

癌症如何轉移

台北馬偕紀念醫院 內科部血液腫瘤科 蘇穎文

根據衛生署今年公布去年國人十大死因，惡性腫瘤（癌症）連續三十一年蟬聯冠軍，平均每一百人中，就有二十八人死於癌症。「癌症轉移」是造成大部分的癌症病人死亡的原因。癌症病人如果癌細胞只侷限在一個器官，通常存活率會比已經轉移的病人好。對於早期的癌症，結束治療後的定期追蹤的檢查，很多都是針對常見癌症轉移的器官作問診及檢驗，對於病人而言，可能會有「癌症轉移」更是在這段追蹤過程中的夢魘。對於癌症研究者來說，如果能研發抗癌處方抑制或限制癌細胞的轉移，雖不一定能清除腫瘤，但可以改變疾病進展的速度，讓癌症「轉性」，不啻為一個值得發展的方向，故此，本文將就近代腫瘤生物學中「癌症轉移」的機轉，做簡短的回顧及介紹。

癌症是如何轉移的？

「癌症轉移」是指癌細胞從體內原來的部位擴散至另一個部位，也是界定惡性腫瘤與良性腫瘤的一個重要的表現。一個癌細胞要移民到新的器官存活，繁殖，長大並不是一個簡單過程，它必須要經歷許多的步驟：

1. 首先，癌細胞要能與原發的腫瘤分離。
2. 要能侵犯到附近的正常組織並穿透組織的基底層 (basement membrane)
3. 接下來要能進入血管，隨快速的血液循環漂浮，而且不會死亡；癌細胞除了藉由血液循環也可以進入淋巴管，經由淋巴循環而轉移。
4. 在血液循環中，癌細胞會與血小板、淋巴

球、等血液中的成分相互作用，形成微小的腫瘤血栓。

5. 腫瘤血栓藉著心臟的動力，航向身體其他的器官，例如肝臟、肺臟、骨頭、及腦等。
6. 癌細胞藉由循環到達遠端的器官之後，癌細胞依附在組織的血管內壁。
7. 移民到新器官的癌細胞，必須具備一定的能力，穿透血管壁，重新分裂、繁殖、生長，並吸引血管內皮新生，才能順利完成這個旅程。
8. 轉移成功的癌細胞可以再重複上述的過程，再轉移到另外的器官。

在這個過程中，癌細胞還必須躲避體內免疫系統的攻擊，才能存活下來。

癌細胞如何獲得轉移的能力？

傳統的觀念裡，癌細胞是由一群遺傳基因不穩定且不斷分裂中的細胞所形成。此基因變異造成腫瘤組織裡細胞的多樣性 (heterogeneity)。在動物的實驗中，從血液中注射癌細胞，只有少於0.01%的細胞可以產生轉移，這代表了所注射的癌細胞在基因上並不是均質的，絕大部分的癌細胞在高速的血流中死去，僅有少數的細胞可以存活。因為產生癌細胞多樣性需要時間的，所以，過去轉移被認為是癌症發展晚期才出現的。

不過在老鼠的實驗中，如果從血流中注入體外實驗用的乳腺細胞株(非乳癌細胞)，它們可以在肺部存活一段時間，等到累積更多致癌基因變異後，再繁殖長大。所以癌症轉移是可以在癌症早期，甚至在癌症的前期

(pre-malignant phase)時就已經發生，只是不一定在發現原發腫瘤時被檢驗或掃描發現。

另外，許多基礎研究發現，癌細胞的“多樣性”不一定是長期分裂的結果。可能早在一開始，腫瘤就存在“腫瘤幹細胞”，提供了源源不絕的子代。雖然它們在腫瘤的存量非常低，但是非常的具有抗藥性，可以存活非常久的時間，所以有人用來解釋為什麼有的病人在原發腫瘤切除乾淨，經過好幾年之後才出現遠端的轉移。

癌細胞轉移理論

臨床上，並不是所有的癌症都會轉移，例如皮膚的基底細胞癌 (basal cell carcinoma)，是很少轉移的，也許用前述理論，可以解釋像這樣的皮膚癌在它癌化的過程，並沒有裝備好自己通過這些考驗。但另一方面，前面所提的轉移理論還是有很多不足的地方，例如：有的癌症，例如攝護腺癌，偏好到骨頭轉移，而大腸癌多肝臟轉移。為了解釋這種偏好某特定器官的轉移 (organotropism)，早在一百多年前Stephen Paget 提出了“Seed and Soil Theory”，來闡述這個現象，因為乳癌細胞喜歡利用乳汁中的鈣離子來促進生長，所以她們喜歡生長在鈣離子多的環境，例如骨頭。就好像中國人的成語「橘准為枳」，同樣的種子到了不一樣的生長條件，它的發展會不一樣。

在不同的組織，血管的分布，可得到的營養，氧氣，及結締組織條件都不一樣，當然不會適合每一個到此一遊又想住下的癌細胞生長的。這樣的環境會給癌細胞生存的壓力，挑選

能克服困難的癌細胞生存。通常能在這樣條件還能生長的癌細胞，也會比原發的母代細胞更具有生存優勢，例如更容易在轉移到下一個器官，或更不怕化學藥物治療。

由這個觀念繼續衍生，我們可以發現癌細胞與其生存環境(stroma)，是互動的，彼此影響的，所以也興起近代許多標靶藥物的研究與發展，例如，對抗血管新生治療。以 bevacizumab 為例，它是一個對抗血管新生的單株抗體，在轉移的非小細胞肺癌或轉移性大腸癌，與化學治療並用，可以略增整體的存活率2~3個月。這個成果對於艱苦抗癌的患者及陪伴的醫護人員，雖然帶來一點希望，並沒有帶來戲劇化的改變，許多研究也發現對抗血管新生的治療，將為腫瘤帶進抗藥性，使癌細胞不易被化療毒殺。這也代表癌症的轉移是一個非常複雜的過程，牽一髮而動全身，使用單一標靶治療，恐怕是無法對付這個怪獸，我們需要更多的研究及好的研究模型才能回答這些棘手的問題。

癌細胞的EMT

人身體的組織及器官是從受精卵細胞分裂及分化的結果，這樣才能在身體各司其職。胚胎開始分化時，會短暫的表達一些蛋白質，例如 Twist 蛋白，會帶給細胞活動力，讓它們移動到準備要分化成組織的位置，然後細胞再把這些蛋白的功能關閉，進一步分化成骨頭，或是其他上皮器官。所以先天缺乏Twist的人，外觀骨頭的縫合會有缺陷。在成熟的上皮組織中，細胞與細胞之間結合非常緊密，主要靠E-cadherin蛋白來連結，在癌細胞惡性

度變高的時候，E-cadherin的表達變少，細胞細胞之間的結合度下降，甚至開始重新表達胚胎時期早期的蛋白質，例如Twist， Snail等mesenchymal marker，這種上皮細胞的上皮蛋白表達變少，轉成表達中胚層蛋白的現象，被稱為epithelial-mesenchymal transition (EMT)。實驗室中，有EMT表達的細胞，移動能力變強，在動物實驗中，也比較容易轉移；臨床上，有表達上述mesenchymal marker的腫瘤患者，預後比較差，都可以呼應這個理論。

但是也有多的狀況，比較原發及轉移的組織EMT蛋白的表達，並沒有看見這樣的現象，加上腫瘤組織本身就是遺傳基因不穩定，發現某些蛋白的表達增加，也許只是癌細胞不穩定分裂的一種結果，所以這個理論過去受到不少病理科醫師的質疑，所以癌症研究者提出EMT是個可逆的反應：在轉移出去的時候，癌細胞經歷了EMT以獲得轉移的能力，當找到安身之處之後，再進行“MET”(mesenchymal-epithelial transition)變身回來。在實驗室裡，EMT的現象其實並不容易複製，除了實驗室的條件之外，很多時候，只看到mesenchymal marker的表達，E-cadherin表達變異不大，細胞移動及轉移的能力也未必與這些蛋白的表達相關。先把這個理論的爭議擱置一邊，我們也可以從這些討論知道，腫瘤的進展是一個持續變化的過程，mesenchymal marker的表達，除了來自癌細胞自己的過度表達之外，也深受環境的影響。許多發炎因子會刺激上皮細胞表達mesenchymal marker，而EMT的表現也非腫瘤所獨有，也常見在發炎的組織，造成組織纖維

化。所以EMT這個理論，巧妙的把發炎及癌症做連結；又因為癌細胞重新表達出原始胚層的蛋白質，EMT也把癌症的進展與癌症幹細胞做連結，給予癌症研究者許多挑戰及無窮的實驗空間。

癌細胞的self seeding

話說回來，飄流出去的癌細胞想要成功轉移到新的器官，過程非常的艱辛，如果，它又被血流帶回原發的器官，結果會是如何呢？理論上，回到自己的老家，應該是更舒適，長得更強壯。美國的一個乳癌研究團隊，做了一個有趣的實驗，他們在裸鼠身上左右乳腺組織各植入相同的人類的乳癌細胞株，形成雙側的乳癌，但僅在其中一側的癌細胞標記螢光，結果，在飼養一段時間後，在對側的腫瘤居然可以找到標記了螢光的癌細胞。這實驗告訴我們，circulating tumor cell是存在的，但是如果它們經由循環到了已經是腫瘤的地方，更容易生長。所以原發腫瘤的生長，不必是原來腫瘤的旺盛分裂的結果，也可以來自轉移，這種轉移到原來腫瘤發生的位置，臨床上當然不能稱作轉移，所以稱它為“self-seeding”。這個發現，也更增加了癌細胞的多樣性，因為self seeding的癌細胞已經經歷了血液循環的旅程，它們必然比原發的癌細胞更加惡性，更具生存的優勢。已經有一次成功的轉移經驗的癌細胞，更容易再養出惡性更高的細胞，到處轉移。臨床上，原發部位長得又大又快的腫瘤，通常合併有多處轉移，預後很差，可以代表這種非常aggressive re-seeding的結果。

結語

近代癌症生物學的發展，已經大大改變我們對轉移的理解：癌症轉移並不是單純由組織解剖構造的癌細胞順流而來生長結果，而是具有特定組織的偏好；癌症轉移並不是只有單向的轉移(原發處→轉移處)，而是雙向的過程(轉移處→原發處)；癌細胞的多樣性(heterogeneity)是轉移的原因也是結果；癌症轉移並不是晚期才發生的，而是可以在初期就存在。另外，除了致癌基因，腫瘤的生長也與組織環境、發炎的狀態，息息相關，在特定因子移除的時候，EMT的癌細胞可以MET。在每一個轉移步驟所需的基因變化，在努力不懈的研究中，已經多有發表。這些分子生物學的進展，除了讓我們更了解轉移是如何發生與形成的，也是抗癌治療的契機。因為癌症分子訊息的傳導，是如此的緊密的互相影響，目前看癌症的相關基因表現，也多使用基因群組的表達的高低，而非單看一個分子表現。所以在可預見的未來，治療癌症前，光是知道它在顯微鏡下的形態學，淋巴轉移數目，或是幾個基因突變與否，是不夠的，腫瘤科醫師也許會需要一組“分生套餐”，來評估“轉移風險”，不同的轉移，需要不同的標靶治療。以使用標靶藥物denosumab治療骨轉移為例，它不但降低骨轉移後的併發症，也延長了病人的存活，可以算是為這樣的概念作前鋒的臨床試驗，希望在未來新藥的進展上有更多的突破，讓癌症轉移也有被治癒的機會。

參考文獻

1. Fidler IJ: The pathogenesis of cancer metastasis: the 'seed and soil' hypothesis revisited. *Nature Reviews Cancer* (2003); 3: 453-8.
2. Langley RR, Fidler IJ: The seed and soil hypothesis revisited - the role of tumor-stroma interactions in metastasis to different organs. *Int J Cancer* (2011); 128: 2527-35.
3. Klein CA The Metastasis Cascade. *Science*(2008); 321: 1785-7
4. Comen E, Norton L, Massagué J: Clinical implications of cancer self-seeding. *Nat Rev Clin Oncol* (2011); 8(6): 369-77. 

