

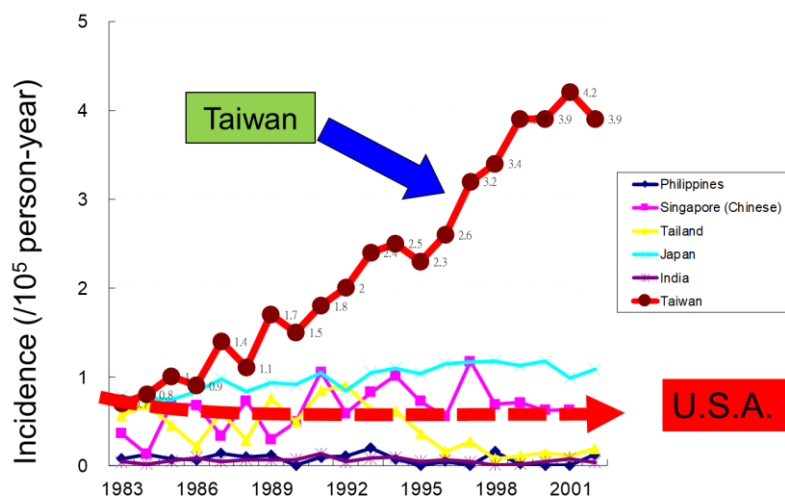


非侵襲性泌尿上皮癌篩檢法新進展

泌尿部 陳忠信醫師

每年全世界約有 400,000 名新診斷的泌尿上皮癌病人¹，其中僅有約 5-10% 的案例源發於上泌尿道，如腎盂與輸尿管。^{2,3}迥異於世界其他地方，臺灣的泌尿上皮癌卻有約 40% 發生在上泌尿道，其發生率更是世界與周邊國家的 5-6 倍之多。⁴⁻⁶ 目前的研究顯示上泌尿道泌尿上皮癌的高發生率，與馬兜鈴酸的暴露相關，⁴⁻⁶ 而臺灣的公衛研究發現至少有 39% 的臺灣人曾經服用含馬兜鈴酸的中藥材。⁷ 然而，上泌尿道腫瘤不似下泌尿道腫瘤，如膀胱癌，有著顯而易見的症狀，因此診斷上也常常會延遲，進一步造成治療上的困難與病人較差的預後。也正因為如此，如何以非侵襲性的方式篩檢具高風險的民眾，在臺灣成為了一件非常重要的公衛議題。

Upper tract urothelial carcinoma incidence



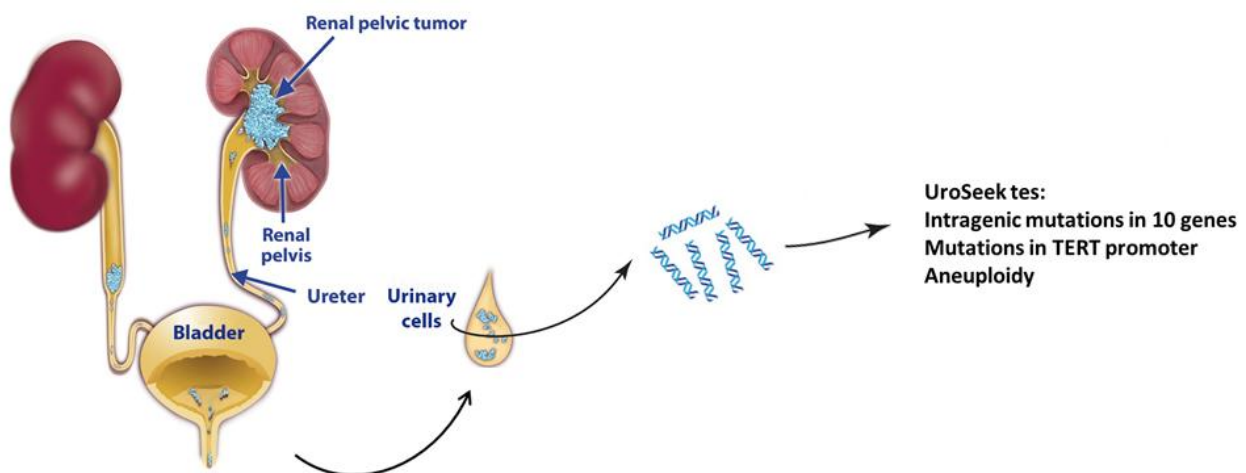
Data from IARC & Taiwan Cancer Registry

初期泌尿上皮癌無論發生在腎盂、輸尿管或是膀胱，均可採用腫瘤切除的方式得到初步控制，然而超過 30% 的病人，腫瘤往往會在泌尿道復發，特別是膀胱。⁸ 也正因為如此，泌尿科醫師們需要每三個月或每六個月定期檢查病人的泌尿道系統，而標準的追蹤工具為極具侵襲性的膀胱內視鏡檢查。此檢查帶給病人相當的不適與不方便，間接影響了病人持續接受追蹤的意願，也減低了治療的成效。綜此，泌尿科醫師們、泌尿上皮癌病人、與泌尿上皮癌高風險的民眾，均需要一個非侵襲性的檢查/篩檢工具。

由於尿液本身就直接會接觸到生長於泌尿上皮的腫瘤，以尿液為基礎以檢驗可能被腫瘤釋放的生物指標，成了一個合理與理想的方法。截至目前為止，雖然有許多尿液檢驗已被美國 FDA 核准使用於偵測膀胱泌尿上皮癌，然其臨床試驗準確性仍未獲醫師們的信任，致使應用範圍仍相當侷限。而這些尿液生物指標乃根據以下策略發展出來，包括尿液中的腫瘤抗原（BTA, NMP-22）、細胞特性(urine cytology)、細胞免疫染色(uCyt+)，與基因變化（UroVysion, Cxbladder）等。然而，他們受到原始實驗的設計方式與其較低的檢測敏感度（sensitivity），使其仍未獲醫師們高度的信任。最近幾年，隨者各式大數據檢驗“-omic”的技術發展，許多新型態的生物指標也應運而生。

本文主要在介紹台大與美國約翰霍普金斯大學合作的一項研究，藉由檢驗尿液中脫落尿液細胞中的基因突變狀況，以篩檢目前病人體內是否仍有泌尿上皮癌。依據過去泌尿上皮癌研究的經驗，我們首先篩選出常見的十個突變基因區段作為檢定目標，分別為 CDKN2A, ERBB2, FGFR3, HRAS, KRAS, MET, MLL,

PIK3CA, TP53, and VHL。^{9, 10} 第二部分，我們也同步分析 TERT promoter 突變。此部分因高含量的基因 GC 成分，需要單獨 PCR 與檢定。第三部分，則再加入尿液中脫落細胞非整倍體（aneuploidy）的檢測。結合此三部分的試驗結果，我們簡稱此方法為 UroSeek 檢驗。



以 UroSeek 的方法檢測 570 名，因為有血尿或下尿路症狀，而可能患有膀胱泌尿上皮癌的病人。結果發現在觀察了 18 個月（中位數）後，有 175 名病人確認為膀胱泌尿上皮癌，UroSeek 的檢測敏感度（sensitivity）為 83%，特異度（specificity）則為 93%。相反地，以尿液細胞學檢測的方式，其發現膀胱泌尿上皮癌的敏感度（sensitivity）為 43%，特異度（specificity）則為 100%。因此，UroSeek 可以有效減少遺漏膀胱泌尿上皮癌的機會，但並不會過度增加偽陽性。

此外，在症狀更不明顯的上泌尿道（腎盂與輸尿管）泌尿上皮癌病人中，75% 的病人手術前尿液檢體也有 UroSeek 陽性的結果，但是卻僅有在 9.5% 的病人尿液檢體中的細胞學檢查呈現陽性。因此，無論是在下泌尿道（膀胱）與上

泌尿道（腎盂與輸尿管）泌尿上皮癌，以尿液中基因檢測為基礎的 UroSeek 檢驗方法，在診斷正確性上均顯著優於以細胞型態檢測的尿液細胞學。當然，此部分的結果仍待正要開始的大型試驗再行驗證，然這樣的結果已經給了臨床醫師非常大的鼓舞。

未來，我們將有機會根據此檢驗結果，減少對於血尿病人與泌尿上皮癌術後病人，例行性且具侵襲性的膀胱鏡檢查，也可以利用此 UroSeek 檢查，篩檢臺灣高風險的族群，如吸煙者，砷污染區居民，與服用過含馬兜鈴酸草藥者，令其可以早期診斷早期治療，並進一步減低泌尿上皮癌之致死機會，期待透過逐步推展使用此檢驗方法，以效促進臺灣此一高風險區居民的健康福祉。

1. Antoni, S., Ferlay, J., Soerjomataram, I. et al.: Bladder Cancer Incidence and Mortality: A Global Overview and Recent Trends. *Eur Urol*, 71: 96, 2017
2. Roupert, M., Babjuk, M., Comperat, E. et al.: European Association of Urology Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Cell Carcinoma: 2015 Update. *Eur Urol*, 68: 868, 2015
3. Soria, F., Shariat, S. F., Lerner, S. P. et al.: Epidemiology, diagnosis, preoperative evaluation and prognostic assessment of upper-tract urothelial carcinoma (UTUC). *World J Urol*, 35: 379, 2017
4. Lai, M. N., Wang, S. M., Chen, P. C. et al.: Population-based case-control study of Chinese herbal products containing aristolochic acid and urinary tract cancer risk. *J Natl Cancer Inst*, 102: 179, 2010
5. Chen, C. H., Dickman, K. G., Moriya, M. et al.: Aristolochic acid-associated urothelial cancer in Taiwan. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 109: 8241, 2012
6. Grollman, A. P.: Aristolochic acid nephropathy: Harbinger of a global iatrogenic disease. *Environ Mol Mutagen*, 54: 1, 2013

7. Hsieh, S. C., Lin, I. H., Tseng, W. L. et al.: Prescription profile of potentially aristolochic acid containing Chinese herbal products: an analysis of National Health Insurance data in Taiwan between 1997 and 2003. *Chin Med*, 3: 13, 2008
8. van Rhijn, B. W., Burger, M., Lotan, Y. et al.: Recurrence and progression of disease in non-muscle-invasive bladder cancer: from epidemiology to treatment strategy. *Eur Urol*, 56: 430, 2009
9. Kinde, I., Wu, J., Papadopoulos, N. et al.: Detection and quantification of rare mutations with massively parallel sequencing. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 108: 9530, 2011
10. Sfakianos, J. P., Cha, E. K., Iyer, G. et al.: Genomic Characterization of Upper Tract Urothelial Carcinoma. *Eur Urol*, 68: 970, 2015