

淺談精準醫學

程思偉

新光藥訊第一四八期

一、何謂精準醫學

精準醫學(Precision Medicine)一詞是源於1990年代人類基因體計畫(Human Genome Project)所進行之個人化醫療(Personalized Medicine)之延伸¹。美國國會給「個人化醫療」之定義為：『使用基因學及分子學的研究結果，提供給個人更精準的健康照護，加速研究開發及臨床測試新產品，協助個人發掘其特別疾病或狀況的易感因子』²。「精準醫學」之定義則為：『利用個人基因型或是基因表現及臨床資料資訊，選擇最適合個人使用之藥物、治療方法或預防方式，以期達到藥品最大療效與最小的副作用』¹。

2015年初，美國總統歐巴馬於國情咨文演說中，提到要推動「精準醫學計畫」(Precision Medicine Initiative)，收集疾病患者的基因進行分析，並結合新藥開發，為不同病患找出最適合的治療方法，目的是希望透過醫療研究、技術和政策的整合，使患者、研究人員和醫療服務提供者能夠共同合作，幫助個人化醫療的發展，使個人化醫療成為醫學的新里程碑。2016年初，歐巴馬更再度表示要讓美國成為永遠治癒癌症的國家。這不僅是基於精準醫學的發展趨勢，也呼應了當前以癌症為主要目標的精準醫學，希望能夠更有效地克服疾病威脅。國內肺癌權威、臺灣大學校

長楊泮池也曾表示，精準醫學就是要在對的時間、給對的病人、對的藥(3R: Right treatment, for the Right person, at the Right time)；這和過去希望能開發一種藥物，適用所有相同病症患者的觀念完全不同。而能夠達到精準醫學的主因，當然就是科技的進步：包括新世代的基因定序(DNA sequencing)，或是利用癌症患者身上的細胞來進行動物試驗和幹細胞培育，以及透過「液態切片」(Liquid Biopsy)技術分析體液中的生物標記，還有巨量資料的分析平臺等³。

臨床醫學上利用「精準醫學」可以幫助我們更準確的了解人種族群中的變異性-考慮基因、年齡、合併症、藥物、生活方式和環境等因素，更能幫助我們去為患者選擇最適合病患的個人化醫療。但其實這不是一個新的想法，而是再度審視了個人化的醫療保健與一體適用方法的差異，再度重視了個人化醫療的重要性。「精準醫學」會開始蓬勃發展，主要的驅動力是因為“-omics(~組學)”技術的迅速發展以及研究報告顯示的結果，在2003年科學家已經完成了人類基因組序列圖，因此全基因組序檢測的成本能夠下降五萬多倍，使用成本降低，更能讓「精準醫學」被廣泛使用⁴。

二、精準醫學的應用

一、癌症的標靶治療

過去傳統的癌症治療方式，化學治療，因無法確認癌症發生機轉及個體間的差異，只能採取炸彈式的投與治療藥物，希望可以殺死所有的癌細胞，但是這樣的作法，縱使殺死了癌細胞，同時也殺死了許多正常的細胞，進而引發全面性的細胞毒性造成嚴重的副作用。因此，拜現代醫療科技進步之賜，現代化的癌症治療，越來越講求個人化與精準醫學，可以先透過基因的篩檢找出導致癌症的異常基因和蛋白質，再投與適合的治療藥物，提高治療的安全性與效果。以下就舉二個與癌症基因高度相關的例子來說明：

1.肺癆：肺癆可分為「小細胞肺癆」及「非小細胞肺癆」，「非小細胞肺癆」又可分為肺腺癌、鱗狀上皮癌及大細胞肺癆，但並不是所有的肺癆都適合做基因的檢測。肺腺癌的病人約有一半會出現癌細胞基因變異，一般來說，如果是早期發現的腫瘤，通常會選擇儘快手術切除治療；但是，如果是晚期且無法手術切除治療的病人，個人化治療的第一步就是必須先進行「上皮細胞生長因子接受器(Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR)」及「間變性淋巴瘤激酶(Anaplastic lymphoma kinase, ALK)」的基因檢測，再確認下一步的治療選擇。在肺癆腫瘤中，最常見的驅動基因

常見突變(mutation)就是EGFR和ALK，但除了EGFR基因以外，其他常見的驅動基因突變還包括：KRAS、MET、HER2、ROS、RET、BRAF...等。有研究指出，根據基因檢測的結果顯示EGFR基因突變比率，在西方病患族群約為20~30%⁵，但在東方病患族群卻高達45~70%^{6,7}，這也更突顯出「精準醫學」在不同基因族群之間的差異與重要性。

2.乳癌：前一陣子非常轟動的新聞，有關好萊塢女星-安潔莉娜裘莉（Angelina Jolie）選擇預防性地切除雙乳事件，引發了廣泛的討論，而事件中的主角正是**抑癌基因Breast Cancer Gene 1(BRCA1)**。大多數癌症為偶發性(sporadic)基因突變發生，但是有一部分族群病人(約5-10%)，是因為帶有生殖細胞上(germ line)遺傳基因缺陷導致癌症發生。最著名的代表即為遺傳性乳癌與卵巢癌症候群(hereditary breast and ovary cancer syndrome)，促成這個症候群最重要的兩個的基因便是BRCA1與BRCA2⁸。BRCA1突變相關的乳癌以三陰性乳癌為主[estrogen receptor(-), progesterone receptor (-), Her2 (-)]，但是隨著病人年紀的增長，三陰性乳癌的比例逐漸降低，取而代之的是estrogen receptor(+)乳癌。而BRCA2突變以賀爾蒙接受體陽性乳癌

為主，但是隨著病人年紀的增長，三陰性乳癌的比例卻是逐漸上升。

在乳癌的治療中，不同的基因亞型有截然不同的治療方式，estrogen receptor(+)以荷爾蒙治療為主，若同時Her2(+)則可搭配化療及Anti-Her2 標靶治療，而若是三陰性的病人則通常只能進行化學治療。

二、嚴重副作用的預防

根據全國不良反應通報中心2012、2013年的統計，降尿酸藥Allopurinol依舊是高居最易引發國人嚴重藥物過敏反應的前二十名中。而另外一個常被拿討論與比較的抗癲癇用藥Carbamazepine則是在2010年健保新增給付項目HLA-B*1502 基因檢測後，已經從前二十名中不見其蹤影。由此明顯的變化，我們可以發現，隨著新科技的發展，嚴重藥物過敏透過基因檢測是可以預防的，服藥前先做基因檢測，瞭解對藥物有無過敏體質，可以減少致命性嚴重藥物過敏的發生。以下就分別來說明：

1. Allopurinol：

HLA-B*5801基因被發現對於華人因使用Allopurinol(安樂普利諾)藥物而引起的嚴重皮膚不良反應(Severe Cutaneous Adverse Reactions, SCAR)，包括史蒂芬強

生症候群(Steven- Johnson Syndrome, SJS)以及臨床上致死率高達30%的毒性上皮溶解症(Toxic Epidermal necrolysis, TEN)有高度的關聯性(表一)。而目前健保沒有給付HLA-B*5801基因檢測，雖然

Allopurinol仿單上有註記因臺灣人帶有HLA-B*5801基因盛行率比歐洲族群及日本族群較高，建議在使用Allopurinol前可進行HLA-B*5801基因檢測，但是從結果面來看，基因篩檢似乎沒有在Allopurinol的身上產生效益，反而是加速了另一個降尿酸藥物Febuxostat的機會，因為它與Allopurinol比較，有較少的副作用。

2. Carbamazepine：

根據多國的流行病學統計，在亞洲Allopurinol和Carbamazepine引起的嚴重過敏反應之發生率比歐美國家高，而以Carbamazepine為例，歐美SJS/TEN 藥害病人大約只有5~6%是由Carbamazepine引起的，但在臺灣的比例卻高達25~33%^{9,10}。因此，我國健保署於2011年8月1日新增給付項目HLA-B*1502 基因檢測(表二)。也因此，從後來的ADR通報統計結果來看，確實減少了嚴重ADR的發生，是「精準醫學」應用的最佳實例。

表一、

引發SJS藥物	HLA基因類型	流行族群
Sulfonamids	HLA-A*29, HLA-B*12, HLA-DR*7	無資料
Oxicam	HLA-A*2, HLA-B*12	無資料
Carbamazepine	HLA-B*1502	華人、泰國人
	HLA-A*1511, HLA-A*3101	日本人、韓國人
Allopurinol	HLA-B*5801	華人、日本人、泰國人
Abacavir	HLA-B*5701	高加索人風險最高

表二、健保局修正Carbamazepine藥品給付規定處方前宜先檢測過敏基因(2011/08/01)

使用於新病患	<p>1) 處方使用 carbamazepine 成分藥品之前，應先檢查病患IC 健保卡是否已註記曾檢測帶有 HLA-B 1502 基因，檢測結果為陽性者，不得開立 carbamazepine 成分藥品之處方。</p> <p>2) 醫師欲為病患處方 carbamazepine 成分藥品前，應先詢問病患是否對該藥品有過敏病史，若為不確認者或未檢測者，宜先行作 HLA-B 1502 基因檢測。</p>
使用於舊病患	若病患已服用4個月以上，且確認未曾出現喉嚨痛、嘴巴破或皮膚症狀（如分散的斑點或斑丘疹症狀）等類似Steven-Johnson 症候群或其他不良反應時，可依病情繼續處方治療，但仍需提醒病患注意上述症狀之發生。

三、精準醫學的優點

一、個人化的醫療

精準醫學的優點，顧名思義，也就是個人化的醫療，透過基因的篩檢可以準確地找出適合的族群，也就是前面提到的3R(Right treatment, Right person, Right time)，對症下藥，讓藥物有更好的適應目標族群，不會因為藥物的某些限制而無法上市或是挾限了治療的效益，例如慢性骨

髓性白血病(CML)的Tyrosine kinase inhibitors (TKIs)類治療藥物Imatinib，後來應用在非小細胞肺癌，證實對東方人有特別的效果，也開創了新一代TKIs的發展。另外，UGT1A1基因與Irinotecan劑量調整也可以做為個人化醫療的依據。未來，也可以應用在免疫治療病人族群的選擇上，因為現階段的免疫治療藥

物是非常昂貴的(一年的藥費估計就要300萬)，而且大概只有10~20%的病人有反應，如果可以藉由基因的篩檢來找出特別適當的基因族群，那將會是事半功倍，而且是完全符合成本效益的。

二、提高安全性

當然精準醫學是可以提高安全性的，可以透過基因檢測來選擇適合的治療藥物

及避免嚴重的副作用。

四、預防醫學的應用

從上述疾病篩檢、副作用預防及乳癌的例子，都可以發現，基因檢測是可以應用在預防醫學的。除了癌症腫瘤基因的篩檢，未來，包括遺傳基因、慢性病基因、減重基因都是已經正在進行中的應用。

四、精準醫學的缺點

一、昂貴

基本上，基因檢測是有限度的，因為它必須付出額外的費用，甚至有的檢測是非常昂貴的，不可能盲目的適用於所有人。前面我們提到了一個問題，為什麼健保會給付Carbamazepine的HLA-B*1502基因檢測項目，但卻沒有給付Allopurinol的HLA-B*5801基因檢測項目，就是這個原因。因為痛風的病人使用降尿酸藥物的機會相對於Carbamazepine是來的多很多的，如果給付Allopurinol的HLA-B*5801基因檢測項目，可能會增加健保的支出，是否會衝擊到健保的財務？因此，必須進行成本效益的分析，提供足夠的證據來證實進行Allopurinol的基因檢測是符合成本效益的。於是，我們以每年20,000個病人來估算，如果全部使用替代藥物Febuxoatate計算出來的費用為600萬美元，但是如果先進行基因檢測，檢測費用為176.5萬美元，

HLA-B*5801(-) 可以使用Allopurinol，費用為124.1萬美元；HLA-B*5801(+)才使用Febuxoatate，費用為91.6萬美元，這樣可以節省207.8萬美元(圖一)。這樣算起來好像是蠻合理的，可以節省支出，但是，若與現行方式比較(Febuxoatate必須第二線才能用，所以總費用不會是600萬美元)，如果實施基因檢測，馬上會為健保帶來176.5萬美元的預算衝擊。另外，還有一點必須考慮，相較於Carbamazepine 25~33% SJS/TEN的比率，Allopurinol發生SJS/TEN的比率約只有0.4%，應該也是考慮的原因之一。

二、效率

既然精準及個人化的醫療有這麼多的優點，那麼問題就來了！資源是有限的，在新的技術與應用尚未完全成熟之前，一定沒有辦法每一個人都能享受到這樣的優勢，Allopurinol的HLA-B*5801

基因檢測就是一個很現實的例子。還有，雖然藥物都或多或少都有它的無法涵蓋的範圍，但是，不可諱言地，我們都希望每一個藥物都是安全有效，而且沒有顧慮的，因為如果大多數的藥物都必須要進行基因檢測才能使用的話，那是否符合成本效益的問題就會變的非常重要。

因此，基因檢測是必須有一定前提的，第一，必須是高危險族群。第二，必須是使用傳統療法無法達到預期療效的。第三，必須是已經證實有實證基礎的。第四、必須是符合成本效益的。

三、準確度與專一性

任何的檢測都有其限制，並非都可以百分之百準確，以我們前面所提的乳癌為例，遺傳性的乳癌基因已知的並不只有BRCA1與BRCA2，其他如ATM或是PALB2等基因，都可能造成遺傳性乳癌。因此，若只是檢測BRCA1與BRCA2的結果是陰性，並不代表就一定不會得到乳

癌。

除此之外，從另一個角度來看，前面也提到了利用基因篩檢來預防藥物的嚴重副作用的例子中，有研究指出¹¹，在HLA-B*5801基因型對於預測Allopurinol引發的嚴重過敏反應的專一性只有85.2%，也就是說有15%的人雖然HLA-B*5801(+)也不會發生SJS/TEN。

四、倫理問題

這個應該是最沒有正確答案的，也許也不能算是缺點，而是一個必須思考的點，就跟複製人、複製器官...有類似的問題。現階段的生醫技術告訴我們，解開基因圖譜之後，未來大有可為！當然，如果出發點是符合倫理的，也許沒有問題，但是，如果有一天，透過基因技術可以預測疾病、預測行為、預測生命、再生、重生，那我們該如何選擇？做還是不做？

四、結論

目前約有2500多種疾病已經有了對應的基因檢測方法，並在美國臨床合法應用，甚至基因檢測已成為美國疾病預防的常規手段之一，美國癌症基因組圖譜（TCGA, The Cancer Genome Atlas）收集了原發性腫瘤手術中切除的腫瘤組織進行NGS測序，已經建立30個最常見的癌症

類型的資料。而我們臺灣也在前輩的努力之下成立了第一個人體生物資料庫「Taiwan Biobank」，未來希望能夠在更精準的醫療技術之下造福更多病人，甚至是可能即將生病的人，可以免於疾病的折磨。

五、參考文獻

1. 台灣醫學會，閻雲，個人化醫療：基因學於臨床應用之整合。 Available from: <http://www.fma.org.tw/2015/bio-1.html> Accessed Jan 5, 2017.
2. 台灣醫學會，邱昌芳等，健保制度與癌症個人化醫療。 Available from: <http://www.fma.org.tw/2010/S-7-5.html> Accessed Jan 5, 2017.
3. 工業技術研究院，魏茂國，實現精準醫療 提升生醫競爭力 <https://www.itri.org.tw/chi/Content/Publications/contents.aspx?&SiteID=1&MmmID=2000&MSid=707267550347762470> Accessed Jan 5, 2017.
4. Empey PE. Pharmacogenomics to achieve precision medicine. *Am J Health Syst Pharm.* 2016 Dec 1;73(23):1906-1907.
5. Cheng, L., Alexander, R. E., MacLennan, G. T., Cummings, O. W., Montironi, R., Lopez-Beltran, A., Zhang, S. (2012). Molecular pathology of lung cancer: key to personalized medicine. *Mod Pathol*, 25(3): 347-369.
6. Seo, J.-S., Ju, Y. S., Lee, W.-C., Shin, J.-Y., Lee, J. K., Bleazard, T., Kim, Y. T. (2012). The transcriptional landscape and mutational profile of lung adenocarcinoma. *Genome Research*, 22(11): 2109–2119.
7. Shi, Y., Au, J. S.-K., Thongprasert, S., Srinivasan, S., Tsai, C.-M., Khoa, M. T., Yang, P.-C. (2014). A Prospective, Molecular Epidemiology Study of *EGFR* Mutations in Asian Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer of Adenocarcinoma Histology (PIONEER). *Journal of Thoracic Oncology*, 9(2): 154–162.
8. 張金堅 林柏翰，從影星安潔莉娜·裘莉預防性雙乳切除-談BRCA1 and BRCA2基因。 *臺灣醫界*，2013, 56(8):419-425
9. Hung SI, Chung WH, Chen YT: HLA-B genotyping to detect carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome: implications for personalizing medicine. *Personalized Medicine* 2005;2:225-37.
10. Chung WH, Hung SL, Hong HS, et al: Medical genetics: a marker for Stevens-Johnson syndrome. *Nature* 2004;428-486
11. Hung, S.-I., Chung, W.-H., Liou, L.-B., Chu, C.-C., Lin, M., Huang, H.-P., Chen, Y.-T. (2005). HLA-B*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(11):4134–4139.