給與慢性骨髓性白血病一同生活的人的治療建議

適合病人閱讀的「2013年版歐洲白血病連線慢性骨髓性白血病治療建議」摘要

出版者：
CML AdvocatesNetwork

目錄

工作小組的前言 2
現行的慢性骨髓性白血病治療 3
慢性骨髓性白血病的治療目標 4
初診斷的風險分數 5
慢性骨髓性白血病治療的里程碑 5
治療反應的定義 5
第一線治療的治療反應等級與警示 7
第二線治療的治療反應等級與警示 8
慢性期治療的選擇 9
加速期治療的選擇 10
停止治療 10
副作用的類別 10
當一個積極的病人 11
一些考量與竅門 11
試著找一個慢性骨髓性白血病的支援團體？ 12
鳴謝 12

工作小組的前言

慢性骨髓性白血病 是一種幹細胞的轉變而引起的血液與骨髓的慢性疾病。幹細胞就像骨髓裡的種子，可以產生三種血球：白血球，紅血球，與血小板。慢性骨髓性白血病的不正常幹細胞，過度製造的白血球，會進入血流之中並且循環全身，通常脾臟會腫大。最後，慢性骨髓性白血病細胞在骨髓裡將正常血球替換，使得正常血球無法製造，隨著疾病進展，健康的正常白血球越來越少。同時，不成熟的白血病細胞，即芽細胞，也有過度製造的狀況。

在慢性骨髓性白血病細胞，第九對染色體的一部分與第二十二對染色體產生交換的現象，形成被稱為「費城染色體」的不正常染色體。因為這個染色體交換，第九對染色體上的 ABL 基因，移動到第二十二對染色體上，與 BCR 基因結合。BCR 基因與 ABL 基因的融合，產生一個活性上升又不太受到控制的酪胺酸激酶。這個融合基因導致白血球數目增加，同時被認為是慢性骨髓性白血病的病源。以阻斷這個 BCR-ABL 酪胺酸激酶活性為目標的治療，在過去 15 年，產生了革命性的進展。

歐洲白血病連線是一個由歐盟政府資助的專家研究網路。在 2006 年、2009 年，與 2013 年提供了治療建議。此項治療建議是 32 位來自歐洲，美洲，亞太地區的專家，以當時所有最佳的科學證據所形成的共識。這份治療建議是讓醫師幫助像您一樣的慢性骨髓性白血病病人，得到最佳的治療。治療慢性骨髓性白血病的醫師，也應認定這些治療建議是治療的標準。

慢性骨髓性白血病治療建議對於病人而言，是很難去理解的。我們製作這份白話版文件，提供一份歐洲白血病連線治療建議的簡潔摘要給慢性骨髓性白血病病人。

2013 年改版的歐洲白血病連線治療建議，反映了慢性骨髓性白血病治療的新藥，已經可以開方使用的現況。此治療建議定義了監測治療療效的重要節點，以及如何使用檢驗結果來最佳化後續治療的方法。這份文件專注於 2013 年的版本，其內容在歐洲白血病連線提供新版本或進行改版之前，都是有效的。

我們希望這份摘要，在您與醫師討論慢性骨髓性白血病的治療與最佳治療選項時，是個有幫助的工具。請考慮在您下次回診時，帶著這份文件。

這份摘要由以下病患支持者的工作小組製作：

- **Jan Geissler** (工作小組主席)**,** CML Advocates Network / LeukaNET, 德國
- **Felice Bombaci**, Gruppo AIL Pazienti LMC, 慢性骨髓性白血病病人支持團，義大利
- **Mina Daban,** LMC FRANCE, 法國慢性骨髓性白血病團體，法國
- **Euzebiusz Dziwinski,** Nationwide Association for CML Patients Aid, 全國慢性骨髓性白血病病人協助協會，波蘭
- **Tony Gavin,** Leukaemia CARE, 白血病照護組織，英國
- **Jana Pelouchová,** Diagnóza CML, 慢性骨髓性白血病診斷團體，捷克共和國
- **Giora Sharf,** CML Advocates Network / Israeli CML Patient's Organisation, 以色列慢性骨髓性白血病病人組織，以色列
- **Jan de Jong,** Stichting Hematon, 血液基金會，荷蘭

此份摘要由以下專家審閱：

- **Gianantonio Rosti 教授**，義大利波隆納 St Orsola 大學醫院
- **Francois-Xavier Mahon** 教授，法國波爾多大學
- **Guiseppe Saglio 教授**，義大利杜林大學
- **Gert J. Ossenkoppele 教授**，荷蘭阿姆斯特丹 VU 大學醫學中心
- **Pia Raanani 教授**，以色列佩塔．提科瓦，拉賓醫學中心

本文件是一個完全由病人主導的計畫的成果，本文之著作權與所有權由 CML Advocates Network 獨有。多語文版本在下列網址可供下載。http://www.cmladvocates.net/cmlsummary.

現行的慢性骨髓性白血病治療

對大部分的病人而言，慢性骨髓性白血病已經從一個性命交關的疾病，變成一個可以治療並維持妥當的疾病。在得到良好的治療，又有良好療效的病人，慢性骨髓性白血病不再是先前一般的一種威脅。自從 2001 年，imatinib 第一次核准上市以來，醫師在慢性骨髓性白血病治療上獲得明顯的進步。許多病人不只是長期存活，而且還有非常好的生活品質。

因此，歐洲白血病連線在 2006 年，2009 年，2013 年提供治療建議。請您注意，個別病人可能會發現自己接受的治療，與這份文件提供的建議不同。這些差異是醫師根據個別病人的疾病狀態與健康狀態而產生的。您可以用這份文件作為您與醫師討論的起點，假如您的醫師並未依照歐洲白血病連線 治療指引的建議，您也可以詢問原因。

治療會依照一定的次序給予，即第一線，第二線，第三線。病人可能會用到 BCR-ABL 抑制劑。BCR-ABL 抑制劑也被稱為酪胺酸激酶抑制劑 (Tyrosine Kinase Inhibitor，縮寫成 TKI) 。這些藥物藉由阻斷造成慢性骨髓性白血病的 BCR-ABL 基因的活性而達成治療效果。這些藥物可以將疾病減到最少的程度，並讓病人重獲健康。但是我們無法確認藥物是否可以治癒慢性骨髓性白血病。

近年來，慢性骨髓性白血病病人受益於下列藥物，而得到較佳的治療:

1. **Imatinib** (英文商品名：Glivec, Gleevec) （中文商品名：基利克 或 格列衛）
2. **Dasatinib** (英文商品名：Sprycel) （中文商品名：柏萊 或 斯賓塞）
3. **Nilotinib** (英文商品名：Tasigna) （中文商品名：泰息安 或 達希納）
4. **Bosutinib** (英文商品名：Bosutiniblif)
5. **Ponatinib** ((英文商品名：Iclusig®)

可以用來治療慢性骨髓性白血病的藥物如下:

1. Imatinib 與併用治療

Imatinib 是第一種用在慢性骨髓性白血病治療的酪胺酸激酶抑制劑。在大部分的慢性骨髓性白血病病人都有很好的療效。在接受治療五年後，整體存活率在 92% 到 97%之間。然而有些病人對治療無反應，或者療效不夠理想。這些病人被稱作有抗藥性的病人。另外一些病人，則可能無法耐受這種藥物。大部分有抗藥性或無法耐受的病人會改用其他的酪胺酸激酶抑制劑。也有醫師將 Ara-C 或α-干擾素與 imatinib 併用。但是這類併用治療與單用 imatinib 相比，並不能達到較佳的存活率。Imatinib 一般被當作是第一線治療，但在一些特殊的病例，imatinib 會作為第二線，甚至第三線治療，標準劑量是每天 400 毫克. 但也有成功地使用其他劑量的案例。.

2. Dasatinib 或 Nilotinib

您的醫師也可以開立其他的 BCR-ABL 酪胺酸激酶抑制劑，即 dasatinib 或 nilotinib。這兩個藥物，通常被稱做第二代酪胺酸激酶抑制劑。會改用這類藥物的原因是基於您現在的病史或者您的白血病細胞已經有了變化。白血病細胞可經由基因突變而導致對目前的治療產生抗藥性。有些具有抗藥性的細胞可能對 dasatinib 或 nilotinib 其中一種的療效不佳，甚至對兩者反應都不好。Dasatinib 與 nilotinib 亦可替代 imatinib 使用於第一線治療，根據將這些藥物用於第一線治療的臨床試驗的早期結果，這些藥物能夠達到較 imatinib 更快更好的反應。對您使用這兩種藥物的最佳選擇，會基於以下考量：藥物的副作用，您目前同時使用的藥物種類，您本身具有的其他疾病。dasatinib 或 nilotinib 可以用作於 imatinib 有抗藥性或是無法耐受時的第二線治療，亦可以立刻做為第一線治療。在特定的病人，這些藥物也可以作為第三線治療。

3. Bosutinib

若是您已經接受上述的幾種 BCR-ABL 酪胺酸激酶抑制劑的治療，而且反應不佳，或產生抗藥性，或無法耐受這些藥物。您可能會接受 bosutinib（一種第二代酪胺酸激酶抑制劑）的治療。對於接受 imatinib，nilotinib，與 dasatinib 治療，但是療效不佳的病人，bosutinib 這種 BCR-ABL 酪胺酸激酶抑制劑會作為第二線治療而被處方。

4. **Ponatinib**

對某些病人，ponatinib 這種第二代 BCR-ABL 酪胺酸激酶抑制劑是另一種治療選項。當您對於使用 imatinib 或 nilotinib 或 dasatinib 的第一線治療反應不佳時，您有可能會接受 ponatinib 的治療。您亦可能因為對於其他兩種酪胺酸激酶抑制劑反應不佳，產生抗藥性或者無法耐受而使用 ponatinib 作為第三線治療。特別是存在著 T315I 基因突變時，這個基因突變對 ponatinib 以外的酪胺酸激酶抑制劑都有抗藥性。然而，若您曾有心臟疾病或其他心血管疾病的病史，您的醫師會審慎考量 ponatinib 對您的適切性。

5. **幹細胞移植**

假如所有的酪胺酸激酶抑制劑都效果不佳，一個對於至少一種第二代酪胺酸激酶抑制劑有抗藥性或耐受不良的慢性期病人，幹細胞移植是一個可能的治療。對於加速期的病人，當無法達到最佳療效時，幹細胞移植是個治療的選項。對於急性期病患，只有經過密集化療合併或不合併酪胺酸激酶抑制劑治療，能夠達到二次慢性期的病人，才能進行幹細胞移植。

從捐贈者取得健康的幹細胞的幹細胞移植，稱做異體幹細胞移植。新的幹細胞能協助您的身體製造足夠的健康紅血球，白血球與血小板。若移植成功，您的疾病可以被治癒。但是移植可能導致嚴重的併發症，甚至死亡。這也是為何在大多數的狀況下，移植並非第一個考量。

對於在慢性骨髓性白血病病人進行骨髓移植前，或移植中，或移植之後併用酪胺酸激酶抑制劑，目前沒有足夠的數據可供參考。但是，沒有特別的用藥問題被報告。當病人被認為具有高度復發可能性時，這些酪胺酸激酶抑制劑會在移植前，及骨髓移植之後使用。

6. **α干擾素與併用治療**

在 21 世紀初，Imatinib 被引入之前，α-干擾素對於無法進行幹細胞移植的病人，是藥物治療的最佳選擇。α-干擾素能夠造成慢性骨髓性白血病細胞的死亡。使用高劑量方式的α-干擾素單一治療，僅少數病人能夠達到良好的療效，而且副作用很常見。時至今日，為了引出對抗慢性骨髓性白血病細胞的額外免疫效果，α-干擾素在臨床試驗中，與 BCR-ABL 酪胺酸激酶抑制劑併用。由於，酪胺酸激酶抑制劑會傷害胎兒，一般懷孕期間是不能使用的。為了疾病控制，因此α-干擾素可以在懷孕期間使用，直到分娩。

7. **Hydroxyurea (英文商品名：Hydrea，中文商品名：愛治）**

Hydroxyurea 是一種口服化學治療藥物。當一開始未確診，或在診斷時白血數目過高時，可以在開始酪胺酸激酶抑制劑之前，短暫使用。此藥可以減少白血球數目。

慢性骨髓性白血病的治療目標

慢性骨髓性白血病患者對於治療的反應，人人不同，但是可設定一些一般性的治療目標，以及一些讓您與您的醫師確認治療有效的里程碑。這些里程碑包括:

- 血球數目回歸正常（血液學反應）
- 清除或減少白血病細胞數目：用費城染色體消失（完全細胞遺傳學反應）或 BCR-ABL 的數量減少（不同等級的分子生物學反應）來決定

來自歐洲白血病連線的 32 位慢性骨髓性白血病專家出版之最新慢性骨髓性白血病治療建議的精華摘要，將在以下段落與表格中呈現。

這些是一般性的治療建議，您實際上的治療目標，也許隨時間而有所變化，端視您被診斷為慢性骨髓性白血病時的狀態。您的年齡，您所經歷的副作用，您對治療的反應，以及您整體的健康狀態。在治療過程中，您的醫師會使用抽血檢驗或骨髓檢驗來追蹤您的慢性骨髓性白血病的治療。

這些檢驗幫助您的醫師決定您的治療目標是否吻合，而表格將協助您明瞭您的檢驗結果，與您的最後治療選項。

診斷時的風險分數

數種因素將影響您對酪胺酸激酶抑制劑治療的反應與治療結果，包括您的年齡，您的脾臟尺寸，特定種類的血球數目。在您開始任何治療前，這些必須被評估的特性，被稱作預後因子.他們的數值被用來計算相對風險分數，以便確認在診斷慢性骨髓性白血病時，您的風險的高低。了解疾病的風險，對您與您的醫師選擇正確的治療頗有助益。

目前有三個預後因子系統可以計算您的風險分數。"Sokal""Hasford"與"EUTUS"這三個系統被認為有同等的價值。

在診斷時某些因子出現，則認為有較不好的預後。這些因子包括在具有費城染色體的細胞還有其他的染色體變化，例如第 8 對染色體，第 19 對染色體的三倍體，這種變化被稱做"主途徑"(major route)的染色體變化。

慢性骨髓性白血病治療的里程碑

治療反應的定義

Response、”反應” 這個單字，描述您的慢性骨髓性白血病疾病與治療效果。.

最適反應
治療效果能讓病人如一般大眾一樣地存活，不需要改變現有的治療方式。.

治療失敗
確認目前的治療，長久下來，不會有效。因此，治療必須改變，如果可行，您與您的醫師應該討論改換治療。.

治療警示
表示您的疾病對現有治療的效果不如預期。您的醫師會讓您更頻繁地接受檢驗。而且可能用這些警示，去決定您是否該改變治療方式。

慢性骨髓性白血病的治療目標是達到疾病緩解，慢性骨髓性白血病的疾病緩解的定義如下:

- **完全血液學緩解（Complete Hematological Remission, CHR）**—血球數目回到正常，而檢驗未檢出任何不成熟的白血球，同時，若先前有脾臟腫大的現象，脾臟的尺寸應回復到正常大小。.
- **完全細胞遺傳學緩解（完全染色體緩解）**—在骨髓細胞的細胞遺傳學檢查中，無法檢出具有費城染色體的細胞。.
- **主要分子生物學緩解（Major Molecular Remission, MMR）**—PCR(多重聚合酶連鎖反應 Polymerase Chain Reaction, PCR，一種用來檢出微量特定基因片段的血液檢驗)仍能檢出 BCR-ABL 基因（產物），但是檢出量很低。（BCR-ABL 檢出量在 0.1%以下）醫師認為這是非常好的治療反應。（譯註：本文中提及的 PCR 檢查數值，都是國際標準化認證過的定量 PCR 檢驗值）。.
- **深度分子生物學反應 MR (Molecular Response, MR)（MR4 or MR4.5）**—PCR 仍能檢出慢性骨髓性白血病,但是數量接近 PCR 檢驗的偵測極限（MR4.0，BCR-ABL 數量低於 0.01%,MR4.5 則是低於 0.0032%）。
- **分子檢驗無法偵測的狀態**—無論是血液或是骨髓的 PCR，均無法檢出 BCR-ABL，而大部分的病人仍有極微量，技術上無法偵測的 BCR-ABL 基因。.

與其他癌症病患不同，得到緩解的慢性骨髓性白血病病人並未將疾病治癒，以目前的知識，無法建議病人，在臨床試驗以外的狀態下停藥，除非能夠每個月進行適當且高品質的追蹤檢查。即使檢驗已經無法在您的細胞裡找到任何的慢性骨髓性白血病，這疾病仍有機會重現江湖，並導致復發。

您的醫師會希望您在不同的時刻作檢驗，這樣子就可以監測您的身體對疾病與治療的反應。表一描述假如您已經得到緩解，您的檢驗結果應該如何呈現，以及您該接受檢驗的頻率。用分子生物或是細胞遺傳學的方法來監測，都是可行的。

表一

	緩解定義	檢驗的時機與頻率
完全血液學緩解	● 血小板數目少於每微升 45 萬個 ● 白血球數目少於每微升 1 萬個 ● 白血球分類中，沒有不成熟顆粒球且嗜鹼性球的數目<5% ● 觸診時，摸不到脾臟	診斷時必須進行血液檢驗 (全血球計數與白血球分類)。然後每 15 天檢查一次，直到確定達到完全血液學緩解。 之後至少每 3 個月檢測一次，或在有需要時檢測。
染色體反應 無反應 微反應 次反應 部分反應 完全反應*	 > 95%細胞有費城染色體 66-95%細胞有費城染色體 36-65%細胞有費城染色體 1-35%細胞有費城染色體 無任何細胞有費城染色體（需檢測至少 20 個細胞）	**細胞遺傳學檢驗**的時機是確診時，第 3，6，9，12 個月，直到確定達到完全細胞遺傳學緩解。在第 12 個月之後，若分子生物學檢查達到 MMR，只有在沒有標準化分子生物學檢查可用時，才需要考慮進行骨髓細胞的細胞遺傳學檢驗。 若有治療警示時，重複所有細胞遺傳學檢查，與分子檢驗，頻率可上升到一個月一次。 當治療失敗或疾病惡化到加速期，急性期時，骨髓的細胞遺傳學檢查，分子檢查（PCR），基因突變分析，都應該執行。
分子反應 主要分子反應 深度分子反應 $MR^{4.0}$ $MR^{4.5}$ 無法檢出	 使用標準化 BCR-ABL 定量檢驗 ≦ 0.1% 有可檢出的疾病時，使用國際標準化 BCR-ABL 定量檢驗值<0.01% 或未檢出的疾病時，ABL 基因定量檢驗值>10,000 份 有可檢出的疾病時，使用國際標準化 BCR-ABL 定量檢驗值<0.0032% 或 未檢出的疾病時，ABL 基因定量檢驗值>32,000 份 PCR 檢驗無法從血液中檢驗出任何 BCR-ABL 基因	**分子生物檢驗**（PCR）:每 3 個月測一次，直到確認達到 MMR(使用標準化 BCR-ABL 定量檢驗 ≦0.1%)。然後至少每 3-6 個月檢測一次。
基因突變分析	無突變	建議使用 Sanger 氏定序法（一種偵測突變的特別方法）進行**基因突變分析**。只建議在疾病惡化，治療失敗，以及有治療警示時進行。

≦表示小於或等於; >表示大於

* 此項檢驗亦可用螢光原位雜交法(Fluorescent in situ hybridization, FISH)來檢測—這是另一種偵測血球裡費城染色體的方法。

第一線治療的反應等級與治療警示

您是慢性骨髓性白血病慢性期病人，而且在診斷後以 imatinib 每天 400 毫克, 或 dasatinib 每天 100 毫克或 nilotinib 每天兩次每次 300 毫克 任一種藥物作為您的第一種酪胺酸激酶抑制劑治療嗎？請閱讀表二，以了解治療目標的定義。

表二

時間	最適反應	治療警示	治療失敗
初診斷	不適用	1. Sokal/EUTOS/Hasford 風險分數為高風險 2. 在有費城染色體的細胞* 併有有其他主要染色體變化 *	不適用
第三個月	國際標準化 PCR 檢驗 BCR-ABL≦ 10%, 而且/或 細胞遺傳學檢查裡，具有費城染色體的細胞 ≦ 35%	國際標準化 PCR 檢驗 BCR-ABL>10%, 而且/或 細胞遺傳學檢查裡，具有費城染色體的細胞為 36-95%	無完全血液學緩解，而且/或 細胞遺傳學檢查裡，具有費城染色體的細胞>95%
第六個月	國際標準化 PCR 檢驗 BCR-ABL< 1%, 而且/或 細胞遺傳學檢查裡，無具有費城染色體的細胞	國際標準化 PCR 檢驗 BCR-ABL 1-10%, 而且/或 細胞遺傳學檢查裡，具有費城染色體的細胞為 1-35%	國際標準化 PCR 檢驗 BCR-ABL > 10%, 而且/或 細胞遺傳學檢查裡，具有費城染色體的細胞> 35%
第十二個月	國際標準化 PCR 檢驗 BCR-ABL≦ 0.1%	國際標準化 PCR 檢驗 BCR-ABL 為 0.1-1%	國際標準化 PCR 檢驗 BCR-ABL>1%, 而且/或 細胞遺傳學檢查裡，至少有一個具有費城染色體的細胞
任何時間點	國際標準化 PCR 檢驗 BCR-ABL≦ 0.1%	在未有費城染色體的細胞出現額外的染色體變化（例如：第 7 對染色體異常，而沒有費城染色體）	● 失去完全血液學緩解，完全細胞遺傳學緩解，或主要分子生物學緩解 ** ● 基因突變 ● 在具有費城染色體的細胞，出現新的染色體變異。

*有費城色體的細胞被稱做Ph陽性細胞，或Ph+細胞，沒有費城染色體的細胞，亦稱作Ph陰性細胞，或Ph-細胞

**失去MMR必須經過連續兩次分子檢驗才可以確認，而其中一次的BCR-ABL值必須≧ 1%

第二線治療的反應等級與警示

您在使用 dasatinib, nilotinib, bosutinib, 或 ponatinib 作為先前其他酪胺酸激酶抑制劑治療的後續治療嗎？閱讀表三，以了解治療目標。這些定義主要基於 nilotinib 與 dasatinib 的臨床試驗數據，有進一步數據之前，暫時也適用於 bosutinib 與 ponatinib 的治療。這些定義不是用在使用過兩種酪胺酸激酶抑制劑而失敗的病人。

表三

時間	最適反應	治療警示	治療失敗
基準線（＝正要開始第二線治療前）	不適用	不曾達到或失去血液學完全緩解。 第一線酪胺酸激酶抑制劑治療沒有達到完全細胞遺傳學緩解 Sokal/EUTOS/Hasford 風險分數為高風險	不適用
第三個月	國際標準化 PCR 檢驗 BCR-ABL≦ 10%, 而且/或 細胞遺傳學檢查裡，具有費城染色體的細胞≦ 65%	國際標準化 PCR 檢驗 BCR-ABL>10%, 而且/或 細胞遺傳學檢查裡，具有費城染色體的細胞為 65-95%	無完全血液學緩解， 而且/或 細胞遺傳學檢查裡，具有費城染色體的細胞>95% 或新的基因突變
第六個月	國際標準化 PCR 檢驗 BCR-ABL≦ 10%, 而且/或細胞遺傳學檢查裡，具有費城染色體的細胞< 35%	細胞遺傳學檢查裡，具有費城染色體的細胞為 35-65%	國際標準化 PCR 檢驗 BCR-ABL > 10%, 而且/或 細胞遺傳學檢查裡，具有費城染色體的細胞> 65% 或新的基因突變
第十二個月	國際標準化 PCR 檢驗 BCR-ABL< 1%, 而且/或 細胞遺傳學檢查裡，無具有費城染色體的細胞	國際標準化 PCR 檢驗 BCR-ABL 為 1-10% , 而且/或 細胞遺傳學檢查裡，具有費城染色體的細胞為 1-35%	國際標準化 PCR 檢驗 BCR-ABL>10%,而且/或 細胞遺傳學檢查裡，具有費城染色體的細胞>35%
隨後，以及任何時間點	國際標準化 PCR 檢驗 BCR-ABL≦ 0.1%	在未有費城染色體的細胞出現額外的染色體變化（例如：第 7 對染色體異常，而沒有費城染色體）或國際標準化 PCR 檢驗 BCR-ABL>0.1%,	● 喪失完全血液學緩解， ● 喪失完全或部分細胞遺傳學緩解， ● 新的基因突變 ● 喪失主要分子生物學緩解* ● 在具有費城染色體的細胞，出現新的染色體變異。

*失去MMR必須經過連續兩次分子檢驗才可以確認，而其中一次的BCR-ABL數值必須≧ 1%

慢性期的治療選擇

您慢性骨髓性白血病處在慢性期嗎？閱讀表四，了解第一線，第二縣級包含幹細胞移植在內的第三線治療等等治療選項。藥物的最適選擇，是依據疾病的特性，您的整體狀況，各藥物不同型式的副作用，以及其他因子。

表四.

治療順序	適合的病人	治療選項
第一線	所有的病人	Imatinib 每天一次 400 毫克，nilotinib 每天兩次，每次 300 毫克，或 dasatinib 每天一次 100 毫克 只有列在警示狀態的病人（高風險，有費城染色體的細胞具有額外主要染色體變異）與他們的兄弟姊妹需要檢測 HLA 配型
第二線（在使用 imatinib，nilotinib，或 dasatinib 後）	遭遇藥物副作用以及耐受不良的病人	*耐受不良的病人：*轉換到其他可用在第一線治療的酪胺酸激酶抑制劑，並使用標準劑量。 *有抗藥性的病人：*則使用較高的劑量（imatinib 每天兩次每次 400 毫克，nilotinib 每天兩次，每次 400 毫克，dasatinib 每天兩次，每次 70 毫克，或每天一次 140 毫克）並且考慮可能的基因突變，先前治療的副作用，次發性的疾病。通常較傾向換藥而不是增加 imatinib 劑量
第二線（在使用 imatinib 後）	治療失敗的病人	Dasatinib，nilotinib，bosutinib（每天一次 500 毫克）或 ponatinib（每天一次 45 毫克） 確認病人與兄弟姊妹的 HLA 配型
第二線（在使用 nilotinib 後）	治療失敗的病人	Dasatinib， bosutinib 或 ponatinib 確認病人與兄弟姊妹的 HLA 配型
第二線（在使用 dasatinib 後）	治療失敗的病人	Nilotinib，bosutinib 或 ponatinib 確認病人與兄弟姊妹的 HLA 配型
第三線（在經歷兩種酪胺酸激酶抑制劑治療後）	治療失敗的病人	任何未曾使用過的酪胺酸激酶抑制劑 幹細胞移植，若是可行，可被建議。
任何狀況	有 T315I 基因突變的病人	Ponatinib. 確認病人與兄弟姊妹的 HLA 配型

*人類白血球抗原（Human Leukocyte Antigen, HLA）是您身上大部分細胞都有的特殊標記。您的免疫系統利用這些標記，來區分細胞是否屬於您的身體。HLA 配型檢驗，可以確認幹細胞捐者與病人的標記，吻合度有多好。吻合度越好，捐者的免疫細胞越不會攻擊病人的細胞。

加速期的治療選擇

若您的疾病處於加速期或急性期，請閱讀表五了解治療選項。

表五.

加速期與急性期	適合的病人	治療選項
新診斷的加速期與急性期	病人從未用過 BCR-ABL 抑制劑	● Imatinib 每天兩次，每次400 毫克，dasatinib 每天兩次，每次70 毫克，或每天一次 140 毫克 ● 安排所有急性期病人與未達最適治療反應的加速期病人進行幹細胞移植 ● 在幹細胞移植前，化學治療也許是必要的。
自慢性期進展到加速期與急性期	病人先前用過 BCR-ABL 抑制劑而且惡化	● 使用任何在惡化前未曾使用過的酪胺酸激酶抑制劑（若有T315I基因突變則用ponatinib）可選擇同時併用或不併用化學治療，若是可行，緊接著就做幹細胞移植。 ● 若病況無法控制，並且產生抗藥性的急性期病人，並不適合進行幹細胞移植。這些病人接受化學治療或是緩和醫療較合適。

停止治療

歐洲白血病連線專家建議治療達到最適反應的慢性骨髓性白血病病人，無限期持續使用標準建議劑量治療。對某些達到深度分子反應超過兩年的病人，在有一些嘗試停止 imatinib 治療的臨床研究，約 40%的病人維持相同程度的反應。這被稱作"無治療緩解"(Treatment free remission, TFR)。這些病人已經追蹤 1 到 4 年。目前，沒有足夠的資料可以建議病人在完善設計，嚴密控制的研究之外，可以停止治療。這些臨床試驗仍在進行中，另外還有一些停藥的替代方案也在進行中，例如在使用 Imatinib 時，規律地暫停用藥恢復用藥。

假如，在臨床研究之外的狀況，可以每個月用高品質而且有認證的分子檢驗監測病人，個別病人可以考慮停止治療。這對於打算生小孩的女性病人是特別重要的。因為在酪胺酸激酶抑制劑治療期間，懷孕是非常不受鼓勵的作為。

副作用類別

不同的藥物有不同的副作用，對於不同的酪胺酸激酶抑制劑而言，這句話也是真的。您的醫師在為您選擇酪胺酸激酶抑制劑時，也會考慮副作用的影響。同時考量您身上專屬於慢性骨髓性白血病或非專屬於慢性骨髓性白血病的健康問題。

酪胺酸激酶抑制劑的副作用分為三大類別:

1. 第一類主要副作用，通常出現在治療的第一個時期。這些副作用是可以處理的，但是您可能必須停藥或減藥。每 10 位病人，就有 1 位，可能必須永久停止治療。

2. 第二類包括一些在治療初期就出現而且持續下去而慢性化的次要副作用。這些副作用也是可以處理並且耐受的。但是會影響您的生活品質。這些副作用會讓病人不想吃藥，這也經常是治療失敗的原因。許多這類副作用，在所有的酪胺酸激酶抑制劑都會有，但是不同藥物的這類副作用的發生頻率及嚴重度都不同。所以，一些病人可以藉著更換酪胺酸激酶抑制劑而得到幫助。

3. 第三類包括一些晚期的副作用（例如一些非藥物作用直接相關的副作用）也就是在長期使用，會影響您的心臟與血管，您的呼吸系統，您的器官如肝臟、胰臟，您的免疫系統，或您的新陳代謝功能。

所有的酪胺酸激酶抑制劑都會影響心臟，當病人有心衰竭時，要特別留意。因此，若您先前有心臟方面的問題，您必須告訴您的醫師。

Nilotinib 特別與血管疾病相關連，而 dasatinib 則與肺部，胸膜（胸膜是包在肺臟外面與胸腔內襯的薄膜）的併發症有關。當 2013 年更新歐洲白血病連線治療建議時，bosutinib 與 ponatinib 的副作用資料幾乎不可得，自 2013 年後，一些有關這些藥物副作用，與副作用處理的確實資料，才逐漸出版。

第二代酪胺酸激酶抑制劑的晚期或長期的副作用與併發症，目前尚未完全瞭解。所有的病人必須持續接受追蹤。

當一個積極的病人

一些考量與竅門

這些建議不是要代替醫療建議，但是希望讓您對於慢性骨髓性白血病的治療，檢驗，與治療結果有更清楚的瞭解。為了達到最好的治療結果，您也許會希望當一個積極的病人。

請考量以下這些竅門：

1. **找一位對您的疾病很瞭解，又治療很多慢性骨髓性白血病病人的醫師**。假如您的疾病屬於較嚴重的狀態，假如您不確定您的檢驗結果，假如您因為治療而產生嚴重或不尋常的副作用。這點很重要，因為經驗說明一切。

2. **確定在任何疾病階段，都與您的醫師討論。**尤其是要停止或改變您的治療時。請一直問到您能聽得懂為止。

3. **明白您的治療目標**，考慮記錄您的醫藥病史，以及您的檢驗結果。

4. **確認您的醫師一直在注意您的治療是否有效**，不要錯過定期的回診檢查，因為慢性骨髓性白血病若沒有受到控制，仍是個有生命威脅的疾病。

5. **有副作用嗎？寫下來，在下次回診時告訴您的醫師。**只有您告訴了醫師，醫師才能協助您，去處理副作用。

6. **詢問您的醫師，臨床試驗是否是您的治療選項之一。**在某些狀況，參與臨床研究有著潛在性的好處，同時也造福未來的慢性骨髓性白血病病人。

7. **給您的治療一點時間去發揮療效**，轉換到新治療的最佳選項，必須依據完善的數據來判斷。假如您的檢驗結果不明，最好再測一次。

8. **只有吃下去的藥物才會真的有效。**確認您依照醫囑接受您的治療。有證據顯示，不遵從醫師指示的慢性骨髓性白血病治療，會威脅您的慢性骨髓性白血病治療成功的機會。在您想要停止或是略過您的治療時，把您擔心的事情跟醫師講清楚。

9. **取得支持並分享經驗**，聯絡其他與您一樣與疾病生活的人，也聯絡慢性骨髓性白血病病人支持團體，超過七十個國家有慢性骨髓性白血病的病友團體。您可以造訪 CML Advocates Network 取得世界各地慢性骨髓性白血病支持團體的名單。連結如下： http://www.cmladvocates.net/members

10. **告訴您的親朋好友，他們可以如何協助您。**可以考慮讓家人，朋友一起陪您回診，幫助您聆聽，並協助您做筆記。記住！您不必一個人孤獨地走過這條漫漫長路。

試著找一個慢性骨髓性白血病的支援團體？

病友支持團體可以幫您與其他得到慢性骨髓性白血病的病人接觸，學到更多有關您的疾病的知識，確認有用的訊息，或找到有經驗的醫師尋求第二意見。要找到您的國家的病友支持團體，造訪 CML Advocates Network 病友支持團體名單。http://www.cmladvocates.net/members

鳴謝

這份 CML advocates network 提供的摘要，是基於"European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013".這篇於 2013 年，發表於醫學期刊<<血液>>("Blood")上(Baccarani. M et al: Blood,2013; Vol.122:872-84) 您可以向您的醫師索取這份論文的副本，或是到大學圖書館，或病友團體取得。

工作小組感謝 Marion Alzer 撰寫草稿與編輯這份摘要。

整個與最後的編輯內容由位於瑞士伯恩 Munzgranben 6 號白血病關懷者基金會(Leukemia patients Advocates Foundation)的 CML advocates network(http://www.cmladvocates.net/)負完全的責任。計畫管理，翻譯費用與印刷則是由必治妥施貴寶公司的一個無限定的教育獎助金，透過 CML advocates network 提供。

版本：2014 年 9 月 3 日(V3.3/2014)