

## 對攝護腺癌的生成，以分子生物學來診斷

長庚紀念醫院泌尿科 莊正鏗醫師

長庚大學醫技系人類遺傳疾病研究室 朱大成博士

依據內政部的統計分析，惡性腫瘤是台閩地區男女死亡十大原因之首。而在男性惡性腫瘤疾病之中，攝護腺癌發生率與死亡率均有逐年增加的情形。

攝護腺癌在民國 84 年粗發生率達 8.07 人/十萬人口，在男性癌症中排名第七。而依據今年的報告，攝護腺(前列腺)惡性腫瘤發生個案數佔全部惡性腫瘤發生個案數的 3.06%，死亡人數佔全部惡性腫瘤死亡人數的 1.85%，民國 87 年初次診斷為攝護腺惡性腫瘤者共計 1,597 人，攝護腺癌已排名第六(粗發生率為 14.25 人/十萬人口)，死亡率占台灣地區男女十大癌症死亡之第八位，於男性為第九位(粗死亡率為 4.80 人/十萬人口)。

此比率雖遠較美國患病率為低(美國 1997 年發生率為白人 101 人/十萬人口，黑人 137 人/十萬人口)，但隨著生活形態的改變，檢查的進步，攝護腺癌已是值得我們注意的疾病，因此對於攝護腺癌的認識，可以提供我們對此一日漸增多的疾病有更周詳的對應。

長庚紀念醫院癌症中心泌尿道癌小組將於 10 月 19 日舉辦「攝護腺癌國際研討會」，邀請多位國內外知名學者就其專長提供攝護腺癌之病因、診斷及現有治療的先進資訊，希望對於一般民眾與臨床醫師對此一疾病有更清楚的瞭解。我們也將舉辦攝護腺癌之民眾教育講座，提供民眾諮詢的管道。

在此一簡訊裡，首先我們先從認識攝護腺癌的發生與病因談起，接著介紹我們長庚醫院與長庚大學合作利用分子生物學技術在診斷與追蹤攝護腺癌的初步成就。

### 認識攝護腺與攝護腺癌

攝護腺又稱前列腺，是一個核桃狀的腺體組織，它的位置在陰莖底端，連接著膀胱開口位於直腸前方。攝護腺在胚胎第三個月時受到雙氫睪丸脂酮(Dihydrotestosterone, DHT)的影響，從泌尿生殖竇長出到胚胎第四個月時發育完成。出生後繼續受到 DHT 影響而成長。

攝護腺主要功能在於產生精液以便保護、支持與傳送精蟲的活動。隨著年紀增加，攝護腺會增生而產生排尿困難，這就是良性攝護腺肥大(Benign Prostate Hyperplasia, BPH)。但有些腺體會因去氧核糖核酸(DNA)的改變造成不受控制的

生長，因此導致腫瘤形成。

有些攝護腺癌發展緩慢，甚至經年不會引起症狀或問題，許多男性也許會因併有其他疾病而死亡，其攝護腺癌卻未導致健康惡化。但是若其腫瘤發展速度遠超過其他部位，則治療就可以提供因腫瘤所產生的症狀，例如疼痛、疲憊或其他症狀。

大體而言，攝護腺癌較之其他腫瘤不同之處，在於即使轉移到其他器官，攝護腺癌對治療之反應與疾病控制之成效，遠較其他癌症更令人鼓舞，大多的病人在診斷之後仍可存活多年，約 83%攝護腺癌屬於局部或只是局部侵犯期別。這些病患幾全部可以預期活過五年以上。一般而言，攝護腺癌的五年存活率統計約 96%，而十年與十五年存活率各為 75%與 54%。

### 造成攝護腺癌的發生原因

誠如之前所提，腫瘤的形成是去氧核糖核酸(DNA)的改變，但是造成 DNA 改變的確實原因不甚清楚，遑論如何去預防。不過有些可能的危險因子如種族、家族史、飲食習慣等等多被廣泛的討論與研究。

一、年齡：前列腺疾病是老年男性特有的疾病，隨著年齡的增加，尤其男性 50 歲以後，罹患攝護腺癌的機會就會明顯上升，幾乎有 80%以上被診斷出攝護腺癌的病人年齡約為 65 歲。

二、種族因素：已知在美國地區，黑人罹患攝護腺癌的比例遠高於白人，而北美與北歐的發生率也比拉丁美洲、非洲與亞洲的為高，這說明了種族的差異與攝護腺癌有關。

三、家族史：研究顯示，患有攝護腺癌病患的兄弟或父子罹患此疾病的機會比沒有相關家族史的人為高。基礎醫學研究發現某些基因與攝護腺癌之發生、進展有關，雖然目前尚未有足夠的證據可以指出攝護腺癌會遺傳，但對家中有攝護腺癌病患的兄弟或兒子，我們建議密切且提早檢查。

四、飲食習慣：我們已知亞洲人例如日本人或華人罹患攝護腺癌的比例，遠比歐美為低，而且攝護腺癌也非當地主要之癌症，但多項研究顯示，亞洲人罹患攝護腺癌有逐年上升的趨勢，而移民至美國的華人或日人，攝護腺癌的發生更成為其主要癌症之首。這說明了生活環境與飲食習慣的改變，也增加了攝護腺癌的發生。同樣的，目前仍沒有足夠資訊告訴我們飲食在攝護腺癌所扮演的角色，但是從攝護腺癌流行病學角度來看，飲食的西化或許影響了攝護腺癌的發生率。

飲食中有哪些是致癌因子？有哪些是可以預防攝護腺癌的發生呢？一般的共識

認為：

- 1、高脂肪食物，尤其富含動物脂肪的飲食會增加攝護腺癌的發生。
- 2、富含蔬菜、水果與豆科植物(豆類或豌豆類)的飲食可以減少攝護腺癌的發生，有些研究發現，蕃茄內所含的茄紅素可以減緩或預防癌細胞的增生。
- 3、現在有些研究在探討維他命 E 在減少攝護腺癌發生所扮演的角色。
- 4、一些稀有元素，例如硒(Selenium)，也發現可以減少攝護腺癌或其他癌症發生的機會。
- 5、維生素 D 或者β胡蘿蔔素對於預防攝護腺癌所扮演的角色，也有正反兩極的研究結果。不論如何，低脂肪高纖維蔬菜水果的飲食可以降低血壓、減少罹患心臟血管疾病的可能性，不論其是否真可以減少攝護腺癌的發生，對健康似乎也是有益而無害！

五、環境因素：環境污染例如鎘金屬的污染會增加攝護腺癌的機會，因為鎘會取代人體裡的鋅，而鋅又是攝護腺液裡面很重要的元素。

其他例如病毒感染、藥物濫用罇等等也與攝護腺癌的發生息息相關，我們要探討攝護腺癌，如果可以瞭解其病因，則對於治療與預防自然會有更好的概念。

### 攝護腺癌的分子診斷

根據國外文獻指出，某些基因發生變異似乎和攝護腺癌的發生有關聯，但一直沒有一個結論。這種情形可能和發生攝護腺癌的個別案例基因變異不同有關。近來有報告指出攝護腺癌細胞中有一個載有去毒作用的酵素的基因常發現有過甲基化的情形發生，這個發現引起了我們的興趣。由於甲基化常引起基因表現改變，如果此種變化發生在抑癌基因，則可能有助於癌症的發生。於是本實驗室設計了分子生物學的方法，可以快速的分析攝護腺細胞中是否在該基因片段有過甲基化的情況。並針對攝護腺癌及攝護腺肥大的病人進行研究，是否能藉由分析此種基因的變異來分子診斷攝護腺癌的發生。

在該研究期間我們一共分析了 21 個攝護腺癌檢體及 72 個攝護腺肥大的病人檢體。結果顯示這 21 個攝護腺癌的檢體皆呈現陽性結果，亦即該基因片段皆出現過甲基化的情形，而 72 個攝護腺肥大的病人檢體中有 67 個呈陰性反應，亦即該基因片段並無過甲基化的現象。這些數據指出此基因片段過甲基化可以用來區分攝護腺癌與攝護腺肥大的情形。這些研究成果已彙整並發表於今年四月號美國泌尿科醫學會期刊 (Journal of Urology, 167:1854~1858, 2002)。目前我們正在深入探討這種現象發生機轉，以期增加吾人對於此基因變異與惡性腫瘤發生的瞭解。