

原發性骨髓纖維化診斷 與治療的進展

高雄榮民總醫院 血液腫瘤科 陳苓萍醫師

骨髓增生性腫瘤 (Myeloproliferative neoplasms) 是造血幹細胞不正常增生的一群疾病，其中最主要包含慢性骨髓性白血病 (Chronic myeloid leukemia)、真性多血症 (polycythemia vera)、原發性血小板增生症 (essential thrombocytosis) 及原發性骨髓纖維化 (primary myelofibrosis)。除了慢性骨髓性白血病診斷需要費城染色體 t(9:22) 或是其產生的融合蛋白 BCR/ABL 的存在，其餘三種疾病有不等比例的病人存在細胞質酪氨酸激酶的突變 (Cytoplasmic tyrosine kinase Janus kinase 2; 簡稱為 JAK2)。約有一半的原發性骨髓纖維化病人存在 JAK2 突變，另外少部分病人則發現有血小板生成素接受體 (Thrombopoietin receptor; 簡稱為 MPLW515K/L) 的突變。就慢性骨髓性白血病而言，其致病機轉源自 BCR/ABL 融合蛋白的作用，藉此研發藥物

Glivec，療效顯著，成為標靶治療的典範。以此期待原發性骨髓纖維化的這些基因突變，也提供一個探討致病機轉，進而邁向治療新紀元的研究方向。

2007年世界衛生組織 (WHO) 在原發性骨髓纖維化的診斷標準做了修正，確立診斷至少須符合三項主要及兩項次要診斷標準，其中三項主要標準指的骨髓出現纖維化合併存在非典型巨核細胞 (megakaryocyte) 或是骨髓細胞密度增加但不伴隨纖維化，必須排除其他骨髓增生性腫瘤的可能性，及首度將 JAK2 及 MPLW515K/L 的突變列入主要診斷標準之一。至於次要診斷標準則包括貧血、乳酸去氫酶 (LDH) 增加、脾臟腫大或出現不正常週邊血液相 (leukoerythroblastosis)。

過去對於原發性骨髓纖維化多半是保守性症狀治療，主要針對貧血及脾臟腫大。對於不正常骨髓細胞增

生合併脾臟腫大病人給予口服化學治療（如hydroxyurea）或免疫調節劑（Interferon- α ），脾臟腫大合併臨床症狀或梗塞壞死病人考慮脾臟切除術或放射線治療，至於貧血病人給予輸血、雄性素（Danazol）或紅血球生長激素（EPO）等支持性療法。

其中唯一治癒原發性骨髓纖維化的方法是接受異體幹細胞移植，但是臨床上病人往往都超過六十歲，已不適合傳統的幹細胞移植，取而代之的是“非殲滅性異體幹細胞移植”（non-myeloablative or reduced-intensity conditioning allogeneic transplants）。使用的方法是降低移植前化療的強度以減少相關的併發症，同時可將接受移植病人的年齡層大幅提升到七十五歲，因而能有更多病人受惠。至於自體幹細胞移植目前只有小型試驗性研究（pilot study）指出有效改善病人貧血及脾臟腫大等症狀。

目前有許多臨床試驗正在進行中，雖然多半是第一或第二期試驗，

但是未來可能出現的治療方向包括：抑制血管新生劑（如Thalidomide、Lenalidomide、Pomalidomide、Bevacizumab、Sunitinib）、抑制訊號傳遞標靶藥物（如Tipifarnib、MK-0457）及蛋白酶體抑制劑（Proteasome inhibitors）。更令人期待的是JAK2抑制劑（如TG101209、TG101348、XL019、INCB018424、CEP-701）及epigenetic治療（含Hypomethylating agents及Histone deacetylase inhibitors，如ITF2357）。

在所有骨髓增生性腫瘤中，原發性骨髓纖維化的預後最差，平均存活時間的中位數介於3.5到5年間。其中Lille系統使用病人年齡、血色素值及白血球數值將病人區分為低、中、高三種危險群，可以有效評估病人的預後。而造成病人產生合併症或死亡最主要因素是疾病轉型至急性白血病、或合併門靜脈高壓、感染及出血或栓塞。期待未來針對不同作用機轉的新治療可以有效改善病人的預後。