

兒童急性白血病

高雄長庚兒童醫院小兒血液腫瘤科主任

蕭志誠 醫師

白血病一般又叫作血癌(Leukemia)，這個名詞是源自於希臘文，事實上他的本意就是白色的血，兒童惡性腫瘤的發生率中以白血病居於首位，佔所有兒童腫瘤的30%左右，單就台灣而言，每年約有 150-200 個新病例。在認識兒童白血病之前，要先知道人類血液的成份。骨髓的功能主要是在製造紅血球，白血球以及血小板。紅血球負責氧氣的運送，供給全身的需要，並且將二氧化碳經由肺部排出。白血球可分為顆粒球、淋巴球和單核球，這些血球在人體可對抗外來的微生物，責任重大。血小板具有凝血功能，可以防止人體的出血。在正常情況下，骨髓中的芽細胞可以分化成以上各種不同功能的血球細胞。而在急性白血病中，這些芽細胞大量地不正常增生，不但不分化成熟，反而癌化增殖，造成在血液及骨髓內皆可發現這些不成熟的芽細胞。而這一細胞株會不斷地增生，而不停地增生會排擠正常的細胞，如此一來，骨髓就被許多的白血病細胞所佔據而取代掉了正常造血細胞的位置，骨髓便無法製造正常的血球細胞，在週邊血液便會出現貧血，血小板過低及中性球減少的現象。在骨髓中的芽細胞若超過了 30%，則稱為急性白血病。

病因

至今還不完全清楚。許多的原因都會有較高的機率造成白血病，例如：1.一些先天性疾病，如：唐氏症、先天性免疫不全、先天性再生不良性貧血等疾病的患者，得到白血病的機會大為增加。2. 放射物質，如日本廣島與長崎的原子彈爆炸，使得當地罹患白血病的人大為增加。3. 染色體內基因結構的改變，直接引起細胞發生惡變，而增加得白血病的機會。4.許多的藥物或化學毒物亦會導致白血病，如: Benzene 和 alkylating agents。但絕大多數仍是原因不明的。

分類

白血病根據臨床病程和細胞型態可分成四大類：1.急性淋巴性白血病(ALL)：最常見兒童的癌症，佔所有兒童白血病約 75%。2.急性非淋巴性白血病，又叫急性骨髓性白血病(AML)：佔所有兒童白血病約 20%。3.慢性骨髓性白血病(CML)，約佔佔所有兒童白血病約 3%。4.慢性淋巴球性白血病(CLL)：在兒童中罕見。一般認為急性白血病的潛伏期約只有四到八周的時間，發病後若不治療，會很快導致器官衰竭、疲倦，貧血，出血過多及感染，存活時間約六個月，所以稱之為急性白血病。而慢性白血病則是潛伏期較長，症狀不明顯，發病後若不治療的存活時

間可長達二至三年，所以稱之為慢性白血病。

臨床表現

如同一般癌症一樣，白血病常常不容易早期發現及診斷，有時是在毫無病徵的情況下，及偶而於例行的身體或血液檢查時被發現；最常見的徵候是有如感冒的症狀，如食慾減退、發燒、疲倦，或骨骼痠痛等。所以若有不明原因高燒不退的現象，應尋找您的醫師，假如有以下異常現象，應提高警覺：

- 臉色或嘴唇蒼白：因為紅血球減少，血紅素降低。
- 容易出血、皮膚出現瘀斑：因為血小板減少。
- 不明原因發燒：由於白血病細胞的迅速生長、破壞，使新陳代謝亢進之故。淋巴結腫大：但不會覺得疼痛或壓痛，通常發生於頸部、腋窩或鼠蹊部。
- 體重減輕或生長停滯。
- 骨頭疼痛：白血病細胞堆積於骨髓，造成骨髓膨脹，骨膜受到牽引或白血病細胞直接侵犯骨頭，引起疼痛。此疼痛尤其是在膝蓋的上下方及肋骨胸骨處最明顯。
- 器官腫大：快速增加的白血病細胞，侵犯到肝臟、脾臟、淋巴腺、胸腺甚至腦膜、生殖腺、腎臟等，引起器官的腫大。
- 牙齦肥厚：非淋巴性的白血病，尚可侵犯到牙齦，使牙齦變得肥厚

診斷

白血病的初步診斷主要是靠周邊血液抹片，雖然周邊血液抹片上不一定可見到白血病細胞，但合併臨床症狀有懷疑時仍應進行骨髓檢查。骨髓檢查為確定急性白血病的主要診斷依據，抽取骨髓的過程，是很少副作用的一種檢查，骨髓往往是從位於髖部的腸骨取得。在皮膚及其下的骨膜作局部麻醉之後，將一支小針插入骨內，連接針筒後抽取少量的骨髓即可。檢查的目的在：一、依形態特徵和細胞數目分布上做診斷：分出急性淋巴性白血病和急性骨髓性白血病。急性淋巴性白血病(ALL)可依此分為 L1、L2、L3 三型，80%的病例為 L1，10%為 L2，L3 一般表示為 Burkitt 細胞 ALL。而急性骨髓性白血病可分為 M1-M7 七型。二、利用免疫學的方法，把急性淋巴性白血病再細分成 B 細胞及 T 細胞，其中最常見的為 common ALL(C-ALL)佔 60%，Pre-B ALL 佔 15%，其他非 T 非 B 者佔 8%左右，各種 T-ALL 佔 15%，B-ALL 只佔 1-3%。common ALL 預後最好，T 細胞預後較差。三、特殊化學組織染色，如 PAS 染色，在急性淋巴性白血病呈現陽性反應，而 myeloperoxidase 染色，則在急性骨髓性白血病呈現陽性反應。四、染色體檢查：某些白血病有特殊的染色體變化，可用來做為診斷的依據、預後好壞的判斷、緩解與否和微量殘存疾病追蹤的標誌，如 CML 或少數 ALL 有 t(9;22)費城染色體，

其預後都很差；AM2L 有 t(8;21)變化，而 t(15;17)為 AM3L(APL) 的特殊染色體變化；ALL 的染色體數目也可能會有變化，與預後也有關。另外確定急性白血病診斷後，小朋友還需接受脊髓液檢查，看白血病細胞是否有侵犯到中樞神經。

治療

像大部分的癌症一樣，越早治療越好。主要的治療是化學治療，一般說來，病人發病時骨髓內 80%~90%以上為白血病細胞，正常的造血細胞被抑制而無法造血，所以治療的目的是要先清除血液及骨髓內的白血病細胞，引導病人進入完全緩解。完全緩解的定義是骨髓內芽細胞比例少於 <5%，且週邊血液的各種血球數目和分類正常，並讓正常的造血幹細胞慢慢長起來。緩解後，可能並未完全乾淨，所以仍然需要繼續地治療，但如果一旦此時就停止治療，1~2 年內大部分的病人即會復發。

急性淋巴白血病

不同的急性白血病有不同的治療療程設計。急性淋巴性白血病為兒童最常見的癌症，預後很好。近年的趨勢，傾向於對預後好的(Standard Risk)給予較輕的治療，對預後不好的(High Risk 及 Very High Risk)給予較重的治療。影響 ALL 預後的因子中，最具決定性的是治療本身。另外免疫標記、染色體變化、診斷時的白血球數和年齡、有無淋巴樣的白血病、有無中樞神經白血病也都有影響。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。急性白血病的治療，約需 2-3 年，在臺灣，其治療方法大致採行「台灣兒童癌症研究群-TPOG」的治療方案。治療根據上述的危險因子，分為極高危險群(very high risk, VHR)、高危險群(high risk, HR)、標準危險群(standard risk, SR)等三個治療計畫。在臺灣極高危險群的病童約佔 27%、高危險群約佔 28%、而標準危險群約佔 45%最多。整體的治癒率可達六成，標準危險群甚至有 80%以上，已不再被視為絕症。

一般而言，治療計畫分為引導緩解、鞏固療法、再引導期、脊髓液注射與鈷六十照射以及維持療法四個階段。

- 1.引導期：給予整體強度較強的化學治療，目標是達到緩解（骨髓內白血病細胞少於 5%）。一般引導期大約四到五星期，95%以上的人會達到緩解。
- 2.鞏固期：在緩解後換用不同的藥物組合來進一步摧毀殘餘有抗藥性的白血病細胞，以求趕盡殺絕。
- 3.再引導期：在高危險群及極高危險群的治療計劃中，以類似引導緩解的藥物再給一次，此種治療可提高高危險群及極高危險群的治癒率。
- 4.維持期：進入維持期時，治療就變得比較輕鬆，小朋友也多半採用門診定期打

針吃藥，可開始上學，共為期兩到三年。

5.中樞神經預防療法：兒童經緩解後，有三個地方易復發：(1)骨髓 (2)中樞神經及(3)睪丸，所以治療時，都要把中樞神經預防療法考慮進去。其實白血病在診斷時，腦膜多多少少已有白血病細胞侵犯，但只有不到 10%病童可由常規的腦脊髓液檢查診斷出中樞神經系白血病。所以對所有急性白血病病人都須給予中樞神經預防療法，且越早越好。目前是早在引導期開始時即開始中樞神經預防療法，給予三種藥物的脊髓鞘內注射。鞏固期與再引導期中也都有再加強給予。高危險群和最高危險群病童則須在維持期中接受顱部放射線治療 1800cGy，認為如此才較能預防中樞神經系白血病。預防療法使中樞神經白血病復發率不超過 5%。

雖然化學治療的成績不錯，但仍有 20%的標準群及 40%的高危險群病童會復發，一但在治療過程中復發，雖然仍有機會再誘導緩解，但再復發的機率非常高，因此對於此類的病童，應該考慮造血幹細胞移植。但對極危險群的病童，由於化學治療的長期緩解機會不高、復發多，所以若有合適的親屬造血幹細胞捐贈者，則考慮在第一次緩解後，即接受造血幹細胞移植，如此治癒的機會最大。但若只有非親屬捐贈者，目前顧慮到非親屬移植的高危險性，則建議還是以繼續化學治療為佳，除非是有特別不好的預後因子，如費城染色體者，才考慮在第一次緩解後，即接受非親屬造血幹細胞移植。

急性骨髓性白血病

急性骨髓性白血病－引導期化學治療的標準治療療程是採用 3-7 的治療方式，也就是 Anthracycline 三天加 Ara-C 七天，完全緩解的機會為 60-80%，引導緩解一般需時 3-6 週，化學治療的骨髓抑制較 ALL 嚴重許多，併發症更多，須有良好的照顧，才能提高緩解率。雖然大多數病人都能進入緩解，但許多病童會再一年至一年半內復發，再誘導治療能使三分之一的病人獲得第二次緩解，有人甚至可獲得第三次緩解，然而每一次的緩解期會越來越短，這些病人最後還是會復發，而且對任何治療都失效。

為了減少急性骨髓性白血病的復發，目前已有幾種治療方式，包括後期的加強治療及骨髓移植。後期的加強治療，也就是提高 Ara-C 的劑量，治療非常密集而且毒性較高，病人往往會經歷類似誘導期發生過的副作用。臨床的結果顯示，確實有部分的病人能得到長期的緩解。在骨髓移植方面，分為異體親屬造血幹細胞移植和自體造血幹細胞移植。異體親屬造血幹細胞移植的好處是治癒率較高

(40-50%)，有移植物抗白血病作用可幫助殺死惡性細胞，以及較低的復發率(10~20%)。然而其缺點是會有移植物反宿主反應(俗稱排斥)的危險、HLA 配對限制(找到親屬間捐贈者的機率<30%)，所以只有少部份的 AML 病人有機會接受此種治療。自體造血幹細胞移植好處是沒有移植物反宿主反應的危險，缺點則是沒有移植物抗白血病作用效果、可能有白血病細胞污染，以及復發率較高。目前認為病人一旦進入完全緩解後，就要儘快進行加強式治療，而且愈早做愈

好。至於非親屬移植，由於顧慮其高危險性，建議選擇自體造血幹細胞移植或高劑量加強式化學治療為佳，等到不幸復發時，才考慮在第二次緩解後，接受非親屬造血幹細胞移植。

結論

目前為止，臺灣兒童癌症研究群治療計畫對急性淋巴性白血病的五年存活率治療成績為 68% (ALL 93SR, 93HR, 97VHR)，單獨就標準危險群的治療成績則為 82.5%，高危險群為 65%，最高危險群則為 35%。而在急性骨髓性白血病的三年無事故存活率治療成績為 48% (AML 97)，將來的展望是希望能減少因感染而死亡的情形，研究對微量殘存疾病的偵測，減少復發的機會，來提高疾病的治癒率，並減少後遺症、提昇生活品質。