

## 單株抗體在急性骨髓性白血病之臨床應用

張明志  
馬偕醫院 血液科

近年來對急性骨髓性白血病(AML)之生物學的瞭解,讓我們進一步認識染色體的變化,特殊細胞基因之轉變,從而瞭解其個別預後之好壞,針對不同的預後給予不同的治療模式。由於 Immunophenotyping 的精準,更啓開分子生物科技專家找到全新的標的(novel target),於是乎抗血癌的單株抗體於焉誕生。雖然高劑量化學治療(high dose ara-c)合併自體或異體骨髓移植以達成三成至五成不等的五年全愈存活(overall survival)但無病存活(DFS)仍是吾人追求的目標。如何能剷除殘存的血癌細胞是早期的目標,而最終是希望達成細胞基因之完全緩解。從全反式維甲酸 all trans retinoid acid(ATRA)成功地抑制甚至改變 PML/RARA 基因,以 RT-PCR 測定有九成達基因之緩解。到 AS2O3 更能成功引發 APL 的細胞凋亡,我們認識到治療 AML 將有更多的新利器可用。如何應用,並選擇適當的病人,給予新的多科技整合式的治療,是目前治療 AML 很重要的課題。我們不能沈醉於舊的窠臼,昔日的風華,醫學已進入分子生物的時代了。

一般用於 AML 之單株抗體,大多選定 CD33 或 CD45 作為標的抗原,原因是他們出現逾九成的骨髓芽細胞上,而且特異性很高,早期的標的抗原選定 CD14, CD15 結果並不理想且人體對老鼠之抗體反應(HAMA)有不良反應,抗體隨血液循環在未進入骨髓內即已流失。目前 FDA 通過的 mylotarg 是 anti-CD33 人鼠雜合的抗體, Fab 片段是老鼠的,易於辨認抗原,並以 ADCC 抗體依賴型細胞毒殺機轉破壞 96% 的 blood blast 及 83% 的骨髓內之芽細胞,而 mylotarg (CMA-676) 之 HAMA 只有 37%, 副作用不大,可逆性的發燒,畏寒(輸注後 48 小時內) 低血壓, grade 4 顆粒性白血球低下,及血小板低下以及輕微的肝功能上升,噁心,嘔吐並不嚴重。

一般而言 unconjugated 單抗體的臨床效果不會太好,如 anti-CD33 MoAb, 它結合在 CD33+ 的芽細胞後很快被 internalized, 若細胞不及時破壞,則抗體毒殺作用很快就消失。若 conjugated 一個抗癌藥,如類似 anthracycline 抗生素類的 calicheamicin, 它可以達到數千到一萬倍以上的 DNA 斷裂的能力,故可能可以克服 MDR 基因的影響,殺死頑固的 AML 細胞,目前 phase3 的臨床試驗 mylotarg 單獨用於第一次復發的 AML 以 9mg/m<sup>2</sup>/d 輸注 14 天來看 CR 加 CRp 約為 29%, 並不亞於傳統高劑量 ara-C, 但 mylotarg 很少有致死性的 neutropenic sepsis, treatment related mortality and morbidity 也比較低。

目前認為 mylotarg 的通用對象為年老病人,治療後 hypoplastic 之骨髓芽細胞仍存在著,因為他們以不適合接受更高劑量的化學治療。當然 mylotarg 合併普通劑量的 ara-C 可能有很好的加成效果。

在骨髓移植方面，<sup>131</sup>I-M 195 結合放射性同位素可以提高額外的 TBI 的放射能。如 <sup>131</sup>I-M 195 給予 120 –230mci/m<sup>2</sup> 可以傳輸 10-16Gy 到骨髓，15 個 AML 病例中在經過單株抗體處理的骨髓移植，有 14 位達到完全緩解，有些醫學中心使用 <sup>131</sup>I-anti-CD45 做移植之處理 10 例中有 9 例存活達 8-41 個月，主要原因在於不增加全身重要器官之毒性下尚能有效地傳送更高的輻射能到骨髓及脾臟，當然這些將轉換為更高的完全緩解率及無病存活期。目前更以  $\alpha$  粒子取代  $\beta$  粒子，如 <sup>213</sup>Bi-HuM 195 的單株抗體可達成更好的生物利用性。

如何選擇 Radio-immunoconjugate 應用於抗血癌細胞的單株抗體，以及如何選擇是用的病人和治療之整合模式，將是未來 5 年最被注意的焦點。吾人相信細胞基因的改變，促進細胞凋亡，以及殺盡殘存的腫瘤細胞，減少治療之毒性和副作用，將可為 AML 的治療更臻完美。