

## 認識動物癌症殺手

文·圖／劉振軒

根據衛生署統計，惡性腫瘤已成為臺灣國民最主要的死亡原因之一，對於伴侶動物亦然。2011年我們調查臺北市587隻家犬的死因，發現癌症高居第三位，在歐美則早已躍居第一名，由此可見，癌症醫學在人類醫學與動物醫學的重要性均與日遽增。隨著生活及知識水平的提高，國人飼養動物作為生活伴侶的情形日益增加，更由於動物醫療與照護品質的提升，動物的壽命也逐漸增加，犬平均年齡已由1930年代的7歲延長至目前12歲，因此近十餘年來犬老年性疾病已名列死因的前幾名。

分析1995至2011年共11424例動物外科病理檢體，腫瘤占7035例（61.6%），送檢最多之物種為犬（占84.0%），次為貓（11.9%）及非犬貓（1.4%）。以腫瘤來源分析，依次為皮膚、乳腺、軟組織及生殖道。依物種比較，犬腫瘤最多為乳腺癌及肥大細胞瘤（mast cell tumor）；而貓也以乳腺癌最多，其次為淋巴瘤、疫苗相關肉瘤（vaccine-associated sarcoma）及鱗狀上皮細胞癌（squamous cell carcinoma）。乳腺癌是雌犬最常見的腫瘤，好發於10至12歲，近50%犬的乳腺腫瘤為惡性，貓更高達90%。又分析1994至2003年臺北市立動物園108例哺乳類動物腫瘤，最常見依序為乳腺癌、子宮平滑肌瘤、淋巴瘤、肝癌及皮膚鱗狀上皮細胞癌；37例鳥類腫瘤以淋巴瘤最常見，深受遊客喜愛的大象馬蘭和無尾熊則分別罹患纖維肉瘤和淋巴瘤。

目前僅知乳腺腫瘤的發生可能與內分泌荷爾蒙有關，但也有報告指出與品種、營養或病毒有關。在尋找犬乳房腫瘤預後的生物標記中， $\alpha$ -Enolase（ENO1）是一個重要的醣解酵素，在許多人類癌症的發生過程中（包括乳癌），扮演一定程度的角色。Krüppel-like factors（KLFs）是生物和生理系統的一群重要調節因子，在癌症的細胞增生、分化和存活所扮演的角色也被廣泛的研究。利用免疫組織化學染色法，研究ENO1和KLFs在犬乳房腫瘤中的表



臺大附設動物醫院有電腦斷層掃描及核磁共振儀等高階儀器，進行動物癌症診斷。

狗的腫瘤病例送檢最多，占8成以上。圖為犬罹患口腔黑色素瘤並轉移至頸部淋巴結。

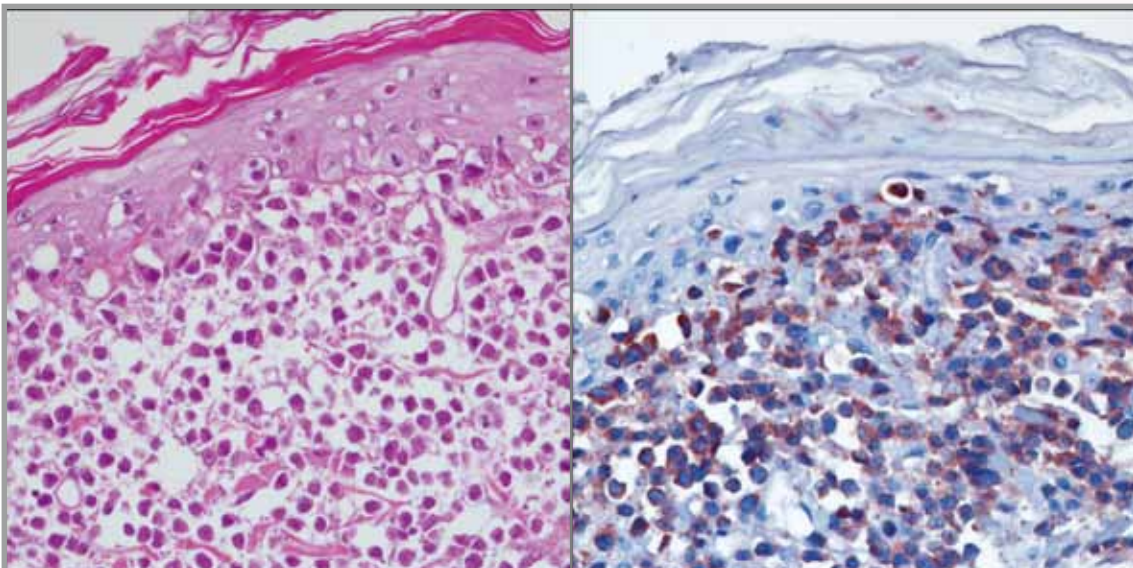


現，結果發現兩者的高度表現皆和犬乳房腫瘤預後較差有關。另外，部分肥大細胞瘤是因為肥大細胞膜上一個生長因子受體CD117的功能或表現失調，或可以標靶治療，如荷爾蒙治療乳腺腫瘤或CD117的功能性抑制劑治療肥大細胞瘤等。

惡性腫瘤之所以造成高死亡率，除了腫瘤本身生長之速度與轉移外，腫瘤旁屬症候群（paraneoplastic syndromes）的發生亦為重要因素之一。臨床表現包括惡病質、高血鈣或

低血糖、肥大細胞瘤引起高組織胺血症、肥厚性骨關節病變、貧血、散播性血管內凝血、白血球增多症、泛血球缺乏症、血小板減少症、多細胞血症、高蛋白質血症、腎病症候群、發熱、肌無力及多發性肌炎等。這些症狀除可提高臨床獸醫師對於腫瘤的警覺性外，亦可在治療腫瘤時提供輔助療法以緩解症狀。

目前臺灣獸醫界對於犬腫瘤的診斷，臨床上常用的包括理學檢查、X-光及超音波，而臺大動物醫院也引進電腦斷層掃描儀（CT）及核磁共振（MRI）等高階影像儀器。病理上則有細胞學及解剖病理，後者除例行切片檢查外，尚有組織化學染色、免疫組織化學染色及電子顯微鏡觀察。在小動物腫瘤之治療，最常用為外科切除及化學療法。然而化學療法僅對於淋巴瘤、肥大細胞瘤及犬傳染性性器腫瘤等具有較佳的效果，其他惡性腫瘤如果外科切除無法奏效時，則往往束手無策，因此必須轉而發展放射線物理治療、免疫療法及基因療法以提升治療效果，延長生命並減輕痛苦，目前仍屬實驗或與醫學中心合作試驗階段。

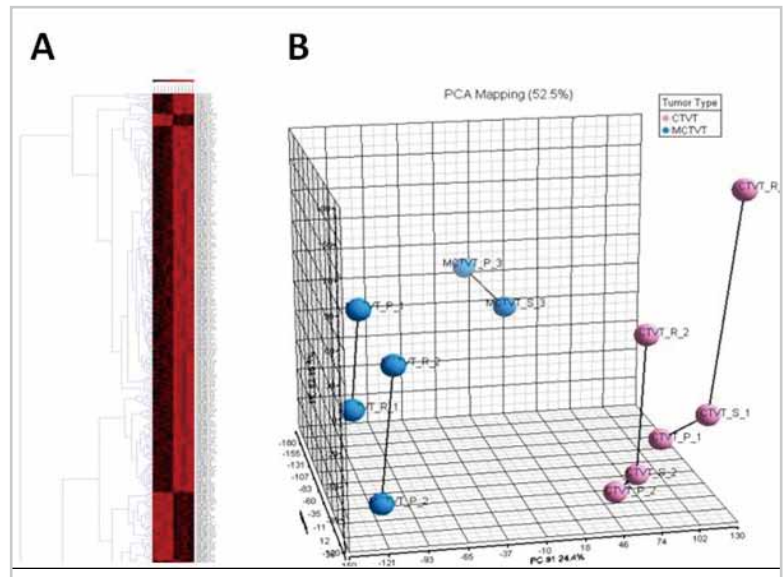


犬親上皮T-細胞淋巴瘤及陽性CD3免疫組織化學染色。組織化學染色為常用之病理診斷方法之一。

運用基因表現微陣列分析促進惡性腫瘤生長之特異性基因。

(A) 運用階層分群法 (hierarchical clustering) 比較不同腫瘤的基因表現差異。橫向標示不同的腫瘤，縱向分析各基因的表現。紅顏色的深淺顯示各基因的表現量，並由階層分群法比較各腫瘤其基因群表現的型態，進而找出和惡性腫瘤生長相關的特異性基因。

(B) 運用PCA mapping比較不同腫瘤的基因群表現差異。各點為腫瘤不同生長時期的基因群表現。紅跟藍分別是犬傳染性器腫瘤 (canine transmissible venereal tumor; CTVT) 及較惡性鼠源的犬傳染性器腫瘤 (mice-derived canine transmissible venereal tumor; MCTVT)。




為了改善並精進動物癌症之預防、診斷與治療，臺大生物資源暨農學院獸醫專業學院設立「動物癌症醫學研究中心」，並在附設動物醫院成立「動物癌症治療中心」。目前研究重心為早期診斷技術與新型癌症療法的開發，在癌症診斷方面，使用基因表現微陣列分析犬隻癌症的基因表現種類與差異，選擇在癌症組織中會高量表現的基因作為診斷的分子標記。當分子標記的表現量低時，腫瘤傾向於良性，患犬癌症復發率相對較低，且預後之存活時間亦較長。

在癌症的療法研發方面，已研發出一新型的免疫療法，使用來自於大鼠的上皮生長因子 (epidermal growth factor-2)，對於患犬進行基因治療。基於犬惡性乳腺腫瘤會表現大量促進惡性細胞生長的上皮生長因子，因此對患犬授予來自大鼠的同類基因，犬隻的免疫系統會辨識此一外源性物質而啟動免疫反應；此反應同時會針對表現同類因子的乳腺腫瘤細胞進行攻擊，進而達到殺滅腫瘤的功效。此外，犬口腔黑色素瘤因手術無法完全切除、復發率及轉移性高。針對此一惡性腫瘤，我們開發出融合細胞疫苗。該疫苗乃採取健康犬的樹突細胞 (dendritic cells)，與患犬的黑色素瘤細胞進行細胞融合製作而成。融合後的樹突細胞能全面接受並辨識黑色素瘤的腫瘤抗原。經由皮下注射該細胞疫苗，樹突細胞會將這些抗原呈現給體內的T淋巴球，進而活化其免疫反應來對抗腫瘤。

至於如何早期發現並預防腫瘤的發生，幾點建議如下：(1) 定期的健康檢查；(2) 注意動物身上是否有不明原因腫塊產生；(3) 是否有長期無法癒合之傷口；(4) 是否有唾液分泌過多或流鼻血及食慾不振、體重異常減輕、呼吸或排泄困難等異常現象出現；(5) 有無異常神經症狀的出現；(6) 注意不明原因所引起之血尿或分泌物；(7) 雄犬之隱睪症可能會引起腫瘤發生，宜儘早矯治；(8) 雌犬儘早進行絕育，可防癌且斷絕未來發生子宮蓄膿的可能性。

展望未來，動物腫瘤醫學的研究，有幾個方向值得關注：(1) 隨著動物老化、遺傳及環境變遷，腫瘤病例將不斷增加，人類醫學對於腫瘤診治方法將被廣泛應用於動物腫瘤之診治，如犬乳房腫瘤已獲證實是研究人類乳癌相當合適的動物模型，歐美等國已展開致癌機轉

的研究與新藥開發；(2) 腫瘤醫學研究將是生命科學領域中最重要項目，而應用動物模式探討人類腫瘤發生機序及防治，勢必成為比較醫學之重要課題；(3) 國內唯一醫學與獸醫學並蓄的臺大，應合作成立全方位腫瘤醫學研究中心，可望創造更多突破性的成果；(4) 積極建立國內動物腫瘤登記制度，作為腫瘤學研究之素材。

由於犬與人類擁有的基因組成比小鼠更為近似，且犬和人類幾乎暴露在相同的生活環境和危險因子之中，因此在犬身上自然發生的腫瘤 (Spontaneous tumors) 與人類的腫瘤發生有極多相似之處。所以，瞭解動物的癌症除了可以提供動物較好的醫療品質，也可作為人類癌症醫學的研究素材，並進一步對人類癌症醫療有所貢獻。 (本專題策畫／農藝學系盧虎生教授&醫學檢驗暨生物技術學系方偉宏教授)

## 參考文獻：

- [1] Liu CH, Chang CH, Chin SC, Chang PH, Zhuo YX and Lee CC. 2004. Fibrosarcoma with Lung and Lymph Node Metastases in an Asian Elephant (*Elephas maximus*). *J Vet Diagn Invest.* 16: 421-423.
- [2] Liao AT, Chu PY, Yeh LS, Lin CT, Liu CH. 2009. A 12-Year Retrospective Study of Canine Testicular Tumors. *J Vet Med Sci.* 71:919-923.
- [3] Yu WY, Chuang TF, Guichard C, El-Garch H, Tierny D, Laio Albert TC, Lin CS, Chiou KH, Tsai CL, Liu CH, Li WC, Fischer L, Chu RM. 2011. Chicken HSP70 DNA Vaccine Inhibits Tumor Growth in a Canine Cancer Model. *Vaccine.* 29: 3489-500.
- [4] Chu PY, Hsu NC, Liao AT, Yeh KT, Hou MF and Liu CH. 2011. Elevated Kruppel-like factor 4 transcription factor in canine mammary carcinoma. *BMC Vet Res.* 7: 58.
- [5] Chu PY, Hsu NC, Liao AT, Shih NY, Hou MF and Liu CH. 2011. Overexpression of alpha-enolase correlates with poor survival in canine mammary carcinoma. *BMC Vet Res.* 7: 62.
- [6] Chu PY, Zhuo YX, Wang FI, Jeng CR, Pang VF, Chang PH, Chin SC, and Liu CH. 2012. Spontaneous neoplasms in zoo mammals, birds and reptiles in Taiwan-a 10-year survey. *Anim Biol.* 62: 95-110.

誌謝：本文撰稿期間，承臺大生物資源暨農學院獸醫專業學院及動物癌症醫學研究中心廖泰慶老師、林辰栖老師、嘉義市天主教聖馬爾定醫院病理科朱旆億主任、許家達醫師、簡耀君獸醫師及實驗室歷年畢業研究生協助提供資料，特此致上衷心謝意。



### 劉振軒小檔案

現任臺大生物資源暨農學院附設動物醫院院長、動物癌症醫學研究中心主任及中華民國獸醫學會理事長。1977年畢業於臺大獸醫學系，役畢1979年進入位於苗栗縣竹南鎮的臺灣養豬科學研究所（今更名為財團法人臺灣動物科技研究所）病理生物系服務至1999年，其間兩度獲國科會獎學金赴美進修，於1985年獲Iowa State University獸醫病理碩士，1992年獲University of California-Davis比較病理學博士。1999年返回臺大獸醫學系任教，曾任獸醫學系主任、獸醫專業學院院長及中華民國比較病理學會理事長，研究領域為比較病理學及人畜共通傳染病。