

我們要怎麼樣的精準醫療？

文、圖／蘇剛毅

精準醫療這個名詞最早可以追溯至2011年由美國國家研究委員會（National Research Council）所發布的「邁向精準醫療」倡議^[1]；其中提及，為推動更精準的疾病分群與分類，加強診斷與治療效益，必須建立全新的數據網絡，整合疾病分子層面研究與病患臨床數據。若說到落實精準醫療，要歸功於美國前總統歐巴馬在2015年1月國情咨文演講中提出「精準醫療」計畫（The Precision Medicine Initiative）^[2]。爾後，精準醫療一詞便廣泛被使用，甚至濫用。精準醫療的落實不僅對病患的診斷、治療、預後有突破性的改善，在醫療分配、準確、效益也有絕對的指引。然而，精準醫療所涉及的層面極為廣泛，就目前觀察和未來預見，對於學研界的研發方向、產業界的投資策略乃至國家衛生政策的修定執行亦有深遠的影響。所以在發展過程中，必須在每個重要的里程碑上設定查核點，隨時檢視計畫、策略、成果是否符合初衷，並清楚了解我們要怎樣的精準醫療。

在過去十多年來，大家在討論基礎科學研究與臨床醫療應用該如何互補與結合以因應時代發展，有幾個重要政策，包括一開始的轉譯醫學（Translational Medicine），討論如何將實驗室研究成果快速地用於臨床診斷或治療；之後有個人化醫療（Personalized



以晶片方式進行高通量的自動化基因檢測，提供病患對於精準醫療的需求。

Medicine），疾病不再是單一治療一體適用（all fit），而是根據病患個體差異給與最適當的治療以達最大療效與最小副作用；接著就是精準醫療，更進一步探討即便是同一病患，根據不同的生理狀態或治療過程產生的變

化，給予監控和追蹤來指引治療策略的轉換以符合病患最大福祉。如果這是共識，那麼精準醫療至少要考量到“精緻”與“準確”，涉及層面非常廣泛，本文將就考量範圍與考量重點來討論我們要怎樣的精準醫療。

精準醫療考量的範圍

精準醫療涉及的範圍包括產、官、學各領域：

1.精準醫療的利害關係人：管理教我們的一個重要概念是識別利害關係人，若沒有將相關利害關係人蒐集完整，在討論時就常有糾紛或歧見產生。精準醫療也是如此。以往單純認為醫療的利害關係人只有醫師與病患，然而當我們思考精準醫療倡議所提「推動更精準的疾病分群與分類，加強診斷與治療效益」時，就會發現相較於傳統醫療行為有更多重要角色參與，除了醫師、病患，可能也需要醫檢專家、研究人員、分析專家、資訊專家、諮詢專家等^[3,4]。其範圍之廣涉及誰需要？誰提供？誰執行？誰規範？誰建議？甚至誰裁罰等複雜的問題，因此對於精準醫療利害關係人分析是決定後續大方向的首要^[5,6]。

2.精準醫療的執行項目：精準醫療要做的不外乎利用分子層面的標記，包括基因序列或拷貝數的變異，將疾病作精準之分群分類，然而，檢測基因序列或拷貝數變異在檢測範疇上有非常大之變異，從最大至全基因體23條染色體30億個鹼基對的定序，到只有全基因體約1%個表現子（exon）鹼基對的定序，或轉錄（transcription）出訊息核糖核酸（mRNA）的定序，或最小至少數特定基因突變熱區位點定序^[7]，所以除了病患的權益外，醫療團隊資源、檢測成本耗費、檢測流程耗時、數據分析繁瑣、學術研究價值乃至於醫學倫理考量都會受到衝擊。

3.精準醫療的施行時間點：一般認為醫學或醫療的作為多是在疾病發生後尋求治療時，然而，與疾病相關分子基因檢測對於病患可提供的訊息更為廣泛，除了疾病發生點前後的診斷外，更早的罹病風險、疾病預防、患病預測到未來的用藥反應、治療預後、復發

監控等都可有作為^[8,9]，用於了解病患或前述之利害關係人對精準醫療的期待與期望。加上近年來預防醫學和健康照護的觀念提升，精準醫療的施行時間點就值得討論，而這影響的就是每個人對於自己健康狀況的風險管理；此外，這樣的行為也不再侷限在醫療院所中進行，相關法律和倫理規範也會接踵而來。

4.精準醫療的操作場所：承上述，那麼精準醫療可以在非醫療或醫事相關處所如生技公司行號執行嗎？這種服務是屬於醫療服務還是檢測服務？學研界的基礎實驗室是否可以進行分子基因檢測？如何確保結果符合臨床效益？一般社會大眾可不可以自行做居家診斷？自行檢測的結果如何確定其品質與效力？同樣的，也會涉及許多法律與倫理的爭議。

5.精準醫療的操作平台：這是目前爭論最熱烈的議題。許多有潛力的分子標記（如：基因突變或多型性）經學研界發掘後，常藉由簡單的回溯性或前瞻性臨床試驗驗證此分子標記對於病患疾病的預測、診斷、治療、預後之效力，如此開發出來的檢測是否可用在醫療行為？目前的答案是否定的，不過會熱烈討論的原因在於精準醫療檢驗和傳統檢驗有幾點不一樣，其一、傳統檢驗在方法學上已穩定成熟，且累積海量臨床驗證；其二、傳統檢驗的項目與疾病固定，鮮少會新增項目重新驗證；其三、傳統檢驗所使用的檢體處理過程變異性小；其四、傳統檢驗多已具有查驗登記的體外診斷器材資格。其中第四點是最受矚目，因精準醫療的特性在於解決臨床上疾病分類分群立即之需求，再加上檢體多



變的挑戰，技術平台勢必要因應需求而發展，短期內取得查驗登記有客觀上的困難。有條件允許實驗室發展的方法進行精準醫療檢測，在美國也有爭論

次世代定序系統（NGS, Next-generation Sequencing）應用於精準醫療的基因檢測是未來的趨勢，但相對需要考量的議題也隨之而來。

[10-12]。為顧及精準醫療所服務的對象以及可能產生之衝擊，我認為平台應有所規範 [13]。

精準醫療考量的重點

當我們確認了哪些範圍需要討論後，針對每個項目，需要給予一個討論的原則，這些原則真正會形塑出我們想要的精準醫療，而不是淪為口號或濫用。精準醫療目前對大多數人來說是新穎的

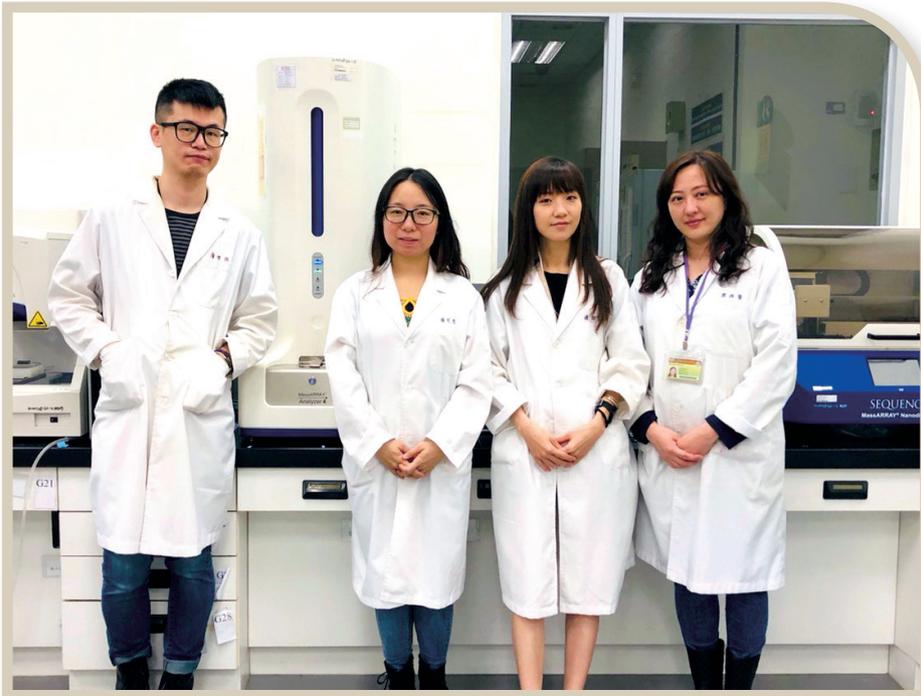
(novel)，我認為幾個考量的重點，恰好可以利用“NOVEL”的關鍵來探討，包括：符合且滿足臨床需求 (Needs)、具備提供服務的技術與能力 (Offer-ability)、技術確效與品質保證 (Validation)、達到預期效果 (Effectiveness)、法規與倫理面完整 (Legality/ethic)。

1.符合且滿足臨床需求 (Needs)：除了科學研究之外，精準醫療的初衷是為了滿足臨床上的需求，病患希望知道要接受怎樣的醫療或該醫療對他是有助益的^[14]，所以落實精準醫療討論的是針對可作為的標的 (基因突變或多型性) 進行檢測，主張可為病患進行全面性大範圍的定序，也就是提供「便宜又大碗」的服務就需要被檢討，因為過多又無法解讀或提供醫療作為指引的資訊，除了浪費資源外也會引起不必要的糾紛。

2.具備提供服務的技術與能力 (Offer-ability)：技術與能力事實上是平台的考量，精準醫療檢驗所牽涉的方法學相較於傳統檢驗在軟硬體上之門檻高很多，無論是醫療院處所或是能提供服務的供應者，都應站在病患權益而非商業利益上思考，必須確保自身的技術與能力可以駕馭軟硬體，包括維護保養、資料分析與教育訓練等，充實相關的新知資訊且隨臨床需求調整提供服務平台。



臨床上使用的次世代定序系統，多是以晶片的方式進行。圖為Ion Personal Genome Machine (PGM) 系統。



技術團隊。

3.技術確效與品質保證 (Validation)：精準醫療剛開始被挑戰最多的是檢驗技術的穩定性與正確性，任何提供服務之單位都必須提出證據顯示所出具的結果報告是可信賴，不只是使用查驗登記的體外診斷器材的問題，即便以查驗登記的體外診斷器材進行服務，也需要確認 (verification) 技術上的再現性。而且品質的標準規範依不同的檢驗內容也都有所差異，目前有許多研究正在針對這部分蒐集共識^[15-17]。

4.達到預期效果 (Effectiveness)：如前所述，精準醫療在符合臨床上的需求，不過，這些需求有可能是短暫或少部分的，不像傳統檢驗有無數的數據和試驗累積，所以需要隨時去檢視有沒有達到臨床上效益。舉例來說，如果某個基因的突變會讓病患受惠於特定藥物，初步小規模臨床試驗顯示病患對其反應良好；然而，在長期常規大量檢驗下顯示，並非每個病患都對藥物反應良好，那就必須考量這個檢驗是否仍恰當。

5.法規與倫理面完整 (Legality/ethic)：這個部分主要常被非醫學相關領域的專家所探討，個人基因的序列實屬於個人隱私，從這些序列可以得知這個人是否有疾病、是否容易罹病、康復與否、可能使用多少醫療資源等，這些資訊若未予適當規範很可能造

成歧視，或對於個人權益造成傷害，例如：保險、婚嫁甚至工作權等。對於不相關的人來說，這些基因序列是無意義的單字，但擁有這些資料的人如果沒有遵守相關的規範，就可能衍生糾紛。有越來越多的研究針對這個議題提出專業見解^[18,19]，我們也應該就國情與現況訂定相關配套。

結論

迎接精準醫療時代的來臨，每個人都有其期待及堅持，我們需要審慎規劃，參考其他國家的經驗，並考量到我們自身的特殊性，而這些都需要各專業領域的專家彼此協調，讓我們的精準醫療達到對病患精緻、對結果準確、對所有的參與者多贏的高水平。（本期專題策畫／醫學檢驗暨生物技術學系方偉宏教授）

參考資料：

- [1] *Toward Precision Medicine: Building a Knowledge Network for Biomedical Research and a New Taxonomy of Disease*. Washington (DC), 2011.
- [2] Obama. The Precision Medicine Initiative <https://obamawhitehouse.archives.gov/precision-medicine: the White House>, 2015.
- [3] Barker RW. Is precision medicine the future of healthcare? *Per Med* 2017;14: 459-61.
- [4] Majumder MA, Bollinger JM, Villanueva AG, Deverka PA, Koenig BA. The Role of Participants in a Medical Information Commons. *J Law Med Ethics* 2019;47: 51-61.
- [5] Ashkenazy R. Precision medical communication to optimize stakeholder information exchange: a '4M-Quadrant' approach. *Drug Discov Today* 2016;21: 1039-41.
- [6] Mitropoulou C, Mai Y, van Schaik RH, Vozikis A, Patrinos GP. Stakeholder analysis in pharmacogenomics and genomic medicine in Greece. *Public Health Genomics* 2014;17: 280-6.
- [7] Simon R, Roychowdhury S. Implementing personalized cancer genomics in clinical trials. *Nat Rev Drug Discov* 2013;12: 358-69.
- [8] Meyer SL. Toward precision public health. *J Public Health Dent* 2019.
- [9] Wongvibulsin S, Martin SS, Steinhubl SR, Muse ED. Connected Health Technology for Cardiovascular Disease Prevention and Management. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2019;21: 29.
- [10] Association ACL. ACLA Retains Attorneys Paul D. Clement and Laurence H. Tribe To Represent ACLA in Opposing the FDA's Proposal To Treat Laboratory Developed Tests (LDTs) as Medical

Devices. *ACLA News* 2014.

- [11] Gatter K. FDA Oversight of Laboratory-Developed Tests: Where Are We Now? *Arch Pathol Lab Med* 2017;141: 746-8.
- [12] Scott MG, Ashwood ER, Annesley TM, Leonard DG, Burgess MC. FDA oversight of laboratory-developed tests: is it necessary, and how would it impact clinical laboratories? *Clin Chem* 2013;59: 1017-22.
- [13] D'Angelo R, Weiss R, Wolfe D, Chinnam R, Murat A, Gluesing J, Somers T. Facing the Inevitable: Being Prepared for Regulatory Requirements for Laboratory Developed Tests. *Am J Clin Pathol* 2018;149: 484-98.
- [14] Su KY, Chen HY, Li KC, Kuo ML, Yang JC, Chan WK, Ho BC, Chang GC, Shih JY, Yu SL, Yang PC. Pretreatment epidermal growth factor receptor (EGFR) T790M mutation predicts shorter EGFR tyrosine kinase inhibitor response duration in patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2012;30: 433-40.
- [15] Lindeman NI, Cagle PT, Beasley MB, Chitale DA, Dacic S, Giaccone G, Jenkins RB, Kwiatkowski DJ, Saldivar JS, Squire J, Thunnissen E, Ladanyi M. Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology. *J Thorac Oncol* 2013;8: 823-59.
- [16] Lindeman NI, Cagle PT, Beasley MB, Chitale DA, Dacic S, Giaccone G, Jenkins RB, Kwiatkowski DJ, Saldivar JS, Squire J, Thunnissen E, Ladanyi M, et al. Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology. *J Mol Diagn* 2013;15: 415-53.
- [17] Su KY, Kao JT, Ho BC, Chen HY, Chang GC, Ho CC, Yu SL. Implementation and Quality Control of Lung Cancer EGFR Genetic Testing by MALDI-TOF Mass Spectrometry in Taiwan Clinical Practice. *Sci Rep* 2016;6: 30944.
- [18] Bredenoord AL, de Vries MC, van Delden JJ. Next-generation sequencing: does the next generation still have a right to an open future? *Nat Rev Genet* 2013;14: 306.
- [19] Hens K, Dondorp W, Geraedts J, de Wert G. Comprehensive pre-implantation genetic screening: ethical reflection urgently needed. *Nat Rev Genet* 2012;13: 676-7.

延伸閱讀：

- [1] Hsu KH, Ho CC, Hsia TC, Tseng JS, Su KY, Wu MF, Chiu KL, Yang TY, Chen KC, Ooi H, Wu TC, Chen HJ, et al. Identification of five driver gene mutations in patients with treatment-naive lung adenocarcinoma in Taiwan. *PLoS One* 2015;10: e0120852.

- [2] Su KY, Chen HY, Li KC, Kuo ML, Yang JC, Chan WK, Ho BC, Chang GC, Shih JY, Yu SL, Yang PC. Pretreatment epidermal growth factor receptor (EGFR) T790M mutation predicts shorter EGFR tyrosine kinase inhibitor response duration in patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2012;30: 433-40.
- [3] Su KY, Kao JT, Ho BC, Chen HY, Chang GC, Ho CC, Yu SL. Implementation and Quality Control of Lung Cancer EGFR Genetic Testing by MALDI-TOF Mass Spectrometry in Taiwan Clinical Practice. *Sci Rep* 2016;6: 30944.
- [4] Su KY, Tseng JS, Liao KM, Yang TY, Chen KC, Hsu KH, Yang PC, Yu SL, Chang GC. Mutational monitoring of EGFR T790M in cfDNA for clinical outcome prediction in EGFR-mutant lung adenocarcinoma. *PLoS One* 2018;13: e0207001.
- [5] Su KY, Yan BS, Chiu HC, Yu CJ, Chang SY, Jou R, Liu JL, Hsueh PR, Yu SL. Rapid Sputum Multiplex Detection of the M. tuberculosis Complex (MTBC) and Resistance Mutations for Eight Antibiotics by Nucleotide MALDI-TOF MS. *Sci Rep* 2017;7: 41486.
- [6] Tsai TH, Su KY, Wu SG, Chang YL, Luo SC, Jan IS, Yu CJ, Yu SL, Shih JY, Yang PC. RNA is favourable for analysing EGFR mutations in malignant pleural effusion of lung cancer. *Eur Respir J* 2012;39: 677-84.



蘇剛毅小檔案

- 現任：**臺大醫學院醫學檢驗暨生物技術學系助理教授（2013-）、臺大醫學院附設醫院檢驗醫學部兼任醫事檢驗師（2013-）。
- 學歷：**臺大醫事技術學系學士（1999）、碩士（2001），臺大分子醫學研究所博士（2007），美國專案管理學院專案管理師（PMP）（2015-）。
- 經歷：**臺大醫事技術學系、臺大醫學院內科、中研院統計科學研究所博士後研究員（2007-2012），臺大基因體醫學研究中心助理研究員（2012）。
- 榮譽：**科技部延攬特殊優秀人才（2013-2015）、科技部優秀年輕學者研究補助（2016-2019）、臺大教學優良教師（2015、2016）、臺大教學傑出教師（2017）、臺大彈性薪資獎勵（2018）。
- 授課：**臨床生化學、臨床醫學分子檢驗學、分子生物學、儀器分析、實驗室管理、基因體學。
- 研究領域：**建立癌症分子檢驗平台與技術、利用疾病動物模型探討致病機制與基因作用。