

分子檢測報告書的標準規範

曾嶽元^{1,2}

¹國泰綜合醫院分子醫學科，台北，台灣

²社團法人台灣分子醫學會，台北，台灣

摘要

目前分子醫學檢測已廣泛使用於各專業領域中。此高複雜性的檢測（high-complexity testing）結果必須依照一定的規範撰寫才足以完整而清楚的表達應有的資訊。一份完整的分子基因檢測報告（molecular genetic test report）應包含受檢者及檢體的基本資料、檢測的目的地與結果、結果的判讀（interpretation）或提供足夠的資訊讓閱讀者自行判讀、適當的警語（warning）以提醒受檢者的權益和揭露（disclose）實驗室應承擔的責任。所有專業術語應依照國際規則使用，當命名規則修改時，報告書應包括新、舊兩種名稱。報告依一定的流程發行，若報告有修正，也須依預設的流程執行。報告發行的對象依受檢者指示而作。閱讀報告者應具備基本的分子生物學知識。不論閱讀報告者是否有足夠的知識解答受檢者的疑問，報告書中都應一律建議受檢者接受適當的分子醫學諮詢，以確保受檢者有機會充份地了解檢測結果的適用範圍及其所限。

關鍵字：分子基因檢測報告（molecular genetic test report）、高複雜性的檢測（high-complexity testing）、判讀（interpretation）、揭露（disclosure）、警語（warning）

前言

分子基因檢測（molecular genetic testing）目前已被廣泛應用於各專科。在歐美國家，由內科、家醫科、小兒科和婦產科醫師開立分子基因檢測，像是纖維性囊腫（cystic fibrosis）和脆性X症候群（fragile X syndrome）已是司空見慣之事；至於癌症標靶治療所需之分子基因檢測，像是

*K-ras*和*EGFR*，更是經常被腫瘤科、大腸直腸科、胸腔科等醫師所使用。若仔細計算的話，現在已有超過2000項的分子基因檢測了¹。

不論分子檢測的項目是屬於那一類的，它們都是高複雜性的檢測（high-complexity testing）。檢測結果非一般人可瞭解，因此報告書的可讀性就很重要了。一般而言，分子基因檢測報告

通訊作者：曾嶽元教授；國泰綜合醫院病理暨檢驗醫學部主任
電話：886-02-2690-7965 ext 2518
傳真：886-02-2691-9800
地址：221 台北縣汐止市建成路16巷32號 分子醫學科
電子郵件：juffbucknell@gmail.com

2010年7月25日來稿；2010年8月5日修改；2010年8月11日同意刊登

(molecular genetic test report) 必須能夠讓非專科的醫師看得懂才行。然而要簽發報告的分子醫學專科醫師用一般人即可看懂的文字，來描述檢測的結果及其意義，那麼就強人所難了。由於分子醫學是門新興的學門，許多醫師在接受醫學教育時並未學過分子醫學。即便過去曾經上過此類課程，後來還是會因為生物醫學迅速進展，以致過去的所學與當前的所見，差了一大段距離。因此，許多臨床醫師閱讀分子檢測報告書時，經常只看得懂診斷，而對於其他敘述的部份常常有不知所云的感覺。隔行如隔山是常態，因此不必苛責閱讀報告的醫師。但是報告書還是需要達到一定的平易程度，以便臨床醫師看了報告書後，就能作出應有的專業處置。目前絕大多數的報告書顯然未達此理想，因為竟然有高達83%的閱讀報告者，必須與檢測的實驗室溝通才能澄清報告中的疑點²。

分子基因檢測報告書有一定的規範。一般而言，報告書需含以下的資訊：病人姓名及其識別號碼、病人的出生日、實驗室（鑑定單位）名稱及住址、出具報告日期、報告編號、檢測項目、檢測的目的（適應症）、開立檢測的醫師或被授權者、檢體來源（如果適宜的話）、採檢及收件日期（必要時加註確實時間）、檢測結果、報告簽署人簽名。

分子檢測報告的內容

分子檢測的結果必須以精簡的書面報告（concise document）方式，將檢測結果所蘊涵的臨床實用性（clinical utility）傳遞給開單的醫療

人員。否則閱讀者在解讀報告書時會錯過重點，甚至誤解。因此，所使用的名詞必須遵守國際的命名規則（nomenclature）。必須大家都使用共同的命名規則，才不會使閱讀報告的醫師誤解檢測的意義。若命名系統因為修正而改變名稱，則報告書中除了採用新修正的名詞外，也要加註舊的名稱，以免閱讀報告者因不瞭解內容而重複檢測。簡單來說，基因座（loci）必須根據Human Gene Mapping Nomenclature Committee的定義來命名。國際標準的作法可從基因體DNA（genomic DNA）、互補DNA（complementary DNA）、粒線體序列（mitochondria sequence）和蛋白質氨基酸（amino acid）來命名。基因體DNA、互補DNA和粒線體DNA的命名大致相同，為了區分是何種來源的DNA，可在DNA序列前加上g、c以及m的英文字母來區分是來自於基因體DNA、互補DNA亦或是粒線體DNA。對於突變或序列變異時，判讀報告必須使用國際標準的命名法^{3,4}，從核酸或蛋白質（或兩者兼顧）的層次上來描述。DNA序列變化的敘述是作為描述基因突變型態最佳的方式。不僅如此，倘若能再附上基因序列的話，更是再好不過。但若擔心版面問題，至少得附上基因序列的登錄碼（accession number）以便閱讀者查詢。

報告內容要包括檢測方法、檢測之基因座或突變點、分析判讀、和臨床判讀。所謂分析判讀（analytic interpretation）指的是從原始數據中得到定性或定量的結論；而臨床判讀（clinical interpretation）指的是從檢測結果得到對病患有用的含意（implication）；後者會受到下列因素的影響：（1）臨床背景（2）基因型與表現型的關聯

性(3)環境及基因等可影響有病基因之表現的因素。

報告書應提供足夠的說明以便判讀者可自行了解。此書面說明視檢測項目而定，例如在定性檢測方面說明陽性和陰性的界定、融解溫度等等。在定量檢測方面要說明敏感度和線性(linearity)是否在預先建立的範圍內等等。此外，資料庫(database)必須定期更新，以便基因檢測的判讀能符合當代最新的知識。如果檢測的是病理檢體，那麼報告中要指出所檢測的部份為形態學上的病灶處。如果適當且必要的話，分子醫學專科醫師宜參考受檢者家族其他成員之數據，以確保判讀的正確性。

DNA序列之分析只適用於文獻中已有詳細記載的疾病基因(disease gene)。實驗室必須完全知道野生型序列；判讀醫師也必須知道該基因之臨床上沈默(clinically silent)及發病的突變位置，以及其多型性(polymorphism)。若沒測到突變，報告應書寫為「未檢測出突變(no mutation detected)」，而不是寫成「正常(normal)」。由於許多遺傳疾病涉及基因型與表現型之間的複雜關係，因此單純地在報告中指出檢驗結果為「陽性」或「陰性」，對臨床醫師及病人是沒多大用處的。此外，還需在報告中說明此病為隱性或顯性遺傳、復發率、外顯率(penetrance)、嚴重性等，以便讓看報告者了解檢測的限制性及臨床意義。有許多疾病基因，如BRCA1，在分子層次上是非常多形的(heterogeneous)，因此陰性的檢驗結果不能保證受試者不是帶原者。報告中必須清楚

地指出這點。如果可能的話，最好能提供殘餘風險(residual risk)的計算值。對於連鎖分析(linkage analysis)，報告中應指出基因重組(genetic recombination)所造成的偽陰性(false negative)或偽陽性率⁵(false positive)。

若閱讀報告者需要自行判讀檢測結果，那麼報告書還須再附加以下資料：例如探針的序列、種類(如基因體、互補DNA、核醣核酸探針[ribo probe]、或寡核苷酸)與來源(如人類或病毒)；引子(primer)的大小和序列、標的基因在染色體上的位置及在各族群之突變率、連鎖探針(linkage probe)之重組發生率、選植載體(cloning vector)、相關的限制內切酶(restriction endonuclease)位置、已知的多型性、及相關文獻等等。必要時，實驗室還需提供各種族或族群的統計資料。

有時分子基因檢測並非用來探討疾病，而是作為法律用途的。這時報告書除了上述之基本要求外，還得滿足特別的規定。譬如親子鑑定報告書必須指明所使用的鑑定方法。如果是使用「短相連重複序列(short tandem repeat; STR)」，則須註明所使用的鑑定系統及鑑定基因點位；如使用「限制片段長度多型性(restriction fragment length polymorphism; RFLP)」，則須註明所使用的基因(如HLADQA1、LDLR、GYPA等等)。不管如何，檢測數據(RFLP、STR、單核苷酸多型性[single nucleotide polymorphism; SNP])必須由兩人分別判讀(以簽名為證)。如果以「相近的對偶基因(closely spaced alleles)」一亦即小於一個相連重覆序列(tandem repeat)一來作

排除 (exclusion) 鑑定，則須以電泳或其他適當的方法進行。此外，還要注意受試者是否接受過異體造血幹細胞移植 (allogeneic hematopoietic progenitor cell transplantation) 或在三個月內輸過血。親子鑑定的報告必須包括各基因系統 (genetic system) 之單一基因排除能力、基因系統總排除能力、親子指數 (paternity index)、綜合親子指數、親子關係概率 (the probability of paternity as a percentage)、計算親子的可能性及對照族群的資料。報告書需有兩位技術人員確認。

分子檢測報告書的警語

除了與檢測項目直接有關的特定內容外，報告書中也應加註適用於所有報告書之警語 (warning)，以善盡告知的責任。

報告書應註明檢測結果及判讀是根據當代之新知及技術而得。如果可行的話，還要附加文獻。雖然臨床醫師憑其專業訓練，就能在看完報告書後作專業處置。然而，臨床醫師的所知不能滿足病人的求知若渴。由於隔行如隔山之故，即便報告書是中文撰寫的，也因術語及專業知識充斥而無濟於事。因此，報告書中要建議受檢者尋求適當的分子醫學諮詢 (counseling)，以便瞭解檢測結果的含意及不確定性。如果受檢者之家族其他成員可因此檢測而受益的話，報告中也應提到，若需要的話，還可建議受試者家屬接受分子醫學諮詢。

分子醫學檢測應儘量使用經衛生機關認證

之「體外診斷用 (for in vitro diagnostic use; IVD)」套組。如果找不到通過衛生機關認證之 IVD 套組，那麼合格的實驗室可使用標示為「限研究用 (research use only; RUO)」之「分析物專用試劑」(analyte specific reagent; ASR) 來作分子檢測。對於這類自行研發的檢測，報告中須依衛生機關之規定註明「本報告僅供參考用」。在美國則可看到以下之陳述：“This test was developed and its performance characteristics determined by [Laboratory name]. It has not been cleared or approved by the U.S. Food and Drug Administration.”⁶

報告的發行和修正

一旦完成檢測報告，則應立刻簽名並發行。檢測報告如果含有判讀的成份在內，一定要有主管或適當的人員簽名。如果檢測報告是由電腦自動產生的，可以不必有簽名，但實驗室仍須在未發行前先確定其正確性⁷。

在對照品之結果尚未證實可被接受前，不應發出檢驗報告。當檢測結果對病人之立即處置有重大影響時，實驗室應建立危險通報值。因此，實驗室應有明文記載這類之品項，而且操作此檢測之技術員也必須熟悉此流程。如果監督者 (supervisor) 不在崗位上，該檢測結果應在 24 小時內讓管理者 (general supervisor) 或主管過目。

基因檢測因為常涉及許多步驟而耗時，所以除了傳染病之外通常不會用在緊急的狀況，也因此報告的發行通常沒有急迫性。然而，合理的時

程還是必須公佈且遵守的，以免測試者產生不必要的焦慮或風險。譬如，沒必要的耽擱而讓作產前基因篩檢 (prenatal diagnosis; PND) 的孕婦遭受情緒上的煎熬甚至增加人工流產的困難，就十分不應該。因此，對於不同的檢測應訂定不同的完成時間 (turnaround time)，並有機制監督報告是否及時完成。

如果因為知識或技術的進步，而改變了原先的判讀時，實驗室 (鑑定單位) 應提供修正版的報告。例如原先被認為是「致病性的突變」，因知識的進展而被歸為「無害的多型性」，那麼原先的報告就應修正。這種情形在某些檢測中不難碰到，譬如纖維性囊腫和血色素沉著病 (hemochromatosis) 的基因檢測^{8,9}。由於一般民眾對分子生物學不夠瞭解，因此報告的發行應盡量避免使用「初步報告 (preliminary report)」和「最終報告 (final report)」的模式。如果一定要用此模式的話，就必須有機制來探討前、後報告不一致的原因。無論採用何種模式，報告的發行都得要有一定的標準程序。

報告發行的對象為送檢之醫師、基因諮詢師、病歷、有時還包括病人本身。病人有時會因保險之考量而自費作檢測並要求報告不要歸檔到病歷裡。在法律允許的情況下，實驗室有責任配合受試者的要求。只要受試者不同意，實驗室絕不可將報告發行給第三者，例如雇主、保險業者、甚至家屬，即使在事實上這麼作是對病人、家屬、或社會有利的。實驗室必須很謹慎地發行報告，因此使用傳真機時要特別小心。甚至在學術論文中也必須小心，以免家族成員的隱私被他

人從家族樹中辨識¹⁰。總之，實驗室應有保密之機制。除非委託受試者同意或依法要求下，實驗室不得提供檢測之任何訊息予他人，以確保受試者之隱私及其他法律賦予之權利。

結語

對於絕大多數的分子醫學檢測項目而言，由於受試者一生只會作一次，然而影響卻是一輩子的。因此實驗室 (鑑定單位) 宜謹慎撰寫報告書。報告書除了要易懂還需兼具可讀性，如此才不會變成一份標示陽性或陰性結果的草率報告。由於醫學知識不斷地進步，臨床醫師的分子醫學知識也必需與日俱進，才不會看不懂報告。總之，必須開立檢驗單的臨床醫師與撰寫報告的分子醫學專科醫師一起進步，那麼報告書的內容對受檢者而言才會達到最大的用處。然而無論如何，我們都不能要求，也不可假設，病人有足夠的知識了解分子醫學檢測報告。因此，「分子醫學諮詢門診」必須要設立，才能達到「以病人為中心的醫療照護」。

引用文獻

1. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/genetests/?db=genetests> (accessed Aug 4, 2010)
2. McGovern MM, Benach M, Zinberg R. Interaction of genetic counselors with molecular genetic testing laboratories: implications for non-geneticist health care providers. *Am J Med Genet A* 2003;119A:297-301.
3. den Dunnen JT, Antonarakis SE. Mutation nomenclature extensions and suggestions to describe complex mutations: a discussion. *Hum Mutat* 2000;15:7-12.
4. Wain HM, Bruford EA, Lovering RC, Lush MJ, Wright MW, Povey S. Guidelines for human gene nomenclature. *Genomics* 2002;79:464-470.
5. Keats BJ, Sherman SL, Morton NE, Robson EB, Buetow KH, Cartwright PE, Chakravarti A, Francke U, Green PP, Ott J. Guidelines for human linkage maps. *An*

- International System for Human Linkage Maps (ISLM, 1990). *Ann Hum Genet* 1991;55:1-6.
6. Graziano C. Disclaimer now needed for analyte-specific reagents. *CAP Today*. 1998;12:5, 8, 11.
 7. Standards for parentage testing laboratories. Bethesda, MD: AABB 2003:6.4.
 8. Strom CM, Crossley B, Redman JB, Buller A, Quan F, Peng M, McGinnis M, Sun W. Cystic fibrosis screening: lessons learned from the first 320,000 patients. *Genet Med* 2004;6:136-140.
 9. Jeffrey GP, Adams PC. Pitfalls in the genetic diagnosis of hereditary hemochromatosis. *Genet Test* 2000;4:143-146.
 10. Blumberg LJ, Nichols LM. The Health Insurance Portability and Accountability Act of 1996: summary of provisions and anticipated effects. *J Med Pract Manage* 1998;14:13-18.



生物醫學

BIOMEDICINE JOURNAL