

## 第十章 腫瘤 (Neoplasm)

### 一、緒言

1990 年代起，由於抗生素、疫苗及其他藥物的發明，傳染病被控制到最低的限度，而癌症則成為人類最重要的疾病之一。目前現代化國家老年人的二大病亡原因：癌症及心臟血管疾病，其中癌症則因人類壽命的延長，病例越來越多。

英文的 neoplasm 其本意是新生成 (new growth)，而 tumor 的本意是指炎症時引起的腫大 (swelling)。但 neoplasm 亦引起腫大，所以目前的醫學界把 neoplasm 及 tumor 這兩個名詞都當作腫瘤。oncology (腫瘤學) 的 oncos 是希臘語的 tumor 的意思，Oncology 是指研究 neoplasm 或 tumor 的學問。Cancer 是拉丁語的螃蟹 (crab)，於一般慣用語，則指所有的惡性腫瘤為 cancer，這因惡性腫瘤向外擴大時，其形狀像螃蟹之故。

腫瘤 (neoplasm) 的定義很多，但以 Willis 氏所做的定義最好。其定義為：(1) 腫瘤為不正常組織的團塊 (mass)，(2) 腫瘤的增長是過度的及沒被控制的，與正常的組織是不協調的，(3) 腫瘤的不正常的細胞群與炎症反應不同，當其原因去除時，腫瘤仍繼續增長而不停止。

### 二、腫瘤的命名

腫瘤的命名，因其來源 (上皮或非上皮) 及惡性度 (良性或惡性) 來訂定 (圖 10-1 - 圖 10-6)。良性的間葉組織 (mesenchyme) 發生的腫瘤，其英文字尾帶有「-oma」。如 hemangioma (血管瘤) (圖 10-1)、fibroma (纖維瘤)、osteoma (骨瘤) 或 leiomyoma (平滑肌瘤)，分別指由血管內皮細胞、纖維細胞、骨細胞或平滑肌等所形成的良性瘤。惡性的間葉的腫瘤，稱肉瘤，其字尾帶有 -sarcoma，如 hemangiosarcoma (血管肉瘤) (圖 10-2)、liposarcoma (脂肪肉瘤)、

fibrosarcoma (纖維肉瘤)、osteosarcoma (骨肉瘤) 或 leiomyosarcoma (平滑肌肉瘤)。上皮細胞形成的腫瘤命名，則因腺體上皮或非腺體上皮而不同。非腺體上皮細胞所形成的良性腫瘤，稱 papilloma (乳頭瘤)。惡性的非腺體上皮腫瘤，稱 carcinoma (癌)。由腺體上皮細胞形成的良性腫瘤，稱 adenoma (腺瘤)；其惡性者，稱 adenocarcinoma (腺癌)。例如皮膚上皮形成的良性腫瘤，稱 squamous cell papilloma (扁平細胞乳突瘤) 或 cutaneous papilloma (皮膚乳頭瘤)；其惡性腫瘤，稱 squamous cell carcinoma (扁平細胞癌)。皮膚汗腺形成的良性腫瘤，稱 sweat gland adenoma (汗腺腺瘤)；其惡性者，稱 sweat gland adenocarcinoma (汗腺腺癌)。亦即，上皮細胞形成的腫瘤之命名，用其組織的名稱加上 papilloma、carcinoma、adenoma 或 adenocarcinoma。上皮細胞形成的腫瘤視其

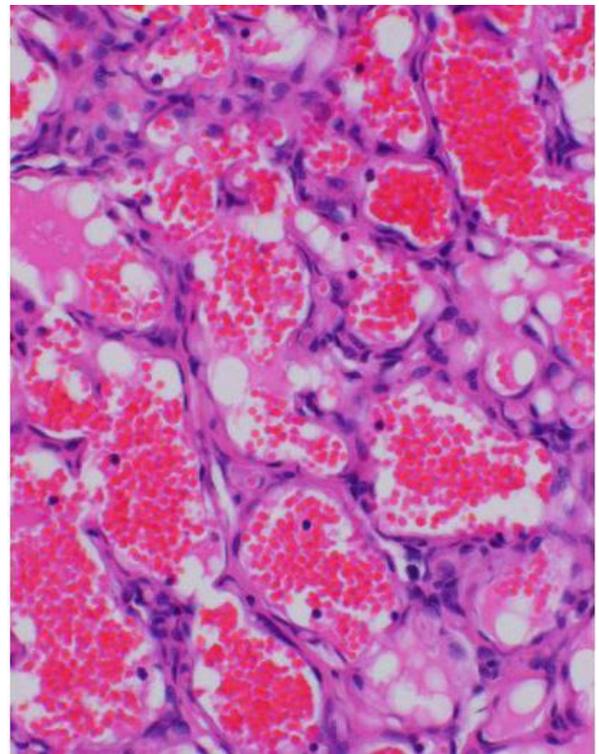


圖 10-1. 狗良性血管的腫瘤，稱血管瘤 (hemangioma)，腔性血管的內皮細胞與正常相近。

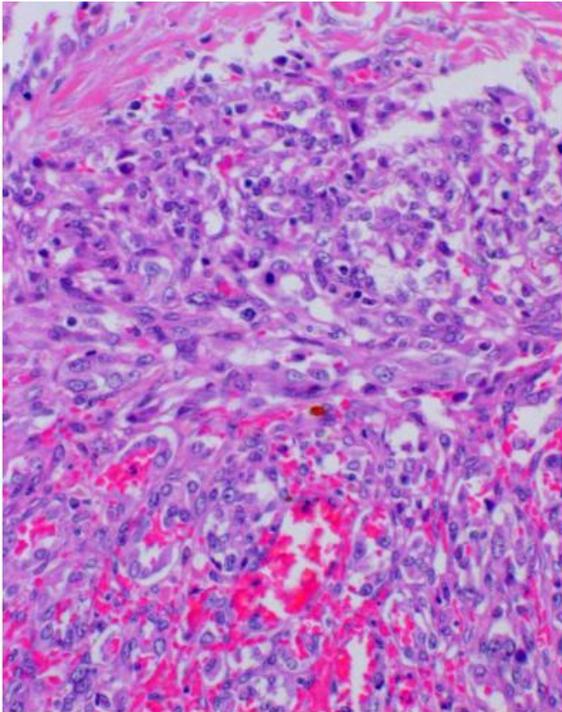


圖 10-2. 狗惡性血管腫瘤，稱血管肉瘤 (hemangiosarcoma)，形成腫瘤的內皮細胞相當地未分化，且見不到正常血管的形成。

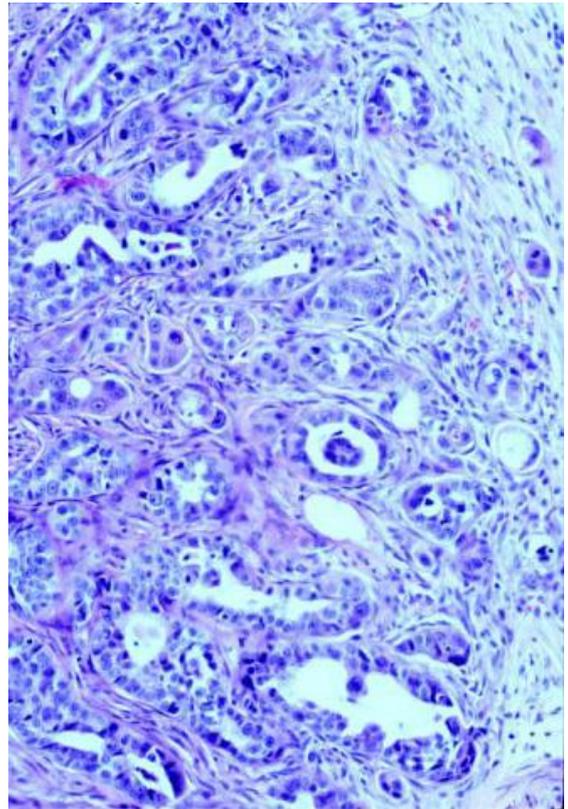


圖 10-4. 貓惡性乳房腫瘤，構成腫瘤的腺體與正常的差異很大。

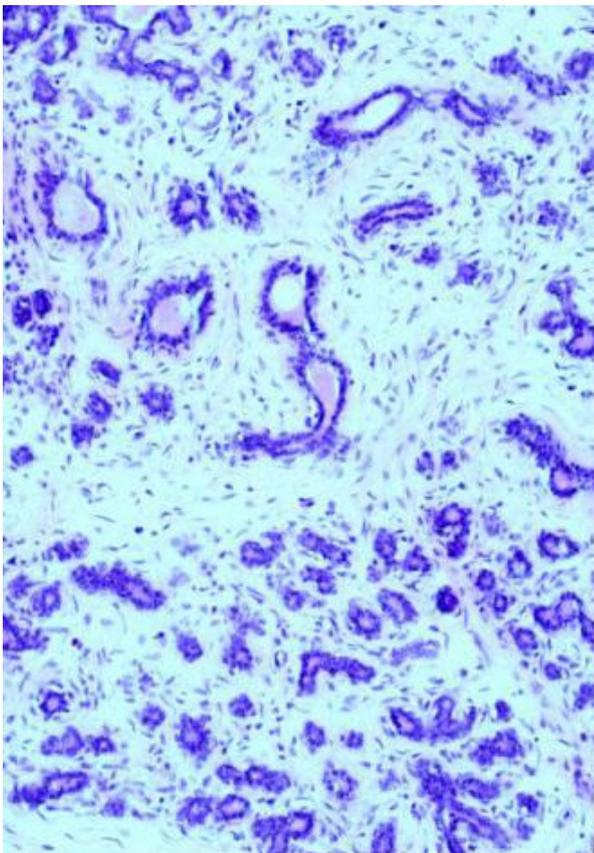


圖 10-3. 狗良性乳房腫瘤，此是纖維腺瘤 (fibroadenoma)，形成腫瘤的乳房腺體與正常相近。

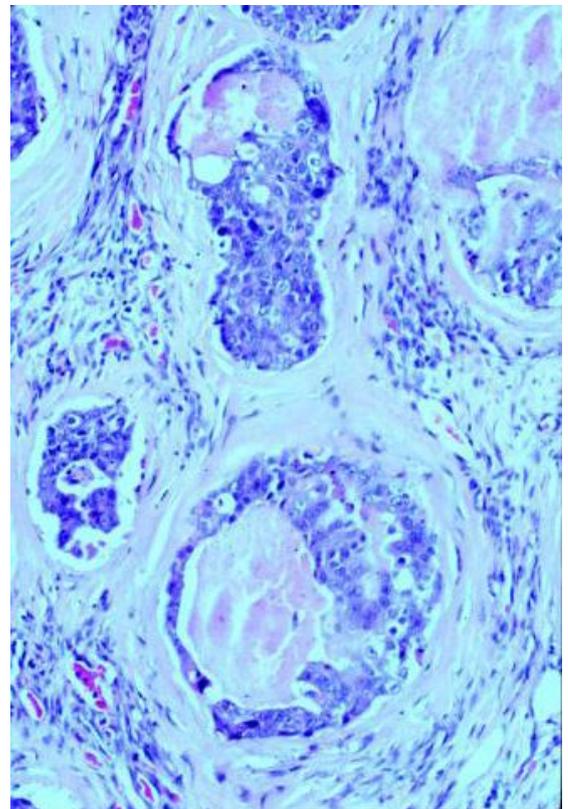


圖 10-5. 狗乳房面皰型癌 (comedocarcinoma)，這種癌，常為惡性。

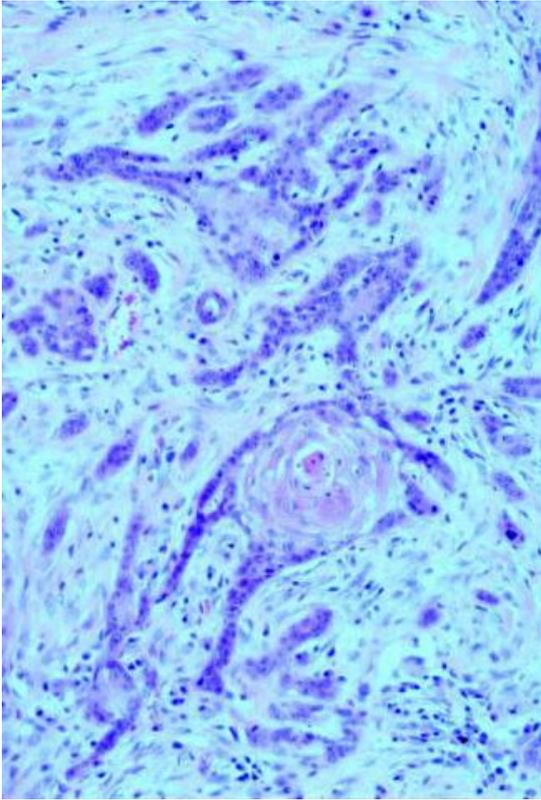


圖 10-6. 狗乳房硬化腺癌 (sclerosing adenocarcinoma)，這種腺癌比其他腺癌惡性。

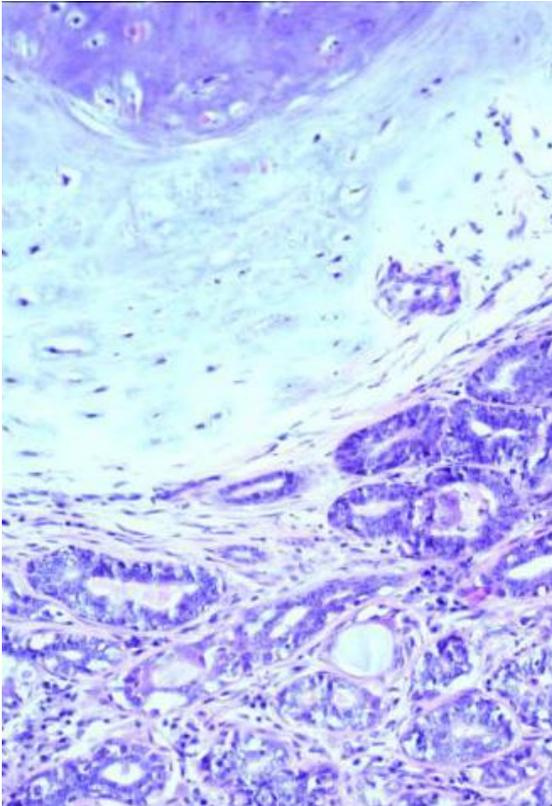


圖 10-7. 狗乳房混合腫瘤，此乳房腫瘤含有軟骨及腺體組織。



圖 10-8. 小馬肺的缺陷瘤，此非腫瘤。

構造或腫瘤細胞排列，可加上幾種形容詞，如 comedo- (粉刺狀) (圖 10-5)、cystic (囊腫)、papillary (乳頭狀)、solid (固體的)、medullary (髓狀的)、cribriform (篩狀的)，或 sclerosing (硬化) (圖 10-6) 等。用這些形容詞往往能更進一步地分類及評鑑該腫瘤的預後 (prognosis)。

此外，一些較為特別的腫瘤，如 teratoma (畸胎瘤)，指腫瘤由不只一種胚層 (germ layer) 而來，而通常由三個胚層而來。mixed tumor (混合腫瘤) 指腫瘤由上皮細胞及間葉細胞形成，但是由單一胚層所形成 (圖 10-7)。

另外有幾個與腫瘤有關的名稱，除已有前述外，於此一併再介紹。choristoma (迷離瘤) 是指正常的組織生長於別的器官，如腎上腺組織生長在腎臟上。hamartoma (缺陷瘤) 則是某一器官的某一組織過度的增生，但不是腫瘤，通常發生於年幼的動物，如肺臟的血管，或者軟骨、支氣管或肺泡過度的增生所形成的腫瘤樣的構造 (圖 10-8)。

表 10-1 腫瘤的命名

來源	良性腫瘤	惡性腫瘤
1. 非上皮組織		
A. 結締組織	fibroma lipoma chondroma osteoma	fibrosarcoma liposarcoma chondrosarcoma osteosarcoma
B. 內皮細胞及有關組織		
血管	hemangioma	hemangiosarcoma
淋巴管	lymphangioma	lymphangiosarcoma
腦膜	meningioma	meningiosarcoma
滑模	synovioma	synovial sarcoma
C. 血球		
骨髓造血細胞		leukemia
淋巴球		malignant lymphoma
D. 肌肉		
平滑肌	leiomyoma	leiomyosarcoma
橫紋肌	rhabdomyoma	rhabdomyosarcoma
2. 上皮腫瘤		
扁平上皮細胞	squamous cell papilloma	squamous cell carcinoma
皮膚的基底細胞	basoepithelioma	basosquamous carcinoma
腺體或管道細胞	adenoma papilloma	adenocarcinoma papillary carcinoma
肝	hepatocellular adenoma	hepatocellular carcinoma
腎	renal adenoma	renal cell carcinoma
膀胱	transitional cell papilloma	transitional cell carcinoma
肺	papillary adenoma bronchioalveolar adenoma	papillary adenocarcinoma bronchioalveolar carcinoma
		epidermoid carcinoma
3. 混合來源		
唾液腺、乳房及汗腺	benign mixed tumor	malignant mixed tumor
性腺	mature teratoma	teratocarcinoma

腫瘤命名雖很有規則，但有些習慣性的用法則令人困擾。如淋巴球的腫瘤都是惡性的，但習慣上仍稱 lymphoma，照理應叫 lymphosarcoma 才對。

治療腫瘤得先知腫瘤是良性或惡性。病理師不但要診斷腫瘤的類別，還要區別良性或惡性，判定良性或惡性不一定很肯定、很明顯或很容易。但一般可以用以下幾個原則加以判斷。

### 三、良性腫瘤與惡性腫瘤

## (一) 腫瘤細胞的分化程度

一般良性腫瘤是由分化程度高 (well-differentiated) 細胞構成 (圖 10-9), 其腫瘤細胞跟其起源的細胞很相近或一樣, 例如纖維瘤, 其構成的細胞, 與正常的纖維細胞一樣; 脂肪瘤的細胞, 與正常的脂肪細胞一模一樣。相反地, 惡性腫瘤的組成細胞, 分化度低 (圖 10-10), 或稱退行性分化。大多數的惡性腫瘤由分化度高低不等的細胞所組成。

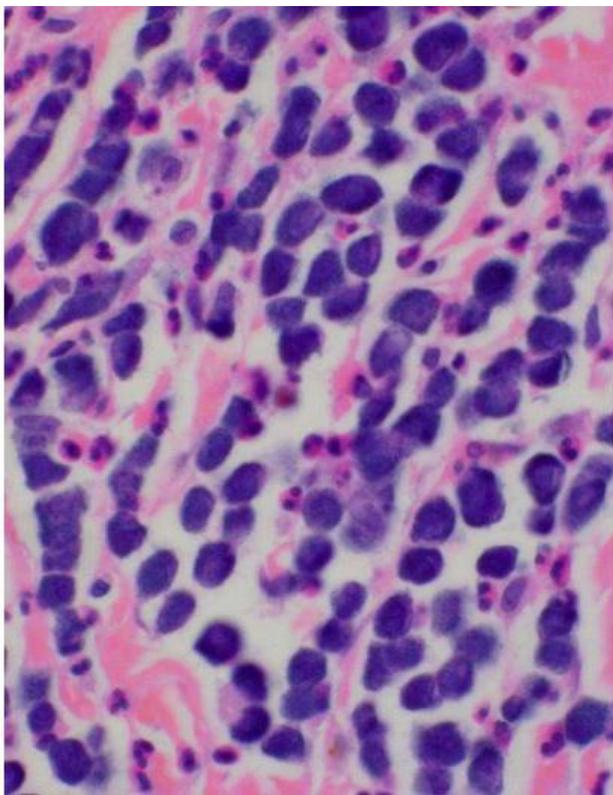


圖 10-9. 狗分化性的肥大細胞腫瘤, 肥大細胞與正常相似, 含有很多顆粒。

分化度低的細胞, 稱未分化性細胞 (anaplastic cells)。越惡性的腫瘤, 其未分化度越高。未分化性細胞的細胞核, 呈多型性 (pleomorphic), 亦即, 細胞核的形狀與大小不一, 且其細胞核與細胞質體積比增大, 假如正常細胞的比例為 1:1, 未分化性細胞的比例則可能大到 4:1 或 6:1。此外, 未分化性細胞的核質增加, 亦即細胞核呈濃染 (hyperchromatic), 核仁也較大。

大多數的惡性腫瘤, 細胞呈現高的有絲分裂率 (mitotic rate) (圖 10-11)。但這有很多例外, 如狗皮膚組織細胞瘤 (cutaneous

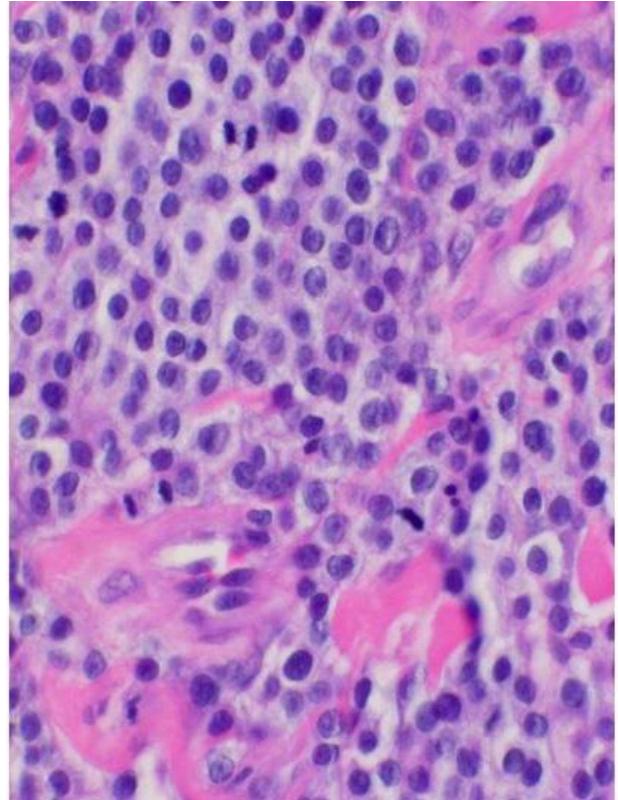


圖 10-10. 狗未分化的肥大細胞腫瘤, 肥大細胞呈退行性分化, 很少含有顆粒。

histiocytoma) 非常的良性, 但其有絲分裂率相當高。有些正常的組織, 如骨髓或腸子的腺體, 於正常情況下, 亦有大量細胞經常地正在有絲分裂中。另者, 有些細胞於增生時, 比其形成的腫瘤的分裂率還高。但如看到不正常的有絲分裂 (atypical mitosis) 細胞時 (圖 10-12), 則可斷定其為惡性腫瘤。再者, 如看到腫瘤細胞形成巨細胞 (giant cells) 時, 也可斷定為惡性腫瘤。

惡性腫瘤的未分化性細胞, 亦失去其正常的空間配置方向 (orientation; 定向)。例如良性的腎小管腺瘤, 其腫瘤細胞排成腎小管的形態, 但其腺癌則無定向, 只是一大堆的腫瘤細胞的聚集。又例如皮膚上皮細胞的腫瘤, 如乳頭瘤, 尚可看到層次分明的上皮組織, 但如為皮膚癌, 看到的可能由表皮基底層 (basal layer) 細胞所形成的腫瘤

細胞群，或由表皮基底層細胞或其他扁平細胞同時形成的腫瘤。

腫瘤細胞功能的分化，則與其形態分化成正比，良性腫瘤或分化度高的惡性腺癌往

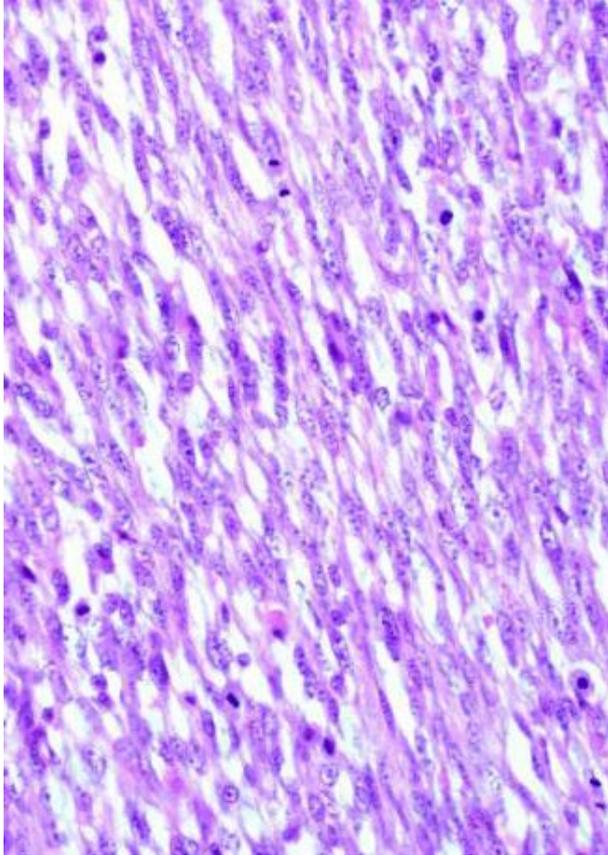


圖 10-11. 狗纖維肉瘤，呈高的有絲分裂率 (high mitotic rate)。

往保持其功能。如甲狀腺腺瘤，可能保有分泌甲狀腺素的功能。但未分化度高的甲狀腺腺癌，則失去分泌荷爾蒙的功能。這是因為分化度高的腫瘤細胞，其酶組成的系譜 (profiles) 與其正常的細胞很接近。未分化度高的腫瘤細胞，因喪失其正常細胞所應有的酶系統及代謝的徑路 (pathway)，致其功能消失。極高度未分化的腫瘤細胞，有時雖其來源不同，但變成相似，即所謂的胚胎化 (歸原現象)，又稱生物化學性會聚 (biochemical convergence)。例如，有些腺癌可製造胎兒蛋白 (fetal protein)，有些非分泌腺的癌細胞可分泌荷爾蒙。後者，如肺支氣管性癌可產生腎上腺激素、胰島素與副甲狀腺素。

## (二) 腫瘤生長速度

一般而言，良性的腫瘤生長的速度較慢，通常以年計。惡性腫瘤則生長相當快。但有很多例外，如狗皮膚的組織細胞瘤 (

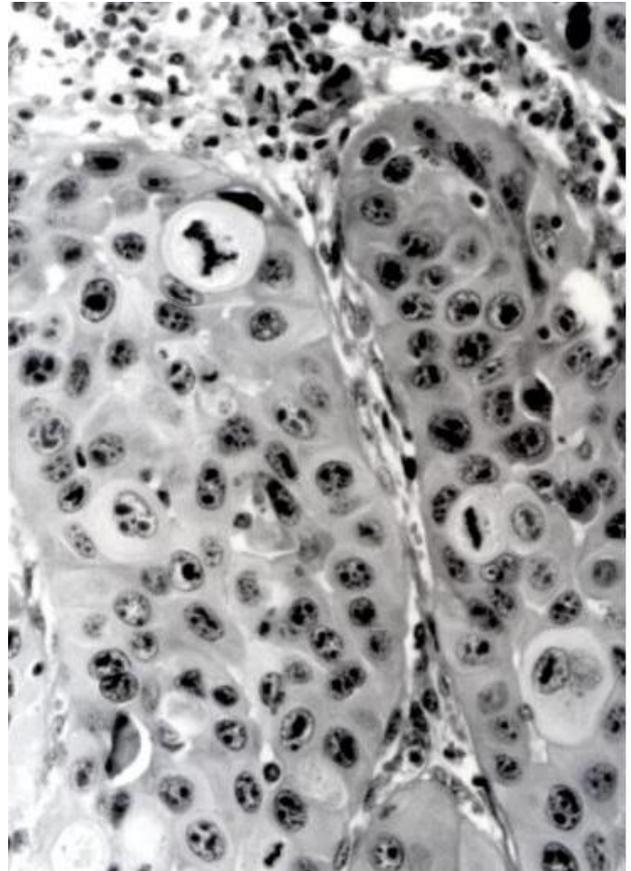


圖 10-12. 鱗狀上皮細胞癌，見有非典型有絲分裂 (atypical mitosis) 的細胞，有此種細胞表示很惡性。

histiocytoma)，其生長相當快，但卻非常良性，且常自然消失 (spontaneous regression)。腫瘤生長的速度，尚受其他因素影響，如血液的供給充足度、荷爾蒙的依賴性。例如，子宮的平滑肌瘤，如停經後常見其消失；但懷孕時，則加速增大，可能係受到動情素 (estrogen) 的影響。總而言之，腫瘤的生長速度，因腫瘤之種類而異。

## (三) 局部的侵犯性 (Local invasion)

良性腫瘤的生長速度慢且較規則，故通

常停留在原來生長的地方，而不會有浸潤、侵犯或轉移的現象。因良性腫瘤生長及擴張慢，所以往往其外圍有包膜 (capsule) 形成。此包膜形成 (encapsulation)，係腫瘤壓迫了其周圍的實質細胞而致其萎縮，由本來存在的結締組織形成了包膜。因此，大多數的良性腫瘤，其與正常的細胞或組織之間，有明顯的界限 (圖 10-13、14)，容易被觸覺，可移動性 (movable)；也因包膜的關係，易於利用外科手術完整地去除良性腫瘤。



圖 10-13. 狗睪丸的腫瘤，腫瘤與正常組織界限很明顯，表示一種良性腫瘤。

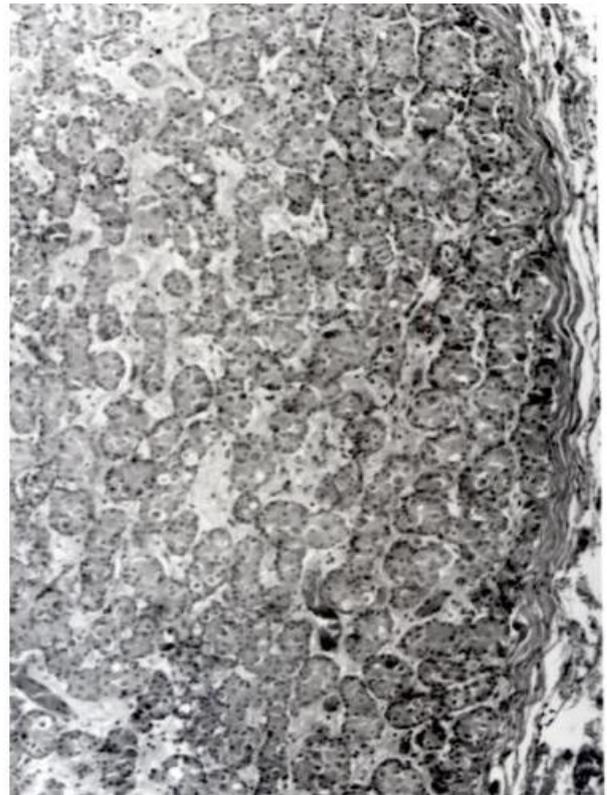


圖 10-14. 此腫瘤外圍有包膜包圍著，表示一種良性腫瘤。

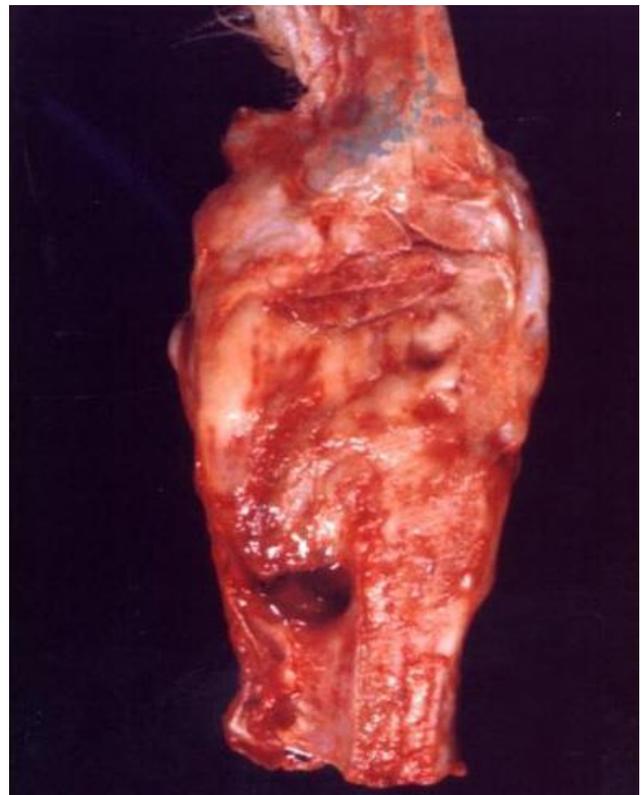


圖 10-15. 此腫瘤與圖 10-13 相反，此時腫瘤與正常的組織沒明顯界限，表示一種惡性腫瘤，這是狗的骨肉瘤。

惡性腫瘤利用浸潤、侵犯及破壞周圍組織等方式生長，因此，惡性腫瘤與正常的組織之間不易看出界限（圖 10-15、16）。肉眼下，生長速度較慢的惡性腫瘤，雖然可能有包膜，但顯微鏡下，可看到腫瘤細胞群，以指頭樣的浸潤，往包膜或往包膜外面生長。這種無疆界的惡性腫瘤以外科去除時，通常採根治手術（radical surgery），即要把腫瘤周圍的正常組織也要大塊地一併割除。

原位癌（carcinoma in situ）指腫瘤細胞已惡性化，但尚未侵犯（invasion），但如沒及時割除則很快就會發生侵犯。

#### （四）轉移（Metastasis）

腫瘤轉移，指腫瘤細胞從原發的位置經血管或淋巴管移轉到別的處所或器官。腫瘤一旦發生轉移，即為惡性腫瘤。轉移是判定惡性腫瘤唯一最正確的參數（parameter）。一般言之，長得快、侵犯性大及腫塊大的原

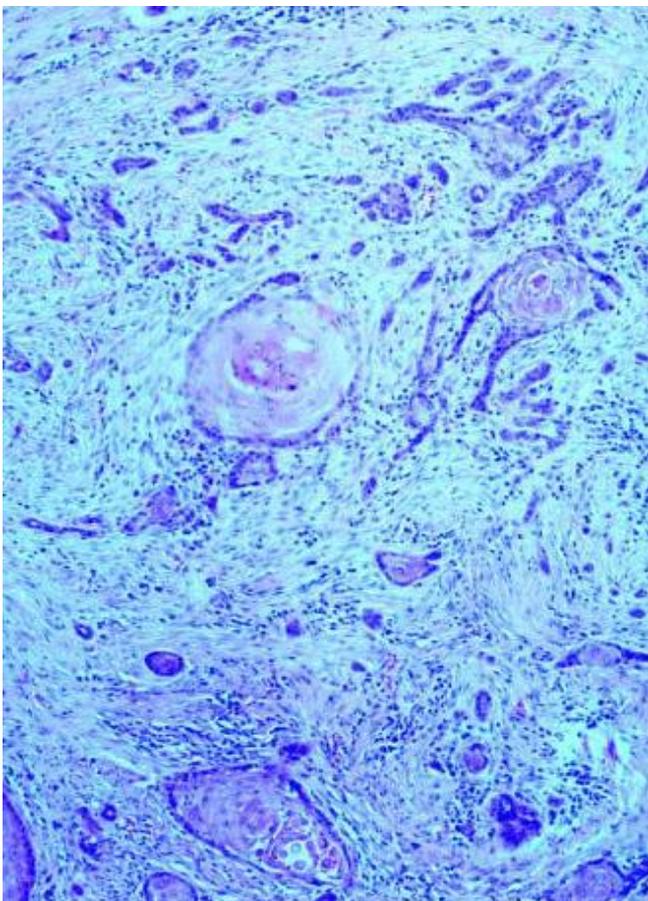


圖 10-16. 此腫瘤與圖 10-14 相反，腫瘤細胞有浸潤性，表示一種惡性腫瘤，這是鱗狀上皮細胞癌。

發性腫瘤，較有可能轉移，但當然有些例外。此外，亦不是所有的惡性腫瘤都會轉移。腫瘤轉移可經三種途徑。

**經體表或體腔傳播：** 惡性腫瘤鑽穿到體腔，如腹腔、胸腔、心包囊或關節囊，利用移植或轉植方式而轉移。例如卵巢的腺癌，常可看到整個腹腔壁佈滿該腺癌。

**經淋巴管轉移：** 大多數的癌或腺癌經此管道轉移，但肉瘤亦可藉此途徑轉移。一般人認為，癌及腺癌經淋巴管轉移（圖 10-17），而肉瘤則經血管之轉移，這是不正確的，此因淋巴管及血管有很多地方相連接而吻合（anastomosis）。淋巴管的轉移，沿著淋巴液流向轉移，故附近的淋巴結，常是第一轉移的器官。例如肺癌，最先可見轉移至氣管支氣管淋巴結（tracheobronchial lymph nodes）及縱膈淋巴結（mediastinal lymph nodes）（圖 10-18）。事實上，腫瘤移轉至淋巴結後，往往淋巴結乃是腫瘤再向外



圖 10-17. 肺癌轉移到腦，腫瘤轉移到其他器官，一定是惡性腫瘤。

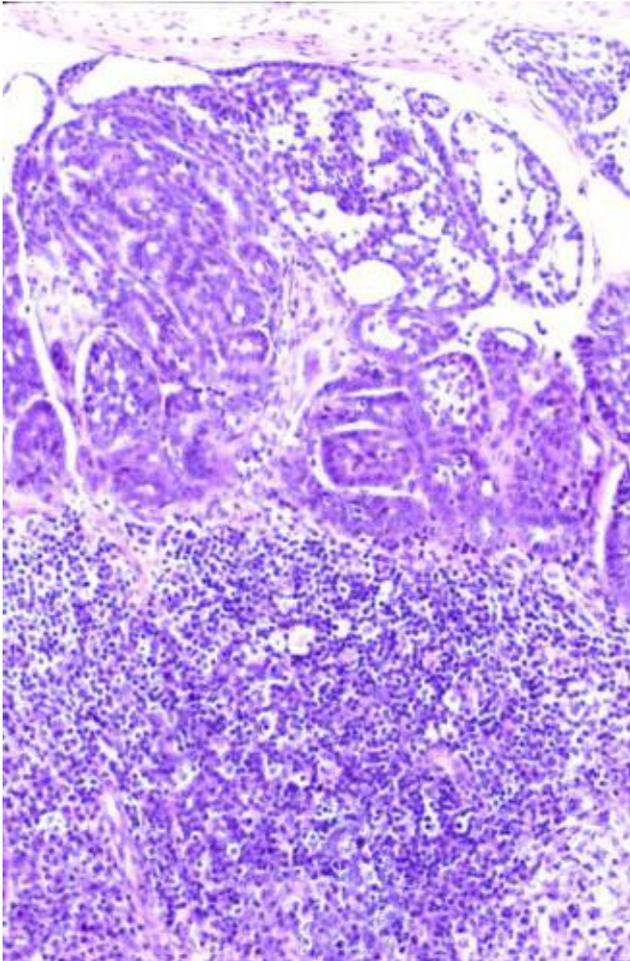


圖 10-18. 乳房腫瘤轉移到淋巴結，淋巴結常是腫瘤轉移的第一站。

轉移之路障 (barrier)，甚至於可把轉移到淋巴結的腫瘤細胞加以破壞。

**經血管轉移：** 大多數的肉瘤 (sarcoma) 經由血管轉移，但癌 (carcinoma) 亦可由血管轉移。又，動脈壁較靜脈壁難浸潤，所以腫瘤經血管轉移，一般係經由靜脈 (圖 10-19)。但如腫瘤細胞經過肺的微細血管、肺的動脈靜脈分流 (arteriovenous shunt) 或腫瘤再從肺轉移時，則可見動脈轉移。由於一般血管轉移係沿著靜脈血流方向轉移，而肝臟收集所有的門脈 (portal vein) 血液，肺臟收集所有的腔靜脈 (the vena cava) 血液，即肝及肺為收集靜脈血液的器官，也因而成為最常看到腫瘤轉移的器官。人的攝護腺癌則常經由脊柱旁靜脈叢 (paravertebral plexus) 而轉移到脊椎。



圖 10-19. 腫瘤細胞的栓子，腫瘤細胞已侵犯到血管 (vascular invasion)，表示很惡性的腫瘤。

#### 四、腫瘤侵犯及轉移的機序

腫瘤從原發處轉移到其他器官，經過很多的步驟，與很多組織相互作用，也包括了很多的因素。首先，轉化的細胞須增生並從中產生出次代純族群細胞 (subclones)，具有生存及轉移的能力，這群細胞須穿過基底膜 (basement membrane) 及細胞間質，然後可進入淋巴管或血管，於血管或淋巴管中，與淋巴球產生相互作用，形成腫瘤細胞栓子，此栓子隨血液或淋巴液流傳到某一特定器官，栓子的腫瘤細胞須從血管或淋巴管移出，完成腫瘤移轉的過程。此移轉階梯反應過程 (metastatic cascade) 相當地繁雜，分別加以討論如下：

##### (一) 腫瘤細胞與細胞間質的相互作用

腫瘤細胞從原發處轉移到血管，須與三

種細胞外基質 (extracellular matrix) 作用。首先，得穿過基底膜的基質 (matrix) (圖 10-20)，再進入間質的基質，然後穿過血管的基底膜。具有轉移能力的腫瘤細胞具有下

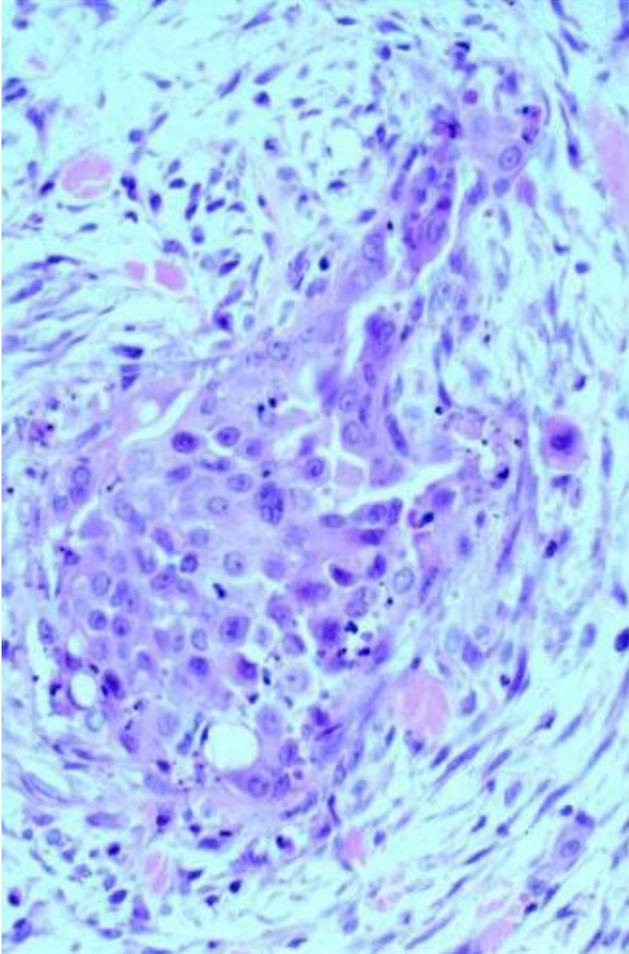


圖 10-20. 腫瘤細胞與血管的相互作用。

列三種特性：(1) 能附著於基質的成分如 laminin (層黏連蛋白) 或 fibronectin (纖維黏連蛋白)、(2) 能分泌分解蛋白質的酶而可溶解基質的成分及(3) 能於溶解的基質中移行。這三種特性的移轉階梯反應說明如下：

### 1. 腫瘤細胞附著於基底膜

腫瘤細胞附著能力的強弱，端賴該細胞有多少層黏連蛋白受體 (laminin receptors) 及纖維黏連蛋白受體 (fibronectin receptors)。具有浸潤性的腫瘤細胞，含有這兩種受體的密度較高。基質中的層黏連蛋白 (laminin)，係當作腫瘤

細胞的層黏連蛋白受體 (laminin receptors) 及基底膜的第四型膠原蛋白的橋樑。

### 2. 細胞外基質的溶解

腫瘤細胞的浸潤力，並非靠其長大的壓力，而是靠其分泌酶的能力，所分泌的酶須能分解細胞間質成分。不同的細胞間質成分需要不同的酶來分解，例如第四型膠原蛋白 (基底膜的主要成分) 得靠第四型膠原蛋白酶來加以分解，此酶屬於基質金屬蛋白質酶 (matrix metalloproteinase)。很多試驗證明，具高轉移能力的腫瘤細胞，含有高量的第四型膠原蛋白酶。此外，腫瘤細胞亦可分泌葡萄糖酶 (glycosidase)、彈力蛋白酶 (elastase)、細胞自溶酶 (cathepsins) 及纖維蛋白溶酶 (plasmin)。這些酶都可分解基底膜，尤其非膠原蛋白性的基質，如層黏連蛋白 (laminin) 及蛋白多糖 (protoeglycans)。

分解組織間質 (interstitium) 的第一型及第三型膠原蛋白，則靠間質膠原蛋白酶 (interstitial collagenase)，這與第四型膠原蛋白酶一樣，很多實驗證明，越惡性的腫瘤細胞此酶含量愈高。

基質分解後，不但造了一條腫瘤細胞可進行的路，並且這些分解的產物具有：促進腫瘤細胞的生長、造血管及趨化性的作用。

### 3. 腫瘤細胞的移行

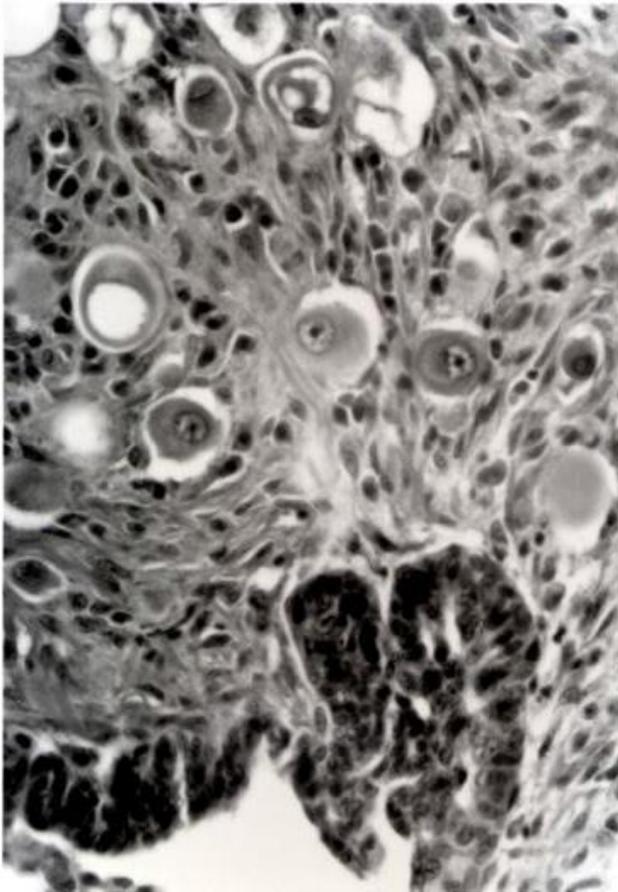


圖 10-21. 狗未分化性 (anaplastic) 的乳房癌，這是狗最惡性的乳房癌，癌細胞各自分散和浸潤。

惡性腫瘤細胞較無凝聚性 (cohesive) (圖 10-21)。亦即於顯微鏡下，常見有一小群的惡性腫瘤細胞散佈在外圍與主要腫瘤集團分開。這說明腫瘤細胞有移行的能力。其移行的機制，可能由於基質所分解的產物具有趨化性作用，或因腫瘤細胞自產的因子 (autocrine factor) 誘導腫瘤細胞本身，引起腫瘤細胞的移行。

## (二) 腫瘤細胞血管性傳播與歸家 (homing)

腫瘤細胞一進入血液，可能被免疫細胞破壞，最有效的免疫細胞是自然殺手細胞 (natural killer cells)，腫瘤細胞如能與血小板結合，則生存的機率增大。在血小板缺少症 (thrombocytopenia) 時，腫瘤細胞的轉移性，比正常的機會小了很多，這很可能是腫瘤細胞與血小板的結合，可減低被淋

巴球破壞的機會。一旦腫瘤細胞不被免疫細胞破壞時，則可能轉移到其他器官。

某種腫瘤細胞轉移到那些的器官，並非完全依據血流的方向，或由腫瘤所在原發器官而決定，例如，攝護腺癌，常轉移到脊椎骨；支氣管性的癌，常轉移到腎上腺及腦。神經細胞的腫瘤，則常轉移至肝及骨。其原因，可能與腫瘤細胞及血管內皮細胞的表面特性，可能是與受體，有相關性，這種現象稱歸家性 (homing) (圖 10-22、23)。

有些器官，如脾及肌肉，這可能因為該器官含有蛋白質酶抑制物 (protease inhibitor)，使這些器官形同不適宜的土壤 (unfavorable soil)，少見腫瘤轉移至這些器官。另一原因，也可能是因缺乏受體的互相作用的結果。

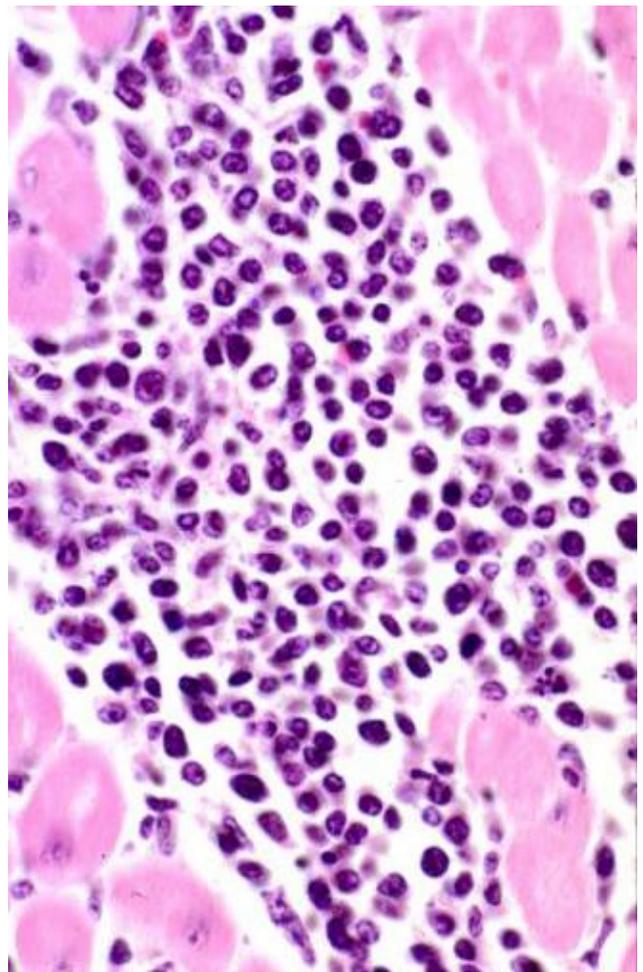


圖 10-22. 牛白血病，常發生於右心房心肌。

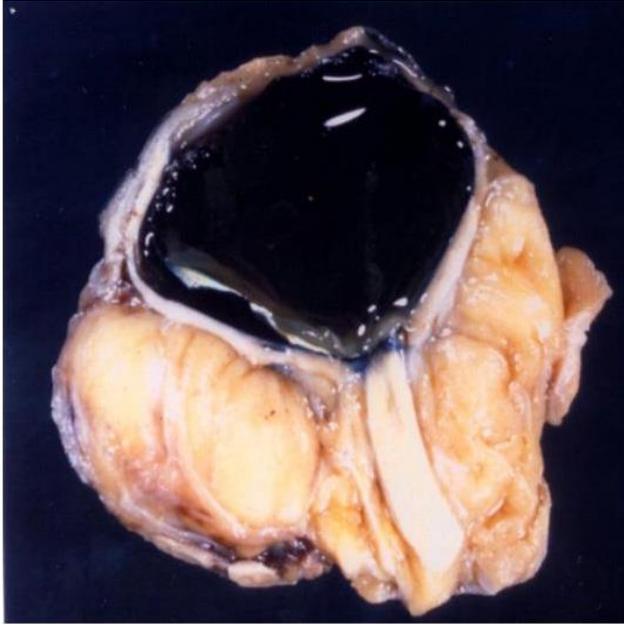


圖 10-23. 牛白血病常發生於眼神經周圍，此可引起凸眼病。

中，只有一株轉化的細胞可超級增生，從而形成像單源性的腫瘤。

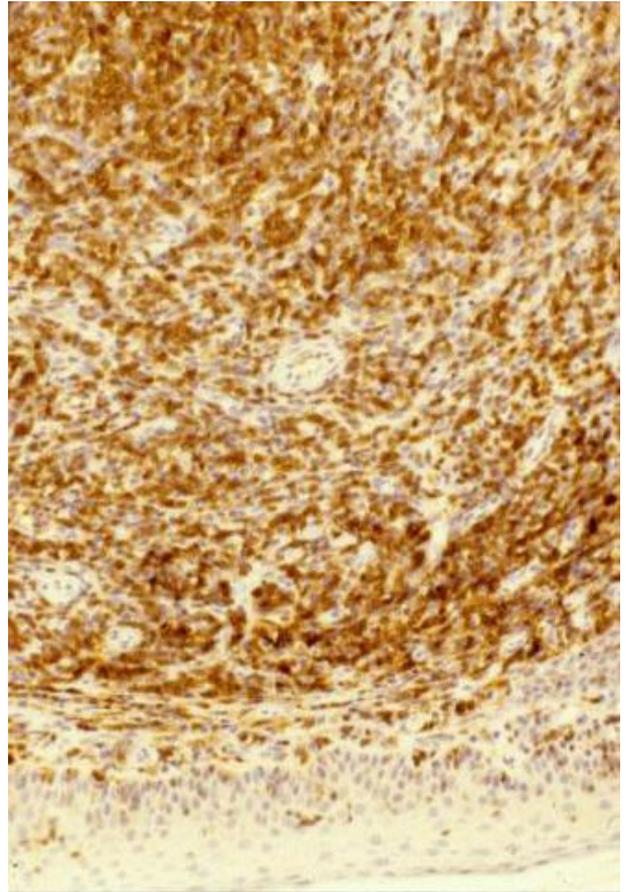


圖 10-24. 狗皮膚性淋巴球肉瘤，呈現清一色屬於 CD3 淋巴球，這代表腫瘤細胞的單源性 (monoclonality)。

## 五、腫瘤生長的生物學

### (一)單源性或多源性 (mono-clonality vs polyclonality)

腫瘤是否由單一細胞的轉化 (transformation) 而繁殖增生而來，或由多個細胞轉化而來，始終是一個爭論的議題。目前由於分子生物學的發展，可以檢測腫瘤細胞的腫瘤標記 (tumor markers)，大多數的腫瘤學者認為，腫瘤由單一細胞轉化而來。在淋巴球腫瘤，常可測其細胞表面的腫瘤標記，因此可分出那種淋巴球是由 B-cell 或 T-cell 而來 (圖 10-24)。另外，人的慢性骨髓性白血病 (chronic myelogenous leukemia)，其細胞具有 Philadelphia 染色體。這些證據證明腫瘤係由單一細胞轉化而來，即所謂的單源 (株) 性 (monoclonality)。

但有少數腫瘤，可能由多株的細胞同時轉化而形成，即稱多源(株)性 (polyclonality)。另有些學者則認為，腫瘤可能由多株細胞同時轉化，但可能從多株的轉化細胞

### (二)腫瘤細胞生長動力學 (Kinetics of tumor cell growth)

一個腫瘤長大到 1 公克時，才會被察覺到，1 公克大腫瘤的細胞數有  $10^9$  個， $10^9$  個細胞需要一個轉化的細胞經 30 次複製 (duplication) 增殖。其後，如再 10 次複製，則細胞數量可增加至  $10^{12}$  個細胞，此時約 1 公斤重。假設腫瘤增長的環境都維持著非常理想，且假設每一細胞的 1 個複製循環 (cycle) 為 3 天的話，則從一個轉化的細胞經 30 代的加倍複製，而長到被查覺到的 1 公克重，約需 90 天。這個假設的前提，即轉化的細胞經 30 代的加倍複製，這段期間亦沒失去任何的腫瘤細胞，顯然這是不太可能的

假設。實際上，腫瘤細胞的增長時，約有 75% 至 90% 的腫瘤細胞，因凋亡或壞死而失落掉。換言之，只有 10% 到 25% 的腫瘤細胞留存，成為增殖群 (proliferative pool)，此能存活與增殖的細胞比例，稱為生長分數 (growth fraction)，可用放射性元素標示而計算出。所以，一個腫瘤的增長，由腫瘤細胞的增生數及其失落數來決定。一般言之，生長分數 (growth fraction) 大時，則增長快，且對化學治療藥比較敏感。實際上，一個腫瘤，大概要經過幾年的增長，才會被查覺到，但一經查覺後，長得快的腫瘤約 2-3 個月就可增加兩倍大。

### (三) 宿主因子與腫瘤的增長 (Host factors affecting tumor growth)

血液供給量充足與否，可能為決定腫瘤增長最重要的因素。腫瘤細胞在體外培養時，最大可能長至 1-2 mm 大，但如把腫瘤移植到有血液供給的組織內，則可繼續生長。又，在動物體中，腫瘤中常可見到壞死，此壞死往往在離血管較遠的地方。

腫瘤細胞可分泌血管生成因子 (angiogenesis factors)，此因子可促進血管的形成，為腫瘤增長很重要的因素。

除了血液供給影響到腫瘤的生長外，有些荷爾蒙也會影響到腫瘤生長的快慢，尤其是乳房、子宮、卵巢及攝護腺的腫瘤。這些器官的細胞有類固醇受體 (steroid receptors)。如乳房癌，於懷孕時成長突增，但如把卵巢去除，則癌的生長變慢。

### (四) 腫瘤惡性化及異質性 (Tumor progression and heterogeneity)

雖然腫瘤一般由單一細胞轉化而來，但腫瘤生長到臨床可查覺時，該腫瘤通常由多個不同特性的細胞次群 (subset) 所組合而

成。各個次群其細胞的染色體組型 (karyotype)、侵犯性及對藥物的感受性各異，這稱異質性 (heterogeneity)，愈異質性的腫瘤，該腫瘤愈惡性化 (progression)。其機序不明，但有點像微生物一樣，腫瘤細胞或微生物的基因不穩定性 (genetic instability) 高時，較有可能發生突變 (mutation)。一有突變，則腫瘤細胞不易被宿主的免疫機構殺死；突變愈多時，總有幾個次群的腫瘤細胞沒被淘汰或殺死。因此，腫瘤呈現出惡性化。

### (五) 腫瘤細胞在體外生長的特徵

生體外 (in vitro)，腫瘤細胞的生長也與普通細胞的生長有異：

- (1) 轉化細胞不具有接觸抑制性 (contact inhibition)，於組織培養瓶培養正常的細胞，細胞於瓶壁上形成有規則的單層細胞 (monolayer)。但腫瘤細胞則可堆積地生長，形成多層且不規則的細胞群 (圖 2-5)。
- (2) 轉化細胞對營養的需求，沒有正常細胞的嚴格。這些腫瘤細胞可分泌胜肽型生長素 (polypeptide growth factor)，以促進其成長。
- (3) 正常細胞的培養，須要附著於硬的表面才可增殖，但轉化細胞可生長於軟性的瓊脂。
- (4) 轉化細胞呈未分化 (anaplastic) 或未成熟化 (immature)。
- (5) 轉化細胞可長生不老，但正常細胞則有一定的壽命 (a finite life span)。
- (6) 轉化細胞可移植，但正常細胞則不能。
- (7) 轉化細胞比較有凝集性。
- (8) 轉化細胞其醣分解率高，所以其培養液易變酸。

## 六、腫瘤細胞染色體組型 (Karyotype) 的變化

第十一章遺傳病會討論到腫瘤細胞的染色體構造或形態的變化。病理學家常利用染色體的變化來診斷腫瘤，尤其最常使用於白血病和淋巴球腫瘤。最常見的細胞遺傳學 (cytogenetic) 變化有：染色體平衡易位 (balanced translocation)、缺失 (deletion)、基因擴增 (gene amplification)。至於染色體數目的變化，則比較沒有特異性。茲說明如次。

### 平衡易位 (balanced translocation)：

最好的例子是慢性骨髓細胞性白血病 (chronic myelocytic leukemia; CML)，此腫瘤細胞的費城染色體 (Philadelphia chromosome)，這是由第 22 及第 9 染色體發生易位 (translocation)，結果使第 22 染色體變成比較短。約 90% 的 CML 發生這種易位交換。另外的例子，Burkitt 氏淋巴瘤 (Burkitt's lymphoma)，可有第 8 及第 14 染色體，或者第 8 與第 2 或第 22 染色體的易位交換。

**缺失 (Deletion)：** 這是腫瘤細胞第二常見的染色體變化。常見於非造血細胞性的腫瘤。視網膜母細胞瘤 (retinoblastoma) 常見有第 13 染色體的缺失。威爾姆氏腫瘤 (Wilms tumor) 為腎癌的一種，在第 11 染色體發生缺失。分子生物學的研究發現，此兩種腫瘤，於第 11 及第 13 染色體的斷裂點，產生了基因的變化。換言之，這兩個染色體的斷裂缺失，因而失去了細胞的抑癌基因 (cancer suppressor gene)，從而引發腫瘤。

**基因擴增 (gene amplification)：** 最好的例子，如：神經母細胞瘤 (neuroblastoma) 的致癌基因 (oncogene)，稱 N-myc 基因 (N-myc gene)，以及乳房癌的致癌基因，稱 c-neu 基因 (c-neu gene)，皆屬於此情形。

## 七、致癌原因 (Causes of neoplasm)

從試管 (in vitro) 實驗及動物實驗的結果，得知某些化學物品、放射線及某些病毒等 3 種因子，會引起腫瘤或細胞轉化。在人，已確知某些化學藥品及放射線可引致人的腫瘤。至於病毒，於動物已確知有很多病毒可引起腫瘤，但人的例子就較少。在動物方面，有些學者認為少數寄生蟲，如狗的血色食道蟲 (*Spirocerca lupi*) 亦可能直接或間接引起腫瘤。雖然前述 3 種因子可單獨地引起腫瘤，但在一生物的個體，各因子很可能可互相加強作用於細胞，而更容易地引起腫瘤。一般認為，腫瘤之形成，需要多重的步驟 (multiple steps) 及多重的刺激 (multiple hits) 才能致之。所以，很可能這些因子要同時影響到細胞本身既有的原癌基因 (proto-oncogenes) 及抑癌基因 (cancer suppressor genes) 的作用，才能引發腫瘤。

### (一) 化學致癌物 (Chemical carcinogens)

已知的三種致癌因子中，化學品 (chemicals) 最早被證實 (圖 10-25、26、27)。早於 18 世紀，清掃煙囪的人，很多患有陰囊的皮膚癌，因此，丹麥制定法律要求這些清掃煙囪的人每日要洗澡，結果這些人再無此皮膚癌之患。這間接地證明煤煙灰可引起皮膚癌。另外，日本之 Yamagiwa 與 Ichikawa，二人用煤焦油重覆塗於兔子的耳朵，引發了皮膚腫瘤。此後的二百年之間，發現了很多 (3,000 種以上) 的化學品，甚至包括治病的藥物，有致癌性。能引發腫瘤的化學品可歸類為以下幾類：

**Alkylating agents (烷基化合物)：** 屬這一類的如 cyclophosphamide、chlorambucil、busulfan 等，可直接與 DNA 作用，傷害 DNA，而引致腫瘤。事實上，以上三種化學藥劑都是用來治療癌症，但都會

引起腫瘤。另外，氯乙烯 (vinyl chloride; VC) 也屬於烷基化合物，VC 為製造氯聚乙烯 (polyvinyl chloride; PVC) 的單體原料，但可引起人及動物肝的血管肉瘤 (angiosarcoma) (圖 10-26、27)。

Nitrosamines (亞硝酸胺類) 及 nitrosamides (亞硝酸醯胺類) 也是屬於這一類。很多 nitrosamines 的致癌性很強，例如 dimethylnitrosamine (二甲基亞硝酸胺) 的急性中毒，引起肝硬化，但慢性中毒，則引起 100% 的大鼠發生肝癌。除了肝以外，亦引起很多器官的癌症。很多 nitrosamines 對其

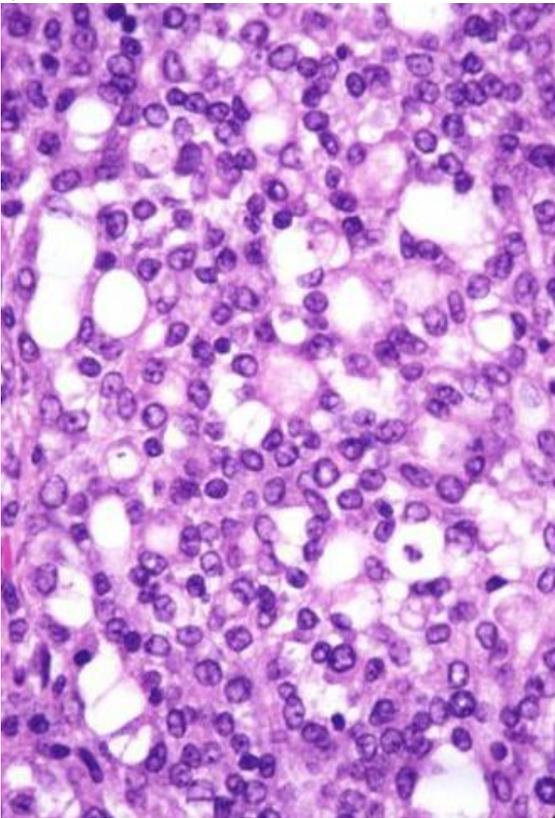


圖 10-25. DMBA 引起大鼠的乳房癌。



圖 10-26. 氯乙烯 (vinyl chloride) 引起肝的血管肉瘤，這可發生於人。

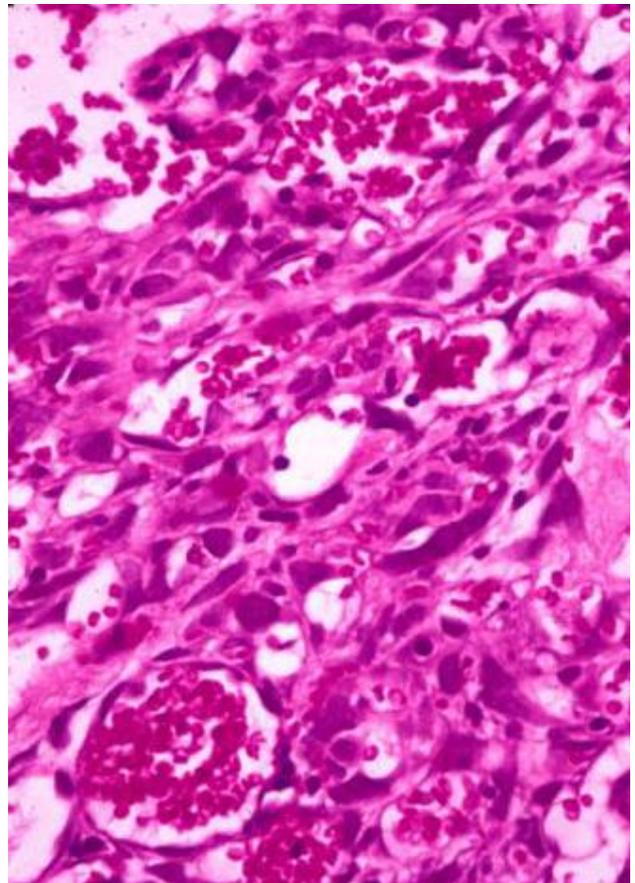


圖 10-27. 圖 10-26 切片，是典型的血管肉瘤。

他動物，甚至魚類與鳥類，亦有致癌性。Nitrosamides，如 nitrosourea（亞硝酸基尿素）及 nitrosourethane（亞硝基尿烷），亦是很強的致癌物，可引起很多器官的癌症。

某些食物，尤其魚肉及禽畜肉本身含有胺類（amines），於很多的肉品加工時，添加硝酸鈉，此食品添加物具有肉品呈色、防腐保存劑之功用，所以，加工肉品因而含有少量的 nitrosamine，但至目前為止，其對人類的致癌性，尚不很清楚。

**Polycyclic aromatic hydrocarbons**（多環芳香族碳氫化合物）：這一類是最強的致癌物，這類化學品須經生物體的代謝活化（metabolic activation），才可引起多種的癌。如塗在皮膚，則引起皮膚癌；打入皮下，則引起肉瘤；打到某個器官，則引起該器官的癌。這類致癌物都含有環氧化物（epoxides），環氧化物具有強力的電子親和性，對細胞核有親和性，包括 DNA、RNA 及蛋白質，因而可引起這些大分子（macromolecules）的變化而致癌。這一類化合物，包括：7,12-dimethylbenzanthracene（7,12-二甲基苯并蒽；DMBA）（圖 10-26）、3-methylcholanthrene（3-甲基膽蒽；MCA）、benzpyrene（安息香比林）及膽酸的衍生物。這些化合物相當廣泛地存在著，於煤焦油（coal tars）、烤牛肉、威士忌酒、香煙等，都含有這類的化合物。

**Aromatic amines and azo dyes**（芳香族胺類與偶氮染料）：這類化學品也得經代謝活化的機序後才可致癌。肝是主要的標的器官（target organ），到肝後，經肝細胞的氧化酶，如細胞色素 P-450（cytochrome P-450）的作用，而變成肝的治癌物。大鼠餵飼這類化學品，可引發肝癌。偶氮染料不但引起肝癌，亦引起膀胱癌。這類偶氮染料，包括：2-naphthylamine（2-萘胺），benzidine（聯苯胺類）、2-acetamidofluorene（2-乙醯胺芐；AAF）、butter yellow（奶油黃著色劑）及 o-aminoazotoluene（鄰氨基二甲基偶氮

芐）。但有些偶氮染料，仍為食品染色用之添加物。

**天然產品（植物或微生物的產物）**：有些微生物產生的毒素，屬於非常強的致癌物，如 aflatoxin（黃麴毒素），由黴菌 *Aspergillus flavus* 所產生的毒素，屬強力的致癌物。早期非洲人及東南亞人，其所發生的很多肝癌，很可能係黃麴毒素所引起。但也有可能是黃麴毒素與 B 型肝炎病毒的共同作用於肝而引起。此外，如牛餵飼羊齒蕨（bracken fern），則引起膀胱的各種腫瘤，臨床稱之為地方性血尿症（enzootic hematuria）。而於人方面，如嚼檳榔與口腔癌具有相關性，亦屬之。

**其他**：石棉（asbestos）是一種良好的絕緣體，但人吸入，則可能引起 mesothelioma（間皮瘤）、支氣管癌及腸胃癌。砷被懷疑可引起皮膚癌。很多的殺蟲劑、殺草劑、抗生素等，都有致癌的可能性。

## （二）化學性癌變（chemical carcinogenesis）

從正常的細胞轉化成腫瘤細胞，屬於多重的步驟（multisteps），但最少要經：起始（initiation）及促進（promotion）等二個步驟。某些致癌物，只能有起始的作用；某些只能有促進作用；某些則兼具有此二種的作用。具有此二種作用的致癌物，稱完全致癌物。

利用動物實驗，已證明化學物的起始與促進的理論。於小鼠的皮膚做塗抹試驗，結果顯示，多環芳香族碳氫化合物是腫瘤起始物（tumor initiator），巴豆油（croton oil）為腫瘤促進物（tumor promoter）。亦即，如先塗多環芳香族碳氫化合物，接著再塗巴豆油，則引起皮膚癌。如只塗多環芳香族碳氫化合物或巴豆油之一種，兩者皆不致癌。或者，先塗巴豆油，然後塗多環芳香族碳氫化合物，亦不引起皮膚癌。

起始步驟是不可逆的（irreversible），這可能是引起了 DNA 的永久性變化。所以細胞一經起始的步驟後，可

隔一段時間再給腫瘤促進物，同樣地會引起腫瘤。相反地，促進作用是可復原的，且促進物的劑量相當重要，如給予劑量低於有效劑量，或兩種化學物投與之間隔過長時，則無促進效果。

## 1. 癌變之化學性起始作用 (chemical initiation in carcinogenesis)

前提及致癌物可分成二類，一類直接具有致癌性而不需經代謝活化過程，另一類則須經肝細胞將其代謝成另一產物，該代謝產物始具有致癌性。但不管致癌物是直接地作用或是間接地作用，這些致癌物都具有高度的電子親合力，可與細胞核作用，且主要作用於 DNA、RNA 及蛋白質。其中，尤其 DNA 的變化，可能引起該細胞的轉化。

除了少數的烷基類化合物 (alkylating agents) 及醯基類化合物 (acylating agents) 可直接作用於 DNA 外，大多數的化學性致癌物都是前驅致癌物 (procarcinogens)，須經代謝活化才能變成致癌物。亦即，這類須經代謝活化的化學物，如要變成致癌物，須經酶的作用。細胞色素 P-450 (cytochrome P-450) 可能是最重要的氧化酶；此氧化酶大都存在於細胞內質網的微粒體 (microsomes)。動物因遺傳或環境因子的影響，可影響此酶的作用。例如 phenobarbital (苯巴比妥) 可增加肝細胞 cytochrome P-450 的量，於實驗動物試驗，同時給予前驅致癌物及 phenobarbital 時，此前驅致癌物的致癌性加強。相反地，年青動物因其肝細胞的 cytochrome P-450 含量少，給予同樣的前驅致癌物，其致癌性較低。除了 cytochrome P-450 的代謝活化系統外，peroxidative oxidation (過氧化酶氧化反應)、reduction reaction (還原反應) 及 glutathione conjugation (穀胱甘汰共軛合成) 亦有此作用。

化學性致癌物及前驅致癌物之致癌，因其能與 DNA 作用而造成突變。換言之，大多數的致癌物 (carcinogen) 也是致突變物

(mutagen)。細胞毒理試驗時，以安姆氏試驗 (Ames test) 證明大多數 (約 70% 至 90%) 的致癌物亦是致突變物。另外，利用細胞培養實驗，也證明致突變性與致癌性兩者間，有密切的關係，而 DNA 是主要受害分子。但並不是指所有的 DNA 變化都可引起癌變。DNA 的傷害如能很快修復，即該傷害沒傳到下一代細胞，則不會致癌。人有一種遺傳性疾病，稱著色性乾皮症 (xeroderma pigmentosum; XP)，這種病人於 DNA 修補方面有缺陷，很容易發生因紫外光 (ultraviolet light; UV) 所引起的皮膚癌，也很容易因某種化學品引起皮膚癌。

化學性致癌物會引起 DNA 的變化，但到底作用於 DNA 的那個成分，則尚不明，可能與原致癌基因 (proto-oncogenes) 的活化有關。原致癌基因是正常細胞用來控制細胞的生長及分化。如化學性致癌物能引起原致癌基因的突變，轉變成致癌基因，致癌基因於是引起細胞的不正常生長，如分化，因而可能引起腫瘤。

## 2. 癌變之化學性促進作用 (chemical promotion in carcinogenesis)

具有促進作用的致癌物 (promoters)，包括：phorbol esters (巴豆醇酯類)、phenols (酚類)、荷爾蒙及某些藥品如 phenobarbital (苯巴比妥)，這些物品並不引起 DNA 的傷害，其作用為外力變質性 (epigenetic)，即改變細胞基因訊號的表達 (expression)。常用來研究促進作用的化學物是 TPA (12-O-teradecanoyl-phorbol-13-acetate; 12-O-十四碳四烯醯基巴豆醇-13-乙酸酯)。TPA 是一種強有力的 protein kinase C (蛋白質激酶 C) 的致活物，protein kinase C 可對蛋白質產生磷化作用，對有些參與調節細胞訊號傳遞系統的物質，如有些生長激素的受體 (receptors for growth factors)，TPA 引起一系列的蛋白質磷化作用。這些作用可變更細胞膜的受體、離子通道 (ion channels) 及細胞質

中蛋白質的功能，也因此種變更，引發了細胞的增生及細胞分化。另外，Okadaic acid（黑海綿酸）也是一種好的促進物，可強力地抑制蛋白質磷化酶，因而防止此酶受質（substrate）的去磷化作用，增進訊號的傳遞功能。

起始物是引起致癌基因的作用，而使細胞變成前腫瘤性（preneoplastic）或增生情況。而促進物，促進這些已被起始的細胞發生株細胞擴增（clonal expansion）、惡性化轉變（malignant conversion）及腫瘤的進展（progression）。

### （三）放射線性癌變 (radiation carcinogenesis)

放射線生物學研究，早就發現放射線可以引起染色體及 DNA 的變化，也可引起培養細胞的轉化，或直接照射實驗動物而可引起腫瘤。再者，紫外線與皮膚癌有相關性，原子彈爆炸區的受害人，其癌症發生率較高等，皆提供證據顯示放射線能引發腫瘤。可引發腫瘤的放射線，包括：紫外線（ultraviolet ray）及離子化放射線（ionizing radiation）。後者包括：電磁性放射線（electromagnetic radiation），含 X 光線（X-rays）及伽瑪射線（gamma-rays）和微粒放射線（particulate radiation），含  $\alpha$  粒子（alpha particle）、 $\beta$  粒子（beta particle）、質子及中子。

#### 1. 紫外光（ultraviolet rays） 之癌變

天然性紫外光來自太陽光（光譜的第一部分）。對人，紫外光可引起皮膚的複層扁平細胞癌、基底細胞癌及黑色素肉瘤。膚色、紫外光量，與引發這些皮膚腫瘤有相關性。淺色皮膚，如白人其黑色素少，易因紫外光引起皮膚腫瘤。反之，黑人及黃種人的皮膚，則較少紫外光引發的腫瘤。赤道附近，因紫

外光強，黑色素瘤患者相對地較多。在動物，亦有相同的例子，灰、白馬其黑色素肉瘤發生率相當高（圖 10-28），另外，白色的貓有很多扁平細胞癌。於 Hereford 牛，其臉面為白色，眼瞼扁平細胞癌的發生率，亦相當高。

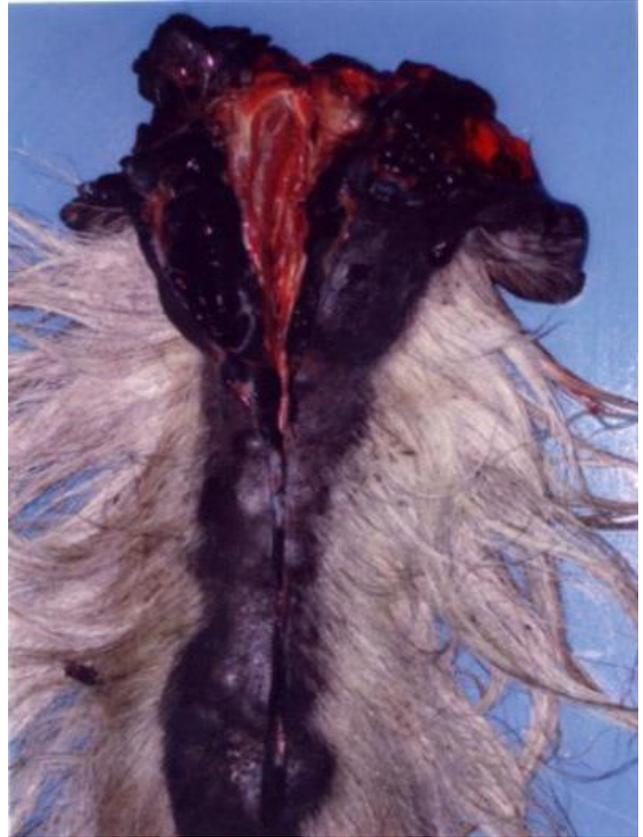


圖 10-28. 灰色或白色皮膚的馬，很多有黑色素腫瘤（melanoma）。

紫外線作用於 DNA，形成 pyrimidine dimer（嘧啶二聚體），這些二聚體類（dimers）如沒被修補復原，則引起轉錄（transcription）的錯誤，因而引起腫瘤。此癌變的步驟中，最重要的是要修復受傷的 DNA，受傷的 DNA 如能及時修復，則不致傳到下一代，無 DNA 轉錄的錯誤，則無腫瘤的發生。有很多例子可資佐證，最著名的例子，即前面已提及的著色性乾皮症（xeroderma pigmentosum；XP），病人缺乏某種核甘酸內切酶（endonuclease）無法切斷受傷的 DNA 中所形成的嘧啶二聚體。XP 患者對紫外光特別敏感，可引發皮膚癌，尤其曝露在陽光下的皮膚，但患者內臟的腫瘤發生率並無增加。

## 2. 離子性放射線 (Ionizing radiation) 的癌變

X光線、伽瑪射線、 $\alpha$ 粒子、 $\beta$ 粒子、質子及中子都會引發腫瘤。早期X光線的研究者，很多患有皮膚癌。放射線礦物的礦工，其肺癌發生率比其他行業的人多10倍。長崎及廣島的原子彈爆炸產生的放射線，引發很多白血病案例，其他腫瘤，如甲狀腺癌、乳房癌、結腸癌及肺癌的發生率，亦高度地增加。有些治療用放射線亦可引起腫瘤，小孩子如接受頸部的放射線治療，其甲狀腺瘤的患率亦增高很多。

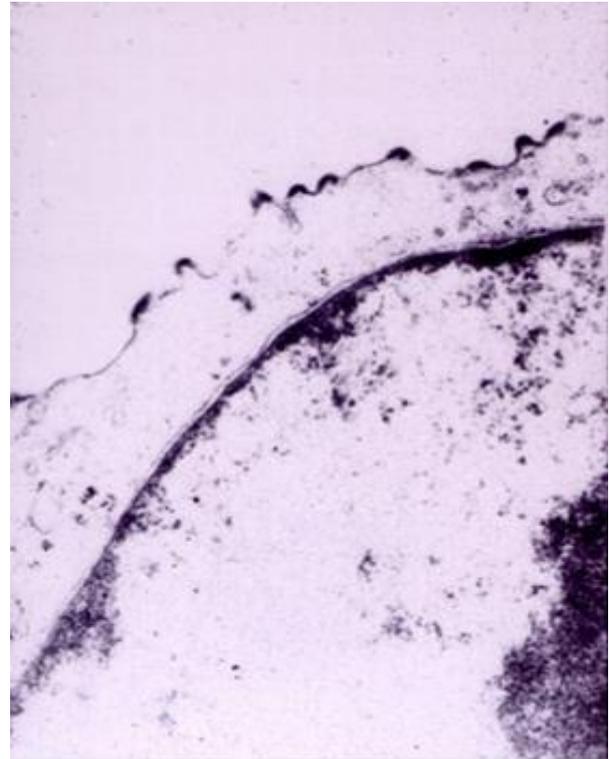
## 3. 放射線的癌變機序

放射線可引起染色體的斷裂、易位、點突變，也可改變蛋白質的構造、不活化酶及傷害細胞膜。放射線如何引起這些變化，尚不清楚，但有兩種推測。一是認為放射線直接離子化細胞的大分子，包括DNA。另者，為間接的方法，即放射線與水或氧作用，產生自由基，這些自由基再引起細胞大分子的變化。很多實驗證明，放射線屬於很強的致突變物。換言之，放射線引起突變而致細胞的轉化 (transformation)。

放射線的致突變性與幾個因子有關，包括：放射線的種類、劑量、投與頻率、DNA修補能力及宿主的因素。中子及 $\alpha$ 粒子等放射線，其線性能量移轉 (linear energy transfer; LET) 值高，較易引起突變。相反地，X光線及伽瑪射線，其LET值低，因此引致突變的能力較低。宿主的因素方面，最明顯的例子是胎兒、年幼者，比成年的動物或成人敏感。案例如小孩的頭頸部接受X-光

照射時，易引起甲狀腺癌。另外，宿主的免疫能力、荷爾蒙的影響及組織種類等，對放射線的致癌性，亦有很大的影響。

## (四) 病毒性癌變 (viral carcinogenesis)



很多病毒，業經證明可以致癌。尤其於動物，可從動物的腫瘤分離出病毒，再用該病毒接種到動物，引起同樣的腫瘤，符合了Koch氏定律 (Koch's postulates)。

相反地，在人只能用間接的方法證明之。表10.2列舉出部分引發腫瘤的病毒。

圖 10-29. 貓白血病毒，從細胞膜芽生 (budding) 病毒。

表 10-2 重要的致癌病毒

I. DNA viruses	
A. Herpesvirus	
Marek's disease virus	雞馬立克病
Epstein-Barr virus (EB virus)	人鼻咽癌及 Burkitt 氏淋巴肉瘤
Herpes T virus	

<i>H. ateles</i>	人及猴淋巴肉瘤
<i>H. saimiri</i>	人及猴淋巴肉瘤
Lucke renal carcinoma Virus	青蛙腎癌
B. papovavirus	
polyoma virus	小鼠腫瘤
SV40	小鼠腫瘤
human papilloma virus	人子宮頸癌
bovine papilloma virus	牛乳突瘤
Deer fibroma virus	鹿皮膚纖維瘤
C. hepadnavirus	
hepatitis B virus	人肝癌
Woodchuck hepatitis virus	Woodchuck 肝癌
duck hepatitis virus	鴨肝癌
D. poxvirus	
myxomatosis virus	兔子間葉性腫瘤
Shope fibroma virus	皮膚纖維瘤
squirrel fibroma virus	松鼠纖維腫瘤
II. RNA viruses	
A. retrovirus	
avian leukemia/sarcoma virus	雞白血病及纖維肉瘤
murine leukemia/sarcoma virus	小鼠白血病及纖維肉瘤
feline leukemia/sarcoma virus	貓白血病及纖維肉瘤
bovine leukemia virus	成牛的白血病
human T-cell leukemia Virus-1	人T-細胞白血病及淋巴肉瘤
primate leukemia/sarcoma virus	猴白血病及纖維肉瘤



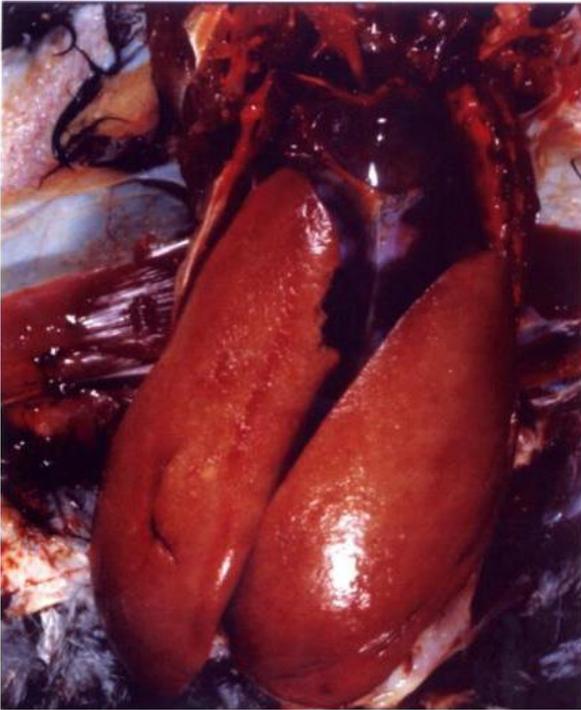


圖 10-30. 雞白血病，肝被腫瘤細胞浸潤腫大，此亦病毒引起的腫瘤。



圖 10-32. 貓白血病，發生於腸繫膜淋巴結，此由貓白血病病毒引起。

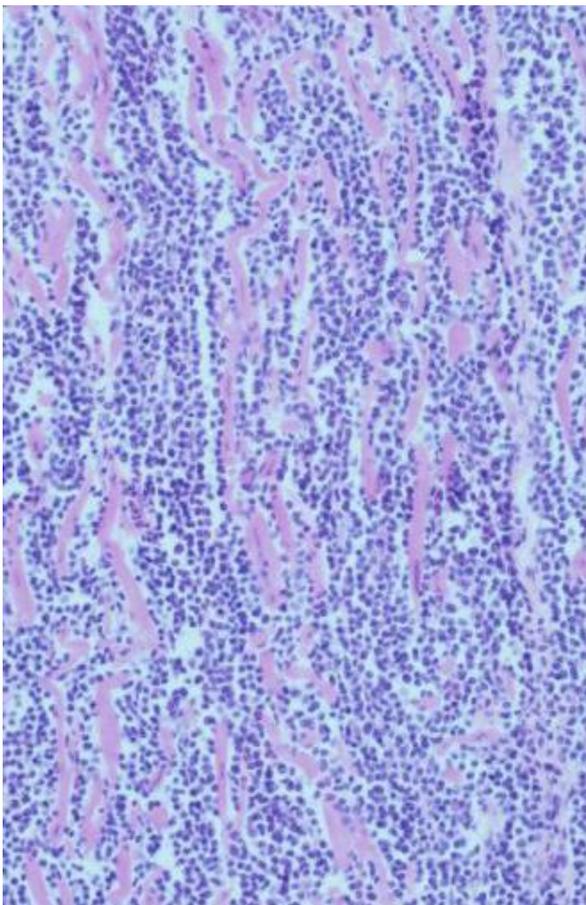


圖 10-31. 牛心肌切片，心肌層充滿了牛白血病的淋巴球。

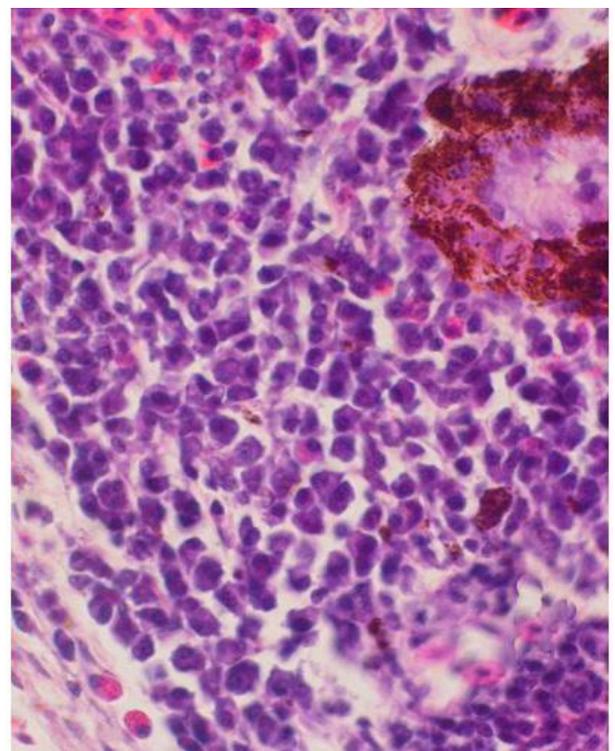


圖 10-33. 馬立克氏病，是指 herpesvirus 引起的腫瘤，可發生於眼睛。



圖 10-34. 牛白血病，肩胛前 (prescapular) 淋巴結腫大，此是由白血病毒引起。

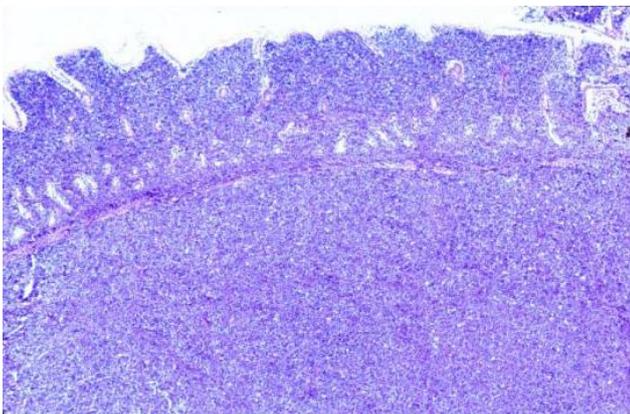


圖 10-35. 貓白血病，發生於腸子，大量腫瘤細胞(淋巴球)浸潤到黏膜、黏膜下層及肌肉層。

## 1. 致癌性反轉錄病毒 (oncogenic retroviruses)

反轉錄病毒為最重要的致癌病毒 (圖 10-29 - 圖 10-35)，尤其於動物醫學的領域。其致癌性，很早就被發現，也被研究最

表 10-3 動物致癌 Retrovirus 發現年代

1908	Ellerman & Bang	avian leukosis
1910	Rous	Rous sarcoma
1950	Gross	murine leukemia
1964	Jarrett	feline leukemia
1967	Rickard	feline leukemia
1969	Snyder & Theilen	feline sarcoma
1969	Miller	bovine leukosis

徹底，也是唯一的病毒屬 (family)，可在多種的動物引起同樣的腫瘤，表 10-3 列出該病毒研究的歷史。

致癌性反轉錄病毒的特點：

(1) 普通生物學方面的特點：

- 這類病毒對其自然宿主都有致癌性。
- 這類病毒分佈很廣，幾乎所有脊椎動物都有這類的病毒。
- 這類病毒大多由母體傳染給子代。
- 大多數的這類病毒不引起細胞病變作用 (cytopathic effect; CPE)。

(2) 生物化學方面的特點：

- 含有 60-70s RNA。
- 含有群特異性抗原 (group-specific antigens; gs)。
- 哺乳類的白血病毒之 gs 抗原很相似。
- 在自然情況下，這類病毒不凝集紅血球。
- 含有 DNA-polymerase (DNA 聚合酶)。
- 在細胞培養情況下，病毒的產生會被放線菌素 (actinomycin) 抑制，這與其他 RNA 病毒有異。

(3) 在病毒的構造方面，這類病毒內部的構造是圓的，不是立方體 (cubic) 或螺旋狀 (helical)。

(4) 在分子生物學方面，這類病毒繁殖需三組的基因，這三組的基因被夾於 long terminal repeats

(LTRs;長末端重複序列)。這 LTRs 含有合成 RNA 的 promoter (啟動子) 及 enhancer (促進子)。

- gag: 製造 core protein (核心蛋白) 之基因。
- pol: 製造 reverse transcriptase (反轉錄酶) 之基因。
- env: 製造 envelope glycoprotein (封套醣蛋白) 之基因。

## 2. 反轉錄病毒 (Retrovirus) 的致癌性

致癌性反轉錄病毒如何把正常的細胞轉化成腫瘤細胞, 有 2 種說法:

**急性轉化能力的反轉錄病毒:** 這類病毒大多是缺陷性病毒 (defective viruses), 而擁有病毒的致癌基因 (viral oncogenes; v-onc), 目前已知的致癌基因 (oncogenes) 已有 20 種以上。如 fes 是指貓肉瘤病毒的致癌基因, sis 是指猿類肉瘤病毒的致癌基因。病毒的致癌基因, 後來發現其核苷酸序列 (nucleotide sequences) 與原致癌基因 (proto-oncogenes) 相似。有學者認為, 原致癌基因與細胞的致癌基因 (cellular oncogenes; c-onc) 相同。原致癌基因是正常細胞的 DNA, 這正常的 DNA, 存在於從 yeast 到人類的生物界。於反轉錄病毒繁殖時, 原致癌基因被轉導 (transduced) 或併入 (incorporated) 到病毒的基因體 (genome), 則這原致癌基因變成了病毒的致癌基因 (v-onc), 或者是原致癌基因變化而取得有轉化的能力, 而變成了細胞的致癌基因。於原致癌基因轉變成病毒的致癌基因 (viral oncogenes) 時, 發生了突變, 因此 v-onc 與原來正常細胞的原致癌基因的 DNA 構造不同, 此變異的基因的產物 (product) 引起轉化。另者, 由於轉導作用 (transduction) 把原致癌基因帶到反轉錄病毒的啟動子 (promoter) 的附近, 因此原致癌基因的複本數量增加, 而這種過度的表

現 (expression), 可能引起細胞的生長。

**慢性轉化能力的反轉錄病毒:** 這類的反轉錄病毒沒有致癌基因, 但為一種具複製能力的病毒 (replication-competent virus)。這類的病毒以插入式突變 (insertional mutagenesis) 而引起細胞的轉化。這是因為前病毒 DNA (proviral DNA) 常被見於原致癌基因的附近, 這病毒的啟動子 (promoter) 出現在原致癌基因附近, 增進基因轉錄 (transcription) 及轉變 (conversion) 成 c-onc。另外, 前病毒的插入 (proviral insertion) 於原致癌基因的附近, 也可能引起細胞基因構造的變化, 這基因的傷害及增進原致癌基因的表現, 就可能造成細胞的轉化。

## 八、致癌基因 (Oncogenes)

八十年代由於遺傳工程技術的發展, 而發現了致癌基因 (oncogenes)。從人的膀胱癌的細胞抽出來其 DNA 然後轉染 (transfect) 到細胞培養的 NIH/3T3 小鼠纖維母細胞, 這些纖維母細胞被轉化, 失去了接觸抑制作用 (contact inhibition), 且可在沒胸腺的小鼠引發腫瘤, 這表示膀胱癌細胞擁有致癌的 DNA。用同樣的方法, 測試人及動物的腫瘤, 結果顯示 20-25% 擁有致癌的 DNA。而這些轉化的 DNA 序列, 與 ras 原致癌基因 (ras proto-oncogenes) 相近。原致癌基因依據其產物的不同, 可分為幾類。主要的致癌基因列舉於表 10-4。

由表 10-4 可知這些癌基因所產生的產物, 如 growth factors、protein tyrosine kinase、GTP-binding proteins 及 nuclear transcription proteins, 跟細胞分裂的步驟有密切的關係。

至於原致癌基因 (proto-oncogenes) 如何變成致癌基因 (oncogenes), 目前已知的最少有以下三個機序:

**點突變活化作用 (activation by point mutation):** 這類中, 以 ras 為最好的例子, 點突變常發生在第 12 或第 61 codon (密碼子), 偶而發生在第 13 codon。

這些突變常在 ras 蛋白質 (ras protein) 的某胺基酸 (amino acid) 被取代，因此突變就具有轉化的能力。於人的腫瘤中，10-15% 常有突變，如 ras 基因 (H-ras 及 K-ras) ；某些腫瘤

可有 50% 帶有 ras 基因 (ras genes)。

**易位活化作用 (activation by translocation)：** 在前已提過某些腫瘤的染色體常發生易位。即已知因錯位轉接而把原致癌基因移位，如移到強力啟動子 (promoter) 或促進子 (enhancer) 的附近，或因錯位轉接而把原致癌基因調離了其調節的影響因子如腫瘤抑制基因 (tumor suppression gene)，則原致癌基因就被活化。另者原致癌基因被錯位轉接到他處，也

可以與其他基因融合 (fusion) 而被致活。最好的例子是 CML 的 Philadelphia 染色體及 Burkitt 淋巴肉瘤。Burkitt 淋巴肉瘤的細胞，常帶有 3 個錯位轉接。前者，是與 c-myc 基因有關，後者與 abl-bcr 基因有關。

**基因增殖活化作用 (activation by gene amplification)：** 人的神經母細胞瘤，常見有 N-myc 的基因增殖。乳房癌常有 C-neu 的基因增殖。

表 10-4 主要的致癌基因

Oncogenes	Associated retrovirus	Property or function of protein
Class I : protein kinases		
src	Rous sarcoma virus	tyrosine kinase
abl	Abelson murine leukemia virus	tyrosine kinase
fes	feline sarcoma virus	tyrosine kinase
erb-B	avian erythroblastosis virus	EGF receptor/tyrosine kinase
Neu (erb-B2)		EGF receptor/tyrosine kinase
fms	feline sarcoma virus	CSF-1 receptor/tyrosine kinase
ros	avian sarcoma virus	tyrosine kinase
Mos	Moloney murine sarcoma virus	serine/threonine kinase
Class II : GTP-binding proteins		
H-ras	Harvey murine sarcoma virus	GTP binding protein
K-ras	Kirsten murine sarcoma virus	GTP binding protein
N-ras		GTP binding protein
Class III : growth factors		
sis	Simian sarcoma virus	platelet-derived growth factor
int-2	mouse mammary tumor virus	fibroblast growth factor
Class IV : Nuclear transcription proteins		
Myc	avian myelocytomatosis virus	nuclear binding protein
L-myc		?
N-myc		?
Myb	avian myeloblastosis virus	?
fos	murine osteosarcoma virus	?
Class V : unclassified		
bcl-2	-	anti-apoptosis protein

註：“-”表示無資料，“?”表示未知。

## 九、腫瘤抑制基因 (Tumor suppression gene)

上節討論到致癌基因，但目前只有 15-20% 的人腫瘤檢出有致癌基因的存在，這當然很可能還有癌基因没有被發現。另外的一個可能性，即某些腫瘤的形成，不是因為致活了

這些腫瘤生長促進 (growth-promoting) 基因，反而是不活化了那些正常情況下會壓抑細胞分裂繁殖的基因，即所謂腫瘤抑制基因 (tumor suppressor gene)。這些壓抑腫瘤產生的基因，如果存在或保有正常的功能時，則腫瘤不會發生，但這些基因如消失或發生突變，則腫瘤生成。40% 人的視網膜母細胞瘤 (retinoblastoma) 是遺傳性的，這種腫瘤的形成與 Rb 基因突變有關，這個基因是在第 13 染色體的 q14 位置上，當兩個相同的 Rb 基因複本 (copies) 同時被不活化，則此腫瘤形成。

另外，一個主要的腫瘤抑制基因是 p53

基因，約有 50% 人的腫瘤有 p53 的突變或缺失。p53 為所謂的細胞老化的守衛者 (guardian of cellular senescence)，p53 的功用是 DNA 的修補，或調節細胞分裂及細胞凋亡。p53 防止或阻止細胞變成腫瘤的機序，有：(1) 當 DNA 受傷時，p53 被致活，細胞生長停止，進行 DNA 修補，而 DNA 修補後，細胞再進行繁殖，如果受傷的 DNA 沒進行修補而讓細胞繼續增生，則該細胞有可能變成腫瘤，(2) p53 可促進細胞的凋亡，或(3) p53 可增進細胞的老化，使細胞不會變成不受控制性的分裂以及存活下去，因此就不會轉化

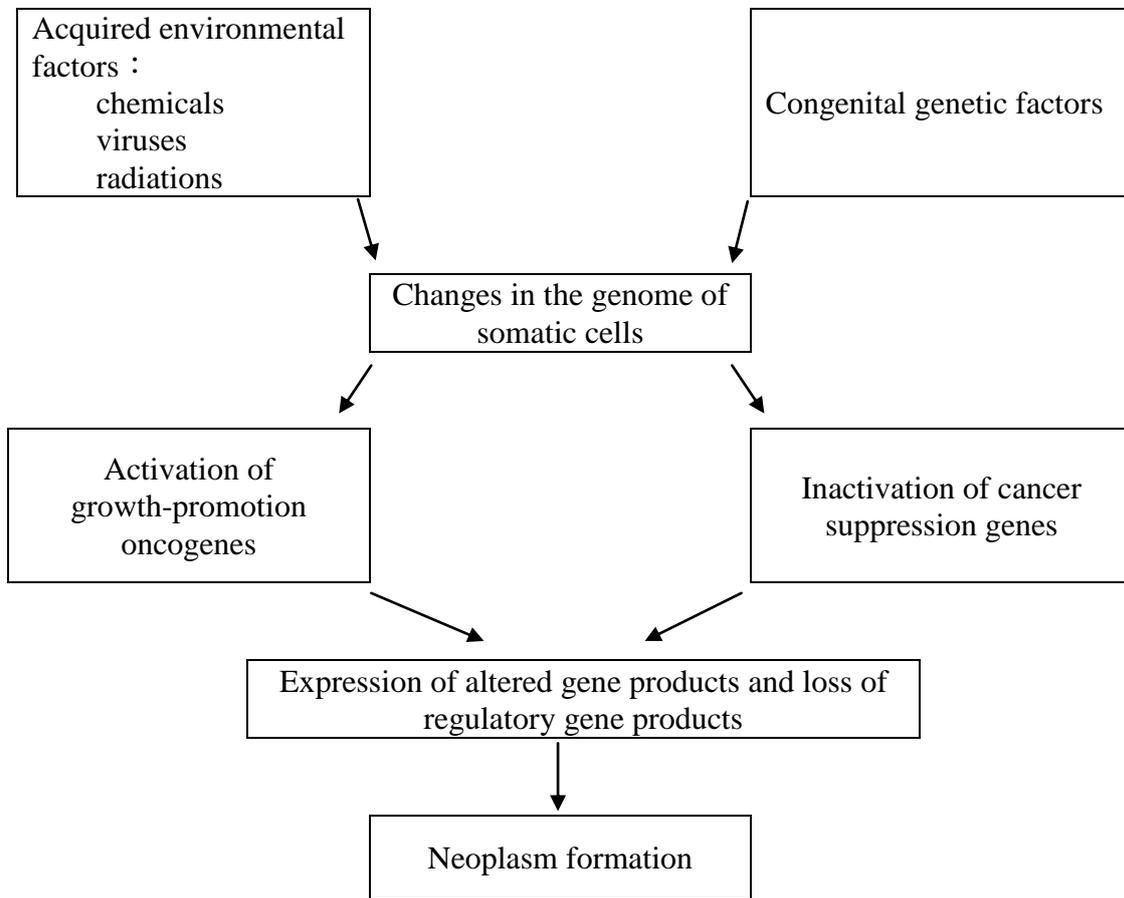


圖 10-36 腫瘤形成的過程

註：摘自 Robbins Pathologic Basis of Disease

為腫瘤細胞。到目前為止，p53 可能為已知的最重要的腫瘤抑制基因。

## 十、癌的發病原理 (Pathogenesis of cancer)