VOLUME
11

生物醫學
BIOMEDICINE JOURNAL

醫學特刊

2018 年 09 月 01 日 發行

- 成人急性淋巴性白血病治療新進展
- 雙特異性T細胞銜接系統於急性淋巴性白血病之應用
- 台灣目前急性淋巴性白血病的治療發展及挑戰
- 現今成人急性淋巴性白血病的治療發展
- Blinatumomab 臨床試驗介紹暨治療經驗分享
- 成人急性淋巴性白血病治療發展歷史與挑戰

ISSN 1999-9364
9 971999 936007

特約專訪

成人急性淋巴性白血病治療新進展

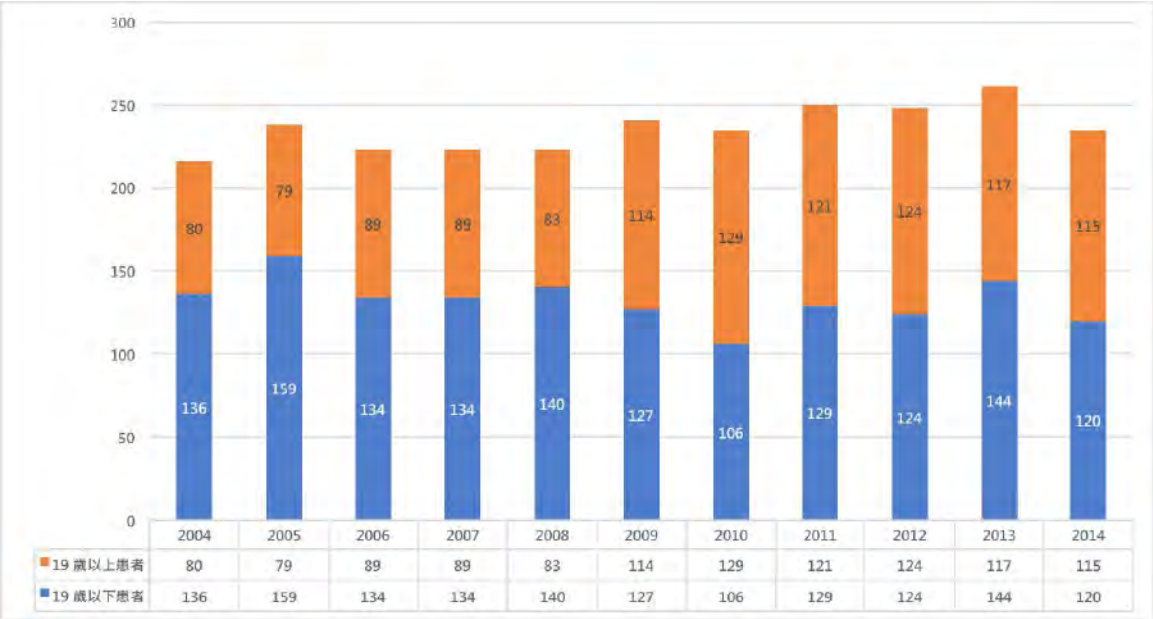
李欣學 [1]

[1] 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

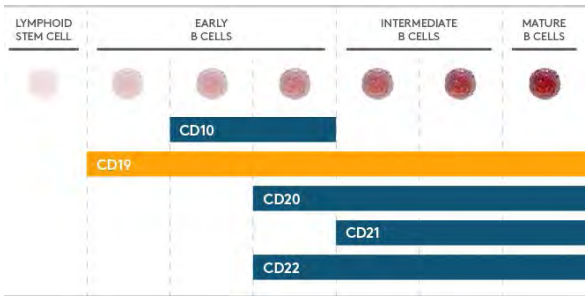
根據國民健康署癌症登記資料顯示，2014 年新診斷的急性淋巴性白血病患者共有 235 名，其中 19 歲以上患者共 115 名；將過去十年癌登資料整理如圖一，可發現雖然急性淋巴性白血病總患者數並未顯著增加，但成年人的患者比例卻有增加的趨勢。這也表示對於這些成人急性淋巴性白血病患者而言，有其臨床治療上的迫切性。

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病患，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癌細胞表面抗原 (如 CD19, CD20, CD22) 的抗體，與傳統化學治療處方併用。例如在治療 B 細胞淋巴癌效果十分卓越的 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。

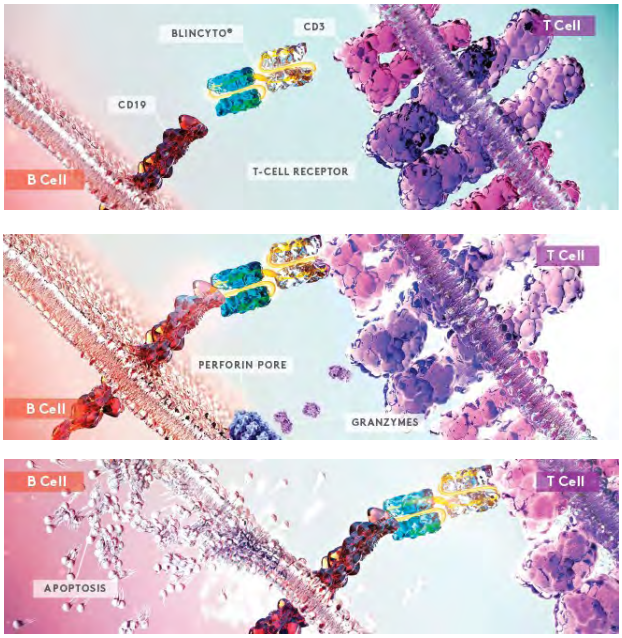
另一類利用自身 T 細胞的免疫治療方式則是接下來要介紹的雙特異性抗體 (bispecific antibody)

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。



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

在臨床上使用 Blinatumomab 時 需要注意幾個副作用。

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 Propris 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

特別專題

雙特異性 T 細胞銜接系統於急性淋巴性白血病之應用

Matthias Klinger[1]、葉秉陽[2]、黃世宗[3,4]、白書睿[3,4]、許樂仁[3]

[1] Amgen Research (Munich), 慕尼黑 , 德國
[2] Amgen Drug Product Technology, Process Development
[3] 生物醫學編輯部 , 台北 , 台灣
[4] 台大藥學臨床研究所 , 台北 , 台灣

壹、前言

根據國民健康署 2014 年癌症登記年報共有 2,092 新診斷白血病個案，其中急性淋巴芽細胞白血病 (acute lymphoblastic leukemia, ALL) 共有 235 人，佔白血病發生個案數 11.23%1。急性淋巴芽細胞白血病根據免疫表現型 (immunophenotyping) 分析可分為 3 種亞型—B 細胞前驅因子亞型 (precursor B-cell ALL)、成熟 B 細胞亞型 (mature B-cell ALL)、T 細胞亞型 (T-cell ALL) 等。2014 年癌症登記年報顯示該年有 235 個急性淋巴芽細胞白血病個案，其中有 223 個案 (94.89%) 接受化學治療[1]，顯示急性淋巴芽細胞白血病仍以化學治療為首，而臨床上常使用合併化學療法如 FLAG-Ida 或 Hyper-CVAD 等療程，此類治療選擇仍不可避免一些難以承受的副作用。而若針對非化學治療的藥物，除費城染色體呈陽性 (Philadelphia +) 的病人有 imatinib mesylate 或 dasatinib 等酪氨酸激酶抑制劑 (tyrosine kinase inhibitor) 之選擇，臨床上可用於急性淋巴芽細胞白血病之生物製劑或標靶藥物仍佔少數。

急性淋巴芽細胞白血病的治療在 2014 年底出現重大的突破，由生技公司 Amgen 開發的生技藥物 blinatumomab (Blincyto®)，於該年 12 月成功通過美國食品藥物管理局 (USFDA) 之核准，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」。Blinatumomab 為一種「雙特異性 T 細胞銜接系統 (bispecific T-cell engager；BiTE)」藥物，藉由引導並激活細胞毒性性 T 細胞 (cytotoxic T cell)，使其成功辨識體內惡性 B 細胞，呈現高度的抗急性淋巴芽細胞白血病活性。除美國核准之外，歐洲藥物管理局 (EMA) 及台灣食品藥物管理署 (TFDA) 分別於 2015 年 12 月和 2017 年 2 月核准使用於相同的適應症[2]。

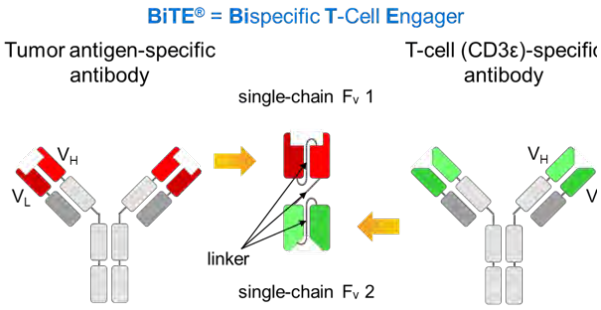
貳、BiTE 機轉與 Blinatumomab 藥物介紹

近幾年來免疫系統在治療癌症的角色越來越受到重視，研究顯示 T 細胞中的細胞毒性 T 細胞 (cytotoxic T cell) 除了負責消滅受病毒感染的細胞、受損的細胞外，也能消滅癌細胞，其表

通訊作者：許樂仁 藥師
電話：886-2-2351-2311
傳真：886-2-2351-2391
地址：100 台北市中正區忠孝東路 1 段 14 號 2 樓

面的 TCR (T-cell receptor) 藉由和癌細胞表面的 MHC class I (major histocompatibility complex class I) 結合，並在某些細胞激素的刺激下，能釋放出如 perforin 等物質致使癌細胞分解或凋亡。然而癌細胞可以藉由多種方式躲避 T 細胞的迫害，如不表現 MHC class I、改變細胞表面抗原 (antigen) 的多肽、分泌拮抗 T 細胞的物質 (如 TGF-β)、表現抑制 T 細胞的 ligands (如 PD-L1) 等，所以若一藥物可同時激活 T 細胞並辨識癌細胞，應能有效地消滅癌細胞。

Blinatumomab 對抗急性淋巴芽細胞白血病惡性 B 細胞的方法與過去傳統化療的毒性機轉截然不同，blinatumomab 是一生物製劑，但和較為人熟悉的單株抗體 (monoclonal antibody) 不太一樣，如圖一所示，blinatumomab 屬於「雙特異性 T 細胞銜接系統 (BiTE)」，是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 可辨識惡性 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 (bispecific) 特徵，能藉由銜接細胞毒性 T 細胞和惡性 B 細胞，來活化細胞毒性 T 細胞形成溶解突觸 (cytolytic synapse)，並進一步破壞惡性 B 細胞，故其又稱作 T 細胞銜接者 (T-cell engager)[3]。



圖一 . 雙特異性 T 細胞銜接系統 (BiTE)[4]

Blinatumomab 的分子大小約 55 kDa，比起一般的抗體如 IgG1(~150 kDa) 要小，此特性賦予它較不易誘發體內抗體反應 (即低免疫原性)，並且在體內容易被代謝成胜肽與胺基酸，因此 blinatumomab 於人體血漿半衰期平均僅約 2.11 小時。由於半衰期短，又第一期臨床試驗顯示快速靜脈注射 (IV bolus) 無法達到抗癌 效果且容易產生神經毒性 [4]，因此 blinatumomab 須以連續靜脈輸注 (continuous IV infusion) 的方式投藥。半衰期短暫的特性使 blinatumomab 停藥後可快速排除體外，因此 blinatumomab 引起的不良事件通常能獲得較佳的處理，停藥後大致可以獲得不良事件的改善。

Blincyto® 產品包裝內含有兩瓶單劑量包裝小瓶，分別為黃蓋的 blinatumomab 藥品與紅蓋的 IV 溶液穩定劑 (intravenous stabilizing solution；IVSS)，IVSS 含有 polysorbate 80、lysine hydrochloride、trehalose dihydrate 等，可以幫助蛋白質在注射袋溶液中不往界面 (interface) 吸附，避免產生 bulk solution 與袋壁或液面的藥物濃度不同而造成連續輸注時劑量的不穩定。臨床上給藥和一般冷凍乾燥後的單株抗體不同，不可使用 IVSS 再釋 (reconstitution) blinatumomab 藥品，正確地配製方式如下：以注射用水再釋 blinatumomab，並以無菌操作法將 IVSS 注入 0.9% 氯化鈉注射液之輸液袋，再以無菌操作法將再釋後的 blinatumomab 注入含 0.9% 氯化鈉注射液和 IVSS 之輸液袋中，上述依照台大醫院藥劑部血液科臨床藥師彙整，以簡易流程圖示於圖二，再釋後之 blinatumomab 保存方法與期限則參照仿單示於表一。

圖二 . 簡示調配 blinatumomab 輸液袋 [5]

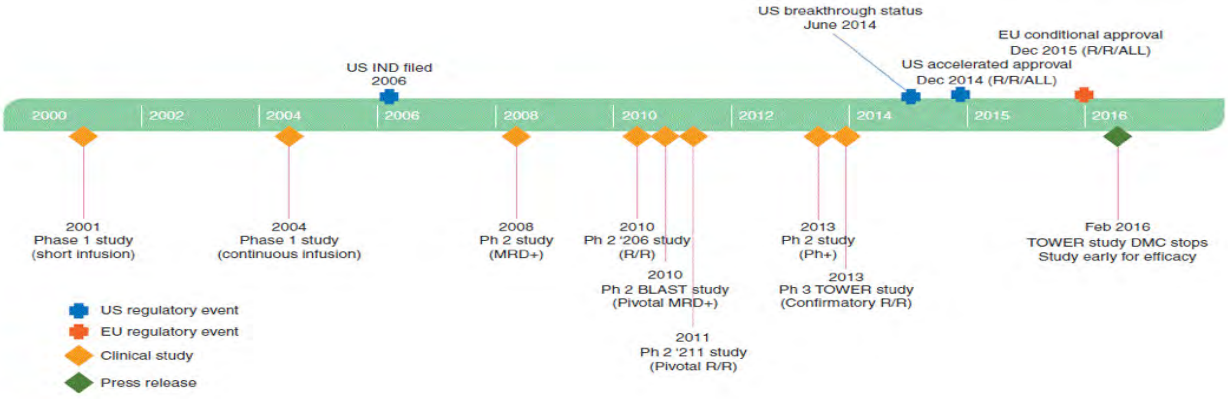
Blincyto® 小瓶再釋後最長存放時間		已調配好的 Blincyto® 輸液袋最長存放時間	
室溫 23° C to 27° C (73° F to 81° F)	冷藏 2° C to 8° C (36° F to 46° F)	室溫 23° C to 27° C (73° F to 81° F)	冷藏 2° C to 8° C (36° F to 46° F)
4 小時	24 小時	48 小時 *	8 天

表一 . 再釋後的 Blincyto® 小瓶與再釋完成的 Blincyto® 輸液袋可存放時間 [5]

* 貯存時間包含輸注時間。含 blinatumomab 輸液的 IV 袋若未依照表中規定的時間溫度貯存給藥，應直接丟棄，不可重新冷藏存放。

Blinatumomab 為使用基因工程技術藉中國倉鼠卵巢細胞 (CHO cells) 生產之蛋白質藥物，製程及品質控制程序複雜，其藥物發展過程如右圖三所示。這一類的新穎生技藥品開發時間長，技術門檻較高，同時品質的管控相較小分子化合物困難，且易受外界影響蛋白質安定性，故其不僅需要大量資金挹注於藥物開發及發展，上市後的製造成本通常也較高。

Blinatumomab 為使用基因工程技術藉中國倉鼠卵巢細胞 (CHO cells) 生產之蛋白質藥物，製程及品質控制程序複雜，其藥物發展過程如圖三所示。這一類的新穎生技藥品開發時間長，技術門檻較高，同時品質的管控相較小分子化合物困難，且易受外界影響蛋白質安定性，故其不僅需要大量資金挹注於藥物開發及發展，上市後的製造成本通常也較高。



圖三 . Blinatumomab (Blincyto®) 用於成人急性淋巴芽細胞白血病的藥品發展時間軸 [2]

為了確保這樣一個全新機轉的藥物在複雜的製程上依然能保有十分良好的品質，在發展 Blinatumomab 階段即將產品劃分成 drug substance 和 drug product 兩部分，並以 quality by design (QbD) 的概念應用於兩者品質的管控。QbD 和傳統的 quality by test (QbT) 不同，是在產品發展初期即以「開發出符合病人需求的產品」為目標，如右圖四所示，先進行「產品品質特徵評估 (Product Quality Attribute Assessment；PQAA)」以了解整個製程中有那些重要的品質管控點之後，依序建立「關鍵品質特徵 (Critical Quality Attributes；CQAs)」即在整個製程當中最重要的品質管控點，和「目標產品品質概況 (Quality Target Product Profile；QTPP)」，再以實驗設計 (Design of Experiment；DOE) 或即時製程分析技術 (Process Analytical Technology；PAT) 為輔，方可驗證並監控產品的開發方法。QbD 可有效提升藥品的品質，且能在初步發展階段即掌握分析方法。舉例而言，Blincyto® 的 QTPP 顯示蛋白質濃度屬 CQA，在接續的分析方法開發下發展出上述 IVSS 的設計，藉 IVSS 防止 blinatumomab 吸附於溶液界面而達到穩定的蛋白質濃度，使產品符合臨床面實際的需求。

未來在藥物發展上，將藉由 blinatumomab 成功的經驗和 BiTE 的概念驗證 (proof of concept) 為基礎，進一步設計含有抗體結晶區 (Fc) 的 BiTE 藥物，藉此延長 blinatumomab 之半衰期以期能達到每週給藥的頻率，提升病人用藥的方便性。而 BiTE 技術目前在 blinatumomab 成功問世之後，後續包括有用於治療急性骨髓性白血病 (Acute myeloid leukemia，AML)、多發性骨髓瘤 (Multiple myeloma, MM) 及其他固態腫瘤的 BiTE 藥物正如火如荼地在進行臨床試驗，期待這一個癌症免疫療法的分支能協助更多患者。

圖四 . 簡示以 QbD 策略的方法開發

參考文獻

1. 中華民國 103 年癌症登記年報 . 衛生福利部中央健康保險署 . Published 2017. Accessed August 28th, 2017.
2. Friberg, G.; Reese, D. Blinatumomab (Blincyto): lessons learned from the bispecific T-cell engager (BiTE) in acute lymphocytic leukemia (ALL). Ann. Oncol. 2017, 28, 2009–2012.
3. Offner, S.; Hofmeister, R.; Romaniuk, A.; Kufer, P.; Baeuerle, P. A. Induction of regular cytolytic T cell synapses by bispecific single-chain antibody construct on MHC class I-negative tumor cells. Mol. Immunol. 2006, 43, 763–771.
4. Nagorsen D.; Kufer, P.; Baeuerle, P. A.; Bargou, R. Blinatumomab: a historical perspective. Pharmacol. Ther. 2012, 136, 334–342.
5. The circular from the manufacturer of [Blincyto®]

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。

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.

特別專題

現今成人急性淋巴性白血病的治療發展

廖浚凱[1]

[1] 高雄長庚紀念醫院血液腫瘤科 , 高雄 , 台灣

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 [1]。

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 %[2]。

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 [3]。

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 [4-6]。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會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[1]。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 ● Age ≤ 35 years and WBC count ≤ 30 x 109/L ● Cytogenetic subgroups: del(9p); high hyperdiploidy (51–65 chromosomes)
Intermediate risk	Patients with Ph-negative ALL ● Age > 35 years or WBC count > 30 x 109/L
High risk	Patients with Ph-negative ALL ● Age > 35 years and WBC count > 30 x 109/L ● Cytogenetic subgroups: t(4,11) MLL translocation; t(8,14); complex karyotype (≥ 5 chromosomal abnormalities); low hypodiploidy (30–39 chromosomes)/near triploidy (60–78 chromosomes) 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[7,8]

肆、ALL 治療的突破：免疫療法[9,10]

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，Binatumomab，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 (bispecific) 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[11]，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，相信在未來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 (Blincyto®); 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.

特別專題

Blinatumomab 臨床試驗介紹暨治療經驗分享

蕭聖諺[1]，李欣學[2]

[1]柳營奇美醫院大醫院血液腫瘤科，台南，台灣

[2]成大醫院血液腫瘤科，台南，台灣

壹、Blinatumomab 在目前成人 ALL 治療中扮演的角色

近年發展的癌症免疫治療都希望當 T 細胞辨識出特定抗原後，能再回到病灶附近攻擊癌細胞，因此研發藥物時也積極希望找出連結 T 細胞與癌細胞的方法；現階段我們無法讓所有病人接受嵌合抗原受體 T 細胞免疫療法 (Chimeric Antigen Receptor T-Cell Immunotherapy，CAR-T)，此時雙特異性 T 細胞銜接系統 (bispecific T cell engager，BiTE) 便能以改良後的抗體達成此目的。運用 BiTE 技術的藥物目標抗原有若干種，目前唯一核准上市的 blinatumomab 作用標的為 CD19，此外基礎研究更發現 blinatumomab 除了可連結 T 細胞與癌細胞外，亦能隨施打時間擴增 T 細胞的數量及功能[1-4]。

Response, n (%)	No Prior HSCT (n = 21)			Prior HSCT (n = 15)
	Salvage 1 After CR 1 > 12 Mo (n=6)	Salvage 1 After CR 1 > 12 Mo (n=5)	≥ 2nd Salvage or Refractory[b] (n=10)	
CR/CRh	6 (100)	5 (100)	6 (60)	8 (53)
CR	5 (83)	3 (60)	3 (50)	4 (27)
CRh	1 (17)	2 (40)	3 (50)	4 (27)
Partial remission*	0	0	1 (20)	1 (7)
Hypocellular bone marrow	0	0	0	3 (20)
Refractory	0	0	1 (20)	3 (20)
Not evaluablea	0	0	2 (20)	0

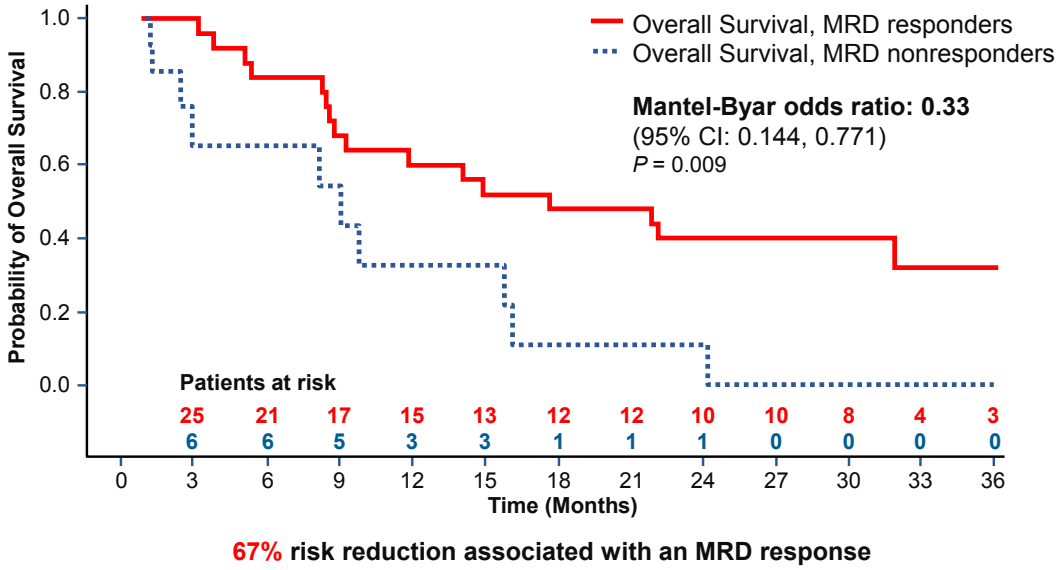
圖一 . 試驗 206：CR/CRh 的比例

通訊作者 : 李欣學 醫師
電話 : 886-6-235-3535 #5382
地址 : 704 台南市北區勝利路 138 號

臨床試驗證實使用 Blinatumomab 可有效達到疾病緩解

接下來介紹兩個 blinatumomab 的第二期臨床試驗：MT103-206 和 MT103-211。206 是一項探索性、開放性試驗，起始於劑量尋找階段，確立使用劑量為 5-15 μg/m^2/d 後繼續評估療效與安全性，療效結果顯示整體 CR/CRh(完全緩解 [complete remission]/ 完全緩解合併部分周邊血球數血液學恢復 [CR with only partial hematologic recovery of peripheral blood count]) 比例為 69%(圖一)，在此族群中第一週期結束時達到微量殘存疾病 (minimal residual disease，MRD) 反應的比例約為 7 成 [5]；整體存活期 (overall survival，OS) 中位數為 13 個月，無 MRD 病患的 OS 表現顯著優於有 MRD 者 (圖二)[6]。

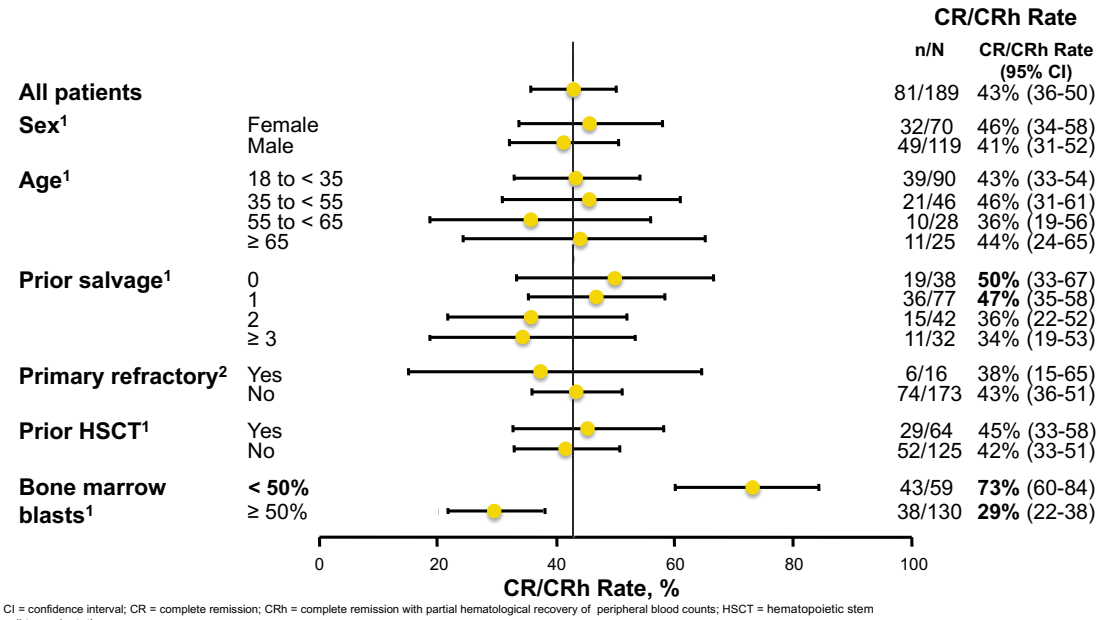
試驗 211 則為確認性、開放性試驗，共納入 189 名病患，其中包含不少曾接受過二至三線治療者。試驗結果顯示整體反應率 (在前兩個週期內達到 CR/CRh) 為 43%，其中有 82% 的人達到 MRD 反應，且絕大多數都在第一週期達成[7](圖三)。進行次族群分析比較後發現只有基準點骨髓胚細胞 (blast) 比例會造成比稍微明顯一點的治療反應差異，其他變項幾乎不會影響結果[7]；OS 表現仍以有 MRD 反應的病患較佳 (圖四)，不良事件則以細胞素相關反應與感染為主[7]。



CI = confidence interval; MRD = minimal residual disease

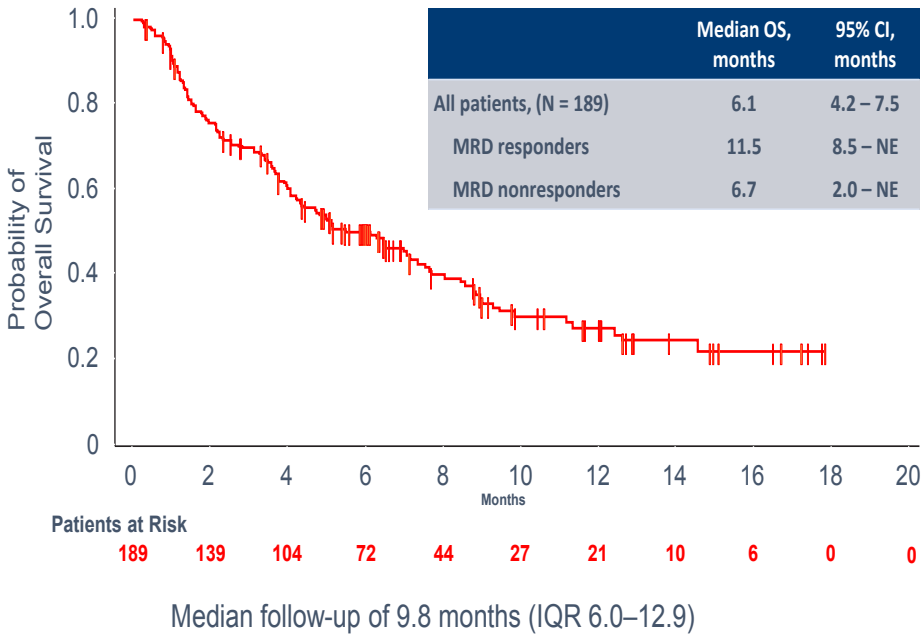
Zugmaier G, et al. *Blood*. 2015;126:2578-2584.

圖二 . 試驗 206：有 MRD 反應病患與無 MRD 反應病患之 OS 比較



CI = confidence interval; CR = complete remission; CRh = complete remission with partial hematological recovery of peripheral blood counts; HSCT = hematopoietic stem cell transplantation

圖三 . 試驗 211 整體反應率



CI = confidence interval; IQR = interquartile range; NE = not estimable; OS = overall survival

Topp MS, et al. *Lancet Oncol.* 2015;16:57-66.

圖四 . 試驗 211 OS 結果

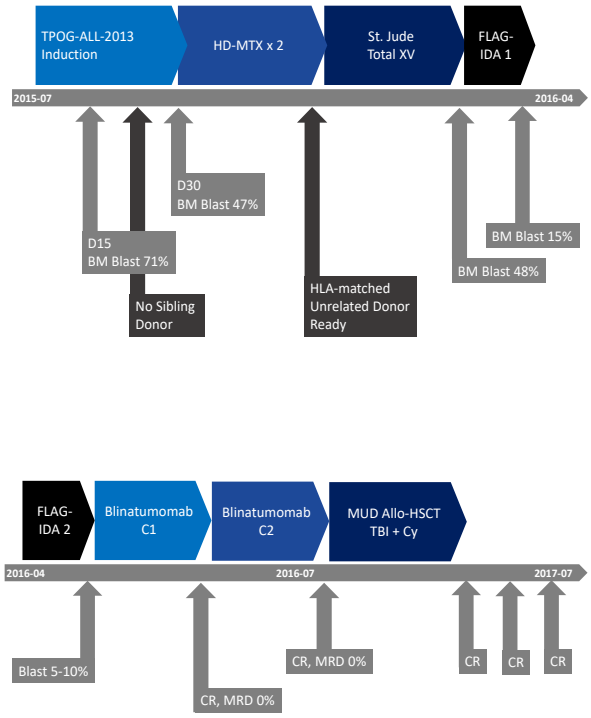
貳、成大醫院 Blinatumomab 臨床治療經驗

在此向大家分享 3 個本院的 blinatumomab 治療病例。第一例是沒有其他疾病的 34 歲女性，因喘了一個月而來急診，抽血發現周邊血液有高比例 blast，進一步確診為無費城染色體 ALL，以 TPOG-ALL-2013 做初步治療，詳細治療歷程列於圖五。然而初步化療反應不佳，即便已配對到適合移植的捐贈者，仍無法順利降低 blast 比例，因此我們決定申請 blinatumomab。使用 blinatumomab 一個週期後病患就順利達到 CR 且 MRD 陰性，治療期間不良事件並不明顯，只有初期些微發燒以及血球降低；病患在用藥兩個週期後接受移植，移植後追蹤約 1 年都無 MRD，是令我們相當振奮的表現。

Blinatumomab 有助於達到移植前疾病緩解

然而追蹤 1 年半後疾病復發且為 CD19 陰性，我們以 FLAG-IDA 治療並同步申請 inotuzumab ozogamicin，但病患等不及用到新藥便因嚴重的侵襲性麴菌症 (invasive aspergillosis) 而過世。我們推測對這個病例來說，如果未使用 blinatumomab 就做移植，或許無法維持之後長達 1 年半的無復發期。問題是臨床上該如何處置最後一次復發？再用 blinatumomab 還是改用 inotuzumab ozogamicin 或 CD19 CAR-T ？CD19 免疫療法確實可能導致癌細胞突變或 CD19 佚失，不過根據文獻統計結果，接受 blinatumomab 治療失敗而復發的病患中約有 9 成的人復發前後癌細胞皆有表現 CD19；blinatumomab 第二期試驗計畫亦允許再次用藥於曾有治療反應而後復發的病患，結果發現 11 人中有 4 人再度產生治療反應[8]，因此若病患復發癌細胞仍為 CD19 陽性時確實可考慮再次使用 blinatumomab。此外，小規模分析報告也顯示使用過 blinatumomab 並未對後續 CAR-T 成功率造成顯著影響[9]，CAR-T 仍可做為後續治療選擇之一。

第二例是 48 歲女性，因喘和發燒求診後被診斷為無染色體異常之 B 細胞 ALL，詳細治療歷程列於圖六。一開始以 hyperCVAD 治療時病患感染不斷，且打完 IB 後疾病復發，



圖五 . 成大醫院第一例治療歷程

因此改用 GRAALL 讓疾病緩解後進行第一次移植。移植完除了有一些 GVHD 現象外情況不錯，不過疾病一年後再度復發並出現疑似 t(2;9)(q12;q34) 的類費城染色體變異，我們便同時給予 blinatumomab 和 dasatinib 治療。打完第一週期的 blinatumomab 後接著做第二次移植，至今追蹤滿一年尚未出現復發情況。

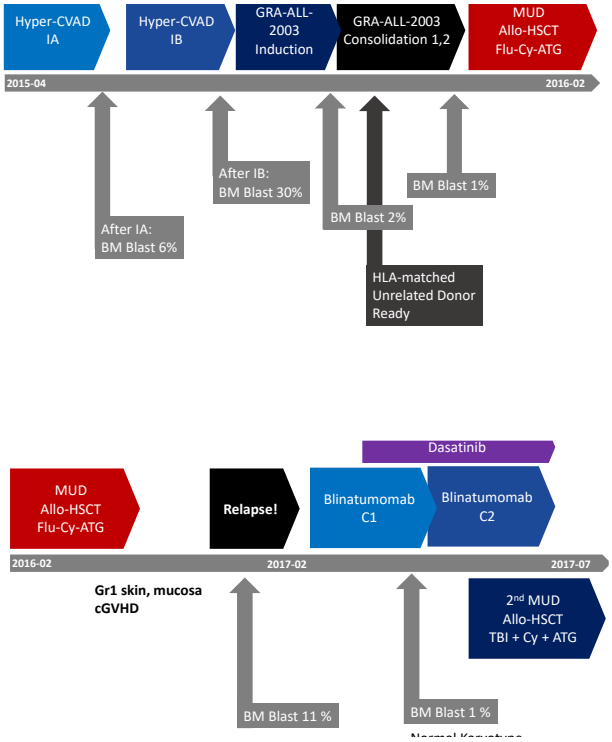
細胞素釋放症候群和神經毒性是常見但可控制的不良反應

大家都會好奇：若病人移植後有出現些許 GVHD，免疫療法是否會加劇這種情況？事實上雖然 blinatumomab 的試驗有排除移植後出現 grade 3 以上 GVHD 的病患，但有小規模研究指出 60 幾名病患在移植後使用 blinatumomab 並未明顯加重 GVHD 症狀[10]，因此我們還是讓病患用藥。這位病患在用藥期間有發高燒，可視為細胞素釋放症候群 (cytokine release syndrome，CRS) 表現之一，程度為 grade 1；由於使用 blinatumomab 亦可能產生 grade 3 的嚴重 CRS，治療過程中應謹慎觀察並依循建議給予適當處置或停藥 (圖七)[11]。

另一方面，blinatumomab 可能會產生所謂的 ” Off Target Effect”，亦即會影響非癌細胞的正常 B 細胞，對本例造成 B 型肝炎病毒 (hepatitis B virus，HBV) 再活化，幸虧及時治療才有辦法完成第二次移植。在台灣這樣的族群並不少見，若病患的 HBV IgG 抗體為陽性時我會傾向請病患自費進行全面性的 B 型肝炎檢測。

第三例是 61 歲男性，到院主訴為 3 個月內體重減少超過 15 公斤，實驗室檢測結果顯示貧血和原因不明之乳酸中毒，而後確診為 pre-B ALL，詳細治療歷程如圖八。起初疾病在 hyperCVAD 治療下一度緩解，但由於病患本身有 C 型肝炎，在治療過程中出現嚴重黃疸，不得不中斷治療，疾病也因此復發，此時我們便建議病患嘗試 blinatumomab。在使用 blinatumomab 的第 7 天左右病患出現肌躍症 (myoclonus) 和意識混亂情形，因而停藥 3 天，但重新開始用藥後約 2 週又出現幻覺 (hallucination)。

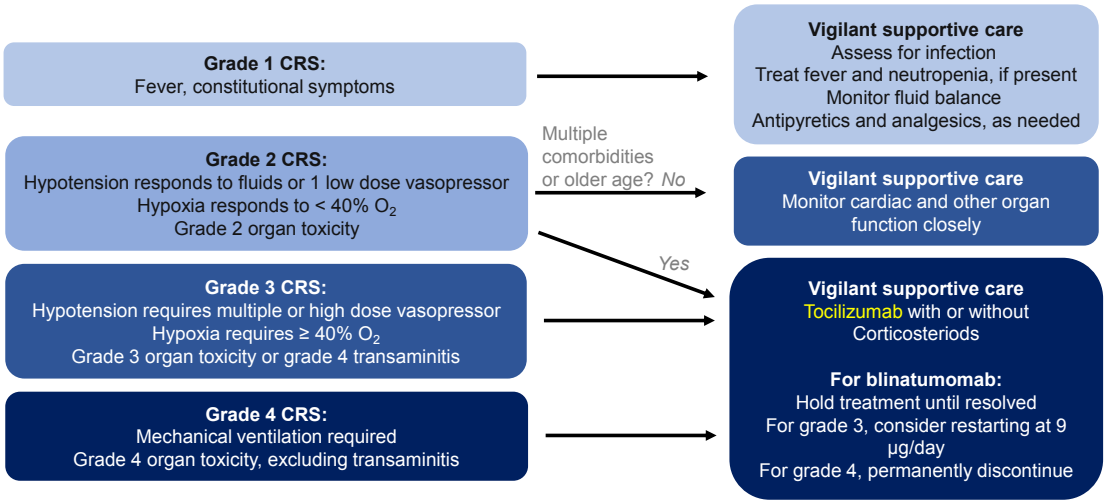
臨床試驗資料顯示 blinatumomab 的神經學不良事件表現多元，亦不乏嚴重不良事件，通常可透過暫時停藥而緩解；有研究提出透過漸進性提升藥物劑量合併使用治療間質性膀胱炎的



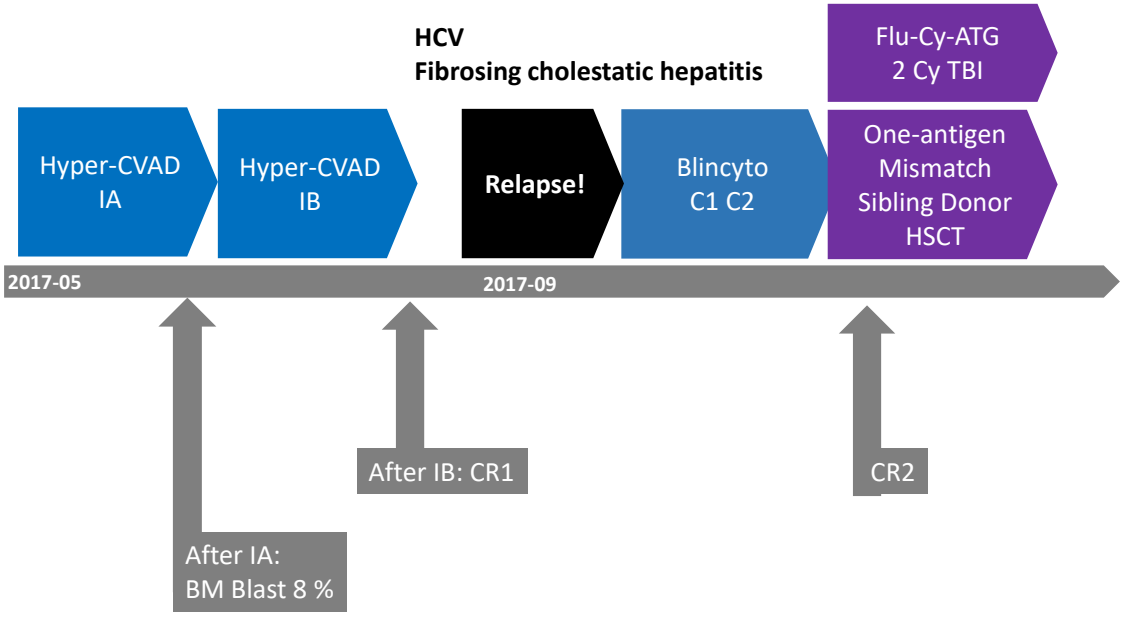
圖六 . 成大醫院第二例治療歷程

pentosan polysulfate 來預防神經毒性[12]，亦為使用類固醇之外的一項可行做法。這個病例雖然在打完兩週期 blinatumomab 後順利接受移植，但在移植後 90 天內復發，最後因合併敗血症而死亡。

雖然從臨床經驗看來 ALL 確實不是容易治療的疾病，但 blinatumomab 這項新藥效果不錯，在臨床經驗累積下醫師們也有能力處理多數的不良事件，或許未來有機會帶給病患一線新希望。



圖七．細胞素釋放症候群處置流程



圖八．成大醫院第二例治療歷程

參考文獻

1. Baeuerle PA, et al. Cancer Res. 2009;69:4941–4.
2. Bargou R, et al. Science. 2008;321:974–7.
3. Klinger M, et al. Blood. 2012;119:6226–33.
4. Hoffmann P, et al. Int J Cancer. 2005;115:98–104.
5. Topp MS, et al. J Clin Oncol. 2014;32:4134-40.
6. Zugmaier G, et al. Blood. 2015;126:2578-84.
7. Topp MS, et al. Lancet Oncol. 2015;16:57-66.
8. Topp MS, et al. Leukemia. 2018;32(2):562-5.
9. Shah BD, et al. ASCO 2018. Abstract 7006.
10. Stein AS, et al. ASH 2015. Abstract 861.
11. Lee DW, et al. Blood. 2014;124:188-95.
12. Goebeler ME, et al. J Clin Oncol 2016;34:1104-11.

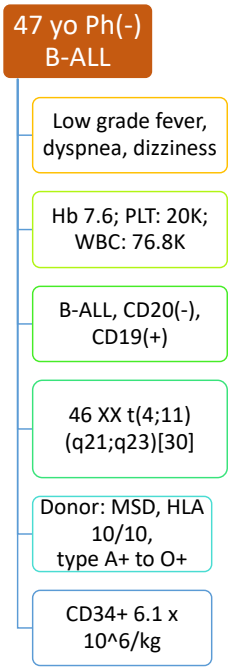
特別專題

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。



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

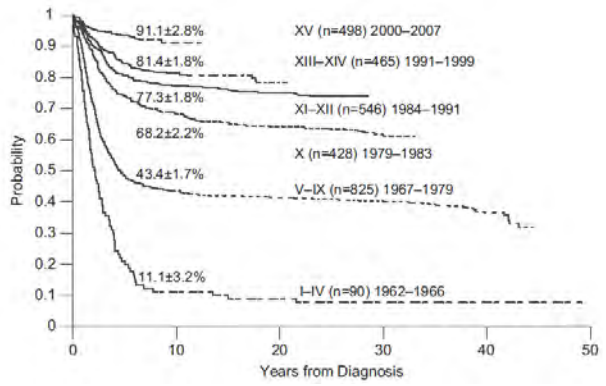
雖然 consolidation 稍有延遲，但做了 3 個 block 的療程後病患達到 CR 且整體體能狀況不錯，也順利配對到符合的手足捐贈者，正準備移植前病患發現左側乳房有腫塊，切片確認為髓外復發 (extramedullary recurrence；骨髓無復發跡象)，鑒於當下也沒有其他更適合的治療方法，還是照原定計畫進行移植，移植前以低劑量 vincristine + 6MP 控制病情，當時乳房腫瘤僅有些微縮小。移植後維持 CR 約 3 個月之後又出現微量殘存疾病 (minimal residual disease，MRD)，此時發現除了乳房外還合併多處骨頭疼痛情況，於是我們停用免疫抑制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，另外也無法預防 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：一、抗藥性，不論是元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



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

極研究和治療的絕症」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 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)

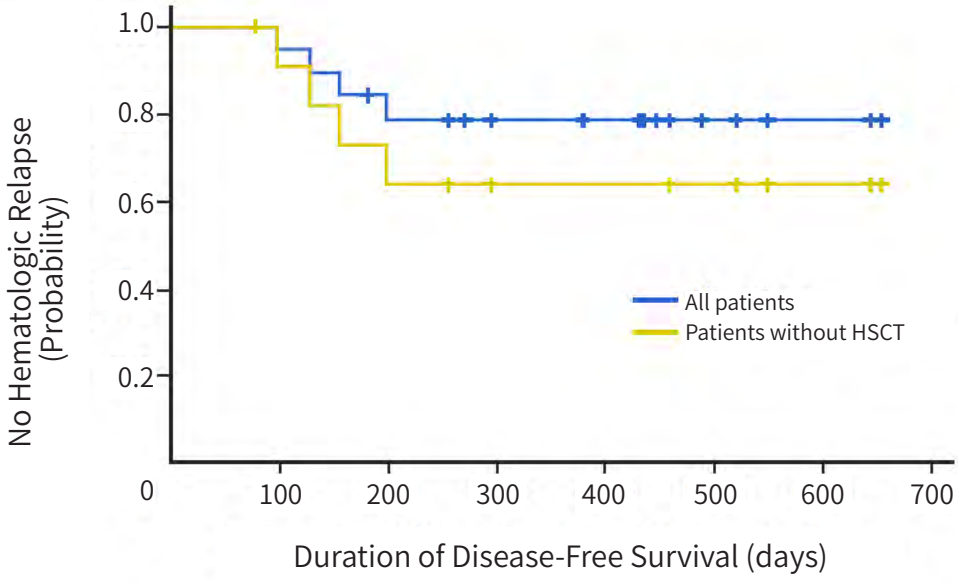
	CLAGB 8811 Early	CLAGB 8811 Late	UKALL/E2993	HyperCVAD	GRAALL	GMALL
Dexamethasone		■	■		■	■
Prednisone						
Methylprednisone						
Cyclophosphadmide	■	■	■		■	■
Vincristine	■	■	■		■	
Vendesine						■
Daunorubicin			■			
Doxorubicin		■				
L-asparaginase	■				■	
PEG-asparaginase						■
Etoposide			■	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

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

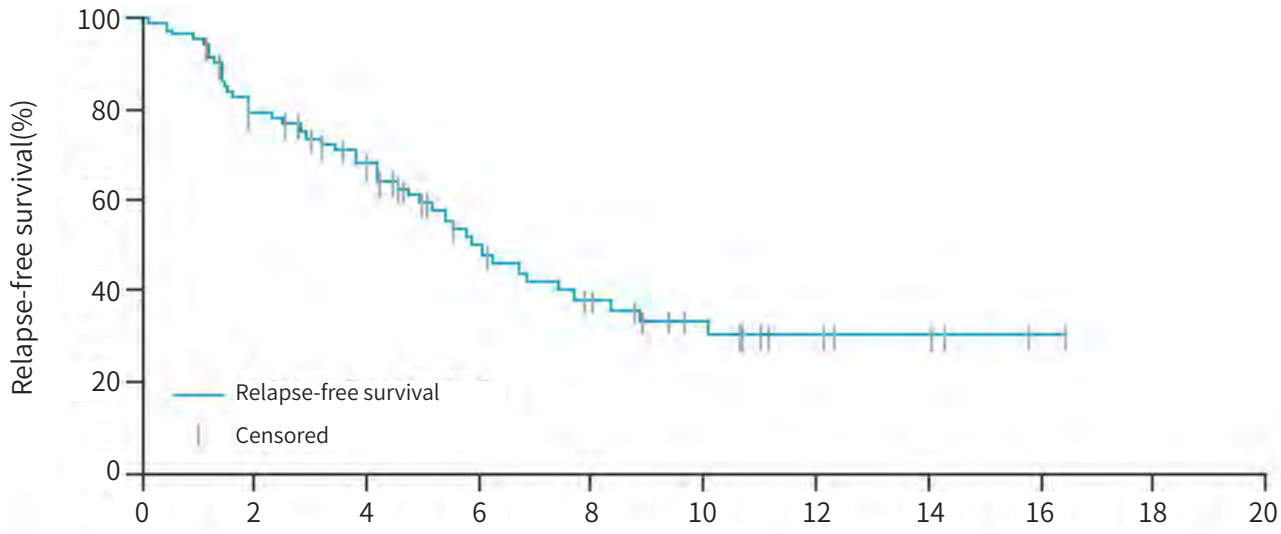
接受這些化療 protocol 的病患 5 年存活率約 4 到 5 成，存活表現明顯不如小兒 ALL 的主要原因在於成人與小兒間致病機轉與基因變異不同，但最大的問題始終環繞在 primary refractory 或復發 (relapse) 到底該如何治療？MD Anderson 癌症中心使用強化版 hyperCVAD 治療的結果整體存活率頂多 10% - 20%[3]，vinorelbine、clofarabine、nelarabine、topotecan 等單一藥物的整體存活率數據也差不多 10%，究竟有沒有其他更好的治療選擇？Emily Whitehead 的故事為這個疑問提出一個可能的解答，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.
2. 2013 Ching-Hon Pui & William E. Evans.
3. 2011 Faderl S et. al.
4. 2011, Topp MS et al.
5. 2015, Gokbuget N et al.
6. 2015, Topp MS et al.
7. 2017, Martinelli G et al.

BLINCYTO® 百利妥 -
針對費城染色體陰性 (Ph-) 復發型/頑固型B細胞前驅因子之急性淋巴芽細胞白血病 (ALL) 的全新機轉免疫療法

有效緩解
不再遙不可及

百利妥為雙特異性 T 細胞銜接系統 (T-cell engager) 藥品，可將 CD19 呈遞給 T 細胞的 CD3，藉由活化患者的自體免疫系統，有效達到疾病的有效緩解。

療效

針對復發型/頑固型 (R/R) ALL 患者的最大型的前瞻性試驗中，185位成人患者 (≥ 18歲)中，達成完全緩解 (CR) 與完全緩解且部分血液恢復 (CRh*) 的比例為 41.6% (n=77/185)：

- 60 位患者 (32.4%) 達到 CR
- 17 位患者 (9.2%) 達到CRh*

重要安全性資訊

使用 BLINCYTO® 可能出現危及性命或致死性細胞激素釋放症候群 (CRS) 以及神經毒性，若出現此症候群或神經毒性，建議中斷或停用 BLINCYTO®。可能出現的症狀包括：

與 CRS 有關的嚴重不良反應	最常見 (≥ 10%) 的神經毒性表徵
• 發燒 • 頭痛 • 噁心 • 無力 • 低血壓 • 丙胺酸轉胺酶 (ALT) 增加 • 天門冬胺酸轉胺酶 (AST) 增加 • 總膽紅素增加	• 頭痛 • 震顫、暈眩 • 意識狀態改變

CR = complete response，定義為骨髓中芽細胞 ≤ 5%、無疾病證據且周邊血液數目完全恢復 (血小板數 > 100,000/μL以及絕對嗜中性球數 [ANC] > 1,000/μL)。
CRh* = complete response with partial hematological recovery，定義為骨髓中芽細胞 ≤ 55%、無疾病證據且周邊血液數目部分恢復 (血小板數 > 50,000/μL 以及絕對嗜中性球數 [ANC] > 500/μL)。
CRS = Cytokine Release Syndrome。

百利妥 注射劑 BLINCYTO® for Injection (blinatumomab)

衛部菌疫輸字第001040號

適應症：BLINCYTO適用於治療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(ALL)之成人病患。

建議劑量：應在具備血液惡性疾病治療經驗的醫師監督下開始療程。單次BLINCYTO給藥週期包含連續靜脈輸注28天，接著停藥14天(總共42天)。一個療程包括2個週期的BLINCYTO引導治療，接著再給予3個週期的鞏固治療(達到總共5個週期)。經過2個週期治療達到完全緩解的病人根據評估個別的效益風險，可接受至多3個額外週期的鞏固治療。不同體重病人的每日建議劑量，請參見下表。體重大於或等於45公斤的病人應使用固定劑量。

病人體重	第 1 治療週期*			後續治療週期*	
	第 1-7 天	第 8-28 天	第 29-42 天	第 1-28 天	第 29-42 天
大於或等於 45 公斤 (固定劑量)	9 mcg/day	28 mcg/day	14 天 無治療間期	28 mcg/day	14 天 無治療間期

*單一個BLINCYTO治療週期，包含28天的持續靜脈輸注給藥，以及接續14天的無治療間期(總共42天)。

禁忌：已知對blinatumomab或對BLINCYTO內任何成分過敏的患者禁用。

警語和注意事項：1. 細胞激素釋放症候群：與CRS有關的嚴重不良反應包括發燒、頭痛、噁心、無力、低血壓、丙胺酸轉胺酶增加(ALT)、天門冬胺酸轉胺酶增加(AST)、總膽紅素增加，這些不良反應不常導致BLINCYTO停用。應密切監測病人是否有上述不良反應的病徵與症狀，一旦出現這些症狀應暫停或停用BLINCYTO。2. 神經毒性：最常見(≥ 10%)的神經毒性表徵為頭痛、震顫、暈眩，及意識狀態改變。開始給予BLINCYTO後約有17%病人出現第3級或第3級以上(極嚴重、危及性命或致死性)的神經毒性。這些毒性包括腦病變、症狀、語言障礙、意識障礙、意識混亂且失去方向感以及協調平衡障礙。這些不良反應大部分在暫停給予BLINCYTO後得以解除，有些不良反應則必須完全終止治療。接受BLINCYTO治療的病人應監測是否有神經毒性的病徵或症狀，必要時應暫停或終止給予BLINCYTO。3. 感染：感染包括敗血症、肺炎、菌血症、伺機性感染以及導管部位感染，有些感染危及性命甚至致死。必要時，病人接受BLINCYTO治療期間應給予預防性抗生素療法並作感染監測。監測病人是否有感染的病徵或症狀，並給予適當的治療。4. 腫瘤溶解症候群：BLINCYTO治療期間應採取適當的預防措施以防止出現TLS，這些措施包括治療前先做非毒性的細胞減量法以及治療中補充水分。監測病人是否有TLS病徵或症狀，必要時應暫停或完全終止給予BLINCYTO。5. 嗜中性球低下與嗜中性球低下合併發燒：在BLINCYTO輸注期間應監測各項檢驗值(包括但不限於：白血球計數與絕對嗜中性球計數)，若一直有嗜中性球低下問題應中斷BLINCYTO治療。6. 對駕駛與操作機械能力的影響：由於BLINCYTO可能造成疲勞等神經方面不良反應，接受BLINCYTO治療的病人有喪失意識的風險。勸導病人在BLINCYTO治療期間不要開車或從事操作重機械或危險的機械活動。7. 肝酵素增高：BLINCYTO開始治療前以及BLINCYTO治療期間內應監測丙胺酸轉胺酶(ALT)、天門冬胺酸轉胺酶(AST)、丙氨胺酸轉移酶(GGT) 以及總膽紅素等肝酵素。若這些轉胺酶檢驗值大於正常值上限5倍以上或膽紅素值大於正常值上限3倍以上應停用BLINCYTO。8. 胰臟炎：應評估病人發生胰臟炎的表徵與症狀。為了控制胰臟炎，可能必須暫時中斷或停用BLINCYTO及dexamethasone。9. 腦白質病變：曾有接受BLINCYTO治療的病人出現腦白質病變問題，特別是過去曾作過顱內放射線以及作過抗白血病化學療法(包括全身性高劑量的methotrexate或腦脊髓膜內cytarabine)的病人。10. 攝要與給藥疏失：應嚴格遵守攝藥與給藥指引(包括混合藥物)使給藥疏失(包括劑量過少或過多)降至最低。11. 疫苗接種：在開始BLINCYTO治療前至少2週、還有治療期間，直到最後一週期BLINCYTO給藥後，回復免疫功能之前，都不建議接種活性病毒疫苗。

不良反應：臨床試驗經驗最常見(≥ 20%)的不良反應為發燒(62%)、頭痛(36%)、周邊水腫(25%)、嗜中性球低下合併發燒(25%)、噁心(25%)、低血鉀(23%)以及便秘(20%)。65%的病人有嚴重不良反應報告。最常見(≥ 2%)的嚴重不良反應為嗜中性球低下合併發燒、發燒、肺炎、敗血症、嗜中性球低下、注射器材引發感染、顫抖、腦病變、感染、過量、意識混亂、葡萄球菌菌血症以及頭痛。80%的病人出現第3級或第3級以上不良反應。18%的病人因不良反應而必須停用BLINCYTO。造成停藥的最常見不良反應報告有腦病變與敗血症，15%的病人出現致命的不良反應事件。這些事件大多是感染。用藥後病況獲得緩解的病人未曾發生過致命的不良反應。

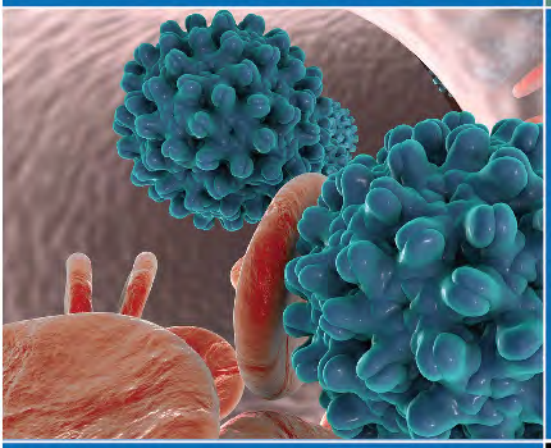
AMGEN®
台灣安進藥品有限公司
台北市 10596 松山區民生東路三段 133 號 5 樓
TEL: 0080 1611 483 FAX: 02-6602-1913
www.amgen.com.tw

BLINCYTO® 百利妥注射劑
(blinatumomab)
for Injection
35 mcg 單次使用藥瓶
TARGET. ENGAGE. ACTIVATE.

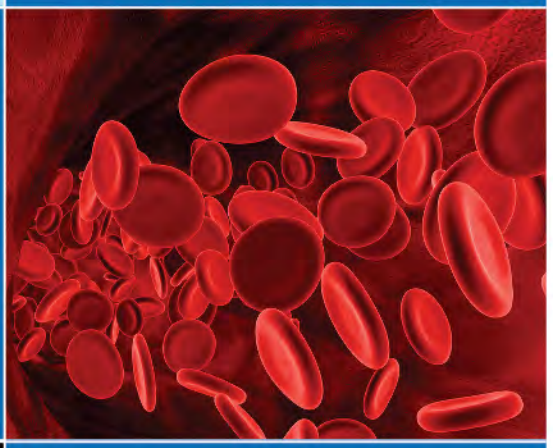
TW-00346-BLI-2017-Sep

Oncology/
Hematology

Inflammation

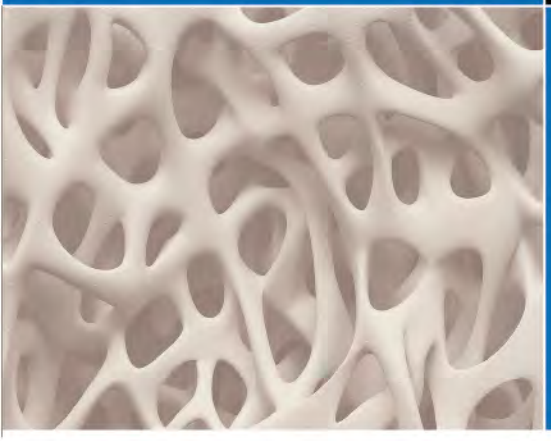


Cardiovascular
Disease

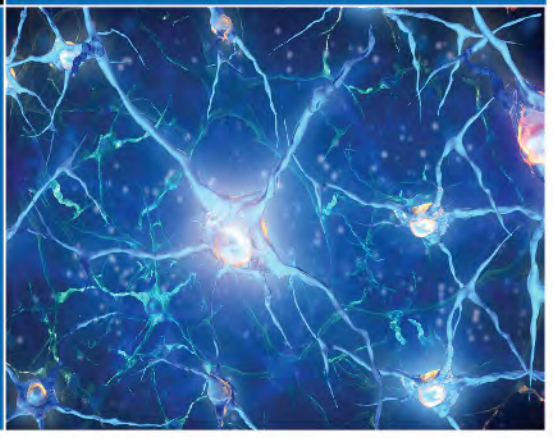


Bone Health

Neuroscience



Nephrology



AMGEN®

Pioneering Science Delivers Vital Medicines

AMG-TWN-VA&P-P-075-2018-AUG