

T 細胞淋巴瘤之概觀與近年來治療之發展

張景明¹ 吳仁光²

澄清綜合醫院中港分院 血液腫瘤科¹ 內科部²

摘 要

T 細胞淋巴瘤佔所有非何杰金氏淋巴瘤約 15%，是異質性很大的一種淋巴癌症，根據 2008 的 WHO 分類，有 23 個次分類，預後一般比 B 細胞淋巴瘤還要差。最早以 CHOP 處方為基礎的化學治療，成績並不理想，因此包括加強化療處方（增加劑量、加上藥物）、自體造血幹細胞移植當作鞏固性治療、異體造血幹細胞移植的救援性治療，在過去的研究都獲得些許進展。再者，近年來，一些新的化療藥物、組蛋白去乙酰酶抑制劑、抗體藥物複合體，甚至是最近幾年興起的免疫治療，在許多的臨床研究都獲得成功，相信將可為病人帶來更多治療上的進步，提升整體 T 細胞淋巴瘤的預後。

關鍵詞：T 細胞淋巴瘤 (T cell lymphoma)

造血幹細胞移植 (Hematopoietic stem cell transplant)

組蛋白去乙酰酶抑制劑 (Histone deacetylase inhibitor)

抗體藥物複合體 (Antibody-drug conjugate)

前 言

淋巴瘤是起源於淋巴組織的惡性腫瘤，再分為何杰金氏淋巴瘤 (Hodgkin's lymphoma) 與非何杰金氏淋巴瘤 (non-Hodgkin's lymphoma) 兩大類。以全世界而言，淋巴瘤的發生率有越來越高的趨勢，台灣也不例外，一般認為可能與一些病毒、放射線、溶劑、燃料的暴露有所關連。根據民國 101 年國民健康署的癌症登記年報¹，台灣的非何杰金氏淋巴瘤發生個案數佔全部惡性腫瘤發生個案數的 2.35%，達 2,277 人，發生率的排名在男性為第 10 位，女性為第 11 位；死亡率的排名不論是男性或是女性都是第 10 位，而非何杰金氏淋巴瘤佔所有淋巴瘤的比例較國外高，約為 13:1 (非何杰金氏淋巴瘤有

2,277 人，而非何杰金氏淋巴瘤有 174 人)，以美國而言，此比例約為 8.5:1，也就是說美國的何杰金氏淋巴瘤相對於台灣，其所佔比例較高。若再根據民國 93 年當時衛生署的統計，淋巴瘤死亡率的排名在男性為第 8 位，女性為第 9 位，這樣看來淋巴瘤的治療成績在這 10 年來有著不少的進步。

淋巴系統負責人體的免疫功能，而淋巴細胞又分為 B 細胞及 T 細胞，也因此非何杰金氏淋巴瘤基本上又再分為兩個次分類—B 細胞淋巴瘤及 T 細胞淋巴瘤。根據國民健康署民國 101 年的癌症登記年報¹，B 細胞淋巴瘤占大多數，為 83.3%，而 T 細胞淋巴瘤占少數，占 16.7%；以台灣而言，T 細胞淋巴瘤占比偏高，西方國家一般而言只占約 10-15% 左右²。

T 細胞淋巴瘤的次分類

根據 2008 年 WHO 針對淋巴瘤的分類，T 細胞淋巴瘤有 23 種不同的亞型，彼此之間不論是病理或是臨床的表現，都有明顯的差異，是一群異質性很大的疾病³。目前國際上最大規模的 T 細胞淋巴瘤跨國性研究：國際 T 細胞計畫 (International T-cell lymphoma project, ITCP)，共收集了 1314 位來自全世界 (北美、歐洲、亞洲) 22 個醫學中心的病人，而 T 細胞淋巴瘤中比例最高，最常見的是非特定周邊 T 細胞淋巴瘤 (peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified (PTCL-NOS))，比率超過四分之一，第二多的是血管免疫芽細胞性 T 細胞淋巴瘤 (angioimmunoblastic T-cell lymphoma, AITL)，為 18.5%，第三則是退行性大細胞淋巴瘤 (anaplastic large cell lymphoma, ALCL)，再來就是鼻型結節外 NK/T 細胞淋巴瘤 (extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type)、成人 T 細胞白血病 / 淋巴瘤 (adult T-cell leukemia/lymphoma, ATLL) 等等³ (表一)。但是台灣的情形則有些許不同，根據民國 101 年國民健康署的癌症登記年報¹，最常見仍是非特定周邊 T 細胞淋巴瘤 (占 26%)，第二多的為鼻型結節外 NK/T 細胞淋巴瘤 (占 20.5%)，再來才是血管免疫芽細胞性 T 細胞淋巴瘤、退行性大細胞淋巴瘤¹ (表一)。

表一：國際及台灣常見 T 細胞淋巴瘤次分型的占率^{1,3}

T 細胞淋巴瘤次分型	國際 發生率 (%)	台灣 發生率 (%)
非特定周邊 T 細胞淋巴瘤	25.9	26.1
血管免疫芽細胞性 T 細胞淋巴瘤	18.5	13.7
鼻型結節外 NK/T 細胞淋巴瘤	10.4	20.5
成人 T 細胞白血病 / 淋巴瘤	9.6	1.6
ALK 陽性退行性大細胞淋巴瘤	6.6	9.7*
ALK 陰性退行性大細胞淋巴瘤	5.5	
腸病變相關 T 細胞淋巴瘤	4.7	1.3
原發皮膚型退行性大細胞淋巴瘤	1.7	缺

*ALK 陽性與陰性退行性大細胞淋巴瘤的總和。

由上可知台灣的鼻型結節外 NK/T 細胞淋巴瘤比例特別的高，下面會再特別針對這個次分型做些討論。

不論東西方，非特定周邊 T 細胞淋巴瘤都是 T 細胞淋巴瘤中最常見的次分類，它必須在排除掉其他 T 細胞淋巴瘤的可能性後，才可下此診斷。鼻型結節外 NK/T 細胞淋巴瘤，在台灣、亞洲以及中南美洲常見⁴，腫瘤常位於中軸線上的鼻部或顎部組織附近，與 EB 病毒 (Epstein-Barr virus) 的相關性大⁵。血管免疫芽細胞性 T 細胞淋巴瘤，病人常常會有發燒、疹子、皮膚癢、肝脾腫大以及自體免疫相關的症狀。成人 T 細胞白血病 / 淋巴瘤，常見於加勒比海地區、日本，病人常會有高血鈣、蝕骨性病灶，一般認為與第一型人類嗜 T 淋巴球病毒 (HTLV-1) 高度相關⁶。退行性大細胞淋巴瘤常有 CD30 的強烈表現，再分為 ALK (anaplastic lymphoma kinase, 退行性淋巴瘤激酶) 陽性、ALK 陰性，一般來說，ALK 陽性的退行性大細胞淋巴瘤預後較陰性為佳⁷。

T 細胞淋巴瘤的臨床表現與診斷

T 細胞淋巴瘤的臨床表現與 B 細胞淋巴瘤並不完全相同，除了淋巴結的腫大以外，常伴隨著淋巴結外 (extranodal) 的表現，例如皮膚、腸胃道的影響，有報告指出，將近一半 T 細胞淋巴瘤的病人，在初診斷時同時合併有淋巴結及淋巴結外的表現。有 20% 的病人會有骨髓的侵犯，有三分之一的病人會有 B 症狀 (指發燒、盜汗、體重減輕)，有四成的病人診斷時為第四期⁸；其他的臨床表現包含有肝脾腫大、皮膚疹或皮膚癢、噬血症候群等等。

由於 T 細胞淋巴瘤相對少見，研究相對較少，另外其並不像 B 細胞淋巴瘤一樣，有著再現性的免疫表型模式及細胞遺傳學特徵，故其診斷相當具有挑戰性。根據國際 T 細胞計畫 (International T-cell project, ITCP) 的報告，在比較常見的 T 細胞淋巴瘤中，不同的病理學家達成一致性的病理診斷的機會只有 74~81%³ (達成一致性的定義為 4 位病理醫師，其中有 3 位診斷一致，便稱作有診斷的一致性)。而有相當

比例的 T 細胞淋巴瘤診斷，要是能得到臨床資訊，將會改變原先的診斷，由此便可知道，臨床醫師與病理醫師溝通的重要性。

T 細胞淋巴瘤的治療

由於 T 細胞淋巴瘤的隨機臨床試驗相當的少，所以目前的治療經驗主要來自兩個較大型的回顧性研究，一個是國際 T 細胞計畫 (ITCP)，另一個是加拿大 British Columbia Cancer Agency (BCCA)⁹，若我們要觀察新的臨床研究，可以拿這兩個研究來當作參考基準。要特別提到的是，非特定周邊 T 細胞淋巴瘤、血管免疫芽細胞性 T 細胞淋巴瘤、退行性大細胞淋巴瘤這三者，以國外的數據加起來有 50-60% 之多，而鼻型結節外 NK/T 細胞淋巴瘤、成人 T 細胞白血病 / 淋巴瘤有其特別的治療方式，故一般西方國家 T 細胞淋巴瘤的臨床研究以前面三者為主，這是我們在看研究時必須注意的地方。然而台灣第二常見，佔所有 T 細胞淋巴瘤 20.5% 的鼻型結節外 NK/T 細胞淋巴瘤，下面有將有簡單的介紹。

傳統的標準化學治療

如表二^{8,9}，整理出 ITCP、BCCA 的報告，由於是比較早期的研究，過去大都是以 CHOP (cyclophosphamide、doxorubicin、vincristine、prednisolone) 為基礎的化學治療 (三周治療一次) 來治療病人。基本上來說許多過去的臨床試驗告訴我們，以 CHOP 為主的治療，整體反應率 (overall response rate, ORR) 可以達到 70-80%，而完全反應率 (complete remission rate, CR rate) 可以達到 35-40%。但是針對復發率、存活率，CHOP 處方成績不佳，以病人數較多的 ITCP 報告來說明⁸，有 85% 的病人是接受 CHOP 基礎的化學治療，其中 ALK 陽性退行性大細胞淋巴瘤預後最好，5 年存活率達 70%，ALK 陰性退行性大細胞淋巴瘤預後次之，5 年存活率達 49%，而非特定周邊 T 細胞淋巴瘤、血管免疫芽細胞性 T 細胞淋巴瘤兩者最差，5 年存活率只有 32%。以這樣的成績來看並不理想，不僅存活率不佳，大半的病人在 5 年內都會面臨疾病復發的情形。因此醫界一直在嘗試

表二：常見 T 細胞淋巴瘤次分型的臨床特色與預後^{8,9}

次分型	人數	年齡中位數	國際預後指標 (IPI) 的百分比			五年整體存活期	五年再次得病前存活期	依 IPI 分群的五年整體存活期	
			0-1	2-3	4-5			0-1	4-5
PTCL-NOS									
ITCP	229	60	28	57	15	32%	20%	50%	11%
BCCA	117	64	30	47	22	35%	29%	64%	22%
AITL									
ITCP	213	65	14	59	28	32%	18%	56%	25%
BCCA	10	66	0	30	70	36%	13%	缺	缺
ALCL ALK—									
ITCP	72	58	41	44	15	49%	36%	74%	13%
BCCA	18	55	44	22	33	34%	28%	66%	25%
ALCL ALK+									
ITCP	76	34	49	37	14	70%	60%	90%	33%
BCCA	12	32	67	25	8	58%	28%	66%	25%

新的療法，希望可以使 T 細胞淋巴瘤的治療成果提升。以下三大項所提到的治療，是傳統上於國際間比較常用的治療方式。

一、化學治療強度加強或是加上新的藥物

加強化學治療的強度，例如 Hyper-CVAD 處方、CHOP-14 處方（兩周治療一次 CHOP）等等，都並沒有得到比 CHOP 更好的成果¹⁰。CHOP 為基礎加上其他藥物，包括 alemtuzumab（抗 CD52 抗體）¹¹、denileukin deftitox（為 IL-2 合併白喉毒素的組合蛋白質）¹² 等等，雖然腫瘤反應率可以提高，但是相對副作用以及毒性較高，因此整體存活率是令人失望的。另一篇德國的研究是 CHOP 加上 etoposide（CHOEP 處方）¹³，與傳統 CHOP 來作比較，總共收錄了 320 位病人，涵蓋了 4 大類的病人，非特定周邊 T 細胞淋巴瘤、血管免疫芽細胞性 T 細胞淋巴瘤、ALK 陽性及陰性退行性大細胞淋巴瘤；研究發現年齡小於 60 歲且乳酸去氫酶（LDH）正常的病人，若是接受 CHOEP 處方，相對於 CHOP 處方，可以提高 3 年的無事件存活期（event free survival），75.4% vs. 51%，雖然最後對於整體存活期沒有明顯幫助；研究也顯示，年紀大的病人加上 etoposide，因為毒性變大，並沒有得到好處；而且研究再次確定了 ALK 陽性退行性大細胞淋巴瘤是所有次分類的 T 細胞淋巴瘤中預後最好的一類。

二、自體造血幹細胞移植

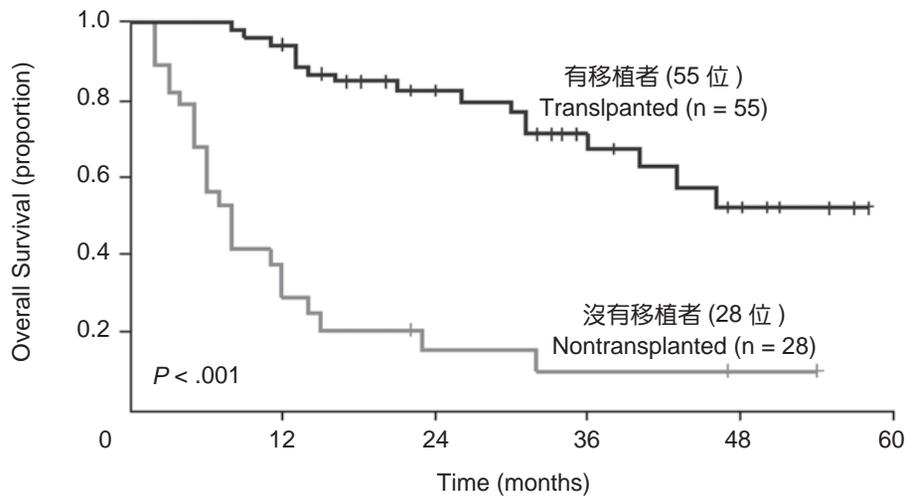
（一）自體造血幹細胞移植作為引導性化學治療後的鞏固治療（frontline autologous hematopoietic stem cell transplant）

T 細胞淋巴瘤的病人在引導性化學治療後，是否都應進行自體造血幹細胞移植，一直是血液科醫師的疑問，這是因為到目前為止仍缺乏很好的隨機試驗，來比較有做自體造血幹細胞移植與沒有做自體造血幹細胞移植的差異，不過我們或許可以由 d'Amore 所領導的北歐前驅性研究（NLT-G-01 試驗）¹⁴，來得到一些啟發。這個研究收錄了 160 位 T 細胞淋巴瘤的病人，其中 39% 為非特定周邊 T 細胞淋巴瘤，

19% 為血管免疫芽細胞性 T 細胞淋巴瘤，19% 為 ALK 陰性退行性大細胞淋巴瘤，排除掉預後好的 ALK 陽性退行性大細胞淋巴瘤，81% 的病人是比較嚴重期別的病人，72% 是預後較差（IPI \geq 2）的病人，病人平均年齡為 57 歲；病人接受 6 輪的 CHOEP 處方，若能達到部分反應以及完全反應的病人（131 位病人，占 82%），則準備進行自體造血幹細胞移植，移植前先接受高劑量的化學治療 BEAM 處方，最終共有 115 位病人（約占 72%）進行自體造血幹細胞移植，而最終沒有接受自體造血幹細胞移植的原因包括：16% 的病人對 CHOEP 化學治療完全無效（primary refractory），少數是感染、無法獲取自體造血幹細胞等等。最終整體病人的治療結果，5 年無進展存活期為 44%，5 年整體存活期為 51%。其中 ALK 陰性退行性大細胞淋巴瘤表現最佳，5 年無進展存活期為 61%，5 年整體存活期為 70%，比平均值還要高許多；只看非特定周邊 T 細胞淋巴瘤的病人，則 5 年無進展存活期為 38%，5 年整體存活期為 47%；血管免疫芽細胞性 T 細胞淋巴瘤則分別為 49%、52%。這樣的成績，與 ITCP、BCCA 相比較，進步許多。然而該研究並沒有分析有或沒有接受自體造血幹細胞移植兩群病人其存活率的差別，不過移植相關死亡率只有 4%，所以可看出若體能及身體疾病狀況可以接受自體造血幹細胞移植的病人，應該還是會比無法接受自體造血幹細胞移植的病人要來的好。

另外 Reimer 所領導的研究¹⁵，收錄了 83 位病人，雖然病人族群與化學治療方式與上述北歐的研究不盡相同，其 3 年的整體存活率為 48%，而其中有 55 位病人最後有接受到移植（66% 的病人），其 3 年整體存活率為 71%，相較於沒有接受到移植的病人約只有 10%，其存活率好許多，如圖一。也還有其他數個較小規模的臨床試驗結果類似^{16,17}，也因此許多中心會將自體造血幹細胞移植當作第一線化學治療後的鞏固治療。

（二）復發後再行的自體造血幹細胞移植（autologous hematopoietic stem cell transplant as salvage）



圖一：比較引導性化學治療後，有無接受自體造血幹細胞移植的整體存活率差異。(Modified from Reimer's study)¹⁵.

復發後再行自體造血幹細胞移植是否可行，根據史丹福大學的研究¹⁸，收錄了 53 位病人，有 15 位是引導化療後達到完全反應或是部分反應 (CR1/PR1)，28 位是復發後再次達到完全反應或是部分反應 (CR2/PR2)，10 位是化學治療治療無效 (refractory)，5 年無進展存活期分別為 51%、12%、0%，5 年整體存活期分別為 76%、40%、30%；雖然病人數不多，但是可以看到若已經治療無效，則自體造血幹細胞移植後 5 年幾乎都會復發；另一方面，復發後再次達到完全反應或是部分反應 (CR2/PR2) 其 5 年的整體存活率，跟治療無效那組並沒有好多少 (40% vs. 30%)。這裡或許暗示我們，如果病人情況許可，應考慮在病人在第一次引導化療後達到完全反應或是部分反應時，進行自體造血幹細胞移植，如此可達到最好的預後。

綜合上述有關自體造血幹細胞移植的研究，可以有下面幾點結論¹⁹：

(1) 約有三分之一的病人，並無法接受自體造血幹細胞移植，而這其中大多數是對化學治療沒有反應或效果不佳。

(2) 然而若是對化學治療有反應且體能及身體疾病狀況可以接受自體造血幹細胞移植的病人，還是建議接受自體造血幹細胞移植作為鞏固治療，其治療成績還是會比較好。

(3) 儘管病人對化學治療有療效，一但復

發，自體造血幹細胞移植的治療效果並不好。

(三) 異體造血幹細胞移植

對於復發或是治療無效的 T 細胞淋巴瘤，一般預後極差，即使是自體造血幹細胞移植，預後仍差。目前除了新興藥物治療 (novel therapy) 外，應該還是以異體造血幹細胞移植 (allogeneic hematopoietic stem cell transplant) 為較好的治療，但可惜的是，直到目前為止，仍沒有隨機的臨床試驗證明，在復發或是治療無效的狀況下，異體造血幹細胞移植為標準的治療。不論如何，目前異體造血幹細胞移植的 5 年存活率可以達到 35-50%²⁰，這樣的成績不算太差。

其中，Le Gouill 發表的回溯性研究²¹，共有 77 位病人，有 27 位非特定周邊 T 細胞淋巴瘤，11 位血管免疫芽細胞性 T 細胞淋巴瘤，27 位退行性大細胞淋巴瘤，其中有 57 位病人接受骨髓清除式的調理處方 (myeloablative conditioning regimen)，結果是 5 年無事件存活率為 53%，5 年整體存活率為 57%，非復發相關死亡率 (non-relapse mortality) 為 34%，許多其他的研究也是類似這樣的成績 (如表三)，由此可以了解異體造血幹細胞移植對於復發或是治療無效的病人，是一有效的救援治療。

至於異體造血幹細胞移植用於 T 細胞淋巴瘤的第一線治療目前研究相當有限，Corradini

表三：復發或是治療無效 T 細胞淋巴瘤病人接受異體造血幹細胞移植的臨床研究報告^{21,23,24}

研究作者 (研究報告追蹤之年份)	病人數	調理處方	非復發相關死亡率	復發率	無進展存活率	整體存活率
Le Gouill ²¹ (5 年)	77	MAC*	34%	缺	缺	57%
Dodero ²³ (5 年)	52	TT/Cy/Flu [§]	12%	49%	40%	50%
Smith ²⁴ (3 年)	74	MAC	32%	32%	36%	39%
	45	RIC ^{&}	27%	40%	33%	42%

* 骨髓清除式調理處方 (myeloablative conditioning regimen).

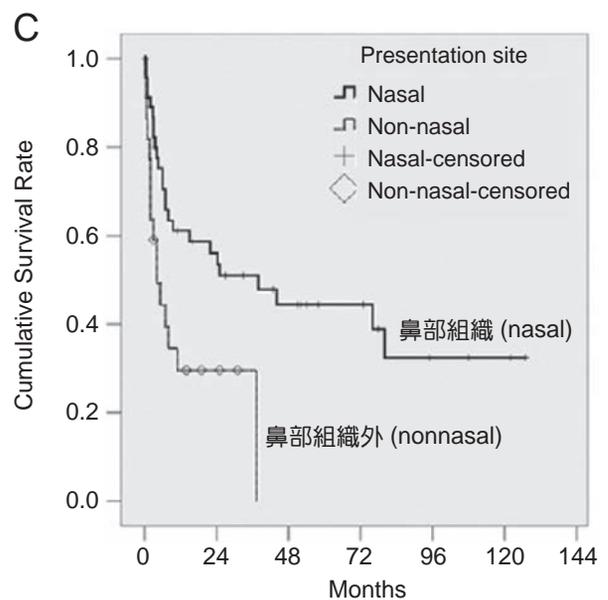
§Thiotepa, cyclophosphamide, fludarabine.

& 減劑量調理處方 (reduced-intensity conditioning regimen).

於 2012 的研究²²，64 位 T 細胞淋巴瘤接受 alemtuzumab (一種 anti-CD52 單株抗體) 加上化學治療，也是約有三分之一的病人無法接受異體或自體幹細胞移植 (視有無適合捐贈者)，結果接受異體造血幹細胞移植者與接受自體造血幹細胞移植者，其存活率並無明顯差距，仍需要更多的研究來支持這項治療作法。

鼻型結節外 NK/T 細胞淋巴瘤

這一類亞型的 T 細胞淋巴瘤常見於台灣、亞洲及中南美洲地區，顧名思義，其腫瘤常發生於鼻部組織，根據奇美醫院的研究²⁵，其為目前台灣收集最多鼻型結節外 NK/T 細胞淋巴瘤的研究 (共有 73 位病人)，病人年紀平均為 54 歲，男女比例為 2:1，70% 的主要腫瘤位於鼻部組織，30% 主要腫瘤位於鼻部組織以外，其中位於皮膚的腫瘤有 16%，7% 位於腸胃道組織；而在診斷時，71% 的病人屬於較早期 (stage I/II)。如前述，所有的 73 位病人，皆為 EBER (EBV-encoded mRNA) 原位雜交免疫組織染色陽性，也就是說 100% 的病人都與 EB 病毒有關。該研究也有做存活率分析，5 年的整體存活率為 35.6%，其中發生於鼻部組織腫瘤的病人其存活率為 44.4%，較鼻部組織外的腫瘤存活率高 (29.6%)，也就是說鼻部組織外的鼻型結節外 NK/T 細胞淋巴瘤較具侵襲性、預後較差 (圖二)。然而由於許多病人是其他醫院會商的，各家醫院治療方針並不統一 (36% 的病人有同時接受化學治療及放射線治療，32% 的病人僅接受化學治療，而 11% 的病人僅接受放射線



圖二：本圖為鼻部組織 (nasal) 與鼻部組織外 (nonnasal) 的鼻型結節外 NK/T 細胞淋巴瘤存活曲線。

治療)，且是回顧性分析，所以分析結果上會有所限制。然而根據國際性臨床指引以及一些本土型研究²⁶，同步化學治療及放射線治療為目前的主要建議方案，有六成五的長期無病存活率，比歷史文獻有顯著進步。

新興藥物治療

近年來針對 T 細胞淋巴瘤，有相當多的藥物如雨後春筍般出現，其效果整理如表四。

以下將介紹目前美國 FDA 已經核准通過的 3 種藥物：Pralatrexate、Romidepsin、Brentuximab。另外還有最近幾年很熱門的免疫治療，其在何杰金氏淋巴瘤有不錯的治療效果，美國

FDA 也已通過 Nivolumab (一種 anti-PD1 抑制劑免疫治療) 用於何杰金氏淋巴瘤經自體幹細胞移植治療後仍復發的情況，我們也來看看其於 T 細胞淋巴瘤的治療成效。

一、Pralatrexate

是一種對抗葉酸的化療藥物，為類似 methotrexate 的新一代藥物，由於 pralatrexate 會選擇性地與 RFC-1 接受器 (reduced folate carrier type 1) 結合，而這個接受器在腫瘤細胞表面表現較多，一般細胞很少表現，是故比較不會影響到正常細胞。最重要的臨床試驗³⁰ (PROPEL 試驗) 收錄了 111 位復發或是治療無效的 T 細胞淋巴瘤，整體反應率達 29% (其中完全反應率 11%，部分反應率 18%)，平均反應期間達 10 個月，平均存活達 14.5 個月，主要副作用為血小板減少、粘膜炎、嗜中性白血球下降及貧血等。此藥於 2009 年被美國 FDA 核准通過使用於復發或是治療無效的 T 細胞淋巴瘤，是 T 細胞淋巴瘤獲得核准的第一個藥物，台灣於 2015 年通過藥證上市。

二、Romidepsin

Romidepsin 為組蛋白去乙醯酶抑制劑 (histone deacetylase inhibitor)，作用為將組蛋白乙醯化，如此便可以增加腫瘤抑制基因 (tumor suppressor gene) 的表現，使得癌細胞的生長獲得抑制，甚至是產生細胞凋亡，來達到治療腫

瘤的效果。一個第二期的臨床試驗針對復發或是治療無效的 T 細胞淋巴瘤²⁸，使用此藥其整體反應率達 26% (其中完全反應率 15%，部分反應率 11%)，平均反應期間達 17 個月，主要副作用為血小板減少、嗜中性白血球下降及感染等。此藥亦於 2011 年被美國 FDA 核准通過使用於復發或是治療無效的 T 細胞淋巴瘤，也早於 2009 年通過使用於皮膚型 T 細胞淋巴瘤。

其他組蛋白去乙醯酶抑制劑，如 vorinostat、belinostat²⁹，也都是獲得美國 FDA 核准通過使用於皮膚型或是周邊型 T 細胞淋巴瘤。

三、Brentuximab vedotin (SGN-35)

新一代的抗體藥物複合體 (antibody-drug conjugate, ADC)，常被稱為標靶化療，這是因為該類藥物除了含有對抗腫瘤細胞的抗體外，藉由一個連接蛋白 (linker) 與化療藥物 (monomethylauristatin E, MMAE) 做連結³⁴。標靶化療藥物的好處在於，它對腫瘤細胞有專一性，會藉由抗體與腫瘤細胞做連接，之後進入腫瘤細胞內釋放出化療藥物來對腫瘤細胞進行毒殺作用，所以對一般正常細胞的副作用不大。Brentuximab 為一種 anti-CD30 標靶化療，而退行性大細胞淋巴瘤大多會表現 CD30，在一個第二期的臨床試驗針對復發或是治療無效的退行性大細胞淋巴瘤³²，單獨使用 Brentuximab，整體反應率可高達 86%，完全反應率達 57%，平均反應期間達 12.6 個月，平均無進展存活期

表四：針對復發或是治療無效 T 細胞淋巴瘤的臨床研究報告²⁷

藥物	病人數	整體反應率	完全反應率	無進展存活期 (月)	反應持續時間 (月)	整體存活期 (月)
Romidepsin ²⁸	130	26%	15%	4	17	11.3
Belinostat ²⁹	129	26%	10%	缺	8.3	缺
Pralatrexate ³⁰	111	29%	13%	3.5	10.5	14.5
Bendamustine ³¹	60	50%	28%	3.6	3.5	6.2
Brentuximab vedotin ^{32*}	58	86%	57%	13.3	12.6	缺
Gemcitabine ³¹	20	55%	30%	缺	缺	缺
Alemtuzumab ³³	14	36%	14%	缺	缺	缺

* 該研究僅針對復發的退行性大細胞淋巴瘤，其對 Brentuximab vedotin 的治療成效。

達 13.3 個月，效果相當驚人。不意外的，美國 FDA 於 2011 年核准通過 Brentuximab 使用於經過第一線藥物失敗的退行性大細胞淋巴瘤及何杰金氏淋巴瘤病人。

近年來很熱門的免疫治療也不得不提，然而目前 T 細胞淋巴瘤相關的研究相當有限。根據一個 2014 年發表的第一期臨床試驗³⁵，其為 nivolumab 使用於經過許多線藥物治療的淋巴瘤病人，其中收錄了 23 位 T 細胞淋巴瘤的病人，大部分 (78%) 接受過至少 3 線以上的藥物治療，9% 的病人接受過自體幹細胞移植，26% 接受過 brentuximab，整體反應率為 17.4%，都是部分反應 (partial response)，然而若只看只有 5 位病人的周邊 T 細胞淋巴瘤，其中有 2 位病人有部分反應，反應率可達 40%，這樣的成績不算差。然而病人數真的太少，並無法有足夠的代表性，必須要有更大規模、更多病人參與的臨床試驗來回答我們這個問題。

T 細胞淋巴瘤的個人化醫療已然來臨？

由上面的討論可以知道，ALK 陽性退行性大細胞淋巴瘤預後很好，不需要自體造血幹細胞移植做為鞏固治療，而 ALK 陰性退行性大細胞淋巴瘤，若根據研究，以 CHOEP 為化療處方，再接著自體造血幹細胞移植鞏固治療，成績斐然，接近 ALK 陽性退行性大細胞淋巴瘤的預後。

這幾年來單一藥物反應率最高的莫過於 Brentuximab，由於退行性大細胞淋巴瘤幾乎都會表現 CD30，所以對於這一類的淋巴瘤特別重要；另外在 ALK 陽性肺癌已經用得如火如荼的 crizotinib，為 ALK 抑制劑，對於 ALK 陽性退行性大細胞淋巴瘤效果不錯³⁶；組蛋白去乙酰酶抑制劑對於血管免疫芽細胞性 T 細胞淋巴瘤則有相當的成效；而免疫治療用於 T 細胞淋巴瘤或許是另一道曙光。

以上，我們更可以知道，病理診斷的重要性，尤其是因為 T 細胞淋巴瘤的多樣性，而每個次分類的藥物治療似乎很不一樣，確定了腫瘤的次分類，醫師才能所謂的「對症下藥」。

結 論

在台灣，非何杰金氏淋巴瘤仍以 B 細胞淋巴瘤為主，而 B 細胞淋巴瘤因為有了 Rituximab (抗 CD20 抗體) 而使得存活率大大提升³⁷，反之 T 細胞淋巴瘤一般而言預後比 B 細胞淋巴瘤差，而且也沒有特別有效的藥物，這可能還是因為 T 細胞淋巴瘤的異質性很高的因素。對許多的 T 細胞淋巴瘤而言，以 CHOEP 為處方，若能進行自體造血幹細胞移植，可以提升不少存活率。對於復發或是治療無效的 T 細胞淋巴瘤，異體造血幹細胞移植是值得嘗試的治療，即使付出的代價較高。而近年來的新藥物進展，包括新的化療藥物 (如 pralatrexate)、組蛋白去乙酰酶抑制劑、抗 CD30 標靶化療，甚至是免疫治療，都已經展現出療效，而這些藥物如何應用、如何來與其他的藥物做結合，甚至是維持治療的應用，則都仍在研究階段。

參考文獻

1. 中華民國 101 年癌症登記報告。
2. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, et al. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood* 2011; 117: 5019-32.
3. Vose J, Armitage J, Weisenburger D. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4124-30.
4. Chan JK. Peripheral T-cell and NK-cell neoplasms: an integrated approach to diagnosis. *Mod Pathol* 1999; 12: 177-99.
5. Kuo TT, Shih LY, Tsang NM. Nasal NK/T cell lymphoma in Taiwan: a clinicopathologic study of 22 cases, with analysis of histologic subtypes, Epstein-Barr virus LMP-1 gene association, and treatment modalities. *Int J Surg Pathol* 2004; 12: 375-87.
6. de Leval L, Gisselbrecht C, Gaulard P. Advances in the understanding and management of angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Br J Haematol* 2010; 148: 673-89.
7. Savage KJ, Harris NL, Vose JM, et al. ALK- anaplastic large-cell lymphoma is clinically and immunophenotypically different from both ALK+ ALCL and peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: report from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. *Blood* 2008; 111: 5496-504.
8. Weisenburger DD, Savage KJ, Harris NL, et al. Peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: a report of 340 cases from the International Peripheral T-cell Lymphoma Project. *Blood* 2011; 117: 3402-8.

9. Savage KJ, Chhanabhai M, Gascoyne RD, et al. Characterization of peripheral T-cell lymphomas in a single North American institution by the WHO classification. *Ann Oncol* 2004; 15: 1467-75.
10. Escalon MP, Liu NS, Yang Y, et al. Prognostic factors and treatment of patients with T-cell non-Hodgkin lymphoma: the M. D. Anderson Cancer Center experience. *Cancer* 2005; 103: 2091-8.
11. Gallamini A, Zaja F, Patti C, et al. Alemtuzumab (Campath-1H) and CHOP chemotherapy as first-line treatment of peripheral T-cell lymphoma: results of a GITIL (Gruppo Italiano Terapie Innovative nei Linfomi) prospective multicenter trial. *Blood* 2007; 110: 2316-23.
12. Foss FM, Sjak-Shie N, Goy A, et al. A multicenter phase II trial to determine the safety and efficacy of combination therapy with denileukin diftitox and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone in untreated peripheral T-cell lymphoma: the CONCEPT study. *Leuk Lymphoma* 2013; 54: 1373-9.
13. Schmitz N, Trumper L, Ziepert M, et al. Treatment and prognosis of mature T-cell and NK-cell lymphoma: an analysis of patients with T-cell lymphoma treated in studies of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group. *Blood* 2010; 116: 3418-25.
14. d'Amore F, Relander T, Lauritzsen GF, et al. Up-front autologous stem-cell transplantation in peripheral T-cell lymphoma: NLG-T-01. *J Clin Oncol* 2012; 30: 3093-9.
15. Reimer P, Rudiger T, Geissinger E, et al. Autologous stem-cell transplantation as first-line therapy in peripheral T-cell lymphomas: results of a prospective multicenter study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 106-13.
16. Corradini P, Tarella C, Zallio F, et al. Long-term follow-up of patients with peripheral T-cell lymphomas treated up-front with high-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation. *Leukemia* 2006; 20: 1533-8.
17. Mercadal S, Briones J, Xicoy B, et al. Intensive chemotherapy (high-dose CHOP/ESHAP regimen) followed by autologous stem-cell transplantation in previously untreated patients with peripheral T-cell lymphoma. *Ann Oncol* 2008; 19: 958-63.
18. Chen AI, McMillan A, Negrin RS, et al. Long-term results of autologous hematopoietic cell transplantation for peripheral T cell lymphoma: the Stanford experience. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008; 14: 741-7.
19. Perrone G, Corradini P. Autologous stem cell transplantation for T-cell lymphomas. *Semin Hematol* 2014; 51: 59-66.
20. Schmitz N, Wu HS, Glass B. Allogeneic transplantation in T-cell lymphomas. *Semin Hematol* 2014; 51: 67-72.
21. Le Gouill S, Milpied N, Buzyn A, et al. Graft-versus-lymphoma effect for aggressive T-cell lymphomas in adults: a study by the Societe Francaise de Greffe de Moelle et de Therapie Cellulaire. *J Clin Oncol* 2008; 26:2264-71.
22. Corradini P, Vitolo U, Rambaldi A, et al. Intensified chemimmunotherapy with or without stem cell transplantation in newly diagnosed patients with peripheral T-cell lymphoma. *Leukemia* 2014; 28: 1885-91.
23. Dodero A, Spina F, Narni F, et al. Allogeneic transplantation following a reduced-intensity conditioning regimen in relapsed/refractory peripheral T-cell lymphomas: long-term remissions and response to donor lymphocyte infusions support the role of a graft-versus-lymphoma effect. *Leukemia* 2012; 26: 520-6.
24. Smith SM, Burns LJ, van Besien K, et al. Hematopoietic cell transplantation for systemic mature T-cell non-Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3100-9.
25. Jhuang JY, Chang ST, Weng SF, et al. Extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type in Taiwan: a relatively higher frequency of T-cell lineage and poor survival for extranasal tumors. *Hum Pathol* 2015; 46: 313-21.
26. Tsai HJ, Lin SF, Chen CC, et al. Long-term results of a phase II trial with frontline concurrent chemoradiotherapy followed by consolidation chemotherapy for localized nasal natural killer/T-cell lymphoma. *Eur J Haematol* 2015; 94: 130-7.
27. Moskowitz AJ, Lunning MA, Horwitz SM. How I treat the peripheral T-cell lymphomas. *Blood* 2014; 123: 2636-44.
28. Coiffier B, Pro B, Prince HM, et al. Results from a pivotal, open-label, phase II study of romidepsin in relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma after prior systemic therapy. *J Clin Oncol* 2012; 30: 631-6.
29. O'Connor OA, Horwitz S, Masszi T, et al. Belinostat in Patients With Relapsed or Refractory Peripheral T-Cell Lymphoma: Results of the Pivotal Phase II BELIEF (CLN-19) Study. *J Clin Oncol* 2015; 33: 2492-9.
30. O'Connor OA, Pro B, Pinter-Brown L, et al. Pralatrexate in patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma: results from the pivotal PROPEL study. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1182-9.
31. Damaj G, Gressin R, Bouabdallah K, et al. Results from a prospective, open-label, phase II trial of bendamustine in refractory or relapsed T-cell lymphomas: the BENTLY trial. *J Clin Oncol* 2013; 31: 104-10.
32. 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.
33. Enblad G, Hagberg H, Erlanson M, et al. A pilot study of alemtuzumab (anti-CD52 monoclonal antibody) therapy for patients with relapsed or chemotherapy-refractory peripheral T-cell lymphomas. *Blood* 2004; 103: 2920-4.
34. Doronina SO, Toki BE, Torgov MY, et al. Development of potent monoclonal antibody auristatin conjugates for cancer therapy. *Nat Biotechnol* 2003; 21: 778-84.
35. Alexander ML, Stephen MA, Philippe A, et al. Preliminary Results of a Phase I Study of Nivolumab (BMS-936558) in Patients with Relapsed or Refractory Lymphoid Malignancies. *Blood* 2014; 124: 291.
36. Gambacorti Passerini C, Farina F, Stasia A, et al. Crizotinib in advanced, chemoresistant anaplastic lymphoma kinase-positive lymphoma patients. *J Natl Cancer Inst* 2014; 106: djt378.
37. Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002; 346: 235-42.

T-cell Lymphomas Overview and Recent Advances

Ching-Ming Chang¹, and Ren-Guang Wu²

*¹Division of Hematology and Oncology, ²Department of Internal Medicine,
Chung-Kang Branch, Cheng-Ching General Hospital*

T-cell lymphomas account for around 15% of all non-Hodgkin's lymphomas and are a kinds of lymphoid malignancies with great heterogeneity. According to the 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms, T-cell lymphomas have 23 subtypes. The prognosis of T cell lymphomas is worse than B-cell lymphomas. In the past, the outcome was poor using CHOP-based combinational chemotherapy. In previous time, enhanced chemotherapy regimens (increased dose intensity, dose dense, add-on medication), autologous hematopoietic stem cell transplant and allogeneic hematopoietic stem cell transplant all have some advances in T-cell lymphomas. Moreover, some new chemotherapy, histone deacetylase inhibitor, antibody-drug conjugate and immune checkpoint inhibitor all make some success in many clinical trials in recent years. We believe the outcome will be much better in T-cell lymphomas in the future. (J Intern Med Taiwan 2016; 27: 139-148)