

# 現今成人急性淋巴性白血病的治療發展

廖浚凱<sup>1</sup>

<sup>1</sup> 高雄長庚紀念醫院血液腫瘤科, 高雄, 臺灣

## 壹、ALL 基本介紹與分類

急性淋巴芽細胞白血病 (Acute Lymphoblastic Leukemia, ALL) 是白血病 (Leukemia) 的一種, 由於淋巴前驅細胞基因產生異常後, 發展為癌化細胞並開始惡性增生, 生成大量無功能的淋巴母細胞, 使得骨髓正常的造血細胞被異常快速生長分裂的淋巴母細胞所取代, 而導致造血功能喪失。目前造成此類疾病的真正原因仍未釐清, 但可能與年齡較長、暴露於放射線或某些化學物質、基因等有關<sup>1</sup>。

為了能提供 ALL 病人最有效的治療選擇, 隨著醫療科學的進步, 目前臨床上會根據病人疾病之免疫表現型 (immunophenotyping)、細胞遺傳學 (cytogenetics) 或分子遺傳學 (molecular genetics) 來進行分類。上述分類中, 又以免疫表現型的分類最廣為人知, 大致上可以依據癌化的淋巴細胞來源分為: B-cell ALL 以及 T-cell ALL, 其中以 B-precursor phenotype 最為常見, 約占了所有 ALL 的 80%<sup>2</sup>。

此外如前文所述, ALL 是由於淋巴細胞基因產生異常而導致的, 因此在細胞遺傳學上,

藉由偵測特定染色體的異常, 可以提供臨床醫師來選擇適當的治療方案以及作為預後預測因子。此外, ALL 在成人與小孩間, 常見的基因異常種類有很大的差異, 在成人的 ALL 中十分常見, 並且對治療選擇及預後預測很重要的基因為 t(9;22) BCR/ABL1 translocation (Philadelphia chromosome, Ph), 約有 1/4 的成人 ALL 屬於此類<sup>3</sup>。

在流行病學方面, 於其他血液腫瘤疾病相比, ALL 的盛行率與發生率並不算常見, 全世界的發生率約為每十萬人有 1 到 4.5 人, 其中男性的發生率略高於女性<sup>4-6</sup>。而在台灣的資料方面, 與日本數值相近, 根據 2014 年我國癌症登記年報顯示, ALL 佔該年全體血液腫瘤發生案例約 11%, 發生率約為每年每十萬人有 1~1.5 人, 同樣男性發生率略高於女性。而在年齡分布上, 台灣地區 ALL 患者多為年輕族群, 平均年齡約為 20 幾歲。進一步看年齡發生率, 以 2004 年的資料為例, 年齡別發生率以 20 歲以下為最高, 成年人發生率較低, 但在 50 歲以上的中老年人又會有一個高峰。

通訊作者: 廖浚凱 醫師  
電話: 886-7-731-7123  
地址: 833 高雄市鳥松區大埤路 123 號

## 貳、ALL 常見臨床症狀與診斷工具

ALL 臨床上的表徵多半為無特異性症狀且可能突然急遽發生，但也有可能是潛在性逐漸發作。初期常見症狀有：發燒、虛弱、食慾不振、呼吸急促、反覆感染、肌肉及骨骼異常疼痛等，由於上述症狀非常類似感冒或流感，因此在初期時常會被忽略或當作一般感冒處理，等發現有異常出血或是淋巴腫塊出現在胸、頸或腹部時，才會有警覺並進行血液學檢查進而確診。

在 ALL 的診斷上，當有疑似 ALL 的新個案前來看診時，除了詳細的病史詢問與生理檢查外，血液檢查也是基本必備的項目，ALL 病人在血液檢查中可以發現，除了 blast cell 外其他正常的血球細胞比例非常低，血液抹片中也可以看到明顯大量的淋巴芽細胞，細胞型態也會與 AML 有所差別。AML 的淋巴芽細胞一般較大，並且可清楚看見有一顆顆的 granule 包覆其中，但 ALL 的細胞較為小顆，細胞核質比也較大。除此之外，也常會發現病人可能有數個淋巴結異常腫大，或是肝脾腫大這類的 extramedullary disease。當病人有上述異常狀況發生時，此時仍無法確診為 ALL，必須透過骨髓檢查，進一步分析骨髓液內的細胞狀況才能進行確診。在骨髓液的分析上，首先會使用流式細胞儀 (Flow cytometry) 與免疫組織染色 (immunohistochemistry) 來判別病人為哪一種免疫表現型的 ALL 或是是否為 AML。在確認 ALL 的免疫表現型後，會進一步進行基因與染色體分析，以辨別病人是因為哪一對染色體的基因異常而發病，可以有助於辨別病人為高風險或是低風險的病人，風險的高低會直

接影響到後續治療方法的選擇。前文所提到的 t(9;22) BCR/ABL1 translocation (Philadelphia chromosome, Ph) 就是一個很重要的檢測重點與治療過程中的追蹤工具，若病人有此基因突變，除了代表是高風險外，此類病人的癌細胞較難根除，未來也容易出現 minimal residual disease (MRD)。此外，透過聚合酶連鎖反應 (Polymerase chain reaction, PCR) 此一生物技術也可偵測到更細微的基因改變。

另外，由於 ALL 癌化的淋巴芽細胞較小，容易穿過血腦障壁入侵到腦部，因此腦脊髓液 (Cerebrospinal fluid, CSF) 的檢查也是必須進行的，未來在進行治療時，經脊髓鞘內注射化學藥物 (intrathecal injection, IT) 是必要的治療，以預防癌化細胞侵犯腦部。

## 參、目前 ALL 治療現況

在進行 ALL 的治療前，首先會根據病人年齡、白血球數以及基因變異狀況等預後因子，將病人分為低風險、中風險以及高風險的病人 (表一)。治療部分主要可以分為三個階段，首先會進行 1-2 個月的誘導性治療 (Induction therapy)，目標是達到 complete remission (CR)；接著進行 4-6 個月的鞏固期 (Consolidation)，目標是清除所有殘存在病人體內的些微的癌化淋巴細胞達到 MRD negative；最後以低劑量的化學藥物持續治療 2-3 年作為維持治療 (Maintenance therapy)。此外，所有病人也會進行 IT 治療預防癌化細胞侵犯腦部。

目前 ALL 的藥物治療方面仍以化學治療為主，並且化療配方在各國間不同，治療指引也

有所差異。常使用合併化學療法如 GMALL、GRALL、CALGB、CCG-1961 或 Hyper-CVAD 等療程，然而 Ph+ 的病人比起 Ph- 者多了 imatinib mesylate 或 dasatinib 等酪氨酸激酶抑制劑 (tyrosine kinase inhibitor) 之選擇<sup>1</sup>。除此之外，在施打劑量上也會隨年紀不同而有差異，一般來說年輕的病人對藥物副作用的耐受性較高，會與幼兒的 ALL 類似，施打較高劑量的化學藥物，老年人則反之。近年來有許多文獻支持 MRD 與後續疾病復發的關聯性，顯示即使病人在治療初期出現 CR，可能仍有些微癌化細胞殘存體內只是在骨髓液抹片上看不到，這些細胞在未來幾年後可能會突然增生導致疾病的復發，因此 MRD negative 現在也成為治療關注的焦點。目前建議，在開始治療後 15 天評估是否有達到 MRD negative 來決定後續療程。

除了藥物治療外，Ph+ 以及 Ph- 但一直無法達到 MRD negative 的病人，這兩類病人的預後較差並且有很高復發的機會，因此上述兩種病人且年齡在 65 歲以下，會建議進行造血幹細胞移植 (hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)。不過目前在治療上遇到的困境是化學療法的副作用較大，但標靶藥物方面，目前僅有 Ph+ 的病人有酪氨酸激酶抑制劑 (tyrosine kinase inhibitor) 此類標靶藥物可以選擇，ALL 病人臨床上可以使用的生物製劑相當稀少。其次，即使病人考慮進行造血幹細胞移植 (hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)，但由於這些預後較差或對化學療法反應不佳的頑固型 (refractory) 病人，無法在治療後達完全緩解 (complete response) 以接受 HSCT，或是那些復發 (relapse) 的病人在適當的骨髓捐贈者到來前，沒有藥物能抑制疾病的惡化。

Risk category	Prognostic factors
Low risk	Patients with Ph-negative ALL <ul style="list-style-type: none"> <li>● Age <math>\leq</math> 35 years and WBC count <math>\leq</math> 30 x 10<sup>9</sup>/L</li> <li>● Cytogenetic subgroups: del(9p); high hyperdiploidy (51–65 chromosomes)</li> </ul>
Intermediate risk	Patients with Ph-negative ALL <ul style="list-style-type: none"> <li>● Age &gt; 35 years or WBC count &gt; 30 x 10<sup>9</sup>/L</li> </ul>
High risk	Patients with Ph-negative ALL <ul style="list-style-type: none"> <li>● Age &gt; 35 years and WBC count &gt; 30 x 10<sup>9</sup>/L</li> <li>● Cytogenetic subgroups: t(4,11) MLL translocation; t(8,14); complex karyotype (<math>\geq</math> 5 chromosomal abnormalities); low hypodiploidy (30–39 chromosomes)/near triploidy (60–78 chromosomes)</li> </ul> Patients with Ph-positive ALL

MLL = mixed lineage leukemia; Ph = Philadelphia; WBC = white blood cell

**表一 . Risk stratification in adults with B-cell ALL based on patient- and disease-related prognostic factors at diagnosis<sup>7,8</sup>**

## 肆、ALL 治療的突破：免疫療法<sup>9,10</sup>

在癌症治療的領域中，近幾年來免疫療法越來越受到重視，過去研究顯示 T 細胞中的胞殺性 T 細胞 (cytotoxic T cell) 除了能消滅受病毒感染的細胞外，還可以藉由其表面的 TCR (T-cell receptor) 來辨識並結合癌細胞表面的 MHC-I (major histocompatibility complex I)，並在其他細胞激素的幫助下，釋放出如 perforin 等物質致使癌細胞分解或凋亡。雖然胞殺性 T 細胞能夠藉由上述機轉殺死癌細胞，但癌細胞也會藉由不表現 MHC-I、改變細胞表面抗原 (antigen) 的多肽、分泌拮抗 T 細胞的物質 (如 TGF-β)……等方法來避免被胞殺性 T 細胞辨識或抑制其活化。

利用上述概念的治療方法，其中之一為 CAR-T cell (Chimeric antigen receptor T-cell) 療法，此一治療概念為取出病人自體的 T-cell 後，在體外加以訓練使其可以辨識病人的癌化細胞，之後送入體內進行對抗，由於 T-cell 是從病人自體而來，所以不會攻擊癌細胞以外的正常細胞，相較化學療法副作用較小。

另一種全新機轉藥物，Blinatumomab，即是利用上述免疫療法的概念，並且在藥物設計上突破過去較為人熟悉的單株抗體的模式，為一「雙特異性 T 細胞銜接系統 (BiTE)」的全新設計，分別由兩個單鏈抗體 (single-chain antibodies; scFvs) 的變異區，藉由一 15 個胺基酸之彈性連結 (flexible linker) 串聯而成的蛋白藥物，其中一端 scFv 1 可與惡性 B 細胞的 CD19 結合，另一端 scFv 2 則對 T 細胞的 CD3 有高親和力，因此 blinatumomab 具有雙特異性 (bisppecific) 特徵，

能同時銜接胞殺 T 細胞和惡性 B 細胞來幫助其辨識，並且同時活化胞殺 T 細胞形成溶解突觸 (cytolytic synapse) 進一步破壞惡性 B 細胞，故其又稱作 T 細胞銜接者 (T-cell engager)。

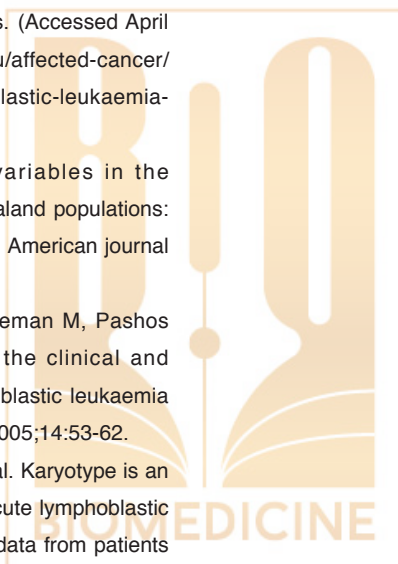
在 2017 年有一篇開放式隨機分派多國多中心的第三期臨床試驗發表在 NEJM 上<sup>11</sup>，以 2:1 的方式進行隨機分派，比較復發 / 頑固型的 Ph(-) B cell ALL 病人在使用 blinatumomab 與傳統 chemotherapy (FLAG, HDAC, HD-MTX, clofarabine) 後，整體存活期上的差異。試驗結果顯示，使用 blinatumomab 組的整體存活期中位數達到 7.7 個月，而 chemotherapy 組則只有 4.0 個月，兩組有非常顯著的差異。在次族群分析方面，無論以年齡、過去曾使用到第幾線援助性化學治療、是否有接受過移植或是 bone-marrow blast 比例等方面，皆可以看到 blinatumomab 組有較好的存活表現或是較高的緩解率 (remission Rate)。若分析 CR 的比例，blinatumomab 有 33.6% 而傳統 chemotherapy 組則只有 15.7%。在安全性表現方面，兩組發生藥物不良反應的比例十分接近，chemotherapy 組同樣也會發生 neutropenia 等不良反應。

## 伍、結語

隨著近年來基因檢測技術的進步、MRD negative 與治療關聯性的重視以及近年免疫療法的問世，都對 ALL 的治療有很大的變革與進步。blinatumomab 的問世也為 ALL 的治療燃起新的希望，相信在未来也將有更多臨床試驗來支持 Blinatumomab 在其他類型 B cell ALL 的療效，希望未來能為 B cell ALL 的治療上帶來重大的變革。

## 參考文獻

1. Alvarnas JC, Brown PA, Aoun P, et al. Acute Lymphoblastic Leukemia, Version 2.2015. Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN 2015;13:1240-79.
2. Leukemia – Acute Lymphocytic (Adults). (Accessed March 23, 2015, at <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003109-pdf.pdf>.)
3. Pui C-H, Jeha S. New therapeutic strategies for the treatment of acute lymphoblastic leukaemia. Nature reviews Drug discovery 2007;6:149.
4. Acute lymphoblastic leukaemia statistics. (Accessed April 7, 2015, at <http://canceraustralia.gov.au/affected-cancer/cancer-types/leukaemia/acute-lymphoblastic-leukaemia-statistics>.)
5. Tracey MC, Carter JM. Ethnicity variables in the incidence rates of leukemias in New Zealand populations: Implications for stem-cell transplantation. American journal of hematology 2005;79:114-8.
6. Redaelli A, Laskin B, Stephens J, Botteman M, Pashos C. A systematic literature review of the clinical and epidemiological burden of acute lymphoblastic leukaemia (ALL). European journal of cancer care 2005;14:53-62.
7. Moorman AV, Harrison CJ, Buck GA, et al. Karyotype is an independent prognostic factor in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): analysis of cytogenetic data from patients treated on the Medical Research Council (MRC) UKALLXII/ Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 2993 trial. Blood 2007;109:3189-97.
8. Rowe JM, Buck G, Burnett AK, et al. Induction therapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: results of more than 1500 patients from the international ALL trial: MRC UKALL XII/ECOG E2993. Blood 2005;106:3760-7.
9. Offner S, Hofmeister R, Romaniuk A, Kufer P, Baeuerle PA. Induction of regular cytolytic T cell synapses by bispecific single-chain antibody constructs on MHC class I-negative tumor cells. Molecular immunology 2006;43:763-71.
10. Friberg G, Reese D. Blinatumomab (Blinicyto®); lessons learned from the bispecific t-cell engager (BiTE®) in acute lymphocytic leukemia (ALL). Annals of Oncology 2017:mdx150.
11. Kantarjian H, Stein A, Gökbuget N, et al. Blinatumomab versus chemotherapy for advanced acute lymphoblastic leukemia. New England Journal of Medicine 2017;376:836-47.



生物醫學  
BIOMEDICINE JOURNAL