

轉移性癌症治療另類思考—腫瘤休眠

文、圖/張金堅

台中澄清醫院外科

自從美國前總統尼克森簽署國家癌症法案(National Cancer Act)，至今已有40個年頭。癌症診療水準已有長足的進步：癌症的整體五年存活率，從1990年代所謂第二代化學治療藥物陸續上市以來，至今癌症相關死亡率已經下降了24%。尤其是自從2003年，人類基因組計劃(human genome project)完成人體基因定序後，人類對癌症的認識和治療又往前邁進了全新的一大步。標靶治療如雨後春筍般的大量問世，尤其是針對新發現致癌信號機轉的藥物。但仍有許多腫瘤在發現時仍已是末期，且對當前治療方式最終仍產生抗藥性。因此，一個過去常被提起的觀念再度縈繞在大家的耳際：何不與腫瘤和平共處？也就是腫瘤休眠(tumor dormancy)。

什麼是腫瘤休眠？

臨床上，常有許多淋巴瘤、乳腺癌、攝護腺癌等腫瘤病人接受藥物或手術治療後長時間沒有疾病症狀，但是在血液中卻還是能檢測到腫瘤細胞(circulating tumor cells, CTC)，卻未見腫瘤復發或惡化。由於這些循環腫瘤細胞半衰期短（通常<24小時），因此必然存在另外一個部位進行腫瘤細胞的複製以補充CTC，從而使這些細胞數年內保持在低水平狀態。另有文獻報導直腸癌病人在術前骨髓檢查發現有直腸癌細胞，行根治手術後，無病生存3年以上者達63%。這些都間接證明休眠細胞的長期存在是腫瘤復發和遠端轉移的根源之一。因此瞭解腫瘤休眠的發生機制及對休眠腫瘤細胞的減滅措施將對腫瘤的臨床治療提供重要的理論基礎。

腫瘤休眠是指腫瘤細胞在人體內長期存在而沒有明顯生長的一種狀態。腫瘤休眠可以分為腫瘤塊休眠(tumor mass dormancy)和腫瘤細胞休眠(tumor cell dormancy)或細胞休眠(cellular dormancy)兩種。前者是指腫瘤細胞仍然分裂，但由於血液供應受限或免疫系統被啟動的原因，腫瘤大小在長時間內無明顯改變；後者是指腫瘤細胞進入靜止在細胞週期的G0-G1階段，既不增殖也不凋亡，但仍具有增殖的潛能。

早期乳腺切除後處於臨床無病狀態的乳腺癌病人中，術後10-20年的復發率穩定在1.5%左右。臨床癌症休眠還常見於甲狀腺癌、腎癌、攝護腺癌以及B細胞淋巴瘤和黑色素瘤，而肺癌和結腸癌很少出現這種現象。

腫瘤休眠的機轉

事實上，腫瘤休眠的現象早於1864年就被White提出⁽¹⁾，指在原發腫瘤切除後很長時間才發生全身或局部的腫瘤復發。令人感到興奮的是，處於腫瘤休眠的病人，如同處於慢性疾病病人疾病完全控制的狀態，沒有臨床症狀和發現。1954年，Hadfield 首先用休眠一詞來描述長期存在於人體但又沒有明顯增殖的惡性腫瘤細胞⁽²⁾。他觀察到在部分乳腺癌、黑色素瘤、直腸癌等固體瘤中，在原發腫瘤切除後2年以上，甚至40年以後出現復發！而推測殘存的腫瘤細胞很可能是進入了一種分裂停滯狀態。並用休眠一詞來描述這些長期存活而又沒有明顯增殖的惡性腫瘤細胞的生存狀態。另一方面，Holmgeren等在研究血管生成與腫瘤生長的相關性過程中，發現了腫瘤體積之所以不增加，是因為增殖與凋亡取得了平衡⁽³⁾。

1971年，美國哈佛醫學院福克曼博士(Judah Folkman)發表了這樣一個實驗⁽⁴⁾：他把黑色素細胞癌細胞注入抽乾了血液的甲狀腺，結果細小的黑色素瘤一直只有筆尖大小，不見增長。他又把腫瘤與血管接通，腫瘤在10-15天內增大了100多倍。因此，他提出假設，腫瘤生長必須依賴於血管的生成，也就是後來廣為人知的血管不充分新生(insufficient angiogenesis)假說。為了支持和證明這一假設，世界各國科學家進行了廣泛的研究。發現當直徑很小的微小轉移灶內的癌細胞處於無血管生成時，雖然癌細胞的增殖速度與原發灶的癌細胞增殖速度可以相近，但由於尚無血管生成，癌細胞仍長期處於休眠狀態。正是因為轉移灶內的癌細胞在缺乏毛細血管提供的營養而處於「飢餓」狀態下，所以癌細胞的凋亡速度非常快，凋亡與癌細胞的增殖處於相對平衡狀態，使微小轉移灶處於潛伏期而不增長。但是，一旦腫瘤血管系統在轉移灶內形成，癌灶則進入血管期，由於新的血管生成提供給癌細胞以足夠的營養，癌細胞的凋亡速率明顯下降，使癌細胞的凋亡和增殖之間的平衡被破壞，這時癌細胞瘋狂增長，危害機體健康。

事實上，直到目前，腫瘤休眠的機轉仍是眾說紛紜，百家爭鳴。在腫瘤塊休眠的部分，最廣為接受的是Hippo(Hpo)信號通路(signal pathway)⁽⁵⁾。這一信號通路最早是在果蠅身上發現的。Hippo信號通路參與

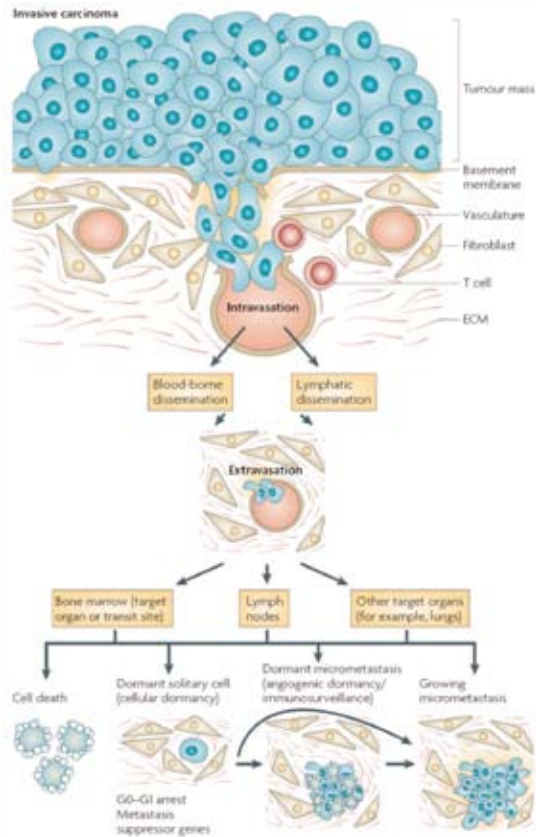


圖1 腫瘤休眠在癌症進展的過程中扮演重要的角色⁽⁶⁾。

調節細胞接觸抑制、器官大小和腫瘤的發生。Hpo信號中樞是一個激酶級聯 (kinase cascade)，包括Hpo、Salvador、Warts和Mats (圖2)，在果蠅身上，這四個基因中的任何突變都會導致成年附屬器官過度生長，如眼睛或翅膀。YAP是哺乳動物Hpo通路的主要效應器官(effector)；在人類，YAP是一種候選致癌基因(candidate oncogene)，在多種腫瘤中擴增(amplified)。哺乳動物中，Hpo通路可以適時地迅速阻止器官生長，達到總開關的作用。雖然，關於這種非同尋常的平衡機制知之甚少，但這可能是保持休眠乳腺癌細胞池(pool of dormant breast cancer cells)大小不變的機制。當然並不能排除其他保持器官大小穩定、穩定休眠狀態的機制，如生長因子、基因變化，營養狀態等。

另一方面，在腫瘤細胞休眠或稱細胞休眠的機轉部分，最有名的是ERK(Ras extracellular signal regulated kinase) 通路與p38通路間的平衡關係⁽⁶⁻⁸⁾。ERK通路在

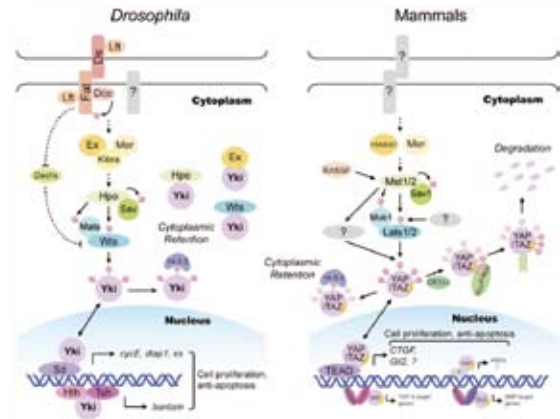


圖2 Hippo signal pathway — Hippo信號通路是一條細胞抑制生長性信號通路，在進化過程中非常保守，多細胞動物果蠅 (圖左)、哺乳動物 (圖右) 中都存在Hippo。最早研究人員在果蠅中就發現Hippo通路的新的細胞信號傳導途徑對器官大小的調控具重要的作用。例如剔除該通路中的激酶基因Mst1/2導致小鼠肝臟過度生長至正常大小的4倍。Hippo通路的蛋白激酶能夠導致YAP和TAZ轉錄輔激活因子的磷酸化和失活進而抑制細胞增殖，促進細胞凋亡⁽⁵⁾。

許多細胞生長過程中具有重要角色，在癌症休眠機轉中被認為是參與在細胞高度增殖時的有絲分裂信號；相對的，p38通路被認為是參與細胞週期停滯(arrest)和誘導凋亡(apoptosis)的作用，誘導腫瘤細胞停滯在G0/G1期。因此，高的ERK/p38比通常表明較高比率的細胞增生和較低比率的細胞休眠。

一言以蔽之，人體的正常細胞是精子和卵子受精後，經過多次的反覆分裂增殖後，一部分細胞停止增殖，即進入了休眠狀態。調節這種增殖的是信號傳遞系統、凋亡等。癌症的發生是由於多基因異常，導致休眠的結構出現破綻而重新開始無限增殖狀態。而且獲得了血管新生能力和浸潤能力，惡性度更高並伴隨著致死性的轉移。

腫瘤休眠在轉移性腫瘤治療上的應用

晚期癌症治療有幾個重要觀念：(1)正視腫瘤的存在，要有與腫瘤長期共存的準備；(2)要有足夠的抵抗力和營養支持，避免併發症，為與腫瘤長期共存創造條件；(3)個人化治療使腫瘤休眠，而不一味追求腫瘤縮小或消失。

腫瘤休眠療法應用在轉移性癌症，簡單的說，就是想辦法讓無發根除的轉移性腫瘤處在「休眠」的狀態。目前研究最多的，就是藉由控制ERK/p38比例來使腫瘤維持休眠⁽⁹⁾，但這樣的研究離臨床應用仍有一段很大的距離。而現有的治療方式來達到腫瘤休眠其實很多。目前的一些保守性治療(palliative therapy)，並沒有使休眠腫瘤的作用：如手術切除部分腫瘤雖能達到減瘤的目的，但不能使殘留的腫瘤休眠。加之外科手術對人體是一巨大創傷，可能破壞病人帶瘤生存的條件。放射治療，也是一種減瘤方式，由於放射線本身也可破壞正常細胞，因此必須降低劑量，不間斷療程，療效並不追求瘤體的壞死消失，而是使放射後的癌細胞處於被抑制狀態，從而達到使腫瘤休眠的作用。

目前最常用的腫瘤休眠方法仍是化療，但與傳統化療不同，並不要求通過化療使腫瘤減小或消失，而是適度的化療，使活躍生長和高侵犯性的癌細胞得以遏止，使之處於不活躍狀態。化療藥物並不是只有對癌細胞本身發揮作用，化學治療對癌細胞周遭的環境也會產生影響。這其中受到相當大注意的即是腫瘤新生血管(tumor neovasculature)。自從1986年mitoxantrone首先被證實具有抗血管新生作用(anti-angiogenic effect)後，幾乎大多數的抗癌藥物均被證實或多或少具有抗腫瘤新生血管的作用。

所謂適度化療通常是低劑量而不間斷療程，也就是所謂的鐘擺式化療(metronomic chemotherapy)。以抑制癌細胞使腫瘤不能迅速增長為原則，使腫瘤能原位休眠，為帶瘤生存創造條件。藥物的選擇上擬使用療效確切毒性較低的藥物，如 methotrexate, cyclophosphamide, UFT等。標靶治療是腫瘤休眠療法中最有前景的治療手段。抗血管內皮生長因子(VEGF)單株抗體如癌思停(bevacizumab, Avastin)是目前最成功的一個抗新生血管的標靶治療藥物，可抑制內皮細胞增生和新生血管形成，延緩腫瘤的生長和轉移。目前腫瘤休眠療法在臨床抗癌治療中已獲得明顯的進展。另一方面，目前中藥在腫瘤病人術後或放化療後的無病階段使用極為普遍，研究顯示中藥也極有可能通過誘導或維持腫瘤休眠狀態，從而防止腫瘤復發。

結語

隨著基因圖譜的解謎，越來越多致癌信號機轉被

發現。有關腫瘤休眠和復發機制一旦闡明，可通過研發標靶藥物及合併適量的化學治療，清除或控制這些持續存在的腫瘤細胞，從而控制腫瘤的轉移和復發。希望有一天，我們在面對末期癌症的時候，也能像治療高血壓、糖尿病之類的慢性病一樣（這些疾病至今也是無法根治的）。透過藥物的循序調整，與疾病和平共處，並繼續維持有生活品質的人生旅程。

參考文獻

1. White EG, Battle Creek MI: An Appeal to Mothers. Seventh-Day Adventist Publishing Assoc 1864; 5-32.
2. Hadfield G: The dormant cancer cell. Br Med J 1954; 2: 607-610.
3. Holmgren L, O'Reilly MS, Folkman J: Dormancy of micrometastasis: balanced proliferation and apoptosis in the presence of angiogenesis suppression. Nat Med 1995; 1: 149-153.
4. Folkman J: Tumor angiogenesis: therapeutic implications. N Engl J Med 1971; 285: 1182-1186.
5. Pan D: Hippo signaling in organ size control. Genes Dev 2007; 21: 886-897.
6. Aguirre-Ghiso JA: Models, mechanisms and clinical evidence for cancer dormancy. Nature 2007; 7: 834-846.
7. Aguirre-Ghiso JA, Liu D, Mignatti A, et al.: Urokinase receptor and fibronectin regulate the ERK(MAPK) to p38 (MAPK) activity ratios that determine carcinoma cell proliferation or dormancy in vivo. Mol Bio Cell 2001; 12: 863-879.
8. Ranganathan AC, Adam AP, Aguirre-Ghiso JA: Opposing roles of mitogenic and stress signaling pathways in the inductions of cancer dormancy. Cell Cycle 2006; 5: 1799-1807.
9. Brackstone M, Townson JL, Chambers AF: Tumor dormancy in breast cancer: an update. Breast Cancer Research 2007; 9: 208-214.