

癌症基因檢測奧秘 ~ 次世代定序檢測在癌症治療的角色

病理部醫事檢驗師 洪子淳

「癌症」即惡性腫瘤，已經蟬聯臺灣 10 大死因之首超過 40 年了，平均每 10 分鐘就有一人癌逝。值得安慰的是，面對這個人人聞之色變的對手，已有越來越多的癌症能找到相對應的藥物來對抗癌細胞的基因突變。當越瞭解對手，我們就更能對症下藥，也就是我們目前耳熟能詳的精準治療或是標靶治療。

基因檢測的重要性是什麼？

當一個或多個與癌症相關的基因發生不正常突變時，便可能會使細胞不正常增殖，產生癌症。基因突變可能是遺傳來的，也可能是後天才產生的。針對有癌症家族史，基因檢測可釐清是否帶有家族遺傳性癌症基因變異，若有攜帶基因變異，容易引起早發型或多發性癌症，可及早進行癌症預防措施和家族遺傳諮詢，提高存活率與生活品質。

此外，基因檢測也可以提供醫師治療的方向，就像輸血前要知道血型，而治療前要了解自己的癌症帶有什麼基因突變，更能對症下藥。

當身體有癌細胞出現時，腫瘤細胞死亡或代謝釋放到血液中的游離 DNA 片段則稱為腫瘤游離 DNA(circulating tumor DNA, ctDNA)，我們也能藉由抽血監控腫瘤變化及治療的後續追蹤，協助醫師評估是否需要額外的臨床治療。



什麼是次世代定序？

次世代定序又稱為大量平行定序，原理就是將 DNA 切成小片段

後，同時進行大量的短片段擴增及定序，最後再由電腦運算將龐大的資料拼湊成報告。一個人大約有 2.1 萬個基因，其中約 400 個基因與癌症高度相關。而次世代定序則像是撒大網，能一次分析大量基因、且速度快、敏感性與專一性高，為醫師提供更完整的報告以及用藥處方方向，因此成為現階段癌症基因檢驗的趨勢。

如何選擇傳統基因檢驗或是使用次世代定序？

首先要了解癌症種類，須檢測多少基因、哪些基因。由於每種癌症容易發生的基因突變不同，且單基因檢驗費用較便宜，所以有時單基因檢測已足夠。如早期肺腺癌約 50~60% 有 EGFR 基因突變，而其他 ALK、ROS 1 及 BRAF 所占比率都小於 5%，所以會建議先從 EGFR 檢測做起。若為 Wild type (野生型) 再考慮更進一步的次世代定序檢測。

通常醫師會建議使用次世代定序進行多基因檢測，其原因歸納如下：

1. 治療成效不彰

若為反覆復發、治療後產生抗藥性、或目前治療效果不彰的病友，就會建議使用次世代定序去找尋是否有較罕見的基因突變，尋找其他可行的治療方針。

2. 生命與時間賽跑

在有限的時間內，若能快速的找到可以藥物治療的基因突變，病友能更快接受精準的用藥，提升存活的機率。或是排除不適合的用藥，避免承受不必要的副作用和醫藥支出。

3. 免疫治療評估

免疫治療就是要喚醒體內的軍隊來對抗癌細胞，常見的檢測項目有

a. PD-1、PD-L1 表現量

b. 微衛星不穩定性 MSI 檢測

c. 免疫調節基因

d. 腫瘤突變負荷 (tumor mutational burden, TMB) : 計算腫瘤細胞中帶有多少突變基因 (somatic protein-coding base substitutions and insertion/deletion mutations)，若 TMB 越高，則可能產生越多的腫瘤新生抗原 (tumor neoantigen)，而引起較強的免疫反應。

過去的研究發現若非小細胞肺癌 (non-small cell lung cancer,

NSCLC)或黑色素瘤(melanoma)，有高度的 TMB($TMB \geq 10$ Muts/Mb) 對於免疫治療的效果較佳。

4. 檢體量有限

若檢體採集不易則須更珍惜使用，此時則須選用可同時檢測多種基因的檢驗方法。

檢體種類可分為由病理部負責的固態腫瘤組織 (Solid tumor) 或是由檢醫部負責的液態切片 (Liquid Biopsy)，雖然不同廠牌的檢測會有所差異，但檢驗極限 (Detection limit) 幾乎都能達到 5%。

5. 罕見癌種

若出現其他癌種常見的基因突變，可嘗試使用該藥物進行治療。

臺大醫院與健保在次世代定序扮演什麼角色

健保自 2024 年 5 月 1 日起為 19 大類癌症提供三種 NGS 定額給付方案，各癌別終生給付一次，以減少病友的負擔 (詳見衛福部健保署官方網站)。臺大醫院不僅已建立各項 NGS 健保醫令、亦已符合給付醫院之資格且順利提出醫療費用申報、並成立分子腫瘤委

員會(Molecular tumor board)，為癌友提供更優質而完善的服務。

14 大類實體腫瘤		
BRCA-1/2 基因	10000 點	三陰性乳癌、卵巢癌/輸卵管癌/原發性腹膜癌、攝護腺癌、胰臟癌
小套組：≤ 100 個基因	20000 點	非小細胞癌 肝內膽管癌
大套組：>100 個基因	30000 點	甲狀腺癌 甲狀腺髓質癌 NTRK 基因融合實體腫瘤
規劃採單基因檢測		大腸直腸癌/闌尾癌、泌尿道上皮癌、黑色素瘤、腸胃道間質瘤、胃癌
5 大類血液腫瘤		
小套組：≤ 100 個基因	20000 點	急性骨髓性白血病(AML)
大套組：>100 個基因	30000 點	骨髓分化不良症候群(MDS) 急性淋巴芽細胞白血病(B-ALL、T-ALL)
規劃採單基因檢測		B 細胞淋巴瘤(BCL) T 或 NK 細胞血癌與淋巴瘤(NKTL)

針對不同癌別健保有列出給付條件。如非小細胞肺癌應先執行 EGFR 為陰性才能申報，針對此類情況，本院也提供先自費檢測再依檢驗結果符合哪些給付進行退費，為病友爭取即早獲得治療及健保費用申報的權利。另外也積極參與健保相關會議，提供臨床需求之建議以及透過不斷評選及協商，篩選出優質且價格合理的廠商，希望能提供病友友善的醫療環境及精準的報告。