

■ 林愷悌

癌細胞 的漂流旅程

癌症蟬聯國人十大死因之首已數十年，但大部分的癌症病患都是死於癌症轉移。
癌症為什麼會轉移呢？不同的癌症喜好轉移的器官會不會一樣？
讓我們一起來探索癌症轉移的機制吧！



什麼是癌症

癌症，又稱惡性腫瘤，並不是指某個單一的疾病，而是許多不同疾病的通稱。這些疾病的共通點是體細胞的突變，由於外來致癌因子的刺激，造成致癌基因突變而過度激活，或腫瘤抑制基因突變而無法正常運作時，細胞的增殖與凋亡的平衡機制就會失衡，使得細胞不正常增生，而失控的細胞不斷分裂增生的結果就形成了腫瘤。

腫瘤剛開始時其周圍有若被膠囊包圍一般，擴散受局限，這時稱做良性腫瘤。但在一連串的突變之後，壞細胞會開始侵襲周邊的組織，腫瘤邊界因而變得不顯著，這時就稱為惡性腫瘤，也就是俗稱的癌症。

大多數的癌症都屬於上皮細胞癌，也就是人體內器官腔室外膜的上皮細胞所形成的腫瘤，如：肺癌、大腸癌、乳癌、胰臟癌、胃癌、攝護腺癌等都是。但除了上皮細胞外，其他細胞如免疫細胞、神經膠質細胞等也會形成癌症。當癌細胞在原器官開始不正常增生而長成一個團塊時，稱為原位癌，這時多半動動手術切除即可。

然而，若癌細胞開始侵襲周邊的組織，甚至透過血液流至全身器官而發生轉移時，情況就不是這麼樂觀了。統計資料顯示在癌症發生初期腫瘤尚未轉移時，其存活率比已發生轉移的病人高出3倍之多。這個現象在特定癌症中尤其明顯，如大腸癌或卵巢癌若能早期發現，其十年的存活率可高達9成以上，但若發生轉移了，存活率則降至1成以下。統計資料更顯示，大部分癌症病患的死因都是發生了轉移，但是轉移後的腫瘤為什麼會如此難治療呢？

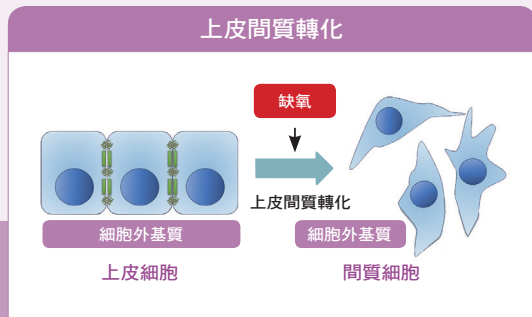
癌症轉移又稱為遠端轉移，指的是癌細胞從原位癌藉由侵入身體的血液及淋巴系統，漂流到身體的其他器官，終而在某特定器官停泊下來繼續生長的過程。發生轉移後的病情通常都不樂觀，主要是因為轉移過去的器官如：肺臟、肝臟、骨髓、腦等都是維持生命呼吸、代謝、支撐及中樞控制的重要器官，當轉移的範圍太大太廣，經評估切除後就無法存活時，就無法以手術切除。而癌末病患也因為這些重要器官被癌細胞占據了，導致多重器官衰竭，最終走到生命的盡頭。

因此，癌症轉移在癌症病程的發展上至關重要。以現今的醫療手段我們知道：得到癌症不見得是被判了死刑，但如果已經發生遠端轉移，病情鐵定不樂觀。若能有效地阻擋癌細胞的轉移，對於癌症病患的存活會有實質的幫助。科學家試圖從了解癌細胞的轉移機制找出關鍵的作用分子，期望能發展出有效阻擋癌細胞轉移的藥物。

癌細胞為何要轉移

癌細胞在生長分裂的過程中，會漸漸長成腫瘤團塊。隨著這個團塊越長越大，腫瘤中間的癌細胞會面臨空間氧氣養分不足的窘境，而感到難以生存。這就像都市裡的人口達到某個密度，就會有空間匱乏的問題，必須往衛星城市發展。而在癌細胞的世界裡，氧氣不足是細胞外移最關鍵的因素，因為細胞要生存不能沒有氧。因此，癌細胞在缺氧的環境下會引發一連串的訊號傳遞，使癌細胞（這裡指的是上皮細胞所形成的大部分癌症）從原本的上皮細胞型態轉化為間質細胞的型態。

癌症轉移在癌症病程的發展上至關重要，若能有效地阻擋癌細胞的轉移，對於癌症病患的存活會有實質的幫助。



當癌細胞在缺氧的環境下，細胞會進行一系列的上皮間質轉化，細胞型態因此由上皮細胞轉化為具有移動與侵入能力的間質細胞。

上皮細胞原本細胞間的黏結較強，移動能力趨近於零，如此才得以維持各個器官的固定形狀與功能；反之，間質細胞有很大的可塑性與移動力。因此當癌細胞從上皮細胞的型態轉化為間質細胞時，其移動力與侵犯力會大幅增加，因而開始往周邊組織移動，並會分泌酵素消化細胞外基質，也侵襲破壞鄰近的組織，最終移動至身體的循環系統。再藉由循環系統漂流全身，直到抵達適合該類癌細胞生長的环境，並在該處著陸生長。

過去對於癌症轉移的機制，多半認為是在腫瘤後期癌細胞才會開始轉移出去。然而近年來的研究發現，有些部位的癌症如乳癌，它們的癌細胞在腫瘤形成的初期，就已經有極少數癌細胞會轉化為間質細胞的型態，並藉由血管或淋巴管轉移出去而著陸在遠端器官，只是在原位癌及身體免疫系統的交互作用下並未在遠端器官形成腫瘤，而是處於暫時性的休眠狀態。而處於休眠狀態的癌細胞又是如何變化回快速生長的癌細胞，

並在遠端器官生成腫瘤，目前科學家對於其中的機制仍不是非常清楚。

癌細胞的轉移過程

一般認為癌細胞的漂旅程起始於原位癌組織內的血管新生，在缺氧的環境下，癌細胞除了會進行上皮間質轉化外，也會分泌細胞激素誘使血管及淋巴內皮細胞移動進入腫瘤並形成微血管及微淋巴管，以快速得到更多的氧與養分，同時癌細胞可以更容易移動到有微血管和微淋巴管的地方。在癌組織中形成的微血管及微淋巴管通常彎曲混亂，且孔隙較大較多。

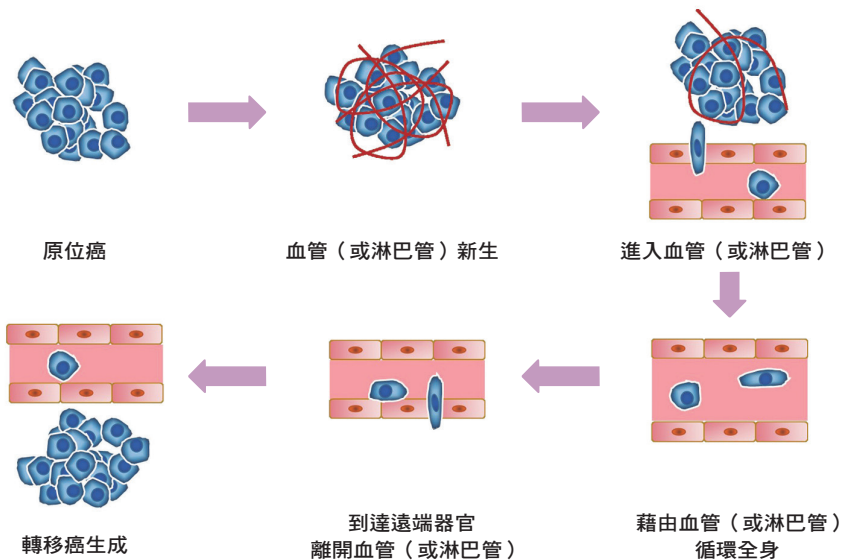
轉化後的癌細胞會開始分泌酵素分解附近的細胞外基質，並漸漸移動侵襲到新生血管或淋巴管的附近，再侵入血管或淋巴管內開始在全身各處循環，這時的癌細胞就稱為循環腫瘤細胞。這些循環腫瘤細胞會一顆或幾十顆聚集，若能成功存活並逃過身體免疫系統的追緝，假以時日就可能在遠端的器官著陸並爬出血管或淋巴管，在該遠端器官落地生根，從間質細胞再轉化回能快速分裂的細胞，並分裂增生形成第二顆、第三顆……第 N 顆的轉移腫瘤，最終侵占整顆器官，導致器官衰竭、病患死亡。

在癌細胞轉移的這段漂泊旅程中，一般認為有 3 個條件對於癌細胞能否成功登陸並長成新的腫瘤至為關鍵。

第一個條件是癌細胞在位癌時要能夠獲得移動與侵入的能力，才能夠從原位癌離開並分解細胞外基質，最終到達循環

最近已能從血液樣本中分離出非常少量的循環腫瘤細胞，藉以斷定病人的癌症種類與嚴重程度，並做病況的預估。

癌細胞的漂旅程



系統。第二個條件是癌細胞在循環系統中必須能夠獨自（或以極少的數量）生存，不需要貼附在細胞外基質上，並能逃過免疫系統的巡查，才能存活並隨著血液流竄全身。這時的癌細胞會處於不分裂而像是休眠的狀態，以最少的養分不倚靠別的細胞就能達到存活的目的。第三個條件是癌細胞在經由循環系統到達遠端器官時，必須能夠重新轉化回快速分裂的細胞，最後才會在該器官處形成轉移癌。

最近幾年因為診斷技術的進步，已能從血液樣本中分離出非常少量的循環腫瘤細胞，並能夠以它在血液中的數量與該細胞的細胞膜表面表現的分子去斷定病人的癌症種類與嚴重程度，並做病況的預估。更進一步可以針對循環腫瘤細胞做基因鑑定，深入了解病人腫瘤突變的基因有哪些，以決定未來治療的方針，這部分也就是現在常常在報章媒體上聽到的精準醫療。隨著對於癌細胞的漂旅程了解得更多，愈

有可能針對其中的關鍵機制設計出更有效的治療模式。

如何決定轉移的器官

在癌症轉移的研究中，有一個幾十年來一直懸而未解的問題是：癌細胞在循環系統裡時怎麼決定要轉移到哪個器官呢？科學家觀察到不同部位的癌細胞喜歡轉移的器官並不同，像攝護腺癌的細胞最喜歡去骨髓；大腸癌的細胞會先轉移到肝臟，然後才會發生肺轉移；黑色素瘤的細胞則是不管肺臟、肝臟、腦或骨髓都喜歡；乳癌更是依據亞型的不同而有不同的喜好。

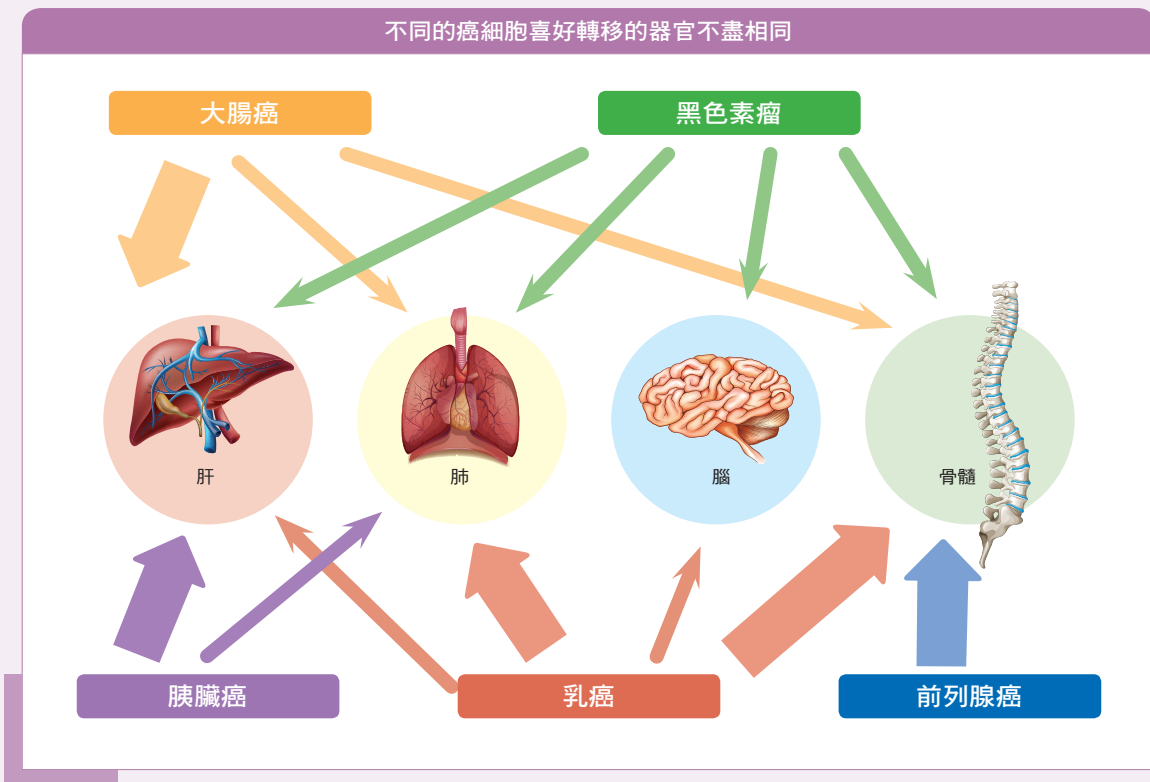
骨髓是所有乳癌細胞的亞型都喜歡去的器官，骨轉移約占整體有轉移病患的7成。但在其他的器官中，有些亞型特別容易去肺臟，另外則有其他的亞型特別青睞肝臟跟腦。究竟循環腫瘤細胞在漂流的途中，是如何決定它的落腳處呢？如果用人類的移動

模式來想像，落腳地點可能需要有適合的工作機會、空氣不能太糟、有東西可以吃、有好的教育環境培養下一代、房價可以接受等因素吧！對於癌細胞來說，可能也會因很多因素而決定落腳的地點，若能破解這個祕密，就能更了解癌細胞的轉移機制。

關於不同癌症對轉移器官有不同的喜好，目前有許多理論，其中最著名的有二。第一個理論認為癌細胞轉移的路徑決定了它會轉移過去的器官，這個理論在某些癌症中的確如此。譬如卵巢癌的細胞通常會隨著腹水移動沾黏到腹腔的其他器官如肝臟、橫隔膜、腸繫膜等部位，很少會轉移到腹腔以外的其他器官，攝護腺癌則是透過淋巴腺轉移到骨髓，很少轉移到其他的部位。

但這並沒有辦法解釋為什麼有些癌只會透過腹水轉移，而有些癌只會走淋巴管，也無法解釋為什麼乳癌細胞雖然會轉移到肺臟、肝臟、腦或骨髓，但其實最偏好轉移的器官還是骨髓。

因此有另一個理論，它是由外科醫生 Stephen Paget 在一百年前提出的「種子和土壤」理論。這個理論認為癌細胞只能在它適合的微環境中才能發芽生長，因此它只會轉移到與原器官相似的環境。這個理論被廣為接受，甚至在最近的研究論文中還指出，原位腫瘤在轉移前會先行釋放大量可幫助轉移的肥料在胞外泌體中，並把它運送至目標轉移器官。這顯示不同癌細胞組織對轉移到特定器官的確有趨向性，並在轉移前就做了事先的準備。



了解癌症細胞轉移的機制是能否戰勝末期癌症的關鍵，
若能夠找出癌症轉移的關鍵分子，就能設計出藥物來阻斷轉移的路徑。

我們現在知道這二個理論都有其正確的地方，也找到許多決定轉移地點的關鍵分子，整個機制看起來確實相當複雜。不管是癌細胞的特性、免疫系統的作用、腫瘤的微環境、轉移器官的微環境等因素，似乎都扮演著重要的角色。時至今日，其實我們並沒有完全搞懂這個問題，最關鍵的因素是什麼至今仍然眾說紛紜。

在筆者的實驗室中曾經試著把二株不同來源的人類卵巢癌細胞打入小鼠的尾靜脈中，結果一個月後發現其中一株細胞在肺臟形成了腫瘤，另一株細胞卻是回到卵巢中形成腫瘤。這個現象至今仍找不到原因，也是筆者未來會努力的方向。

針對癌症轉移有什麼選擇

傳統化療的藥物主要作用在殺死快速生長的細胞，但對於轉移癌細胞的效果十分有限，尤其循環腫瘤細胞在血液中是處於不分裂的狀態，化療其實對這類的細胞無技可施。這幾年在癌症的治療上有許多新的突破，像是免疫檢查點療法。雖然免疫檢查點療法並不是針對癌症轉移，而是活化免疫細胞對於癌細胞的敏感度，但對於

某些末期癌症還是有顯著療效，尤其是黑色素瘤及肺癌。

然而，在一些其他的癌症如胰臟癌或卵巢癌，免疫檢查點療法的效果卻十分有限。而目前真正針對癌症轉移的藥物研發成果十分稀少，市面上可以選擇的只有抑制血管新生這個機制的藥物，主要用於延緩癌症轉移的進程，目前已知對於晚期大腸癌的病人確有延緩壽命的效果。

總結而言，深入了解癌症細胞轉移的機制是未來能否戰勝末期癌症的關鍵，若能夠找出癌症轉移的關鍵分子，就能設計出藥物來阻斷轉移的路徑。譬如說在特定器官的轉移機制中，若能阻斷攝護腺癌細胞通往骨髓的路徑，就能精確地阻止攝護腺癌的轉移。希望在未來幾年內，能有更多針對癌症轉移的藥物面世，讓有癌轉移的病患可以有更多的選擇。

林愷悌

清華大學生物科技研究所
