

# 慢性骨髓性白血病

譯者：游介宇

## 一、簡介與流行病學

### 1、簡介

慢性骨髓性白血病是屬於骨髓增生性疾病（myeloproliferative disorder）中的一種。患者體內的白血球會出現不正常的增生現象。罹患初期並無明顯症狀，病情的發展亦相當緩慢。

### 2、流行病學

慢性骨髓性白血病的發生率是每年每十萬人約有 1.3 人得病。慢性白血病容易在中老年人產生，但在小孩也可能發生。一般認為慢性骨髓性白血病和遺傳、放射線或化學物質，例如枯葉劑、有毒天然氣、抗癌劑有關。以日本的廣島、長崎曾被投下原子彈為例，急性白血病和慢性骨髓白血病患者於核爆後有激增的現象。

## 二、病因與危險因子

慢性骨髓性白血病的病生理機轉最重要的就是第 9 對以及第 22 對染色體轉位，t(9:22)，又稱為費城染色體（Philadelphia Chromosome）。這種染色體轉位會造成原來位在第 9 對染色體的 Abelson (ABL) proto-oncogene 接到第 22 對染色體的 breakpoint cluster region (BCR) 基因上，形成 BCR-ABL chimeric 基因。正常的 ABL 基因在轉錄轉譯後產生的 tyrosine kinase 會受到嚴密的調控；但發生費城染色體所形成的 BCR-ABL fusion 基因則失去正常的調控機轉，造成 tyrosine kinase 過度表現的情形。在慢性骨髓性白血病患者，有大於 90% 的患者會有費城染色體，有大於 95% 的患者可以利用 PCR 的方式找到 BCR-ABL 基因。

## 三、診斷

有些慢性骨髓性白血病患者可能沒有症狀，而在檢康檢查因為發現有白血球過高的現象而被診斷出來；其他有的患者則可能有如長期倦怠、無力、發燒、淋巴結腫大、夜晚盜汗、容易出血、體重減輕、或者因為肝脾腫大而造成易飽食感、以及左上腹痛、或者因為白血球以及血小板出現問題而造成感染、出血等現象。較少的情況下，患者可能因為白血球太高而造成 hyperleukocytosis syndrome 而導致心肌梗塞、腦血管病變等。

於理學檢查方面主要以肝脾腫大為主；很少部分的患者才會有淋巴結腫大（lymphadenopathy）或者是 myeloid tumor (granulocytic sarcoma)，若出現這種情形預後會比較不好。

## 四、分期與預後因子

## 1、分期

慢性骨髓性白血病的病程一般可分為三個階段：

- A. 慢性期 (Chronic phase)：血液以及骨髓中只有少量的芽細胞，輕度或者甚至無臨床症狀，此期可以延續數月到數年之久。如果不治療的話，慢性期平均約維持 2~5 年，存活率大約是 4 年。
- B. 加速期 (Accelerated phase)：此期的特徵為血液以及骨髓中芽細胞 (blast) 大於 15%，前骨髓細胞 (promyelocyte) 大於 30%，嗜鹼性球 (basophils) 大於 20%，血小板數量 (platelet counts) 小於 100,000 / $\mu$ L，或是無法控制的脾臟腫大。加速期平均約維持 3~6 個月。
- C. 急性期 (Blast phase)：血液或者骨髓中有 30% 以上的芽細胞，有時可以在骨髓外形成腫瘤，如骨骼、淋巴結，甚至在腦脊髓組織皆會侵犯。

## 2、預後因子

慢性期的不良預後因子包括：年紀大、高白血球值、脾臟腫大、周邊血高芽細胞比例、周邊血高嗜鹼性球比例、周邊血高嗜伊紅性球比例。

## 五、治療

治療目標分為三個層次來談：

1. 血液檢查上緩解 (Hematologic remission)：血球計數上到達正常的數量。
2. 染色體檢查上緩解 (Cytogenetic remission)：染色體檢查恢復正常。
3. 分子生物學上緩解 (Molecular remission)：PCR 檢查為陰性反應。

在藥物治療方面，傳統較常用的第一線治療包括 Hydroxyurea 以及 Interferon Alpha。Hydroxyurea 的優點是可以口服、價格較便宜、可以較快的達到 hematologic response，毒性也較小，但缺點是沒有辦法達到 cytogenetic response，對 survival 也沒有幫助。

Interferon Alpha 則是無法口服、價格較昂貴、沒有辦法很快的達到 hematologic response、副作用也較大；但優點是大約可以有 70% -80% 的病患達 hematologic response，約有 15% 的病人有機會達到 cytogenetic response，其存活率也延長至 7 年左右。另外，有些報告指出，若長期使用 Interferon Alpha 後立刻進行造血幹細胞移植會造成比較不好的預後，但若是停用 Interferon Alpha 三個月後再進行造血幹細胞移植則不會有此種情形。至於使用干擾素達到染色體完全緩解後，還繼續服用多久？一般認為兩年就夠了，但是這個問題可能永遠不會有答案了，因為更有效的新開發藥物 imatinib 問世了。

Imatinib (Glivec, Novartis, Basel, Switzerland)，過去在開發階段時又曾經稱為 CGP57148B, STI571。這是一個 tyrosine kinase inhibitor 可以特異性的抑制 BCR/ABL fusion protein 所造成的 tyrosine kinase 過度表現。

Imatinib 乃是一個能抑制慢性骨髓性白血病癌化機轉中 tyrosine Kinase 酵素的口服藥物，經過初步的臨床試驗發現其副作用輕微，僅有噁心、嘔吐、肌肉酸痛及腹瀉等症狀，百分之 98 以上的慢性期病患服用此藥後在 1 個月內，其不正常的血球數可恢復正常，其中更有一半的病人可達到改變細胞染色體異常的療效；但是仍有少數病患產生肌肉抽筋、皮膚紅腫、嚴重貧血、甚至因血小板低下造成嚴重出血。而在已進入急性期的病人，百分之 55 至 70 的病患服用此藥後不正常的血球數可漸改善，其中 1 成至 2 成的病人可完全達到正常。

根據美國《新英格蘭醫學雜誌》(New England Journal of Medicine) 2001 年 4 月報導的一項臨床試驗結果，五十四名原本對其它藥物產生抗藥性的慢性骨髓性白血病患者在服用 imatinib 以後，其中五十三名的血球數已經恢復正常；其中五十一名在持續服藥一年以後，依然維持正常。而美國《新英格蘭醫學雜誌》2003 年 3 月報導的一項臨床試驗結果，分為使用 imatinib 以及 interferon alfa 加上 cytarabine 兩組各 553 位患者，平均追蹤 19 個月，比較獲致主要染色體反應 (major cytogenetic response, 0 to 35 percent of cells in metaphase positive for the Philadelphia chromosome) 的比例分別為：使用 imatinib 組為 87.1 percent (95 percent confidence interval, 84.1 to 90.0)，以及使用 interferon alfa 加上 cytarabine 組為 34.7 percent (95 percent confidence interval, 29.3 to 40.0) (P<0.001)。

但是 imatinib 仍有其他的問題存在。至今我們仍然無法確定 imatinib 是否會引發長期性的安全問題，而且也無法確定治療時間的長短，此外，此一藥物的價格並不低廉，

目前在慢性骨髓性白血病的治療方面，唯一能夠根治的方式是異體造血幹細胞移植 (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation)；因此若是患者年輕、有 HLA-matched donor、身體狀況許可、並且有意願者，會建議進行造血幹細胞移植。然而，由於異體造血幹細胞移植本身是具有危險的治療，故必需在醫師以及家屬在適當的溝通討論後才進行。最好在診斷一年內進行移植，可以有 60~70% 以上成功率。如等到加速期再作移植，成功率只有 30~40%。急性期更低到 10% 以下。

## 六、參考資料：

1. Chronic Myeloid Leukemia Trialists Collaborative Group: Interferon alfa versus chemotherapy for chronic myeloid leukemia: a meta-analysis of seven randomized trials: Chronic Myeloid Leukemia Trialists Collaborative Group. J Natl Cancer Inst 1997 Nov 5; 89(21): 1616-20.
2. Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, et al: Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 2001 Apr 5; 344(14): 1031-7.

3. Druker BJ, Sawyers CL, Kantarjian H, et al: Activity of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in the blast crisis of chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia with the Philadelphia chromosome. *N Engl J Med* 2001 Apr 5; 344(14): 1038-42.
4. Goldman JM, Druker BJ: Chronic myeloid leukemia: current treatment options. *Blood* 2001; 98: 2039-2042.
5. Italian Cooperative Study Group on Chronic Myeloid Leukemia: Interferon alfa-2a as compared with conventional chemotherapy for the treatment of chronic myeloid leukemia. The Italian Cooperative Study Group on Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med* 1994 Mar 24; 330(12): 820-5.
6. Kantarjian H, Sawyers C, Hockhaus A, et.al.: Hematologic and Cytogenetic Responses to Imatinib Mesylate in Chronic Myelogenous Leukemia. *N Engl J Med* 2002; 346: 645-652.
7. Lee SJ, Anasetti C, Horowitz MM, Antin JH: Initial therapy for chronic myelogenous leukemia: playing the odds. *J Clin Oncol* 1998 Sep; 16(9): 2897-903.
8. McGlave PB, Beatty P, Ash R, Hows JM: Therapy for chronic myelogenous leukemia with unrelated donor bone marrow transplantation: results in 102 cases. *Blood* 1990 Apr 15; 75(8): 1728-32.
9. Moreb J, Johnson T, Kubilis P, et al: Improved survival of patients with chronic myelogenous leukemia undergoing allogeneic bone marrow transplantation. *Am J Hematol* 1995 Dec; 50(4): 304-6.
10. Sawyers CL, Hockhaus A, Feldman E, et.al.: Imatinib induces hematologic and cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in myeloid blast crisis: results of a phase II study. *Blood* 2002; 99: 3530-3539.
11. Talpaz M, Silver RT, Druker BJ, et.al.: Imatinib induces durable hematologic and cytogenetic responses in patients with accelerated phase chronic myeloid leukemia: results of a phase 2 study. *Blood* 2002; 99: 1928-1937.