

泌尿道腫瘤之病因, 發生, 轉移以及侵襲特性之基礎研究

林口長庚紀念醫院 泌尿一科主任 莊正鏗

在泌尿道的惡性腫瘤中，膀胱、輸尿管及腎盂的移行細胞癌、腎實質腫瘤（腎細胞癌）及前列腺癌是我們經常遇到的主要腫瘤類型。雖然這些腫瘤發生在泌尿組織/器官的不同解剖位置，但是已能藉由現今的分子生物技術解釋一些他們相似和相異的地方。膀胱癌是世界排名第六的常見增生性腫瘤，其中男性罹患的人數約為女性的三倍，膀胱癌占全球所有新診斷出癌症病例的 3.2%，以及癌症死亡人數的 2.4%。美國每年大約診斷出 54,000 個新膀胱癌病人，並且有超過 12,000 的病人因為膀胱腫瘤而死亡；在台灣，男性的膀胱癌發生率為十萬分之 6.91（6.91/100,000），死亡率為十萬分之 3.11（3.11/100,000），至於女性膀胱癌的發生率與死亡率則分別為每十萬人 2.67 及 1.53 人。膀胱癌主要的細胞型態為移行細胞癌（TCC，80%），其次為鱗狀細胞癌（SCC，5%）、腺癌（1-2%）、以及肉瘤等。在這些新診斷出的膀胱癌中，大約有 70% 是局限在固有層，並且被分類為可以經由尿道切除治療的淺層腫瘤，然而，這些腫瘤中有一半以上會復發，並有 20% 的病情會有進展。

腫瘤形成過程會受到多種因素影響並且歷經多個階段，腫瘤形成可能與兩種途徑有關：第一個途徑活化細胞內的致癌基因開始突變或活化，並將抑癌基因去不活化；第二個途徑則是與病毒感染有關，結果使受感染的細胞有較高危險的機率，累積細胞不死和惡性所須的外來基因變化。腫瘤病毒是研究贅瘤變性特別重要的模型，有一些病毒，如 B 型肝炎病毒、人類乳頭瘤病毒（HPV）、EB 病毒（Epstein-Barr virus）、和 HTLV 等，都是造成人類贅瘤形成的病原，其中 EB 病毒是一種感染 B 淋巴球和一些上皮細胞的人類疱疹病毒，已知 EB 病毒感染能導致感染性單核球增多症，並且可能與一些惡性腫瘤如：Burkitt's 淋巴瘤、鼻咽癌、周邊 T 細胞淋巴瘤、以及 Hodgkin's 病等有關。EBV 感染能引發複雜的免疫反應，導致對抗病毒的細胞毒殺性抗病毒 T 淋巴球、自然殺手細胞、以及對抗病毒的抗體的生成。在 EB 病毒感染後，病毒基因體維持在潛伏階段，而在這些潛伏的 EB 病毒基因中，含有製造潛伏性膜蛋白-1 密碼的 *BNLF1*，是齧齒動物的纖維母細胞中唯一顯示會使細胞變性的基因。在臨床病例上，已經有報告指出在大於 60% 的 NPC 與 Hodgkin's 淋巴瘤中，發現有 LMP-1 的表現，這些發現意謂著 LMP-1 可能在體內細胞變性為贅瘤的過程中扮演重要角色。在臨床上，最近 EB 病毒已經從可能是導致鼻咽癌發生的原因之一，擴展到可能是導致胃癌或膀胱癌等其他類型組織癌症的原因。

轉移牽涉到從局部性侵犯開始，到從原發腫瘤處脫落等許多複雜步驟，未能有效治療癌細胞轉移的主要障礙在於腫瘤細胞的生物異質性，這樣的異質性展現在於基因、生化、免疫、和生物等許多特性上，包括：細胞表面的接受器、酵素、染

色體的系統排列、細胞形態、生長特性、對不同治療藥物的敏感度、以及侵犯和產生轉移的能力等。癌細胞轉移的變動過程可以被當成是一連串有內部相關步驟的結果，而每一個步驟進行的速度都可以限制。在細胞變性之後，不論是單細胞或多細胞，腫瘤細胞便開始生長，但是只有當腫瘤直徑超過 2 mm 大時，才会有大規模的血管形成；透過一些不會相互排擠的機制，之後便有一些腫瘤細胞侵襲宿主的基質，小腫瘤細胞脫落聚集並繼而產生栓塞。在循環系統中存活的腫瘤細胞，必須要落腳於器官的血管床上，然後侵入器官主體、並且在器官主體中增殖，才算完成整個轉移的過程。

侵襲性是與癌細胞惡性有關的最重要表型之一，並且也被認為在轉移過程中扮演關鍵的角色。在轉移的過程中，腫瘤細胞附著在其他細胞或基質蛋白上，黏附分子在細胞對細胞和細胞對基質的交互作用中，扮演重要角色，已經有報告指出這些分子與許多人類惡性腫瘤的侵襲和轉移能力差異有關。細胞對細胞與細胞對基質的交互作用受到緊密地調節，依序可以調節細胞形狀、決定細胞極性和組織構造、起動細胞運動、以及誘發生長因子接受器的表現等，所以能影響細胞的增殖。細胞黏附分子被認為是細胞運動、組織完整、以及維持組織分化的重要調節物質。與此有關的是：E-cadherin 在控制癌症侵襲及轉移中扮演重要角色。同樣的，其他如 cadherins 及 CD44 等黏附分子的濃度、分布不正常或突變時，也會與癌症的進展有關。CD44 是一種在細胞表面穿透細胞膜的糖蛋白，已經假設 CD44 在如：淋巴細胞歸位和腫瘤轉移等不同的生物過程中有其存在地位。CD44 以標準型式存在，或是以至少十種不同方式接合，負責轉譯部份細胞外區域的外含子所製造的各種不同型式存在，分析一些人類的癌發現：腫瘤中 CD44v 外含子的不正常表現與腫瘤所具有的攻擊與轉移能力有關。

癌細胞在分化過程中會因為不同缺損或改變而造成細胞分化表型的變化或突變，因此癌細胞的培養有其做為實驗模型的價值。為了廣泛蒐集有關在腫瘤族群中維持分化潛能及分化與否定義的資訊，必須要選擇最佳適合所挑選的正常組織與腫瘤細胞生長和分化的模型系統，才能對惡性腫瘤進行區別分化途徑、維持細胞恆定的功能受損或喪失細胞恆定功能所造成結果、以及這些結果所代表的意義的研究。最後，這些培養系統能做為研究包括作用在使腫瘤細胞正常化、分化、或不死的細胞激素和單株抗體，以及作用在將生長和分化調節到近似正常恆定的新一代生物反應調節物質等在內，研究腫瘤行徑以及研發和測試新藥物的合適工具。