

慢性骨髓性白血病的治療新趨勢：標靶治療

黃士容 程思偉

前言：

慢性骨髓性白血病(Chronic Myelogenous Leukemia(CML))是一種骨髓增生性的血液疾病(腫瘤)，其發生率約每年每十萬人中有一至二人，且佔成人白血病的 15 至 20%。⁷白血病的傳統化學治療如 Bulsulfan、Hydroxyurea 或 interferon alpha 雖可以控制白血球的數目，但卻無法改善病人的存活率。在標靶治療藥物被研究出來後，慢性骨髓性白血病的治療有了新的趨勢，且在標靶治療的進步及新治療藥物的出現，其逐漸取代了傳統化療藥物為白血病的第一線治療。

慢性骨髓性白血病的致病機轉、病程、症狀及診斷：

慢性骨髓性白血病的形成是由於兩對染色體發生轉位導致基因突變的結果。人體的第 9 對染色體與第 22 對染色體發生轉位，使第 9 對染色體上的 ABL1 基因被接到第 22 對染色體的 BCR 基因上，形成一異常之 BCR-ABL1 融合基因(費城染色體)。此基因會造成 BCR-ABL1 融合蛋白的產生，而這些異常的 tyrosine kinase 蛋白因失去正常的調控機轉而過度表現，造成白血球的異常增生，形成白血病。

慢性骨髓性白血病的病程分為 3 個階段：慢性期、加速期及急性期。於慢性期，血液及骨髓中可發現成熟血球，不成熟的芽細胞只佔少數。在加速期，白血球的數量已無法受到控制，且不成熟的芽細胞數量也增加了。當病程進展到急性期時，腫瘤細胞的轉移，器官衰竭及死亡皆會發生。

慢性骨髓性白血病的初期通常是無症狀或是症狀輕微的，所以當病患被診斷出 CML 時，通常已經是疾病的後起了。因此 CML 的初步診斷主要還是要靠血液的檢查。CML 常見的症狀有疲倦、體重減輕、腹痛、不正常出血、痛風、脾臟腫大、貧血以及白血球及血小板的數值異常。慢性骨髓性白血病的診斷，除了最初的臨床症狀(如：血液檢查、骨髓穿刺及切片檢驗)可作為初步懷疑的依據外，基因及染色體檢查如 FISH 或 PCR 則是用於確認 BCR-ABL1 融合基因或蛋白的存在，以做為疾病進一步的確診。

慢性骨髓性白血病的標靶治療：

標靶治療對於癌症的治療是一革命性的發現，傳統的化學治療已不再是治療癌症的唯一選擇；接下來會對慢性骨髓性白血病的標靶治療做進一步的介紹。

導致 CML 的成因是 tyrosine kinase 的過度表現，因此 tyrosine kinase inhibitors(TKIs)被開發出來做為 CML 標靶治療的用藥。此類藥物選擇性地抑制由費城染色體所製造出的不正常的 tyrosine kinase，進而抑制癌細胞的生成。TKIs 的副作用大部分都較輕微，且接受治療的病患也有良好的耐受性。這些藥物一般

常見的副作用有腸胃不適、疲倦、頭痛、皮膚紅疹、下肢水腫以及骨髓抑制(白血球及血小板降低)。心血管方面的副作用有高血壓、缺血、QT prolongation 以及心衰竭。肝毒性則較不常見。TKIs 主要被 CYP3A4 代謝，而它們同時也會抑制 CYP2C9, CYP2D6 及 CYP3A4 的代謝途徑，所以在使用這類藥物時，須同時考慮到是否有藥物交互作用的存在。會與 TKIs 形成交互作用的藥物有 warfarin, St. John's wort, rifampin, carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, diltiazem, verapamil, itraconazole, ketoconazole, clarithromycin 及 erythromycin。而葡萄柚汁則會抑制 CYP3A4 的代謝途徑促使 TKIs 的血中濃度上升。用於慢性骨髓性白血病的 tyrosine kinase inhibitors 有 imatinib, dasatinib 以及 nilotinib。

Imatinib (Glivec) 是第一個經過 FDA 核准的 tyrosine kinase inhibitor 也是現在用於治療 CML 的第一線用藥。經由抑制 BCR-ABL protein tyrosine kinase 的活化，imatinib 抑制了癌細胞的分化及腫瘤的形成，但卻不會導致細胞的凋亡，因此正常細胞是不受影響的。Imatinib 不僅可以抑制不正常的 tyrosine kinase，也可以抑制 c-kit and platelet-derived growth factor receptor (PDGFR)。

Imatinib 的起始劑量在 CML 的慢性期為 400mg/day in chronic phase，再加速器及急性期則是 600mg/day。這個藥物常見的副作用有噁心嘔吐、腹瀉、肌肉痠痛以及周邊水腫。噁心嘔吐的副作用，若與餐點服用會得到緩解；腹瀉症狀嚴重時可用 loperamide 治療；而肌肉痠痛則是長期的，水腫是使用此藥最常見的副作用。使用 imatinib 有可能會發生心衰竭但不常見；雖然如此，有心血管病史的病患還是需要小心使用。病患須定期接受抽血檢查，因為骨髓抑制所造成的貧血、白血球及血小板低下是有可能會發生的。

Table 3. Adverse Events.*

Adverse Event	All Grades		Grade 3 or 4		Adverse Event	All Grades		Grade 3 or 4	
	Imatinib (N=551)	Interferon Alfa plus Cytarabine (N=533)	Imatinib (N=551)	Interferon Alfa plus Cytarabine (N=533)		Imatinib (N=551)	Interferon Alfa plus Cytarabine (N=533)	Imatinib (N=551)	Interferon Alfa plus Cytarabine (N=533)
	percent					percent			
Nonhematologic					Nonhematologic				
Superficial edema	55.5	9.2	0.9	0.6	Anxiety	7.3	11.4	0.2	2.6
Nausea	43.7	61.4	0.7	5.1	Dyspnea	7.3	14.3	1.5	1.5
Muscle cramps	38.3	11.1	1.3	0.2	Pruritus	7.3	11.6	0.2	0.2
Musculoskeletal pain	36.5	42.0	2.7	8.3	Rigors	7.3	33.8	0	0.8
Rash	33.9	25.0	2.0	2.3	Influenza-like illness	7.1	18.6	0	1.1
Fatigue	34.5	65.5	1.1	24.4	Night sweats	7.1	15.6	0.2	0.4
Diarrhea	32.8	41.7	1.8	3.2	Asthenia	5.6	18.6	0.2	3.9
Headache	31.2	42.6	0.4	3.2	Anorexia	5.3	31.7	0	2.4
Joint pain	28.3	39.6	2.4	7.3	Alopecia	4.4	22.3	0	0.6
Abdominal pain	27.0	24.6	2.4	3.9	Increased sweating	3.6	14.8	0	0.4
Nasopharyngitis	22.0	8.3	0	0.2	Weight loss	3.1	17.1	0.2	1.3
Myalgia	21.4	38.8	1.5	8.1	Stomatitis	2.9	12.0	0	0.2
Hemorrhage	20.9	20.6	0.7	1.5	Dry mouth	2.2	10.3	0	0.2
Vomiting	16.9	27.4	1.5	3.4	Mucosal inflammation	0.7	10.3	0	3.2
Dyspepsia	16.2	9.2	0	0.8	Hematologic				
Pharyngolaryngeal pain	16.0	13.3	0.2	0.2	Anemia	44.6	54.8	3.1	4.3
Cough	14.5	22.3	0.2	0.6	Neutropenia	60.8	67.2	14.3	25.0
Dizziness	14.5	23.8	0.9	3.4	Thrombocytopenia	56.6	78.6	7.8	16.5
Upper respiratory tract infection	14.5	8.3	0.2	0.4	Biochemical				
Weight gain	13.4	1.7	0.9	0.2	Elevated serum alanine or aspartate amino-transferase	43.2	73.5	5.1	6.8
Pyrexia	13.1	39.2	0.7	2.8					
Insomnia	12.2	18.8	0	2.3					
Depression	10.2	35.5	0.4	12.8					
Constipation	8.5	14.3	0.7	0.2					

* Adverse events include conditions that worsened from base line or developed during initial treatment in more than 10 percent of the patients and were graded according to the Common Toxicity Criteria of the National Cancer Institute. Hematologic events were graded as follows: grade 3 was defined by a neutrophil count of 500 to less than 1000 per cubic millimeter, a platelet count of 10,000 to less than 50,000 per cubic millimeter, a hemoglobin level of 6.5 to less than 8.0 g per deciliter, or a leukocyte count of 1000 to less than 2000 per cubic millimeter; grade 4 was defined by a neutrophil count of less than 500 per cubic millimeter, a platelet count of less than 10,000 per cubic millimeter, a hemoglobin level of less than 6.5 g per deciliter, or a leukocyte count of less than 1000 per cubic millimeter. Elevated liver-enzyme levels were considered to be grade 3 if they were 6 to 20 times the upper limit of the normal range and grade 4 if they were more than 20 times the upper limit of the normal range. Data on safety were not available for 2 patients in the imatinib group and 20 patients in the group given interferon alfa plus cytarabine.

接受 imatinib 治療的病患大都有良好的反應，但有一些病人卻對其產生了抗藥性。對 imatinib 產生的抗藥性可分為原發性的與繼發性的。原發的抗藥性是對治療無法產生反應，原因有可能是因 TKI 無法達到理想的血中濃度而導致 BCR-ABL1 tyrosine kinase 抑制的減少。繼發的抗藥性是對原本反應良好的治療

逐漸失去療效。造成繼發性抗藥性的成因有：因 BCR-ABL 過度表現而導致其再活化、藥物被細胞排出或 BCR-ABL 基因的突變。造成抗藥性最常見的原因就是 BCR-ABL 基因的突變，使 BCR-ABL1 tyrosine kinase 上的 imatinib 接合處變形，讓藥物無法發揮其作用。大部分的抗藥性皆被新一代的 TKIs 所克服，但其中的 T3151 點突變對新一代的 TKIs 仍然是有抗藥性的。另外一個造成抗藥性的原因則是 Src kinases，其造成的抗藥性是與 BCR-ABL1 tyrosine kinase 無關的。

當 imatinib 發生抗藥性時，CML 的治療就須採取其他方法：如增加 imatinib 的劑量、改用第二代 tyrosine kinase inhibitors 或是改用具細胞毒性的藥物(例如：decitabine 及 omacetaxine)。現在的二代 TKIs 有 dasatinib and nilotinib。

Dasatinib 屬於二代 tyrosine kinase inhibitors，其效力是 imatinib 的 325 倍。它不只能抑制 BCR-ABL tyrosine kinase 也可抑制其他蛋白如 c-Kit, PDGFR, ephrin A 以及 Src family kinases。Dasatinib 優於 imatinib 的另外一點是它除了可以抑制活化的 tyrosine kinase 外，還可以抑制非活化的 tyrosine kinase。

Dasatinib 的建議治療劑量為 70mg 一天兩次或是 100mg 一天一次。它產生副作用機率較低且與 imatinib 相似，只是神經病變、記憶力受損、pleural effusions、QT prolongation 及腸胃道出血等副作用在使用 dasatinib 的病人較為常見。使用此藥的病人須定期作血液的檢測以及心電圖的檢查。Dasatinib 被用於對 imatinib 有抗藥性的病人，尤其是因 Src kinases 所產生的抗藥性。

Table 3. Adverse Events Associated With Treatment

Adverse Event	Initial Treatment: No. of Patients (%)			
	Dasatinib, n=101		High-Dose Imatinib, n=49	
	All Grades*	Grade 3-4	All Grades	Grade 3-4
Nonhematologic treatment-related adverse events in ≥10% of patients				
Diarrhea	37 (37)	3 (3)	14 (29)	1 (2)
Fatigue	33 (33)	3 (3)	11 (22)	2 (4)
Headache	26 (26)	2 (2)	5 (10)	1 (2)
Nausea	24 (24)	0	16 (33)	0
Dyspnea	23 (23)	5 (5)	2 (4)	0
Musculoskeletal pain	21 (21)	1 (1)	6 (12)	1 (2)
Rash	18 (18)	0	10 (20)	0
Bleeding	18 (18)	1 (1)	4 (8)	0
Anorexia	17 (17)	0	4 (8)	0
Asthenia	15 (15)	0	2 (4)	0
Abdominal pain	15 (15)	0	4 (8)	1 (2)
Pyrexia	14 (14)	0	5 (10)	0
Infection	14 (14)	4 (4)	3 (6)	0
Vomiting	10 (10)	0	12 (24)	0
Upper respiratory tract infection/inflammation	11 (11)	1 (1)	3 (6)	0
Fluid retention	39 (39)	7 (7)	21 (43)	0
Superficial edema	20 (20)	1 (1)	21 (43)	0
Pleural effusion	25 (25)	5 (5)	0	0
Grade 3-4 cytopenias†				
Leukopenia	—	24 (24)	—	8 (16)
Neutropenia	—	64 (63)	—	19 (39)
Thrombocytopenia	—	58 (57)	—	7 (14)
Anemia	—	20 (20)	—	4 (8)

* Adverse events were graded according to the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 3.0).

† Hematologic adverse events were reported based on laboratory values.

Nilotinib 則是另一個二代的 tyrosine kinases inhibitor，其效力是 imatinib 的 20 倍。它抑制了 BCR-ABL protein tyrosine kinase, c-kit 及 platelet-derived growth

factor receptor (PDGFR)。它的建議劑量是 400mg 一天兩次，常見的副作用有白血球及血小板低下症、serum lipase 的上升、低血磷及高血糖。Nilotinib 是用於 imatinib 抗藥性的另一選擇，但對 T3151 突變所造成的抗藥性也是無效的。

Table V. Selected adverse-events profile: Breakpoint cluster region-Abelson murine leukemia viral protooncogene tyrosine kinase inhibitors. Values are %.

Adverse Event	Imatinib ⁷⁴ (N = 532)		Dasatinib ⁷⁶ (N = 166)		Nilotinib ⁴³ (N = 318)	
	All Grades	Grades 3/4	All Grades	Grades 3/4	All Grades	Grades 3/4
Nausea	55	2	15	<1	31	1
Peripheral edema	51	1	10	0	11	0
Rash	36	3	11	1	33	2
Vomiting	28	0.9	5	<1	21	<1
Arthralgia/myalgia	24/18	0.8	NR/11	NR/0	18/14	2/2
Dyspnea	5	0.2	10	1	11	1
Pleural effusion	16*	6*	7	1	<1	<1
Neutropenia	NR	33	63	33	NR	28
Thrombocytopenia	NR	16	60	22	NR	28
Anemia	NR	4	89	10	NR	8

NR = not reported.

*These data were categorized by Cohen et al⁷⁴ under "other fluid retention," and included pleural effusion, ascites, pulmonary edema, pericardial effusion, anasarca, edema aggravated, and fluid retention not otherwise specified.

當 T3151 突變所引起的 TKI 抗藥性產生時，具細胞毒性的藥物的使用就成了治療 CML 的另一選擇，這類藥物有 decitabine 及 omacetaxine。

結語：

Tyrosine kinase inhibitors 在用於 CML 的標靶治療上，幫助且提升了許多病患的存活率。因它們的副作用較傳統化療藥物輕微，也提升了病患用藥的順從性以及生活品質。但是 TKIs 的治療還是有其限制(如抗藥性的產生)，所以在標靶治療藥物的研發還是需要更多的努力。

Reference:

1. Negrin R., Schiffer C.: Clinical Use Of Tyrosine Kinase Inhibitors For Chronic Myeloid Leukemia. Uptodate
<http://www.utdol.com.lib.skh.org.tw:81/online/content/topic.do?topicKey=leukemia/9368&selectedTitle=2%7E135&source=search_result>
2. Jabbour E., Cortes J., Kantarjian H.: Treatment Selection After Imatinib Resistance In Chronic Myeloid Leukemia. Target Oncology 2009; 4:3-10
3. O'Brien S. *et al*: Imatinib Compared With Interferon And Low-Dose Cytarabine For Newly Diagnosed Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia. The New England Journal of Medicine 2003; 348:994-1004
4. Pavlovsky C., Kantarjian H., Cortes J.: First-line Therapy for Chronic Myeloid Leukemia.: past, present, and future. American Journal of Hematology 2009;

84:287-293

5. Kantarjian H. *et al*: Dasatinib or High-Dose Imatinib for Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia Resistant to Imatinib at a Dose of 400 to 600 Milligrams Daily: Two-Year Follow-Up of a Randomized Phase 2 Study (START-R). *Cancer* 2009;115:4136-47
6. DeRemer D., *et al*: Nilotinib: A Second-Generation Tyrosine Kinase Inhibitor for the Treatment of Chronic Myelogenous Leukemia. *Clinical Therapeutics* 2008; 30:1956-75
7. Van Etten R.: Clinical manifestations and diagnosis of chronic myeloid leukemia. Uptodate
<http://www.utdol.com.lib.skh.org.tw:81/online/content/topic.do?topicKey=leukemia/9368&selectedTitle=2%7E135&source=search_result>