

出國報告（出國類別：研究）

轉移性黑色素瘤於加馬刀合併 **Ipilimumab** 治療之結果分析



服務機關：臺中榮民總醫院

姓名職稱：施涵薰醫師

派赴國家：美國

出國期間：一年

報告日期：105 年 1 月 15 日

摘要：

美國維及尼亞大學加馬刀中心在美國享負盛名，為最具加馬刀治療經驗之一的醫學中心。本次赴美共參與其五項研究計畫，並有一研究計畫為主要研究者，已完成論文並投稿中。其他計畫陸續投稿中。這期間親身體驗美國醫師的研究方法及實事求是的精神，並且受到其盛行的研究氣氛所感染。期間發現美國研究團隊係統完整且是團隊合作是促成其研究成果豐富且源源不絕的主要原因。期待回國後能將國外所見所學在院內推廣。

目次

目的-----	4
過程-----	4
心得-----	5
建議事項-----	17

目的：

本人在本院服務十年期間，發現本科醫學研究風氣始終無法盛行，許多同仁其實有心想投入研究，卻礙於臨床工作量大且無有效率的研究團隊為其後盾，更重要的是有研究經歷背景的人員非常少，因此在醫師養成過程中在研究方法方面少有完整的學習訓練，本人甚至在修習完醫學研究所後依然深感在研究能力上嚴重不足，身為醫學中心的執業醫師卻無法在研究領域有貢獻，於是興起了到先進國家知名醫學中心學習臨床研究及資料分析方法的念頭，期待能提昇本科醫學研究水準，使其能與國際知名醫學中心並駕齊驅。

過程：

本人很幸運在 103 年底獲得此出國進修機會，當時因為一般外科彭正明醫師臨時決定無法出國，此進修機會需要有人頂替，否則年底將被取消，那時只剩下三個月時間，我寫信給美國、澳洲、加拿大、紐西蘭各大醫學中心，希望能前往學習臨床麻醉研究，但得到的回應是所有的醫學中心都需要在一年半前提出申請。我知道如果要在這麼短時間內找到進修地點一定要有人推薦。當時感謝心臟科王國陽主任不斷協助尋找到國外學習心臟超音波的機會及麻醉部主任洪至仁的全力支持，最後神經外科潘宏川醫師協助找到美國維吉尼亞大學（UVA）神經外科加馬刀實驗室願意提供我進修機會。雖然我知道加馬刀不是我的專長，但是去了之後可能有機會到麻醉科學習，即使無法到麻醉科，我相信一定也能在加馬刀實驗室學臨床研究的方法。於是就在 UVA 加馬刀主任 Professor Jason Sheehan 的全力協助下快馬加鞭完成所有文書流程，終於順利在 103 年 12 月 26 日，踏上美國進修的旅程。

抵達美國時，維吉尼亞州正是寒冷的冬天，冰天雪地中在一個陌生的國度，

我和女兒急忙找一個落腳的地方，就在離 UVA 約十五分鐘車程的 Crozet，找到了我們的公寓，並立刻準備考駕照才能買車。在當地台灣人的協助下約三週後生活才開始漸入狀況。

初到 UVA 時，我的老闆曾經嘗試要協助我到麻醉科，但是當時因為 ISIS 掘起對美國的威脅，使得所有外國人在美國得活動都受到嚴格的管制，我也不例外，但是在確定無法去麻醉科後，Dr. Jason 囑咐我在加碼刀實驗室協助一位中國籍的許志遠醫師做動物實驗及臨床資料分析。剛開始並不順利，許醫師認為我是麻醉醫師背景，許多臨床問題無法有效掌握，並且無法獨立判讀腦部電腦斷層，雖然我積極的想要參與研究計畫，不斷的追著他希望能有機會協助部分計畫，卻屢遭挫敗。我知道我絕對不能空手而回，於是開始詢問其他醫師如何擁有屬於我自己的計畫，當時有一位以色列籍醫師 Dr. Or 就熱心的告訴我一些細節，後來又提供想法供我參考，終於我有自己的研究計畫了。從那時起就開始了我忙碌的研究工作，雖然因為非我專長，做起來加倍困難，但是至少有了目標也充滿希望。

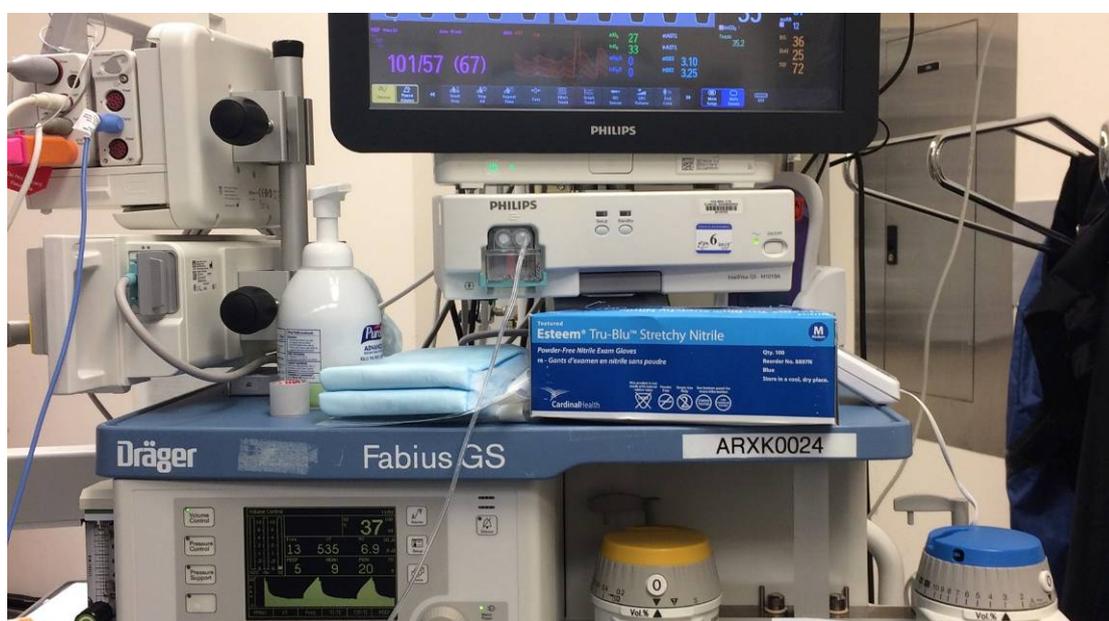
收集資料的過程臨床知識有不懂的地方，Dr. Or 都會熱心的告訴我，就這樣一點一點建立我的資料檔案。接下來開始資料分析時遭遇許多困難，這才發現許多問題在資料收集時就必須注意到，否則無法分析。我只好重新收集部分資料，重新分析，這樣的過程反覆好多次，而且用英文溝通更是倍感挑戰，所以我有時候下班會打電話回台灣問本科賴慧卿醫師有關統計分析的問題，感謝賴醫師熱心提供意見。到了此時加馬刀實驗室的許醫師終於看到我的決心，開始提供統計分析上的意見，果然我的實驗結果就漸漸有了雛形，而且許醫師還告知 Professor Jason 說我的結果很好，可以投稿好的雜誌。之後 Professor Jason 開始注意我的研究並提供許多幫忙，中間換了無數次的分析方式，有時很興奮，有時又發現一場空，在這過程中親身目睹先進國家研究的技巧，終於在九月份完成論文，待 105 年 1 月 IRB 通過後就可投稿。在這之後同仁知道我可以幫忙做一些研究工作，許多同仁開始邀我加入他們的研究計畫，我又陸續參與四項研究計畫，有一篇已在去年 11 月被接受，其他將陸續投稿中。雖然其他計畫我只是共同作者，但在其中還是受益良多。

心得：

在美國從考駕照開始，我發現美國人是很務實的民族，所有的考試都直接和其應用有關，而且考得很仔細，一定要你把一些開車必備的習慣建立後才有可能給你駕照，連筆試都是狀況題，讓你遇到實際狀況時有所依據。厚厚的一本交

通規則如果沒有認真讀兩遍還真的不可能過，不像台灣的交通規則只說要禮讓，卻沒說誰要讓誰，路權分不清。其實這樣容易產生問題，常常會有車禍及糾紛。在醫院方面也一樣，權則分的很清楚但是也會互相幫忙，各種情況都有標準作業流程，重點是美國人就是目標很清楚，所以如果你有論文他們就看得起你，如果你沒有論文即使你跟大家都相處愉快，他們還是知道你是沒有貢獻的人。我想是這樣的文化造就了強大的國家，所有人都把真正有生產力的事當成第一要務，這個國家如何不強大？他們並不在意你幾點上班幾點下班，他們在意的是有沒有完成論文，病人有沒有改善。

當時指導教授有安排讓我到開刀房看一下與台中榮總有何不同整理如下：



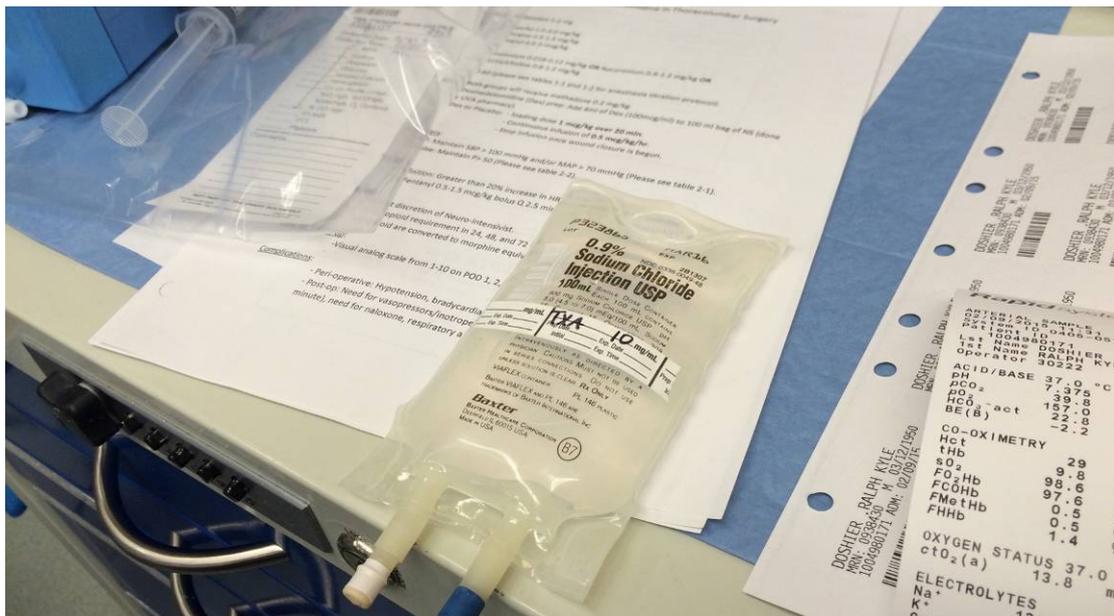
麻機的配置基本上與我們差不多，但麻單已經電子化，全部記錄在電腦裡，給藥時間及 vital sign 都自動擷取。基於保護病人隱私考量，所以無法照出全部麻機螢幕。



開刀前幫病人姿勢都很用心，這個病人光擺姿勢就花了約一個半小時的時間。同時為了防止病人低體溫，給病人用如照片中藍色泡綿，全身都包的很溫暖。



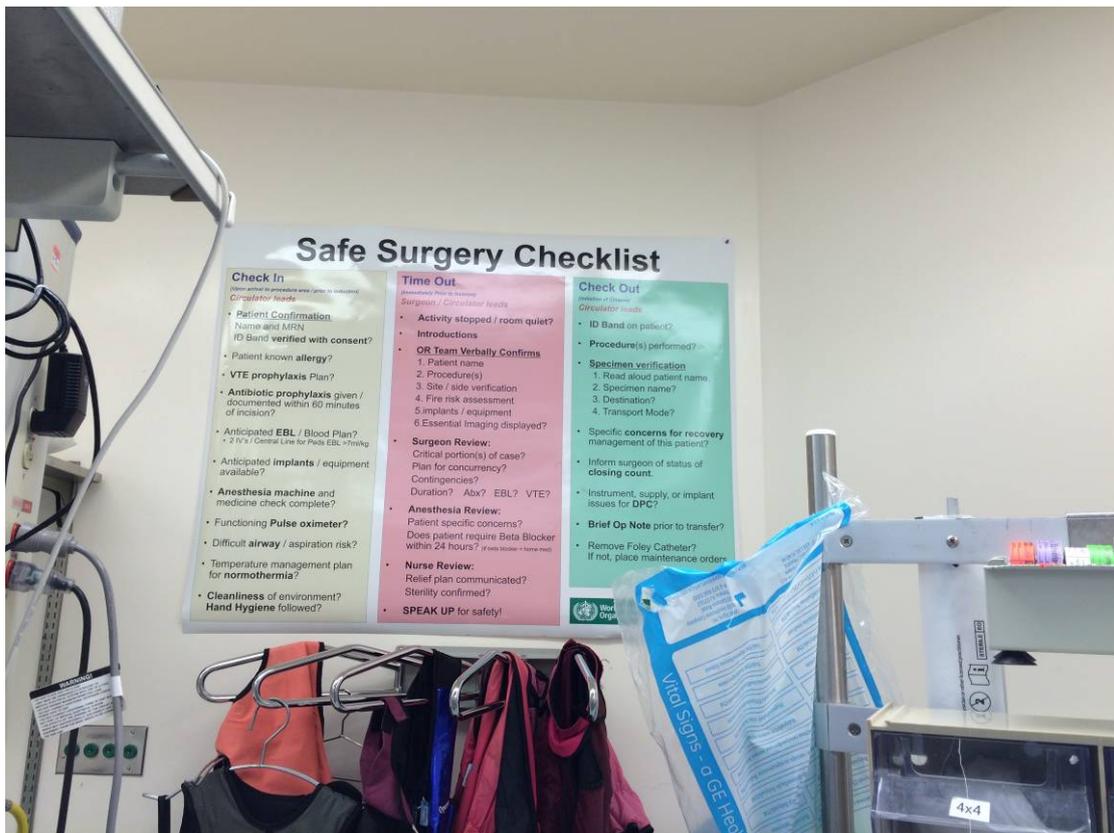
這是他們的點滴注射藥物，基本上 i v 的 Ample 及針筒是一體成型，所以不用另外抽藥，比較無菌，也更安全。



UVA 研究風氣非常盛，很多病人都有進入 study protocol，所以大部分病人桌上都有這樣的 protocol，住院醫師就照著流程記錄並施作計畫中步驟。



麻車上物品的擺置一目了然，使用上方便也增加效率。



每間開刀房牆上都有這張，check in check out and time out 所有要檢查的細項。清楚又簡單。Time out 時也都有確實唱名非常嚴謹。



這是他們消毒使用的消毒棒，塑膠棒內有消毒液，把側支握緊裡面斷開消毒液就會流出來。無菌操作很確實，不虧是一流的醫學中心。

經過一年得學術研究洗禮，我對做回溯性研究的心得整理如下：

Beginning of a project

- Melanoma brain metastases, gamma Knife treatment, Ipilimumab
- Gone through all melanoma brain metastases to pick up all the patients you want
- If the patients number is adequate--go ahead
- If the patients number is not adequate--abandon it, and find something else to do

開始一個新計劃要先評估你掌握的病人數夠不夠。

Design a spreadsheet

- Discuss with all the teammates to decide what kind of data you will collect
- Clearly define every column
- Make sure everyone in your team knows the definition of every column
- Define the endpoints
- 1.spreadsheet

首先設計要收集資料的 **spreadsheet**，必須確定計畫所有成員知道每一各項目的定義，及該研究的 **endpoints**。

G hilqh hyhu| froxp q fhdud

Or,
I have the GK record like attached file. How should I decide what is the Marginal dose, isodose,max dose, and radiation volume?
And what does it means about "elevated LDH"? I have this patient he has LDH data only after GK, how can I decide he has elevated LDH or not?
Since there is no previous data to compare, but he does have many LDH data after GK.

每個項目都要清楚的定義好。

Group the data in different way (before,during, after)

it looks good,

i would add one more version of analysis, splitting the groups differently.

the point to check is whether GK is more effective with ipilimumab in the body, so i would divide to:

1. GK before Ipi.
2. GK during / after Ipi

Or Cohen-Inbar, M.D Ph.D
Neurosurgery Radiosurgery Fellow

最後可以嘗試各種不同的分組方法，看能不能找到新的關係，或影響結果的可能因素。

P d| qhng dqrwkhu vsuhdgvkhhw

There are several patients they have more than 10 lesions treated. One patient even has 22 lesions treated. I did not record every lesion when they are more than ten. But add an new item as " tumor control of pt treated more than 10 lesion" to describe the general result of treated lesions.
<< File: Melanoma (pilotumab).xlsx >>
Shih

找到一些關係後可能會需要收集另一組 spreadsheet，更深入找到有影響的因子。

I lgg rxwkh uhdtqrv

<< File: Output.spv >> Seems like there is no difference in Kaplan Miere survival plot between the three groups (GK before ipi, GK during ipi, GK after ipi), either in " survival after GK " or in " survival after initial GK". But "GK before ipi "group do have better regional control rate than "GK after ipi". There is no difference in distance metastasis rate between the three groups.

分析找出有關係的因子。

Dr. Shih,

Thank you for the update.

Regarding reactions to the SRS, we need to report on any swelling around the lesions and differences between the groups for this endpoint too.

See Figure 2B of the attached paper for an example of this adverse reaction after SRS.

Sincerely,
Jason

From: Shih, Han-Hsun *HS
Sent: Thursday, April 30, 2015 1:18 PM
To: Sheehan, Jason *HS
Subject: RE: Melanoma and Ipilimumab

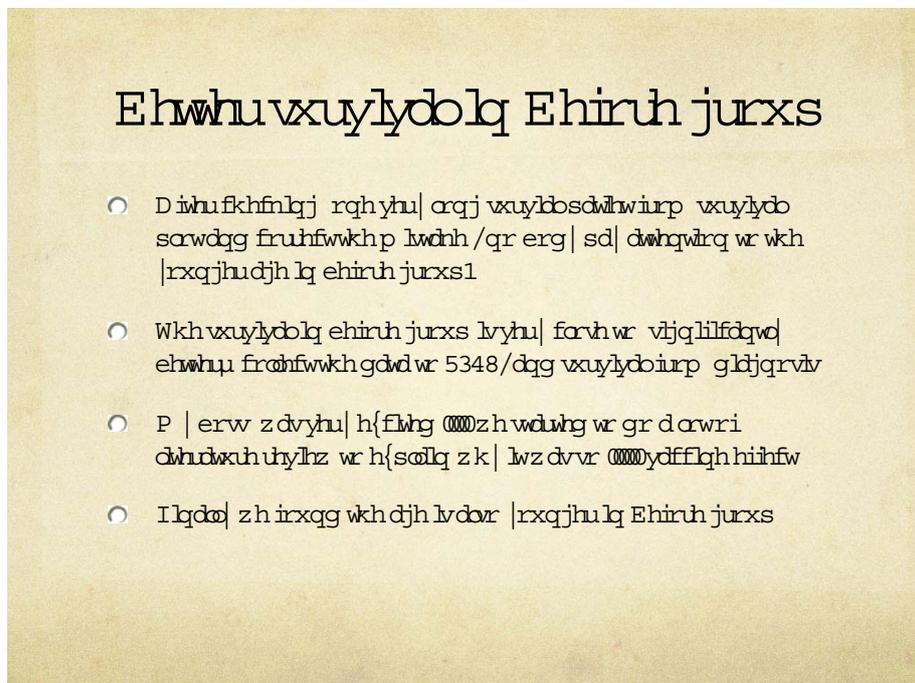
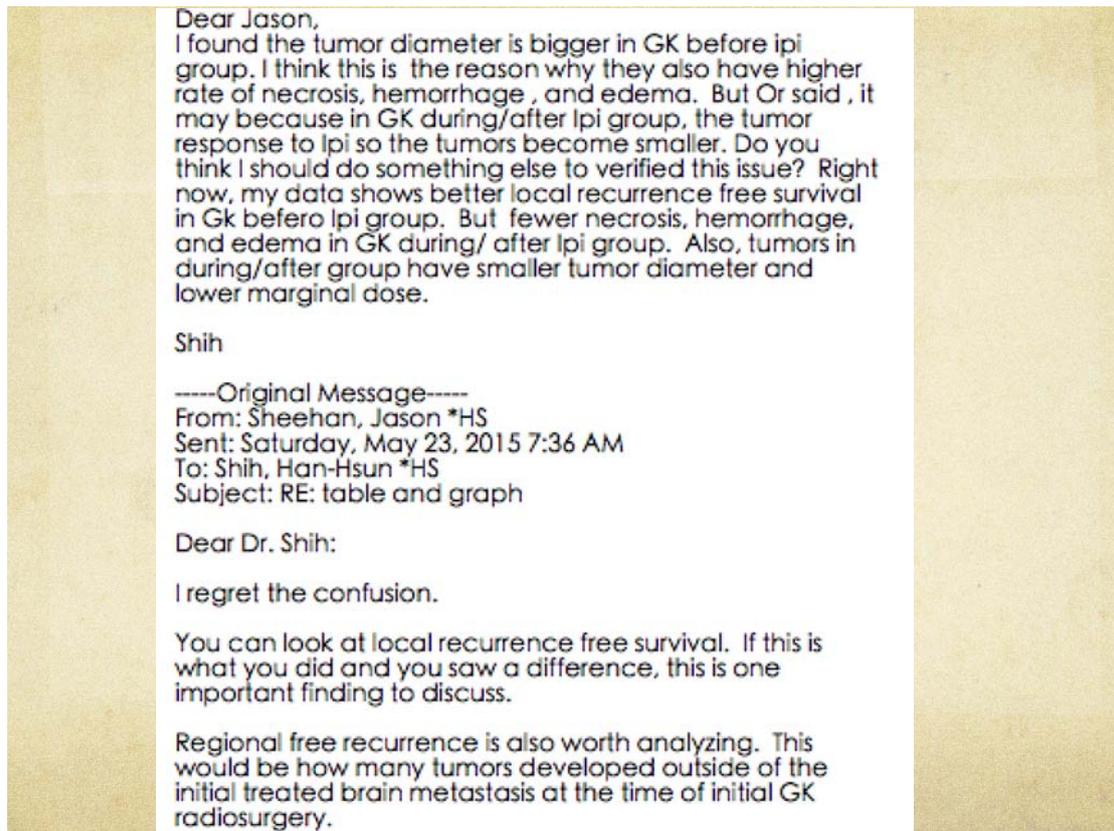
There are no significant difference in adverse reactions including seizures, hemorrhage in treated lesion, focal neurologic deficit, and headache between the three groups and two groups.

From: Sheehan, Jason *HS
Sent: Wednesday, April 29, 2015 1:17 PM
To: Shih, Han-Hsun *HS
Subject: Re: Melanoma and Ipilimumab

Jason,
After excluding retreated lesion. I got 313 lesions and compare the result of tumor volume control, necrosis, hemorrhage, edema at 3 months, 6 months, 9 months, and 12 months. Seems like the GK performed after IPI have better result in necrosis, hemorrhage, edema at 3 months, edema at 6 months, and edema at 9 months.

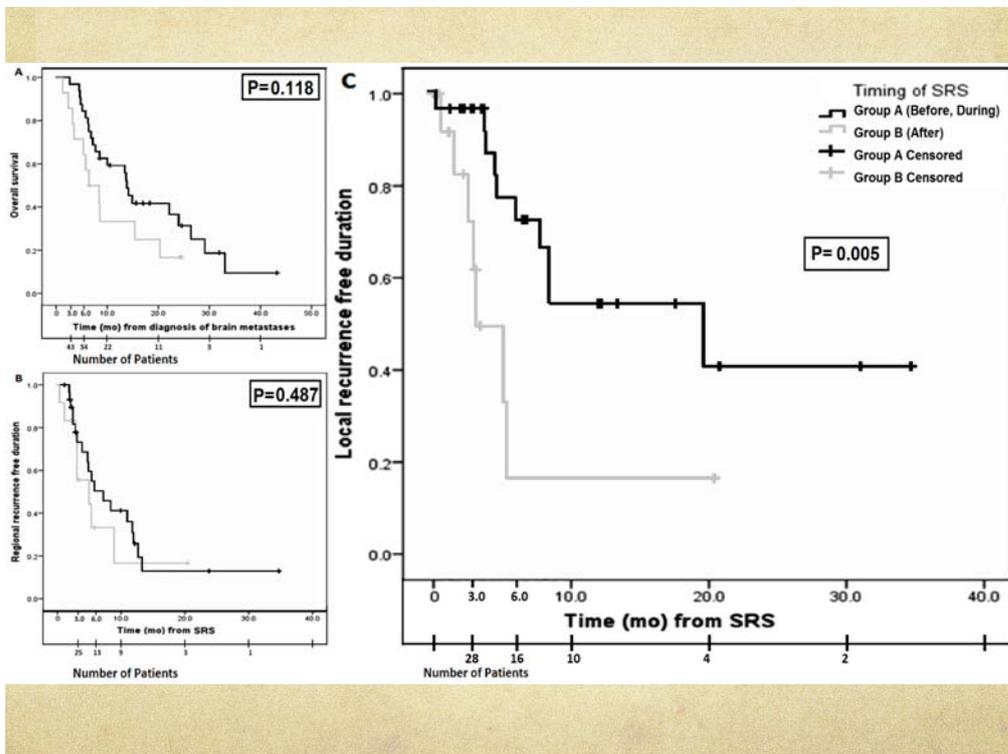
Shih

中間常需要調整資料呈現的形式。



- Ughr wkh dgdjvivlq frp sdfwlrq dgg arfobhfxuhqfn ihh gxudwlrq (0000)Ehiruh jurxs kdjh ehwhu arfobfrqwuro dgg p ruh frp sdfwlrq udwh
- Derxwkh vxuylycb(00fkrvh wkh qrq@ljq lilfdqwrqh wr dylq wkh djh surednp
- I lq dcoj z h u h j u r x s w k h s d w h q w d e h i r u h 2 z l k l q l s l d g g d i w h u l s l / e h i r u h 2 z l k l q j u r x s k d j h e h w h u a r f o b f r q w u r o d g g p r u h f r p s d f w l r q (00000)ilq d o u h z x o w

最後發現 Gamma knife 在 Iplimumab 使用前就照的病人結果較好。



用清楚的圖表呈現結果。

The way to present result

- VxuylydodiwhUVU
- R yhudøp hgldq vxuylydøz dv46I7 p rqwkv+udqjh 4E06E, +Ijxuh 4d,1P hgldq vxuylydbiru jurxs D z dv 461; p rqwkv+udqjh 51: 06E p rqwkv, dqg 9I7 p rqwkv iru jurxsE +udqjh 4E07B,1Wkh 6/9/45/4;/dqg 57 p rqwkvdfwduidovxuylydbudhv iruJ urxs0 z hih <9k (/;4E (/8<E (/741; (/dqg 64E (uhshfwlyho|1 Wkh 6/9/45/4;/dqg 57 p rqwkvdfwduidovxuylydbudhv iruJ urxsE z hih ;81: (/8:4 (/66E (/58 (/dqg 491: (uhshfwlyho|1Wk.lvglihhqfh g.lg qrwuhdfk wdwfwfdovjqlilfdqfh +s@344; ,1

呈現結果的方式用多角度且較詳細的描述方式可以讓讀者有更清楚的概念。

How to write discussion

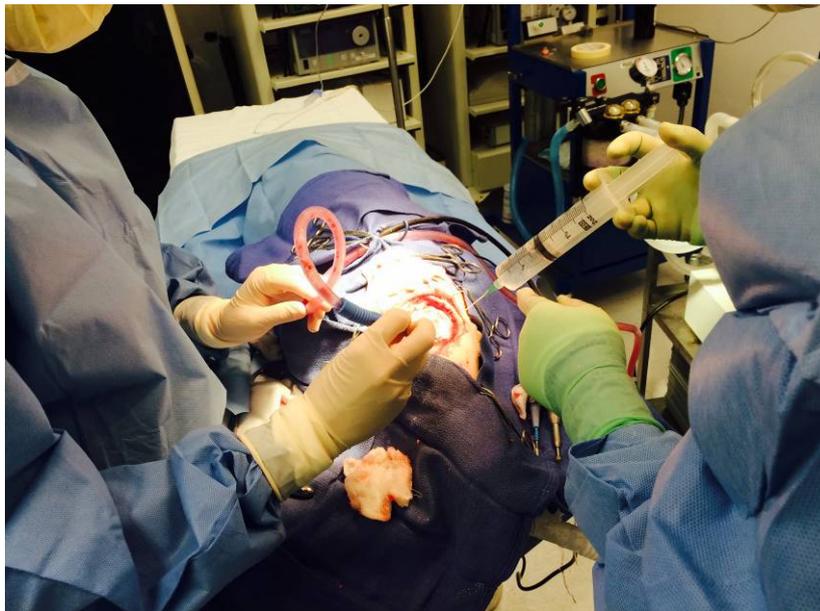
- Uhyihz wkh vlp ldu dhu dhu hv iurp sxep hg/dqg frp sdh wkh uhxovz lk |rxw
- Whø shrsch |rxuwkhr| +dnh Wk fhøehhq nkhg lq wkh eudq dvrq wuhurw| liJ dp p dNqlh z dvgrqh dihu Is lp xp de ,00srru arfob frqwurodqg inh huuhdfwrq hihfwl
- F rp sdh z lk rxusdshuñ uhxowdqg h{søqlq z k | wkh| kdyh glihhqwhxwñ

討論的部份主要是闡述你的理論及和其他類似研究的比較。

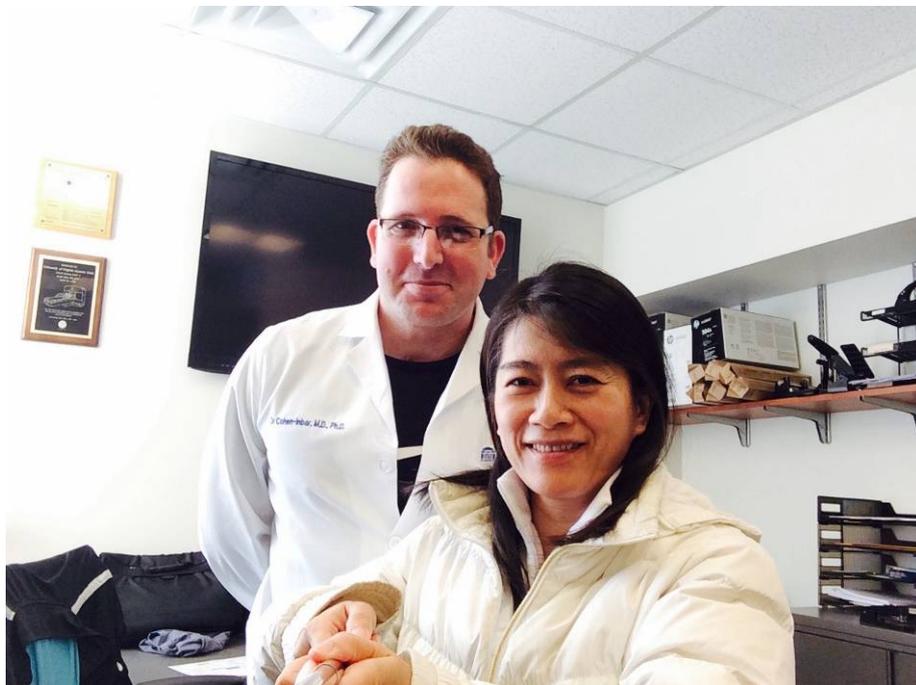
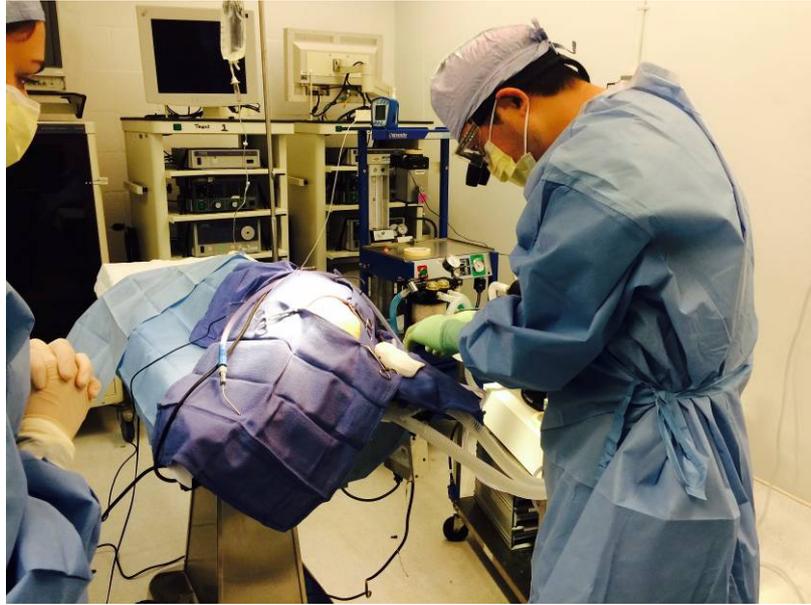
建議事項：

1. 在 UVA 所有的員工都有一個醫院的電子信箱帳號，院內發佈任何消息都透過該電子信箱，所以基本上沒有所謂的公文，當然也就沒有送公文的人，這電子信箱在你離職時就會立刻取消以防止機密外洩，你可根據科別單位或名字找到任何員工的信箱地址。我的指導教授在告訴我一些研究重點時會把信件同時寄副本給所有參與該研究的人，使得整個團隊即使不是負責該部分的人也都知道我們的計畫進行到什麼程度，遇到什麼問題，進而可以發表意見。台中榮總也有院內電子信箱，但是鮮少有醫師在使用，因為有容量限制，有時幾個資料檔就已經超過容量，因此大家都使用院外電子信箱，這種情況下院內資訊流通就變得沒有效率。建議建構完善院內電子信箱以利溝通，也可省下送公文的人力。
2. UVA 病歷中有一種叫 **Letters**，舉凡醫師寫給醫師（會診），醫師寫給病人，病人寫給醫師的電子郵件都會歸到 **Letters** 檔案中，我認為這種病歷提供很有用的資訊，在研究中也佔了很重要的地位，也可讓病人自己提供的訊息（如外院的檢查結果及症狀的自我描述）納入病歷中。
3. 各科都有各自隨性質不同所建立的病人資料庫，比如麻醉科前訪中心就是建立麻醉病人資料庫很好的地點，可以收集所有麻醉病人的資料，幾年後就可以根據這資料庫挑出我的研究計畫想找的病人，並且一年申請一次 **IRB** 囊括資料庫所有研究，科內大家都可使用。當然還會有許多資料需要查詢病歷或打電話給病人，這時可以用院內電子郵件公告徵招醫學系到本院實見習醫師參與研究，讓學生查病歷或打電話並參與每週計畫主持人召開的會議，實質參與並學習該科別的研究，也讓該科認識這位學生。將來論文發表對其申請住院醫師也有幫助。
4. UVA 加馬刀有聘請一位專做研究的醫師，他參與科內多項計畫，協助分析並在實驗設計時提供意見，為實質參與計畫的成員之一，主持人每週的討論會他都會出席，我認為這是提昇大家研究水準很有效的方法，學生、住院醫師、甚至主治醫師都可因此學習到寫論文的技巧。如果因為經費考量可以內外科系各聘請一位研究專職醫師，看是否有幫助論文寫作。

5. 國外研究風氣非常盛，醫師間討論也多集中在研究主題上，論文是醫師們受肯定的指標，學生及住院醫師在很早期就開始涉入研究工作。有研究經驗的學生申請住院醫師會增加其分數，論文的 **Credit** 對升遷及找工作非常重要。有實質的必要性，無怪乎幾乎人人都在做研究。所以醫院若能讓論文有實質的誘因，才可能帶動全院風氣。



豬的動物實驗



與我合作研究計畫的以色列籍醫師



我將回國時與指導教授餐敘，教授並贈予學校的紀念掛圖與校史。