

# 成人急性淋巴性白血病治療新進展

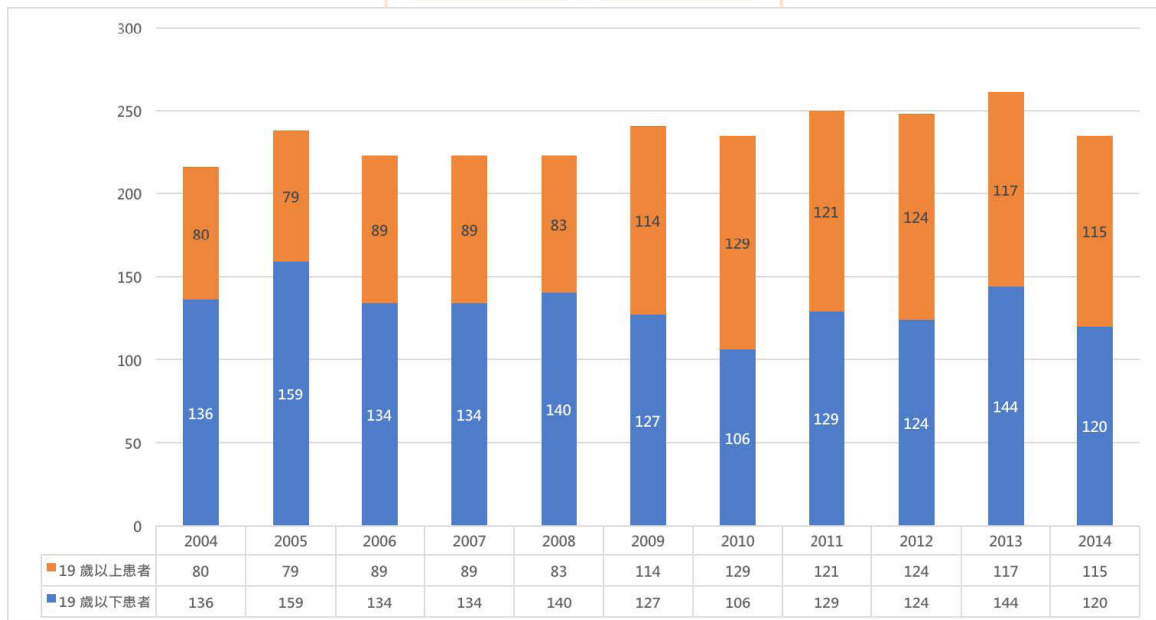
李欣學<sup>1</sup>

<sup>1</sup> 國立成功大學醫學院內科部血液腫瘤科, 台南, 台灣

## 壹、前言

急性白血病，又稱為血癌，是由不正常的惡性白血球增生所導致的癌症。如果惡性增生的血癌細胞是源自於淋巴球系，如 B 細胞或 T 細胞者，則稱為急性淋巴性白血病。由於惡性增生的白血球佔滿骨髓，因此患者在臨床上經常因為紅白血球及血小板減少，而出現容易感染發燒、出血或是貧血的頭暈氣喘等症狀。

急性淋巴性白血病普遍所使用的治療方式是系統性化療。小於 18 歲的兒童急性淋巴性白血病病患通常治療的效果比成人病患來得好，八成以上的兒童患者在接受化學治療後有很高的機會能達到疾病緩解，甚至痊癒。但成人的急性淋巴性白血病患者治療成效就沒有這麼理想了，尤其是對化學治療有抗性或已經復發的病人，除非接受異體造血幹細胞移植治療，否則絕大多數的病患最終都會復發而無法達到長期存活。



圖一 過去十年癌登急性淋巴性白血病新發病年紀比

通訊作者：李欣學 醫師  
電話：(06)2353535 Ext. 5382  
傳真：06-2766175  
地址：70403 台南市北區勝利路 138 號

## 貳、流行病學及治療現況

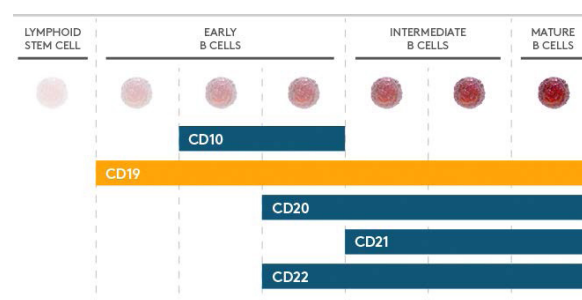
根據國民健康署癌症登記資料顯示，2014年新診斷的急性淋巴性白血病患者共有 235 名，其中 19 歲以上患者共 115 名；將過去十年癌登資料整理如圖一，可發現雖然急性淋巴性白血病患者總數並未顯著增加，但成年人的患者比例卻有增加的趨勢。這也表示對於這些成人急性淋巴性白血病患者而言，有其臨床治療上的迫切性。

根據美國國家癌症資訊網 (NCCN) 的診療指引，在診斷成人急性淋巴性白血病患者後，若是病患是年齡在 40 歲以下的年輕成年人，建議可以使用兒童的化學治療處方進行治療。另外發生在成人的急性淋巴性白血病患者有一定比例帶有費城染色體（第九與第二十二對染色體發生轉位），針對此類患者，通常會在化療之外再加上口服標靶藥物如 Imatinib 或者 Dasatinib 這類 BCR-ABL 的抑制劑進行治療。除此之外，在台灣成人急性淋巴性白血病的治療仍是以化學治療為主。雖然第一線的標準引導化學治療處方（如 Hyper-CVAD、CALGB8811、GRAALL-2003 等）都能使八成以上的病患達到緩解，但仍有高達 30%-60% 的病人即使接受了後續的鞏固或維持化學治療，仍不幸會復發。更不用說在第一線引導化學治療後仍無法緩解的病患。這些復發或難治的病患若沒有辦法經由二線治療再達到緩解，往往沒有機會成功接受異體造血幹細胞移植，而有很差的預後。所以，對這些復發或難治的病患而言，一個有效的拯救治療是十分迫切需要的。

目前常使用的拯救治療包括以高劑量 Cytarabine、FLAG、Clofarabine 等為主幹的多藥物化學治療處方。根據各臨床試驗的結果，能夠使病患達到緩解的比例在兩成至八成不等。然而，這樣的緩解狀態通常並不持久，許多病患甚至在等候移植的期間即復發而無法順利進行異體造血幹細胞移植。據統計，所有復發的成人急性淋巴性白血病患者，真正能夠進行異體造血幹細胞移植後並達到治癒的，只有 7%-24%。可見，在成人急性淋巴性白血病的治療，仍然有很大的進步空間。

所幸，目前有許多新的治療方式正嘗試改進這些復發或難治病患的治療成效。一類方向是加上針對急性淋巴性白血病患者細胞表面抗原（如 CD19, CD20, CD22）的抗體，與傳統化學治療處方併用。例如在治療 B 細胞淋巴瘤效果十分卓越的 anti-CD20 單株抗體 Rituximab。其他的藥物目前仍多在臨床試驗階段，而尚未通過 FDA 或台灣食品藥物管理署的核准可以使用在病患身上。

免疫治療則是研究的另一個大方向，免疫治療是以病患自身的 T 細胞作為攻擊癌細胞的方式。一類是以轉殖針對癌細胞抗原（例如 B



圖二 B 細胞不同成熟階段表現之表面抗原

細胞急性淋巴性白血病癌細胞上的 CD19) 的 Chimeric antigen receptors (CARs) 至自身 T 細胞內，稱為 CAR-T 細胞治療。但是 CAR-T 細胞治療必須先分離病患的自體 T 細胞後，在體外進行基因轉殖、培養等步驟後再輸注回病患體內，所需要的技術、時間、費用等都是未來仍需克服的問題。

另一類利用自身 T 細胞的免疫治療方式則是接下來要介紹的雙特異性抗體 (bispecific antibody)

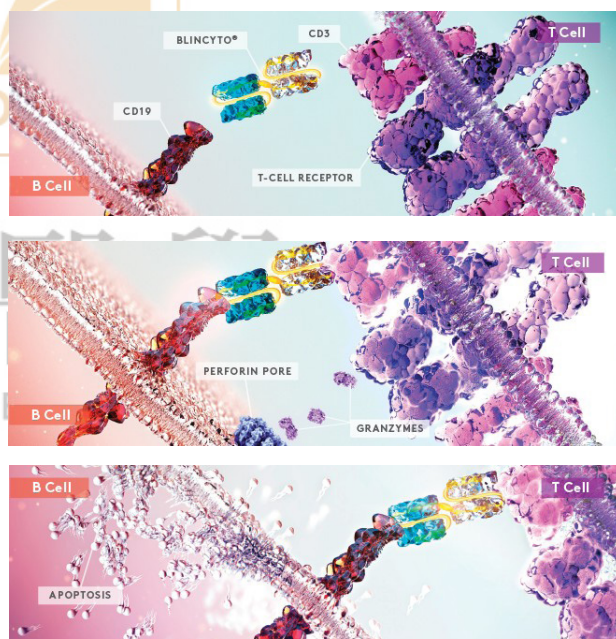
## 參、新機轉治療藥物簡介

Blinatumomab 是一種雙特異性抗體 (bispecific antibody)。正常的抗體 Fab 端，也就是 Y 字型的兩臂，只會認得同樣的抗原，僅具單一抗原特異性；而 Blinatumomab 是結合一個抗 CD19 的 Fab 端及一個抗 CD3 的 Fab 端，並移除會活化補體系統 (complement system) 或非特異性免疫的 Fc 區段，由於 CD19 是 B 前驅細胞的表面抗原，而 CD3 是 T 細胞的表面抗原，Blinatumomab 可以使負責細胞毒殺作用的 CD3 + CD8+T 細胞能有效的發現，並毒殺惡性增生急性淋巴性白血病的 CD19 + B 前驅細胞，達到治療疾病的目的，這樣全新的癌症治療概念被稱為雙特異性 T 細胞銜接系統 (bispecific T cell engager, BiTE)。簡單的說，Blinatumomab 就像兩隻手，一隻找警察，一個抓小偷，強制雙方碰面。這也是 Blinatumomab 被歸類在新一代癌症免疫治療藥物中的原因。

根據第二期及第三期臨床試驗的結果，有高達 45% 的復發或難治的成人急性淋巴性白血病患者，在接受 Blinatumomab 治療後能夠達到完全緩解或接近完全緩解的目標。

成大血液科在之前曾經有使用 Blinatumomab 治療幾位患者的經驗。其中有一位 30 幾歲的女性患者，在診斷後經過多線的引導化學治療，一直都無法達到完全緩解的目標在使用 Blinatumomab 一個療程後，骨髓檢查就發現病患已達到完全緩解，所以在完成兩個療程後，病患就直接進行了異體造血幹細胞移植，到目前已經一年多了都沒有復發的跡象，這是過去後線患者難以達到的治療成效。

在臨床上使用 Blinatumomab 時需要注意



圖三 Blinatumomab 作用機轉

藉由結合 T 細胞的 CD3 及急性淋巴性白血病 B 細胞的 CD19，活化 T 細胞在 B 細胞表面開孔，注入 Granzyme，使其細胞凋亡

幾個副作用。

一個是免疫活化所產生的細胞激素釋放症候群 Cytokine Release Syndrome (CRS), 病患常會出現的症狀有發燒、頭痛、頭暈、肝指數上升等。嚴重者可能出現血壓下降、急性肺損傷等現象，甚至死亡。輕者大多在輸液或使用症狀治療藥物後改善。但若出現血壓下降等症狀則需小心，必要時需停止 Blinatumomab 並使用類固醇或 Tocilizumab 等藥物進行治療。

另一個較特別的副作用出現在神經系統，臨床試驗中有 64% 的病患曾出現神經相關的症狀，所幸大多是輕微的頭痛、頭暈、顫抖等，且好發在剛開始治療的前幾天。但仍有少數個案曾發生意識狀態改變、癲癇等嚴重的神經副作用，因此在使用上仍需留意，尤其是年紀較大的患者需特別小心。

其他的副作用如腫瘤溶解症候群、血球低下、感染等亦有可能出現。在第三期的 TOWER 臨床試驗中，比較 Blinatumomab 與傳統化學治療的副作用，其中發生嚴重血球低下、感染的比例，Blinatumomab 比傳統化學治療更低。

整體而言，只要在使用上多加留意，Blinatumomab 的副作用大多是容易處理的，大多數的病患也都能順利安全地接受治療。

## 肆、結語

目前對於後線救援治療的患者，Blinatumomab 仍能提供四成多的完全緩解的

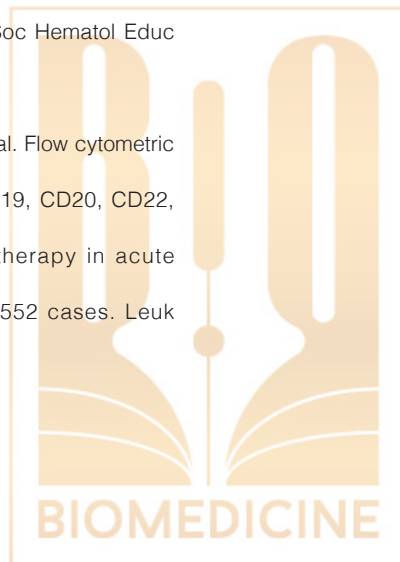
效果，使患者能有機會接受後續的異體骨髓移植 (allo-bone marrow transplantation)，這是過去只有化療的年代做不到的。

目前就臨床觀察，國內成人急性淋巴性白血病有接近三至四成的病人，都會需要到第二線的治療，這也是目前 Blinatumomab 在台灣臨床的定位。對於復發或是頑固型的成人急性淋巴性白血病患者，讓原先沒有機會接受移植的患者，因 Blinatumomab 而有一線生機，能夠接受移植，使病人甚至有機會達到長期的存活。也期待這樣的治療藥物能及早獲得健保給付，嘉惠更多患者。

## 引用文獻

1. Portell CA, Wenzell CM, Advani AS. Clinical and pharmacologic aspects of blinatumomab in the treatment of B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Clin Pharmacol.* 2013;5:5-11.
2. Nagorsen D, Bargou R, Ruttinger D, et al. Immunotherapy of lymphoma and leukemia with T-cell engaging BiTE antibody blinatumomab. *Leuk Lymphoma.* 2009;50:886-891.
3. Longo DL. Malignancies of lymphoid cells. In: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, et al, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 18th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2012:chap 110.
4. Otero DC, Omori SA, Rickert RC. CD19-dependent activation of Akt kinase in B-lymphocytes. *J Biol Chem.* 2001;276:1474-1478.
5. Aiba Y, Kameyama M, Yamazaki T, Tedder TF, Kurosaki

- T. Regulation of B-cell development by BCAP and CD19 through their binding to phosphoinositide 3-kinase. *Blood*. 2008;111:1497-1503.
6. Pauls SD, Lafarge ST, Landego I, Zhang T, Marshall AJ. The phosphoinositide 3-kinase signaling pathway in normal and malignant B cells: activation mechanisms, regulation and impact on cellular functions. *Front Immunol*. 2012;3:224.
7. Hoelzer D. Novel antibody-based therapies for acute lymphoblastic leukemia. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*. 2011;2011:243-249.
8. Raponi S, De Propriis MS, Intoppa S, et al. Flow cytometric study of potential target antigens (CD19, CD20, CD22, CD33) for antibody-based immunotherapy in acute lymphoblastic leukemia: analysis of 552 cases. *Leuk Lymphoma*. 2011;52:1098-1107.
9. 國民健康署癌症登記報告 2004 -2014 年
10. Blincyto 仿單



# 生物醫學

BIOMEDICINE JOURNAL