

## 分子病理

關於癌症治療，以往的化學治療是將同一癌別的患者，給予相同的化療處方，其中有的人反應良好，但有的不那麼有效。隨著各種致癌機轉的發現以及分子醫學檢驗方法的進步，現行醫師已針對帶有特定致癌突變的腫瘤給予相對應標靶藥物，近年興起的免疫療法，更是腫瘤醫學上的一大進步！精準醫療的精神，就是要為病患個別來量身訂做治療計畫，醫師如何來為患者設計適合的治療計畫呢？就是要靠分子病理的檢驗來對症下藥。

患者是否能受益於標靶藥物，會先透過手術或是切片的方式取下腫瘤組織，除了可以確認診斷外，還可藉分子病理檢測來偵測腫瘤細胞是否帶有標靶藥物所針對的基因突變。由於不少標靶藥物的療效與副作用優於傳統化學治療，在健保照護下，標靶藥物取代化療成為癌症治療的第一線用藥，而健保是否能給付標靶藥物，就是依據分子病理檢測的結果。腫瘤常見的基因突變方式有三大類，分別是點突變（包含小片段的插入或刪除）、基因增幅、及轉位。分子病理會使用不同的檢測方法來偵測這三種不同的基因突變。

國人常見的肺腺癌半數會帶有表皮生長因子受體（EGFR）突變，大腸癌也有不少帶有 KRAS 的基因突變，這些突變大多屬於第一類的點突變。如果患者癌症期別已達到健保用藥的標準，臨床醫師會將腫瘤組織送檢，找出是否帶有可用標靶藥物治療的基因突變。病理醫師收到檢體後進行評估，若腫瘤細胞數量符合試劑偵測之標準，就能開始檢驗，針對這兩種國人最常見的癌症，分子病理室使用的基因檢測方法是

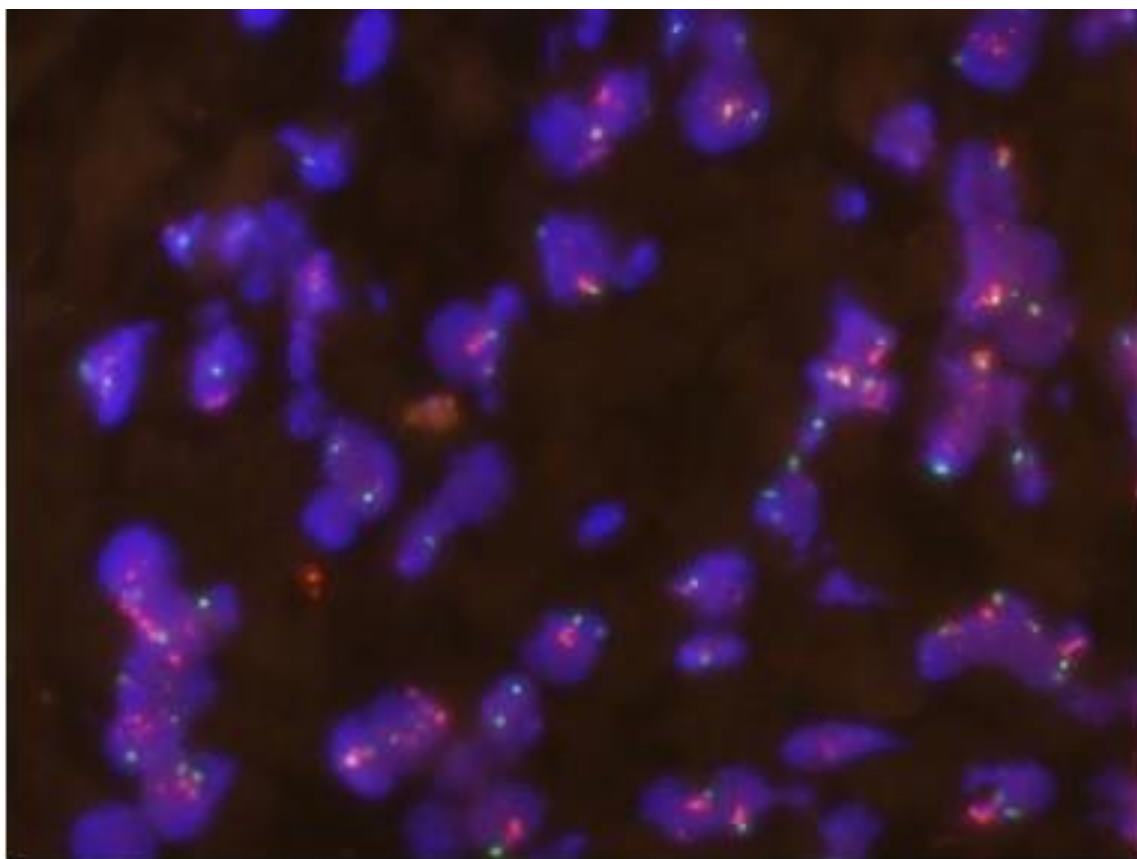
「即時定量聚合酶反應 ( Q-PCR ) 技術」，原理是利用專一的 primer probe ( 引子探針 )，在把突變基因放大的 PCR ( 聚合酶連鎖反應 ) 過程中同時產出螢光，再由螢光偵測系統來偵測每個循環 ( cycle ) 所釋放的螢光量，推算出每個循環產生的產物含量，達到放大反應與即時定量偵測的目的。另一種方式是傳統的 PCR-桑格定序法 ( Sanger sequencing )，由實驗室自行開發與待測基因部分片段互補之序列 ( primer )，PCR 進行放大反應後，以桑格法定序，與正常基因序列來比對判斷是否有突變。圖一為傳統桑格定序圖。



圖一 傳統桑格定序圖

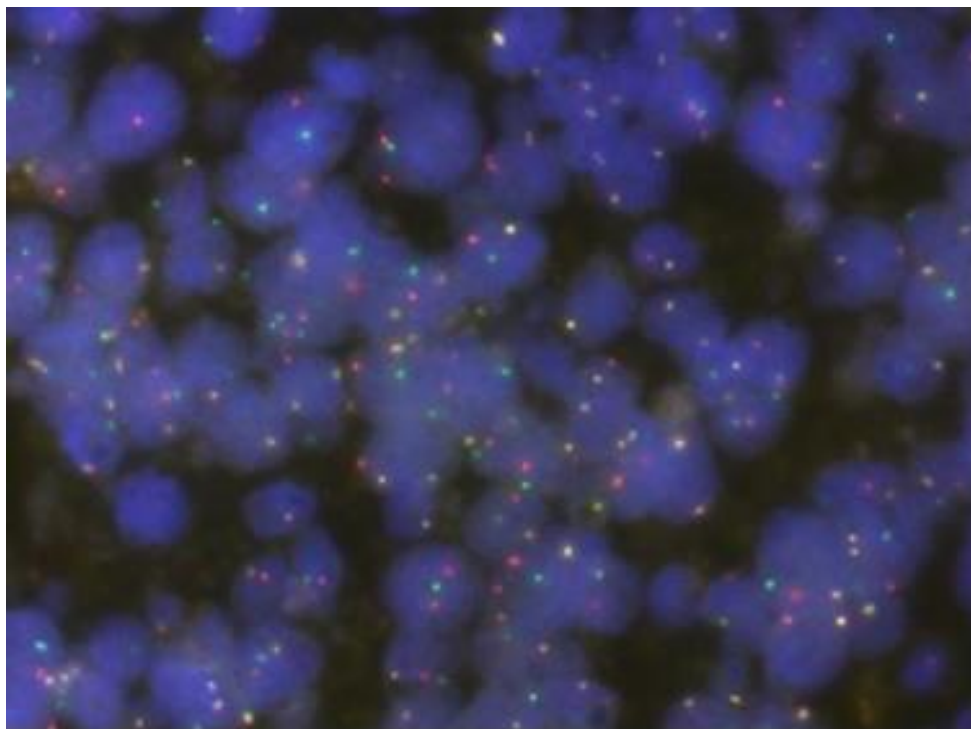
病理部所使用的「即時定量聚合酶反應 ( Q-PCR )」儀器是經過美國與臺灣 FDA 認證的檢測設備，判讀結果可以直接呈現，以減少人工判讀所耗費的時間，另外在檢測的過程中也有嚴格的品質管理，在追求時效性的同時不犧牲準確性，確保發出的分子病理報告，能快速且正確地提供給臨床醫師，為患者設計最合適的治療方法。

有些腫瘤則是出現致癌基因增幅或基因轉位，檢測方法是螢光原位雜交技術 ( FISH )。例如過度表現第二型人類表皮生長因子受體的 HER2 陽性乳癌細胞有 HER2 基因增幅 ( 圖二 )。



圖二

過去這類 HER2 陽性患者的預後比 HER2 陰性患者要差，但在個人化的醫療下，現在 HER2 陽性患者可受益於針對 HER2 標靶藥物。某些淋巴瘤帶有特定的基因轉位，例如 MYC/BCL2/BCL6 基因轉位（圖三）。



圖三

分子病理室先以蛋白質酶處理腫瘤組織，再利用螢光標記的探針與腫瘤細胞裡欲檢測的染色體或基因位點進行互補結合並產生螢光訊號，訊號可由螢光顯微鏡來觀察是否出現增加或轉位的異常情況，臨床醫師得知結果，即可替患者向健保署申請適合的標靶藥物。

基因檢測的技術日新月異，已從最早的研究階段走向臨床運用，病理診斷與分子病理檢驗，是精準醫療的基石，透過分析腫瘤細胞所帶有的特定基因突變，臨床醫師再來規劃合適的治療方式，密切合作之下才能達到最佳的治療效果。分子病理做為臨床醫師的後盾，現在與未來都將共同為病人最大的福祉而努力。

病理部主任 鄭永銘