

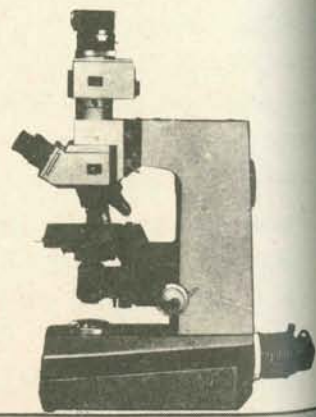
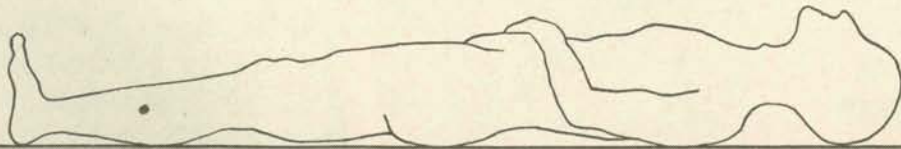
(一)由Virchow說起：

早在1858年Virchow的Cellular Pathology已取代了Morgagni的Organ Pathology及Bichat的Tissue Pathology，把疾病的觀念縮小到Cell level。百年後Linus Pauling引入了分子病的觀念，應用於mental diseases及hemoglobinopathy，最明顯的例子就是Sickle cell anemia，證實了這種病人hemoglobin的分子結構有異常。Linus Pauling得過兩次Nobel Prizes却不是因為他引入分子病(Molecular Disease)的觀念，第一次化學獎是(1954)因為他對Chemical Bond的研究(“The Nature of the Chemical Bond” 1939)；第二次是和平獎(1962)，反對以武力解決國際紛爭(“No More War” 1958)。不過到目前為止大家還是認為他是分子病之父。近年由於為Vitamin C唱高調，又不能提出有力的科學證據，與科學界的人士有所瓜葛，誰是誰非有待年輕一代來證明，Vitamin C是否能預防Common Cold。

組織診斷(Tissue Diagnosis)的發展到目前為止還停留在Virchow的時代。學校教授的病理學完全集中於形態學的變化，而很少講到功能面。例如淋巴球侵潤，在Chronic inflammation，在melanoma，在breast cancer，在Seminoma，在lymphocytic leukemia，在infection等等都可以看到，然而lymphocyte infiltration的意義在各種情況下並不完全一樣。有些是B(Bursa) cells，有些是T(Thymus dependent) cells，他們在功能上有所區別。攻形態學的人常常基於經年累月的經驗，心血來潮製造新名詞。例如“grape cell”是診斷Multiple myeloma的hallmark曾風行一時，直到人家發現在Chronic infection的時候亦常會看到，說穿了就不值錢。其實grape cell只是因為Plasma cell拼命製造r-globulin，時間一久，堆積在Cytoplasm之內，形如葡萄而已。其他如“hair cell”，“Stomatocyte”，“helmet cell”等等只是套上形容詞或是製造一形容名詞而已，並沒有功能上的意義。形態學的能力有

組織診斷的多元化

醫科第四屆校友 林吉雄



限，有些問題不能由形態學上來解釋，君不見，Conference 中大家爭得面紅耳赤，結果還是沒有結論。由是今後組織診斷的路綫已漸漸走入多元化，還有 histochemistry, electron microscope, tissue culture, immuno pathology 及 Chemical analysis 來幫助診斷。

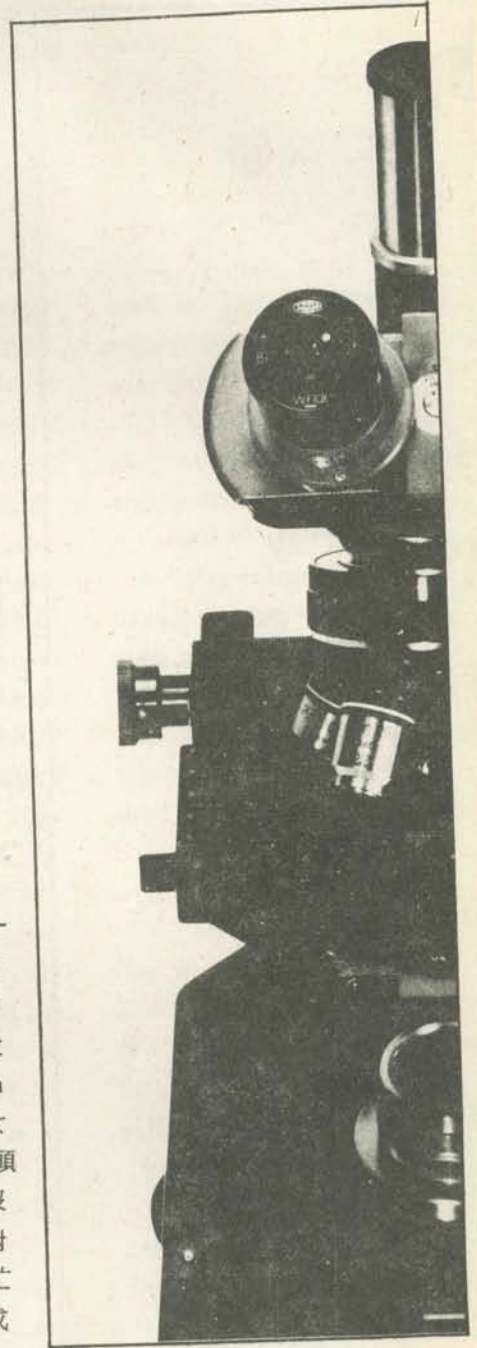
(二) "Gray Zone" and Hair-splitting:

用機器來取代人工是美國及工業先進國家的特色，在病理界也不例外。綠杏第 20 期陳建安同學所介紹的 autoanalyzer 就是一個好例子。然而機器是否能夠取代病理學家來做組織診斷呢？我個人以為這是不可能的。因為組織診斷根本沒有一套公式可以套入電腦從事分析的，每一個 organ 有它的特色，其診斷的標準不能套用於其他 organ 的診斷。以 Tumor 為例：臨床家要問 (1) Is it malignant or benign? (2) What is the biological behavior? (3) How to treat the patient? 一般的 Textbooks 提到 malignant tumor 的特色有 metastasis, invasion of surrounding tissue, cellular atypia, high mitotic index 等等。如果一個 Tumor 會 metastasize, 稱之為 malignant tumor 一定不會錯，但是只有 atypia, 只有 high mitotic index 或只有 invasion 是不是足夠？這完全要靠 patient follow-up 來瞭解某一 tumor 的 biological behavior, 經過多年的觀察才能下定論。一個好的例子就是 atypical fibroxanthoma of ear", 在切片檢查時，這個 Tumor 的形成細胞很野很亂，細胞分裂也多，如果沒有臨床經驗的病理家泰半會認為那是 malignant tumor (Sarcoma)。然而經過長期的觀察，這 Tumor 似乎 prognosis 很好，不會 metastasize。倘使這 tumor 是在其他 soft tissue 中，稱之

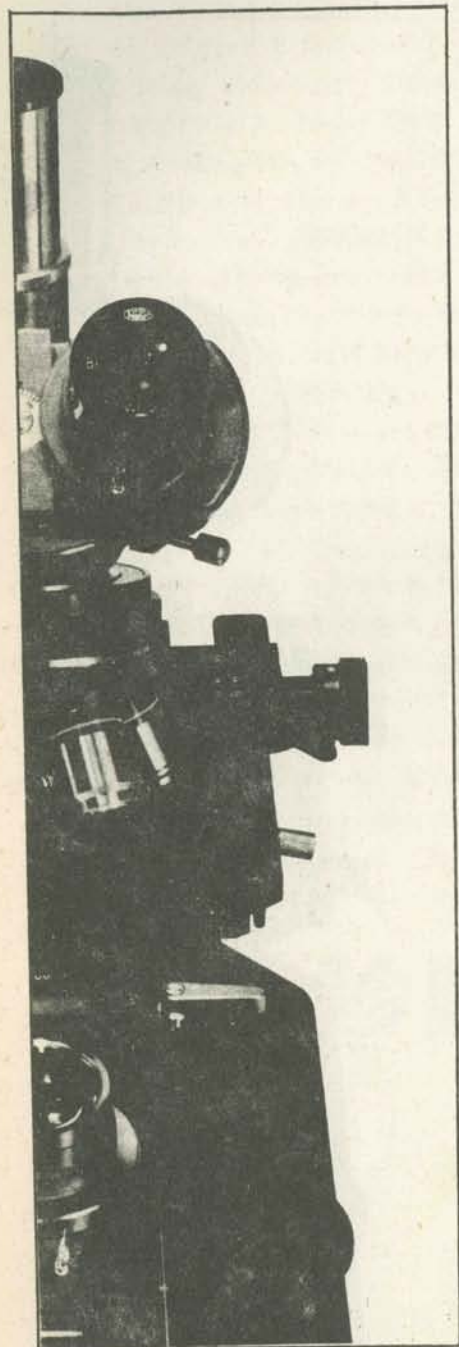
Sarcoma 是不會錯的。再舉一例：Angiomatous Lymphoid Hematoma 在以前曾被錯認為是 lymphoma, 直到最近七、八年來長期的 follow-up 才知道這是一種 Hematoma, 是 benign 的，有些年輕人一旦被診斷為有 malignancy, 簡直就是判了死刑！買 insurance 都有問題。Sclerosing adenosis of breast 也曾經被認為是 Carcinoma, 不少婦女冤枉地失去了 breasts。Pseudosarcoma 觀念的引入也很重要，有些 larynx 及 cervical lesions 在鏡下看很像 Sarcoma, 但事實上是一種 reactive change, 所以稱之為 pseudosarcoma。由於上述錯綜複雜的 entities, 即使是人也會犯錯，更何況 Computer 了。

為什麼有些病理家會犯錯？為什麼病理家對同一個 Case 有不同的意見？總括一句：Gray-zone Case 是其原因。Gray zone 是不白又不黑的地帶，天黑時覺得它還有點白，天亮時却覺得有點黑，同一個 case, 當然人人的診斷不盡相同，有時在 Conference 討論時，資格老的人總是佔便宜，一旦問他為何有此結論，他總不能給你滿意的回答。Gray zone case 如果在診斷一些無關痛癢的問題時還無所謂（即不因此診斷而影響 modality of treatment），最怕的是一種 tumor 有人說是 benign, 有人說是 malignant（年輕的婦女會不會失去寶貴的 breast 就在此關頭）。百年來病理學在診斷方法上並沒有多大改變，電子顯微鏡（EM）對 Gray Zone Case 並沒有多大幫忙，histochemistry 在這方面並未成功。最近有人用 immunopathology 來做嘗試。

正常的 epithelial cells 同 RBC 一樣有 A, B, O 之 antigens, 有人觀察 cells 發生 Somatic mutation, 變成 malignant cells 以後同時會失去其 antigen, 所以用 Red cell agglutination 可以幫助診斷一



個 Tumor 是 malignant 或是 benign。然而就筆者所聽的演講，Overt malignant 的 Cases 沒有 agglutination, 但是 borderline 的 Cases 又不是很明顯了，據統計其可靠性也不過 80—90%，這方法目前大家還在嘗試中。



Tissue Culture來幫忙 gray zone cases 的診斷也正在發展中，由 Tissue culture 可以見到 tumor cell 的 development 及 differentiation，因此意想中諒必對診斷有所幫助。筆者做過一個 cases，不久 cells 死亡，就無法下結論了。Tissue

Culture 的 Technique 很重要，設備也不簡單。這在目前也是在嘗試中，何時能做為診斷的依據尚不能預料。

Tumor 的 differentiation 不是每個 Case 都相同，因此有所謂 Well-differentiated, moderately differentiated, poorly differentiated and undifferentiated 幾個 terminology。Undifferentiated 顯名思義是 Tumor cells 不知要 differentiate 到那一個 Cell line，不知是 fibrous tissue, muscular tissue 還是 nervous tissue，其實這種判別常常可以用 histochemistry 或用 EM 來幫忙。記得有一次 Conference，大家在爭辯一個 tumor 到底是 Pleomorphic Reticulum cell sarcoma 還是 Poorly differentiated rhabdomyosarcoma，爭得面紅耳赤，相持不下，我拿了 tissue 用 EM 來檢查，發現有 Sarcomere 的構造，因此斷定是 rhabdomyosarcoma 像這種 hair-splitting 的情形很多，泰半人認為顯然是 malignant tumor，也不理到底是那一種，更不願費時間去做 EM 了。

(三) 螢光閃閃

這幾年來 immunology 鴻運當頭，很吃得開。臨床家一碰到不能解釋的問題，就推到 autoimmune, immune complex 身上，真令人莫名其妙。Immunopathology 也隨着 Immunology 被過度地開發起來，這並不是不好，到目前為止有很多技術已派上實際用場。

上面所談 hair-splitting 的例子，也可以用 immunopathology 來解決。由正常的 Striated muscle 可以抽出 actin 來，把 actin 打入兔子血液中，可以使兔子產生 anti-serum (anti-actin)。這 Serum 可以與 Fluorescein 相 attach，如果做冷凍切片，把這 anti-serum Cover 在切片上，在 rhabdomyosarcoma 時 antiactin 可與 actin 結合，因此在

fluorescent Scope 可以看到螢光，由是可以證明這 poorly differentiated sarcoma 是 Striated muscle in origin。

除了 Tumor 的判別之外，immune Complex 的問題常用 fluorescent antibody technique 來做診斷，例如 glomerulonephritis 的原因很多，在 Goodpasture Syndrome (一種 anti-glomerular basement membrane nephritis)，其 immune deposit 是 linear 的，在 immune complex 的 glomerulonephritis (如：S-L-F.; acute poststreptococcal GN) 則是 lumpy-bumpy 的。

(四) 化學分析

有些 Tumor 會分泌某種特殊 substance。因此，Chemical analysis 也可以幫助形態學的不足。同時，以 Chemical analysis 對病人的 follow-up 也很方便。Pheochromocytoma 是 adrenal medulla 的 Tumor，在 atypical case 時檢驗其 VMA 之含量或病人尿中 VMA 排泄量，會有幫助的。Medullary carcinoma of thyroid 會分泌 carcitonin，術前及術後，查驗病人血中的 carcitonin，可以知道 tumor 有沒拿乾淨或是時日一久有無 recurrence。“G-Cell” Tumor of pancreas 也相當有趣，以前的人認為是一種 Islet cell tumor，現在已有人能 extract gastrin 來，可見其與 α 及 β cell Tumor 不同。

(五) 財力相關

以上只是信手寫來，詳細情形還很多，在 Journals 中常常可以看到。有些術語四年級以下的同學也許不太熟，非常抱歉。不過，組織診斷的多元化是必然的現象，一個機構的經濟能力夠的話，一定會步上更嚴密的診斷模式，而不拘泥於古典組織診斷。