

慢性骨髓性白血病的治療與展望

Living with CML

柯博升醫師

台大醫院內科部主治醫師

台大癌醫中心醫院主治醫師

中華民國血液及骨髓移植學會理事長

台灣藥物經濟及效果研究學會理事長

血球的正常功能

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,再釋放至人體週邊血液,循環全身執行功能。

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
 - 嗜中性白血球
 - 嗜酸性白血球
 - 嗜鹼性白血球
- 淋巴球
- 單核球

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。



白血病分類 (1)



白血病就是造血系統的癌症，俗稱血癌

白血病依病程緩急分為急性與慢性

- 急性：不成熟的芽細胞過多
- 慢性：成熟的各種血球細胞過多

依細胞表現特徵可分為

- 淋巴性白血病
- 骨髓性白血病

白血病分類 (2)



急性骨髓性白血病

常見於年輕成年人可細分為
M0-M7型

慢性骨髓性白血病

常見於成人

急性淋巴性白血病

常見於兒童可細分為
L1、L2、L3型

慢性淋巴性白血病

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

慢性骨髓性白血病 (CML) 的原因



慢性骨髓性白血病是一種病程進展多年的慢性癌症

慢性骨髓性白血病的成因：

- 人體的第9對與第22對染色體基因發生轉位
- 不正常的基因融合體會產生不正常的蛋白質，使細胞內生長訊息持續活化
- 這種染色體轉位，產生不正常的染色體，稱為「費城染色體」，幾乎所有慢性骨髓性白血病患者都可測出此種染色體變化，或相關的基因突變。

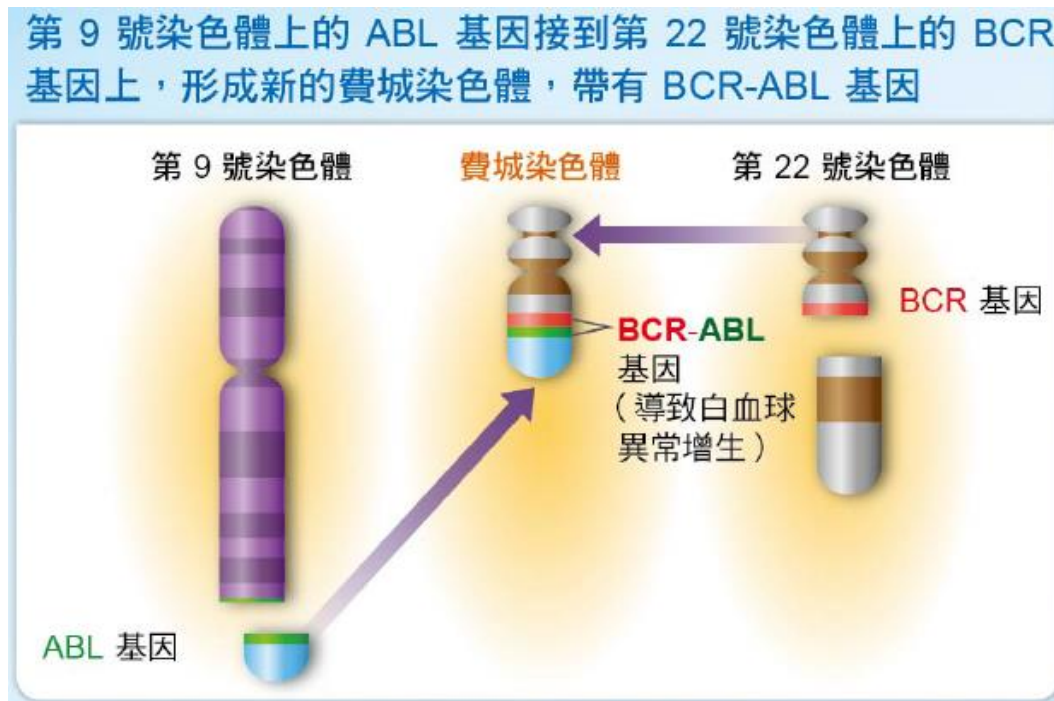
致病危險因子：其實95%病人發病時，並無危險因子

常見的可能危險因子如下：

- 放射線污染：
- 化學藥物的刺激：長期的接觸有機化合物如苯
- 其他

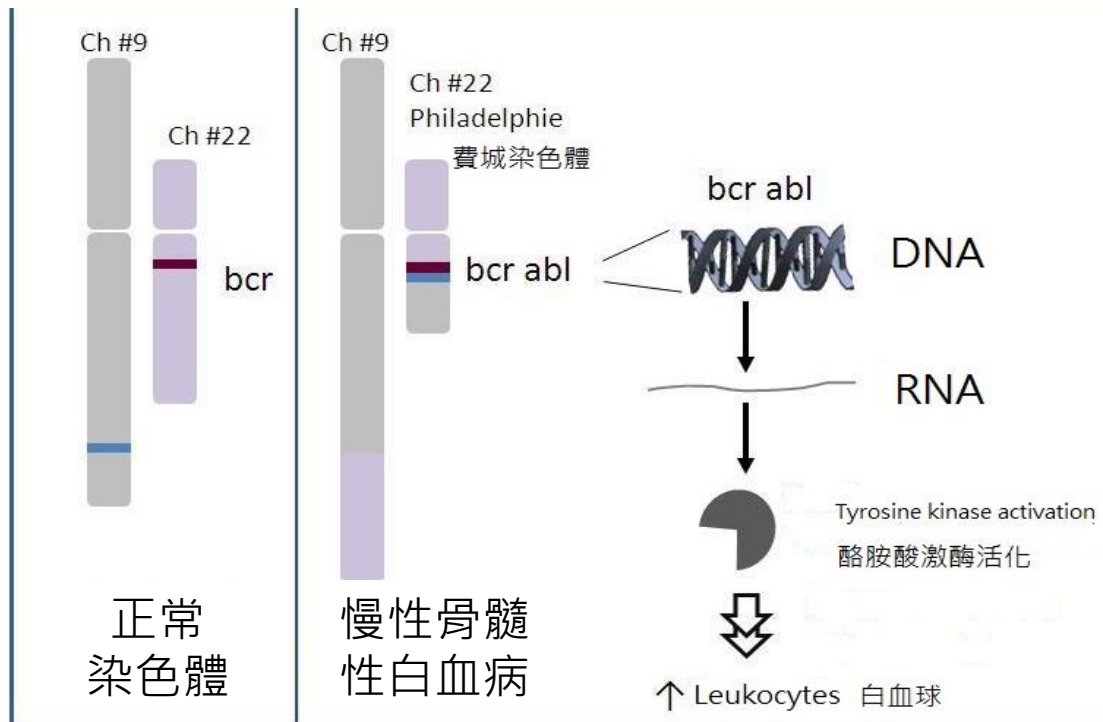
CML: 費城染色體

人體內有 23 對染色體，染色體上面有許多基因，基因會決定人體各種細胞的表現方式。若染色體發生異常，使得第 9 對染色體上的 ABL 基因易位接到第 22 對染色體上的 BCR 基因，就會產生新的「費城染色體」。費城染色體上帶有 BCR-ABL 基因，會造成體內白血球異常增生及分裂，進而引發慢性骨髓性白血病(chronic myeloid leukemia, CML)



CML: BCR-ABL 基因變化

第9對染色體上的ABL基因，移動到第22對染色體上，與BCR基因結合，產生活性上升又不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。



慢性骨髓性白血病的臨床表現

有些患者可能沒有症狀，是在檢康檢查因為發現有白血球過高的現象而被診斷出來

多數的患者則可能是出現下列症狀而被診斷出來

- 長期倦怠、無力、發燒、淋巴結腫大、夜晚盜汗、容易出血、體重減輕
- 因為肝脾腫大而造成易飽食感或左上腹痛
- 因為白血球以及血小板出現問題而造成感染、出血等現象

慢性骨髓性白血病的診斷



常規血液檢查，全血球計數，白血球分類

- 骨髓檢查
- 抹片，切片
- 染色體檢查
- 分子生物學檢查

若是芽細胞超過20%，還要加做

- 流式細胞儀分析
- 其他白血病致癌基因檢測

慢性骨髓性白血病的病程變化

慢性期 (chronic phase, CP)

臨床症狀輕度或甚至無症狀，很容易以藥物控制

加速期 (accelerated phase, AP)

血液或骨髓中有
10-19%芽細胞

血液中有>20%嗜鹼
性白血球

血小板 <10萬 或 >
1百萬

出現其他新的染色
體異常

急性期 (blast phase, BC) : 淋巴性或骨髓性

血液中有>20%或骨髓中有>30%

其他器官組織可能有芽細胞侵犯浸潤

萬一疾病惡化至加速期或急性期，將大幅衝擊CML存活時間!!
應積極接受治療，遵從醫囑服藥，以避免疾病惡化!!!!

CML: 疾病進展的定義

國際衛生組織(WHO) 對加速期和急性期之定義

慢性期 Chronic stable phase	血液以及骨髓中只有少量的芽細胞
加速期 Accelerated phase	血液及骨髓中之芽細胞 (blast) 約佔 10~19% 嗜鹼性球 (basophils) 大於 20% 與治療無關的血小板數量 (platelet counts) 小於 100,000 / μ L 對治療無反應的血小板數量 (platelet counts) 大於 1,000,000 / μ L 無法控制的脾臟腫大、白血球數增加 染色體進展
急性期 Blast phase	血液中有 20%以上或者骨髓中有 30%以上的芽細胞 骨髓生檢時可見到大量成簇的芽細胞，骨髓外組織有芽細胞浸潤

2000 年以前 CML的治療



治療選項

1. 口服化療藥物：
 - Hydroxyurea愛治膠囊: 第一線用藥
2. 骨髓移植：常規治療
3. 免疫療法：
 - 干擾素
 - 干擾素合併 Cytarabine(Ara-C)

年齡小於50歲的病人：

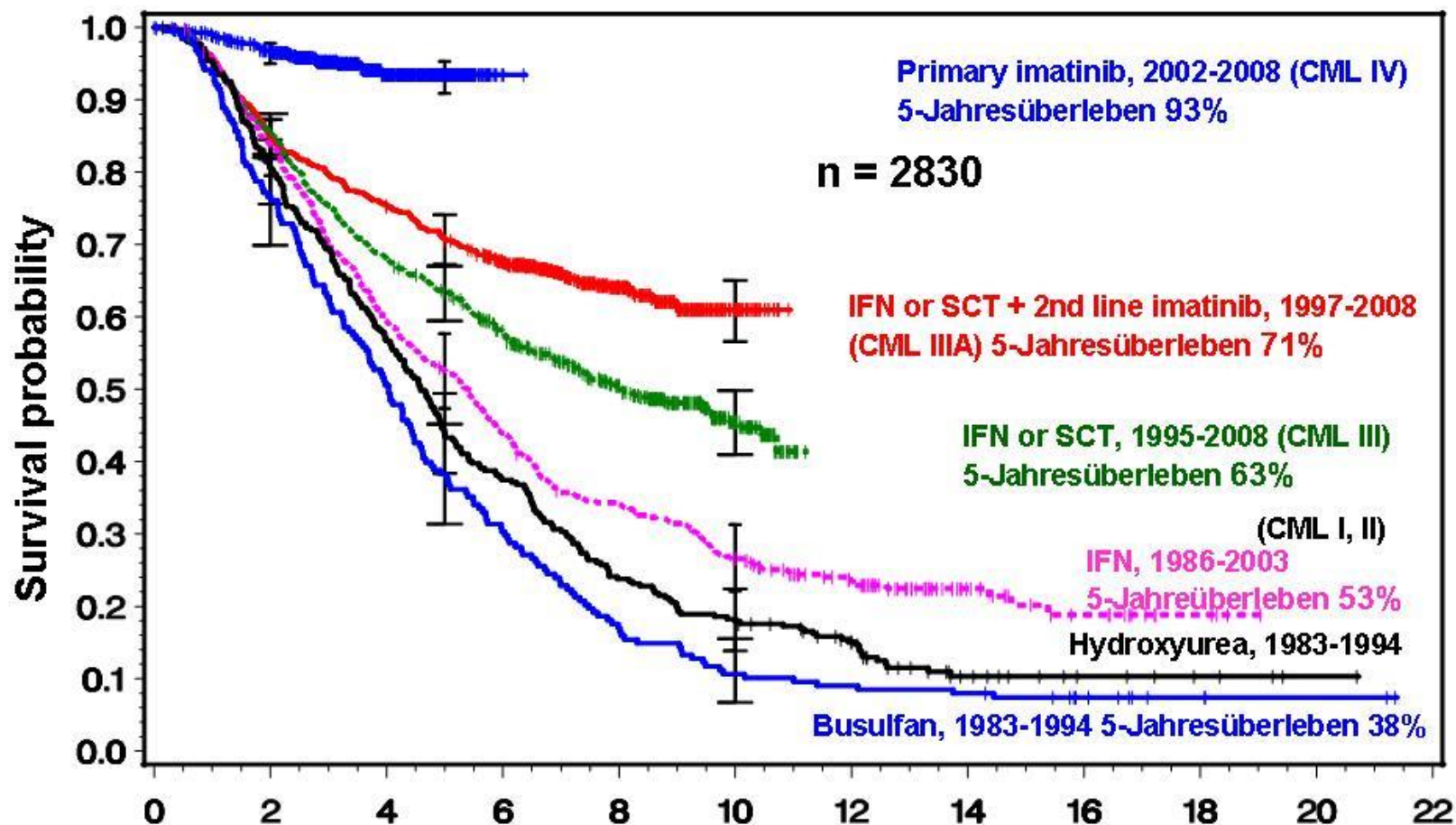
- 異體骨髓移植：以治癒為終極目的
- 骨髓來源：親屬，非親屬皆可

年齡大於50歲，或者不適合骨髓移植的病人：

- 使用干擾素或者合併 Cytarabine(Ara-C)

CML病患的治療成績

Survival 1983-2008



標靶藥物已成為CML的主要治療用藥



標靶藥物 (酪胺酸激酶抑制劑, Tyrosine Kinase Inhibitor, TKIs):

- CML患者體內多了異常的癌症基因(BCR-ABL)，導致 ABL 酪胺酸激酶過度活化，因而產生癌化的白血球。針對 ABL 酪胺酸激酶的抑制劑可藉由阻斷 ABL 酪胺酸激酶的活性，來防止癌化的白血球增生，達到治療目的。

目前四種標靶藥物用於第一線或第二線或第三線治療

CML 的標靶藥物：TKIs

第一代

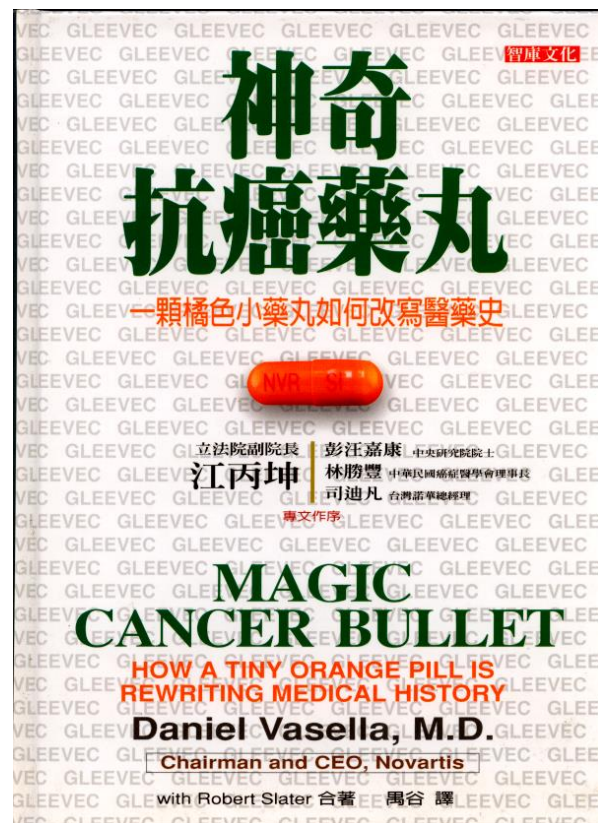
- Imatinib, Glivec (基利克)

第二代

- Dasatinib, Sprycel (柏萊)
- Nilotinib, Tasigna (泰息安)
- Bosutinib, Bosulif (台灣未上市)

第三代

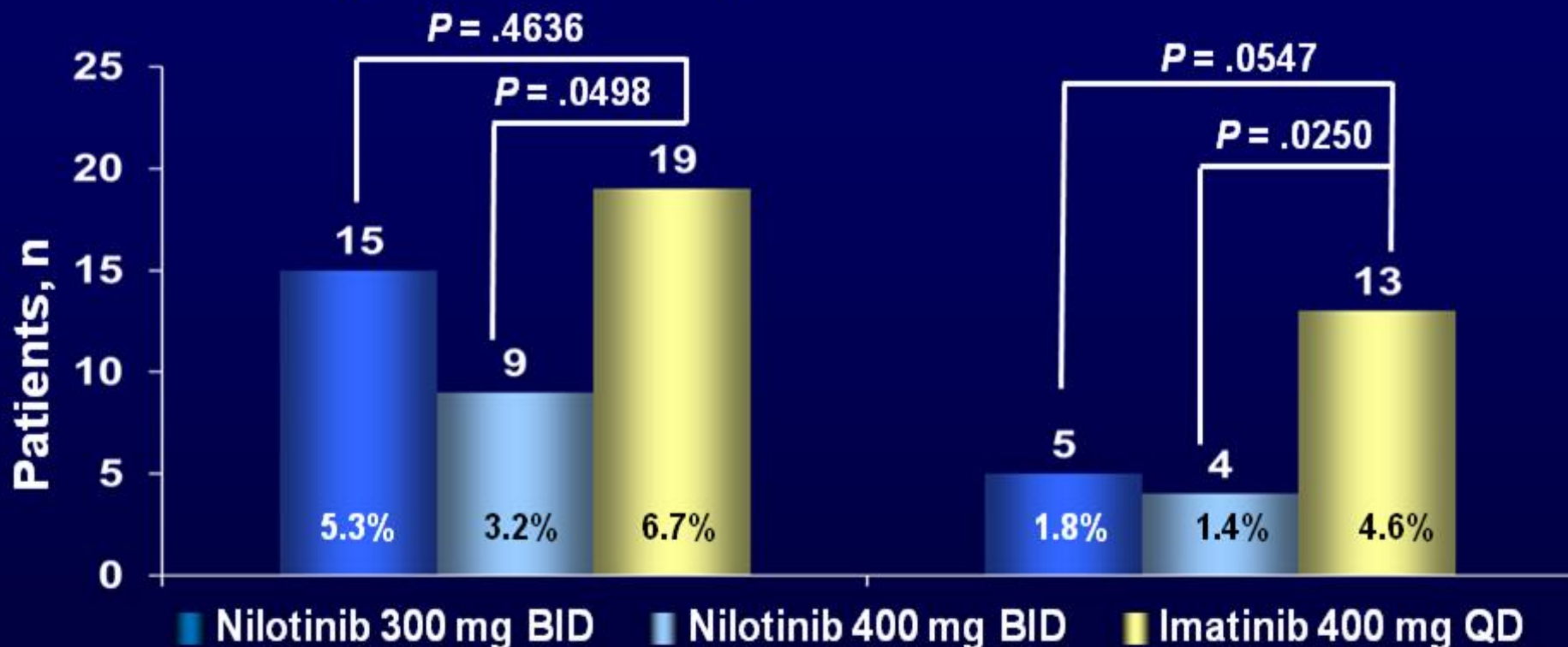
- Ponatinib, Iclusig (英可欣)



第二代 TKI 治療會提供比第一代TKI更好的存活

任何原因造成的死亡, to 4th yr

CML 相關死亡, to 4th yr



慢性骨髓性白血病該做哪些追蹤檢查？



血液學檢查

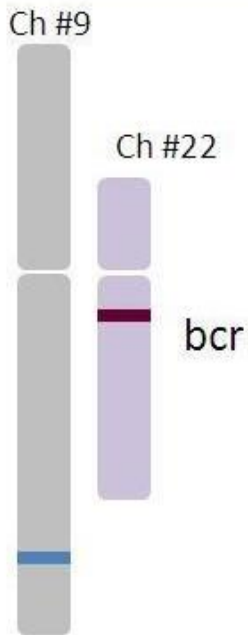
細胞染色體
檢查

分子學檢查

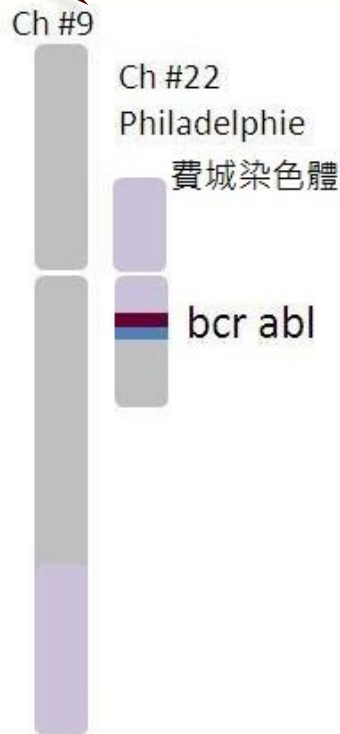
CML檢查

慢性骨髓性白血病的追蹤檢查 (1)

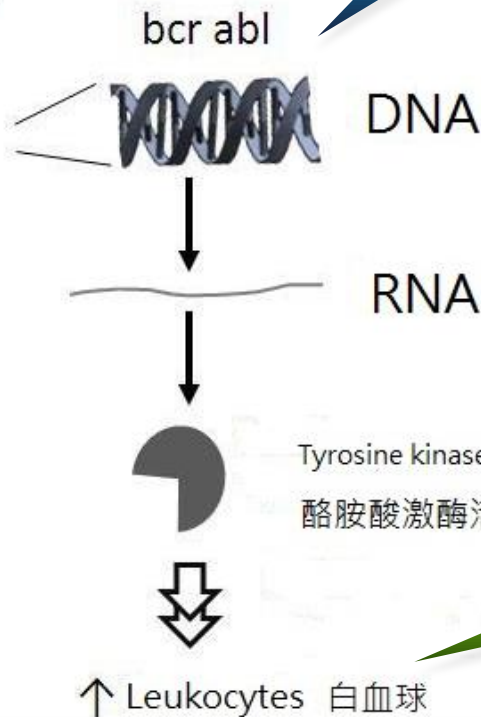
細胞染色體
檢查



正常
染色體



慢性骨髓性
白血病



分子學檢查
(PCR)

血液學檢查

慢性骨髓性白血病的追蹤檢查 (2)

血液學檢查是為了檢查血球的數量

目標為「完全血液緩解(CHR)」

- 正常全血球細胞數目
- 理學檢查正常，如無器官腫大



血液學檢查

慢性骨髓性白血病的追蹤檢查 (3)

是為了確認體內的「費城染色體」是否有減少或消失


檢查方式為採取血液或骨髓細胞，進行染色體分析

根據測得費城染色體的數量(%)，有不同的反應名稱

- 無染色體緩解 (體內費城染色體的數量 > 95%)
- 部分染色體緩解 (PCyR, 體內費城染色體的數量 1-35%)
- 完全染色體緩解 (CCyR, 體內測不到費城染色體的數量)

理想目標為治療6個月內達到「完全染色體緩解(CCyR)」

達到完全染色體緩解前，開始治療的第3, 6, 12個月需做一次檢測；之後每年做一次



細胞染色體
檢查

慢性骨髓性白血病的追蹤檢查 (4)

分子檢查可確認體內癌症基因減少的情況

檢查方式為每 3 個月抽血檢查一次，進行基因定量分析

癌症基因的檢查結果，有兩種方式表示：

- BCR-ABL 基因數量的百分比
- BCR-ABL 基因減少的對數值

理想治療目標為治療12個月內控制血液中癌症基因含量低於國際標準值0.1%以下（癌症基因減少3個對數值），稱為「主要分子學緩解 (MMR)」

達到主要分子學緩解前，建議每3個月抽血檢測一次；之後每3至6個月一次



分子學檢查

治療期間遵從醫囑、按時服藥的好處



使疾病控制良好



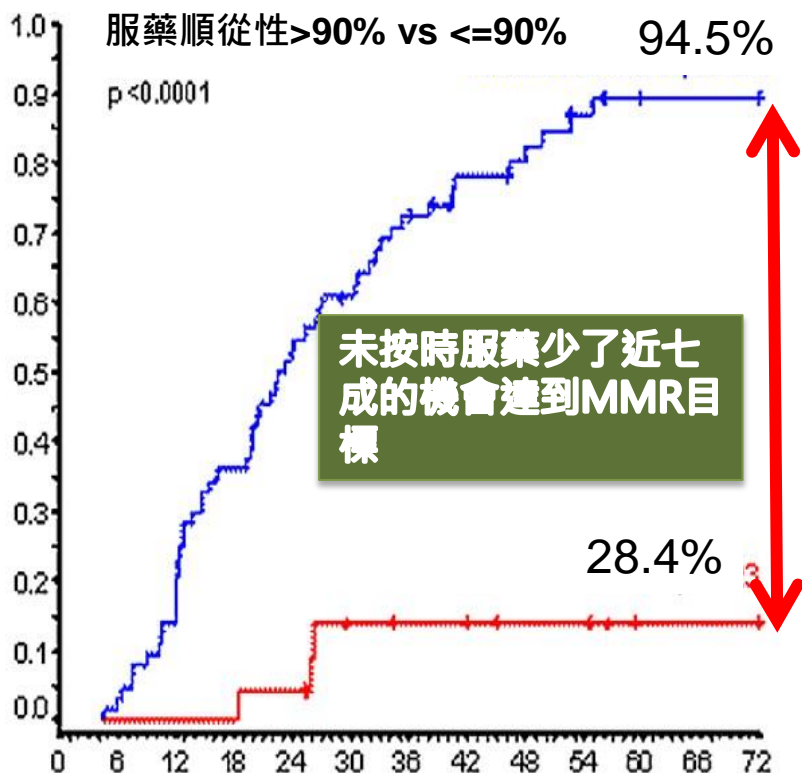
避免抗藥性的產生



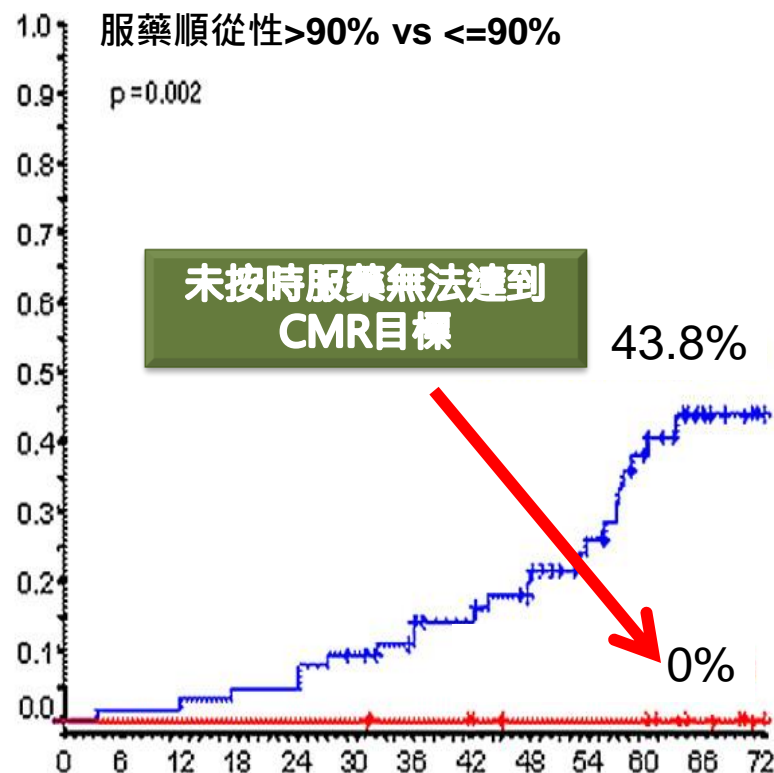
可持續有效往更佳的分學反應邁進



順利達到治療目標的關鍵：按時服藥



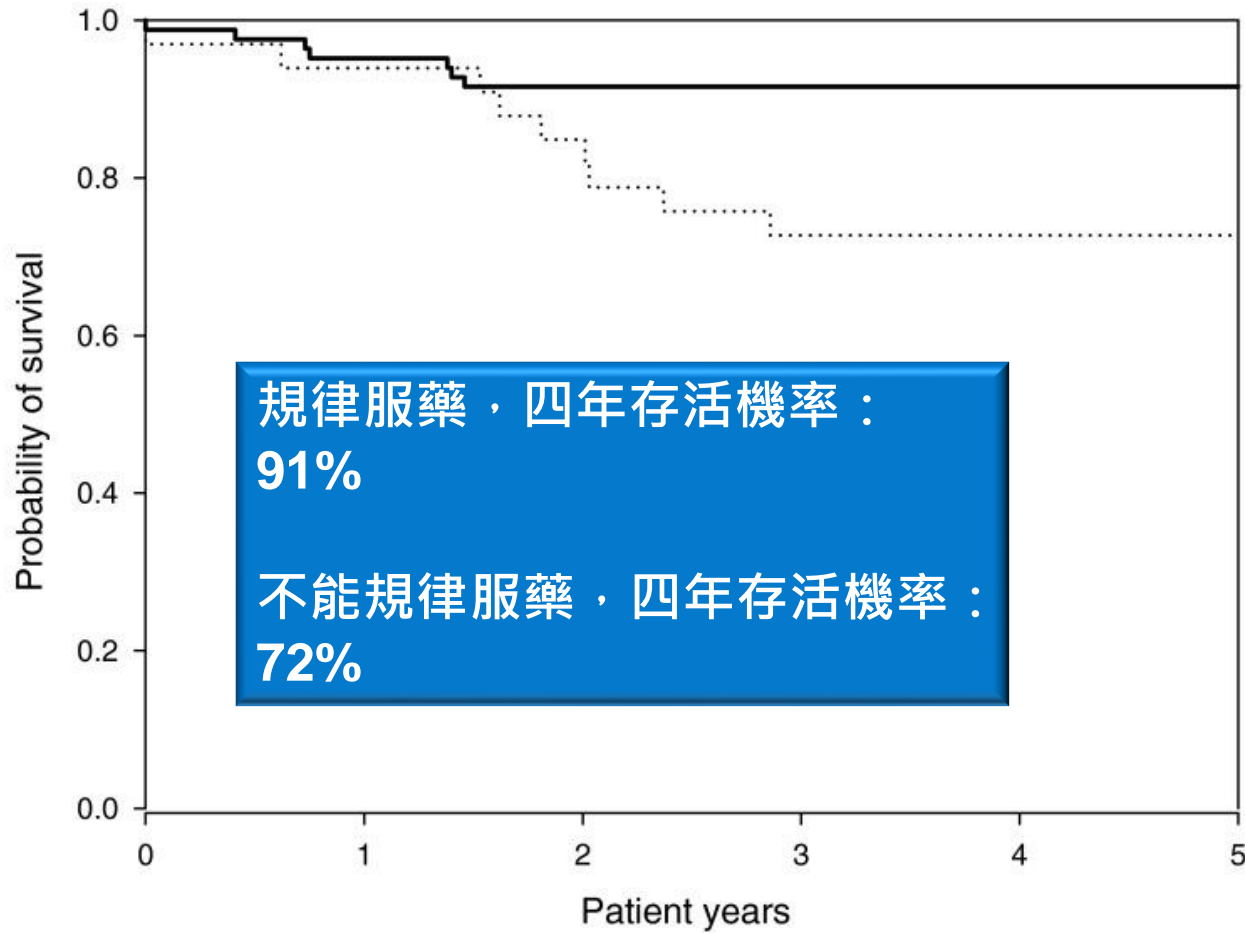
達到主要分子緩解率(MMR)
癌症基因含量低於1/1000



達到完全分子緩解率(CMR)
癌症基因含量低於1/10

遵從醫囑、按時服藥患者較能成功達到MMR

按時服藥的重要性: 台灣本土資料



Adherence*	81/84	78/81	77/78	77/77	77/77
Non-adherence*	31/32	28/31	24/28	23/24	24/24

藥物的特性不同，要如何更規律地服藥？

儘早與醫師討論

- 針對服藥依順性、血中濃度含量、癌症基因是否突變、疾病是否惡化討論

調整生活習慣

- 不抽菸、不喝酒，飲食作息正常

尋求第三方病友支持團體的協助

- 諮詢慢性骨髓性白血病病友團體在心理層面上協助，參與相關課程

使用疾病管理輔助工具

- 透過筆記或是手機應用程式，紀錄服藥日誌，並適時提醒用藥時間

為什麼不能規律服藥??



非醫療因素:

- 環境因素.....
- 心理因素.....

醫療因素:

- 副作用 (耐受性不佳)
- 醫師重視的副作用 vs. 病人重視的副作用

標靶藥物...還是有副作用的



分類

- 血液學副作用
- 非血液學副作用

嚴重度分級（臨床試驗用）

- 第一等：輕微
- 第二等：中度
- 第三等：重度
- 第四等：有生命危險的
- 第五等：死亡

TKIs 的血液學副作用



造血功能抑制

- 白血球數目下降
- 中性球數目下降
- 紅血球數目下降
- 血小板數目下降

經常在開始用藥的前三個月發生

- 隨著疾病控制進步，漸漸改善
- 少數病人會持續

TKIs 血液學副作用的發生原因



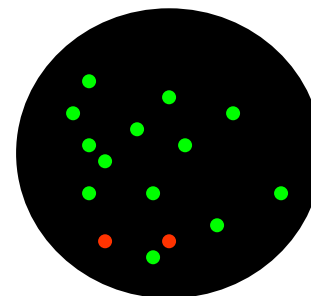
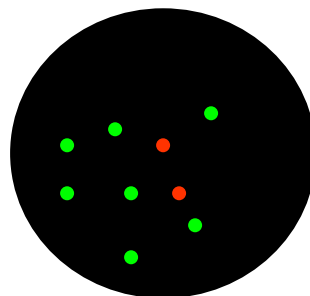
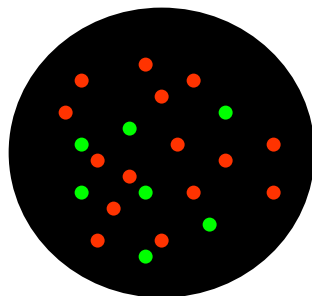
白血病細胞 ●
正常幹細胞 ●

發病時

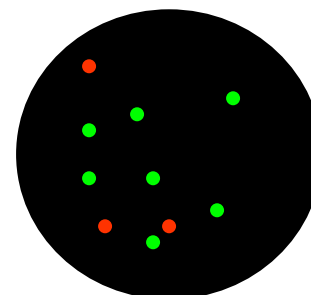
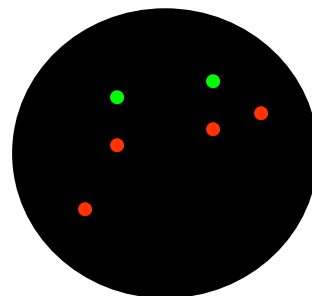
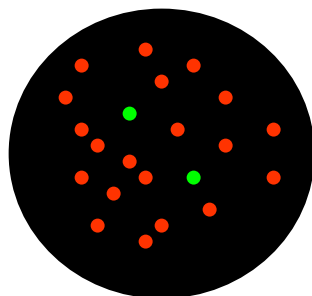
治療一個月後

三個月後

慢性期，早期



慢性期，晚期



TKIs 血液學副作用的處置



病患方面

- 按時回診抽血檢查
- 有「容易出血」「發燒」，立刻就醫

醫師方面

- 依照副作用的等級調整藥物
- 中度以上：停藥，等待血球數目恢復
- 血球數目恢復後，考慮先行減藥
- 盡量考慮持續使用藥物
- 支持性療法：輸血，白血球生長激素

TKIs 的非血液學副作用: 基立克



	任何等級		嚴重	
	人數	百分比	人數	百分比
水腫	318	60	6	1.1
噁心	293	55	8	1.5
肌肉抽痛	261	49	5	0.9
紅疹	171	32	16	3
腹瀉	152	29	5	0.9
體重增加	137	26	23	4.3
嘔吐	125	23	3	0.6
肌肉酸痛	108	20	1	0.2
關節疼痛	100	19	4	0.8
腹部疼痛	99	19	0	0
疲憊	95	18	2	0.4
胃酸過多	93	17	0	0
全身酸痛	71	13	3	0.6
頭痛	69	13	0	0
皮膚搔癢	46	9	2	0.4

TKIs 的非血液學副作用: 泰息安



較基利克嚴重

- 紅疹
- 肝指數，黃疸指數，胰臟酵素指數上升
- 血糖不耐
- 心血管疾病機率較高

較基利克輕微

- 周邊水腫
- 黑色素分布不均（不會變白）
- 腸胃道症狀

TKIs 的非血液學副作用: 柏萊



較基利克嚴重

- 肋膜積水
- 頭痛

較基利克輕微

- 周邊水腫
- 黑色素分布不均 (不會變白)
- 腸胃道症狀
- 血中磷離子低下

新一代TKIs的心血管副作用發生率



	PACE (2 nd Y) Ponatinib	ENESTnd(5 th Y) Nilotinib			DASASSION(4 th Y) Dasatinib	
	PON 45/d	NIL 600/d	NIL 800/d	IM 400/d	100 /d	IM 400/d
	Gr. 3/4	Total	Total	Total	Total	Total
PAOD	2%	4(1.4%)	5(1.5%)	0	0	0
IHD	6%	11(3.9%)	14(5.1%)	3(1.1%)	10(3.9%)	3(1.2%)
CVA	3%	3(1.1%)	5(1.8%)	1(0.4%)	N/A	N/A

- PAOD: 周邊動脈阻塞性疾病
- IHD: 缺血性心臟病 (心絞痛 , 心肌梗塞)
- CVA: 腦中風
- **PACE研究中 , Ponatinib 造成所有等級的心血管副作用發生率 > 20%**

如何處理這些副作用？



向醫師回報

醫師依照嚴重程度，決定處理方針

- 第一等級：不一定需要藥物處理
- 第二等級：使用藥物解除症狀
- 第三，四等級：停藥
 - 恢復後，減低劑量續用
 - 無法續用，則更換藥物

可在病友團體聽取病友經驗，修正生活方式，以減少副作用的不適。

- 有時比醫師的建議還好.....

關於藥物的副作用，你還應該知道：

每個人對藥物治療的反應不一.....
醫師無法預測個別病患的副作用是否一定會發生

當副作用困擾日常生活、造成衝擊時這就是對藥物的耐受性不佳

副作用發生，在還沒和醫師討論前
請不要自行中止療程、更改藥量
要持續依照醫囑服藥

如果無法承受現在的治療，請醫師協助處理副作用，並且判斷是否須改變治療方式。

結論



CML 是由於造血幹細胞發生基因變化所導致。

關於CML的治療，近年來有長足的進步。

- **治療的目標也越來越積極。**

在CML已成為慢性化的疾病時，服藥的遵從性與副作用的處理變成格外重要。



謝謝聆聽，敬請指教

Bor-Sheng KO

E-mail: bskomd@ntu.edu.tw

kevinkomd@gmail.com

Q1

大多數 CML 病患的致癌染色體變化，是哪兩條染色體發生結構的易位？

1. 第5條和第7條
2. 第8條和第21條
3. 第4條和第11條
4. 第9條和第22條

Q2

關於 CML 病患的酪胺酸激酶抑制藥物(TKIs)，下列何者敘述正確？

1. 艾瑞莎 (iressa) 是第一代TKI藥物
2. 基立克 (glivec) 是第二代TKI藥物
3. 賀癌停 (herceptin) 是第一代TKI藥物
4. 泰息安 (tasigna) 是第二代TKI藥物

Q1

關於 CML 治療使用TKIs相關的藥物副作用，下列何者敘述為正確？

1. Ponatinib (英可欣) 的心血管副作用機率較高
2. Dasatinib (柏萊) 較容易發生肋膜積水
3. Nilotinib (泰息安) 較容易有肝指數或胰臟酵素指數上升
4. 以上皆正確