

出國報告（出國類別：國際會議與海報發表）

**參加 2022 年美國神經外科醫學會年會心得報告
(2022 Annual Meeting of Congress of
Neurological Surgeons)**

服務機關：臺中榮民總醫院神經醫學中心

姓名職稱：劉思沅 主治醫師

派赴國家/地區：美國加州舊金山

出國期間：111 年 10 月 07 日 ~ 10 月 14 日

報告日期：111 年 11 月 14 日

目 次

摘要	p2
目的	p3
過程	p3
心得	p4
建議	p6
附錄	p6

摘要

美國神經外科醫學會（CNS）迄今已發展到全球 9,600 多名神經外科醫生。此次年會的主軸“神經外科連結”透過大夥兒的實踐領域聯繫在一起。以細胞為基礎的療法，尤其是幹細胞療法，為患有不治之症的患者帶來了新的希望。用抗神經膠質瘤貨車設計的幹細胞保持多能性，並保持其對神經膠質母細胞瘤的趨向性，從而能夠為遠處/侵入性/殘留的細胞輸送貨物。帶有 BMP4 的幹細胞會減少不論是已經切除或是未切除腫瘤的神經膠母細胞瘤生長。其次，逃避免疫監視越來越被認為是癌症生物學中的里程碑事件。GBM 已成為抵抗免疫療法的獨特模型。LAG-3（淋巴因子激活基因 3）是一種在多種 T 細胞（主要是 CD4，還有 CD8）上表達的細胞表面分子。抑制 LAG-3 通路作為控制膠質母細胞瘤生長的一種方式的重要性。預計未來的臨床試驗設計將不僅僅關注療效和安全性，更關注免疫反應和耐藥性所涉及的機制，下一代細胞療法將成為治療神經膠質母細胞瘤是的有效且安全的療法。

關鍵字：神經腫瘤、免疫療法、BMP4、LAG-3、CNS 年會

一、 目的

美國神經外科醫學會（CNS）於 1951 年 5 月 10 日成立。到 1951 年 11 月的第一次年會時，共有 121 名成員。迄今已發展到全球 9,600 多名神經外科醫生。醫學會的使命是培養偉大的神經外科醫生，透過激發和促進科學發現及其向臨床實踐的轉化，促進神經外科的全球化實踐。這是個致力於藉由教育和創新推進神經外科的領先組織，啟發並促進科學發現及其向臨床實踐的轉化。此次大會主軸“神經外科連結”！作為神經外科醫生，我們都透過大夥兒的實踐領域聯繫在一起。懷著這樣的想法，遠渡重洋參加會議與發表海報論文。

二、 過程

今年年中我們遭逢 COVID-19 變異株反撲，所幸在政府積極處理和應變下，和全民配合下，疫情逐漸趨緩。美國疫情較台灣早幾個月獲得控制，所以美國神經外科醫學會年會採用實體會議，連發表論文除口頭報告外，還增加海報口頭報告時段；院長鼓勵大家積極參與國際會議，使自己本身成長外也讓醫院增加曝光度，還有身為此會的國際會員，3 年多沒出國參與會議了，所以參與投稿並獲海報發表資格。在 10 月 07 日微風徐徐的夜晚，到了久違的國門-桃園國際機場，機場內稀稀疏疏的出境人們，和印象中人聲鼎沸的出境大廳大相逕庭；搭乘長榮航空航向美國，經過將近 11 小時的飛行，飛行 6469 哩踏上舊金山國際機場。疫情後的美國機場人潮擁擠與忙碌，為了拿到剛申請 global entry 資格，機場落地和海關人員會談是最方便的，這要大力稱讚我國政府與美國的互惠機制，雖然等了 2 小時才和官員聊聊天但是想著通過資格後可以花 10 分鐘就通過充滿排隊人潮的美國國際機場海關，日後使用國內線也可用 global entry 附加的 TSA Preü 排隊不用 20 分鐘，不用拖鞋拿皮帶也不用把手提電腦和手機從包包拿出，迅速通過國內線安檢區到達登機閘門，順利登機，這等待是值得的；在美麗的官員一句：Welcome to America！得到 global entry，過程緊湊但一切順利，還好 100 美金報名費沒白花。

舊金山也叫三藩市是一座位於美國加州沿海的都市，為加州唯一市郡合一的行政區，亦別名「金門城市」、「灣邊之城」、「霧城」等。位於舊金山半島的北端，東臨舊金山灣、西臨太平洋，人口 86 萬，為加州第四大城，僅次於洛杉磯，聖地牙哥及聖荷西。舊金山的地標以風景秀麗、文化景點、多元化社區和世界一流的美食而聞名，



包括金門大橋、纜車、漁人碼頭、惡魔島、唐人街、聯合廣場、北海灘、卡斯特羅區和米遜多洛雷斯。

經過一晚的休息，10 月 08 日一早開始此次會議的專題討論會。最困難的是需要克服時差，否則提早搶座位是不難的。

專題討論會的部分我專注在惡性腦瘤部分。討論會向聽眾介紹惡性腦腫瘤（包括神經膠質母細胞瘤、轉移瘤、淋巴瘤等）治療的臨床和科學進展。講師針對患者群體的採用多學科方法以及新興療法。此次討論會更新並提供腫瘤專家和神經外科醫生有效管理這些疾病所需的資源。

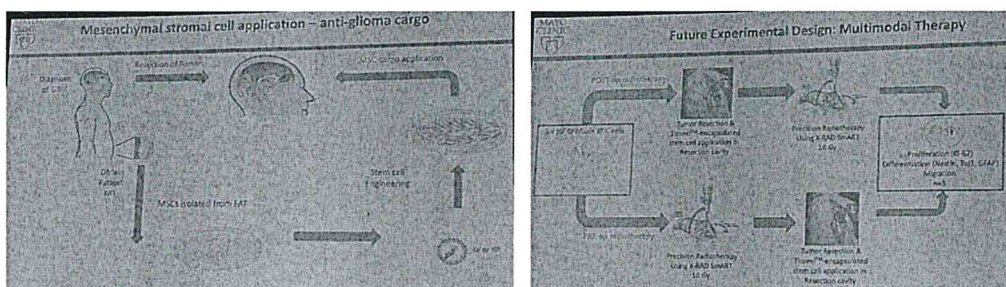


隔日展開了為期四日緊湊議程，內容精彩恨不得有分身能同時參與，同時吸收精華。其中最特別的榮譽來賓演講是一代大師 Robert F. Spetzler 博士，他於 1944 年出生於德國 Stierhoefstetten. Spetzler 博士的貢獻包括發展腦部和脊髓動靜脈畸形的分級系統；在心臟停止下天幕下巨大動脈瘤手術以及腦幹和丘腦海綿竇畸型手術 創新方法的開發。總體而言，他已在期刊上發表了 856 篇文章，並撰寫了 29 本書。在無數榮譽中，Spetzler 博士獲得了他的母校諾克斯學院頒發的榮譽博士學位，並於 1994 年被選為神經外科醫學會的貴賓，成為有史以來最年輕的獲此殊榮的成員。今年他再度成為嘉賓，是唯一得到 2 次此殊榮的專家。大會

晚宴更是一絕，在舊金山巨人隊的主場棒球場～甲骨文棒球場(Oracle Park)舉辦，在公共入口處有一尊鼓舞人心的 9 英尺高的美國現存最偉大棒球運動員威利·梅斯雕像；有樂團現場演唱還有可以在投手練習區練投，一嚐大聯盟登板的小時候夢想。大會持續到 12 日中午結束了為期五日的精彩豐富的年會，相約明年華盛頓再見。隨後，我也踏上 13 小時航程的歸途，回到溫暖的家。

三、心得

以幹細胞工程對抗腦癌：



以細胞為基礎的療法，尤其是幹細胞療法，為患有不治之症的患者帶來了新的希望。基於幹細胞的療法是再生醫學的一個重要分支，其最終目標是通過刺激、調節和調節內源性幹細胞群和/或補充細胞庫以實現組織穩定態和再生來增強身體修復機制。自從引入幹細胞定義以來，它們以其獨特的自我更新和分化特性，受到了眾多基礎研究和臨床研究，並被定義為潛在的治療劑。

癌症研究和治療已經進入了一個創新和迷人的時代，一方面是化學療法、放射療法和手術等傳統療法的進步，另一方面是幹細胞的療法。雖然幹細胞的療法被認為是一種新穎且有吸引力的癌症治療方法，但它一直受到臨床研究中描述促腫瘤和

抗腫瘤作用的矛盾結果的阻礙。儘管存在這種矛盾的現實，但使用基於幹細胞的療法，尤其是間質幹細胞，通過提供一種新的、更有效的個性化醫療工具，為癌症患者帶來了新的希望。使用 MSC 的治療作為特洛伊木馬，向癌細胞提供特定的抗癌功能，以抑制其增殖、根除癌細胞或限制癌組織的血管化過程，以提高治療的臨床安全性和有效性。

用抗神經膠質瘤貨車設計的幹細胞保持多能性，並保持其對神經膠質母細胞瘤的趨向性，從而能夠為遠處/侵入性/殘留的細胞輸送貨物。總結來：幹細胞安全且不會致癌；體內注射後 2 週內仍可見幹細胞存在，經處理過的幹細胞會遷移到腫瘤部位，會使顱內長瘤的小鼠存活延長；經處理過後的幹細胞在手術中使用的組織膠中仍然可見，帶有 BMP4 的幹細胞會減少不論是已經切除或是未切除腫瘤的神經膠母細胞瘤生長。

免疫療法在惡性神經膠質瘤治療上進度落後了嗎？

最近的臨床試驗表明，免疫檢查點抑制劑可能會影響神經膠質母細胞瘤的腫瘤微環境，包括增強細胞因子和趨化因子轉錄的表達、更高的免疫細胞浸潤以及腫瘤浸潤性 T 淋巴細胞中 T 細胞受體克隆多樣性的增強。一項小型研究的結果表明，在手術之前添加新輔助 pembrolizumab，然後繼續進行輔助治療可能會延長生存期。在 III 期 CheckMate 498 研究的最新結果 (NCT02617589) 在新診斷的具有未甲基化 MGMT 啟動子的膠質母細胞瘤患者中證明，使用 NIVO 的免疫療法並未提高生存率。而在 CheckMate 548 是迄今為止針對 MGMT 甲基化或不確定的神經膠質母細胞瘤患者進行的最大規模的 III 期研究。儘管結果表明 NIVO 免疫療法並未增加標準治療 RT+TMZ 的臨床益處，但可以在新的聯合治療策略中考慮它。神經膠質母細胞瘤仍然是一種難以治療的疾病，幾乎沒有有效的治療選擇，免疫療法在這一治療領域的作用仍有待進一步研究。

逃避免疫監視越來越被認為是癌症生物學中的里程碑事件。將該框架轉化為臨床腫瘤學已將免疫療法定位為癌症治療的支柱。隨著癌症免疫療法的蓬勃發展，GBM 已成為抵抗免疫療法的獨特模型。

LAG-3（淋巴因子激活基因 3，也稱為 CD223）是一種在多種 T 細胞（主要是 CD4，還有 CD8）上表達的細胞表面分子，主要與抗原呈遞細胞 (APC) 中的 MHC-II 分子結合，促進細胞凋亡、減少增殖和增加 T 細胞耐受性。與未治療的小鼠相比，在黑色素瘤腫瘤模型中使用抗 LAG-3 抗體可增加 CD8+ IFN γ 產生細胞並減少腫瘤生長。臨床上研究神經膠質母細胞瘤中高度 LAG-3 的表現、單獨使用抗 LAG-3 抗體或與抗 PD-1 聯合使用的療效，通過利用去除 LAG-3 的小鼠，進一步支持抑制 LAG-3 通路作為控制膠質母細胞瘤生長的一種方式的重要性。目前，針對復發性 GBM 患者的 I 期試驗正在研究抗 LAG-3 或抗 CD137 單獨使用或與抗 PD1 聯合使用。

過繼細胞療法 (Adoptive cell therapy, ACT) 是從癌症患者體內提取具有免疫

活性的細胞，在體外對免疫活性細胞進行基因修飾或大量擴增以提高免疫活性，再重新注入癌症患者體內，以增強機體的抗腫瘤免疫功能。免疫活性細胞包括淋巴因子激活的殺傷細胞 (LAK)、嵌合抗原受體修飾的 T (Chimeric antigen receptor-modified T cell, CAR-T) 細胞、嵌合抗原受體修飾的自然殺傷細胞 (CAR-NK)、T 細胞受體修飾的 T (TCR-T) 細胞、細胞因子激活殺傷 (CIK) 細胞和腫瘤浸潤淋巴細胞 (TIL)。TIL、TCR-T 細胞和 CAR-T 細胞的使用是所有 ACT 療法中研究最多的。隨著免疫療法的最新進展，具有嵌合抗原受體 (CAR) 的基因工程 T 細胞 正在成為治療癌症的一種有前途的方法。

四、 建議

1. 此次海報會場上採用類似口頭報告式的方式，用 5 個分散在會場的小講台，每篇發表 3 分鐘，要口條清晰，時間掌控精準，否則會被請下台。雖沒有提問時間，依然刺激。也許，我們科內可以考慮從住院醫師就訓練，也可建議國內神經外科母學會採用，提升海報發表的現場參與性。此外，院內與多院校的研究成果發表也可採用，有評選得獎的上大講台報告 15 分鐘，其餘的上小講台報告 5 分鐘。
2. 持續住院醫師有空多參與基礎研究，事實上從現場發現上台的很多是住院醫師，優秀的住院醫師是擠出時間一點一滴參與，大會主席演講時也說住院醫師累但是努力是有好的成果的。
3. 此外，對我自己的要求是持續發展多元腦瘤治療方向，厚植基礎研究，加深加廣研究方向，發展觸角持續與生技公司合作。

五、 附錄

參加證書

