慢性骨髓性白血病

文/腫瘤內科 蔡明宏 醫師

慢性骨髓性白血病(chronic myeloid leukemia)是一類白血病。這種白血病表現為人體骨髓中的顆粒細胞不受控制地增長，並且在血液中積累而形成，屬於骨髓增生性腫瘤(myeloproliferative neoplasm)中的一種。罹患初期並無明顯症狀，病情的發展亦相當緩慢。

病生理學：

慢性骨髓性白血病歸因於一類顯著的基因變異，此類染色體轉位稱之為費城染色體(Philadelphia chromosome)。於1960年由兩位美國費城的科學家：彼得・諾維爾和大衛・亨格福德首次發現此類染色體變異。

在這個染色體轉位過程中，兩個染色體(9號染色體與22號染色體)發生轉位，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融合到第22對染色體的breakpoint cluster region(BCR)基因上，形成BCR-ABL基因。而這種異常融合基因產生了一個重達p210、p230或p190的蛋白質(p為計量細胞內蛋白的質量單位，相當於KDa)。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 融合基因則失去正常的調控機轉，造成tyrosine kinase過度表現的情形。BCR-ABL融合蛋白質會釋放大量控制細胞循環的蛋白質，加速細胞分裂，抑制脫氧核醣核酸(DNA)修復，引發基因組的不穩定性，並使細胞更易產生遺傳變異。

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%的患者可以利用逆轉錄聚合酶鏈式反應的方式找到BCR-ABL融合基因。

發生率：

慢性骨髓性白血病的發生率是每年每十萬人約有1-2人得病，男性患者稍微多於女性。慢性白血病容易在中老年人產生。一般認為慢性骨髓性白血病和遺傳、放射線或化學物質有關。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。

症狀：

患有慢性骨髓性白血病的患者通常在診斷時沒有發病症狀，只是在常規性試驗檢查中白細胞總量有偶然性的增多。部份患者可能有的病徵包括：長期倦怠、無力、發燒、夜晚盜汗、容易出血、體重減輕、或者因為肝脾腫大而造成腹脹感、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導致心肌梗塞、腦血管病變等。

診斷：

慢性骨髓性白血病的診斷建立於全血細胞計數，此數據能夠顯示顆粒細胞增加的類型。嗜鹼性顆粒細胞、嗜酸性顆粒細胞的同時增加，可作為辨別其為慢性骨髓性白血病而非類白血病反應的一個依據。此外，用於檢測費城染色體的骨髓穿刺檢查，亦通常用作判定是否為慢性顆粒細胞白血病的評估方法。

此類染色體變異可被常規的細胞遺傳學(cytogenetics)、螢光原位雜交或逆轉錄聚合酶鏈式反應等技術檢測，以觀察BCR基因與ABL基因的聚合狀況。

病程：

慢性骨髓性白血病的病程一般可分為三個階段：

1.慢性期(Chronic phase)：大約85%的慢性骨髓性白血病患者在慢性期時被診斷發現，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。

2.加速期(Accelerated phase)：此期的特徵為血液以及骨髓中芽細胞(blast)介於10-19%，嗜鹼性球(basophils)大於20%，血小板數量(platelet counts)小於100,000/L，或是無法控制的脾臟腫大。

3.急性期(Blast phase)：血液或者骨髓中有20%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。

治療：

在慢性骨髓性白血病的慢性期階段中，Imatinib(商品名為「基利克」，Glivec)是首選的酪氨酸激酶抑制劑。此藥於2001年經過美國食品藥品監督管理局(USFDA)的批准。Imatinib已經證明可以抑制大多數慢性骨髓性白血病患者(65-75%)的體內骨質增生疾患。儘管通過逆轉錄聚合酶鏈式反應分析，在絕大多數患者體內仍然存有少量白血病細胞，且治療必須無限期地延長，慢性骨髓性白血病是第一個可以通過藥物治療而能使患者達到正常生活預期的癌症疾病。

為克服Imatinib抗藥性，以及增強酪氨酸激酶抑制劑效用，兩種新型產品得到推廣。一種名為Dasatinib(商品名為「柏萊」，Sprycel)，作為酪氨酸激酶抑制劑，其可以阻斷多種致癌蛋白質，並在2007年經過美國食品藥品監督管理局的批准。針對Imatinib有抗藥性的慢性骨髓性白血病患者，可用其藥取代Imatinib。另一種酪氨酸激酶抑制劑，Nilotinib (商品名為「泰息安」，Tasigna)也因同樣效用獲得USFDA的批准。這兩種新藥於2010年被應用於臨床，所以至今有三種一線的治療慢性骨髓性白血病的藥品。

預後：

在今天，慢性骨髓性白血病已非全然是不治之症，患者透過合理及積極的治療，可獲得一定治癒率及存活時間。最重要的是如何正確的面對疾病，充分與醫療團隊合作，配合治療。至於何種治療方法最適合自己，仍必須回歸專業醫師的建議，與醫師好好配合，遵照醫囑以達到最佳療效。

*Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, Kantarjian HM. Chronic myelogenous leukemia: biology and therapy. Annals of Internal Medicine. 1999, 131 (3) : 207 - 219.

*Savage DG ; Szydlo RM; Goldman JM. Clinical features at diagnosis in 430 patients with chronic myeloid leukaemia seen at a referral centre over a 16-year period. Br J Haematol. 1997, 96 (1) : 111 - 6.

*Nowell PC. Discovery of the Philadelphia chromosome: a personal perspective. Journal of Clinical Investigation. 2007, 117 (8): 2033 - 5.

*Hehlmann R, Hochhaus A, Baccarani M; European LeukemiaNet. Chronic myeloid leukaemia. Lancet. 2007, 370 (9584) : 342 - 50.

*Kantarjian H, Dixon D, Keating M, Talpaz M, Walters R, McCredie K, Freireich E. Characteristics of accelerated disease in chronic myelogenous leukemia. Cancer. 1988, 61 (7) : 1441 - 6.

*Sokal J, Baccarani M, Russo D, Tura S. Staging and prognosis in chronic myelogenous leukemia. Semin Hematol. 1988, 25 (1): 49 - 61.

*Vardiman J, Harris N, Brunning R. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. Blood. 2002, 100 (7) : 2292 - 302.

*Karbasian Esfahani M, Morris EL, Dutcher JP, Wiernik PH. Blastic phase of chronic myelogenous leukemia. Current Treatment Options in Oncology. 2006, 7 (3) : 189 - 199.

*Gambacorti-Passerini, C.; Antolini, L.; Mahon, F. -X.; Guilhot, F.; Deininger, M.; Fava, C.; Nagler, A.; Della Casa, C. M. et al. Multicenter Independent Assessment of Outcomes in Chronic Myeloid Leukemia Patients Treated with Imatinib. JNCI Journal of the National Cancer Institute. 2011, 103 (7) : 553 - 561.

*Jabbour E, Cortes JE, Giles FJ, O'Brien S, Kantarjian HM. Current and emerging treatment options in chronic myeloid leukemia. Cancer. 2007, 109 (11) : 2171 - 81.

*Kimura S, Ashihara E, Maekawa T. New tyrosine kinase inhibitors in the treatment of chronic myeloid leukemia. Current Pharmaceutical Biotechnology. 2006, 7 (5): 371 - 9.

*Giuseppe Saglio, Dong-Wook Kim, et Al. Nilotinib versus Imatinib for Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia. N Engl J Med 2010, 362:2251-9.

*Hagop Kantarjian, Neil P. Shah, et al. Dasatinib versus Imatinib in Newly Diagnosed Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia. N Engl J Med 2010, 362:2260-70.