特別專題

成人急性淋巴性白血病治療發展歷史與挑戰

邱倫瑋[1]

[1]和信治癌中心醫院血液與腫瘤內科，臺北，台灣

成人急性淋巴性白血病 (acute lymphocytic leukemia，ALL) 的治療內容對專科醫師們來說並不陌生，許多前輩們的治療經驗也非常豐富，因此本文會用一種比較獨特的方式切入，以治療發展史的觀點來介紹成人 ALL 的治療。在開始進入正題前先介紹一個本院的病例，這是一位 47 歲女性，因發燒、喘、頭暈等症狀至外院看診，後來因白血球數高達 7 萬以上被轉至本院後診斷為 B 細胞 ALL (CD19 陽性、CD20 陰性) 合併高風險染色體變異 t(4;11) (q21;q23) [30]，詳細治療歷程列於圖一。雖然一開始在細胞減積 (cytoreduction) 與誘導 (induction) 階段用藥第 29 天就達到完全緩解 (complete remission，CR)，但治療過程中發生很嚴重的高血糖合併真菌感染，為了避免影響後續的鞏固 (consolidation) 治療和異體造血幹細胞移植，我們相當積極地花了較長的時間處置這項感染問題。

47 yo Ph(-) B-ALL

- Low grade fever, dyspnea, dizziness
- Hb 7.6; PLT: 20K; WBC: 76.8K
- B-ALL, CD20(-), CD19(+)
- 46 XX t(4;11) (q21;q23)[30]
- Donor: MSD, HLA 10/10, type A+ to O+
- CD34+ 6.1 x 10^6/kg

Timeline	Events	Management	Results
Diagnosis	Cytoreduction; Induction	Hydroxyurea + pred. GRAALL 2003	D29 marrow CR; MLL-AF4 -4.3 log
During induction	Hyperglycemia + hepatoplenal candidiasis	Insulin + anti-fungal	Control C. albican, delayed consolidation
Post Dx 11W	MLL-AF4 -4.3 log	Consolidation x 3 blocks	CR; MLL-AF4 -5.0 log
Post Dx 5M	Recurrence on left breast	Vincristine + 6MP x 14 D	Tumor smaller, MLL-AF4 -3.2 log
Post Dx 5.5M	MSD- alloPBSCT, MA (TBI/Cy)	Lipo-amphoB, engraft. D+27	D27 marrow CR; MLL-AF4 -5.0 log
Post SCT D+83	Loss of MRD negativity	Taper IS, 6MP, DLI, AraC, MTX, pred., vincristine	Extramedullary disease, MLL-AF4 -4.6~-1.3 log
Post SCT D+412	Extramedullary + hematologic disease	Supportive care	Comforting

圖一 .47 歲女性病例治療歷程

通訊作者 : 邱倫瑋 醫師
電話 : 886-2-2897-0011
地址 : 112 台北市北投區立德路 125 號

雖然 consolidation 稍有延遲，但做了 3 個 block 的療程後病患達到 CR 且整體體能狀況不錯，也順利配對到符合的手足捐贈者，正準備移植前病患發現左側乳房有腫塊，切片確認為髓外復發 (extramedullary recurrence；骨髓無復發跡象)，鑒於當下也沒有其他更適合的治療方法，還是照原定計畫進行移植，移植前以低劑量 vincristine + 6MP 控制病情，當時乳房腫瘤僅有些微縮小。移植後維持 CR 約 3 個月之後又出現微量殘存疾病 (minimal residual disease，MRD)，此時發現除了乳房外還合併多處骨頭疼痛情況，於是我們停用免疫抑制劑並改用多種化療藥物合併治療。截至目前病患已在診斷後存活 1 年半，現因意識不清住院接受支持療法，我們的治療策略是依病患情況調整藥物種類及劑量，一方面盡量避免腫瘤細胞過度成長，一方面希望避免化療藥物造成嚴重不良反應，最終目的是讓病患趁這幾個月保持體力，之後才有機會嘗試使用 blinatumomab，並視情況考慮再次進行移植。

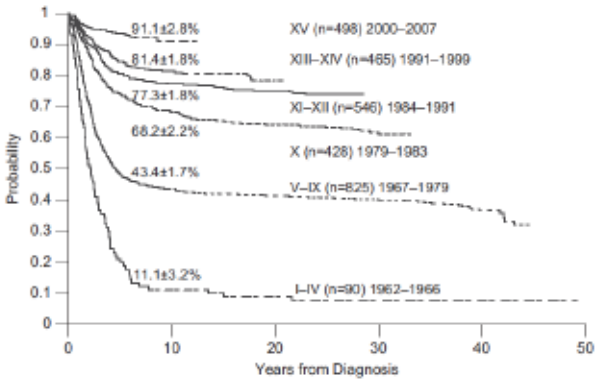
壹、化療藥物研發與相信能治癒的信念造就小兒 ALL 治療的成功

由於成人 ALL 的治療方式絕大多數是參考小兒 ALL 的治療而來，因此在開始討論成人 ALL 治療前必須先了解小兒 ALL 的治療發展史與藥物演進過程。小兒 ALL 的治療始於化療藥物的研發，合成 methotrexate 的 Subbarow 博士出生於印度，由於兄弟皆死於熱帶口瘡 (tropical sprue) 而立志成為科學家，到美國哈佛大學求學後成功發展出合成葉酸的方法 (亦即熱帶口瘡的治療之一)，也研發出葉酸拮抗劑 aminopterin，這是一種與 methotrexate 結構近似的藥物。小兒血液病專家 Farber 醫師認為既然葉酸是合成血球的必須物質，那葉酸拮抗劑或許可抑制 ALL，便與 Subbarow 博士合作治療病童，首次讓當時被視為絕症的小兒 ALL 出現短暫的疾病緩解。雖然當時學界並不看好這項結果，但 Farber 醫師不願意放棄，後續更提出可合併使用剛被核准的 methotrexate + 6MP、prednisolone、cyclophosphamide、vincristine 來治療小兒惡性血液疾病，此舉促成小兒 ALL 病患從 1957 年時 1 年存活率小於 20%，在不到 10 年間進步成 3 年存活率 50%。

儘管上述成果堪稱令人振奮，當時 MD Anderson 癌症中心小兒血液學專家 Sutow 醫師仍發表論文指稱小兒血癌是絕症，即便能延長存活期、能成功控制 98% 的化療併發症，仍舊不可能治癒且存活達 5 年的比例極低，另外也無法有效預防血癌的發生 [1]；這篇文獻亦統計了病患對單一藥物治療反應率 (緩解比率)，發現在 steroid、methotrexate、6MP、cyclophosphamide、vincristine 當中單獨使用某些藥物的反應率甚至可達 85% [1]。

與此相對，1962 年，St.Jude 兒童研究醫院正式開幕，第一任執行長 Donald Pinkel 醫師提出了小兒 ALL 治療的四個重大困難點—抗藥性，不論是原發性或次發性抗藥性，都是造成無法治癒疾病的根本原因；二、難以治療的中樞神經系統復發；三、相同的藥物毒性，許多藥物都會造成免疫抑制與血球減少的問題，在當時是相當棘手的情況；然而前三點所造成的影響都遠不如最後一項 – **所有醫生都不相信這是可以治癒的疾病。**與 Sutow 醫師團隊提出「小兒血癌是不需積極

BIOMEDICINE 生物醫學 BIOMEDICINE JOURNAL



圖二 .St.Jude 兒童研究醫院 ALL total therapy 存活可能性統計

研究和治療的絕症」的論點完全相反，Donald Pinkel 醫師真心認為小兒 ALL 是可以治癒的，正是因為秉持這樣的信念督促 St.Jude 兒童研究醫院團隊持續耕耘，自 1960 年代起不斷改良治療 protocol，讓接受 total therapy 的病患 10 年存活可能性從 11.1% 上升為 91.1% (圖二)[2]。

貳、新藥出現有望改善成人 ALL 預後

成人 ALL 的治療 protocol 大抵沿用小兒 ALL 的架構，較常見的幾個 protocol 都涵蓋了 induction、consolidation、maintenance 和中樞神經系統預防 (CNS prophylaxis) 四個部分，在藥物選擇上 induction 和 consolidation 部分藥物重複率高 (圖三、圖四) 且 maintenance 使用的藥物更是完全一致。根據統計，這幾個常用的 protocol 在 induction 後幾乎都能達到近 9 成的 CR 率，這樣的表現讓醫師有機會根據病患風險或 MRD 進一步評估後續是否進行移植；而剩餘約 1 成的原發性難治 (primary refractory) 病患則一直以來都是臨床治療的難題。

	CLAGB 8811	UKALL/E2993 Phase I	UKALL/E2993 Phase II	HyperCVAD	GRAALL	GMALL
Dexamethasone				■		■
Prednisone	■	■			■	
Methylprednisone						
Cyclophosphadmide	■		■	■	■	■
Vincristine	■	■		■	■	■
Daunorubicin	■	■			■	■
Doxorubicin				■		
L-asparaginase	■	■			■	
PEG-asparaginase						■
Methotrexate						
Cytarabine			■			■
6MP			■			■
MTX (IT)	■	■	■		■	

圖三 . 成人 ALL 常見 protocol 用藥比較 (induction)

	CLAGB 8811 Early	CLAGB 8811 Late	UKALL/E2993	HyperCVAD	GRAALL	GMALL
Dexamethasone		■	■		■	■
Prednisone						
Methylprednisone						
Cyclophosphadmide	■	■	■		■	■
Vincristine	■	■	■		■	
Vendesine						■
Daunorubicin			■			
Doxorubicin		■				
L-asparaginase	■				■	
PEG-asparaginase						■
Etoposide			■		■	■
Methotrexate					■	■
Cytarabine	■	■	■		■	■
6MP	■				■	■
6 Thioguanine			■			
MTX (IT)	■				■	

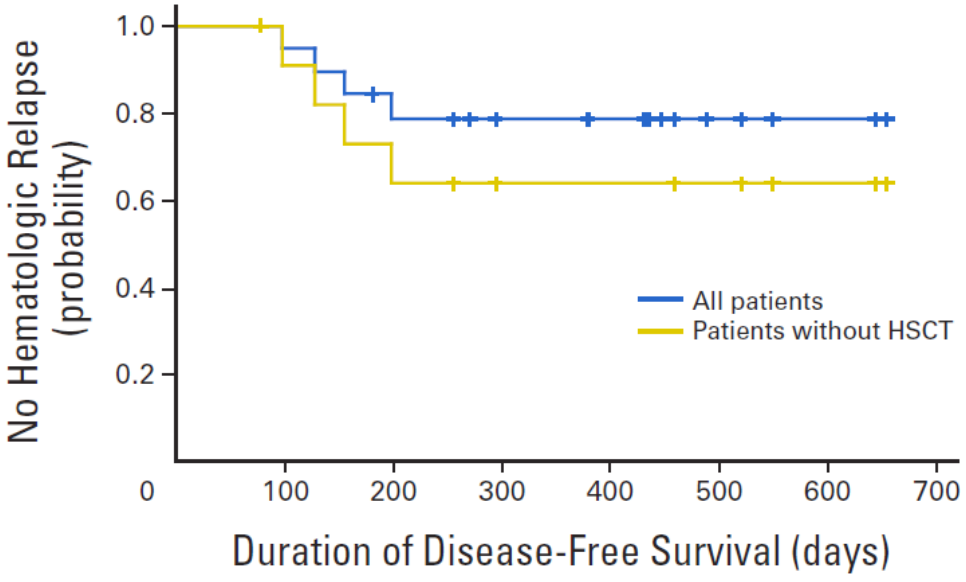
圖四 . 成人 ALL 常見 protocol 用藥比較 (consolidation)

BIOMEDICINE JOURNAL

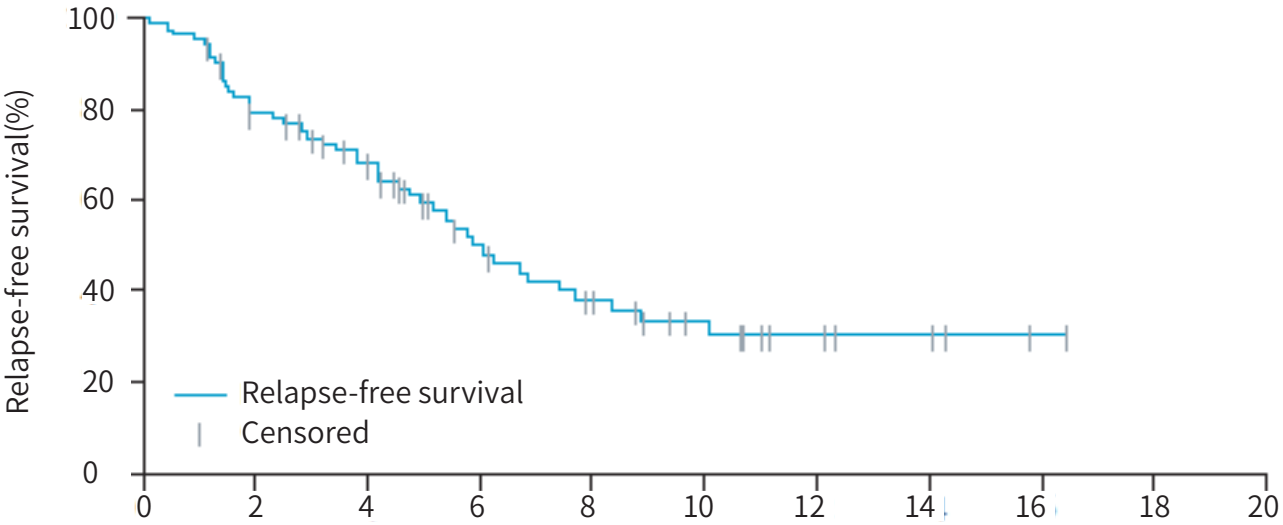
接受這些化療 protocol 的病患 5 年存活率約 4 到 5 成，存活表現明顯不如小兒 ALL 的主要原因在於成人與小兒間致病機轉與基因變異不同，但最大的問題始終環繞在 primary refractory 或復發 (relapse) 到底該如何治療？MD Anderson 癌症中心使用強化版 hyperCVAD 治療的結果整體存活率頂多 10% - 20%[3]，vinorelbine、clofarabine、nelarabine、topotecan 等單一藥物的整體存活率數據也差不多 10%，究竟有沒有其他更好的治療選擇？Emily Whitehead 的故事為這個疑問提出一個可能的解答，這位小女孩在 5 歲時被診斷出 ALL，2 年後復發使用當時所有其他藥物都無效，在加入試驗、接受嵌合抗原受體 T 細胞免疫療法 (Chimeric Antigen Receptor T-Cell immunotherapy，CAR-T) 後至今已存活 5 年且沒有復發。雖然後續幾個使用 CAR-T 的案例表現並沒有這麼好，但如同當年 Farber 醫師對 aminopterin 帶來的短暫疾病緩解抱持信心，我們現在也不應輕易對 CAR-T 未來的發展性落井下石。

另一個新選擇為新藥 blinatumomab，它的作用機轉是讓 T 細胞辨識癌細胞上的 CD19 並攻擊，第一個臨床試驗結果顯示給予 induction 後還有 MRD 的 ALL 病患 blinatumomab 治療，有 80% 的比例可在用藥 1 週期後達到 MRD 陰性，且有 33% 的人可在追蹤中位數 33 個月內保持 CR (圖五)[4]；後續追蹤顯示用藥後達到 MRD 反應的病患存活率表現優於未達 MRD 反應者[5]。在針對 refractory/relapse ALL 族群進行的第二期安全性試驗中，病患 1 年後無復發存活率竟達 30%，顯示 blinatumomab 對於 refractory/relapse ALL 病患確實有療效 (圖六)[6]；而以費城染色體陽性、經過至少一種第二代酪氨酸酶抑制劑 (tyrosine kinase inhibitor，TKI) 治療失敗病患作為研究對象的 ALCANTARA 試驗結果也發現約三分之一病患仍會對 blinatumomab 產生治療反應[7]。

綜觀整個 ALL 治療演進史，從 1950 年代開始有 methotrexate 以來陸續推出各式各樣的化療藥物，不斷改善疾病預後，直到 2000 年後



圖五 .Blinatumomab 第一個臨床試驗無惡化存活期結果



圖六 .Blinatumomab 第二期安全性試驗無復發存活率結果

又出現如小分子抗體、免疫療法等新一代藥物，讓治療的選擇更多，有時讓人不禁假想如果當初治療文章開頭介紹那位病患時更積極搭配新藥物，例如在乳房出現病灶時採取手術治療合併使用 blinatumomab，有沒有可能減少後續該處不斷復發的情況？抑或是移植後盡快使用 blinatumomab 有沒有機會改善預後？當然這些假設性問題永遠不會有答案，只能繼續抱持著相信她還是有痊癒的可能性繼續治療。

文末，向大家分享 St.Jude 兒童研究醫院的創院理念：「治療所有孩童，無關乎其種族、膚色、信仰或家庭財力；成為用研究照亮黑暗的機構」以及 St.Jude 兒童研究醫院創辦人 Danny Thomas 的兩句銘言：「世界上有兩種人 – 贈與者及接受者，有時候接受者能吃得比較豐盛，但贈與者永遠睡得更加安穩」、「最棒的報答就是你曾協助挽救性命的孩子臉上綻放的笑容」，這間醫院便是在這樣的理念下走向世界頂尖的地位，在探討學術的同時，也期許未來台灣能有機會出現這樣推動研究與病人福祉的機構。

參考文獻

1. 1964 Sullivan and Sutow et al. Treatment of Acute Leukemia:261-265
2. 2013 Ching-Hon Pui & William E. Evans, Seminars in Hematology. 2013;50(3):185-96
3. 2011 Faderl S et al., Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia, 2011;11(1):34-9
4. 2011, Topp MS et al., Journal of Clinical Oncology, 2011;29(18):2493-98
5. 2015, Gokbuget N et al., 57th Annual Meeting and Exposition, abstract 680
6. 2015, Topp MS et al., Lancet Oncology 2015;16:57-66
7. 2017, Martinelli G et al., Journal of Clinical Oncology, 2017;35(10):1795-1802

BIOMEDICINE 生物醫學 BIOMEDICINE JOURNAL