

出國報告

(出國類別：進修)

史隆·凱特林癌症中心 胸腔病理進修報告

服務機關：台北榮民總醫院

姓名職稱：契約主治醫師 葉奕成

派赴國家：美國

出國期間：100 年 8 月 1 日至 101 年 7 月 31 日

報告日期：101 年 8 月 29 日

摘要

近幾年關於肺癌的病理進展十分迅速，不僅發現許多致病的基因突變，全新的肺腺癌病理分類系統也於去年提出。病理醫師必須不斷學習新知，才能提供病人與臨床醫師最好的服務。這次到美國史隆·凱特林癌症中心進修一年，在胸腔病理界的泰斗 Dr. Travis 及外科醫師 Dr. Adusumilli 的指導下，不僅學習病理的診斷技能與知識，熟悉新的肺腺癌 IASLC/ATS/ERS 分類系統，同時也應用這個分類系統進行了兩個關於肺腺癌的研究計劃。期待返院後能應用所學，有助本院胸腔病理的服務與研究。

關鍵字：胸腔病理、肺腺癌

目次

目的	-----	第 4 頁
過程	-----	第 5-6 頁
心得	-----	第 6-7 頁
建議	-----	第 8 頁
附錄	-----	第 9-10 頁

一、目的

肺癌為國人十大癌症死因之首，近來關於肺癌的研究有突破性的進展，其中尤以肺癌中最常見的組織亞型－肺腺癌的研究成果最令人振奮。在過去這幾年中，學者們發現了數種肺腺癌關鍵性的基因變異，包括 EGFR 基因突變、KRAS 基因突變，以及 EML4-ALK 基因融合變異等等。這些發現不僅僅讓我們對肺腺癌的致病機轉有更深入的了解，而且目前在臨床上已有新開發的標靶藥物可針對這些基因突變做有效的治療。這些進展讓肺癌的治療進入一個全新的領域－也就是所謂的「個人化醫療」的時代。在「個人化醫療」的治療策略中，醫師會針對每一位病人的腫瘤所帶有的特定基因突變，選擇最有效的治療方式，而不是一視同仁地使用同樣的藥物來治療。

病理醫師在肺癌的個人化醫療中扮演著關鍵性的角色。首先，病理醫師必須能準確地診斷肺癌的組織型態，尤其要區分肺癌最常見的兩種組織亞型：肺腺癌及鱗狀上皮癌。因為 EGFR 基因突變、KRAS 基因突變、以及 EML4-ALK 基因融合變異幾乎都僅出現於肺腺癌，而極罕見於鱗狀上皮癌。因此只有肺腺癌的病人才需進行基因檢測，鱗狀上皮癌的病人通常則不建議做基因檢測。

其次，IASLC/ATS/ERS 三個組織於 2011 年聯合提出了一個全新的肺腺癌分類系統。在此分類系統中，肺腺癌的分類將以其組織學的生長型態做分類的依據，分成 Lepidic、Acinar、Papillary、Micropapillary 及 Solid predominant 五大組織亞型。IASLC/ATS/ERS 分類亦根據肺腺癌的基質侵犯(stromal invasion)程度，將基質侵犯小於 5 mm 的肺腺癌定義為 Minimally invasive adenocarcinoma。這個全新的分類系統不僅與不同的基因突變有相關性，而且亦可以用來預測病人的預後。目前已有數個獨立研究證實此分類系統的有效性。病理醫師在 IASLC/ATS/ERS 分類系統中具有舉足輕重的角色，病理醫師必須對肺腺癌的組織生長型態做詳細的分析，才能做出正確的分類。

這次進修的主要目的是學習最新的肺癌病理知識，包括肺腺癌及鱗狀上皮癌的診斷標準、IASLC/ATS/ERS 分類系統，以及肺腺癌的基因變異等等，希望能與國際同步，提供病人及臨床醫師最佳的服務。

二、過程

我很幸運地可以到美國紐約的史隆·凱特林癌症中心進行為期一年的進修。史隆·凱特林癌症中心是美國首屈一指的癌症醫院及研究機構，臨床服務及研究表現均具世界第一流水準。我在史隆·凱特林癌症中心的指導老師有兩位，一位是病理醫師 Dr. Travis，另一位則是外科醫師 Dr. Adusumilli。Dr. Travis 是胸腔病理界的泰斗，亦是 IASLC/ATS/ERS 肺腺癌分類系統工作小組的主要召集人，而 Dr. Adusumilli 則是胸腔外科的後起新秀，研究的主要興趣是胸腔間皮癌(mesothelioma)的免疫療法及肺腺癌的治療。

在史隆·凱特林癌症中心的進修內容有兩大面向。首先是扮演觀察員的角色，學習病理的診斷知識及技能。這一部份主要是跟隨 Dr. Travis 閱讀病理玻片及簽發病理報告。由於史隆·凱特林癌症中心是癌症專門醫院，每天都有數例肺癌手術進行，因此病理標本數量相當龐大，有很多的機會可以學習肺癌的病理診斷知識。此外，史隆·凱特林癌症中心也是間皮癌治療的重鎮，因此也經常可以接觸到台灣很少見的間皮癌手術切除標本及病理玻片。更難得的是，Dr. Travis 本身是舉世知名的病理醫師，因此每天都有許多從世界各地寄來做病理諮詢的困難診斷病例。這些困難診斷病例包羅萬象，從間質性肺病(interstitial lung disease)、胸腺瘤(thymoma)、內分泌瘤(neuroendocrine tumor)到良性及惡性的肺部腫瘤都有，可說涵蓋了整個胸腔病理的範疇。此外，Dr. Travis 也收集了非常豐富的病理教學片資料庫，可以供進修的病理醫師學習。

史隆·凱特林癌症中心的病理部規模相當龐大，光是主治醫師就有 50 位之多，其中專責胸腔病理的醫師就有四位。病理部有非常完善的教學課程，每天中午都安排各次專科主治醫師做一小時的教學。教學的方式包括演講授課及實際閱片教學，內容都是與日常病理診斷密切相關的知識與技能。除了中午的固定教學課程之外，各次專科還會每週舉行共識會議(consensus meeting)，討論困難病例。從這些教學課程及會議中，我不僅可以學習到胸腔病理的知識，也可以接觸到其他病理次專科的內容，使我受益良多。

在史隆·凱特林癌症中心進修的另一重點是扮演研究員的角色，參與研究計劃的進行。在這一年中我負責了兩個研究計畫，都是與肺腺癌病理相關的研究。第一個計畫是關於 IASLC/ATS/ERS 分類於冷凍切片(frozen section)的應用，第二個計畫則是 IASLC/ATS/ERS 分類與肺腺癌淋巴轉移的相關性。目前這兩個計畫大部份的工作均已完成，第一個計畫的部份結果已於今年三月的 USCAP 大會以壁報型式發表(附錄圖一)，其餘部份將待統計分析結果完成之後再進行投稿。

這一年的進修過程中，我也很幸運地有機會參與數個國際性的病理會議。除了參加今年三月在溫哥華的 USCAP 大會之外，由於肺臟病理協會(pulmonary pathology society)的雙年會也正好在史隆·凱特林癌症中心舉辦，我也可以非常方便地參加這個會議。此外，這一屆的間皮癌及間質性肺病國際共識小組會議也剛好在史隆·凱特林癌症中心舉辦，非常感謝 Dr. Travis 讓我出席。

三、心得

這一年的進修真的讓我學到很多。除了要感謝 Dr. Travis 及 Dr. Adusumilli 熱心的指導之外，也要特別感謝台北榮總病理部何明德主任與周德盈主任的支持與鼓勵。此外，史隆·凱特林癌症中心的工作夥伴，特別是我的好友—似鳥純一醫師與門田球一醫師，他們在這一年中不管是工作方面還是生活方面都給了我非常多的幫助，在此衷心地感謝他們。

史隆·凱特林癌症中心是一個臨床服務與基礎研究並重的機構，更了不起的是它能夠將這兩者完美地融合在一起。臨床醫師可以很方便地與基礎科學的專家合作，進行他們並不熟悉的基礎科學研究；相反地，基礎研究的成果也可以很順暢地與臨床醫師合作進入臨床試驗，病人可以在這邊接受許多具有潛力的最新療法。臨床服務與基礎研究的完美配合，是這個癌症中心之所以能達到世界第一流水準的關鍵。

就病理部門來說，比較史隆·凱特林癌症中心與台北榮總兩間醫院，我覺得最大的差異處是於在人員的編制。史隆·凱特林癌症中心的病理部一年的標本數量其實和

台北榮總病理部門相差不多，都是五萬件左右，但是史隆·凱特林癌症中心的病理部主治醫師有 50 位，台北榮總病理部門則只有 13 位。人力方面的巨大差距所造成的直接影響就是台北榮總的病理主治醫師花在臨床服務的時間大約是史隆·凱特林癌症中心四倍之多，因此也相對壓縮了能用於教學與研究的時間。另一個影響則是史隆·凱特林癌症中心的病理主治醫師能更專精於自己負責的領域。例如以胸腔病理來說，史隆·凱特林癌症中心有四位主治醫師，各自有他們在胸腔病理中專精的次領域(例如細胞學、內分泌腫瘤等等)，而在台北榮總的胸腔病理醫師則必須負責整個胸腔病理領域，範圍廣大自然相對難以專精。

就病理部門的設備來說，史隆·凱特林癌症中心擁有許多先進的設備。首先，史隆·凱特林癌症中心的病理部配有數台高速病理玻片全像掃描機(附錄圖二)，這些玻片全像掃描機可以迅速地將病理玻片以高倍率掃描儲存成電子檔(附錄圖三)。它的用途十分廣泛，不僅可以用於院外複閱的玻片建檔、教學片建檔，也可以用於會議、遠距病理諮詢等等，此外也是病理研究的利器。

史隆·凱特林癌症中心病理部另一項先進的儀器是可用於檢測基因突變的質譜儀。使用質譜儀可以同時檢測多種不同的基因突變，相當節省人力及時間。例如史隆·凱特林癌症中心所使用的質譜儀目前一次會檢測 8 個基因(AKT1, BRAF, EGFR, ERBB2, KRAS, MEK((MAP2K1), NRAS 及 PIK3CA)、34 種常見的突變位置，不僅僅可應用於肺癌基因檢測，其他癌症如黑色素瘤、大腸癌等也可用同一項檢驗來測試，非常方便省事，日後如果想再增加檢測項目也很容易。

四、 建議事項

這次出國進修最深切的感受就是美國與台灣的醫院在資源方面的巨大差距。史隆·凱特林癌症中心不論是人力資源、儀器設備或是研發資金都遠非台灣的醫院或是研究機構所能比擬。如果台灣有意在生醫研究方面與這些頂尖研究機構一較雄長，資源的整合是相當關鍵的一環。唯有整合全國的資源，避免重複或浪費的投資，才有可能在現今如此競爭的生醫研究領域中脫穎而出。

此外，史隆·凱特林癌症中心臨床與基礎研究的密切合作關係，也是很值得我們借鏡的地方。基礎科學原非臨床醫師所長，繁重的臨床工作更讓臨床醫師難以挪出時間從事基礎實驗。若能與基礎科學領域的專家通力合作，各展所長，相信更能擴展研究的廣度及深度。

圖一：發表於 2012 年 USCAP 大會的壁報

Accuracy of Frozen Sections (FS) in Predicting Predominant Histologic Subtype and Presence/Absence of Micropapillary and Solid Patterns in Lung Adenocarcinoma (ADC) ≤ 3 cm

Yi-Chen Yeh^{1,2}, Junichi Niihori^{1,2}, Akiko Yoshizawa^{1,2}, Camelia S. Sima³, Valerie W. Rusch², Prasad S. Adusumilli², William D. Travis¹

¹Department of Pathology, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, New York

²Division of Thoracic Service, Department of Surgery, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, New York

³Department of Epidemiology & Biostatistics, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, New York

Table 1. Interobserver agreement in FS interpretation

Parameters	% of cases all pathologists agreed (95% CI)	Kappa
Predominant histology	64% (48% - 77%)	0.682
Presence/absence of histologic pattern		
Lepidic	72% (59% - 84%)	0.632
Acinar	82% (69% - 91%)	0.537
Papillary	76% (62% - 87%)	0.679
Micropapillary	76% (62% - 87%)	0.650
Solid	84% (71% - 93%)	0.737

Table 2. Accuracy of frozen sections in predicting histology in permanent sections

Parameters	Accuracy (95% CI)	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	Kappa
Predominant histology	66% (64-73%)	N/A	N/A	0.577
Presence/absence of histologic pattern				
Lepidic	80% (75-84%)	75% (69-80%)	91% (84-96%)	0.575
Acinar	86% (85-92%)	90% (88-93%)	67% (55-80%)	0.237
Papillary	72% (66-77%)	71% (65-76%)	78% (68-86%)	0.306
Micropapillary	68% (63-73%)	37% (30-45%)	94% (90-97%)	0.328
Solid	85% (81-89%)	86% (81-90%)	86% (83-88%)	0.678

Table 3. Reasons for discrepancy between FS interpretation and final diagnosis

Parameters	Number of each type of errors (percentage)			Total
	Sampling error	Interpretation error	Sampling + Interpretation error	
Predominant histology	59 (69.4%)	17 (20.0%)	9 (10.6%)	85 (100%)
Presence/absence of histologic pattern				
Lepidic	36 (66.7%)	18 (33.3%)	0 (0%)	54 (100%)
Acinar	22 (73.3%)	8 (26.7%)	0 (0%)	30 (100%)
Papillary	45 (68.2%)	21 (31.8%)	0 (0%)	66 (100%)
Micropapillary	48 (62.3%)	29 (37.7%)	0 (0%)	77 (100%)
Solid	26 (72.2%)	10 (27.8%)	0 (0%)	36 (100%)

Background

In lung ADC ≤ 3 cm, the choice between limited resection vs anatomical resection is an important decision. The accuracy of frozen sections (FS) in predicting histologic subtype and presence/absence of micropapillary and solid patterns is not well established. The aim of this study is to investigate the accuracy of FS to predict histology in final diagnosis, and to analyze the reasons for discrepancies between FS and final diagnosis. Interobserver agreement is also evaluated.

Materials and methods

378 surgically resected stage I lung ADC were included in the study. All tumors are ≤ 3 cm. FS slides were examined for predominant histologic subtype and presence/absence of lepidic, acinar, papillary, micropapillary and solid patterns. The results were compared with final diagnosis in permanent sections. The reason for discrepancy between FS and final diagnosis was determined by comparing FS slides with permanent sections. FS slides were examined by three pathologists independently. Kappa statistic was used to measure the degree of agreement. Kaplan-Meier method and log rank test were used for survival analysis.

Results

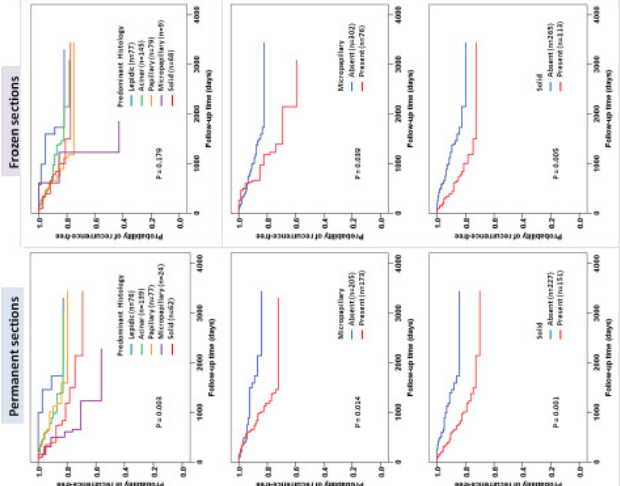
The interobserver agreement for FS interpretation between three pathologists was summarized in Table 1. There were substantial agreement on predominant histologic subtype (Kappa = 0.682), as well as presence/absence of lepidic, papillary, micropapillary and solid patterns (Kappa = 0.632, 0.679, 0.650 and 0.737, respectively).

The accuracy of FS in predicting histology in final diagnosis was summarized in Table 2. For predominant histologic subtype, the accuracy was 66% (Kappa = 0.577). For presence/absence of histologic pattern, the accuracy was 80% for lepidic, 86% for acinar, 72% for papillary, 68% for micropapillary and 85% for solid pattern. Frozen sections were not sensitive in identifying micropapillary and solid pattern (sensitivity = 37% and 65%, respectively). However, the specificity was quite high (94% and 96% for micropapillary and solid pattern, respectively).

The reasons for discrepancy between FS and final diagnosis were summarized in Table 3. Sampling errors were the major cause for discrepancy, which accounted for 62.3% to 73.3% of errors. Interpretation errors were less common, which accounted for 20.0% to 37.7% of errors.

The correlation between patient prognosis and tumor histology was shown in Figure 1. In permanent sections, both predominant histologic subtype and presence/absence of micropapillary and solid pattern were correlated with disease recurrence. In frozen sections, predominant histologic subtype did not provide stratification about disease recurrence. However, the presence/absence of micropapillary and solid pattern in frozen sections still helped stratify patients with respect to their risk of recurrence.

Figure 1.



Conclusion

The interobserver agreement for FS interpretation is satisfactory in regard to predominant ADC histologic subtype and presence/absence of the major histologic patterns. There is moderate agreement on predominant histologic subtype between FS and final diagnosis. However, the presence/absence of micropapillary and solid pattern in frozen sections still helped stratify patients with respect to their risk of recurrence. However, the value is limited by low sensitivity, especially for micropapillary pattern.

圖二：玻片全像掃描機



圖三：全像掃描的玻片

