

肿瘤相关成纤维细胞在晚期前列腺癌免疫诊疗中的研究进展

谢 敏 蒋恩琰 郭 晓

摘 要 晚期前列腺癌存在预后差、易复发、易转移以及耐药等预后不良的情况,其特点为间质结缔组织显著增生。目前,在治疗晚期前列腺癌时,免疫疗法是一种常用的方法,其作用是通过免疫活化来实现。既往研究显示,在肿瘤微环境中,患者的预后与其自身免疫反应相关。肿瘤微环境主要由肿瘤相关成纤维细胞、免疫细胞和细胞外基质组成。其中肿瘤相关成纤维细胞是肿瘤间质的主要成分,不仅具有较强的增殖能力,还可通过与免疫细胞的相互作用来影响免疫细胞的活性,进而影响患者的免疫治疗效果。但是,目前关于前列腺癌组织中的肿瘤相关成纤维细胞的作用机制尚不明确。本文详述了肿瘤相关成纤维细胞对前列腺癌免疫细胞的调节机制,以期推动晚期前列腺癌的免疫治疗策略。

关键词 晚期前列腺癌 肿瘤相关成纤维细胞 免疫细胞 细胞因子 免疫治疗

中图分类号 R737

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2024.01.004

前列腺癌是一种常见的男性泌尿系统恶性肿瘤,在世界范围内的发生率和病死率中排名分别列第 2 和第 5 位^[1]。前列腺癌晚期极易转移。目前,转移性前列腺癌的治疗方法以雄激素剥夺疗法为主,其平均可以延缓 2 年的转移,但是大多数患者最后都会患上去势抵抗性前列腺癌 (castration-resistant prostate cancer, CRPC)。当前,随着微观概念的发展,肿瘤微环境的作用越来越受到研究者的重视。目前已有报道称,前列腺癌病死率高的原因之一是肿瘤相关成纤维细胞 (cancer associated fibroblast, CAF) 对恶性肿瘤的增殖和转移起到促进作用。根据其他癌症的研究,如肝癌中基于 CAF 获取的风险特征可以有效地预测肝癌的预后,在乳腺癌中通过抑制 CAF 亚群中的 CAF-S1 介导的免疫抑制来增强抗肿瘤免疫效果,因此笔者认为 CAF 有望成为治疗前列腺癌的新领域^[2,3]。本综述将对近年来有关 CAF 用于治疗晚期前列腺癌的研究进行总结。

一、肿瘤相关成纤维细胞

成纤维细胞是一种在组织中可合成胶原的间质细胞,主要来源于成纤维母细胞,也可以来自星状细胞、脂肪的迁移、骨髓源性基质细胞、内皮细胞和上皮细胞^[4]。CAF 为位于肿瘤内部或邻近的成纤维细胞

(非上皮性、非癌性、非内皮和非免疫细胞)。CAF 参与组成肿瘤免疫微环境,分泌多种因子发挥作用,包括肝细胞生长因子 (hepatocyte growth factor, HGF)、胰岛素样生长因子 (insulin like growth factor, IGF-1)、血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 等^[5-7]。CAF 还可以对各种免疫细胞产生作用,包括 T 细胞、巨噬细胞和 NK 细胞^[8,9]。

二、细胞因子

1. IGF-1 对前列腺癌的影响:越来越多的证据表明,与良性前列腺增生组织比较,IGF-1 能起到促进肿瘤进展的作用,其机制是促进细胞的增殖,并抑制细胞的程序化死亡^[10]。循环中总 IGF-1 水平与晚期前列腺癌风险呈正相关,且 IGF 信号通路的失调更有助于癌症的进展。另有研究发现,IGF-1 能提高前列腺癌的黏附能力,并通过 IL-17 促进其转移^[11]。IGF-1 还参与一些导致前列腺癌发生的信号通路,如 PI₃K 通路、PKC 通路和 MAPK 通路等^[11]。并且有研究发现,IGF 信号通路转导可以被一些神经肽增强,如 CVP 和血管活性肠肽。目前常见的治疗方法是通过抑制 IGF-1 和 IGF-1R 的结合,阻断下游信号通路的传递,降低癌细胞对生长因子的应答,降低癌症组织新生血管形成。综上所述,IGF-1 水平升高意味着前列腺癌预后差。

2. HGF 在前列腺癌中的机制:HGF 最初被认为是肝营养因子,负责肝脏再生,但现在它的其他功能,如介导肿瘤间质与细胞形态、运动和有丝分裂活性的

基金项目:浙江省医药卫生科技计划项目 (2023KY1214)

作者单位:310000 杭州,浙江中医药大学研究生院 (谢敏,郭晓);519000 珠海,中山大学附属第五医院 (蒋恩琰)

通信作者:郭晓,电子信箱:gxchpgyc@163.com

相互作用以及增强血管内皮细胞潜在的血管生成活性已广为人知。研究显示, CAF 借助 HGF 促进细胞分散、上皮-间充质转化以及癌细胞的转移, 并且 Yasuda 等评估血液循环中的 HGF 为潜在的前列腺癌生物学标志物, 并随着肿瘤分级的增加而增加。Knuppel 等^[12]研究发现, HGF 受体 c-Met 参与了前列腺癌的转移, 并且在体外培养的前列腺癌组织中的表达增强, 因此这也意味着 HGF 促进前列腺癌转移。研究发现, HGF 可能是前列腺癌的间接标志物, 也可能是其进展的标志。Cicco 等^[13]研究发现, 血清中 HGF 浓度越高, 无进展生存期 (progression free survival, PFS) 越短。因此, HGF 对前列腺癌进展的影响日益突出。

3. VEGF 在前列腺癌中的作用: VEGF 能增加血管的通透性, 促进新生的毛细血管网络形成, 进而促进肿瘤的新生^[12]。有证据表明, 直径超过 2mm 的实体肿瘤完全依赖血管提供的营养物质生长, 这表明血管在肿瘤转移和侵袭中发挥着至关重要的作用, VEGF 在癌症发生过程中起着重要的作用。并且 Kong 等研究发现, VEGF 的高表达与肿瘤的发生、发展有关^[13,14]。目前研究发现, 可以用多西紫杉醇联合地塞米松来抑制癌细胞 VEGF 的表达, 提高前列腺癌患者的治疗效果^[15]。也有实验表明, 可以联合应用多西紫杉醇和比卡鲁胺降低晚期前列腺癌患者血清 PSA 和 VEGF 水平^[16]。有研究显示, 多西紫杉醇联合地塞米松可增强前列腺癌患者的治疗效果, 减轻炎症反应, 抑制癌细胞 VEGF 表达^[15]。综上所述, 笔者发现通过靶向 VEGF 的治疗方法较多, 在未来可作为治疗前列腺癌的重要突破口。

三、免疫细胞

1. CAF 与肿瘤相关巨噬细胞之间的相互作用: 肿瘤相关巨噬细胞 (tumor-associated macrophage, TAM) 在参与肿瘤免疫微环境形成过起到关键作用, 分为 M1 型和 M2 型, 促进癌症增殖、侵袭和转移。研究表明, M1 型发挥抗肿瘤作用主要是通过介导抗体依赖性细胞毒性和产生 ROS 和 TNF, 而 M2 型主要是通过促进肿瘤血管的生成、免疫抑制、癌细胞的侵袭和转移以及 ECM 的重塑而表现出促肿瘤活性^[17~20]。众所周知, CAF 与 TAM 之间存在相互作用, 目前已有多个研究证实 CAF 会增加单核细胞募集和转化为 TAM^[21]。在前列腺癌中, 使用来自巨噬细胞的条件培养基 (conditional medium, CM) 处理癌细胞, 然后用

IL-6 或 SDF-1 (均来自前列腺癌) 招募单核细胞, 可以使其分化成 M2 型巨噬细胞。反过来由肿瘤或基质细胞分化的巨噬细胞会影响前列腺癌细胞运动, 巨噬细胞可以将成纤维细胞激活为 CAF, Comito 等人在研究中发现, 用来自 M1 型或 M2 型巨噬细胞的 CM (在用 IFN- γ /LPS 或 IL-4 进行体外分化后) 以及来自 CAF 诱导的 M2 型巨噬细胞的 CM 处理, 并以 α -SMA 为标志物检测 CAF 的活化, 发现巨噬细胞能够引起 HPF 对 CAF 的激活, 这表明成纤维细胞激活与巨噬细胞之间呈正相关, 并且被巨噬细胞激活的成纤维细胞对前列腺癌产生了强大的运动刺激, IL-6 和 SDF-1 在这种相互作用中起关键作用^[22]。CAF 也可以通过分泌 IL-8 和 CXCL12 诱导 M1 型巨噬细胞形成 M2 型巨噬细胞^[19]。

M2 型巨噬细胞具有促进血管生成的作用, 研究显示, M2 型巨噬细胞有助于增强 EPC 和 HUVECs 细胞中的管状结构形成, 表明 M2 型巨噬细胞在驱动前列腺癌血管化中的关键作用。既往研究发现, M2 型巨噬细胞浸润与前列腺癌侵袭性相关。近年来研究发现, M2 型巨噬细胞侵袭更多地出现在前列腺癌囊外延伸中 (Gleason 评分为 7~10 分), 而 M1 型巨噬细胞多局限于前列腺癌内部 (Gleason 评分为 6~7 分)^[22]。总之, 可以把 TAM 作为治疗前列腺癌的一个靶点来研究。

2. CAF 与 NK 细胞之间的相互作用: NK 细胞在癌症发生、发展过程中扮演着重要角色。Farhood 等^[23]研究报道, 在共培养实验中, CAF 显著抑制 NK 细胞的功能, 但成纤维细胞对 NK 细胞的表型和功能影响很小。CAF 抑制 NK 细胞的途径有多种多样, 包括抑制 NK 受体、穿孔素等表达, 并抑制细胞因子 TNF- α 和干扰素-1 (IFN-1) 等的分泌。在免疫循环途径中, 循环肿瘤细胞促进 CAF、中性粒细胞和血小板相互作用, 增加免疫抑制细胞的募集, 保护它们抵御抗肿瘤免疫细胞 (如 NK 细胞) 的侵袭作用^[24]。NK 细胞的活性对于抑制肿瘤转移也很重要, Owen 等^[21]研究表明, 植入骨内的前列腺癌细胞失去其内在的 IFN-1 的信号转导, 这使它们能够抑制肿瘤免疫原性并抑制肿瘤对免疫疗法的反应, 是转移性实体肿瘤治疗失败的原因。CAF 产生的 TGF- β 配体是 NK 细胞免疫功能的重要调节剂。TGF- β 能抑制 NKp30 及 NKG2D 活化受体的表达, 从而抑制 NK 细胞毒性。此外, TGF- β 诱导 miR-183 的表达, 它结合并抑制 DNAX 激活蛋白 12 (DAP12), 这是 NK 细

胞裂解功能的信号适配器,并且 TGF- β 途径中发生功能突变会引发细胞生长的不受控制,最终导致肿瘤的发展^[22]。

3. CAF 与 T 细胞之间的相互作用:肿瘤有破坏 T 细胞反应的特殊机制。CD8⁺ T 细胞是杀伤主要组织相容性复合体(MHC) I 类分子的肿瘤细胞的关键免疫细胞。为了完成此过程,CD8⁺ T 细胞首先通过与树突状细胞(dendritic cells, DC)、自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)和 CD4⁺ T 细胞的基本相互作用来启动,其中这些细胞在启动过程中起着至关重要的作用。然后,活化的细胞形成效应细胞毒性 T 细胞,通过释放颗粒或诱导 FasL 介导的凋亡来杀灭癌细胞。并且这些关键效应细胞的功能被癌细胞与肿瘤基质细胞(如 CAF)、Tregs 以及 M2 型巨噬细胞之间的免疫抑制相互作用所抑制^[23]。研究表明,在精囊侵犯的前列腺癌患者中,CD8⁺ T 细胞有助于预测预后。另有研究发现,产生 ROS 的酶 NOX4 在许多肿瘤中(包括前列腺癌)被 CAF 上调,然后 NOX4 中的 siRNA 敲低或药理学抑制可以将 CAF 转为静止表型并促进肿瘤内 CD8⁺ T 细胞浸润,克服机体带来的排斥效应,最后发现通过 NOX4 抑制在富含 CAF 的肿瘤中恢复了免疫治疗反应。这表明,可以通过抑制 NOX4 来有效克服 CAF 介导的 CD8⁺ T 细胞排斥的免疫治疗耐药性,并可以改善前列腺癌的预后^[24]。

除了 CD8⁺ T 细胞在前列腺癌中的作用外,Th17 细胞和调节性 T 细胞(Treg)也发挥关键作用。其中 Th17 细胞分泌的 IL-17 通过刺激 CAF 上调 VEGF,促进癌症细胞增殖,诱导血管相关成分生成,导致癌症新生血管生成^[23]。但是 Th17 细胞是促进还是抑制肿瘤的发展取决于肿瘤的类型。在乳腺癌患者中存在 IL-17 招募的促肿瘤中性粒细胞;在卵巢癌中,肿瘤相关 IL-17 的增加预示着患者存活率的提高,而在前列腺癌患者中,Th17 细胞含量减少和 Treg 细胞含量增加^[11]。另外 Treg 在抵御肿瘤免疫反应、防止自身免疫和免疫动态平衡方面发挥重要作用,并且在肿瘤患者血液循环中发现,Treg 数量也显著增加^[12]。此外,数小时或数天的效应细胞毒性 T 细胞活化能引起这些细胞上的共同抑制受体的表达,从而限制新的 CD8⁺ T 细胞激活或使其凋亡,主要抑制了肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)内的免疫激活信号,所有这些都有利于肿瘤的进展和侵袭。

四、展 望

晚期前列腺癌的特点:进展快、预后差、易耐药,

更明确了免疫治疗对晚期治疗的优势。CAF 可以分泌细胞因子调控肿瘤免疫细胞浸润来影响肿瘤免疫微环境和免疫治疗的效果。调控 CAF 的治疗可协同肿瘤免疫治疗,这对晚期前列腺癌患者的生存具有重大意义。CAF 在肿瘤中的研究及其靶向治疗可能会改善癌症患者的预后。CAF 与巨噬细胞、肥大细胞、NK 细胞、DC、MDSCs、TANS 和 T 细胞之间的相互作用对肿瘤的发展起着重要的调节作用。如上所述,CAF 可以通过自分泌、旁分泌等多种信号途径与免疫细胞和癌细胞相互作用,尤其是 CAF 与癌细胞的相互作用可以通过分泌外泌体形成复杂的分子网络,发挥其生物学功能。

值得注意的是,大规模的随机临床试验仍然是 CAF 靶向治疗的一项空白,许多临床前研究没有显示出显著的抗肿瘤作用,也不能显著延长患者的生存时间,并且在不同类型和分期的肿瘤中还需要开展深入研究,在明确机制的基础上找到有效且不良反应小的治疗靶点可显著提高患者的生存率,对未来防治、筛查、早诊、精准治疗等方面均潜力巨大,表明肿瘤的精准治疗将是未来疾病治疗的重要趋向。在今后,需要开展大量针对 CAF 的原创性研究来进一步阐明其临床价值和对癌症进展的影响,因此需要寻找 CAF 调控前列腺癌免疫细胞的分子机制,同时也可推动晚期前列腺癌的个体化精准治疗。

参考文献

- 1 Sung H, Ferlay J, Siegel RL, *et al.* Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249
- 2 Lin Y, Ukaji T, Koide N, *et al.* Inhibition of late and early phases of cancer metastasis by the NF- κ B inhibitor DHMEQ derived from microbial bioactive metabolite epoxyquinomicin: a review[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(3): 729
- 3 Kong L, Qi R, Zhou G, *et al.* Correlation analysis of survivin, ING4, CXCL8 and VEGF expression in prostate cancer tissue[J]. Am J Transl Res, 2021, 13(12): 13784-13790
- 4 Mo F, Lin D, Takhar M, *et al.* Stromal gene expression is predictive for metastatic primary prostate cancer[J]. Eur Urol, 2018, 73(4): 524-532
- 5 Pidsley R, Lawrence MG, Zotenko E, *et al.* Enduring epigenetic landmarks define the cancer microenvironment[J]. Genome Res, 2018, 28(5): 625-638
- 6 Shi Y, Gao W, Lytle NK, *et al.* Targeting LIF-mediated paracrine interaction for pancreatic cancer therapy and monitoring[J]. Nature, 2019, 569(7754): 131-135

(下转第 20 页)

- based diagnosis of upper gastrointestinal subepithelial lesions on endoscopic ultrasonography images[J]. *Gastric Cancer*, 2022, 25(2): 382–391
- 24 Cazacu IM, Singh BS, Luzuriaga Chavez AA, *et al.* EUS and EUS – guided FNA/core biopsies in the evaluation of subepithelial lesions of the lower gastrointestinal tract: 10 – year experience[J]. *Endosc Ultrasound*, 2020, 9(5): 329–336
 - 25 周平红, 钟芸诗, 李全林. 中国消化道黏膜下肿瘤内镜诊治专家共识(2018 版)[J]. *中华消化杂志*, 2018, 38(8): 519–527
 - 26 Zhang HP, Wu W, Yang S, *et al.* Endoscopic treatments for rectal neuroendocrine tumors smaller than 16 mm; a Meta – analysis[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2016, 51(11): 1345–1353
 - 27 Kim J, Kim JH, Lee JY, *et al.* Clinical outcomes of endoscopic mucosal resection for rectal neuroendocrine tumor[J]. *BMC Gastroenterology*, 2018, 18(1): 77
 - 28 Chen T, Yao LQ, Xu MD, *et al.* Efficacy and safety of endoscopic submucosal dissection for colorectal carcinoids[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2016, 14(4): 575–581
 - 29 Wang XY, Chai NL, Linghu EQ, *et al.* The outcomes of modified endoscopic mucosal resection and endoscopic submucosal dissection for the treatment of rectal neuroendocrine tumors and the value of endoscopic morphology classification in endoscopic resection[J]. *BMC Gastroenterology*, 2020, 20(1): 200
 - 30 Yong JN, Lim XC, Nistala KRY, *et al.* Endoscopic submucosal dissection versus endoscopic mucosal resection for rectal carcinoid tumor. A Meta – analysis and Meta – regression with single – arm analysis[J]. *Journal of Digestive Diseases*, 2021, 22(10): 562–571
 - 31 齐志鹏, 钟芸诗, 姚礼庆, 等. 内镜黏膜下剥离术治疗结直肠黏膜下肿瘤的疗效分析[J]. *中华消化内镜杂志*, 2017, 34(10): 723–727
 - 32 Moon CM, Huh KC, Jung SA, *et al.* Long – term clinical outcomes of rectal neuroendocrine tumors according to the pathologic status after initial endoscopic resection; a KASID multicenter study[J]. *American Journal of Gastroenterology*, 2016, 111(9): 1276–1285
 - 33 Mori H, Kobara H, Nishiyama N, *et al.* Current status and future perspectives of endoscopic full – thickness resection[J]. *Digestive Endoscopy*, 2018, 30(Suppl1): 25–31
 - 34 Meier B, Albrecht H, Wiedbrauck T, *et al.* Full – thickness resection of neuroendocrine tumors in the rectum[J]. *Endoscopy*, 2020, 52(1): 68–72
- (收稿日期: 2022 – 09 – 20)
(修回日期: 2022 – 10 – 13)
-
- (上接第 15 页)
- 7 Pein M, Insua – Rodríguez J, Hongu T, *et al.* Metastasis – initiating cells induce and exploit a fibroblast niche to fuel malignant colonization of the lungs[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 1494
 - 8 Mariathan S, Turley SJ, Nickles D, *et al.* TGF β attenuates tumour response to PD – L1 blockade by contributing to exclusion of T cells[J]. *Nature*, 2018, 554(7693): 544–548
 - 9 Tauriello DVF, Palomo – Ponce S, Stork D, *et al.* TGF β drives immune evasion in genetically reconstituted colon cancer metastasis[J]. *Nature*, 2018, 554(7693): 538–543
 - 10 Matsushita M, Fujita K, Hatano K, *et al.* Connecting the dots between the Gut – IGF – 1 – prostate axis: a role of IGF – 1 in prostate carcinogenesis[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 852382
 - 11 Seputra KP, Kalim H, Susianti H, *et al.* Modulation of T – cell regulators associated with advanced stage of prostate cancer[J]. *Acta Inform Med*, 2021, 29(3): 182–186
 - 12 Knuppel A, Fensom GK, Watts EL, *et al.* Circulating insulin – like growth factor – i concentrations and risk of 30 cancers: prospective analyses in UK biobank[J]. *Cancer Res*, 2020, 80(18): 4014–4021
 - 13 Cicco RL, Watson JC, Bassi DE, *et al.* Correction: simultaneous expression of furin and vascular endothelial growth factor in human oral tongue squamous cell carcinoma progression[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(8): 2673
 - 14 Li W, Xu D, Li F, *et al.* Effects of docetaxel plus degarelix on quality of life and vascular endothelial growth factor in patients with prostate cancer[J]. *J Oncol*, 2022, 2022: 9082501
 - 15 Yu L, Shen N, Shi Y, *et al.* Characterization of cancer – related fibroblasts (CAF) in hepatocellular carcinoma and construction of CAF – based risk signature based on single – cell RNA – seq and bulk RNA – seq data[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1009789
 - 16 Costa A, Kieffer Y, Scholer – Dahirel A, *et al.* Fibroblast heterogeneity and immunosuppressive environment in human breast Cancer [J]. *Cancer Cell*, 2018, 33(3): 463–479
 - 17 Shapouri MA, Mohammadian S, Vazini H, *et al.* Macrophage plasticity, polarization, and function in health and disease[J]. *Cell Physiol*, 2018, 233(9): 6425–6440
 - 18 Ziani L, Chouaib S, Thiery J. Alteration of the antitumor immune response by cancer – associated fibroblasts[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 414
 - 19 Ansems M, Span PN. The tumor microenvironment and radiotherapy response; a central role for cancer – associated fibroblasts[J]. *Clin Transl Radiat Oncol*, 2020, 22: 90–97
 - 20 Lo HC, Xu Z, Kim IS, *et al.* Resistance to natural killer cell immunosurveillance confers a selective advantage to polyclonal metastasis[J]. *Nat Cancer*, 2020, 1(7): 709–722
 - 21 Owen KL, Gearing LJ, Zanker DJ, *et al.* Prostate cancer cell – intrinsic interferon signaling regulates dormancy and metastatic outgrowth in bone[J]. *EMBO Rep*, 2020, 21(6): 50162
 - 22 Comito G, Giannoni E, Segura CP, *et al.* Cancer – associated fibroblasts and M2 – polarized macrophages synergize during prostate carcinoma progression[J]. *Oncogene*, 2014, 33(19): 2423–2431
 - 23 Farhood B, Najafi M, Mortezaee K. CD8⁺ cytotoxic T lymphocytes in cancer immunotherapy: a review[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(6): 8509–8521
 - 24 Ford K, Hanley CJ, Mellone M, *et al.* NOX4 inhibition potentiates immunotherapy by overcoming cancer – associated fibroblast – mediated CD8 T – cell exclusion from tumors[J]. *Cancer Res*, 2020, 80(9): 1846–1860
 - 25 Guo Z, Hu X, Lv R, *et al.* Effect of bicalutamide combined with docetaxel on serum PSA and VEGF levels in patients with advanced prostate carcinoma[J]. *Dis Markers*, 2022, 2022: 4506350
- (收稿日期: 2023 – 03 – 29)
(修回日期: 2023 – 04 – 03)