

出國報告（出國類別：進修）

# 皮膚疾病之病理診斷與黑色素細胞 瘤之分子診斷及基礎研究

服務機關：臺灣大學醫學院附設醫院

姓名職稱：廖肇裕主治醫師

派赴國家：美國

出國期間：民國 104 年 12 月 24 日至民國 105 年 12 月 20 日

報告日期：民國 105 年 12 月 26 日

## 摘要:

本人於民國 104 年 12 月至加州大學舊金山分校皮膚病理中心進修皮膚病理。在一年的過程中，藉由參與他們平日的診斷活動以及教學課程學習到各類皮膚疾病的病理特徵，以及良性及惡性黑色素細胞腫瘤的診斷技巧及分子病理發現，由於此中心是全美知名的皮膚病理諮詢診斷中心，我也從許多的諮詢案例中大大增廣了見聞並充實了皮膚病理的知識。另外也接觸到此中心針對惡性黑色素細胞瘤之困難診斷案例開發出來的螢光原位雜合及染色體基因晶片分析檢查。最後從他們的黑色素細胞瘤研究團隊會議中，我也學習到了目前關於黑色素細胞瘤的研究發展方向。

## 目次:

壹、	目的-----	第 1 頁
	一、皮膚病理之專業訓練	
	二、黑色素細胞腫瘤之病理診斷及基礎研究	
貳、	過程-----	第 2 頁
	一、日常活動	
	二、額外活動	
參、	心得-----	第 5 頁
肆、	建議事項-----	第 7 頁

本文:

## 壹、目的:

### 一、皮膚病理之專業訓練:

皮膚疾病之病理診斷需皮膚病理知識之專業訓練並與臨床表現配合，目前本院病理科住院醫師訓練過程對於皮膚病理之訓練較為不足，並且欠缺臨床皮膚學之基本知識。

### 二、黑色素細胞腫瘤之病理診斷及基礎研究:

臺灣的惡性黑色素細胞瘤主要為肢端小痣性黑色素瘤(acral lentiginous melanoma)，但是對於良性的痣的次分類、其他較少見的惡性黑色素細胞瘤的病理診斷以及黑色素細胞腫瘤之分子病理研究相較於歐美國家仍有很大進步空間。

## 貳、過程：

### 一、機構環境及特色介紹：

本人於民國 104 年 12 月 19 日飛往舊金山至加州大學舊金山分校皮膚病理中心進行研修。一開始須至學校的人力資源部門進行報到、註冊身分並領取識別證，之後便至皮膚病理中心研修。舊金山至加州大學舊金山分校的病理部位於 Parnassus 的總院區，但是皮膚病理中心則是位於 Mount Zion 的另一個院區，此院區還包括有一間醫院、皮膚部門診、及部分婦產科及耳鼻喉科等的業務。要來往各校區可乘坐校內的接駁車因此交通方面還算方便。皮膚病理中心位於 Mount Zion 院區一棟建築物的二樓，此中心設置有檢體處理室、分子實驗室、一間多頭顯微鏡室、醫師及工作人員的辦公室(每一位醫師有一間獨立的個人辦公室)，以及一間房間供來此參訪的學者使用。此中心有一台共有 21 頭的多頭顯微鏡，據說為西岸最大(相較本院則只有 10 頭)，因此可同時供多位參訪的醫師同時在此進修，在此處進修的優點之一便是排程較為彈性不需等待太久。另外此中心的另一優點是皮膚部門診就位於該棟建築物三樓，因此有任何需要討論的案例皮膚科醫師和皮膚病理醫師能馬上進行討論。

本中心共有七位皮膚病理醫師及一位口腔病理醫師，另外有一位皮膚科醫師專門負責直接免疫熒光的判讀。本中心有兩位共同主持人 Dr. Leboit 及 Dr. McCalmont，他們在接近 1990 年代的時候創建了本中心，除了接受加州大學及附屬醫院的檢體外，也接受來自各地皮膚科診所切片的檢體，以及病理科醫師的切片諮詢。此中心一年約有十三萬件案例是全美最多，相較之下本院總院大小檢體一年雖然有五萬多件約和加州大學舊金山分校的外科病理件數差不多，但是皮膚切片只有約四千件。雖然絕大多數是皮膚的小件檢體，此地的案例數量著實驚人，因此想要獲得充實的皮膚病理經驗此地是第一選擇。

本中心的另一個特色是在此服務的皮膚病理醫師有病理科醫師也有皮膚科醫師出身。美國規定只要接受一定時間的訓練並通過考試，病理科醫師及皮膚科醫師皆可從事皮膚病理的診斷工作。當有困難案例需要多位醫師開會討論時，皮膚科醫師及病理科醫師可從他們的出發點提供意見，個人認為這是此中心的一大優點。事實上此中心有兩位醫師除了皮膚病理診斷工作之外平日還有在看皮膚科門診，Dr. Pincus 甚至還是加州大學舊金山分校的皮膚淋巴瘤中心的共同主持人之一。

本中心的檢體處理室及染色室基本上和一般的病理實驗室相差不多，但是在免疫染色的部分此中心能夠相當純熟地使用雙染技術，這在淋巴瘤的診斷上相當有用，此技術是本院目前不足的地方。關於分子實驗室的部分，這裡共有三位資深的技術人員，基本上能夠操作皮膚病理診斷所需的分子檢驗技術，例如熒光原位雜合、聚合酶鏈鎖反應、以及淋巴球的單源性分析等。另外這裡較獨特的地方是能夠提供染色體基因晶片分析，這在黑色素細胞腫瘤的診斷上能夠提供許多幫助。

在此小結本中心的特色及長處：本中心同時具備皮膚科及病理科的專業知識，能夠獨立進行必要的特殊染色及分子檢驗，同時也與皮膚科緊密結合，形成一堅強的皮膚病理診斷中心。本中心也能提供良好的硬體設備及大量的切片案例供研修醫師學習。

## 二、日常活動:

該中心的平日活動如下:

除禮拜三上午及禮拜五下午外，每天的上下午各有一報告簽發時段，由排定之主治醫師帶領，在實際閱片的過程中講解玻片上的發現以及鑑別診斷。上午的時段通常為九點或九點半至十二點，下午則為一點半至四點或四點半。由於在禮拜一及禮拜二通常由此皮膚病理中心的兩位主持人 Dr. Leboit 及 Dr. McCalmont 主持，他們會收到許多困難諮詢的案例，因此可以見到許多有趣的案例。在禮拜二下午較為特別的是此時段為口腔病理，口腔病理也是病理科住院醫師訓練過程中較為缺乏的一環，因此可算是特別的收穫。該口腔病理醫師其實也是牙醫師出身。

在禮拜三上午的活動則和其他日子不一樣。在八點至八點半為病人訪視，加州大學舊金山分校皮膚部會邀請診斷或治療上特別困難的病人至醫院來，由該院的多位皮膚科醫師及各地來的醫師共同詢問病史並進行理學檢查，希望藉由多位醫師的腦力激盪得到最正確的診斷及最適當的治療，這個活動是此地的一大特色。在八點半至九點半則會由皮膚部邀請世界各地知名的學者至該院演講，講題雖然通常是臨床相關但也可從中獲取不少臨床皮膚學的知識。在九點半至十點半會有臨床病理討論會，討論的案例就是當天早上的實際案例。十點半至十一點半或十二點則會排定有皮膚病理醫師就每周不同的主題講授皮膚病理給皮膚部及病理部的住院醫師。在禮拜三中午一點至一點半，參訪學者還可加入他們的共識會議。在共識會議時皮膚病理醫師會分享有趣或者困難的案例，希望藉由多位醫師的討論得到最適切的診斷。

## 三、額外活動:

除了參加他們例行性的活動外，本人也在 Dr. Bastian 的同意下參與了他們的黑色素細胞瘤研究小組會議。此會議在另一個校區 Mission bay 舉行，時間通常為隔周的禮拜三中午十二點半至兩點或兩點半。Dr. Bastian 是全球知名的黑色素細胞瘤研究學者，他的團隊除了有可操作生化或動物實驗的研究員外，也有生物資訊分析的專家，能夠分析次世代定序的數據或者公開之資料庫，藉由觀摩他們的團隊會議，本人逐步認知到了目前關於黑色素細胞瘤的研究方向及技術。

### (一)黑色素細胞瘤的輔助分子檢驗技術:

惡性黑色素細胞瘤的診斷可說是在皮膚病理上最困難的地方，同樣的一個病灶，不同的專家常常會有不同的解讀，而惡性黑色素細胞瘤的預後又很差，因此如何能正確地診斷惡性黑色素細胞瘤而且同時不過份診斷是皮膚病理很重要的課題。舊金山大學舊金山分校皮膚病理中心在關於惡性黑色素細胞瘤的診斷有幾樣獨到的地方:

1. 專家診斷: 此病理中心的兩位主持人 Dr. Leboit 及 Dr. McCalmont 為全美知名的皮膚病理醫師，Dr. Leboit 更是目前世界衛生組織皮膚腫瘤藍皮書的首要作者，因此他們的診斷經驗和能力自是不在話下。

2. 染色體基因晶片分析：此實驗室特別的是能提供黑色素細胞瘤的基因晶片分析，良性的痣通常沒有染色體的異常，惡性黑色素細胞瘤則常有局部的變化，例如缺失或增加等。染色體基因晶片分析能提供客觀的資訊供他們做一綜合判斷。

3. 螢光原位雜合：藉由染色體基因晶片累積的數據，他們也發現了惡性黑色素細胞瘤最常見的染色體變化，因此可用螢光原位雜合技術針對幾個特異性的基因作分析。

#### (二)直接免疫螢光技術：

這個技術主要用於水泡病以及血管炎，在進修期間本人也在空閒的時候向這裏主要負責直接免疫螢光檢查技術的 Dr. Connolly 請教了一些關於診斷上的應用。

## 參、心得

在這一年的進修時間中，本人體認到加州大學舊金山分校皮膚病理中心何以能成為全美最頂尖的皮膚病理診斷中心之一。他們無論何時均盡其所能提供最高品質的診斷，並且無論在報告的內容或對住院醫師的教學上均高度表現了他們的專業。兩位共同主持人每天接受了數十例來自全美各地的諮詢案例，這些案例大多十分困難並且常常欠缺臨床資訊，但是儘管如此在絕大多數情況下他們仍可提供相當程度的精確診斷或者至少提供了可能的鑑別診斷。這是本人自覺遠遠不及的地方，但是同時也在觀看這些困難案例中大大增廣了見聞，這些經驗是在進修期間中最寶貴的經驗。以下是在此進修關於訓練及研究方面的心得供同仁參考：

### 一、皮膚病理訓練

以皮膚病理訓練而言，此地無疑是最好的選擇之一。此中心有全美數量最多的案例，同時也有相當多的困難諮詢案例，兩位共同主持人的皮膚診斷能力除了享譽全球之外他們也十分熱心教學。Dr. Leboit 更是皮膚病理教學傑出成就獎的得主。此處可同時容納多位參訪學者同時進修，因此排程上較為彈性。另一個額外的好處是可接觸到來自世界各地的學者，因此有機會學習到別處特有的疾病。例如在這裡的前半年這裡同時有來自亞、歐、非及南美的皮膚科醫師，我也從中認識了一些以前從未聽聞的疾病。另外由於他們組成醫師的雙重背景以及和皮膚科的緊密關係，這裡也可同時接觸到病理學及皮膚學的專業知識。這裡也針對住院醫師安排了每周一次不同主題的皮膚病理教學課程。

然而，在這裡學習皮膚病理並不是盡善盡美，有一個困擾的地方就是諮詢的案例若需要進一步的免疫染色或分子檢驗分析，常常必須先由工作人員向送檢單位詢問是否保險計畫有支付諮詢及其他必要的費用才能進行，因此可能無法得知後續結果及最終診斷。另外一個可能的隱憂是兩位主持人的年紀，Dr. Leboit 已超過六十歲，Dr. McCalmont 也已接近六十，此中心是由他們共同創辦，在他們近三十年的努力之下才有今日的成績。此中心的其他醫師，坦言之無論是知名度、學術成就或診斷能力和兩位主持人相比是有落差的，日後本院若有病理科或皮膚科醫師想要來此進修皮膚病理可能要探聽兩位主持人是否已有退休計畫。

### 二、研究方面

在研究方面，本人在此體認到，要有傑出的學術成就，有三大要素是不可或缺的。第一是精確的診斷，第二是足夠的病例數，第三則是有良好的後勤支援。由於兩位主持人有大量的困難諮詢案例，配合他們卓越的診斷能力以及可靠的分子檢驗技術，才使得本中心成為了黑色素細胞腫瘤的研究重鎮。他們在 1990 年代末期就開始發展螢光原位雜合技術，同時在 2000 年初期開始大量使用染色體基因晶片分析，因此累積了數量龐大的資料庫。目前此中心黑色素細胞腫瘤的研究方向主要為細分亞型，然後以次世代定序技術進行分析，這也是目前世界上的主流研究模式。本院總院一年的皮膚切片案例約只有四千例，只有這裡的三分之一不到，因此落實次專科診斷制度以加強診斷的精確性，並和其他醫院進行合作以增加案例數是未來必定要走的方向。

### 三、其他心得

其次在這裡也體認到美國和臺灣醫療體系的不同以及臺灣健保的醫療便利性。在這裡由於保險制度的關係，若有諮詢案例需要進一步的螢光原位雜合或染色體基因晶片分析，必須先由這裡的工作人員向送檢的醫師、病人或保險公司詢問參與的保險計畫以及是否有給付這些昂貴的分子檢驗技術。這樣一來一往有時需要數周才能取得檢體或授權進行檢查，因此我們的健保相較起來是方便許多。但是另一方面，由於健保資源有限，不太可能給付這許多的昂貴檢查，因此美國的醫院也較有誘因去發展或提供這些先進的檢驗技術。

另外還有一點是關於臺灣和美國皮膚病理訓練及診斷系統的差別，在臺灣只有病理科醫師能簽發病理報告，因此所有的皮膚病理報告須由病理科醫師簽發。在美國皮膚科或病理科醫師均可從事皮膚病理診斷業務，只需取得專科醫師執照，並經過一段時間的皮膚病理訓練並且通過相關考試即可。事實上加州大學舊金山分校皮膚病理中心超過一半以上具有皮膚科專科醫師證照(並且絕大多數是 Dr. Leboit 所訓練教導出來的)。本人身為病理科醫師深知臺灣的病理科醫師在皮膚學及皮膚病理學方面的訓練是不足的，因此皮膚病理報告的水準有很大的進步空間。

再來是關於工作環境方面的心得。本人在出國進修之前也負責科裡的資訊業務，因此也對這裏的報告系統感到興趣。這裡能每天處理五百個皮膚切片案例除了因為絕大多數案例是小檢體因此很多部分可由醫檢師完成外，一個很重要的原因就是有一個簡便且相當自動化的報告系統。一份病理報告由病人資訊、臨床表現、檢體肉眼發現及病理變化等組成。這裡的病理報告系統可個別處理這些部分最後再由系統將整份報告組合起來。相較之下本院的系統基本上是純文字編輯，同時因為檢體複雜度大很多，因此報告大多數部分得由醫師逐字輸入完成，因此相當耗費人力。先天的差異性或許很難更改，但這裡的系統還是有一些可供取經的優點，例如有一個獨立的欄位可讓醫師註記特殊事項以便日後調取案例(這個欄位的內容不會出現在報告上)，另外若要進行特殊檢查也可直接在系統上操作(不像本部需手寫開單)。本人將在取得主管同意後和資訊室討論看能否新增這些功能。

最後是關於臺灣和美國社會風氣的比較。如前所述，這裡有一個時段是會請病人來醫院並邀集多位此醫院及來此參訪的醫師共同來討論診斷及治療上的決策。雖然不是所有的病人都願意同時被多位醫師詢問病情並審視皮膚病灶，相較起來美國在這個方面是較臺灣開放許多，許多病人願意不辭辛勞從住處一大早趕至醫院參與此活動。我相信這對病人的照顧以及醫師的訓練都有正面的影響。

## 肆、建議事項

### 一、進修相關:

由於加州大學舊金山分校皮膚病理中心提供名額給世界各地的病理科、皮膚科醫師或甚至只是對皮膚或病理科有興趣的醫學生，因此來此參訪的人員背景、水準不一，因此他們提供的課程並無法特別針對個人的需求。建議要來此進修的人員，出發之前最好能對這裡能進行的特殊檢查、特色或有興趣的項目先有初步的了解，同時也必須對皮膚病理有一些基本的認識，以便在此地隨時隨地向他們請教，如此才能有更大的收穫。另外，如前所述，由於保險的因素許多困難但相當具有學習價值的諮詢案例在剛開始無法得到診斷，因此建議必須要一開始就先記下該案例的號碼，以便日後向他們詢問染色、分子檢驗結果及最終診斷。

關於研究方面，由於來此研修的醫師眾多，限於經費及研究題材，因此基本上無法提供每一位研修醫師研究主題。因此本人建議，若有想要在此進行研究計畫者，最好先有自己的構想，或者將已在進行中的計畫帶到這裡請這裡的醫師指導建議。本人在研修期間有兩篇論文發表，都是將在臺灣已有初步成果的計畫帶到這裡，再請這裡的醫師給予建議。若來到此地了才請這裡的醫師指派題目可能不會有太好的學術成果。

### 二、生活相關:

舊金山冬季較為寒冷並且此時為雨季，因此建議若在年底才至此地進修的人員要多準備禦寒的衣物。