

出國報告（出國類別：研究）

癌症免疫療法研究

服務機關：台中榮民總醫院

姓名職稱：周政緯 主治醫師

派赴國家/地區：美國

出國期間：107/09-109/08

報告日期：

摘要（含關鍵字）

癌症免疫療法，此概念於癌症治療並非新的治療方式，傳統 interferon 與 IL-2 用於癌症治療已數十年，然因副作用大療效有限，所以使用比例並不高。近年隨著對於免疫細胞和腫瘤之間的研究發現，免疫抑制節點調控癌細胞與周遭環境的免疫細胞之交互作用而使得免疫細胞無法發揮正常功能來清除體內的癌細胞。因此，藉由免疫抑制節點抑制劑的發展以及於臨床試驗的成功療效，癌症免疫療法便成為近年熱門治療選項之一，提供病患甚至是晚期病患也有機會達到長期療效控制疾病的目標。雖然可以藉由腫瘤與微環境的免疫抑制節點來預測病人是否有效，然而此非一精準的方式，治療反應的效果仍須進一步研究來尋找較好的 biomarker，以及更全面了解免疫調節的機制來達到臨床更好的療效。

關鍵字：癌症、免疫療法。

註：關鍵字（至少一組），摘要約 200-300 字。

目 次

| | |
|---------|--|
| 摘要..... | |
| 目的..... | |
| 過程..... | |
| 心得..... | |
| 建議..... | |

內文

一、 目的

免疫療法（Cancer immunotherapy）提供病患即使第四期仍然有機會可以長期存活的希望，於近年新發展的免疫藥物與所進行的臨床試驗裡發現確實在許多癌症類別中可以提供一部分病人長期疾病控制的令人振奮的結果，也於更多的癌別進行臨床試驗，期能提供更多病患治療的機會。不過時至今日，癌症免疫療法能有許多未解的謎團尚待釐清，大部分的病患對於免疫節點抑制劑仍然是無效，尚無精確的方法可知病患是否有效。因此，對於臨床醫師來說，深入了解免疫療法的機轉與腫瘤微環境的調控，更能提供未來臨床對於藥物使用的知識以及持續研究改善治療成效的機會。所以藉此機會前往美國德州大學安德森癌症中心（MD Anderson Cancer Center）進修。

本次進修的單位為 Molecular & Cellular Oncology，指導老師為中央研究院院士，時任德州大學安德森癌症中心基礎研究副校長，目前為中國醫藥大學校長洪明奇院士。洪院士對於腫瘤研究享譽盛名，主要為腫瘤訊息途徑與調控機制，抗藥性研究，和免疫療法相關機轉。

免疫療法為近年新興之療法，在 Prof. James P.Allison 和 TasukuHonjo 發現免疫節點對於腫瘤的影響及後續發展藥物於臨床試驗獲得成功，讓病患得到更好的治療機會。兩位也因此獲得 Nobel Prize。因此 Prof. James P. Allison 所在的 MD Anderson Cancer Center 在於免疫療法的研究與發展佔有重要的地位，也是許多重要臨床試驗的研究重鎮。

對於臨床醫師，能夠實際參與基礎與轉譯醫學研究的機會不多，因此此次進修過程主要可以分為下列目的。一：在洪院士指導下，進行免疫抑制節點調控對於腫瘤之影響與修飾過程研究，也希望能在未來除了臨床業務外能夠持續相關的研究，二：學習與參與部門其他組別基礎與轉譯醫學研究的討論與實驗設計，三：參與腫瘤與血液疾病相關討論會議。

二、 過程

職於進修博士班期間，得知研究所與教育部合作的”國際人才培育計畫”之徵選，經報名與參與口試，且在醫院與科部支持下，有幸能夠獲得前往美國德州大學安德森癌症中心進修的機會。MD Anderson Cancer Center 位於德州休士頓的醫學中心，曾多次獲得美國最佳癌症醫院之機構，德州醫學中心（Texas medical center,

TMC) 為一獨特的區塊，位於市中心西南部，集合許多著名的醫療院所，Houston Methodist Hospital，Baylor college of medicine，Texas Children's Hospital 等以及緊鄰 Rice University，形成一先進醫療與研究網絡的區塊。

此次進修於洪院士研究室，實驗室成員來自各個國家，並依研究方向不同區分為四大團隊分別研究肺癌，乳癌，免疫療法相關研究，與 RNase 組。經與洪院士討論，依目前臨床專長加入免疫療法相關研究，每個組別皆有一主要帶領的 leader，因本身為臨床醫師，所以對於基礎研究的部份較不熟悉，也都會有人帶領與協助。每組每週皆會有與洪院士討論最新進度與後續計畫，且不限該組別，對於其他組別有興趣亦能參與討論會；每週一下午會針對新發表的研究論文做完整的呈現與討論，從中可以學習最新研究進展及討論如何精進或是應用於自己的研究計畫當中；週三有實驗室會議，會由各成員輪流向實驗室所有成員呈現自己的研究進度，會由大家提供回饋與建議；特別的是於每週六皆會由實驗室成員輪流整理近期新的期刊論文，將其中重點進行整理，這是很難得的機會，如何於短時間內呈現多篇重要研究，以及從眾多的資料圖表中練習掌握重點，讓實驗室其他同仁能夠一次學習多篇研究的重要進展，事一項訓練整理資料與呈現表達的能力。同時部門會邀請外賓來分享新知與討論，於 MD Anderson Cancer Center 中也常會有許多癌症的基礎與臨床研討會可參加。

在進修前期有機會聆聽 MD Anderson Cancer Center 第一位 Nobel prize 得主 James P. Allison 教授演講，強調免疫調節節點是十分複雜的機轉，演講中分享他的研究心得與介紹免疫療法的進展，也提醒我們免疫機轉是有許多機制共同調控，也是為何目前單一免疫療法無法適用於所有人；加上實驗室於過去研究發現即便是我們所熟知的免疫節點 PD-1 和 PD-L1，其調控機轉亦牽涉許多細胞調控與轉譯後修飾，因此仍有很大努力的空間來提升免疫療法的療效。

本次進修的研究計畫主要為研究乳癌患者內質網壓力對於免疫節點 PD-L1 的調控影響，內質網是細胞調控正確蛋白質合成與分泌的胞器，適當的內質網壓力反應能夠提供細胞分解不正常累積的蛋白質合成，也會啟動下游的訊息傳遞影響細胞穩定。研究發現癌細胞有較高的 GRP78（內質網壓力分子）表現也與惡性度和預後有關，此外 PD-L1 的表現量也與 GRP78 表現量呈現正相關。化學治療本身亦會導致 GRP78 的表現，而使用 GRP78 誘導劑於其他癌別同樣發現當 GRP78 上升時，細胞的 PD-L1 表現同樣呈現上升的趨勢；後續研究發現 GRP78 可調控癌細胞免疫節點 PD-L1 的蛋白質表現量，且透過轉譯後修飾的方式調控。然而免疫

抑制節點蛋白總量的表現固然重要，但更具有臨床價值的部份為細胞表面之表現量，在研究當中亦發現 GRP78 亦能增加腫瘤細胞的表面 PD-L1。此計畫在休士頓的期間雖然遇到疫情有短暫停擺無法進行實驗，但所幸能有機會於進修期程結束前恢復研究，並整理論文發表: The stabilization of PD-L1 by the endoplasmic reticulum stress protein GRP78 in triple-negative breast cancer. 此外並參與團隊另一免疫調節相關的計畫，雖未能完成，但仍從當中獲得許多寶貴的經驗，期之後與團隊能繼續保持合作完成相關之研究。

實驗室的團隊成員各有專長，有專門病理分析，動物實驗，以及細胞庫的人員，並且機構內各個研究部門皆有所長，藉由大家的分工與合作，定期討論逐步完成每個計畫的發表，令人印象深刻，對於研究需要團隊合作而非昔日的單打獨鬥有了更深的體會。也於過程中藉由和其他成員的討論與學習資料庫的使用與分析，補齊之前博士班進行中的論文資料並完成發表。

於美國期間，由於許多血液腫瘤的重要年會皆於美國舉辦，因此把握於美國進修的時間，於 2018 年 12 月 4-8 日參與同樣位於德州距休士頓約莫三到四小時車程的 San Antonio Breast Cancer Symposium，該會為世界的乳癌大會，每年於該地舉辦年會，許多乳癌相關的最新進展與臨床試驗結果皆於該年會呈現，學習目前乳癌治療與診斷的進展。

另外於 2019 年 9 月 11-14 日參加 MD Anderson Cancer Center 所舉辦的血液病年會，此年會為機構每年所舉辦的血液疾病研討會，邀請歐美的學者針對於血癌、淋巴癌、骨髓瘤、移植與細胞治療進行的討論會。於 2019 年 12 月 7-10 日參加位於 Orlando 的美國血液病年會，皆對於臨床照護治療選擇與知識面收穫豐富。而 2020 年的 American Society Of Clinical Oncology 是美國的癌症年會，以往世界各地的腫瘤科醫師皆會前往參與，今年也利用台灣健保資料庫的資料整理乳癌相關議題的資料進行 abstract 的投稿，但因遇到了全球的 COVID-19 疫情影響，皆改為線上會議舉辦，因此無法前往，但是目前疫情的影響，許多會議皆漸漸改以線上形式舉辦，這也將改變了大家未來參與這些重要會議的模式。

MD Anderson Cancer Center 本身為癌症治療醫院，因此也時常舉辦相關會議，除了機構內的會議，也會邀請許多外賓前來參與，所以在進修期間分別參與了許多癌症（乳癌、胰臟癌、神經內分泌瘤）相關基礎或是臨床研討會議，臨床試驗是目前癌症發展的重要根基，藉由這些會議可以知道除了新藥治療效果，同時臨

床未能解決的問題皆需有科學根據藉由縝密合理的臨床試驗方式來回答，提出具有實證的解決方案；此外臨床試驗也是提供病患更多治療的機會，藉此醫學得以進步。

三、心得

美國醫院的環境整體規劃完整，每年含分院門診就診數約莫 150 萬人次，醫院的大廳窗明几淨，讓人感覺似乎是到飯店而非醫院，而 MD Anderson Cancer Center 主要為癌症醫院，在超過一千名醫師與兩萬明員工的合作下，每年約有超過 4 萬 5 千名新癌症患者就醫，每個癌別皆有自己的照護團隊，包含相關科別的醫師，個管師，護理師等，病患皆採預約制少去了大排長龍的候診情形，團隊也能夠仔細的評估與針對病患情形進行討論，相對每年對於人事的成本遠高於台灣的醫療。另外於剛到美國時暫時居住於附近旅館時，發現有許多病患也居住於旅館，才了解因美國就醫費用昂貴，許多病患會於就診期間住在醫學中心附近的旅館，大多數附近旅館也都有接駁車可提供病患接送，所以雖然機構床數不多僅約 6 百多床，依然能夠提供來自各地龐大數目病患的治療。

每年有超過 1300 個臨床試驗，有經驗且完整訓練的團隊執行這些臨床試驗，提供醫學進步的解決方案，同時提供病患更多治療選擇的機會，在資訊系統建置完整的儀表板提供臨床醫師知道目前臨床試驗項目細節包含可參與的試驗以及收案進度，一目了然可以掌握試驗的進度。同時資訊化的頁面可以同時知道各團隊對於病患的評估，甚至是社工對於病患社經背景的評估，同時會有個案管理師協助約診前的評估甚至聯絡檢查，確保病患回診時該有的檢查皆已完成，可讓臨床醫師更快掌握病人的狀況，因此團隊的合作是能夠持續在醫療精進的一大重點。

美國醫療費用高昂，醫療照護品質良好，病患能有機會接受新藥物的治療機會高，但因貧富差距大，因此看到許多人是無法談及就醫的問題，因連生活皆需靠社會救濟，所以台灣雖然目前無法像美國的就醫環境一般，但回頭想健保的政策雖不完美，但是卻是能夠提供幾乎是全體民眾有一定程度醫療的環境，在台灣不常見到病患連就醫的機會都沒有。因此如何在追求高醫療品質的同時，卻又兼顧群體醫療權利是值得大家一起集思廣益取得平衡點，也是目前尚待突破的困境。

在美國能夠完整的機會自己進行研究的計畫時，臨床醫師和專業的研究員差距果然很明顯，畢竟對於基礎研究不是很熟悉，所幸實驗室研究員們都很熱心協助與指導，對於有問題的地方也都持開放的態度一起討論，是個研究風氣十分良好的

地方，此次的機會也了解臨床與基礎的差異，雖然我們無法在臨床繁忙的業務下自己進行基礎研究，但是這次的經驗提供以後繼續合作以及了解彼此的差異與各有所擅長的優點。

在後期因 COVID-19 疫情的影響，很可惜沒有機會可以實際看看臨床的操作，但是也深刻感受的文化的差異以及對於疫情流行的反應，不習慣戴口罩是美國的文化，似乎戴口罩表示病重，而非預防及保護的措施，這現象在疫情流行的初期特別顯著，或許也是病例數快速增加的因素之一。不過在疫情開始之後德州醫學中心建置了網頁，每日更新醫學中心的病例數檢測情況，以及目前醫學中心的佔床率與相關物資的準備情形。藉由該資訊系統讓我們也可以了解所在地的疫情以及醫院反應情形，且為一個公開的頁面，同時也可讓民眾清楚的了解。此一措施值得我們的學習，如何在面對新興疫情時的快速反應且透明的公開相關訊息提供大眾了解與查詢，避免不必要的恐慌。

四、建議（包括改進作法）

此次的進修機會承蒙醫院和科內長官的協助與支持，有機會到一流的醫學中心全職進行研究，這在醫師的生涯中是非常難得的經驗，透過與不同領域的專業人士交流，有機會體驗不同醫療環境的異同，有更多研究的學習與討論，對於以後成長有所助益。在美國期間如同前面所提及，醫療資訊系統佔相當重要的角色，能夠整合各團隊及成員間資訊，提供醫師更能即時掌握病患的情況，也透過醫療資訊的整合，一目了然知道目前臨床試驗進行的進度以及應注意事項，此為提高品質醫療重要的一環。

此外，在醫療團隊的整合，在與機構醫師的交流中發現，各癌別的團隊成員十分完整，對於病患的病情能夠集思廣益深入討論與完整的安排治療策略，做出對於病患最佳的治療方針。同時個案管理師與臨床試驗的臨床護理師皆有重要角色，在研討會中也會有獨立的時段安排他們針對所進行工作來報告，顯見對於團隊各成員的重視。

癌症治療的進步很重要的一環為臨床試驗，因此精進醫療照護品質外，積極發展與合作臨床試驗才能夠達到醫療的進步與增進病患的福祉，使得癌症患者有更多治療的選擇與機會，從當中團隊的參與與後續研究皆為十分重要的環節。因此完整的團隊照護包含個管師，試驗研究護士等皆需有完整的規劃與制度方能有良好的臨床試驗品質。

國內研究資源無法與國外相當，且臨床醫師無法有充分的時間和資源進行研究，因此合作顯得更加的重要，透過科室與院校的合作，方能有更好的研究能量，結合臨床問題與基礎研究的實力，才能真正透過研究來解決臨床所面臨的問題。