

希望之路

面對慢性骨髓性白血病



編輯顧問小檔案

唐季祿/台大醫院·內科部骨髓移植病房 主任

王銘崇/高雄長庚醫院·血液腫瘤科主治醫師

* 慢性骨髓性白血病小檔案

- 慢性骨髓性白血病的發生率，歐美國家每年每十萬人約有 1.3 人得病。
- 根據行政院衛生署癌症登記報告顯示，民國九十年初次診斷為慢性骨髓性白血病者共計 116 人，佔白血病個案數的 11.95%。發生率約有每年每十萬人 0.5 人，比歐美國家少一半以上。
- 慢性骨髓性白血病好發年齡約為 40-60 歲，男女罹病比例為 1.62：1。
- 臨床統計，大約四成的慢性骨髓性白血病的患者發現時沒有症狀。

* 白血病的分類

血球細胞的始祖稱為「幹細胞」，多數的血球細胞會在骨髓內分化成熟，再釋放至人體周邊血液，循環全身執行功能。每一種血球細胞各自擔負不同角色功能：

- 白血球：負責抵抗、吞噬外來細菌、病毒和異物的侵襲，是身體不能缺少的免疫防衛系統。白血球依形狀及機能可分為顆粒性白血球、淋巴球和單核球；顆粒球又因顆粒性質分為嗜中性白血球、嗜酸性白血球、嗜鹼性白血球。
- 紅血球：負責攜帶氧氣到身體各組織並從各組織帶走二氧化碳回到肺臟，進行氣體交換。
- 血小板：當血管受傷破裂時，出血處會先產生血小板凝集作用，並誘發凝血作用，以達到止血目的。

《成人血球正常值參考表》

檢驗項目	名稱	參考值
RBC	紅血球	男性： 4.2 — 6.2 $10^6/\mu\text{L}$ 女性： 3.7 — 5.5 $10^6/\mu\text{L}$
Hb	血色素	男性： 14.0 — 18.0 g/dL 女性： 12.0 — 16.0 g/dL
WBC	白血球	4,000 — 10,000 $/\text{mm}^3$
Platelet	血小板	150 — 400 $\times 10^3/\text{mm}^3$
WBC Differential Count	白血球分類計數	
Neutrophils (Seg+Band)	中性球	40-75%
Lymphocytes	淋巴球	20-45%
Monocytes	單核球	2~10%

Eosinophils	嗜酸性白血球	1-6%
Basophils	嗜鹼性白血球	0-1%

（這裡使用的參考值為臺大醫院所用數值，不同醫院的參考值會些許不同，請您以就診醫院的檢驗數值為主）

白血病依型態分為急性與慢性，急性白血病指的是不成熟的芽細胞過多的白血病；慢性白血病指的是成熟的各種細胞過多的白血病，再依細胞形態及受影響的組織又可分為淋巴性及骨髓性白血病。許多病人或家屬常不清楚自己罹患何種白血病，因不同白血病的治療方式大不相同，所以檢查後治療前務必要詢問醫師確認診斷。

急性骨髓性白血病	慢性骨髓性白血病
<ul style="list-style-type: none"> ◇ 常見於年輕成年人 ◇ 可細分為 M0-M7 型 	<ul style="list-style-type: none"> ◇ 常見於成人
急性淋巴性白血病	慢性淋巴性白血病
<ul style="list-style-type: none"> ◇ 常見於兒童 ◇ 可細分為 L1、L2、L3 型 	<ul style="list-style-type: none"> ◇ 常見於 50 歲以上中老年人 ◇ 可細分為慢性 B 細胞淋巴球白血病、慢性 T 細胞淋巴球白血病

* 什麼是慢性骨髓性白血病

慢性骨髓性白血病是一種病程進展多年的慢性癌症，不同於急性白血病會非常迅速的惡化。慢性骨髓性白血病的成因是因為染色體轉位，就是人體的第 9 對與第 22 對染色體基因發生轉位，演變為一個新的基因融合體（圖一），這種不正常的基因產生不正常的蛋白質，造成細胞內生長訊息持續活化，也就是細胞不斷在生長、分裂，細胞變化產生血癌細胞。這種病是染色體基因突變所引起，醫學上稱為「費城染色體異常」，大約 90~95% 的慢性骨髓性白血病患者都可測出此種突變。

* 什麼是費城染色體

一九六〇年代美國科學家在美國費城一群病人身上發現的第二十二對染色體上，有一小段的基因缺損，幾乎每個慢性骨髓性白血病的病人都有此特徵，命名為「費城染色體」，研究方向認為特定的基因突變造成，為醫學研究開了扇窗。

後續的研究發現，95%慢性骨髓性白血病的患者帶有費城染色體，這是因為第九對與第二十二對染色體各有一段基因斷裂，並且交換位置，在第二十二對染色體上形成一段新的基因，名為 BCR-ABL，這樣的染色體變化所產生酪胺蛋白激酶，刺激造血幹細胞，引發白血球大量增生。

慢性骨髓性白血病的病程一般可分為三個階段：

- **慢性期**：血液以及骨髓中以成熟血球為主，不成熟的芽細胞只佔少數，不到 15%。臨床症狀輕微，或者全無症狀，通常在抽血時意外發現。也有人因脾臟腫大而發現。在基利克上市前，慢性期平均維持 2~5 年。
- **加速期**：疾病開始失控，例如對藥物反應變差，血液或骨髓中芽細胞比例增加超過 15%，或是脾臟腫大難以控制。加速期平均維持 3~6 個月。
- **急性(轉換)期**：血液或者骨髓中芽細胞超過 30% 以上，形同急性白血病，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。預後很壞，化療效果不彰，但如果是轉成急性淋巴性白血病，則尚有機會得到緩解，回到慢性期。

* 慢性骨髓性白血病的病因

雖然現在慢性骨髓性白血病的突變機轉和致癌基因已經被找到，並研究的非常透徹，但是什麼原因導致白血病的發生？百分之九十五病人仍然找不出實際原因。一般來說白血病發生的原因都是多重因素：

- **基因突變**：人體第九條與第二十二條染色體位置轉位。
- **遺傳**：如唐氏症候群 (Down's syndrome)、布倫氏症候群 (Bloom's syndrome)、先天性再生不良性貧血或家族中兄弟姐妹有急性白血病，其白血病的發生機率也會比較高。
- **放射線污染的環境**：患白血病的機率約在兩萬五千分之一左右，但曾身處在原子彈爆炸圈一公里以內的居民，倘能倖存的話，其於數年之後罹患白血病的機率竟然高達六十分之一上下。另外，在懷孕期的婦女若接受腹部 X 光照射，出生的小孩罹患白血病的機率也較高。除此居住在輻射屋的民眾也有比較高的風險罹患。
- **化學藥物的刺激**：長期的接觸有機苯 (Benzene) 的工人(如：有機染料或油漆工)，或曾接受過含氫化合物 (Alkylating agents)，其罹患白血病的機率也比正常的一般民眾高出許多。
- **病毒感染**：目前已知第一型人類 T 淋巴球細胞性病毒 HTLV-I 感染與成年型 T 細胞白血病有關。

* 慢性骨髓性白血病有什麼症狀

許多慢性骨髓性白血病的患者剛開始發病時沒有特殊症狀，有時是健康檢查，或是有感冒徵狀去醫院看病順便驗個血，才發現血液異常。隨著病程進展病人漸漸會感受到：

- **疲倦**：因造血功能受到影響，有時連日常的活動或家務都覺得難以勝任負

荷。

- **骨頭痠痛**：因骨髓細胞大量增生，刺激骨頭。
- **腹痛、胃口差、體重減輕**：這是因為肝臟或脾臟腫大，壓迫到胃部所導致。
- **不正常出血**：因血小板下降所導致，包括流鼻血、牙齦出血、皮膚出現點狀或塊狀出血、女性月經量變多或是不止等情形。
- **貧血**：除疲倦外，也會臉色蒼白、呼吸較急促。
- **發燒**：慢性骨髓性白血病的白血球數目雖然大幅增加，但以成熟白血球為主，仍然有正常免疫功能，只有到晚期免疫力下降，才容易發燒感染。

* 如何確定得了慢性骨髓性白血病

- **血液常規檢查**：抽血檢驗可發現白血球數目增高，可能增高至數十萬以上，常有貧血及血小板過高。
- **周邊血液抹片**：血液中有各種分化成熟度不一的白血球，慢性期以成熟白血球為主，不成熟的芽細胞只佔少數不到 15%。加速期血液或骨髓中芽細胞比例增加超過 15%，急性(轉換)期血液或者骨髓中芽細胞超過 30%以上，形同急性白血病。
- **骨髓穿刺及骨髓切片檢驗**：主要鑑別白血病的診斷及分類。骨髓穿刺的部位通常是胸骨或骨盆腔的腸骨脊處，醫師會先消毒皮膚並施打局部麻醉藥，再以穿刺針穿過皮膚，鑽過骨頭表層，抵達骨髓腔，抽出少許骨髓血即大功告成。至於骨髓切片做法同骨髓穿刺，只是使用的針為切片針，這兩項檢查可同時完成。不少病人或家屬將此項檢查與腰椎穿刺抽脊髓液混淆而心生恐懼，事實上這兩種檢查的做法、部位及意義是截然不同。
- **基因及染色體檢驗**：此項檢驗通常於骨髓穿刺時一併取樣檢查。慢性骨髓性白血病的患者，約 95% 可以查出有費城染色體或 Bcr/Abl 基因的轉位，這是一個重要的診斷依據，可做慢性骨髓性白血病診斷、追蹤檢查的工具，以及評估應否骨髓移植、投以藥物治療的重要基準，這也是為何病人需要剛開始治療和之後每三個月抽血驗染色體，定期偵測費城染色體的量是否愈來愈少。
- **其他影像學檢查**：包括超音波或是電腦斷層、核磁共振，觀察肝脾腫大等情形。

* 慢性骨髓性白血病的治療目標

慢性骨髓性白血病在診斷後，經過好好控制治療，病人的生活品質可以得到很好的改善，而且跟所有的癌症一樣，不僅要緩解，更要以根除為最高目標，退而求其次則是求緩解，以延緩疾病的惡化。

一、根治

截至目前為止，唯一能根治方法是造血幹細胞移植，主要異體骨髓移植、周邊血液、臍帶血幹細胞移植，這對於慢性期的年輕病患（40 歲以下）值得一試，治癒機會可達六至七成，但是這種治療有排斥及感染的風險，對於中老年人來說較不適合。

二、緩解

慢性骨髓性白血病的緩解這要分成血液緩解、染色體緩解、基因緩解三個層次來看：

- **血液緩解**：血液的生化檢查正常，白血球數值回復正常，血球細胞的分化也正常，回復正常功能。
- **染色體緩解**：費城染色體在骨髓裡面消失，病患體內的不正常血球細胞比例降至百分之五以下。

完全反應	血液和骨髓檢體中都沒有費城染色體細胞。
部分反應	1~35%的檢體細胞仍含有費城染色體。
次佳反應	36~95%的檢體細胞仍含有費城染色體。
無反應	檢體中大於 95%的細胞仍含有費城染色體。

- **基因緩解**：精密的分子 PCR 檢查，不正常的血球細胞進一步降至千分之一以下。要注意的是，精密的檢驗有其極限，測不到，並不代表不正常細胞數為零，基因緩解不可視為根治。

完全分子反應	偵測結果沒有證據顯示 BCR-ABL 仍然存在
主要分子反應	可偵測到極微量的 BCR-ABL
分子反應 (在達成完全細胞遺傳學反應之後)	血液中仍有極微量的 BCR-ABL 存在證據—雖然細胞中已經偵測不到費城染色體

* 如何治療慢性骨髓性白血病

一、標靶治療

所謂標靶治療，是運用基因資訊及分子途徑為基礎，設計成一種具備瞄準製造癌細胞分子、直接抑制標靶分子活動，以阻止特定細胞分子再次誘發癌症的全

新途徑。

目前具代表性的藥物為基利克（Glivec），基利克是一種蛋白質酪胺酸機酶抑制劑，它作用機轉在針對費城染色體，阻止其持續發出錯誤的訊息，使酪胺酸機酶不再刺激造血幹細胞，是一種真正針對病因的治療。

（1）、治療的反應該如何測量

測量基利克的反應是一項重要的工作，當患者使用基利克的期間，醫師會定期檢測療程的功效，必要時藥物的劑量可以隨之調整。檢測項目包括（1）血液中白血球總量的變化（2）血液和骨髓細胞中是否含有費城染色體（3）基因 BCR-ABL 殘餘量檢查。

病患初期使用基利克，一、兩個月內，98% 病人的血液恢復正常，此時稱為「血液緩解」；用藥半年到一年後，約八成病患的染色體也變正常，此時稱為「染色體緩解」。用藥約二年半後，以 PCR 分子定量檢查，半數病患體內癌細胞低到千分之一以下，甚至完全消失，此時稱為「基因緩解」。

以往對於慢性骨髓性白血病的預估存活壽命為五至六年，現在得力於標靶治療，估計可以延長壽命（應可超過十年），這是癌症治療很大突破，全民健保在二〇〇四年七月，同意將基利克做為慢性骨髓性白血病的第一線治療藥物。

（2）、基利克的副作用

在臨床上病患對藥物的耐受性大致良好，幾項常見的副作用通常也緩和。常見如：

- 輕微的疲倦
- 腸胃道症狀：噁心、嘔吐、腹瀉、消化不良等
- 水分滯留：主要在眼眶周圍及下肢水腫
- 皮膚症狀：紅疹、發癢
- 頭痛、肌肉骨骼疼痛或痙攣
- 白血球或血小板降低，尤其是加速期或急性轉化期者更明顯。

若發生嚴重肝毒性、體液滯留、出血、白血球數值較低，基利克必須在症狀緩解後再給予，有些病人看到症狀出現，自行減少藥量或乾脆停藥；也有人用藥一段時間，病情已穩定，就想自行減藥或停藥，這都可能造成病情惡化。

（3）、基利克服用注意事項

希望的叮嚀

- ⊙若有噁心、嘔吐、上腹部疼痛，可在進餐中服藥，並攝取較多水分。
- ⊙如果發生腹瀉，可詢問醫師是否需要服用其他藥物。
- ⊙產生水分滯留時，減少鹽分攝取，必要時醫師會給予利尿劑來幫助排出水分。
- ⊙皮膚症狀則可由醫師開立抗組織胺或類固醇改善。
- ⊙肌肉骨骼疼痛建議以熱敷或按摩減輕，或經醫師評估使用止痛藥，注意絕不可自行用藥。

⊖基利克和某些止痛消炎藥、口服避孕藥、抗凝血劑及抗痙攣藥會產生交互作用，若有服用其他藥物時，切記！要與醫師討論您目前所使用的其他用藥。

二、干擾素治療

干擾素是人體本來就有的細胞激素，通常在病毒感染時，人體的免疫反應會自行製造干擾素，在標靶治療藥物上市前，對於不適合移植治療、或是沒有合適骨髓捐贈者的患者，可以長期注射干擾素抑制不正常的白血球增生，少數患者骨髓幹細胞裡的費城染色體減少，甚至消失，然而部分患者對干擾素治療無反應。

台灣有兩種干擾素注射劑治療慢性骨髓性白血病，分別是：

- Interferon,alfa-2a：羅飛隆注射 (Roferon)
- Interfron,alfa-2b：因治隆注射 (Intron A)

干擾素最常見的副作用很像感冒一樣，產生發燒、頭痛、肌肉痛、倦怠等身體不適。通常不再注射干擾素後，上述副作用也會消失。目前幾乎使用基利克來治療慢性骨髓性白血病，干擾素已甚少用。

三、化學治療

慢性骨髓性白血病以顆粒性白血球過高及明顯脾臟腫大為特徵，大多數患者初發時處於慢性期，傳統的藥物可降低血球數，但慢性期平均約 4 年仍陸續轉變成加速期或急性期。傳統治療以氫氧基尿素（Hydroxyurea）和二甲磺酸丁酯（Busulfan）這兩種口服化學藥物為主，此種治療可將白血球降至正常範圍以達緩解效果，但無法延長病患存活率。

* 慢性骨髓性白血病的移植治療

一、骨髓移植

異體骨髓移植被視為治療慢性骨髓性白血病的唯一方法，由於捐贈者可遇不可求，之後又陸續發展周邊血液或臍帶血液幹細胞移植治療。骨髓移植治療先用高劑量的化療藥物、放射線照射，殺死患者多數的骨髓細胞，再用他人身上健康的骨髓細胞來置換，重建造血及免疫系統。

移植最大的副作用就是產生排斥反應，臨床統計，異體骨髓移植治癒慢性白血病的機率可達到 60% 至 70%，但是骨髓移植第一年會有 10% 到 20% 的病人會因為併發症而死亡。接受骨髓移植者須服用抗排斥藥物，平常若有發燒或皮膚紅疹等不適情形，必須趕緊告知醫師；除此，服用抗排斥藥物會使免疫力降低，盡量避免至公共場所或人多地方，以防受到感染。

當骨髓移植後，費城染色體應該測不到，慢性骨髓性白血病獲得根治；不過，現在發現少數病患在骨髓移植後三、五年甚至八年復發。

二、周邊血液幹細胞移植

周邊血液幹細胞數量不多，在每一千個白血球中，才會出現一個，因此在收

集幹細胞前，捐贈者要先注射白血球生長激素，將周邊幹細胞數目增加，可增加移植成功率。病患接受移植後，發生慢性排斥反應的機率略高於其他兩種移植治療。

三、臍帶血液幹細胞移植

優點是排斥反應少。但是臍帶血的數量少，體型壯碩的病患需要動用到一個以上的捐贈者，雖然醫學界已經能在實驗室裡擴增臍帶血幹細胞的數量，但在人體應用的效果有待驗證。另外，臍帶血幹細胞需要一個半月到二個月，才能發育出成熟的血小板，在這段時間病患容易出血及併發感染。

* 面對慢性骨髓性白血病

慢性骨髓性白血病患者及家屬得知病況時大多有如晴天霹靂，進而憂鬱沮喪、意志消沈。因此，積極理性的接受治療尋求專業的諮詢，是幫助病人由非理性想法進而提升其對疾病適應的有效方法。異體血液幹細胞移植可能是唯一可根治此疾病的方法，雖然其併發症較大及有捐贈者限制，但仍有一定比例的病人適用此種療法。近年來，由於對致病機轉的瞭解，慢性骨髓性白血病的治療漸漸從傳統治療口服化學藥物及干擾素轉為蛋白質酪胺酸機酶抑制劑。最近的研究指出，此類藥物作為慢性期患者的第一線治療較之干擾素有更加的臨床效果，而且使用較方便，副作用也較其他化學治療容易為病人接受。慢性骨髓性白血病治療發展已朝向高血壓、糖尿病一樣的慢性病，終身服藥控制，把惡化的時間延得很久，大部分的病人需要長期抗戰的準備，與慢性骨髓性白血病共存，病人可如正常人一樣生活。

* 在慢性骨髓性白血風暴後

慢性骨髓性白血病在今已非全然是不治之症，患者透過合理及積極的治療仍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。此外家庭成員的支持、家庭角色功能的調整、個人挫折容忍度的提升，這都有助於降低患者對疾病的心理恐懼。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，並且遵照醫囑以達到最佳療效。與醫師好好配合，積極抗癌才会有希望，病人採取積極正面的態度，不要因為藥物的副作用而放棄，不要因為抽血檢查血液正常就滿足了，而是達至染色體、基因都正常的目標，每三個月定期抽血檢查，接受血液、染色體及基因的定量分析，持續追蹤監測，避免復發。