

精準醫學

Precision Medicine 新趨勢

文／精準醫學中心 副院長 周楠華

人類基因體計畫（The Human Genome Project, HGP）是廿世紀最轟動的科學研究成果之一，對生物與醫學等領域的研究產生了極為深遠的影響。2001年發表了人類基因體的初稿序列（draft sequences），2003年宣告完成的人類基因圖譜，確定了超過92%人類編碼蛋白質的基因體序列，即宣示了「後基因體時代」的來臨。現在，我們可以從完整基因體序列解碼的資料，對於基因在人類的辨識（identification）、調控（regulation）、遺傳變異（genetic variation）和疾病機制，有更深入的研究和了解，因而可能使疾病與基因的關係更加清楚。

後基因體時代來臨 迎接NGS尋找致病基因的浪潮

隨著高通量次世代基因定序技術（Next Generation Sequencing, NGS）的成熟與價格的降低，掀起了以NGS尋找致病基因的浪潮。對於癌症病人而言，次世代基因檢測能夠根據基因的變化找出最合適個人的治療方案，有助於癌症病人的診斷、遺傳諮詢，進而找到適合病人的精準化醫療及個人化藥物組合。因此，癌症的治療開始進入「精準醫療」（Precision Medicine）的時代。

中醫大附醫自2017年開始發展次世代基因定序的研究與應用，算是國內最早提供此服務的醫學中心。在張建國副院長和團隊的努力之下，本院精準醫學中心已經開發了許多基因檢測。目前共有55項檢驗已經通過衛生福利部食品藥物管理署辦理的實驗室自行研發檢驗技術（Laboratory Developed Tests, LDTs）之認證，將來可以向醫學檢驗部申請診斷服務。

今年5月起，健保開放給付19種癌症的次世代基因定序檢驗，希望能夠協助癌症病人找到最適合的治療藥物，以增進治療效益。因此，本院精準醫學中心未來的任務方向也有所調整，將進行後次世代基因定序應用的轉型。發展方向介紹如下：

次世代基因定序進入精準醫療的協調 （harmonization）

次世代基因定序是將細胞利用不同的分子生物學與物理化學技術，將核酸序列片段分離出來與建庫（library），再利用定序技術來辨識這些片段的核酸組成。然後將大量的定序資訊與現有的資料庫進行比對（mapping）及計數（counting）分析，再設法拼回去原始待測基因片段的序列。整個流程數據

量大，數據分析的能力要求高，所以有許多因素都會影響數據的品質，這些加總都會影響到最後報告的正確性。

與早期先導的癌症研究不同，目前臨床上針對癌症病人進行的次世代基因定序檢驗，基本上是以福馬林固定後，再切取組織製作的石蠟塊為主要來源。而延遲固定和標本處理過程，都會造成組織核酸的降解。福馬林固定組織也會對造成核酸片段化、DNA交聯、導致局部DNA變性和斷裂，以及脫氨導致的C>T偽突變，而影響了接下來的測序分析判斷^[1]。

本院精準醫學中心在成立之初，就發心以臨床應用為主要目標，也曾經擁有國內最大的生物資訊專家團隊，擁有很強的分析能力和經驗。因此，本中心將參與控管整個臨床服務流程相關因素的發掘與改進^[2]。在生物資訊分析時，考慮以上的可能干擾因素，必要時做實驗加以確認，以保障最終報告的正確性。

臨床和基礎研究早已證實，腫瘤組織裡面會在不同區域有不同的癌細胞型態表現。同一個腫瘤的不同深度，也已經被證明會有不完全相同的次世代基因定序結果^[1]。因此，本中心也將在癌組織取樣，以及病理切片圈選合適進行次世代基因定序的程序中扮演角色。希望能協助建立標準化的圈選指引，以提高癌症次世代基因定序檢驗的品質。

發展癌症多體學 (Multiomics) 之精準醫療應用

多年來，國外的大型研究發現，癌症病人接受次世代定序的檢驗後，只有17%~47%的患者，可以從此一新穎的檢驗找到可以用藥治療的標靶^[3-7]。

反之，有20%~71%的病人無法偵測到基因的變化。因此，即使有最先進的基因檢驗幫忙，仍然還有許多癌症病人的治療，等待我們進行更廣泛和深入的研究，才可能有機會找到新的治療標靶和策略。

基本上，次世代定序能夠分析癌細胞基因在DNA和RNA層次的改變^[8]。對於可能造成的蛋白質層次的變化，只能依理論模式預測。過去的研究已經證實，在癌細胞高度表現且活化的致癌基因，不見得會伴隨DNA和RNA層次的改變^[9]。因此，唯有真正在蛋白質層次的表現和活性分析，才能夠更廣泛地找出之所以致癌的分子機轉，我們也才能提供更多治療的標靶給醫師做治療規劃。

本中心未來將積極引入蛋白質體研究技術，在重點癌症模式上，先進行跨科部團隊的研究，為將來的癌症治療尋找更多機會。

癌症臨床治療次世代定序的進階應用

承接以上提到的次世代定序技術無法回答的蛋白質體變化之外，因為癌組織取樣以及病理切片圈選的偏差，也可能使得次世代定序檢驗低估了癌症致癌的分子機轉。未來健保給付次世代定序檢驗，每種癌別終生只能給付1次。當病人接受次世代定序檢驗指引的第一次治療失效後，為何要自費進行第二次基因檢查，可能會出現質疑或爭議。

為了協助醫師和病人解疑，本中心將發展多體學暨生物資訊分析平台，以腫瘤分子病理諮詢門診的方式，幫忙找出產生抗藥性的可能機制^[10]，是否有病理切片圈選的偏差，可以再進行不同型態癌組織取樣的檢驗^[11]。或者是治療引發的適應性替代訊息傳導

活化^[12]，以提供腫瘤科醫師重新設計治療組合。當然，如果可以取得上次的次世代定序檢驗原始資料，也許可以讓專家重新檢視，是否是因為生物資訊分析的技術能力，而造成報告判讀的誤差^[1-3]。

結語

總而言之，精準醫學的應用還在啟發階段。目前，對於癌症致癌機轉的了解尚有許

多未解之謎，為了幫助癌症病人有更多更有效的治療選擇，本中心醫學研究學者和臨床醫師仍然必須持續的努力與合作，為精準治療尋求更多希望。除此之外，罕見疾病、遺傳性疾病、甚至於至今原因未明的常見疾病等，也可應用此一概念，應用精準醫學的技術平台來協助病患的診斷，以及開發更新的有效治療選擇。🌐

參考資料

1. Robbe P, et al. Clinical whole-genome sequencing from routine formalin-fixed, paraffin-embedded specimens: pilot study for the 100,000 Genomes Project. *Genet Med*. 20: 1196-1205, 2018.
2. Samsom KG, et al. Optimized whole-genome sequencing workflow for tumor diagnostics in routine pathology practice. *Nat Protoc*. 19:700-726, 2024.
3. Samsom KG, et al. Feasibility of whole-genome sequencing-based tumor diagnostics in routine pathology practice. *J Pathol*. 258: 179-188, 2022.
4. Martin-Romano P, et al. Implementing the European Society for Medical Oncology Scale for Clinical Actionability of Molecular Targets in a Comprehensive Profiling Program: Impact on Precision Medicine Oncology. *JCO Precis Oncol*. 6: e2100484, 2022.
5. Mulet Margalef N, et al. Genomically matched therapy in refractory colorectal cancer according to ESMO Scale for Clinical Actionability of Molecular Targets: experience of a comprehensive cancer centre network. *Mol Oncol*. 17: 1908-1916, 2023.
6. Heinrich K, et al. Lessons learned: the first consecutive 1000 patients of the CCCMunichLMU Molecular Tumor Board. *J Cancer Res Clin Oncol*. 149: 1905-1915, 2023.
7. Giacomini P, et al. The Molecular Tumor Board of the Regina Elena National Cancer Institute: from accrual to treatment in real-world. *J Transl Med*. 21: 725, 2023.
8. Ang MY, et al. Proteogenomics: From next-generation sequencing (NGS) and mass spectrometry-based proteomics to precision medicine. *Clin Chim Acta*. 498: 38-46, 2019.
9. Elmas A, et al. Pan-cancer proteogenomic investigations identify post-transcriptional kinase targets. *Commun Biol*. 4: 1112, 2021.
10. Kuo MH, et al. Cross-talk between SOX2 and TGF β Signaling Regulates EGFR-TKI Tolerance and Lung Cancer Dissemination. *Cancer Res*. 80: 4426-4438, 2020.
11. Alemanno F, et al. Quantifying heterogeneity to drug response in cancer-stroma kinetics. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 120: e2122352120, 2023.
12. Chaudhary LN, et al. Frequent upregulation of HER2 protein in hormone-receptor-positive HER2-negative breast cancer after short-term neoadjuvant endocrine therapy. *Breast Cancer Res Treat*. 201: 387-396, 2023.