



日益增長的基因體知識如何影響我們？

## 癌症基因體學, 液態活檢以及個人化醫療: 對人壽保險的影響

### 引言

自 2003 年全人類基因體圖譜完成繪制以來<sup>1</sup>, 人壽保險行業對基因發展的興趣及認知呈現指數型增長。特別是“癌症基因體學” - 對腫瘤細胞和正常宿主細胞之間去氧核糖核酸序列和基因表現差異的整體研究<sup>2</sup> - 正在顛覆我們的風險理念。透過“深入研究”腫瘤, 臨床醫生 - 進而保險公司 - 能夠深刻地理解問題所在, 以及為什麼以前原本正常的組織會發生癌變。了解病人特定腫瘤的最深層機制可以使生物學家能夠制定出最合適的個人化治療。這些標靶治療的效果可以被比喻為“永久關閉腫瘤的引擎”, 通過將腫瘤暴露在人體免疫系統進而將其消滅。因此, 病人的生存期更長, 並可能受到的不良反應更少, 同期證據支持這些療法優於傳統化療方案。

那麼, 這種基因體知識的日益增長如何影響我們? 將會對逆選擇風險產生什麼影響? 在對基因異常有了全新的認識之後, 我們需要採取何種核保政策? 此外, 我們的“產品研發團隊”是否應該在癌症領域開發更智能、更合適的產品? 這篇文

章概述了癌症分類、新型測試和標靶藥物, 它們正在影響臨床醫生和保險公司處理癌症的方式。

### 癌症分類

按照慣例, 癌症使用組織學類型進行分類, 並根據不同的分期系統進行分期, 最常見的是自 20 世紀 40 年代末建立以來一直使用的 TNM 分期系統<sup>3</sup>。

然而, 憑藉在基因水準上分析癌症的能力, 我們改變了癌症分類的模式。基因表現譜即是其中一種方法。

**基因體排序**是一種確定細胞基因全序列的實驗室方法, 可用於檢測正常組織去氧核糖核酸中引發腫瘤等疾病發展的任何變化<sup>4</sup>。

**基因表現 (分子) 譜**是一種用於識別疾病蛋白質合成所需基因的實驗室方法, 這類蛋白質是決定如腫瘤行為等疾病特性的基本因素<sup>5</sup>。

基因表現譜能夠將“精準醫療”融入病人的治療方案。特定基因的檢測能力意味著可以針對腫瘤的缺陷機制研發高特異

<sup>1</sup> National Human Genome Research Institute; The Human Genome Project; retrieved on 22/06/2022

<sup>2</sup> Nature Portfolio; Cancer Genomics; retrieved on 22/06/2022

<sup>3</sup> Brierley J; National Cancer Institute of Canada Committee on Cancer Staging. The evolving TNM cancer staging system: an essential component of cancer care. CMAJ. 2006;174(2):155-156.

<sup>4</sup> National Cancer Institute; NCI Dictionaries, Genomic Sequencing; retrieved on 22/06/2022

<sup>5</sup> National Cancer Institute; NCI Dictionaries, Gene Expression Profile retrieved on 22/06/2022

性的藥物。儘管這看起來很 "簡單"，但由於同時存在多種腫瘤缺陷，因此研發過程實際上更加複雜，並且對一種靶點信號路徑的治療作用往往會上調另一個協同的信號路徑。這在一定程度上解釋了治療初始階段取得成功而後卻出現抗藥性的原因。

深入研究乳腺癌，我們通常根據組織病理學結果將這類腫瘤廣義分類為具有高或低等級特徵的導管或小葉癌。運用基因表現譜使得乳腺癌的分類得到了改進 - 即管狀 A 型、管狀 B 型、第二類型人類上皮生長因子接受器蛋白過度表現型或缺乏三種表面標誌物的 "三陰性" 亞型<sup>6</sup>。這種分類方式可以更準確地推動治療並評估預後。

例如，"管狀 A" 亞型在 50 歲以上且腫瘤小於 2 公分的女性中更常見，而 "三陰性" 亞型在 50 歲以下且腫瘤大小在 2-5 公分的女性中更為普遍<sup>7</sup>。因此，基因表現亞型、治療方案和總體預後之間存在關聯。

腫瘤基因組合表現譜在預測臨床結果和指導治療方面具有價值<sup>8</sup>。利用特定基因圖譜得出的復發評點可用於識別早期（淋巴結陰性、激素受體陽性）乳腺癌患者，進而使她們受益於他莫西芬的化療<sup>9</sup>。評點同樣有助於預測淋巴結陰性乳腺癌患者十年的遠處轉移風險，進一步指導哪些患者可以從系統性化療中受益<sup>10</sup>。這種分子基因組合的檢測儘管價格不菲，但已成為推動 "個人化治療" 的支柱。

### 液態活檢

盡可能在早期的階段診斷出癌症的想法似乎合乎邏輯，然而在臨床領域仍然是個難題。我們如何才能設計出一種篩選方法，可以具有高靈敏度和高特異性的檢測所有癌症，且價格合理，易於獲取，安全，方便評估，並可在一生中定期進行？滿足所有這些要求是極具挑戰性的。

液態活檢就是這樣一種檢測，可以檢測出以下任何一種：

- 細胞 - 包括血細胞以及循環腫瘤細胞(CTCs)
- 循環游離去氧核糖核酸(cfDNA) - 包括循環腫瘤去氧核糖核酸(ctDNA)及野生型宿生組織去氧核糖核酸
- 細胞外囊泡
- 細胞外蛋白

'活檢' 字面上意喻為，如果採用，應當與實體組織活檢有可比性。液態活檢可用於檢測循環游離去氧核糖核酸中的特定突變，雖然在 2000 年才首次商業化，但自 1994 年以後，循環游離去氧核糖核酸的實際檢測就已成爲可能。2016 年 6 月，美國食品和藥物管理局 (FDA) 批准了首個液態活檢循環游離去氧核糖核酸伴隨診斷測試，用於檢測肺癌患者血漿或腫瘤組織去氧核糖核酸中的上皮生長因子受體 (EGFR) 基因<sup>11</sup>。具有上皮生長因子受體基因突變的患者可適用於新型酪氨酸激酶抑制劑治療來延長生存期。此後，許多其他伴隨診斷測試也獲得核准。組織活檢和液態活檢的對比可見於表 1<sup>12</sup>。

表一

組織活檢	液態活檢
<ul style="list-style-type: none"><li>• 在腫瘤形成前不能使用</li><li>• 評估腫瘤的病灶部位</li><li>• 用於初步診斷</li><li>• 指導治療選擇</li><li>• 指導預後評估</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• 更適合異質性</li><li>• 評估病灶和轉移性腫瘤</li><li>• 臨床情況的"即時"快照; 可隨時間變化</li><li>• 用於評估殘餘疾病</li><li>• 用於確定復發的風險</li><li>• 侵入性小</li></ul>

<sup>6</sup> Al-Thoubaity FK. Molecular classification of breast cancer: A retrospective cohort study. *Ann Med Surg (Lond)*. 2019; 49:44-48.

<sup>7</sup> Hamdan D, Nguyen TT, Leboeuf C, Meles S, Janin A, Bousquet G. Genomics applied to the treatment of breast cancer. *Oncotarget*. 2019; 10(46):4786-4801

<sup>8</sup> Bao T, Davidson NE. Gene expression profiling of breast cancer. *Adv Surg*. 2008; 42:249-260.

<sup>9</sup> Breastcancer.org; Oncotype DX Tests; retrieved on 22/06/2022

<sup>10</sup> Breastcancer.org; MammaPrint Test; retrieved on 22/06/2022

<sup>11</sup> LabCE; The History of Liquid Biopsy Assays; retrieved on 22/06/2022

<sup>12</sup> Chen, M., Zhao, H. Next-generation sequencing in liquid biopsy: cancer screening and early detection. *Hum Genomics* 13, 34 (2019).

當前液態活檢的臨床應用有三方面的價值：檢測腫瘤是否復發、評估患者復發風險以及確定治療靶點（並監測其效果）。最終希望被應用於早期癌症檢測。

**NGS (次世代定序)** - 一種能夠並行測定多個去氧核糖核酸序列來確定個人基因體部分核苷酸序列的超高通量的測序技術<sup>13</sup>。

**PCR (聚合酶連鎖反應)** - 一種用於 "擴增" 特定去氧核糖核酸片段的技術<sup>14</sup>。

循環腫瘤去氧核糖核酸檢測後進一步進行次世代定序或聚合酶連鎖反應測試，以識別各種遺傳畸變，如基因缺失或插入、易位、點突變、基因擴增和表觀遺傳學<sup>15</sup>。這代表了腫瘤形成背後的驅動因素，其細節超出了本文的範圍。

一種針對腫瘤擴散前實現腫瘤早期檢測的特殊液態活檢組合測試，已經進行了十多年。據報導，這種測試可以高度準確地預測 8 種不同的癌症，中位數 70% 的病例在癌症早期被檢測出來。<sup>16</sup> 雖然血液測試不太可能取代目前的腫瘤篩選方法，但其最大的潛力在於可能實現胰腺癌、卵巢癌、肝癌、胃癌和食道癌的早期檢測，通常這些癌症被發現時已是晚期。

2020 年進行的一項大型前瞻探索性試驗評估了 10,000 多名年齡在 65 至 75 歲之間沒有癌症史女性的血液初篩結果。除了標準篩選發現的癌症患者外，26 名罹患癌症的女性是經由血液初篩發現。研究人員表示："目前我們可以確信的是，對於並不知道患有癌症的病人，微創血液測試可以安全地檢測出幾種類型的癌症"<sup>17</sup>。

目前另一項血液循環游離去氧核糖核酸的測試正透過次世代定序進行各種試驗，用以評估其對多種癌症的檢測能力。初

步研究結果顯示，特異性超過 99%，但對 12 種不同階段特定癌症的檢出率卻低得多<sup>18</sup>。

與此類似，一項為期十年而每三年採集一次參與者血漿和組織樣本進行的研究，應用去氧核糖核酸甲基化分析對無症狀的人群進行癌症篩選。該結果顯示對 5 種不同類型癌症的特異性為 96%。重要的是，無症狀參與者在參與後的 4 年內被確診為相應癌症的檢出率為 95%。雖然不能準確定位癌症，但該測試（如果被證實）仍可成為篩選的首要步驟，如果需要，將提示進行後續診斷檢查<sup>18</sup>。

## 基因療法

基因療法是藉由修正潛在遺傳問題的治療或預防方法<sup>19</sup>。最近有兩種主流的基因療法登上頭條新聞。其中之一是 tisagenlecleucel，是一種為患者個人化定制的單次嵌合抗原受體 T 細胞療法(CAR-T)。透過一種稱為白細胞分離術的專業血液過濾程序中提取 T 細胞，然後經過基因重組和編輯，可以識別和破壞癌細胞後再送回病人體內，進而消滅腫瘤細胞。這種突破性療法在 2018 年獲得了澳大利亞治療商品管理局 (TGA) 的核准，可有效治療罹患以下兩種侵襲性血癌的患者：

1. 復發或難治性前體 B 細胞急性淋巴細胞白血病 (ALL) 的兒童和 25 歲以下的青少年患者
2. 接受過兩線或多線系統性治療後復發或難治性瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤的成人患者

澳大利亞治療商品管理局的核准是基於兩項突破性的臨床試驗，在這些試驗中，該療法為原本緩解機會微乎其微的患者提供了完全和持續的緩解率<sup>20</sup>。

<sup>13</sup> National Cancer Institute; NCI Dictionaries; Next-generation Sequencing; retrieved on 22/06/2022

<sup>14</sup> National Human Genome Research Institute; Fact Sheets about Genomics; retrieved on 22/06/2022

<sup>15</sup> Heidrich, I et al. Liquid Biopsies: Potential and challenges. International Journal of Cancer. 2021; 2021; 148(3): 528-545.

<sup>16</sup> Cohen JD, Li L, Wang Y, Thoburn C, et al. Papadopoulos N. Detection and localization of surgically resectable cancers with a multi-analyte blood test. Science. 2018 Feb 23

<sup>17</sup> Lennon, A. M., et al. Feasibility of blood testing combined with PET-CT to screen for cancer and guide intervention. Science. 2020. 3;369(6499), eabb9601.

<sup>18</sup> Beer, T.M. Novel Blood-Based Early Cancer Detection: Diagnostics in Development. Am J Manag Care. 2020; 26:S292-S299.

<sup>19</sup> National Library of Medicine; MedlinePlus; What is gene therapy?; retrieved on 22/06/2022

<sup>20</sup> Novartis Media Relations (Novartis Pharmaceuticals); PeterMac Callum Cancer Centre; Novartis Media Release; retrieved on 22/06/2022

另一種基因療法 is axicabtagene ciloleucel，用於治療既往接受了至少兩線或多線系統性治療後復發或表現出不良反應的大 B 細胞或濾泡性淋巴瘤<sup>21</sup>。該療法對不需要後續治療的病人也同樣展現了驚人的存活率 – 數據顯示該療法存在治癒可能<sup>22</sup>。

## 結論

隨著基因研究的快速發展，癌症早期診斷幾乎是必然的。消費者將擁有更好的商業檢測機會，而國家內部以及貧富國之間將面臨健康不平等加劇的風險。但更有利的是，癌症治療效果將可全面改善。

雖然目前美國癌症聯合委員會 (AJCC) 等癌症分期系統的權威機構仍仰賴 TNM 系統，但分子遺傳學很可能將改變癌症的分類方式，甚至可能導致不同器官系統的分類學重疊。

然而，保險公司受到各種立法和監管約束，如暫停可遺傳的基因編輯，可能無法在核保階段利用預測性組合測試或分子表現譜的結果。在允許的地區，保險公司需要考慮使用最恰當的方式來獲得此類訊息，以便在適用的監管框架下使用。

個人化醫療和標靶藥物療法的發展證實了生存期的延長，符合 12 個月終末期疾病定義的癌症可能會越來越少。雖然目前重大疾病產品中的癌症定義通常仍依賴於組織學證據來確認某種癌症的診斷，但液態活檢的商業供應可能會導致逆選擇，並伴隨著早期理賠的發生。從積極的一面來看，我們預期看到癌症倖存者有更好的預後以及失能持續時間的縮短。值得注意的是，保險公司似乎有機會利用基因發展來設計創新商品，使客戶在保單前、保單內和理賠階段都能受益。

## 作者



**Monique Esterhuizen**

Chief Medical Officer

首席醫療諮詢長

Tel. +612 9251 6911

monique.esterhuizen@hlra.com.au



在 [LinkedIn](#) 上關注我們，了解最新的生命與健康資訊。

hr | equarium

[在 hr | equarium 上尋求專注於遺傳學相關的解決方案。](#)

## 與此主題相關的 ReCent 醫學資訊

[多基因風險評估的臨床應用](#)

[基因測試：它們全都相同嗎？](#)

<sup>21</sup> Kite Pharma; Yescarta; retrieved on 22/06/2022

<sup>22</sup> Sattva S, et al. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med. 2017; 377:2531-2544.

## 參考文獻

- (1) National Human Genome Research Institute; Date of Retrieval 22/06/2022; The Human Genome Project; Retrieved from: <https://www.genome.gov/human-genome-project>
- (2) Nature Portfolio; Nature; Date of Retrieval 22/06/2022; Cancer Genomics; Retrieved from: <https://www.nature.com/subjects/cancer-genomics#:~:text=Cancer%20genomics%20is%20the%20study,cells%20and%20normal%20host%20cells.>
- (3) Brierley J; National Cancer Institute of Canada Committee on Cancer Staging. The evolving TNM cancer staging system: an essential component of cancer care. *CMAJ*. 2006;174(2):155-156. doi:10.1503/cmaj.045113 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1329448/>)
- (4) National Cancer Institute; NCI Dictionaries; Date of Retrieval 22/06/2022; Genomic Sequencing; Retrieved from: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/genomic-sequencing>
- (5) National Cancer Institute; NCI Dictionaries; Date of Retrieval 22/06/2022; Gene Expression Profile; Retrieved from: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/gene-expression-profile>
- (6) Al-Thoubaity FK. Molecular classification of breast cancer: A retrospective cohort study. *Ann Med Surg (Lond)*. 2019;49:44-48. Published 2019 Dec 6. doi:10.1016/j.amsu.2019.11.021
- (7) Hamdan D, Nguyen TT, Leboeuf C, Meles S, Janin A, Bousquet G. Genomics applied to the treatment of breast cancer. *Oncotarget*. 2019;10(46):4786-4801. Published 2019 Jul 30. doi:10.18632/oncotarget.27102
- (8) Bao T, Davidson NE. Gene expression profiling of breast cancer. *Adv Surg*. 2008;42:249-260. doi:10.1016/j.yasu.2008.03.002 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2775529/>
- (9) Breastcancer.org; Date of Retrieval 22/06/2022; Oncotype DX Tests; Retrieved from: <https://www.breastcancer.org/screening-testing/oncotype-dx>
- (10) Breastcancer.org; Date of Retrieval 22/06/2022; MammaPrint Test; Retrieved from: <https://www.breastcancer.org/screening-testing/mammaprint-test>
- (11) LabCE; Date of Retrieval 22/06/2022; The History of Liquid Biopsy Assays; Retrieved from: [https://www.labce.com/spg1560905\\_the\\_history\\_of\\_liquid\\_biopsy\\_assays.aspx#:~:text=It%20was%20in%201994%20that,the%20CELLSEARCH%C2%AE%20CTC%20test.](https://www.labce.com/spg1560905_the_history_of_liquid_biopsy_assays.aspx#:~:text=It%20was%20in%201994%20that,the%20CELLSEARCH%C2%AE%20CTC%20test.)
- (12) Chen, M., Zhao, H. Next-generation sequencing in liquid biopsy: cancer screening and early detection. *Hum Genomics* 13, 34 (2019). <https://doi.org/10.1186/s40246-019-0220-8>
- (13) National Cancer Institute; NCI Dictionaries; Date of Retrieval 22/06/2022; Next-generation Sequencing; Retrieved from: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/genetics-dictionary/def/next-generation-sequencing>
- (14) National Human Genome Research Institute; Fact Sheets about Genomics; Date of Retrieval 22/06/2022; Polymerase Chain Reaction (PCR) Fact Sheet; Retrieved from: <https://www.genome.gov/about-genomics/fact-sheets/Polymerase-Chain-Reaction-Fact-Sheet>
- (15) Heidrich I et al. Liquid Biopsies: Potential and challenges. *International Journal of Cancer*. 2021; 148(3): 528-545. <https://doi.org/10.1002/ijc.33217>
- (16) Cohen JD, Li L, Wang Y, Thoburn C, et al. Papadopoulos N. Detection and localization of surgically resectable cancers with a multi-analyte blood test. *Science*. 2018 Feb 23;359(6378):926-930. doi: 10.1126/science.aar3247. Epub 2018 Jan 18. PMID: 29348365; PMCID: PMC6080308
- (17) Lennon, A. M., et al. Feasibility of blood testing combined with PET-CT to screen for cancer and guide intervention. *Science*. 2020. 3;369(6499), eabb9601. <https://doi.org/10.1126/science.abb9601>
- (18) Beer, T.M. Novel Blood-Based Early Cancer Detection: Diagnostics in Development. *Am J Manag Care*. 2020; 26:S292-S299.
- (19) National Library of Medicine; MedlinePlus; Date of Retrieval 22/06/2022; What is Gene Therapy?; Retrieved from: <https://medlineplus.gov/genetics/understanding/therapy/genetherapy/#:~:text=Gene%20therapy%20is%20a%20medical,of%20using%20drugs%20or%20surgery.>
- (20) Novartis Media Relations (Novartis Pharmaceuticals); PeterMac Callum Cancer Centre; Novartis Media Release; Date of Retrieval 22/06/2022; Kymriah® (tisagenlecleucel), CAR-T therapy from Novartis, receives TGA approval for treating two aggressive blood cancers; Retrieved from: [https://www.petermac.org/sites/default/files/media-uploads/Kymriah\\_TGA\\_0.pdf](https://www.petermac.org/sites/default/files/media-uploads/Kymriah_TGA_0.pdf)
- (21) Kite Pharma; Date of Retrieval 22/06/2022; Yescarta; Retrieved from: <https://www.yescarta.com/>
- (22) Sattva S, et al. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2017; 377:2531-2544. DOI: 10.1056/NEJMoa1707447

The information provided in this document does in no way whatsoever constitute legal, accounting, tax or other professional advice. While Hannover Rück SE has endeavoured to include in this document information it believes to be reliable, complete and up-to-date, the company does not make any representation or warranty, express or implied, as to the accuracy, completeness or updated status of such information. Therefore, in no case whatsoever will Hannover Rück SE and its affiliated companies or directors, officers or employees be liable to anyone for any decision made or action taken in conjunction with the information in this document or for any related damages. © Hannover Rück SE. All rights reserved. Hannover Re is the registered service mark of Hannover Rück SE.