

出國報告（出國類別：進修）

癌症自體免疫細胞療法

服務機關：臺大醫院雲林分院

姓名職稱：陳崇裕醫師

派赴國家：西班牙

出國期間：113年09月01日至113年09月11日

報告日期：113年09月30日

摘要

肺癌為十大癌症死亡率首位。現有的治療方式，並無法根治癌症。細胞免疫治療乃是透過體外培養的方式培養出免疫細胞，然後施打至癌症病人體內，以期讓灌輸的免疫細胞能夠攻擊體內既存的癌細胞。目前研究發現，對部分癌症具有治療效果。故本次進修以學習癌症免疫細胞療法之臨床技術與實驗方法。

衛福部已於 107 年 9 月開放人體細胞免疫治療列為常規治療。癌症免疫治療為本院發展之重點項目之一，要能做到免疫細胞治療需培養有經驗的技術團隊。本院正朝醫學中心邁進，需持續導入各項先驅的醫療技術。

腫瘤浸潤淋巴細胞（Tumor infiltrating lymphocyte，TIL）療法是一種利用自身細胞來對抗癌症的免疫療法。TIL 在某些類型的實體腫瘤中，尤其是黑色素瘤，是一種有前景的治療方法。Hospital Universitario 12 de Octubre 的研究團隊正在針對小細胞肺癌的患者進行臨床試驗，研究 TIL 療法的應用。希望找出最佳的治療方式以及哪些患者最適合此療法。

目 錄

壹、前言.....	1
貳、進修目的.....	2
參、進修行程.....	3
肆、進修內容.....	4
伍、心得及建議.....	9

壹、前言

肺癌仍然是全球癌症相關死亡的主要原因。肺癌主要分為兩種類型：非小細胞肺癌 (NSCLC) (佔 85% 的患者) 和小細胞肺癌 (SCLC) (佔 15% 的患者)。肺癌的 5 年總體存活率仍然較低，從 IB 期的 70% 到 IV 期患者的 5% 到 15%。傳統的肺癌治療是根據疾病分期進行的。I 期和 II 期病情可以通過手術切除治療。無法進行手術的患者則應考慮放射治療、標靶治療、免疫治療或化療。

研究顯示，透過治療可不同程度的誘導各種形式的細胞死亡，並釋放促炎性細胞因子、趨化因子、腫瘤抗原和其他危險信號。這表明現行的治療手段可能是一種有助於構建抗癌免疫環境的方法。手術與化學治療後可能促進大量腫瘤新抗原的產生，這些抗原被抗原呈遞細胞攝取，並刺激 CD4 和 CD8 T 淋巴細胞。同時，活化的 T 細胞釋放的細胞因子會招募其他免疫細胞，如 NK 細胞和巨噬細胞，構建免疫網絡，防止癌細胞進入循環系統。

淋巴細胞 (Lymphocytes) 是白血球的一種類型，是免疫系統的重要組成部分，幫助人體對抗感染和疾病，包括癌症。腫瘤浸潤淋巴細胞 (Tumor infiltrating lymphocyte, TIL) 來自於腫瘤本身。「浸潤」指的是這些淋巴細胞在腫瘤內部被發現。TIL 療法的第一步是通過手術移除腫瘤，然後從腫瘤細胞中分離出淋巴細胞，並將這些淋巴細胞送往實驗室，在那裡它們被分離並大量培養。TIL 療法利用淋巴細胞進入腫瘤並攻擊它的能力。通過 TIL 療法，可以增強這些細胞並培養更多的淋巴球。這種治療方法將可能使免疫系統有更好的機會來對抗癌症。

貳、進修目的

肺癌近幾年來在台灣已經成為癌症相關死亡原因的首位，本院是台灣雲嘉地區治療肺癌重要的醫院，由於肺癌早期診斷不易，且容易復發，超過 80% 的病人需要接受全身性的治療，例如標靶治療、免疫治療或化學治療。隨著全球細胞治療發展迅速，臺大醫院雲林分院也積極投入細胞治療發展。臺大醫院雲林分院自 2021 年起開啟了一項第 2 期臨床試驗[體外培養自體樹突細胞與自然殺手細胞用於非小細胞肺癌患者之治療]，使用體外製備之樹突及自體自然殺手細胞，來毒殺經標靶藥物治療、化學治療、放射治療或手術之後的癌症病人體內殘存的腫瘤細胞。借以抑制腫瘤細胞的復發和轉移，來提高經治療的肺癌患者的五年存活率，並希望達到癌症患者完全治癒的目的。

首要試驗目的在測試體外培養 DC 及 NK 細胞製劑的安全性，藉由評估受試者接受自體 DC 及 NK 細胞靜脈輸注所產生的反應，來判定此試驗產品對人體的安全性。次要目的為驗證體外培養 NK 細胞對於毒殺癌症患者腫瘤細胞的毒殺能力，藉由分析次要試驗目的所列各項細目來判定試驗產品的效力概況，其細項可分為兩大項目：1. 驗證體外培養自體 DC 及 NK 細胞的置備成功率，包括體外培養細胞拓增率、DC 回收率、存活率以及 NK 細胞毒殺腫瘤細胞能力。2. 驗證受試者自靜脈輸入自體 NK 細胞的腫瘤毒殺效力。

療效的評估則包括：1. 利用評估受試者於接受 DC 及 NK 細胞後，體內腫瘤反應，測試 NK 細胞的抗腫瘤能力。2. 評估 NK 細胞之體外細胞毒殺功能測試與臨床反應之關連。3. 測試受試者接受 DC 及 NK 細胞後體內免疫細胞對腫瘤細胞的反應能力，評估 NK 細胞與提升免疫能力之關聯性。4. 受試者之整體存活時間。5. 受試者之無疾病惡化期時間。6. 評估受試者惡性腫瘤之治療反應率。

臺大醫院雲林分院不僅具有專業的醫療團隊同時也具有豐富的臨床試驗經驗，相信憑藉這股優勢能輔助本院的細胞治療蓬勃發展，期許細胞治療在未來能夠為更多病人帶來治療的新契機。藉由此次出國進修: 1.可學習相關經驗，將所學知識與經驗應用在實際的肺癌臨床治療上。 2. 結合本院現有的細胞實驗室，以及預定發展的精準醫學中心，發展癌症免疫治療，增進本院的臨床醫療能力與基礎研究。

參、 進修行程

本次有機會前往 Hospital Universitario 12 de Octubre (10 月 12 日大學醫院)，是西班牙馬德里首屈一指的公立醫學中心。它是馬德里健康服務中心(SERMAS)醫院網路的一部分，也是馬德里康普頓斯大學 (UCM) 附屬的以臨床實習為目的的醫療機構之一。獨特的六角形建築，於 1973 年落成。醫院的名稱 10 月 12 日，是西班牙國慶日，為紀念西元 1492 年 10 月 12 日，航海家哥倫布到達美洲大陸這個擴展西班牙國威的偉大航海成就。本次進修行程由 Dr. Luis Paz-Ares 接待和安排。Dr. Paz-Ares 博士為現任 10 月 12 日大學醫院腫瘤內科主任、康普頓斯大學副教授以及國家腫瘤研究中心肺癌科主任。Dr. Luis Paz-Ares 的研究重點是實驗室和臨床的肺癌和新治療策略的開發，並在醫學期刊上發表了多篇論文，包括《New England Journal of Medicine》、《Lancet》、《Nature》、《Journal of Clinical Oncology》等。他也曾擔任多個委員會的成員，包括 ASCO 和 ESMO 會議科學委員會、歐洲癌症研究與治療組織方案審查委員會和審計委員會、西班牙藥品和醫療器材管理局以及歐洲藥品管理局。另與該科多名醫師會談，以了解每位醫師負責不同的臨床試驗內容與臨床心得。與此同時，也參訪該醫學中心的學術課程與教學活動。另外也參觀該醫學中心的免疫生物學與藥理學等相關之實驗室，了解目前最新的細胞治療實驗的方法。

本次進修參訪行程如下：

Date	Itinerary	Contact	Location
02-Sep-24	Check-in, ID Badge pickup Hospital rounds	Dr. Luis Paz-Ares	Jefe de Servicio de Oncología Médica Hospital 12 de Octubre Edif.Maternidad 2ª Planta
03-Sep-24	Thoracic Oncology Clinic (1)	Dr. Luis Paz-Ares	Hospital 12 de Octubre
04-Sep-24	Medical Oncology Meeting	Dr. Luis Paz-Ares	Hospital 12 de Octubre
05-Sep-24	Thoracic Oncology Clinic (2)	Dr. Luis Paz-Ares	Hospital 12 de Octubre
06-Sep-24	Thoracic Oncology Ward Round	Dr. Luis Paz-Ares	Hospital 12 de Octubre

Date	Itinerary	Contact	Location
09-Sep-24	Phase I/II Clinic Trial Center	Dr. Sautiago Pouce	Hospital 12 de Octubre
10-Sep-24	Laboratory Meeting	Dr. Luis Paz-Ares	Hospital 12 de Octubre

肆、 進修內容

(一)、TIL 療法如何運作？ TIL 療法與其他細胞療法有何不同？

所有類型的免疫療法都是利用人體的免疫系統來對抗癌症。某些免疫細胞天生具有識別和攻擊腫瘤的能力。TIL 療法利用淋巴細胞進入腫瘤並攻擊它的能力。通過 TIL 療法，我們可以增強這些細胞並培養更多的它們。這種治療方法可能使免疫系統有更好的機會來對抗癌症。TIL 療法對於已經轉移（擴散）至身體多個部位的癌症患者來說可能效果良好。臨床醫師需要移除至少一個腫瘤來收集 TIL 細胞，然後將 TIL 細胞重新注入體內。這些 TIL 細胞能

夠發現並殺死身體任何部位的腫瘤，甚至是無法通過手術切除的腫瘤。

TIL 療法與另一種使用自身免疫細胞的療法類似，稱為嵌合抗原受體（CAR）T 細胞療法。CAR-T 療法中，患者的 T 細胞在實驗室中被改造，讓它們能夠識別癌細胞表面的一種特定蛋白質，稱為標誌物。TIL 療法可能對實體腫瘤效果更好，因為這些免疫細胞能識別更多常見於實體腫瘤內部的標誌物。與 CAR-T 細胞不同的是，TIL 通常會瞄準多個蛋白質，而這些目標事先並不會被確定。

在 Dr. Luis Paz-Ares 的指導下，我深入了解了 Hospital 12 de Octubre 腫瘤科的運作架構，特別是在肺癌的臨床診斷與治療方面。通過此次經驗交流，我學習到了最新的臨床試驗進展與藥物開發，尤其是在細胞免疫治療領域。此外，我也認識到，臨床醫師除了專注於藥物治療外，還必須關注整個國家或地區肺癌流行病學的獨特性，並根據這些數據制定相應的治療策略，這是一個不可忽視的重要課題。



圖一、Hospital 12 de Octubre 外觀



圖二、Dr. Luis Paz-Ares

(二)、臨床試驗門診見習

美國食品藥品監督管理局 (FDA) 已批准 TIL 療法用於治療對其他治療無反應並已擴散的黑色素瘤。Dr. Luis Paz-Ares 正在進行 TIL 療法用於小細胞肺癌治療的臨床試驗，和其他醫院的研究人員也正在研究 TIL 療法對其他實體腫瘤的治療效果。研究人員認為，TIL 療法有一天可能成為多種類型實體腫瘤的有效治療手段。

TIL 療法的第一步是手術移除腫瘤並收集其中的 TIL 細胞。這個腫瘤可以是原發腫瘤(癌症開始的部位)或擴散到其他區域的腫瘤。通常，外科醫生會選擇最容易移除的腫瘤，這樣可以更快從手術中恢復，並準備進行下一步的治療。

TIL 細胞會在實驗室中培養數週，專家確認細胞成功培養後，將接受化療來為 TIL 療法做準備。化療會影響免疫系統的某些部分，從而提高 TIL 細胞在回到體內後存活並繁殖的機會。當 TIL 細胞準備好後，將通過放置在胸部的管道輸入回病患。細胞會在體內循環，並尋找更多的腫瘤。TIL 輸液後，會給予更多藥物來刺激免疫系統，這些藥物有助於 TIL 細胞發揮更好的作用。

接受 TIL 療法後，會需要在醫院住院觀察至少兩週。原因之一是 TIL 輸液前接受的化療會削弱免疫系統，這增加了感染的風險。TIL 療法還有其他副作用，其中一些與 CAR-T 療法後的副作用相似，另外一些則來自於用來刺激免疫系統的藥物。

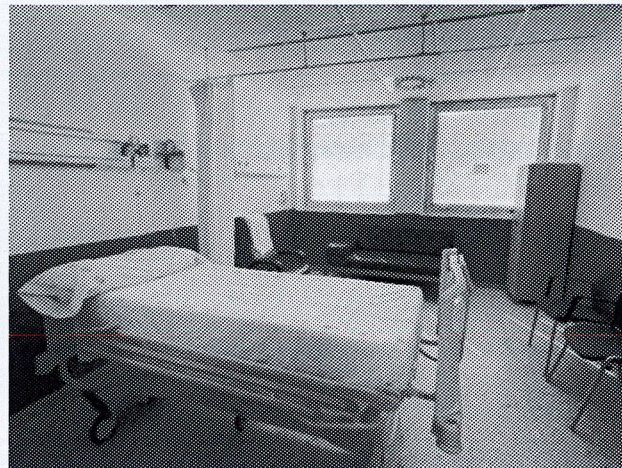
TIL 療法的副作用可能包括：

- 高燒和發冷
- 噁心和食欲不振
- 頭痛、頭暈及其他影響神經系統的問題

- 感覺非常疲倦和虛弱
- 血液計數偏低
- 體內液體積聚，可能給心臟和肺部帶來壓力



圖三、臨床試驗門診



圖四、腫瘤科病房



圖五、Dr. Sautiago Pouce

(三)、實驗室參訪

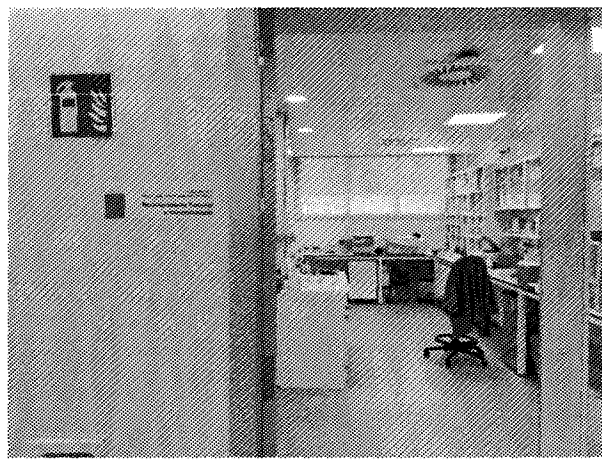
此次參訪除了臨床試驗外，我還有幸參觀了癌症生物免疫學實驗室。實驗室的先進設備和完善的工作分配，以及團隊之間的互助合作，都是值得我們學習的寶貴經驗。在參訪過程中，尤其對免疫實驗留下了深刻印象，並獲得了許多新資訊。Dr. Luis Paz-Ares 特別安排了免疫學實驗室的相關工作人員，詳細介紹了從細胞分離到細胞培養等完整的流程，其中包括了

腫瘤浸潤淋巴細胞 (TIL) 的分離與培養技術，這對於我們未來實驗設計具有重要的參考價值。

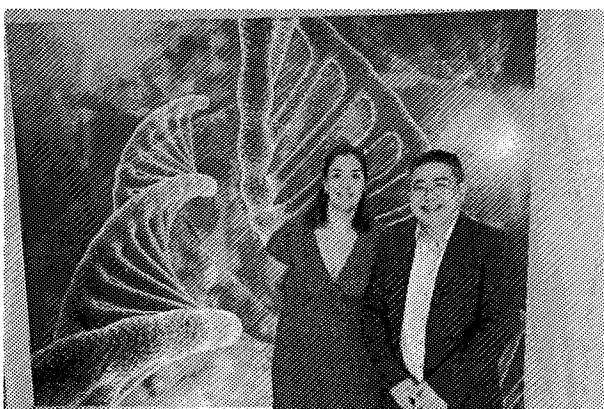
Dr. Luis Paz-Ares 也慷慨分享了自己的研究經驗，並詳細解說了在遇到困難時如何尋找解決方法。這次參訪幫助我們克服了目前在實驗中遇到的瓶頸，特別是在 TIL 技術的應用上，通過交流我們學到了許多實用的改進方案。這些經驗不僅解決了我們現有的一些技術難題，還為未來實驗室的規劃和學術發展提供了寶貴的指引。未來若能將臨床研究與實驗結果有效結合，對於我們的學術研究將會具有深遠意義，也有助於推動免疫治療技術在實際應用中的發展。



圖六、醫院新大樓外觀



圖七、實驗室



圖八、實驗室組長

伍、 心得及建議

此次參訪 Hospital 12 de Octubre 的臨床試驗與癌症生物免疫學實驗室，是一次極具收穫的經驗。我不僅深入了解了肺癌的最新臨床診斷與治療進展，特別是在細胞免疫治療方面，還對於腫瘤浸潤淋巴細胞 (TIL) 技術的應用有了更深刻的認識。在實驗室參訪中，除了對免疫實驗的技術流程有系統性的學習外，也感受到實驗室先進的設備、有效的工作分配及團隊合作的重要性，這些都是未來提升我們實驗室運營與科研效率的寶貴借鑒。

Dr. Luis Paz-Ares 熱心安排的實驗流程介紹，從細胞分離到細胞培養的詳細解說，尤其是對 TIL 技術的深入探討，對我們目前的實驗設計提供了重要的技術支持。在解決實驗中遇到的瓶頸時，Dr. Luis Paz-Ares 也不吝分享其研究經驗與應對挑戰的方法，這讓我在技術困境中找到了解決方案，對未來實驗進行具有很大的啟發意義。

基於此次參訪的經驗，有以下建議：

- (一) 強化實驗室設備與技術的更新：實驗室設備的先進性和完備性對科研進展至關重要，未來可考慮逐步引進先進的設備，提升細胞分離與培養技術，尤其是在 TIL 技術方面，這將有助於提高實驗效率與準確性。
- (二) 加強團隊協作與分工明確性：在參訪中，我看到了一個成功的科研團隊如何通過有效的分工與合作，推動整個實驗進程。未來我們的實驗室應該借鑒這種模式，進一步優化工作流程，提升協作效率。
- (三) 臨床與實驗結果的結合：此次參訪讓我深刻認識到，將臨床試驗與實驗室研究結果相結合是提高科研價值的關鍵。建議在未來的研究中，持續強化這種結合，特別是在肺癌免疫治療領域，將實驗發現應用於臨床，能夠帶來更實際的治療突破。

(四) 建立跨國經驗交流與合作：此次經驗交流讓我感受到國際科研合作的重要性。建議未來加強與國際領先研究機構的合作，積極參與學術交流，從而獲取更多前沿知識和技術，推動我們自身研究的發展。

總結來說，此次參訪為我們帶來了豐富的知識與寶貴的實踐經驗，對我們的研究方向與實驗室發展提供了清晰的規劃指引。在未來的研究中，我們應該持續借鑒這次經驗，努力提升科研能力，推動細胞免疫治療技術的發展，並期望為肺癌患者提供更為有效的治療方案。