

2017 / 03 / 06

**打破腫瘤基因調控之失衡~膀胱癌治療現曙光**

林口長庚紀念醫院泌尿腫瘤科 馮思中教授

膀胱癌是泌尿道最常見之惡性腫瘤，在台灣膀胱癌的發生率有逐年增加的趨勢。根據國民健康署2013年的統計每年大約有2000多名的新個案發生，男性的發生率較高，男女比例為2.8倍，癌症發生率為第9位，女性為16位，死亡率男性為12位，女性為13位。

膀胱癌的初期表現以血尿為主，一些病人會有頻尿、急尿或下腹部疼痛等現象。早期的膀胱癌治療以內視鏡刮除手術為主，由於膀胱癌的復發率很高，刮除手術後需要以膀胱藥物灌注治療來降低復發率。對於較晚期的癌症，病人需要以膀胱全切除手術加上人工膀胱的重建手術才有機會治癒。一旦發生轉移，病人則需要接受化學治療。早期膀胱癌治療的成功率可高達90%，但已經有轉移的病人5年存活率將低於50%。目前，化療失敗的病人可以考慮使用2016年美國FDA最新核准的免疫治療藥物PD1或PD-L1抑制劑，但治療反應率也僅有大約15%。所以，晚期膀胱癌的治療仍有許多瓶頸有待克服。

本次林口長庚醫院和國立新加坡癌症中心的合作研究發現，KDM6A抑癌基因在膀胱癌細胞內的突變率高達38%，造成與其有拮抗能力的基因EZH2異常作用，導致癌細胞中基因表達調控失衡，讓癌細胞的生長更活躍。首先我們從體外的細胞學實驗中發現，KDM6A突變細胞在使用標靶藥物EZH2抑制劑GSK343後可以觀察到細胞的生長明顯受到抑制，接著我們施以動物實驗，在實驗動物的腫瘤生成達一定大小後使用抑制劑GSK503，持續觀察14天就發現到腫瘤大小有效抑制達24%，更在觀察第16天達33%。

我們進一步將實驗方式改以人源性腫瘤細胞異種移植（PDX）模型亦發現，在使用抑制劑GSK503第14天就可以觀察到腫瘤生長被抑制的現象。透過我們體外細胞學實驗及體內動物實驗中皆證實標靶藥物EZH2抑制劑的使用，可以有效的打破基因調控的失衡現象，抑制KDM6A突變細胞的腫瘤生長情形，從而證明此一調控機制在膀胱癌中的重要性。

本研究成果已發表於「科學轉譯醫學期刊」（Science Translational Medicine 22 Feb 2017: Vol. 9, Issue 378）。相信這調控的發現，將為膀胱癌的臨床治療提供一個新的方向，也提供合併藥物使用的一個新的選擇。