

兒童急性淋巴性白血病治療準則

臺北榮民總醫院 兒童醫學部 張家堯 醫師

目前兒童急性淋巴性白血病在治療上已較數十年前有驚人之進步。急性淋巴性白血病病童發病時可能有感染、貧血、出血傾向、與腫瘤崩解症候群。感染的部分需要感染控制，可能需要抗生素或抗病毒藥物的治療。貧血的部分需要紅血球濃厚液之輸血治療。出血傾向的部分需要血小板濃厚液之輸血治療，有時需要新鮮冷凍血清輸液治療。腫瘤崩解症候群則需要控制電解質的平衡、尿酸的控制、鈣磷比的控制、腎功能的監控，這相當的重要，因日後化學藥物的使用需要有良好的腎功能來代謝。當病童發病之急性症狀均已獲得控制，接著便要照著病童疾病危險群的分類，給予不同強度之化學藥物之治療，這也是影響預後的最重要之獨立因素。疾病危險群的分類，主要依據發病的年齡與白血球數目、有無中樞神經侵犯、有否不好的染色體異常、以及最新的分子生物基因重組的檢測，由此決定給予的化學藥物之強度。目前有四類之疾病危險群，即標準危險群、高危險群、非常高危險群、以及成熟 B 細胞芽細胞之淋巴瘤化療法。大多的案例(95% 已以上)為前三類，第四類很少見。

經由診斷，通常醫師可在治療前評估其預後。對於預後好的(Standard Risk Group)給予較輕的治療，對預後不好的(High Risk Group 及 Very High Risk Group)給予較重的治療。白血病的治療目標在使疾病得到“緩解”，而藉著定期的治療，以達到痊癒。急性淋巴性白血病的治療療程約需 2-3 年，在台灣，其治療方法採行「台灣兒童癌症研究群(TPOG)」的治療方案。治療計畫分為引導緩解、鞏固療法、脊髓液注射與鈷六十照射以及維持療法四個階段。

1. 引導緩解療法(Induction therapy)：使用藥物為 Prednisolone、Vincristine、Epirubicin or L-Asparaginase，非常高危險群還加上 VP-16 及 Cyclophosphamide。發病最初 4~10 週為引導期，引導骨髓恢復正常功能，使血球數目正常，器官腫大消除，這就是所謂的完全緩解。此時血癌細胞大約剩下原來的百分之一。然而若經緩解成功後，即停止治療，則經過 1-2 個月至一年多，病仍會復發，故引導期後，必須進行第二期的鞏固療法。此時期較常見的副作用為：骨髓抑制、嗜中性球低下發燒、貧血、血小板低下、黏膜發炎、掉髮、噁心、嘔吐、胰臟炎等。
2. 鞏固療法(Consolidation therapy)：使用藥物為 high dose MTX、6-mercaptoprine，高危險群還加上 Cytarabine 及 Cyclophosphamide，強度約為引導緩解治療之一半，即更換藥物，把殘留的癌細胞消滅，以達到惡性細胞小於萬分之一的理想數目，此種療法約需數週。此時期較常見的副作用為：肝功能異常、黏膜發炎、掉髮、噁心、嘔吐。

3. 中樞神經系統的預防(CNS prophylaxis)：在進行引導緩解及鞏固療法的同時，也進行中樞神經系統的預防，因一般的化藥到達腦部的濃度不夠高，將抗癌藥物打入脊髓鞘內，即所謂的腰椎注射，如此抗癌藥物可循著脊髓液來保護腦膜，並消滅躲藏在中樞神經的癌細胞；若不接受此中樞神經系統的腰椎注射，則經過一段時間，80%會由中樞神經系統復發，易治療失敗。頭部的鈷六十放射治療雖能有效預防中樞神經之復發，但卻有神經學之後遺症，因此僅施行於高危險群及非常高危險群的患者。使用藥物為 MTX、Cytarabine 及 Hydrocortisone。較常見的副作用為：頭痛。
4. 維持期(Maintenance therapy or Continuation therapy)：於鞏固期結束後即進入所謂維持期，其治療方法非常簡單，定期注射及口服抗癌藥物約二至三年，預防骨髓復發。使用藥物為口服 6-Mercaptoprine、MTX、Vincristine、Dexamethasone，非常高危險群還要加上 VP-16、Cyclophosphamide、Cytarabine。此時期較常見的副作用為：肝功能異常、嗜中性球低下等。

標準危險群預後最好，通常有以下的臨床表徵：年齡在一歲與十歲之間，發病時白血球計數小於 100000/mm³，無前縱膈腔腫瘤或中樞神經侵犯，免疫學歸類為 B-前軀細胞，且無特殊染色體變化者。誘導期約為四週，使用的藥物通常為 prednisone、vincristine、與 asparaginase。持續期使用的藥物常為 MTX 與 6-MP，為期長達 2.5 至 3 年。由於如果無預防中樞神經復發之治療，一半的病人將有中樞神經復發。高危險群與非常高危險群在鞏固療法之後，再加上再引導緩解療法(Re-induction therapy)，已證實對預後有幫助，使用藥物為 Vincristine、Dexamethasone、Epirubicin or L-asparaginase，非常高危險群還加上 VP-16。

目前的療程中，約 95% 在引導緩解期後可得到完全緩解，5% 無法完全緩解者經另外化療後需接受骨髓移植；在治療期間或治療之後約有 20% 會復發，若不幸復發時，需安排接受骨髓移植；目前兒童急性淋巴性白血病在國內之整體長期治癒率約為 75%，各危險群之治療成績如下：標準危險群約 80~85%，高危險群約 65~70%，非常高危險群約 < 45%。

二、化學治療開打之條件：

誘導緩解期間，不管白血球多少，化學治療都開始，除非發燒感染就必須暫停化療；緩解之後，必須絕對嗜中性球大於 500、並血小板大於 50000，便開始化學治療(非常高危險群，則絕對嗜中性球大於 300 即可開始)；若絕對嗜中性球小於 500，則暫停化學治療，等絕對嗜中性球回升再繼續化學治療。

三、中樞神經系統的預防(CNS prophylaxis)：

這是兒童急性淋巴性白血病治療成績明顯進步的主要原因之一，無論病童在發病之初是否有中樞神經系統之侵犯，皆必須接受中樞神經系統的預防性化藥注射，以預防白血病由中樞神經系統復發。年紀小者之兒科病童幾乎一律需在全身麻醉(或稱深度鎮靜)之下進行這項處置，因為必須確保化學藥物順利進入脊髓腔內以達療效。整個過程和腰椎穿刺差不多，做完之後必須平躺六至八小時，減少頭痛的風險。另外，為確保注射的化藥在腦室的藥物濃度足夠，剛做完之後需保持頭低臀高的姿勢約半小時。

四、化學治療的作用與副作用：

化學藥物通常對於生長快速的細胞殺傷力較強，而能抑制癌細胞生長，是故也對於正常的黏膜上皮細胞、髮根的濾泡細胞、骨髓造血細胞等抑制的副作用較大，黏膜發炎、掉髮、骨髓抑制造成的貧血、血小板低下、白血球低下與感染是常見的副作用，另外，噁心、嘔吐、食慾不振亦為常見之副作用，惟這些副作用多為暫時性的，停藥後大多會自行恢復。以下介紹急性淋巴性白血病主要化學藥物之作用與副作用：

- 1.類固醇(prednisolone)：常見副作用包括：高血壓、肥胖、消化性潰瘍、生長遲滯、急性精神官能症、水腫、鹽分滯留、庫欣氏症候群(Cushing's syndrome)等。長期使用必須漸漸減量停藥，不可驟然停藥，以免造成急性腎上腺缺損(acute adrenal crisis or insufficiency)。
- 2.Vincristine (Oncovine)：藉著與有絲分裂時的微小管(microtubule, mitotic spindle)鍵結，抑制癌細胞生長；常見副作用包括：腹痛、便秘、神經痛、頭痛等。
- 3.L-asparaginase：藉著抑制蛋白質合成，抑制癌細胞之必須胺基酸 Asparagine，抑制癌細胞生長；常見副作用包括：過敏性休克、胰臟炎、高血糖、腸胃不適、腹痛、凝血功能異常。
- 4.Methotrexate (MTX)：為葉酸抑制劑，藉著抑制 DNA 與 purine 的合成，抑制癌細胞生長；常見副作用包括：肝毒性、黏膜發炎、腎毒性、掉髮、發燒、腹瀉、腹痛等。病童之肝功能指數小於 200 才可以開打此化藥，中、高劑量需監測血中藥物濃度與肝功能，並於定時給予活性葉酸作為解毒劑。
- 5.Epirubicin：藉著抑制 DNA 與 purine 的合成，抑制癌細胞生長；常見副作用包括：心毒性、黏膜發炎、骨髓抑制、掉髮、噁心、嘔吐。
- 6.Cyclophosphamide (Endoxan)：藉著干擾 DNA 的功能，抑制癌細胞生長；常見副作用包括：骨髓抑制、黏膜發炎、噁心、嘔吐、掉髮、出血性膀胱炎、肝毒性、腎毒性、次發性惡性疾病。

7.Cytarabine (Ara-C)：藉著抑制 DNA 的合成，抑制癌細胞生長；常見副作用包括：發燒、皮疹、骨髓抑制、黏膜發炎、腹瀉、噁心、嘔吐、結膜炎、掉髮、頭暈、頭痛、神經炎。

8.VP-16：藉著干擾 DNA 的功能，抑制癌細胞生長；常見副作用包括：骨髓抑制、黏膜發炎、噁心、嘔吐、掉髮、肝毒性、腎毒性、次發性惡性疾病。

五、預防化學治療導致的噁心嘔吐

病患接受化學治療導致的噁心嘔吐，常常跟病患本身的特質包括體質因素、情緒以及化學藥物種類有關。噁心及嘔吐常常會使病患感覺不舒服，影響其進食狀況，進而影響其營養狀態，而越小的病童越易脫水或電解質失衡，因此預防與治療病童因化學治療導致的噁心、嘔吐極為重要。

化療導致的噁心、嘔吐有三類：

1. 急性的噁心及嘔吐(Acute Emesis):發生在化學治療後 24 小時內
2. 延遲的噁心及嘔吐(Delayed Emesis):發生在化學治療後 24 小時後
3. 期待性的噁心及嘔吐(Anticipatory Emesis):發生在化學治療前數天至數小時。

常見止吐劑的劑量及用法：

1. 急性嘔吐: 長效止吐劑及皮質類固醇通常每天給一次
2. 延遲性嘔吐: 皮質類固醇每日給 2 次。短效止吐劑每天給 3-4 次
3. 期待性嘔吐: 給予鎮靜藥物

治療的原則：

預防性止吐劑在化學治療開始前 30 至 60 分鐘預防性的給予，若病患有噁心及嘔吐，應以靜脈注注給藥治療。

六、低嗜中性球病人合併發燒 (Febrile Neutropenia)

嗜中性球低下發燒是一種危急的狀況，病患之免疫抵抗力低下，又合併有感染的現象，需立即評估與處理。嗜中性球低下發燒之定義如下：發燒的定義為耳溫大於或等於 38.3oC，或耳溫大於或等於 38.0oC 且持續至少 1 小時，或在 24 小時內有三次 38.0oC；嗜中性球低下定義為嗜中性球 <500/mm³，或嗜中性球 <1000/mm³ 且預期會少於 500/mm³。

嗜中性球低下的病人得到感染時，症狀通常不明顯，但是發燒仍為一個早期的徵候。大約 48% ~ 60% 的 febrile neutropenia 可以找到感染的證據。而在中性

球小於 100/mm³ 的 febrile neutropenia，約 10 - 20% 的人有菌血症。感染部位最常見為消化道（口腔、咽部、食道、腸道）、鼻竇、肺部和皮膚。

最初感染（primary infection）之致病原以細菌和病毒為主，次發性感染（secondary infection）之致病原則常見到具有抗藥性的細菌、酵母菌、黴菌和病毒。需詢問病史，包括旅遊史、寵物、其他疾病、最近用藥史、家人是否具有相同症狀。身體檢查特別在消化道（口腔、喉部、肛門）、腹股溝、會陰部、耳朵、皮膚、血管內裝置（vascular device）。實驗檢查需作 CBC/DC、CRP、BUN、Cr、ALT、AST、Total Bilirubin、electrolytes、CXR、尿液常規、血氧分析。

一、顆粒球生成素(G-CSF)的使用

1. G-CSF 可以縮短嗜中性球低下的時間，但是無法減少發燒時間、抗生素使用、花費和死亡率。因此對於沒有併發症的嗜中性球低下發燒，2001 年的 ASCO guidelines 並不建議常規使用血液生長激素。
2. 在些預期病情會惡化的情形下，是可以使用血液生長激素的，例如肺炎、低血壓、嚴重蜂窩性組織炎或鼻竇炎、全身性黴菌感染、多重器官功能失調、或是已被證實的感染但是對抗生素反應不佳時。
3. 治療劑量與投予途徑：在化學治療最後一日結束後 24 - 72 小時，經皮下或靜脈注射給予 G-CSF 5 ug/kg/day，直到白血球大於 3000/ul 漸漸停藥，或嗜中性球大於 10000/ul 且穩定為止(ESMO)。

二、抗病毒藥物的使用

1. 如果沒有病毒感染的證據，是不必使用抗病毒藥物的。
2. 若有 HSV 或 VZV 的感染，使用 acyclovir。
3. 口服的 valacyclovir 和 famciclovir 比 acyclovir 吸收好
4. 除了在幹細胞移植的病人，CMV 的感染並不常見。感染 CMV 時可用 ganciclovir 或 foscarnet。
5. 若證實受到某些呼吸道病毒感染，應儘速使用合適藥物（如 ribavirin 對 RSV（呼吸道融合病毒），Zanamivir, Oseltamivir, rimantadine 或 amantadine 對 influenza virus）

三、預防性使用抗生素

1. TMP-SMZ（Trimethoprim-sulfamethoxazole）

TMP-SMZ 可以有效降低感染率，尤其是中性球低下時間超過 2 週的人。最顯著的效果為預防 *Pneumocystis carinii* 感染。

2. Quinolones

口服的 quinolones 常常被使用於 neutropenia 的病人，做為預防感染使用。研究證實 quinolones 的預防感染效果不亞於 TMP-SMZ。它對格蘭氏陰性細菌的預防效果比較好，而對格蘭氏陽性或黴菌感染預防效果不佳。因此

有人建議加上 penicillin 或 rifampin。預防性使用 quinolone 的最大問題仍是抗藥性菌株的出現。

3. Vancomycin

曾經有人拿來預防 catheter-related 或 quinolone-related 的格蘭氏陽性細菌感染，但是因為可能會出現 vancomycin 抗菌株，因此不可預防性使用。

四、經驗性(Empiric)使用抗生素

每一家醫學中心常用的抗生素可能不盡相同，但原則為：找出可能的感染部位，而根據可能的感染源使用合適的抗生素；若是找不到可能的感染源，則使用組合式經驗性(Empiric)抗生素，在病患並無毒性症狀(non-toxic sign)之下，最常使用的抗生素需涵蓋格蘭氏陽性菌與格蘭氏陰性菌；若是病患出現毒性症狀(toxic sign)，最常使用的抗生素必須涵蓋格蘭氏陰性菌與綠膿桿菌。經驗性抗生素經 48 小時使用無效時，應改換抗生素或考慮其他相關之可能性。

五、抗黴菌藥物

找不到可能的感染源，使用經驗性抗生素經 48 小時無效時，改換抗生素再觀察 48 小時，至第五天仍無效時，則應考慮是否為黴菌感染。若為表淺性黴菌感染，可使用 Fluconazole，Fluconazole 的缺點是它無法對抗 *Candida krusei*，一些 *Candida glabrata* 和 molds。若為侵襲性黴菌感染可使用 Amphotericin-B、Amphocil 或 Ambisome。若有 Aspergillosis 之證據，則可使用 Voriconazole、Cancidas 等。

七、紅血球生成素與血小板生成素在癌症患者的應用：

一、紅血球生成素(EPO): 目前健保並不給付紅血球生成素在癌症患者的使用。ASCO、NCCN 和 ESMO 在這方面尚未有明確的適應症，根據根據 1994 - 1995 三篇在 Blood 發表的相關文章，對於某些癌症患者可考慮 cost-effective 予以選擇性使用。建議如下：

1. 血清 EPO 濃度少於 100 mUs/ml，且經 2 至 4 週試用 EPO (150 Us/kg，每週三次) Hb 上升 0.5 g/dL 以上者。
2. 經 2-4 週試用 EPO，血清 Ferritin 濃度少於 400 ng/ml 者。
3. 經 2-4 週試用 EPO，reticulocyte count 增加超過 40000/UI
4. 第一次化療後 Hb 下降超過 2 g/dL 者。

二、血小板生成素(介白素-11, Neumega)：目前健保並不給付血小板生成素在癌症患者的使用。ASCO、NCCN 和 ESMO 在這方面尚未有明確的適應症，根據 1996 Blood 及 1998 Oncology 兩篇發表的相關文章，在多次化療後血小板數曾低於 20000/uL 者可考慮使用；少數證據顯示 Neumega 可促進

megakaryocyte 分化成熟，臨床上縮短血小板恢復時間，降低血小板輸注需求，但 cost-effective 和相關臨床效益仍待更進一步證實。

八、何時需做骨髓移植 (造血幹細胞移植)

大部分(75%)病童打化學藥物完成療程，即可治癒，並不需要作造血幹細胞移植。下列幾種情形需要作造血幹細胞移植：

1. 誘導緩解失敗：約有 5% 之病童誘導緩解失敗，需要作造血幹細胞移植
2. 治療期間或治療完成後復發：此部份約有 20% 之病童，需要再第二次緩解時作造血幹細胞移植。
3. 含有特殊不良預後之染色體變化或分子生物之基因重組：如 t(9,22)，t(4,11)
4. 次發性白血病

當病童有上述情形時，就要盡速安排幹細胞相合度配對，找到合適的幹細胞來源，並在移植前使用化藥治療至緩解，之後盡速進行造血幹細胞移植。

九、結語：

目前兒童急性淋巴性白血病在治療上已較數十年前有驚人之進步，長期存活率約 75%，相較於成人腫瘤成績相當的好，與一般印象中癌症的存活率相差甚大，是很有機會治癒的，國內的病童甚至有長大成人後結婚生子，是故家長應好好讓病童接受正統治療，切莫隨意放棄或亂吃草藥而耽誤治療時機。

參考資料：

1. Pizzo PA, Poplack DG. Principles and practice of pediatric oncology. Philadelphia : JB Lippincott. 4th Edition, 2004.
2. Nathan DG, Orkin SH. Hematology of Infancy and Childhood. 5th Edition, 1998.
3. Crist WM, Smithson WA. Acute Lymphoblastic leukemia. In: Bethrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Nelson Textbook of Pediatrics 16th Edition, 2000, 1543~1546.
5. Protocol: Taiwan Pediatric Oncology Group (TPOG)-ALL 2002.
6. 中華民國兒童癌症基金會資料。