

精準醫療之進展(下)

¹新光吳火獅紀念醫院研究部 ²血液腫瘤科 林致凡¹ 劉雅芳¹ 賴泓誌^{1,2}

隨著美國PMI的啟動，中國大陸在2016年制定了國民經濟和社會發展第13個5年規劃綱要（簡稱十三五），規劃至2020年重點產業的發展方向。在生物產業部份，公告醫療器材、藥物開發與開發服務等產業發展，其中多項政策對精準醫療產業有重大影響，例如提出要實現基因檢測比率達出生人口50%以上，同時在2020年生物產業規模要達到人民幣8-10億元。實際作法包括打造標準化基因檢測、基因資料庫解讀、液態生物檢體切片(liquid biopsy)等專業化獨立之第三方檢測服務機構，推動檢測和診斷新興技術商業化，培育符合國際規範的基因治療、細胞治療、免疫治療等專業服務平台，加速新型治療技術商業化並支援先進的基因合成、基因編輯等專業技術服務機構，推動新型共通性生物技術的專業化服務。十三五生物技術創新專項規劃中，明確列出新一代生物檢測技術、腦科學和類腦人工智慧、生物影像技術、生物大數據和體學技術為重點發展領域，而這些技術正是發展精準醫療所必須。

位於南半球的澳洲平均每年新增約200個兒童和青少年癌症病人案例，其病人生存率低於30%，加上現今的大藥廠或癌症藥物開發公司所開發的藥物以成人病人為主，鮮少針對兒童，因此2016年5月公布以雪梨兒童醫院醫療體系中的雪梨兒童醫院蘭德威克兒童癌症研究所和兒童癌症中心領導的「零兒童癌症計畫(Zero Childhood Cancer Initiative)」，預計投入1,500萬美元聚焦兒童癌症的治療策略。其針對每個兒童獨特的癌細胞進行詳細的實驗室

分析，包括殘存疾病檢測、標靶基因圖譜分析、全基因定序及實驗室內藥物篩選測試等，最後依據不同的個案給予不同的治療方式及策略。這個計畫是直接針對實際的個案進行分析與治療，不同於其他的計畫，只限於收集相關病人數據，再進行分析。藉由此兒童癌症計畫對兒童病人進行治療外，計畫中也建立個人化醫療所需要的平台，包括建構腫瘤細胞庫，並建立統一的癌症收案標準程序；決定最佳腫瘤採樣樣本之大小與全國各試驗點間檢體物流的運輸條件與標準；與Garvan醫學研究所合作建立癌症分子圖譜即全基因分析標準程序；建立客製化的抗癌藥物篩選庫；建立生物模型之藥物療效測試方法。澳洲的計畫以最少的預算金額，藉由兒童癌症臨床試驗方法，建立精準醫療平台的方式，值得台灣做為借鏡。

台灣早在2007年通過包含「推動實施電子病歷子計畫」的「國民健康資訊建設計畫」，同時擁有傲視全球的全民健康保險資料庫，加上高水平、便利的醫療照護，更加適合發展精準醫療。我國在精準醫療的發展上，早在2012年成立「臺灣人體生物資料庫(Taiwan Biobank)」，收集病患及健康人之檢體，作為後續制定改善疾病的治療方針及預防策略利用。而在政策方面，自2016年行政院核定「生醫產業創新推動方案」開始，並在2016年12月修訂「生技新藥產業發展條例」，新增精準醫療、基因治療及細胞治療等領域，以加速產業發展。而行政院亦提出「五加二產業創新方案」，其中生醫產業創新推動方案將發展利基

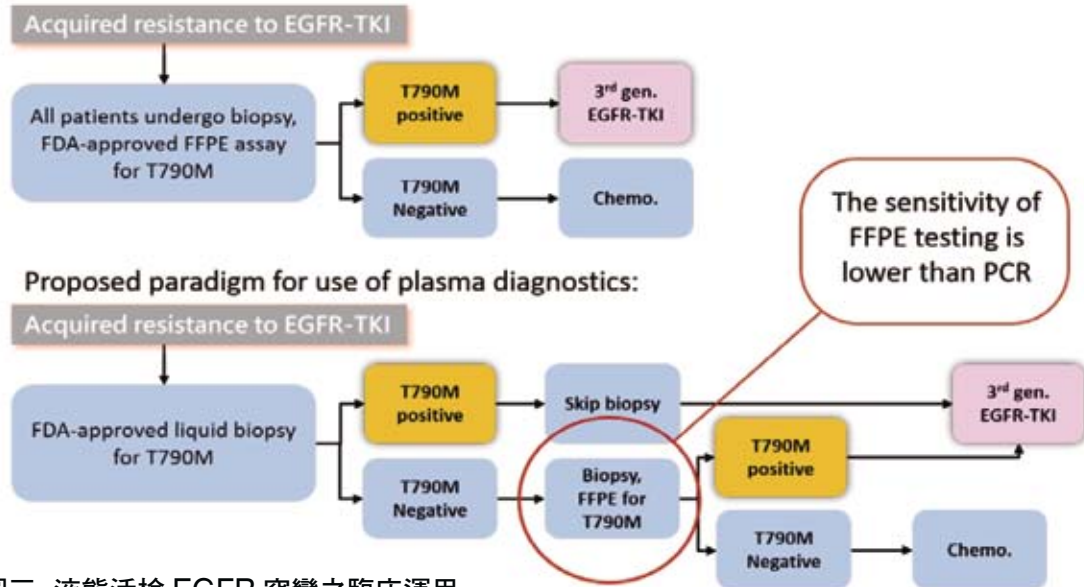
精準醫學，部會齊力推動各項精準醫療計畫，特別提出整合型「癌症精準治療(Precision Oncology)」旗艦計畫，期待將臺灣打造成獨具特色「亞太地區癌症醫療中心」。同時，衛生福利部也於2018年9月6日通過「特定醫療技術檢查檢驗醫療儀器施行或使用管理辦法」(特管辦法)修正條文，開放6項細胞治療技術，適用對象包括自體免疫細胞治療，用於標準治療無效的癌症病人與實體癌末期病人；自體軟骨細胞移植用於膝關節軟骨缺損；自體脂肪幹細胞移植用於大面積燒傷及困難癒合傷口等。同時，衛福部刻正推動「再生醫療製劑管理條例(草案)」立法，未來可縮短再生醫療製劑上市的期程並加強安全監控。雙法共同建構我國再生醫療管理制度，促進生物製藥產業之發展。針對實驗室自行發展的檢測技術服務(Laboratory derived testing services, LDTS)將來也將納管於特管辦法中，預計將採取「正面表列」的方式列出許可的檢測項目，由經過臨床試驗後通過能力測試的實驗室提供臨床醫師和病人可靠的檢測參考依據。

精準醫療的臨床開發應用案例

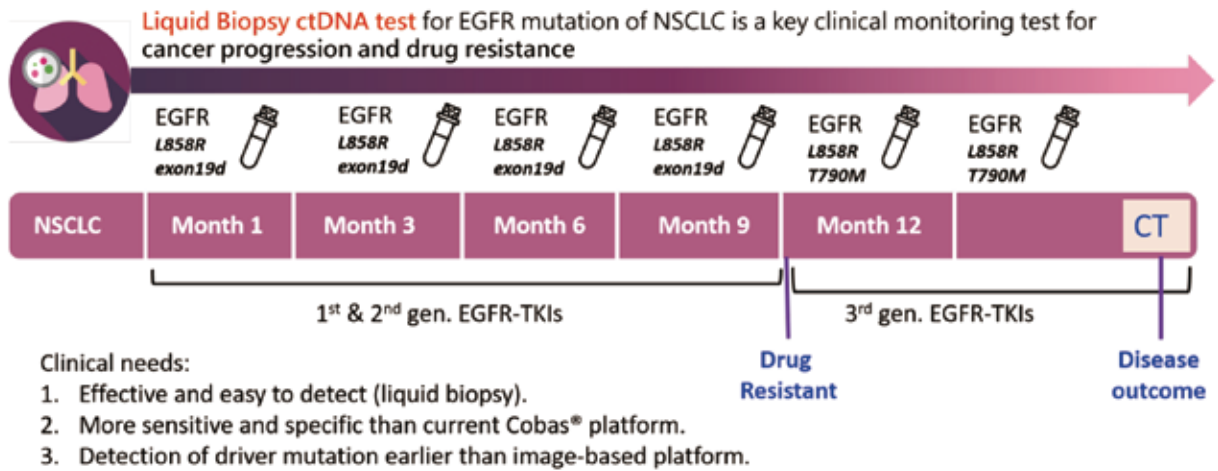
精準醫療的最終目標是將體學因子、個人因子與環境因子整體決策來決定個人化的疾病治療方針，但由於體學標準轉化為檢測方式、各項資料庫建置時程還無法完整應用於現在的醫療；在臨床實務上，較為單純的基因檢測便成為目前精準醫療的發展基石。也因為精準醫療須由檢測帶領治療方針的特性，發展新式檢測方法，提供早期診斷、治療療效追蹤提供臨

床醫師治療決策判斷，將有效的延續癌症患者存活期。舉其中一例為肺癌病人以表皮生長因子接受子(Epidermal growth factor receptor, EGFR)基因突變的液態活檢(liquid biopsy)進行數位聚合酶連鎖反應(digital polymerase chain reaction, dPCR)的檢測開發。肺癌為台灣癌症死因首位，而肺癌基因突變在西方與亞洲族群有明顯的差異¹，在亞洲族群中EGFR基因突變的比率高達40-55%，因此酪胺酸激酶抑制劑(Tyrosine kinase inhibitors, TKI)成為標靶EGFR治療肺癌的最佳選擇，但由於腫瘤細胞的異質性(heterogeneity)及單株演化(clonal evolution)，肺癌癌細胞常出現EGFR基因突變抗藥性轉化²，導致嚴重的腫瘤復發。也因此治療前的EGFR突變型檢測，以及治療後的突變追蹤來決定治療藥物與換藥時機，對於肺癌治療與病人的總存活期格外重要。基於肺癌抗藥性的AURA trail結果，2016年有研究團隊針對液態活檢對肺癌抗藥性提出新的建議³。如圖三所示，肺癌病人通常會在腫瘤組織切片後藉由蠟片萃取核酸方式進行EGFR T790M突變為點測試，若該位點突變測試為陽性，則改用第三代TKI進行治療，若檢測為陰性，則由原TKI藥物治療改為化學治療。而該研究建議改用液態活檢採取病人周邊血液進行cfDNA(血液游離腫瘤核酸)檢測解決大部分病人無法取得癌組織的困難，當液態活檢偵測到EGFR T790M為陽性時可直接改用第三代TKI，而檢出結果陰性的病人再回歸到傳統的作法。

然傳統液態活檢的靈敏度也僅能在初期檢



圖三 液態活檢 EGFR 突變之臨床運用

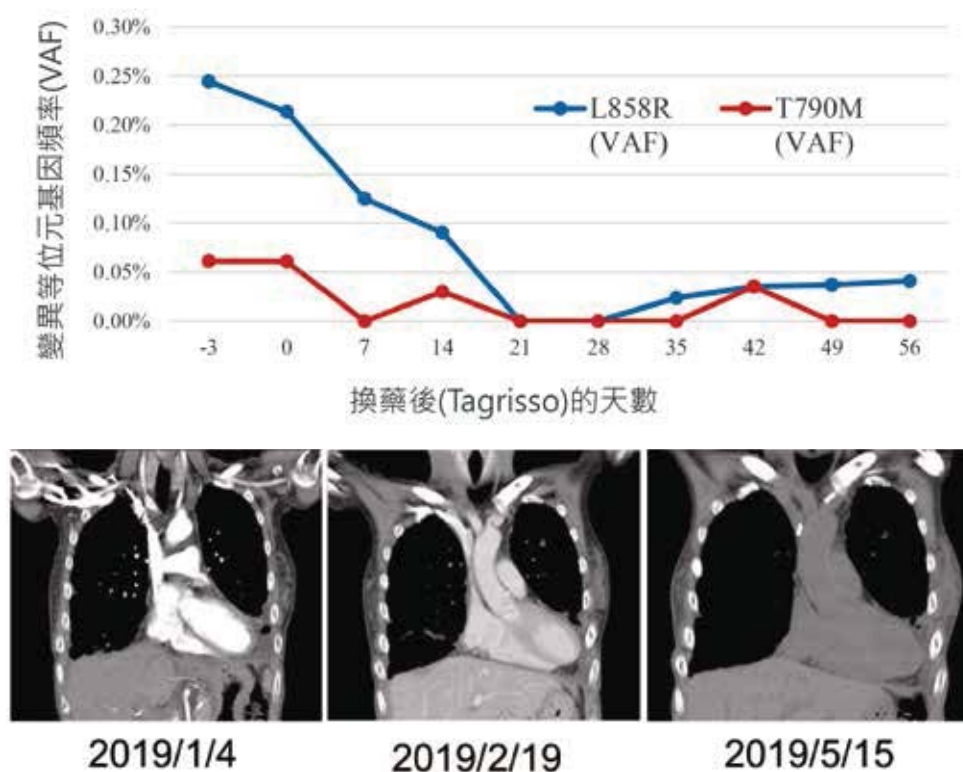


圖四 液態活檢 EGFR 之臨床需求

測出約20-30%的EGFR基因突變抗藥性轉化，因此發展更靈敏的檢測方法成為醫療上待解決之問題。同時EGFR液態活檢的臨床需求可能遠比之前想像的要大，包括有效率且成本低的檢測，以達到更密集的追蹤；靈敏度與專一性

必須比目前羅氏提供的Cobas平台更高；相較於標準的影像學檢測，能更早發現抗藥性轉化，以提供更佳的換藥時機（圖四）。

根據此臨床需求，本院精準醫學中心協同合作廠商開啟前端性臨床試驗，本院運用液



圖五 液態活檢EGFR之臨床案例。上圖，EGFR L858R與T790M藉由dPCR偵測的變異等位元基因頻率 (variant allele frequency, VAF)。下圖，根據dPCR檢測換藥後的腫瘤影像結果

態活檢dPCR技術連續偵測肺癌病患的EGFR突變位點，提供臨床醫師更好的治療方針指引。其中一例肺癌晚期的52歲女性患者發生快速轉移，醫療團隊懷疑基因變異產生抗藥性，然而傳統的定量PCR與次世代定序未能偵測到EGFR T790M的突變，改由dPCR液態活檢方式偵測到T790變異後，投與第三代TKI藥物Tagrisso，在用藥後每周進行dPCR監測顯示T790變異數下降，患者也有明顯的改善（圖五）。此案例證實dPCR靈敏度高於qPCR與NGS檢測，除可準確判斷用藥有效之病人族

群，也可用於投藥後之療效監測。經由此臨床試驗研究，也得出了幾點重要的發現，包括：1. 藥敏族群也有個體差異。每個病人在接受TKI治療前後之EGFR總數與突變型之變異等位元基因頻率(variant allele frequency, VAF)都落在不同區間，顯示肺腺癌TKI藥敏族群明顯存在個體差異；2. 治療前後EGFR拷貝數與VAF與影像正相關；3. dPCR具有超高敏動態範圍定量能力。藉由陽性檢體經平台分析模型執行分析確校，此檢驗具有超高敏定量能力及高動態範圍（可達8個對數範圍, 8 logs），克服

正常細胞造成的高背景值，非常適合用於血液檢體分析與臨床追蹤之應用；4. 排除間質性肺炎 (Interstitial lung diseases, ILD) 停藥。持續追蹤TKI治療過程，因標靶藥物反應強烈引起的間質性肺炎，當病人血中EGFR總量與VAF都持續維持在相對低量，可以不需停止TKI藥物治療。

此研究案由臨床醫師之臨床需求引導，借助廠商研發能量，解決重要的癌症抗藥性突變追蹤，並開發新式檢測，讓醫師能更精準的掌握病人狀態，及早並隨著監測結果改變醫療方針，有效延長病人生存期，成為癌症精準醫療的範例。由於基因功能與疾病的研究日新月異，傳統的體外檢測試劑 (in vitro diagnosis, IVD) 開發時程相當耗時，已不敷臨床需求，在精準醫療的年代，利用臨床試驗研究收集真實世界資料 (real world data)，將成為實現個人化醫療的不二法門。

結語

綜觀其他國家的精準醫療產業政策與發展，除了由政府部門支持所建立的病患基因資料庫外，藉由與生技產業或私人企業的合作，將不同的資料庫進行聯結並強化資料的應用，加速整體精準醫療的發展。在產業應用方向，各國也針對特定的疾病或族群，進行深化研究與發展，將資源集中在該國的重點發展方向上。我國雖有健保資料庫、人體生物資料庫的建立，但缺乏實際的產業應用，未來應以醫療產業利用的角度來經營資料庫，並搭配醫院端的臨床研究能量，提升資料庫的價值並加速產

業的發展。基於精準醫療對種族、環境差異性的個體化醫療，可朝向以亞洲病患為中心的方向，並推出全新的相關醫療指引，才能在全球精準醫療上取得領先地位，例如我國在多項癌症有深厚的臨床經驗及研究能量，搭配免疫治療、細胞治療或結合臺灣資訊、光電實力發展檢測器材、人工智慧，可成為我國具特色的精準醫療產業發展領域，亦將帶來新的機會與發展可能性。

參考文獻

1. Li K, Yang M, Liang N, Li S: Determining EGFR-TKI sensitivity of G719X and other uncommon EGFR mutations in non-small cell lung cancer: Perplexity and solution (Review). *Oncol Rep* 2017; 37(3): 1347-58.
2. Wang S, Tsui ST, Liu C, Song Y, Liu D: EGFR C797S mutation mediates resistance to third-generation inhibitors in T790M-positive non-small cell lung cancer. *J Hematol Oncol* 2016; 9(1): 59.
3. Oxnard GR, Thress KS, Alden RS, Lawrence R, Paweletz CP, Cantarini M, Yang JC, Barrett JC, Janne PA: Association Between Plasma Genotyping and Outcomes of Treatment With Osimertinib (AZD9291) in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2016; 34(28): 3375-82.

(精準醫療進展(上)請參閱第64卷第1期，頁30-36。) 