



養和杏林手記

2016年10月14日



養和醫院臨床病理科及分子病理科主任

## 《病理學醫生 從幕後走到台前》

| 撰文：馬紹鈞醫生

文章刊於 2016 年 10 月 14 日《信報財經新聞》健康生活版《杏林手記》專欄

同一疾病在不同的病人身上會有不一樣的臨床表現；同一種藥也不是每位病人都受得。運用基因組學的原理，可促使治療變得個人化。透過病理化驗來分析基因變化，可提供度身訂造的治療方案，達至精準醫學。這發展令病理學醫生的角色，由幕後的診斷疾病擴展到直接指導治療。

由於每人的基因結構不同，病人的病徵以至用藥的反應都各異，容我用以下例子解釋一下。

60 歲的陳女士從不吸煙，在身體檢查時發現右上肺葉有陰影，其後抽組織化驗，病理診斷是腺癌（肺癌的一種）。基因檢查發現其癌細胞帶有 EGFR 基因變異，是東方人常見的肺癌基因突變，這類病人對標靶藥敏感。醫生於是用針對 EGFR 的抑制劑治療陳女士，反應理想。2 年後，陳女士的肺癌仍處於緩解狀態，沒有復發跡象。

另一例子，45 歲的黃小姐近來經常咳嗽，並且氣促加劇，要入院治療。醫生發現黃小姐兩邊肺都有陰影及肺積水。黃小姐的情況急轉直下，需要進入深切治療部用氧氣輔助呼吸。醫生為黃小姐進行氣管鏡抽取組織檢查，病理診斷同樣是肺癌中的腺癌。但基因檢查發現黃小姐的癌細胞沒有攜帶 EGFR 基因突變，而在熒光原位雜交技術下，發現其癌細胞帶有 ALK 融合基因。醫生於是處方美國食品及藥物管理局（FDA）新認可的抗 ALK 抑制劑給黃小姐進行治療。

一個星期後，黃小姐已經可以離開深切治療部。從這兩個案例來看，同樣是腺癌，但 EGFR 型和 ALK 型在治療方向上完全不同，委實是等於兩個病。換句話說，單靠型態學的病理診斷是不足夠，要配合基因測試的病理化驗結果，才可對症下藥。

現今的基因排序技術一日千里，已從純粹科研的層面走進臨床化驗應用。基因排序技術由十多年前每段 DNA 看一次，發展成同時檢查過百萬段 DNA 和每段重複看過千次。

## 癌症治療精準

這樣龐大的數據吞吐量，促使病理化驗室可以同時檢測多個與癌症有關的基因，甚至進行外顯子組或基因組的排序，從而找出更多藥靶以及預後方面的資料，用來指導治療。而且檢測收費大眾化和兩三周之內有化驗結果。由此看來，運用新一代基因排序技術（Next Generation Sequencing）大大增加了在癌細胞內找到藥靶的機會，換句話說是造就了精準醫學治療。這尤其為末期或藥石無靈的癌症患者帶來希望。

當然，個人化治療並不局限於腫瘤基因化驗，也可以分析病人與生俱來的基因。例如基因藥理就是幫助病人避免一些嚴重的藥物不良反應，或幫助醫生替病人選擇最適合的藥物及劑量，像度身訂造一樣。最近的醫學研究發現，和遺傳性卵巢癌有關的 BRCA1 及 BRCA2 基因缺陷，原來可以用 PARP-1 抑制劑有效地治療。換句話說，測試 BRCA1 及 BRCA2 先天性基因缺陷，除了可預測乳癌和卵巢癌的風險外，其實也是標靶治療的一種藥靶。

從前的病理學醫生，工作集中於疾病診斷、分類及研究發病因素方面。現今的病理學醫生，因為掌握並運用分子病理技術，所以可從化驗報告結果中直接指導病人治療，成為精準或個人化醫學不可或缺的一環。分子病理學的意義在於化驗細胞中的 DNA、RNA 或蛋白質，並將結果應用到臨床診症上。

## 分子病理化驗

除了輔助斷症及疾病分類這些傳統的病理學範疇外，分子病理更可應用到預後（即根據病人現時的狀況，推算病情發展）、風險分層、尋找藥靶、監控治療及疾病篩查等重要的領域。近年分子病理化驗的敏感度愈來愈高，最新的技術甚至可以由病人的血液樣本檢測出 EGFR 基因突變，而不需要直接從腫瘤抽組織化驗。病理學醫生的角色，也由從前在幕後像偵探一樣的工作性質，轉而要經常參與跨學科臨床會診，或直接向病人解釋分子病理化驗結果，成為幕前臨床隊伍重要成員之一。

不過，讀者要明白精準醫學也有局限性的，因為用基因組學的方法不是在每位癌症病人上都可找到藥靶。在相對昂貴化驗費用的前提下，醫生應該在化驗前跟病人溝通清楚，讓病人明白利弊。更大的問題是當找到些性質不明的基因變化，不能應用之餘，也徒添病人的心理壓力。再者有很多新藥的臨床實證有限，研究結果反映藥力未達預期，或只是在研究階段，是否可增加存活率成疑。病人用了標靶藥後，也不是一了百了，是要經常監察病情的，因為用藥一段時間後，有機會出現抗藥性。

總括而言，病理學醫生應該負起把關的角色，務求化驗準確之餘，也要在醫學實證而非商業角度作為出發點，做好化驗前的諮詢和輔導，和化驗後針對結果提供臨床有用的解釋，為病人謀求最大的福祉。

| 撰文：馬紹鈞醫生

養和醫院臨床病理科及分子病理科主任