

出國報告（出國類別：進修）

## 佛羅里達州醫院 血液病理進修報告

服務機關：台中榮總病理檢驗部

姓名職稱：王任卿醫師

派赴國家：美國 佛羅里達州醫院

出國期間：105 年 08 月 01 日至

106 年 07 月 31 日

報告日期：105 年 08 月 11 日

## 目錄

摘要.....	3
一、 目的.....	5
二、 過程.....	6
三、 心得.....	11
四、 建議事項.....	14

## 摘要

隨著分子病理技術的進展，腫瘤的分類也隨之複雜化。根據 2008 年世界衛生組織的腫瘤分類版本，血液科的腫瘤分類包括六十多種淋巴癌和六十多種的骨髓性增生腫瘤；到 2016 的最新分類版本已經包括九十多種的淋巴癌和七十多種的骨髓性增生腫瘤！除了對疾病有更深層的認知，分類的複雜化也是分子診斷與個人化醫療時代的趨勢。除了診斷，分子檢查也和預後的分類相關，以往和預後相關的檢驗多用螢光原位雜交(FISH)的方法檢測，但是次世代基因定序(next-generation sequencing, NGS)漸漸取代螢光原位雜交成為主要的檢測方法。為了跟上 2016 WHO 血液腫瘤分類的腳步與了解分子病理在血液腫瘤的應用，提供更好的血液病理診斷服務，職決定出國進修。佛州醫院的血液病理教授張崇哲教授曾多次在台灣病理學會發表演說，也發表過上百篇的優質論文，在詹以吉主任的引薦下，張教授也曾數度至台中榮總病理部發表演講與分享他在美國所診斷的病例。除了有豐富的血液病理與分子診斷相關的經驗，最重要的是語言沒有隔閡！所以佛州醫院就理所當然地成了職進修血液病理的首選醫院！在佛州醫院進修的這一年，除了跟隨指導教授張崇哲教授檢閱每日血液病理相關診斷的病例，也一併至實驗室內見習分子病理的操作過程。除了平日學習診斷血液病理的相關病例與實驗室見習，職這一年也一併參加了幾個病理和血液病理相關的國際會議與教學課程，包括在德州聖安東尼奧舉辦的 2017 USCAP(美加聯合病理年會)、在瑞士巴賽爾舉辦的 2016 EAHP(歐洲血液病理年會)，以及康奈爾大學醫學院每年都會在佛州邁阿密舉辦的血液病理教學和 USCAP 在加州棕櫚泉互動多頭顯微鏡教學中心舉辦的腸胃道淋巴癌教學課

程。進修的這一年遇到的種種病例、參與佛州分子病理實驗室的教育訓練和參加課的國際會議和教學課程，大大充實了血液病理相關的知識，對於美國社會和醫院的人文環境也有一點初步的認識。

關鍵字: 佛州醫院，血液病理。

## 一、目的

從軟組織腫瘤到上皮性腫瘤，WHO 的腫瘤分類趨向越來越複雜，血液腫瘤也不例外，和以前職當住院醫師的知識相比，血液科的腫瘤 WHO 認可的分類至少多了數十種。根據 2008 年世界衛生組織的腫瘤分類版本，有六十多種淋巴癌和六十多種的骨髓性增生腫瘤到 2016 的最新分類版本已經擴張膨脹包括九十多種的淋巴癌和七十多種的骨髓性增生腫瘤!之所以有這樣的膨脹無非是因為對疾病有更深入的了解，例如增生細胞的來源、病程與預後都會影響血液病理醫師決定將疾病放入哪一個合適的診斷，比如 EBV positive diffuse large B cell lymphoma 和 EBV positive mucocutaneous ulcer 來源都是 EBV 感染的 B 淋巴球增生，小切片的組織學變化也很類似，但是 EBV positive diffuse large B cell lymphoma 與後就比 EBV positive mucocutaneous ulcer 來得差很多，EBV-positive mucocutaneous ulcer 是 WHO 在 2016 年的版本才列上的非典型淋巴球增生性診斷。EBV positive diffuse large B cell lymphoma 是確定需要化療的惡性腫瘤，但是 EBV positive mucocutaneous ulcer 卻是因老化免疫力下降產生的自限性疾病。所以除了組織病理及免疫化學的變化，臨床的病程進展對於疾病的分類也是必須納入考量的因素之一，血液腫瘤的分類是一個病理和臨床必須密切合作才能完成的事。在中榮病檢部每年有超過 150 例的檢體被診斷惡性的血液科腫瘤，包括各種淋巴癌、急性白血病、以及組織球和樹突細胞腫瘤，了解與嫻熟這些分類不只對臨床治療有決定性的影響，詳細的診斷分類對未來的血液腫瘤研究也是重要的資訊。

隨著分子病理診斷技術的進步，現代的醫療越來越了解疾病的基因變化，分子病理檢查也是診斷血液腫瘤不可或缺的方法。不管是診斷或是預後，分子病理檢查都提供強

而有力的資訊影響診斷及病人的預後，比如 PML-RARA, t(8;21), t(16;16) 這三項變異只要在骨髓檢體發現，即使不成熟的血球母細胞不足所有有核細胞的 20% (一般急性骨髓性白血病的診斷準)，這樣的檢體仍能診斷成急性骨髓性白血病 (acute myeloid leukemia)。而同樣是瀰漫型大 B 細胞淋巴癌 (diffuse large B cell lymphoma)，如果有 c-myc 和 BCL2 的轉位，則是預後不佳，R-CHOP 的化療配方可能沒辦法有效延長病人的預後，這類的病人大約佔瀰漫型大 B 細胞淋巴癌 5-10%，必須考慮 R-CHOP 以外的治療。此次進修的目的是了解這些血液腫瘤分類在組織學上的特徵與變異，以及分子病理診斷在血液科腫瘤上的應用。

## 二、過程

### 佛州醫院 臨床

張教授在美國佛州醫院負責骨髓切片、流式細胞檢驗(flow cytometry)、分子病理報告、分子病理實驗室的管理以及各式困難淋巴結切片的諮詢。美國的病理實驗室和台灣最大的不同是他們是集中的 **central lab!**所有非研究的檢驗與病理檢查，即使是外送其他醫院或是商業型的私人實驗室做檢驗，最後的結果仍然必須經由佛州醫院的病理醫師判讀過後重新發放佛州醫院院內正式留檔的病理報告。這樣的好處在研究資料蒐集階段時最能展現，職在佛州醫院與張教授研究的主題包括急性骨髓性白血病與多發性骨髓瘤，只需要查詢一份原始診斷或是復發診斷的電子檔病理報告就能得到染色體核型

(karyotype)、免疫螢光(FISH)、骨髓抹片(smear)、和切片診斷等所有研究需要的資料和結果，不用千辛萬苦的調出病歷把它翻一遍才能找到需要的外院檢驗結果，也不用擔心檢驗結果必須在某科或是某醫師的科內或是私人電腦中才能找得到。這也是為什麼22位病理醫師處理七萬件外科病理檢體仍然會抱怨報告發不完的原因!(不過，抱怨歸抱怨他們在美國住的可都是高級社區裡有游泳池的大別墅，開的都是高級大賓士等級的車…)任何人的研究只要經過IRB審核通過，病理報告上的資料每個人都可以查閱得到也都能使用在資料的蒐集上!

骨髓切片是血液科疾病重要的檢查項目，主要包括了抹片、切片、流式細胞儀檢查(flow cytometry)、以及周邊血液抹片，如果是懷疑惡性腫瘤或是骨髓造血不良症候群(myelodysplasia)還會再加上染色體核型(karyotype)和免疫螢光(FISH)。因為人力及成本的考量，佛州醫院將染色體核型和免疫螢光的檢驗外送至私人實驗室執行，但是如前所述，一旦收到外送實驗室的報告，負責的病理醫師也會馬上復閱並追加在骨髓切片的院內病理報告中。而流式細胞儀是骨髓切片用來診斷minimal residual disease的方法。佛州醫院與約翰霍普金斯醫院在這兩年的期間特別針對兒科急性淋巴球性白血病做了兩家醫院流式細胞儀的檢驗比對，也在張教授的指導下整理這些病例並且把不符合病例的檔案重新判讀。除了診斷必須的檢驗，與治療及預後相關的分子病理檢查佛州醫院也做得非常詳盡，這是和台灣的醫療不同的地方。

除了詳細的分子病理檢驗之外，在臨床上，骨髓切片是在病人全身麻醉的狀態下經由電腦斷層取樣(CT-guided biopsy)! 相比之下，台灣的醫師還真是刻苦耐勞，病理醫師冒著診斷項目給付不足的情況下要冒著診斷的風險，而臨床醫師也是受限於給付額度，

同樣要冒著處置安全性的風險! 還有另外一點值得一提，骨髓切片因為含有骨組織，所以檢體必須經過脫鈣軟化後才能進行組織處理及切片，比較便宜傳統的方法是經由酸性溶液，雖然便宜卻是會對骨髓組織上的蛋白質和 DNA 造成非常嚴重的破壞，免疫組織化學染色勉強還可行，但是 DNA 的分子病理檢查幾乎是不可能，最近幾年佛州醫院的骨髓切片脫鈣液已改採用 EDTA 脫鈣液，以避免強酸的破壞，進而影響診斷及預後的評估，EDTA 脫鈣液的最大缺點就是比傳統的酸性脫鈣液昂貴，所需的脫鈣時間也比較長。

在佛州醫院淋巴結切片很常使用 needle biopsy 作為取得檢體的方法，原因也在於使用流式細胞儀做為第一線的診斷工具。流式細胞儀在檢體量少時是一個可以迅速決定檢體裡是否有同源性淋巴球增生 (clonal lymphocytes proliferation) 的好方法，不僅比 IHC 準確，更是比 PCR-based 檢測 T 及 B 淋巴球同源性增生的方法更有效率!

每兩周血液科醫師、血液病理醫師、和放射科醫師會一起開聯合討論會。病理部的切片會由血液病理醫師復閱後經由顯微掃描儲存成數位檔供開會時使用。這樣的好處是可以隨時有整張切片在開會期間供病理醫師影像來回答臨床醫師的問題!如果有全面的數位影像儲存，可以避免新切片造成蠟塊組織的消耗，教學及院際間的交流也可以透過網路用數位檔的方式，更迅速有效率。尤其是院際間的交流，在參加歐洲血液病理年會期間，也聽過總院的血液病理醫師利用數位影像系統支援其他醫院的血液病理切片診斷!



佛州醫院的病理實驗室有很多個不同部門，除了一棟三層樓的主要建築之外，在病房大樓和開刀房所在的位置還有一整層二樓的空間都是病理檢驗部的實驗室。進修期間比較常跑的實驗室包括流式細胞儀實驗室和分子病理實驗室。流式細胞儀實驗室總共有三台 ten-color 流式細胞儀，由於所有的檢體必須是新鮮送到實驗室後馬上處理，實驗室從早上 6:00 就開始有技術人員值班，一直到晚上 11:00，檢體先由一位技術人員先做抹片及分類計數，再繼續做流式細胞儀檢驗。每日檢體量約在 30-50 件之間，由負責血液病理的三位醫師輪流發報告。職在佛州醫院的研究主題和急性骨髓性白血病的流式細胞儀檢查結果有關，由於佛州醫院流式細胞儀的檢查結果只能使用原廠提供的判讀軟體複閱，所以蒐集資料的時間只能是流式細胞儀實驗室休假的期間，有點不大方便。如果能使用比較開放的系統，在檔案儲存和共享方面應該會比較順利。

佛州醫院分子病理實驗室有三台高階的檢查儀器，包括兩台次世代基因定序儀（分屬兩家不同的公司 Illumina 和 Ion torrent）、一台 Digital PCR，進修期間適逢實驗室的教育訓練，所以也和技術人員一起上課操作過幾次儀器。參加過美加病理年會(2017 USCAP)和康乃爾大學醫院舉辦的血液腫瘤教育訓練課程後，深深感受到次世代基因定序完全是未來血液腫瘤檢驗的趨勢，除了更靈敏、更準確、當然也更花錢。但是對於免疫螢光檢查是必做的基本診斷和預後項目的佛州醫院來說，五項免疫螢光的花費就相當於次世代基因定序儀跑一次 50 個基因的檢驗，其實次世代基因定序反而比免疫螢光更划算。也許五年後次世代基因定序就是美國醫院血液腫瘤的基礎必備檢驗。

在這一年的進修期間也自費參加了幾個國際型會議和教學課程，敘述如下：

### 2016 EAHP and SH (European Association for Haematopathology and the Society for Hematopathology)

歐洲血液病理年會，應該是血液病理界參加人數最多的國際型會議。兩年舉辦一次，議程一周，每年都會挑選一個主題，除了研究報告之外也有病例討論，所有病例(幾百個)的切片都是全片數位化影像儲存在雲端提供給參加會議的會員瀏覽。

### 2017 USCAP

美國加拿大病理年會，每年舉辦一次，議程九天。這個也是最多病理醫師參加的國際型會議，每年參加的人數應該超過 5000 人。除了各個次專科會議以外，有很多教學課程的選擇(需要額外付費，三小時的課程大約 100 美金)，這個會議建議中榮病理部每年都應該輪流派人參加，並於科內分享上課內容。

### 2017 Weill Cornell Medicine Department of Pathology and Laboratory Medicine, Tutorial on Neoplastic Hematopathology

康乃爾大學醫院舉辦的血液腫瘤課程，每年一月都會在邁阿密舉辦，教學內容涵蓋基礎知識和最新發展。授課的老師常常就是 WHO 的作者，雖然是針對美國的醫師舉辦的課程，可是因為這個課程的口碑良好，報名的人也來自世界各地，沒有早點報名還搶不到名額！這個課程希望自己能至少五年要去上一次，更新知識才能提供更好的診斷服務。

### USCAP Interactive Microscope Center in Palm Spring, California

美加病理學會在加州棕櫚泉的閱片教學中心，設備優良，每兩周會有不同主題的閱片

教學，課程三天，老師直接帶學員看片，可以看到許多少見病例切片，是以切片為基礎的學習，非常實用!

### 三、心得

1. 「員工是企業最大的資產」這句話在這一年有很深的體認!在參加美加病理聯合年會和康乃爾大學的血液腫瘤病理教學會議時會和各地來的醫師午餐交流，職才了解到美國和歐洲較大型的醫院都會提供醫師每年參加國際會議約一周內的短期進修假期和 800 至 1000 美金不等的補助，即使是沒有論文發表或是張貼海報的單純教學會議也能申請。不單只有主治醫師，連住院醫師也都能享有這樣的補助!因為醫學的進展一日千里，各個領域都需要隨時能補充新知，才能提供更好的服務，但是在醫院爆肝工作的同時實在很難再有時間隨時汲取新知，而參加國際會議是在短時間內了解最新發展的好方法!建議醫院也可以提供這樣的補助，讓員工更有動力機會參加國際會議以提升自己的能力，員工的能力提升了才會轉化成企業獲利的提升!職在這一年參加的會議與教學課程，國際會議的報名費至少 300 美金起跳，比如 EAHP 需要 880 美金，USCAP 大約 400 美金，特定課程的報名費另計，通常三個小時的課程至少 100 美金，九天參加下來的報名費用也至少 1000 美金。至於教學性質的課程如康乃爾大學醫學院血液腫瘤病理課程則是一周 1400 美金，棕櫚泉的 USCAP 多頭顯微鏡互動教學中心的課程三天約 400 美金，這還不包括衍生必須自付的食宿費用。雖然報名費用所費不貲，但是教學的

老師所準備的內容絕對是值回票價，比如 USCAP、EAHP、和康乃爾大學醫學院血液腫瘤病理課程的講者常常就是 WHO 腫瘤分類的作者為大家講解最新的分類和研究進展！而職這 10 年在中榮看到的腸胃道淋巴癌病例和種類還不如在棕櫚泉三天的腸胃道淋巴癌課程來得多！雖然報名費用以台灣的醫師薪水收入來說算是昂貴，但是學習到的內容絕對值得！雖然金錢不是萬能但是它可以幫忙買到最新的知識。如果醫院能提供院內醫師定期參加這國際會議或是教學會議的補助，將是一項很好的福利也是短期間內有效提升員工能力(以期能做更多的服務…)的好方法！

2. 除了醫師，醫檢人員是支撐良好病理檢驗的基石之一！細心並且有經驗的醫檢人員可以避免許多嘗試錯誤發生。雖然在病理檢驗的某些領域已經有自動化的發展，例如特殊染色、組織免疫染色、和免疫螢光染色都已經有自動染色機上市，但是出了問題的除錯過程還是需要有經驗的醫檢人員！一份病理報告的產生，除了病理醫師的知識與經驗，醫檢人員對整個過程也是貢獻良多不可取代！

3. 醫療服務的供給常常需要各科的合作才能提供完整的服務給病人，這就需要良好的溝通技巧。每個科別在現今有限的行醫制度下，尤其是在台灣的健保給付「輕診斷重治療」的傾斜下，都可能在必須消耗人力與金錢的檢驗有不足的地方，尤其是健保不給付但是偏偏對診斷和預後很重要的檢驗，憤怒與酸言酸語是特別不成熟的行為，在有限的資源下理性溝通找出雙方能力與需求的交集才是最好的解決辦法。

4. 數位化影像的時代也讓院際間的交流與支援更方便。缺點在於大量掃描影片的機器所費不貲，影像檔案也很巨大，儲存起來也是一筆不小的費用！雖然掃描機器昂貴但是專業的人力更昂貴，所以有些國外較小型的醫院寧可買掃描機器將某部分缺乏專科的切片診斷交由合作的醫院診斷！而台灣的醫檢人力和病理醫師人力和國外相比廉價許多，而向國內專家諮詢的路程也並非難以企及，遠距支援可能在國內的應用較少！未來若能使用數位影像大量儲存時，可以考慮將這些數據和辨識軟體工程師合作發展診斷自動化。

5. 美國是「自由」的社會，台灣則是「平等」的社會。自由的原因是因為只要有能(保險給付)，就能使用高階的檢驗追求的是更正確的診斷、預測預後和治療，私人保險給付的範圍也因繳交的費用而異，對於某些私人醫院來說，當費用不是首要考量時，診斷的極致追求和預後的預測可以比較無後顧之憂地使用高階的儀器來輔助。這樣的保險制度當然也讓生技產業隨之蓬勃發展，畢竟商業化總是追求利潤，沒有利潤能追求自然也吸引不到大量的人力投入相關的產業(總不能天真的以為靠的是醫德…)。缺點當然就是昂貴的醫療服務不是人人負擔得起，所以無法負擔醫療費用而破產時有所聞，即使是美國副總統的兒子也會因為經濟因素無法負擔生重病的醫療費用！台灣的醫療最大的優點是便宜，這也是最大的致命傷，當提到更高階的診斷與治療的發展時，給付與政策的限制重重，政策與制度讓每個人平等的便宜享用健保資源，但是這也重傷長遠的醫療與生技發展(沒錢沒人講發展其實有諷刺…)。對於自費檢驗和醫療的開放制度應該要訂定更好的辦法而不應只是一味設限。

#### 四、建議事項

1. 鼓勵與補助年輕醫師參加國際型會議。
2. 脫鈣液改採用 EDTA，避免強酸破壞分子病理的檢測標的物。
3. 病檢部懷疑淋巴癌的體液細胞學及淋巴結切片檢體可以考慮在有給付的前提下先採用流式細胞儀做檢驗，以增加診斷率。
4. 發展 T and B lymphocytes clonality 的檢驗。對淋巴癌的診斷影響甚鉅。
5. 數位式影像系統能提供病理醫師、病人與臨床醫師病理影像，可以避免檢體因重新切片的消耗，也提供更全面與詳細的教學、研究與其他醫院交流的病理檔案。
6. 發展分子病理檢驗，例如次世代基因定序，這是未來的趨勢,也是個人化醫療的基石!