

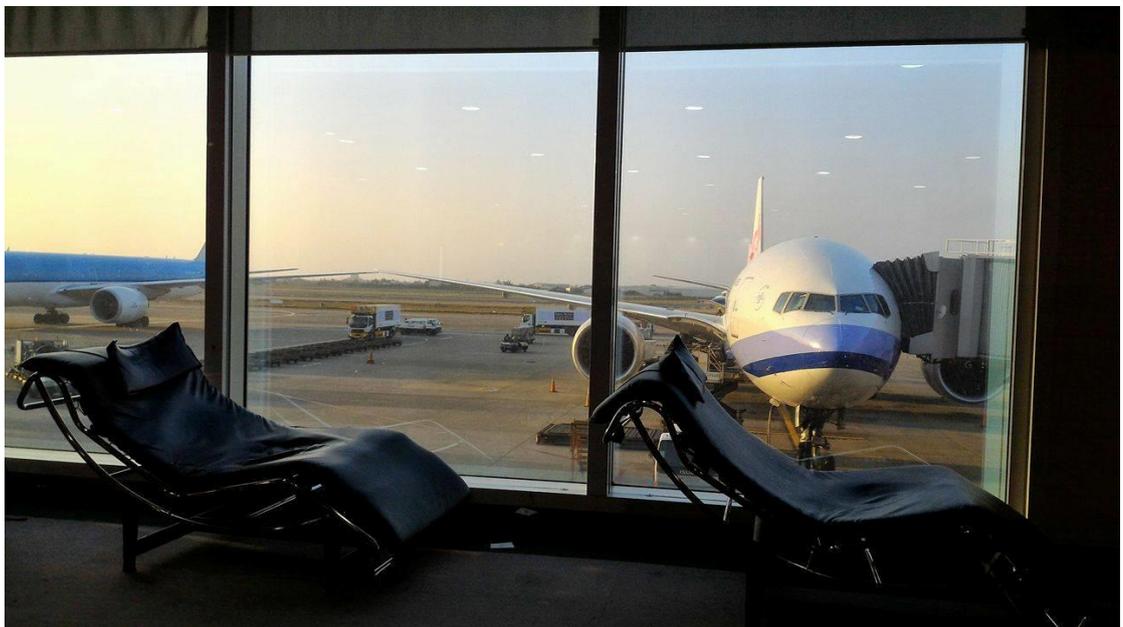
國外醫院實習心得報告內容大綱

獲補助年度	105
薦送學校、系所、年級	國立陽明大學、醫學系、六年級
中文姓名	謝典戰
國外實習國家(含城市)	美國聖地牙哥、紐約
國外實習機構	University of California, San Diego, Hillcrest Medical Center & Memorial Sloan Kettering Cancer Center
國外實習考評成績或評語	
短片時間及標題	
一、緣起 二、國外實習機構簡介 三、國外實習企業或機構之學習心得 四、國外實習之生活體驗 五、國外實習之具體效益(請條列式列舉) 六、感想與建議	

一、緣起

「觀賢人之光耀，聞一言以自壯，然後可以盡天下之大觀，而無憾者矣」蘇轍，上樞密韓太尉書

台灣的醫療技術可謂全球頂尖。而隨著網際網路的發達，我們隨時可以輕易地UpToDate最新guideline和醫學知識。然而，二十多年求學所與遊者，皆來自小島不過南北三四百里之間；西文著述也僅是第二手經驗學習。故尚不知天下之廣大、人才知薈萃。經過努力爭取，幸蒙選召，得奉派美國醫院見聞學習。



二、國外實習機構簡介

i. University of California, San Diego

創立於1966年，聖地牙哥唯一綜合性醫學中心，目前蓬勃發展中，去年Jacobs分院剛開幕。根據媒體*US News & World Report*排名，UCSD所有專科接排名全美前五十，多數專科約在二十幾名左右，胸內則是全美第六。聖地牙哥地區的生醫產業發達，故此醫院在轉譯醫學方面相當活絡。諸如Cetuximab的開發、Cirmtuzumab用於CLL之治療、第一例機械手臂腹腔鏡手術，目前依然有許多臨床研究進行中。



Image source: Culprix

ii. **Memorial Sloan Kettering Cancer Center**

創立於1884年，是全世界歷史最悠久的癌症中心。本部位於曼哈頓島上東區67~68街。根據媒體*US News & World Report*排名，MSKCC長期盤據癌症治療前二名，且為第一名兒科癌症治療醫院。創院以來，這裡一直是領導癌症治療、開創嶄新療法的頂尖機構。全世界第一例骨髓幹細胞移植治療血癌、耳熟能詳的Whipple Procedure、使用Mexotrexate治療絨毛膜癌、Herceptin以及最新的Projecta之開發，這裡的醫師科學家們都貢獻不少。



Image source: MSKCC

三、國外實習企業或機構之學習心得

i. Neurology, UCSD Medical Center

神經內科是我相當感興趣的科目。在北榮clerk階段有幸蒙王嚴鋒醫師以及林恭平醫師兩位的指導，如偵探般藉由細心問診以及各種神經學檢查抽絲剝繭的過程，是我對於神經內科的想像。

UCSD的神經內科課程由門診和住院兩大部分組成。我的課程上半為門診教學，下半則是住院實習。UCSD的神經內科相當強勢，所以也被列為該校學生的必修。故我也有機會和這些美國醫學生打交道。

ADONIS HSIEH						
JANUARY 2017			NEURO 427			
SUN	MON	TUE	WED	THU	FRI	SAT
	1-2 HOLIDAY	1-3 AM - Study Time PM - 2:00 Orientation MPF 1-190	1-4 AM - 8:00 Chancellor Park - Lessig PM - 1:00 Chancellor Park - Lipton	1-5 AM - Study Time PM - 12:00 Hillcrest - Residents' Clinic	1-6 AM - 8:30 Grand Rounds CNCB - Conf Rm. Then Hillcrest - Viire PM - 12:00 Hillcrest - Kansal	1-7
1-8	1-9 AM - Study Time PM - 1:00 Chancellor Park - Corey-Bloom	1-10 AM - 8:00 Hillcrest - Huisa PM - 12:30 Hillcrest - Ravits	1-11 AM - 8:00 Hillcrest - Kinkel PM - 1:00 Hillcrest - Lipton	1-12 AM - Study Time PM - 1:00 Chancellor Park - Evans	1-13 AM - 8:30 Grand Rounds CNCB - Conf Rm. PM - 1:00 Chancellor Park - Evans	1-14 Preceptor List Due
1-15	1-16 AM - Inpatient Hillcrest PM - Inpatient Hillcrest	1-17 AM - Inpatient Hillcrest PM - Inpatient Hillcrest	1-18 AM - Inpatient Hillcrest PM - Inpatient Hillcrest	1-19 AM - Inpatient Hillcrest PM - Inpatient Hillcrest	1-20 AM - 8:30 Grand Rounds CNCB - Conf Rm. PM - Inpatient Hillcrest	1-21
1-22	1-23 AM - 8:00 Hillcrest - Lee PM - 1:00 Hillcrest - Argawal	1-24 AM - Inpatient Hillcrest PM - 12:30 Hillcrest - Ravits	1-25 AM - 8:00 Hillcrest - Kinkel PM - 1:00 Hillcrest - Lipton	1-26 AM - Inpatient Hillcrest PM - Inpatient Hillcrest	1-27 AM - 8:00 Simulated Patient Event - MET PDC A&B PM - 12:00 Hillcrest - Kansal	1-28 Preceptor List Due

Revised 1/12

門診教學

規模巨大的UCSD神經科，可以從其fellowship的種類一探端倪。其次專科訓練包含兒童神內、ALS、神經加護病房、癲癇EEG、神經生理與EMG、中風、癱瘓、Movement disorders等。

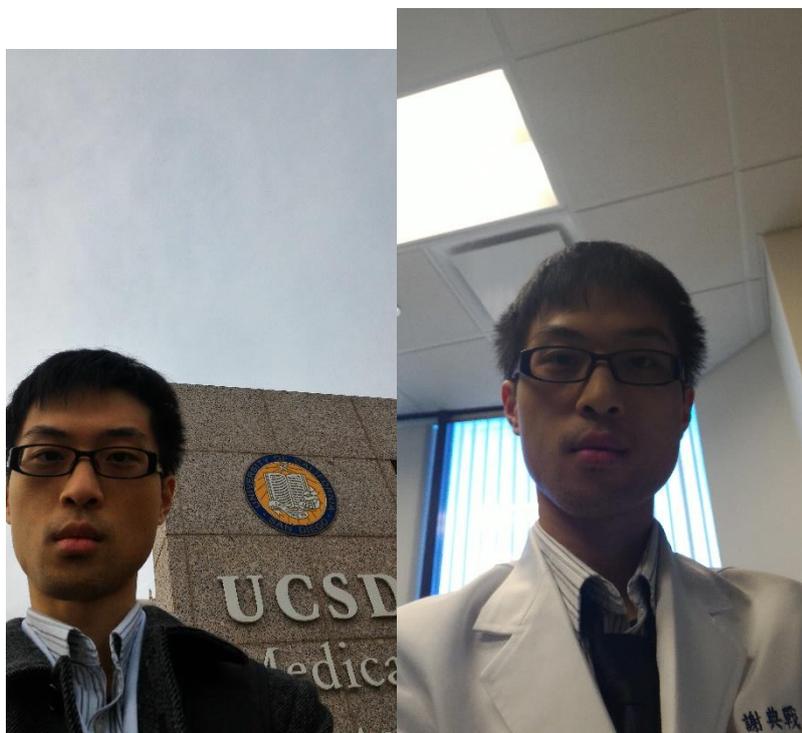
我上半月的門診學習中，除了一般神經內科的門診外，還參與了各種Specialized clinic，像是漸凍人、巴金森氏症、阿茲罕默症、中風、多發性硬化症等。他們的漸凍人整合門診相當特別，個案可以在一次看診中，接受神內醫師、復健科醫師、精神科醫師、物理治療師、呼吸治療師、專科護理師、個管師、社工、漸凍人病友協會義工等各方專業人士的諮詢和協助。門診結束後，所有人員還會就今天看診的每個個案進行討論。

因為UCSD的盛名，全國各地的病患都會不遠千里跑來聖地牙哥就診，不少病患也參與了各種臨床研究。例如目前UCSD的Stroke team就在開發電腦協助診斷中風的系統。他們邀請門診病患，在身體各處貼上如拍攝阿凡達的感知動作標籤，再用攝影機去捕捉分析focal deficit。期待能利用人工智能，應用於遠端醫療、早期中風篩檢、量化復健恢復功能等。

門診教學時，醫師會讓我自行先進入診間與病患問診，之後再回報醫師，並與醫師再次到診間和病人完成這次門診。這樣的教學門診訓練是台灣繁忙的門診工作中，難以完整落實的環節。不過，在美國的醫學教育中，從醫學生起，到住院醫師、fellowship等階段，都有門診學習機會。住院醫師和fellow甚至有自己的門診時段和病人。這樣的訓練，幫助他們能看見醫療在住院以外的面向，而且也使他們在完成基礎住院醫師訓練後，能很快速地掌握門診工作以便投入基層Primary care的工作。

在門診工作中，我也再再體會到自己語言能力的不足。儘管經過北榮神內的學習，神經學檢查已然不算陌生，但如何在另一種語言環境下，清楚地請求病人按指示完成檢查，實是一大挑戰。而如何簡單地總結問診內容給主治大夫，又是另一項難題。神內的實習剛好是我在美國研修的第一個月，儘管行前也很努力加強英文，但口

語能力仍有不少努力空間。在神內實習的尾聲，幾位指導過我的主治醫師，都一致指出，如果能加強口語表達能力，我的臨床表現會更加突出。



與Hillcrest醫院合影

診間內自拍

病房學習

UCSD的病房學習主要是跟著神內住院醫師團隊。UCSD的醫學生與我每天負責照看一到二位病人，於早上查房時報告，並負責病例的撰寫工作。而其他時候則一起參與會診、接新病人等活動。

神內住院團隊，為12小時輪班，白班由一位資深fellow帶領一位資淺住院醫師，負責照顧住院病人之外，還要會診、處理中風等突發事件。晚班則是只有一位資深fellow撐住整個科部。而UCSD的主治醫師則需輪流協助住院團隊，每天早上查房時對於現在的診斷、治療方針給予意見回饋，擔當監督的工作。這裡的住院醫師，具備相當大的自主權，主治醫師在病房只是配角，而台灣往往是由主治醫師主導每一位住院病人的治療。美式的訓練在病房照顧上也與台灣的分權結構大不相同。因此，這裡的住院醫師，個個都能獨當一面照顧十多位病人，架式宛若台灣的主治醫師。這樣的訓練模式，相信能讓住院醫師的臨床能力成長飛快，不過其學習曲線恐

怕也是相當陡峭。無怪乎在美國，第一年住院醫師往往是最艱苦的時候。

醫學生在病房的角色與我們台灣見實習相差不遠。比較特別的是，美國的醫學教育，相當注重Presentation的能力。舉凡早上查房，或是報告paper等，皆是他們評量醫學生能力的重要時刻。另外，就是隨機的突發醫學知識抽問。美國的醫學生在發表意見上相當積極。在台灣，若抽問「哪些地方是出血性中風的好發位置」時，學生多半一片靜默，或是有默契地一個個輪流答出一個解剖結構。但美國的醫學生，多半積極主動作答，而且是一次將所有自己知道的答案連珠炮地講完。起初，我還不甚習慣這種積極出擊的模式，加上語言上的弱勢，使我吃了一些悶虧。幸好fellow Shawn和Mike都相當賞識我積極的學習態度。在共同實習的過程中，UCSD學生Cacci也熱心地幫忙我認識環境。



神內實習時的ID

教學活動

和台灣一樣，UCSD每天都有各種晨會和教學活動，諸如每周一次的內外科部晨會、各科每週晨會、下午例行影像教學或病例討論會等等。教學活動和討論會主要是科部檢討個案或訓練住院醫師的目的。而晨會內容可謂包羅萬象，從一位主治醫師分享自己身為癌症病患的經驗中探討醫療倫理和人性關懷，到各種臨床、基礎研究的最新發展。與台灣不同的是，在我短短幾個會的研修所參與的所有會議中，從未看見任何一位與會者趁機打瞌睡，幾乎所有人都聚精會神地聽講，並把握機會積極提問。記得一次有位來自匹茲堡的講者介紹神經再生治療，在一小時的講座後，提問又額外進行了

超過半小時才被主持人打斷。晨會所邀請的講者，除了UCSD本校的faculty外，多數時候都是其他機構的傑出醫師或科學家，在開講前還要先將他們的豐功偉績介紹一番。神經科實習的最後，我也參加了UCSD學生的臨床技能考試。他們的OSCE教室與台灣OSCE考場相仿，內部是一般美式診所配置，也有多處針孔攝影和錄音全程監控。因為對於美國OSCE的流程不熟悉，一開始還出了一些糗。不過最後標準病人和指導老師對於我的問診以及理學檢查都有不錯的評價。



UCSD神經內科值班室門口&從值班室往外遠眺聖地牙哥

ii. Cardiology, UCSD Medical Center

心臟內科是美國內科系相對熱門的領域。這與台灣的風向相似，因為心臟科有介入性治療，大大提高其收入，不過也增加了工作的勞動程度和值班之不確定性。在赴美的前一個月，我特意安排了在亞東心臟內科的實習，熟悉心電圖判讀，MI、angina、心臟衰竭等常見疾患以及用藥。而某次晨會中，北榮江晨恩醫師精彩的GLP1-receptor agonist介紹，給我很大的啟發。後來我也仿效江老師的報告方式，在UCSD心內晨會上報告了一次，給主治醫師Cotter留下深刻印象。

心臟內科的住院團隊，在Hillcrest是一位fellow和一位醫師助理、以及兩位專科護理師組成，要負責約二十多位住院病人或是會診。而晚班則是只有一位fellow要負全責。而在Jacob和Thornton院區，則是fellow帶領底下內

科部的三到四位住院醫師所組成之團隊。和神內相仿，全科的主治醫師每年都會輪到至少兩周需支援病房，但主要是輔導fellow的角色。多數的決策都是fellow所決定。這個月中遇到的fellow Mike和Nick都相當具有教學熱忱，縱使自己工作都分身乏術了，還要指點我報告case的技巧和如何積極表現之生存法則。



Hillcrest心臟內科辦公室中眺望聖地牙哥



嶄新的Thornton和Jacob院區

***Inpatient* 學習**

心臟內科的學習主要環繞在住院病人，例行教學活動包含每週心臟超音波教學、心導管討論會、電生理學課程以及科晨會等。經過一個月的洗禮，加上fellow的建議，我在心內的研修中，除了展現美式積極學習的熱情外，也乾脆在報告case的前一天直接擬好逐字稿。另外，每週至少一次主動要求在查房前後報告重要文章(slides可

見附加檔案)，其中便包含江醫師曾經在亞東報告的題目。最後Dr. Cotter和Dr. Kahn都給我相當好的回饋。其中，Dr. Cotter也是外國人，他來自瑞士人，一直到fellow階段才偕同妻子到美國接受訓練。如今他們倆都是UCSD的主治醫師。同為異鄉人，Dr. Cotter能夠充分理解我的難處與困境。他也告訴我，為何放棄在瑞士執業-全歐洲醫師待遇最好的地方-並選擇來到美國。原來是Dr. Cotter對於醫學研究的熱情所致。他表示，雖然美國的工作環境與待遇不如瑞士，但最頂尖的研究幾乎都來自美國，他在瑞士找不到這樣富饒的學術土壤。Dr. Cotter也勉勵對於研究有興趣的學生，把握機會赴美，學習頂尖醫師科學家如何解決臨床問題。

相較於神經科功能缺損的病人而言，心臟科的病人比較健談，在接新病人的同時，往往也透過病人認識了不同面向的美國。

記得一位會診心臟科的病人，從他破碎的英語中，了解到他的過去是前南越的通訊軍官，曾經號令近百位通訊兵。隨越戰失利撤退來美。因為沒有其他一技之長，在美國四十多年裡都是靠打零工餬口，至今仍流落街頭。因為美國法律規定急診不得拒收病患，他只要逢颶風下雨天、或是有任何小病痛，都會跑來急診室。有趣的是，我問他恨不恨越共、恨不恨胡志明，他竟答胡志明和越共才是戰爭中，心念越南人民、正義的一方；而他所服役的美國與南越聯合軍，才是“bad people”。為何要幫壞人打仗呢？原來當時軍校畢業的他，根本別無選擇地加入政府軍。戰爭使他與家庭失聯，而有軍人身分的他，若想活命，只得與美軍同進退，戰敗後遠渡太平洋逃到新大陸。

而我也接過另一位在豪華郵輪上急性心衰竭發作，遂送急診的病人。和越戰老兵的社會階級截然不同，他原是德州的律師，後來轉任法官，法官退休後還任律師事務所的合夥人。他的兒女也多是律師醫師。雖然他平常很認真按醫囑服藥，但這次的環球郵輪之旅中，因為作息不正常而忘記服藥，加上飲食沒有節制，旅途第三天突然就開始喘了起來，伴隨雙腿水腫。儘管不情願，老法

官還是在妻子和隨船醫師的堅持下被就近由港口送到UCSD急診室。可能是律師背景的特質，他相當健談，聊到他的退休之旅，包括挑戰北歐冰河、以及造訪中國九寨溝等等，可謂相當精采。當時剛好適逢川普就職總統約一個月，新聞無時無刻都撥放著美國總統的談話，所以老法官也聊起政治。雖然是道道地地的德州人，他的政治立場卻相當地自由派(Liberal)。其實從他的妻子是菲律賓裔後代便可猜出端倪。除了對於政治現況表示無奈，他也嘲笑自己的鄰居，多是些無知的白人，從來不知道美國以外的世界。不知是否為德州人的關係，他握手的手勁相當大。老法官也很好心地提示我適當的握手力道，並邀請要我跟他多練習正確的握手禮儀。

教學活動

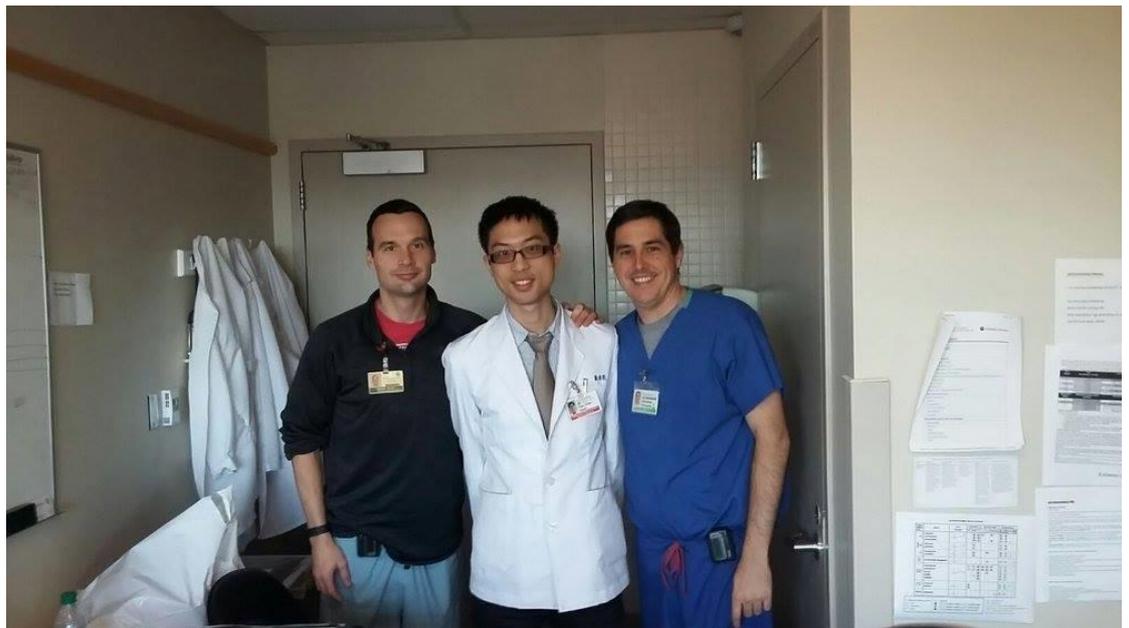
如前述，心臟科有不少例行教學活動。而且幾乎都備有點心和飲料，可見這個科部資源充沛。這些課程包含電生理、心臟超音波、介入治療等，多數是訓練住院醫師為目的，報告者多為住院醫師，或是主持人faculty輪流抽問住院醫師作答。

晨會部分，與神經內科相仿，多邀請校外傑出醫師/科學家分享研究內容。令我對於心臟科印象大為改觀的，便是啟用Jacob會議中心的第一場Grand Round。沒想到心血管系統還有如此基礎的科學研究，而且可能還有我們尚不清楚，卻在病生理上十分重要的機轉。晨會邀請來自西北大學的Dr. Hossein Ardehali介紹鐵離子在心臟衰竭之角色。本身是心內醫師的Ardehali，是受過Johns Hopkins Osler內科訓練——全美最優秀的內科住院醫師訓練，並在住院醫師生涯中，發現自己的基礎研究興趣。他的研究中發現，儘管心臟衰竭的病患，身體鐵離子含量和一般人無異，但心肌細胞粒線體中的鐵離子含量卻遠大於正常人。他也發現了關鍵的鐵離子通道調節機制，並在小鼠研究模型中，展現如何破壞這樣的鐵離子調控，進而導致小鼠心肌病變，產生心衰竭的症狀。在場的醫師也都對他的研究內容相當感興趣，在演講後提出了各種問題。Dr. Ardehali也表示，這個領域急需轉譯

醫學人才的投入。他參加這類離子通道研究研討會時，發現與會者多不具醫師身分；而參加心臟科會議時，多數臨床工作者也不曉得鐵離子通道的重要性。



每週五的晨會就在Jacob新啟用的會議中心



離開聖地牙哥前與fellow Nick、PA Bill合影

iii. **Oncology (Breast cancer), MSKCC**

在clerk階段，有幸蒙劉嘉仁醫師的指點。在劉嘉仁老師的鼓勵下，一個月的見習中，每周都會報告一到兩個題目在team上討論。北榮血腫濃厚的學術氣氛，也開啟了我對於hema-onc的嚮往。有別於當時血液科的學習，我在MSK的研修，是以乳癌為主的腫瘤科。

MSK的課程也分成門診以及住院學習兩大部分。門診部分主要是長期追蹤或進行化療的病患，MSK住院部分都

是癌症病患併發急性症狀如感染或器官衰竭等。

門診學習

team上除了主治醫師外，還有專科護理師1~2位，負責病患衛教或是收集病史，再加上一位血腫的fellow從旁協助，一整天從八點到晚上六點，中間不休診可以看約二十多位病人。我則也是擔當從旁協助收集病史、初步理學檢查的任務。抵達紐約後，也許是逐漸習慣英語環境，這時候的問診和理學檢查，甚至是簡單化療衛教，多沒有遇到太多困難。不過，對於老美名字方面，我還有很大的缺陷要克服。不少時候我很難正確唸出英文的姓氏，而且也記不太牢，轉眼即忘。一位商學院教授的病患，還告訴我要準備小本子，隨手抄下姓名念法和外表特徵，避免失禮的情況。

D'Andrea是課程負責人，她是典型的臨床醫師，一週有三天都排滿門診。她是位對病患充滿愛心的醫師，在我開始MSK研修時，D'Andrea才把她留了好一陣子的頭髮捐出，頂著清爽的短髮，看診時不少病患都注意到醫師造型的變化。雖然病患相當多，但她仍然很熱心地從基礎為我介紹solid tumor的診斷、治療概念。使我不至於見樹不見林。原來儘管是不同部位的腫瘤，其分期、治療原則，大抵上是相通的。具備這些概念後，讓我在閱讀NCCN guideline時，不至於一下子迷失方向。D'Andrea也感覺到我認真學習的態度，所以在她每周六一次的義診正要長島開辦時，她也很開心地邀請我加入。我原先也自告奮勇助一臂之力，可惜因為美國開辦義診的醫師需要通過各種文書審核，義診最後開幕之日我已經離開紐約。

當時適逢PERJETA發布重大消息，MSK有很多醫師也都參與了這個HER2單株抗體的研究。事實上，早在PERJETA結果發布前，MSK許多醫師已經先讓他們的部分病患同時使用perjeta和herceptin。我也藉此報告了針對乳癌的開發中標靶藥物，特別是HER2+乳癌之治療(投影片見附加檔案)。指導老師D'Andrea和Fornier都正面肯定我的表現。Fornier還邀請我參與她正在進行的臨床一期研究，

可惜我在紐約的時間太短，無法有更大的貢獻。
跟在MSK腫瘤醫師旁，他們的風采，更使我確信這樣的醫者是我將來想成為的樣子。無論是對於癌症病患發自肺腑的關懷之情，抑或是談起目前各種藥物選擇、臨床試驗計畫如數家珍的專業，都讓我由衷欽佩。縱使是末期癌症，在他們眼中，卻是視為慢性病如CKD。只要能找到適合的療法控制住疾病擴散，病患依然可以有不錯的生活品質。



在MSKCC的識別證與工作白袍。
MSKCC的服儀規定嚴格，當時的實習錄取通知便載明男性要襯衫、領帶、西裝褲、皮鞋、白袍等標準配備。報到時行政人員覺得繡有中文的白袍不妥，於是還買了一件MSK的實習醫學生白袍





與D'Andrea和Fornier的團隊合照。D'Andrea是clinical physician，一週有三天門診。Fornier是研究型醫師，一週只有一天門診，每節門診預約人次也比較少。

病房學習

負責照顧MSK住院病人的主力為內科住院醫師。我所在的乳癌team，把所有病人分給兩個小組，小組是由一位資深和一位資淺住院醫師組成。MSK的主治醫師並不主導醫療決策，反而是從旁負責監督住院醫師的醫療業務。需要急性住院治療的癌症病患，其問題往往錯綜複雜。因為化療藥物，患者常常免疫力低下，加上腫瘤造成的負擔，甚至加上心理方面的疾患，使得治療這些患者的挑戰相當高。

因此，我相當佩服四位住院醫師：Justin, Ginny, Felipe, Julein的傑出表現。在這樣高強度的訓練下，他們非但能將病人照顧穩妥，還很認真地指導醫學生們。譬如我需要克服的英語表達障礙，住院醫師都會主動要我在查房前先和他們報告一次，看看有無缺漏重要資訊或可以調整的語句。其中，Felipe是畢業自哥倫比亞的醫學院，同樣是外國人，他的英語相當流利。Felipe也教我許多快速進步的方法，譬如幾個YouTube上關於問診、理學檢查的有用影片，還有他如何以外國人身分打入美國醫療體系的經驗分享。

醫學生在此主要是查房時報告病人，並從旁協助住院醫師或幫忙處理瑣碎的文書作業。作為康乃爾大學的合作

醫院，部分康乃爾醫學院學生的核心內科課程會在此修習。和我在同一單位的美國醫學生Michelle是韓裔美籍人，儘管這是她的第一個內科見習課程，之前僅在外科輪調過，她在與病人的互動，報告病人，以及醫院文書作業方面都駕輕就熟。Michelle也分享許多在這家醫院生存的訣竅，包含哪裡有重要的會議可以參加；如何聯繫安養單位、個管師協辦出院事宜；如何安排會診等。



與Breast inpatient team合影

教學活動

作為重要的研究機構，MSKCC幾乎無時無刻都有講座正在進行。以Breast medicine為例，每周二早上固定有科會，除了政令宣導外，多是臨床試驗的討論規劃，以及重要學術發現的會議。周五早上則是Grand round，幾乎都是重要學者分享研究成果的時候。平日午餐則有針對住院醫師的教學活動，由各主治醫師講授其專長癌症的診斷治療等。

來自哈佛的醫師科學家Robert Sackstein是其中讓我最印象深刻的講者之一。他介紹一種稱為GPS—Glycosyltransferase-Programmed Stereosubstitution的生物工程技術。之所以取名為GPS，是因為這項技術和GPS一樣，能導引骨髓幹細胞進入骨髓，增加移植效率。Dr.

Sackstein的團隊醣化修改幹細胞上的CD44，使其成為 Hematopoietic Cell E-/L-selectin Ligand (HCELL)。這種穿膜醣化蛋白，可以不須額外cytokine的刺激下，因為其特异性而得深入骨髓組織。他們的小鼠實驗成功展現出高效的移植率。而且，只要我們能更了解這些表面分子的結合特异性，同樣的概念或許也可以應用於其他組織的修補，甚至用於對抗癌組織。

四、國外實習之生活體驗

在美國的實習過程中，為了能夠深入體驗其醫療環境，幾乎所有時間都投注在研修中。「為了工作而生活」，是這段日子最好的寫照。然而，縱使風風火火地疾駛過這段五個月餘的日子，我仍在有限的時間和精力中，盡量把握住身旁的風景，細細品嚐在美國的生活體驗。

「食之大欲存焉」

純論飲食，世界上大概很少有地方能夠媲美台灣這塊寶地。無論是食物取得的方便性、飲食之精緻度、以及食材的品質。泱泱大國如美國，在飲食方面恐怕是幾十年內都追趕不上台灣。美國人工成本高，若需假他人之手烹調，往往價格不菲。尋常的美式速食換算台幣都至少要兩百元起跳。食材的價格倒是不高，甚至多較台灣便宜不少。於是，除了偶爾聚餐之外，大多數時候我的一餐都是由超市購得的食材，僅經微波爐稍稍加熱便含混過去。高麗菜、雞肉、香蕉、蘋果等最為廉價的食材，便是我的餐桌良伴。往往連一點油鹽都沒有添加。幸運地是經過幾個月的自我摧殘後，體重竟也沒有減輕多少。



我的料理體驗-紅椒燉雞

飲食讓我如此艱苦的另一個原因，是我在台灣從來沒有自己好好料理過一餐飯。台灣的熟食實在太廉價，讓多數人沒有必要花時間準備食物。感謝在聖地牙哥的房東Sharon阿嬤，擔當我料理啟蒙，如附圖紅椒雞腿，或是烤雞，便是幾樣我能穩定製作的料理。



我的料理體驗-牛排佐紅蘿馬鈴

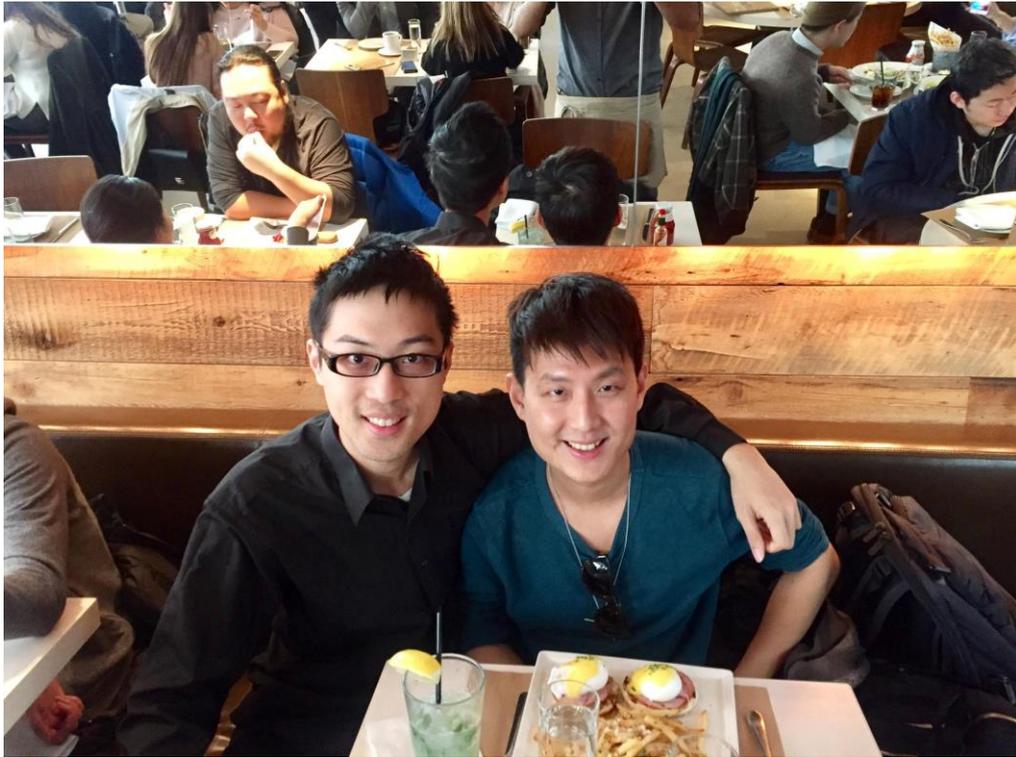


我的料理體驗-薄鹽烤雞

很幸運的是，優秀的陽明校友以及台灣友人遍佈美國的各個角落。在紐約時，丁千光學姊的先生張世翰便很熱心地帶我品嚐當地好吃的拉麵店，並走訪下城華盛頓廣場等地。而紐約一群來自台灣，目前擔任住院醫師的學長姊，也熱情地邀請我共餐，並分享台灣遊子在美國打拚生活之點點滴滴。我也聯繫上目前在紐約公關公司的Darren，溫馨地重逢後，透過他介紹幸運與在哥倫比亞大學神經內科的郭昇翰醫師認識。郭醫師台大畢業後，到Baylor University完成住院醫師訓練，目前是哥倫比亞大學的研究型醫師。他熱心分享了作為醫師科學家的職業體驗，並接受我的邀請，在三月返台時，另外安排到陽明給予生涯發展的講座。儘管初春寒氣尚在，人情的溫暖卻使我在異鄉並不孤單。



與數學博士張世翰在紐約共進日式拉麵



與好友Darren重逢

「安得廣廈千萬間」

雖然美國人口密度不高，不過人口集中的都市周邊房價依舊不斐。另外他們建蔽率、建地使用的規範也相當嚴格，因此大幅限制了建案的規模，也穩定了房價。而且美國的房價租金比較台灣而低，所以這裡的租金多半相當驚人。以聖地牙哥為例，儘管我的租金已經是低於市場價格很多，兩個月的套房租金卻還要近四萬五千台幣。而紐約曼哈頓上東區光是二十多天的住宿費就高達台幣五萬餘元，且已經是我特意挑選的便宜落腳處——是間在老舊公寓裡極度狹小的雅房。因此，如果是長期定居，很多美國人寧願買房背房貸，反而比長期付租金划算。而被市中心密集的低薪工作吸引而來的中下階層，往往不具備接受房貸的信用基礎，使得他們鮮少的工資，多半淪為廉價旅館的收入，或是住在很偏僻或很危險的區域。而他們只得更努力加班，以攢下一些錢餬口。出身這些家庭的孩子自然很難從惡劣的環境中脫身。中下階層多是有色族裔，故某方面來說，儘管奴隸制度已經廢除多年，資本主義下這些弱勢族群依舊弱勢，彷彿被上層資本階級奴役，為資本階級賣命。

我在聖地牙哥的住處在Mission Hill離醫院約半小時步程，是個環境優美的別墅社區，住民多是富有的白人家庭。在通往醫院的路途上，會經過Vons超市，是我在聖地牙哥重要的物資來源。而曼哈頓上東區則是相對安定的區域，離MSKCC僅十分鐘

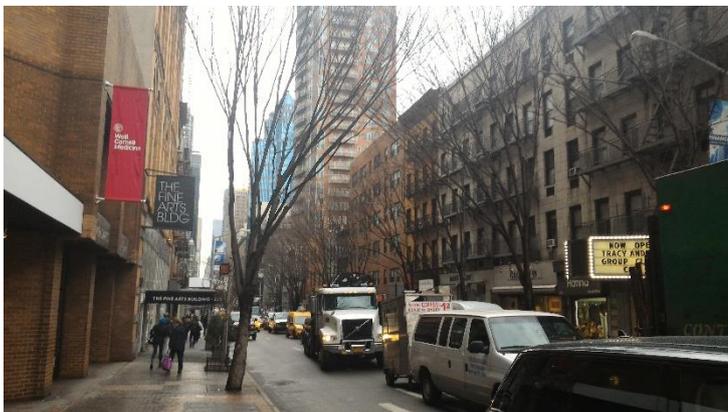
步程，街口就有地鐵站可以四通八達地穿梭於曼哈頓島。兩個街區內就有Whole food與洗衣店，補足我的生活需要。



與聖地牙哥房東Sharon臨別前合影



聖地牙哥的住處房間



紐約住處樓下街景—E 59街



在紐約剛好遭遇暴風雪，當天還停班停課。由於我沒有雪靴，滿滿積雪的街道實在寸步難行。街上不少汽車也受困雪中，無法開動。路人與我協助車主合力將途中白色車輛推離雪中。

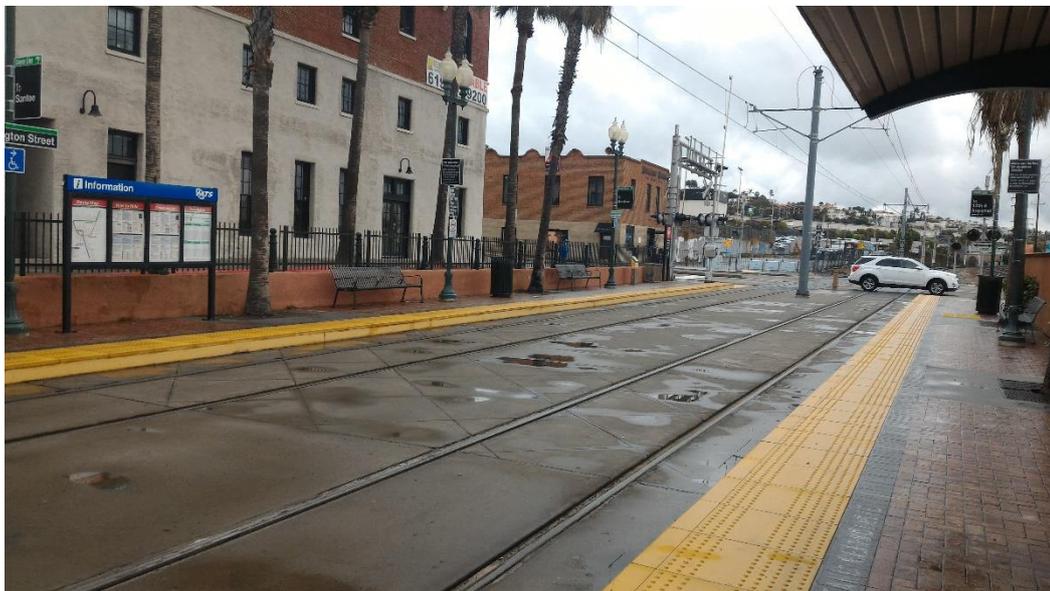


初春的中央公園

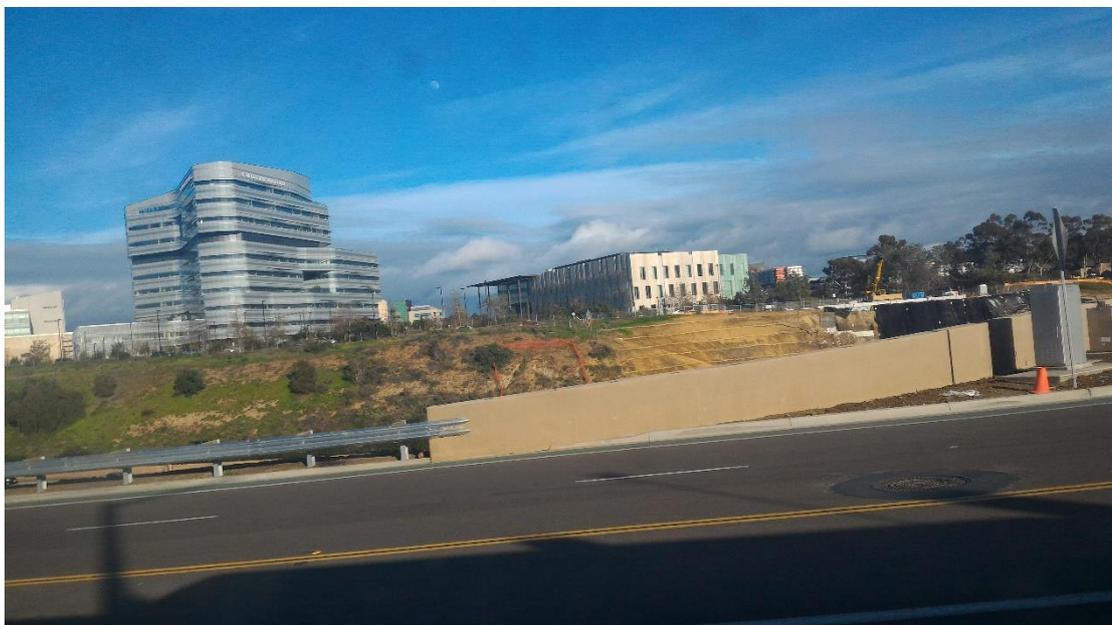
「乘桴浮于海」

儘管幅員遼闊，美國完全沒有發展類似歐陸的高速鐵路，連地鐵也都相當落後破舊，且僅限於幾個大城市而已。想要來往各城，唯有仰賴汽車和飛機。此行中輾轉拜訪了包含洛杉磯、聖地牙哥、紐約、德罕、里奇蒙、休士頓等地。

平常城市內的交通，多仰賴雙腳，或偶爾呼叫uber、Lift。UCSD 研修期間由於需往返不同院區，校車班次又相當少，常常讓我傷透腦筋。幸其中一起共事的醫學生Cacci和Kalmil不時可以載我一程。尤其是我造訪聖地牙哥期間，適逢難得一見的雨季，他們的順風車，實在是雪中送炭，讓我由衷感謝。



聖地牙哥的輕軌



UCSD校車上遠望Jacob院區主建築(左)

關於美國國內航線，在研修期間，剛好遇到聯合航空的公關風暴—一位華裔醫師被「自願」趕下飛機。此行中我搭乘兩趟達美航空、以及事故發生後一趟聯合航空的班機。也許我搭乘的多是短程航班，倒也沒有體驗到多可怕的服務品質。不過上機前

的安檢的確是很瑣碎浪費時間。另外也有一次因為不熟悉美國乘機規定，太晚抵達機場而被迫換下一班機。



Source: CNN

搭乘客運的經驗也是和台灣客運的感覺很像。不過我所搭乘的 megabus 座椅特別小，不知道壯碩的美國人是如何能夠忍受。而會選擇客運的民眾，也多是社會底層，清一色非裔或拉丁裔美國人。我一個亞裔的面孔，在巴士上顯得十分特立而出。這趟美國之旅，許多的角落再再提醒我族裔以及社會階層世襲的現象。譬如 Walmart 滿滿的非裔美人，又或是這類巴士之旅便是其一。

「天下沒有不散的宴席」

忙碌的研修生活，加上緊湊的行程，使得我幾乎沒有休閒的時間。在最艱苦的實習工作中，幸好有一群同樣來自異鄉的友人，能夠互相勉勵。Kalmil 是我在美研修第二個月初結識，來自波蘭的醫學生。和我一樣有志於內科，他計畫在波蘭完成住院醫師訓練後，將來再赴美進行次專科深造。另外藉由同樣送派 UCSD 的陳劭綸介紹，又另外認識了一群日本留學生。記得農曆除夕當天，是我神經內科的最後一天值班，也恰是我 24 歲生日。在劭綸以及其室友 Yojiro 的款待下，一群非母語人士操著各種口音的英語，竟也把酒言歡，暢聊古今海內外的各種事，談論各自的夢想抱負，點滴到天明。

而在周五，Kalmil 常常提議要在小周末放鬆一下。可能是歐洲文化的影響，他對於酒吧有著莫名嚮往。因此，與他共事的幾週

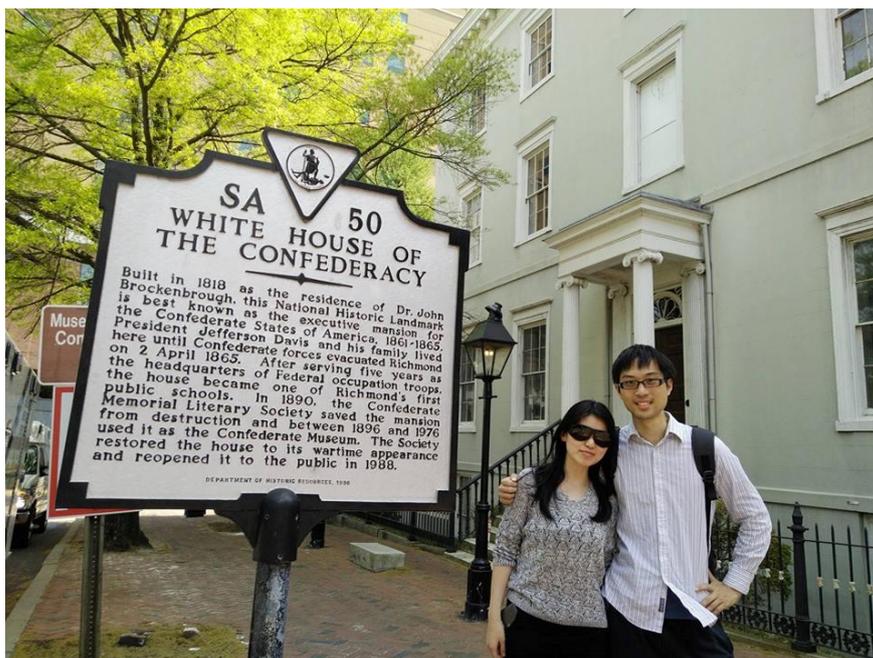
間，我們常常利用周末享受小確性，例如圖中與同學張瑗婷、Yojiro的一次聚會合影。



Last night party @ classmate's dorm



Friday night hangout



僅有的少數出遊中，與在約翰霍普金斯做實驗的女友同遊維吉尼亞州。里奇蒙是美國獨立戰爭以及南北戰爭的主要舞台。著名的「不自由、毋寧死」演說即是在此發表。圖中建

築是內戰時期南方政府的「白宮」

五、國外實習之具體效益(請條列式列舉)

- i. 拓展生涯發展的可能性
- ii. 對於醫療情境常用英文能靈活運用、未來在實習或工作時能與外籍人士溝通
- iii. 異地生活適應能力的建議和培養
- iv. 獲得包含Dr. Cotter, Dr. Kahn, Dr. D'Andrea, Dr. Fornier的推薦信
- v. 通過UCSD神經科標準化病人雙向互動評估
- vi. 實質增加接觸全英語的時間與不同文化體驗
- vii. 結識外籍友人，進行國民外交

六、感想與建議

蘇轍與其兄少年得志、金榜題名之時，仍不忘保持謙卑的心情，觀天地之廣大、想見古今之豪傑。經過這樣開拓視野的旅途，或許成就了其氣節與胸懷。這次美國研修之旅，我也得以一窺白色巨塔頂端的風貌。也許在不久的將來，此行所埋下的契機和啟示，會逐漸成長茁壯。

因此，美國研修的落幕不僅僅是個結束，而是個開端。醫師科學家的職涯實現之路，其軌跡隨著此行而益發清晰。

GLUCOSE-LOWING MEDICATION AND CARDIOVASCULAR OUTCOME

What we can learn from recent placebo-controlled
cardiovascular outcome trials

Background

- In DM, macro- & micro vascular diseases are tightly associated
proliferative retinopathy 2~3 fold higher risk for CHD
- Every 1% increase HbA1c → CVD risk increase 18%
- No correlation between glycaemic control and coronary vascular complications in DM patients

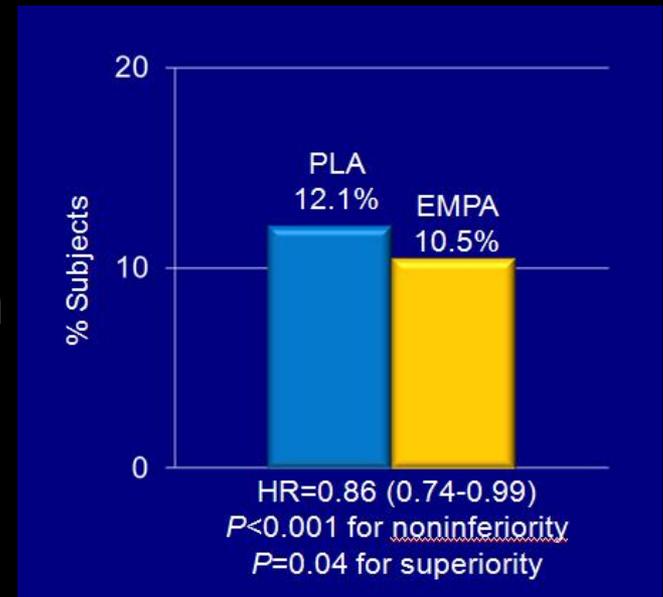
FDA guidance on assessment of CVD risk for diabetes medication

- Independent cardiovascular endpoints committee
 - events **should** include cardiovascular mortality, myocardial infarction, stroke
 - **can** include hospitalization for ACS, urgent revascularization and others
- Should include patients at higher risk of cardiovascular events, i.e. advanced disease, elderly, renal impairment
- Controlled trial last more than 3~6 months, longer-term cardiovascular risk minimum 2 years
- Explore difference of subgroups (age, sex, race)

	SAVOR	TECOS	EXAMINE	ORIGIN	ELIXA	LEADER	EMPA-REG
Trial characteristic							
Drug	Saxagliptin	Sitagliptin	Alogliptin	Glargine	Lixisenatide	Liraglutide	Empagliflozin
No. patients	16492	14671	5380	12537	6068	9340	7020
Duration, years	2.1	3.0	1.5	6.2	2.1	3.8	3.1
CV outcome							
HR primary endpoint (95 % C.I.)	1.00 (0.89–1.12)	0.98 (0.88–1.09)	0.96 (≤1.16)	1.02 (0.94–1.11)	1.02 (0.89–1.17)	0.87 (0.78–0.97)*	0.86 (0.74–0.99)*
HR secondary endpoint (95 % C.I.)	1.02 (0.94–1.11)	0.99 (0.89–1.11)	0.95 (≤1.14)	1.04 (0.97–1.11)	0.97 (0.85–1.10)	0.88 (0.81–0.96)	0.89 (0.78–1.01)
HR HHF (95 % C.I.)	1.27 (1.07–1.51)*	1.00 (0.83–1.20)	1.07 (0.79–1.46)	0.90 (0.77–1.05)	0.96 (0.75–1.23)	0.87 (0.73–1.05)	0.65 (0.50–0.85)*
HR CV death (95 % C.I.)	1.03 (0.87–1.22)	1.08 ^a	0.79 (0.60–1.04)	1.00 (0.89–1.13)	0.93 ^a	0.68 (0.66–0.93)	0.62 (0.49–0.77)*
HR any death (95 % C.I.)	1.11 (0.96–1.27)	1.03 ^a	0.88 (0.71–1.09)	0.98 (0.90–1.08)	0.94 (0.78–1.13)	0.85 (0.74–0.97)	0.68 (0.57–0.82)*
Efficacy							
HbA1c change, %	–0.3*	–0.3*	–0.36*	–0.3*	–0.4*	–0.4*	–0.3*
Body weight change, kg	–0.4	N/A	Neutral	+1.1*	–0.6*	–2.3*	–1.4*

EMPA-REG Outcome trial

- Primary outcome: CV death, nonfatal infarction, nonfatal stroke
- Empaglifozin (sodium glucose co-transporter-2 (SGLT-2)) lowered 3-point MACE by 14%
- Decreased all-cause mortality by 32%, CV death 38%, HHF by 35%
- Slow kidney disease progression
- Mechanism unclear, pleiotropic effects of medication



Statins

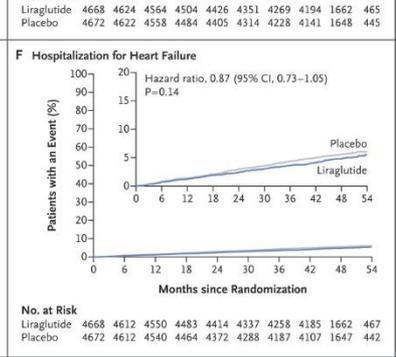
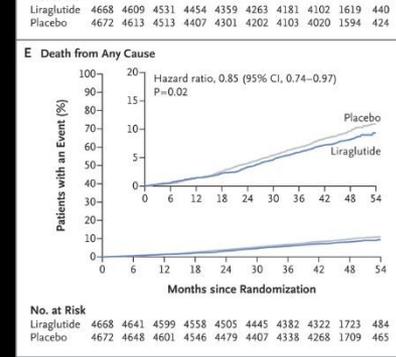
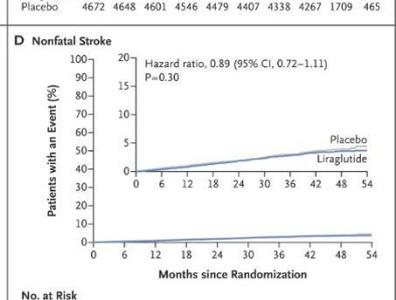
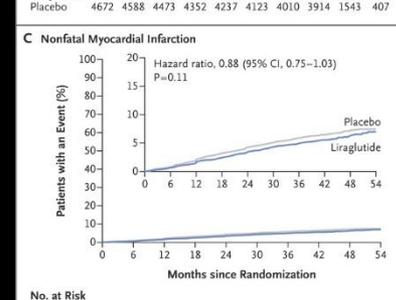
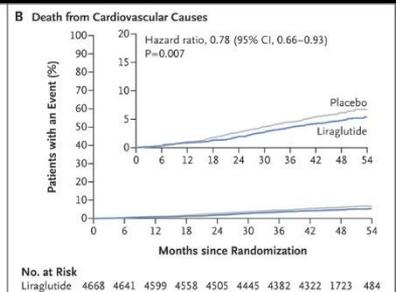
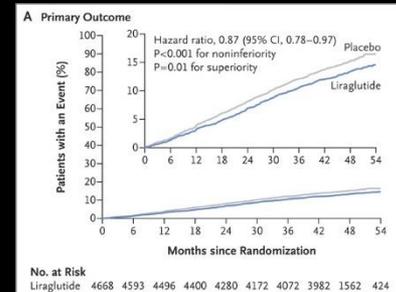
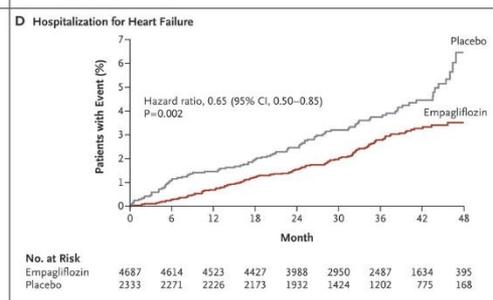
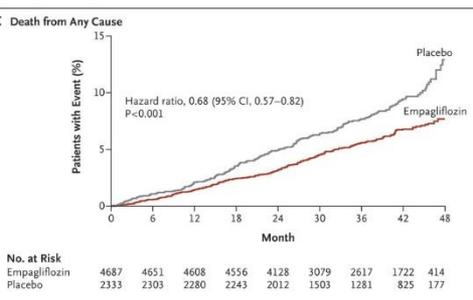
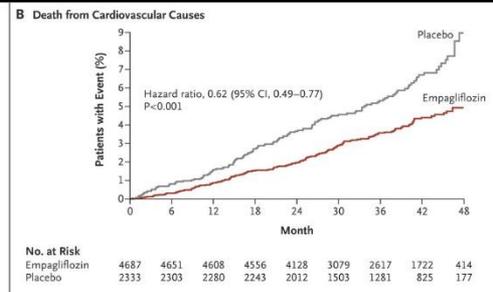
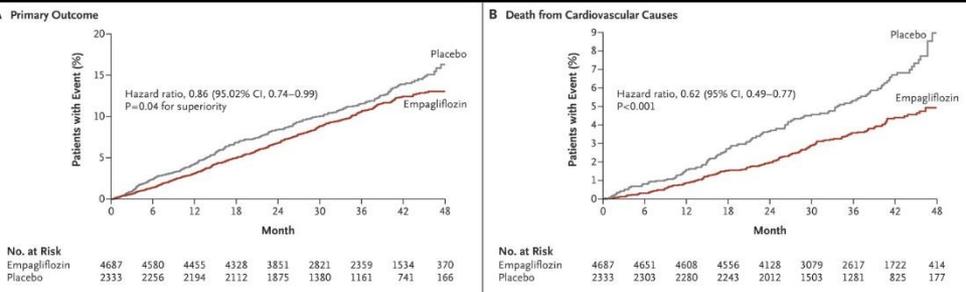
- All-cause mortality reduced 14%
- CVD lowered 25%
- Stroke decreased 22%

Cochrane Database Syst Rev. 2013 Jan 31;(1):CD004816. doi:
10.1002/14651858.CD004816.pub5. Statins for the primary prevention of cardiovascular
disease. Taylor F1, Huffman MD, Macedo AF, Moore TH, Burke M, Davey Smith G, Ward K,
Ebrahim S.

LEADER trial

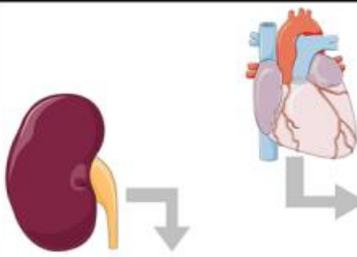
- Liraglutide (glucagon-like peptide-1 receptor agonist) reduced 3P MACE by 13%
CV death lowered 22%, all-cause mortality by 15%

Early divergation curves in EMPA-REG



Recommendation

- Asymptomatic CVD or prior MACE and eGFR > 60 and NYHA class I-III → metformin plus empaglifozin/liraglutide
- No sign of HF, DPP4-I may be option
- eGFR 30~60, liraglutide preferred
- DPP4-I can used in eGFR < 30
- CKD w/o HF → pioglitazone

	Normal or subclinical ENDOTHELIAL DYSFUNCTION	ESTABLISHED ATHEROSCLEROSIS	ACUTE CORONARY SYNDROME	HEART FAILURE
Stage I-II CKD eGFR 90-60 ml/min/1.73 m²	Metformin^a, Pioglitazone^b, DPP4-I^{c-e}, GLP-1RA^f, SGLT2-I^g, Insulin^{1h} SUs¹	Metformin, SGLT2-I^g, GLP-1RA^f, Pioglitazone^b, DPP4-I^{c-e}, Insulin^h, Gliclazide^k	Insulin^m, DPP4-I^e, GLP-1RA^j,	SLGT2-I^g, DPP4-I^{d,e}, GLP-1RA^f, Insulin^h
Stage III CKD eGFR 59-30 ml/min/1.73 m²	Metformin², Pioglitazone^{3b}, SLGT2-I^{4g}, GLP-1RA^f, DPP4-I^{2c-e}, Gliclazide^{2k}, Insulin^h	Metformin², GLP-1RA^f, SGLT2-I^{4g}, Pioglitazone^{3b}, DPP4-I^{2c-e}, Insulin^h, Gliclazide^{2k}	Insulin^m, DPP4-I^e, GLP-1RA^j,	SLGT2-I^g, DPP4-I^{d,e}, GLP-1RA^f, Insulin^h
Stage IV CKD eGFR 29-15 ml/min/1.73 m²	Pioglitazone³, DPP4-I², Insulin²	Pioglitazone³, DPP4-I², Insulin²	DPP4-I², Insulin²	DPP4-I², Insulin²
Stage V CKD eGFR <15 ml/min/1.73 m²	Pioglitazone³, DPP4-I², Insulin²	Pioglitazone³, DPP4-I², Insulin²	DPP4-I², Insulin²	DPP4-I², Insulin²

Discussion

- Can the results extended to other drugs of the same class?
- Can it be translated to other patient categories?
- Is there a specific sub-population that derive a specific benefit from the treatment?



**THANK YOU FOR
YOUR
ATTENTION**

UKPDS

- Metformin showed 39% MI risk reduction in overweight
- Post-trial monitor showed reducing nonfatal MI in patients treated with insulin or SU
- No MI fatality changes in SU treated group despite hypoglycemia

ADVANCE

- Gliclazide (sulfonylurea) reduced incidence of macro- & microvascular events → primarily due to reduce new/worsening nephropathy

ORIGIN

- Early use of insulin to achieve normal fasting glucose level → no effect on CVD outcomes

STOP-NIDDM

- Acarbose reduce cardiovascular risk in glucose impaired tolerance

PROactive

- Pioglitazone (PPAR- γ agonist) \rightarrow no benefit on primary end point
- MI, stroke, cardiovascular mortality reduced 16%, in spite of increase in HF
- Rosiglitazone increase risk of MI (2008 withdrawal)
- Negative CVD outcomes with dual Tesaglitazar and Muraglitazar (PPAR alpha-gamma agonists)



HER2 targeting therapy and other developing biological agents for breast cancer

Outline

- Introduction
- History
- Her2 targeting medication
- Other developing agents
- Current Anti-Her2 therapy
- Prospective of APHINITY trial
- Conclusions and Discussions

Introduction

- 1987 identified HER2 + increases tumor growth

Slamon DJ, Clark, GM, Wong SG, et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER2/neu oncogene. *Science*. 1987;235:177-182

- 20% invasive breast CA HER2+
- 4 HER2-targeted FDA approved agent:
Trastuzumab, lapatinib, pertuzumab, neratinib
- 1998 phase III trail showed PFS 4.6 mo → 7.6 mo
- 2011 FDA approved Trastuzumab + cisplatin and fluoropyrimidine for HER2+ gastric CA
- NSABP B47 trail investigated efficiency of Trastuzumab in HER2–
- 2014 animal studies showed T-DM1 reduced HER2+ ovarian CA

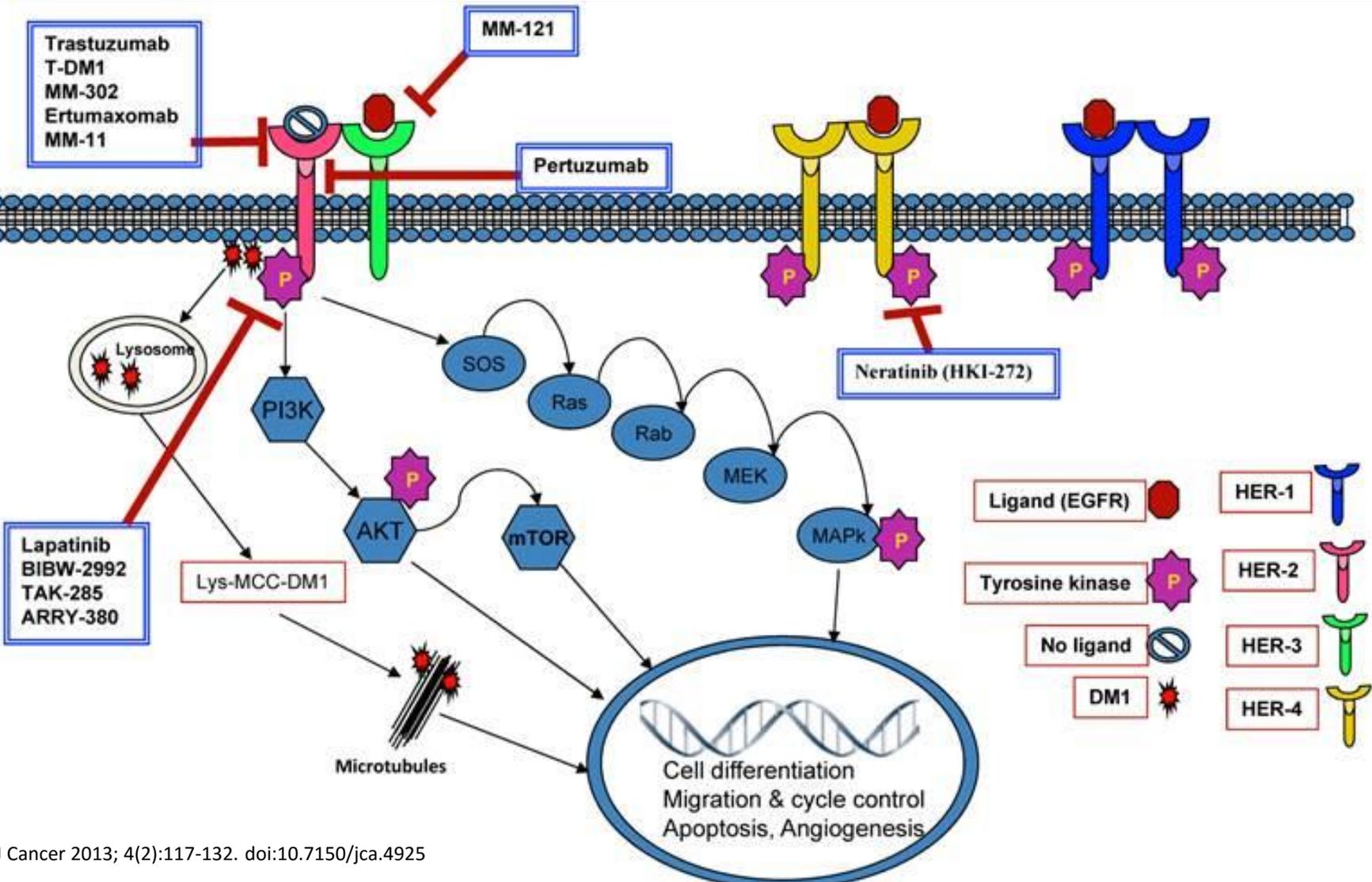


Dr. Dennis J. Slamon

History of Breast CA medication

- 1998 **Trastuzumab (Herceptin)** for HER2 + MBC
- 2006 Nov 16th, **trastuzumab** for early stage breast cancer after primary therapy
- 2007 Mar 13th, **Lapatinib (Tykerb)** for advanced metastatic breast cancer patients
- 2008 Feb 22th, **Bevacizumab (Avastin)** + taxol for metastatic HER2 negative breast cancer w/o previous chemo
- 2010 Jan 29th, Tykerb + Letrozole for postmenopausal with hormonal and HER2 receptor + MBC
- 2010 Nov 15th Eribulin mesylate for MBC w/ previous anthracycline and taxane
- 2011 Sep 16th Denosumab for pt receiving ADT prostate CA or AI breast CA
- 2012 July 20th Everolimus (Afinitor) for hormone receptor +, HER2 – w/ exemestane after failing other AI
- 2013 Feb 22nd Trastuzumab emtansine for HER2 + metastasis after failing trastuzumab and taxane
- 2013 Sep 30th **Pertuzumab (PERJECTA)** in combination with Herceptin and docetaxel for the neoadjuvant treatment of patients with HER2-positive, locally advanced, inflammatory, or early stage breast cancer
- 2015 Feb 3rd, Palbociclib (IBRANCE) + letrozole for postmenopausal women with estrogen receptor (ER)-positive, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-negative advanced breast cancer
- 2016 Feb 19th Palbociclib (IBRANCE) + fulvestrant (HR) +, (HER2) – advanced or metastatic breast cancer following endocrine therapy

Biological Therapy targeting HER2



Novel HER2 antibody

Drug Name	Description	Phase
TDM-1	Trastuzumab-DM1 conjugate	I-III
MM-302	Nanotherapeutic encapsulation of doxorubicin with attached antibodies	I
Ertumaxomab	Murine monoclonal antibody with two antigen-recognition sites(CD3 & HER-2/neu)	I
Pertuzumab	Recombinant humanized monoclonal antibody targeting Subdomain II of (HER2)	II-III
MM-111	Novel antibody fusion protein that targets HER 2/HER 3 heterodimer	I-II

HER/EGFR inhibitor other than lapatinib

Drug Name	Description	Phase
Afatinib [BIBW 2992]	Orally active, small molecule irreversible pan-HER TKI	I-II
Neratinib	Orally available, irreversible TKI of HER-2	I-II-III
TAK-285	Novel, orally active, dual HER2/EGFR inhibitor	I
ARRY-380	Orally active, reversible and selective ErbB-2 inhibitor	I-II
MM-121	Fully human monoclonal antibody ErbB3 (Her3)	I-II

HER3 targeting medication MM-121

- Can be an effective therapeutic agent for cancers with ligand dependent HER3 activation
- Currently phase II study: MM-121 plus exemestane vs. exemestane alone in ER+ and/or PR + and HER2 negative MBC patients who have progressed on prior anti-estrogen therapy

PARP inhibitor

- The poly (adenosine diphosphate [ADP]-ribose) polymerases (PARPs) are a family of enzymes involved in DNA repair
- Most abundant is PARP1 for single-stranded DNA base-excision repair
- However, in tumor cells lacking homologous recombination (i.e. BRCA1/2), PARP inhibition leads to cell death → synthetic lethality.

PARP inhibitors

Drug Name	Description	Phase	Target Population
Iniparib	Intravenous small-molecule prodrug inhibitor of PARP-1	I-III	triple-negative MBC
Olaparib [AZD2281]	Oral small molecule inhibitor of PARP	I-II	BRCA1 or BRCA2 mutation
Veliparib [ABT-888]	Oral PARP -1 and -2 inhibitor with chemosensitizing and antitumor activities	0-II	BRCA1 or BRCA2 mutation
Rucaparib [AG-014699]	Oral tricyclic indole PARP1 inhibitor with potential chemosensitizing, radiosensitizing, and antineoplastic activities	I	BRCA1 or BRCA2 mutation
MK-4827	Oral PARP 1/2 inhibitor	I	BRCA1 or BRCA2 mutation

mTOR/PI3K

- The mammalian target of rapamycin (mTOR) is a kinase that is part of the PI3K-related kinase family
- Phosphatidylinositol 3-kinases (PI3K) are a family of enzymes involved in multiple important cellular functions including proliferation, cell growth, differentiation
- mTOR plays a key role in cell cycle progression, and is inhibited by the antibiotic rapamycin
- Activation of the mTOR/PI3K pathway promotes anti-estrogen resistance
- Combine an mTOR inhibitor and an aromatase inhibitor in the treatment of ER positive breast cancer
- Trastuzumab resistance appears to be increased activation/signaling of PI3K/Akt

Insulin-like growth factor

- Insulin-like growth factors I and II (IGF-I and IGF-II) play an integral role in the growth and development of somatic tissue
- Expression of both IGF and IGF-R increase during fetal development and in several types of cancers, including breast cancer

mTOR, PI3K, and Insulin-like growth factor inhibitors

Drug Name	Description	Phase
Everolimus	Inhibits the mTORC1 protein	I-III
Temsirolimus	Inhibits the mTORC1 protein	I-III
BEZ235	Dual inhibitor of PI3K and mTOR	I
GDC-0941	PI3K inhibitor	
SAR245408	PI3K inhibitor	I/II
SAR245408 or SAR245409	PI3K inhibitor	I/II
Ganitumab (AMG 479)	MOAB that targets IGF-1R	II
Figitumumab (CP-751,871)	MOAB that targets IGF-1R	II
Dalotuzumab (MK-0646, h7C10)	MOAB that targets IGF-1R	II
Cixutumumab (IMCA12)	MOAB that targets IGF-1R	II
BMS-754807	IGF-1R/insulin receptor kinase inhibitor	II

Heat shock protein 90

- HSP 90 is chaperone protein assists folding and stabilization proteins
- Stability and function of many proteins associated with cancer cell propagation, including estrogen receptors, HER2, EGFR, VEGFR, BCR-ABL, AKT, FLT3, MET, BRAF, and CRAF

Histone Deacetylase Inhibitors

- HIF-1 α promotes angiogenesis by increasing the expression of VEGF
- Histone deacetylase inhibitors have been shown to indirectly and directly down-regulate HIF-1 α

HSP-90 and HDAC inhibitors

Drug Name	Description	Phase	Target Population
Tanespimycin (17-AAG)	HSP-90 inhibitor	II	HER2 positive
Retaspimycin (IPI-504)	HSP-90 inhibitor	II	HER2 positive
Ganetespib	HSP-90 inhibitor	II	advanced or MBC
Vorinostat	HDAC inhibitors	II	ER positive
Entinostat	HDAC inhibitors	II	ER positive
Panobinostat	HDAC inhibitors	I	advanced or MBC

Current Anti-HER2 therapy

- Trastuzumab after anthracycline or w/ taxane to avoid cardiotox
- Lapatinib + Trastuzumab if failed trastuzumab
- Pertuzumab with trastuzumab for MBC (operable BC depends on APHINITY)
- T-DM1 superior than lapatinib + capecitabine as 2nd line

APHINITY Trial

- APHINITY: controlled
- The primary endpoint: **of invasive adjuvant t**
- Secondary endpoints: survival, di
- Perjeta with survival (iDFS)



nd, placebo-
BC.

out return
use after

erall
f life.

se-free

Conclusions and Discussions

- More understanding of cancer biology leads to novel targets, e.g. mTOR/PI3K, PARP
- Disease remained incurable in MBC → tumor develops means to evade these agents
- How to sequence these therapies
- Personalized therapy for specific subtypes of disease

Thank you for your
attention
