

子計畫一	利用台大醫院泌尿部之尿路上皮癌組織庫進行研究，進行高通量（high throughput）方式篩檢與上泌尿道尿路上皮癌生長轉移相關之基因，以生物體外與體內實驗研究基因功能與調控
主持人	賴明坤教授、何蓓茵博士、黃昭淵醫師、戴槐青醫師
背景	<p>尿路上皮癌好發於上泌尿道與膀胱。近年來，已經有很多關於膀胱尿路上皮癌相關基因表現與功能的研究，然而，類似的研究在上泌尿道尿路上皮癌中仍然非常缺乏。不管是上泌尿道尿路上皮癌化、生長及轉移之分子機轉的了解，或是可用來診斷或與預後相關的腫瘤標的物，都還是亟待人力物力的投入。目前可找到少數與上泌尿道尿路上皮癌相關基因的研究，如：MMP-2、MMP-9、MT1-MMP、nm23-H1、HER2、FGFR3、HIF-1a等。但這些研究仍不足以了解此疾病的分子特性，更無法應用於臨床篩檢與治療。</p>
初步成果	<p>我們發現50%的UTUC腫瘤組織在染色體9p21區域會出現刪除的現象。由於p15是此區域產物，我們進一步分析後發現腫瘤組織中p15的表現量下降與其病理期別有關。換句話說，p15的減少較容易發生在侵犯能力強的腫瘤中。</p>

子計畫二	重金屬與台灣腎臟癌
主持人	賴明坤教授、王碩盟醫師、黃國皓醫師
前言	<p>本次研究將透過檢測腎臟癌之病人癌症與正常腎臟組織中砷、鉻、鎘、鉛、與硒之濃度，瞭解其濃度之差異，並分析罹患腎臟癌之病人尿液中多元素之濃度，以瞭解可能造成腎臟疾病之元素，及其濃度在不同癌症病程病人與不同部位(腎臟、腎盂、輸尿管)中之變異，也進一步比較元素在組織與尿液中分佈的情況。而由於目前對於實際造成腎臟疾病之砷物種仍不清處，因此將針對尿液中的As⁵⁺、As³⁺、DMA、MMA與進行砷物種分析，以瞭解實際可能誘發腎臟癌症之砷物種為何。</p>
初步成果	<p>流行病學研究中已經發現砷的暴露與移行性細胞癌之間有關係存在，但是各種重金屬與砷的型態與泌尿道癌症的關連性仍需要研究，本實驗設計為收集台大醫院上泌尿道腫瘤手術後的檢體收集腎實質及腎盂、輸尿管的泌尿上皮組織及癌組織，並收集病人尿液，分析重金屬在其中分佈的情形。至今完成53例生化分析及資料收集，病人基本資料如表1。其中上泌尿道泌尿上皮癌37例，腎細胞癌9例，非癌症切除的對照組7例。重金屬分析項目包括鎘, 硒, 錳, 鎳, 鉛, 砷, 銅, 鋇, 鉻。尿中金屬濃度及組織中金屬濃度依期數 (stage) 或腫瘤發生部位等做分層。不同期數的分析中，尿液中的重金屬並無不同，而上泌尿道尿路上皮癌腎皮質中 As與Cd的濃度顯著的比腫瘤組織內的濃度高出2及242倍，而這兩者為一級致癌因子，需要進一步研究其機轉。在所有癌症 (含RCC及UTUC) 的尿液分析中，出現男性比女性平均鉛的濃度高出80%，上泌尿道尿路上皮癌比腎細胞癌顯著較高70%的現象，可能與男性工作及交通暴露有關，但是UTUC與RCC的不同則需進一步研究。結論：不同性別及腫瘤在尿液、腎實質與腫瘤組織的重金屬分佈確實有其特性，男性在鉛的暴露量較高，但在上泌尿道尿路上皮癌中，則是砷與鉻在腎實質的累積高出許多。</p>

子計畫三	臺灣地區腎衰竭或腎臟移植病患合併上泌尿道泌尿上皮癌的危險因子評估以及砷代謝能力與相關基因單核苷酸多型性之之分子流行病學研究
主持人	蒲永孝教授、黃昭淵醫師、何蓓茵博士、陳忠信醫師
背景	<p>近年來針對砷暴露與泌尿上皮癌的相關性，已逐漸由之前的高劑量暴露的研究，轉移到探討個體對於砷的代謝能力的不同所產生的風險性。根據最近研究顯示，即使在高砷暴露的烏腳病盛行地區，居民發生泌尿上皮細胞癌的風險除了與累積砷暴露指標有關之外，個人的砷代謝能力亦扮演著重要的角色。而另一篇論文也指出，即使生活在低砷暴露的地區，個人對於砷的代謝能力的不同依然會造成泌尿上皮癌發生機率的增加。因此，吾人推測在腎衰竭病患接受透析或是腎臟移植之後罹患泌尿上皮癌，是否有其特殊之危險因子，再加上每人暴露的砷的不同、以及個人砷代謝能力的差異，這是本研究所探討的主題與重點，也是目前尚未釐清的問題。</p>
初步成果	<p>上泌尿道泌尿上皮癌病患的女性比例確實比膀胱癌病患為高；而抽煙造成泌尿上皮癌的效應也以膀胱癌病患較為顯著。病患的比例可以看出性別以及抽煙的有無具有統計學上的差異。根據吾人一系列的研究發現，即使是處於低砷暴露的環境之中，個體仍然會因為其他的危險因子的存在，包括：高血壓、低腎絲球過濾率的低下、氧化壓力過高、以及許多重要的細胞週期調控基因多型性的不同，藉由彼此之的交互作用，因而提高了腎細胞癌發生的危險性。而本計劃的初步結果亦證實了馬兜鈴酸確實為台灣上泌尿道泌尿上皮癌的重要病因。</p>

子計畫四	晚期泌尿上皮細胞癌的個人化分子標靶治療
主持人	林家齊醫師、蔡育傑醫師
前言	<p>泌尿上皮細胞癌 (urothelial carcinoma)，或稱為移行上皮細胞癌 (transitional cell carcinoma)，是一個全身性化學治療有效的固態腫瘤。遠端轉移泌尿上皮細胞癌的標準化學治療處方是以 platinum 為基礎，包括我們發展出新的以 cisplatin 及 5-FU 為基礎的處方，有更好的療效及更低的副作用。Gemcitabine / cisplatin 和 methotrexate / vinblastine / doxorubicin / cisplatin 能達到 14 至 16 個月中位數存活期是一般公認的標準治療。較佳的體能狀態、非內臟性轉移是較佳總存活期的預測因子；除此之外，我們也發現血中 alkaline phosphatase 的高低也是獨立的預測因子。針對第一線化學治療失敗的患者，雖然有許多嘗試，包括我們先前的 gemcitabine 加上 ifosfamide 處方的第二期臨床試驗，目前為止並無標準的治療。此外，全身性化學治療還可應用於泌尿上皮細胞癌的患者同時有腎功能不全、有腎臟移植或有肌肉層侵犯膀胱癌 (muscle-invasive bladder cancer) 想要保留膀胱。開發新的化學治療藥物，或新的標靶治療藥物，在泌尿上皮細胞癌的治療突破上，實屬刻不容緩。</p>
初步成果	<p>泌尿上皮細胞癌 (urothelial carcinoma)，或稱為移行上皮細胞癌 (transitional cell carcinoma)，是一個全身性化學治療 (如 gemcitabine / cisplatin) 有效的實體腫瘤。而分子標靶治療 (targeted therapy) 在泌尿上皮細胞癌的發展，遠遠落後於其他國人常見的固態腫瘤。我們已經發現一種 polo-like kinase inhibitor, volasertib (BI6727)，在已經對全身性化學治療失效的病患，仍能讓腫瘤縮小。我們也發現 volasertib 與化學治療合併使用於泌尿上皮癌細胞株，先給 volasertib 經過 24 小時後再給 cisplatin；或先給 gemcitabine 經過 24 小時後再給 volasertib 有協同 (synergistic) 作用。我們也已篩檢 9 位病患的腫瘤檢體，有 1 位病患患有 FGFR3 mutation (S249C)。我們也已經研究一種 FGFR inhibitor, dovitinib (TKI258) 對 6 種泌尿上皮癌細胞株的 cytotoxicity, IC50 介於 41.8 至 701.5 nM 之間。</p>

子計畫五	泌尿道癌放射治療標靶增敏藥物之分子機轉及臨床應用開發
主持人	成佳憲醫師、賴明坤教授
前言	<p>整合化療及放射線治療的整合療法已經成功的運用在第二期的膀胱癌病人，使病人得以保存完整膀胱。然而對於腫瘤治療無反應、多發性腫瘤、輸尿管腫瘤等皆不適用膀胱保留整合療法。本研究目地在證明是否結合EGFR/Her2標靶藥物及放射線治療下，可以提高泌尿道癌腫瘤的放射線敏感度。</p>
初步成果	<p>在Colony formation assay下不同濃度之BIBW2992處理下均可以連合增敏不同強度之放射線治療。而在放射線處理下短時間（2~6小時）內可以增加Her2及EGFR的磷酸化反應，而前處理過BIBW2992厚進行放射治療的細胞很明顯的會抑制Her2及EGFR的磷酸化反應。此外，合併處理治療下也很明顯可以增加PARP的活性片段增加。在細胞周期方面，合併治療處理下可以很明顯地增加subG1的表現型，表示確實在我們的實驗組合下會使MBT-2細胞走向細胞凋亡。另外也發現，合併放射線及BIBW2992的處理下也會增加p-γ H2AX的表現。在動物實驗方面我們可以看到在我們的合併治療下可以使腫瘤生長延遲8.5天。</p> <p>BIBW2992是一可口服的Her2/EGFR雙效不可逆抑制劑，也可以作為MBT-2細胞的放射線治療增敏標靶藥物。因此此一連合作用可以促使癌細胞的DNA的傷害增加，也可以讓癌細胞走向細胞凋亡。</p>