

出國報告（出國類別：進修）

華盛頓大學醫院肝臟病理進修報告

服務機關：臺北榮民總醫院病理檢驗部

姓名職稱：陳妍英 住院醫師

派赴國家：美國

出國期間：2018/12/01-2019/11/30

報告日期：2019/12/25

摘要（含關鍵字）

華盛頓大學醫學中心為美國頂尖的醫療院所之一，其病理部門的 Matthew M. Yeh 教授亦為肝臟病理領域中負有盛名的學者，專精於非酒精性脂肪肝疾病及肝臟腫瘤方面的研究。本次進修主要目的為研習肝臟病理，並著重於非酒精性脂肪肝疾病、肝臟移植病理及肝臟腫瘤分子病理的學習。這一年的進修內容主要為參與病理閱片及報告簽發，以及參加臨床病理聯合討論會。也進行了肝臟腫瘤染色體基因晶片分析的研究，並完成一篇非酒精性脂肪肝疾病的 review article。進修期間也觀察到華大醫院在染色項目、移植病理報告的詳細度、病理報告系統的設計等與本院有些許不同，有值得學習之處。經過這一年的研習，對非酒精性脂肪肝疾病、非腫瘤之肝臟病理和移植病理的瞭解也有了很大的進步，未來可提供更高品質的肝臟病理診斷服務。

關鍵字: 肝臟病理、非酒精性脂肪肝疾病、移植病理

目次

一、目的	-----	3
二、過程	-----	4
三、心得	-----	5
四、建議事項	-----	7

一、目的

本次進修之目的為研習肝臟病理，並主要著重於學習

- (1) 非酒精性脂肪肝疾病。近年來由於肝炎疫苗的普遍接種，病毒性肝炎之盛行率已逐漸下降，相反地隨著國人飲食及生活方式的西化，非酒精性脂肪肝疾病導致肝硬化或肝癌的角色將日趨重要，熟悉其病理變化亦有其必要性。
- (2) 肝臟移植病理。移植後的肝臟須考慮排斥反應、感染、疾病復發等問題，比一般之肝臟切片病理變化更為複雜，而正確診斷對病人的後續治療亦相當重要。
- (3) 肝臟腫瘤之分子病理。分子病理為未來病理研究發展之趨勢，亦為精準醫療之基礎。

華盛頓大學醫學中心為美國頂尖的醫療院所之一，其病理部門的 Professor Matthew M. Yeh 亦為肝臟病理領域中負有盛名的學者，專精於非酒精性脂肪肝疾病及肝臟腫瘤方面的研究，也參與多本肝臟病理教科書的著作並擔任醫學期刊之編輯。故選擇前往華大醫學中心進修。

二、 過程

華大醫學中心的病理部門中肝臟及腸胃病理屬於同一次專科領域，共有五位主治醫師。我的主要指導教授為 Prof. Matthew Yeh，亦為肝臟腸胃病理 fellowship program 之主任。進修內容主要為參與病理閱片及臨床病理聯合討論會。病理閱片通常從上午九點多開始，上午主要是看外院諮詢的病例，一年約有1500例左右，大部份是較為困難複雜的案例，也會花比較多時間討論。下午則進行部門內病例的閱片和報告簽發，肝臟及腸胃的病例大約各半。其肝臟移植的病例一年大約有120例，約略是本院的兩倍。肝臟切片的數量則跟本院差不多，但非腫瘤病例所佔比例較本院高。此外在鄰近醫療機構診斷的非酒精性脂肪肝病例皆會將病理切片送至華大醫院進行複閱後再將結果登錄於資料庫，故這一年進修期間也累積了許多相關病例的經驗。

在臨床聯合討論會的部分主要參與三種：每週二的肝臟非原發腫瘤臨床病理聯合討論會、每週三的肝臟原發腫瘤臨床病理聯合討論會及肝臟移植討論會。前兩項會議中有放射科、放射治療科等各科醫師一起參與，討論病人的治療方式，肝臟移植會議則只有病理科與腸胃科或移植外科醫師參加。

此外這一年期間也進行了一些肝臟腫瘤相關的研究，包括脂肪性肝炎類型之肝細胞癌的染色體基因晶片分析，以及合併肝癌膽管癌之腫瘤標記的免疫染色分析。另外也參與寫作一篇癌症免疫治療藥物導致肝炎的病例系列報告，並完成一篇非酒精性脂肪肝疾病的文獻回顧評論。

三、心得

這一年在華大醫院觀察到與我們現行做法有差異的一些事項如下：

- (1)在非腫瘤的肝臟切片和切除標本會常規進行 Masson trichrome、iron 及 D-PAS 染色，我們只常規染 Masson trichrome 來看纖維化程度，而 iron 及 D-PAS 則是視病例情況開立染色。Iron 染色是用來偵側鐵質沉積，我們以往通常是在 H&E 染色中看到有褐色顆粒，或臨床有懷疑血鐵色素沉積症時才會開立。不過這一年有看到一些病例的鐵質沉積確實在 H&E 染色中不易辨認，所以染色的確有所幫助。染 D-PAS 主要是可協助偵測 alpha-1 antitrypsin deficiency 在肝臟的異常蛋白沉積。此疾病在亞洲人的盛行率很低，所以針對此目的做常規染色的效益可能不大，不過 D-PAS 也可用來標示正常膽管的基底膜，在有懷疑膽管數目減少的情況下可有助與膽管反應區分。之前美國暨加拿大肝臟病理學會曾調查其會員醫師的做法，常規進行這幾項染色的醫師比例為 100%(Masson trichrome)、86%(iron)及68%(D-PAS)。
- (2)對肝腺瘤(hepatocellular adenoma)的分型，常備有 LFABP、SAA、CRP、beta-catenin 等免疫染色，也已計畫購入 Argininosuccinate Synthase 1(ASS1)，我們則只有 CRP 和 beta-catenin。主要是由於肝腺瘤在亞洲人的盛行率比美國低很多，在華大醫院幾乎每個月都可看到一兩例肝腺瘤，我們醫院則大概一年才會有一例，所以常備這些染色的效益似乎也不大，可能還是有需要時再外送染色即可。
- (3)在移植的肝臟切片，如懷疑有排斥之可能時，會在報告內提及嚴重程度(局部輕微:<20%肝門區域受影響；輕微:20-50%肝門區域受影響；中等:>50%肝門區域受影響或有肝靜脈周圍發炎；嚴重:有融合壞死)，而臨床醫師也會據此給予治療，通常在局部輕微和輕微時使用類固醇，中度以上才會加入其他抗排斥藥物。以往我們只會在報告內提及有懷疑排斥，不會對嚴重程度給予分級，我想這是我們以後可以加強的部分。
- (4)對脂肪肝程度的評估普遍比我們習慣的高出10-15%左右，不過因為在非酒精性脂肪肝疾病的嚴重度分級中，脂肪肝程度只須做半定量的評估(輕度:5-33%，中度:34-66%，重度:>66%)，所以對大部分病例而言，半定量的結果仍會落在同一個分級，造成的影響不大。每個人目測的結果難免會有些差異，今年在美國暨加拿大病理學會年會中也看到有一篇壁報發表病理醫師目測脂肪肝程度的結果，比實際用照片去做面積定量的結果高出10-44%。未來若能使用數位病理 AI 的方式來評估，或許能得到更準確及一致的結果。

(5)華大醫院的病理系統有整合納入標本的巨觀照片及冰凍切片的申請單，查閱上相當方便，而目前我們的系統仍為分開儲存。此外其癌症切除標本的病理報告以及免疫染色的結果都可帶入系統設定好的表單，只須在每個項目勾選適當的選項即可，若有未勾選到的項目，在完成報告時系統也會跳出提醒，比較不容易漏掉該打的項目，也能提高打報告的速度。目前我們的系統仍須自己貼上報告內容。未來若有機會能重新設計或改良系統可考慮加入此一功能。

經過這一年的學習後，覺得自己對非酒精性脂肪肝疾病的瞭解的確有了非常大的進步。其中最讓我訝異的是以往都一直認為這是在西方人比較常見的疾病，不過這次為了寫 review article 去查最新的文獻時才發現近年統計此疾病在亞洲的盛行率已經不低於西方了，有些區域甚至比歐美還高。相信未來亞洲與此疾病相關的研究也會越來越多。

另外讓我印象非常深刻的是，不管在平日閱片的過程或是在臨床病理聯合討論會中，都可以發現這裡的臨床醫師和病理醫師其實都對對方的專業領域有相當程度的了解，所以溝通起來非常有效和即時，也能給病人提供更好的治療和照護。我想這也是我日後應該努力的部分。

很感謝能得到尹書田基金會的經費贊助以及醫院主管們的許可讓我出國進修。對我而言，這一年是非常珍貴和難得的學習機會，也是日後在自己的專業領域更加精進發展的基礎。未來我也期許自己能始終維持良好的診斷品質，並持續進行研究工作，希望能對肝臟病理的學術領域有所貢獻。

四、建議事項

1. 對於非腫瘤之肝臟切片，慣例進行的組織染色除現行之 Masson trichrome(評估纖維化程度)之外，可再增加 Iron(有助辨認輕微的鐵質沉積)及 D-PAS(可標示正常膽管之基底膜，及偵測 alpha-1 antitrypsin deficiency)。
2. 對於移植病人的肝臟切片，如懷疑有排斥之可能性時，應同時在報告內提供嚴重程度(局部輕微、輕微、中等、嚴重等)之資訊。
3. 未來若有機會改良病理系統，可考慮將癌症報告設計為另外以表單勾選代入的方式，以避免漏掉必需的項目，也能加快報告繕打速度。
4. 非酒精性脂肪肝疾病的脂肪肝及纖維化之嚴重程度評估，目前主要是以目測的方式估計，所以不同的觀測者的評估結果可能會有些許差異。近年來已有少數研究使用數位病理人工智慧的方式來評估，初步結果也顯示有相當好的準確性。由於本部也有發展數位病理之計畫，未來亦可考慮開發此一方面的應用。
5. 非腫瘤之肝臟病理切片常常無法單就病理變化判定其確切的病因，須結合臨床病史、檢驗數據等才能做出正確診斷，因此與臨床醫師之間有良好的溝通也是很重要的。對臨床資訊有疑問時可聯絡臨床醫師取得進一步的訊息，也應讓臨床醫師了解病理診斷的限制，才能給病人最適切的治療。