

臨床應用基因檢驗提升癌症的精準醫療

基因醫學部主治醫師 林柏翰

過去人們談癌色變，主要的原因是癌症的預後很不好。然而，現今醫學進步，有癌症篩檢政策，可以在癌症發生的早期被偵測出來，早期癌症（固態腫瘤）可能經由手術治療治癒，晚期癌症的病患，使用化學藥物、標靶藥物、免疫治療等新的醫療技術，已經可以大幅提升預後。但是標靶藥物、免疫治療等，並非所有癌症患者一體適用，而基因檢驗，就成了許多標靶藥物的選擇指引。在 2024 年 5 月開始，健保署也開始對部分癌症給付基因檢驗，分別是 BRCA 基因檢驗補助 1 萬點，執行 <100 個基因的檢驗補助 2 萬點，而接受 > 100 個基因的檢驗費用，則補助 3 萬點（表一）。由於基因檢驗目前是採用次世代定序的技術，優點是準確快速與可以同步檢驗多數基因，但是成本仍然相對高昂，因此在健保署的政策之下，病患仍須部分自費，方能完成檢驗。

表一、中央健康保險署對部分癌症給付基因檢驗

補助金額	檢驗基因（或數目）	適用癌症別
1 萬點	檢驗需包含 BRCA 基因	三陰性乳癌、卵巢癌、胰臟癌和攝護腺癌
2 萬點	<100 個基因數目	非小細胞肺癌、 NTRK 基因融合實體
3 萬點	>100 基因數目	腫瘤、肝內膽管癌、 甲狀腺癌、甲狀腺髓質癌

臺灣目前在癌症基因檢驗的種類繁多，除了多數病患熟知送到美國的 FoundationOne CDx 基因檢驗（本

院也有這個選項供病患使用），國內也有多家生技公司提供商業檢驗。今天的本文，則是要介紹臺大醫院基因醫學部和病理部合作開發的基因檢驗，內容介紹以相對應健保部分給付的適應症出發，以下介紹的項目皆在本院臨床實驗室執行。

1. BRCA 基因相關癌症基因檢驗

BRCA1 與 BRCA 2 基因是許多病友口中的遺傳性癌症基因，如果先天 germline（生殖系）帶有該基因的致病性變異（pathogenic variant），就是俗稱的 BRCA 基因突變，則有顯著上升的風險得到乳癌、卵巢癌、胰臟癌和攝護腺癌等癌症。然而，這個基因突變，目前臨床上已經開發出標靶藥物治療-- PARP（poly ADP- ribose polymerase）抑制劑（PARP inhibitor）。目前健保署對於上述四個癌症，提供 1 萬點的給付。本院以 X0250 醫令為基礎，開發符合健保的基因檢驗，說明如下：

(a) [三陰性乳癌、無法手術根除之胰臟癌]

從 OlympiA、OlympiAD 和 EMBRACA 的臨床試驗顯示，具有 germline BRCA 基因突變的晚期乳癌病患，使用 olaparib 或是 talazoparib，可以有效延長無惡化存活率，對於具有 germline BRCA 基因突變早期的乳癌患者，則可以延長整體存活率。而晚期的胰臟癌病患，如果具有 germline BRCA 突變，使用 olaparib 治療，在臨床試驗 POLO 臨床試驗的結果顯示可以有效延長無惡化存活期。因此健保署目前對於三陰性乳癌與晚期胰臟癌，給付 1 萬點給病患接受血液檢查 BRCA 基因。整個基因檢驗的全部費用是 3 萬元，所以若是符合健保部分給付 1 萬點的條件的病患，自付為 2 萬元。

(b) [卵巢癌、攝護腺癌（BRCA+HR）基

因檢驗]

卵巢癌或是攝護腺的病患，不論先天或是後天腫瘤細胞帶有 BRCA 基因突變，使用 PARP 抑制劑治療，則可以有效延長無惡化存活期。本檢驗建議病患接受腫瘤基因檢驗，在醫令開立之後，病理部協助選取病患過去手術或是切片之病理檢體，基因醫學部負責定序，若是檢驗結果顯示腫瘤帶有 BRCA 基因突變，在符合健保署的條件之下，病患可以使用健保給付的 PARP 抑制劑，接受治療。

BRCA 基因的一項主要功能是修復雙股螺旋 DNA 斷損 (homologous recombination DNA repair)，有數個基因參與此一功能，因此除了 BRCA 基因突變之外，當其他參與此功能的基因突變，則腫瘤具有 homologous recombination deficiency (HRD) 的現象，使用 PARP 抑制劑治療，一樣具有療效。本院的基因檢驗，亦包含這些基因檢驗與計算 HRD 分數，可以提供該項資訊，指引 PARP 抑制劑的治療，唯目

前健保署對於此類病患的 PARP 抑制劑，沒有健保給付，需要自費使用 PARP 抑制劑治療。

2. <100 基因數目檢驗

本院提供「次世代定序癌症藥物基因檢驗」。該檢驗包含 52 個基因（表二），針對這些癌症基因的突變位點、基因融合與基因拷貝數加以檢驗。除了 PARP 抑制劑相對應的 BRCA 基因不在此 52 基因內，目前美國食品藥物管理局（U.S. Food and Drug Administration, FDA）核准上市的癌症標靶藥物，其相對應的基因，本檢驗已經幾乎全部包含（免疫治療藥物與標靶藥物不同，本檢驗沒有提供免疫檢查點藥物的資訊），52 個基因與相對應標靶藥物如表二。

表二、本院提供「次世代定序癌症藥物基因檢驗」包含 52 個基因與相對應標靶藥物

變異基因	常見基因突變類型	相關癌症別	藥物
AKT1	基因突變	乳癌	Capivasertib
ALK	基因突變, 基因融合	非小細胞肺癌	Alectinib, brigatinib, ceritinib, crizotinib, lorlatinib
BRAF	基因突變, 基因融合	黑色素瘤、膽管癌、大腸直腸癌、毛細胞白血病、甲狀腺癌、兒童腦腫瘤	Dabrafenib, encorafenib, vemurafenib, binimetinib, cobimetinib, trametinib
EGFR	基因突變, 基因融合, 基因擴增	非小細胞肺癌	Afatinib, dacomitinib, erlotinib, gefitinib, osimertinib
EGFR exon 20		非小細胞肺癌	Amivantamab
ERBB2/3/4	基因突變, 基因擴增	乳癌、非小細胞肺癌	Afatinib ^A , lapatinib, neratinib, tucatinib, trastuzumab ^B , pertuzumab ^B , margetuximab
FGFR2/3	基因突變, 基因融合	膽管癌	Erdafitinib, lenvatinib ^A , pemigatinib, infigratinib
IDH1/2	基因突變	髓性白血病、膽管癌、膠質母細胞瘤	Ivosidenib, enasidenib
KIT	基因突變, 基因融合	胃腸道間質瘤、肥大細胞增生症、黑色素瘤	Avapritinib, imatinib, pazopanib ^A , pexidartinib ^A , ripretinib, sorafenib, nilotinib ^A , sunitinib

KRAS	基因突變	非小細胞肺癌	Sotorasib (only for KRAS G12C)
MET	基因突變, 基因融合, 基因擴增	非小細胞肺癌	Cabozantinib ^A , capmatinib, crizotinib ^A , tepotinib
NTRK1/2/3	基因融合	兒童甲狀腺癌、腦腫瘤、分泌型癌、多種低發實體腫瘤	Larotrectinib, entrectinib
PDGFRA	基因突變, 基因融合	胃腸道間質瘤、肥大細胞增多症、嗜酸性細胞增多症	Avapritinib, imatinib ^A , sorafenib ^A , sunitinib ^A , lenvatinib ^A , pazopanib ^A , ripretinib ^A
PIK3CA	基因突變	乳癌	Alpelisib, Capivasertib, Inavolisib
PTEN	基因突變、基因缺失、基因拷貝缺失	乳癌	Capivasertib
RET	基因突變, 基因融合	膽管癌、腎癌、甲狀腺癌、非小細胞肺癌	Pralsetinib, selpercatinib, cabozantinib ^A
ROS1	基因融合	非小細胞肺癌	Entrectinib, crizotinib
SMO/PTCH1	基因突變	髓母細胞瘤、基底細胞癌	Vismodegib

健保署給付適用癌別，包含有非小細胞肺癌、NTRK 基因融合實體腫瘤、肝內膽管癌、甲狀腺癌、甲狀腺髓質癌等。目前健保署對肺癌基因的次世代定序基因檢驗要求需包含：EGFR (mutation)、ALK (fusion)、MET (exon 14 skipping)、NTRK (fusion)、ROS1

(fusion)、BRAF (mutation)、ERBB2 (mutation)、KRAS (mutation) 和 RET (fusion)。肝內膽管癌的次世代定序基因檢驗要求需包含: FGFR1

(fusion)、FGFR2 (fusion)、FGFR3 (fusion)、BRAF (mutation)、IDH1 (mutation)、IDH2

(mutation)、RET (fusion)。甲狀腺癌與甲狀腺髓質癌則需包含:BRAF (mutation)和RET (mutation與 fusion)。上述癌症別的病患，在符合健保條件之下，健保給付 2 萬點，病患需要自費 18500 元。實驗室在收到病理部選取之合適檢體之後，會在第 14 天發出報告，供臨床醫師參考。上述基因突變的標靶藥物，部分已經有健保給付，本院實驗室提供的基因檢驗報告，符合健保標靶藥物申請，可以嘉惠病患。

3. >100 數目基因檢驗

部分病患的癌症，除了需要知道是否有合適的標靶藥物可以使用，醫療上需要其他基因資訊，則適合進行

較多基因數目的檢驗。例如當某個治療發生抗藥性而對腫瘤治療無效的時候，需要了解抗藥性機轉。或是需要（a）腫瘤突變負荷分數（Tumor mutation burden score ; TMB），（b）微衛星不穩定性（microsatellite instability ; MSI），（c）同源重組缺陷分數（homologous recombination deficiency score; HRD score）。這些情形，可能需要進行>100 基因數目檢驗（臨床上需要主治醫師評估）。

不少病患已知的 FoundationOne CDx（檢體送至美國實驗室），檢驗 324 個基因即是屬於這個項目。本院的院內實驗室也提供>100 數目基因檢驗，目前提供 362 個基因的資訊，與 FoundationOne CDx 類似，報告包含基因突變位點、融合基因、基因拷貝數目、腫瘤突變負荷分數（TMB）、微星體不穩定性（MSI）和同源重組缺陷分數（HRD score）。除此之外，本院提供的該項基因檢驗，允許主治醫師依照臨床病患疾病需求，提出 362 基因之外的客製化的基因檢驗。上述資料有助於解釋病徵的致病性或是抗藥性機轉，

並與資料庫比對確定是否與癌症藥物適用點位相關。目前健保署在某些特定癌別（請見表一），補助 3 萬點，不足金額由病患自費（該本院檢驗病患需要自付 66500 元），進行>100 基因數目檢驗。

針對上述三個生物標記，其意義說明如下：

(a) 腫瘤突變負荷分數 (Tumor mutation burden score ; TMB)

計算腫瘤細胞中帶有多少突變基因 (the total number of mutations found in the DNA of cancer cells)，判讀為 TMB>10 Muts/Mb 則視為 positive。2020 年，美國 FDA 同意當病患的 TMB>10 Muts/Mb，建議考慮免疫檢查點抑制劑的治療。

(b) 微星體不穩定性 (microsatellite instability ; MSI) :

微星體（microsatellite，MS）是存於整個基因組中的短重複序列。微星體的不穩定性（microsatellite instability，MSI），是因細胞分裂過程中，細胞在修復錯誤的 DNA 序列方面存在缺陷，導致微星體重複序列的特徵性變化。當病患的腫瘤產生微星體不穩定（Microsatellite Instability-High（MSI-H） or Mismatch Repair Deficient（dMMR）），2017 年起美國 FDA 建議考慮免疫檢查點抑制劑的治療。2023 年，根據 Phase 2 KEYNOTE-158、KEYNOTE-164 與 KEYNOTE-051 臨床試驗等，跨癌別種類收錄 504 位大人與兒童癌症病患，結果顯示該腫瘤特徵適合免疫檢查點抑制劑的治療，因此美國 FDA 給予 full approval。

（c）同源重組缺陷分數（homologous recombination deficiency score; HRD

score) :

此分數計算腫瘤基因體大片段缺失造成的基因體不穩定性 (genomic instability) 。該分數與 BRCA 等基因突變或是缺失相關，指引 PARP 抑制劑之治療，適用癌別主要是卵巢癌。美國 Myriad Genetics 的 MyChoice HRD 為最早提供 BRCA 與 HRD 分數的商業檢驗。本院實驗室模擬 MyChoice HRD 的計算方式，計算基因不穩定性分數 (genomic instability score) ，其中包含端粒等位基因失衡 (telomeric allelic imbalances) 、雜合性缺失 (loss of heterozygosity) 、大片段遷移 (large-scale state transitions) ，總分等於或是大於 42 視為具有同源重組缺陷 (HRD) 。

4. 非健保部分給付之癌症

非健保部分給付之癌症，在某些情形之下，也可能有需要接受基因檢驗，例如病情需要找尋是否有可用的標靶藥物，進行「次世代定序癌症藥物基因檢驗」可能有幫助。或是需要知道 TMB 與 MSI 資訊，了解是否有合適接受免疫檢查點抑制劑的治療，則接受>100 數目基因檢驗，可以獲得相關資訊。唯病患需要全額自費，且所費不貲，建議病患需與主治醫師討論病情是否需要該基因檢驗，確實有需求時才進行。

是否檢驗的基因數目愈多愈好？

部分病患在決定接受基因檢驗時候，可能會思考是否檢驗的基因數目愈多愈好？雖然沒有標準答案，作者在此的建議是病患與主治醫師討論後選擇最適當自己病情的基因檢驗，而非盲目追求檢驗的基因數目。

人類大約有 2 萬個基因，與癌症相關可能也近千個，但是許多基因的功能未臻明確，而真正有相對應專一

性標靶藥物的癌症基因數目，至今不到 50 個基因。部分癌症基因，雖然已經知道與某個癌症的致癌機轉或是預後息息相關，但是並沒有相對應的藥物可供治療。因此，我們在開發癌症基因檢驗的時候，顧及病患不同病況，提供基因數目較少價格較便宜的「次世代定序癌症藥物基因檢驗」，也提供基因數目較多價格較昂貴的>100 數目基因檢驗（名稱為：全癌基因檢驗（DNA+RNA））。本院實驗室的這項作法，也符合健保的給付條件，供病患選擇合適自己的檢驗。

在>100 數目基因檢驗，市面上各家產品，常見的基因數目大約落在 300-500 個基因左右，對大多數常見癌症種類是相當足夠的，但是某些少數癌症種類，例如腦癌和肉瘤（sarcoma），現行市面上的產品往往沒有包含全部的需求基因。因此本院的>100 數目基因檢驗（名稱為：全癌基因檢驗（DNA+RNA）），雖然報告制式化設定提供 362 基因資訊，但是執行時是以全基因體外顯子和全轉錄體做為實驗基礎，因此對於臨床上超過 362 基因的特殊需求，可以針對病患病況，

在主治醫師的要求之下，以附件提供該癌別的特殊基因報告，客製化需求，使病患獲得適當的診治。

最後，希望所有的癌症病患，都能找到最適合的治療，減少副作用，提升存活率與生活品質。

NTU

變異基因	常見基因突變類型	相關癌症別	藥物
AKT1	基因突變	乳癌	Capivasertib
ALK	基因突變, 基因融合	非小細胞肺癌	Alectinib, brigatinib, ceritinib, crizotinib, lorlatinib
BRAF	基因突變, 基因融合	黑色素瘤、膽管癌、大腸直腸癌、毛細胞白血病、甲狀腺癌、兒童腦腫瘤	Dabrafenib, encorafenib, vemurafenib, binimetinib, cobimetinib, trametinib
EGFR	基因突變, 基因融合, 基因擴增	非小細胞肺癌	Afatinib, dacomitinib, erlotinib, gefitinib, osimertinib
EGFR exon 20		非小細胞肺癌	Amivantamab
ERBB2/3/4	基因突變, 基因擴增	乳癌、非小細胞肺癌	Afatinib ^A , lapatinib, neratinib, tucatinib, trastuzumab ^B , pertuzumab ^B , margetuximab
FGFR2/3	基因突變, 基因融合	膽管癌	Erdafitinib, lenvatinib ^A , pemigatinib, infigratinib
IDH1/2	基因突變	髓性白血病、膽管癌、膠質母細胞瘤	Ivosidenib, enasidenib
KIT	基因突變, 基因融合	胃腸道間質瘤、肥大細胞增生症、黑色素瘤	Avapritinib, imatinib, pazopanib ^A , pexidartinib ^A , ripretinib, sorafenib, nilotinib ^A , sunitinib
KRAS	基因突變	非小細胞肺癌	Sotorasib (only for KRAS G12C)
MET	基因突變, 基因融合, 基因擴增	非小細胞肺癌	Cabozantinib ^A , capmatinib, crizotinib ^A , tepotinib
NTRK1/2/3	基因融合	兒童甲狀腺癌、腦腫瘤、分泌型癌、多種低發實體腫瘤	Larotrectinib, entrectinib
PDGFRA	基因突變, 基因融合	胃腸道間質瘤、肥大細胞增多症、嗜酸性細胞增多症	Avapritinib, imatinib ^A , sorafenib ^A , sunitinib ^A , lenvatinib ^A , pazopanib ^A , ripretinib ^A
PIK3CA	基因突變	乳癌	Alpelisib, Capivasertib, Inavolisib
PTEN	基因突變、基因缺失、基因拷貝缺失	乳癌	Capivasertib
RET	基因突變, 基因融合	膽管癌、腎癌、甲狀腺癌、非小細胞肺癌	Pralsetinib, selpercatinib, cabozantinib ^A
ROS1	基因融合	非小細胞肺癌	Entrectinib, crizotinib
SMO/PTCH1	基因突變	髓母細胞瘤、基底細胞癌	Vismodegib