

Adoptive Cellular Immunotherapy in Leukemia and Hematopoietic Stem Cell Transplantation

白血病及造血幹細胞移植後的細胞免疫療法

唐季祿

台大醫院 內科部 血液腫瘤科 骨髓移植病房

白血病復發仍是治療失敗的主因，異體造血幹細胞移植應用超高劑量藥物提高抗癌效果，加上植體抗宿主反應(graft-versus-host reaction, GVHR)伴隨之強大植體抗白血病細胞作用(graft-versus-leukemia, GVL effect)，有效降低白血病復發率，也是至今威力最強的癌症免疫療法。

今日的細胞免疫療法，策略在於發展更精準有效、效力持久的免疫毒殺細胞，減少傷及無辜的副作用。細胞免疫療法可以用病人自體免疫細胞，也可以用別人的異體細胞。由於癌症病人本身免疫系統有缺陷，無法正常辨識腫瘤細胞與執行清除任務，在化學治療後免疫功能更差，如果抽取病人自己的免疫細胞，在體外培養改造訓練後，再打回體內治療效果通常不好，是可以預期的結果。因此，在移植後應用捐贈者健康的免疫細胞，效果會更好。然而 GVHR 同時攻擊病人的正常組織造成 GVHD，嚴重時也會致命。因此多年來大家研究重點在分離 GVL 和 GVHD。

常用的白血病特殊抗原有 WT1、proteinase-3 derived epitope peptide (PR1)、RHAMM/CD168 等，但仍然不是理想的免疫抗原。異體造血幹細胞移植後可以利用 minor histocompatibility antigen(mi-HA)次要組織抗原的表現差異，做為 GVL 選擇性攻擊標靶，避免出現 GVHD。然而，白血病細胞可以藏匿在免疫細胞無法進入的僻護所，也可以經由丟掉或抑制 MHC/mi-HA 抗原表現而逃脫免疫系統的監控(immune escape)。為加強免疫細胞辨識癌細胞能力，體外培養樹突細胞(dendritic cell, DC)時，用特定抗原 peptide 或腫瘤細胞融解抗原刺激，也有人讓 DC 與腫瘤細胞融合。

負責攻擊的免疫細胞一般先在體外培養，以適當的抗原和各種細胞激素(cytokines)組合進行刺激篩選和大量增生，培養到適當時機時進行安全性與效度測試，即可打回病人體內。這樣得到的 cytokine-induced killer(CIK)細胞通常是混合有細胞毒殺 T 淋巴球(cytotoxic T-lymphocyte, CTL)、自然殺手細胞(natural killer, NK cell)、和 NK-T 細胞。也有人進一步篩選攻擊反應特強的 CTL clone，甚至於分離選殖出其特殊 T-cell receptor 基因，然後以病毒基因載體，如 retroviral or lentiviral vector，轉殖改造 CTL，即可大量複製精兵部隊。現行的 CTL 治療缺點是在體內無法有效繁殖增生，存活時間不長，必須定期施打，如能培養 central memory T-cell(Tcm)，應能改善治療效果。病人體內病灶常會分泌免疫抑制因子，或有調控 T 細胞影響 CTL 作用，也必須有效克服，以提高療效。

可以預期的是，隨著免疫學的進步，細胞免疫療法將很快成為白血病和造血幹細胞移植後的一項重要治療利器。