更正啟事

《生物醫學》第十卷第四期，『台灣目前急性淋巴性白血病的治療發展及挑戰』一文，屬於研討會演講精要彙編，由與會之本刊醫學編輯根據研討會相關主題演講內容，於會後整理演講內容並查詢相關文獻編寫之。

因本刊編輯部作業疏漏造成以下錯誤，
一、於未確認演講者台大醫院血液科黃懷萱醫師意願下，將其署名為本文之第一及通訊作者。致使其在未確認內容下文章即被刊行。
二、本文圖一之台大醫院歷年 ALL 患者細胞學型態圖表與台大醫院血液科黃懷萱醫師原始圖表有誤。

經台大醫院血液科黃懷萱醫師告知未有意願擔任本文作者，並希望本刊撤除文章中台大醫院歷年 ALL 患者所有之統計數據及治療案例分享，編輯部業將全文修改如後，特此告知。

編輯部並對本次造成台大醫院血液科黃懷萱醫師造成之困擾，致上誠摯歉意。

BIOMEDICINE
生物醫學
BIOMEDICINE JOURNAL

特約專題

急性淋巴性白血病的治療發展及挑戰

黃世宗 [1,2]、白書睿 [1,2]

[1] 生物醫學編輯部 , 台北 , 台灣

[2] 台大藥學臨床研究所 , 台北 , 台灣

壹、前言

急性淋巴芽細胞白血病 (Acute Lymphoblastic Le ukemia, ALL) 是白血病 (Leukemia) 的一種，由於淋巴細胞的惡性增生，使得骨髓正常的造血細胞被異常快速生長分裂的癌細胞所取代而導致造血功能喪失，臨床上的表徵多半為非特異性症狀且可能突然急遽發生，如：發燒、虛脫、肌肉及骨骼異常疼痛及出血等。目前造成此類疾病的真正原因尚不清楚，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 [1]。

為了根據不同 ALL 患者提供有效的治療選擇，臨床上會根據患者疾病之免疫表現型 (immunophenotyping)、細胞遺傳學 (cytogenetics) 或分子遺傳學 (molecular genetics) 來進行分類。其中一具免疫表現型的分析可以將急性淋巴芽細胞白血病分為：precursor B-cell ALL、mature B-cell ALL 以及 T-cell ALL，其中在 precursor B-cell ALL 中又以 B-precursor phenotype 最為常見；而在細胞遺傳學上，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，其中以費城染色體 (Philadelphia chromosome, Ph) 轉位 t(9;22) BCR/ABL1 translocation 最為人熟知，目前急性淋巴芽細胞白血病治療上仍以化學治療為首，常使用合併化學療法如 FLAG-Ida 或 Hyper-CVAD 等療程，然而 Ph+ 的患者比起 Ph- 者多了 imatinib mesylate 或 dasatinib 等酪氨酸激酶抑制劑 (tyrosine kinase inhibitor) 之選擇 [1]。

台灣地區急性淋巴芽細胞白血病流行病學數據中顯示，近十年來平均每年有 200 名左右的 ALL 患者，性別分布方面男女比例分布接近，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。以 2014 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 50-60 歲以上的中老年人又會有一個高峰。

貳、目前急性淋巴芽細胞白血病治療的挑戰

目前急性淋巴芽細胞白血病的治療仍以化學治療為主，常使用合併化學療法如 FLAG-Ida 或 Hyper-CVAD 等療程，然而此類治療仍不可避免一些難以承受的副作用，但標靶藥物方面，目前僅有費城染色體陽性的患者有 imatinib mesylate 或 dasatinib 等酪氨酸激酶抑制劑

通訊作者： 黃世宗 藥師
地址：100 台北市中正區忠孝東路二段 14 號二樓
電話：886-2-23512311

(tyrosine kinase inhibitor) 可以選擇，急性淋巴芽細胞白血臨床上可以使用的標靶藥物相當稀少。

其次，在疾病獲得控制後，會考慮讓患者進行異體骨髓移植 (Allogeneic- bone marrow transplant, Allo-BMT)。而目前治療上的挑戰為對化學療法反應不佳的頑固型 (refractory) 患者，無法達到完全緩解 (complete response) 以接受異體骨髓移植，或是復發 (relapse) 患者沒有藥物能抑制疾病的惡化。

一旦復發 Ph(-) 的 B cell ALL 的患者僅有九個月的中位存活期，Ph(+) 的患者雖可以使用 imatinib mesylate 或 dasatinib 等標靶藥物，但中位存活期也僅有 15 個月。其中若未曾接受骨髓移植，而復發後疾病有機會獲得控制而能進行骨髓移植者，無論是 Ph(+) 或 Ph(-) 的患者都有機會可以獲得較長的整體存活期。因此，針對這群疾病復發的患者，若能有藥物能幫助他們在等到適當的骨髓捐贈者前控制病情，便能有更多機會延長存活時間。

參、全新機轉藥物的問世：Blinatumomab[2,3]

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 細胞中的細胞毒性 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 class I (major histocompatibility complex class 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。雖然細胞毒性 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 class I、改變細胞表面抗原 (antigen) 的多肽、分泌拮抗 T 細胞的細胞素 (如 TGF-β) 等方法來避免被細胞毒性 T 細胞辨識或抑制其活化。因此藥物設計上，若能從此點著力，設計能幫助細胞毒性 T 細胞活化並辨識癌細胞的藥物，便能利用人體自身的免疫反應達到殺死癌細胞的效果。

Blinatumomab 此一藥物便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 CD3ε 有高親和力，因此 blinatumomab 具有雙特異性 (bispecific) 特徵，能同時銜接細胞毒性 T 細胞和惡性 B 細胞來幫助其辨識，並且同時活化細胞毒性 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)。

Blinatumomab (Blincyto®) 於 2014 年 12 月成功獲得美國食品藥物管理署核准使用於「費城染色體陰性、復發型或頑固型 B 細胞前驅因子之急性淋巴芽細胞白血病之成人病患」，為 ALL 治療上一個重大突破，同時也是目前極其少數能使用在費城染色體陰性 B 細胞急性淋巴芽細胞白血病的生物製劑，為這一類患者或是復發型或頑固型的患者的藥物治療上帶來一線曙光，必且爭取更多等待骨髓移殖的時間。以下將詳細介紹 blinatumomab 的臨床試驗數據。

生物醫學 BIOMEDICINE JOURNAL

肆、Blinatumomab 相關臨床試驗數據之回顧 [4-6]

2014 年 Topp 等人發表在 journal of clinical oncology 的一篇開放式多國多中心的探索性第二期臨床試驗 (Open-label, multicenter, exploratory phase 2 study)，探討 binatumomab 用於復發型 / 頑固性的 B 細胞前驅因子之急性淋巴芽細胞白血病患者的療效，並以兩個療程後完全反應 (complete response, CR) 或是完全反應伴隨部分血液相復原 (complete response with partial hematologic recovery, CRh) 作為首要試驗終點 (primary endpoint)。首先於試驗之劑量探索階段 (dose-finding Stage)，分別將受試者隨機分派到 15 μg/m2/d、5-15 μg/m2/d、5-15-30 μg/m2/d 三個組來探索 binatumomab 的合適治療劑量，最終因 5-15 μg/m2/d 安全性及療效較優異，因此在延續階段 (extension Stage) 中，便以 5-15 μg/m2/d 作為治療劑量來進行收案，最後收案 36 位患者，其中有兩位費城染色體陽性患者，年齡中位數 32 歲。

療效方面，共有 69 % 的患者在使用兩個療程的 blinatumomab 後可以成功達到完全反應或完全反應伴隨部分血液相復原，進一步分析這些患者的疾病狀況，大多是先前曾達到完全反應並且是第一次復發，這類患者在使用 binatumomab 有較高比例能成功達到完全反應或完全反應伴隨部分血液相復原，然而過去曾接受過兩線以上救援性化學治療（Salvage chemotherapy）或是頑固型的患者，則反應則相對較差，只有不到一半的患者可以達到完全反應或完全反應伴隨部分血液相復原。接著分析達到完全反應或完全反應伴隨部分血液相復原的患者其微量殘存疾病 (minimal residual disease, MDR) 狀況，在第一個療程結束後在 25 位完全反應或完全反應伴隨部分血液相復原的患者中有 18 位能達到無微量殘存疾病，第二個療程結束則再多增加一成左右，至三個療程結束時共有約九成的患者能達到無微量殘存疾病。

雖然此篇研究的首要試驗終點並非總體存活期，但在數據中看到依據統計上 censoring 計算的不同，以 no censoring of aHSCT 來計算的話，從存活期中位數有 9.8 個月；若以 censoring of aHSCT 來計算則能達到 14.9 個月，另外無復發存活期 (relapse-free survival) 則有 7.6-7.9 個月左右。

由於上述的第二期臨床試驗獲得顯著成功，因此進行另一個收案人數較多，同樣為開放式多國多中心的單臂 (Single-arm) 第二期臨床試驗，並在 2015 年發表在 Lancet Oncology 上。此試驗共收了 189 位患者，年齡分布從 18 到 79 歲都有，三成左右的患者過去曾接受過移植，並且有 69 % 左右的患者骨髓芽細胞 (bone-marrow blast) ≥ 50%。雖然此一試驗患者比起上一篇的治療狀況較為後線，但仍有 43 % 的患者在兩個療程後達到完全反應或完全反應伴隨部分血液相復原，進一步分析這群患者，其中有 82 % 達到無微量殘存疾病、40 % 過去沒有接受移植的患者在接受此藥物之後獲得移植的機會。在次族群分析方面，發現骨髓芽細胞小於 50% 的患者達到完全反應或完全反應伴隨部分血液相復原的比例較高，其他如年齡、性別方面則沒有看到有顯著差異。存活分析方面，此一試驗的患者整體存活期中位數為 6.1 個月，無復發存活期則有 5.9 個月左右。安全性部分，藥物不良反應也都為急性淋巴芽細胞白血病患者患者常見的如：嗜中性球低下、貧血

生物醫學 BIOMEDICINE JOURNAL

等，或是一些這類患者常見的感染症，在此篇試驗中最後有 28 位患者死亡，大部分都是感染造成。

而第三期臨床試驗則在 2017 年發表於 NEJM，以 2:1 的方式進行隨機分派，比較復發 / 頑固型的費城染色體陰性急性淋巴芽細胞白血病患者在使用 blinatumomab 與傳統化學治療 (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，而化學治療組則只有 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、使否有接受過移植或是骨髓芽細胞比例等方面，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)。若分析完全反應的比例，blinatumomab 有 33.6 % 而傳統化學治療組則只有 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，化學治療組同樣也會發生嗜中性球低下等不良反應。

陸、結語

B 細胞急性淋巴芽細胞白血病在過去的標靶治療藥物選擇非常稀少，復發或頑固型患者常常會面臨無藥可用的狀況；另一方方面，雖然移植後有疾病長期緩解的機會，但這群患者常常面臨沒有藥物能幫助他們延長存活時間，以等到適當的移植配對。Blinatumomab 此一全新機轉的免疫療法藥物，在過去幾個臨床試驗中使用在復發或頑固型的患者有優異的治療效果，並且在安全性方面亦優於傳統化療，此一藥品的問世無非是 B 細胞急性淋巴芽細胞白血病的一道曙光，希望未來能為 B 細胞急性淋巴芽細胞白血病的治療上帶來重大的變革。

參考資料

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. 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.
3. Friberg G, Reese D. Blinatumomab (Blincyto®); lessons learned from the bispecific t-cell engager (BiTE®) in acute lymphocytic leukemia (ALL). Annals of Oncology 2017:mdx150.
4. Topp MS, Gökbuget N, Zugmaier G, et al. Phase II trial of the anti-CD19 bispecific T cell–engager blinatumomab shows hematologic and molecular remissions in patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia. Journal of Clinical Oncology 2014;32:4134-40.
5. 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.
6. Topp MS, Gokbuget N, Stein AS, et al. Safety and activity of blinatumomab for adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia: a multicentre, single-arm, phase 2 study. The Lancet Oncology 2015;16:57-66.

生物醫學 BIOMEDICINE JOURNAL