新光醫療財團法人
新光吳火獅紀念醫院
SHIN KONG WU HO-SU MEMORIAL HOSPITAL

新 光 藥 訊

113年12月 第192期

探討CART治療惡性腫瘤的發展與挑戰

何臻耀 吳奕璋

一、CAR-T治療的演進

用於癌症治療的藥物大略上可以分作兩類，一為小分子化學藥物，二為生物製劑，在生物製劑中，單株抗體藥物已經蓬勃發展，各領域疾病中，皆佔有一席之地。隨著基因技術的進步，如今對於癌症致癌基因解碼相較於十年前已大有進展，無論是小分子藥物或者單株抗體，都可以透過瞭解癌細胞受體的表現量，來精準地對癌細胞進行毒殺，如針對Epidermal growth factor receptor (EGFR) 突變癌細胞酪安酸抑製劑Osimertinib，或單株抗體Cetuximab，可以今準針對EGFR調控的細胞增長路徑進行抑制，達到治療病人的目的。直接性毒殺細胞的藥物在發展之餘，免疫治療(immunotherapy) 為癌症治療開啟了一道大門，2018年諾貝爾生理及醫學獎頒給了發現兩種免疫檢查點 Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen (CTLA-4) 與 Programmed cell death protein 1 (PD-1) 的詹姆斯與本庶佑教授，由於他們的貢獻，免疫檢查點抑制劑的藥物於2014年上市使用，現已非常廣泛用於癌症的治療，也實證了癌細胞是可以透過自身免疫而清除的[1]。於此同時，免疫療法中的細胞治療 (cell therapy)，也有突破性的進展，2017年，一個多中心第二期臨床試驗，收納111位難治型large B-cell lymphoma，給予病人2×106 anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor-T cells per kilogram，觀察到82%的客觀反應率，且完全反應率高達54%

本院ADR通報專線 #2165 或 線上通報
https://www.skh.org.tw/skh/f81aed3515.html
任何醫療人員發現懷疑因藥物引起的不良反應時，請即通報本院ADR小組。

本期要目

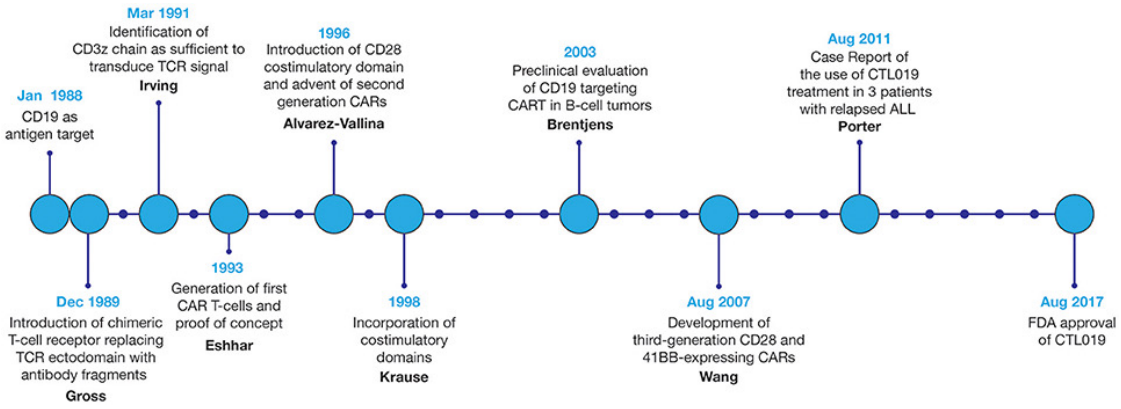
探討CART治療惡性腫瘤的發展與挑戰
.....何臻耀 藥師 P1
新型HIV長效針劑: Cabotegravir (Vocabria®)、Rilpivirine (Rekambys®)介紹.....單承偉 藥師 P7
新光吳火獅紀念醫院113年10月、113年11月藥品異動總覽.....編輯室 P13
藥物不良反應相關公告...編輯室 P16

發行人：吳東進
網址：https://www.skh.org.tw/skh/b9dcb8bd15.html
局版台誌第10144號
發行所：新光吳火獅紀念醫院/台北市士林區文昌路95號
電子郵件信箱：T010066@ms.skh.org.tw
執行編輯：藥物諮詢組/(02)28332211#2166

(即腫瘤細胞完全清除)[2]，因此美國FDA核准了嵌合抗原受體T 細胞療法 (Chimeric Antigen Receptor-T cell，CAR-T)，用於治療large B-cell lymphoma，是為免疫治療領域打了一劑非常大的強心針。

CAR-T cell是嵌合抗原受體T細胞，先從病人的身體抽血並分離出T細胞，再來透過基因工程嵌入目標抗原基因，讓T細胞表面有抗原受體 (chimeric antigen receptor, CAR) 後，大量培養T細胞，最後輸注回病人體內，此時T細胞可以辨認癌細胞表面抗原，達到清除癌細胞的目的。FDA核准的CAR-T療法抗原，目前有CD19 (治療B-cell lymphoma、B-cell acute lymphoblastic leukemia)、BMCA (治療多發性骨髓瘤)。

CAR在結構上也有不同的改良，在細胞內的區域，傳統上以CD3ζ chain為主，屬於傳統的T細胞受體，然而，在第二代與第三代的CAR上，多了可以增加細胞毒性與持續時間的共激配位基 (costimulatory domains)，如：CD28 與 41BB等[3]。第四代的CAR結構，則是多了名為TRUCK 或者 armored CAR的受體區域，是額外針對免疫反應的細胞激素與基因做修飾，像是IL-7, IL-12, IL-15, IL-21與iCaspase-9，讓毒殺癌細胞的過程更有效率[4]。CAR-T用於血液癌症的治療屬於具指標性的新療法，至2022年以前，已有6種產品已被美國FDA核准使用，用於多發性骨髓瘤與B細胞淋巴癌等，相關的臨床試驗客觀反應率皆可超過70%，標的抗原有CD19與BCMA4。

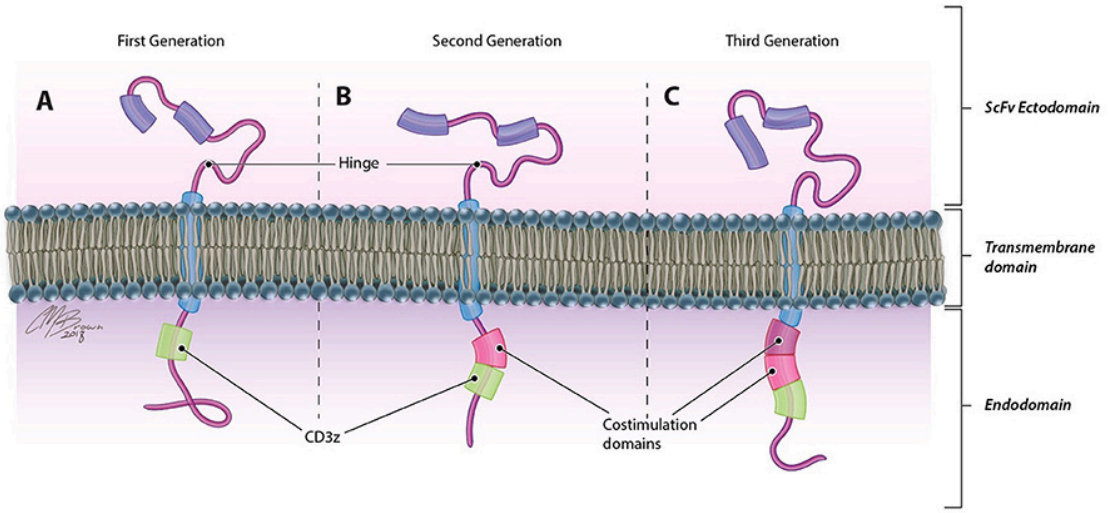


圖一、CART細胞治療之演進[3]

二、CAR-T待解決之問題

(1) CAR-T細胞治療之毒性：細胞激素釋放症候群 (cytokine release syndrome, CRS) 與免疫作用細胞相關神經毒症候群 (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS)

CRS為使用CAR-T治療過程中，T細胞釋放過多的細胞激素，如IL-2Rα, IL-6, IL-10, and interferon gamma (IFN-γ)，會有類流感症狀，嚴重則可能會導致免疫性的多重器官衰竭，通常在施打CAR-T數天至數週內會發生毒性。在診斷評估方面，只要使用CART治療後有發燒的表現 (體溫≥38˚C)，即可算是



圖二、CART共激配位基之改良[3]

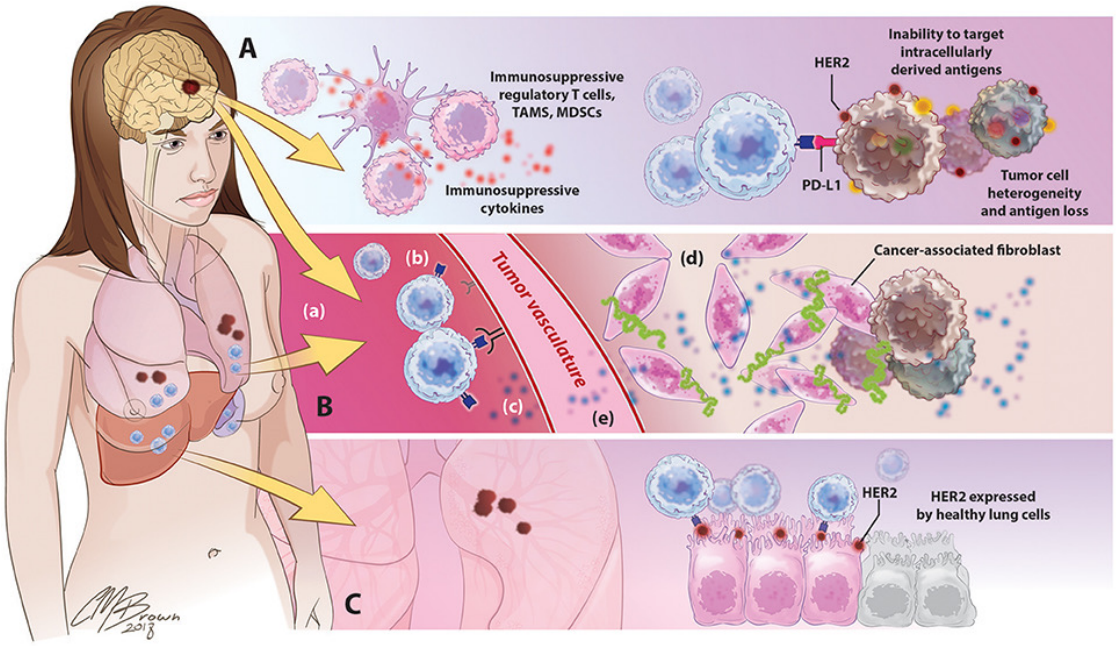
CRS，而嚴重度分級是以The American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) 的標準為主，依照病人低血壓狀況與是否使用升壓劑，以及氧氣給予情形來界定。臨床試驗中觀察到，急性淋巴性白血病 (Acute Lymphoblastic Leukemia, ALL) 有77-93%的病人會產生CRS副作用，且嚴重程度達需積極介入治療 (American Society for Transplantation and Cellular Therapy system ≥ grade 3)，且有高復發率(76-94%)，在一臨床試驗也觀察到30% CRS的病人需要進到加護病房治療[5]。

ICANS是在用於CD-19受體的CART療法常見之毒性，症狀有：失語、書寫困難、嗜睡、遲鈍和癲癇發作等，不過難以透過腦部電腦斷層與核磁共振等檢查工具來診斷，雖然在脊髓液分析中可以看到CART細胞，但可能不會有任何病變的發現。較嚴重的ICANS通常是發生在病人先前有CRS引起之發燒後，也有C-reactive protein上升的現象。診斷與評估系統通常使用CAR T-Cell Therapy–Associated TOXicity (CARTOX)，並配合immune effector cell encephalopathy (ICE) scores來評估腦病變的嚴重程度，主要判斷手寫、講話與方向感是否有異常，及異常的頻率高低，來做臨床判斷。

CRS與ICANS發生後可以使用免疫抑制劑，像是Tocilizumab阻斷IL-6細胞激素傳遞，可以快速減少CRS的活躍反應，但是Tocilizumab無法通過血腦障壁，因此對於腦部病變的症狀效果不彰，此時會使用類固醇廣泛壓抑免疫系統，治療難治型CRS，然而，使用類固醇會減少CART細胞對於腫瘤的治療效果與持續時間。支持性治療也是重要的手段，透過靜脈輸液、升壓劑與正壓氧氣供給，以維持人體器官在CRS時的正常運作。

(2) 對於實體腫瘤 (solid tumor) 治療反應不佳

事實上，具實體腫瘤之癌症佔所有癌症約



圖三、實體腫瘤異質性與微環境 (A)、CART細胞浸潤障礙 (B) 與非預期性的脫靶效應(C)

70%，反而CAR-T僅局限於治療血液癌症，是由於實體腫瘤的微環境相較血液腫瘤複雜很多，首先，實體腫瘤組織細胞具有受體異質性 (tumor antigen heterogeneity)，他們會分泌免疫抑制的細胞激素、免疫檢查分子 (immune checkpoint molecules)，會減少CAR-T治療辨認癌細胞的效率，使得CART細胞無法有效率地殺死腫瘤細胞 (圖三A)，雪上加霜的是，實體腫瘤環境容易對免疫逃脫，對於開發CAR-T療法的挑戰更為險峻。此外，實體腫瘤對於T細胞的暴露與浸潤有相當的困難，T 細胞較容易從組織返回到血液或淋巴系統，且實體腫瘤的生長通常會與正常血管有相對的分界，尤其腦部轉移的腫瘤對於CART細胞的進入又更加艱難 (圖三B)，研究發現，雖然在肺、肝、脾臟等有發現CART細胞的聚集，但對於真正進入腫瘤組織的濃度不甚樂觀。非預期性的脫靶效應 (off-target effect)，是目前基因相關治療的困境，這個現象指是編輯後的基因與目標基因沒有精準結合，導致非預期的基因更動，甚至可能造成不可逆的基因突變，最終，基因藥物或CART細胞攻擊正常組織，引起器官損害。現況來說，目前已完成的1-2期臨床試驗有針對表皮生長因子受體之固態腫瘤與肝細胞癌GPC3，或許效果不佳，試驗最終狀態未知，且沒有進一步至第三期臨床試驗[4,6]。

三、CAR-T改良的策略與目前進展

針對CAR-T的毒性與實體腫瘤療效不彰，科學家提出幾點方針，對於毒性，治療時共同注射anakinra (IL-1 receptor antagonist)，具有減少CRS的好處，因此若將CAR-T cell的結構修飾，讓T細胞能夠自主分泌IL-1受體拮抗的相關激素，可能可以減少CRS的發生率與嚴重程度。

對於實體腫瘤治療方面，受體異質性可以透過注射多重抗原受體的CAR-T cell (pooled CAR-T) 來解決，像是給予EGFR與CD133抗原混合的CAR-T cell，發現改善了膽管癌患者的預後。另外在非小細胞肺癌的體外試驗模型中，給予prostate stem cell antigen (PSCA)與 MUC1-targeting的CAR-T cell發現對於具有兩種特定抗原的癌細胞有加乘的毒殺效果。針對CAR-T暴露於實體腫瘤的問題，科學家發現，腫瘤組織分泌的chemokines，對於T細胞的浸潤量有一定程度的關係，因此修飾CAR-T細胞上的chemokines受體，對於解決浸潤問題是一道曙光，他們循著這條思路，在黑色素瘤的細胞上，找到了ligand CXCL1的表現，藉由在CAR-T細胞上增加了CXCL1的受體，成功地將T細胞更有效率地帶進腫瘤細胞當中。最後，解決腫瘤微環境的免疫逃脫問題，不外乎就是要改變腫瘤細胞外的免疫環境，科學家提出，CAR-T細胞希望能夠透過分泌多項免疫調節激素，像是IL-12, IL-18 或 IL-15等，增加T細胞在腫瘤環境下的生存時間，還能夠徵招T細胞以外的免疫細胞進到腫瘤微環境中，像是自然殺手細胞或是幹細胞記憶型T細胞 (stem cell-like memory T，TSCM) 等[7]。

目前有在進行許多的pooled CAR-T cell治療之臨床試驗，像是NCT03356795治療子宮頸癌，納入Stage III到IV期，具有GD2, PSMA, Muc1, Mesothelin受體高表現者；NCT03356782收納Stage III到IV期初診斷或復發軟組織癌，須具有CD133, GD2, Muc1, CD117高表現；與NCT05341492治療晚期EGFR/ B7H3-positive肺癌與三陰性乳癌，此三臨床試驗正在招募中，可以期待改良型的CAR-T cell therapy能夠在實體腫瘤的治療大放異彩[7]。

四、結論

惡性腫瘤是人類死因之首，過去從化學治療年代，進入到標靶治療，到近期突破性的免疫治療，為了就是提升存活、增加生活品質，挑戰將癌症帶入慢性病的階段。然而，了解愈多，才發現處處仍充滿挑戰。首先CART治療在血液癌症有很不錯的成效，也有一些個案因此痊癒，理論上對抗腫瘤細胞的機制並無太大的問題，然而遇到實體腫瘤本質複雜的特性，會使得細胞治療無用武之地。這是一場時間的賽跑，如通化學藥物一樣，特定受體的開發與臨床實證都是一條漫長的路，昂貴的花費無論是廠商還是未來將要應用的病人，絕對是個負擔。無論如何，即使一切如履薄冰，但仍可適度地對未來有所期待。

五、參考資料

1. J. A. Beaver, R. Pazdur, The wild west of checkpoint inhibitor development. N. Engl. J. Med. 386, 1297–1301 (2022).
2. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, Lekakis LJ, Miklos DB, Jacobson CA, Braunschweig I, Oluwole OO, Siddiqi T, Lin Y, Timmerman JM, Stiff PJ, Friedberg JW, Flinn IW, Goy A, Hill BT, Smith MR, Deol A, Farooq U, McSweeney P, Munoz J, Avivi I, Castro JE, Westin JR, Chavez JC, Ghobadi A, Komanduri KV, Levy R, Jacobsen ED, Witzig TE, Reagan P, Bot A, Rossi J, Navale L, Jiang Y, Aycock J, Elias M, Chang D, Wiezorek J, Go WY. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med. 2017 Dec 28;377(26):2531-2544.
3. Filley AC, Henriquez M, Dey M. CART Immunotherapy: Development, Success, and Translation to Malignant Gliomas and Other Solid Tumors. Front Oncol. 2018 Oct 17;8:453.
4. Zhang X, Zhu L, Zhang H, Chen S, Xiao Y. CAR-T Cell Therapy in Hematological Malignancies: Current Opportunities and Challenges. Front Immunol. 2022 Jun 10;13:927153.
5. Zahid A, Siegler EL, Kenderian SS. CART Cell Toxicities: New Insight into Mechanisms and Management. Clin Hematol Int. 2020 Dec;2(4):149-155.
6. Marofi F, Motavalli R, Safonov VA, Thangavelu L, Yumashev AV, Alexander M, Shomali N, Chartrand MS, Pathak Y, Jarahian M, Izadi S, Hassanzadeh A, Shirafkan N, Tahmasebi S, Khiavi FM. CAR T cells in solid tumors: challenges and opportunities. Stem Cell Res Ther. 2021 Jan 25;12(1):81.
7. Maalej, K.M., Merhi, M., Inchakalody, V.P. et al. CAR-cell therapy in the era of solid tumor treatment: current challenges and emerging therapeutic advances. Mol Cancer 22, 20 (2023).