侵袭-转移级联过程的每一个环节都有肿瘤基质细胞参与影响(图2)。这个部分将讨论在这些不同环节中肿瘤微环境如何被癌细胞所改变, 又如何进一步促进癌细胞完成转移过程并在远端新的器官组织形成转移灶。

2.1 肿瘤微环境调控癌细胞离开原位肿瘤

上皮组织起源的癌症类型占所有癌症种类的大多数(>80%)。这类上皮细胞有很强的细胞间连接, 因而会限制细胞移动。上皮细胞起源的癌细胞在癌变初期普遍保留这种特性, 其获得侵袭和转移能力需要发生相对应的细胞生物学改变。过去几十年来, 有广泛的研究证明上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)对于肿瘤转移起到关键的促进作用^[34]。EMT过程中上皮起源的癌细胞丢失上皮特征、获取间质特征, 从而获得离开原位肿瘤、侵袭邻近组织的能力。这个过程类似但不完全等同于发育过程和伤口愈合等正常生理过程中存在的EMT细胞形态变化。后续研究还发现, EMT过程可以增进癌细胞的细胞干性^[35]并获得对多种治疗方法, 包括传统化疗、靶向治疗和免疫治疗的抗药性^[36,37]。可以看到, 这个表观遗传(这里指所有非遗传突变所涉及的过程, 不单指DNA和组蛋白修饰)调控的、改变癌细胞表型特征的程序对癌症发生发展具有全局性的重要影响。

EMT过程的发生需要EMT诱发信号如TGF- β 等, 虽然部分癌细胞在发生原癌基因突变后可能获得自身分泌TGF- β 家族配体的能力, 但在体内肿瘤微环境中的多种基质细胞一般被认为是TGF- β 和其他EMT诱发信号的主要来源^[38]。比如, 伴肿瘤巨噬细胞和伴肿瘤成纤维细胞都被报道分泌TGF- β ^[39,40], 在进入循环系

统之后癌细胞还可能被血小板包裹, 而血小板会释放TGF- β 进而促进癌细胞的EMT过程和维持癌细胞类间质细胞状态^[41]。另外, 间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)也被发现存在于肿瘤微环境, 可以分泌TGF- β 和一系列其他细胞因子如CCL5和WNT家族配体, 进而促进癌细胞的EMT过程、维持癌细胞进入肿瘤干细胞状态并促进转移^[42,43]。

EMT分子程序本身具有复杂性(图2), 即这并不只是两种细胞状态之间的单向转变, 最近很多研究显示EMT过程可能包含有不同的亚程序, 在不同的细胞初始状态和环境因素影响下, 将上皮形态的癌细胞转化为不同类型的类间质形态, 包括一些含有部分上皮特点、部分间质特点的中间态细胞^[44-46]。这类EMT中间态细胞往往具备更强的转移能力, 也会参与癌细胞的集体侵袭行为^[47,48]。因为对EMT复杂性和EMT中间状态的认识不够充分, 曾产生对EMT过程是否真正影响肿瘤转移的争论^[49,50], 但一系列更精细的体内示踪实验和对EMT复杂性的深入理解显示了EMT过程在转移过程中的重要作用^[51-54]。这些新的实验数据支持EMT对于各类上皮起源癌种的转移过程起到关键的促进作用。

随着单细胞测序、细胞示踪实验等新技术的发展应用, 多种EMT亚程序和多种EMT中间状态的存在得到了更多实验证据的证实^[47,55,56]。其中具备部分上皮特征、部分间质特征的EMT中间态细胞被多项研究发现具备更强的细胞干性和拥有完成完整转移过程, 实现远端组织定殖的能力^[47,55-58]。在调控机制方面, 表观遗传调控因子被发现对于特定EMT亚程序的激活以及产生具备强转移能力的EMT中间态细胞起到重要作用^[59]。应该看到, 目前对于EMT亚程序和中间状态的理解仍不充分, 尤其是哪些肿瘤微环境的组分参与调控不同的EMT亚程序, 哪些组分能够维持不同的EMT中间状态, 哪些EMT中间状态对肿瘤转移起决定性作用等, 仍需要更多分子机制层面的研究^[60]。

另外, 一个值得注意的问题是癌细胞并不仅仅是被动接受肿瘤微环境影响的客体, 发生癌变的细胞依然是癌症发生发展的核心。癌细胞与肿瘤微环境中各种基质细胞有丰富的相互作用, 会主动募集特定的基质细胞进入肿瘤组织, 也会改变肿瘤组织中的基质细胞状态和细胞外基质(extracellular matrix, ECM)组成^[7,8]。比如, 癌细胞可以通过分泌不同的细胞因子和

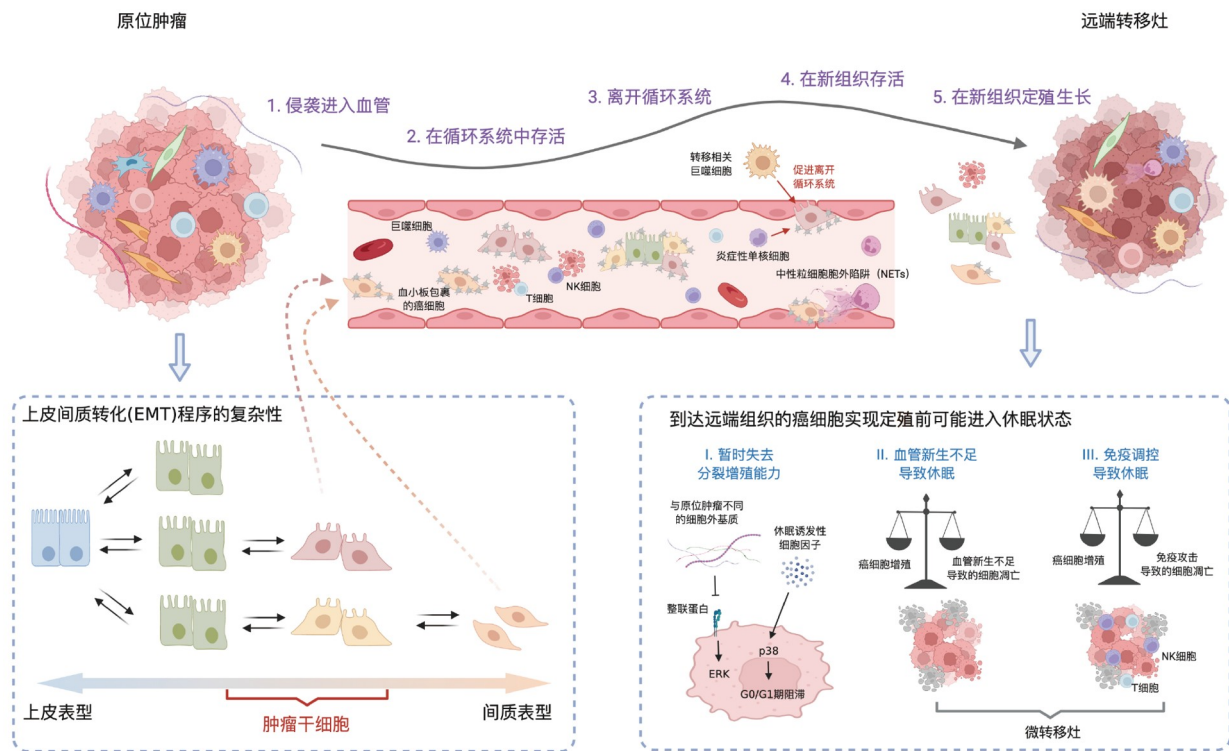


图 2 肿瘤微环境密切参与侵袭-转移级联过程的每一个步骤, 进而调控肿瘤转移过程. 肿瘤微环境与癌细胞本身特征共同决定不同的上皮间质转化(EMT)亚程序的诱发, 产生不同的EMT中间态, 这些不同的类间质细胞状态对转移有不同影响. 肿瘤干细胞往往是具备部分上皮特点、部分间质特点的EMT中间态细胞. 在癌细胞到达新的器官组织中时, 通常会首先进入一个休眠状态, 这可能由于微环境变化导致暂时失去分裂增殖能力从而产生单个休眠细胞, 也可能由于血管新生不足或免疫系统攻击而形成细胞增殖和细胞死亡之间的平衡从而产生微转移灶. 只有从休眠状态被唤醒并完成定殖过程的癌细胞才能形成临床可检测的大型转移灶

Figure 2 Tumor microenvironment plays important roles in every step of the invasion-metastasis cascade. Importantly, tumor microenvironment and intrinsic cellular state determine which EMT subprogram could be activated in a particular cancer cell and which EMT intermediate state could be induced. Cancer stem cells usually display a hybrid E/M cell state. When circulating tumor cells reach the new tissue parenchyma, they usually enter a dormant state, which could be caused by cellular quiescence in the hostile environment or a balance between cell proliferation and cell death induced by inadequate angiogenesis or immune attack. Clinically detectable macrometastases could only be generated by metastatic cancer cells that were awakened from dormant states and complete the process of metastatic colonization

趋化因子来改变进入肿瘤微环境的基质细胞种类和数量, 进而促进癌细胞的存活、增殖和转移^[61,62]. 另外, 在原位肿瘤边缘区域, 有时会因癌细胞分泌特定的分子而大量聚集炎症相关细胞, 进而实现肿瘤边缘区域的基质降解并促进侵袭^[63]. 又如, 伴肿瘤巨噬细胞和伴肿瘤成纤维细胞都显著区别于正常状态下的巨噬细胞和成纤维细胞, 具备显著促进肿瘤生长和转移的功能, 这些转变与癌细胞的直接影响紧密相关^[64,65]. 癌细胞和肿瘤微环境的动态变化过程及其对肿瘤转移的影响目前仍未完全理解清楚, 仍需更多深入的机制研究和临床验证.

单细胞层面分析技术的进展对研究肿瘤微环境本

身以及肿瘤微环境对转移过程的影响提供了新的方法和可能. 最近几年间, 利用单细胞测序技术, 肿瘤微环境中包含的基质细胞种类、数量以及更细微的细胞亚型及其与癌种、特定基因突变、病人预后、抗药性等因素之间的关联得到了深入研究, 取得了传统技术无法实现的新突破^[56,66~70]. 这些重要进展为全面理解肿瘤微环境对癌症发生发展的影响提供了新的、具有巨大潜力的数据基础. 针对肿瘤转移过程, 一些研究在单细胞层面比较了同一病人的原位肿瘤和远端转移灶组织, 为筛选与转移过程直接相关的分子程序和发现促进转移的微环境组分提供了重要线索^[71,72]. 但也应看到, 对病人样本的单细胞测序分析在建立疾病发展的

因果关系方面仍然面临较大挑战, 原癌抑癌基因突变种类、癌细胞表型可塑性、肿瘤组织内部空间时间维度上的异质性等因素也为单细胞测序技术对肿瘤组织本身和癌症发生发展过程的准确描摹带来很多困难。未来需要进一步发展适用于肿瘤组织的单细胞分析技术, 也需要将这些新技术与肿瘤模型和功能验证实验相结合, 这其中蕴藏着完善癌症生物学认知的巨大机会。

2.2 肿瘤微环境调控癌细胞在循环系统中运输并到达新器官组织

获得离开原位肿瘤的能力仅仅只是完成了侵袭-转移级联过程的第一步。上文提到在肿瘤组织的边缘区域往往会受癌细胞的影响而富集多种炎症相关细胞, 在这些细胞类型中, 伴肿瘤巨噬细胞可以帮助癌细胞维持增殖、重塑细胞外基质, 帮助癌细胞侵袭并辅助癌细胞进入循环系统^[73,74]。与前文对照, 可以看到伴肿瘤巨噬细胞具有多种不同的促进癌症发生发展的功能, 包括促进肿瘤血管新生、促进EMT过程、维持癌细胞增殖和辅助癌细胞侵袭并进入循环系统等, 其他研究还显示巨噬细胞可能促进癌细胞在新的组织环境中定殖、生长^[75]。但也有研究表明巨噬细胞也可能行使重要的抑制癌症发生发展的功能。比如, 特定亚型的巨噬细胞可以通过细胞吞噬(phagocytosis)杀伤癌细胞并激活下游免疫反应, 以此为基础设计抑制癌细胞逃逸巨噬细胞吞噬的疗法, 如抗CD47抗体治疗, 在部分癌症病人中显示了积极的临床疗效^[76-78]。这些表面对立的不同结果说明巨噬细胞在癌症发生发展过程中会产生复杂的影响, 尚不清楚的关键问题是有多少种巨噬细胞亚型在这个过程中行使功能, 它们分别起到哪种或哪些功能, 深入理解这些问题可能会指导设计出更精确、更有效的利用巨噬细胞治疗癌症患者的方法。

关于癌细胞在循环系统中的运输, 一个值得深入讨论的问题是癌细胞进入血管系统和淋巴系统之后的不同命运。具备侵袭能力的癌细胞可以进入血液或淋巴循环, 癌细胞的淋巴转移在临床上是一个重要的指标, 显示了癌细胞侵袭和进入循环系统的能力, 对癌症患者的诊断、预后有很强的指导意义^[79]。但与血液循环系统常被认为是主要的癌细胞转运通路不同, 进入淋巴系统的癌细胞一般认为并不能直接参与远端转

移灶的形成, 这个观点得到了一些临床观察和测序研究的支持^[80,81]。但近年来, 也有研究显示进入淋巴系统的癌细胞能够被这种环境保护免于细胞铁死亡^[82], 还可能通过淋巴系统进入血液循环, 进而直接参与形成远端转移灶^[83,84]。淋巴转移对肿瘤转移的整体影响还有待更深入的研究, 以下主要讨论进入血液循环系统的癌细胞与微环境的相互作用。

癌细胞进入血液循环系统会首先遇到物理环境急剧变化带来的生存压力, 包括失去与原本微环境中其他细胞及细胞外基质的连接、需要应对运动中的剪切应力等^[85]。另外, 血液循环系统中还有丰富的免疫细胞, 循环肿瘤细胞容易被自然杀伤细胞(NK细胞)等免疫系统组分快速清除^[86]。

但也有部分机体正常细胞可以帮助癌细胞应对这些挑战, 包括血小板、中性粒细胞、特定巨噬细胞和血管内皮细胞等。血小板促进肿瘤转移的影响早在20世纪60年代就被报道^[87], 现在知道癌细胞进入血液循环系统后会迅速与血小板结合, 除上文提到的促进癌细胞发生EMT外, 血小板还可以通过包裹癌细胞直接抑制NK细胞杀伤, 进而保护循环肿瘤细胞的存活^[41,88]。中性粒细胞可以接受不同的化学分子刺激进入不同的功能状态, 有些功能状态可以抑制肿瘤增殖, 但主要的功能状态似乎会促进肿瘤转移^[89]。例如, 中性粒细胞接受合适刺激可以产生中性粒细胞胞外陷阱(neutrophil extracellular trap, NET)。当癌细胞进入NET结构后可能会增强其在循环中的存活能力^[90]。在新的组织环境中, NET被报道可以进一步促进癌细胞的定殖, 这种作用依赖于癌细胞表达特定的受体分子, 如CCDC25等^[91,92]。

许多之前提到的癌细胞与机体正常细胞的相互作用同样对癌细胞离开血液循环的步骤有促进作用。比如, 血小板可以通过分泌ATP分子增加血管局部通透性, 进而帮助癌细胞进入远端器官组织^[93]。癌细胞通过分泌CCL2招募的炎症性单核细胞同样促进循环癌细胞离开血管^[75], 而且这些炎症性单核细胞很可能在新的组织环境中分化为伴肿瘤巨噬细胞, 进一步促进癌细胞的定殖。

在进入不同的器官组织时, 癌细胞很有可能依赖不同的分子机制实现脱离血液循环系统的目标。比如, 对于脑部转移灶, 癌细胞需要通过血脑屏障, 其所需要的细胞生物学特性会与去往其他组织器官的不同, 这

个推测已经在乳腺癌细胞的相关研究中得到证实^[94]. 对于转移进入骨髓和肝脏的癌细胞, 因为血液循环系统在这些器官组织中存在特殊的具有窗孔结构的窦状内皮细胞(fenestrated sinusoids), 循环癌细胞可能能够被动离开循环系统而无需上述复杂的分子过程. 另外, 在有些情况下, 癌细胞还可以通过诱导血管内皮细胞的程序性坏死(programmed necrosis, necroptosis)来实现离开循环系统的目的^[95].

2.3 肿瘤微环境调控癌细胞在新器官组织中实现定殖

在新器官组织中实现定殖生长(metastatic colonization)是肿瘤转移过程的最后一步, 也是造成癌症病人死亡最主要的直接原因. 在整个侵袭-转移级联过程中, 这个步骤也是效率最低、最难以完成的. 实验数据显示, 绝大多数进入循环系统的癌细胞不能形成转移灶, 只有少于0.01%的癌细胞可能完成最后的定殖步骤^[96]. 即便是已经离开血液循环系统、进入新器官组织的癌细胞, 其中的绝大部分也会被清除或进入休眠状态^[97].

癌细胞在新的器官组织中的休眠状态及被唤醒的分子机制目前仍所知不多. 癌细胞进入休眠状态可能由于至少三类不同的原因造成^[98,99]: (i) 因为失去原位肿瘤环境中与其他癌细胞或微环境组分的相互作用, 癌细胞暂时失去细胞分裂增殖的能力; (ii) 在新的组织环境中癌细胞不能诱导足够的血管新生, 因而由于营养供给不足不能分裂增殖; (iii) 在新的组织环境中癌细胞与免疫系统形成动态平衡, 虽然癌细胞能够分裂增殖, 但大部分被免疫系统清除, 无法形成临床可观测到的转移灶(图2). 其中第三个原因可以从一些特殊的临床病例观察中得到验证, 即曾有癌症患者作为器官捐献者捐赠了无临床可见肿瘤病灶的器官, 但在器官移植后进行免疫抑制治疗的阶段, 接受者体内出现了肿瘤快速生长和转移的现象^[100,101], 说明在这些器官中移植前已经存在临床难以检测的癌细胞, 且这些癌细胞的增殖受到免疫系统的抑制. 更深入的理解癌细胞在新器官组织中的休眠分子机制对于设计有针对性的治疗方法、把癌症转变为“慢性病”有重要意义.

与癌细胞在新器官组织定殖相关的另外一个重要概念是肿瘤干细胞. 这一概念与肿瘤异质性紧密相关,

尤其是在实体瘤中, 这个概念主要反映了同一肿瘤中癌细胞因为基因突变或表观遗传改变有不同的细胞行为和特征, 其中只有一部分细胞具有类似干细胞的特性, 这些细胞对维持肿瘤生长、产生抗药性、癌症复发和转移具有决定性的影响^[102]. 从这些特征出发, 可以推断在新的器官组织形成的转移灶起始于肿瘤干细胞. 通过动物模型研究, “只有具备干性特征的癌细胞才能形成转移灶”这一推论在乳腺癌和肺癌小鼠模型中得到初步验证^[103,104]. 在实体瘤中, 肿瘤干细胞可能由于基因突变、表观遗传状态、肿瘤微环境共同诱导产生并维持, 在许多情况下其可以通过细胞逆分化过程产生, 因而不需要直接来源于组织干细胞^[105]. 例如, 特定的EMT亚程序可以产生具备干性的EMT中间态细胞, 这种产生肿瘤干细胞的机制及维持细胞干性状态的机制可能对转移起到核心作用^[102,106].

诱导癌细胞从休眠状态苏醒、维持癌细胞的干性状态以及促进癌细胞形成临床可检测的转移灶都与新器官组织中的肿瘤微环境紧密相关. 刚刚脱离血液循环系统的癌细胞往往会依附血管内皮细胞存在, 一些情况下血管内皮细胞可以分泌细胞因子或细胞外基质组分来促进休眠癌细胞的苏醒^[107]. 促进癌细胞远端定殖的一些重要细胞外基质组分, 如POSTN(periestin)和TNC(tenascin C), 可以由癌细胞或癌细胞募集的伴肿瘤成纤维细胞分泌^[103,108]. 前文提到的中性粒细胞可以通过胞外陷阱来促进癌细胞的定殖生长^[91,92]. 对于不同癌症种类的细胞如何实现在远端器官组织恢复增殖生长能力并形成临床可检测的转移灶的分子细节, 目前所知仍然很不充分. 相对所知较多的一个例子是癌细胞形成骨转移的过程中会充分利用骨髓的组织微环境, 打破成骨细胞、破骨细胞之间的正常生理平衡, 通过表达、分泌一系列胞外分子促进破骨细胞活性, 进而释放出骨髓基质部分储存的生长因子并促进癌细胞的增殖生长^[109]. 这种模式, 即发生转移的癌细胞利用新的器官环境中的正常生理结构和细胞组分来获得自身增殖生长能力, 可能广泛存在于其他器官的转移灶形成过程中, 如发生脑转移的乳腺癌细胞被报道可以与神经细胞和胶质细胞发生相互作用, 获得促进其生长的相应环境信号^[110].

关于肿瘤转移过程, 新陈代谢微环境的适应是值得着重提到的方面^[111]. 发生转移的癌细胞所到达的新的组织环境在氧气含量和氨基酸、核苷酸、脂肪等生

物大分子的供给方面与原位肿瘤环境往往有极大不同。例如, 在原位肿瘤处多数癌细胞因适应低氧环境和快速增殖状态所偏向糖酵解代谢途径, 但到达肺部等远端组织后则需要快速适应高氧环境所带来的氧化应激(oxidative stress)^[112,113]。又如, 因脑部脂肪供给并不足以支撑乳腺癌细胞的高速增殖, 能够形成脑转移瘤的乳腺癌细胞需要获得增强的脂肪合成能力^[114,115]。

肿瘤微环境对癌细胞实现新器官组织定殖的重要影响还表现在某些癌症种类中, 在癌细胞尚未到达新器官组织时, 原位肿瘤已经通过分泌细胞因子或外泌体(exosomes)等引导中性粒细胞、髓系免疫抑制细胞等细胞类型进入待转移的器官组织, 或改变这些远端组织中原来的部分细胞的状态, 使其形成促进癌细胞增殖生长、抑制免疫识别攻击的转移前微环境(pre-metastatic niche)^[116,117]。这些发现也说明了原位肿瘤可能对病人身体产生系统性影响, 促进远端转移灶的形成^[118]。

免疫系统在大型转移灶的形成过程中同样起着极其重要的作用。事实上, 近年来取得重要临床突破的以免疫检查点抑制剂为代表的癌症免疫疗法, 正是因为可以同时原位肿瘤和转移灶产生有效杀伤才能显著延长部分晚期癌症患者的存活时间^[119]。免疫系统有着复杂的组成成分, 这些不同的细胞类型对于肿瘤转移所起的作用也各不相同。本文之前讨论了属于天然免疫系统组分的部分巨噬细胞、中性粒细胞等可以促进癌细胞的侵袭、转移和定殖, 但另外的免疫细胞如NK细胞和CD8⁺杀伤性T细胞则具有显著抑制癌细胞形成远端转移灶的作用^[120,121], 相应的, 在正常生理过程中抑制这些免疫杀伤功能的细胞类型, 如髓系免疫抑制细胞、调节性T细胞等, 也可能被肿瘤细胞募集以逃避免疫系统杀伤^[8]。

在临床观察和实验模型中都发现存在肿瘤转移的器官选择性(metastatic organ tropism), 理解这种器官选择性对全面阐明肿瘤转移的分子过程和发展阻断肿瘤转移的治疗方法都有着重要意义。肿瘤转移的器官选择性可能由几个不同方面的原因导致。首先, 受进入循环系统时的解剖学位置影响, 不同癌种的癌细胞到达各种远端组织的能力并不相同。比如, 结直肠癌癌细胞发生转移后会首先到达肝脏, 绝大部分癌细胞会卡在肝脏血管中, 具备定殖能力的癌细胞从而在肝脏形成转移灶。相应的, 结直肠癌发生肝脏转移的可能

性高于发生肺、脑等器官转移^[122]。类似的现象在肿瘤转移实验模型中同样存在, 当高转移能力的癌细胞通过尾静脉注射的方式进入小鼠体内后, 绝大部分癌细胞会卡在肺部毛细血管中, 主要形成肺部转移灶。

其次, 解剖学位置的影响并不能解释所有肿瘤转移的器官选择性现象, 在临床观察和实验模型中也曾发现, 对于多数癌症类型, 进入循环系统的癌细胞可以到达全身各器官, 癌细胞是否具备在特定器官组织中持续增殖的能力可能对器官选择性起到更为重要的作用^[123,124]。如上文提到的利用新的器官环境中的正常生理结构和细胞组分来获得自身持续增殖的能力、适应新组织器官的新陈代谢环境并逃避免疫系统攻击的能力等, 就在很大程度上决定了癌细胞是否能够在某一特定远端器官形成大型转移灶。基于各个器官具有显著不同的生理功能和组织构成, 癌细胞从理论上讲需要在原位肿瘤^[125,126]或在远端组织微转移灶^[127,128]通过新的细胞进化过程获取组织特异的适应性, 但最近发现骨转移灶的乳腺癌细胞能够获得多器官转移的能力^[129], 可能是因为在骨转移灶处癌细胞获得了增强的细胞干性和表观可塑性^[129,130]。

一个理解还不充分的领域是目前普遍采用的癌症临床治疗手段是否会引发未曾预料的、通过肿瘤微环境尤其是免疫系统组分介导的副作用。最近有报道显示手术有可能产生系统性的全身影响调节远端组织免疫系统的功能, 这有可能促进已发生转移、但尚处于休眠状态的癌细胞的激活^[131]。放射治疗可能产生的肺部损伤可以激活肺部的中性粒细胞进而促进癌细胞干性的维持和肺部转移^[132]。目前对癌症患者普遍采用的化学治疗方法在杀伤癌细胞的同时也会对肿瘤微环境尤其是免疫系统产生影响, 一方面通过杀伤癌细胞可能促进识别癌细胞的特异性免疫细胞形成, 但另一方面也可能抑制免疫系统活性削弱其对癌症发展的有效抑制^[133]。这些发现说明应该从肿瘤微环境的角度更深入地研究已有的癌症治疗手段, 找到使这些方法与免疫系统识别杀伤癌细胞功能相互协调、相互促进的使用办法, 抑制它们所带来的副作用, 实现对癌症的长期管控。

3 总结与展望

如前所述, 肿瘤微环境在癌症发生发展的每一个

步骤都产生重要影响, 尤其是在肿瘤转移形成远端转移灶的过程中, 多种正常细胞类型被癌细胞利用, 辅助其实现侵袭、转移和定殖. 但与此同时, 也有很多正常机体细胞, 尤其是部分免疫系统组分, 可以限制癌症发生发展并杀伤癌细胞. 这些关于肿瘤微环境的研究证实并拓展了1889年Paget^[134]提出的关于肿瘤转移的“种子与土壤”(seed and soil)的理论推测. 除了本文上述内容, 一些研究也揭示了年龄相关的微环境改变^[135]、压力和情绪^[136]、饮食^[137]、肿瘤内部及黏膜组织微生物菌群^[138,139]等也可以显著影响癌症的发生发展, 但相关的具体分子机制和这些相互作用在不同癌种中的普遍性还需要更多探索.

深入理解肿瘤微环境对癌症发生发展的影响可以提供新的癌症治疗靶点、思路和方法^[8,33,140,141]. 比如, 针对肿瘤血管新生的治疗是较早进入临床试验并显示治疗效果的针对肿瘤微环境的治疗方法. 应该看到, 对于肿瘤微环境的生物学理解对于合理使用这些方法至关重要, 比如针对血管新生的治疗对于原位肿瘤患者和相对晚期的癌转移患者显示了一定的疗效^[142], 但作为原位肿瘤切除后的辅助治疗方法则基本没有效用^[143], 这可能与癌转移早期休眠状态的癌细胞并不依赖肿瘤血管新生有关. 又如, 用来激活肿瘤微环境中杀伤性免疫细胞的免疫检查点抑制剂是近年来最重要的

癌症治疗进展, 在部分晚期癌症患者中, 这种方法显示了长期效果. 但目前这类方法只能在有限的病人群体中展现很好的效果, 仍然需要探索能够更好发挥免疫系统杀伤癌细胞的能力, 并由此实现对癌症长期控制的临床组合疗法.

为更加有效地发展癌症药物和疗法, 也应当考虑基于癌症生物学的研究进展, 适当改变当前临床试验的标准和方法. 比如从上文可以看到, 如果在原位肿瘤移除之后, 能够实现对已发生转移但尚处于休眠状态或只能形成微转移灶的癌细胞的相关药物无法在适用病人群体中得到验证. 如何解决这类问题需要肿瘤生物学家、临床医生和药物监管部门的共同努力. 相信如果能够更加深入地理解肿瘤微环境和癌细胞的相互作用, 尤其是理解在肿瘤转移过程中这些相互作用的分子细节, 同时能够在临床研究中更加有效地验证针对肿瘤微环境和肿瘤转移的药物和疗法, 最终一定能够实现将癌症转变成“慢性病”, 并使其得到有效管控的理想结果.

致谢 本文作者之一王小凡院士1982年毕业于武汉大学生物化学专业, 值此武汉大学生命科学院百年院庆之际, 谨以此文致以诚挚的祝贺. 同时, 感谢武汉大学生命科学院邀请我们撰写本文. 囿于文章长度的限制和我们所知的不足, 有许多肿瘤微环境领域的重要文献未能全部引用, 在此我们向相关研究人员表达歉意. 文章插图使用BioRender.com进行制作.

参考文献

- 1 Sung H, Ferlay J, Siegel R L, et al. Global cancer statistics 2020: globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71: 209–249
- 2 Zheng R, Zhang S, Zeng H, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2016. *J Natl Cancer Center*, 2022, 2: 1–9
- 3 Weinberg R A. The Biology of Cancer. New York: Taylor & Francis Group, 2013
- 4 Hanahan D, Weinberg R A. The hallmarks of cancer. *Cell*, 2000, 100: 57–70
- 5 Hanahan D, Weinberg R A. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, 2011, 144: 646–674
- 6 Hanahan D. Hallmarks of cancer: new dimensions. *Cancer Discovery*, 2022, 12: 31–46
- 7 Quail D F, Joyce J A. Microenvironmental regulation of tumor progression and metastasis. *Nat Med*, 2013, 19: 1423–1437
- 8 Binnewies M, Roberts E W, Kersten K, et al. Understanding the tumor immune microenvironment (TIME) for effective therapy. *Nat Med*, 2018, 24: 541–550

- 9 Martínez-Jiménez F, Muiños F, Sentís I, et al. A compendium of mutational cancer driver genes. *Nat Rev Cancer*, 2020, 20: 555–572
- 10 Van Dyke T, Jacks T. Cancer modeling in the modern era. *Cell*, 2002, 108: 135–144
- 11 Baggiolini A, Callahan S J, Montal E, et al. Developmental chromatin programs determine oncogenic competence in melanoma. *Science*, 2021, 373: eabc1048
- 12 Sangiovanni A, Del Ninno E, Fasani P, et al. Increased survival of cirrhotic patients with a hepatocellular carcinoma detected during surveillance. *Gastroenterology*, 2004, 126: 1005–1014
- 13 Beaugerie L, Svrcek M, Seksik P, et al. Risk of colorectal high-grade dysplasia and cancer in a prospective observational cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 2013, 145: 166–175.e8
- 14 Alonso-Curbelo D, Ho Y J, Burdziak C, et al. A gene-environment-induced epigenetic program initiates tumorigenesis. *Nature*, 2021, 590: 642–648
- 15 Li Y, He Y, Peng J, et al. Mutant Kras co-opts a proto-oncogenic enhancer network in inflammation-induced metaplastic progenitor cells to initiate pancreatic cancer. *Nat Cancer*, 2021, 2: 49–65
- 16 Del Poggetto E, Ho I L, Balestrieri C, et al. Epithelial memory of inflammation limits tissue damage while promoting pancreatic tumorigenesis. *Science*, 2021, 373: eabj0486
- 17 Acuna S A. Etiology of increased cancer incidence after solid organ transplantation. *Transplant Rev*, 2018, 32: 218–224
- 18 Collett D, Mumford L, Banner N R, et al. Comparison of the incidence of malignancy in recipients of different types of organ: a UK registry audit. *Am J Transplant*, 2010, 10: 1889–1896
- 19 Gallagher B, Wang Z, Schymura M J, et al. Cancer incidence in New York state acquired immunodeficiency syndrome patients. *Am J Epidemiol*, 2001, 154: 544–556
- 20 Martin T D, Patel R S, Cook D R, et al. The adaptive immune system is a major driver of selection for tumor suppressor gene inactivation. *Science*, 2021, 373: 1327–1335
- 21 Sherwood L M, Parris E E, Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med*, 1971, 285: 1182–1186
- 22 Carmeliet P, Jain R K. Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis. *Nature*, 2011, 473: 298–307
- 23 De Palma M, Biziato D, Petrova T V. Microenvironmental regulation of tumour angiogenesis. *Nat Rev Cancer*, 2017, 17: 457–474
- 24 Monje M, Borniger J C, D'Silva N J, et al. Roadmap for the emerging field of cancer neuroscience. *Cell*, 2020, 181: 219–222
- 25 Zahalka A H, Frenette P S. Nerves in cancer. *Nat Rev Cancer*, 2020, 20: 143–157
- 26 Gibson E M, Purger D, Mount C W, et al. Neuronal activity promotes oligodendrogenesis and adaptive myelination in the mammalian brain. *Science*, 2014, 344: 1252304
- 27 Venkatesh H S, Morishita W, Geraghty A C, et al. Electrical and synaptic integration of glioma into neural circuits. *Nature*, 2019, 573: 539–545
- 28 Venkataramani V, Tanev D I, Strahle C, et al. Glutamatergic synaptic input to glioma cells drives brain tumour progression. *Nature*, 2019, 573: 532–538
- 29 Hayakawa Y, Sakitani K, Konishi M, et al. Nerve growth factor promotes gastric tumorigenesis through aberrant cholinergic signaling. *Cancer Cell*, 2017, 31: 21–34
- 30 Magnon C, Hall S J, Lin J, et al. Autonomic nerve development contributes to prostate cancer progression. *Science*, 2013, 341: 1236361
- 31 Huang D, Wang Y, Thompson J W, et al. Cancer-cell-derived GABA promotes β -catenin-mediated tumour growth and immunosuppression. *Nat Cell Biol*, 2022, 24: 230–241
- 32 Lambert A W, Pattabiraman D R, Weinberg R A. Emerging biological principles of metastasis. *Cell*, 2017, 168: 670–691
- 33 Celià-Terrassa T, Kang Y. Metastatic niche functions and therapeutic opportunities. *Nat Cell Biol*, 2018, 20: 868–877
- 34 Nieto M A, Huang R Y J, Jackson R A, et al. EMT: 2016. *Cell*, 2016, 166: 21–45
- 35 Mani S A, Guo W, Liao M J, et al. The epithelial-mesenchymal transition generates cells with properties of stem cells. *Cell*, 2008, 133: 704–715
- 36 Singh A, Settleman J. EMT, cancer stem cells and drug resistance: an emerging axis of evil in the war on cancer. *Oncogene*, 2010, 29: 4741–4751
- 37 Dongre A, Weinberg R A. New insights into the mechanisms of epithelial-mesenchymal transition and implications for cancer. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019, 20: 69–84
- 38 Lamouille S, Xu J, Derynck R. Molecular mechanisms of epithelial-mesenchymal transition. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2014, 15: 178–196
- 39 Fan Q M, Jing Y Y, Yu G F, et al. Tumor-associated macrophages promote cancer stem cell-like properties via transforming growth factor- β 1-induced epithelial-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma. *Cancer Lett*, 2014, 352: 160–168

- 40 Yu Y, Xiao C H, Tan L D, et al. Cancer-associated fibroblasts induce epithelial-mesenchymal transition of breast cancer cells through paracrine TGF- β signalling. *Br J Cancer*, 2014, 110: 724–732
- 41 Labelle M, Begum S, Hynes R O. Direct signaling between platelets and cancer cells induces an epithelial-mesenchymal-like transition and promotes metastasis. *Cancer Cell*, 2011, 20: 576–590
- 42 Nishimura K, Semba S, Aoyagi K, et al. Mesenchymal stem cells provide an advantageous tumor microenvironment for the restoration of cancer stem cells. *Pathobiology*, 2012, 79: 290–306
- 43 Karnoub A E, Dash A B, Vo A P, et al. Mesenchymal stem cells within tumour stroma promote breast cancer metastasis. *Nature*, 2007, 449: 557–563
- 44 Yuan S, Norgard R J, Stanger B Z. Cellular plasticity in cancer. *Cancer Discovery*, 2019, 9: 837–851
- 45 Aiello N M, Kang Y. Context-dependent EMT programs in cancer metastasis. *J Exp Med*, 2019, 216: 1016–1026
- 46 Yang J, Antin P, Berx G, et al. Guidelines and definitions for research on epithelial-mesenchymal transition. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21: 341–352
- 47 Pastushenko I, Brisebarre A, Sifrim A, et al. Identification of the tumour transition states occurring during EMT. *Nature*, 2018, 556: 463–468
- 48 Aiello N M, Maddipati R, Norgard R J, et al. EMT subtype influences epithelial plasticity and mode of cell migration. *Dev Cell*, 2018, 45: 681–695.e4
- 49 Fischer K R, Durrans A, Lee S, et al. Epithelial-to-mesenchymal transition is not required for lung metastasis but contributes to chemoresistance. *Nature*, 2015, 527: 472–476
- 50 Zheng X, Carstens J L, Kim J, et al. Epithelial-to-mesenchymal transition is dispensable for metastasis but induces chemoresistance in pancreatic cancer. *Nature*, 2015, 527: 525–530
- 51 Ye X, Brabletz T, Kang Y, et al. Upholding a role for EMT in breast cancer metastasis. *Nature*, 2017, 547: E1–E3
- 52 Aiello N M, Brabletz T, Kang Y, et al. Upholding a role for EMT in pancreatic cancer metastasis. *Nature*, 2017, 547: E7–E8
- 53 Li Y, Lv Z, Zhang S, et al. Genetic fate mapping of transient cell fate reveals N-cadherin activity and function in tumor metastasis. *Dev Cell*, 2020, 54: 593–607.e5
- 54 Bornes L, van Scheppingen R H, Beerling E, et al. Fsp1-mediated lineage tracing fails to detect the majority of disseminating cells undergoing EMT. *Cell Rep*, 2019, 29: 2565–2569.e3
- 55 Simeonov K P, Byrns C N, Clark M L, et al. Single-cell lineage tracing of metastatic cancer reveals selection of hybrid EMT states. *Cancer Cell*, 2021, 39: 1150–1162.e9
- 56 Puram S V, Tirosh I, Parkhi A S, et al. Single-cell transcriptomic analysis of primary and metastatic tumor ecosystems in head and neck cancer. *cell*, 2017, 171: 1611–1624.e24
- 57 Pastushenko I, Mauri F, Song Y, et al. Fat1 deletion promotes hybrid EMT state, tumour stemness and metastasis. *Nature*, 2020, 589: 448–455
- 58 Brier B, Pierce S E, Kroeger C, et al. Integrin- β 4 identifies cancer stem cell-enriched populations of partially mesenchymal carcinoma cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 114: E2337
- 59 Zhang Y, Donaher J L, Das S, et al. Genome-wide CRISPR screen identifies PRC2 and KMT2D-COMPASS as regulators of distinct EMT trajectories that contribute differentially to metastasis. *Nat Cell Biol*, 2022, 24: 554–564
- 60 Zhang Y, Weinberg R A. Epithelial-to-mesenchymal transition in cancer: complexity and opportunities. *Front Med*, 2018, 12: 361–373
- 61 Zhang Y, Yang P, Sun T, et al. miR-126 and miR-126* repress recruitment of mesenchymal stem cells and inflammatory monocytes to inhibit breast cancer metastasis. *Nat Cell Biol*, 2013, 15: 284–294
- 62 Yang P, Li Q J, Feng Y, et al. TGF- β -miR-34a-CCL22 signaling-induced Treg cell recruitment promotes venous metastases of HBV-positive hepatocellular carcinoma. *Cancer Cell*, 2012, 22: 291–303
- 63 van Zijl F, Mair M, Csiszar A, et al. Hepatic tumor–stroma crosstalk guides epithelial to mesenchymal transition at the tumor edge. *Oncogene*, 2009, 28: 4022–4033
- 64 Mantovani A, Sozzani S, Locati M, et al. Macrophage polarization: tumor-associated macrophages as a paradigm for polarized M2 mononuclear phagocytes. *Trends Immunol*, 2002, 23: 549–555
- 65 Erez N, Truitt M, Olson P, et al. Cancer-associated fibroblasts are activated in incipient neoplasia to orchestrate tumor-promoting inflammation in an NF- κ B-dependent manner. *Cancer Cell*, 2010, 17: 135–147
- 66 Tirosh I, Izar B, Prakadan S M, et al. Dissecting the multicellular ecosystem of metastatic melanoma by single-cell RNA-seq. *Science*, 2016, 352: 189–196

- 67 Cheng S, Li Z, Gao R, et al. A pan-cancer single-cell transcriptional atlas of tumor infiltrating myeloid cells. *Cell*, 2021, 184: 792–809.e23
- 68 Zheng L, Qin S, Si W, et al. Pan-cancer single-cell landscape of tumor-infiltrating T cells. *Science*, 2021, 374: abe6474
- 69 Zhang Y, Chen H, Mo H, et al. Single-cell analyses reveal key immune cell subsets associated with response to PD-L1 blockade in triple-negative breast cancer. *Cancer Cell*, 2021, 39: 1578–1593.e8
- 70 Bassez A, Vos H, Van Dyck L, et al. A single-cell map of intratumoral changes during anti-PD1 treatment of patients with breast cancer. *Nat Med*, 2021, 27: 820–832
- 71 Liu Y, Zhang Q, Xing B, et al. Immune phenotypic linkage between colorectal cancer and liver metastasis. *Cancer Cell*, 2022, 40: 424–437.e5
- 72 Wu Y, Yang S, Ma J, et al. Spatiotemporal immune landscape of colorectal cancer liver metastasis at single-cell level. *Cancer Discovery*, 2022, 12: 134–153
- 73 Wyckoff J B, Wang Y, Lin E Y, et al. Direct visualization of macrophage-assisted tumor cell intravasation in mammary tumors. *Cancer Res*, 2007, 67: 2649–2656
- 74 Pollard J W. Tumour-educated macrophages promote tumour progression and metastasis. *Nat Rev Cancer*, 2004, 4: 71–78
- 75 Qian B Z, Li J, Zhang H, et al. CCL2 recruits inflammatory monocytes to facilitate breast-tumour metastasis. *Nature*, 2011, 475: 222–225
- 76 Jaiswal S, Jamieson C H M, Pang W W, et al. CD47 is upregulated on circulating hematopoietic stem cells and leukemia cells to avoid phagocytosis. *Cell*, 2009, 138: 271–285
- 77 Advani R, Flinn I, Popplewell L, et al. CD47 blockade by Hu5F9-G4 and rituximab in non-hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*, 2018, 379: 1711–1721
- 78 Feng M, Jiang W, Kim B Y S, et al. Phagocytosis checkpoints as new targets for cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*, 2019, 19: 568–586
- 79 de Boer M, van Dijk J A A M, Bult P, et al. Breast cancer prognosis and occult lymph node metastases, isolated tumor cells, and micrometastases. *JNCI J Natl Cancer Institute*, 2010, 102: 410–425
- 80 Cady B. Regional lymph node metastases; a singular manifestation of the process of clinical metastases in cancer: contemporary animal research and clinical reports suggest unifying concepts. *Ann Surg Oncol*, 2007, 14: 1790–1800
- 81 Reiter J G, Hung W T, Lee I H, et al. Lymph node metastases develop through a wider evolutionary bottleneck than distant metastases. *Nat Genet*, 2020, 52: 692–700
- 82 Ubellacker J M, Tasdogan A, Ramesh V, et al. Lymph protects metastasizing melanoma cells from ferroptosis. *Nature*, 2020, 585: 113–118
- 83 Brown M, Assen F P, Leithner A, et al. Lymph node blood vessels provide exit routes for metastatic tumor cell dissemination in mice. *Science*, 2018, 359: 1408–1411
- 84 Pereira E R, Kedrin D, Seano G, et al. Lymph node metastases can invade local blood vessels, exit the node, and colonize distant organs in mice. *Science*, 2018, 359: 1403–1407
- 85 Headley M B, Bins A, Nip A, et al. Visualization of immediate immune responses to pioneer metastatic cells in the lung. *Nature*, 2016, 531: 513–517
- 86 López-Soto A, Gonzalez S, Smyth M J, et al. Control of metastasis by NK cells. *Cancer Cell*, 2017, 32: 135–154
- 87 Gasic G J, Gasic T B, Stewart C C. Antimetastatic effects associated with platelet reduction. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1968, 61: 46–52
- 88 Palumbo J S, Talmage K E, Massari J V, et al. Platelets and fibrin(ogen) increase metastatic potential by impeding natural killer cell-mediated elimination of tumor cells. *Blood*, 2005, 105: 178–185
- 89 Coffelt S B, Wellenstein M D, de Visser K E. Neutrophils in cancer: neutral no more. *Nat Rev Cancer*, 2016, 16: 431–446
- 90 Cools-Lartigue J, Spicer J, McDonald B, et al. Neutrophil extracellular traps sequester circulating tumor cells and promote metastasis. *J Clin Invest*, 2013, 123: 3446–3458
- 91 Albrengues J, Shields M A, Ng D, et al. Neutrophil extracellular traps produced during inflammation awaken dormant cancer cells in mice. *Science*, 2018, 361: eaao4227
- 92 Yang L, Liu Q, Zhang X, et al. DNA of neutrophil extracellular traps promotes cancer metastasis via CCDC25. *Nature*, 2020, 583: 133–138
- 93 Schumacher D, Strilic B, Sivaraj K K, et al. Platelet-derived nucleotides promote tumor-cell transendothelial migration and metastasis via P2Y2 receptor. *Cancer Cell*, 2013, 24: 130–137
- 94 Bos P D, Zhang X H F, Nadal C, et al. Genes that mediate breast cancer metastasis to the brain. *Nature*, 2009, 459: 1005–1009
- 95 Strilic B, Yang L, Albarrán-Juárez J, et al. Tumour-cell-induced endothelial cell necroptosis via death receptor 6 promotes metastasis. *Nature*, 2016, 536: 215–218
- 96 Chambers A F, Groom A C, MacDonald I C. Dissemination and growth of cancer cells in metastatic sites. *Nat Rev Cancer*, 2002, 2: 563–572

- 97 Luzzi K J, MacDonald I C, Schmidt E E, et al. Multistep nature of metastatic inefficiency. *Am J Pathol*, 1998, 153: 865–873
- 98 Sosa M S, Bragado P, Aguirre-Ghiso J A. Mechanisms of disseminated cancer cell dormancy: an awakening field. *Nat Rev Cancer*, 2014, 14: 611–622
- 99 Aguirre-Ghiso J A, Sosa M S. Emerging topics on disseminated cancer cell dormancy and the paradigm of metastasis. *Annu Rev Cancer Biol*, 2018, 2: 377–393
- 100 Kauffman HM, Cherikh WS, McBride MA, et al. Deceased donors with a past history of malignancy & colon; an organ procurement and transplantation network/united network for organ sharing update. *Transplantation*, 2007, 84: 272–274
- 101 Myron Kauffman H, McBride M A, Cherikh W S, et al. Transplant tumor registry: donor related malignancies. *Transplantation*, 2002, 74: 358–362
- 102 Shibue T, Weinberg R A. EMT, CSCs, and drug resistance: the mechanistic link and clinical implications. *Nat Rev Clin Oncol*, 2017, 14: 611–629
- 103 Malanchi I, Santamaria-Martinez A, Susanto E, et al. Interactions between cancer stem cells and their niche govern metastatic colonization. *Nature*, 2011, 481: 85–89
- 104 Winslow M M, Dayton T L, Verhaak R G W, et al. Suppression of lung adenocarcinoma progression by Nkx2-1. *Nature*, 2011, 473: 101–104
- 105 Chaffer C L, Weinberg R A. How does multistep tumorigenesis really proceed? *Cancer Discovery*, 2015, 5: 22–24
- 106 Lambert A W, Weinberg R A. Linking EMT programmes to normal and neoplastic epithelial stem cells. *Nat Rev Cancer*, 2021, 21: 325–338
- 107 Ghajar C M, Peinado H, Mori H, et al. The perivascular niche regulates breast tumour dormancy. *Nat Cell Biol*, 2013, 15: 807–817
- 108 Oskarsson T, Acharyya S, Zhang X H F, et al. Breast cancer cells produce tenascin C as a metastatic niche component to colonize the lungs. *Nat Med*, 2011, 17: 867–874
- 109 Mundy G R. Metastasis to bone: causes, consequences and therapeutic opportunities. *Nat Rev Cancer*, 2002, 2: 584–593
- 110 Zeng Q, Michael I P, Zhang P, et al. Synaptic proximity enables NMDAR signalling to promote brain metastasis. *Nature*, 2019, 573: 526–531
- 111 Vander Heiden M G, DeBerardinis R J. Understanding the intersections between metabolism and cancer biology. *Cell*, 2017, 168: 657–669
- 112 Davis R T, Blake K, Ma D, et al. Transcriptional diversity and bioenergetic shift in human breast cancer metastasis revealed by single-cell RNA sequencing. *Nat Cell Biol*, 2020, 22: 310–320
- 113 Piskounova E, Agathocleous M, Murphy M M, et al. Oxidative stress inhibits distant metastasis by human melanoma cells. *Nature*, 2015, 527: 186–191
- 114 Ferraro G B, Ali A, Luengo A, et al. Fatty acid synthesis is required for breast cancer brain metastasis. *Nat Cancer*, 2021, 2: 414–428
- 115 Jin X, Demere Z, Nair K, et al. A metastasis map of human cancer cell lines. *Nature*, 2020, 588: 331–336
- 116 Peinado H, Alečković M, Lavotshkin S, et al. Melanoma exosomes educate bone marrow progenitor cells toward a pro-metastatic phenotype through MET. *Nat Med*, 2012, 18: 883–891
- 117 Costa-Silva B, Aiello N M, Ocean A J, et al. Pancreatic cancer exosomes initiate pre-metastatic niche formation in the liver. *Nat Cell Biol*, 2015, 17: 816–826
- 118 McAllister S S, Weinberg R A. The tumour-induced systemic environment as a critical regulator of cancer progression and metastasis. *Nat Cell Biol*, 2014, 16: 717–727
- 119 Sharma P, Allison J P. The future of immune checkpoint therapy. *Science*, 2015, 348: 56–61
- 120 Shimasaki N, Jain A, Campana D. NK cells for cancer immunotherapy. *Nat Rev Drug Discov*, 2020, 19: 200–218
- 121 Melero I, Rouzaut A, Motz G T, et al. T-cell and NK-cell infiltration into solid tumors: a key limiting factor for efficacious cancer immunotherapy. *Cancer Discovery*, 2014, 4: 522–526
- 122 Sheth K R, Clary B M. Management of hepatic metastases from colorectal cancer. *Clin Colon Rectal Surg*, 2005, 18: 215–223
- 123 Minn A J, Kang Y, Serganova I, et al. Distinct organ-specific metastatic potential of individual breast cancer cells and primary tumors. *J Clin Invest*, 2005, 115: 44–55
- 124 Iacobuzio-Donahue C A, Michael C, Baez P, et al. Cancer biology as revealed by the research autopsy. *Nat Rev Cancer*, 2019, 19: 686–697
- 125 Ganesh K, Basnet H, Kaygusuz Y, et al. L1CAM defines the regenerative origin of metastasis-initiating cells in colorectal cancer. *Nat Cancer*, 2020, 1: 28–45
- 126 Zhang X H F, Jin X, Malladi S, et al. Selection of bone metastasis seeds by mesenchymal signals in the primary tumor stroma. *Cell*, 2013, 154: 1060–1073
- 127 LaFave L M, Kartha V K, Ma S, et al. Epigenomic state transitions characterize tumor progression in mouse lung adenocarcinoma. *Cancer Cell*, 2020, 38: 212–228.e13
- 128 Yang D, Jones M G, Naranjo S, et al. Lineage tracing reveals the phylodynamics, plasticity, and paths of tumor evolution. *Cell*, 2022, 185: 1905–

- 1923.e25
- 129 Zhang W, Bado I L, Hu J, et al. The bone microenvironment invigorates metastatic seeds for further dissemination. *Cell*, 2021, 184: 2471–2486.e20
- 130 Bado I L, Zhang W, Hu J, et al. The bone microenvironment increases phenotypic plasticity of ER⁺ breast cancer cells. *Dev Cell*, 2021, 56: 1100–1117.e9
- 131 Krall J A, Reinhardt F, Mercury O A, et al. The systemic response to surgery triggers the outgrowth of distant immune-controlled tumors in mouse models of dormancy. *Sci Transl Med*, 2018, 10:
- 132 Nolan E, Bridgeman V L, Ombrato L, et al. Radiation exposure elicits a neutrophil-driven response in healthy lung tissue that enhances metastatic colonization. *Nat Cancer*, 2022, 3: 173–187
- 133 Rottenberg S, Disler C, Perego P. The rediscovery of platinum-based cancer therapy. *Nat Rev Cancer*, 2021, 21: 37–50
- 134 Paget S. Stephen Paget's paper reproduced from the Lancet, 1889. *Cancer Metast Rev*, 1989, 8: 98–101
- 135 Fane M, Weeraratna A T. Normal aging and its role in cancer metastasis. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2020, 10: a037341
- 136 Thaker P H, Han L Y, Kamat A A, et al. Chronic stress promotes tumor growth and angiogenesis in a mouse model of ovarian carcinoma. *Nat Med*, 2006, 12: 939–944
- 137 Chambers A F. Influence of diet on metastasis and tumor dormancy. *Clin Exp Metastasis*, 2009, 26: 61–66
- 138 Helmink B A, Khan M A W, Hermann A, et al. The microbiome, cancer, and cancer therapy. *Nat Med*, 2019, 25: 377–388
- 139 Fu A, Yao B, Dong T, et al. Tumor-resident intracellular microbiota promotes metastatic colonization in breast cancer. *Cell*, 2022, 185: 1356–1372.e26
- 140 Massagué J, Ganesh K. Metastasis-initiating cells and ecosystems. *Cancer Discovery*, 2021, 11: 971–994
- 141 Ganesh K, Massagué J. Targeting metastatic cancer. *Nat Med*, 2021, 27: 34–44
- 142 Carmeliet P. Angiogenesis in life, disease and medicine. *Nature*, 2005, 438: 932–936
- 143 Allegra C J, Yothers G, O'Connell M J, et al. Bevacizumab in stage II-III colon cancer: 5-year update of the national surgical adjuvant breast and bowel project C-08 trial. *J Clin Oncol*, 2012, 31: 359–364

Microenvironmental regulation of tumor initiation and development

ZHANG Yun¹ & WANG Xiao-Fan²

1 State Key Laboratory of Molecular Oncology, National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China;

2 Duke University Medical School, Durham 27708, USA

Cancer is a major health problem worldwide. The disease is driven by cancer cells that are generated through mutations in their oncogenes and tumor suppresser genes. However, during tumor initiation and development, many stromal cell types, which do not bear oncogenic mutations, play important roles via interacting with cancer cells. It has been increasingly recognized that the tumor microenvironment is essential for cancer development, particularly in the process of cancer metastasis. Importantly, novel methods that target tumor microenvironment, including the ones utilizing immune system to fight cancer, have substantially improved the clinical management of high-grade malignancies. Here we review the recent studies in this field, discuss some key questions that remain to be fully understood and identify new opportunities to treat cancer through targeting different components of the tumor microenvironment.

cancer, metastasis, tumor microenvironment, epithelial-mesenchymal transition (EMT), cancer stem cell, metastatic colonization

doi: [10.1360/SSV-2022-0058](https://doi.org/10.1360/SSV-2022-0058)