淋巴瘤新藥介紹

血液腫瘤科醫師・林炫聿

關於各種淋巴瘤，近年有相當多新藥問世。以下介紹幾個經過大型臨床試驗證明效果顯著，經台灣衛福部核准，且有健保支付的多種抗淋巴瘤藥品。

一、服瘤停 pralatrexate

用於治療復發或頑固型周邊 T 細胞淋巴瘤。

服瘤停是一種新型葉酸拮抗劑，相較傳統化療藥物，不但進入癌細胞內的效率增加，且能增長作用時間。對比同樣是葉酸拮抗劑的 methotrexate，因為服瘤停與還原葉酸載體（reduced folate carrier）親合性較佳，能以較高效能進入腫瘤細胞內，接著被 folylpolyglutamate synthase （FPGS）結合成大份子，更易於腫瘤細胞內停留，進而抑制雙氫葉酸還原（dihydrofolate reductase），腫瘤細胞將因無法合成 DNA 而走向凋亡。服瘤停為針劑劑型，每次給予每平方米體表面積 30 毫克（30 mg/m2），由靜脈注射 3-5 分鐘即可，每星期給一劑，連續給予 6 週後，休息 1 週，以七週為一個療程，另須補充葉酸與維生素 B12。

當初服瘤停是因 PROPEL 第二期國際性多中心臨床試驗的出色結果而被核准。此為僅有用藥組的研究，主要研究目標為腫瘤反應率，次要研究目標為療效維持時間，無惡化存活時間，以及總存活期。共收治了 115 位病人，其中有 109 位病人的資料可供客觀評斷療效。此試驗之病患多為已接受過多重化療失敗，其中一半已接受過三線以上藥品治療失敗。即使如此，整體腫瘤反應率仍達 29%，其中 12 個人達到腫瘤全部消除，20 個人達到部份腫瘤消除，另外有 21 人達到疾病穩定控制，平均腫瘤反應維持時間為 10.1 個月，平均無惡化存活時間為 3.5 個月，平均總存活期為 14.5 個月。有 23% 的病人因為副作用而退出治療，最常見的嚴重副作用為血小板低下（32%），口腔黏膜炎（22%），中性球低下（22%），以及貧血（18%)。這樣的成績，使得服瘤停當作幹細胞移植之前的引導治療，不僅可以增加病人可以接受幹細胞移植的機會，也間接增加了病人移植後的長期存活機會。

二、億珂 ibrutinib

用於治療對先前治療無效或復發的被套細胞淋巴瘤成年病人以及慢性淋巴球性白血病／小淋巴球性淋巴瘤成年病人。

億珂為 B 細胞抗原受體（B cell receptor, BCR）中的布魯頓酪氨酸激酶（Bruton's tyrosine kinase, BTK) 不可逆的抑制劑，阻斷原本起源於 B 細胞細胞膜上的信號傳遞活化，進一步讓下游的促分裂素原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinases, MAPK) 和核因子活化 B 胞 κ 輕鏈增子（nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF-κB）無法作用，從而抑制淋巴腫瘤細胞。

億珂為口服劑型，每日一次。治療被套細胞淋巴瘤的劑量是每天 560 mg。

在一項針對 111 例復發或難治性被套細胞淋巴瘤患者的 2 期臨床試驗重要研究結果中發現，每日接受億珂患者的總體反應率是 68％。而平均疾病無惡化存活期（progression-free survival, PFS）為 13.9 個月，18 個月後的整體存活率（overall survival, OS）為 58％。在另一個比較億珂和 ofatumumab 治療復發和難治性慢性淋巴

球性白血病或小淋巴細胞淋巴瘤的三期臨床試驗 RESONATE 中，接受億珂劑量為每日 420 毫克，有優異的總體反應率（億珂組為 43％；ofatumumab 組為 4％），且顯著改善 12 個月後的整體生存率（Ibrutinib 組為 90％；ofatumumab 組為 81％）。即使病人有染色體突變 del（17 p）的不良預後因子，仍顯示了良好的臨床治療效果。可能的常見副作用包括：血小板減少或血小板功能改變引起出血、腹瀉、嗜中性白血球減少、貧血、疲倦、肌肉骨骼疼痛、水腫、上呼吸道感染、噁心和瘀青。另外在年長患者須注意心律不整（心房纖維顫動）的可能併發症。

三、雅詩力 brentuximab vedotin

用於治療復發或頑固型 CD30+ 且先前已接受自體幹細胞移植或至少已接受兩種多重化學治療之何杰金氏淋巴瘤，以及復發或頑固型全身性退行分化型大細胞淋巴瘤（systemic anaplastic large cell lymphoma; sALCL）。雅施力屬 CD30 標靶抗體藥物複合體（antibody-drug conjugate），這個複合體包含針對 CD30 的 IgG1 單株抗體，連結著抗有絲分裂藥物（monomethyl auristatin E, MMAE）。當雅詩力結合帶有 CD30 的淋巴腫瘤時，會先被此細胞內吞噬，在細胞內釋出 MMAE，達到抑制細胞內微小管形成及促進細胞凋亡。CD30 在某些惡性淋巴腫瘤具有高度的表現，例如典型何杰金氏淋巴瘤與全身性退行分化型大細胞淋巴瘤。劑量為 1.8 mg/kg，每 3 週施打一次。常見副作用有神經病變、腹瀉、白血球減少、貧血、血小板低下、上呼吸道感染、噁心…等。已經多個臨床試驗證實對於復發及頑固型 CD30+ 何杰金氏淋巴瘤（relapse/refractory HL)，以及復發及頑固型全身性退行分化型大細胞淋巴瘤（relapse/refractory sALCL）具良好療效。

四、萬科 bortezomib

合併其它化學藥物，用於治療被套細胞淋巴瘤。萬科為蛋白體抑制劑，會阻止細胞中蛋白質清除機轉，以及讓核因子活化 B 胞 κ 輕鏈增子（nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF-κB）訊息傳遞路徑受到阻斷而無法作用。萬科為注射劑型，給藥方式為每三週在第 1、4、8、11 天時，靜脈或皮下注射 1.3 mg/m2，並搭配其它化療藥物，作為初診斷或復發型被套細胞淋巴瘤的治療。VR-CAP 已經臨床試驗證實，成效比傳統 R-CHOP 來的優異。常見副作用包括疲勞，全身乏力，周圍神經病變（表現以感覺減退、麻木感和手腳末梢刺痛），噁心嘔吐，腹瀉，便秘，食慾不振，血小板低下，發燒，或貧血。

五、保疾伏 nivolumab

使用於曾接受自體造血幹細胞移植及 brentuximab vedotin（雅詩力）治療後仍復發的典型何杰金氏淋巴瘤病人。保疾伏是屬於「免疫檢查點抑制劑」的「單株抗體」，歸類於癌症免疫治療，藉由促進自體免疫反應、使自體免疫細胞攻擊癌細胞達到抗癌的效果。此乃因人體內免疫反應需透過 T 細胞辨識抗原來活化、開啟毒殺細胞的功能；癌細胞會透過抑制 T 細胞活化，避免被自體免疫系統毒殺。保疾伏就是與 T 細胞表面的 PD-1（programmed cell death 1）結合，能阻止癌細胞「抑制 T 細胞活化」，終使免疫 T 細胞辨識癌細胞進而殺死癌細胞的功效。保疾伏為每兩週靜脈輸注一次，劑量為每公斤 3 毫克。常見的副作用為疲累（28%）、皮膚反應（皮疹、搔癢、蕁麻疹、發紅與皮膚乾燥，26%）、關節疼痛或僵硬（6%）、咳嗽或喘（8%）、食慾減低（9%）、噁心（9%）、腹瀉（13%）或發燒（6%）。根據 2016 發表的一個第二期臨床試驗「CheckMate-205」的結果，已接受過自體幹細胞移植與 Brentuximab Vedotin（雅詩力）後仍復發的何杰氏淋巴癌患者，若接受保疾伏治療，治療有效率為 66%（當中包括 8.8% 的患者腫瘤完全消失與 57% 的患者腫瘤縮小）；六個月的無惡化比例與存活率高達 77% 與 99%。