

# 小小分子，大大改變：分子病理檢測在精準醫療的關鍵角色

病理部醫事檢驗師 張嫻珊

即將迎接 20 歲生日的小蘭，持續咳嗽了六週。她起初以為是感冒，前往附近醫院就診，經歷了多種檢查，卻始終未能確定診斷，只獲得了症狀治療。這段就醫過程讓她感到無助，頻繁的打針及抽血，更像是一場折磨而非治療。最終，因症狀持續惡化，小蘭轉院到臺大醫院。入院當天，因心包膜積液過多，她已無法抬手，由於她的狀況十分危急，立即被送進加護病房 (ICU)。幾天後，小蘭被確診為一種罕見的第四期胸腔腫瘤。為了減輕她的心理負擔，家人選擇隱瞞病情，讓她在治療中感到迷茫和痛苦。她每天都在打針和嘔吐中度過，開始質疑生命的意義。幸好，朋友新一的探訪帶來了些許溫暖與希望。經過兩週治療和一次化療後，小蘭幸運地符合了一項須年滿 20 歲且帶有特定基因突變的研究計畫條件，得以接受標靶藥物治療。這場與癌症的抗爭，讓她重新認識了生命的脆弱與堅韌，也學會了以積極心態面對未來的挑戰。每天，小蘭都在感恩與

希望中迎接新的黎明，努力尋找生命的意義，並堅定地走向未來，不再畏懼困難。

隨著現代醫學的迅速發展，分子病理學成為其中最具變革性的領域之一，並在近年來迅速發展。它通過深入分析基因，能夠在疾病的診斷、治療及預後評估中發揮關鍵作用，通過檢測特定的分子標誌來實現疾病的早期準確診斷，並根據患者的分子特徵制定個人化治療方案，以提高治療效果。同時，分子病理學還能通過檢測基因表現情況，預測疾病的發展趨勢和患者的預後。

臺大醫院分子病理室通過了 ISO 15189 醫學實驗室認證及台灣病理學會分子病理實驗室認證，並且根據特管辦法，衛福部核准了多項與腫瘤相關的分子檢測服務（詳見表一）。為了偵測不同類型的基因變異，病理部內部主要使用以下四種檢測方法：

1. 即時定量聚合酶鏈鎖反應 ( Real-Time PCR ) assay ( 圖一 )：  
採用 cobas EGFR Mutation Test v2，利用高敏感度即時螢光偵測系統在一次反應中同時偵測非小細胞肺癌組織檢體中 EGFR 外顯子 18、19、20 和 21 中的重要突變位點，包含 G719X、Exon19 deletion、S768I、T790M、Exon20 insertion、L858R、L861Q 等，作為臨床上肺癌的用藥評估檢測。

2. 質譜陣列 ( MassARRAY ) ( 圖二 ) : 採用 All RAS 突變檢測試劑套組於 Agena Bioscience 公司之 MassARRAY 技術平台進行突變測定，使用兩組 multiplex PCR 反應進行擴增，利用質譜儀直接檢測延伸產物片段的分子量，針對大腸癌組織檢體中 KRAS、NRAS 與 BRAF 基因進行基因型分析。以簡易流程一次完成超過 60 個位點檢測，擁有高檢測靈敏度及快速的發報告時程。

3. 螢光原位雜交法( Fluorescence in situ hybridization; FISH ) ( 圖三 ) : 原位雜交技術可將組織切片檢體的 DNA 變性為單股模式，利用螢光標定之核酸探針與染色體上特定 DNA 片段做專一性雜交，透過螢光顯微鏡觀察，計算出細胞核內帶有預觀察基因的訊號數目。過去研究指出 15-20%轉移性乳癌會有 Her-2 基因的放大或過度表現。這可以使用免疫染色偵測蛋白質表現量。但當免疫染色 HER2 為 2+表現時，屬於難以斷定陰性或陽性，根據 2018 年 ASCO/CAP 指引，建議進一步採用 FISH

確認，藉此分析 HER2 基因的表現來評估患者的預後效果。

#### 4. 免疫組織化學染色法 ( immunohistochemistry; IHC ) ( 圖四 ) :

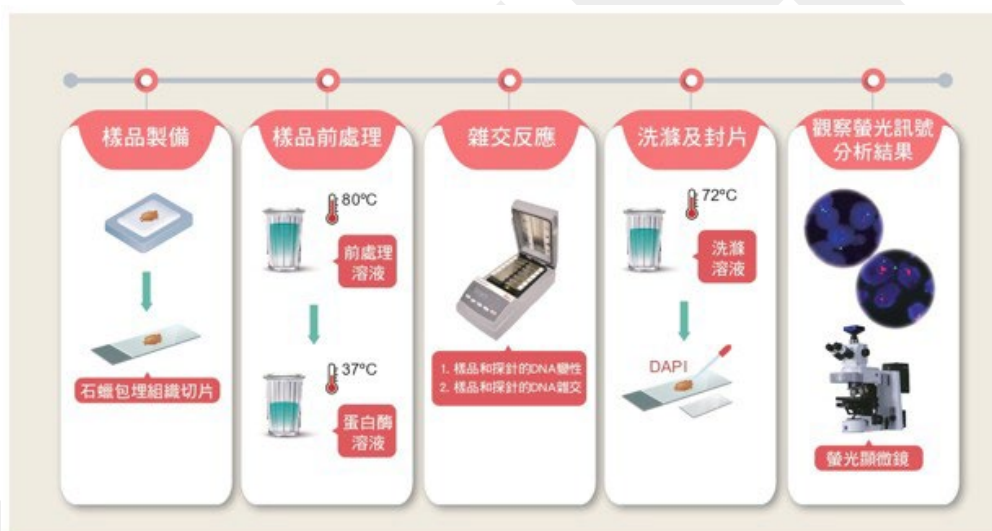
利用抗原和抗體間專一性的結合反應，在抗體上結合螢光或可呈色的化學物質，檢測細胞或組織中是否有目標抗原的存在，並加上 hematoxylin 對比染色，觀察標的物外的背景組織與細胞。透過 IHC 評估的腫瘤細胞 ( TC ) 上的各種生物標記的表現量，如 HER2、BRAS、ROS1、ALK 和 PD-L1 等許多種特定分子，其中，PD-L1 表現可作為預測免疫治療效果的生物標誌。



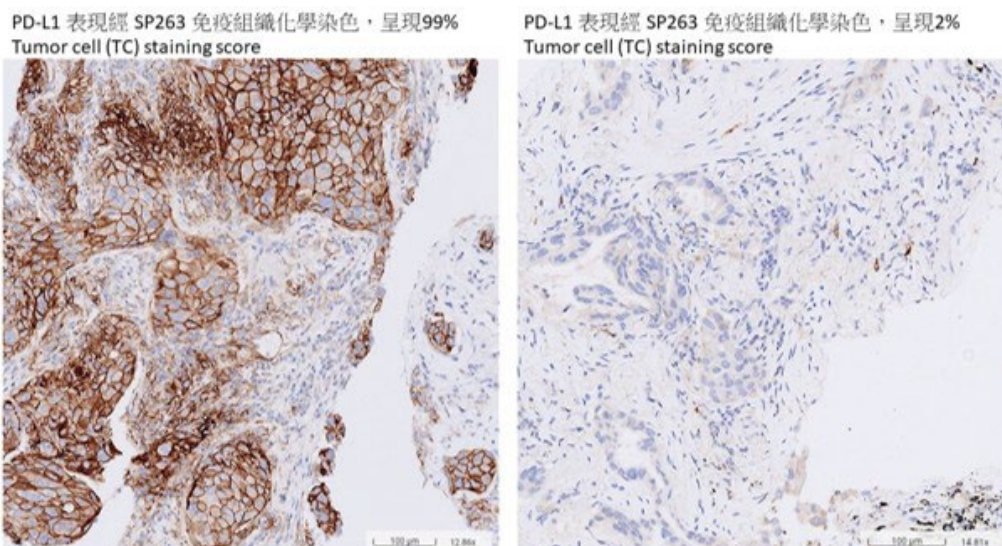
圖一 即時定量聚合酶鏈鎖反應 ( Real-Time PCR ) assay



圖二 質譜陣列 (MassARRAY)



圖三 螢光原位雜交法 (Fluorescence in situ hybridization; FISH)



圖四 免疫組織化學染色法 (immunohistochemistry; IHC)

此外，為讓癌友無距離地觸及更多所需資源，病理部與基因醫學部以及美國 Foundation Medicine Inc. 進行次世代基因定序 (NGS)，透過病理科醫師挑選出「合適的」腫瘤組織檢體，將組織切片提供給合作單位執行，檢驗專家會將檢體透過樣本處理、文庫構建、片段擴增、定序、數據生成、序列比對、變異檢測等一連串檢驗比對，到功能注釋、數據分析與解讀，將受檢者可能的基因變異及臨床建議治療等詳細的基因檢測結果發放給醫院做成病理報告。最後，再由專業臨床醫師根據報告，解讀檢測結果，並做出相應的臨床判斷和決策，有效地增加癌友找尋最佳標靶治療的距離。

隨著衛生福利部 2024 年 5 月 1 日通過健保給付 NGS 檢測，涵蓋了 19 種癌別，其中包括 14 種實體癌與 5 種血液癌，並

提供 3 種套組定額給付方式，各癌別終生給付一次。未來，將提升健保給付效益，針對大腸直腸癌、泌尿道上皮癌、黑色素瘤、腸胃道間質瘤及胃癌等多種腫瘤類別增列單基因檢測的健保給付，病理部正規劃針對單基因變異研發各種相關檢驗，可以讓特定基因造成的癌症獲得更合適的篩檢、治療及預後監控之策略參考。

表一、臺大醫院病理部的精準醫學檢測服務

生物標記	本部提供之檢測方法	健保給付之標靶藥物	癌症種類
EGFR	Real-time PCR, NGS	gefitinib、erlotinib、afatinib、osimeritinib、dacomitinib	非小細胞肺癌
ALK	IHC, FISH, NGS	crizotinib、ceritinib、alectinib、lorlatinib、brigatinib	非小細胞肺癌
ROS-1	IHC, FISH, NGS	crizotinib、entrectinib	非小細胞肺癌
BRAF	MassARRAY, NGS	dabrafenib、trametinib	非小細胞肺癌
		vemurafenib、dabrafenib、trametinib	黑色素細胞瘤
ERBB2 (HER2)	IHC, FISH, NGS	trastuzumab、trastuzumab emtansine、pertuzumab	乳癌
		trastuzumab	胃癌
RAS	MassARRAY, NGS	cetuximab、panitumumab	大腸直腸癌
PD-L1	IHC	pembrolizumab、atezolizumab、nivolumab、avelumab	