

团 体 标 准

T/CEAC 105—2025

TIL 细胞治疗临床应用指南

Clinical application guidelines for TIL cell therapy

2025 - 01 - 20 发布

2025 - 01 - 20 实施

目 次

前言	II
1 范围	1
2 规范性引用文件	1
3 术语和定义	1
4 患者选择与评估	1
4.1 患者选择	1
4.2 患者评估	2
4.3 患者排除标准	2
5 治疗流程	2
5.1 肿瘤组织采集	2
5.2 TIL 细胞分离与扩增	3
5.3 细胞回输	3
5.4 监测与评估	4
6 质量控制	4
6.1 细胞来源与采集	4
6.2 细胞分离与纯化	4
6.3 细胞扩增与培养	4
6.4 细胞回输与监测	5
7 疗效评估与随访	5
7.1 疗效评估	5
7.2 评估标准	5
7.3 随访	5
参考文献	7

前 言

本文件按照GB/T 1.1—2020《标准化工作导则 第1部分：标准化文件的结构和起草规则》的规定起草。

请注意本文件的某些内容可能涉及专利。本文件的发布机构不承担识别专利的责任。

本文件由森普瑞斯（北京）细胞技术有限公司提出。

本文件由中国商业经济学会归口。

本文件起草单位：森普瑞斯（北京）细胞技术有限公司、常州南京大学高新技术研究院、吉林省医菲尼迪生物医药有限公司、厦门诺康得生物科技有限公司、新疆西部赛澳生物科技有限责任公司、赛尔托马斯生物科技(成都)有限公司、西安初源赛尔生物科技有限责任公司、南京吉芮康生物科技研究院有限公司、人体自身免疫病诊疗技术国家地方联合工程研究中心、替尔斯(湖南)生物科技有限公司、湖南省肿瘤医院、中南大学湘雅医院、湖南省人民医院、湖南省胸科医院、中南大学湘雅口腔医院、生物角（厦门）科技股份有限公司。

本文件主要起草人：王清明、李娟、邓东凯、华子春、盛春华、刘翔、潘琦、张黎敏、许一丹、张华、钟文英、晁晓东、张燕、房勇、魏玲、陈攀、成舒乔、范莎莎、龙飞华、曹琮、仝彩玲。

TIL 细胞治疗临床应用指南

1 范围

本文件规定了TIL细胞治疗临床应用的患者选择与评估、治疗流程、质量控制、疗效评估与随访。本文件适用于TIL细胞治疗临床的应用。

2 规范性引用文件

本文件没有规范性引用文件。

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1

肿瘤浸润淋巴细胞 tumor-infiltrating lymphocyte; TIL

在肿瘤组织中存在的一类免疫细胞，能够特异性地识别并攻击肿瘤细胞。

注：TIL主要包括T细胞、NK细胞等，具有强大的肿瘤杀伤能力。

3.2

TIL 细胞治疗 TIL cell therapy

一种利用患者自身的肿瘤浸润淋巴细胞（TIL）进行体外扩增和激活后，再回输到患者体内以攻击肿瘤细胞的治疗方法。

注：该方法属于过继性免疫疗法的一种，旨在通过增强患者自身的免疫反应来对抗肿瘤。

3.3

体外扩增 in vitro amplification

将患者体内的TIL细胞取出后，在实验室条件下进行培养和扩增的过程。

注：目的是增加TIL细胞的数量，提高其活性，以便在回输到患者体内后能够更有效地发挥抗肿瘤作用。

3.4

细胞回输 cell reinfusion

将经过体外扩增和激活的TIL细胞重新注入到患者体内的过程。

注：在体外进行扩增和活化的TIL细胞通过静脉输注等方式回输到患者体内，以帮助患者自身的免疫系统更有效地杀死肿瘤细胞。

4 患者选择与评估

4.1 患者选择

4.1.1 疾病适应症

TIL细胞治疗适用于多种实体瘤的治疗，包括但不限于：

- a) 黑色素瘤；
- b) 肺癌（如非小细胞肺癌）；
- c) 乳腺癌；
- d) 食道癌；
- e) 肝胆癌；
- f) 宫颈癌；
- g) 卵巢癌；
- h) 结直肠癌；
- i) 肾癌。

4.1.2 患者身体状况

患者身体状况需满足以下要求：

- a) 患者年龄在 18 周岁至 75 岁之间，具体年龄上下限可根据研究或临床实践确定；
- b) 患者需具备良好的身体状况，主要组织器官功能良好，具备良好的心肺功能、肝肾功能等，能够耐受 TIL 细胞治疗及其相关的预处理和支持治疗；
- c) 患者无自身免疫性疾病、器官移植、慢性感染等可能影响 TIL 细胞治疗安全性的疾病；
- d) 患者自身免疫系统功能正常；
- e) 患者肿瘤负荷在可控范围，对于肿瘤负荷过大的患者，TIL 细胞治疗可能无法有效控制病情，需先进行其他治疗以减小肿瘤体积，再考虑接受 TIL 细胞疗法；
- f) 患者需对 TIL 细胞疗法有充分了解，并对治疗过程中可能出现的风险和不良反应有心理准备。

4.1.3 实验室检查结果

患者的实验室检查结果需符合 TIL 细胞治疗的要求，包括但不限于：

- a) 血常规：白细胞、血小板、血红蛋白等指标在正常范围内；
- b) 肝肾功能：转氨酶、胆红素、肌酐等指标在正常范围内或轻度升高但可接受；
- c) 凝血功能：凝血酶原时间、活化部分凝血活酶时间等指标在正常范围内；
- d) 电解质和血糖水平：电解质和血糖水平保持在正常范围内；
- e) 肿瘤标志物检测：对于特定类型的肿瘤，需检测特定的肿瘤标志物水平，如甲胎球蛋白 (AFP)、癌胚抗原 (CEA)、组织多肽抗原 (TPA)、糖链抗原 (CA-125, CA199) 等，以评估疾病的严重程度和治疗效果；
- f) 其他相关检查：根据患者的具体情况和医生的判断，进行其他相关的实验室检查，以确保患者的身体状况适合接受 TIL 细胞治疗。

4.2 患者评估

4.2.1 根据患者的病史、体格检查、影像学检查和实验室检查结果，初步判断患者是否符合 TIL 细胞治疗的适应症。

4.2.2 对初步筛选合格的患者进行详细评估，包括但不限于：

- a) 肿瘤组织活检：通过手术切除或穿刺活检等方式获取肿瘤组织样本，用于 TIL 的分离与扩增；
- b) 免疫功能评估：评估患者的免疫功能状态，包括 T 细胞亚群、免疫球蛋白水平等指标；
- c) 肿瘤负荷评估：通过影像学检查评估患者的肿瘤负荷和转移情况。

4.2.3 组织多学科会诊，包括肿瘤科、免疫科、外科、放疗科等相关科室的专家，共同讨论患者的治疗方案和预后评估。

4.2.4 在患者接受 TIL 细胞治疗前，需详细告知患者治疗的目的、方法、可能的风险和副作用，确认患者是否愿意接受 TIL 细胞治疗以及其心理状态是否稳定，并取得患者的书面知情同意。

4.3 患者排除标准

以下情况的患者不适合接受 TIL 细胞治疗：

- a) 合并其他严重疾病或感染，无法耐受治疗；
- b) 妊娠或哺乳期妇女；
- c) 预期生存期过短，无法完成治疗周期；
- d) 对治疗相关药物过敏或存在其他禁忌症；
- e) 有严重心肺功能障碍或肝肾功能不全的患者；
- f) 有严重出血倾向的患者；
- g) 正在接受其他免疫抑制治疗患者；
- h) 不能积极配合和遵循医嘱的患者。

5 治疗流程

5.1 肿瘤组织采集

- 5.1.1 通过手术切除患者的肿瘤组织块或采用穿刺方法获取肿瘤组织，手术过程需由外科医生进行。肿瘤采集过程中需无菌操作，使用一次性器具，做好器具消毒工作。
- 5.1.2 肿瘤组织采集部位：血管丰富且避开坏死区和黏液区的肿瘤组织，采集的肿瘤组织体积不小于 0.15cm^3 或者重量不小于 0.01g 。得到的组织样本需立即将其表面的血液、黏液以及污物清理干净。
- 5.1.3 手术切除的肿瘤组织需立即送往符合 GMP 要求的细胞生产车间进行处理。在运输过程中，肿瘤组织采用低温或液氮冷冻保存，以保持其活性和完整性。获取的肿瘤组织需立即放入装有样品稳定液的标本采集瓶中，在肿瘤组织采集后 72 h 内开启生产，全程需在 $2\sim 8^\circ\text{C}$ 条件下保存与运输。需注意组织块在运输过程中不得通过具有辐射的检查装置，可开具证明进行人工检查。在样本送达时，需附上细胞制备申请单，其中包括患者的基本信息(如姓名、性别、年龄、身份证号等)、临床医学信息(如既往史、现病史、临床诊断、病理诊断、肿瘤特异性靶点信息)、检验结果(如血常规及分类、传染性五项(HIV、HCV、HBV、梅毒和 EB 病毒)、肝肾功能、肿瘤标记物(依照不同癌种，如 CEA, CA125, CA199, AFP 测定等)、检查结果(如 CT 平扫及增强、MRI、PET-CT 等)、治疗方案(如细胞的种类、治疗次数、回输方式等)以及知情同意书。

5.2 TIL 细胞分离与扩增

- 5.2.1 TIL 细胞的分离和纯化需建立明确的过程控制参数，操作过程按照经过验证的标准操作程序进行。在 GMP 细胞生产车间，由相关专业人员会对肿瘤组织进行分解和消化，以分离出浸润在肿瘤组织中的淋巴细胞。分离过程需要在无菌条件下进行，以防止微生物污染。
- 5.2.2 将分离出的 TIL 细胞转移到特定的培养基中，通过加入 IL-2(白细胞介素 2)等细胞因子刺激其增殖。扩增过程期间需细心调整培养条件，如温度、气体组成和培养基营养物质，以优化 TIL 细胞的生长和活性。
- 5.2.3 扩增后的 TIL 细胞会需严格的筛选和质量控制测试，以确保它们的安全性和有效性。通过测试的细胞才会被用于后续的治疗过程。收获 TIL 细胞前需经过检测，包括但不限于以下指标：
- 活细胞数量及细胞活率；
 - 细胞亚型及比例；
 - 安全性指标：如无菌、支原体、内毒素等。

5.3 细胞回输

- 5.3.1 在 TIL 细胞回输前，患者需进行一段时间的预处理治疗，包括化疗等清髓性治疗，旨在清除患者体内的部分免疫细胞，为 TIL 细胞提供更多的生长空间，并减少肿瘤的体积，从而增加 TIL 疗法的有效性。
- 5.3.2 经过筛选和质控的 TIL 细胞通过静脉输注的方式返回患者体内。输注过程中有专人看护，确保及时处理可能出现的问题，需密切监控患者的生命体征和健康状态，包括体温、血压、心率等，以及可能出现的过敏反应或不良反应，以确保治疗的安全性。
- 5.3.3 为支持患者体内 TIL 细胞的生长和激活，回输后患者可接受 IL-2 等免疫调节因子的治疗。
- 5.3.4 输注前准备：
- 输注前一天，医生制定临床方案及医嘱；
 - 输注当天，护理人员对患者进行全面的体格检查、生命体征等监测，确认患者生命体征平稳，无发热、出血及出血倾向等症状、体征出现；在原始病历及《细胞治疗操作记录》中如实记录呼吸、血压、心率、脉搏等；
 - 根据 GCP 相关要求，检查急救药品及仪器在近细胞治疗处，药品在使用有效期内，急救仪器可以正常使用；
 - 输注地点：建议在层流病房、专门细胞治疗室或急救室进行；条件不允许时，可在患者病房床旁进行操作；
 - 护理人员与方舱质量控制员领取细胞，核对《细胞运输交接记录》及细胞袋标签相关的患者信息和细胞条形码，包括患者姓名、细胞生产日期及时间、使用途径等。
- 5.3.5 细胞静脉输注步骤和注意事项：
- 置于室内复温 15min，缓慢颠倒细胞袋，将细胞悬液混匀，确保细胞混悬液没有絮状物和浑浊；采用一次性使用输血器，防止堵塞(使用适当的输液器和滤网，确保输注过程的安全)，选取相对较粗的静脉，如肘正中静脉进行输注；原则上细胞输注前可以不使用激素预防过敏反应，

但临床医生可根据患者个体情况，在细胞输注前使用小剂量甲强龙或地塞米松。将穿刺针一端插入生理盐水瓶中，并将 100mL 0.9%生理盐水全部加入细胞袋中，与细胞袋内液体充分混合。如细胞袋内有细胞结团，轻柔按压减少结团，也可适当加热使细胞尽量分散，接通输液泵按 25~30 滴/分钟速度静脉滴注（开始时以慢速输注，观察患者反应，确认无不良反应后可逐渐加快速度）。护理人员在《细胞治疗操作记录单》记录细胞的具体使用时间（采用 24hr 制，具体到分钟）。

- b) 输注时，质量控制员在临床科室配合和监督护士操作人员工作，密切关注患者精神、体温、血压、脉搏等，询问其是否有不适；细胞输注完毕，观察穿刺部位有无药外渗以及患者是否有寒颤、发热、心慌、胸闷、气急、食欲不振、疲乏无力、恶心、呕吐等不良反应，并及时处理，叮嘱患者平卧休息 1h~2h；
- c) 如有发生不良事件(AE)/严重不良事件(SAE)，护理人员在原始病历、《免疫细胞输注观察记录表》中如实记录，按《免疫细胞输注 AE 及 SAE 处理标准操作规程》进行处理；
- d) 相关记录的完成与核对：护理人员完成原始病历、《细胞治疗操作记录单》等文件的记录，主管医生需对涉及上述信息的文件进行审核签名，确保无误。

5.3.6 细胞包装的保存及销毁流程：输注完成，细胞外包装袋保存 48hr，按照医疗垃圾流程销毁；如发生可疑 AE 需检测，将细胞外包装袋移交中心人员，送回实验室质控人员，进行复检。

5.4 监测与评估

在TIL细胞治疗结束后，需定期对患者进行随访和检查，以评估治疗效果和患者的生存质量，包括：

- a) 影像学检查：如 CT、MRI 等，用于评估肿瘤的大小、位置和形态变化；
- b) 实验室检查：如血常规、生化指标等，用于监测患者的身体状况和药物副作用；
- c) 临床症状评估：定期询问患者的身体状况和症状变化，如疼痛、疲劳、恶心等，以评估治疗对患者生活质量的影响；
- d) 不良反应监测：密切关注患者可能出现的发热、寒战、恶心、呕吐等不良反应，并及时处理；
- e) 心理健康状态：注意患者的心理健康，提供必要的心理支持和辅导，患者需保持良好的心态和生活习惯，积极配合医生的治疗建议，以获得最佳的治疗效果；
- f) 细胞因子水平：检测血液中的细胞因子水平，如 IL-2、IFN- γ 等，其可以反映免疫反应的活跃程度。

6 质量控制

6.1 细胞来源与采集

确保TIL细胞来源于患者自身的新鲜肿瘤组织，采集过程中需严格遵守无菌操作原则，防止污染。通过手术切除或穿刺活检等方式获取肿瘤组织样本，样本需在规定时间内送至实验室进行处理。此外，对于不能取到新鲜肿瘤组织的患者，也可从血液中分离TIL，通过特殊的富集工艺和扩增工艺等技术手段，可获得和扩增相当数量的TIL细胞，血液来源的TIL具有同等的抗肿瘤活性。从血液中分离TIL的过程包括以下步骤：

- a) 血液采集：从患者体内抽取一定量的血液；
- b) 单个核细胞(PBMC)的分离：使用密度梯度离心法等技术，从血液中分离出单个核细胞，该类细胞中包含 TIL；
- c) TIL 的富集和扩增：通过特定的培养条件和生物标志物的选择，从 PBMC 中富集、扩增和分离 TIL，并且使用特定的培养基、生长因子和抗体等；
- d) TIL 的鉴定和质量控制：对扩增后的 TIL 进行鉴定，确保其具有抗肿瘤活性，并进行质量控制测试。

6.2 细胞分离与纯化

采用有效的分离与纯化技术，确保TIL细胞的纯度和活性。利用密度梯度离心、免疫磁珠分选等技术分离TIL细胞，并通过流式细胞术等方法检测细胞的纯度和活性。

6.3 细胞扩增与培养

在无菌条件下进行细胞扩增与培养，确保细胞数量和质量满足治疗需求。在含有适宜生长因子和细胞因子的培养基中进行TIL细胞扩增，定期监测细胞数量、形态和活性等指标。

6.4 细胞回输与监测

确保TIL细胞回输过程的安全性和有效性，回输后需密切监测患者的反应。通过静脉注射等方式将TIL细胞回输到患者体内，回输前后需进行细胞计数和活性检测。同时，需密切关注患者的生命体征和可能出现的不良反应。

7 疗效评估与随访

7.1 疗效评估

7.1.1 评估目的

疗效评估旨在客观、准确地评价TIL细胞治疗在恶性实体瘤患者中的治疗效果，为临床决策提供科学依据。

7.1.2 评估指标及方法

7.1.2.1 评估指标包括：

- a) 肿瘤缓解率：完全缓解（CR）、部分缓解（PR）、稳定（SD）和进展（PD）等，通过影像学检查（如CT、MRI等）评估肿瘤大小的变化；
- b) 客观缓解率（ORR）：ORR指接受治疗后肿瘤缩小达到一定量或完全消失的患者比例，包括完全缓解（CR）和部分缓解（PR），是衡量治疗效果的重要指标之一；
- c) 疾病控制率（DCR）：DCR指接受治疗后病情得到控制的患者比例，反映了治疗对疾病进展的控制能力；
- d) 无进展生存期（PFS）：从治疗开始到肿瘤出现进展或患者死亡的时间；
- e) 总生存期（OS）：从治疗开始到患者死亡的时间；
- f) 中位总生存期（mOS）：mOS指所有患者中位生存时间的统计值，即当累积生存率为50%时所对应的生存时间，表示有且只有50%的生病个体可以活过这个时间，对于评估整体疗效具有重要意义；
- g) 治疗失败时间（TTF）：由治疗开始至退出试验的时间，退出原因可能是患者拒绝、疾病进展、患者死亡、不良事件等；
- h) 生活质量评分：通过问卷调查等方式评估患者的生活质量，包括身体功能、心理状态、社会功能等方面。

7.1.2.2 评估方法包括：

- a) 影像学检查：定期进行CT、MRI等影像学检查，评估肿瘤大小的变化；
- b) 实验室检查：监测肿瘤标志物水平的变化，如CEA、CA19-9等，作为疗效评估的辅助指标；
- c) 临床评估：结合患者的临床症状、体征等，综合评估治疗效果；
- d) 病理学检查：对治疗后的肿瘤组织进行病理学检查，观察肿瘤细胞的形态和结构变化，以及免疫细胞浸润情况，以评估TIL细胞治疗的效果；
- e) 生存分析：通过观察患者的OS、PFS等指标，评估TIL细胞治疗对患者生存时间的影响；
- f) 免疫指标检测：检测患者外周血中免疫细胞的数量和功能变化，如T淋巴细胞亚群、NK细胞活性等，以评估TIL细胞治疗对患者免疫功能的影响。

7.2 评估标准

参照国际公认的实体瘤疗效评估标准（如RECIST标准）进行评估，确保评估结果的客观性和可比性。

7.3 随访

7.3.1 随访目的

随访旨在了解患者的生存情况、疾病复发情况以及治疗后的长期安全性，为临床治疗和预后判断提供重要信息。

7.3.2 随访内容

随访内容包括：

- a) 疾病复发情况：定期进行影像学检查，评估肿瘤是否复发或转移，同时，结合病理学检查、免疫指标检测等手段，全面了解治疗对患者的影响；
- b) 相关不良反应：记录患者治疗后可能出现的不良反应，如发热、寒战、恶心、呕吐等，并评估其严重程度和持续时间；
- c) 生活质量评估：通过问卷调查等方式评估患者的生活质量，了解患者的身体功能、心理状态、社会功能等方面的情况；
- d) 生存情况：记录患者的生存时间、死亡原因等；
- e) 定期复诊与沟通：安排患者定期回医院复诊，与医生进行面对面的沟通和交流。医生根据患者的病情变化和治疗效果，及时调整治疗方案，并提供相应的建议和指导。

7.3.3 随访时间

随访时间需根据患者的具体情况和治疗方案而定，包括：

- a) 短期随访：在治疗结束后的最初几个月内，通常每 2 至 4 周进行一次随访，以便及时发现并处理可能出现的早期不良反应；
- b) 中期随访：随着时间的推移，随访间隔可以逐渐延长，如每 3 个月或 6 个月进行一次；
- c) 长期随访：对于某些具体患者可进行长期随访，以监测疾病的长期控制情况和可能的复发。对于没有外源基因表达、且体外操作不改变细胞存活时间及分化潜能的 TIL 治疗产品，长期随访的持续时间不应短于细胞在体内的自然存活时间，建议对受试者进行 1 年或以上的随访。对于有外源基因表达、但不存在基因整合或基因重组风险，或载体的基因整合或重组风险较低的免疫细胞治疗产品，建议对受试者进行不少于 5 年的随访。对于有外源基因表达、而且表达载体存在基因整合或有基因重组风险的免疫细胞治疗产品，建议对受试者观察不少于 15 年。

注：上述建议是基于现有科学认识，随着临床研究和应用数据的积累，以及对 TIL 治疗产品了解的深入，可对随访时间的建议进行调整。

7.3.4 随访方式

随访方式包括电话随访、门诊随访、邮件随访等，具体方式可根据患者的实际情况和医院的要求而定。

参 考 文 献

- [1] 国家药品监督管理局、国家卫生健康委员会. 干细胞制剂质量控制及临床前研究指导原则（试行），2015
- [2] 国家卫生健康委员会. 体细胞治疗临床研究和转化应用管理办法（试行）（征求意见稿），2019
- [3] 国家市场监督管理总局令. 生物制品批签发管理办法，2020
- [4] 国家药品监督管理局、国家卫生健康委员会. 药物临床试验质量管理规范，2020
- [5] 国家药品监督管理局. 免疫细胞治疗产品临床试验技术指导原则（试行），2021
- [6] 国家药品监督管理局. 药品生产质量管理规范-细胞治疗产品附录（征求意见稿），2022
- [7] Yossef R, Krishna S, Sindiri S, et al. Phenotypic signatures of circulating neoantigen-reactive CD8+ T cells in patients with metastatic cancers. *Cancer Cell*. 2023, 41(12):2154-2165.e5
- [8] Malekzadeh P, Yossef R, Cafri G, et al. Antigen Experienced T Cells from Peripheral Blood Recognize p53 Neoantigens. *Clin Cancer Res*. 2020, 26(6):1267-1276
- [9] Gitto SB, Ihewulezi CJN, Powell DJ Jr. Adoptive T cell therapy for ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2024, 186:77-84
- [10] Betof Warner A, Hamid O, Komanduri K, et al. Expert consensus guidelines on management and best practices for tumor-infiltrating lymphocyte cell therapy. *J Immunother Cancer*. 2024, 12(2):e008735
- [11] Morotti M, Grimm AJ, Hope HC, et al. PGE2 inhibits TIL expansion by disrupting IL-2 signalling and mitochondrial function. *Nature*. 2024, 629(8011):426-434
- [12] Ben-Avi R, Itzhaki O, Simansky D, et al. Metastatic Lung Lesions as a Preferred Resection Site for Immunotherapy With Tumor Infiltrating Lymphocytes. *J Immunother*. 2016, 39(5):218-222
-