

出國報告（出國類別：進修）

英國愛丁堡皇家醫院病理部
分子病理科進修心得報告

服務機關：高雄榮民總醫院

姓名職稱：傅曉婷/醫檢師

派赴國家：英國

出國期間：2017/09/01~2017/11/30

報告日期：2017/12/12

摘要

至愛丁堡皇家醫院三個月短期進修，學習分子病理檢驗相關技術及新分子檢驗平台。愛丁堡皇家醫院(Royal Infirmary of Edinburgh)為蘇格蘭大型醫學中心，為教學訓練醫院也是研究機構合作醫院。此次主要學習單位是分子病理科。愛丁堡皇家醫院分子病理科提供多項癌症基因治療及診斷相關檢測，主要還是以通過藥證之標靶藥物有關的基因檢測為主。同時，也至位於愛丁堡北邊的 Western General Hospital 血液學實驗室及遺傳學實驗室見習。在血液學實驗室見習了血癌相關基因檢測及血球細胞分型分析；在遺傳學實驗室見習了骨髓檢體處理及染色體分析和次世代定序遺傳性多基因分析。此次學習收穫良多。英國也是跟台灣走類似的全民健保制度，因此不論在醫院或實驗室的經營運作管理上，英國是很好的學習國家。

關鍵字：英國、愛丁堡皇家醫院、分子病理、數位病理

目次

一、目的.....	4-5
二、過程.....	4-24
三、心得.....	22-25
四、建議事項.....	25-28

一、目的

此次由高雄榮民總醫院 106 年行政院退輔會公務人員出國進修人員選送至英國愛丁堡皇家醫院 (Royal infirmary of Edinburgh, RIE) 的病理部分子病理科進行三個月短期進修，學習各項分子病理基因檢測技術及實驗室品質管理。愛丁堡皇家醫院是蘇格蘭大型醫學中心及教學訓練醫院，也是英國 NHS(國家健康服務)指定特殊檢驗之專門指定醫院。愛丁堡皇家醫院仍持續擴建中，新建大樓將作為兒童醫院、新生兒照護、神經科學及創傷急救中心，預計於 2018 年完工。現有院區包含醫院、醫學院及研究機構 (圖一、二)。愛丁堡皇家醫院實驗室檢驗服務不僅處理自身醫院的檢體，另外位於愛丁堡區內 Western General Hospital (WGH), St Johns Hospital Livingston (SJH) 和 Royal Hospital for Sick Children (RHSC)也送至愛丁堡皇家醫院實驗室檢驗。愛丁堡皇家醫院實驗室每年檢體量約 1 千 3 百萬件，超過 600 位的醫事服務人員。所有實驗室設備完善，全面作業資訊化並通過 ISO15189 認證。此次希望透過此次學習經驗可作為本院分子病理及新分子技術未來發展的參考。



圖一、再生神經醫學門診及研究中心



圖二、生殖研究中心

二、過程

此次三個月見習單位為愛丁堡皇家醫院病理部分子病理科。抵達

英國蘇格蘭愛丁堡後，至愛丁堡皇家醫院病理部分子病理科報到。負責我在愛丁堡皇家醫院整個見習過程安排的是分子病理科的 **Clinical Lead Molecular Pathology, Dr. Anca Oniscu** 病理醫師。此次分子病理學習內容主要包括以下：

- 收檢流程 (Patient sample registration)
- 臨床操作及工作流程(Clinical practice and workflow)
- 報告分析 (Data analysis and interpretation)
- 報告核發 (Report issued)
- 實驗室品管資料統計及能力試驗 (Lab QC statistics and precision tests)

另外，也至愛丁堡皇家醫院體系其他醫院實驗室見習，見習實驗室及內容如下：

- **Heamatology Lab in Royal Infirmary of Edinburgh**
 - 血液遺傳疾病相關基因檢查（如血友病等）
- **Heamatology Lab in Western General Hospital**
 - 血癌相關基因檢查 (如 BCR-ABL, FLT-3, NPM1)
 - 血癌相關 Immunophenotyping (flowcytometry 白血球分型)
- **Genetic Lab in Western General Hospital**
 - 骨髓細胞染色體檢查, NGS for human genetics
- **Microbiology lab in Royal Infirmary of Edinburgh**
 - NGS for bacterial whole gene sequencing

第一週:9 月 1~9 日

依據英國 **NHS** 規定見習生需先至預先安排的指定家庭醫師報到，見習生需提供自身的疫苗施打證明文件及重要傳染病報告(表單

格式如附錄一)。家庭醫師認為見習生可以在醫院進行見習後，會將面談及資料審核結果寄送給見習醫療醫院機構。此時才可以正式進入見習醫療機構進行各項的活動。因此，第一天 9 月 1 日先至 **Astley Ainslie Hospital** 的 **Occupational Health Appt** 報到，會見 **Employability & Work Placement Advisor** 並完成 **occupational health check**。Dr. Louise McAtamney 確認資料沒問題後，即通知我此次見習醫療機構的指導負責人，並告知我可以直接去見習醫療機構-愛丁堡皇家醫院報到了。英國對於病人個人隱私安全規範相當詳細，第一天報告時會對至醫療單位見習者說明相關規範(表單如附錄二)，並請見習者熟讀後簽名。

此週開始在分子病理科見習各項分子病理基因檢測，此次我在愛丁堡皇家醫院分子病理科見習活動的指導負責人是皇家醫院分子病理科科主任 **Clinical Lead Molecular Pathology, Dr. Anca Oniscu** 病理醫師(圖五)。Dr. Anca Oniscu 非常的專業同時也非常地親切。她先向我介紹分子病理科整個實驗室的环境跟主要的醫事檢驗主管人員，在簡單說明分子病理科目前實際執行項目後及讓我進入實驗室見習各項分子操作流程。另一位為我安排此次到愛丁堡皇家醫院見習的病理醫師是 **Professor Donald Salter**(圖三),他是本院病理檢驗部部主任李恒昇在英國蘇格蘭愛丁堡大學博士班的指導教授。透過他的安排得以有這難得的見習機會。



圖三、Dr. Anca Oniscu(左)、進修人員-傅曉婷醫檢師(中)及 Professor Donald Salter(右)

愛丁堡皇家醫院病理部現編制 30 位主治病理專科醫師和 15 位住院醫師。全年件數量約為 7 萬件。本院檢體約 4 萬多件，現編制有 7 位主治病理專科醫師及 6 位住院醫師。英國醫事檢驗人員分為 **Biomedical Scientists** 及 **Clinical Scientists**。**Biomedical Scientists** 為一般醫檢師，執行一般日常檢驗業務。**Clinical Scientists** 則為專門領域醫檢師，執行實驗品管作業建置、開發新檢驗作業、報告審核及人員教育訓練。愛丁堡皇家醫院分子病理科在癌症相關基因檢測上，目前有肺癌，大腸癌，乳癌，黑色素瘤，腦癌等，檢驗項目以有通過藥證之標靶藥物治療相關基因檢測為主。目前愛丁堡皇家醫院分子病理科執行基因檢測有 EGFR, KRAS/NRAS, BRAF, KIT, ALK, PDL-1, MLH1/PMS2, MSH2/MSH6, HER2 ISH, 1p19q co-deletion, JAK2, CALR, MRL, MGMT 等項目。其中大部分如 EGFR, KRAS/NRAS, BRAF, KIT, ALK, PDL-1, MLH1/PMS2, MSH2/MSH6, HER2 ISH 等本部亦有執行，未來也將持續增加檢驗項目。愛丁堡皇家醫院分子基因分析檢測儀器設備完善，數量充足。各家檢驗平台系統皆有，採用雙線或多線系統併行。要達到如此完善的作法，本院仍有一大段努力的空間。

第二週：9月10~16日

此週至荷蘭飛利浦總部與台北榮總周部主任參訪數位病理系統收穫良多。這次參訪兩個地點，一個是位於荷蘭南部的飛利浦研發中心（圖四），另一個位於荷蘭東部的 100%數位病理實驗室 (LabPON)(圖五)。在飛利浦研發中心，他們介紹了現行數位病理掃描系統（圖六），掃描系統 **histological slide** 單片單層掃描(40X)所需時間是 1 分鐘左右，解析度可以接受，**chromatin** 都可以看得清楚。病理圖檔可以直接導入報告系統，可以一邊看螢幕判讀，一邊發報告（同時需要兩台螢幕）。另外，我問了他們關於 **cytological slide** 掃描的部分，他們就特例帶我們進去研發實驗室看正在研發的 **Next Generation Scanner** 的原型機。這是他們還在研發中的同步多層掃描技術（專利），未來掃描 **cytological slide** 也只要 1 分鐘（目前市場上的機型大該需要花 1 小時以上）。但由於此技術尚未對外發表，不能拍照。他說我們是第一個非研發團隊的看到原型機的人!!。而在 **LabPon 100%**數位化病理實驗室，整個流程從收檢到發報告都條碼數位化了，可說是全無紙化的實驗室了。從病理檢體條碼化追蹤系統，單人單機切檢，自動打印蠟塊及玻片系統，發報告作業等全面無紙化的藍圖願景（圖七、八、九）。玻片掃描機單機單次可掃描 300片，亦可夜間持續進行掃描作業，掃描圖檔自動上傳資訊系統並與病人資料整合，隔天早上即有病理圖檔可讓病理醫師做判讀。顯微鏡他們現在就是主要用在細胞學鏡檢。等到第二代掃描儀上市，判讀細胞抹片檢體也可以不需要顯微鏡了。術為病理系統如同放射影像傳輸，將改變目前病理作業形態，逐步朝 **AI** 智能系統方向發展。



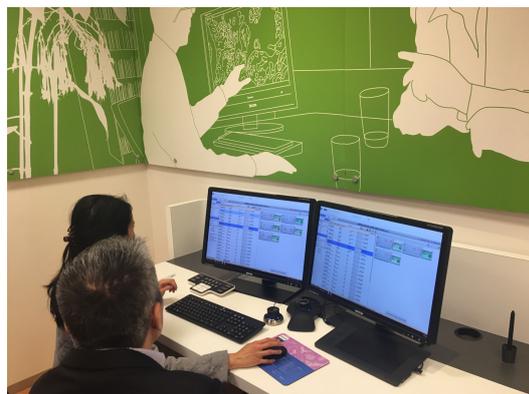
圖四、荷蘭 Eindhoven 飛利浦研發中心



圖五、LabPon 100%數位化病理實驗室



圖六、Philips 自動玻片掃描機，上方地圖中紅色標點為已經建置此系統的地點



圖七、Philips 數位病理系統使用介面



圖八、包埋作業也導入數位包埋盒打印



圖九、玻片掃描機，單機單次可掃描 300 片。可持續上機掃描。

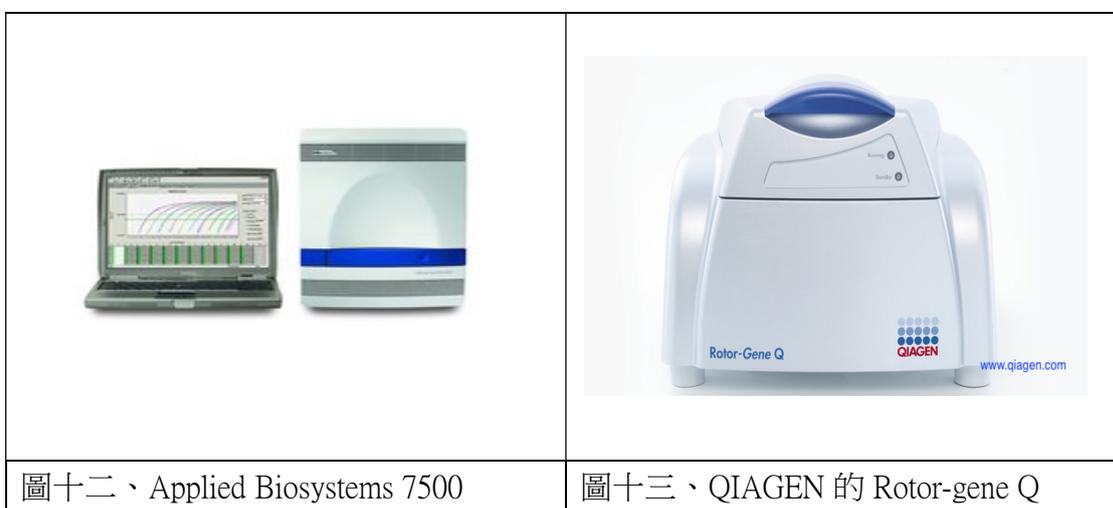
第三週：9月17~23日

此週到愛丁堡皇家醫院血液疾病實驗室見習，這實驗室主要是執行遺傳性的血液疾病的基因檢測，如血友病(附錄三)等等。此實驗室位於愛丁堡皇家醫院病理部內，由血液科管理，接受蘇格蘭本地及英國各地轉介而來的檢體。愛丁堡皇家醫院病理檢驗部實驗室區規劃為共同實驗室，不同科室如微生物科、血液科及分子病理科等共同空間，放至於同一空間的設備則專科專用或共用。但相通類型的設備則放置同一空間管理。實驗室則規劃區分檢體處理區、核酸萃取區、試劑配製區、PCR區、後PCR區等。每個小實驗區隔間也都設置有洗手臺。位於非實驗工作區如閱片室及辦公室則禁止穿著實驗衣入內(圖十、十一)。此空間規劃與本院分子病理科實驗室空間區隔規畫差不多，只是本院空間小很多。此空間上的區隔可以減少檢體的汙染。分子基因檢測的核酸檢體，微量的汙染即會造成結果異常，因此空間上的區隔是實驗室認證作業時最基本的要求。

	
圖十、非實驗區如辦公區禁止穿著實驗衣	圖十一、獨立區隔安靜閱片室空間

第四週：9月24~30日

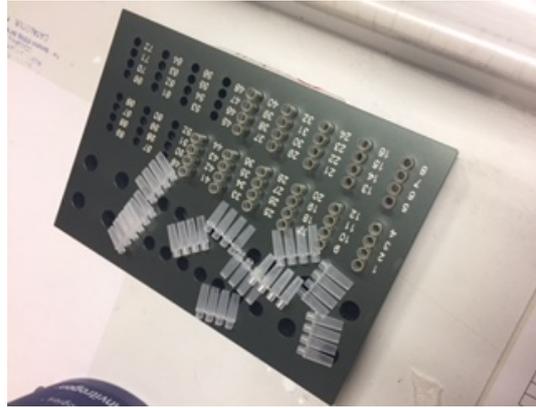
此週到血液基因實驗室見習骨髓增生性疾病（Myeloproliferative Neoplasm）相關基因檢測技術及作業流程。此實驗室也規劃在愛丁堡皇家醫院病理檢驗部實驗室區內，檢測項目包括 JAK2 V617F、JAK2 exon12、CALR exon 9 及 MRL exon10 基因。這些檢測是以週邊血液檢體來萃取核酸來進行基因檢測。使用的方法包括 Quantitative real-time polymerase chain reaction、High-resolution melting(HRM)及毛細管定序法。Quantitative real-time polymerase chain reaction 使用的儀器是 Applied Biosystems 7500（圖十二）來定量分析是否有 JAK2 V617F 基因突變，檢測閾值設定為 1%。JAK2 exon12、CALR exon 9 及 MRL exon10。JAK2 exon12、CALR exon 9 及 MRL exon 基因檢測使用的儀器是 QIAGEN 的 Rotor-gene Q（圖十三）High-resolution melting 法篩選是否有突變基因存在，再以定序法確定突變型別。



第五週：10月1~7日

此週在指導人員在旁監督指導下，實際操作病人檢體進行 JAK2 V617F、JAK2 exon12、CALR exon 9 及 MRL exon10 基因檢測，完成整個操作流程(圖十四~十七)。愛丁堡皇家醫院病理檢驗部自收

件開始至發報告都有檢體追蹤及資訊連線，資訊化程度很完善。由於英國國家健康服務（HNS）對於醫療監督機制規定嚴格，所有檢驗流程皆要求有雙人確認機制，減少人為手寫誤植導致的錯誤。也只有被授權在醫院實驗室內進行檢驗作業的人員可以進行檢體操作。見習生也必須要資深的醫檢人員監督下，才能進行實驗操作。



圖十四、 專用 PCR 反應管



圖十五、反應管對稱放置於轉盤上



圖十六、 將反應盤置入機內即可開始反應



圖十七、 ABI 3130 定序儀

第六週：10月8~14日

此週至位於愛丁堡北邊的西方綜合醫院（Western General Hospital）（圖十八）見習血液疾病相關的基因檢測，在 Western General Hospital 的分子實驗室為早期基因開發時期最先建置的研究單位，因此在儀器及空間規劃上也是屬於用早期的設備及較小的實驗室使用空間。遺傳檢測單位如染色體檢查則是位在此處。在 Western General Hospital 旁的 Institute of Genetics and Molecular Medicine (IGMM)(圖十九)為研究中心，為英國三個主要研究單位（Medical Research Council Human Genetics, The Cancer Research UK Edinburgh Centre 和 The Centre for Genomic & Experimental Medicine 座落處）（圖二十）。在 Western General Hospital 內的病理部實驗室所進行的基因檢測有 BCR-ABL1, MYD88, FLT-3, NPM1, KIT, KMT2A, TP53, B/T cell clonality, PML-RARA 等等基因檢查。其中 BCR-ABL1, MYD88, FLT-3, NPM1, KIT exon8 and 17 等，本院已經有提供檢測服務。在 Western General Hospital 的這個實驗室相較於愛丁堡皇家醫院空間較小，不同的實驗步驟，無法以空間區隔，僅以工作桌來做區隔(圖二十一)。未來，遷移至較大的實驗室空間將依照 ISO 15189 實驗室認證規範來進行規劃。



圖十八、Western General Hospital



圖十九、IGMM building



圖二十、MRC building

圖二十一、分生實驗室

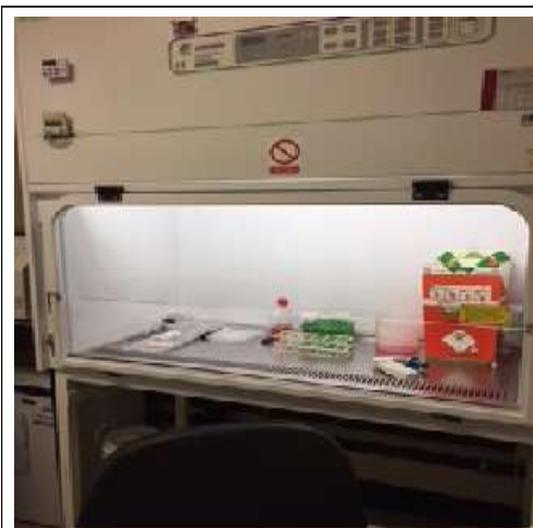
第七週：10月15~21日

此週是在 Western General Hospital 見習，至血液科學習 Immunophenotyping。此實驗室與基因檢測實驗室 Haematology Lab-HMDS (Haematological Malignancy Diagnostic Service) 皆規劃在 Western General Hospital 內的病理部裏面。此實驗室內主要設備是 flowcytometer，進行白血球細胞分類檢查。血液檢體送至實驗室後，先以 RBC lysis buffer 處理去除紅血液後，以接有不同螢光的抗體和白血球反應。以抗體反應後的白血球檢體再以 flowcytometer 進行分析。主要依據白血球上的 CD (cluster of differentiation) marker 來區分白血球型別。

第八週：10月22~28日

此週至在 Western General Hospital 旁的 Institute of Genetics and Molecular Medicine (IGMM)學習骨髓細胞培養 Western General Hospital。在此機構的實驗室主要是進行 human genetics 的基因和染色體檢測。血癌病人常是發生染色體轉位或缺失導致，因此以病人骨髓液中的白血球細胞進行培養。白血球細胞經 24 小時內培養及同步至 metaphase 期，以觀察細胞 23 對染色體的變異。固定後

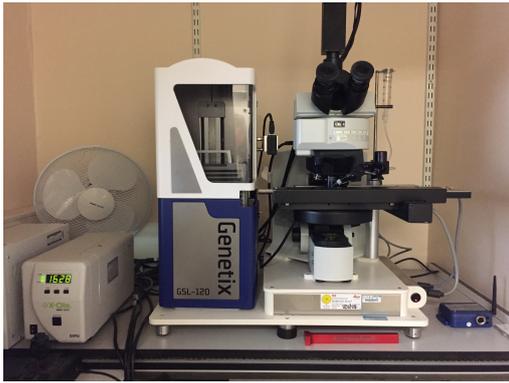
經 G-banding 方法染色，在顯微鏡下針對 23 對染色體進行核型分析，診斷是否發生數目或結構的異常。資深染色體判讀細胞醫檢師先進行初步判讀後，再由血液專門醫師來進行最後報告核發。在英國的規定，醫檢師要能進行染色體判讀，至少得完成三年訓練才成為細胞染色體判讀醫檢師。這次見習的部分是骨髓細胞細胞培養的流程，實驗室在收到骨髓液當天，將細胞經 20% RPMI medium 清洗後，加入秋水仙素 (colcemid) 處理 (圖二十二)。秋水仙素會抑制細胞 metaphase spindle fiber 的合成,故分裂細胞會停止在分裂中期(metaphase)，如此即可觀察到染色體的型態。經一夜 37 °C 細胞培養箱培養後，即可收取細胞。細胞經 methanol/ acetic acid solution 固定後，於溫濕度控制相中製作細胞玻片 (圖二十三)。於顯微鏡 10 倍物鏡下確認細胞數約需有 2~ 3 顆。細胞密度太高或太低則以增減 methanol/ acetic acid solution 來調整濃度。細胞型態太大或太小則以滴片時，吸管高度來調整。細胞經 G-banding 方法染色或螢光染色後，玻片以自動掃描機內進行影像掃描 (圖二十四)，影像圖檔以染色體分析軟體協助染色體細胞醫檢師進行 23 對染色體編排 (圖二十五)。



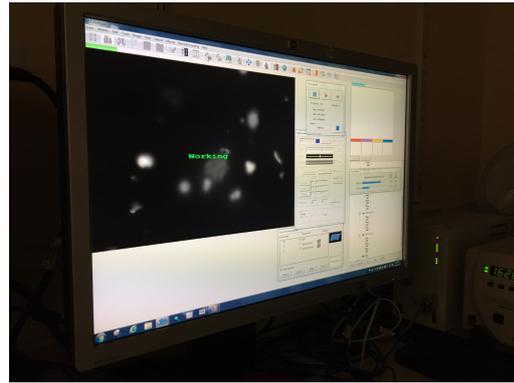
圖二十二、細胞培養



圖二十三、染色體玻片製作



圖二十四、自動玻片掃描機



圖二十五、影像分析軟體

第九週：10月29~11月4日

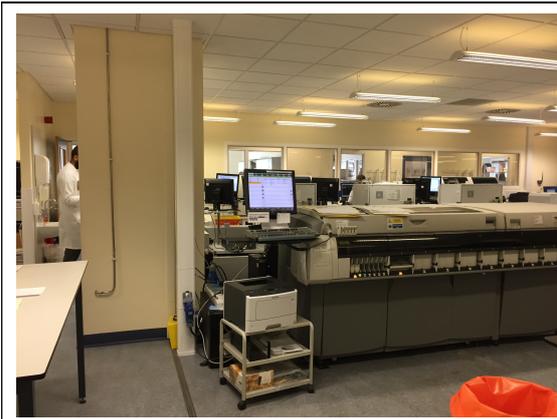
此週到愛丁堡皇家醫院見習檢體處理流程。愛丁堡皇家醫院規劃為中央實驗室，檢體統一收發。整體規劃與本院檢體中心相似，收集點有氣送及人力運送，單一窗口接收檢體，分類後再分送至其他科室（圖二十六、二十七）。收集站後面即是生化及血液鏡檢，自動化分管系統設於中央實驗區內（圖二十八、二十九），微生物科及血庫，再往內為病理科。病理檢體切檢採用語音輸入系統，免除人工抄寫（圖三十、三十一）。分生設備則科室共用。



圖二十六、檢體經分類後，後送至各科實驗室



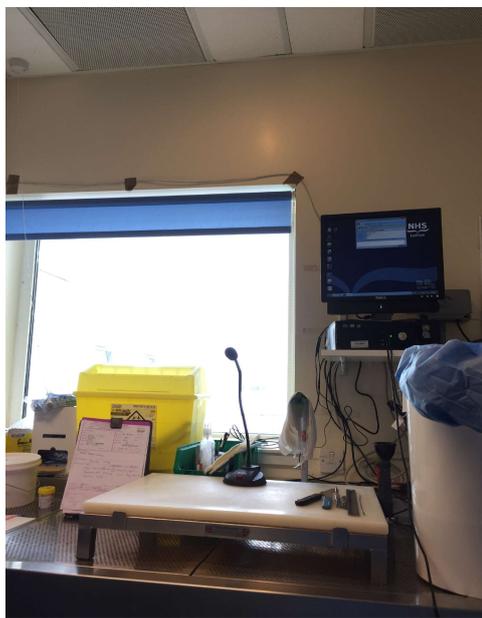
圖二十七、中央實驗區



圖二十八、生化區



圖二十九、自動分管系統



圖三十、病理組織切檢採用語音輸入



圖三十一、蠟塊打印系統

第十週：11月5~11日

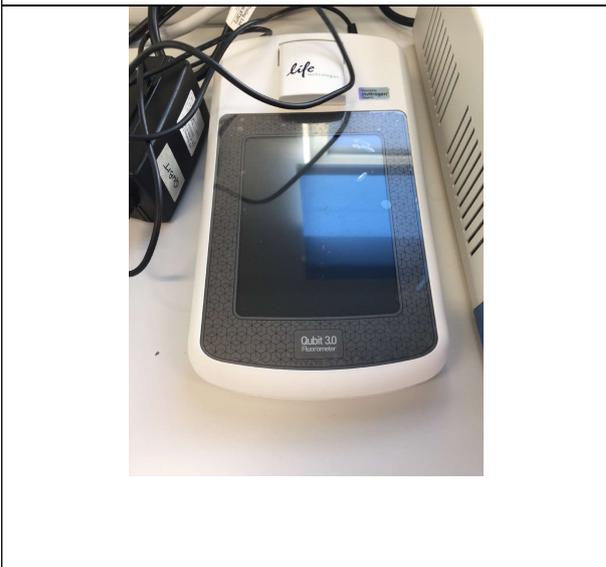
此週在愛丁堡皇家醫院微生物科見習次世代定序平台操作。愛丁堡皇家醫院微生物科為英國國家健康局（NHS）特別檢測指定單位。整個蘇格蘭地區需進行微生物全基因定序的檢體都必需送至愛丁堡皇家醫院微生物科。微生物全基因定序的基因資料都傳送至國家資料庫作為公共衛生流行病學的追蹤。微生物科使用的是 Illumina Miseq 次世代定序系統（圖三十二、三十三、三十四、三十五），主要

進行 *Mycobacterium tuberculosis* 和 *Escherichia coli* O157 的全基因定序。技術原理是 **shotgun metagenomic sequencing**，將菌株 DNA 切成 **300kb** 左右的片段，這些隨機切斷的小片段再經過定序儀序列分析後，再比對資料庫中序列，即可判讀是否為相同來源的菌株。依此亦可用來追蹤菌株是的起源。對於微生物流行病學上研究有很大的幫忙。資料庫比對軟體除了使用設備系統本身的分析軟體外，也與英國國家資料庫系統進行比對，使用者登入 N H S 資料庫系統進行資料分析。但由於涉及資料機密及病人隱私緣故，所以無法取得同意拍照要求。



圖三十二、Illumina MiSeq 次世代定序儀
<http://genoseq.ucla.edu/action/view/MiSeq>

圖三十三、Illumina 次世代定序試劑組



圖三十四、螢光染色微量核酸濃度測定儀

圖三十五、Illumina 反應晶片盒

第十一週：11月12~18日

此週至愛丁堡皇家醫院病理科免疫染色室見習。愛丁堡皇家醫院免疫染色使用的機台是 **Leica Bond-III** 全自動 IHC/ISH 染色儀(圖三十六)與本院使用機台相同。該院使用免疫染色陽性品管片作法也是跟本院作法類似，不過愛丁堡皇家醫院有建立品管片安全庫存量管理，這個安全庫存管理可以方便每日使用的陽性品管片有足夠量使用，是值得參考的做法。愛丁堡皇家醫院使用的切片機是屬於 **Rotor** 式，與本院的互動式切片不同。使用 **Rotor** 式的切片機(圖三十七)似乎比較省力也可切出連續的薄切片。另外，愛丁堡皇家醫院在螢光免疫染色仍是使用人工染色(圖三十八)。螢光原位雜交(**Fluorescence In Situ Hybridization, FISH**)染色主要是用在軟組織肉瘤 **sarcoma** 病人和乳癌及腦癌病患檢體(圖三十九)，這些癌症常發生基因轉位融合，基因放大，基因缺失等異常。本院目前使用在腦癌 **1p19q co-deletion** 的檢測及乳癌 **HER2** 基因放大的檢測上。



圖三十六、Leica Bond-III 全自動 IHC/ISH 染色儀



圖三十七、Rotor 式的切片機

	<p>Validated Probes for FISHn In Royal Infirmary of Edinburgh</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Reagent</th> <th>Region</th> <th>Associated conditions</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Leica HER2 for BOND</td> <td>17q12</td> <td>For breast cancer only</td> </tr> <tr> <td>Vysis LSI ALK</td> <td>2p23</td> <td>NSCLC lung cancer</td> </tr> <tr> <td>Vysis LSI DDT3</td> <td>12q13</td> <td>Myxoid liposarcoma</td> </tr> <tr> <td>Vysis LSI EWSR1</td> <td>22q12</td> <td>Ewing's sarcoma</td> </tr> <tr> <td>Vysis LSI FUS</td> <td>13q14</td> <td>Alveolar rhabdomyosarcoma</td> </tr> <tr> <td>Vysis LSI FOXO1</td> <td>16p11</td> <td>Myxoid/firbomyxoid sarcoma</td> </tr> <tr> <td>PathVysion HER-2 DNA Kit</td> <td>17q12</td> <td>For gastric cancer only</td> </tr> <tr> <td>Vysis MDM2/SE12</td> <td>12q15</td> <td>Well differentiated liposarcoma</td> </tr> <tr> <td>Vysis LSI SS18(SYT)</td> <td>18q11.2</td> <td>Synovial sarcoma</td> </tr> </tbody> </table>	Reagent	Region	Associated conditions	Leica HER2 for BOND	17q12	For breast cancer only	Vysis LSI ALK	2p23	NSCLC lung cancer	Vysis LSI DDT3	12q13	Myxoid liposarcoma	Vysis LSI EWSR1	22q12	Ewing's sarcoma	Vysis LSI FUS	13q14	Alveolar rhabdomyosarcoma	Vysis LSI FOXO1	16p11	Myxoid/firbomyxoid sarcoma	PathVysion HER-2 DNA Kit	17q12	For gastric cancer only	Vysis MDM2/SE12	12q15	Well differentiated liposarcoma	Vysis LSI SS18(SYT)	18q11.2	Synovial sarcoma
Reagent	Region	Associated conditions																													
Leica HER2 for BOND	17q12	For breast cancer only																													
Vysis LSI ALK	2p23	NSCLC lung cancer																													
Vysis LSI DDT3	12q13	Myxoid liposarcoma																													
Vysis LSI EWSR1	22q12	Ewing's sarcoma																													
Vysis LSI FUS	13q14	Alveolar rhabdomyosarcoma																													
Vysis LSI FOXO1	16p11	Myxoid/firbomyxoid sarcoma																													
PathVysion HER-2 DNA Kit	17q12	For gastric cancer only																													
Vysis MDM2/SE12	12q15	Well differentiated liposarcoma																													
Vysis LSI SS18(SYT)	18q11.2	Synovial sarcoma																													
<p>圖三十八、FISH 染色操作設備</p>	<p>圖三十九、FISH 染色種類</p>																														

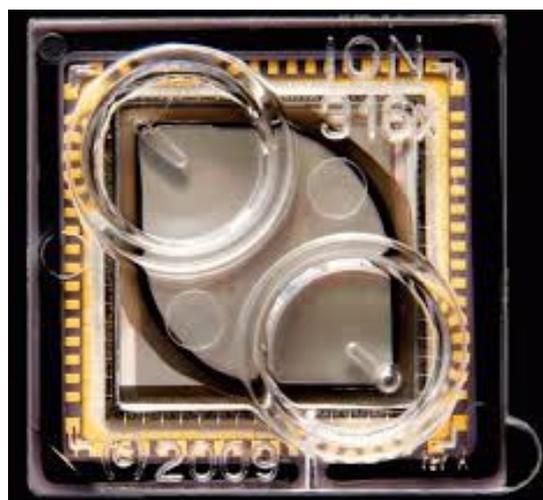
第十二週：11 月 19~25 日

此週到 Western General Hospital 的 human genetics 實驗室見習使用次世代定序平台來分析遺傳性基因異常。這實驗在 2011 年開始就已經使用次世代定序平台來分析罕見遺傳基因異常，是世界級領先的臨床單位。要進到這個實驗室見習不容易，一開始提出希望能去該實驗室見習並沒有被同意。因此，經過透過幾位愛丁堡皇家醫院及 Western General Hospital 實驗室主管幫忙表達，希望能有見習的機會，最終在最後一週獲得首肯。此次能夠進到這實驗室見習實在是花了點時間，雖然時間不長，學習有限，但仍是很好的學習機會。在遺傳學實驗室，見習了兩個次世代定序平台於臨床上進行遺傳性基因檢測。Illumina miseq 及 Ion torrent PGM(圖四十)。Illumina miseq 使用核酸序列判讀原理是以類似 Sanger sequencing 的光學系統來偵測皆有不同螢光的 A、T、C、G 核苷酸，以拍照定序，而 Ion torrent PGM 是以半導體晶片來判讀核酸序列(圖四十一)。Ion torrent PGM 是由電子偵測讀取器、電腦微處理器和流體系統所構成。其原理主要當核苷酸(dNTP)互補結合單股 DNA 時，會釋放出氫離子(H⁺)，

改變 pH 值 (ΔpH)，進而發生電位變化 (ΔV)，產生電流訊號，這樣的反應藉由半導體晶片裡的感測元件，從中判讀並區分四種 A、T、C、G 不同的鹼基，達到解序之目的。由於 Ion torrent PGM 省去拍照的時間，相對操作時較短。次世代定序最重要步驟的是數據分析與判讀。相同的數據使用不同的分析軟體，有時會出現不同的結果。因此需要有基因分析專家的判讀來做出正確的診斷。雖然這些基因資訊分析軟體所費不貲，但卻是非常重要的工具，且至少備有兩套以上分析軟體。該實驗室使用的軟體有 NextGENe Viewer, Alamut visual, SoftGenetics, Omin entry, Human Gene Mutation Database 等軟體來分析病人多基因定序結果。



圖四十、Ion torrent PGM(原廠圖)



圖四十一、半導體晶片(原廠圖)

第十三週：11 月 26~30 日

此週為見習最後一週。由於，愛丁堡皇家醫院分子病理科尚未有實際以次世代定序平台來進行臨床的病理檢體常規檢測，目前仍在進行臨床檢體的確效評估階段。評估的基因為有通過藥證的標靶藥物治療相關基因如 EGFR, KRAS, NRAS, BRAF 基因等的 cancer panel 為主。確效評估為一年期間，其確效評估自 2017 年 4 月開始預計於

2018 年 4 月正式使用於臨床診斷。由於在這三個月見習期間並沒有機會實際看到檢體操作，則由資深醫檢師及博士班學生跟我以書面說明以及解釋其確效評估結果。但礙於此結果尚未發表，只能以口頭說明，無法拍照也無法告知結果。此確效評估使用的儀器是 **Illumina Miseq** 但未來仍可能考慮使用 **Ion torrent** 的平台。在愛丁堡皇家醫院及 **Western General Hospital** 雙邊實驗室皆設有這兩套次世代定序系統。

短短三個月見習很快就過去了，能夠與一群專業、傑出又和藹可親的優秀臨床科學家們一同工作三個月，真的是非常的榮幸，謝謝他們沒有保留的傾囊相授。最後一天在跟大家一一道別後，回台灣了(圖四十二)。



圖四十二、與愛丁堡皇家醫院優秀的 **Clinical Scientist** 們的合照。大家都笑得非常開心哦!

三、心得

此次到英國愛丁堡皇家醫院見習收穫良多，除了愛丁堡皇家醫院外也至 **Western General Hospital** 的多個實驗室單位學習。英國對於

病人個人資料及實驗室安全的法規嚴格，未授權人員不能操作檢體。從檢體收檢到報告核發，設定各項防止人為誤植錯誤的雙人確認稽查機制且確實落實於所有操作流程中。專業人力及軟硬體設備皆充足。愛丁堡皇家醫院分子病理科在臨床診斷服務項目與本院高雄榮民病理檢驗部分子病理科目前所提供的基因檢測服務及優先開發項目考量方針相似。主要是以有通過藥證的癌症標靶藥物的基因檢測為開發服務項目。

此次到英國臨床單位見習，有機會接觸到一群優秀專業的臨床科學家(Clinical Scientists)，他們皆是接受嚴格的研究訓練，能夠獨立進行各項專業領域及新醫學技術，在臨床檢驗上提供相當大的輔助。國內，亦可建立這樣的訓練機制及職缺，培養優秀的科學家在臨床上能發揮，提升整體醫療水準。

由於英國也是跟台灣走類似的全民健保制度，因此不論在醫院或實驗室的各項檢測經營運作管理上，英國是很好的學習國家。

四、 建議事項

1. 英國對於專業人員的教育訓練相當重視，國家健康服務訂有相當詳細且完整的各項專業人員的教育訓練計畫來培養醫療專業人員的專業能力。此訓練計畫與國內 P G Y 有點相似，建議可以參考英國作法並更加落實本院專業人員的訓練及人才培育。
2. 由於精準醫學的個人化醫療已是現在及未來醫學的發展方向，生物資訊分析逐漸取代過去的檢測法。國外先進國家已投入大量的人力及資源於人類基因與疾病分析上，不以捉襟見拙的人力限制未來醫學發展。建議國內也能逐步投入人力

及經費來發展精準醫學。本院也在積極尋求發展及開發各項基因檢測在精準醫療應用的可能性，故亦期許本部能獲得更多人力及資源的挹注。

3. 在大數據的精準醫學時代，未來新的病理檢驗技術有三大重點：①數位病理(Digital pathology), ②再生醫學之細胞治療(Regenerative medicine), ③生物資訊之數據分析(Bioinformatics, Data analysis)，可做為本院未來發展的方向。所謂的數位病理不是只有單純建構玻片掃描系統而已，他必須包含從前端檢體收件後即開始使用條碼追蹤到報告核發的資訊整合系統。最終即是進入 AI 人工智能系統，由電腦做初步的結果判讀，再由病理醫師確認核發報告。這套 AI 智能系統未來能做全片掃描分析，並自資料庫中自動比對病人病史，提高檢出率，減少人為掃描漏看的區域。作為輔助病理醫師未來做病理診斷時的工具。這套系統要能順暢，整條資訊的整合非常重要，未來在進行採購時，必須考慮軟體與硬體的合用性。由於市場上有多家設備商，零散採購的“拼湊式設備”，在不同的流程使用不同的設備商，將會導致各家系統資訊無法整合或整合不順暢的結果。因此，建議未來規劃數位病理的建構上需考量一條龍式的單一系統為佳。