

## 慢性淋巴性白血病

慢性淋巴性白血病目前世界衛生組織（WHO）的分類是歸於淋巴性增生性疾病（Lymphoproliferative disease）中的一種。慢性淋巴性白血病患者體內的淋巴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。

### 病生理學：

慢性淋巴性白血病的病生理機轉最重要的單株 B 淋巴球不正常的增生現象。典型慢性淋巴性白血病的淋巴球會表現 B 淋巴球細胞表面抗原，包括 CD19、CD20、CD21、及 CD24；另外還會表現 T 淋巴球細胞表面抗原 CD5 及 CD23，其他的會表現的細胞表面抗原還包括 CD52。

慢性淋巴性白血病的染色體變化最常見為 13q deletion、Trisomy12、及 11q22-23 deletion。雖然大部分慢性淋巴性白血病為 B 細胞型慢性淋巴性白血病，仍有大約 2-5% 慢性淋巴性白血病為 T 細胞型慢性淋巴性白血病。

### 發生率：

慢性骨髓性白血病的發生率在西方遠高於東方人。在台灣是每年每十萬人約有 0.2 人得病，主要發生於老年人。

### 症狀：

大多數慢性淋巴性白血病患者在早期可能沒有症狀，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；在中期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、以及左上腹痛等症狀；在晚期會因為白血球以及血小板出現問題而造成感染、出血等現象。

### 理學檢查：

於理學檢查方面，早期可能沒有症狀；中期主要以淋巴結及肝脾腫大為主；晚期會因為白血球以及血小板過低而造成發燒、紫斑等現象。

### 病程：

慢性淋巴性白血病的病程一般可分為三個階段：

1. 早期：白血病患者在早期可能沒有症狀，常常因為檢康檢查發現有白血球過高的現象而被診斷出來。也因為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 10 年。

2. 中期：此期的特徵為淋巴結及肝脾腫大，血色素及血小板數量尚可維持正常數量。少數淋巴結及肝脾腫大可壓迫到各器官，造成腸道、呼吸道阻塞、腦神經癱瘓、脊髓痲痺等；縱隔腔的腫瘤可能造成肋膜積水，有些病人則可能由於卵巢、骨盆腔或肝脾腫大導致腹水，而表現出腹部腫大。中期平均存活率大約是5年。
3. 晚期：血色素及血小板數量開始有明顯下降，造成感染、出血等現象。有時合併有咖瑪免疫球蛋白過低（hypogammaglobulinemia）及自體免疫現象（autoimmune phenomenon）。少部份的慢性淋巴性白血球會轉變成為惡性淋巴瘤，我們稱之為 Richter's syndrome。

### 分期：

一般常用的分期方式有兩種，分別是 RAI 及 BINET 兩類系統。如附表：

期別	臨床症狀	平均存活率(年)
RAI		
O	淋巴球增生	12
I	淋巴球增生 + 淋巴節腫大	9
II	淋巴球增生 + 脾腫大	7
III	貧血	1-2
IV	血小板低下	1-2
BINET		
A	無貧血或血小板低下，<3 侵犯處	>10
B	無貧血或血小板低下，>3 侵犯處	5
C	貧血或血小板低下	2

### 治療：

治療的原則與一般低惡性度非何杰金氏淋巴瘤相仿，主要是『無症狀，先觀察；有症狀，才治療。』

目標分為三個階段來談：

1. 早期：通常無症狀，主要是以追蹤觀察為主。
2. 中期：主要是治療因為淋巴結及肝脾腫大所造成之症狀。
3. 晚期：主要是治療因為血色素及血小板數量所造成之症狀。

大部份的慢性淋巴性白血病病人於疾病早期常常沒有什麼症狀，而且通常可以存活十年以上，所以一般建議如果只有淋巴球增生、淋巴結腫大或肝脾腫大的病人，只需要密切觀察追蹤即可。

那麼何時需要治療呢？如果病人有壓迫性淋巴節或肝脾腫大，貧血或血小板低下，自體免疫現象或其他的症狀，如發燒、盜汗、體重減輕，一般我們會建議使用化學藥物治療。

常用的化學藥物包括：chlorambucil 或 CVP (cyclophosphamide, vincristine, and prednisolone)，兩者無論在完全緩解率 (CR rate) :25% ，緩解時間 2 年，平均存活率 4 年，彼此都不相上下。

Nucleoside analogues，如 fludarabine, pentostatin, 及 cladribine 均對 CLL 治療效果不錯。用在第一線的治療完全緩解率(CR rate)可達 30% ，部份緩解率亦可達 45% 。用在其他化療失敗後的第二線治療時依然有 15% 的完全緩解率以及 40% 部份緩解率。這三種藥物以 fludarabine 表現最好，目前建議是移至第一線治療；依據全民健康保險藥品給付規定增(修)訂條文規定，fludarabine phosphate 用於 B-細胞性淋巴性白血病 (CLL) 病患，歷經至少一種標準內容的烷化基藥劑 (alkylating agent) 的治療方法治療都無效，或治療後雖有效但隨後疾病又繼續惡化進展的病人；須經事前審查核准後使用。另外像 cladribine 也不錯，但是 pentostatin 的表現則較差。Nucleoside analogue 的副作用包括了骨髓抑制，抑制 CD4<sup>+</sup> T 淋巴球，機會性感染及嚴重免疫抑制作用。

在免疫球蛋白方面，國外最常使用的是 CAMPATH-1H (ANTI-CD 52)，至於 Rituximab (ANTI-CD 20) 則建議作為第二線治療藥物。免疫球蛋白的副作用包括皮膚疹、過敏，少數嚴重者會有休克的現象。

咖瑪免疫球蛋白過低 (hypogammaglobulinemia) 及自體免疫現象 (autoimmune phenomenon) 的治療應該與慢性淋巴性白血病的其他症狀分開處理。如果咖瑪球蛋白過低，對感染沒有免疫力，容易患中耳炎，經常發高燒，皮膚生有癰腫和膿泡。治療上以補充咖瑪球蛋白為主。間隔 1~3 周，有時可 1 個月注射 1 次。由於肌肉注射較痛，現在已採用靜脈點滴的方法。自體免疫現象 (autoimmune phenomenon) 的治療應該使用免疫抑制劑，常與類固醇並用，可幫助減少類固醇的劑量。一般常用的免疫抑制劑有 Immuran, endoxan, chlorambucil, methotrexate 及 cyclosporine，使用這些藥物常見的副作用有發燒、感染及骨髓造血功能被抑制等。服藥期間及停藥初期定期追蹤血液檢查服藥初期嘔吐、噁心，少數會有腹瀉，皮膚過敏。飯後服用可減少腸胃不適。

目前在慢性淋巴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。

Referance :

1. Caligaris-Cappio F: New Insights into the Biology of B-Chronic Lymphocytic Leukemia. American Society of Hematology Education Program Book 1999; 249-54.
2. Dighiero G, Travade P, Chevret S: B-cell chronic lymphocytic leukemia: present status and future directions. French Cooperative Group on CLL. Blood 1991 Oct 15; 78(8): 1901-14.
3. Keating MJ: Improving the Complete Remission Rate in Chronic Lymphocytic Leukemia. American Society of Hematology Education Program Book 1999; 262-9.
4. Rai KR, Keating M: Chronic lymphocytic leukemia. Cancer Medicine 1997; 2697-728.
5. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP: Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. Blood 1975 Aug; 46(2): 219-34.
6. Zwiebel JA, Cheson BD: Chronic lymphocytic leukemia: staging and prognostic factors. Semin Oncol 1998 Feb; 25(1): 42-59.