

何杰金氏淋巴癌治療趨勢與展望

黃泰中¹、Anna Sureda²、石宇軒³、王浩元⁴、葉士芃⁵、譚傳德⁶、田豐銘¹

¹臺大醫院, 臺北, 臺灣

²Clinical Hematology Department, Institut Català d' Oncologia-Hospitalet, Barcelona

³台中榮民總醫院, 臺中, 臺灣

⁴台北榮民總醫院, 臺北, 臺灣

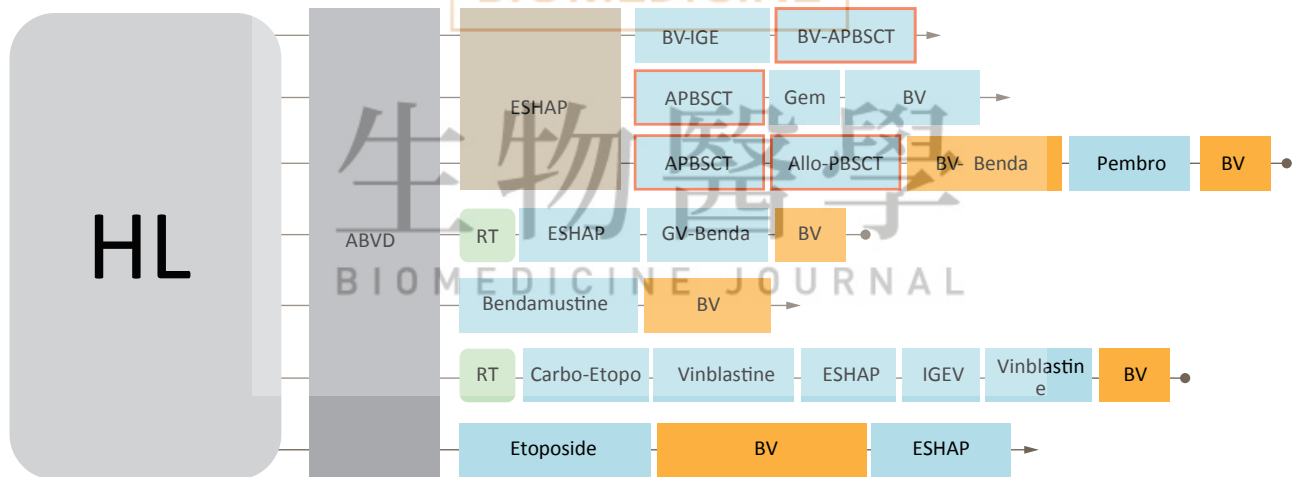
⁵中國醫藥大學附屬醫院, 臺中, 臺灣

⁶和信醫院, 臺北, 臺灣

壹、台灣何杰金氏淋巴癌概況與現行治療

根據衛生福利部的癌症登記資料, 2016 年台灣何杰金氏淋巴癌 (Hodgkin Lymphoma, HL) 發生率為每年 210 人, 死亡比例約占總淋巴癌案例的 6.2%; HL 有 2 個發病年齡高峰, 其一是 20 歲左右, 以女性病患居多, 另一個則是 60 歲後, 以男性病患為主。目前最常用於治療成人 HL 的引導療法 (induction therapy) 是 doxorubicin + bleomycin + vinblastine +

dacarbazine (ABVD) 或 AVD, 共二至六個療程, 達到完全緩解 (complete response, CR) 的比例約為 73%; 在疾病復發或惡化時的救援療法 (salvage treatment) 的各種方案中, 使用 brentuximab vedotin (BV) 的方式和時機有多種, 例如圖一所示, 有時會讓無法接受自體造血幹細胞移植 (autologous stem cell transplantation, ASCT) 的病患併用 BV 和化療, 若治療後情況好轉, 就有機會進行移植。



圖一. 臺大醫院何杰金氏淋巴癌救援化療的 Brentuximab vedotin 應用方式

通訊作者: 黃泰中 醫師

電話: 02 2312 3456

地址: 100 台北市中正區中山南路 7 號

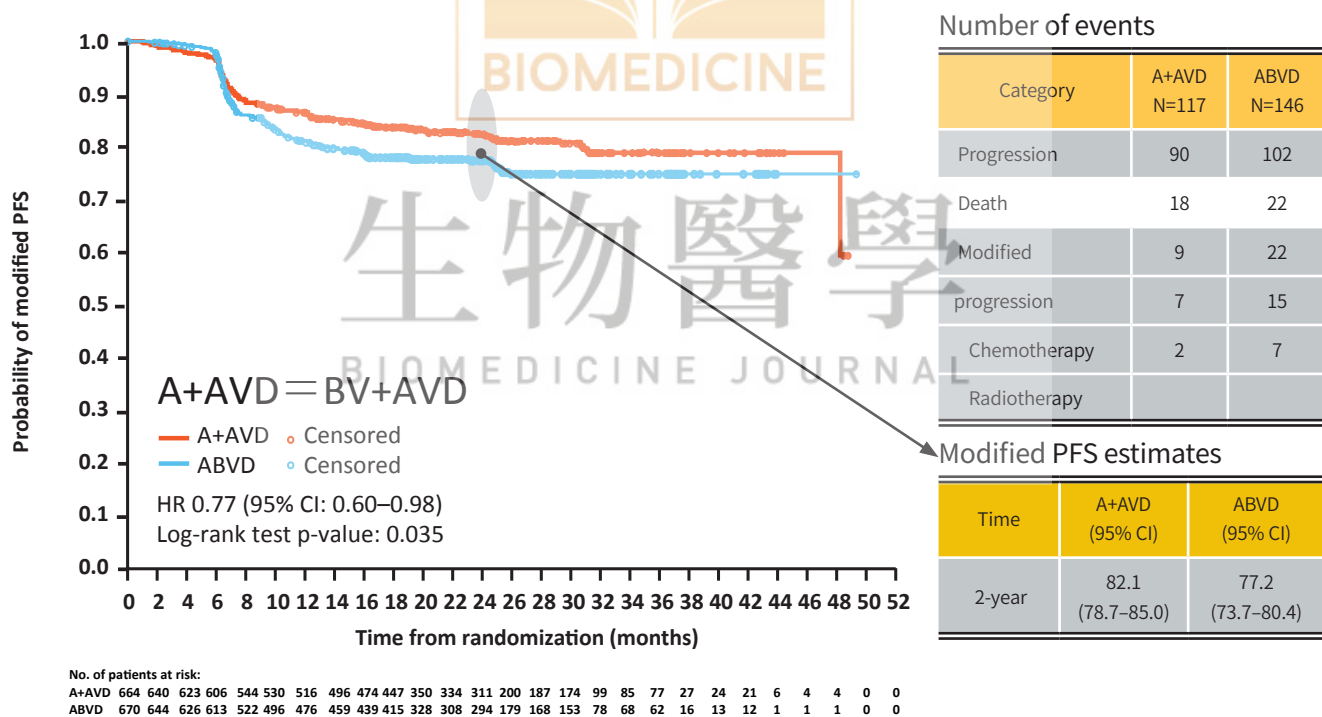
貳、台灣何杰金氏淋巴瘤治療新趨勢

整理近年來 HL 治療上的進展，可歸納出四大趨勢。首先，HL 是一種由 B 細胞癌化的血液惡性疾病，幾乎所有癌化的 Reed-Sternberg 細胞上都表現 CD30，這也是抗 CD30 抗體 (BV) 在救援療法中可以成功的原因。第二，HL 常帶有染色體 9p24.1 變異，導致免疫檢查點結合分子 PD-L1 在 Reed-Sternberg 細胞和其他發炎細胞上的表現增強，因此免疫檢查點阻斷療法 (checkpoint blockade) 對 HL 也會產生療效。第三，HL 有高治癒率，但許多病人最後其實是死於治療相關的次發性惡性腫瘤或心肺毒性，因此過去幾年間關於治療的發展，開始試圖在藥物療效與長短期副作用間找出平衡點：自從 Gallamini 等人提出，在第一線化療兩個療程後，正子造影 (positron emission

tomography, PET) 上是否有殘存腫瘤，與「無惡化存活期 (progression free survival, PFS)」息息相關¹，又經 RATHL、GHSG HD 18 以及 LYSA AHL2011 數個臨床試驗印證，確實可依據 PET 檢查結果調整後續化療強度²⁻⁴，因此歐洲腫瘤學會 (European Society for Medical Oncology, ESMO) 的 HL 治療指引中，也將此概念納入⁵，希望在不影響療效的前提下，盡量減低不必要的化療副作用。

Brentuximab Vedotin 用於第一線或 ASCT 前/後皆有顯著療效

第四個趨勢，就是把抗 CD30 抗體提早到第一線治療使用。ECHELON-1 臨床試驗將第三或第四期新診斷的 HL 病患隨機分組，比較六個療程的 ABVD 相較於 BV + AVD (A + AVD) 在療效與安全性上是否勝出。試驗結果顯示，



圖二 .ECHELON-1 試驗主要指標結果

BV+AVD 在無惡化存活期的表現上，顯著優於 ABVD (圖二)；在副作用部分，BV + AVD 組的嗜中性球低下和嗜中性球低下發燒 (febrile neutropenia) 發生率略高於 ABVD，但只要給予事前預防性白血球生長激素，即可大幅降低其發生率，至於 BV +AVD 會使周邊神經病變發生率升高這點，則與其他 BV 試驗結果相符，早在預期之中；相反地，BV + AVD 組發生間質性肺病的副作用，機率就明顯低於 ABVD 組。

對於復發 / 難治型 HL 病患來說，BV 可合併高劑量化療，做為自體周邊造血幹細胞移植 (ASCT) 前的預備治療，以改善後續的無惡化存活期和整體存活期 (overall survival, OS)⁶⁻⁹，去年也有研究團隊發表以 BV + nivolumab 作為 ASCT 前救援治療的試驗，得到了非常理想的無惡化存活期¹⁰，或許這類型的救援治療組合未來有望全面改善 HL 病患接受 ASCT 的預後；另一方面，若將 BV 當作接受 ASCT 後的鞏固治療 (consolidation therapy)，也可為高風險病患帶來助益¹¹。針對接受 ASCT 後仍復發的 HL 患者，目前異體造血幹細胞移植的成效越來越好，BV 和其他免疫檢查點阻斷劑應該也適用於這類族群，但最理想的使用方式目前還未有定論。

總結說來，HL 的第一線治療治癒率相當高，搭配 PET 檢查就能在不犧牲療效的情況下，避免不必要的副作用；ECHELON-1 試驗更證實抗 CD30 抗體 BV 用於第一線治療的效果優異。ASCT 是在第一線治療後，復發或難治型 HL 病患的標準療法，而使用 BV 等新藥作為救援治療或鞏固治療皆有助於改善預後，未來的成績相當值得期待。

參、臨床案例分享

案例一

一位 21 歲女性因反覆發燒求診而發現縱膈腔淋巴結腫大，經胸腔鏡切片確診為 HL, Ann Arbor stage 2B，病患接受六個療程的 ABVD 後 PET 檢查顯示仍有殘存腫瘤，在放射治療後首次達到完全緩解。兩個月後病患的右頸部又出現可觸及的腫塊，PET 影像顯示為疾病復發，我們安排收集造血幹細胞，並給予救援治療 etoposide + methylprednisolone + 高劑量 cytarabine + cisplatin (ESHAP) 的第一療程，不過 PET 顯示疾病繼續惡化中。此時學理上效果最好的療法是併用 BV 和化療，但因當時健保不給付 BV，在考量病患的經濟壓力下，以 bendamustine + etoposide + cytarabine + melphalan (Benda-BEAM) 作為預備治療，後接 ASCT。病患在移植後第 10 天造血機能恢復，不過 1 個月後腫瘤又再度變大，由於此時復發符合 BV 的健保給付規範，選擇 BV 單方治療，反應良好。

考量到病患相當年輕，希望能完全治癒，因此預計進行異體造血幹細胞移植，此時 PET 顯示腹部深處有可疑陰影，但因位置過深不易切片，我們直接在完成七個療程的 BV 後進行移植，過程相當順利，在異體移植後的第 17 天造血機能恢復並達到 CR，可惜約半年後爆發嚴重的皮膚與肺部植體抗宿主疾病 (graft versus host disease, GVHD) 且無法控制，病人最後不幸因此過世。回顧整個過程，或許可在 ASCT 前進一步使用其他的化療組合或 novel agents，避免在疾病惡化當下進行移植。

案例二

一位 38 歲女性在 5 年前因右頸部腫塊求診，在外院診斷為 HL, Ann Arbor stage 2，病患在接受第一線化療與鞏固放射治療後成功達到完全代謝性反應 (complete metabolic response)，但四年後雙側頸部均出現腫塊，切片確認為 HL 復發。當時給予三個療程的 ESHAP，從 PET 可發現還有殘存腫瘤，因此在完成第四療程的 ESHAP 後，便收集病患的自體造血幹細胞，搭配 BEAM 預備治療，後接 ASCT，過程十分順利，讓疾病達到完全代謝性反應。由於此病患不符合高風險標準，且移植後使用 BV 鞏固療法當時尚不在健保給付範圍內，因此移植後僅保持觀察，四個月後疾病再度復發，病患原本身心俱疲，拒絕接受任何救援治療，然而隨著情況不斷惡化，她在三個月後同意再次使用 BV。疾病在三個療程的 BV 治療後達到完全反應，雖然建議病患接受異體造血幹細胞移植，但因病患強烈反對，因此只能持續使用 BV，在完成另外四個療程的治療後，病患發現右側腋下出現腫塊，根據 PET 影像推測應為 HL 復發，原本打算改用免疫檢查點阻斷劑，但腫塊竟自行縮小，再次進行四個療程的 BV 治療後，腫塊雖仍存在但體積明顯縮小。雖然對此腫塊的本質相當好奇，也懷疑是否可能是毛囊炎，或所謂的反應延遲出現的現象，但因病患拒絕接受切片檢查，目前仍持續追蹤這位病患，以 BV 加上右腋下局部放射治療，預計之後若有需要也會嘗試啟用 nivolumab。

肆、何杰金氏淋巴瘤移植前後的臨床挑戰

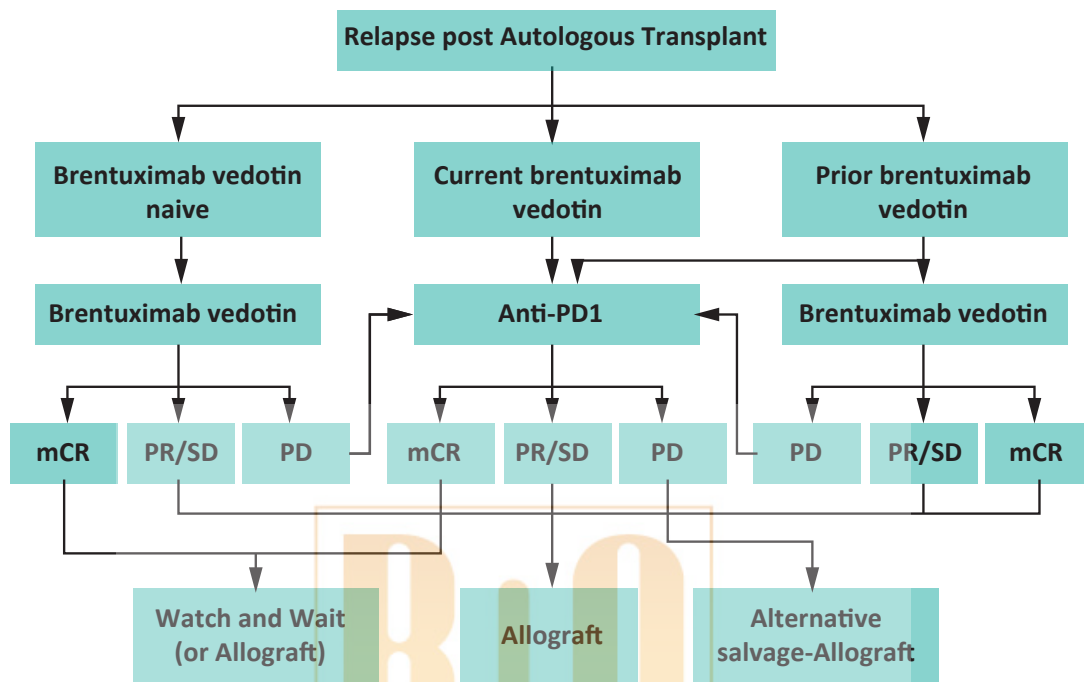
HL 的 ASCT 有三項主要挑戰：移植前的疾病控制、預防移植後復發，以及移植後再度復

發的處置。病患接受 ASCT 後復發的風險與治療反應具有密切相關性，十多年前 Sureda 教授就已提出，病患在移植前是否成功達到完全反應與之後的 OS 顯著相關¹²，直到現在臨床上還沿用相同觀念，只是評估方式換成 PET^{13,14}，因此讓病患在接受 ASCT 前達到完全反應就是重要的關鍵。在只有化療的時代，救援治療後達到完全反應的比率僅約 20 - 40%¹⁵，但眾多新藥的出現將救援治療的完全代謝性反應提升至 70% - 80%¹⁶，已有長足進步。

健保給付方式將成為選擇在 ASCT 前 / 後使用 Brentuximab Vedotin 之關鍵

在 ASCT 後還是有 40% - 50% 的病人會面臨疾病復發問題，目前雖有足夠的實證支持對移植後復發高風險族群使用 BV 可顯著降低復發率¹⁷，但現實問題在於未來健保可能會對此設限，不給付同一病人在移植前後均使用 BV，這會大幅影響臨床醫師的決策方向，因此日後勢必得仔細比較 BV 作為移植前救援治療與移植後鞏固治療的臨床效益。而針對 ASCT 後復發族群，傳統上最佳治療是異體造血幹細胞移植，雖然證據稍嫌不足，但已有研究顯示 BV 或 nivolumab 或許對這類病患也有效^{18,19}，至於以 BV 或抗 PD-1 抗體治療達到完全代謝性反應後，下一步是否該進行異體造血幹細胞移植仍存在爭議 (圖三)²⁰。

整體來說，在 ASCT 前達到完全代謝性反應對預後極為重要，使用包含 BV 在內的新藥有助於達成此目的；針對高風險病患，在 ASCT 後應積極採用鞏固治療以避免疾病復發，當疾病復發時 BV 也是標準療法之一，至於疾病再度



圖三．自體移植後復發 Hodgkin Lymphoma 治療流程圖

緩解後是否應進行異體造血幹細胞移植，目前尚無共識。

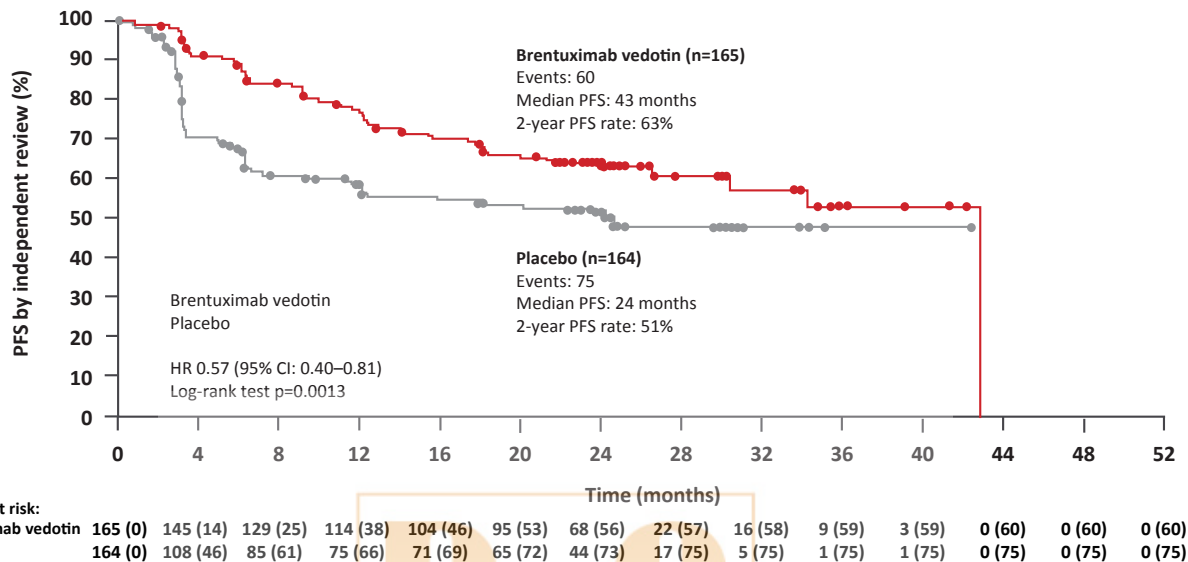
接受第一線治療後一年內復發、有淋巴結外侵犯者，這些病人經救援治療分別達到完全反應、部分反應 (partial response, PR) 或穩定疾病 (stable disease, SD)，均在 ASCT 後被隨機分組使用十六個療程的 BV 鞏固治療或安慰劑¹⁷。

伍、高風險何杰金氏淋巴瘤患者自體周邊造血幹細胞移植後鞏固治療策略

ASCT 是 HL 在第一線治療後復發的標準治療，我們已知諸多風險因子會使 ASCT 後疾病復發的機率上升，為避免這種情形，臨床上除了可在 ASCT 前加強疾病控制外，在移植後也應善用新藥物進行鞏固治療。在第二期臨床試驗中復發或難治型 HL 病患在 ASCT 後對 BV 治療反應良好²¹，因此後續又舉行了第三期臨床試驗 AETHERA，這是一項雙盲、隨機分組、安慰劑對照試驗，評估在 ASCT 後以 BV 治療 HL 惡化風險較高之病患的療效和安全性¹⁷；試驗定義之高風險標準為：對第一線治療反應不佳、

Brentuximab Vedotin 鞏固療法對高風險病患之 PFS 改善成效顯著持久

近半數的受試者順利完成所有鞏固治療，試驗期間第一年每 3 個月追蹤一次影像檢查、第二年改為每半年一次；試驗結果顯示 BV 鞏固治療組的無惡化存活期顯著優於安慰劑組 (圖四)¹⁷，且這樣的差距在 3 年和 5 年的追蹤結果中仍舊持續存在^{11,22}。從次族群分析結果看來，不論受試者帶有哪一種高風險因子，BV 都能發揮顯著療效，且帶有較多風險因子的族群接受 BV 治療的效益也越趨明顯^{23,24}。在不良反應方



圖四 . AETHERA 試驗主要指標 (PFS) 結果

面，BV 似乎會比安慰劑產生較多的嗜中性球低下和周邊神經病變發生，前者會導致住院率增加，需稍加留意，但後者的嚴重度多半為一或二級，且 85% 的症狀會在調整用藥或停止治療後改善或消失，整體來說兩組的安全性表現差異不大¹⁷。

基本上 AETHERA 試驗可充分證實 BV 作為 ASCT 後鞏固治療的效果，但 AETHERA 試驗當初將先前曾接受 BV 救援治療的病人排除在外，時至今日卻有越來越多高風險病患曾在 ASCT 前接受過 BV 合併化療的救援治療，這群用過 BV 的病人是否仍適用 AETHERA 試驗的結論也是近來關注的議題。在幾個月前發表的何杰金與非何杰金氏淋巴瘤 ASCT 後維持性治療的共識文獻中，專家們認為符合 AETHERA 試驗定義的高風險病患即便在 ASCT 前曾接受過數個療程的 BV 治療，只要沒有觀察到對 BV 反應不佳的證據，仍可在移植後繼續接受 BV 鞏固治療²⁵，前後所有療程可達到與試驗相符的十六個週期，做臨床決策時不妨將此作法列為參考。

陸、臨床案例分享

案例三

一位被診斷出 HL stage 2 的 30 歲女性病患在接受六個療程的 ABVD 達到完全反應後繼續接受放射治療，一年五個月後在放射區域外出現首次復發，給予 dexamethasone + cisplatin + 高劑量 cytarabine (DHAP) 四個療程後僅達到部分緩解，隨後改用健保給付之 BV 救援治療，三個療程後成功達到完全緩解並進行 ASCT，移植後持續使用 BV 鞏固療法，目前病人仍每三到四週接受一次 BV 治療。關於使用 BV 的時機，根據現有的實證只能知道病患在完全反應狀態下進行移植的預後最理想，還沒有相關研究比較在 ASCT 前先使用 BV 與讓病人以高風險狀態接受 ASCT 後再接受 BV 鞏固治療的效果，我個人傾向相信現有證據，讓病患在 ASCT 前先接受 BV 治療，但若健保不給付，也只好直接做 ASCT。

案例四

一位 20 歲女性，初始症狀為發燒、夜間盜汗約 1 個月和過去 1 年內體重減輕 20 公斤，經診斷為 HL, stage 4，合併淋巴結外、脾臟、骨骼與骨髓侵犯。病患最早在兒科接受 prednisolone + cyclophosphamide + vincristine + methotrexate (COMP) + ABVD 時疾病持續惡化，之後改用 ESHAP，PET 追蹤影像仍顯示有多處殘餘腫瘤，雖然專家們普遍不建議，但當時還是在疾病活性尚高甚至惡化當下進行 ASCT。移植後 2 個月追蹤的 PET 影像顯示疾病再度復發，因此在移植後第 69 天給予 BV 救援治療，但仍無法阻止疾病持續惡化，接著依序以 gemcitabine、BV-ifosfamide + carboplatin + etoposide (ICE) 治療亦不見起色，最後決定進行異體造血幹細胞移植。移植過程波折不斷，病患在發生 GVHD、疑似肝靜脈阻塞性疾病 (veno-occlusive disease, VOD) 以及多重感染後死亡。

回顧整個過程，當時或許可嘗試在 ASCT 前或後，更早使用 BV。從現有的少量研究看來，BV 治療失敗後可考慮改用 gemcitabine、bendamustine 或免疫檢查點阻斷劑，但無惡化存活期都不理想，最多不超過十個月，也缺乏較大型、系統性的研究去比較不同治療的效果。截至目前為止，應如何處置 BV 治療失敗的 HL 病患還是臨床上的棘手難題之一。

參考文獻

1. Gallamini A, et al. *Haematologica*. 2014;99(6):1107-13.
2. Johnson P, et al. *NEJM*. 2016.
3. Borchmann P, et al. *Lancet*. 2018.
4. Casasnovas O, et al. *Lancet Oncol*. 2019.
5. Eichenauer DA, et al. *Ann Oncol*. 2018.
6. Chen R, et al. *BBMT*. 2014.
7. Moscovitz C, et al. *Lancet Oncol*. 2015.
8. LaCasce A, et al. *Blood*. 2018.
9. García-Sanz R, et al. *Ann Oncol*. 2019.
10. Herrera, et al. *ASH 2018* #1635.
11. Moscovitz CH, et al. *Blood*. 2018;132(25):2639-42.
12. Sureda A, et al. *Ann Oncol*. 2005;16(4):625-33.
13. Smeltzer JP, et al. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011;17(11):1646-52.
14. Damlaj M, et al. *Bone Marrow Transplant*. 2017;52(9):1342-4.
15. Kuruvilla J, et al. *Blood*. 2011;117(16):4208-17.
16. 2019 ASCO Education Book.
17. Moscovitz CH, et al. *Lancet*. 2015;385(9980):1853-62.
18. Gopal AK, et al. *Blood*. 2015;125(8):1236-43.
19. Younes A, et al. *Lancet Oncol*. 2016;17(9):1283-94.
20. Karl S. Peggs, *Blood Adv*. 2018.
21. Chen R, et al. *Blood*. 2016.
22. Sweetenham J, et al. *ASH 2015*, Poster presentation from Abstract #3172.
23. Walewski JA, et al. *ASCO 2015*, Poster from Abstract #8519
24. Sureda A, et al. *EBMT 2015*. Oral presentation 0112.
25. Kanate A, et al. *Lancet Oncol*. 2019.