

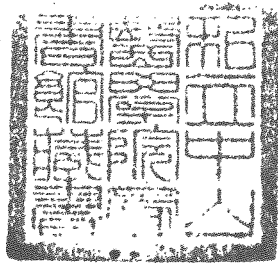
R
068.8
→454

私立中山醫學院醫學研究所碩士論文

Master Thesis, Institute of Medicine Chang Shan
Medical and Dental College

人類實質性腫瘤染色體之研究

(Chromosomal Studies in human solid tumors)



指導教授：李宣佑博士 (Shuan-Yow-Li, PHD)

研究生：洪惠娟 (Wei-Mei Hung)

中華民國八十四年六月 (June, 1995)

中山醫學院圖書館



C032783

本論文為中山醫學院授予以理學碩士學位之必備條件之一，
經中山醫學院醫學研究所碩士論文考試委員會審查合格及
口試通過。

口試委員

台灣大學醫學院生化所研究所教授

林仁混 博士

林仁混

私立中山醫學院生化研究所所長

王朝鐘 博士

王朝鐘

私立中山醫學院醫學研究所
(論文指導教授)

李宣佑 博士

李宣佑

中華民國八十四年六月

目 錄

ABSTRACT	1
摘要	3
第一章 序言	5
第二章 材料與方法	9
2.1 實驗材料	9
2.1.1 實驗樣本	9
2.1.2 實驗試藥	9
2.1.3 配製法	11
2.1.4 儀器	12
2.2 實驗方法	13
第三章 結果	15
第四章 討論	22
4.1 腦瘤染色體分析之討論	22
4.1.1 腦膜瘤	22
4.1.2 星狀細胞瘤	23
4.1.3 多形性神經膠母細胞瘤	24
4.1.4 其他腦瘤	25
4.2 大腸直腸癌染色體分析之討論	26
4.3 胃癌染色體分析之討論	27
4.4 總結	28
附表	30
表一：收集 41 例腫瘤之分類	30

表二：腦部腫瘤(BRAIN TUMOR)病人的臨床資料及病理診斷.....	31
表三：14例 BRAIN TUMORS 染色體研究之依據.....	32
表四：18例大腸癌(COLORECTAL ADENOCARCINOMA)病人臨床資料與病理診斷.....	33
表五：18例大腸直腸癌染色體研究的依據.....	34
表六：胃癌(GASTRIC ADENOCARCINOMA)病人的資料與病理診斷.....	35
表七：9例胃癌之細胞遺傳學研究的核型圖.....	36
染色體核型圖.....	38
BCA-1 核型圖.....	38
BCA-9 核型圖.....	39
BCA-10 核型圖.....	40
BCA-11 核型圖.....	41
BCA-13 核型圖-1.....	42
BCA-13 核型圖-2.....	43
BCA-13 核型圖-3.....	44
BCA-13 核型圖-4.....	45
BCA-15 核型圖.....	46
BCA-16 核型圖.....	47
CCA-1 核型圖.....	48
CCA-4 核型圖-1.....	49
CCA-4 核型圖-2.....	50
CCA-4 核型圖-3.....	51
CCA-14 核型圖-1.....	52
CCA-14 核型圖-2.....	53
SCA-1 核型圖-1.....	54
SCA-1 核型圖-2.....	55
SCA-1 核型圖-3.....	56
SCA-1 核型圖-4.....	57

SCA-1 核型圖-5.....	58
SCA-1 核型圖-7.....	59
SCA-1 核型圖-8.....	60
SCA-1 核型圖-9.....	61
SCA-1 核型圖-10.....	62
SCA-4 核型圖-1.....	63
SCA-4 核型圖-2.....	64
附圖一：惡性膠質瘤(MALIGNANT GLIOMAS)常發生染色體異常斷裂的位置.....	65
附圖二：本文研究發現在腦瘤發生染色體異常斷裂的位置和 ONCOGENE 的位置.....	66
附圖三：胃癌常發生染色體異常斷裂的位置.....	67
附圖四：本文研究中胃癌常發生染色體異常斷裂點及 ONCOGENE 所在的位置.....	68
附圖五：已發現位在染色體位置的 ONCOGENE.....	69
參考文獻.....	70

Abstract

Cytogenetic studies were performed on 41 human solid tumors, including 14 brain tumors , 18 colorectal adenocarcinomas and 9 gastric adenocarcinomas.

Chromosomal analysis of the 14 brain tumor cells shows that loss of chromosome 22 or Y are the most frequent chromosome variation. Structural rearrangements are also seen in two brain tumors(Bca-1 and Bca-13).

The chromosomal rearrangement contains deletions, unbalanced translocation and inversion, and aberrations in chromosome are the most common.

The most frequent chromosome changes were trisomy 7 , trisomy 8 , trisomy 13 and losses of sex chromosome in colorectal adenocarcinomas.

Chromosomal studies of 9 gastric adenocarcinomas , one case (Sca-1) were near-diploid and near-triploid, the most frequent chromosome abnormalities were trisomy 8 , trisome 9 and trisomy 20, and balances translocation between chromosome 6q12 and 12p13 , tri-

somy 7 and tetrasomy 7 are also seen in another gastric adenocarcinomas (Sca-4).

Cytogenetic studies of the 41 human solid tumors, 15 cases (36.59%) have normal karyotype Y, 26 cases (63.41%) show chromosomal abnormalities, In these 26 cases, trisomy 7 (31%) and losses of sex chromosome (67%) are the most frequent chromosomal abnormalities.

The breakpoints in brain tumor abnormal chromosomes are 1p35, 1q21, 1q25, 1p21, 3p21, 3q21, 4q11, 4p11, 5p12, 5q13, 8p12, 12p13, 12q24, 13p11, 14q22, 15p13 and 3p11, and those found in gastric adenocarcinomas are 1p16, 3q25, 3p13, 3q11, 4p11, 6q12, 6q25, 6q27 and 12p13.

Some of the break points that found in those tumors are involved in locations of contain oncogene, our data confirmed preferential break points and location of oncogene, such as 1p35-1ck, 3p22-erb-A2, 4q11-kit, 6q24-mas-1 and 1p36-fqr.

摘 要

利用細胞遺傳方法(cytogenetic study)分析 41 例人類實質性腫瘤組織(human solid tumors)之染色體，其中有 14 例是屬於腦瘤(brain tumors)，18 例屬於大腸直腸癌(colorectal adenocarcinomas)和 9 例屬於胃癌(gastric adenocarcinomas)。

在 14 例腦瘤染色體研究，有 4 例(28%)是正常染色體核型圖，10 例(72%)是異常染色體核型圖，其中 8 例為染色體數目的異常(以二種或二種以上核型圖共同存在)，在這些數目異常以 monosomy 22 和性染色體遺失最普遍，染色體構造上異常有 2 例(Bca-1 和 Bca-13)。二者共同特點是第 1 對染色體產生改變，包括缺失，不平衡轉位，倒轉之異常。

大腸直腸癌(colorectal adenocarcinomas)在癌症治療過程中，死亡率僅次於乳癌和肺癌的主要一種惡性疾病，在本文收集 18 例大腸直腸癌的染色體研究有 5 例(28%)為正常核型圖，13 例(72%)為不正常核型圖，在 18 例中有 4 例為正常核型圖和性染色體遺失二者共同存在，有 9 例是三種以上核型圖存在，大部分數目異常有 trisomy 7. trisomy 13. trisomy 8 和失去 Y 染色體或 X 染色體之性染色體比率多。

在 9 例胃癌中之核型圖，有 3 例(33%)染色體異常，6 例(67%)是正常核型圖，其中病例 Sca-1 在染色體數目從 46 至 99 個，數目上異常以 trisomy 8.9 和 20 是常見。在構造上異常以第 6 對長臂與第 12 對短臂平衡轉位居多，另一病例 Sca-4 是染色體數目異常 tetrasomy 7. trisomy 7. 和失去 Y 染色體較常見。

綜合 41 例實質性腫瘤其中 15 例(36.59%)是擁有正常的染色體核型圖，26 例(63.41%)為染色體異常，在患者平均年齡以大腸直腸癌病人的年齡較長，平均年齡約 69 歲，而腦瘤病人的年齡較年輕，平均年齡約 43.8 歲，又在染色體異常以三染色體 trisomy7.(31%)和遺失性染色體(69%)有顯著異常，在腦瘤染色體異常斷裂的位置有 1p35, 1q21, 1q25, 1p21, 3q21, 3p22, 4q11, 4p11, 5p12, 5q13, 8p12, 12p13, 12q24, 13p11, 14q22, 15p13, 22p11。在胃癌染色體異常斷裂位置有 1p16, 3q35, 3p13, 3q11, 4p11, 6q12, 6q25, 6q27 和 12p13 等。

由以上結果顯示；在腫瘤中常發現的染色體斷裂點(breakpoint)可能存在主控腫瘤的基因位置，但仍須依賴分子遺傳技術加以證實和更進一步探討。

第一章 序 言

(introduction)

所謂腫瘤(Tumor or Neoplasm)是指它與正常細胞有不同的異常增生能力的細胞，這種失去控制的一群細胞由於無限制增生，以致於形成腫瘤，並使細胞形態改變，進而以起癌症。腫瘤在組織學上分為良性腫瘤和惡性腫瘤，良性腫瘤(Benign tumors)不論是源於何種組織，它生長速度皆緩慢且有限，此腫瘤細胞發育形式屬膨脹性，並藉著此方式將周圍組織撐開，但並不會轉移，此細胞在顯微鏡觀察下是分化程度較好，通常不會造成生命危險，但是如果妨害重要器官組織，卻可造成生命危險。(例如；良性腦部之腫瘤)

惡性腫瘤(Malignant tumors)的細胞構造為未熟型的，其發育型式是以浸潤型為主，生長迅速，且無限制，並會經由淋巴管，血管，和漿液擴散至四周組織，由於腫瘤形成原因至今未明，有許多的因素被認為與個體有關，例如年齡，性別，及遺傳。有些則是外來刺激物質例如：化學和物理刺激。

1914年，Theodor Boreri認為在惡性腫瘤細胞持一個特性是在這些惡性細胞內遺傳物質的改變，後來他的理論也漸漸被後來學者認為是在癌症發生時(carcinogenesis)體染色體基因(somatic gene)的突變是必須的過程，經由學者利用分子遺傳方法和細胞遺傳證實在許多惡性細胞內有遺傳物質改變(1, 2)

人類腫瘤染色體的研究始於1960年，Nowell和Hungerfor等人在慢性顆粒性白血病(chronic granulocytic leukemia)病人之骨髓染色體研究，發現在這些病人的核型圖有一個構造異常的染色體，後來命名為

費城染色體(Philadelphia chromosome)(3)

1967年ZangKD等人研究人類良性腫瘤，腦膜瘤(meningiomas)染色體發現在這些病人大部染色體核型圖有非隨機(non-random)異常結果，這是首次發現人類染色體異常與癌症形成(tamogenesis)之間的關聯(4,5)

腦膜瘤在組織學上是屬於良性腫瘤，是源於蜘蛛膜之絨毛，易發生於顱底及上矢狀竇，在細胞遺傳分析，有非隨機(non-random)染色體異常，包括單染色體22，和第22對染色體長臂缺失發現(4.5.6)

人類神經膠質瘤(gliomas)分為星狀細胞瘤(astrocytoma)，分化不好星狀細胞(anaplastic astrocytoma)，寡樹突膠體瘤(oligodendroglioma)，和惡性多發性膠質母細胞瘤(Gioblastoma Multiforme)，星狀細胞瘤(Astrocytoma)常發生於成人之大腦與小孩的小腦部位，預後比惡性神經膠母細胞瘤較好。多形性神經膠母細胞瘤(Gioblastoma multiforme)就腦瘤而言為最惡性之腫瘤，預後差，易發生於中年人，發展快速並且有侵襲性，這種腫瘤組織在外觀上呈現壞死(necrosis)和纖維化(fibrotous)。

以前關於利用細胞遺傳方法研究人類神經膠質瘤(gliomas)染色體結果顯示在染色體的C群和D群有部分染色體數目減少，和第1對構造異常，和比例很多marker chromosome (7.8.9)，直到染色體染色帶技術(chromosome banding techmque)發展應用在研究此腫瘤染色體，結果顯示在malignant gliomas有非隨機染色體數目異常，主要包括染色體#7,#10,#22和性染色體(gonosome)的異常(6,10,11)。

有超過150個病例染色體核型圖已被報告過(12)，大部分染色體異常，具有一致性變化的，有些論文(13，14)結果顯示在glioma的核型圖染色體數目異常有trisomy 7.單色染色體10(mosomy 10)，單染色

體22(monosomy 20)和double minutes. chromosome,和失去一個性染色體共同異常特徵。

大腸直腸癌(Colorectal Cancer.CRC)在組織學屬於腺癌(adenocarcinoma)的惡性腫瘤，發生率僅次於乳癌和肺癌，生化上和臨床上對大腸直腸癌已有相當了解，由於在大腸組織培養過程中，因大腸細菌易造成污染，所以不容易製備染色體。有關於在CRC的核型圖異常特性較不清楚，很多研究CRC的染色體可從cell line獲得(15, 16)，在文獻發表中(15)，有單純核型圖改變和複雜構造異常，但是沒有特殊染色體改變，無法找出在CRC的染色體異常的一致性。

有超過120個大腸直腸染色體異常被敘述(17, 18)在CRC染色體異常以染色體第17對短臂重組和單染色體佔大部分。在分子遺傳研究證實了失去第17對短臂和第18對長臂的遺傳物質(19)。其他文獻也曾發表在染色體第1, 5, 7, 8和12對構造和數目異常(19, 20, 21, 22)尤其在1991年，Mitelman認為在CRC的染色體數目異常以trisomy 7佔大部分(17)，在CRC發育過程中，trisomy 7可能是一個預測指標。

綜合在Colorectal adenocarcinomas最常發生染色體第1對，第7對長臂和17長臂等臂染色體異常。數目上異常以trisomy 7, 8, 12, monosomy 17 和 monosomy 18較常見。

胃癌(Gastric neoplasms)在組織學上良性腫瘤，以平滑肌瘤(leiomyoma)常見，惡性腫瘤細胞侵犯黏膜及黏膜下層稱早期胃癌，若超過黏膜下層稱晚期胃癌，在顯微鏡下組織學分類，95%胃癌屬於adeno carainomas預後較差，在胃癌常出現非隨機(non-random)染色體異常包括 trisomy 7 trisomy 8和trisomy 9尤其以第9對染色體異常是gastric cancer最典型異常，包括第9對短臂有的等臂染色體和9p⁺

marker chromosome 出現較常發生(23.24)。

利用細胞遺傳方法最早是以腹水液(ascite fluid)和胸膜液(plaural fluid)為標本製備腫瘤細胞的染色體，接著在以機械方法(mechanical methods)促使腫瘤組織分離，由於機械方法會降低細胞存活機率(cell vaibility)並且使細胞量減少，直到最近以酵素法(Enzymatic tissue digestion)，利用酵素把組織disaggreation(分離)，再把細胞分離一個一個細胞，以利於細胞生長，而collagenase 最常用的酵素也是目前最穩定的研究腫瘤組織染色體必須的要件之一。

引起癌症形成原因之研究，學者從各個層面進行，而在細胞遺傳方面，也有很多文獻發表在腫瘤細胞找出染色體異常一致性，敘述這些染色體異常，評估染色體異常在癌症發育(tumor deveolpment)中的診斷與預後。由於大部分腫瘤組織染色體核型圖有構造和數目複雜變化特性，為了解這些複雜核型圖在tumor development扮演的角色，收集了41例實質性腫瘤包括Brain trmors (腦瘤) Colorectal cancer(大腸直腸癌)和Gastric cancer(胃癌)做了下列的實驗：

- (1)敘述經由染色體染色帶技術鑑定的染色體異常
- (2)比較本文實驗與前人的實驗的結果

第二章 材料與方法 (Materials and Methods)

2.1 實驗材料

2.1.1 實驗樣本

以外科手術取自腦部腫瘤(brain tumors)，胃癌(gastric adenocarcinomas)及大腸癌(colorectal adenocarcinomas)的組織，以細胞遺傳方法研究三種腫瘤(solid tumor)之染色體，並收集病人的臨床資料和病理診斷的結果

2.1.2 實驗試藥

名稱	廠牌
a. 組織培養試藥	
(1) 緩衝液(Buffer)	
HBSS (Hanks' balanced salt solution)	Gibco
PBS (phosphate-buffer saline)	Gibco
(2) 培養液(Medium)	
α -MEM	Gibco
Bio M-AMF-1	Biological Industril

(3)補充物(Supplement)	
FCS(Fetal calf serum)	Gibco
L-glutamine	Gibco
buffer (sodium biocarbonate)	Merck
Hepes buffer	Sigma
PSN (penicillin, streptomycin, neomycin)	Gibco
(4)酵素(Enzyme)	
collagenase type I (325 unit/mg)	Sigma
b. 製備染色體試劑 (harvesting reagent)	
(1)Colcemid	Gibco
(2)KCl(0.075 M)	Merck
(3)Fixative (Methanol:acetic=3:1)	Merck
c. 染色體染色技術試劑 (chromosome banding reagent)	
(1)Buffer (KHPO ₄ + KH ₂ PO ₄)	Merck
(2)Alc 95%	
(3)Trypsin-EDTA 1X (0.05%)	Gibco
(4)Trypsin-EDTA 10X (0.5%)	Gibco
(5)Wright's stain	Fisher



2.1.3 配製法

a. 88ml Bio M-AMF-1(basal medium)+ 10ml (serum) + 1ml (L-glutamine)
+ 1ml (PSN)

b. α -MEM

10.1 gm α -MEM 粉末 + 1000ml 無菌水(RO-H₂O) + 2.28g/l Na-
HCO₃ → 調整PH7.2-7.4 → 以0.2 microfilter 過濾 → 配製

α -MEM(78ml) + FCS(20ml) + PSN(1ml) + L-glutamine(1ml)

c. Hepes stock

1 M=238.3 g/liter 23.83 g/100 ml 蒸餾水 → 調整PH值 7.4

d. Collagenase type IA (8 mg/ml)

a-MEM + Hepes (25 Mm)

powder 100 mg → 加入 a-MEM + Hepes → 37°C 30' → 用0.45' M mi-
crociler 過濾

e. Buffer KH₂PO₄ 0.88g + KH₂PO₄ 1.01g → in 500ml Distilled water

f. Wright's stain dye

1.5 gm (dye) + 500ml (methanol) → mix(overnight) → 過濾

2.1.4 儀器

名稱	廠牌
Lamina Flow	Bellco Glass. Inc.,
CO ₂ water Jacketed Incubator	Nuaire
water bath 37°C	東達公司
Centrifuge	Hitachi
Microscope	Nikon
slide warmer 56°C	Fisher
Phase contrast microscope	Nikon
ROH ₂ O	Millipore
Flask(25cm ²)	NUNC
Centrifuge tube	NUNC

2.2 實驗方法

(A) 組織培養 (set up)

以外科手術取出癌細胞的組織，放入含有 RPMI-1640 的培養瓶，轉送到細胞遺傳實驗室，進行細胞培養。在Laminar flow下，以無菌方法將 sample 倒入 petric dish，以刀片切碎組織並加入 α -MEM + Heses medium(1.5ml) 和 0.5ml collagenase(8mg/ml) 於 petric dish 中，放入 5% CO₂ incubator，37°C 靜置 四十分鐘至二小時(依組織的軟硬度，決定 collagenase 放置時間(brain tumor 50', colon cancer和gastric cancer 2-3 hours)，collagenase 作用時間結束將petric dish內的組織放入離心管，離心1500rpm，8分鐘，離心結束倒掉上清液，加入含有 0.05% 1X trypsin-EDTA(3 ml)於組織中，放入 CO₂ incubator, 37°C靜置1-2小時。

由於有些腫瘤組織軟硬度不同，有些組織無法被酵素軟化，以過濾紙過濾掉這些硬的組織，剩下能被酵素軟化的組織放入含有3ml α -MEM 培養液的離心管靜置30'並離心，離心後以1ml syringe No.21 needle打散細胞，成爲一個single cell，放入T-25 cm²的培養皿中或放入petric dish，分別加入Bio M-AMF-1和 α -MEM培養液，放入5% CO₂ incubator 37°C靜置2-3天，並鬆開培養皿的蓋子，以利於細胞生長。細胞培養至2-3天後更換培養液並進行次培養(Subculture)，觀察細胞生長情形，大約2-3天更換一次培養液，促進細胞的生長，在位相差顯微鏡(microscope)，觀察細胞生長，當培養皿的細胞生長至八分滿(confluence)，即可製備染色體。

(B) 製備腫瘤細胞之染色體(Harvest procedures)

培養細胞生長至八分滿，加入colcemid(10ug/ml) 0.5ml-1ml靜置3-

4小時(依細胞分裂程度而定，分裂快的細胞秋水仙素作用時間少；分裂慢的細胞(如扁平細胞作用時間長)。作用時間到，加入1X trypsin-EDTA 0.05ml 於培養皿，使培養皿的血清失去作用，再加入1X trypsin-EDTA 0.5ml 於培養皿，放在56°C slide warmer至2分鐘，並拍打培養皿內的細胞，使細胞脫落並倒入離心管，離心，離心結束，倒掉上清液，加入0.54% KCl(0.075 M)3ml，KCl的作用是使細胞膨脹(swelling)，作用時間20分鐘，靜置時間結束，離心八分鐘，離心時間到，倒掉上清液，加入固定液(fixative)，固定液成份是(methanol: acetic acid=3:1)，靜置30'，3ml固定液作用是停止KCl的作用，並保存細胞，加固定液於細胞內3次-4次，固定液時間結束離心，倒掉上清液，加入0.5ml的固定液後噴片(make slides)，將染色體噴到玻片上(spreading)，並用染色體染色技術。

(C) 染色體染色帶技術(chromosome banding)

將烘好的片子放入含有1X-EDTA trypsin (20ml)和buffer(K_2HPO_4 0.08g+ KH_2PO_4 1.01g—in 500ml H_2O)30ml 作用時間10秒至20秒，再放入95%酒精停止作用，以Wright's stain染色1分至2分，在光學顯微鏡分析染色體和記錄核型圖(karyotypes)，照像和karyotyping，採用ISCN 1985與ISCN 1991年命名為標準範本。

第三章 結果

(Results)

41例實質性腫瘤(solid tumors)，14例是腦部腫瘤(以Bca代號表示)，18例大腸直腸癌(以Cca代號表示)，9例胃癌(以Sca代號表示)之染色體研究(表一)，並收集病人臨床資料與病理診斷結果，分別詳細敘述三種腫瘤的研究結果。

(A)14例腦瘤(brain tumors)之病人，經診斷以多發性膠母細胞瘤

(Glioblastoma mutiforme)佔3例(29%)，星狀細胞瘤(astrocytoma)4例(29%)，腦膜瘤2例(14%)，有2例(14%)是由乳癌轉移到腦部，1例(7%)為腦垂體腫瘤，另一例(7%)是右邊小腦腫瘤，患者平均年齡為45.79歲，男女患病比率男:女=4:10(見表二)在細胞遺分析結果顯示:細胞培養時間平均天數約7.5天，研究染色體核型圖結果:4例為正常核型圖10例為不正常核型圖，在10例異常核型圖有6例(60%)有正常和異常二種染色體核型圖共同存在，2例(20%)例是染色體構造異常，2例(20%)為monosomy 22(單染色體22)，在數目上異常以失去一個性染色體居多，有4例女性失去一個X染色體，有2例男性失去Y染色體。

以下是針對Brain tumor異常核型圖作各別詳細敘述：

圖一：Bac-1之核型圖：45,X,-1,-4,-8,-12,-X,

Inv(5)(p12;q13),+der(1)t(1;3)(q21;q21),
+der(1)t(1;4)(p35;q11),+der(12)t(12;?)(p13:?),
+M1,+M2

在10個分裂中期細胞(分裂中期細胞)全部核型為相同染色體異常, 數目上缺少染色體#1, #4, #8, #12和一個X染色體, 多出二種 marker chromosome, marker染色體形態是屬於metacentric, 在構造上第1與#3對互相轉位, 第五對的5p12與5q13倒轉, 第12對染色體短臂 12p13與不知來源染色體轉位(Fig. 1)

Bca-2核型圖: 45,X[16]/46,XX[7]是由乳癌轉移至brain tumor, 在23個分裂中期細胞(分裂中期細胞)16個是monosomy X, 7個為正常女性核型圖。

Bac-6核型圖: 45,X[30]/46,XY[15]/47,XY,+18[1]/47,XY,+7[4]分析50個分裂中期細胞, 30個分裂中期細胞是monosomy X(遺失Y染色體), 4個分裂中期細胞是Trisomy 7, 1個分裂中期細胞是Trisomy 18, 15個分裂中期細胞為正常男性核型圖。

Bac-8核型圖: 45,X[2]/45,XX,-7[1]/45,XX,8[1]/47,XX,+3[1]/47,XXX[1]/46,XX,[18]。24個分裂中期細胞中2個分裂中期細胞是monosomy X(遺失X染色體), 1個分裂中期細胞是monosomy 7, 1個分裂中期細胞是monosomy 8, 1個分裂中期細胞是trisomy 3, 1個分裂中期細胞是triple X, 18個分裂中期細胞是正常女性核型圖。

Bac-9核型圖: 45,X[4]/46,XX[12]/46,X,-X,+7[1]也是從乳癌轉移到腦部腫瘤。在30個分裂中期細胞中有12個分裂中期細胞為monosomy X(遺失X染色體), 18個分裂中期細胞為正常女性核型圖(Fig. 2)。

Bca-10核型圖: 45,XX,-20,-22。在20個分裂中期細胞全部為mono-

somy 20與monosomy 22和一個metacentric形態的 marker chromosome(Fig. 3)。

Bca-11核型圖：45,X[39]/46,XY[24]/47,XY,+marker[4]/46,X,-Y,+m[1]。68個中期細胞(分裂中期細胞)39個分裂中期細胞為monosomy X，4個分裂中期細胞為多出一個不知來源染色體(marker 1)，1個分裂中期細胞為monosomy X(遺失Y染色體)和marker 1(Fig. 4)，24個分裂中期細胞為正常男性核型圖。

Bca-13核型圖：分別敘述5種不同核型圖。

Bca-13有五種不同核型圖

(A)有4個分裂中期細胞為44,X,-8,-12,-13,-16,-17,-20,-Y,+22,del(1)(q25),del(3)(p22),+der(8)t(8;11)(p12;q11),+der(12)t(12;?)(q24;?),+marker chromosome 3,+marker chromosome 4。分別失去一個第8，12，13，16，17，20及Y染色體，多出一個trisomy 22，第一對長臂1q25位置斷裂缺失第3對短臂2p22缺失，第8對的短臂與第11對不平衡轉位，12q24不知與那個染色體轉位，加上marker chromosom(Fig. 5)。

(B)有3個分裂中期細胞核型圖為45,XY,-4,-10,-11,-13,-16,-22,del(4)(p14),del(14)(q22),+9,+der(10)t(3;10)(p11;q11),+der(12)t(4;12)(p21;q24),+m2,+m3(見圖七)。分別失去一個第3，4，10，11，13，16，22染色體，在第1對短臂1p21和1p34倒轉，第4對4p14缺失，和第14對長臂q22缺，trisomy 9加上第3對與第10對p11和q11位置轉位，第4對短臂p21位置與第12對位置長臂轉位，和2個marker染色體(Fig. 6)。

(C)有4個分裂中期細胞為46,XY,-1,-1,-2,-10,-20, del(1)(q21), del(1)(p21), +der(13)t(13;?)(p11;?), +der(1)t(1;?)(p35;?), +Marker 1,+Marker 2。分別失去1個1, 1, 2, 10, 和20對染色體, 第1對染色體短臂1p21缺失, 第1對染色體長臂1q21缺失, 加上第1對短臂p35不知與那對染色體轉位和第13對染色體短臂13p11與不知那對染色體轉位, 2個不知來源染色體(Fig. 7)。

(D)有3個分裂中期細胞為44,XY,-13,-15,-16,-22, +inv(1)(p21;p34), +der(22)t(22;?)(p11;?), +der(15)t(15;?)(p13;?)。分別失去1個第13,16和22對染色體, 第1對短臂1p21和1p34發生倒轉, 第15對p13與不知來源染色體轉位, 第22對短臂22p11不知與何對chromosome互相轉位(Fig. 8)。

(E)有2個分裂中期細胞為45,XY,-2,-1,-10,-13,-19,-20, del(1)(p12), +der(1)t(1;?)(p35;?), +der(13)t(13;?)(p11;?), +m1, +m2。分別失去第1,2,10,13,19和20對染色體, 第1對短臂1p21缺失, 第1對短臂1p35位置不知與那對染色體轉位和第13對短臂11位置不知與那對染色體轉位加上2個不知來源染色體。有2個分裂中期細胞為46,XY

Bca-15核型圖：45,XX,-22。25個分裂中期細胞全為monosomy 22 (Fig. 9)。

Bca-16核型圖：46,XX[13]/46,X,-X,+5[7]。20個分裂中期細胞中有7個分裂中期細胞為monosomy X(遺失X色體)與trisomy (Fig. 10), 13個分裂中期細胞為正常女性染色體。

(B) 18例大腸直腸病人臨床資料與病理診斷結果(見表四)。病人平均年齡為69歲，患者男女比率=14:4，細胞平均培養天數為9.8天。在細胞遺傳學研究方面18例染色體結果有5例(27.8%)為正常核型圖，13例(72.2%)是染色體異常，在13例異常都是染色體數目異常，有6例(46.2%)是2種核型圖存在，2例(15.4%)有正常核型圖與trisomy 7共同存在，5例(38%)有三種以上核型圖。綜合在這些13例染色體異常數目有11例，1例是女性失去X染色體，有10例男性失去Y染色體(表五)，以下是針對大腸直腸癌病人之核型圖作下列詳細敘述：

Cca-1核型圖：46,XX[40]/47,XX,+7[2]。42個分裂中期細胞40個分裂中期細胞為正常女性核型圖，2個分裂中期細胞為trisomy 7(Fig. 11)。

Cca-2核型圖：45,X[2]/47,XY,+4[1]/47,XYY[2]/46,XY[36]。41個分裂中期細胞有2個分裂中期細胞為遺失Y染色體，1個分裂中期細胞為trisomy 4，2個分裂中期細胞為47,XYY，36個分裂中期細胞為正常男性核型圖。

Cca-3核型圖：45,X[21]/46,XY[19]。40個分裂中期細胞有21個分裂中期細胞為遺失Y染色體，19個分裂中期細胞為正常男性核型圖。

Cca-4核型圖：45,X[20]/46,XY[17]/47,XY,+7[3]。40個分裂中期細胞有20個分裂中期細胞為遺失Y染色體，17個分裂中期細胞為正常男性核型圖，3個分裂中期細胞為trisomy 7(Fig. 12-Fig. 14)

Cca-6之核型圖：為45,X[7]/46,XY[27]。7個分裂中期細胞為遺失Y染色體，27個分裂中期細胞為46,XY。

Cca-7之核型圖：46,XX[31]/47,XX,+7[9]，31個分裂中期細胞為46,XX，9個分裂中期細胞為trisomy 7。

Cca-9之核型圖：45,X/46,XY/46,X,-Y,+13。11個分裂中期細胞為monosomy X(遺失Y染色體)，28個分裂中期細胞為46,XY，3個分裂中期細胞為monosomy X和trisomy 13。

Cca-11之核型圖：45,X(12)/46,XY(24)/46,X,-Y,+7(1)/47,XY,+7(1)/47,XY,+8(1)。12個分裂中期細胞為失去Y染色體，1個分裂中期細胞為monosomy X和trisomy 7，1個分裂中期細胞為trisomy 7，1個分裂中期細胞為trisomy 8，24個分裂中期細胞為46,XY。

Cca-12之核型圖：45,X/46,XY。14個分裂中期細胞為monosomy X(遺失Y染色體)，27個分裂中期細胞為46,XY。

Cca-13之核型圖：45,X/46,XY。11個分裂中期細胞為45,X(遺失Y染色體)，24個分裂中期細胞為46,XY。

Cca-14之核型圖：45,X/46,XY/46,X,-Y,+8。18個分裂中期細胞是monosomy X(遺失Y染色體)，4個分裂中期細胞為monosomy X和trisomy 8(Fig. 15-16)，16個分裂中期細胞是46,XY。

Cca-17之核型圖：45,X/46,XY。12個分裂中期細胞是monosomy X(遺失Y染色體)，2個分裂中期細胞是trisomy 7。

Cca-18之核型圖：45,X/46,XX。4個分裂中期細胞為monosomy X(遺失1個X染色體)，36個分裂中期細胞為46,XX。

(C) 9例胃癌經病理診斷2例為良性腫瘤，6例為分化不好的腺瘤(adenocarcinoma)平均年齡69.1歲男女患病比率=6:3(33%) (見表六)。9例染色體研究結果顯示有3例為染色體異常其餘6例是正常核型圖(67%)。細胞培養平均天數為5.1天(見表七)。

以下是針對3例胃癌異常染色體核型圖詳細描述

Sca-1之核型圖：病人之染色體有複雜染色體異常，染色體數目從near-diploid到hyper-tetraploid, trisomy 8與trisomy 9, 20, monosomy 17，第3對染色體缺失，第6對染色體成環形染色體。在構造上異常有共同特點是第6對長臂6q12與第12對短臂12p13位置相互轉位(Fig. 17-24)。

Sca-4之核型圖：40個分裂中期細胞有19個分裂中期細胞為正常男性核型圖，2個分裂中期細胞為monosomy X，1個分裂中期細胞為45,Y，2個分裂中期細胞為monosomy 18，2個分裂中期細胞為trisomy 7，1個分裂中期細胞為XYY，8個分裂中期細胞為monosomy X和tetrasomy 7，1個分裂中期細胞為monosomy 7和trisomy 7(fig26-28)。

Sca-7之核型圖：45,X[6]/46,XY[9]。15個分裂中期細胞有9個細胞為正常男性染色體，6個分裂中期細胞為失去Y染色體。

第四章 討論

(Discussions)

在本文之人類實質性腫瘤染色體分析中共有41例，分類見表一。茲討論如下。

4.1 腦瘤染色體分析之討論

4.1.1 腦膜瘤：

在本文14例brain tumors有2例為腦膜瘤病例(Bca-10和 Bca-15), Bca-10核型圖除了有monosomy 22 異常，還伴隨其他染色體異常為monosomy 20 和加一個marker chromosone。Bca-15是僅有一個monosomy 22異常。

有關於利用細胞遺傳技術探討人類腦腫瘤染色體文獻相當多，在染色體研究中，腦膜瘤(meningioma)是僅次於研究慢性白血病染色體之後，持有非隨機(non-random)染色體異常，組織學上，它是屬於良性腫瘤，在所有腦瘤(brain tumors)之中，約佔14%(25)，腦膜瘤易發生於成人與小孩，在成人的腦膜瘤染色體由文獻曾發表有40~50%病人染色體異常只有一個，是單染色體22(monosomy 22)的異常，相反的，在第22對染色體缺失(deletions)或轉位(translocation)較少發現(26.27.28)而染色體第1，11，和14對非隨機(non-random)構造異常被發表過(27.29.30)

Casalon (27)等人分析31個人類腦膜瘤染色體有14個病例為染色

體異常。Monosomy 22出現在3個病例，而且是單純的monosomy 22異常，有5個病例分別是monosomy 18., monosoy 14, 遺失X或Y染色體and trisomy 20的異常。作者發現在許多染色體構造重組包括染色體第1,7,14和22有顯著變化，這些變化有idic(22)(pter-q11;q11-pter), t(8;22)(q21;q11), t(2;7;14)(q23;q30;q22), t(1;7;4)(q25;q23;q22)和del(1p)異常。

1986年，Datasuyama 等人(30)發現在8個腦膜瘤病人核型圖中，有3位病例是染色體正常，5位病例染色體數目屬於hypodiploidy (次倍體)染色體數目從40~46個，有4個病例除了單染色體22伴隨其他異常包括失去染色體第1對與第6對染色體，另一病例是第22對長臂染色體缺失。以上所述與本文分析中 Bca-10及 Bca-15 染色體異常有相同之發現。

4.1.2 星狀細胞瘤：

在本文中，有4例為星狀細胞瘤(Bca-1, Bca-8, Bca-12, 和 Bca-16) Bca-12是一個年紀輕患者，年齡18歲，染色體是正常核型圖，其他3例為染色體異常，在3例異常有2例為染色體數目上異常Bca-8和 Bca-16) Bca-8病例的核圖monosomy X, monosomy 7, monosomy 8, trisomy 3 triple X 和46XX共同存在。其中以monosomy X和正常核型圖(46XY)細胞比率高，Bca-16分析20個分裂中期細胞，13個分裂中期細胞為16, XX和7分裂中期細胞是trisomy 5和monosomy X共同存在的核型圖。Trisomy 5被認為急性淋巴母細胞白血病(Acute lymphoblastic leukemia)唯一染色體異常也曾偶而發現在神經纖維瘤(neurinoma), Warthin tumor, 和 acute nonlymphocytic leukemia。

1994年Yavuz Y等人(31)抽取15個病例具有solid tumor病人分析染

色體，有5例為染色體異常，4例是trisomy 5, trisomy 7和trisomy 12 二種核型圖，作者認為在in vitro culture, trisomy 5產生可能源自腫瘤細胞或是正常細胞機轉未知，但是可能含有trisomy 5細胞在in vitro culture有選擇性生長優點，也令人有趣的染色體數目異常，也可能出現在正常組織培養例如 brain, kidney, lung, skin和nonneoplastic lesion細胞培養(32,33)。在Bca-16病例中 trisomy 5 是來自正常細胞或癌細胞的染色體異常，目前無法確定。

Bca-1病例之核型圖在10個分裂中期細胞有一致性染色體構造上異常，分別第1和第5對的構造改變，第1對染色體短臂p35位置與第4對長臂4q21轉位第5對短臂5p12和長臂5q發生染色體倒轉(inversion)第12對短臂12p13位置不知哪個染色體轉位。數目上異常有monosomy 4, monosomy 8, 加上類似第4對染色體marker chromosomoc。

4.1.3 多形性神經膠母細胞瘤：

多形性神經膠母細胞瘤在所有brain tumors算是最惡性的腫瘤，在顯微鏡下細胞以多型形狀出現，和部分組織有壞死現象。

在本文實驗中有一例是多形性神經膠母細胞瘤(Bca-6及Bca-13為同一病例)在第一次染色體核型圖研究(Bca-6)是monosomy X, 46XY和trisomy 7三種核型圖共同存在的簡單染色體數目異常，本文有一例(Bca-6)，其核形圖有正常核形圖與trisomy 7兩種形式共同存在。在最近研究調查中(34)，第7對染色體過度表現(over-representation)是指多出一條第7對染色體或是第7對染色體某部分(segment)構造改變。Bell等(34)利用細胞遺傳和分子遺傳技術分析10個神經膠質細胞株(gliial cell line)，有6個細胞株的上皮生長因子(epidermal growth factor receptor)基因在異常第7對染色體有過度表現(over expression)，在特

殊染色體數目或構造上改變基因，可能是有特殊基因(particular genes)過度表現，在人類神經膠質腫瘤chromosome 7改變可能與E G F基因表現有很大關聯。

患者在開刀之後8個月後再發(recurrent)。在第二次染色體核型圖(Bca-13)分析發現染色體構造異常和數目上異常，以5種核型圖存在，染色體數目從44個至46個不等數目上異常以monosomy 8, monosomy 10, monosomy 13, monosomy 16, 和 monosomy 22 和失去 Y 染色體佔大部份。構造上異常以第1對異常較常見包括第1對長臂 1q25, 1q21, 1p21(缺失)，1p21和1p34倒轉(inversion)。在這病例中幾乎所有分裂中期細胞中第1對染色體都有構造異常。且還有其他構造異常，如：der(8)t(8;11)(p12;q11), der(12)t(12;?)(q24;?), del(4)(p14), del(14)(q22) der(10)t(10;3)(p11;q11), der(2)t(4;12)(p21;q20) der(13)t(13;?)(p11;?), der(1)t(1;?)(p35;?)和der(22)t(22;?)(p11;?)等。

Bigner(35)作者認為在brain tumors中，有單純的染色體數目異常如monosomy 10, monosomy 22, trisomy 7, 和失去性染色體是屬於原發性染色體變化(primary chromosomal change)，而在染色體deletion和不平衡轉位的繼發性染色體變化(secondary chromosomal change)在Brain tumor progression中一個重要指標，但必須要配合病理學上診斷在Bca-13病人可能由於腫瘤再發(recurrent)而導致染色體構造不正常，必須收集更多病例來證實。

4.1.4 其他腦瘤：

在本文中分析之其他腦腫瘤，轉移性腦瘤及寡樹突膠體瘤僅發現染色體數目異常（失去X或Y性染色體）。而腦垂體瘤與右小腦腫瘤皆具有正常之核形圖。

綜上所述，在本文分析之腦腫瘤病例中，染色體數目異常以遺失性染色體為大部分，有6例是失去一個性染色體(gonosomal losses)，其中2例失去Y染色體。4例是失去一個X染色體。失去性染色體(gonosomal losses)在許多腦瘤研究文獻中也曾發表，和在其他實質性腫瘤研究文獻中(36.37.38)亦有發現，然而遺失性染色體(lose of sex chromone)的機轉至今尚未了解。

就染色體構造上異常而言，在Bca-1及Bca-13病例中，兩者皆有第1對染色體構造上的異常。此種現象與大多數惡性腫瘤病人的核型圖分析結果相同。例如在多數實質性腫瘤包括有Lymphoma, cervix uteri carinoma, bladder carcinoma, brest carcinoma 和Retionoblastoma常見第1對染色體構造變化(40)。在Bca-1及Bca-13病例之染色體異常斷裂點1p35, 15p13與在1992年文獻(36)報告中有相同之染色體異常斷裂點(附圖1)。

4.2 大腸直腸癌染色體分析之討論

18例大腸直腸癌中的染色體研究有5例(2%)是染色體正常，13例(72%)全部都是染色體數目異常(二種或二種以上核型圖)，其中4例為trisomy 7,失去一個性染色體4例，2例為trisomy 8 在這11例中，有10例男性失去Y染色體，只有1例女性失去X染色體。

已知大腸癌(colon rectal carcinoms)在細胞遺傳學上有非隨機染色體異常，包括第一對1p11-1q11位置translocation轉位和 inversion倒轉，第17對染色體長臂形成等臂染色體(isochromosone), trisomy 7, 7p11-q11位置的轉位traslocation 和invarsion倒轉，trisomy 8, trisomy 12,

第1對染色體長臂缺失(deletion)第17p11-q11位置的轉位造成第17對短臂缺失deletion和在第5對長臂DNA序列缺失等異常。

Mitelman (17)發現以direct preparation和short-term培養製備大腸直腸癌組織的染色體有三分之一病人的核型圖是trisomy 7異常，但不是唯一的改變，還有其他異常。trisomy 7也曾在非惡性組織如lung, kidney, brain的培養發現(39,40)，這些文獻認為+7是在培養過程中的一現象(in vitro phenomenon)，也有文獻發表trisomy 7的異常也可能是源自於癌細胞，所以可能屬於一種neoplasia-associated aberration(41-42)。

CRC之核型圖中在染色體第7對，第8對和性染色體異常，有非隨機(non-random)異常，與前人所敘述有相同的結果。但是構造上異常並未在13例病例之核型圖中發現，可能原因是長期培養情狀下，fibroblast生長的原因，值得再探討。

4.3 胃癌染色體分析之討論

本文9例是屬於原發性胃癌(primary gastric cancer)，其中6例是正常染色體核型圖，包括2例為胃部良性腫瘤，3例(33%)是染色體異常核型圖。在病例Sca-1核型圖是個染色體數目和構造異常複合性染色體異常。染色體數目從near-diploid至near-tetraploid不等，45個到99個不等，在27個分裂中期細胞以trisomy 8, trisomy 9, trisomy 20是最常見異常，構造上異常以第6對6q12位置和第12對12p13位置之間的平衡轉位佔在所有分裂中期細胞的40%。

Sca-1病例之染色體異常與Ochi等人發表的報告(43)有相同染色體斷裂點位置在12p13位置。在第6對位置6q12斷裂點較少發現在胃癌

中，除了第6對與第1對染色體異常，在Sca-1病例發現到第3q25位置異常(不正常轉位)，和第3p13和3q11的缺失，較少在胃癌染色體斷裂點中發現。但是trisomy8和trisomy9異常是胃癌在細胞遺傳最典型的依據。Sca-1病例也有相同發現(附圖二)。

Sca-4病例的染色體異常均以+7佔大部分在40個分裂中期細胞約佔10%，其中以tetrasomy 7佔25%，monosomy 13和monosomy 18, monosomy X也出現在病例的核型圖，trisomy 7和tetrasomy 7產生原因在第7對染色體有gene dosage的增加，也許是調節第7對染色體gene有over-expression現象(44)。

4.4 總結

收集41例實質性腫瘤中，男性和女性患癌比例為24：17；在14例腦瘤男性和女性患癌比例為4：10。1988年Maltby等人研究發現在腦膜瘤病患男性和女性患癌比例為2：5(50)。而本文研究之胃癌和大腸直腸癌病例中，以男性病患居多。

染色體異常分析有26例為異常核型圖，15例是染色體正常，在數目異常以trisomy 7和失去一個X或Y染色體佔大部分，遺失X染色體被發現在許多血液疾病和實質性腫瘤，特別是在acute myeloblastic leukemia是一個secondary chromosome change，而男性遺失Y染色體也曾發現在許多白血病。年齡較大的男性骨髓和其他腫瘤如腦瘤、膀胱癌、大腸直腸癌和為癌等。1985年Holmes et al認為遺失Y染色體出現可能是在腫瘤再發時染色體異常的重要證據，在病情減輕時即無發現遺失Y染色體之現象(49)。

在三種實質性腫瘤染色構造異常斷裂點位置在brain tumor有

1p35,1q21, 1q25, 1p21, 3q21, 3p22, 4q11, 4p11, 5p12, 5q13, 8p12, 12p13, 12q24, 13p11, 14q22, 15p13, 22p11的斷裂點位置。在胃癌的斷裂點位置有1p16, 3q35, 3p13, 3q11, 4p11, 6q12, 6q25, 6q27, 12p13等。

目前引起腫瘤形成的機轉尚未了解，就細胞遺傳學上而言，腦瘤、大腸直腸癌和胃癌擁有一些較常見的染色體斷裂點，而這些斷裂點的所在或其附近的位置，可能存有致癌基因(oncogene)。例如已證實在Burkitt's Lymphoma的染色體第8對8q24位置之myc 致癌基因expression會有顯著增加。而在CML的核型圖斷裂點9q34，也是abl-oncogene的所在位置。另外在colon, melanoma和血液疾病中 ras oncogene也有overexpression(46,47,48)(附圖三)。

這些oncogene都是位於染色體異常斷裂點，是否因為oncogene被活化，而使得正常基因功能失常？或是腫瘤抑制基因(tumor suppressor gene)突變？例如在大腸癌和胃癌分子生物研究中發現，位於人類染色體第17對 17p11位置的p53 腫瘤抑制基因發生gene突變。

綜上所述，腫瘤發生係因致癌基因活化，或腫瘤抑制基因發生突變，或是二者皆具，仍須收集更多病例，找出常見的染色體異常斷裂點，配合分子生物技術，進而評估位在染色體斷裂點的致癌基因或抑癌基因在腫瘤發育和進行扮演的角色，值得以後再深入探討。

表一：收集41例腫瘤之分類

腫瘤名稱	case數目
A.腦部腫瘤	共14例
腦膜瘤	2
星狀細胞瘤	4
多形性神經膠母細胞瘤	3
轉移性腦瘤（由乳癌轉移）	2
寡樹突膠體瘤	1
腦垂體瘤	1
右小腦腫瘤	1
B.大腸直腸癌	共18例
大腸癌	13
直腸癌	3
乙狀結腸癌	2
C.胃癌	共9例
總計	共41例

表二：腦部腫瘤(brain tumor)病人的臨床資料及病理診斷

病歷編號	年齡/性別	病理診斷
Bca-1	54/女	星狀細胞瘤(astrocytoma)
Bca-2	56/女	轉移性Brain tumor(從乳癌)
Bca-3	39/女	腦垂體腫瘤(Pituitary tumor)
Bca-4	44/女	右邊小腦腫瘤(R't cerebellum tumor)
Bca-6	50/男	多形性神經膠母細胞瘤(Glioblastoma multiforme)
Bca-8	64/女	星狀細胞瘤和部份壞死(astrocytoma & necrosis)
Bca-9	31/女	轉移性Brain tumor(from breast cancer)
Bca-10	58/女	腦膜瘤(meningioma)
Bca-11	54/男	寡樹突膠體瘤(Brain R't oligodendoglioma)
Bca-12	18/男	小腦星狀細胞瘤(brain cerebellum cerebellar astrocytoma)
Bca-13	50/男	recurrent parietal glioblastoma multiforme
Bca-15	61/女	左邊前葉腦膜瘤&纖維化(Brain Lt frontal lobe meningioma & fibromata)
Bca-16	34/女	橋腦星狀細胞瘤
Bca-17	28/女	多形性神經膠母細胞瘤(Glioblastoma multiforme)

表三：14例Brain tumors染色體研究之依據

病例	培養 時間	分析 細胞數	核型圖(分裂中期細胞數)
Bca-1	10	10	45,X,-1,-4,-8,-X,-12,t(1;3)(p11;q11), inv(5)(p12q13), +der(12)t(12;?)(p13;?), +M1,+ M2[10]
Bca-2	12	23	45,X/46,XX[16/7]
Bca-3	8	15	46,XX[15]
Bca-4	5	10	46,XX[10]
Bca-6	5	50	45,X/46,XY/47,XY+18/47,XY+7[30/15/1/4]
Bca-8	7	24	45,X/45,XX,-7/45XX,- 8/47XX+3/47XXX/46XX[2/1/1/1/1/118]
Bca-9	6	30	45X/46XX[12/18]
Bca-10	8	20	46,XX,-20,+Marker[20]
Bca-11	7	68	45X[39]/46XY[24]/47XY+m[4]/46,X,- Y+m[1]
Bca-12	8	25	46XY[25]
Bca-13	7	18	*complex chromosome structural changes
Bca-15	5	25	45,XX-22[25]
Bca-16	10	20	46,XX/46,X-X+5[13/7]
Bca-17	8	10	46,XX[10]

*參第15頁~16頁Bca-13的核型圖

表四：18例大腸癌(Colorectal Adenocarcinoma)病人臨床資料與病理診斷

病歷編號	年齡/性別	病理診斷
Cca-1	64/女	Adenocarcinoma of colon
Cca-2	57/男	Adenocarcinoma of colon
Cca-3	68/男	Adenocarcinoma of rectum
Cca-4	65/男	Adenocarcinoma with necrosis (sigmoid tumor)
Cca-5	70/女	Adenocarcinoma of rectum
Cca-6	62/男	Adenocarcinoma of colon
Cca-7	53/女	Adenocarcinoma of colon
Cca-8	75/男	Adenocarcinoma of colon
Cca-9	75/男	Adenocarcinoma of colon
Cca-10	78/男	Adenocarcinoma of colon
Cca-11	71/男	Adenocarcinoma of colon
Cca-12	76/男	Adenocarcinoma of colon
Cca-13	67/男	Adenocarcinoma of colon
Cca-14	72/男	Adenocarcinoma of colon
Cca-15	86/男	Adenocarcinoma of colon
Cca-16	65/男	Adenocarcinoma of T-colon
Cca-17	70/男	Adenocarcinoma of rectum
Cca-18	68/女	Adenocarcinoma of sigmoid

表五：18例大腸直腸癌染色體研究的依據

病歷	培養時間 (天)	分析細胞數 (分裂中期細胞)	核型圖(分裂中期細胞數)
Cca-1	10	42	46,XX[40]/47,XX+7[2]
Cca-2	12	41	45,X/47,XY,+4/47,XYY/46,XY[2/1/2/36]
Cca-3	7	40	45,X[21]/46,XY[19]
Cca-4	8	40	45,X/46,XY/47,XY+7[20/17/3]
Cca-5	11	20	46,XY [20]
Cca-6	10	34	45,X/46,XY [7/27]
Cca-7	10	40	46,XX/47,XY [31/9]
Cca-8	6	20	46,XY [20]
Cca-9	11	42	46,XY/45,X/46,X,-Y,+3 [28/11/3]
Cca-10	13	20	46,XY [20]
Cca-11	13	40	45,X/46,XY/46,X,-Y,+7/47,XY/+7/47,XY,+8 [12/24/1/2/1]
Cca-12	12	41	45,X/46,XY [14/27]
Cca-13	8	35	45,X/46,XY [24/11]
Cca-14	11	38	45,X/46,XY/46,X,-Y,+8 [8/16/4]
Cca-15	7	20	46,XY [20]
Cca-16	8	20	46,XY [20]
Cca-17	10	21	45,X/46,XY [2/19]
Cca-18	11	40	45,X/46,XX [4/36]

表六：胃癌(Gastric Adenocarcinoma)病人的資料與病理診斷

病歷編號	年齡/性別	病理診斷
Sca-1	70/男	Gastric adenocarcinoma
Sca-2	65/男	Benign
Sca-3	68/男	Benign
Sca-4	70/男	Gastric adenocarcinoma
Sca-5	68/女	Gastric adenocarcinoma
Sca-6	67/男	Gastric adenocarcinoma
Sca-7	72/男	Gastric adenocarcinoma
Sca-9	72/女	Gastric adenocarcinoma
Sca-10	72/女	Gastric adenocarcinoma

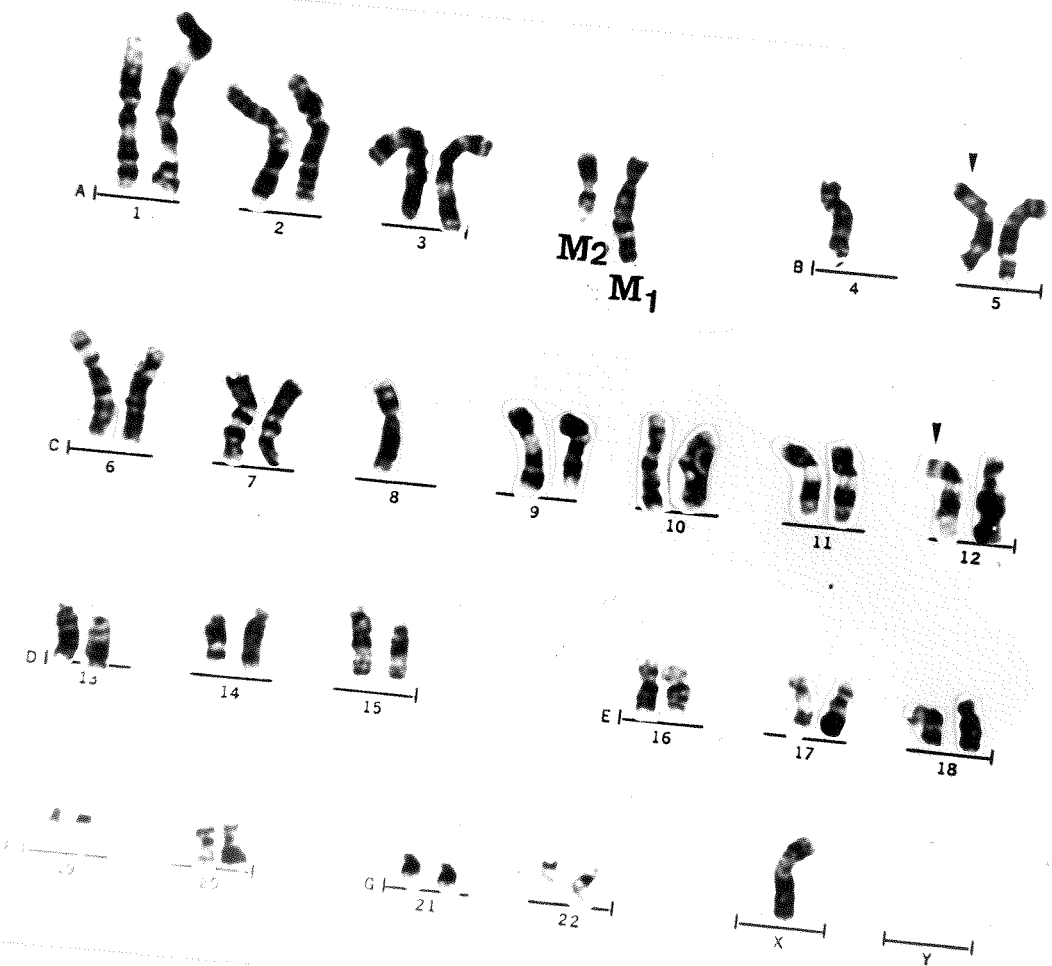
表七：9例胃癌之細胞遺傳學研究的核型圖

病歷	培養時間 (天)	分析細胞數 (分裂中期細胞)	核型圖(分裂中期細胞數)
Sca-1	5.1	27	<ul style="list-style-type: none"> • 46,XY(4) • 48,XY,+9,-18,+20,t(6;12)(q12;p13),+der(12)t(12;?)(p13;?)(1) • 47,XY,+6,-13,marker1(1) • 45,XY,-2,-17,+marker2(1) • 47,XY,+marker3(1) • 46,XY,t(6;12)(q12;p13) • 46,XY,-8,-6,-16,+ring(6)(p25q27),+der(3)t(3;?)(q35;?)(1) • 49,XY,-1,+9,-11,-18,+20,+der(1)t(1;?)(p16;?), +marker1, +marker5, +der(12)t(12;?)(p13;?)(1) • 47,X,-9,-13,+20,-Y,+marker4,+marker5,+marker6(1) • 46,XY,-4,-12,-17,-14,+20,+der(12)(12;?)(p13;?)+marker 7, +marker8(1) • 47,XY,+10,-11, -18,+20, +marker1, t(6;12)(q12;p13), +der(12)t(12;?)(p13;?)(2) • 92,XXYY,t(6;12)(q12;p13)(1) • 98,XXYY,+9,+9,+9,+20,+marker,+marker,t(6;12)(q12; p13)(1) • 91,XXYY,-4,+t(6;12)(q12;p13) • 47,XY,+20,t(6;12)(q12;p13)(4) • 46,XY,+2,+5,-6,-10,+der(6),t(6;12)(q12;p13)(1) • 49,XY,+8,+9,-18,+20,+marker,t(6;12)(q12;p13)(1) • 46,XY,-3,-3,-4,del(3)(p13)del(3)(q11),+der(4)t(3;4)(p11; p11)(1)
Sca-2	4	36	46,XY(36)
Sca-3	3	20	46,XY(20)

病歷	培養時間 (天)	分析細胞數 (分裂中期細胞)	核型圖(分裂中期細胞數)
Sca-4	3	40	46,XY(19) 45,X(2) 45,Y,-X(1) 45,XY,-18(2) 47,XY,+7(2) 47,XYY(1) 47,X,-Y+7+7(8) 46,X-,Y+7(1) 46,X,-Y,-13,+7,(1) 46,X,-Y,-20,+7,+7(1) 46,X,-Y,-18,+7,+7(1)
Sca-5	7	20	46,XX(20)
Sca-6	5	21	46,XY(21)
Sca-7	6	15	46,XY(9)/45,X(6)
Sca-9	5	15	46,XX(15)
Sca10	6	40	46,XX(40)

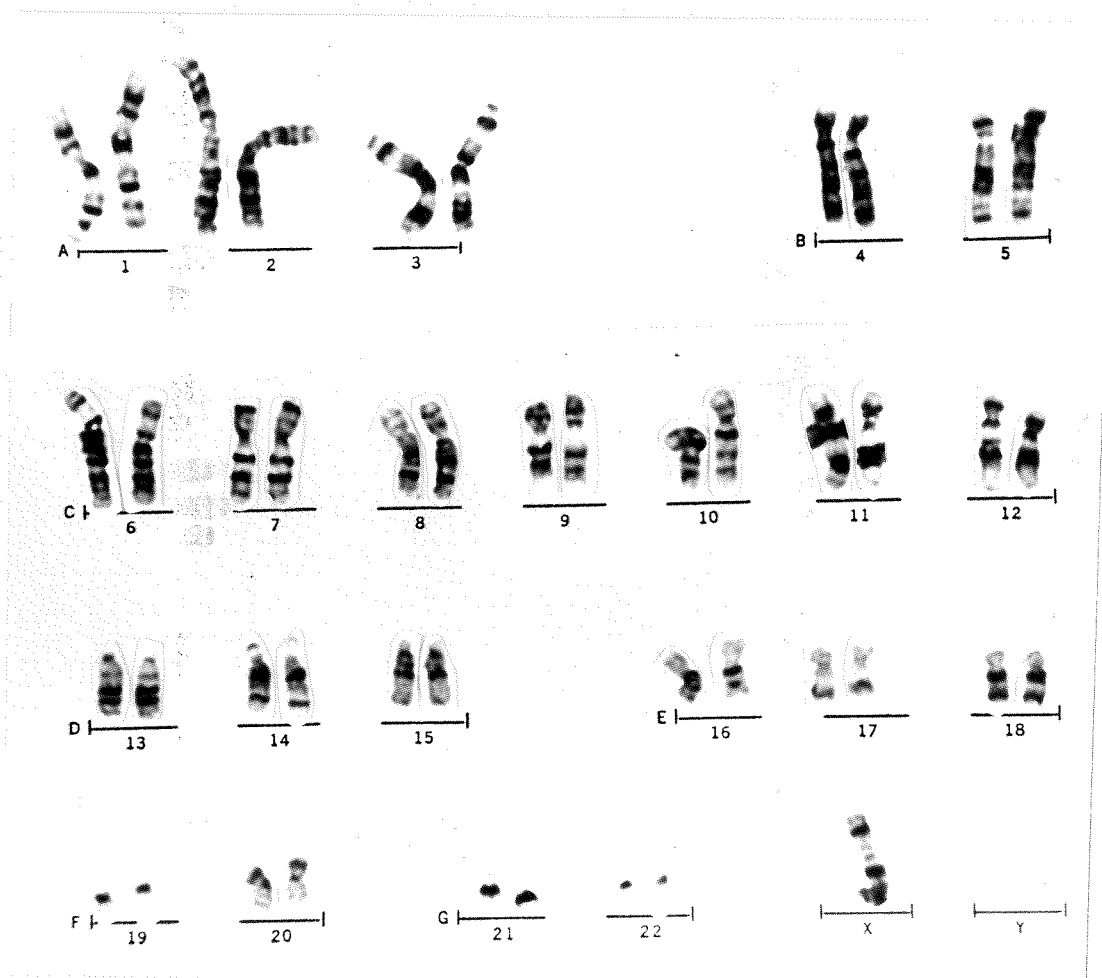
Fig(1) :

Bca-1 核型圖 : 45,X,-1,-4,-8,-12,-X, inv(5)(p12q13),
+der(1)t(1;3)(q21;q21), +der(1)t(1;4)(p35;q21),
+der(12)t(12;?)(p13;?), +M1+M2



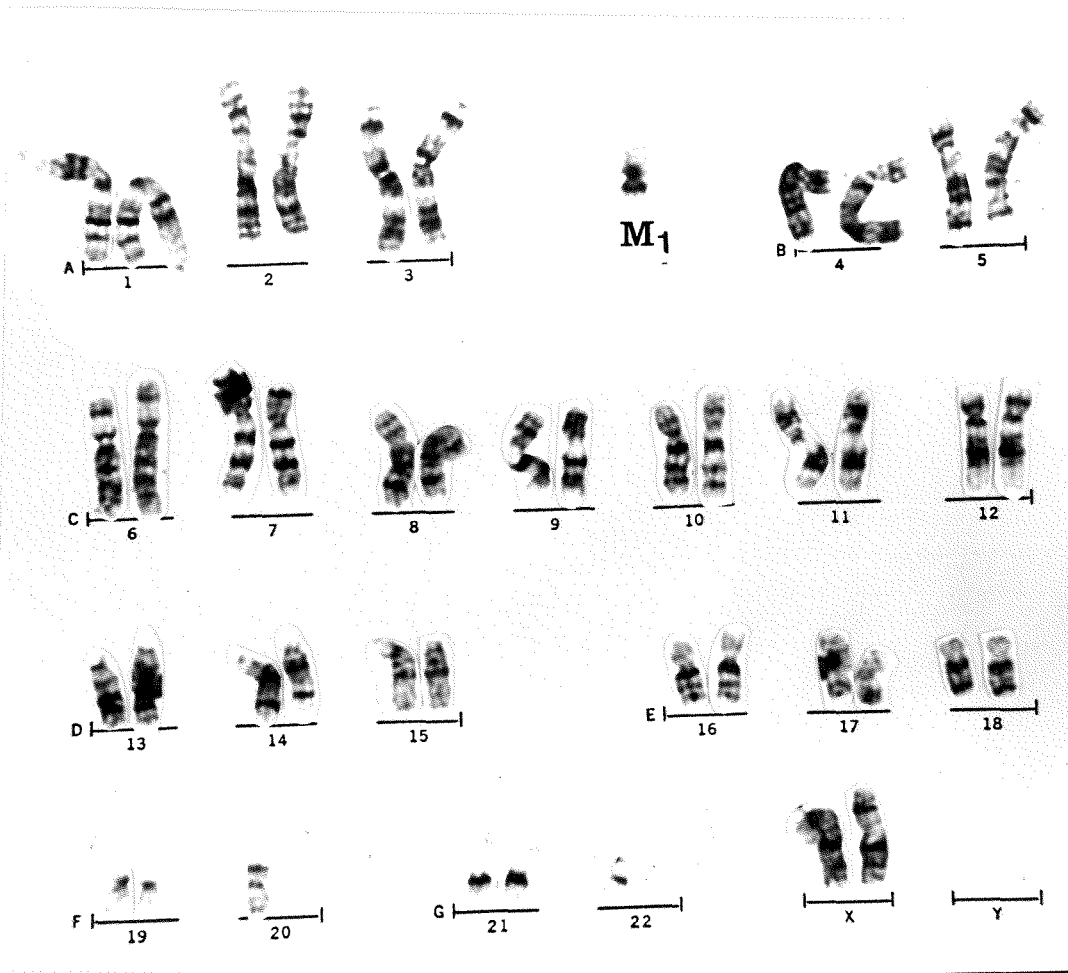
Fig(2) :

Bca-9 核型圖 : 45,X



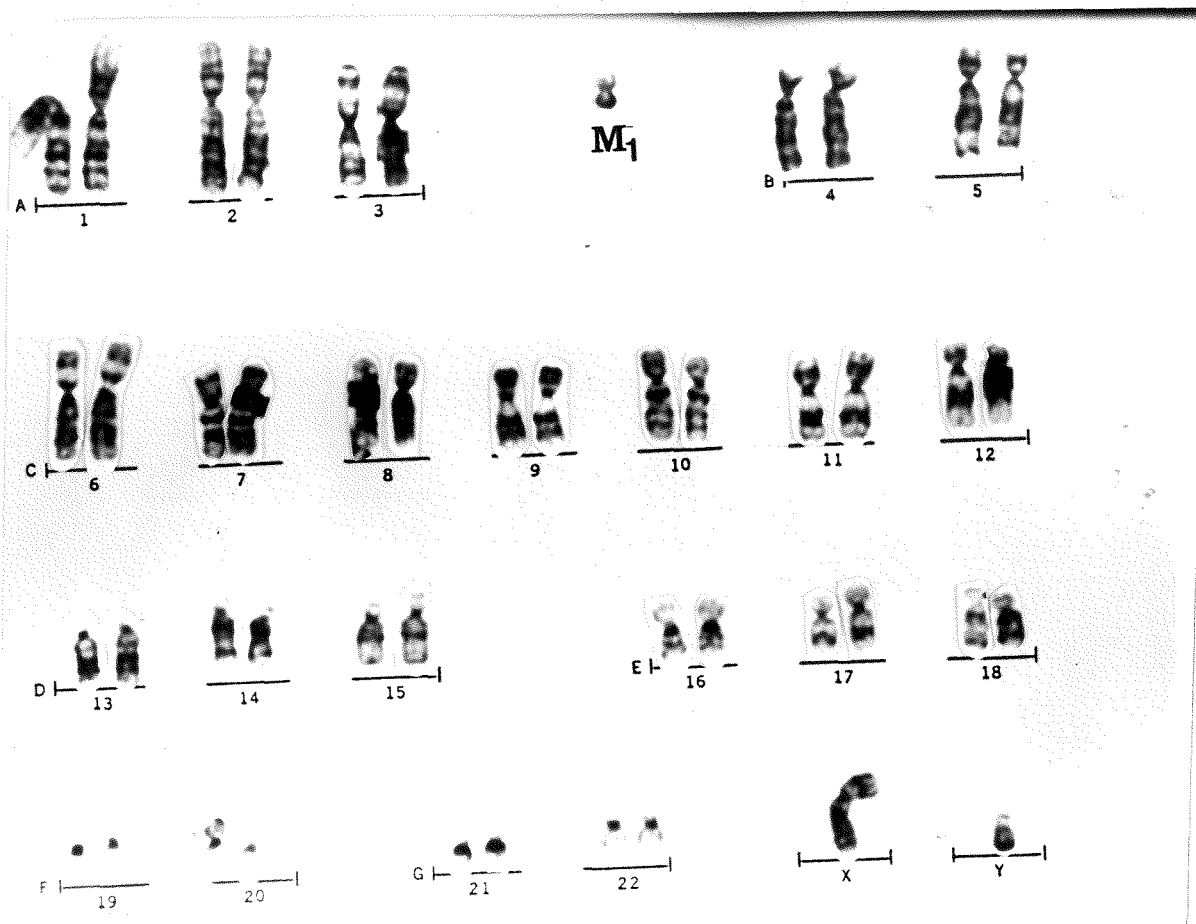
Fig(3) :

Bca-10 核型圖 : 45,XX,-20,-22,+Marker chromosome



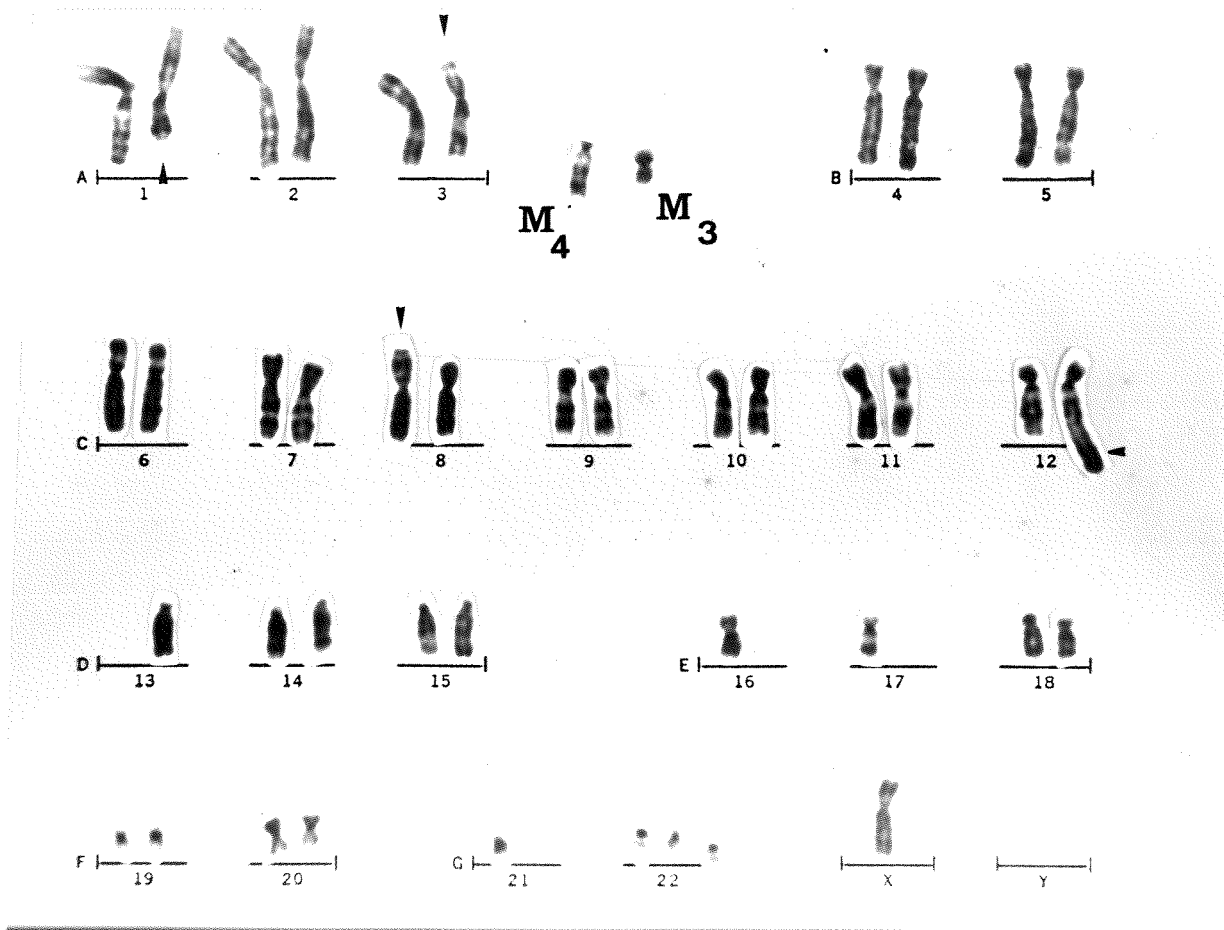
Fig(4) :

Bca-11 核型圖 : 47,XY,+Marker



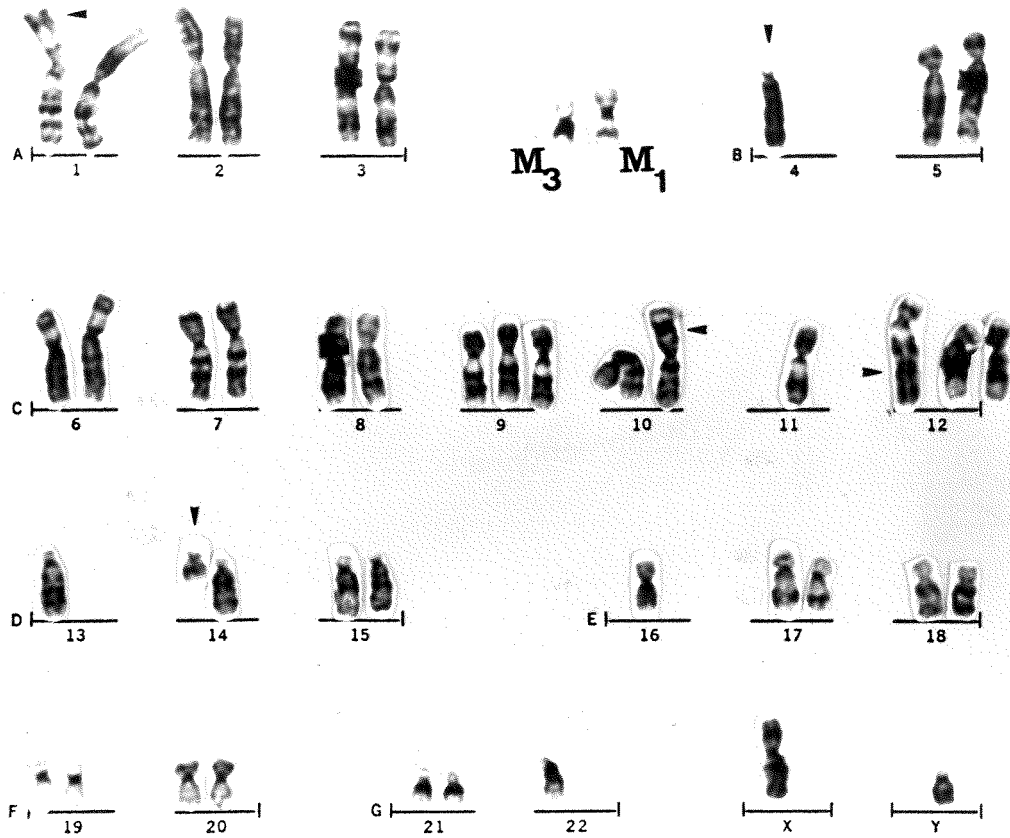
Fig(5) :

Bca-13 核型圖 : 44,X,-8,-12,-13,-16,-17,-20,+22,-Y, del(1)(q25),
del(3)(p22), +der(8)t(8;11)(p12;q11), +der(12)t(12;?)
(q24;?) + M3 + M4



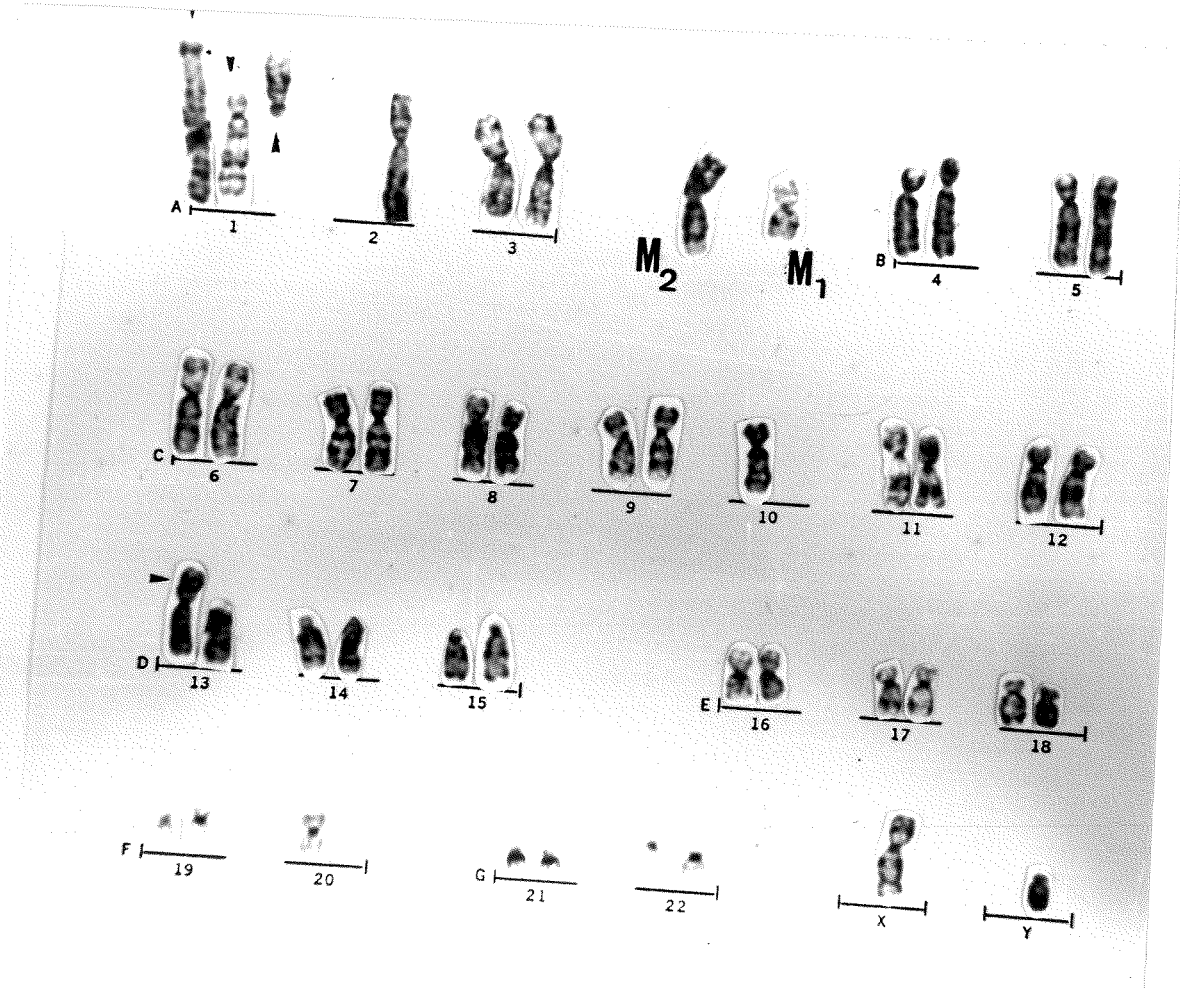
Fig(6) :

Bca-13 核型圖 : 45,XY,-4,-10,-11,-13,-16,-22, del(4)(p14),
del(14)(q22),+9, +der(10)t(3;10)(p11;q11),
+der(12)t(4;12)(p21;q24), +M1, +M3



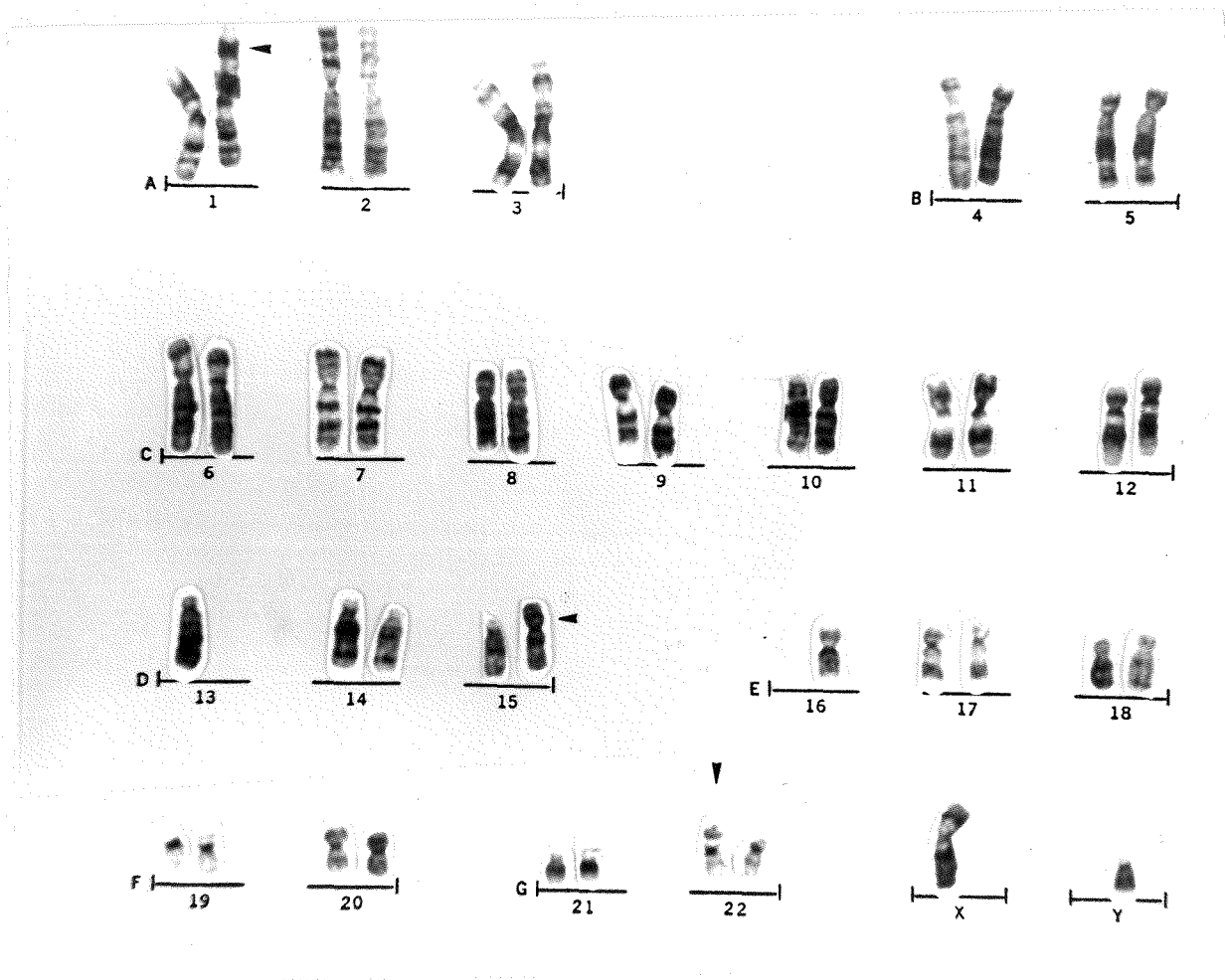
Fig(7) :

Bca-13 核型圖 : 46,XY,-1,-1,-2,-10,-13,-20, del(1)(q21), del(1)(p21),
+der(13)(p13;?)(p11;?), +der(1)t(1;?)(p35;?), +M1,
+M2



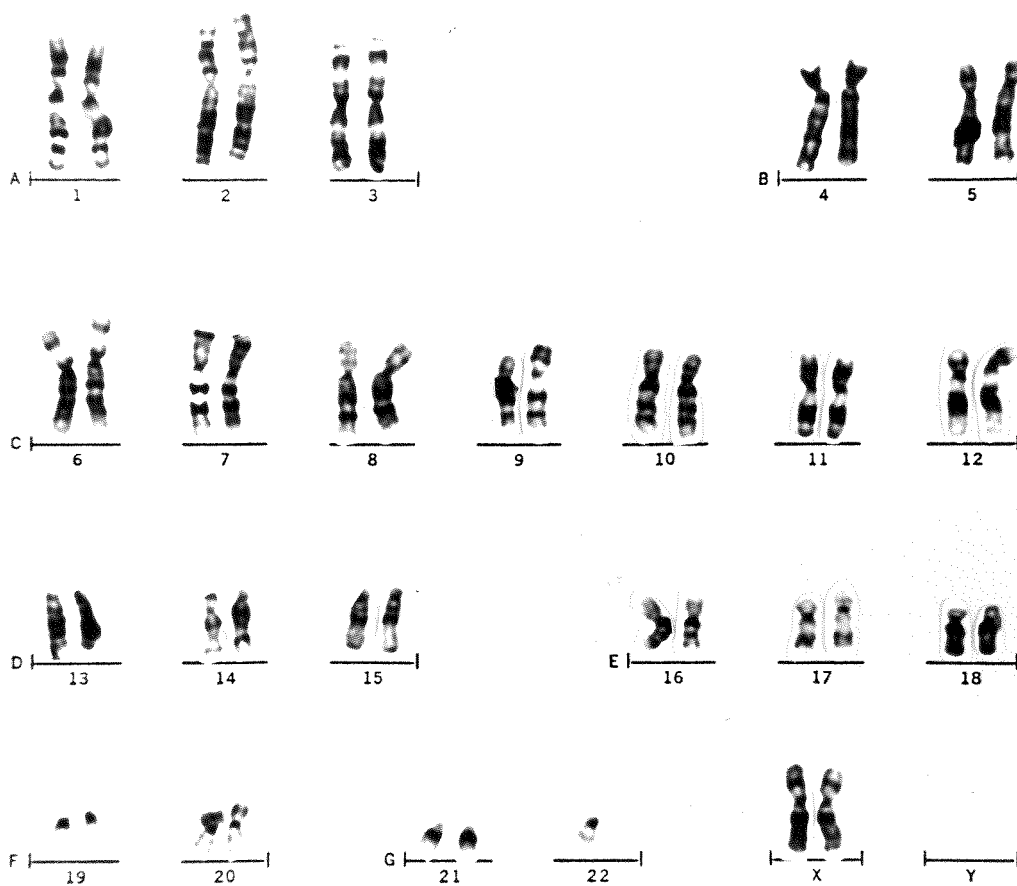
Fig(8) :

Bca-13 核型圖 : 44,XY,-13,-15,-16,-22, inv(1)(p21;p34),
+der(22)t(22;?)(p11;?), +der(15)t(15;?)(p13;?)



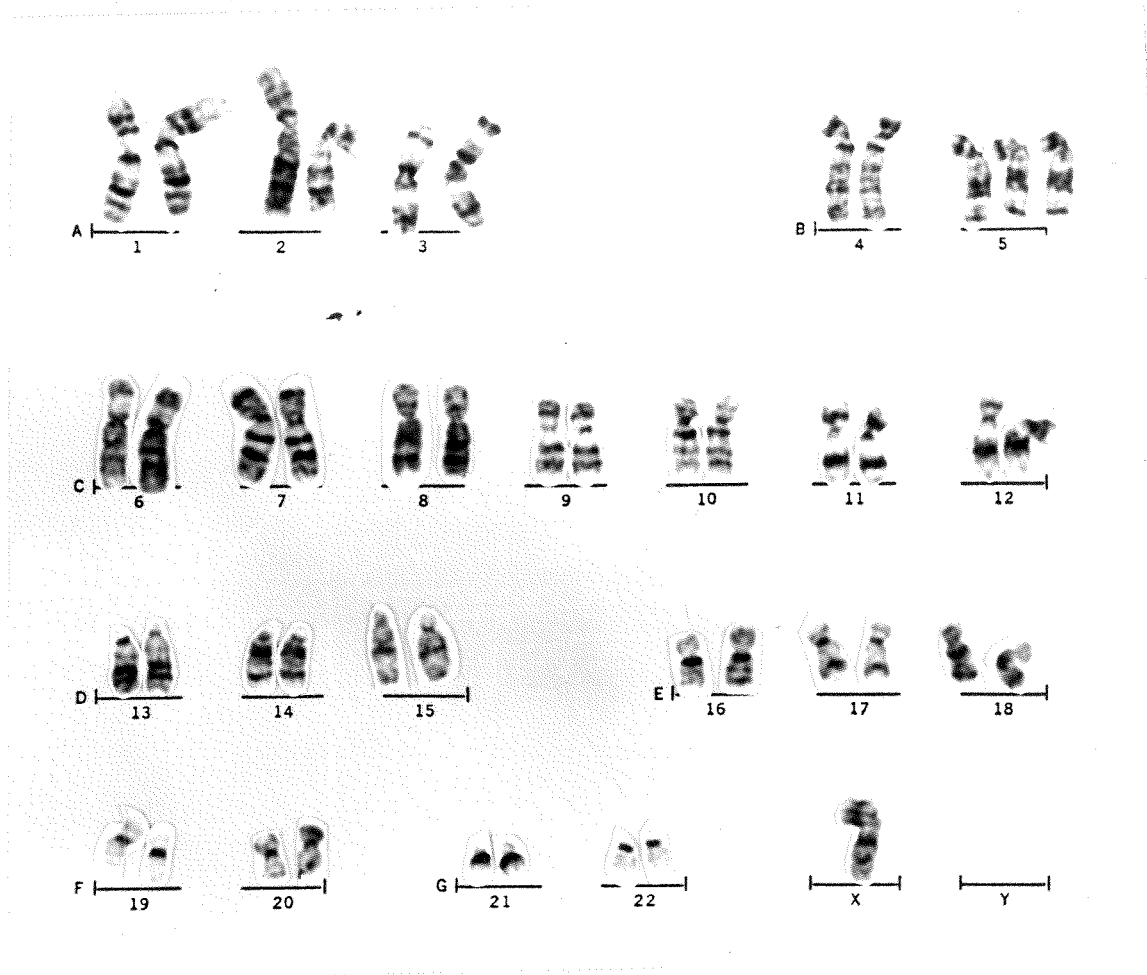
Fig(9) :

Bca-15 核型圖 : 45,XX,-22



Fig(10) :

Bca-16 核型圖 : 46,X,-X,+5



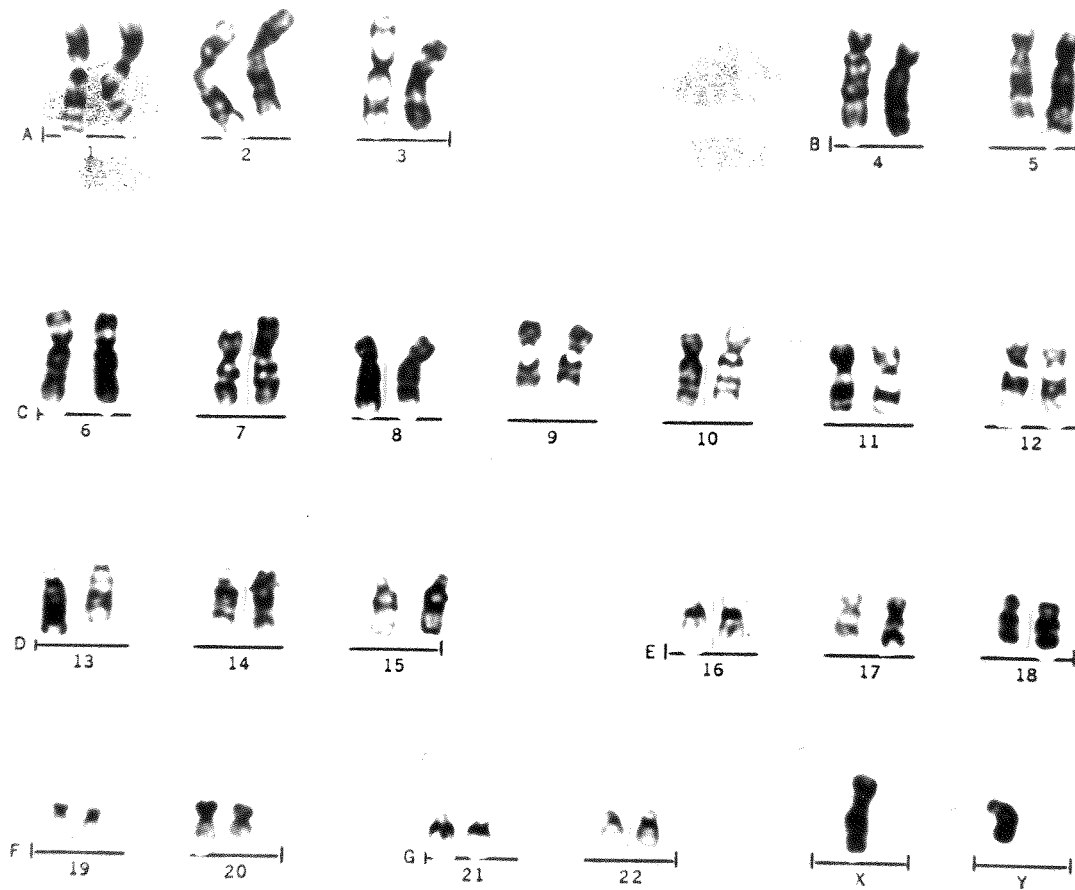
Fig(11) :

Cca-1 核型圖 : 47,XX,+7



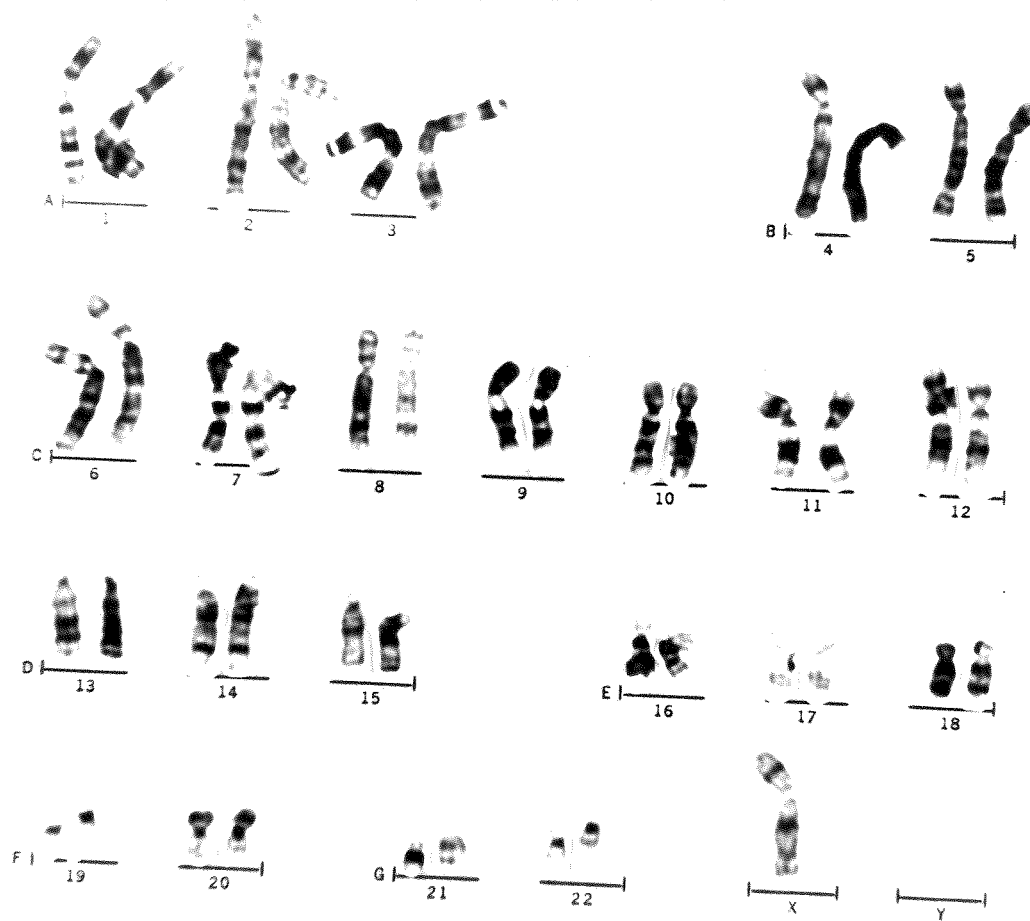
Fig(12) :

Cca-4 核型圖 : 46,XY



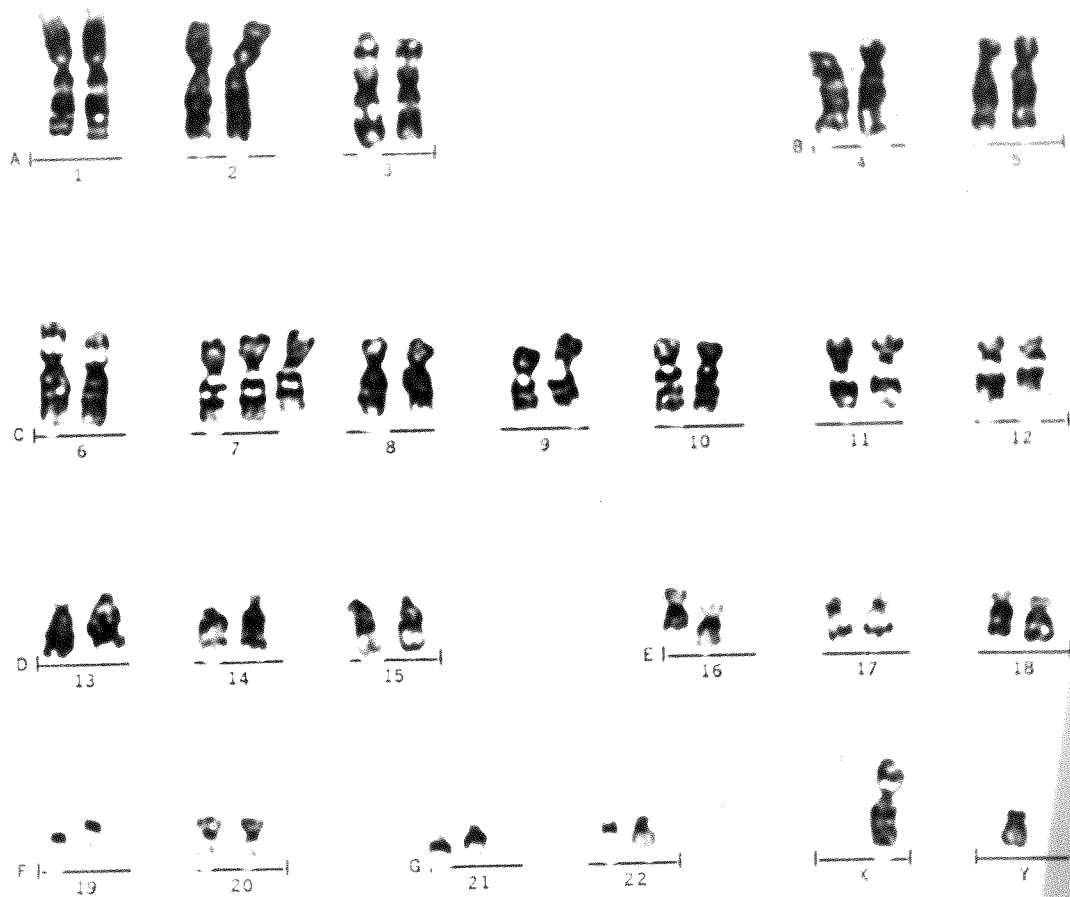
Fig(13) :

Cca-4 核型圖 : 45,X



Fig(14) :

Cca-4 核型圖 : 47,XY,+7



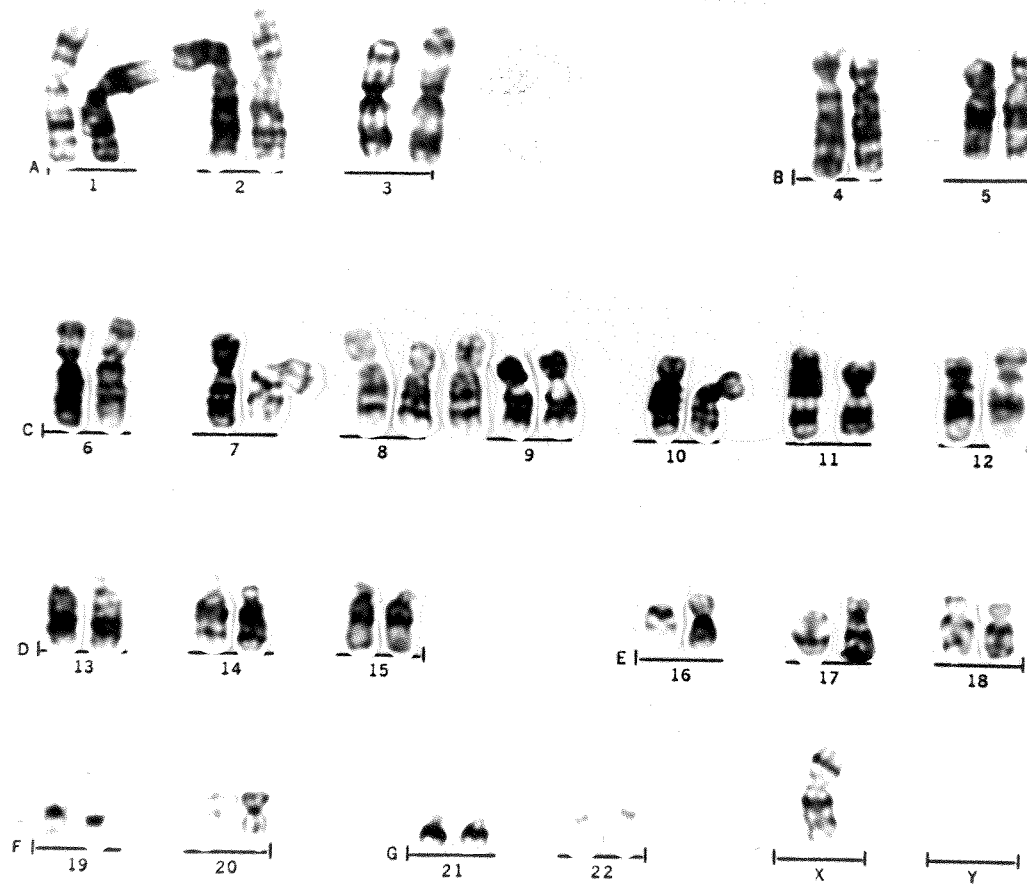
Fig(15) :

Cca-14 核型圖 : 46,XY



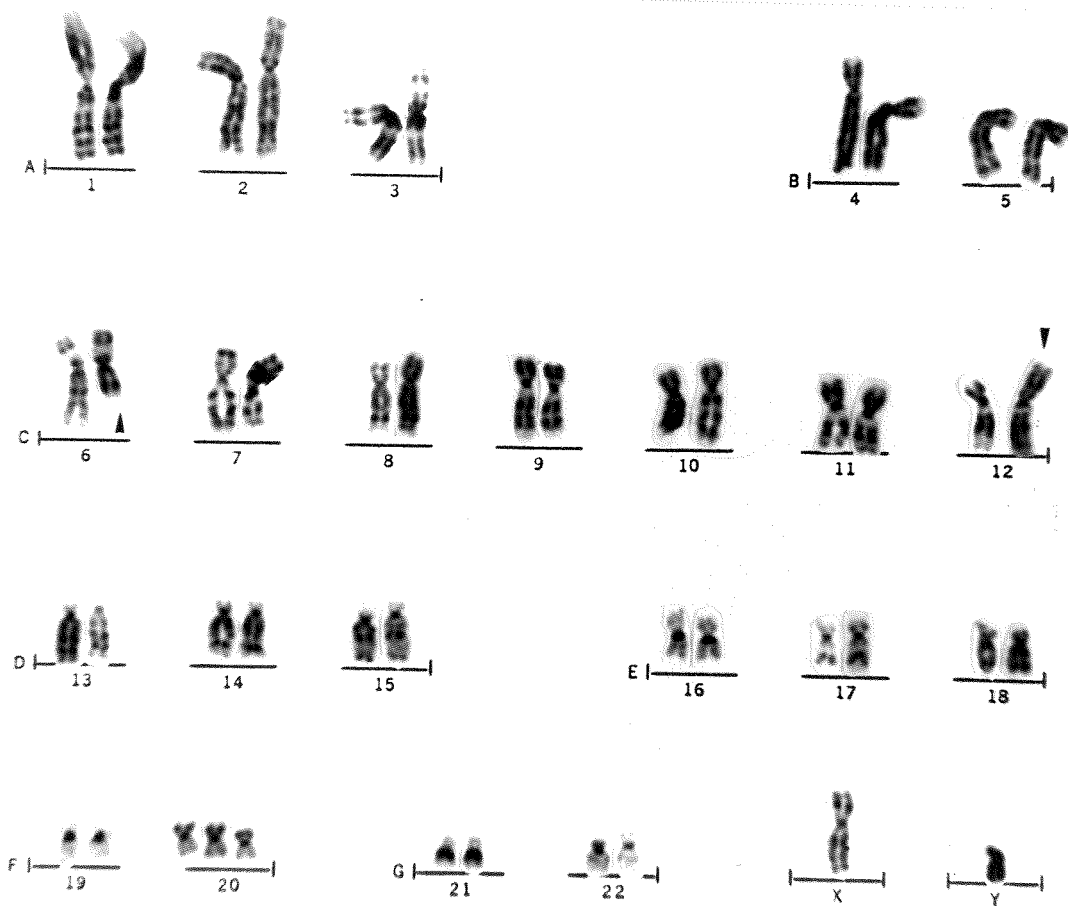
Fig(16) :

Cca-14 核型圖 : 46,X,-Y,+8



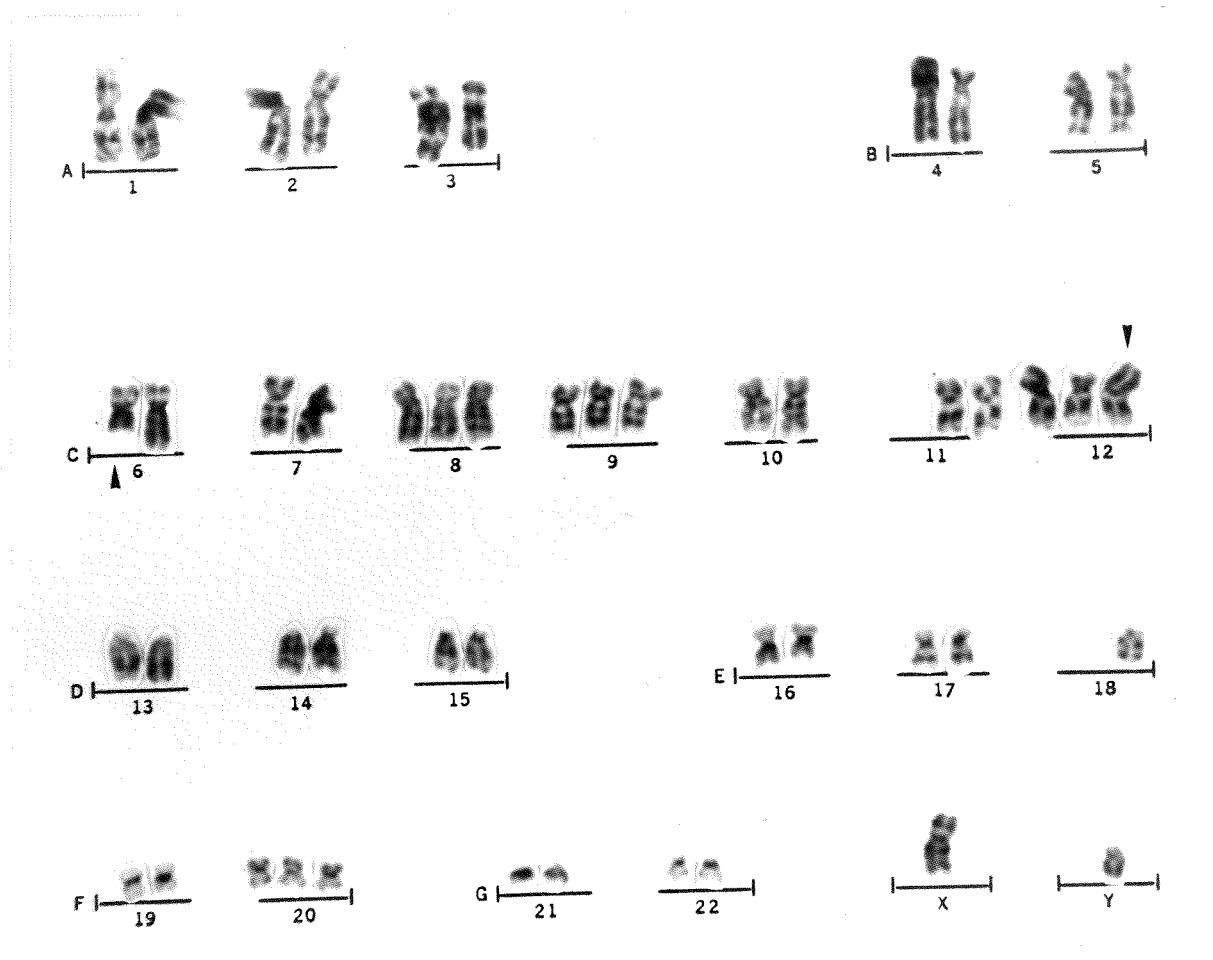
Fig(17) :

Sca-1 核型圖 : 47,XY,t(6;12)(q12;p13), +20



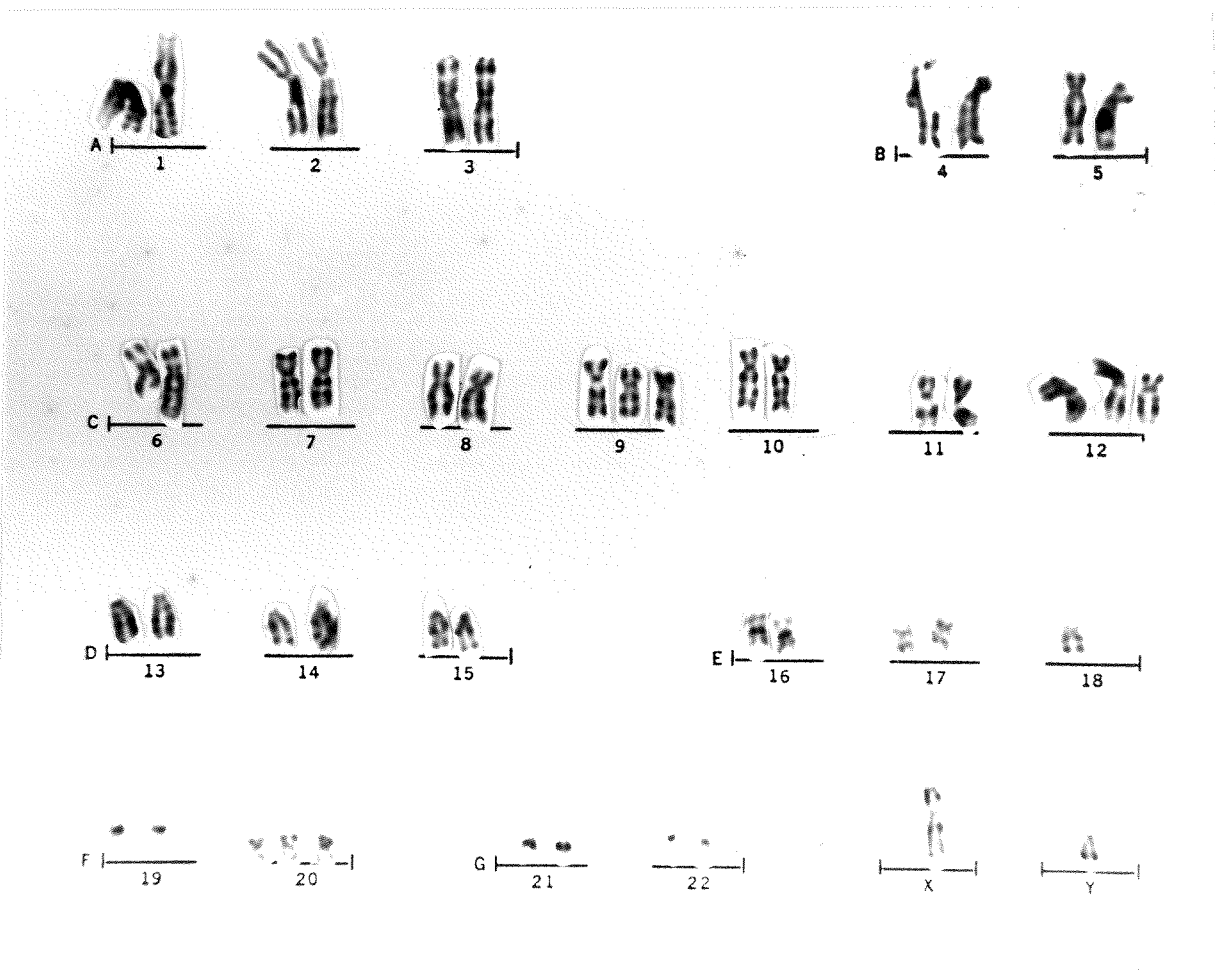
Fig(18) :

Sca-1 核型圖 : 49,XY,+8,+9,-18,+20, t(6;12)(q12;p13),
+der(12)t(12;?)(p13;?)



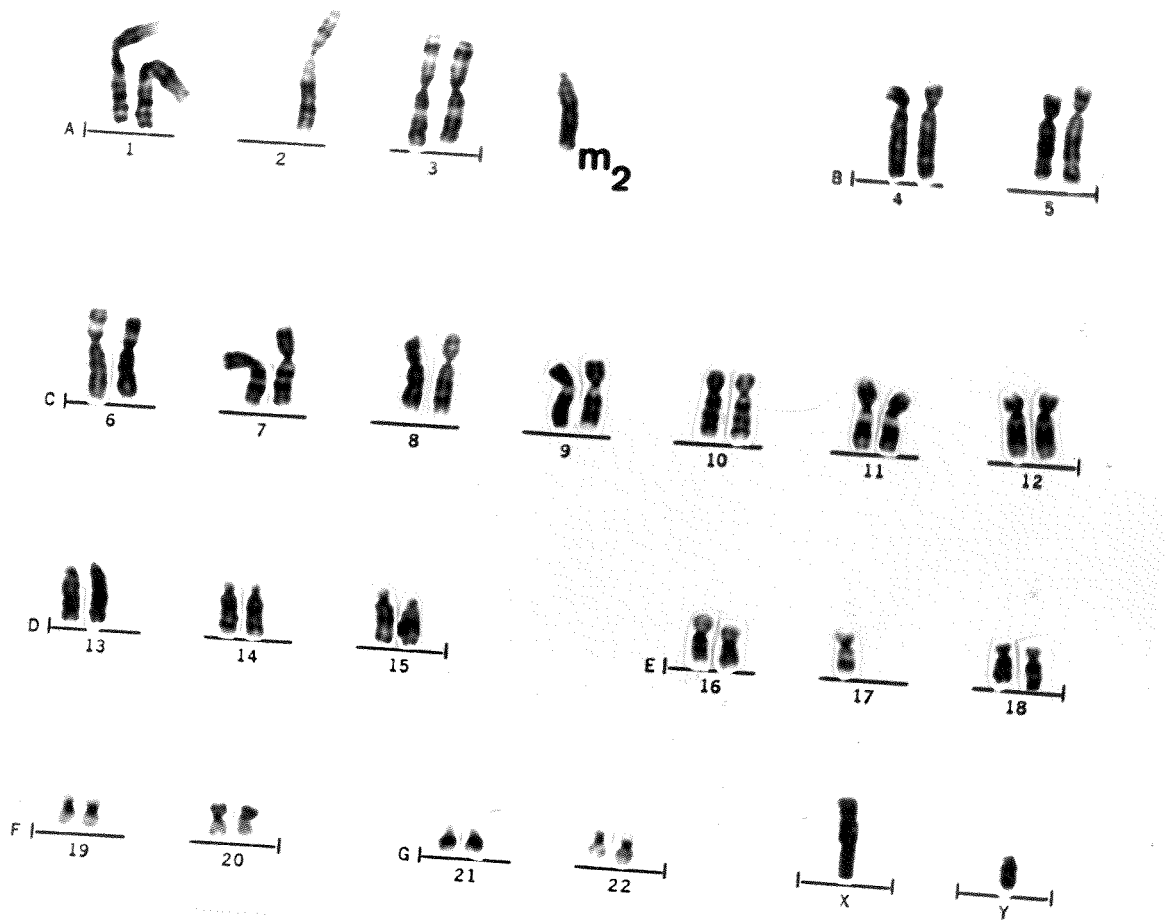
Fig(19) :

Sca-1 核型圖 : 48,XY,+9,-18,+20, t(6;12)(q12;p13),
+der(12)t(12;?)(p13;?)



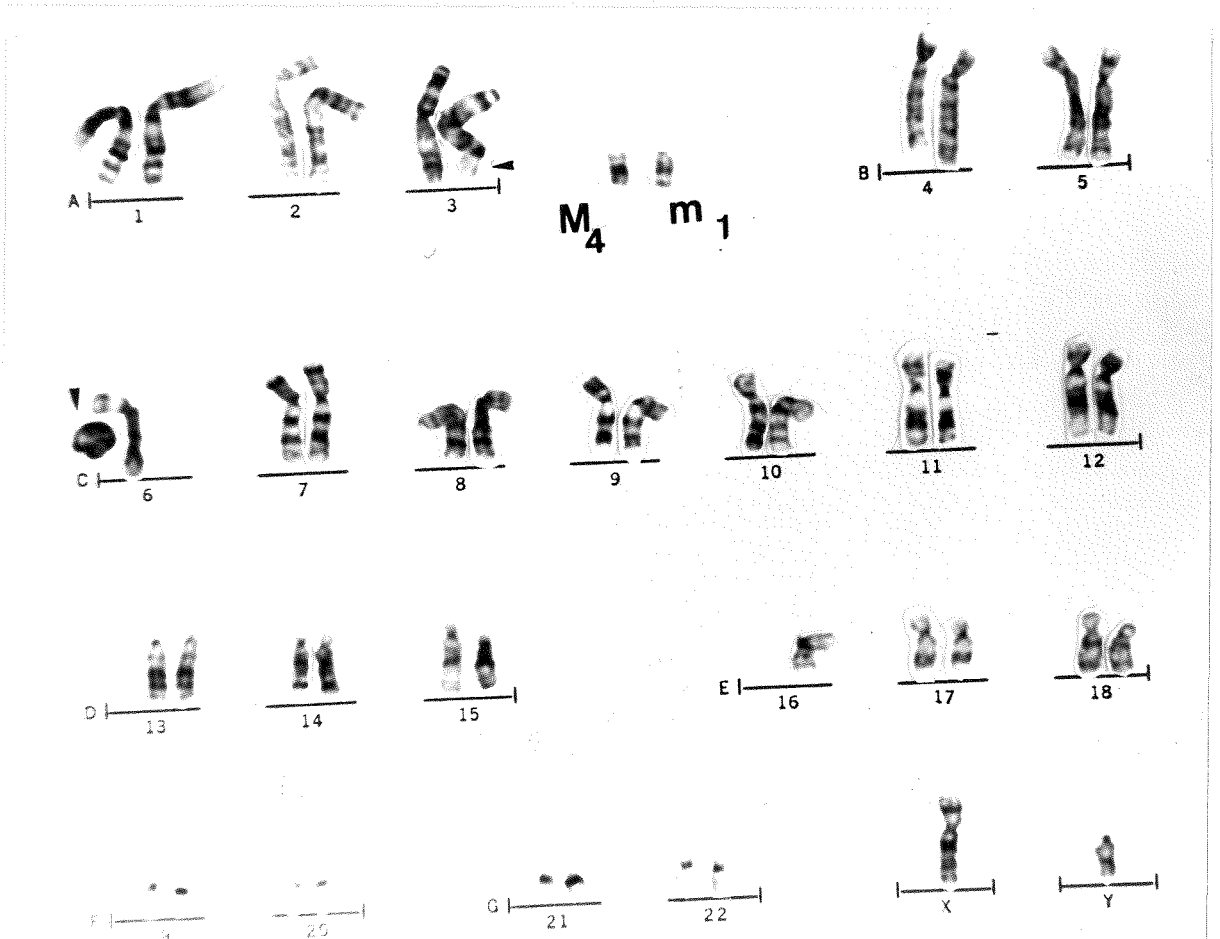
Fig(20) :

Sca-1 核型圖 : 45,XY,+marker 2



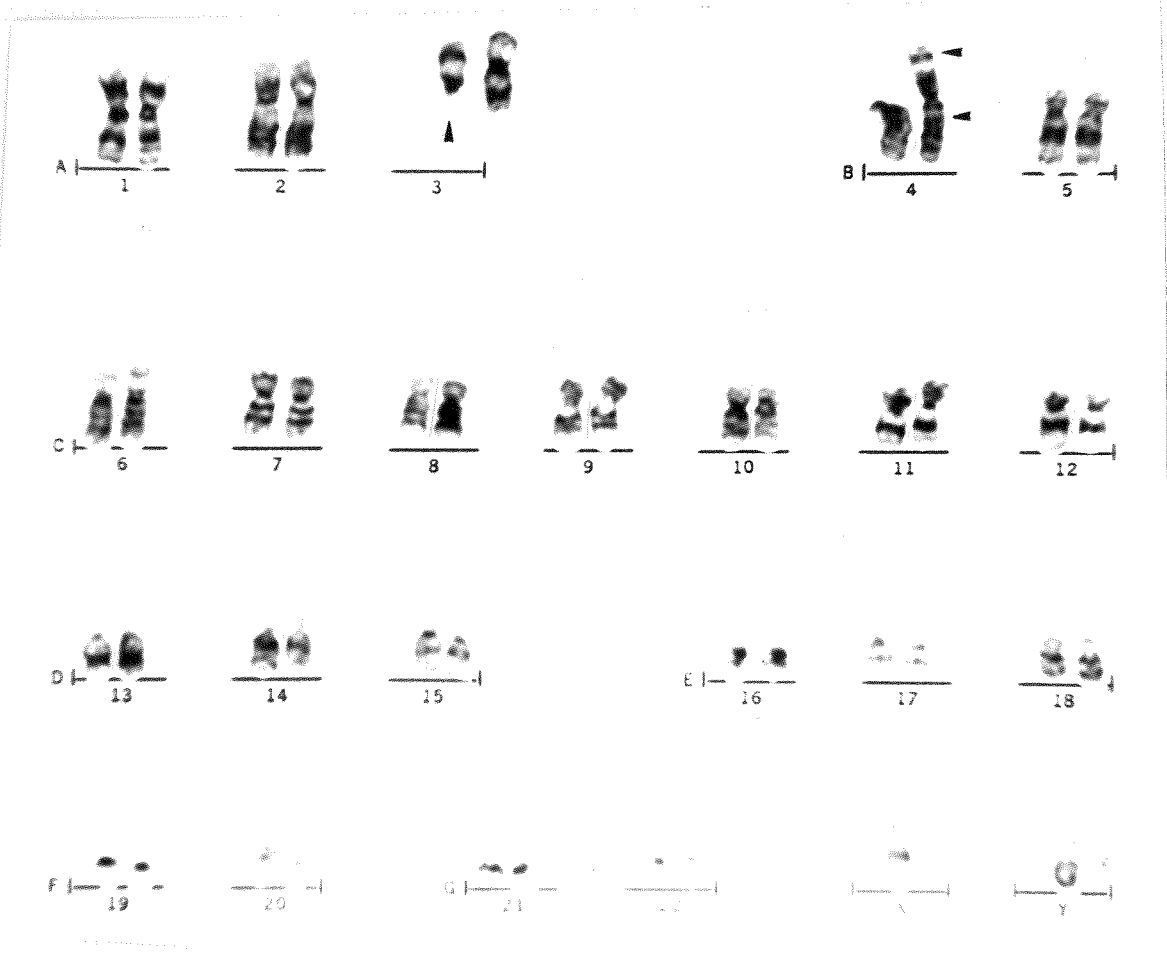
Fig(21) :

Sca-1 核型圖 : 46,XY,-3,-6,-16, +ring(6)(p25q27),
+der(3)t(3;?)(q35;?), +marker 1, +marker 4



Fig(22) :

Sca-1 核型圖 : 46,XY,-4, del(3)(p13), del(3)(q11),
+der(4)t(3;4)(p11;p11)



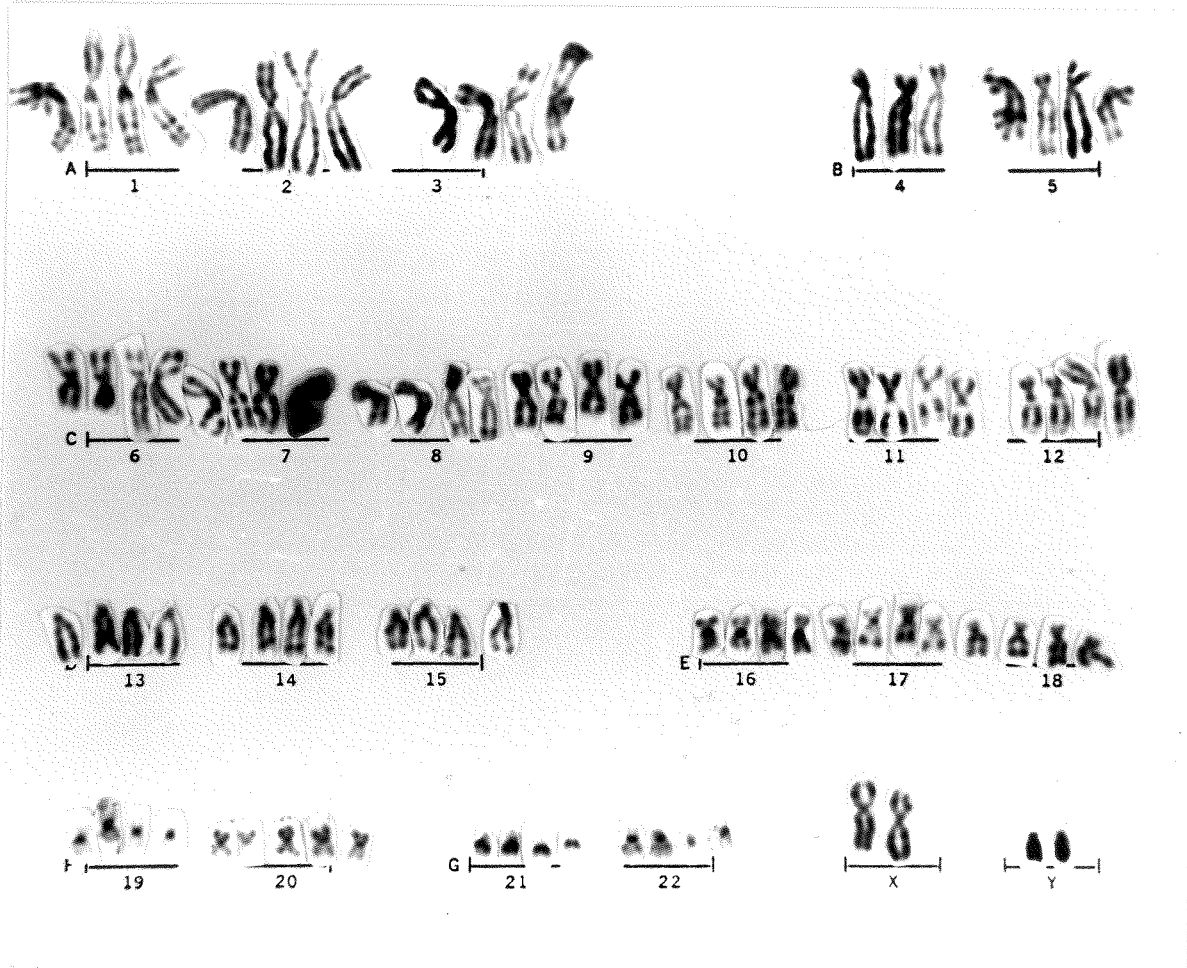
Fig(23) :

Sca-1 核型圖 : 92,XXYY,t(6;12)(q12;p13)



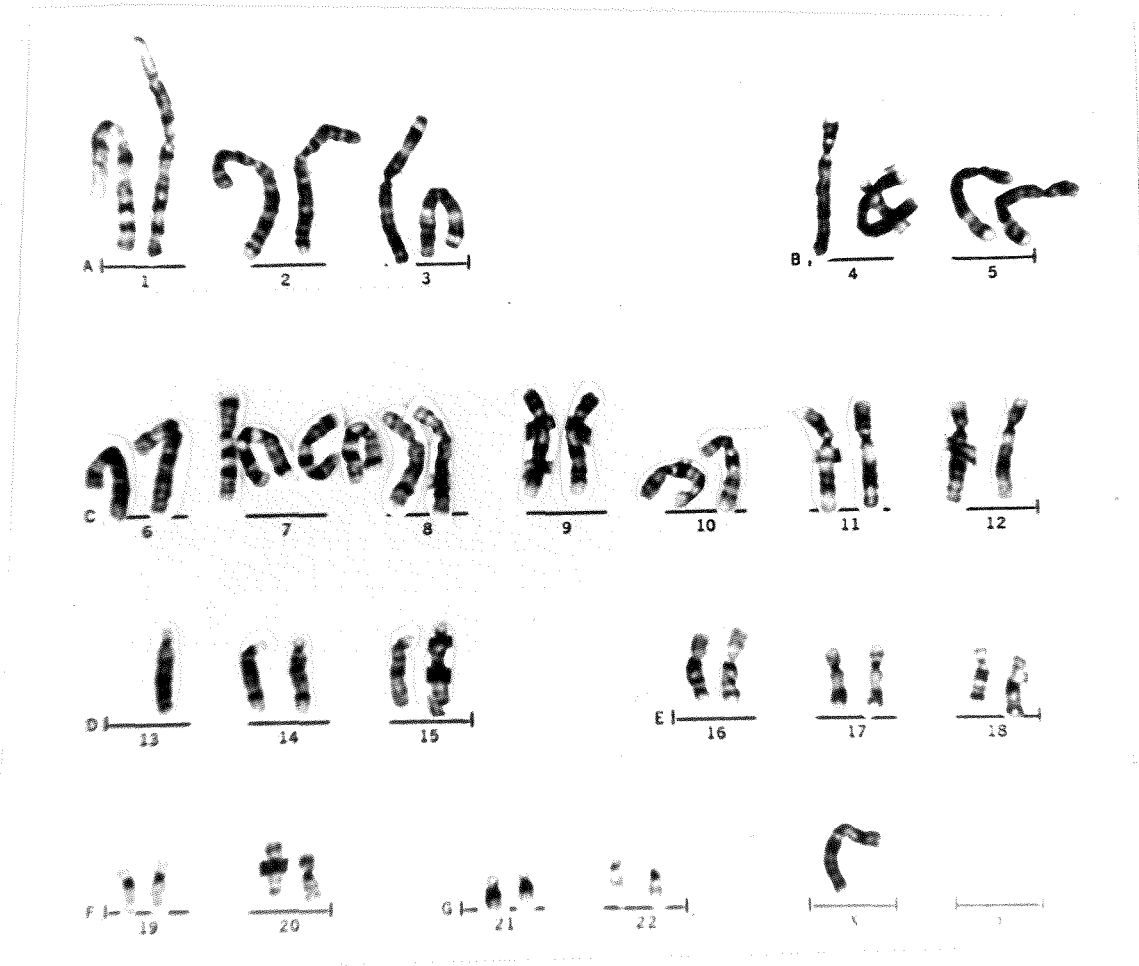
Fig(24) :

Sca-1 核型圖 : 91,XXYY,-4, t(6;12)(p12;q13)



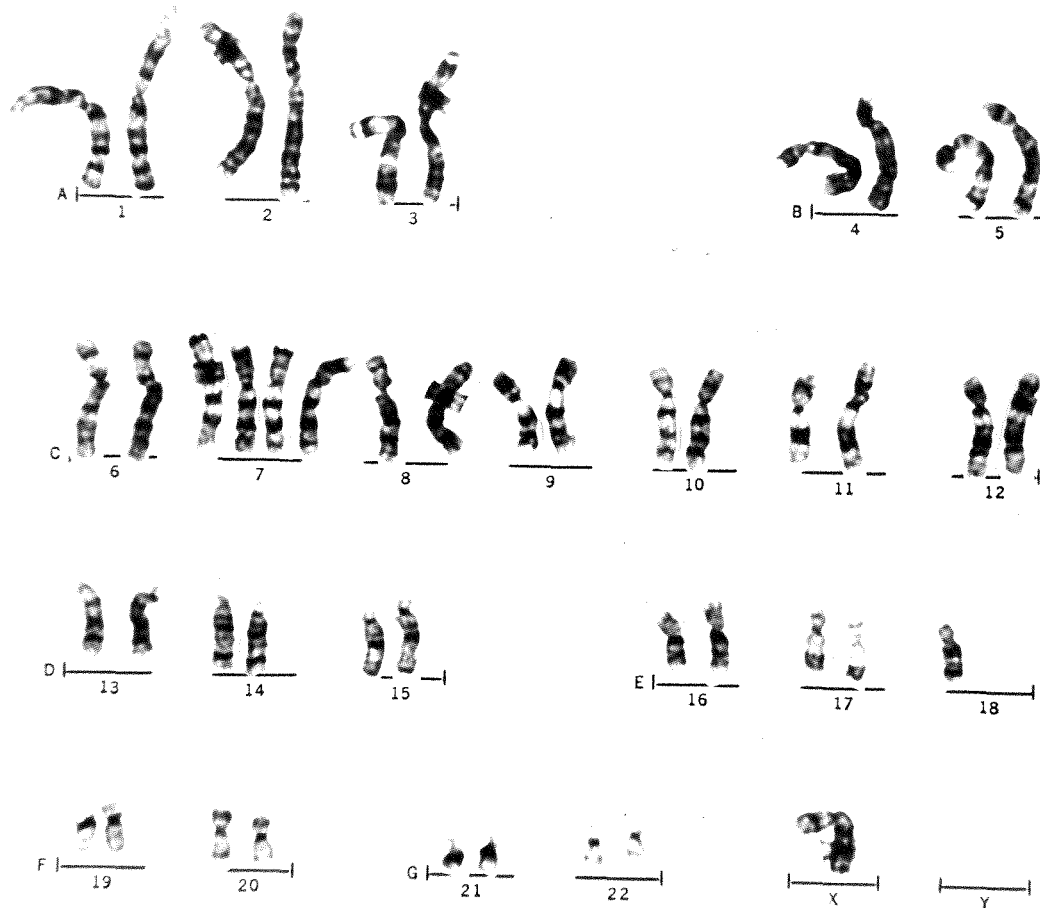
Fig(25) :

Sca-4 核型圖 : 46,X,-Y,+7,+7,-13



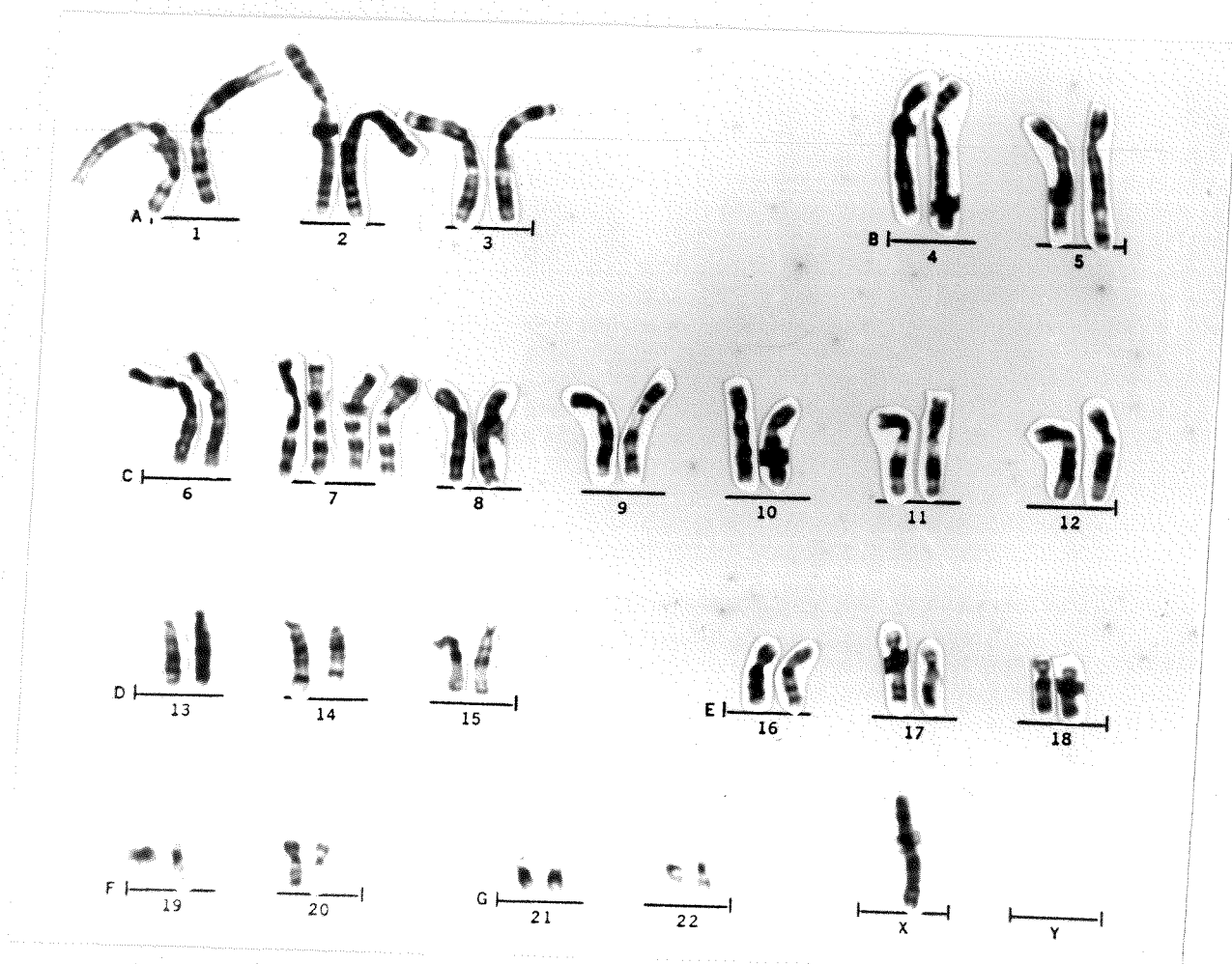
Fig(26) :

Sca-4 核型圖 : 46,XY,+7,-18

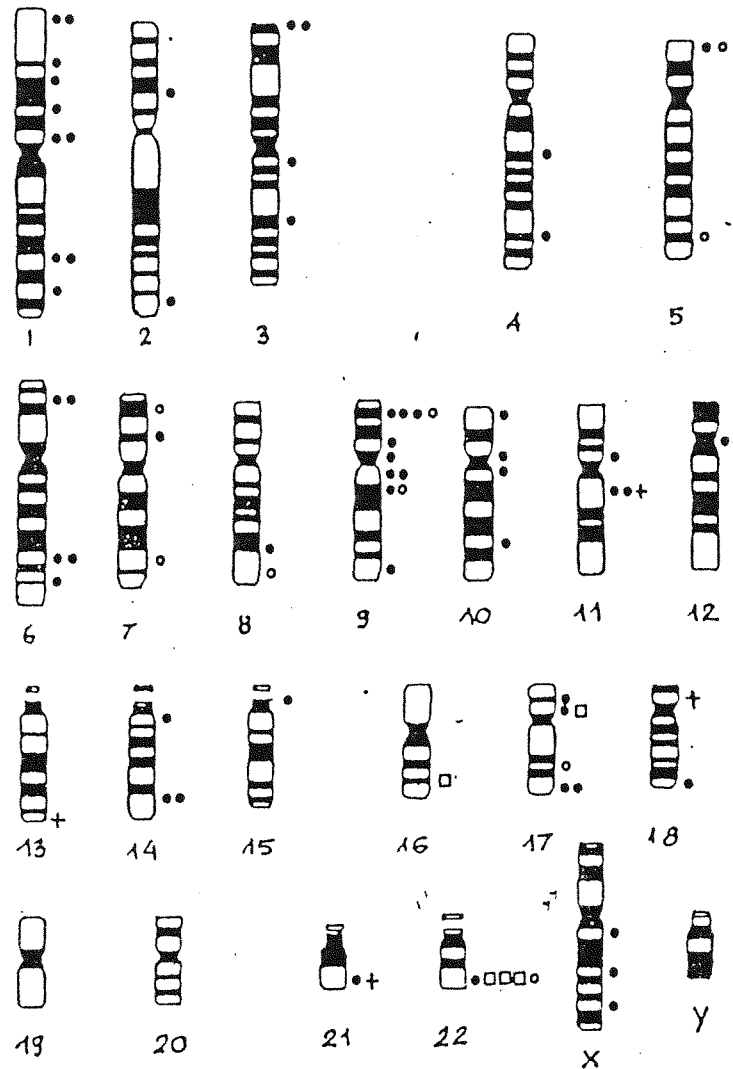


Fig(27) :

Sca-4 核型圖 : 47,X,-Y,+7,+7

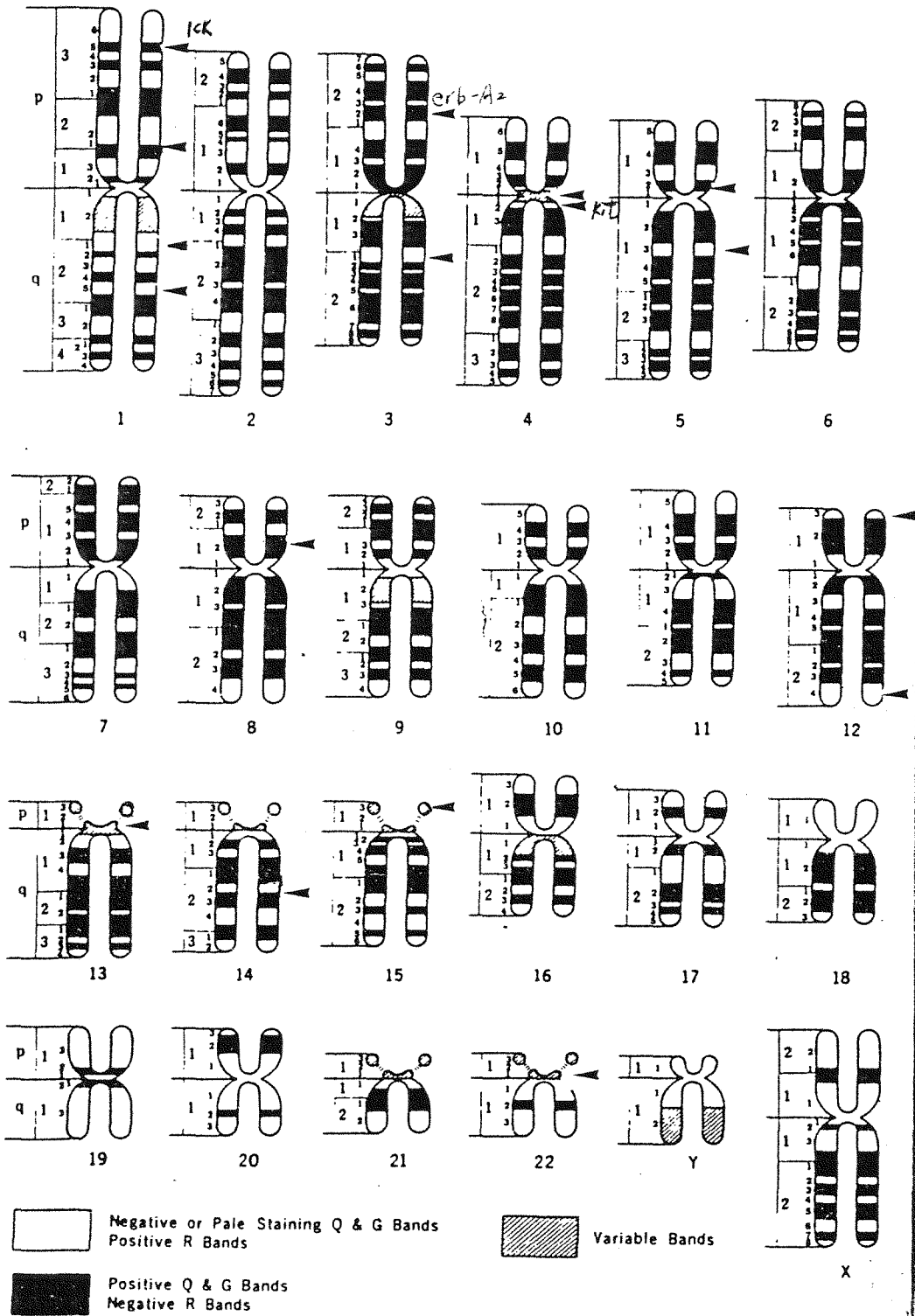


附圖一：惡性膠質瘤(malignant gliomas)常發生染色體異常斷裂的位
置

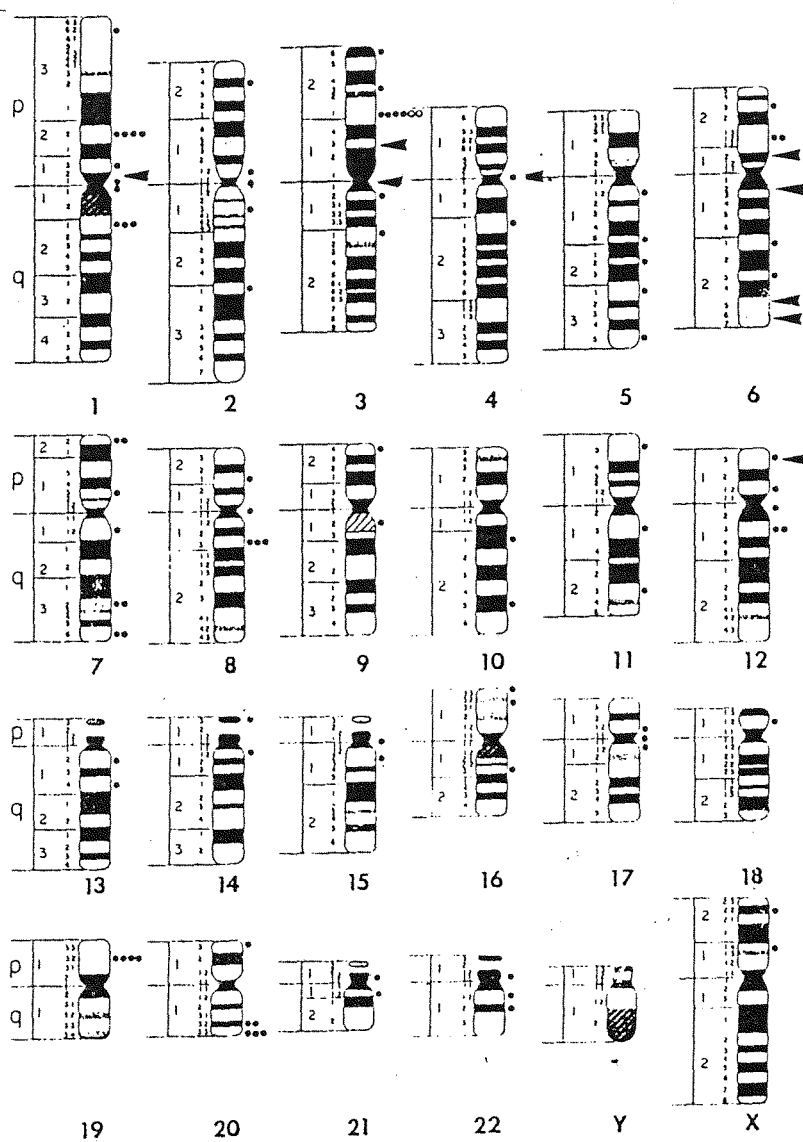


- : malignant gliomas
- + : astrocytoma grade I - II
- : oligodendrogliomas
- : ependymomas

附圖二：本文研究發現在腦瘤發生染色體異常斷裂的位置和oncogene的位置。



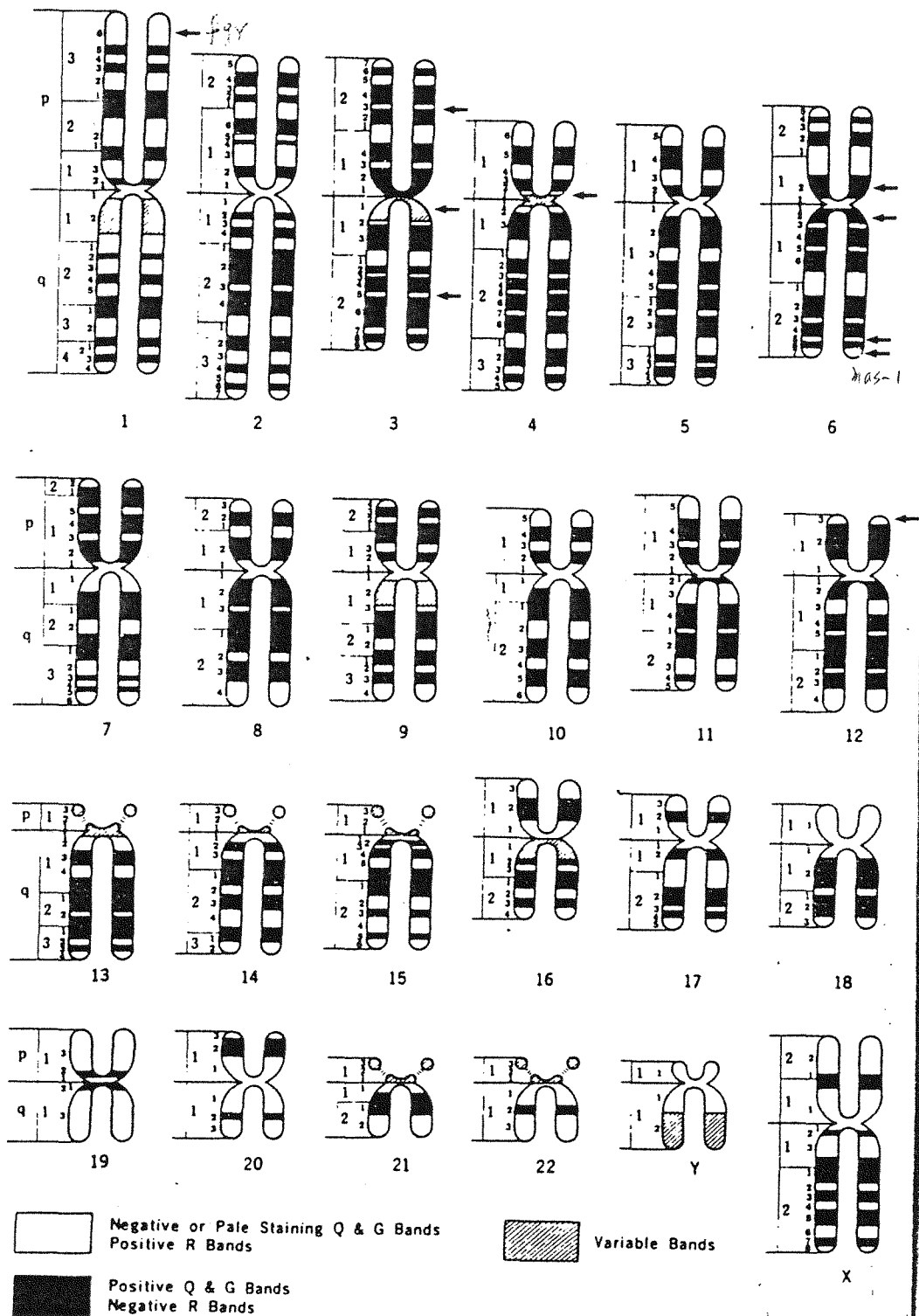
附圖三：胃癌常發生染色體異常斷裂的位置



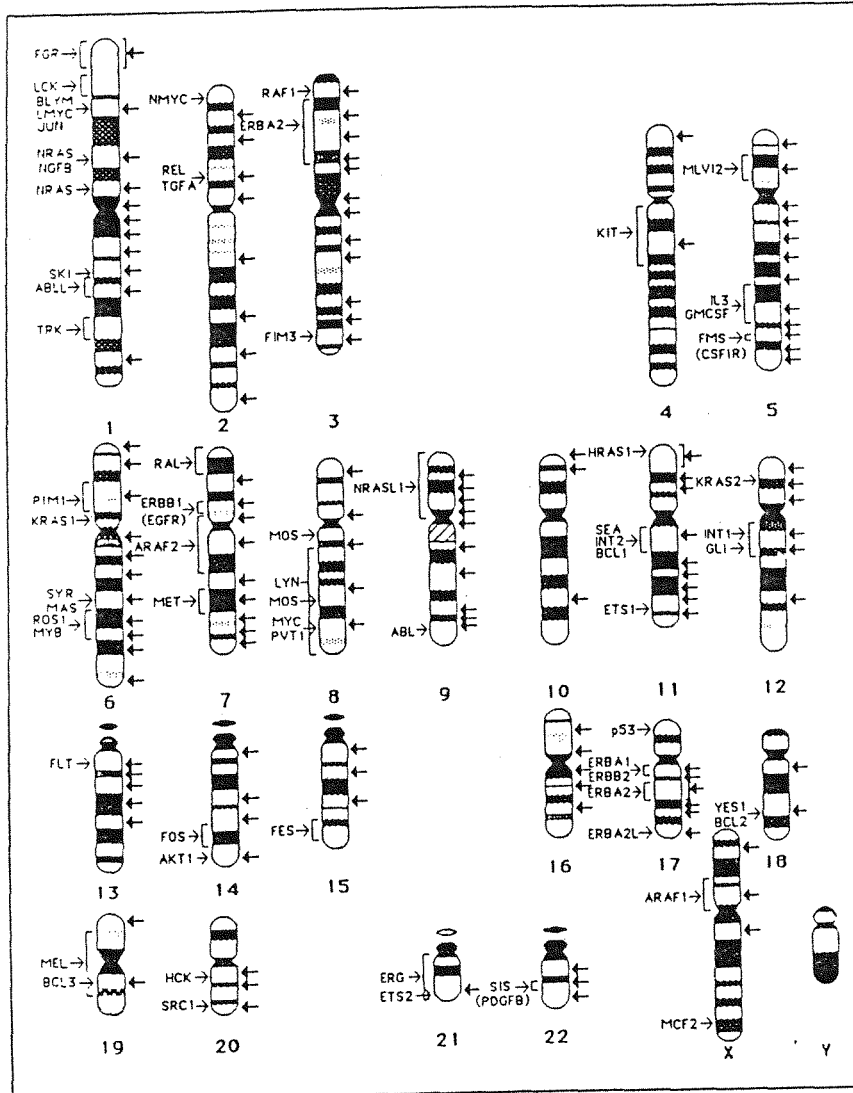
● : gastric cancer breakpoint

○ : HSR

附圖四：本文研究中胃癌常發生染色體異常斷裂點及oncogene所在的位置



附圖五：已發現位在染色體位置的oncogene



Reference

1. Heim s, Mitelman (1987)Cancer Cytogenetics. New York: Alan R. Liss ,Inc
- 2.Sandberg AA(1990)The Chromosome in Haman Cancer and leukemia, 2nd Ed. New York; Ekevier science Publishing Co. Inc.
- 3.Sandberg (1980):The chromosome in Human Cancer and leukemia, Elsevier North Holland. NY. p535-543
- 4.Zang KD(1982) Cytological and cytogenetical studies on human meingioma, Cancer Genet Cytogenet 6:249-274
- 5.Zang KD, Singer(1967):Chromosomal Constitution of meingioms Nature 216:84-85
- 6.Yamada K, Kondo T, Yoshioda M; OamiH(1980):Cytogenetic studies in twenty human brain tumors:Association of no.22 chromosome abnormalities with tumors of brain Cancer Genet Cyogenet 6:249-274
- 7.Hansteen 1L (1967):Chromosome studies in glial tamors. Eur JCancer 1:183-191
- 8.Lubs HA, salmanJH(1965):The chromosomal complement of human solid tumors. II. Karyotypes of glial tumors. J Neurosurg 23“160-168
- 9.Erkman B. Conen Pe(1964)Consistent Pseudodiploid and near diploid Karyotypes in three intracramial tumors. Am J pathol 44:18a.

-
10. Shapiro Jr, Yung W-KA, Shapiro WR(1981): Isolation, Karyotype and Clonal growth of heterogeneous subpopulations of human malignant gliomas. *Cancer Res* 41:1349-2359
 11. Rey JA, Bello MJ, de campos JM, Benitez J, Ayuso MC, Valc'arcel E(1983): Chromosome studies in two human brains. *Cancer Genet Cytogenet* 10:159-165
 12. Mitelman F: *Catalog of Chromosome Aberration in Cancer*, 3rd Edition (Alan R Liss, New York 1988)
 13. Bigner SH, Mark J. Bigner(1987): Chromosomal Progression of malignant human gliomas from biopsy to establishment as permanent lines in vitro *Cancer Genet Cytogenet* 24:163-176
 14. Griffin LA, Hawkins AL, Packer RJ, Rorke LB, Emanuel BS(1988): Chromosome abnormalities in pediatric tumors *Cancer Res* 48:175-180
 15. Chen TR, Hay RJ, Macy ML(1982): Karyotype consistency in Human colorectal carcinoma celllines established in vitro. *Cancer Genet Cytogenet* 6:293-117
 16. Muleris M, Salmon R. J, et.al(1987): Characteristic chromosomal imbalances in 18 near-diploid colorectal tumors. *Cancer Genet Cytogenet* 29:289-301
 17. Mitelman F(1991) *Catalog of chromosome aberration in Cancer* 4th ed New York: Wiley-Liss .Inc.

-
18. Muleris M, Salmon R-J, Dutrillaux(1990)Cytogenetic of colorectal adenocarcinomas. *Cancer Genet Cytogenet* 46:143-156
 19. Kovacs G(1978):Abnormalities of chromosome NO.1 in human solid malignant tumors. *Int J Cancer* 21:688-694
 20. Reichman A, Martin P, Levin B(1981):Chromosomal banding Patterns in human large bowel cancer, *Int J Cancer* 28:431-440
 21. Becher R, Gibos Z, Sandberg AA(1983):Involvement of Chromosomes 7 and 12 in large bowel cancer:Trisomy 7and 12q-. *Cancer Genet Cytogenet* 9:329-332
 22. Ochi H, Takeuchi J, Holyoke D, Sandberg AA(1983)Possible Specific Change in large bowel cancer .*Cancer Genet Cytogenet* 10:121-122
 23. Ochi H, Douglass Jr Ho, Sandberg AA(1986):Cytogenetic sutudies in Primary Gastric Cancer. *Cancer Genet Cytogenet* 22:295-307
 24. Angeliki D, Ferti-Pass antonopoulou, Anna d. Panani,JohnD,N lachos, sotirios A. Raptis(1987):Common Cytogenetic Findings in Gastric Cancer *Cancer Genet Cytogenet* 24:63-73
 25. Russell DS, Rubenstein LJ(1977):Tumours of the meninges and related tissues. In *pathlology of Tumours of Nervous system*, Russell DS, Rubenstein LJ, Eds. Edward Arnold, London, PP.66-100
 26. ZanKLH,Zang KD(1980):Correlation between clinical and cytogenetical data in 180 human meingiomas. *Cancer Genet Cytogenet* 1:351-356

-
27. Casalone R, Granta P, Simi P, Tarantino E, Buonaguidi R, Faggionato F, Knerich R, Solero L (1987): Recessive cancer in meningiomas? An analysis of 31 cases, *Cancer Genet Cytogenet* 27:145-159
28. Saadi A, Latimer F, Maderic M, Robbinst (1987): Cytogenetic studies of human brain tumors and their clinical significance. 2 Meningioma, *Cancer Genet Cytogenet*
29. Rey JA, Bello MJ, de Compos JM, Kusake, Moreno S (1988): Chromosomal involvement secondary to -22 in human meningiomas. *Cancer Genet Cytogenet* 33:275-290
30. Junsuke Katsuyama, Peter R. Rapenhausen, Fritz Herz, Pasko Gazivoda, Asao Hirano and Leopold G. Koss (1980): Chromosome Abnormalities in Meningiomas
31. Sabdberg AA, Morgan SS, Morgan R, Boros L (1988): Trisomy 5 as sole anomaly in acute Lymphoblastic leukemia. *Cancer Genet Cytogenet* 36:31-34
32. Elfving P, Cigudosa Jc, Lundgren R, Limon J, Mandahl N, Kristoffersson U, Heims, Mitelman F (1990): Trisomy 7, trisomy 10 and loss of Y chromosome in short cultures of normal kidney tissue. *Cytogenet Cell Genet* 53:123-125
33. Johansson B, Hein S, Mandahl N, Mertens F, Mitelman (1993): Trisomy 7 in nonneoplastic cells. *Genets Chrom. Cancer* 6:199-205

-
34. Bell C, et al (1987): Correlation of chromosome 7 alterations with expression of epidermal growth factor(EGF) in human glial and pancreatic carcinomas. *Cancer Genet Cytogenet* 28:31
 35. Bigner Sh, Mark J, et al (1986): Chromosomal evolution in malignant human gliomas. *Cancer Genet Cytogenet* 22:121-135
 36. Gundula Thiel(1990): Karyotypes in 90 human gliomas. *Cancer Genet Cytogenet* 58:109-120
 37. Stenman G, Sandros J, Dahlenfor SR. Juberb-ode Mmark J(1986): 6q and loss of the Y chromosome - two common deviations in malignant human salivary gland tumors. *Cancer Genet Cytogenet* 22:283-293
 38. Berger R, Bernheim A(1979): Y chromosome loss in leukemia. *Cancer Genet Cytogenet* 1:1-8
 39. Niels B. Atkin(1986): Chromosome 1 aberration in Cancer. *Cancer Genet Cytogenet* 21:279-285
 40. Kovacs G, Brusa P(1989): Clonal chromosome aberration in normal kidney tissue from patient with renal cell carcinoma. *Cancer Genet Cytogenet* 37:289-290
 41. Gibas Z. Prout GR. Pontes JE. Colnolly JG. Sandbery AA(1986) A possible specific chromosome change in transitional cell carcinoma of bladder *Cancer Genet Cytogenet* 19:229-238
 42. Wolman SR. Camuto PM, and ultrastaral studies of twenty-nine non-familial human renal carcinomas. *Cancer Res* 48:2890-2897
-

-
43. Hisako Ochi, Harold. Douglass, Jr, and Avery A. Sandberg(1986):Cytogenetic studies in primary Gastric Cancer. *Cancer Genet Cytogenet* 22:295-307
44. Angeliki. Ferti-passantonopoulou, AnnaD. Panani, John D. vlachos, and sotiros A, Raptiso(1987):Comanion findings in gastric Cancer. *Cancer Genet Cytogenet* 24:63-73
45. Human Gene Mapping 7(1984):seventh international Workshop on human gene mapping. *Cytogenet cell Genet* 37:1-666
46. Dalla-Favera R, Bregni M, EriksonJ, PattersonD, Gallo R.c. Cross CM(1982) Human C-myc oncogene is located on the regions of chromosome 8 that is translocated in Burkitt lymphoma. *Proc Natl Acad Sci(U:SA)*79:7824-7827
47. Murray MJ, Cunningham JM, Parada LF, Dautry F, Lebowitz P, Weinberg R(1983)HL-60 transforming sequence:A ras oncogene coexisting with altered myc gene in human hematopoietic tumors. *Cell* 33:749-757
48. Taparawoky E, schimizu K, Goldfrab M, Wigler M(1983):Structure and activation of human N-ras gene *Cell* 34:581-586
49. Holmes et al : loss of the Y chromosome in acute myelogenous leukemia: a report of 13 patients , *cancer genet cytogenet* 37 : 289-290.
50. Maltby , et, al (1988) : Cytogenetic studies in 50 meningiomas, *Cancer Genet Cytogenet*, 31, 199-210.
-

授 權 書

本人所撰(著)

84

學年度第一學期

私立中山醫學院

大學
學院

醫西醫學研究所 博士學位論文(論文名稱: 人類官員心性腫瘤发生率之分析)

之提要 同意 不同意
開放供學術利用。

姓名: 洪惠心 娟

立書人: 地址: 台中市南平街33號3F

身分證統一編號: M220403279

聯絡電話:

中華民國 八十四年 七月 二十六日