



淋巴性癌症的新藥介紹

臺大附設醫院腫瘤醫學部 馬維力主治醫師

前言

根據民國 107 年公布的國民健康署癌症登記報告顯示，台灣一年有 3746 名新診斷為惡性淋巴癌的患者，其中 237 人(佔每年新診斷人數的 6.3%) 屬於何杰金氏淋巴癌(Hodgkin lymphoma)，2725 人(佔每年新診斷人數的 72.4%) 屬於非何杰金氏淋巴癌(Non-Hodgkin lymphomas)¹。在淋巴癌的治療過程中，除了化學治療藥物佔了重要的角色，標靶治療中的抗 CD20 的單株抗體莫須瘤(學名 Rituximab)是治療重要的里程碑。因為許多種類的 B 細胞淋巴癌表面帶有 CD20，合併抗 CD20 的標靶藥物莫須瘤和化學治療，提升了治療成效。近年來，更有許多藥物成功發展來治療淋巴癌，以下就在台灣可拿到的淋巴癌新藥逐一介紹。

【一】雅詩力：學名 Brentuximab vedotin，商品名 Adcetris

雅詩力是以靜脈注射，針對淋巴癌細胞表面 CD30 的抗體藥物複合體 (antibody-drug conjugate)，包含針對 CD30 的單株抗體及連接的化療藥物。雅詩力可以治療何杰金氏淋巴癌以及全身性退行分化型大細胞淋巴癌

(systemic anaplastic large cell lymphoma)，因為這兩種淋巴癌細胞表面皆表現 CD30²⁻⁵。在台灣的健保制度下，雅詩力可被給付於對第一線化療治療無效或復發的 CD30 陽性何杰金氏淋巴癌，或全身性退行分化型大細胞淋巴癌，以及接受自體幹細胞移植後仍具有高復發風險之 CD30 陽性何杰金氏淋巴癌患者。雅詩力常見的副作用為周邊神經炎、疲倦、噁心、腹瀉及白血球低下等症狀。目前也有其他種類的抗體藥物複合體藥物，如 Polatuzumab vedotin (商品名 Polivy) 針對 B 細胞淋巴癌上的 CD79b，對瀰漫性大細胞淋巴癌具有療效。

【二】癌即瓦：學名 Obinutuzumab，商品名 Gazyva

癌即瓦是以靜脈注射，針對 B 細胞淋巴癌表面 CD20 的單株抗體，比起單株抗體莫須瘤更能引起正常免疫細胞對淋巴癌的毒殺效果。根據國外臨床試驗證實，癌即瓦合併化療藥物可以改善慢性淋巴球性白血病 (chronic lymphocytic leukemia)和濾泡性淋巴癌患者的癌症無惡化存活 (progression-free survival)⁶⁻⁸。在台灣的健保制度下，癌即瓦給付於經第一線含莫須瘤治療後，治療無效或治療結束後六個月內癌症復發的濾泡性淋巴癌病人。癌即瓦常造成的副作用為輸注時的反應，如發燒、畏寒、嗜中性白血球和血小板降低，貧血、腸胃不適等症狀。

【三】安列庫帕：學名 Copanlisib，商品名 Aliqopa

細胞中的 Phosphoinositide 3-kinases (PI3K) 訊息傳遞途徑與細胞的存活和生長相關。PI3K 包括 α 、 β 、 δ ，以及 γ 四種異構物，安列庫帕是以靜脈注射，針對 α 及 δ 異構體的抑制劑。在國外的臨床試驗中針對和緩性淋巴瘤，尤其是濾泡性細胞淋巴瘤和邊緣區淋巴瘤(m marginal zone lymphoma)具有療效⁹。在台灣的健保給付制度下，安列庫帕的適應症為曾接受至少兩次全身性治療的復發性濾泡性淋巴瘤成人病人。藥物的副作用為血糖上升、腹瀉、高血壓以及嗜中性白血球降低等症狀。

【四】億珂：學名 Ibrutinib，商品名 Ibruvica

在成熟的 B 細胞淋巴球表面，經由刺激 B 細胞受體可以導致下游的 Bruton 酪胺酸激酶(Bruton's tyrosine kinase; BTK)活化，促進 B 細胞的生長與存活。Bruton 酪胺酸激酶活化發生在許多種類的 B 細胞淋巴瘤，尤其是被套細胞淋巴瘤(mantle cell lymphoma)、慢性淋巴球性白血病，以及 Waldenström 氏巨球蛋白血症(Waldenström macroglobulinemia)等。億珂是口服的 Bruton 酪胺酸激酶的抑制劑，可以治療被套細胞淋巴瘤，慢性淋巴球性白血病，以及 Waldenström 氏巨球蛋白血症¹⁰⁻¹⁴。億珂被健保給付於先前接受過至少一種化學或標靶治療方式無效或復發的被套細胞淋巴瘤患

者，以及慢性淋巴球性白血病癌症細胞中具有 17p 基因缺失，具有高惡化風險的病人。藥物造成的副作用主要為嗜中性白血球和血小板降低，貧血、心房顫動、感染、腹瀉、關節痛和皮膚毒性等症狀。目前美國 FDA 也核准其他種類的 Bruton 酪胺酸激酶的抑制劑如 Acalabrutinib (商品名 Calquence) 治療被套細胞淋巴癌和慢性淋巴球性白血病，以及 Zanubrutinib (商品名 Brukinsa) 治療被套細胞淋巴癌、Waldenström 氏巨球蛋白血症以及邊緣區淋巴癌。

【五】唯可來：學名 Venetoclax，商品名 Venclexta

細胞中的 BCL-2 蛋白質可以抑制細胞凋亡，故 BCL-2 蛋白質的抑制劑可以讓癌症細胞產生細胞凋亡而達到毒殺腫瘤的效果。唯可來是口服的 BCL-2 蛋白質的抑制劑，在淋巴癌的治療上以在慢性淋巴球性白血病的發展最為成熟，可以單獨或是合併莫須瘤使用¹⁵⁻¹⁷。在台灣的健保給付制度下，唯可來被給付於慢性淋巴球性白血病癌症細胞中具有 17p 基因缺失，具有高惡化風險的病人。藥物的副作用為嗜中性白血球和血小板降低、貧血、淋巴細胞減少、腫瘤溶解症後群等症狀。

【六】免疫治療

針對淋巴癌的免疫治療有以下三大類：免疫檢查點抑制劑(immune checkpoints inhibitors)、雙特異性 T 細胞接合抗體(bi-specific T-cell engagers [BiTE] antibody)、以及嵌合抗原受體 T 細胞(chimeric antigen receptor T-cell therapy [CAR-T])。針對免疫檢查點抑制劑的藥物中，抑制 Programmed cell death protein 1(PD-1)的抗體治療何杰金氏淋巴癌有顯著的功效。抗 PD-1 抗體中的保疾伏(學名 Nivolumab，商品名 Opdivo)和吉舒達(學名 Pembrolizumab，商品名 Keytruda)也在健保制度下可以使用於何杰金氏癌的治療^{18,19}。這兩種藥物造成的免疫治療相關副作用一般輕微但影響身體許多器官，包括皮膚疹、腹瀉、肺部和肝臟發炎、以及內分泌功能異常，極少數情況副作用會造成器官損害並危及生命，此時需要免疫抑制藥物壓制身體過強的免疫反應。

雙特異性 T 細胞接合抗體的百利妥(學名：Blinatumomab，商品名 Blincyto)可以同時結合急性淋巴性白血病(acute lymphoblastic leukemia)細胞上的 CD19，以及免疫系統 T 細胞表面的 CD3，藉由免疫反應毒殺癌細胞，這個藥物也被健保給付於對之前治療無效或復發的急性淋巴性白血病患者²⁰。可能造成的副作用為嗜中性白血球降低、感染、肝功能上升、以及輸注時造成的細胞激素釋放症候群。目前尚有其他雙特異性 T 細胞接合

抗體如 Mosunetuzumab 以及 Glofitamab 等，在復發或是對前線藥物治療無效的 B 細胞淋巴癌初步臨床試驗中具有療效。

總結

目前在淋巴癌的治療，第一線的化學治療或加上抗 CD20 的單株抗體莫須瘤，以及對第一線治療反應不佳的患者施予自體幹細胞移植一直是治癒許多種類淋巴癌的標準。但隨著新的藥物發展，有可能逐漸打破這個治療標準。以上新的藥物治療，也會搭配既有的化學、標靶治療，或是幹細胞移植，甚至發展中的嵌合抗原受體 T 細胞讓病人有更多治癒的機會。但淋巴癌的治療常伴隨病人免疫力低下等副作用，所以更需要多團隊的照顧，才能讓病人減少治療後併發症，獲得更多治癒的機會。

參考文獻

1. 衛生福利部國民健康署：107 年癌症登記報告。
<https://www.hpa.gov.tw/Pages/Detail.aspx?nodeid=269&pid=134980>
2. Younes A, Gopal AK, Smith SE, et al: Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol. 2012;30:2183–9.
3. Pro B, Advani R, Brice P, et al: Brentuximab vedotin (SGN-35) in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large-cell lymphoma: results of a phase II study. J Clin Oncol. 2012;30:2190–6.
4. Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T, et al: Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma

- at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2015;385:1853–62.
5. Connors JM, Jurczak W, Straus DJ, et al: Brentuximab Vedotin with Chemotherapy for Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med*. 2018;378:331–44.
 6. Goede V, Fischer K, Busch R, et al: Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med*. 2014;370:1101–10.
 7. Marcus R, Davies A, Ando K, et al: Obinutuzumab for the First-Line Treatment of Follicular Lymphoma. *N Engl J Med*. 2017;377:1331–44.
 8. Sehn LH, Chua N, Mayer J, et al: Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17:1081–93.
 9. Dreyling M, Santoro A, Mollica L, et al: Phosphatidylinositol 3-Kinase Inhibition by Copanlisib in Relapsed or Refractory Indolent Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2017;35:3898–3905.
 10. Dreyling M, Jurczak W, Jerkeman M, et al. Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: an international, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2016;387:770–8.
 11. Wang ML, Rule S, Martin P, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2013;369:507–16.
 12. Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, et al. Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2015;373:2425–37.
 13. O'Brien S, Jones JA, Coutre SE, et al. Ibrutinib for patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion (RESONATE-17): a phase 2, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol*. 2016;17:1409–18.
 14. Treon SP, Tripsas CK, Meid K, et al. Ibrutinib in previously treated Waldenström's macroglobulinemia. *N Engl J Med*. 2015;372:1430–40.
 15. Roberts AW, Davids MS, Pagel JM, et al. Targeting BCL2 with Venetoclax in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2016;374:311–22.
 16. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, et al. Venetoclax-Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2018;378:1107–1120.
 17. Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J, et al. Venetoclax for Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia With 17p Deletion: Results From the Full Population of a Phase II Pivotal Trial. *J Clin Oncol*. 2018;36:1973–1980.

18. Younes A, et al. Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17:1283–94.
19. Chen R, et al. Phase II Study of the Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2017;35:2125–2132.
Kantarjian H, et al. Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med.*