

談NGS 基因檢測對抗癌藥物治療監測上的最新發展

高雄市立聯合醫院檢驗科 楊淵傑主任

自從人類基因解碼後，「精準醫療」一詞就一直備受大眾所關注，醫療從業人員更應瞭解相關字詞所代表之意義及未來的方向。而與傳統基因檢測方式桑格定序(Sanger Sequencing)相比，能提供高通量、高解析度及快速的「次世代定序法」(Next-Generation Sequencing, NGS)，更提供精準醫療不斷往前邁進的嶄新元素。

談到精準醫療的應用時，知名女星安潔莉娜裘莉(Angelina Jolie)就是個經典案例。她於《紐約時報》投書，公布自己有BRCA1及BRCA2基因缺陷及外祖母、母親和阿姨都死於乳癌及卵巢癌之家族史，在遺傳諮詢的評估下，評定為罹患乳癌的高風險群，在審慎考慮之後，在家人的支持下接受預防性雙乳切除術，裘莉的這個舉動在全球掀起熱議。

次世代定序成本逐年降低，應用廣泛

如今癌症基因檢測已是精準醫學中指標性的檢測項目，各大醫院從2014年之後，即開始不斷引進相關基因檢測，提供病患服務；其中，由於次世代基因檢測和傳統桑格定序相比，能在短時間內同時檢測多種基因、多個檢體及提供高通量之定序結果，因此備受醫療單位所矚目。而NGS相對於剛開始發展時的高單價，現在每單位定序成本大為降低，且每單位資料產出速度更快。因此，臨床上開始大量使用次世代定序，以符合經濟效益的方式為病人實施檢測。

當臨床上懷疑有特定疾病，卻不知道是哪個基因，這種沒有目標基因的情況，就很適合利用NGS進行全表現子定序(Whole Exome Sequencing, WES)、全基因體定序(Whole Genome Sequencing, WGS)等，尋找病因。

癌症治療已進入精準醫療的時代

過去的癌症治療以醫學實證(Evidence-based)為根據醫治未經分群的病患，人類基因解碼後開始針對有相同基因突變的病患給予適合的藥物治療，此方式(Treat Selected Patients)如同替藥物找適合的病患族群，並不是針對個人量身打造治療方式的真諦。現在癌症治療已走入精準醫療時代，也就是從基因的角度出發，依據不同基因變異給予合適的治療藥物，使每位病患都能根據基因變異情形找到適合的治療方式(Select Treatment for the Patient)，以實現個人化醫療。通常運用精準醫療的時機，建議在診斷時的第一時間即依基因變異決定最好的治療，當下若找不到適合治療，也可把患者引進藥物開發的臨床試驗，另外在疾病療程中亦需持續性的評估，一旦出現抗藥性或病程有變化時重新分析病患檢體，找出新發生的基因異常，再據以選擇適當的療法。因此，精準醫療具有三個不可或缺的要素，即可靠的生物標記(Valid Biomarkers)、精準的檢測平台(如次世代定序平台)和液態切片(Liquid Biopsy)。

癌症治療的演進

癌症治療從最早期的手術，到1890年代的放射治療、1940年代的化學治療繼而演進至1997年興起的精準醫療及免疫療法；隨著治療方式演進，從而了解到大部分的癌症有著多

重基因突變發生。癌症精準醫療的演進來自於2001年人類基因體定序完成，2005年發展出NGS技術，以及隨後將NGS應用於各癌別，如乳癌、大腸癌及肺癌的基因體定序。舉肺癌為例，NGS大大改善了我們對肺腺癌相關基因突變的理解，從1999年只知道有K-RAS突變，而尚有75%屬於未知的基因突變，到2014年只有35%屬於未知的基因突變；而NGS應用在非小細胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)的研究至2018年已幾乎發現全部突變基因。依據這些基因突變類別開發的藥物也獲得美國FDA核准上市，包括針對EGFR mutations、ALK fusions、ROS fusions等基因變異開發的標靶藥物。而有了這些基因突變作為生物標記，使非小細胞肺癌治療有指引可依循，選擇具專一性的第一線標靶藥物。一般而言，癌症多種生物標記基因檢測相較於單一生物標記基因檢測更有效協助醫師做較為全面的診斷，另一方面，針對基因組(Gene Panels)檢測會比用全表現子定序、全基因體定序檢測更具有彈性，且不局限於只能使用冷凍檢體，可以使用石蠟包埋檢體，檢測花費時間較少從而能快速獲得關鍵的生物資訊。

NGS實現精確癌症用藥

現階段之治療指引，已有部份癌症的治療是先建議病人需先瞭解癌細胞是否具有特定基因，才能使用相關藥物，例如非小細胞肺癌中透過檢測EGFR基因是否具有突變，來決定所使用的藥物(如Osimertinib、Dacomitinib等)、卵巢癌中透過檢測BRCA基因變異或是帶有同源重組缺失，評估是否適用Veliparib等。但如何得知基因變異種類及使用什麼方式來做檢測，就是現在臨床關切的重點。

2016年加拿大Princess Margaret癌症中心Philippe L. Bedard等人分析1893名病人，涵蓋277個臨床試驗等資料後發現，相較於使用傳統醫療方式，病患若使用精準醫療分析對應用藥後再給予相對應之藥物，腫瘤有縮小的病患比例提高將近一倍(32% vs 62%)，足見精準醫療對病患之效益。2017年另一個加州聖地牙哥大學團隊的研究，其整合分析了346個第一期癌症治療臨床試驗(Phase I Clinical Trials)，涵蓋個案數高達13,203人。研究中比較：58個精準醫學實驗組(包含2,655病患)，和未使用精準醫學策略的293個對照組(包含10,548病患)，分析結果顯示，若使用腫瘤特異生物標記來選擇藥物；並以治療效果的指標-藥物反應率(Response Rate, RR)及無惡化存活率(Progression-Free Survival, PFS)這二種預後指標分析，精準醫學策略的癌症治療的確更能獲得顯著的效果。

由於多項整合研究的資料都顯示，使用精準醫療的策略，都能提供病患更好的臨床治療效益，這也成為未來各家藥廠臨床試驗、藥物開發及治療策略之建立提供了參考方向。

NGS應用於臨床實務之概況

標靶治療已發展出各種不同機轉的治療策略，但臨床上多數癌症仍依治療指引，將病人檢體已逐次檢驗之方式察看是否有單基因突變的匹配用藥。實務上，當面臨癌症患者僅能取得少量檢體或面臨腫瘤細胞較少(Low Cellularity)的問題，導致需要進行基因檢測時，將面臨檢體量不足而無法檢測的困境，例如肺癌或乳癌在初期診斷時，常以穿刺採檢(Needle Biopsy)的方式採檢，檢體往往較為細小，一般檢測單位進行基因檢測後得到完整報告的成功機會相對較低。而具經驗的臨床實驗室則會透過優異的檢體處理技術和手工刮取(Macrodissection)方式提升檢體中腫瘤細胞的比例，少量檢體即可進行次世代定序，以提供更完整的腫瘤基因變異資訊和拷貝數變異(Copy Number Variation, CNV)分析。

另外，由於檢體量不足將難以應付後續各項基因檢測，形成治療機會的遺漏；因此趁

腫瘤檢體充足時，進行廣泛型基因檢測，一次評估病患所有基因訊息，並和全球/台灣癌症資料庫比對，瞭解是否有符合台灣健保給付、全球臨床試驗中的藥物或確認是否具有特殊藥物抗藥性，確保病人能接受最佳與完整的治療，避免不完整的檢查結果，導致治療效果不彰，或失去參與新藥試驗的機會。

受檢前中後應有完善的醫療諮詢

雖然NGS的應用範圍愈來愈廣，尤其在預測某些癌症上已有明確證據，但檢出帶有突變基因，也不代表一定會發病或有相對應的治療方式，因此受檢前仍需與病患做好完善的溝通及諮詢，使病患瞭解自己做檢測之後對自己的疾病的效益所在；並在受檢後，與檢測單位完整諮詢，瞭解檢測意義、可能性等；同時於透過不斷的密切追蹤病患情況，瞭解病情走向，搭配精準醫療報告結果，才能提供病患最佳的醫療診治歷程。

參考文獻：

1. Jordan EJ, et al. *Cancer Discov* 2017;7:596-609.
2. NCCN Guidelines NSCLC version 2. 2018.
3. NCCN Guidelines version 4. 2018.
4. Stockley et al. *Genome Medicine* (2016) 8:109
5. Maria Schwaederle et al. *Journal of Clinical Oncology* 34, no. 15