

「基因產業論壇」-精準醫療時代， 你的未來在哪裡？

宋宇軒 (Willie)

特殊生化組

2018/03/28

Topics

液態腫瘤切片



基因科技的趨勢與應用



基因檢測市場

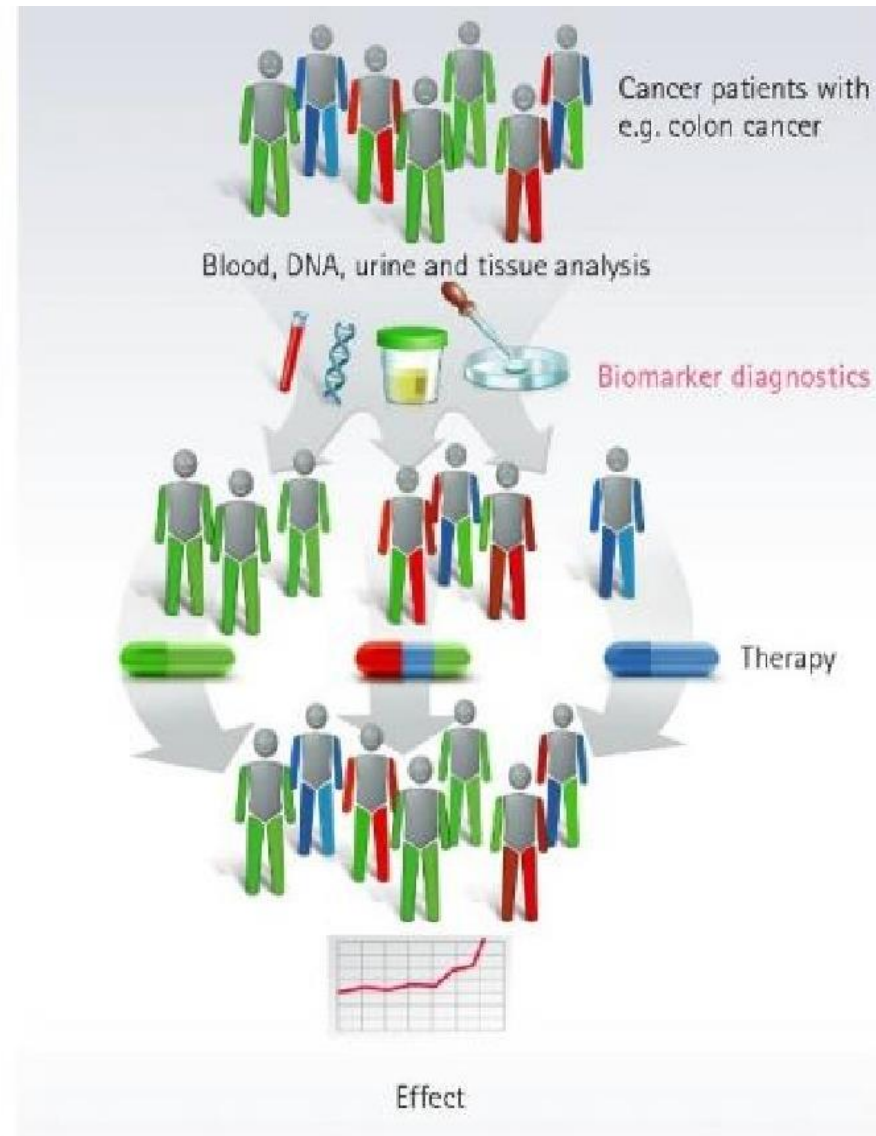
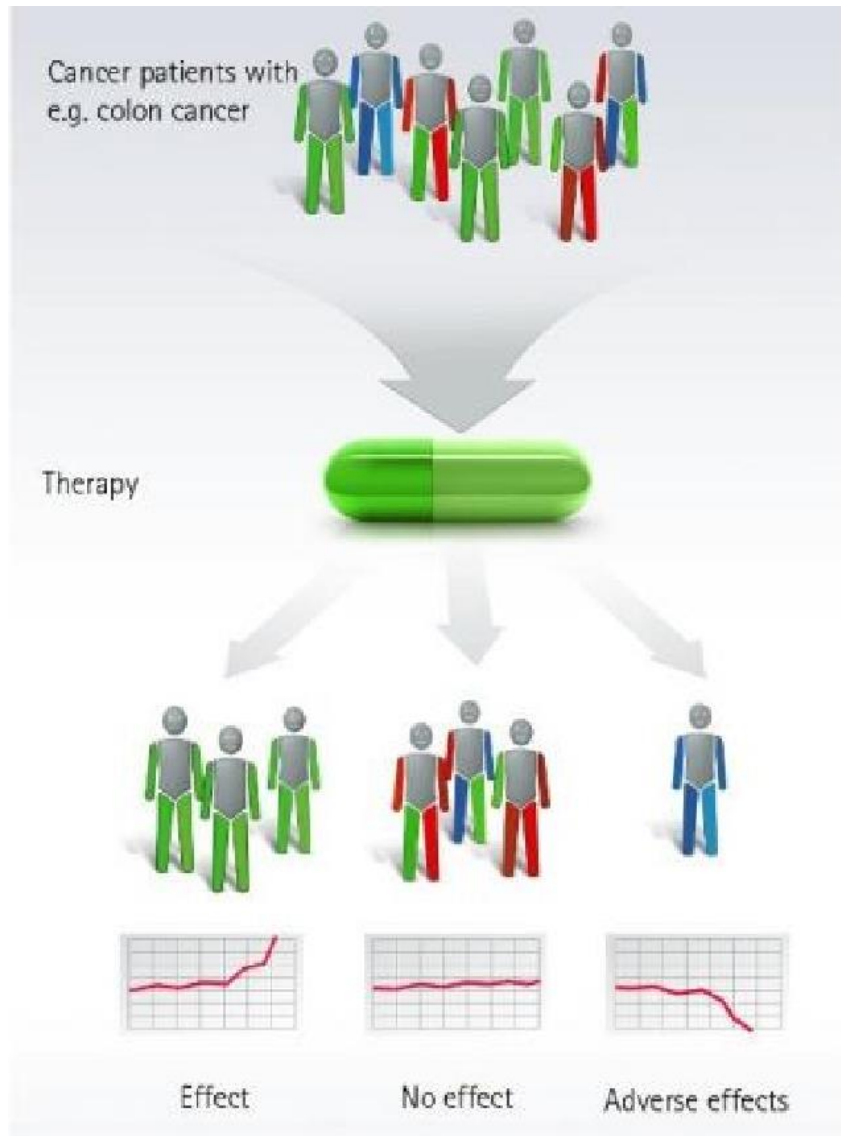
Precision Medicine / Personalized Medicine



*To enable a new era of medicine through research, technology, and policies that empower patients, researchers, and providers to work together toward development of **individualized care**.*

President Obama, January 30, 2015

Precision medicine: right drug, right patient, right time and dose

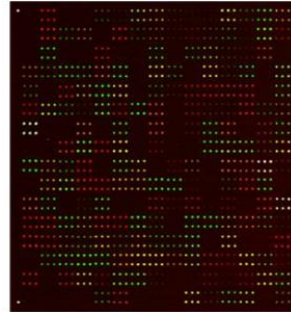


Preventive/Precision Medicine In UCL History

2005

5HTT genotyping

PCR



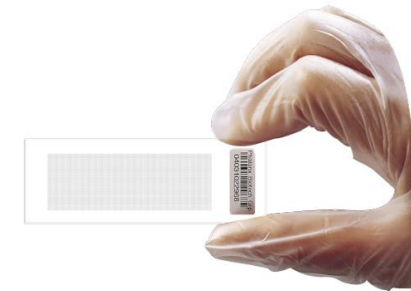
2012-2016

NGS & ARRAY

Roche 454 ; DNA ARRAY

SNP Genetic Risk Assessment of Cancer Susceptibility

Metabolic and Degenerative Diseases Susceptibility

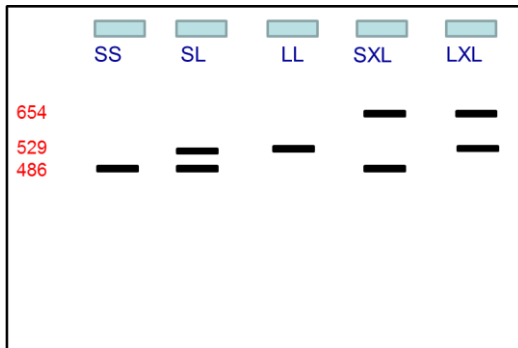


2005

Apo E genotyping

PCR-RFLP

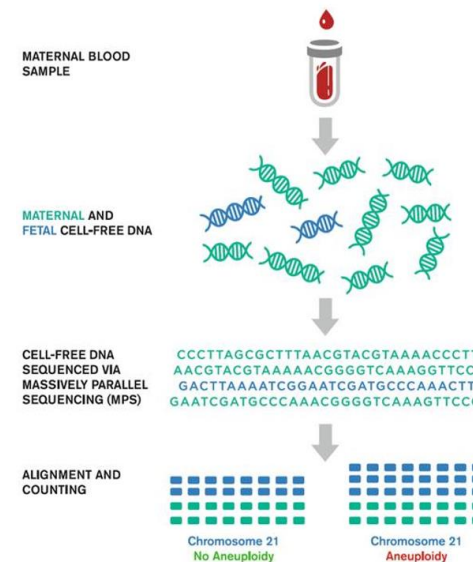
Roche LC480 Real-time PCR



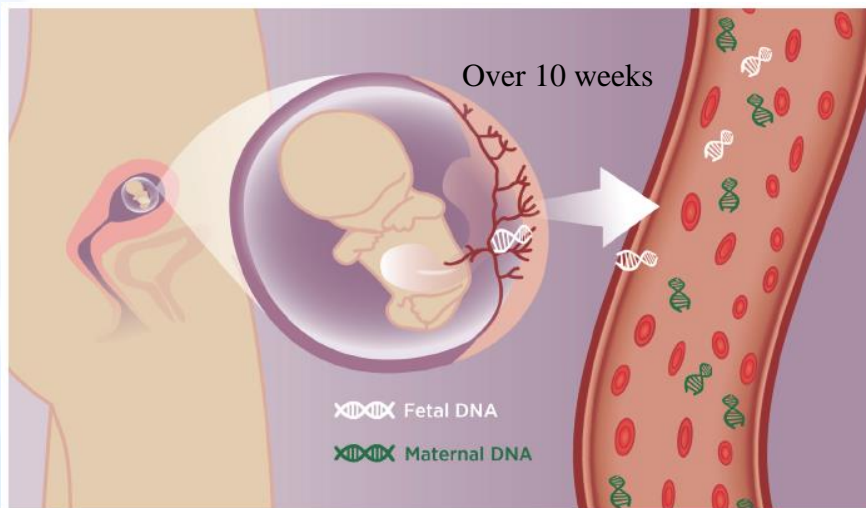
2017-Future NGS

Ion S5 System : NIPT,
Cancer Pathology Report,
(Liquid biopsy : cfDNA;ctDNA)
(KRAS, EGFR, etc.)

NanoString : Prosigna
Individualized risk assessment of
Breast cancer

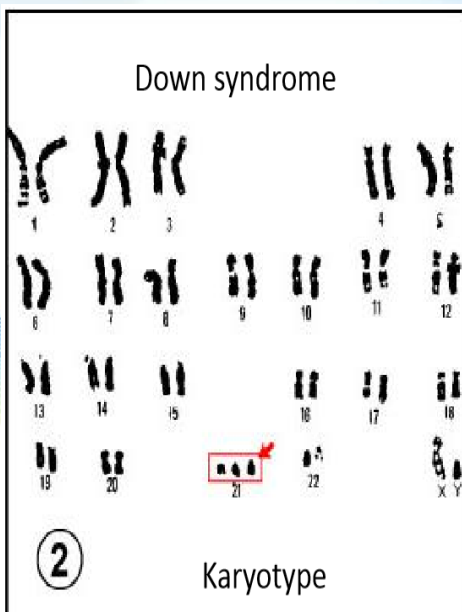


Non-invasive Prenatal Testing

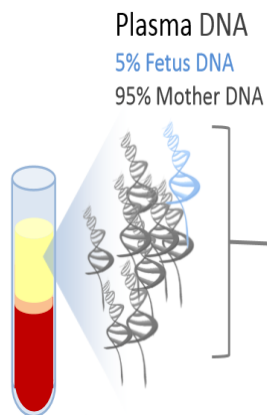


非侵入性產前胎兒染色體篩檢

唐氏症(Trisomy 21)
 愛德華氏症(Trisomy 18)
 巴陶氏症(Trisomy 13)
 Chr X
 Microdeletion



Whole blood sample



NGS

```
GCTGCGGTGAGCGCG
TCCGAGCAGGGCCTGCT
CGACCAGACGCTCGCG
AACCGCAGATCGAATT
CGAAACCGCAGCGCG
ACGCTCAGCCGCAAG
GCCGCGGATTCTGAC
CAGATGGCGGGCGCGC
TCGGAAGATG
```

Bioinformatics / NIPT data analysis

Chr21

Wild type sample



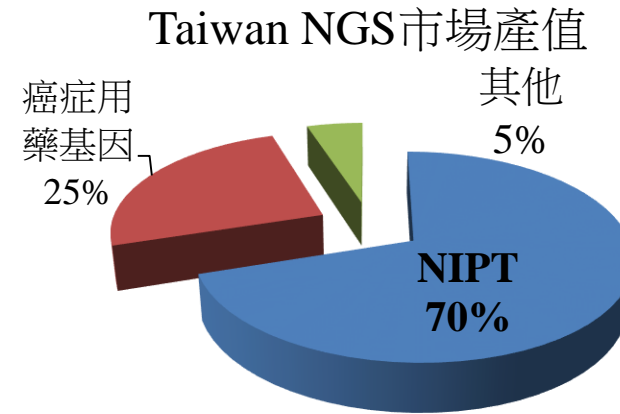
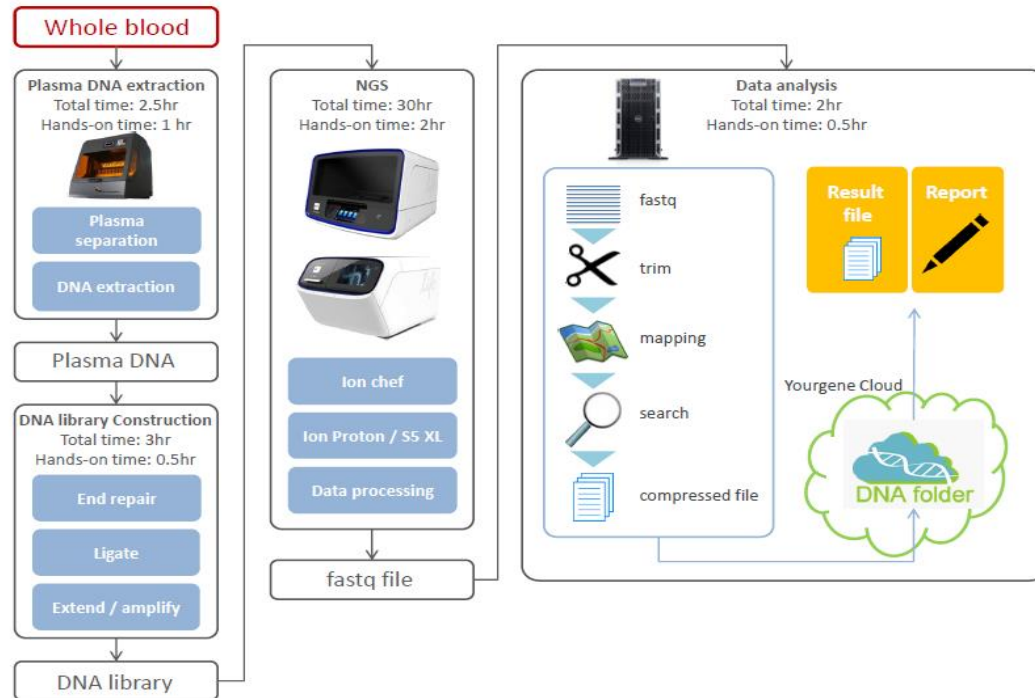
Trisomy21 sample



佔NGS市場產值70%

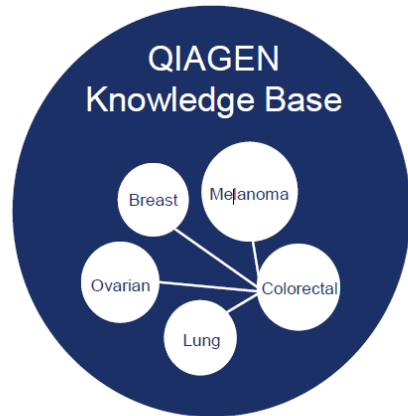
- 非侵入性產前胎兒染色體檢驗(NIPT)佔次世代定序(NGS)市場產值的70%，為NGS中最純熟的臨床應用。
- 聯合旗下聯合生技檢驗所自2017下半年度起，開始提供此檢驗服務。

NIPT其原理為，胎兒在孕婦體內會釋放出游離DNA至母體周邊血液中，藉由萃取母體血漿內的胎兒DNA，以新一代高通量定序技術與大數據分析來研判胎兒第13、18、21對染色體是否異常。



癌症標靶藥物突變位點檢測

「Mutation Tests for Targeted Cancer Therapy」



Targeting solid tumors with:

- Highest prevalence
- Greatest need for testing
- Variants associated with actionable insights

12 genes

- KRAS
- NRAS
- KIT
- BRAF
- PDGFRA
- ALK
- EGFR
- ERBB2
- PIK3CA
- ERBB3
- ESR1
- RAF1

提供臨床醫師:
癌症用藥指引

對病患:
避免不必要的體力負擔
針對癌症突變基因治療
提升病患存活率

2 Clinically Significant Variants Reported

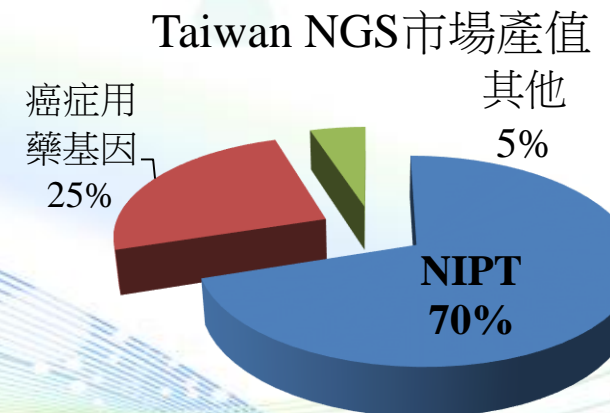
2 Approved Therapies

3 Potential Clinical Trials

THIS IS AN OVERALL INTERPRETATION EXAMPLE. EGFR E746_A750del was identified and is associated with an available treatment. 2 clinical trials were identified that target the detected alterations. One alteration is associated with resistance to ceritinib therapy.

Summary of Clinically Significant Variants

Variants Reported	FDA Approved Therapies for Indication	FDA Approved Therapies for Other Indications	Therapies Associated with Resistance	Potential Clinical Trials
EGFR p.E746_A750del	gefitinib erlotinib			3 potential trials
TP53 p.R181C				



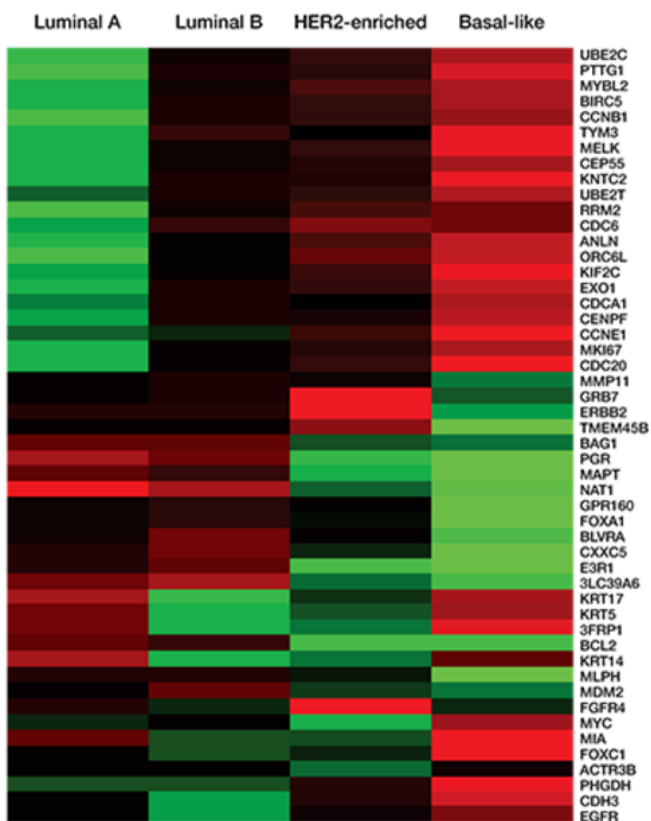
乳癌遠端復發性預測檢測

Prosigna Breast Cancer Prognostic Gene Signature Assay

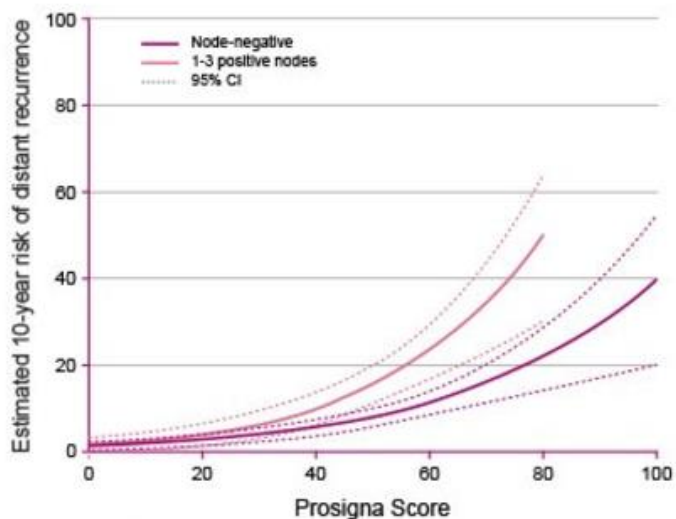
Prosigna PAM50

1. 提供乳癌患者未來10年的復發與轉移機率
2. 避免不必要之化療
3. 避免造成病患體力負擔
4. 美國FDA 510(k) cleared 使用 FFPE於 乳癌組織

Molecular profiles have distinct gene expression



10-year rate of distant recurrence by nodal status

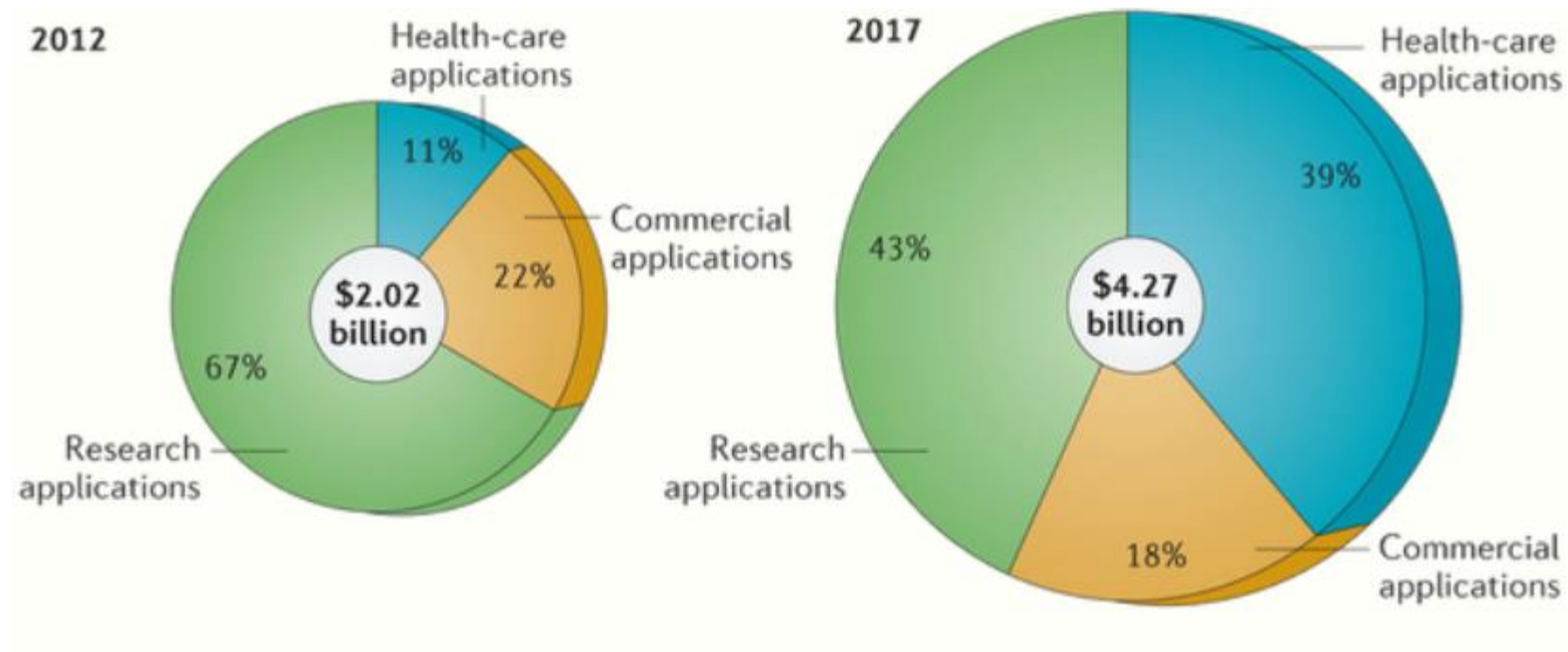


Adapted from Prosigna Package Insert, 2013.

以RT-PCR檢測50個乳癌轉移相關基因，將患者腫瘤的基因表達資料與4種PAM50的原型表達圖譜：Luminal A、Luminal B、HER2、Basal-like比較，以確定相似度。

由腫瘤增殖分數、大小、轉移淋巴結數目等病理科醫師提供之相關病患資料，綜合評估50個乳癌轉移相關基因後，提供Prosigna Score分數0-100，以評估乳癌10年內遠端轉移復發概率。

Genomic sequencing technologies market: projected revenues (billions of US\$) 2012–2017



Nature Reviews Drug Discovery 2013; 12:341-342



基因產業論壇

精準醫療時代，你的未來在哪裡

精準醫療的興起，為生醫產業帶來了許多機會，也為科學領域開啟了更多元的職涯選擇，因此在教育部創新教學計畫的補助下，我們廣邀十一家基因定序業界代表參與此次座談，讓基因產業鏈中各領域專家們齊聚一堂，從上游的儀器平台到提供基因檢測服務的公司，分享他們的豐富經驗，帶我們一探這個熱門行業裡的各個面向，在邁向精準醫學的路上，與基因產業來一場的美麗又充滿深度的邂逅！

日期:10月20日(星期五)

時間:09:00-13:30

地點:臺北醫學大學醫學綜合大樓後棟16樓演講廳 臺北市信義區吳興街250號

時間

08:30 –09:00

OPENING REMARKS

09:00 –09:10

臺北醫學大學
 中華民國人類遺傳學會
 臺灣生物資訊與系統生物學會

SESSION 1: THE EVOLUTION IN GENETIC TECHNOLOGIES AND APPLICATIONS**MODERATOR: 鐘文宏 教授 (長庚醫院)**

09:10 –09:25

基因線上國際有限公司

09:25 –09:40

基龍米克斯生物科技股份有限公司

09:40 –09:55

金萬林企業股份有限公司

09:55 –10:10

威健股份有限公司

10:10 –10:20

10:20 –10:35

SESSION 2: THE CURRENT LANDSCAPE IN GENETIC TESTING**MODERATOR: 李友專 院長 (臺北醫學大學)**

10:35 –10:50

康健基因科技股份有限公司

10:50 –11:05

行動基因生技股份有限公司

11:05 –11:20

麗寶生醫股份有限公司

11:20 –11:35

創源生物科技股份有限公司

11:35 –11:45

SESSION 3: FROM THE ASPECTS OF REAGENT AND PLATFORM PROVIDERS**MODERATOR: 簡穎秀 教授 (臺大醫院)**

11:45 –12:00

奎克生技光電股份有限公司

12:00 –12:15

萊富生命科技股份有限公司

12:15 –12:30

台灣羅氏醫療診斷設備股份有限公司

12:30 –12:45

均泰生物科技股份有限公司

12:45 –12:55

12:55 –13:30

議程

報到

吳介信 副校長
 林炫沛 理事長
 黃憲達 理事長

黃富楠 營運長
 高慈娟 總監
 蔡若廷 副總經理
 李彥樑 副總經理

討論

Coffee Break

王威霽 經理
 黃一 研究員
 辜琮祐 經理
 李中帆 經理
 討論

楊博鈞 副總經理
 黃碩羿 經理
 杜致明 經理
 張泊聰 經理
 討論
 會後分組討論

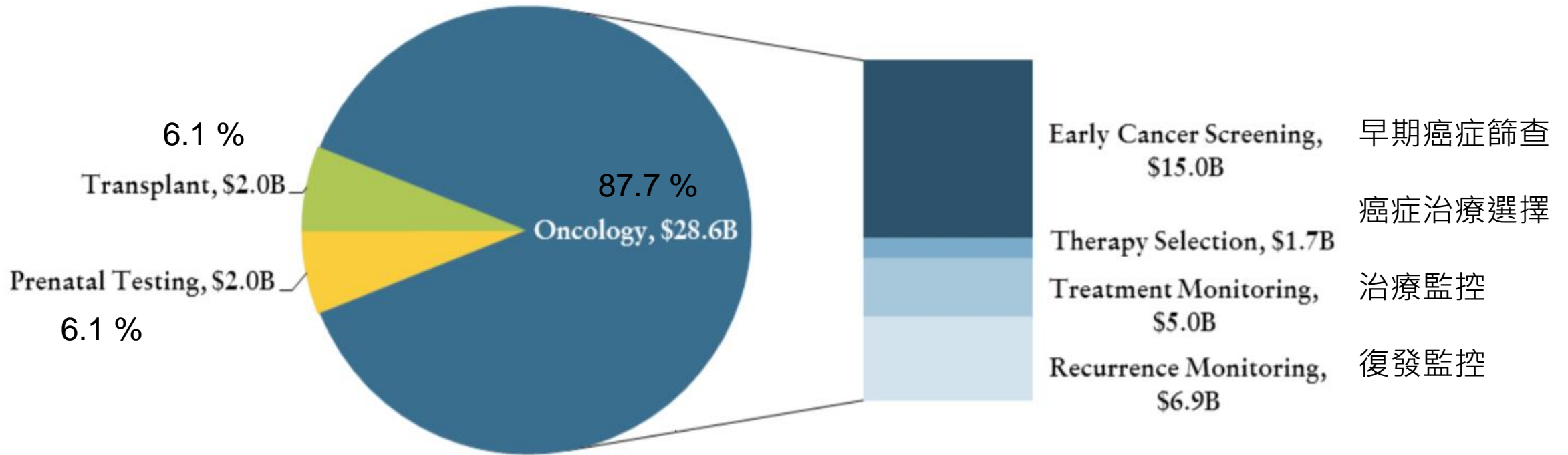
在個人化醫療的部分有三大重點：

- 一，找到最可靠的生物標記 (biomarker)；
- 二，使用精準的檢測平台；
- 三，更便利地協助病患在日常檢驗上達到精準醫療的預估，如液態生物檢體 (liquid biopsy) 技術可幫助疾病早期發現。

台北醫學大學副校長 吳介信教授

Exhibit 8

DOMESTIC LIQUID BIOPSY MARKET

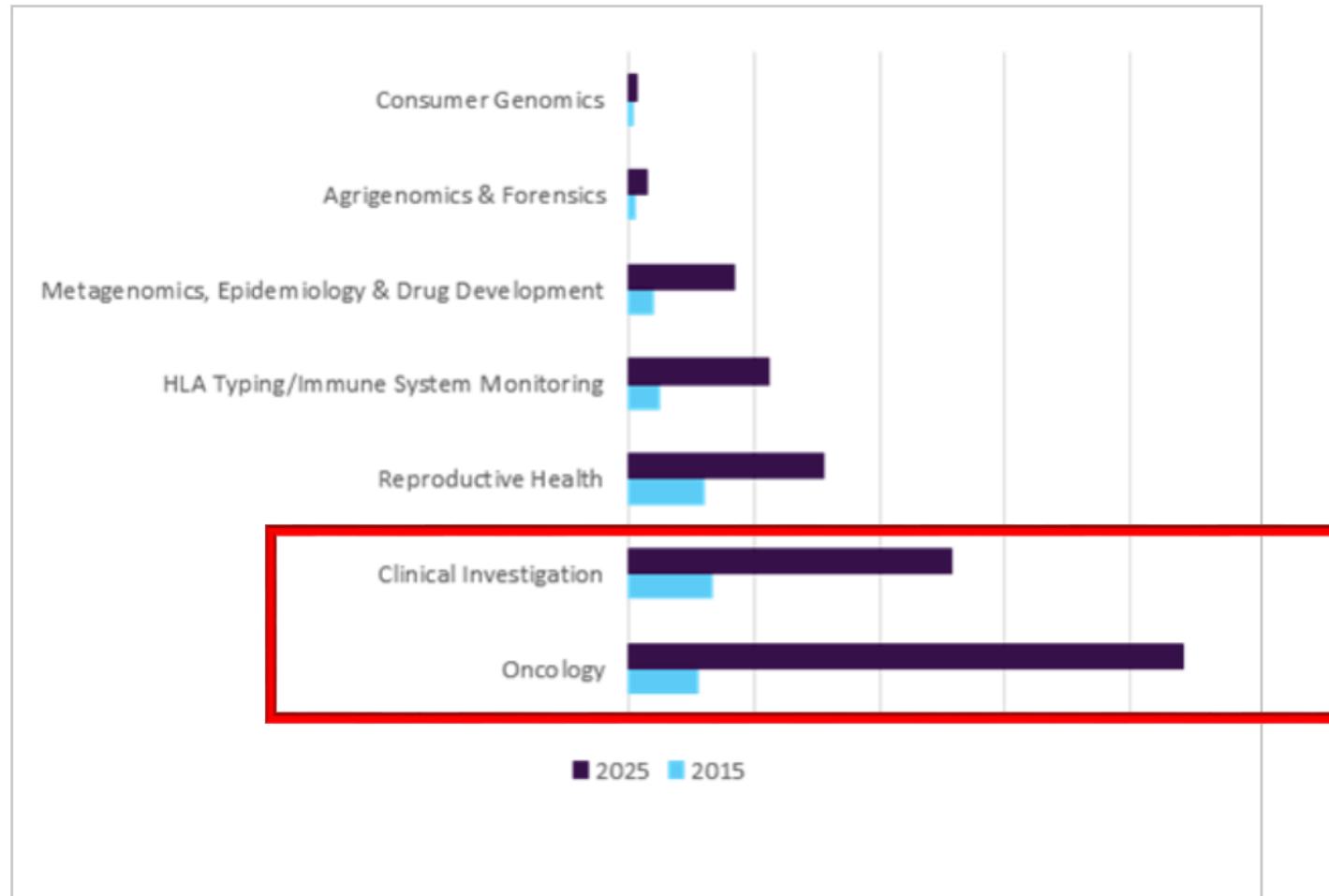


Source: Piper Jaffray Research

Piper Jaffray Investment Research: The 2015 Liquid Biopsy Report

2015

Global next generation sequencing market by applications, 2015 & 2025 (USD Million)



Next generation cancer diagnostics market size report, 2014-2025.
Market Research Report. 2017

SCIENTIFIC
AMERICAN™

Top 10 Emerging Technologies of 2017

Which 10 disruptive solutions are now poised to change the world?

June 26, 2017 | Credit: World Economic Forum

1

Blood Tests Allow for Scalpel-Free Biopsies

不用開刀即可取得的腫瘤血液檢測樣本

2

Off-Grid Devices Draw Drinking Water from Dry Air

3

Deep-Learning Networks Rival Human Vision

4

Artificial Leaf Turns Carbon Dioxide Into Liquid Fuel

十大創意科技

走入我們的生活

2017年美國科學人雜誌(Scientific American)與世界經濟論壇(World Economic Forum)

<https://aws.scientificamerican.com/report/top-10-emerging-technologies-of-20171/>

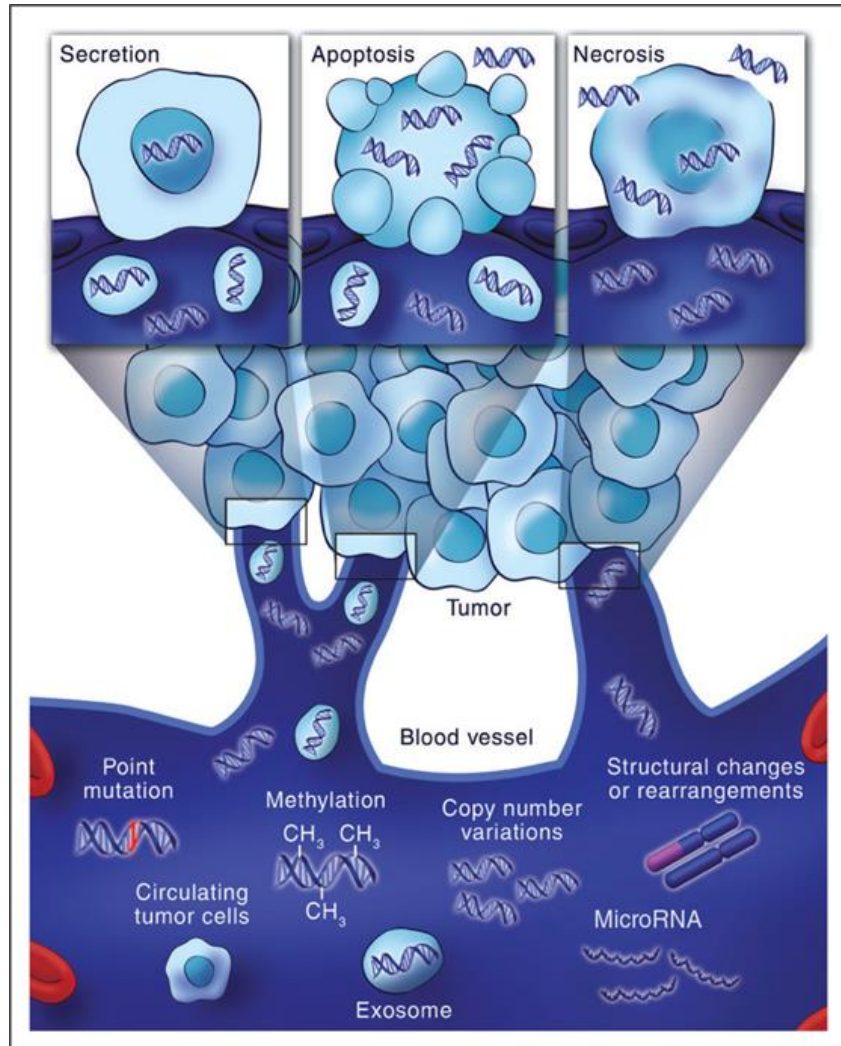
DNA Dividends: Sequencing, Liquid Biopsies to Drive IVD Market Growth in Coming Years

Kalorama Information, which every 2 years publishes the Worldwide Market for In Vitro Diagnostic Tests, projects sales of tests performed using **NGS to grow from about \$250 million in 2016 to \$800 million in 2021**, with an annualized growth rate of **26%**. All market data are based on factory sales of reagents and instruments to the end user.

Noninvasive prenatal testing (NIPT), which uses maternal blood to identify genetic abnormalities in the gestating fetus, also is showing exceptional growth, with an anticipated **annualized growth rate of 20%** domestically and even more internationally, according to healthcare analysts at Piper Jaffray investment bank. Currently, the U.S. represents about 75% of the market, but the global market is expected to pick up in the next few years.

Liquid biopsy and circulating tumor cell (CTC) tests, which also represent a small fraction of the market, will grow from about 100 million in 2016 to 300 million in 2021, with an annualized growth rate of **25%**, according to Kalorama.

液態切片 (Liquid biopsy)



癌細胞 DNA 或癌細胞能在體液中被發現微量的癌細胞 (Circulating tumor cells, CTCs)，以及游離在細胞外的DNA (cell-free DNA, cfDNA)。

cfDNA 長度約150-180 bp，據推測是組織中的細胞壞死時放出來的，其中包含正常細胞的 DNA 以及在癌症病患中可以發現的癌症 DNA (cell free tumor DNA, ctDNA)。

我們可以從血液中分離出微量癌細胞或 cfDNA，並檢測其突變，就能了解病患體內是否有癌細胞潛伏。

更進一步，若能偵測到來自腫瘤細胞的特定突變，對於癌症藥物的選擇將更有幫助，或是根據新的突變調整用藥。

Liquid biops 主要分為:

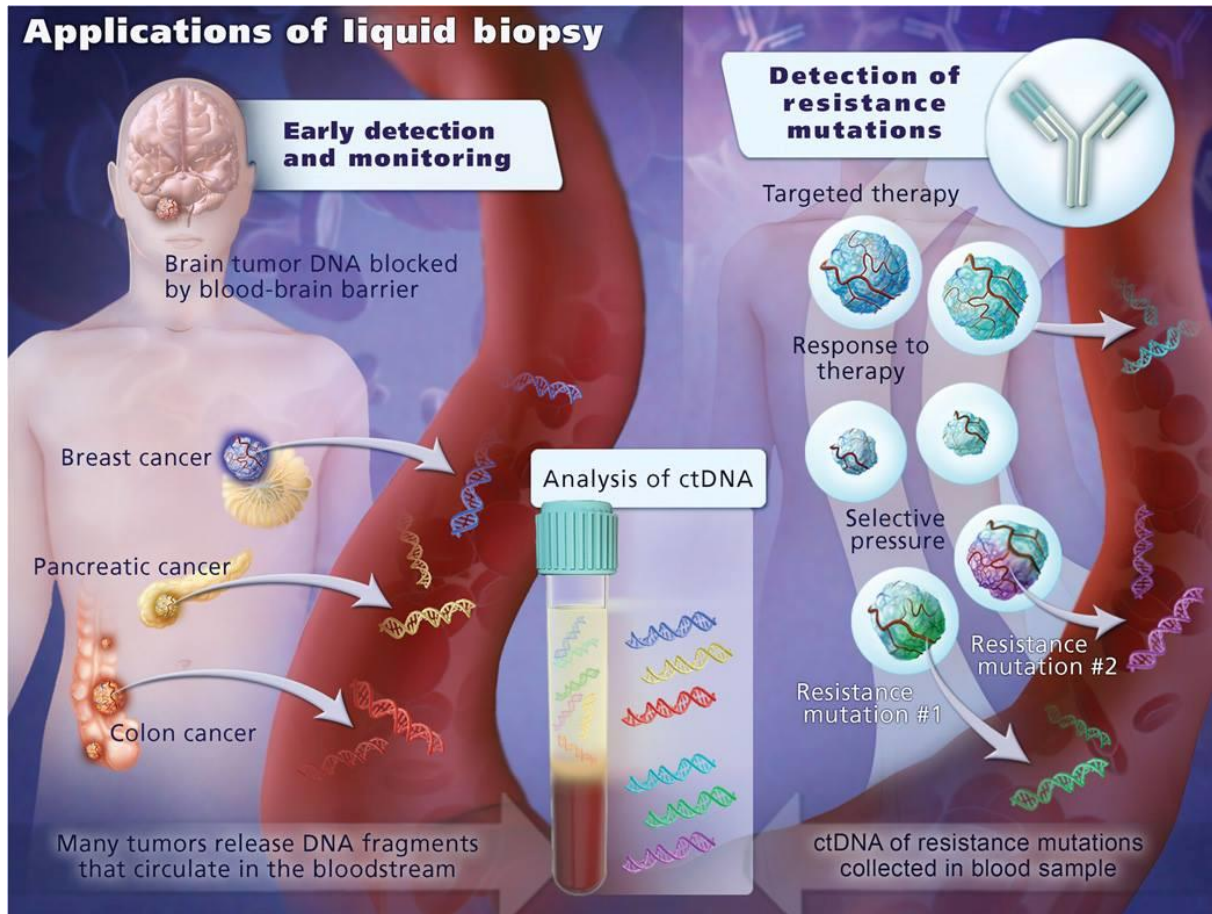
體循環游離腫瘤細胞 (Circulating tumor cells, CTCs)

體循環游離腫瘤 DNA (cell free tumor DNA, ctDNA)

胞外泌體 (Exosome)

細胞外囊泡 (Extracellular Vesicles)

液態切片的優勢



■ 早期檢測癌症：

因為液態切片直接檢測腫瘤 DNA，檢查到的不正常 DNA 通常和腫瘤較有相關性，較不會受到發炎干擾，比生物標記更為敏感與特異。

■ 及時反映腫瘤動態：

ctDNA 在血中半衰期約 2 小時，只要在治療前後不同時點抽血，ctDNA 比起影像學檢查更能反映當下體內腫瘤狀態，更具機動性。

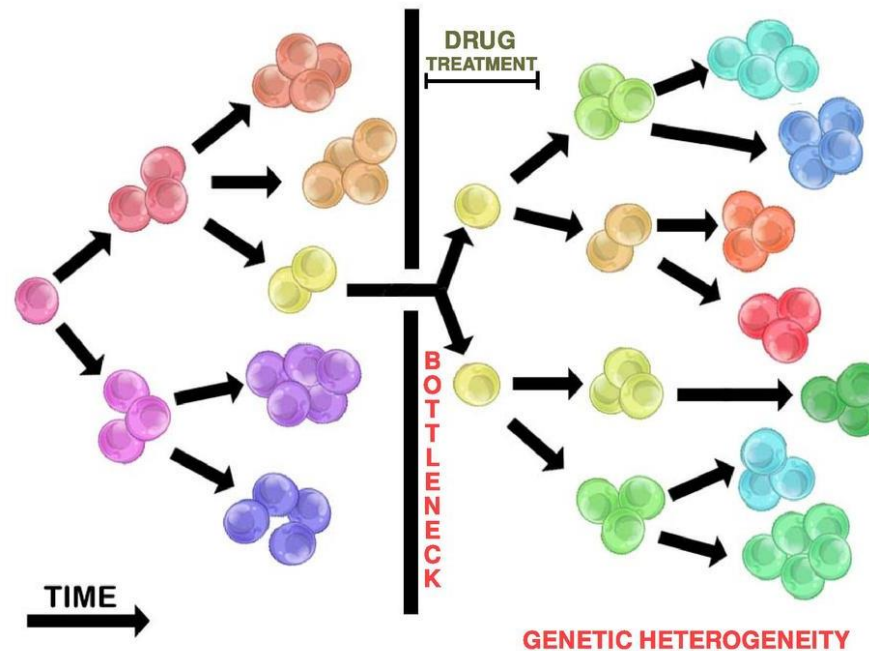
■ 後續追蹤：

治療之後 ctDNA 濃度下降的程度可供治療效果的參考，而若癌症出現**抗藥性**或**二次突變**甚或是**腫瘤異質性**，也能反映在 ctDNA 中，可提供改變治療方向的線索。

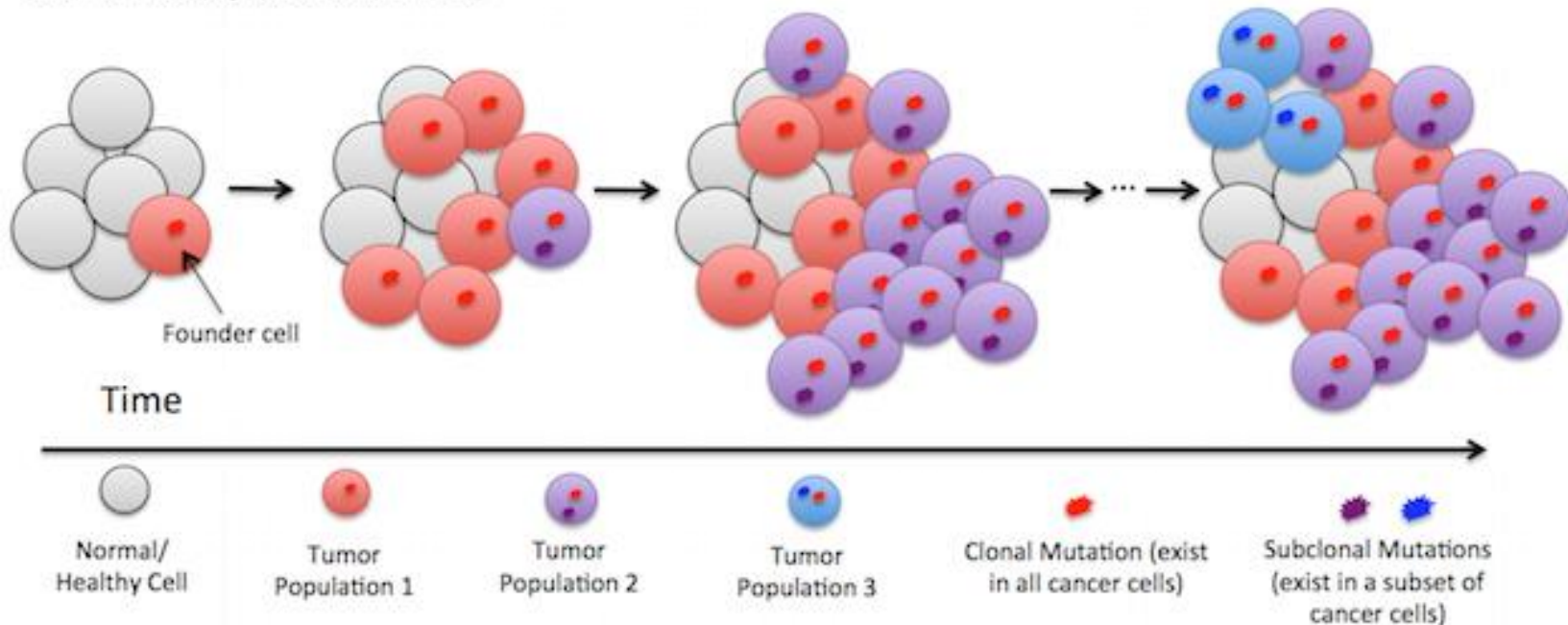
腫瘤異質性 (Tumour heterogeneity)

許多類型的癌症都存在著「腫瘤異質性」，指的是在腫瘤細胞生長，母細胞進行複製與分裂的過程中，子細胞產生的基因變異，使得腫瘤細胞在生長速度、侵略程度及藥物敏感度上的差異。

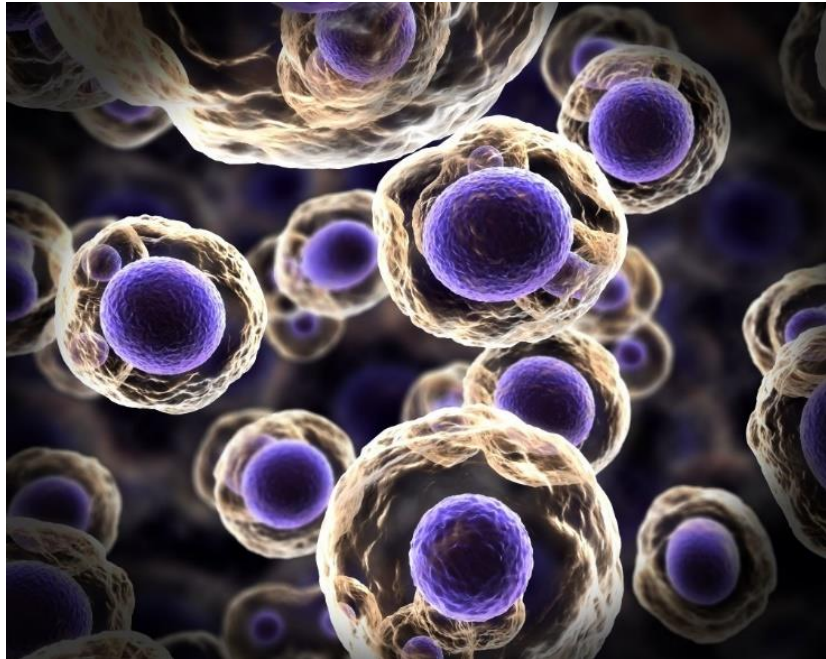
在 1976 年 Peter Nowell 提出腫瘤異質性起源的「克隆演化」理論 (Clone Evolution)，認為連續多次的克隆是導致腫瘤基因及其他分子變異的根本原因，腫瘤異質性是造成癌症治療困難重重的罪魁禍首。



Clonal Theory (Nowell 1976)



羅氏大藥廠的液態生物檢體 (liquid biopsy) 試劑通過 FDA 核准



美國食品藥物管理局 (FDA) 在2016年6月1日批准了羅氏大藥廠 (Roche) 的液態生物檢體 (liquid biopsy) 診斷試劑：

Cobas EGFR Mutation Test v2。

該試劑可偵測病人血液中非小細胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 的基因突變。

只有76.7%的陽性一致率 (positive percentage agreement — 同時在組織與血液中都能偵測到的同樣變異)；美國FDA認為病人若未能在血液中偵測到變異點位，就應該要取組織來進行檢測。



Session 1 : 基因科技的趨勢與應用

■ 癌症用藥以基因生物標記為依據

今年五月，美國 FDA 核准默克藥廠的癌症治療藥物 Keytruda (perbrolizumab)，成為第一個以基因標記為基準而不分腫瘤類別的抗癌新藥。該藥物適用於包含大腸癌及其他 14 種不同類型的癌症患者。

■ 免疫療法與生物標記仍是熱門焦點

1. 免疫療法為癌症治療領域的亮點，尤其是免疫檢查點抑制劑 (immuno-checkpoint inhibitor)，讓以往認定沒有存活機率的病患使用後產生突破性的療效，不過目前仍只有二到四成左右的病患反應。

2. TMB 在今年歐洲腫瘤醫學會 (ESMO) 和中國臨床腫瘤學會 (CSCO) 上皆是熱門討論焦點，而中國當前已有非常多的基因檢測公司陸續開發這類結合免疫療法的基因檢測。

■ 藥物經濟學 (pharmacoeconomics)

「你願意用多少錢去買一年的壽命？」

免疫檢查點抑制劑 PD-1/ PD-L1 更要價 30-40 萬台幣，近期美國 FDA 批准的 CAR-T 治療費用更高達千萬台幣，但並非所有患者都有效。

癌症免疫療法的分類(美國國家癌症研究中心 ; National Cancer Institute)

- 1.單株抗體 (Monoclonal antibodies) ➔ 免疫檢查點阻斷劑 (Immune-checkpoint blockers; ICBs)
- 2.Adoptive cell transfer
- 3.細胞激素 Cytokines
- 4.癌症疫苗 Treatment Vaccines
- 5.BCG (Bacillus Calmette-Guérin)

Keytruda : PD-1 / PD-L1 抑製劑

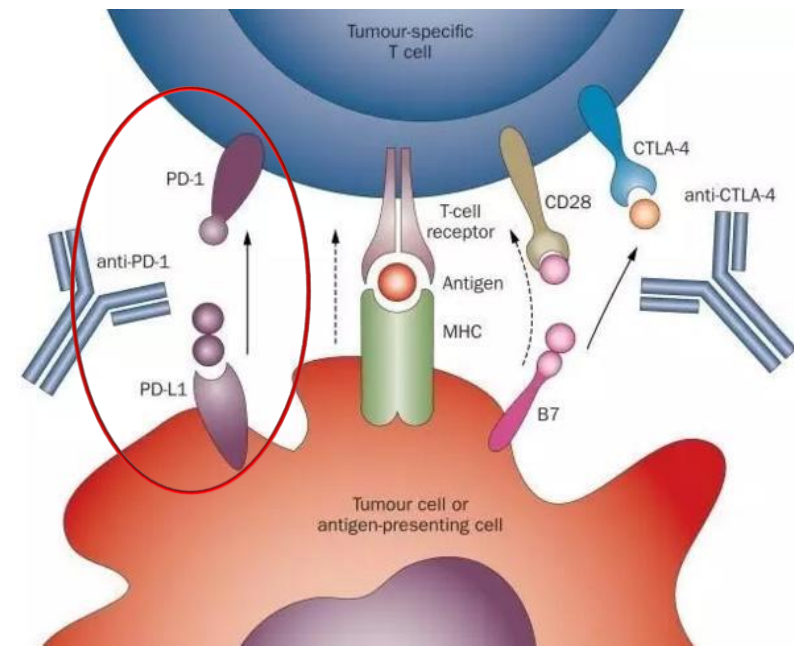


PD-1

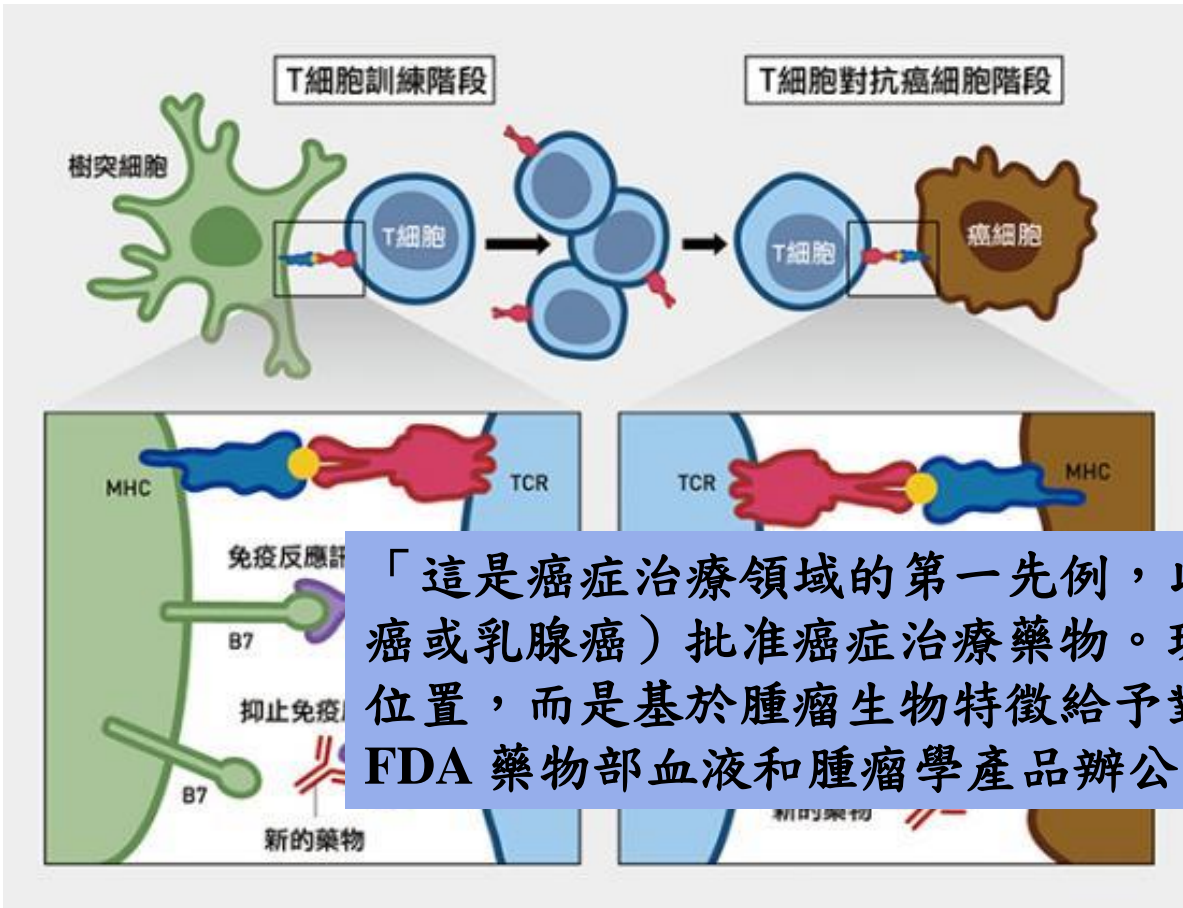
百時美施貴寶 (BMS) : Nivolumab (商品名Opdivo)
 Merk公司 : Pembrolizumab (商品名Keytruda)

PD-L1

羅氏公司 : Atezolizumab (商品名Tecentriq)

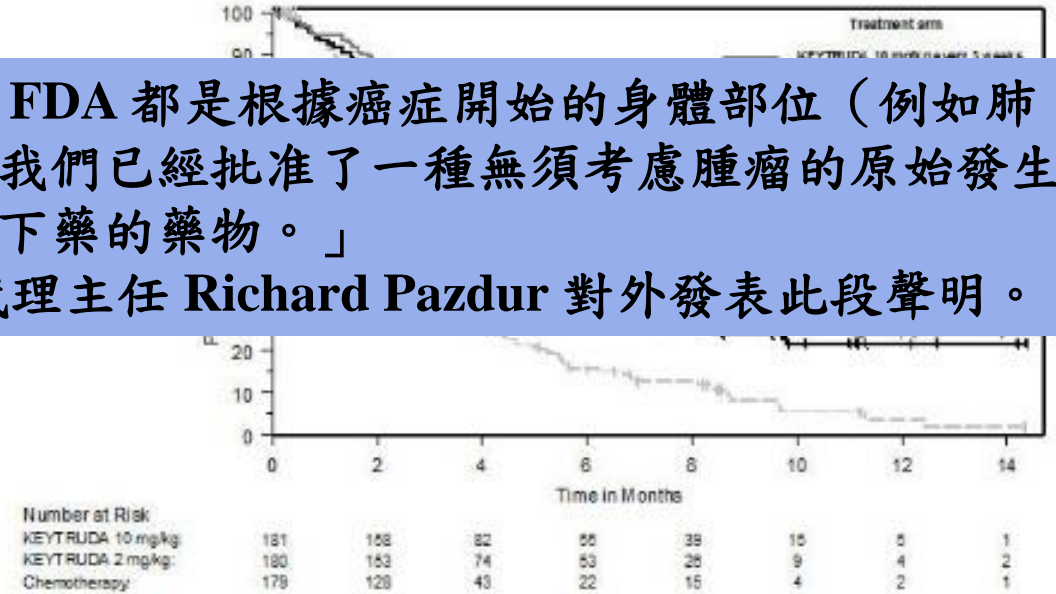


默克藥廠 (Merck & Co) 的免疫治療新藥 Keytruda，在2017年 5 月 23 日成為美國食品和藥物管理局 (FDA) 批准的首例根據患者特定遺傳特徵而非發病位置對症治療的癌症藥物。



「這是癌症治療領域的第一先例，以前FDA都是根據癌症開始的身體部位（例如肺癌或乳腺癌）批准癌症治療藥物。現在我們已經批准了一種無須考慮腫瘤的原始發生位置，而是基於腫瘤生物特徵給予對症下藥的藥物。」
 FDA 藥物部血液和腫瘤學產品辦公室代理主任 Richard Pazdur 對外發表此段聲明。

FDA 先前已批准 Keytruda 用於治療：
 轉移性黑色素瘤
 轉移性非小細胞肺癌
 復發性或轉移性頭頸部癌
 難治性霍奇金氏淋巴瘤（Hodgkin's lymphoma）
 泌尿上皮癌



Keytruda适应症	Opdivo适应症
黑色素瘤 (2014.09.04)	黑色素瘤 (2014.12.22)
非小细胞肺癌 (2015.10.02)	非小细胞肺癌 (2015.09.30)
头颈癌鳞状细胞癌 (2016.08.05)	肾细胞癌 (2015.11.23)
经典型霍奇金淋巴瘤 (2017.03.14)	经典型霍奇金淋巴瘤 (2016.05.17)
尿路上皮癌 (2017.05.18)	头颈癌鳞状细胞癌 (2016.11.10)
MSI-H/dMMR实体瘤 (2017.05.23)	尿路上皮癌 (2017.02.02)

轉移性黑色素瘤



美前總統卡特：腦瘤消失了 免疫療法奏效「找不到癌細胞」

建立時間：2015/12/08

美國

【陳怡妏／綜合報導】高齡91歲的美國前總統卡特（Jimmy Carter），今年8月發現癌細胞已從肝臟轉移到腦部，他前天在喬治亞州教會教主日學時，主動在課堂上透露，他腦部的癌細胞已經消失不見了。



預期 Keytruda 於 2017 年全球營收將達 46 億美元，至 2022 年將可成長至每年 100 億美元

蘋果日報

美國前總統卡特前天表示，他腦部的癌細胞已消失不見。美聯社

卡特8月開刀切除肝臟腫瘤時，醫生發現他的癌細胞已從肝臟轉移到腦部，腦部發現4處黑色素瘤的癌細胞，後來他接受放射線治療和免疫療法，使用美國默沙東藥廠新藥KEYTRUDA，加強身體的免疫力，以對抗癌細胞。

多數可活逾1年半

克里夫蘭癌症中心的黑色素瘤主任恩斯托夫表示，3成接受KEYTRUDA免疫療法的患者腫瘤明顯縮小，只有5%患者的腫瘤會完全消失，但大多數患者都可多活1年半以上，「腫瘤完全消失的患者可以活上更久。」

基隆長庚癌症中心主任王正旭表示，一般黑色素瘤（癌）比較容易發生在曬太多太陽的外國人身上，台灣患者大多是長在腳底等四肢末端，比較少像卡特這樣從肝臟轉移。

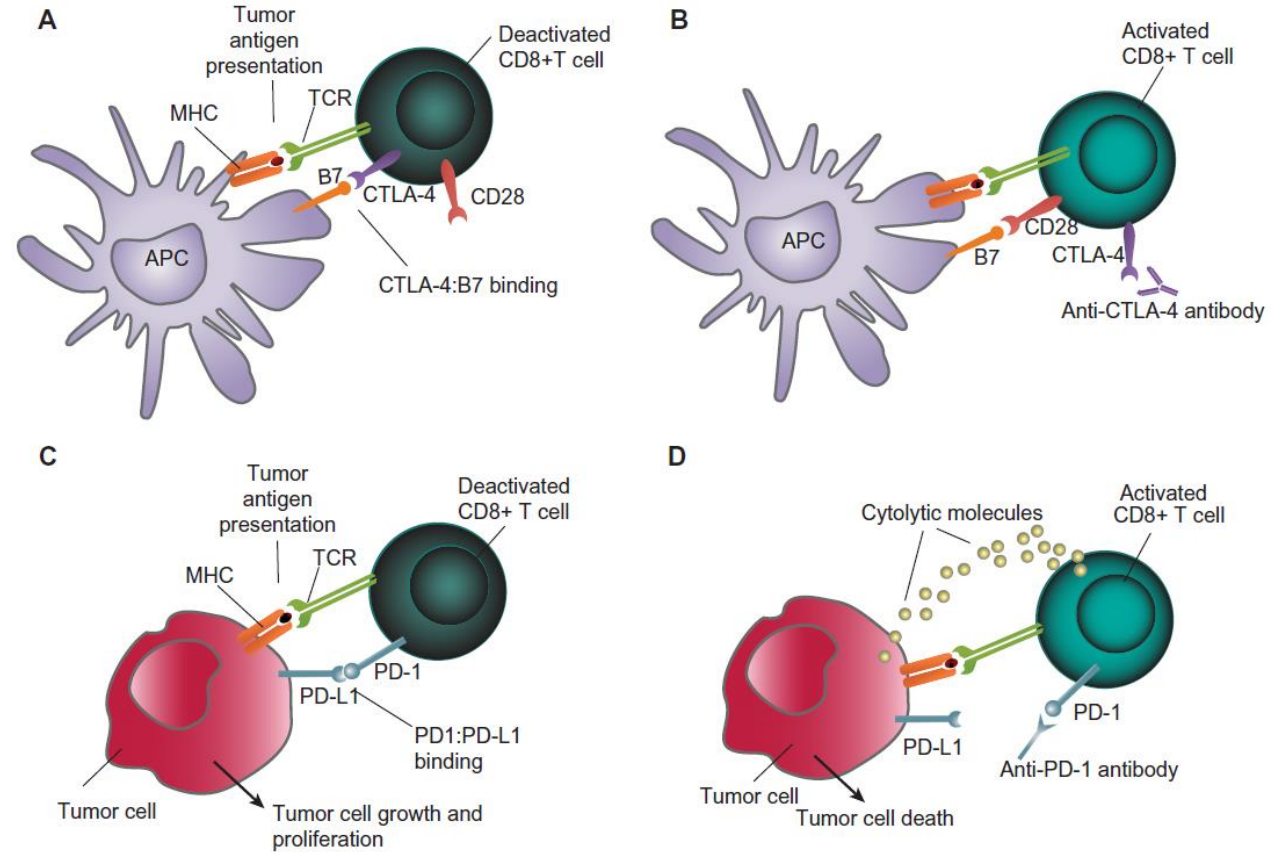
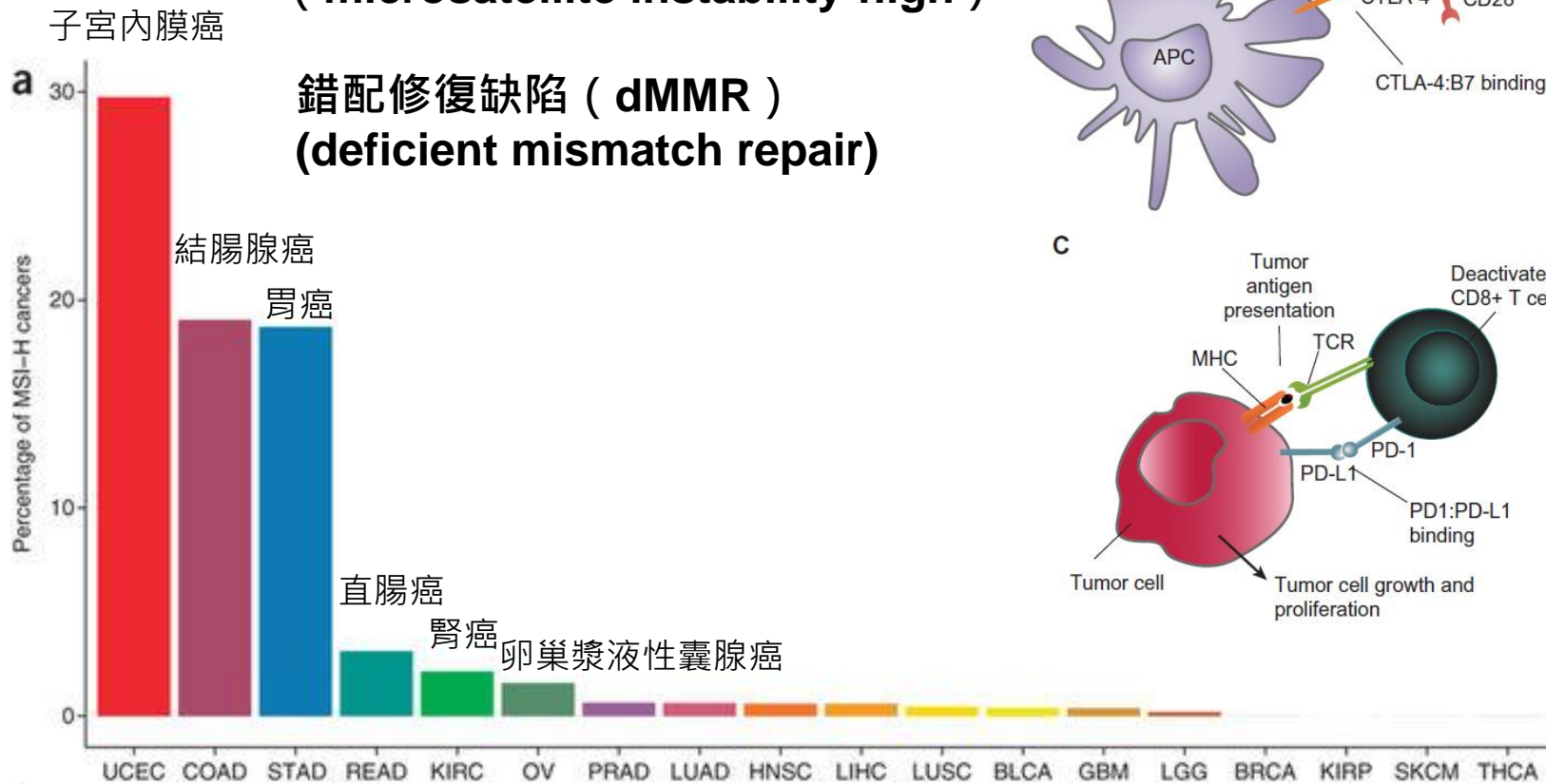
台未提供健保給付

王指出，接受免疫療法的癌症患者，有20%病情會穩定下來或好轉，台灣已引進多種免疫療法新藥，但都沒有健保給付，一個療程得自費兩、三百萬元跑不掉，民眾可到醫學中心就診詢問。

誰可以用 Keytruda ??

微衛星不穩定性-高 (MSI-H)
(microsatellite instability-high)

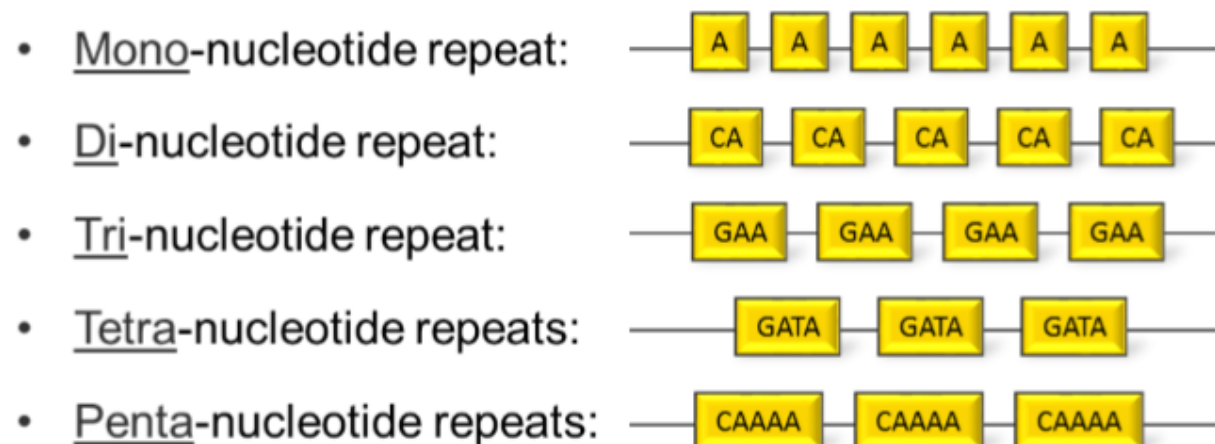
錯配修復缺陷 (dMMR)
(deficient mismatch repair)



Nature Medicine 22, 1342–1350 (2016)

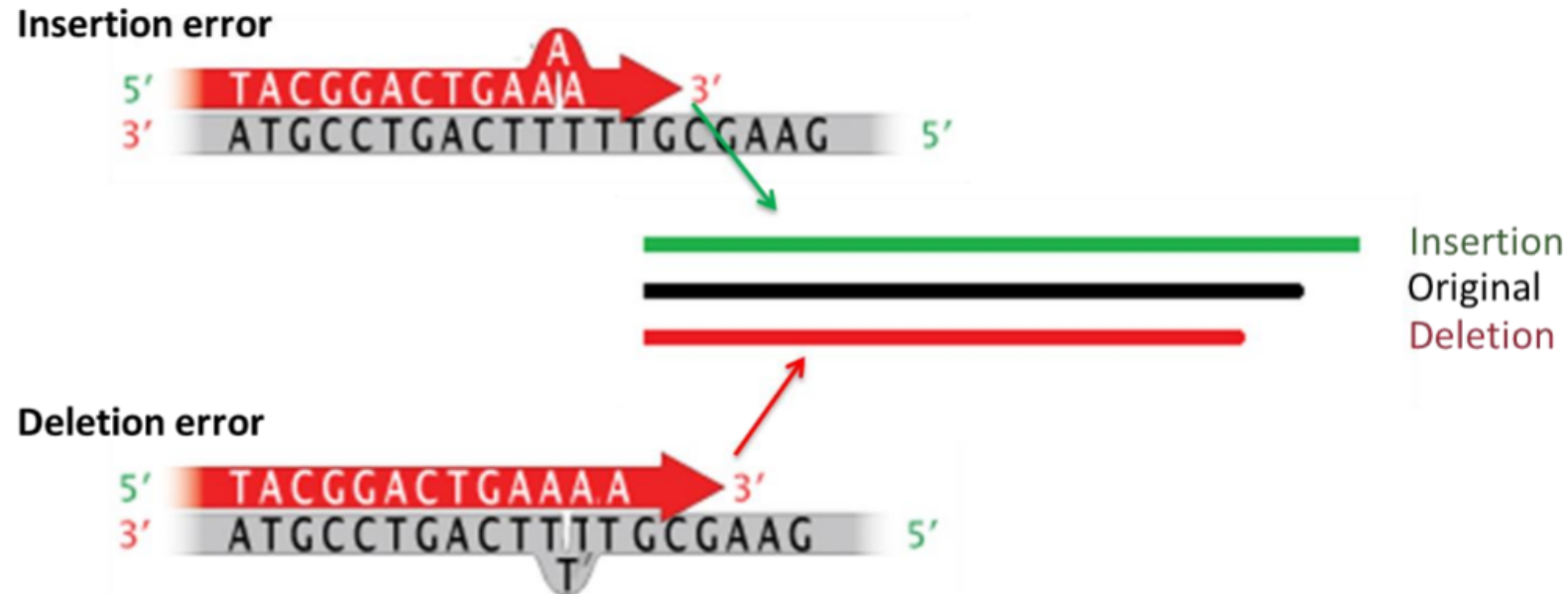
What is a Microsatellite? 微衛星不穩定

- Microsatellites are stretches of repeated sequences in the genomic DNA
- Short Tandem Repeats (STRs) used in forensic DNA analysis are an example
- The repeated sequences can be mono, di, tri, tetra, or penta nucleotides
- The length of these microsatellites can be highly variable from person to person



MSI Mechanism

- Microsatellite instability is the result of DNA mismatch repair dysfunction
- DNA mismatch repair corrects transcription errors in DNA repeat sequences
- When dysfunctional, errors are not corrected and accumulate
- Detection of insertion or deletion mutations in DNA repeat sequences = MSI





建造房子(DNA複製過程)

錯配修復缺陷 (dMMR)
(deficient mismatch repair)



修理工DNA修復機制確實



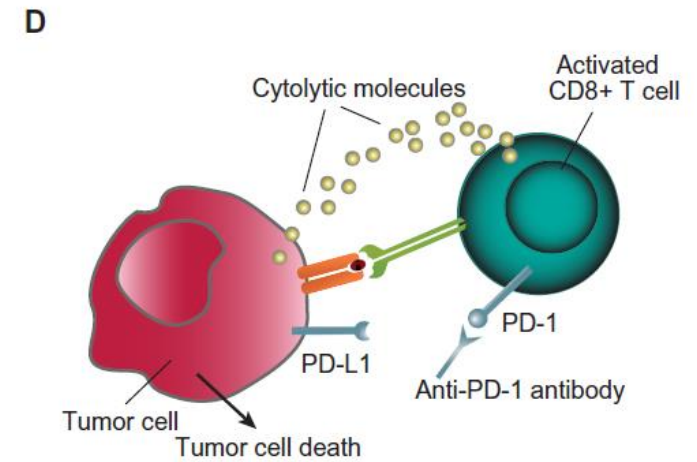
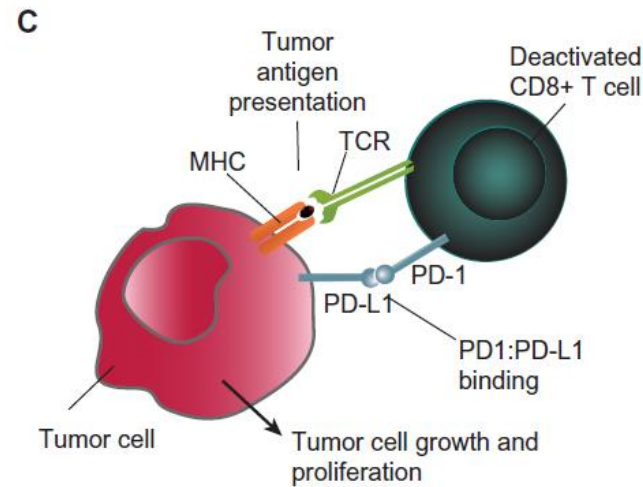
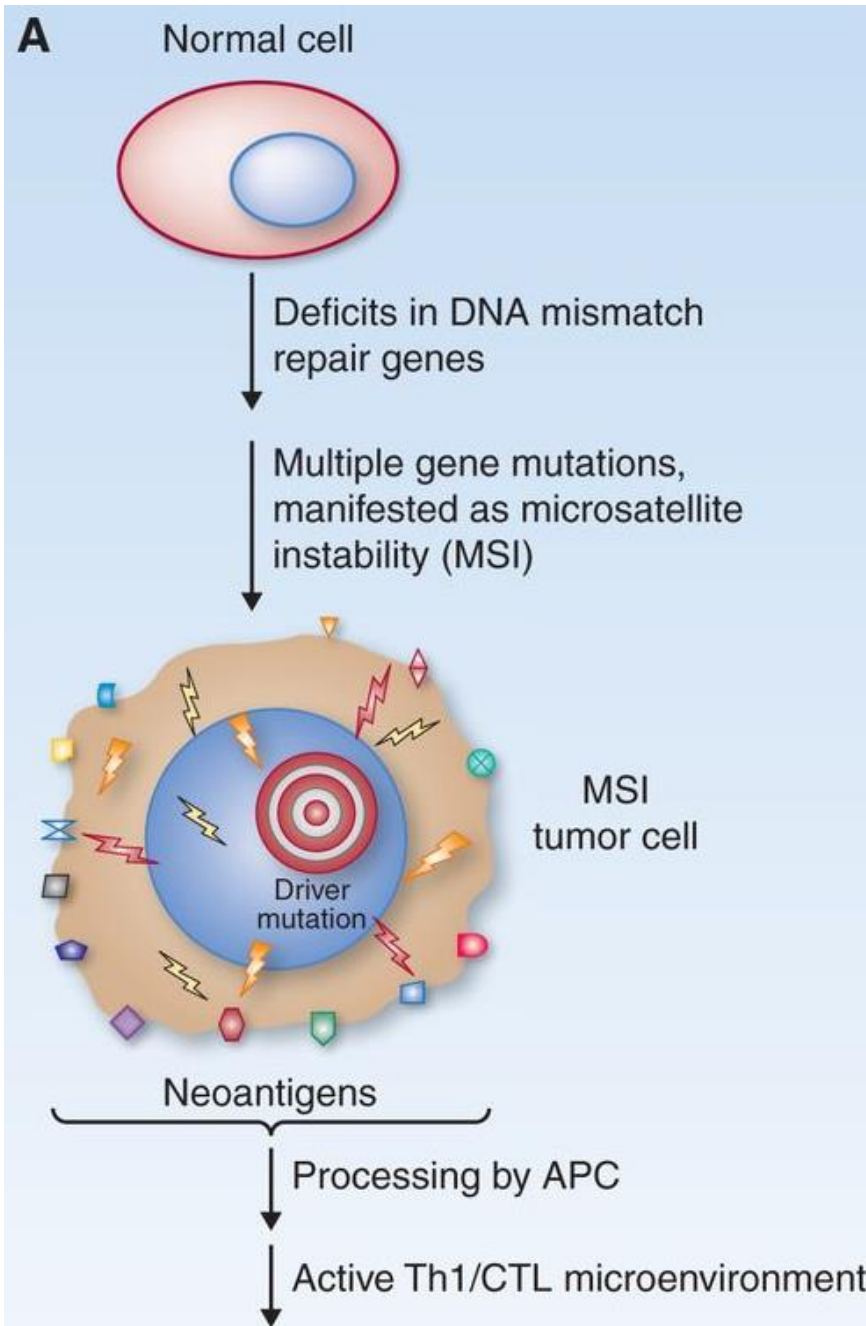
DNA修復機制 (修理工) 及時進行修復



細胞就會堆積大量的DNA突變 (房子就會出現很多問題)
short, repeated sequences of DNA

Ex: 遺傳性非息肉病性結直腸癌 (Lynch syndrome)

WHY? HOW?

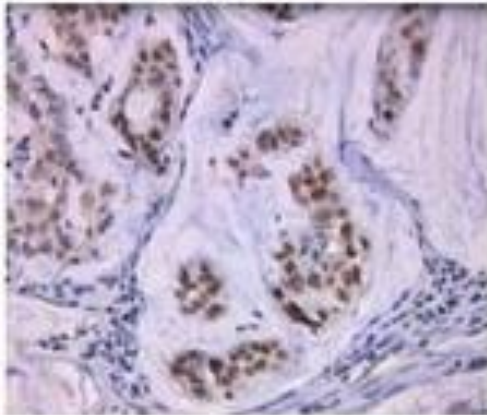


Nature Medicine **22**, 1342–1350 (2016)

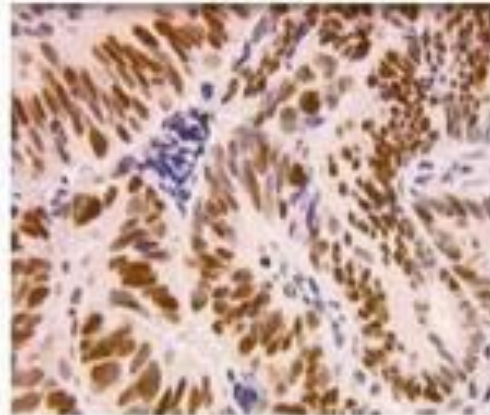
三種 MSI-H/dMMR突變的檢測方式

檢測標的物	方法學
Protein	Immunohistochemistry (IHC) of the Mismatch Repair (MMR) proteins
DNA	MSI Assay PCR/Capillary Electrophoresis Ex: Promega panel ; Bethesda panel
	Tumor Mutation Burden (TMB) as determined by Next Generation Sequencing (NGS)

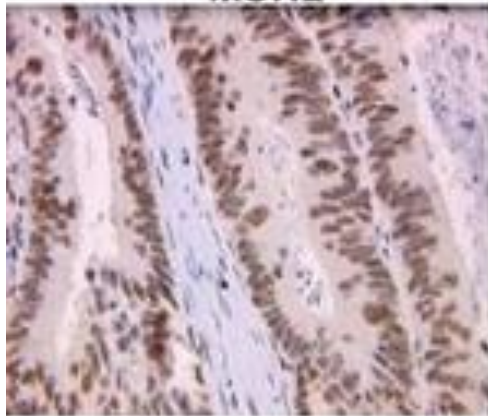
MLH1



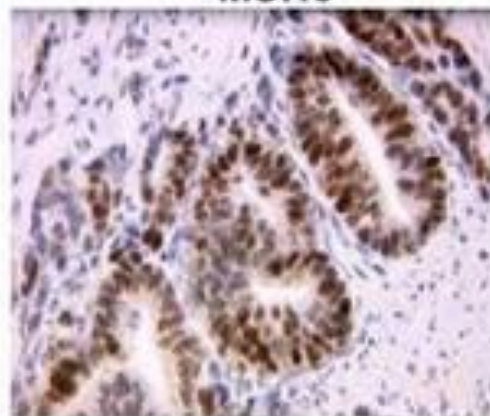
PMS2



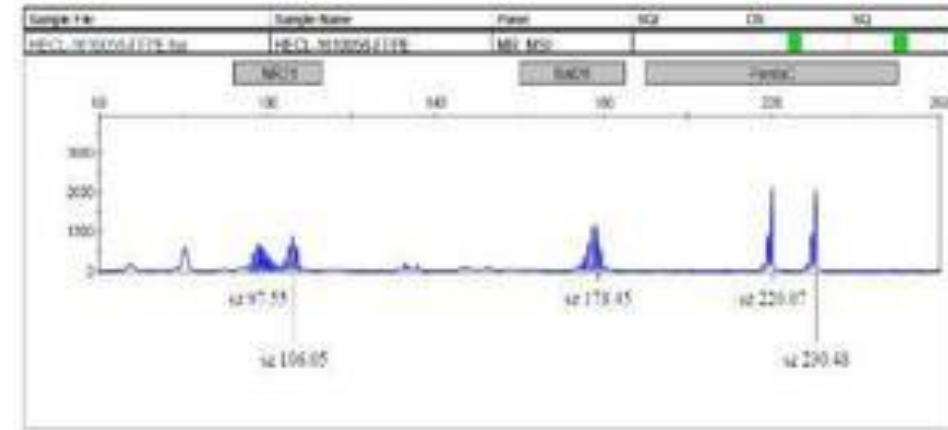
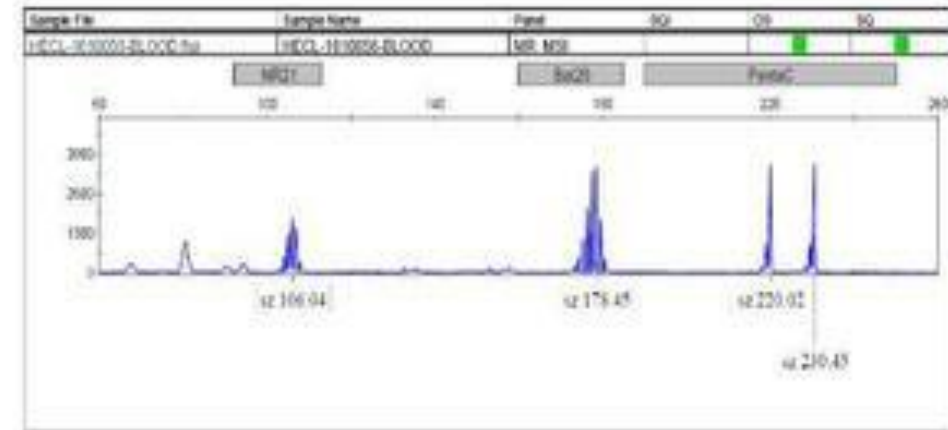
MSH2



MSH6



**IHC For MMR
(DNA MMR proteins)**



PCR For MSI

BAT-25、BAT-26、NR-21、NR-24、Mono-27

腫瘤突變負荷量 (tumor mutation burden, TMB)

- 腫瘤的基因突變越多，產生的異常蛋白質就可能也越多
- 在腫瘤檢體中，使用NGS進行評估基因的外顯子編碼中區每兆鹼基內發生置換和插入/缺失突變的總數。
- 是可以預測PD-1抗體等免疫治療的療效

结果分析		TMB		
		低	中	高
PD-1抗体	有效率	5%	7%	21%
	1年生存率	22%	26%	35%
	中位总生存期	3.1个月	3.9个月	5.4个月
PD-1抗体 +CTLA-4抗体	有效率	16%	22%	46%
	1年生存率	23%	20%	62%
	中位总生存期	3.4个月	3.6个月	22.0个月

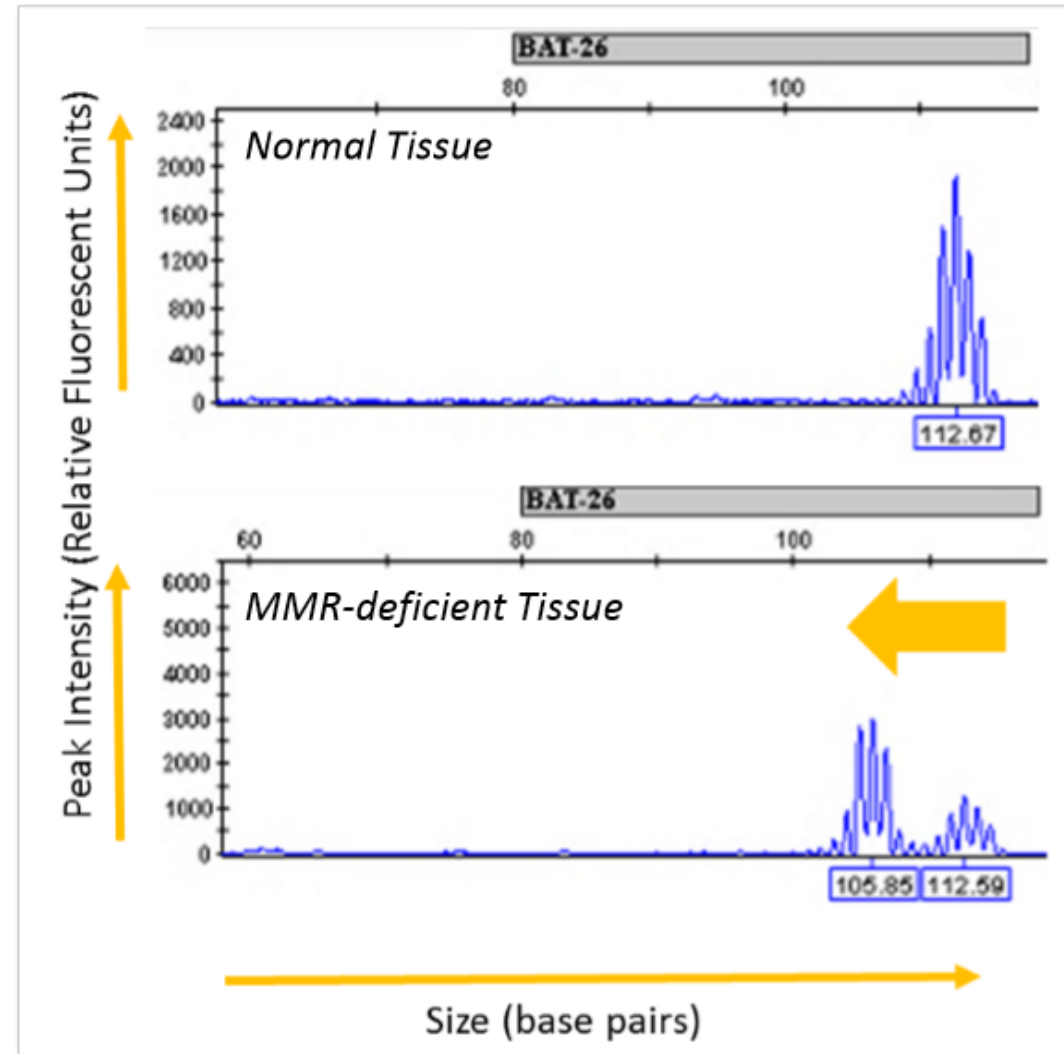
低突變負荷的人群 : <143 Mb

中等突變負荷的人群 : 143 Mb-247 Mb

高突變負荷的人群 : > 247 Mb

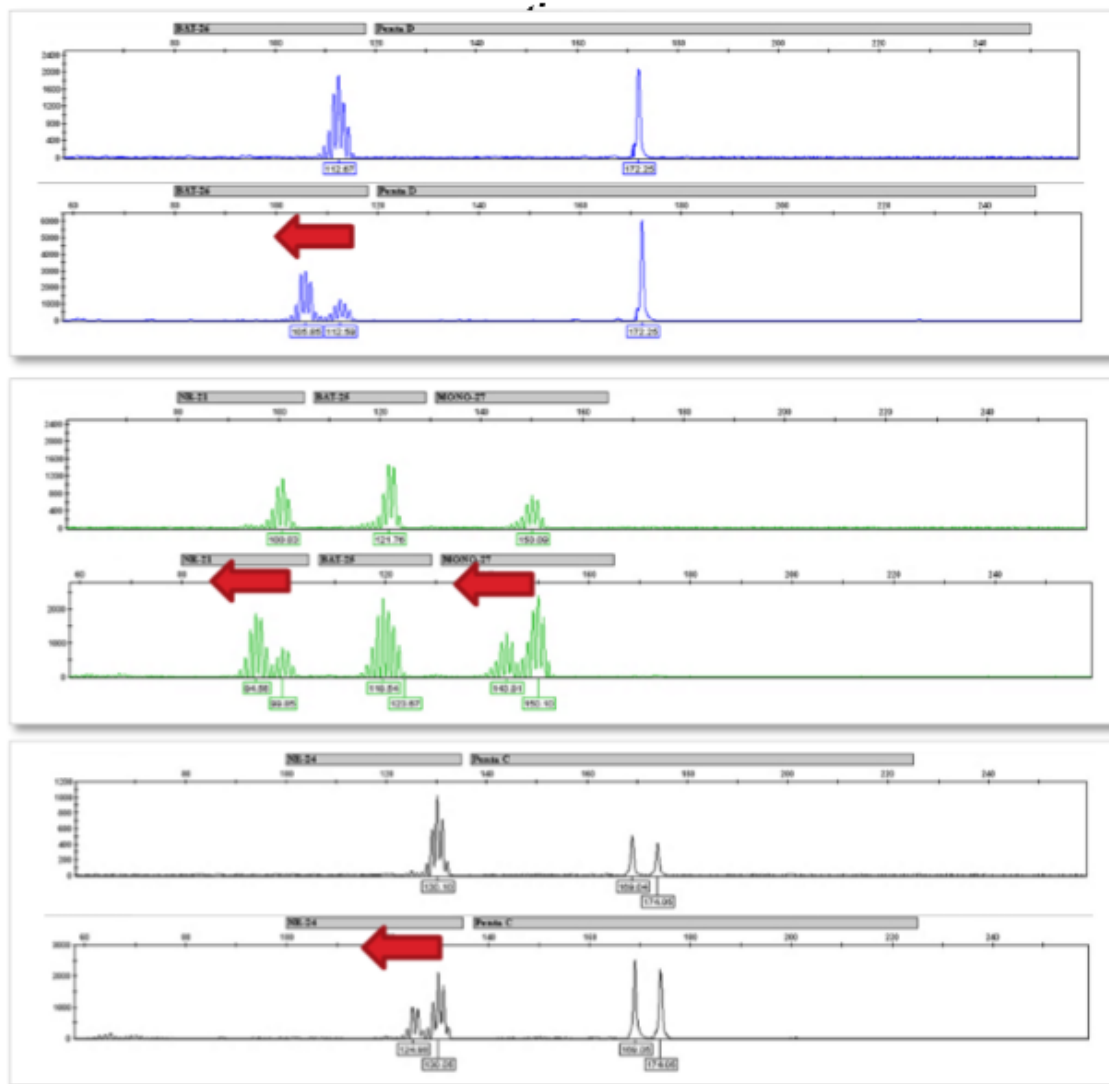
MSI Analysis

- Microsatellite instability (MSI) is a change in the length of microsatellite alleles in the tumor cells compared to the normal cells.
- The mutation is introduced during DNA replication, and accumulated due to a dysfunctional DNA mismatch repair system.

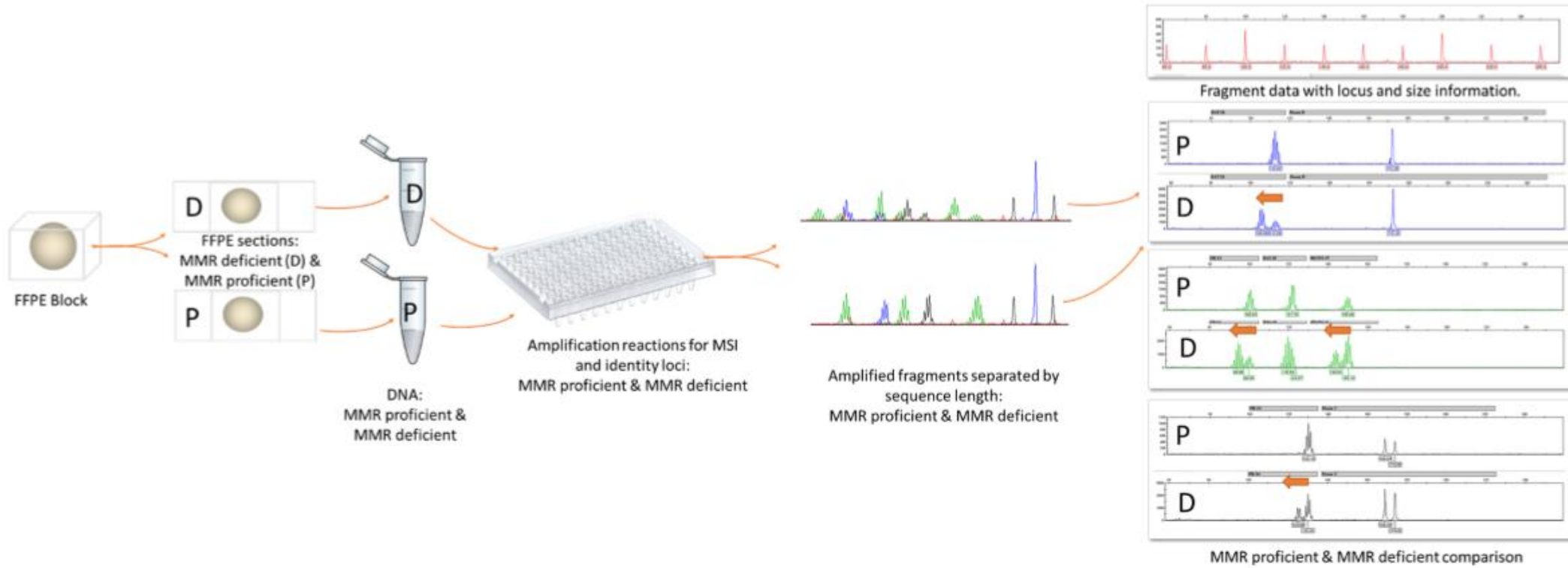


- Data from multiple microsatellite loci is assessed.
- NCI Definition of MSI-High: Instability in $\geq 30\text{-}40\%$ of the loci

Comparison between MMR proficient & MMR deficient



MSI Analysis Workflow Detail





最新消息 News

- 2017/12/01 分子醫學部-新增檢驗項目「肺癌Plasma EGFR基因突變(含T79...)
- 2017/12/01 分子醫學部-新增檢驗項目「微星體不穩定(MSI)檢測」
- 2017/12/01 分子醫學部-新增檢驗項目「人類乳突病毒核酸(HPV DNA)檢測」
- 2017/11/30 委外項目Reticulocyte 20171201變更參考範圍
- 2017/10/17 檢驗項目Zn 20171017起更新參考範圍
- 2017/10/05 委外項目水質分析按外部訪視修正參考區間
- 2017/10/02 更新新生兒篩檢採檢手冊，請逕自下載專區下載使用!

台北病理中心

文件管制作業程序

QP-管理 03

對外通告

編號：MM-2016-07

日期：105年10月13日

通告主旨：分子醫學部-新增「微星體不穩定檢測」分子檢驗項目

說明：

檢驗項目	Microsatellite instability detection
中文名稱	微星體不穩定檢測
健保代碼	
健保點數	
參考範圍	MSS 報告說明：MSS / MSI-L / MSI-H
單位	無
檢體種類	福馬林固定石蠟包埋腫瘤組織
檢體量	6片組織空白切片(5μm)。1片用於H&E stain，5片用於DNA萃取。
保存方法	室溫
操作時間	週三
檢驗方法	聚合酶連鎖反應定性檢驗
儀器機型	ProFlex PCR System,ABI 3130

文件管制作業程序

QP-管理 03

對外通告

編號：MM-2016-07

日期：105年10月13日

通告主旨：分子醫學部-新增「微星體不穩定檢測」分子檢驗項目

說明：

檢驗項目	Microsatellite instability detection
中文名稱	微星體不穩定檢測
健保代碼	
健保點數	Taipei Institute of Pathology
參考範圍	MSS 報告說明：MSS / MSI-L / MSI-H
單位	無
檢體種類	福馬林固定石蠟包埋腫瘤組織
檢體量	6片組織空白切片(5µm)。1片用於H&E stain，5片用於DNA萃取。
保存方法	室溫
操作時間	週三
檢驗方法	聚合酶連鎖反應定性檢驗
儀器機型	ProFlex PCR System,ABI 3130

檢驗方法	聚合酶連鎖反應定性檢驗
儀器機型	ProFlex PCR System,ABI 3130
臨床意義	微星體不穩定性(microsatellite instability, MSI)是指由於DNA在複製過程中，發生錯誤(replication error, RER)後修改鹼基錯誤配對的MMR(mismatch repair gene)基因突變，導致其修復功能消失，所引起簡單重複序列的增加或減少，也稱為RER陽性或RER表型。微星體不穩定性(microsatellite instability, MSI)是大腸癌發生的重要分子機制之一，約占sporadic大腸直腸癌之15%，對大腸直腸癌具有重要臨床意義。MSI也是遺傳性非息肉大腸直腸癌(HNPCC，林奇氏症Lynch syndrome)的診斷標記。又因MSI陽性的大腸直腸癌患者預後比起陰性者的表現較好，但對化學治療藥物(5-Fluorouracil)的效果較差，所以MSI也成為大腸直腸癌的預後和預測化療療效的標記。
注意事項	1. 腫瘤細胞<10%，以退件處理。 2. 脫鈣檢體不宜進行檢測。 3. 固定不良之組織會造成DNA嚴重斷裂，不宜進行檢測。

Session 2 : 基因檢測市場

無論是學生、學術界或產業界人士，應具備四項特質來迎接精準醫療時代。

■ 充實跨領域知識

一份精準醫學報告需要具備生物相關知識（如癌症分子生物、遺傳基因學等）及非生物相關知識（如資料科學、統計學、資料庫整理等），才能順利完成。

■ 主動學習新知

產業變動太快、科技不斷進步，因此要定期閱讀相關研究論文及新聞、關注相關生技公司的動態。

■ 提升口語表達能力

有些人雖然擁有很多知識，但不擅長表達，因此要訓練自己的邏輯與口條，才能讓同事或病患了解自己的想法。

■ 培養良好的溝通技巧

節省部門之間、醫師與客戶之間以及與主管溝通的時間。

行動基因生技股份有限公司 黃一生物資訊研究員

Session 2 : 基因檢測市場

全球精準醫學產業可分上、中、下游

■ 上游

上游以檢測試劑、定序儀器廠商為主，而原廠相當重於儀器、試劑及耗材的專利保護。

Ex: Thermo Fisher Scientific

■ 中游

以基因檢測廠商為主，注重臨床檢驗報告的品質及實驗室認證。

■ 下游

主要為應用及服務端，又可分為:

B2C (生技公司提供基因諮詢給客戶) : 品牌、管道、銷售好

B2H(醫院與公司合作)

B2B (生技基因公司互相合作) : 企業、仲介、溝通好



經營好內需市場：

一，可致力發展「第三方檢測實驗室」：

Ex: 母胎醫學、液態生物檢體、癌症篩檢及基因診斷等

二，開發檢測試劑的人才、大數據人才及生物標記方面的人才

三，跨領域的人才培育與資源整合

台灣生物資訊與系統生物學會 黃憲達理事長

知己知彼 百戰不殆

基因檢測品牌	主要檢測領域	基因檢測服務項目	NIPT檢測類別
台灣基康	產前基因檢測 預防醫學基因檢測 遺傳性癌症基因 個人化基因檢測	1.NIFTY PLUS 非侵入性胎兒染色體基因檢測 2.羊水染色體基因晶片(aCGH) 3.健康指標、癌症風險、心腦血管疾病基因檢測 4.BRCA遺傳性乳癌/卵巢癌基因檢測 5.肌膚、體重管理、天賦潛能基因檢測	1. NIPT基礎版: T13、T18、T21、X染色體 2. NIPT PLUS 進階版: T13、T18、T21、T22、T16、T9、X染色體+10種microdeletion
基龍米克斯	產前基因檢測 各類癌症風險基因檢測 癌用藥基因檢測	1.PGS胚胎著床前基因檢測 2.NIPT非侵入性胎兒染色體檢測 3.遺傳性癌症基因檢測 4.癌症標靶藥物基因檢測與用藥指引 5.各種生理代謝機能之基因體質分析	1. NIPT基本型: T13、T18、T21 2. NIPT升級型: T13、T18、T21+其他染色體+7種microdeletion 3.NIPT頂級型: T13、T18、T21+其他染色體+16種microdeletion
創源生技 (訊聯集團)	產前基因檢測 家族疾病基因檢測 常用藥物基因檢測	1.PGD、PGS胚胎著床前基因檢測 2.羊水染色體晶片篩檢 3.NIPT非侵入性胎兒染色體檢測 4.家族性 大腸息肉症與高膽固醇血症之基因檢測 5.小兒、成人用藥物基因檢測	1.Q寶方案(基本型): T13、T18、T21 2.愛妻方案: T13、T18、T21+其他染色體+1種microdeletion(狄喬治症候群) 3.暖爸方案: 愛妻方案+5種microdeletion(共5+1種)
慧智基因	產前基因檢測 罕病基因檢測 癌症風險基因檢測	1.PGD、PGS胚胎著床前基因檢測 2.NIPS非侵入性胎兒染色體檢測 3.遺傳性罕見疾病基因檢測 4.癌症風險評估基因檢測 5.癌症乳癌預後(EndoPredict)	1.NIPT基本型: 23對染色體+5個microdeletion 2.NIPTplus: 23對+20種microdeletion+20個骨骼異常常見位點
聯合醫事檢驗所/ 聯合生技	產前基因檢測 癌症代謝風險基因檢測	1.NIPT非侵入性產前胎兒染色體檢測 2.癌症代謝風險基因(Array) 3.Nanostring, Prosigna	1. NIPT基本型: 23對染色體 2. NIPT plus: 23對染色體+5個microdeletion

台灣NIPT檢測服務商 檢測規格 與 使用平台

NIPT廠商	產品名稱	檢測平台	技術來源	檢測項目
illumina	Verifi、Verifi Plus	NGS	illumina	T21、T18、T13、染色體非整倍體變異、5種染色體片段缺失/重複
Roche	Harmony	Microarray	Ariosa	T21、T18、T13、性染色體異常、22q11.2
台灣基康	NIFTY、NIFT PLUS	NGS	BGI；華大基因	如上表
訊聯生技	MPSS-based NIPT、SNP-based NIPT	NGS、SNP	貝瑞和康、Natera	如上表
慧智基因	NIPS、NIPS PLUS	Microarray、NGS	Roche(Ariosa) illumine	如上表
有勁生技	Sage™	NGS	有勁生技	同 聯合檢驗panel
基龍米克斯	NIPT Basic、NIPT Plus1、NIPT Plus2	NGS	彰化基督教醫院 陳明醫師	如上表
聯合醫事檢驗所	NIPT、NIPT Plus	NGS	有勁生技	如上表

Stay hungry.

Stay foolish.

(求知若飢，虛心若愚)



命運不是運氣，

而是你的選擇。

尊重生命 · 追求真相
義不容辭 · 回饋社會

UCL
聯合醫事檢驗所
Union Clinical Laboratory



Thanks for your attention



UCL 聯合醫事檢驗所
Union Clinical Laboratory