

出國報告（出國類別：進修）

腦惡性神經膠瘤和免疫相關之多元性治療

服務機關：臺中榮民總醫院神經醫學中心腦腫瘤神經外科

姓名職稱：劉思沅 主治醫師

派赴國家/地區：美國／加州

出國期間：2023年7月15日至2024年7月14日

報告日期：2024年10月21日

摘要

膠質母細胞瘤 (GBM) 是高度侵襲性的腫瘤,對生活品質和生存率產生毀滅性影響。儘管 2021 年 WHO 公布最新版中樞神經系統診斷指引對其分子、免疫和微環境取得重大進展,但標靶藥和免疫檢查點抑制劑在實體瘤的成功尚未轉化為 GBM 具體療效。進一步發現了 GBM 令人難以置信的異質性及其在治療失敗和生存中的作用。新型細胞治療技術在腫瘤學領域成功,並具有獨特的特性,特別適合克服 GBM 的挑戰。展望於(1) 聯合治療而非單一治療, (2) 過繼轉移方案的高度可變性和聯合治療的需要,以優化變量(3) 局部遞送細胞產物,以促進轉運至病變部位,(4)儲存細胞樣本,(5)腫瘤微環境與外泌體的影響。重點是細胞免疫和幹細胞及外泌體治療,需積極發展本院自我製造與執行的能力與產官學合作和拓展。

關鍵字：膠質母細胞瘤，腫瘤微環境，腫瘤異質性，外泌體，細胞治療，免疫治療，幹細胞治療

目次

| | |
|---------------|---|
| 一、 目的..... | 1 |
| 二、 過程..... | 1 |
| 三、 心得..... | 2 |
| 四、 建議事項 | 3 |
| 五、 附錄..... | 4 |

一、 目的

衛福部開放的細胞免疫治療方面是本院發展癌症特制化精準醫療的方向。目前國內腦瘤治療已朝個體化精準治療而訓練培養會手術和未來有能力執行製作有生物標誌載體功能的免疫療法和細胞療法和幹細胞療法和外泌體療法等多元性治療能力的醫師，更能使的腦瘤精準醫療治療完善。

二、 過程

(一) 腫瘤免疫實驗室學習技術和參與研究共 11 個月

1. 初來乍到，基本實驗室規範和倫理以及性騷擾課題線上必修還有動物麻醉和 IRB 相關課程都得線上自我學習，我是到實驗室的第一個月除了安頓妻小住宿和小孩上學問題和安排考駕照外，積極上網上課才拿到學分，可以執行之後實驗。
2. 因為來的總時間對於基礎研究而言實在短了些，所以學習與參與了一些實驗
 - (1) 初學者學習如何幫小鼠麻醉剃毛和立體定位種腦瘤到腦部，到動物房將老鼠全麻作活體冷螢光影像 (IVIS) 追蹤腦瘤大小，學習殺老鼠取腦和頸部淋巴結，心臟血液，肝臟，脾臟，大腿骨進而作 flow 和分析，這模式可以應用在很多不同治療以及研究腫瘤微環境用。
 - (2) 免疫療法徹底改變了癌症的治療。透過抑制免疫檢查點來重振淋巴細胞已成為多種腫瘤類型免疫治療的基石，但膠質母細胞瘤的治療尚未顯示出臨床療效。透過檢查點阻斷治療 GBM 的一個主要障礙是腦腫瘤中骨髓介導 (myeloid-mediated) 的高度免疫抑制，限制了 CD8 T 細胞的活性。提高神經膠質瘤抗腫瘤療效的潛在策略是使用骨髓調節劑來針對免疫抑制細胞，例如腫瘤微環境中的骨髓源性抑制細胞 (MDSC)。實驗室和約翰霍普金斯神經外科實驗室合作發現，在小鼠神經膠質瘤模型中，趨化因子受體 CCR2 和 CCR5 的共同抑制可提高存活率，並與抗 PD-1 療法產生強有力的協同作用。
 - (3) 急性腦缺血會引發嚴重的發炎反應。之前研究發現 PD-1 表現在中風後急性期上調，使用臨時大腦中動脈 (MCA) 閉塞 (MCAO) 模型的小鼠研究表明，腹腔注射可溶性程序性死亡配體-1 (sPD-L1) 可顯著減少腦水腫並提高整體存活率。接受 sPD-L1 的小鼠短期表現得分也較高，在長期功能恢復評估方面更優。結論是可溶性 PD-L1 重新編程血液單核細胞以預防腦水腫並促進缺血性中風後的恢復。用這個概念，應用在嚴重腦傷老鼠身上，是否也是有這樣的結論。
 - (4) 實驗室團體合作，常常做一個實驗需要大家幫忙，一群人殺 50-70 隻老鼠只需 3-4 小時，把 flow 做完往往是弦月高掛，隔日一早又要很早來做實驗。
3. 每週一次和約翰霍普金斯醫院神經外科實驗室線上會議討論共同實驗進度；也

有和醫學院內其他實驗室合作的實驗（每月 1-2 次）聽研究進度與如何解決問題。

(二) 開刀房實務學習腫瘤相關團隊運作和開刀房腦部手術精進和手術中神經監測技巧

(1) 避免因為進開刀房過久的時間而造成原訂進修內容有所變動造成收費或其他問題，聽從辦公室建議以 30 天為限是最快審和通過的方式。

(2) 手術中完整儀器配備，標配止血泡沫，固定房間的麻醉醫師，2-3 人一組的術中神經監測技術員，若病人進臨床試驗則該試驗的研究助理會進刀房紀錄以及執行後續試驗相關事項。

(3) 手術室嚴格管控，對於外來參訪或實習生一律要求要登記姓名在白板上，注重病人隱私。

(三) 參加神經內外科每週五的 grand round 學習，聽外賓演講新知。

豐富的內容，除了國定假日和專科醫師考試外以及招考住院醫師的日子外，皆按時執行 grand round。

(四) 參加 3D 顱底結構和腫瘤手術移除影片教學，史丹佛神經外科的顱底手術是全球知名的，每年都吸引不少國際研究員，他們也利用這些資源教育住院醫師和訪問學者。內容精彩扎實。

(五) 每週二的實驗室進度報告，是所有人會繃緊神經，上從資深博士後研究員下到醫學二~三年級生都很認真準備研究進度報告，即使 Lim 主任出國也會用 Zoom 線上開會，開會過程和諧且確實要求進度。

(六) 年初調整和安排新的研究方向，並有預算討論，經費來源除了學校還有私募，可由捐款人指定捐贈，還有參與大型國家機構主導的研究案或是基金會的研究主題，增取經費。

三、心得

膠質母細胞瘤的免疫治療策略。(1)免疫檢查點受體/配體，例如 T 細胞上表達的 PD-1 和組織細胞上表達的 PD-L1，下調正常組織中的適應性免疫反應。腫瘤也可能表達 PD-L1，從而抑制腫瘤中 T 細胞的活化。免疫檢查點抑制劑是阻斷受體-配體相互作用（例如 PD-1 和 PD-L1 之間）的抗體，抑制這種相互作用的免疫抑制作用。(2)疫苗將 GBM 特異性抗原引入包括樹突狀細胞在內的天然 APC，並依賴 MHC 依賴性呈現給 T 細胞來刺激針對 GBM 的免疫反應。(3) CAR-T 細胞療法使用自體 T 細胞，這些細胞經過基因改造，可針對 GBM 特異性表面抗原，如 EGFRvIII 和 IL-13R α 2。與疫苗不同，CAR-T 細胞不依賴 MHC 依賴性抗原呈現。(4)病毒療法包括使用溶瘤病毒和逆轉錄病毒來啟動腫瘤細胞裂解並釋放腫瘤抗原，或整合治療性轉基因以供腫瘤細胞表達。GBM 免疫治療的成功受到多種訊號路徑失調、有限的抗原呈現以及免疫抑制細胞因子和調節性免疫細胞產生等免疫監視逃脫的挑戰。這些失敗強調，GBM 的成功治療可能依賴聯合療法，包括針對多種特定抗原的細胞療法和不加區別地針對廣泛的 GBM 細胞群的療法，例如溶瘤病毒。此外，細胞療法、溶瘤病毒、免疫檢查點抑制劑和疫苗的給藥方案和給藥方法的周到設計對於確認其在聯合治療環境中使用時的最佳性能至關重要。GBM 的異質性是多方面的，跨越時空、分子、免疫學和微環境方面，新型細胞治療技術在腫瘤學領域取得了成功，並具有獨特的特性，使其特別適合克服 GBM 帶來的

挑戰，例如增強對腫瘤異質性、模組化、局部遞送和安全性的抵抗力。展望於(1)優先考慮聯合治療而非單一治療，以克服異質性，(2)考慮到過繼轉移方案的高度可變性和聯合治療的需要，設計研究來測試多個方案參數，以優化整個神經腫瘤學界的這些變量，(3)局部遞送細胞產物，以促進跨中樞神經系統轉運至病變部位，(4)在可能的情況下，儲存細胞樣本治療源自於診斷，以加速腫瘤進展過程中潛在的自體細胞輸送，以及(5)腫瘤微環境與外泌體對於治療的影響。研究表明，攜帶外泌體的分子可以創造有利於癌症生長和治療抗藥性的環境。外泌體：被發現受到差異性調節，並且與整合素訊號通路、突觸小泡運輸通路、Wnt 訊息傳遞路徑顯著相關和細胞增殖。發現這些路徑和基因在腫瘤的進展中發揮重要作用。需積極發展本院自我製造與執行細胞免疫療法和幹細胞療法的能力與產官學的合作和拓展。

記得剛到實驗室的第一天，兩位也是剛到實驗室準備 2 年在實驗室做研究的第四年住院醫師，帶我逛了一圈校園，認識史丹佛大學的寬廣與美麗，也認識醫院相關位置和兒童醫院。印象深刻的是兒童醫院內走廊轉角都有一些玩具或是恐龍或其他動物的裝置藝術，讓小朋友不會害怕，在新大樓呈現出飯店風格，不會讓人緊張。進到手術室，寬敞不擠擁，和諧的開刀氣氛，充分配合的麻醉醫師和專注的術中監測技術神人員，讓一台台的刀都能順利接完，術前 perio 訪視和簽同意書和術後恢復室訪視病人和開刀房旁家屬休息室解釋術中發現，都是溫如儒雅，謙遜；家屬非常滿意與感激。每次帶我查房都會向病人或家屬介紹我。此外醫院決策者行動力反應相當快，曾有一天碰到第二台刀接的很慢，Lim 主任馬上去了解發現問題在 POR 護理人力當天不足而隔壁棟恢復室還有人力，寫信給業管的 CEO，原本預期隔天才會有下文沒想到下午已經回信，並修改作業準則，得到臨床醫師和護理人員的高度讚賞。

一年一下就過去，幾位博士後研究員說一年太短，言猶在耳，實驗觀念博大精深，需更多時間參與，非常愉快的實驗室，不同實驗室間很好交流和合作。藉由此此進修，讓我見識與學習世界一流大學的校風和醫學院的風氣和醫院的進步。學習從臨床發現問題再到基礎尋找答案，再有效應用全校不同學院的知識整合發現實驗結果併用回臨床上。這就是加州風格世界一流史丹佛大學和醫院的實力。

最後，感謝沈主任和李主任的提攜和介紹到史丹佛醫學院和醫院的神經外科主任 Micheal Lim 和副主任 Gordon Li 的實驗室和臨床學習；特別感謝陳院長大力促成院內醫師出國進修和輔導會長官的支援和幫忙，才能順利完成此次學習之旅，對於成為醫師科學家非常有信心；也藉機認識不少基礎科學家和進修醫師，以及國科會科技組長官和在 Stanford 學校內的台灣博士後研究員和 UCSF 醫學院和醫院的一些學生和醫師及北美醫師團體，使在美台灣人學者和醫師更團結。

四、 建議事項

- (一) 對於進修基礎研究的臨床醫師應該從一年改成兩年，我在史丹佛遇到一對成大皮膚科和眼科夫妻檔他們就是 2 年，還有一位和我同個實驗室的韓國中生代神經外科主任也是 2 年，費用是醫院出。
- (二) 關於 perio，應該全面推廣但是報到處要變大且設備完善，且報到後和恢復室是共一大塊地方（各 35 床），術後很快當天住院或出院，不卡床。
- (三) 住院醫師應該考慮安排進實驗室，只值班和做研究不上刀和不照顧病人，但是先決條件是住院醫師人數夠，在史丹佛住院醫師沒有 RRC 要到他院，只有要到旗下

分院上刀和值班，可以 gap of a year 到自己想學習的地方學但是得延後考專科，還有住院醫師沒有工時，每個都是勤奮向學早上五點交班晚上忙到很晚才回家，我問過他們，都跟我說這很習慣了。

- (四) 實驗室資金充足，應有合法的募集研究經費到指定實驗室：有足夠的糧，馬兒才跑的快且遠；有合法指定捐款給特定實驗室的管道，可以讓公務員不會受賄涉貪。
- (五) 開放私人手機使用院內 HIS 系統，使用 app 隨時查看手術排程和病人報告，使用行政院的行動自然人憑證認證就不會怕資料外洩。
- (六) 主治醫師可以直接寫 email 給業管的 CEO(副院長)反應問題，且可以很快回信，增加改善效率。

五、 附錄



美麗的校園



醫院新大樓



大樓外裝置藝術



兒童醫院內的恐龍



神經外科住院醫師的教學活動__顱底 3D 影像教學



醫療儀器廠商贊助磁場實驗器具



參加神經內外科舉辦的研討會





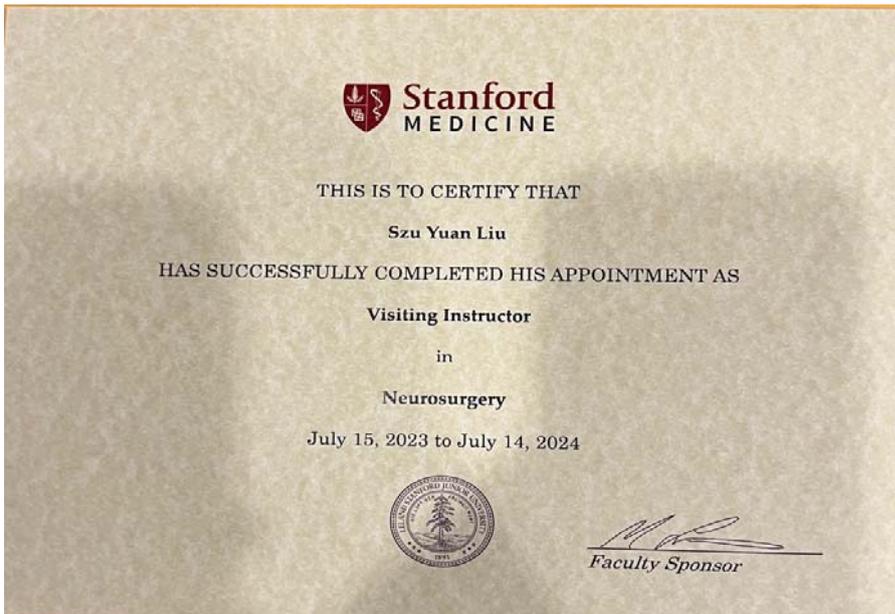
實驗室的白天和夜晚



歡迎宴



離別前的惜別宴



進修證明