

CAR-T疗法在前列腺癌治疗中的进展与挑战

马宇涛¹ 徐嘉程¹ 费鑫¹ 刘平^{2*} 马琪^{3,4*}

(¹宁波大学医学部, 宁波 315000; ²宁波大学附属第一医院泌尿外科, 宁波 315000; ³宁波大学附属第一医院泌尿肿瘤综合诊治中心, 宁波 315000; ⁴依欢泌尿肿瘤协作组, 宁波 315000)

摘要 嵌合抗原受体T细胞(CAR-T)疗法是一种通过基因工程改造T细胞增强其肿瘤特异性杀伤能力的免疫细胞治疗技术, 已在血液肿瘤治疗中取得显著疗效, 但在前列腺癌等实体瘤的应用中, 仍受限于物理屏障、免疫抑制性微环境及免疫细胞浸润不足等因素的制约。该文旨在介绍CAR-T疗法在前列腺癌中的最新研究进展, 简述了CAR-T技术的结构优化及发展历程, 重点介绍了目前有临床转化潜力的前列腺癌特异性靶抗原及其临床前应用与初步的临床试验结果, 并进一步讨论了基于CAR-T技术发展的其他免疫细胞治疗技术, 最后对CAR-T在前列腺癌治疗领域中所面临的主要挑战以及未来应用前景进行了展望。

关键词 前列腺癌; CAR-T; 细胞治疗; 免疫疗法

Advances and Challenges of CAR-T Therapy in the Treatment of Prostate Cancer

MA Yutao¹, XU Jiacheng¹, FEI Xin¹, LIU Ping^{2*}, MA Qi^{3,4*}

(¹Health Science Center, Ningbo University, Ningbo 315000, China; ²Department of Urology, the First Affiliated Hospital of Ningbo University, Ningbo 315000, China; ³Comprehensive Genitourinary Cancer Center, the First Affiliated Hospital of Ningbo University, Ningbo 315000, China; ⁴Yi-Huan Genitourinary Cancer Group, Ningbo 315000, China)

Abstract CAR-T (chimeric antigen receptor T-cell) therapy, an immune cell-based treatment technology that genetically modified T cells to enhance their tumor-specific cytotoxic capabilities, has achieved significant efficacy in the treatment of hematological malignancies. However, its application in solid tumors such as prostate cancer faces with challenges including physical barriers, an immunosuppressive microenvironment, and insufficient T-cell infiltration, etc. This review briefly describes the developmental history and structural optimization of CAR-T technology, highlights prostate cancer-specific target antigens with clinical translation potentials. It also introduces other promising immune cells treatment technology and discusses the main challenges faced by CAR-T therapy in prostate cancer treatment, as well as prospects for future applications.

Keywords prostate cancer; CAR-T; cell therapy; immunotherapy

前列腺癌在大多数国家中是男性最常见的癌症, 也是男性因癌症死亡的最主要原因之一。据估计2020年全球前列腺癌新增病例约有140万例, 与此同时, 同年因该疾病死亡的病例约有37.5万例^[1]。雄激

素剥夺疗法(androgen deprivation therapy, ADT)是治疗转移性前列腺癌的主要疗法, 然而, 许多接受ADT治疗的转移性前列腺癌患者都会出现复发, 并不可避免地进展为转移性去势抵抗性前列腺癌(metastat-

收稿日期: 2025-03-25

接受日期: 2025-06-24

宁波市自然科学基金(批准号: 2024J343)和泌尿系疾病创新技术与诊疗器械浙江省工程中心项目资助的课题

*通信作者: Tel: 15886713100, E-mail: fyliping@nbu.edu.cn; Tel: 15958800971, E-mail: fyymaqi@nbu.edu.cn

Received: March 25, 2025

Accepted: June 24, 2025

This work was supported by the Ningbo Natural Science Foundation (Grant No.2024J343), and the Project of Zhejiang Engineering Research Center of Innovative Technologies and Diagnostic and Therapeutic Equipment for Urinary System Diseases

*Corresponding authors. Tel: +86-15867813100, E-mail: fyliping@nbu.edu.cn; Tel: +86-15958800971, E-mail: fyymaqi@nbu.edu.cn

ic castration resistant prostate cancer, mCRPC)。2010年,美国FDA批准了树突状细胞疫苗 sipuleucel-T 用于mCRPC的治疗,这标志着前列腺癌免疫细胞治疗进入了新篇章。然而前列腺癌是一种“冷肿瘤”,其特征为肿瘤微环境内淋巴细胞浸润稀疏,免疫抑制细胞和非炎症因子异常丰富,以及肿瘤细胞低免疫原性^[2],这使得免疫细胞疗法在前列腺癌的治疗中面临诸多挑战。

嵌合抗原受体(chimeric antigen receptor, CAR)技术是一种增强T细胞特异性杀伤作用的免疫细胞治疗技术。CAR利用转基因技术,使T细胞表达由抗体恒定区域与抗体可变区域融合而成的T细胞受体(T cell receptor, *TcR*)基因,在编辑的T细胞上表达功能性的嵌合T细胞受体,使T细胞能够绕过主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)的限制^[3],为T细胞提供识别特异性抗原的能力,并能够有效地传递信号以激活T细胞,执行其效应功能,使患者快速建立抗肿瘤免疫力。CAR-T已经成为治疗部分血液系统肿瘤的重要手段^[4-6],并在卵巢癌^[7]、肉瘤^[8]、肝癌^[9]等实体瘤的临床试验中也取得了积极的结果。本文拟综述使用CAR-T疗法治疗前列腺癌的最新进展。

1 CAR-T的简介

1.1 CAR-T的结构

CAR主要由四部分组成:(1)细胞外抗原识别域,这个区域主要是由一条单链可变区(single-chain variable fragment, scFV)组成,其主要功能是特异性识别肿瘤相关抗原(tumor-associated antigen, TAA);(2)铰链区,指链接细胞外抗原识别域与跨膜结构域的结构,其长短对CAR-T细胞的功能有重要影响;(3)跨膜域,这个区域通常是由天然蛋白CD3、CD4、CD8、CD28或Fc ϵ RI组成,负责将CAR锚定在细胞膜上,并与细胞内的信号转导结构相连接;(4)细胞内信号转导结构域,这是目前CAR-T最受关注的部分,此区域可通过由CD3 ζ 衍生的免疫受体酪氨酸基激活基序(immunoreceptor tyrosine-based activation motif, ITAM)激活T细胞^[10-11]。

1.2 CAR-T技术的发展过程

自从GROSS等^[3]第一次提出构建具有抗原特异性的免疫球蛋白T细胞受体嵌合分子的T细胞以来,经过几十年的发展,CAR-T已经发展出五代。第

一代CAR-T由单链抗体片段、跨膜结构以及细胞内信号转导区域3个基本结构组成。第一代CAR-T仅依靠CD3 ζ 链来模拟TCR信号转导,在临床试验中表现出增殖能力有限和细胞毒性较大的缺点,导致临床疗效不理想^[12]。第二代CAR-T在第一代的基础上增加了一个共刺激分子(costimulatory molecule),目前被FDA批准的CAR-T产品中最常见共刺激分子是CD28与4-1BB,其他共刺激分子还包括OX40、CD27和ICOS^[13],第二代CAR-T是目前主要在临床上进行的产品,目前FDA已经批准了6个CAR产品,所有被批准的产品中都含有第二代CAR的结构^[14]。第三代CAR-T在第二代的基础上再增加了一个共刺激分子,试图解决单一共刺激分子带来的T细胞激活不完全的问题^[15](图1)。然而,三代细胞并没有在所有的肿瘤治疗中都表现出优于二代细胞的疗效^[16],一些研究表明仅含有CD28结构域的第二代CAR比添加了4-1BB^[17]、OX40^[18]的第三代CAR的表现出更好的抗肿瘤效果。这可能是由于三代CAR的强烈共刺激加速了细胞的成熟,使得这些细胞更容易发生活化诱导的细胞死亡(activation-induced cell death, AICD)。为进一步解决抗原异质性和抗原丢失、CAR效力和持久性有限、浸润能力差以及抑制性肿瘤微环境等问题,人们开发出了第四代产品,根据在肿瘤微环境中(tumor microenvironment, TME)增强CAR疗效的不同创新方向^[19],可以大致分为:(1)通用细胞因子介导杀伤的重定向T细胞(T cells redirected for universal cytokine-mediated killings, TRUCKs),此类细胞可在CAR激活后诱导性分泌特定细胞因子(IL-2、IL-7、IL-15等)^[20-21];(2)武装CAR-T(armored CAR-T),其通过基因改造持续表达免疫调节分子^[22-23]或改变细胞对于免疫调节分子的敏感程度^[24-25]以增强T细胞增殖能力和抗肿瘤活性;(3)诱导型CAR(inducible CAR),CAR的选择性表达受特定细胞信号转导和转录因子调节^[26-27],如通过逻辑门控设计(如SynNotch受体^[28])实现条件性激活;(4)开关可控型CAR信号系统(ON-and OFF-controllable CAR signaling),可以通过药物或外部信号精确调控CAR活性(图2)。总之,第四代CAR通过表达细胞因子、趋化因子、PD-1/PD-L1抗体^[29]以及调控CAR的表达与功能^[30-31]等方式来增强CAR-T细胞抗肿瘤的能力,但第4代CAR-T的临床应用价值仍有待探索。

现阶段,获取CAR-T细胞的方法仍然是在体外

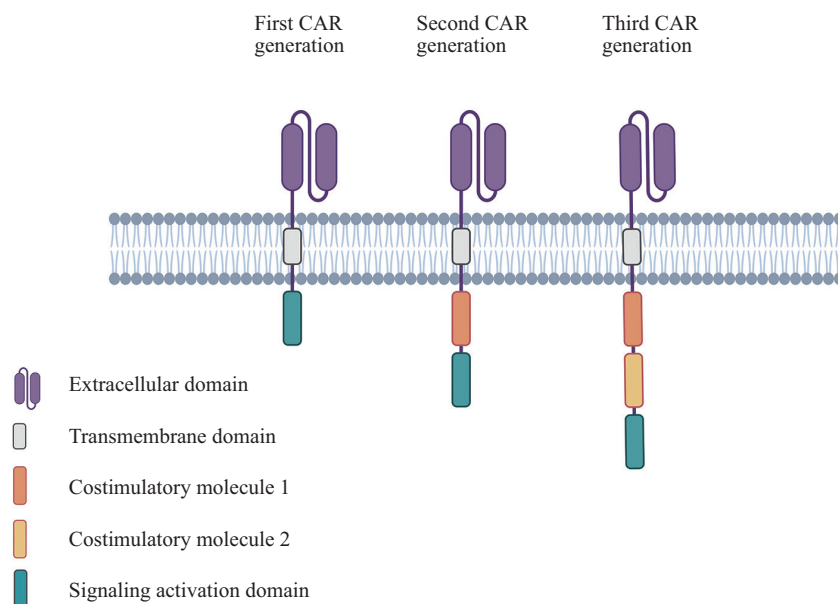


图1 前三代CAR的结构

Fig.1 Structures of first 3 CAR generations

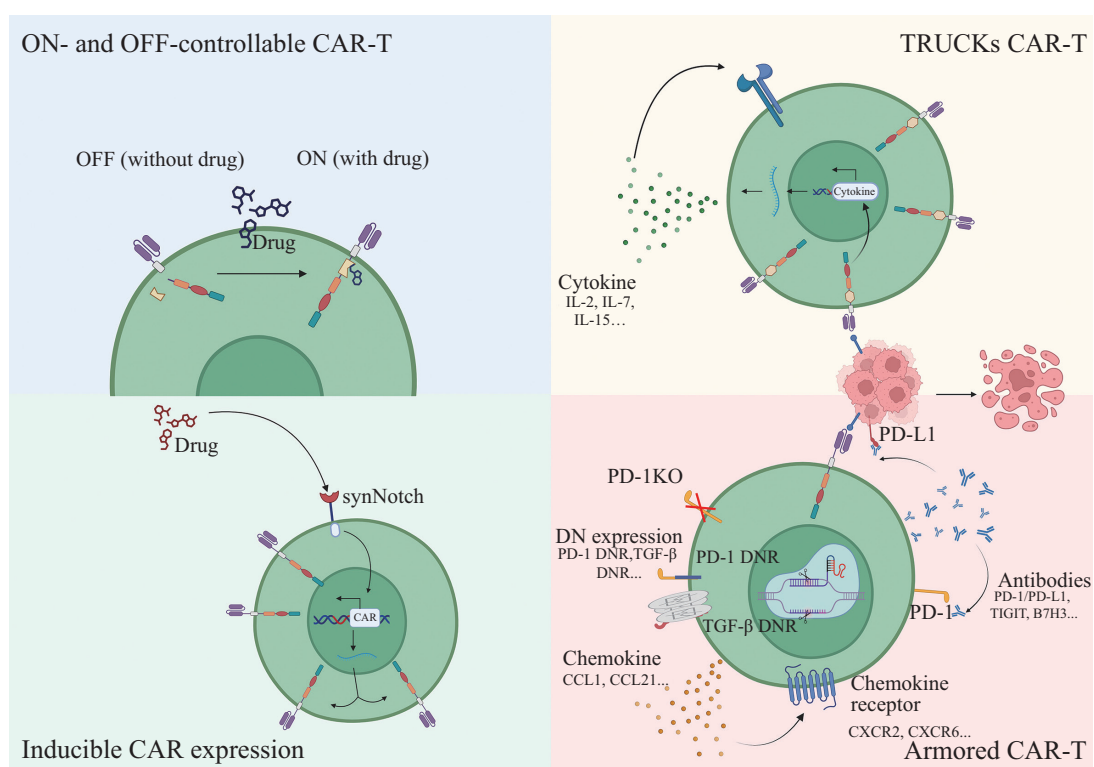


图2 第四代CAR-T中增强疗效的途径

Fig.2 Approaches to enhancing efficacy in 4th-generation CAR-T

扩增来源于患者自身的经基因编辑后的肿瘤特异性T细胞,然后将它们重新输注到同一患者体内,这是一种成本高、较费时、极其个体化的方法,据报道, FDA已批准的CAR-T产品(如“Kymriah”或

“Yescarta”)对每位患者的治疗总费用接近100万美元^[32],目前CAR-T产品的生产周期大约需要两周,产品的制备速度有跟不上疾病进展的风险^[33],由于供体间差异大,临床试验中生产CAR-T的方案各不相

同, CAR-T制造工艺对于临床治疗效果的影响较难评价^[34]。因此,有望解决上述问题的第五代CAR-T“通用CAR-T(universal CAR-T, UCAR-T)”备受关注,UCAR-T使用的同种异体T细胞来源于健康供者,并经预先基因编辑以避免移植物抗宿主病(graft-versus-host disease, GVHD)和排斥反应。UCAR-T可以大规模生产,能够提高CAR-T细胞产品的一致性与患者可及性^[33]。目前已有上百项同种异体CAR-T细胞疗法的临床前和临床试验。

2 用于CAR-T治疗靶点的前列腺癌相关抗原

识别特异性表达的TAA是CAR-T疗法的基本要求,因此,筛选恰当的肿瘤特异性抗原(tumor special antigen, TSA)对CAR-T的构建至关重要,以下列举了目前已经应用于前列腺癌CAR-T治疗临床试验的靶点(表1)。

2.1 KLK2

激肽释放酶相关肽酶2(kallikrein-related pep-

tidase 2, KLK2)由KLK2基因编码,属于丝氨酸蛋白酶家族。该蛋白主要由前列腺柱状上皮细胞合成,其表达受雄激素受体(androgen receptor, AR)信号通路调控,且与前列腺特异性抗原(prostate-specific antigen, PSA/KLK3)具有协同表达模式。KLK2可分泌至细胞外发挥酶活性,亦可通过糖基磷脂酰肌醇(glycosylphosphatidylinositol, GPI)锚定或与其他膜蛋白结合的方式存在于细胞表面。值得注意的是,KLK2在前列腺组织中呈现组织特异性高表达,其在良性前列腺增生和前列腺癌组织中的表达水平均显著高于其他正常组织^[35-36]。基于此, Janssen Research & Development开发了JNJ-75229414^[37],一种靶向KLK2的CAR-T产品。其I期临床试验(NCT05022849)已入组15例mCRPC患者,目前正处于剂量升级阶段(dose escalation phase),尚未有结果发布。

2.2 EpCAM

上皮细胞黏附分子(epithelial cell adhesion molecule, EpCAM)是一种I型跨膜糖蛋白,由于它在胎盘中富集,因此也被称为滋养层细胞表面抗原

表1 CAR-T细胞疗法治疗前列腺癌的临床研究
Table 1 Clinical studies of CAR-T cell therapy in prostate cancer

NCT 编号 NCT ID	靶抗原 Target antigen	生物制剂 Biological	研究阶段 Research phase	疾病的应用 Disease application
NCT03013712	EpCAM	EpCAM-CAR positive T cells	Phase I/II	PCa, gastric cancer, colon cancer
NCT05022849	KLK2	JNJ-75229414	Phase I	mCRPC
NCT06094842	L1CAM	L1CAM-CAR positive T cells	Phase I	SCNPC
NCT05805371	PSCA	Anti-PSCA-CAR-4-1BB/TCRzeta-CD19t-expressing T-lymphocytes	Phase I	CRPC, mPCa
NCT02744287		BPX-601	Phase I/II	mCRPC
NCT03873805		Anti-PSCA-CAR-4-1BB/TCRzeta-CD19t-expressing T-lymphocytes	Phase I	mCRPC
NCT04249947	PSMA	P-PSMA-101 CAR-T	Phase I	mCRPC
NCT06046040		TmPSMA-02 CAR-T cells	Phase I	mCRPC
NCT05354375		PSMA-CAR positive T cells	Phase I	CRPC
NCT06228404		Enhanced autologous PSMA-CAR-T	Phase I	CRPC
NCT01140373		PSMA-CAR positive T cells	Phase I	mCRPC
NCT05489991		TmPSMA-02	Phase I/II	mCRPC
NCT04429451		4SCAR-PSMA T cells	Phase I/II	PSMA positive tumors
NCT03089203		CAR-T-PSMA-TGFβ RDN cells	Phase I	CRPC
NCT04227275		CAR-T-PSMA-TGFβ RDN cells	Phase I	mCRPC
NCT04633148		UniCAR02-T-pPSMA, UniCAR02-T (IMP)	Phase I	PCa
NCT04768608		PD1-PSMA-CART cells	Phase I	CRPC
NCT05732948	PSMA/PSCA	PD-1 silent PSMA/PSCA targeted CAR-T	Phase I	PCa
NCT06236139	STEAP1	Anti-STEAP1 CAR-T cells	Phase I/II	mPCa, CRPC
NCT06267729	STEAP2	AZD0754	Phase I/II	mPCa

1(trophoblast cell surface antigen 1, TROP1), 它在信号转导方面的功能包括激活 EGF 受体及其下游的 ERK 和 AKT 信号^[38]。EpCAM 在多种上皮源性肿瘤(如肺癌、结肠癌、肠癌、乳腺癌和前列腺癌)中高度表达^[39-40]。DENG 等^[41]构建了能够靶向 EpCAM 的 CAR-T, 可以在体外环境有效杀死 PC3M 细胞(一种高表达 EpCAM 的细胞系), 并且在 PC3 细胞(低表达 EpCAM 的细胞系)转移癌的小鼠模型也显示出良好的抗肿瘤效果。

2.3 STEAP1/2

前列腺六跨膜上皮抗原 1/2(six-transmembrane epithelial antigen of the prostate 1/2, STEAP1/2)同属于一个金属还原酶家族, 主要参与铁离子还原及稳态调控, 并可能涉及其他细胞过程(如细胞分化与信号转导)。虽然 STEAP1/2 的生物功能尚未确定, 但已有研究表明它们与前列腺癌的增殖、进展和侵袭性有关^[42-43]。它们在正常的前列腺组织中都低表达, 但在前列腺癌中, STEAP1、STEAP2 的表达水平均显著上调^[44], 由于其表达于细胞表面以及其在前列腺癌中的特异性, STEAP1/2 都是 CAR-T 疗法的优秀靶点。JIN 等^[43]构建了一种靶向 STEAP1 的第二代 CAR-T, 采用 4-1BB 作为共刺激域。这种 CAR-T 在体外实验以及皮下和转移性前列腺癌小鼠模型中均展现出显著的抗肿瘤活性。此外, 他们还开发了 TGF- β 开关受体(transforming growth factor β -switch receptor, TGF- β -SwR), 使 T 细胞在富含 TGF- β 的环境中对 TGF- β 介导的免疫抑制产生抵抗力, 并增强了 CAR-T 细胞的扩增能力和细胞毒性^[42]。BHATIA 等^[20]开发了另外一种使用 4-1BB 共刺激分子与 CD28 跨膜结构域的 CAR-T, 它在表达人源性 STEAP1 的播散性前列腺癌小鼠模型中展现出了抗肿瘤作用。他们还发现用 IL-12 与 CAR-T 联合治疗可增强抗肿瘤效果, 其机制可能与 IL-12 重塑前列腺癌肿瘤微环境、增强抗原加工与呈递能力以及激活宿主免疫系统, 从而促进表位扩散(epitope spreading, ES)有关。ZANVIT 等^[24]开发了一种靶向 STEAP2 的装甲 CAR-T 产品——AZD0754, 该产品显性负表达(dominant negative, DN) TGF- β 二型受体, 在 TGF- β 含量丰富的环境中, 在肿瘤消退程度和完全反应(complete response, CR)明显优于未做显性负表达处理的产品。目前, 一项 AZD0754 单药治疗转移性前列腺癌患者的 I/II 期临床研究(NCT06267729)正在招募患者。

2.4 L1CAM

L1 细胞黏附分子(L1 cell adhesion molecule, L1CAM)是免疫球蛋白超家族的跨膜分子, 早期研究表明其与神经元神经黏附、迁移、轴突和树突的生长相关^[45]。后续研究表明 L1CAM 在多种肿瘤类型中上调, 其过度表达与子宫内膜癌、黑色素瘤、卵巢癌和结肠癌的肿瘤进展和转移有关^[46]。SUNG 等^[47]的研究发现 L1CAM 在局限性前列腺癌中几乎没有表达, 与正常腺体没有显著差异, 但在骨转移性前列腺癌患者血清中 L1CAM 平均水平高于前两者。他们证明 L1CAM 的表达与人前列腺癌细胞的转移能力密切相关, 并且它在前列腺癌细胞中的下调抑制了癌细胞的迁移、侵袭、体外克隆形成以及在小鼠体内转移, L1CAM 或许是治疗前列腺癌骨转移的优秀靶点。此外, 研究发现与 CRPC 相比, 神经内分泌前列腺癌(neuroendocrine prostate cancer, NEPC)中的 L1CAM 表达量显著升高。L1CAM 的表达量还与前列腺癌向 NEPC 进展相关^[48]。在此背景下, Fred Hutchinson 癌症中心发起了一项靶向 L1CAM 的自体 CAR-T 治疗局部晚期和不可切除或转移性小细胞神经内分泌前列腺癌的 I 期临床研究(NCT06094842), 或可为这一难治性前列腺癌提供新的治疗策略^[49]。

2.5 PSCA

前列腺干细胞抗原(prostate stem cell antigen, PSCA)是一种通过糖基磷脂酰肌醇(GPI)锚定于细胞表面的糖蛋白, PSCA 在正常组织中主要富集于前列腺的基底细胞, 在胎盘和肾组织中也有少量表达。80% 以上的前列腺癌都有 PSCA 的过度表达, 并在非小细胞肺癌、透明细胞肾细胞癌、胰腺癌等多种癌症中也观察到了 PSCA 表达的上调^[50]。PSCA 作为 CAR-T 疗法的靶点, 最早在胰腺癌治疗中得到应用^[51], 而后 HILLERDAL 等^[52]构建了靶向 PSCA 并包含 CD28、OX-40 和 CD3 ζ 信号域的三代 CAR-T, 这些 CAR-T 细胞在小鼠模型中展现出显著的抗肿瘤活性。PRICEMAN 等^[53]发现, 在 CAR-T 设计中采用 4-1BB 作为共刺激分子, 与 CD28 相比, 对高抗原负荷的肿瘤表现出更高的识别敏感性, 并表现出更强的肿瘤杀伤力和扩增能力, T 细胞耗竭更少。而对于骨转移性去势抵抗性前列腺癌, FRIELING 等^[54]提出使用靶向 PSCA 的 V γ 9V δ 2T 淋巴细胞($\gamma\delta$ T 细胞)来代替传统上使用较多的 $\alpha\beta$ T 细胞, 并用唑来膦酸(zoledronic acid, ZOL)辅助治疗以改善骨转移癌的微环

境, 相比于 $\alpha\beta$ T细胞, $\gamma\delta$ T细胞可以利用ZOL治疗所诱导的骨转移微环境中富集的异戊烯焦磷酸(isopentenyl pyrophosphate, IPP), 进而其扩增能力、抗肿瘤能力、对癌症诱发骨病的保护作用都得到了提升。一项评估PSCA导向的CAR-T细胞在mCRPC患者中的安全性和生物活性的I期临床试验结果已发布, 在最终接受CAR-T治疗的14名患者中, 有7人出现了PSA水平下降, 其中4人的PSA下降幅度达到30%以上, 在用500 mg/m²环磷酰胺进行淋巴细胞清除的组中出现了2例非感染性膀胱炎, 而在将环磷酰胺的剂量从500 mg/m²降低到300 mg/m²后, 新的组中未观察到剂量限制性毒性(dose-limit toxicity, DLT)^[55]。另一项I期临床试验评估了靶向PSCA、表达MyD88/CD40开关的武装CAR-T细胞联合其激动剂Rimducid治疗转移性去势抵抗性前列腺癌(mCRPC)的疗效和安全性, 9例接受治疗的mCRPC患者中有5人PSA水平下降>50%, 遗憾的是, 因最高剂量队列中发生两例DLT和两例治疗相关死亡, 研究提前终止^[56]。

2.6 PSMA

前列腺特异性膜抗原(prostate-specific membrane antigen, PSMA)是由叶酸水解酶1基因(folate hydrolase 1, *FOLH1*)编码的跨膜糖蛋白, 具有叶酸水解酶和羧肽酶的功能, 这种蛋白质主要在前列腺、肾组织和十二指肠中表达^[57]。PSMA目前是最受临床前实验和临床试验青睐的前列腺癌特异性抗原。一项临床I期试验表明靶向PSMA的CAR-T细胞在有效抗肿瘤剂量下, 并没有出现中枢神经系统(central nervous system, CNS)、肾脏或其他部位毒性效应, 这是CAR-T技术首次应用于前列腺癌, 并且他们还发现联合IL-2有助于提高CAR-T细胞的抗肿瘤能力^[21]。另一项研究发现联合免疫检查点抑制剂(PD-1L/PD1阻断剂)也可以增强PSMA-CAR-T细胞的疗效^[22]。KLOSS等^[58]开发的靶向PSMA并显性负表达TGF- β 受体(dnTGF- β R)的武装CAR-T细胞, 通过阻断TGF- β 信号, 在临床前研究中展现出了比野生型细胞更强的增殖能力。在随后的I期临床试验中, 接受治疗的13位受试者中有4人PSA水平下降>30%, 其中位生存期为477天, 在安全性方面, 在治疗剂量组并未出现治疗相关的大于等于3级的不良反应, 而在致死剂量组(lethal dose, LD)组观察到2名患者出现了3级细胞因子风暴(cytokine release syndrome, CRS), 其中一人并发免疫效应器细胞相关神经毒性综合征(immune effector

cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS)。在环磷酰胺和氟达拉滨预处理的LD组中观察到了一例4级CRS(NCT03089203)^[25]。SHAO等^[59]将PSMA与反向嵌合细胞因子受体(inverted chimeric cytokine receptor, ICR)共表达, 提高了PSMA-CAR-T细胞的增殖能力, 重复激活后的细胞毒性以及抗肿瘤能力。目前在ClinicalTrials.gov上有10多项已注册的处于不同阶段的以PSMA为靶点的CAR-T临床试验, 这也反映了PSMA是目前最受亲睐的前列腺癌TSA。

3 CAR-T在前列腺癌治疗中面临的挑战

将CAR-T应用于前列腺癌这种实体肿瘤时, 会面临一系列限制其临床应用的问题, 其中部分是由于CAR-T疗法自身的局限性, 部分是由前列腺癌的特殊性所致。

3.1 细胞因子风暴

在所有CAR-T治疗中, 最常见的毒性反应是细胞因子风暴(cytokine release syndrome, CRS)。CRS通常由患者的内源性或诱导性免疫效应细胞被大量激活所导致。CAR-T细胞裂解肿瘤细胞后, 被激活的巨噬细胞可释放大量细胞因子(如IL-1、IL-6、IL-10、TNF- α 、GM-CSF、IFN- γ 和NO), 并因此诱发严重的免疫反应^[18], 其典型体征和症状包括发热、寒战、窦性心动过速、低血压、缺氧和呼吸困难, CRS相关死亡包括呼吸衰竭、心脏骤停、多器官衰竭、噬血细胞性淋巴组织细胞增多症(hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH)^[60]。

3.2 免疫效应器细胞相关神经毒性综合征

免疫效应器细胞相关神经毒性综合征(immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS)是CAR-T细胞治疗的第二大常见不良事件, 美国移植与细胞治疗学会共识(American Society for Transplantation and Cellular Therapy Consensus, AST-CT)将其定义为“一种以任何免疫治疗后涉及中枢神经系统的病理过程为特征的疾病, 该治疗导致内源性或注入的T细胞和/或其他免疫效应细胞的激活或参与”^[61], 轻度ICANS的发生率可高达64%^[62], 其发生机制目前还不明确, 大多数出现ICANS临床特征的患者既往有CRS, 此外, 内皮细胞活化和全身炎症状态导致的血脑屏障(brain blood barrier, BBB)松动使循环细胞因子和CAR-T细胞能够进入脑内, 因此,

CRS可能是ICANS的“启动事件”或辅助因素^[63]。其症状可能包括失语症、意识水平改变、认知技能受损、运动无力、癫痫发作和脑水肿^[61]。

3.3 脱靶效应

理想的靶向抗原应该特异性表达于肿瘤细胞表面,而在正常的组织中低表达甚至不表达,接受CAR-T治疗的患者中会出现CAR-T细胞攻击表达TSA的正常组织的现象,这种现象被称为“脱靶效应(target-off tissue effects)”^[118]。CAR-T细胞对于正常组织的识别与攻击会导致T细胞浸润并释放大量的炎症细胞因子,最终引起CRS并危及患者生命。这种现象存在于实体与非实体肿瘤中,目前筛选出的大部分前列腺癌的TSA也会表达于正常组织表面,有研究指出EpCAM、PSCA这两个靶点是有潜在风险的^[64],虽然目前关于CAR-T疗法治疗前列腺癌引起脱靶效应的不良事件报告很少,但是这些潜在的风险靶点在之后的临床试验中仍需关注。

3.4 靶抗原丢失逃逸

CAR-T疗法的疗效依赖于一定的靶抗原表达密度^[10],在使用CAR-T治疗后,因靶抗原表达水平减少而引起耐药也是目前需要解决的问题。这一现象在血液肿瘤的治疗中较为常见,据报道在急性B淋巴细胞白血病中,CD19-CAR治疗后16%~75%复发患者的CD19表达为阴性^[65]。目前这种丢失的机制仍无法确定,OLSON等^[66]发现CAR-T细胞可通过胞吞作用将肿瘤细胞的靶抗原转移到CAR-T细胞膜表面,此外CAR-T治疗后导致的癌细胞基因改变、表观遗传修饰、免疫编辑、克隆选择等都可能下调肿瘤细胞的靶抗原表达^[67]。在前列腺癌中这一问题同样存在,在使用靶向STEAP1的CAR-T治疗前列腺癌肺转移模型小鼠后,小鼠的肺转移肿瘤表面的STEAP1表达显著下调,进一步的分析表明在受CAR-T治疗后肿瘤细胞中抗原加工和呈递相关基因的表达存在下调^[20]。值得注意的是,不同于血液肿瘤,实体肿瘤患者治疗后的活检标本并不容易取得,因此在治疗后患者肿瘤靶抗原的表达水平的实际情况难以评估。

3.5 前列腺癌中的物理屏障

与血液肿瘤不同,前列腺癌是一种实体肿瘤,实体肿瘤的微环境影响着CAR-T细胞的效力,通常来说CAR-T疗法在实体肿瘤的疗效不如血液肿瘤的疗效,这主要有两方面的原因,一方面,由于血液系

统恶性肿瘤具有单克隆疾病特征以及被识别的肿瘤细胞拥有相同靶抗原,而在实体肿瘤中,由于实体肿瘤存在异质性,因此肿瘤表面靶抗原具有多克隆性。另一方面,实体肿瘤的肿瘤组织物理屏障以及肿瘤微环境都是CAR-T疗法难以取得满意疗效的原因^[68]。CAR-T细胞发挥治疗效应的前提是能够成功进入肿瘤内部,然而肿瘤组织的物理屏障阻止了CAR-T细胞的浸润,实体肿瘤的低pH值、低氧、低营养物质的环境以及肿瘤周围组织,尤其是血管和成纤维细胞,在一定程度上阻碍了CAR-T细胞的递送^[69]。

3.6 前列腺癌的免疫抑制微环境

除了物理屏障外,肿瘤微环境中的抑制性免疫成分也抑制了效应T细胞的功能,而在前列腺癌中这一特点更加突出:抑制性免疫成分在微环境中占主导地位,包括髓源性抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSC)的浸润、可溶性因子和免疫抑制代谢物的积累^[2]。MDSC是未成熟髓系细胞的表型异质性群体,活检发现MDSC在CRPC患者的肿瘤上皮细胞中富集,并且是微环境中重要的免疫细胞亚群^[70]。这群细胞能够抑制T细胞的活性、增殖反应、抗体产生以及受体的识别功能,在前列腺癌免疫逃避中起重要作用^[71]。此外,由肿瘤细胞分泌的趋化因子介导的调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)迁移、由TGF- β 介导的CD4 T细胞原位转化为抑制性Treg细胞、肿瘤衍生因子和神经节苷脂导致的树突状细胞(dendritic cells, DC)表型改变都抑制了T细胞免疫反应^[72],部分前列腺癌患者中PTEN的缺失以及WNT信号通路的异常激活也促进了免疫抑制环境形成与免疫逃避^[16]。上述这些因素都抑制了效应T细胞的功能,也因此增加了使用CAR-T疗法治疗前列腺癌的难度。

4 基于CAR-T技术的其他新型工程化细胞疗法

虽然T细胞仍是目前嵌合抗原受体疗法最常用的免疫细胞,但近年来研究者们已经在CAR技术与自然杀伤细胞(nature killer cell, NK cell)、自然杀伤T细胞(natural killer T cells, NKT cells)、巨噬细胞等其他免疫杀伤细胞的结合研究上取得了具有前景的临床前以及临床应用结果。

4.1 自然杀伤细胞

NK细胞具有无需抗原呈递即可识别及杀伤肿

瘤细胞、不受MHC限制以杀伤异质性癌细胞,以及可主动分泌细胞因子和趋化因子以调节获得性免疫等优点,在实体瘤微环境中的适应能力可能较CAR-T更强。相比于T细胞,NK细胞有更多攻击肿瘤的途径,包括检测靶细胞表面MHC I类分子的下调或缺失,触发杀伤机制;识别肿瘤细胞表面应激分子(如MIC-A/B、ULBP等),通过激活受体(如NK-G2D)直接攻击;主动分泌细胞因子和趋化因子招募其他免疫细胞参与抗肿瘤活性^[73]。在安全性方面,成熟的NK细胞寿命较短,在缺乏长期免疫能力的同时也降低了细胞毒性,NK细胞不分泌可能导致CRS的IL-1和IL-6,因此在临床应用中更安全。CAR-NK已在CRPC的临床前研究中也展现出了有前景的结果^[74-75],目前一项评估抗PSMA CAR-NK的安全性和可行性的I期临床试验(NCT03692663)正在进行中。

4.2 巨噬细胞

继T细胞和NK细胞后被应用的是巨噬细胞,相较于其他免疫细胞,巨噬细胞能分泌基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs),MMPs可以降解几乎所有的ECM成分,拥有更强的肿瘤浸润能力^[73],因此更适合实体瘤的治疗。与NK细胞相似,巨噬细胞也可通过多种途径杀伤肿瘤,包括通过抗原特异性吞噬作用以及抗原非依赖性吞噬作用杀伤肿瘤细胞,其抗原呈递能力也能够动员各种免疫细胞参与肿瘤细胞杀伤活动^[73]。KLICHINSKY等^[76]发现使用病毒向巨噬细胞转导CAR基因时,会导致巨噬细胞向促炎作用并具有抗肿瘤特性的M1亚型极化,此外CAR-M在体内实验中可以分泌促炎细胞因子和趋化因子将肿瘤微环境中的M2型巨噬细胞转化为M1型巨噬细胞,这也增强了杀伤肿瘤的能力。在安全性方面,CAR-M在外周血的存留时间较短,且临床前研究表明用CAR-M处理后小鼠外周血CRS相关性细胞因子TNF- α 和IL-6的水平显著降低^[77],这提示CAR-M可能不会引起严重的CRS。目前已有5项已注册的CAR-M相关临床研究。

4.3 自然杀伤T细胞

NKT细胞是先天性T细胞在进化上保守的亚谱系,其特征是同时具有NK细胞与T细胞的特点,NKT具有与NK细胞相似的靶点非依赖性肿瘤杀伤机制,且CAR-NKT治疗产生的CRS相关细胞因子(如IL-6)明显较少^[78]。NKT细胞的另一特征是表达不变 α 链TCR(invariant α -chain TCR, iTCR),iTCR可识

别CD1d呈递的糖脂,虽然绝大多数恶性肿瘤都不表达CD1d,但是与CAR技术的结合使得NKT细胞能特异性识别与杀伤肿瘤,ZHOU等^[79]研究发现CAR-NKT可以通过减少CD1d⁺M2样巨噬细胞、激活树突状细胞、增强内源性T细胞对于特异性新抗原的反应等多种模式在体内发挥出优于CAR-T的抗肿瘤活性。目前有8项已注册的CAR-NKT临床研究。

综上,目前在CAR-T技术基础上,进一步开发了CAR与NK细胞、巨噬细胞、NKT细胞等免疫细胞治疗技术。这些新型工程细胞有可能提高细胞疗法的安全性,并能在一定程度上提高对实体肿瘤的疗效,但由于这些新型工程细胞技术的研究起步较晚,因此仍需等待进一步的临床研究来证明在前列腺癌中的疗效。

5 结语和展望

随着CAR-T技术的进步,CAR-T临床前与临床研究都展现出了这一技术广阔的应用前景。然而,由于实体肿瘤免疫抑制微环境、肿瘤异质性、获得性耐药机制、CAR-T疗法的细胞毒性以及脱靶效应等限制,CAR-T疗法在前列腺癌领域的临床应用批准方面仍面临诸多挑战。

在安全性方面,相比于其他肿瘤,由于前列腺癌中存在着不少特异性较强的TSA,全身免疫相关不良事件的发生相对较少^[68],但是在临床试验中仍然有与CAR-T相关的3、4级的不良事件的发生^[55]。因此,在设计CAR-T时应兼顾疗效与安全性的动态平衡,策略包括选取表达更有特异性的TSA以避免脱靶效应;添加药物诱导型开关以及逻辑门控设计以精准调控CAR表达水平及活性。此外,为预防不良事件的发生,需建立多维风险管控体系——包括基于肿瘤抗原密度的剂量分层策略^[10]、CRS/ICANS的早期预警生物标志物监测(如IL-6、IFN- γ)以及预防性和早期使用托珠单抗与皮质类固醇进行毒性干预^[60]。

而在疗效提升策略上,可以根据前列腺癌的不同病理类型以及TSA的表达水平,选用不同的治疗方法。比如在前列腺小细胞神经内分泌癌中使用靶向L1CAM的CAR-T,对于前列腺癌骨转移的患者使用 $\gamma\delta$ T细胞来构建CAR-T并联合唑来膦酸以显著提升其在骨转移灶中的浸润能力^[54]。此外,联合治疗已展现出独特的协同潜力:免疫检查点抑制剂(如PD-1阻断

剂^[22]可通过逆转前列腺癌微环境中T细胞的耗竭状态增强抗肿瘤活性;多西他赛作为mCRPC的一线治疗药物,不仅能直接抑制肿瘤细胞的增殖,还可通过清除肿瘤相关髓源性抑制细胞(MDSCs),提高CAR-T细胞在前列腺癌骨转移灶中的浸润效率^[80];放疗作为所有阶段前列腺癌的疗法,还可通过提高ECM的渗透性、诱导靶抗原表达、上调趋化因子、激活免疫反应等方式促进CAR-T的定向迁移和浸润^[81]。然而,联合疗法的具体实施模式的制定(如放疗或化疗与CAR-T联合治疗中输注的时序、剂量匹配)以及如何避免其潜在的安全性问题(如放射性坏死与CAR-T相关毒性的叠加风险;联用免疫检查点抑制剂或化疗药物带来的高级别CRS风险)仍需更多的研究来确定最佳组合方案。

参考文献 (References)

- BERGENGREN O, PEKALA K R, MATSOUKAS K, et al. 2022 update on prostate cancer epidemiology and risk factors-a systematic review [J]. *Eur Urol*, 2023, 84(2): 191-206.
- LIU D, WANG L, GUO Y. Advances in and prospects of immunotherapy for prostate cancer [J]. *Cancer Lett*, 2024, doi: 10.1016/j.canlet.2024.217155.
- GROSS G, WAKS T, ESHHAR Z. Expression of immunoglobulin-t-cell receptor chimeric molecules as functional receptors with antibody-type specificity [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1989, 86(24): 10024-8.
- PARK J H, RIVIÈRE I, GONEN M, et al. Long-term follow-up of cd19 CAR-therapy in acute lymphoblastic leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(5): 449-59.
- CHU Y, ZHOU B, GAO R, et al. Efficacy and safety of car-t cell therapy in b-all patients previously treated with blinatumomab [J]. *Blood Cancer J*, 2025, doi: 10.1038/s41408-025-01217-9.
- RAVI G, RICHARD S, KUMAR S, et al. Phase 1 clinical trial of b-cell maturation antigen (bcma) nex-t® chimeric antigen receptor (car) t cell therapy cc-98633/bms-986354 in participants with triple-class exposed multiple myeloma [J]. *Leukemia*, 2025, 39(4): 816-26.
- XIN Q, CHEN Y, SUN X, et al. Car-t therapy for ovarian cancer: recent advances and future directions [J]. *Biochem Pharmacol*, 2024, doi: 10.1016/j.bcp.2024.116349.
- THANINDRATARN P, DEAN D C, NELSON S D, et al. Chimeric antigen receptor t (car-t) cell immunotherapy for sarcomas: from mechanisms to potential clinical applications [J]. *Cancer Treat Rev*, 2020, doi: 10.1016/j.ctrv.2019.101934.
- ZHOU Y, WEI S, XU M, et al. Car-t cell therapy for hepatocellular carcinoma: current trends and challenges [J]. *Front Immunol*, 2024, doi: 10.3389/fimmu.2024.1489649.
- STERNER R C, STERNER R M. Car-t cell therapy: current limitations and potential strategies [J]. *Blood Cancer J*, 2021, doi: 10.1038/s41408-021-00459-7.
- YU H, PAN J, GUO Z, et al. Cart cell therapy for prostate cancer: status and promise [J]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12: 391-5.
- PENG L, SFERRUZZA G, YANG L, et al. Car-t and car-nk as cellular cancer immunotherapy for solid tumors [J]. *Cell Mol Immunol*, 2024, 21(10): 1089-108.
- ZHAO W, YAO Y, LI Q, et al. Molecular mechanism of co-stimulatory domains in promoting Car-T cell anti-tumor efficacy [J]. *Biochem Pharmacol*, 2024, doi: 10.1016/j.bcp.2024.116439.
- CAPPELL K M, KOCHENDERFER J N. Long-term outcomes following CAR-T cell therapy: what we know so far [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2023, 20(6): 359-71.
- NISHIMURA C D, CORRIGAN D, ZHENG X Y, et al. Top car with tmig2 as a safe and effective costimulatory domain in car cells treating human solid tumors [J]. *Sci Adv*, 2024, doi: 10.1126/sciadv.adk1857.
- DE BONO J S, GUO C, GUREL B, et al. Prostate carcinogenesis: inflammatory storms [J]. *Nat Rev Cancer*, 2020, 20(8): 455-69.
- ZUCCOLOTTO G, PENNA A, FRACASSO G, et al. Psma-specific car-engineered t cells for prostate cancer: Cd28 outperforms combined cd28-4-1bb "super-stimulation" [J]. *Front Oncol*, 2021, doi: 10.3389/fonc.2021.708073.
- MIAO L, ZHANG Z, REN Z, et al. Reactions related to car-t cell therapy [J]. *Front Immunol*, 2021, doi: 10.3389/fimmu.2021.663201.
- WŁODARCZYK M, PYRZYNSKA B. Car-nk as a rapidly developed and efficient immunotherapeutic strategy against cancer [J]. *Cancers*, 2022, doi: 10.3390/cancers15010117.
- BHATIA V, KAMAT N V, PARIVA T E, et al. Targeting advanced prostate cancer with steap1 chimeric antigen receptor T cell and tumor-localized il-12 immunotherapy [J]. *Nat Commun*, 2023, doi: 10.1038/s41467-023-37874-2.
- JUNGHANS R P, MA Q, RATHORE R, et al. Phase i trial of anti-psma designer car-t cells in prostate cancer: possible role for interacting interleukin 2-t cell pharmacodynamics as a determinant of clinical response [J]. *Prostate*, 2016, doi: 10.1002/pros.23214.
- SERGANOVA I, MOROZ E, COHEN I, et al. Enhancement of psma-directed car adoptive immunotherapy by pd-1/pd-l1 blockade [J]. *Mol Ther Oncolytics*, 2017, 4: 41-54.
- GHASEMI A, MARTINEZ-USATORRE A, LI L, et al. Cytokine-armed dendritic cell progenitors for antigen-agnostic cancer immunotherapy [J]. *Nat Cancer*, 2024, 5(2): 240-61.
- ZANVIT P, VAN DYK D, FAZENBAKER C, et al. Antitumor activity of azd0754, a dntgfbrii-armored, steap2-targeted car-t cell therapy, in prostate cancer [J]. *J Clin Invest*, 2023, doi: 10.1172/jci169655.
- NARAYAN V, BARBER-ROTEBERG J S, JUNG I Y, et al. Psma-targeting tgfb-insensitive armored CAR-T cells in metastatic castration-resistant prostate cancer: a phase 1 trial [J]. *Nat Med*, 2022, 28(4): 724-34.
- KOSTI P, OPZOOMER J W, LARIOS-MARTINEZ K I, et al. Hypoxia-sensing CAR-T cells provide safety and efficacy in treating solid tumors [J]. *Cell Rep Med*, 2021, doi: 10.1016/j.xcrm.2021.100227.
- WEBSTER B, XIONG Y, HU P, et al. Self-driving armored car-t cells overcome a suppressive milieu and eradicate cd19⁺ raji lymphoma in preclinical models [J]. *Mol Ther*, 2021, 29(9): 2691-

- 706.
- [28] SRIVASTAVA S, SALTER A I, LIGGITT D, et al. Logic-gated *ror1* chimeric antigen receptor expression rescues t cell-mediated toxicity to normal tissues and enables selective tumor targeting [J]. *Cancer Cell*, 2019, 35(3): 489-503.e8.
 - [29] TANG L, PAN S, WEI X, et al. Arming car-t cells with cytokines and more: innovations in the fourth-generation car-t development [J]. *Mol Ther*, 2023, 31(11): 3146-62.
 - [30] VOGT K C, SILBERMAN P C, LIN Q, et al. Microenvironment actuated CAR-T cells improve solid tumor efficacy without toxicity [J]. *Sci Adv*, 2025, doi: 10.1126/sciadv.ads3403.
 - [31] JAN M, SCARFÒ I, LARSON R C, et al. Reversible on- and off-switch chimeric antigen receptors controlled by lenalidomide [J]. *Sci Transl Med*, 2021, doi: 10.1126/scitranslmed.abb6295.
 - [32] LIN J K, LERMAN B J, BARNES J I, et al. Cost effectiveness of chimeric antigen receptor t-cell therapy in relapsed or refractory pediatric B-cell acute lymphoblastic leukemia [J]. *J Clin Oncol*, 2018, doi: 10.1200/jco.2018.79.0642.
 - [33] LIN H, CHENG J, MU W, et al. Advances in universal car-t cell therapy [J]. *Front Immunol*, 2021, doi: 10.3389/fimmu.2021.744823.
 - [34] AYALA CEJA M, KHERICHA M, HARRIS C M, et al. Car-t cell manufacturing: major process parameters and next-generation strategies [J]. *J Exp Med*, 2024, doi: 10.1084/jem.20230903.
 - [35] LEHTO T K, KOVANEN R M, LINTULA S, et al. Prognostic impact of kallikrein-related peptidase transcript levels in prostate cancer [J]. *Int J Cancer*, 2023, 153(4): 867-81.
 - [36] PANDIT-TASKAR N, O'DONOGHUE J A, CHETTY D, et al. A phase 0 study to assess the biodistribution and pharmacokinetics of a radiolabeled antibody targeting human kallikrein 2 in participants with metastatic castration-resistant prostate cancer [J]. *J Nucl Med*, 2024, 65(7): 1051-6.
 - [37] NIH. A study of jnj-75229414 for metastatic castration-resistant prostate cancer participants [J/OL]. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05022849?intr=jnj-75229414&rank=1>, 2025-09-12.
 - [38] FAGOTTO F. Epcam as modulator of tissue plasticity [J]. *Cells*, 2020, doi: 10.3390/cells9092128.
 - [39] LIAO Y, WU M, JIA Y, et al. Epcam as a novel biomarker for survivals in prostate cancer patients [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, doi: 10.3389/fcell.2022.843604.
 - [40] MACLEAN M R, WALKER O L, ARUN R P, et al. Informed by cancer stem cells of solid tumors: advances in treatments targeting tumor-promoting factors and pathways [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, doi: 10.3390/ijms25074102.
 - [41] DENG Z, WU Y, MA W, et al. Adoptive t-cell therapy of prostate cancer targeting the cancer stem cell antigen epcam [J]. *BMC Immunol*, 2015, doi: 10.1186/s12865-014-0064-x.
 - [42] BECK C, CASEY N P, PERSICONI I, et al. Development of a tgfb β -il-2/15 switch receptor for use in adoptive cell therapy [J]. *Biomedicines*, 2023, doi: 10.3390/biomedicines11020459.
 - [43] JIN Y, LORVIK K B, JIN Y, et al. Development of steap1 targeting chimeric antigen receptor for adoptive cell therapy against cancer [J]. *Mol Ther Oncolytics*, 2022, 26: 189-206.
 - [44] XU M, EVANS L, BIZZARO C L, et al. Steap1-4 (six-transmembrane epithelial antigen of the prostate 1-4) and their clinical implications for prostate cancer [J]. *Cancers*, 2022, doi: 10.3390/cancers14164034.
 - [45] DUNCAN B W, MURPHY K E, MANESS P F. Molecular mechanisms of *l1* and *ncam* adhesion molecules in synaptic pruning, plasticity, and stabilization [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, doi: 10.3389/fcell.2021.625340.
 - [46] ALTEVOGT P, BEN-ZE'EV A, GAVERT N, et al. Recent insights into the role of *l1cam* in cancer initiation and progression [J]. *Int J Cancer*, 2020, 147(12): 3292-6.
 - [47] SUNG S Y, WU I H, CHUANG P H, et al. Targeting *l1* cell adhesion molecule expression using liposome-encapsulated sirna suppresses prostate cancer bone metastasis and growth [J]. *Onco-target*, 2014, 5(20): 9911-29.
 - [48] HSIEH C L, DO A D, HSUEH C Y, et al. *L1cam* mediates neuroendocrine phenotype acquisition in prostate cancer cells [J]. *Prostate*, 2024, 84(16): 1434-47.
 - [49] NIH. Autologous t cells lentivirally transduced to express *l1cam*-specific chimeric antigen receptors in treating patients with locally advanced and unresectable or metastatic small cell [J/OL]. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06094842?id=NCT06094842&rank=1>, 2025-04-01.
 - [50] NAYERPOUR DIZAJ T, DOUSTMIHAN A, SADEGHZADEH OSKOEI B, et al. Significance of *psca* as a novel prognostic marker and therapeutic target for cancer [J]. *Cancer Cell Int*, 2024, doi: 10.1186/s12935-024-03320-6.
 - [51] KATARI U L, KEIRNAN J M, WORTH A C, et al. Engineered t cells for pancreatic cancer treatment [J]. *HPB*, 2011, 13(9): 643-50.
 - [52] HILLERDAL V, RAMACHANDRAN M, LEJA J, et al. Systemic treatment with car-engineered t cells against *psca* delays subcutaneous tumor growth and prolongs survival of mice [J]. *BMC Cancer*, 2014, doi: 10.1186/1471-2407-14-30.
 - [53] PRICEMAN S J, GERDTS E A, TILAKAWARDANE D, et al. Co-stimulatory signaling determines tumor antigen sensitivity and persistence of CAR-T cells targeting *psca*⁺ metastatic prostate cancer [J]. *Oncoimmunology*, 2018, doi: 10.1080/2162402x.2017.1380764.
 - [54] FRIELING J S, TORDESILLAS L, BUSTOS X E, et al. $\Gamma\delta$ -enriched car-t cell therapy for bone metastatic castrate-resistant prostate cancer [J]. *Sci Adv*, 2023, doi: 10.1126/sciadv.adf0108.
 - [55] DORFF T B, BLANCHARD M S, ADKINS L N, et al. *PSCA*-CAR-T cell therapy in metastatic castration-resistant prostate cancer: a phase 1 trial [J]. *Nat Med*, 2024, 30(6): 1636-44.
 - [56] STEIN M N, DUMBRAVA E E, TEPLY B A, et al. *PSCA*-targeted bpx-601 CAR-T cells with pharmacological activation by rimi-ducid in metastatic pancreatic and prostate cancer: a phase 1 dose escalation trial [J]. *Nat Commun*, 2024, doi: 10.1038/s41467-024-53220-6.
 - [57] BAKHT M K, BELTRAN H. Biological determinants of *psma* expression, regulation and heterogeneity in prostate cancer [J]. *Nat Rev Urol*, 2024, doi: 10.1038/s41585-024-00900-z.
 - [58] KLOSS C C, LEE J, ZHANG A, et al. Dominant-negative tgfb β receptor enhances *psma*-targeted human CAR-T cell proliferation and augments prostate cancer eradication [J]. *Mol Ther*, 2018, 26(7): 1855-66.
 - [59] WEIMIN S, ABULA A, QIANGHONG D, et al. Chimeric cytokine receptor enhancing *psma*-car-t cell-mediated prostate cancer regression [J]. *Cancer Biol Ther*, 2020, 21(6): 570-80.
 - [60] BRUDNO J N, KOCHENDERFER J N. Current understanding

- and management of CAR-T cell-associated toxicities [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2024, 21(7): 501-21.
- [61] LEE D W, SANTOMASSO B D, LOCKE F L, et al. Astct consensus grading for cytokine release syndrome and neurologic toxicity associated with immune effector cells [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2019, 25(4): 625-38.
- [62] LUDWIG H, TERPOS E, VAN DE DONK N, et al. Prevention and management of adverse events during treatment with bispecific antibodies and CAR-T cells in multiple myeloma: a consensus report of the european myeloma network [J]. *Lancet Oncol*, 2023, 24(6): e255-e69.
- [63] MORRIS E C, NEELAPU S S, GIAVRIDIS T, et al. Cytokine release syndrome and associated neurotoxicity in cancer immunotherapy [J]. *Nat Rev Immunol*, 2022, 22(2): 85-96.
- [64] MACKAY M, AFSHINNEKOO E, RUB J, et al. The therapeutic landscape for cells engineered with chimeric antigen receptors [J]. *Nat Biotechnol*, 2020, 38(2): 233-44.
- [65] MAJZNER R G, MACKALL C L. Tumor antigen escape from CAR-T-cell therapy [J]. *Cancer Discov*, 2018, 8(10): 1219-26.
- [66] OLSON M L, MAUSE E R V, RADHAKRISHNAN S V, et al. Low-affinity CAR-T cells exhibit reduced trogocytosis, preventing rapid antigen loss, and increasing CAR-T cell expansion [J]. *Leukemia*, 2022, 36(7): 1943-6.
- [67] MISHRA A, MAITI R, MOHAN P, et al. Antigen loss following car-t cell therapy: mechanisms, implications, and potential solutions [J]. *Eur J Haematol*, 2024, 112(2): 211-22.
- [68] SCHEPISI G, CURSANO M C, CASADEI C, et al. Car-t cell therapy: a potential new strategy against prostate cancer [J]. *J Immunother Cancer*, 2019, doi: 10.1186/s40425-019-0741-7.
- [69] ALBELDA S M. CAR-T cell therapy for patients with solid tumours: key lessons to learn and unlearn [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2024, 21(1): 47-66.
- [70] CALCINOTTO A, SPATARO C, ZAGATO E, et al. IL-23 secreted by myeloid cells drives castration-resistant prostate cancer [J]. *Nature*, 2018, 559(7714): 363-9.
- [71] LI K, SHI H, ZHANG B, et al. Myeloid-derived suppressor cells as immunosuppressive regulators and therapeutic targets in cancer [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, doi: 10.1038/s41392-021-00670-9.
- [72] VINAY D S, RYAN E P, PAWELEC G, et al. Immune evasion in cancer: mechanistic basis and therapeutic strategies [J]. *Semin Cancer Biol*, 2015, doi: 10.1016/j.semcancer.2015.03.004.
- [73] ZHANG P, ZHANG G, WAN X. Challenges and new technologies in adoptive cell therapy [J]. *J Hematol Oncol*, 2023, doi: 10.1186/s13045-023-01492-8.
- [74] WU L, LIU F, YIN L, et al. The establishment of polypeptide psma-targeted chimeric antigen receptor-engineered natural killer cells for castration-resistant prostate cancer and the induction of ferroptosis-related cell death [J]. *Cancer Commun*, 2022, 42(8): 768-83.
- [75] WANG F, WU L, YIN L, et al. Combined treatment with anti-psma car nk-92 cell and anti-pd-1l monoclonal antibody enhances the antitumor efficacy against castration-resistant prostate cancer [J]. *Clin Transl Med*, 2022, doi: 10.1002/ctm2.901.
- [76] KLICHINSKY M, RUELLA M, SHESTOVA O, et al. Human chimeric antigen receptor macrophages for cancer immunotherapy [J]. *Nat Biotechnol*, 2020, 38(8): 947-53.
- [77] ZHANG W, LIU L, SU H, et al. Chimeric antigen receptor macrophage therapy for breast tumours mediated by targeting the tumour extracellular matrix [J]. *Br J Cancer*, 2019, 121(10): 837-45.
- [78] SIMON B, WIESINGER M, MÄRZ J, et al. The generation of car-transfected natural killer t cells for the immunotherapy of melanoma [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, doi: 10.3390/ijms19082365.
- [79] ZHOU X, WANG Y, DOU Z, et al. Car-redirected natural killer t cells demonstrate superior antitumor activity to car-t cells through multimodal cd1d-dependent mechanisms [J]. *Nat Cancer*, 2024, 5(11): 1607-21.
- [80] ALZUBI J, DETTMER-MONACO V, KUEHLE J, et al. Psma-directed CAR-T cells combined with low-dose docetaxel treatment induce tumor regression in a prostate cancer xenograft model [J]. *Mol Ther Oncolytics*, 2020, 18: 226-35.
- [81] HOVHANNISYAN L, RIETHER C, AEBERSOLD D M, et al. CAR-T cell-based immunotherapy and radiation therapy: potential, promises and risks [J]. *Mol Cancer*, 2023, doi: 10.1186/s12943-023-01775-1.