



天價基改免疫細胞癌症療法 CAR-T 和 TCR-T 的真相

王振祥 博士編撰

2021/11/15

前言

當今基改免疫細胞癌症療法最被熱門探索和投資的主要是 CAR-T 和 TCR-T。全球跨國大藥廠所看到的是其在癌症治療市場大餅中的利潤；越來越多罹患癌症的病人所看到的是暗黑無望中的一絲希望。然而，其昂貴的治療費用，以及其中所隱藏的風險，讓投資者裹足，讓患者又期待又怕被傷害。

對非專業人士而言，甚或醫護人員，不管是 CAR-T 或是 TCR-T，都是難以被真正地理解的；何況要去判斷其對癌症腫瘤治療上的實質價值，以及是否值得我們去期待。事實上，它們都還在第一或第二期臨床試驗當中，各有其長處與短處，或說是有對不同癌症的適用性；初期有顯示出療效，但也帶有致命的風險和多種副作用。

長期下來，會有如何發展，是否會是靈丹妙藥，可以將癌症腫瘤從人間消滅。對此，我是持著懷疑的態度，因為其還是只針對癌症腫瘤細胞窮追猛打，倒果為因；癌症的因，生成癌症幹細胞，造成癌症腫瘤微環境的因，如果沒有被找出，而將其解除，那麼所有的可能的療效都會是暫時的；發大錢所換來的，幸運的話，只是暫時腫瘤的減降，而且必須冒著極大得風險。

CAR-T細胞療法的應用與挑戰

CAR-T細胞免疫療法已被證明是血液腫瘤治療的突破性進展，表現出良好的癌細胞靶向性、致死性和持久性；然而，CAR-T細胞療法在實體瘤中的應用相對緩慢。依據統計數字顯示，全球大約75%的CAR-T細胞臨床試驗都用於白血病、淋巴瘤等血癌，只有少數CAR-T細胞項目針對肝癌、肺癌等實體瘤。

CAR-T細胞療法在血液腫瘤中取得顯著進展而在實體瘤中進展緩慢的原因有很多(1)；一方面，實體瘤和血液腫瘤之間存在著重大差異；實體瘤變高異質性使得用 CAR-T 細胞療法對其治療變得更加困難。此外，與實體瘤相關的腫瘤抗原不僅會在腫瘤組織中表達，也會在正常組織中表達；這對用 CAR-T 細胞治療實體瘤提出了另一個挑戰(2)。此外，CAR-T細胞在實體瘤中的歸巢和激活也具有挑戰性；如何讓CAR-T細胞準確地從外周血歸巢到腫瘤部位發揮作用是亟待我們去解決的問題，因為靠單一的CAR-T細胞療法並不能解決這個問題。

CAR-T細胞療法的失敗與副作用

第一名患者接受高濃度CAR-T細胞，總劑量為 1×10^{11} 細胞。治療後，患者在幾分鐘內感到極度疼痛，並很快陷入昏迷。醫生進行了大劑量激素干預，患者在5天后死亡。隨後，CAR-T細胞遍布患者全身，肺部是最嚴重的器官。進一步分析可能會發現，肺上皮細胞中的HER2表達是這種致命的肺T細胞浸潤的主要原因(3)。免疫療法有時會導致免疫系統攻擊健康細胞，從而產生副作用。不同類型的免疫療法會引起不同的副作用。許多副作用的發生取決於治療類型、癌症的類型和位置以及患者的整體健康狀況。皮膚發紅、起泡和乾燥是與免疫療法相關的常見反應。疲勞、發燒、發冷、虛弱、噁



心、嘔吐、頭暈、身體疼痛以及高血壓或低血壓也是免疫療法的副作用。這種新的癌症治療方法非常有效，在開始治療之前需要考慮嚴重的風險。特別是：

細胞因子釋放症候群 (CRS , Cytokine Release Syndrome)

CRS是由CAR-T細胞產生大量炎症分子引起的。CRS可導致長期發燒、低血壓、呼吸困難和器官問題。嚴重的CRS可能是危及生命的問題，需要重症監護，包括使用呼吸機、增加血壓的藥物和抗癲癇藥物。值得注意的是，在CRS的病理生理過程中，不僅有活化的CAR-T細胞，還有單核細胞、巨噬細胞和樹突狀細胞參與細胞因子的合成和釋放，從而導致相應的臨床症狀(4)。研究表明，CAR-T細胞輸注3天后病灶大的患者、腫瘤負荷高的患者、有併發症的患者、CRS患者容易發生嚴重的CRS(4)。

神經毒性 (Neural Toxicity)

神經毒性的總體發生率為40%(5)。最常見的症狀包括意識下降、意識模糊、癲癇發作和腦水腫。神經毒性可單獨發生或與CRS同時發生(6)。

脫靶毒性 (Off-target Toxicity)

理想的靶抗原是腫瘤特異性的，僅在癌細胞表面表達。不幸的是，大多數在腫瘤中表達的抗原並不是腫瘤特異性的。例如，大多數CAR靶向腫瘤相關抗原，但這通常會導致靶向錯誤的可能性。只要靶點不是100%的腫瘤特異性，就會出現脫靶效應，這是CAR-T細胞副作用的主要來源。這意味著這些靶標不僅在癌組織中表達，還在正常組織中表達(7)。

CAR-T細胞耗竭 (CAR-T Cell Depletion)

由於T細胞耗竭，進入實體瘤的T細胞可能會停止工作。可能原因是CAR的表達過高，這會導致T細胞不斷被激活，導致它們過早的消耗(8)。

CAR-T細胞的腫瘤逃逸 (Tumor Escape)

雖然患者對CAR-T細胞的反應率非常高，但很多接受CAR-T細胞治療的患者都會出現疾病復發。這種復發的原因有很多，例如腫瘤細胞的抗原下調或抗原水平低。

CAR-T細胞療法在實體瘤治療上的問題

CAR-T細胞療法對實體瘤的治療效果大大遜於CAR-T療法對血液腫瘤的治療，且常伴有毒性(8)。血液腫瘤細胞分散，實體瘤通常在癌變早期在某些器官形成實性團塊，這不僅對免疫細胞向患處的募集造成諸多障礙，而且導致多種免疫抑制細胞的積累。和分子(9)。血液腫瘤的抗原往往具有特異性，在其他正常組織中不表達，而實體瘤的抗原一般在其他部位如心、肺、肝等部位均有少量表達，導致治療後出現誤靶向作用。2016年5月，1名接受JCAR015治療的患者死於腦水腫，2名7月死於同樣的症狀，因此實驗暫停(8)。Juno的研究人員解釋說，預處理方案使用了CTX和FA，並報告說在隨後的嘗試中，FA將從預處理方案中消除。試驗重新開始後，又有兩名患者死於腦水腫，試驗再次暫停(8)。

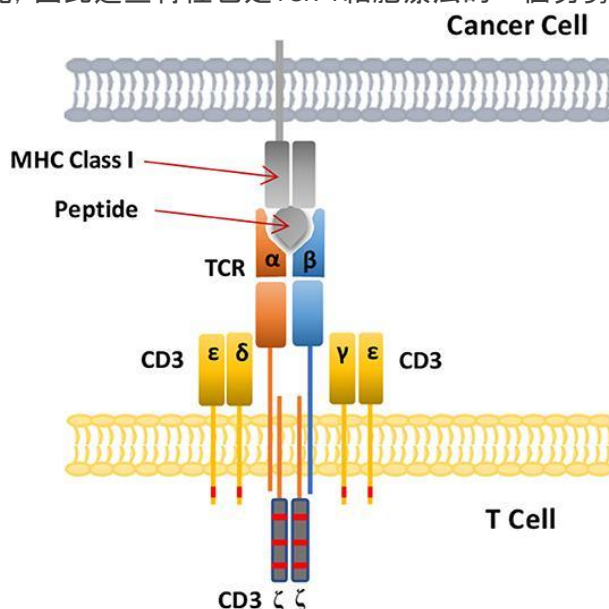


CAR-T細胞療法的成本

目前可用的兩種CAR-T細胞療法都非常昂貴。諾華的 CAR-T 細胞療法 Kymriah 的平均成本約為 510,963 美元，而 Yescarta 的平均成本約為 402,647 美元(10,11)。

TCR-T細胞療法

TCR 和 CAR 療法都在體外修飾患者自身的 T 淋巴細胞，然後將它們注射回患者體內以殺死癌症，但它們識別抗原的機制卻大不相同。TCR 使用由 α 和 β 肽鏈組成的異二聚體來識別由 MHC 分子呈遞的多肽片段（見下圖）（12）。另一方面，CAR-T 細胞使用與癌細胞表面特定抗原結合的抗體片段。CAR-T 細胞療法識別的靶抗原都是細胞表面蛋白，而 TCR-T 細胞療法可以識別 MHC 分子呈遞的細胞內抗原片段（12），因此 TCR-T 細胞療法的靶點範圍更廣。然而，TCR-T 細胞療法受到 MHC 的限制，依賴 MHC 分子的呈遞來識別靶標並激活 T 細胞功能，因此這些特性也是 TCR-T 細胞療法的一個劣勢。



TCR-T 細胞結構示意圖。TCR 複合物是一種異源二聚體，由兩條不同的肽鏈 TCR α 和 TCR β 組成，並被四個 CD3 鏈包圍。MHC I 類分子呈遞癌細胞的細胞內抗原肽，用於識別 T 細胞受體。

TCR-T細胞療法的優勢與挑戰

任何能被 MHC 分子呈遞的抗原，都可以被 TCR-T 細胞識別，無論是細胞內或細胞表面抗原，還是腫瘤細胞突變後產生的新抗原。TCRs 可以識別癌細胞的內部分子，TCR-T 細胞通過基因工程可以大大提高對癌細胞的親和力。因為它們保留了 TCR 信號轉導通路的所有輔助分子，當存在少量抗原時，TCR-T 細胞可以被充分激活，從而產生殺傷作用（1，13）。

TCR-T 細胞技術發展的難點包括良好靶點的選擇、特異性 TCRs 的尋找、最佳 TCR 親和力的篩選、安全性評估、時間和成本。目標選擇是最重要的方面之一（1）。這些問題已經



成為TCR-T細胞治療的障礙，尋找解決這些問題的方法成為決定TCR-T細胞成功與否的關鍵。

大多數 TCR-T 細胞治療靶點受到 MHC 類別的限制。此外，外源鏈和內源鏈之間存在雜交(錯配)的風險，這可能會導致對自身抗原的有害識別，導致移植物抗宿主病。TCR 親和力增加會帶來錯誤靶向的風險，因此應謹慎應用 TCR-T 細胞療法。TCR-T細胞療法已顯示出一定的治療潛力，但仍存在許多局限性，例如組織相容性抗原的匹配以及需要在細胞表面呈遞抗原等。

CAR-T細胞和TCR-T細胞療法之間的差異

CARs 不僅可以識別肽抗原，還可以識別碳水化合物和醣脂抗原，這擴大了可靶向的癌症抗原庫。CAR-T細胞療法不受MHC類別限制。CAR-T細胞可以靶向癌細胞的非蛋白醣脂抗原，多維度識別抗原。CAR-T細胞治療實體瘤和血液瘤的問題在於靶抗原都是細胞表面蛋白。即使CAR-T細胞對腫瘤細胞有強大的殺傷作用，但如果沒有合適的、特異性的細胞表面靶蛋白，CAR-T細胞療法也無法產生真正的影響。由於 MHC 分子可以呈遞從細胞表面或細胞內蛋白質獲得的肽鏈，因此 TCR 可以比 CAR 靶向更多的抗原。這些抗原，包括 CEA、HER-2、CD19、gp100、MART-1、MAGA-A3 和 NY-ESO-1，適用於TCR-T細胞治療。TCR 靶向具有腫瘤特異性的細胞內蛋白質。這些抗原包括由腫瘤 DNA 隨機突變產生的新抗原和所謂的癌症睾丸抗原。(1)。這些抗原通常僅在某些腫瘤和生殖器組織中表達，而 MHC 分子在生殖器組織中不表達。TILs 和 TCRs 只能識別特定 MHC 分子呈遞的抗原，並且可能由於腫瘤細胞中 MHC 分子的下調或突變而逃避免疫監視，從而導致臨床局限性 (14)。基於 TCR 的療法可能優於基於 CAR 的療法，因為 TCR-T 細胞使用天然 T 細胞信號傳導機制 (15)。

CAR-T細胞療法的劑量比TCR-T細胞所需的劑量低兩到三個數量級。由於CAR-T細胞療法靶點明確，識別腫瘤表面抗原特異性高，能夠克服MHC限制，因此CAR-T細胞療法所需的單次輸血細胞數遠小於TCR-T所需的細胞數。

參考文獻

1. Garber K. Driving T-cell immunotherapy to solid tumors. *Nat Biotechnol.* (2018) 36:215–9. doi: 10.1038/nbt.4090
2. Newick K, Moon E, Albelda SM. Chimeric antigen receptor T-cell therapy for solid tumors. *Mol Ther Oncol.* (2016) 3:E191. doi: 10.1038/mto.2016.6
3. Johnson LA, June CH. Driving gene-engineered T cell immunotherapy of cancer. *Cell Res.* (2016) 27:38–58. doi: 10.1038/cr.2016.154
4. Giavridis T, van der Stegen SJC, Eyquem J, Hamieh M, Piersigilli A, Sadelain M. CAR T cell-induced cytokine release syndrome is mediated by macrophages and abated by IL-1 blockade. *Nat Med.* (2018) 24:731–8. doi: 10.1038/s41591-018-0041-7
5. Wang Z, Han W. Biomarkers of cytokine release syndrome and neurotoxicity related to CAR-T cell therapy. *Biomarker Res.* (2018) 6:4. doi: 10.1186/s40364-018-0116-0
6. Wang Z, Guo Y, Han W. Current status and perspectives of chimeric antigen receptor modified T cells for cancer treatment. *Protein Cell.* (2017) 8:896–925. doi: 10.1007/s13238-017-0400-z
7. Guedan S, Posey AD, Shaw C, Wing A, Da T, Patel PR, et al. Enhancing CAR T cell persistence through ICOS and 4-1BB costimulation. *JCI Insight.* (2018) 3:96976. doi: 10.1172/jci.insight.96976
8. Newick K, Moon E, Albelda SM. Chimeric antigen receptor T-cell therapy for solid tumors. *Mol Ther Oncol.* (2016) 3:E191. doi: 10.1038/mto.2016.6



9. Kasakovski D, Xu L, Li Y. T cell senescence and CAR-T cell exhaustion in hematological malignancies. *J Hematol Oncol.* (2018) 11:91. doi: 10.1186/s13045-018-0629-x
10. Hernandez I, Prasad V, Gellad WF. Total costs of chimeric antigen receptor T-cell immunotherapy. *JAMA Oncol.* (2018) 4:E1–3. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.0977
11. Whittington MD, Ollendorf DA, Campbell JD. Accounting for all costs in the total cost of chimeric antigen receptor T-cell immunotherapy accounting for all costs in the total cost of chimeric antigen receptor T-cell immunotherapy letters. *JAMA Oncol.* (2018) 4:1784–5. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.4625
12. Xu Y, Yang Z, Horan LH, Zhang P, Liu L, Zimdahl B, et al. A novel antibody-TCR (AbTCR) platform combines Fab-based antigen recognition with gamma/delta-TCR signaling to facilitate T-cell cytotoxicity with low cytokine release. *Cell Discov.* (2018) 4:62. doi: 10.1038/s41421-018-0066-6
13. Kershaw MH, Westwood JA, Darcy PK. Gene-engineered T cells for cancer therapy. *Nat Rev Cancer.* (2013) 13:525–41. doi: 10.1038/nrc3565
14. Sadelain M, Riviere I, Riddell S. Therapeutic T cell engineering. *Nature.* (2017) 545:423–31. doi: 10.1038/nature22395
15. Peng PD, Cohen CJ, Yang S, Hsu C, Jones S, Zhao Y, et al. Efficient nonviral Sleeping Beauty transposon-based TCR gene transfer to peripheral blood lymphocytes confers antigen-specific antitumor reactivity. *Gene Ther.* (2009) 16:1042–9. doi: 10.1038/gt.2009.54