

出國報告（出國類別：進修）

英國皇家馬斯頓醫院血液淋巴病理診斷
進修

服務機關：成大醫院

姓名職稱：張珍 主治醫師

派赴國家/地區：英國倫敦皇家馬斯頓醫院
(Royal Marsden Hospital)

出國期間：2018/12/20-2019/12/17

報告日期：2020/01/06

摘要

近年世界衛生組織 WHO 規範了許多血液淋巴疾病新分類，本人此次至歐洲歷史最悠久的癌症專責醫院之一：英國倫敦皇家馬斯頓醫院，在英國著名專家醫師的指導下進修血液淋巴病理，內容包括腫瘤，非腫瘤，及骨髓部分並學習如何搭配免疫染色及需實施的分子檢查，也參與一些個案研究；在進修過程中學習到極有效率的淋巴瘤診斷策略，WHO 血液淋巴疾病新分類，以及罕見血液淋巴疾病；最後建議(1)世界衛生組織 WHO 分類診斷所必須的分子項目能開放健保給付，(2)醫師同仁能多參加一些國際性的會議，以及(3)希望相關單位在申請過程中能多一些彈性。

目次

(一) 目的	1
(二) 過程	2
1. 背景介紹	2
(1) 進修機構及英國醫療體系介紹	2
(2) 專家人員(血液淋巴病理主治醫師)介紹	4
2. 學習內容介紹	6
(三) 心得	11
(四) 建議事項	11
附錄 皇家馬斯頓醫院 Royal Marsden Hospital 學習證書	13

(一)目的

血液淋巴腫瘤對一般病理醫師來說，是相當困難且複雜的次專科領域，尤其從 2008 年開始，世界衛生組織 WHO 細分類已將近 100 種，2016 年起又新增了許多分子檢驗相關的分類，此次到英國倫敦皇家馬斯頓醫院進修血液淋巴病理，在英國著名專家醫師的指導下學習診斷血液淋巴疾病，內容包括 B 和 T 細胞腫瘤及骨髓切片，學習如何搭配免疫染色及需實施的分子檢查，並參與一些相關研究。

(二)過程

1.背景介紹

(1)進修機構及英國醫療體系介紹

英國倫敦皇家馬斯頓醫院 Royal Marsden Hospital (NHS foundation trust)是歐洲歷史最悠久的癌症專責醫院之一，在西元 1851 年由 William Marsden 醫師所創立，相傳是受到他妻子罹患癌症的影響，讓 Marsden 醫師想要從事這方面的研究治療，為當時歐洲第一間專門研究及治療癌症的醫院。後來在西元 1910 年，醫院獲得國王愛德華八世頒發皇家特許證(Royal Charter)及相關資助，並在後續開啟了與皇家相關的續章，名字也由”癌症醫院”改為沿用至今的皇家馬斯頓醫院 Royal Marsden Hospital;現任總裁為劍橋公爵即我們比較熟悉的威廉王子(前任總裁為黛安娜王妃);目前醫院已併入英國國家健康系統(National Health System)，營運也由相關基金所支持。 皇家馬斯頓醫院目前有 2 個分院，一個位在雀兒喜(Chelsea)，另一個位在薩頓(Sutton)，並在金士頓(Kingston)醫院有一個相關的化療單位，醫院一年大約診治超過 59000 位海內外病人。在本人所進修的血液淋巴病理，一年大約有 8000 個案例，包含倫敦其他醫院諮詢的病例。



左圖：雀兒喜(Chelsea)院區 醫院大門(出處： By Robin Sones， CC BY-SA 2.0， <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=73646513>)



右圖：薩頓院區 病理大樓(出處： <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=73646513>)

//www.royalmarsden.nhs.uk/rm-magazine/building-future)

英國的醫療系統類似臺灣，屬於社會福利，公醫制度，由國家健康基金(NHS foundation trust)所支持，除了一些特殊藥物，民眾不須支付額外負擔，另外也有少數私人醫院(private)不加入此系統。英國相當落實轉診制度，一般疾病都會先由基層醫師/家醫(General Physician GP)所看過，無法處理的才會轉介給各次專科專家(Specialist)。

英國醫師訓練方面，醫學系讀 5 年，畢業後訓練 2 年，稱為 Foundation year，第 1 年為 F1，第 2 年則為 F2，到 Foundation year 結束後，才會申請專科醫師訓練;英國的住院醫師稱呼為 registrar 或是 trainee，主治醫師職稱為 consultant。在病理醫師訓練方面，須先向英國病理學會(Royal College of Pathologists)申請當病理專科住院醫師，之後通過 2 階段(part 1 & part 2)專科醫師考試(Fellowship examination of The Royal College of Pathologists (FRCPath))之後獲得訓練完成證書(Certificate of Completion of Training (CCT));申請第 1 階段考試須經過至少 1 年相關專科訓練，而申請第 2 階段考試須經過至少 3 年相關專科訓練。相關專科醫師訓練又可細分為皮膚病理，法醫病理，血液學病理，組織病理，感染神經病理，兒童病理，高級解剖，高級子宮頸細胞學，及基因醫學，在申請相關考試資格時，須注意訓練醫院資格及相關細項規定。為了取得這些訓練資格，倫敦的住院醫師會需要在不同間醫院訓練，不會固定只在某家醫院訓練，這也反映了英國因為轉診制度的關係，一間醫院通常只會有幾個專科在服務。

英國	臺灣
醫學系 5 年	醫學系 6 年
↓	↓
畢業後訓練第 1 年 Foundation year 1	畢業後訓練 1 年
↓	↓
畢業後訓練第 2 年 Foundation year 2	↓
↓	↓
病理專科住院醫師 Registrar year 1	↓
↓	↓
專科醫師考試第 1 階段 Fellowship examination of The Royal College of Pathologists (FRCPath) Part1	↓
↓	↓
病理專科住院醫師 Registrar year 2-4	↓
↓	↓
專科醫師考試第 2 階段 Fellowship examination of The Royal College of Pathologists (FRCPath) Part2	↓
↓	↓
訓練完成證書(Certificate of Completion of Training (CCT))	↓
↓	↓
申請病理主治醫師職缺 Consultant	↓
	↓
	專科醫師執照
	↓
	申請病理主治醫師職缺

表：臺灣(右)與英國(左)病理專科醫師訓練比較

(2)專家人員(血液淋巴病理主治醫師)介紹

倫敦皇家馬斯頓醫院有 4 位血液淋巴病理主治醫師，包含 Andrew Wotherspoon 醫師 Ayoma Attygalle 醫師， Simon O' connor 醫師，以及 Katherine Vroobel 醫師。

Andrew 醫師是我一開始申請進修時接洽的醫師，他是國際知名黏膜相關淋巴組織淋巴瘤 Maltoma 專家，是發現胃 Maltoma 與胃幽門螺旋桿菌有關並可以抗生素治療的先

驅之一，另外 Andrew 醫師特別對脾臟血液腫瘤病理有深入研究，時常在國際會議講授脾臟血液腫瘤病理，我即是在美國及新加坡國際會議上認識這位血液病理專家。Andrew 醫師也從事胃腸道腫瘤病理，在這領域亦有相當多的論文發表。

Ayoma 醫師是國際知名免疫芽細胞性 T 細胞淋巴瘤 angioimmunoblastic T-cell lymphoma(AITL)專家，目前世界衛生組織 WHO 教科書此章節的內容也多所引用 ayoma 醫師的論文，另外 Ayoma 醫師也做婦科病理，亦是英國知名專家，常有其他醫院的主治醫師請教她這部分的病理。

Ayoma 醫師和 Andrew 醫師早年皆是在血液病理先驅 Peter Isaacson 醫師的實驗室學習血液病理，目前 Isaacson 醫師已經退休。大部分時間我都是在 Andrew 醫師和 Ayoma 醫師指導下學習血液腫瘤病理，及相關分子檢驗和研究;另外 2 位主治醫師也會不時與我分享案例和臨床經驗。在我進修期間，除了馬斯頓醫院的住院醫師外，也遇到其他國家前來研習的醫師，包含沙烏地阿拉伯及香港的主治醫師，由於在臺灣不曾接觸穆斯林信仰的人，此次進修也見識了一些相關的習俗。



左圖： Andrew Wotherspoon 醫師 (出處：<https://www.royalmarsden.nhs.uk/private-care-magazine/expert-team-specialised-diagnosis>)

右圖： Ayoma Attygalle 醫師 (出處：<https://www.royalmarsden.nhs.uk/private-care-magazine/expert-team-specialised-diagnosis>)



左圖：與進修醫院主治醫師(左排)及其他國家(右排：香港及沙烏地阿拉伯)一起研習的國際醫師們(international fellow)聚餐

2.學習內容介紹

Andrew 醫師和 Ayoma 醫師對淋巴癌教學很有一套，以一種相當有組織性，簡單而易懂的方式教學，可以讓他們的住院醫師在短時間內學到整體的相關基礎知識。首先是病人的臨床症狀及採檢部位會影響需考慮的鑑別診斷(clinical history)，接著在顯微鏡下，我們要看整個架構也就是由哪些細胞組成(pattern/cell composition)，高倍要仔細觀察細胞型態學(cytomorphology)，由此我們可以產生一些鑑別診斷，最後藉由免疫染色確認哪些細胞表現哪些標記，可確認診斷，有時可能還會需要一些分子檢驗的幫助才能得到最終診斷。我大部分時間都是在學習這些病理診斷，個案研究，在 Andrew 醫師指導下整理個案病史，還有回顧文獻。此外，Andrew 醫師和 Ayoma 醫師會在國內或是出國演講，他們演講所使用的個案，我也常能第一手看到。

病人的臨床症狀及採檢部位(clinical history)
組織架構/細胞組成(pattern/cell composition)
細胞型態學(cytomorphology)
特定細胞免疫染色標記(immunohistochemical stain)
分子及相關檢驗(molecular examination)

表：淋巴瘤病理診斷流程



左圖：進修期間 Andrew 醫師至英國北部愛丁堡演講，推薦我同去參加

右圖：進修期間 Ayoma 醫師(正中黑色西裝外套)至新加坡總醫院演講，本人(Ayoma 醫師左手邊)也有參加

馬斯頓醫院的病理醫師所做的免疫染色遠比在臺灣多很多，也都是教科書上所提及的免疫染色，另外比較困難的案例，也會根據懷疑的診斷，會直接請相關實驗室做所需的分子診斷，並在相關臨床，病理，及影像多科整合會議上，直接跟臨床醫師說已做了哪些檢查，臨床醫師能據此在會議上決定病人的治療方向，或是轉介給移植小組，移植小組也會初步評估，並有同儕給予相關建議，或是可以跟影像診斷醫師討論，臨床醫師如果覺得整個臨床進展與病理診斷有出入，會再討論，病理醫師可以再多做一些免疫染色或分子檢查或是需要再採檢。

B 細胞淋巴瘤 (含何杰金，小 B 細胞，大 B 細胞，漿細胞)	T 細胞及 NK 細胞淋巴瘤	骨髓
CD20, CD79a, CD19, CD22, PAX5, Oct2, BOB1, Kappa, lambda, IgD, IgM, IgG CD21, CD23, CD5 (aberrant 異常), CD10, cyclinD1, CD43 (aberrant 異常), BCL6, BCL2, MUM1, Ki67, cMYC, EBER, CD15, CD30, p53, CD138, CD56 CD117	CD2,3,4,5,7,8, CD30, granzyme B, TIA1, perforin, ALK1, betaF1, CD21, CD25, FOXP3, TFH (BCL6, PD1, CXCL13, ICOS), EBER, CD103, CD56, CD57, CD16	Glycophorin A, CD61, MPO, Lysozyme, PGM1, KP1, CD163, CD34, CD117, CD3, CD20, CD79a, reticulin, iron

表：根據型態學可實行之免疫染色組

螢光原位雜交技術(Fluorescence in situ hybridization FISH)
濾泡淋巴瘤(follicular lymphoma)： t(14;18)
被套細胞淋巴瘤(Mantle cell lymphoma; MCL)： t(11;14) cyclinD1
大型 B 細胞淋巴瘤具 IRF4 基因轉位： IRF4
瀰漫性大型 B 細胞淋巴瘤 (Diffuse large B-cell lymphoma)=> 雙基因轉位淋巴瘤 (double-hit lymphoma)： cMYC, BCL6, BCL2
退行分化型大細胞淋巴瘤(anaplastic large cell lymphoma)： ALK, DUSP22
即時聚合酶連鎖反應(RT-PCR)
B/T 細胞淋巴瘤： T/B Clonality, p53
淋巴漿細胞型(Lymphoplasmacytic lymphoma)： MYD88
慢性淋巴細胞性白血病(Chronic lymphocytic leukemia)預後指標： p53, ATM

表：根據懷疑的診斷可實行之分子檢查

雖然沒有正式的統計數據，純粹是根據我看過的案例來說，臺灣跟英國的淋巴瘤細分類的發生率不太一樣，英國的濾泡淋巴瘤(follicular lymphoma)比例最高，臺灣則是瀰漫性大型 B 細胞淋巴瘤 (Diffuse large B-cell lymphoma)，接著才是濾泡淋巴瘤(follicular lymphoma);另外在英國的何杰金氏淋巴瘤(Hodgkin’s lymphoma HL)中，結節樣淋巴球顯著性何杰金氏淋巴瘤(Nodular lymphocyte predominant HL)也蠻多的，但是我在臺灣很少看到這種類;另外英國的慢性淋巴球性淋巴瘤(Chronic lymphocytic lymphoma)也蠻常見的，在臺灣不那麼常見;而在臺灣比較常見的艾波斯坦-巴爾病毒(Epstein-Barr virus EBV)相關的淋巴瘤，英國就很少見，比如：鼻咽 NK/T 細胞淋巴瘤(NK/T cell lymphoma)。伯基特淋巴瘤(Burkitt lymphoma， BL)我在英國也比較少看到。

英國	臺灣
濾泡淋巴瘤(follicular lymphoma)最常見	瀰漫性大型 B 細胞淋巴瘤 (Diffuse large B-cell lymphoma) 最常見
結節樣淋巴球顯著性何杰金氏淋巴瘤 (Nodular lymphocyte predominant HL) 常見	艾波斯坦-巴爾病毒(Epstein-Barr virus EBV)相關的淋巴瘤常見，如：鼻咽 NK/T 細胞淋巴瘤(NK/T cell lymphoma)
慢性淋巴球性淋巴瘤(Chronic lymphocytic lymphoma) 常見	伯基特淋巴瘤(Burkitt lymphoma， BL) 常見

表：臺灣和英國淋巴瘤常見細分類出現頻率之比較

此外比較特別的是，在馬斯頓醫院很常採用粗針組織切片;通常由於需要看到整個組織架構，初次診斷淋巴瘤會建議用切除性切片，之前在美國一些年會或是專題研討會，也是有這樣的建議，但是馬斯頓醫院很多個案採用粗針組織切片，也能得出診斷，當然有少部分無法得到結論或是疾病進展與預期不同，仍需要做切除性切片。

我在馬斯頓醫院也看到了之前未曾見過或是不熟悉的淋巴瘤或是異常增生，像是 Andrew 醫師對脾臟淋巴瘤有特別研究過，不同脾臟原發淋巴瘤侵犯骨髓時會有特殊排列(pattern)，近年來在治療這類疾病時，並不會切取脾臟以得到診斷，大部分只會採檢骨髓來診斷。新的 WHO 診斷分類，如：原位濾泡淋巴瘤(In situ follicular neoplasia)，雙基因轉位淋巴瘤(double-hit lymphoma)使用螢光原位雜交技術(Fluorescence in situ hybridization, FISH)檢查時機，具濾泡幫助性 T 細胞表型之結性周邊 T 細胞淋巴瘤 (Nodal peripheral T-cell lymphoma with T follicular helper phenotype)；還有一些罕見但很有名的疾病，如：自體免疫淋巴增生症候群(Autoimmune lymphoproliferative syndrome ALPS)…等。

免疫染色生發中心型(Germinal center type)
分裂標記高(High Ki67)
類芽細胞型態(較主觀)(Blastoid morphology (non-consistent))
免疫染色 cMYC 蛋白陽性(IHC)

表： 雙基因轉位淋巴瘤(double-hit lymphoma)使用螢光原位雜交技術(Fluorescence in situ hybridization FISH)檢查時機

註： 即使選擇性只要以上符合一項即做螢光原位雜交技術仍會有漏網之魚，故在經費充足的情況下，如美國知名學者 Elaine Jaffe 有充足臨床試驗(trial)經費就會每個瀰漫性大型 B 細胞淋巴瘤 (Diffuse large B-cell lymphoma)

(三)心得

此次至英國進修，收穫良多，學習了很多專業知識技能，還有英文特殊用語，像是職稱跟美國用法不同，這對以後寫英文學術簡歷或是閱讀外賓的簡歷時相當有幫助，另外也有機會近距離感受類似但不同的醫療體系，我感覺在次專科方面，他們能開很多的檢查，也不太需要煩惱被核刪的問題，病人也能受益於這些進步的檢查，似乎他們比較信任他們的專家，當然他們的專家資格取得及維持也不容易，並且跟所有有社會醫療保險的國家一樣，有錢不夠的問題。

另外，我覺得他們對個人家庭生活蠻重視的，加班也不是常態，只有少數人會加班，上下屬之間會有基於人性的關懷，比較接近夥伴關係，不是只有看到個人生產價值，可能在一個均富的社會裡，並且在適當的教育文化下，比較容易產生這種社會風氣。

(四)建議事項

1.在建議事項方面，臺灣健保目前只有有限的分子項目給付，不然就是病人要自費，或是某些醫師用自己的研究經費，但是有些分子項目已經是世界衛生組織 WHO 分類診斷所必須，比如：雙基因轉位淋巴瘤(double-hit lymphoma)，建議這類世界衛生組織 WHO 分類診斷所必須的項目也能開放健保給付，而通常健保有給付的項目，各醫院才會比較願意去發展相關技術。

2.也建議同儕能多參加一些國際醫學會議或是工作坊(workshop)，除了可以提升相關知識(update)，也能在會議中與其他國家醫師有互相交流，提升外交能見度，軟實力，常出席的話，也比較不會被邊緣化，例如：每年舉辦的美加年會 USCAP 及兩年舉辦一次的歐洲血液病理年會(European Association for Haematopathology EAHP)，還有一些亞洲

國家，如：日本、韓國及新加坡也常舉辦國際學術會議。其實歐美雖然進步，但是疾病盛行率不同，我們的經驗也是很寶貴，可供歐美參考。

(3)另外個人在申請過程中有更改過一次申請地點，主要是在中途申請醫院暫停申請流程，後來有去跟申請過的人打聽，也是有延後的情形，但是其所屬私人機構同意其再延後一年，故能順利成行，希望我們的機構在這方面也能多一些彈性。

最後，雖然我說了很多英國的優點，但是我個人還是比較喜歡臺灣的食物、氣候還有生活便利性，臺灣真是一座名副其實的寶島，也感謝醫院及教育部能資助我進修，期許未來能發揮所學，嘉惠更多病人。



THIS IS TO CERTIFY THAT

DR CHEN CHANG

From:
The National Cheng Kung University Hospital
Taiwan

COMPLETED A CLINICAL FELLOWSHIP IN
HAEMATOPATHOLOGY

AT

THE ROYAL MARSDEN NHS FOUNDATION TRUST

December 2018 – December 2019


.....
DR ANDREW WOTHERSPOON
CLINICAL LEAD, HAEMATOPATHOLOGY

The ROYAL MARSDEN
NHS Foundation Trust