

兒童急性淋巴性白血病簡介

兒童急性淋巴性白血病是兒童最常見的惡性疾病，約占兒童癌症的 25% 左右。因為其個案數最多，雖然治癒率不斷的提高，但復發後治療成效將大幅下降，因此仍為 18 歲以下兒童癌症死亡個案數最多的惡性疾病。其治療主要為以化學治療為主，時間大約為 2 年半至 3 年。

兒童急性淋巴性白血病的症狀，起因於正常的骨髓細胞被所謂的 lymphoblasts（芽細胞）所取代，因此可能會有貧血、血小板低下造成的出血點，以及正常白血球低下的發燒。有些孩子會以骨頭痛來表現，常被誤診為生長痛，因而延誤了就醫的時間。有一部分的病童周邊血液甚至看不出來有明顯的問題，只有骨頭痛或是不明原因的發燒來表現。臨床上若有不明原因的發燒，或是無法解釋的疼痛，即使周邊抽血無明顯的異狀，仍需考慮進一步的檢查。

針對有懷疑的個案，骨髓穿刺檢查可以確定診斷，並可將其分為 B 細胞急性淋巴性白血病以及 T 細胞急性淋巴性白血病，其中 B 細胞急性淋巴性白血病約占 85%，T 細胞急性淋巴性白血病約占 15%。另外由於基因檢驗技術的進步，超過 95% 以上的兒童 B 細胞急性淋巴性白血病，都可以找到染色體的變異，T 細胞急性淋巴性白血病染色體的變異則較為複雜。這些染色體的變異，有預後以及治療上的意義。以兒童 B 細胞急性淋巴性白血病來說，常見的染色體變異為染色體套數的變異，或是染色體的轉位。染色體的數目若大於 50 為 hyperdiploidy，約占兒童 B 細胞急性淋巴性白血病的 20%，對化學治療反應較好。反之，若染色體的數目若大於 44，為 hypodiploidy，雖然占的比例只有 1%，但是其治療效果較差。另外，染色體的轉位除了和其預後有關外，另外有些標的如費城染色體或是類費城染色體的病人可以有標靶藥物可以使用，增加化學治療的效果。

治療主要為化學治療，分成引導期、鞏固期以及維持期。其中在維持期會有 1 至 2 次再引導。使用引導期的藥物來增加化學治療效果，重要的引導期化學治療藥物如 vincristine、prednisolone、

L-Asparaginase、Cytarabine、mercaptopurine 以及 cyclophosphamide 等。高劑量 methotrexate 以及 mercaptopurine 用於鞏固期。維持期最重要的藥物為低劑量的 methotrexate 以及 mercaptopurine。值得一提的是 mercaptopurine 這個藥，亞洲病人其耐受性較差，吃藥的劑量較白種人為低已經知道許久，但是卻不知其原因，拜基因檢驗的普及，現在知道亞洲區有個 NUDT15 藥物代謝基因多型性會影響其使用劑量。根據本院的統計，本院病人約有 20% 是 heterozygous，藥物的劑量約為此基因正常的 40%。1% 病人為 homozygous，藥物的劑量約為此基因正常的 5~10%。可以根據此基因來調整藥物的劑量，可以避免發生嚴重骨髓抑制的副作用。

目前先進國家早已導入所謂微量腫瘤偵測（minimal residual disease，簡稱 MRD），來調整化學治療的強度。從 2013 年開始，臺灣治療兒童急性淋巴性白血病的療程也開始導入此治療方式。引導期的前兩周，用四種化學治療藥物，治療 15 天之後，抽取骨髓來檢驗微量腫瘤，根據其殘存量來決定化學治療強度。在治療 38~42 天時再檢驗一次來調整，如此方式可以讓預後較佳的病人減少一些藥物治療，以減少其副作用。而腫瘤殘存量若無法及時到達標準，也可以早點考慮其他方式的治療如骨髓移植等。

目前醫界開始提倡精準醫學，而兒童急性淋巴性白血病的治療是目前最成功的模式。從腫瘤細胞的基因體，化學治療藥物根據病人的體質做調整以降低副作用，以及使用微量腫瘤偵測調整藥物，因此其治癒率不斷的提升。歐美先進國家已經可以達到 5 年 event-free-survival 到 90~95%，臺灣約在 80% 左右。目前希望可以導入國際上次世代定序對兒童急性淋巴性白血病分型的了解，並增進其他診斷的技術，希望能夠對兒童急性淋巴性白血病的治療能夠再更上一層樓。而最新的免疫治療，Chimeric antigen receptor T-cell therapy（簡稱 CART）在復發 B 細胞兒童急性淋巴性白血病的療效，目前 FDA 已經核准 CART 的治療。臺灣的細胞治療法規也已經鬆綁，預計這項新的醫療技術，未來在臺灣也可以使用。如此對於復發或是化學治療無效的病人，又多了一項新的選擇，未來在醫療技術不斷的進步下，其治癒率值得期待。而其整個成功的模式也已經推廣至其他的兒童癌症，如神經母細胞瘤以及髓母細胞癌以及兒童急性骨髓性白血病，藉此可以大幅提高其他兒童常見惡性腫瘤治療成功的機會。

參考資料

1. Heikamp EB, Pui CH. Next-Generation Evaluation and Treatment of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Pediatr*. 2018 Sep 10. pii: S0022-3476(18)30944-2. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.07.039. [Epub ahead of print]
2. Hunger SP, Mullighan CG. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *N Engl J Med*. 2015 Oct 15;373(16):1541-52.
3. Li MJ, Liu HC, Yen HJ, Jaing TH, Lin DT, Yang CP, Lin KH, Hung IJ, Jou ST, Lu MY, Hsiao CC, Peng CT, Chang TT, Wang SC, Lin MT, Chen JS, Chang TK, Hung GY, Wu KH, Yang YL, Chang HH, Chen SH, Yeh TC, Cheng CN, Lin PC, Chiou SS, Sheen JM, Cheng SN, Chen SH, Chang YH, Ho WL, Chao YH, Chen RL, Chen BW, Wang JL, Hsieh YL, Liao YM, Yang SH, Chang WH, Chao YY, Liang DC. Treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia in Taiwan: Taiwan Pediatric Oncology Group ALL-2002 study emphasizing optimal reinduction therapy and central nervous system preventive therapy without cranial radiation. *Pediatr Blood*

Cancer. 2017 Feb;64(2):234-241.

4. Moriyama T, Nishii R, Perez-Andreu V, Yang W, Klusmann FA, Zhao X, Lin TN, Hoshitsuki K, Nersting J, Kihira K, Hofmann U, Komada Y, Kato M, McCorkle R, Li L, Koh K, Najera CR, Kham SK, Isobe T, Chen Z, Chiew EK, Bhojwani D, Jeffries C, Lu Y, Schwab M, Inaba H, Pui CH, Relling MV, Manabe A, Hori H, Schmiegelow K, Yeoh AE, Evans WE, Yang JJ. NUDT15 polymorphisms alter thiopurine metabolism and hematopoietic toxicity. Nat Genet. 2016 Apr;48(4):367-73

小兒部血液腫瘤科主治醫師 楊永立

NTU