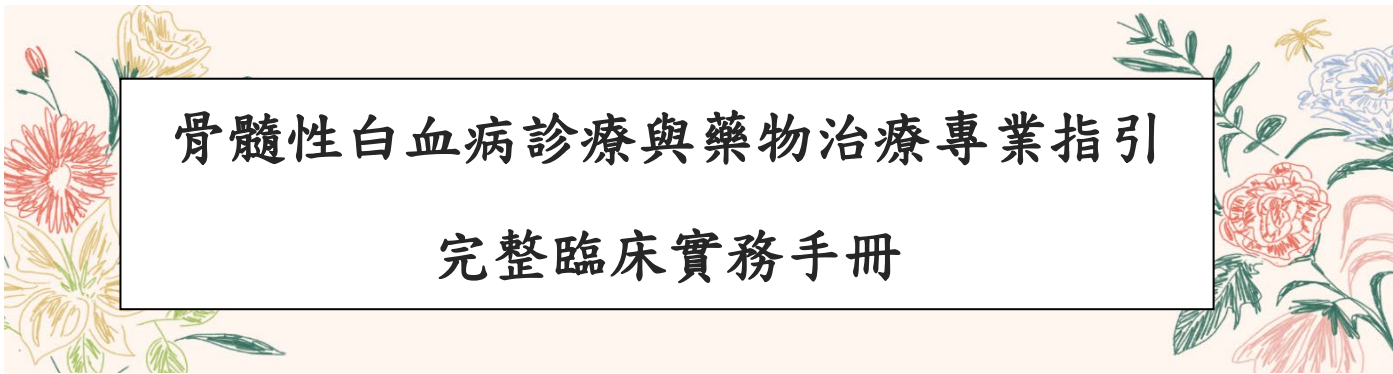




骨髓性白血病診療與藥物治療專業指引

完整臨床實務手冊

第一章：疾病基礎與診斷

骨髓性白血病（Acute Myeloid Leukemia, AML）屬於血液系統的惡性腫瘤，主要特徵為骨髓、周邊血液及部分其他組織中出現異常分化的髓系前驅細胞（myeloblasts）的克隆性增生。此類侵襲性疾病會嚴重損害正常造血功能，若未接受治療，病程進展迅速並可能危及生命。對臨床藥師而言，掌握該疾病的臨床表現與診斷流程，有助於評估患者照護之急迫性、預測治療需求及提供精確的專業諮詢。

1.1 臨床表現與發展史

骨髓性白血病（AML）作為一項獨立臨床診斷，自十九世紀以來經過超過 150 年的科學研究逐步建立。其歷程可追溯至 1845 年，當時蘇格蘭醫師 John Hughes Bennett 及德國病理學家 Rudolf Virchow 分別對具有脾腫大及異常血液特徵之患者進行描述。Virchow 否定了膿液的假設，將此現象命名為「weisses Blut」（白血），並於 1847 年創造了「leukemia」（白血病）一詞。

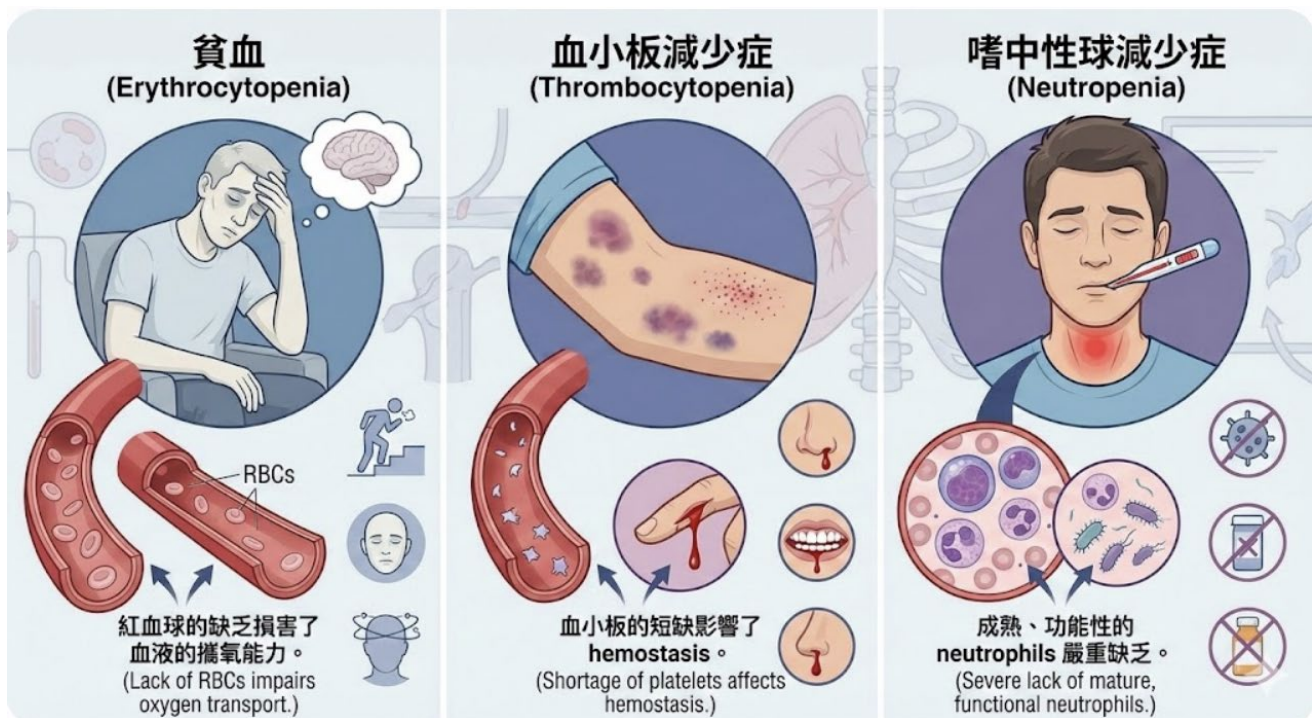
後的數十年內，白血病被視為單一疾病。直到 1877 年，Paul Ehrlich 發展出新穎的血液細胞染色技術，使血細胞類型的區分成為可能。這一技術促成了基於淋巴細胞與骨髓細胞來源的白血病基本分類，奠定了今日分型的基礎。骨髓母細胞則由 Otto Naegeli 首度具體鑑定，明確指出其於 AML 病理生理中的重要角色。

20 世紀，針對 AML 異質性的分類系統不斷演進。1976 年，法美英（FAB）合作小組推出了依據白血病細胞形態學及細胞化學染色的劃時代分型標準，將 AML 劃分為 M0 至

M7 八個亞型，成為臨床與病理學界通用參照，沿用逾三十年。

然而，僅憑細胞形態已無法充分預測病人預後或指導治療策略。細胞遺傳學的發展揭示，即使 FAB 分型相同，患者因染色體異常而呈現迥異的臨床結果。這一知識催生典範轉型，最終推動世界衛生組織(WHO)於 21 世紀初實施引入集成性分類，並於 2016 年及 2022 年持續更新。WHO 分類著重整合復發性遺傳異常、免疫表型與臨床史，提升於純形態學分型之上。自形態學到遺傳學定義的演變，本質上刷新了對 AML 的認識，證明其非單一疾病，而是一組分子異質性極高的疾病群。此遺傳多樣性亦成為現代風險分層及靶向治療的核心依據。

急性骨髓性白血病(AML)的臨床症狀及體徵直接反映其病理生理機制，主要因骨髓被白血病母細胞大量取代，導致正常造血功能喪失，以及惡性細胞造成的全身性影響。患者症狀多於數天至數週內急劇出現，且初期表現常較為非特異性，易與流感等常見疾病混淆，進而延遲診斷。臨床上，相關症狀可依系統區分為骨髓衰竭相關症狀及白血病細胞浸潤所導致之表現。Myeloblasts 的不受控增生會物理性地「排擠」骨髓內正常的造血前驅細胞，導致三系血球減少。



- **貧血 (Erythrocytopenia)**：紅血球的缺乏損害了血液的攜氧能力。臨床上表現為持續性疲勞、全身無力、皮膚及黏膜蒼白、活動後呼吸困難、頭暈及頭痛。
- **血小板減少症 (Thrombocytopenia)**：血小板的短缺影響了 hemostasis。病人可能出現容易或自發性瘀傷 (ecchymosis)、皮膚下針點大小的紅或紫色斑點 (petechiae)、頻繁或嚴重的鼻血 (epistaxis)、牙齦出血，以及輕微割傷後滲血時間延長。女性可能出現月經量過多。
- **嗜中性球減少症 (Neutropenia)**：儘管總白血球計數可能升高、正常或偏低，但成熟、功能性的 neutrophils 卻嚴重缺乏。循環中的 blasts 無法對抗感染。這導致頻繁、反覆或嚴重的感染，且可能對標準抗生素治療無效。發燒是常見的伴隨症狀。

此經典三聯症—貧血引起的疲勞與蒼白、血小板減少引起的瘀傷或出血，以及嗜中性球減少引起的發燒或感染—的出現，應高度懷疑為急性血液惡性腫瘤。此臨床圖像需要緊急進行全血球計數 (CBC)，而非僅對看似常見的病毒性疾病進行症狀治療。

白血病浸潤與高 blast 計數的症狀：除了破壞造血 (hematopoiesis)，大量的白血病細胞本身也會引起全身性問題。

白血病浸潤與高 Blast 計數的症狀 (Symptoms of Leukemia Infiltration and High Blast Count)

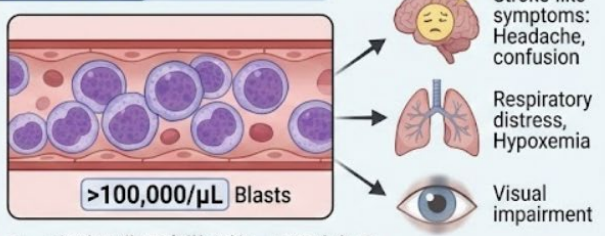
身體症狀 (Systemic Symptoms)



Fever, Night Sweats Weight Loss Anorexia

非特異性全身性症狀：體重減輕、食慾不振、發燒、夜間盜汗。
(Nonspecific systemic symptoms: Weight loss, anorexia, fever, night sweats.)

白血球停滯 (Leukostasis)

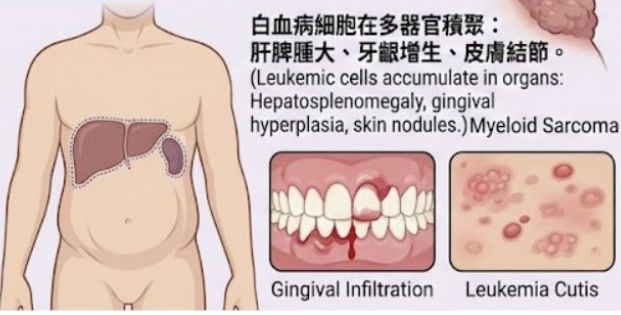


>100,000/ μ L Blasts

Stroke-like symptoms: Headache, confusion
Respiratory distress, Hypoxemia
Visual impairment

Blast細胞聚集阻塞微血管，屬醫療急症。
(Blast cells aggregate, blocking microvessels; a medical emergency.)

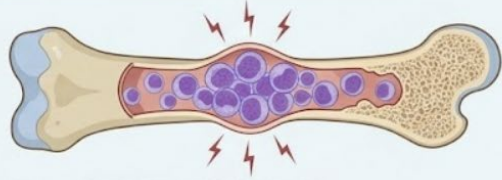
器官浸潤 (Organ Infiltration)



白血病細胞在多器官積聚：
肝脾腫大、牙齦增生、皮膚結節。
(Leukemic cells accumulate in organs:
Hepatosplenomegaly, gingival hyperplasia, skin nodules.) Myeloid Sarcoma

Gingival Infiltration Leukemia Cutis

骨骼與關節疼痛 (Bone and Joint Pain)

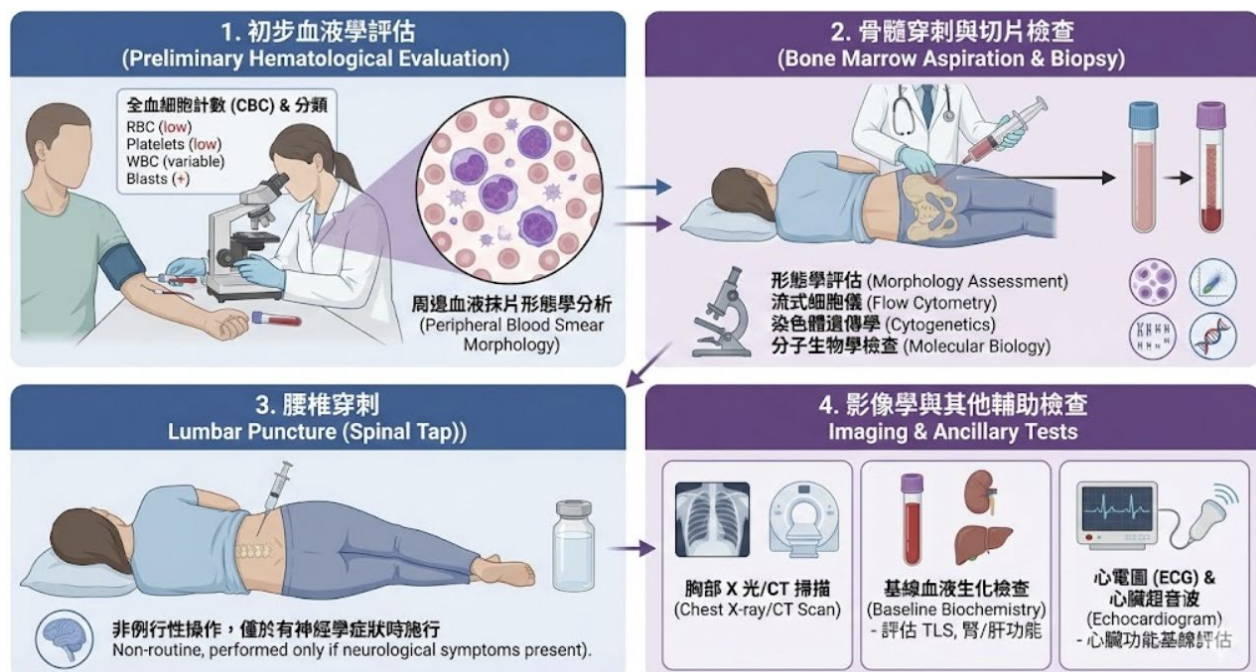


白血病clone在骨髓腔迅速擴張引起疼痛。
(Rapid expansion of leukemic clones in bone marrow cavity causes pain.)

- **身體症狀：** 常見非特異性的全身性症狀，包括不明原因的體重減輕、食慾不振、無明顯感染源的發燒，以及夜間盜汗⁵。
- **白血球停滯 (Leukostasis)：** 當 blast 細胞數顯著升高（通常超過 $100,000/\mu\text{L}$ ）時，體積大且缺乏變形能力的 myeloblasts 易於在微血管內聚集，形成「淤泥」現象，進而導致血流阻塞。此狀況屬於醫療急症。若影響中樞神經系統，患者可能出現類似腦中風之臨床表徵，包括頭痛、意識障礙、言語困難或肢體無力。肺部受損則可引起突發性呼吸困難與低氧血症；若涉及眼部，則可能造成視覺模糊甚至失明。
- **器官浸潤：** 白血病細胞可在多個器官中積聚。肝脾腫大 (hepatosplenomegaly) 在理學檢查時可能被檢出，患者亦可能出現腹部膨脹或腫脹感。單核球亞型急性骨髓性白血病 (AML) 常見牙齦浸潤，導致牙齦增生、腫脹、疼痛及出血。當皮膚受累時，稱為 leukemia cutis，通常表現為皮膚結節、丘疹或斑塊。若骨髓外 AML 細胞形成局部腫瘤樣腫塊，則定義為 myeloid sarcoma。
- **骨骼與關節疼痛：** 白血病 clone 在骨髓腔此一有限空間內的迅速擴張，可能引起顯著的骨骼或關節疼痛。

1.2 診斷流程

急性骨髓性白血病 (AML) 的診斷需依賴一系列迅速且系統化的檢查程序，以明確界定疾病特徵並規劃即時治療策略。



- **初步血液學評估：** 診斷起始於全血細胞計數（CBC）及分類。此檢查能客觀反映貧血與血小板減少的嚴重程度，並呈現白血球總數之異常變化，其範圍可涵蓋降低、正常至顯著升高。分類計數對於分辨循環中骨髓母細胞（myeloblasts）的有無極為關鍵。此外，經由血液病理學家針對周邊血液抹片進行形態學分析，可鑑別 blasts 的型態並辨識特定病理特徵。
- **骨髓穿刺與切片檢查：** 骨髓檢查為診斷 AML 的核心手段。透過局部麻醉將針具置入後腸骨嵴（髖骨），取得液態骨髓（抽吸）及固態骨髓組織（切片）。該程序提供下列重要分析所需檢體：
 - 形態學評估：
 - 流式細胞儀：
 - 染色體遺傳學：
 - 分子生物學檢查：

腰椎穿刺（Spinal Tap）： 非例行性操作，僅於患者出現神經學症狀（如頭痛、顱神經麻痺、精神狀態改變）時，為排除中樞神經系統侵犯而施行。其流程包含腦脊髓液（CSF）採樣及白血病細胞分析。

影像學與其他輔助檢查： 依臨床需求，可能推行胸部 X 光或電腦斷層掃描（CT），檢視縱膈腫塊或肺部感染跡象。基線血液生化檢查，有助於評估腫瘤溶解症候群（TLS）、腎功能及肝功能，作為治療前參考。在使用具心臟毒性的蒽環類藥物（anthracyclines）前，應執行心電圖（ECG）及心臟超音波，進行心臟功能基線評估。

表 1：AML 診斷檢查總結

檢查	目的	AML 中的典型發現
全血球計數（CBC）併分類計數	量化血球減少；識別循環中的 blasts。	貧血（低血紅素/血容比）、血小板減少（低血小板）。WBC 計數可低、正常或高。分類計數中通常可見 Myeloblasts。
周邊血液抹片	血液細胞的形態學評估；確認 blasts 的存在。	不成熟的 myeloblasts，通常為大細胞，細胞質稀少，染色質細緻，核仁明顯。可能看見 Auer rods。
骨髓抽吸與切片	確定診斷；提供輔助研究樣本。	高細胞密度骨髓，正常造血元素被單調的 myeloblasts 群體取代。量化 blast 百分比。

流式細胞儀分析 (免疫表型分析)	確定細胞譜系 (骨髓系 vs. 淋巴系); 識別用於 MRD 追蹤的異常抗原表現。	Blasts 表現骨髓系相關抗原 (例如, CD13, CD33, MPO) 及不成熟標記 (例如, CD34, CD117, HLA-DR)。
細胞遺傳學 (核型分析) 與 FISH	檢測大規模染色體異常 (轉位、倒位、缺失、非整倍體) 以進行風險分層。	反覆出現的異常, 如 t(8;21), inv(16), t(15;17), 或高風險標記, 如 -5/del(5q), -7/del(7q), 或複雜核型。
分子檢測 (例如, PCR, NGS)	檢測特定基因突變以進行診斷、風險分層及標靶治療選擇。	NPM1, FLT3, CEBPA, IDH1/2, TP53 等基因的突變。
腰椎穿刺	評估有症狀病人是否有 CNS 侵入情況。	腦脊髓液中存在 blasts。

1.3 病理學與免疫表型特徵

實驗室分析提供了 AML 的確定診斷與分類。現代腫瘤學已建立明確的證據層級, 其中分子與遺傳學發現超越傳統的形態學標準。

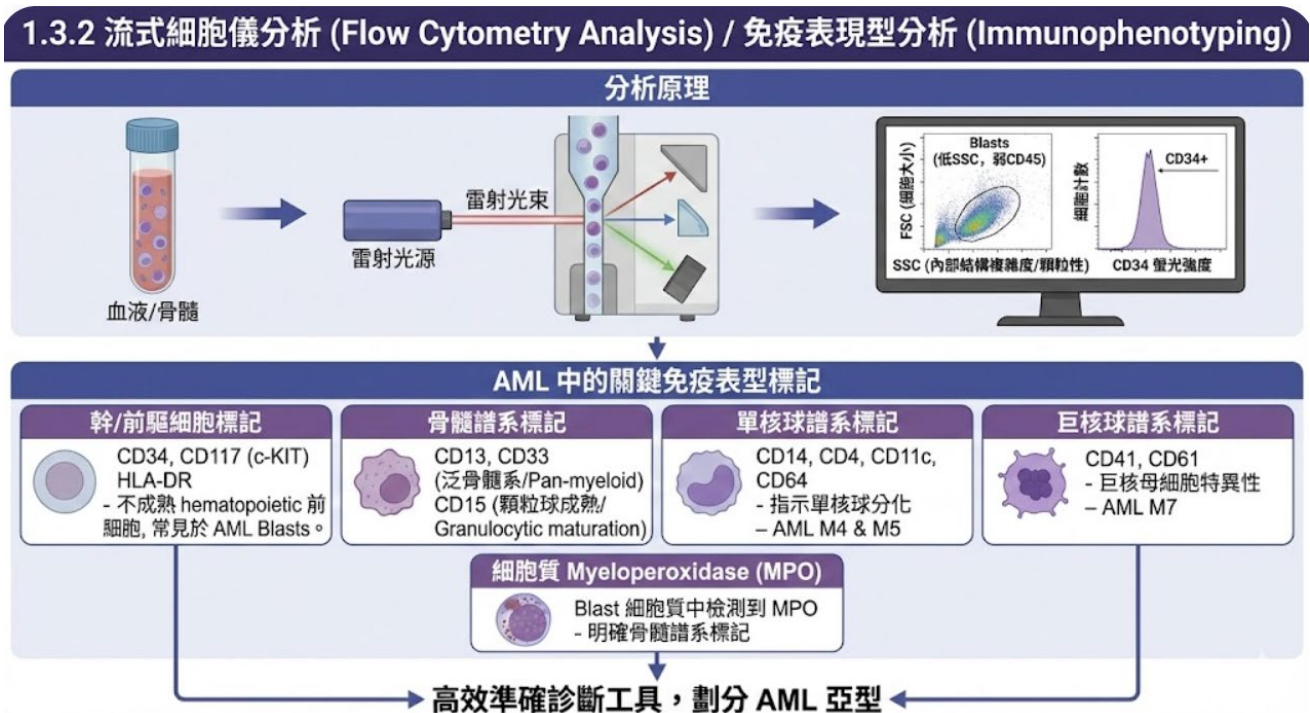
1.3.1 細胞形態學與 Blast 閾值

急性骨髓性白血病 (AML) 的診斷傳統上依據骨髓或外周血樣本中骨髓母細胞 (myeloblasts) 比例達 20% 或以上為主要標準。然而, 此一判準並非絕對。世界衛生組織 (WHO) 及歐洲白血病網絡 (ELN) 的分類系統明確指出, 某些具 AML 定義性的遺傳異常具有重要的病理意義, 即使其母細胞比例不足 20%, 亦足以確立 AML 診斷。此類異常包括核心結合因子重排, 如 t(8;21) 和 inv(16), 以及急性早幼粒細胞白血病 (APL) 之 t(15;17)。2022 年 ELN 修訂版進一步提出, 若骨髓母細胞占比達 10% 以上, 其他特定反覆出現的遺傳變異同樣可作為 AML 診斷依據。上述改變體現現代血液病理學的基本理念: 癌症潛在的遺傳驅動因子較顯微鏡下外觀更具診斷價值。例如, 骨髓母細胞佔 15%、帶有 inv(16) 的患者, 其診斷即為 AML, 應接受密集治療, 而非被歸為風險較低的骨髓增生異常症候群 (MDS)。

顯微鏡檢查亦可見 **Auer rods**，即細胞質內由融合嗜天青顆粒(fused azurophilic granules)形成的針狀結晶包涵體。Auer rods 為骨髓母細胞特徵性病理表現，有助於驗證髓系分化，並排除急性淋巴性白血病 (ALL)。

1.3.2 流式細胞儀分析

流式細胞儀 (flow cytometry)，亦稱免疫表現型分析 (immunophenotyping)，已成為急性骨髓性白血病 (AML) 診斷中不可或缺的高效準確工具。該技術藉由標記螢光染料的抗體，辨識細胞表面及胞質內之特定蛋白質抗原（通常依「CD」分化群集編號命名），以明確劃分 blast 細胞所屬的骨髓譜系，有助於 AML 亞型之分類。



- **分析原理：** 將血液或骨髓來源之細胞懸浮液通過雷射光束，根據其光散射特性獲取有關細胞大小（前向散射，FSC）及內部結構複雜度/顆粒性（側向散射，SSC）的資訊。螢光偵測器則量化個別細胞上各種 CD 標記之表現強度。Blasts 在此分析下通常呈現低 SSC 與較弱 CD45 訊號之獨特群體。
- **AML 中的關鍵免疫表型標記：**

- **幹/前驅細胞標記**：CD34 與 CD117 (c-KIT) 表現於不成熟的 hematopoietic 前驅細胞，並經常出現在 AML blasts 上。HLA-DR 是另一個常見的不成熟標記。
- **骨髓譜系標記**：CD13 與 CD33 被視為泛骨髓系標記，在大多數 AML 病例中皆有表現。CD15 是顆粒球成熟的標記。
- **單核球譜系標記**：CD14, CD4, CD11c, 與 CD64 的表現指示單核球分化，見於急性骨髓單核球性 (M4) 與急性單核球性 (M5) 白血病。
- **巨核球譜系標記**：CD41 與 CD61 對於巨核母細胞 (M7) 具有特異性。
- **細胞質 Myeloperoxidase (MPO)**：通過 flow cytometry 或細胞化學染色在 blast 細胞質中檢測到 MPO，是骨髓譜系的明確標記。

Flow cytometry 對於識別「異常」免疫表型——一種在正常成熟細胞上看不到的標記組合——也至關重要。這種獨特的白血病標記對於之後監測可測量的微小殘留病灶 Measurable Residual Disease (MRD) 具有重要價值。

表 2：AML 譜系確定的關鍵流式細胞術標記

標記	譜系/細胞類型關聯	在 AML 診斷中的臨床意義
cMPO (cytoplasmic myeloperoxidase)	骨髓	骨髓譜系最特異的標記。
CD13, CD33	泛骨髓	常見於骨髓母細胞 (myeloblasts)；CD33 是 gemtuzumab ozogamicin 的靶點。
CD117 (c-KIT)	骨髓、幹/前驅細胞 (Progenitor cell)	常見於不成熟的骨髓母細胞。
CD34	幹/前驅細胞	不成熟標記；通常為陽性但可為陰性。在 APL 中顯著缺失。
HLA-DR	幹/前驅細胞、單核細胞	不成熟標記；在 APL 中顯著缺失。
CD14, CD64	單核細胞	單核細胞分化標記（存在於 M4/M5

		亞型)。
CD41, CD61	巨核細胞	巨核母細胞分化標記 (存在於 M7 亞型)。
Glycophorin A, CD71	紅血球	紅血球分化標記(存在於 M6 亞型)。
CD7, CD56, CD19	異常淋巴/NK 細胞	正常骨髓母細胞上不存在；其表達可作為 MRD 監測的白血病相關免疫表型 (LAIPs)。

第二章：AML 的基因組基礎與風險分層

急性骨髓性白血病 (AML) 主要是一種遺傳性疾病，其發病機轉涉及一連串促使細胞增殖並阻礙分化的體細胞突變。對於特定細胞的遺傳及分子異常的鑑別，已顯著改變 AML 的治療策略，使治療模式由過去的「一體適用」趨向基於個體風險調整，即根據白血病本身的生物學特徵訂定治療強度。臨床藥師需熟悉 AML 基因組譜，以便更精確地評估預後，指導治療決策，並選擇最合適的標靶治療方案。

2.1 細胞遺傳學(cytogenetics)與分子遺傳異常

AML 中的遺傳病變大致分為兩類：可通過細胞遺傳學（核型分析）cytogenetics (karyotyping) 檢測到的大規模染色體變化，以及通過分子技術檢測到的特定基因的突變。

細胞遺傳學（核型分析）：是一種巨觀，看染色體。

白血病細胞染色體的分析仍然是 AML 中最強大的獨立預後因素之一。約 50-60% 的成人 AML 病例帶有可檢測到的染色體異常。這些異常被分層為不同的預後風險組：

- **低風險：**此類群主要包括核心結合因子 (core-binding factor, CBF) 白血病，其特徵在於染色體轉位導致對正常造血過程有重要作用的 CBF 轉錄因子複合體功能受損。

- $t(8;21)(q22;q22)$; *RUNX1-RUNX1T1*: 此轉位將 21 號染色體上的 *RUNX1* 基因與 8 號染色體上的 *RUNX1T1* (舊稱 *ETO*) 基因融合
- $inv(16)(p13.1q22)$ 或 $t(16;16)(p13.1;q22)$; *CBFB-MYH11*: 這些重排將 *CBFB* 基因與平滑肌凝蛋白重鏈基因 *MYH11* 融合。
- $t(15;17)(q24.1;q21.2)$; *PML-RARA*: 此轉位定義了 Acute Promyelocytic Leukemia (APL)，這是一種具有獨特生物學特性及高效標靶療法的 AML 亞型。其融合蛋白在 promyelocyte 階段阻斷了骨髓系分化。

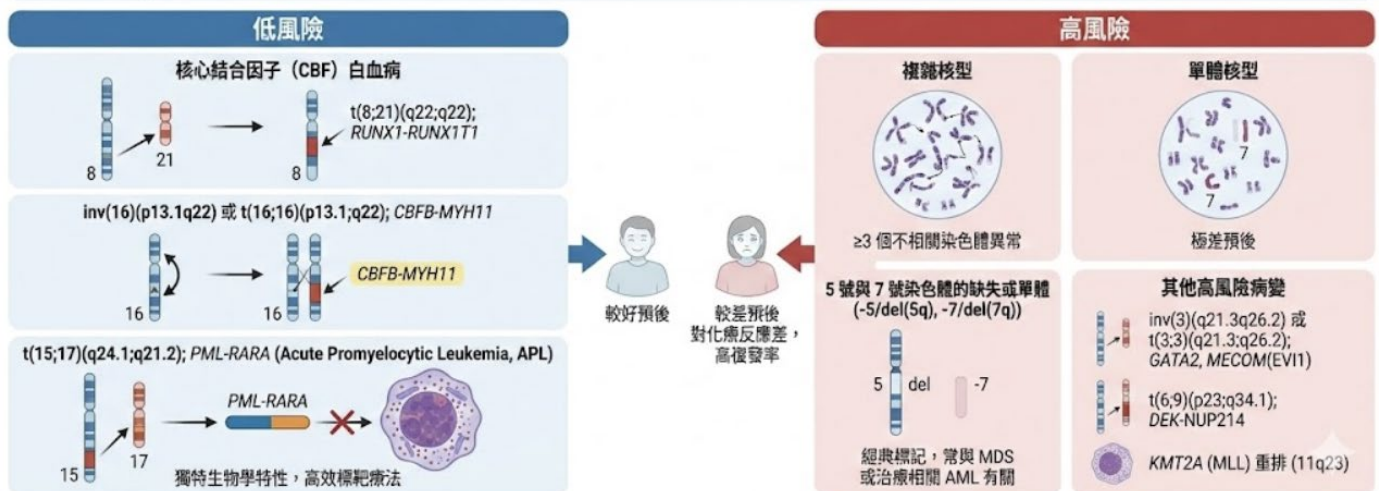
細胞遺傳學 (核型分析) : AML 預後風險分層



核型分析: 巨觀看染色體

分析白血病細胞染色體是 AML 最強大的獨立預後因素之一

- 約 50-60% 成人 AML 病例有可檢測異常

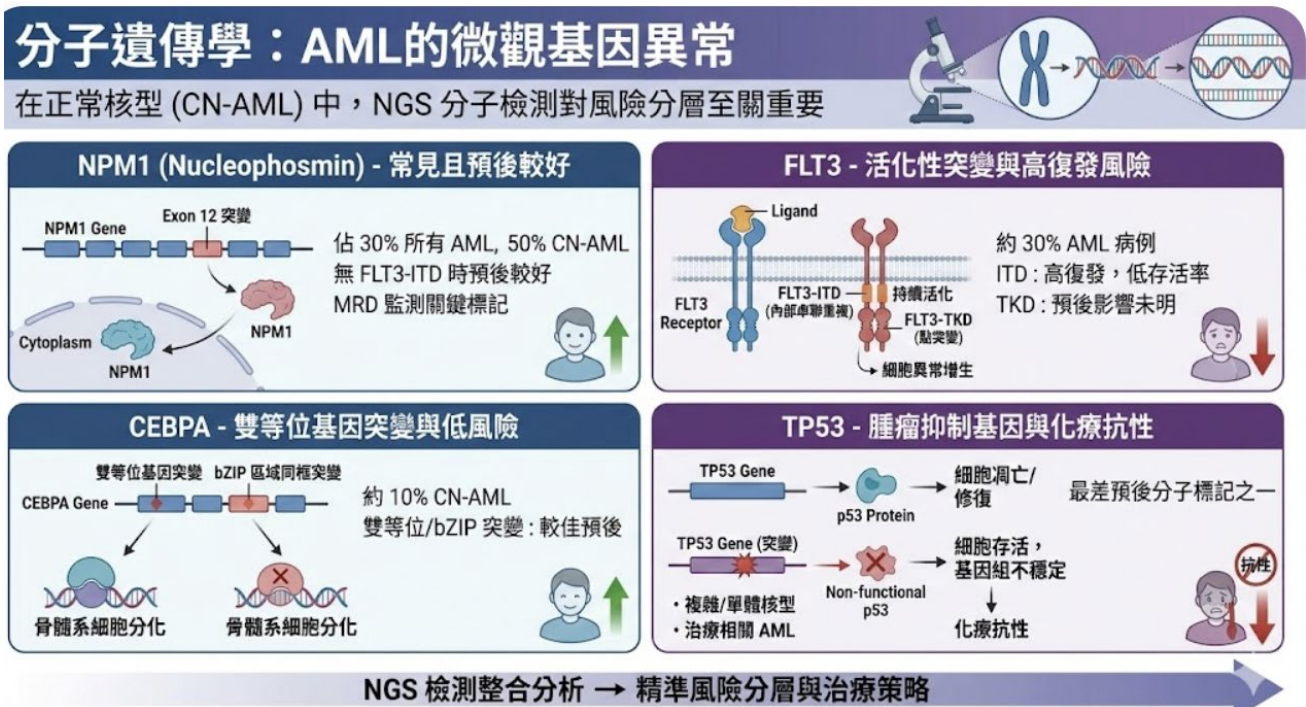


- **高風險：** 某些染色體異常與對傳統化療反應極差及高復發率相關。
 - **複雜核型 (Complex Karyotype):** 定義為存在三個或以上不相關的染色體異常。
 - **單體核型 (Monosomal Karyotype):** 此為複雜核型的一種分類，界定為至少存在兩條常染色體的單體現象，或在其他結構異常共存時有一條常染色體單體。此類核型通常與極差的預後相關。
 - **5 號與 7 號染色體的缺失或單體：** 5 號染色體長臂的全部或部分缺失 (-5/del(5q)) 或 7 號染色體的缺失 (-7/del(7q)) 是高風險 AML 的經典標記，常與先前的骨髓增生異常或治療相關的 AML 有關。

- 其他高風險病變：包括 $\text{inv}(3)(\text{q}21.3\text{q}26.2)$ 或 $\text{t}(3;3)(\text{q}21.3;\text{q}26.2)$; *GATA2*, *MECOM(EVI1)*, $\text{t}(6;9)(\text{p}23;\text{q}34.1)$; *DEK-NUP214*, 以及染色體帶 11q23 上的 *KMT2A* 基因 (舊稱 *MLL*) 與多種夥伴基因的重排。

分子遺傳學：是一種微觀，看基因異常

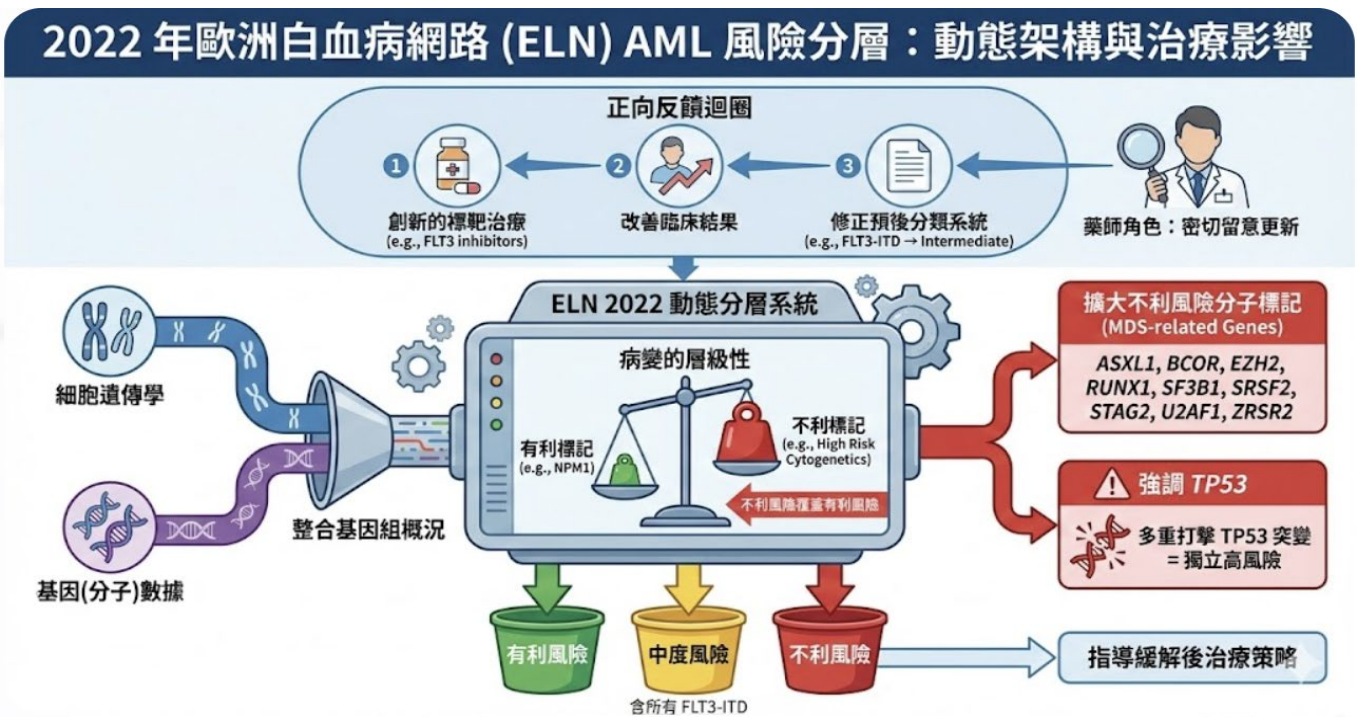
在約 40-50% 具備正常核型 (CN-AML) 的急性骨髓性白血病患者中，針對特定基因突變進行分子檢測對於風險分層具有關鍵性意義。次世代定序 (NGS) 套組目前已成為診斷的標準程序。



- **NPM1 (Nucleophosmin)**: NPM1 基因外顯子 12 的突變是 AML 中最常見的遺傳改變，約佔 30% 的所有病例，其中 50% 的細胞遺傳學是正常的急性骨髓性白血病 (CN-AML)。在沒有併發如 FLT3-ITD 等高風險驅動因子的情況下，NPM1 突變預示著較好的預後，並且是 MRD 監測的關鍵標記。
- **FLT3 (FMS-like tyrosine kinase 3)**: 約有 30% 的急性骨髓性白血病 (AML) 病例檢測到 FLT3 活化性突變。最常見的類型為 juxtamembrane 區域的內部串聯重複 (FLT3-ITD)，此突變會誘發受體構型上的持續活化，而不再依賴配體刺激，進而促使細胞異常增生。歷來 FLT3-ITD 突變與高復發風險及較低總存活率具有顯著相關性。相較之下，酪胺酸激酶區 (FLT3-TKD) 的點突變發生率較低，其對預後的影響則尚未完全釐清。

- **CEBPA** (CCAAT/enhancer binding protein α)：此為骨髓系細胞分化的重要轉錄因子基因，其突變約發生於 10% 的 CN-AML 病例。雙等位基因（雙重）突變歷來被認為與較佳預後相關。2022 年修訂之指引進一步釐清，bZIP 區域的同框突變為歸類低風險的主要決定因素。
- **TP53**：TP53 為腫瘤抑制基因，其突變常見於複雜或單體核型、治療相關 AML，亦與對化學治療之抗性密切關聯。在急性骨髓性白血病中，TP53 突變被視為最差預後意義之一的分子標記。

2.2 2022 年歐洲白血病網路 (ELN) 風險分層



ELN 遺傳風險分類被廣泛認為是新診斷成人急性骨髓性白血病 (AML) 患者分層的全球標準，有助於指導緩解後治療策略。2022 年的分類更新，體現了對 AML 生物學持續演化的最新認識，並重點關注新型標靶治療對疾病自然史所產生的重要影響。

值得注意的是，ELN 分類系統並非一成不變，而是一個能根據治療進展及特定突變預後權重調整的動態框架。例如，2022 年指引已將所有帶有 *FLT3*-ITD 突變的 AML 歸為中度風險組，取消了過去依據突變與野生型等位基因比例的細分。此修訂並非暗示 *FLT3*-ITD 突變在生物學上減弱了侵襲性，實際上是反映了強效 FLT3 抑制劑（如

midostaurin 和 gilteritinib) 問世後，能改善既往與此突變相關的不良預後。

這一現象構成正向反饋迴圈：創新的藥物顯著改變某遺傳亞型的臨床結果，從而促使預後分類系統進行相對應修正。由此可見，藥師必須密切留意新藥批准和指引更新，因兩者在實務運作中高度互為補充且不可分割。2022 年 ELN 分層的主要特點包括：

- **Cytogenetics 與基因(分子)數據的整合：** 該系統根據病人完整的基因組檢查結果，創建一個統一的風險概況。
- **病變的層級性：** 不利風險標記的存在通常會覆蓋有利風險標記。例如，一個帶低風險 *NPM1* 突變但同時具有高風險 cytogenetics 的病人，將被歸類為高風險。
- **擴大不利風險分子標記：** 2022 年指引現在包括一個「骨髓增生異常相關」基因突變列表 (*ASXL1*, *BCOR*, *EZH2*, *RUNX1*, *SF3B1*, *SRSF2*, *STAG2*, *U2AF1*, *ZRSR2*)。在沒有低風險驅動因子的情況下，這些突變中任何一個的存在都會自動將病人歸入高風險類別。
- **對 *TP53* 的強調：** 多重打擊的 *TP53* 突變現在被特別列為一個獨立的高風險特徵，突顯其極其負面的影響。

表 3：2022 年 ELN AML 遺傳風險分層

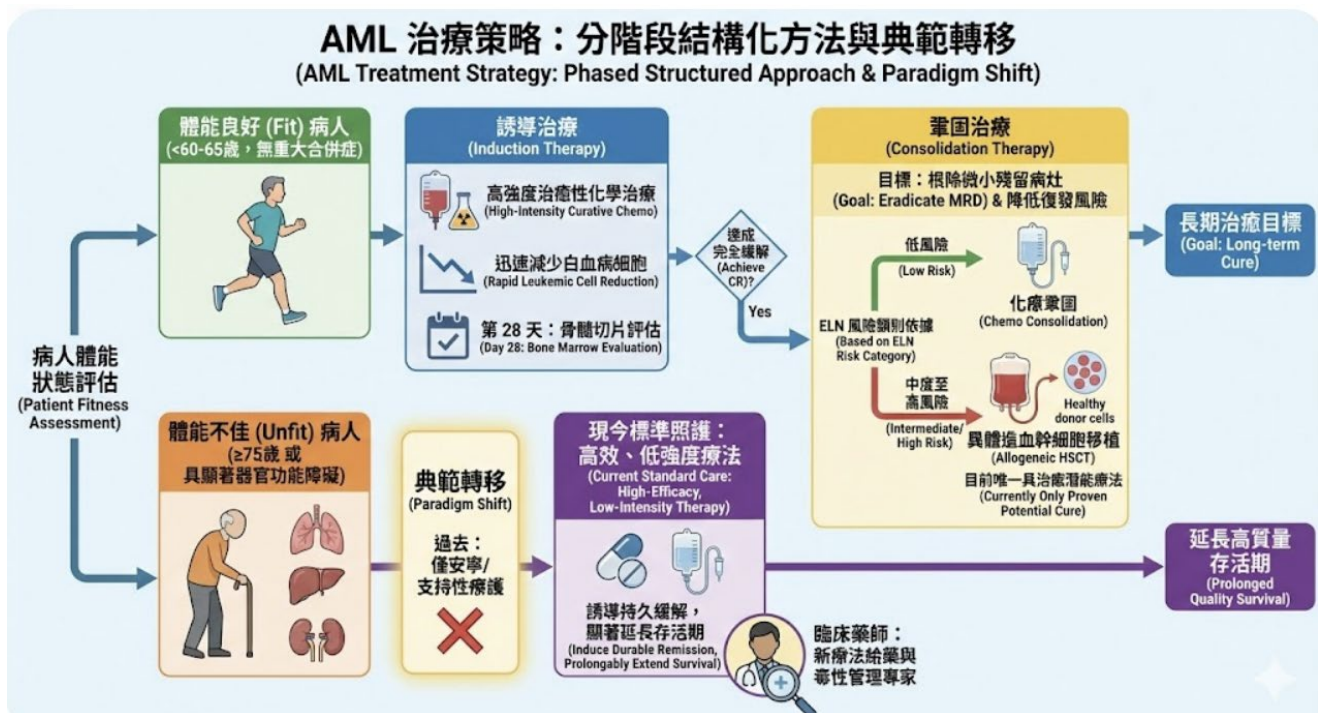
風險類別	定義性的 Cytogenetic/分子異常	典型的緩解後策略
低	t(8;21)(q22;q22.1); RUNX1-RUNX1T1 inv(16)(p13.1;q22) 或 t(16;16)(p13.1;q22); CBFβ-MYH11 突變型 NPM1 且無 FLT3-ITD 同框 bZIP 突變型 CEBPA	化療鞏固治療（例如，HiDAC/IDAC）。通常不建議在第一次緩解時進行異體 HSCT。
中度	突變型 NPM1 併有 FLT3-ITD 野生型 NPM1 且無 FLT3-ITD 且無有利或不利風險異常 t(9;11)(p21.3;q23.3); MLLT3-KMT2A 未被歸類為有利或不利的 Cytogenetic 異常	化療鞏固治療或異體 HSCT。決策通常取決於 MRD 狀態、病人偏好及移植資格。
高	t(6;9)(p23;q34.1); DEK-NUP214 t(v;11q23.3); KMT2A 重排 (t(9;11) 除外) inv(3)(q21.3q26.2) 或	強烈建議將異體 HSCT 作為符合資格病人在第一次緩解時的主要鞏固策略。

	t(3;3)(q21.3;q26.2); GATA2, MECOM(EVI1) -5 或 del(5q); -7; -17/abn(17p) 複雜核型、單體核型 野生型 NPM1 且有 FLT3-ITD 突變型 RUNX1 突變型 ASXL1 突變型 TP53 存在其他骨髓增生異常相關基因突變 (例如, BCOR, EZH2, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1, ZRSR2)	
--	--	--

第三章：新診斷 AML 的治療策略

急性骨髓性白血病 (AML) 新診斷後之處理屬於醫療緊急事件，需及時啟動治療程序。其治療策略通常依循分階段方式進行，而關鍵的初步決策點在於評估患者是否適合接受高強度化學治療。該評估不僅以年齡為參考，亦須綜合考慮患者體能狀態 (如 ECOG 評分)、主要器官功能及顯著共病情況。

3.1 分階段治療原則與病人選擇



AML 的治療策略依循分階段且結構化的方法展開，各階段均具特定治療目標。

- **誘導治療 (Induction Therapy)：** 此階段旨在迅速減少白血球細胞量，促進正常造血功能恢復，以達成完全緩解 (CR)。治療成效通常於治療開始後約第 28 天，經骨髓切片評估。
- **鞏固治療 (Consolidation Therapy)：** 即便獲得 CR，仍可能存在可測得低於顯微鏡檢下微小殘留病灶 (Measurable Residual Disease, MRD)。鞏固治療旨在根除這些殘存細胞，以降低復發風險並促進長期治癒。治療方案選擇以 ELN 風險類別為判斷依據。對於中度至高風險病人，異體造血幹細胞移植 (HSCT) 被認為是最有效的治癒途徑，目前亦為 AML 唯一經證實具治癒潛能的療法。
- **病人體能狀態評估：**
 - **體能良好 (Fit) 病人：** 通常界定為年齡小於 60-65 歲，體能佳且無重大合併症者，可接受高強度、治癒性化學治療。
 - **體能不佳 (Unfit) 病人：** 指高齡成人 (如 ≥ 75 歲) 或各年齡層但伴有顯著心、肺、肝或腎臟功能障礙，無法承受高強度化療者。

高效、低強度療法的出現，從根本上改變了先前被認為「不適合」的病人的治療前景。過去這些個體僅能接受安寧療護或支持性措施，如今他們有了一種標準照護選項，可以誘導持久的緩解並顯著延長存活期。這一轉變意味著治療年長或體弱病人的風險效益計算已發生巨大變化，臨床藥師必須成為這些新興療法給藥與毒性管理的專家，因為它們現在已是第一線的標準治療。

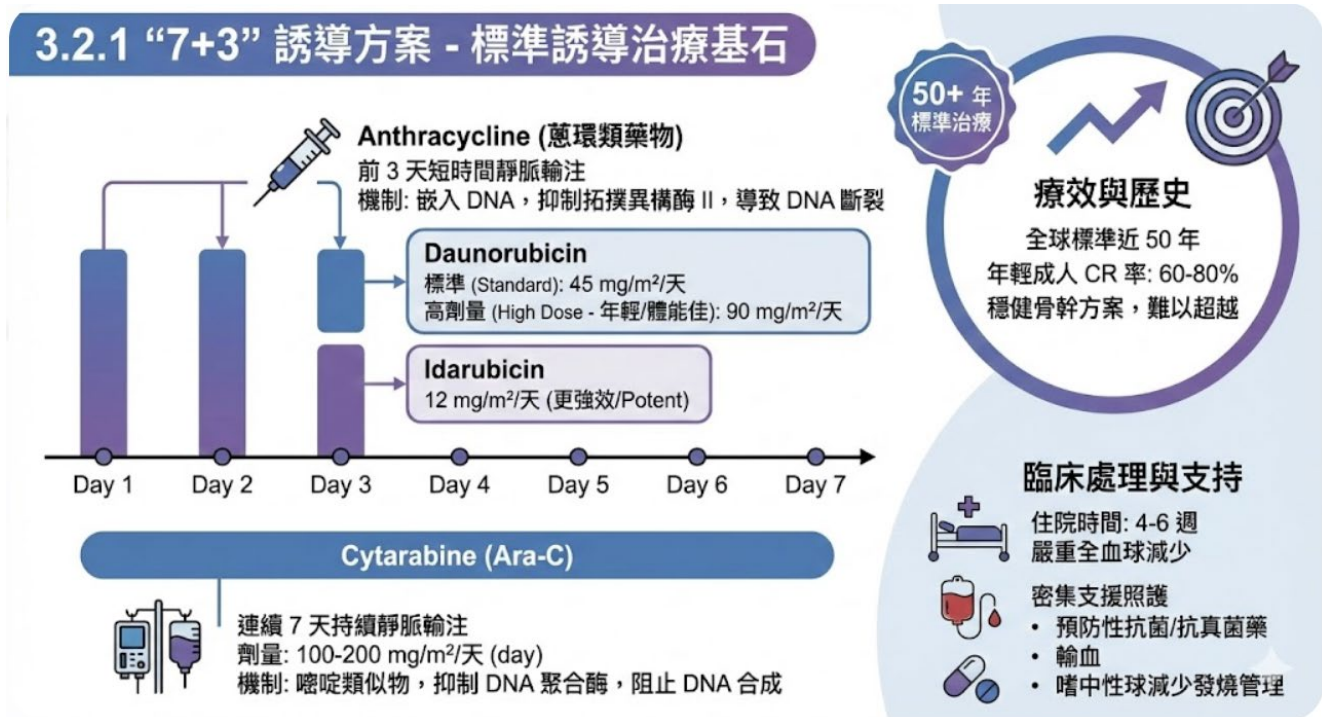
3.2 體能良好病人的密集誘導與鞏固治療

數十年來，對體能良好病人的意圖治癒性治療的骨幹一直是 cytarabine 與 anthracycline 的組合，隨後是數個週期的高劑量 cytarabine。

3.2.1 "7+3" 誘導方案

體能良好病人的標準誘導方案被普遍稱為 "7+3"。「7+3」方案近五十年來一直是誘導化療的基石，特別是對於較年輕 (通常 < 60 歲) 和身體狀況良好的老年成人。

標準方案組成部分：

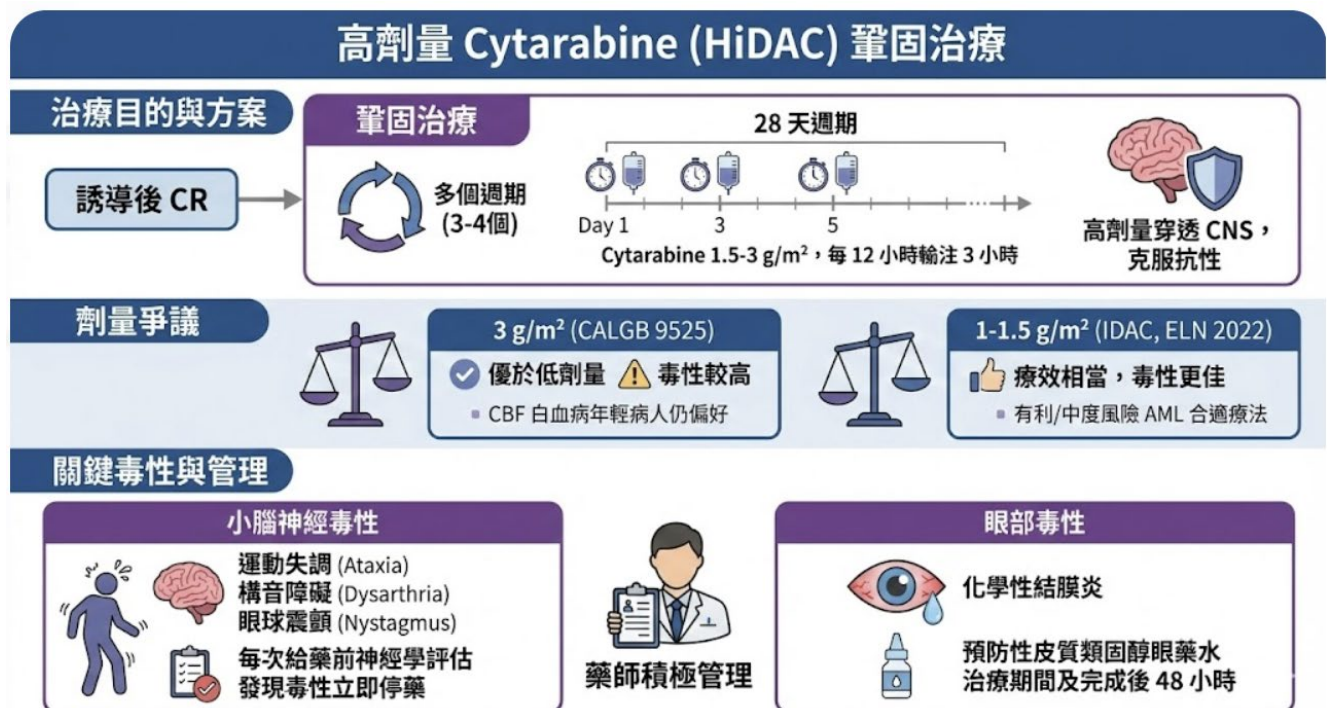


- Cytarabine (Ara-C)：Cytarabine 是一種嘧啶類似物，一旦轉化為其活性三磷酸形式 (ara-CTP)，便會摻入 DNA 並抑制 DNA 聚合酶，從而阻止 DNA 合成並誘導快速分裂細胞的死亡。以 100-200 mg/m²/天的劑量，連續 7 天進行持續靜脈輸注。
- Anthracyclines (蒽環類藥物)：蒽環類藥物通過嵌入 DNA 並抑制拓撲異構酶 II，導致 DNA 雙鏈斷裂和細胞凋亡。在前 3 天進行短時間靜脈輸注。
 - Daunorubicin：標準劑量歷史上為 45 mg/m²/天。然而，一項里程碑式的研究表明，將 daunorubicin 劑量提高到 90 mg/m²/天，可顯著提高 60 歲以下病人的緩解率和總體生存率，從而確立了這一較高劑量作為年輕、身體狀況良好病人的標準。
 - Idarubicin：是另一種常用的蒽環類藥物，親脂性更強，效力更高。
- 方案：此方案包括連續 7 天靜脈輸注 cytarabine，劑量為 100-200 mg/m²/天，並在第 1、2、3 天合併靜脈注射 anthracycline，通常是 daunorubicin (60-90 mg/m²) 或 idarubicin (12 mg/m²)。

- **療效：**"7+3" 方案作為全球標準治療已近 50 年，能夠在年輕成人中達到 60-80% 的 CR 率。儘管無數臨床試驗試圖通過添加其他細胞毒性藥物來改進此骨幹方案，但很少有試驗顯示出顯著的存活優勢，這證明了此組合的穩健性。
- **臨床處理：**"7+3" 治療需要在第一個週期進行長時間的住院（通常為 4-6 週）。該方案會引起嚴重且持久的全血球減少，需要密集的支援性照護，包括例行給予預防性抗菌與抗真菌藥物、輸注濃縮紅血球與血小板，以及對嗜中性球減少性發燒的管理。

3.2.2 高劑量 Cytarabine (HiDAC) 鞏固治療

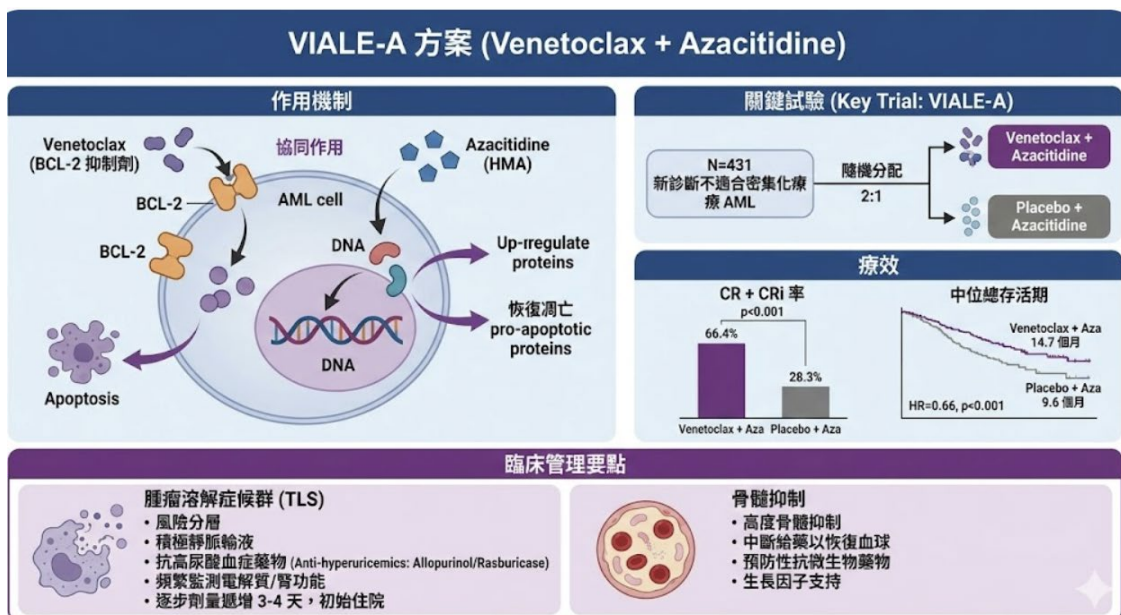
誘導後達到 CR 的病人將進入鞏固治療以消除殘餘疾病。對於低風險 AML 病人且不進行移植者，鞏固治療包括多個（通常 3-4 個）HiDAC 週期。一個常見的 HiDAC 方案包括以更高的劑量給予 cytarabine，例如 3 g/m^2 （老年病人為 1.5 g/m^2 ），在每個週期的第 1、3、5 天，每 12 小時輸注 3 小時。這種高劑量能更好地穿透 CNS 並克服某些藥物抗性機制。



- **方案：**典型的 HiDAC 方案包括 cytarabine 以 1.5 至 3 g/m² 的劑量，在 28 天週期的第 1、3、5 天，每 12 小時靜脈輸注 3 小時，共進行 3 至 4 個週期。
- **劑量爭議：**鞏固治療中 cytarabine 的最佳劑量一直是廣泛研究的主題。具里程碑意義的 CALGB 8525 試驗確立了 3 g/m² 劑量優於較低劑量。然而，後續研究，包括 UK MRC AML15 試驗與一項大型統合分析，皆指出中等劑量 (IDAC) 1-1.5 g/m² 可能提供相當的療效，且毒性概況更佳，特別是在神經毒性與骨髓抑制持續時間方面。2022 年 ELN 指引現在建議將 IDAC 作為有利與中度風險 AML 的合適緩解後療法。對於低風險的 CBF 白血病患者，特別是年輕病人，一些中心仍偏好使用完整的高劑量 3 g/m²。
- **關鍵毒性：**HiDAC 伴隨著獨特且顯著的毒性，需要藥師的積極管理。
 - **小腦神經毒性：**Cytarabine 可引起不可逆的小腦損害，表現為運動失調、構音障礙與眼球震顫。每次給藥前必須進行神經學評估，若發現任何毒性跡象，必須立即停藥以防永久性損傷。
 - **眼部毒性：**高濃度的 cytarabine 會分泌至淚液中，引起疼痛的化學性結膜炎。通過在 HiDAC 治療期間及完成後 48 小時內例行給予預防性皮質類固醇眼藥水（例如，prednisolone 或 dexamethasone），可有效預防此併發症。

3.3 體能不佳或年長病人的低強度方法

對於被認為不適合接受密集化療的病人，這些方法包括去甲基化藥物（azacitidine, decitabine）或低劑量 cytarabine (LDAC)，現在最常與靶向藥物 venetoclax 聯合使用，這種方案已極大地改善了這一群體的預後。



3.3.1 VIALE-A 方案 (Venetoclax + Azacitidine)

- **作用機制：** AML 細胞高度依賴抗凋亡蛋白 BCL-2 來維持其存活。Venetoclax 是一種強效、選擇性的口服 BCL-2 抑制劑，可恢復細胞進行凋亡的能力。Azacitidine 是一種 HMA，在 AML 中具有中等的單藥活性，但與 venetoclax 具有協同作用，可能是通過上調促凋亡蛋白。
- **關鍵試驗 (VIALE-A)：** 這項具里程碑意義的第三期、隨機、雙盲、安慰劑對照試驗，納入了 431 名不適合接受密集化療的新診斷 AML 病人。病人以 2:1 的比例隨機分配接受 azacitidine 加 venetoclax 或 azacitidine 加安慰劑。
- **療效：** 結果改變了臨床實踐。Venetoclax 組合的 CR + CRi 率顯著高於對照組 (66.4% vs. 28.3%, $p < 0.001$)。最重要的是，這轉化為中位總存活期 (OS) 的實質性改善：venetoclax 組為 14.7 個月，而安慰劑組為 9.6 個月 (死亡風險比，0.66; $p < 0.001$)。
- **臨床管理要點：** 雖然強度低於 "7+3"，但 venetoclax/azacitidine 方案需要細緻的處理，尤其是在第一個週期。
 - **腫瘤溶解症候群 (TLS)：** 由於其強效且快速的細胞毒性作用，venetoclax 帶有顯著的 TLS 風險。管理需要根據 blast 計數進行風險分層、積極的靜脈輸液、給予抗高尿酸血症藥物 (allopurinol 或 rasburicase)，以及頻繁監測電解質與腎功能。為降低此風險，必須進行為期 3-4 天的逐步劑量遞增，通常需要在初始給藥時住院。
 - **骨髓抑制：** 此組合具有高度的骨髓抑制性。為使血球計數在週期之間恢復，常需要中斷 venetoclax 及/或 azacitidine 的給藥。可能需要預防性抗微生物藥物與生長因子的支持。

表 4：Venetoclax 聯合療法在 AML 中的關鍵試驗數據

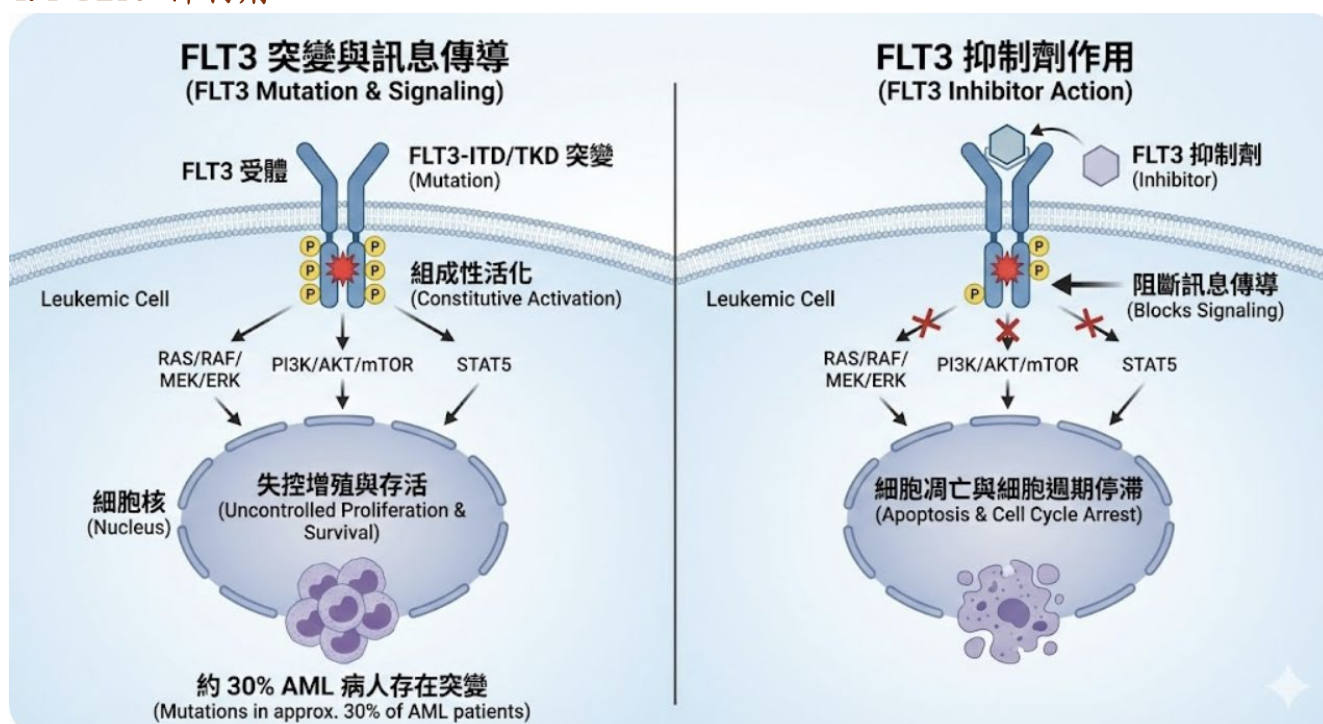
聯合療法	適應症 病人族群	關鍵試驗	反應率 (合併療法 vs. 對照組)	中位總存活期 (合併療法 vs. 對照組)
Venetoclax + Azacitidine	新診斷、成人 不適合接受強 化化療	VIALE-A	CR/CRi Rate: 66% vs. 28% CR/CRi 率：66% vs. 28%	14.7 vs. 9.6 months 14.7 vs. 9.6 個月
Venetoclax	新診斷、成人	VIALE-C	CR/CRi Rate:	8.4 vs. 4.1

+ LDAC	不適合接受強化療	48% vs. 13% CR/CRi 率：48% vs. 13%	months 8.4 vs. 4.1 個月
---------------	----------	--	--------------------------

第四章：標靶與免疫療法

過去十年見證了 AML 核准標靶與免疫療法的爆炸性增長，為基因定義的疾病亞群改變了治療典範。對臨床藥師而言，這代表了 AML 藥物治療中最具活力與複雜性的領域，需要對特定藥物、其標靶突變、支持其使用的關鍵臨床試驗數據及其獨特的毒性概況有詳細的了解。

4.1 FLT3 抑制劑

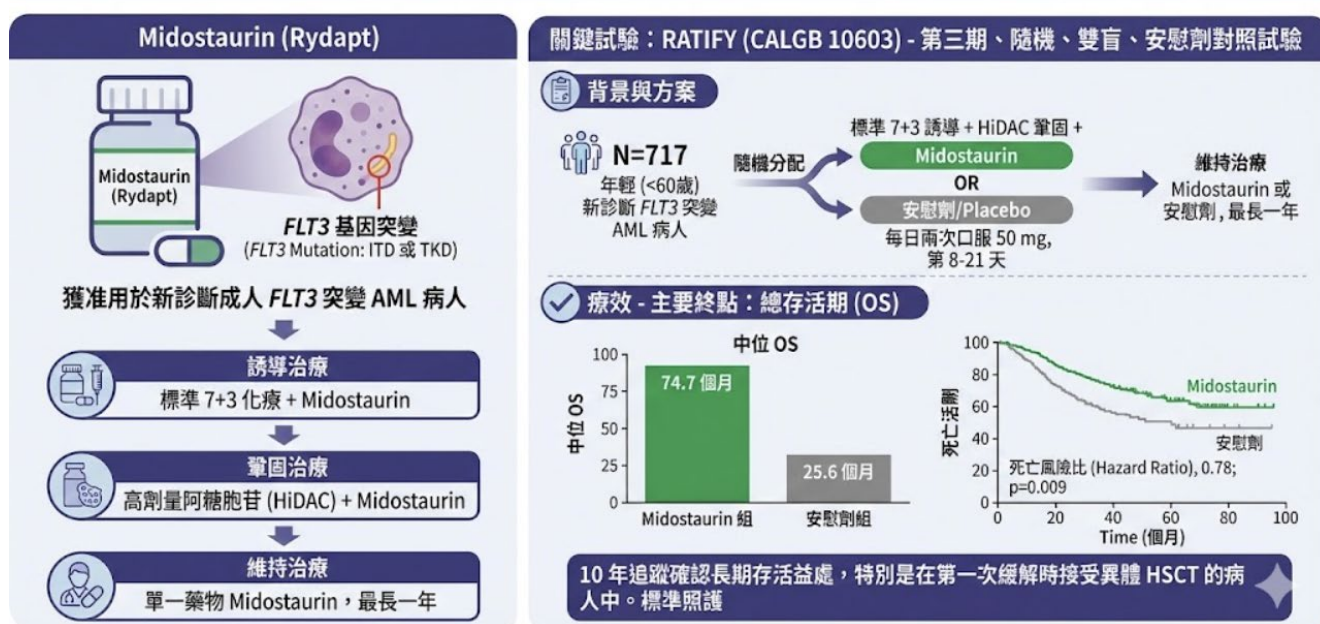


FLT3 (FMS-like tyrosine kinase 3) 是一種表達於造血母細胞上的受體酪胺酸激酶。如 FLT3-ITD (internal tandem duplication) 或 FLT3-TKD (tyrosine kinase domain) 等突變會導致受體的組成性活化，進而造成白血病母細胞的失控增殖與存活。FLT3 抑制劑可抑制野生型及突變型 FLT3，從而阻斷 FLT3 的自動磷酸化，抑制下游訊息傳導路徑，包括 RAS/RAF/MEK/ERK、PI3K/AKT/mTOR 和 STAT5，在白血病細胞中誘導細胞凋亡

與細胞週期停滯。FLT3 基因的突變存在於約 30% 的 AML 病人中，是一個關鍵的治療標靶。

Midostaurin (Rydapt)： 是首個證實對新診斷急性骨髓性白血病 (AML) 病人有生存獲益的標靶藥物。它獲准用於新診斷的 FLT3 基因突變 (ITD 或 TKD) 成人 AML 病人，與標準 7+3 誘導化療和高劑量阿糖胞苷 (HiDAC) 鞏固治療聯合使用，並可作為單一藥物維持治療長達一年。

Midostaurin (Rydapt)：首個改善新診斷 FLT3 突變 AML 存活率的標靶藥物



- **關鍵試驗：** RATIFY (CALGB 10603)，一項第三期、隨機、雙盲、安慰劑對照試驗。
- **背景與方案：** 該試驗納入了 717 名年齡較輕 (<60 歲) 且新診斷為 FLT3 突變 (包括 ITD 與 TKD) 的 AML 病人。病人被隨機分配接受標準的 7+3 誘導與 HiDAC 鞏固化療，加上 midostaurin (每日兩次口服 50 mg，於每個週期的第 8-21 天) 或安慰劑。鞏固治療後處於緩解狀態的病人，繼續以其分配的研究藥物進行單藥維持治療，最長一年。
- **療效：** 添加 midostaurin 導致主要終點總存活期 (OS) 具有統計學上顯著且臨床有意義的改善。Midostaurin 組的中位 OS 為 74.7 個月，而安慰劑組為 25.6 個月 (死亡風險比，0.78；p=0.009)。最近一項 10 年追蹤分析證實了此存活益處的長期持久性，尤其是在第一次緩解時接受異體 HSCT 的病人中。基於

這些結果，midostaurin 併用 7+3 是體能良好且新診斷為 *FLT3* 突變 AML 病人的標準照護。

Gilteritinib (Xospata)：作為一種強效且選擇性的第二代 *FLT3* 抑制劑，獲准作為單一療法，用於治療復發或難治性 (R/R) *FLT3* 突變型 AML 成人病人。*FLT3* 突變型 AML 病人隨機分配接受 Gilteritinib 或救援化療。

Gilteritinib (Xospata)：復發/難治性 (R/R) *FLT3* 突變 AML 的新標準療法

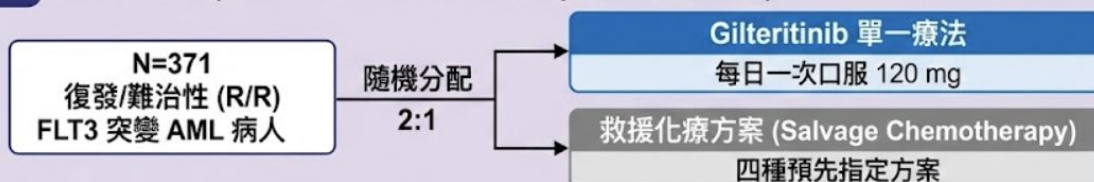
藥物簡介



**Gilteritinib
(Xospata)**

強效、選擇性第二代 *FLT3* 抑制劑
獲准單一療法用於成人 R/R *FLT3* 突變型 AML

關鍵試驗：ADMIRAL (Phase 3, Randomized, Open-Label Trial)



療效結果

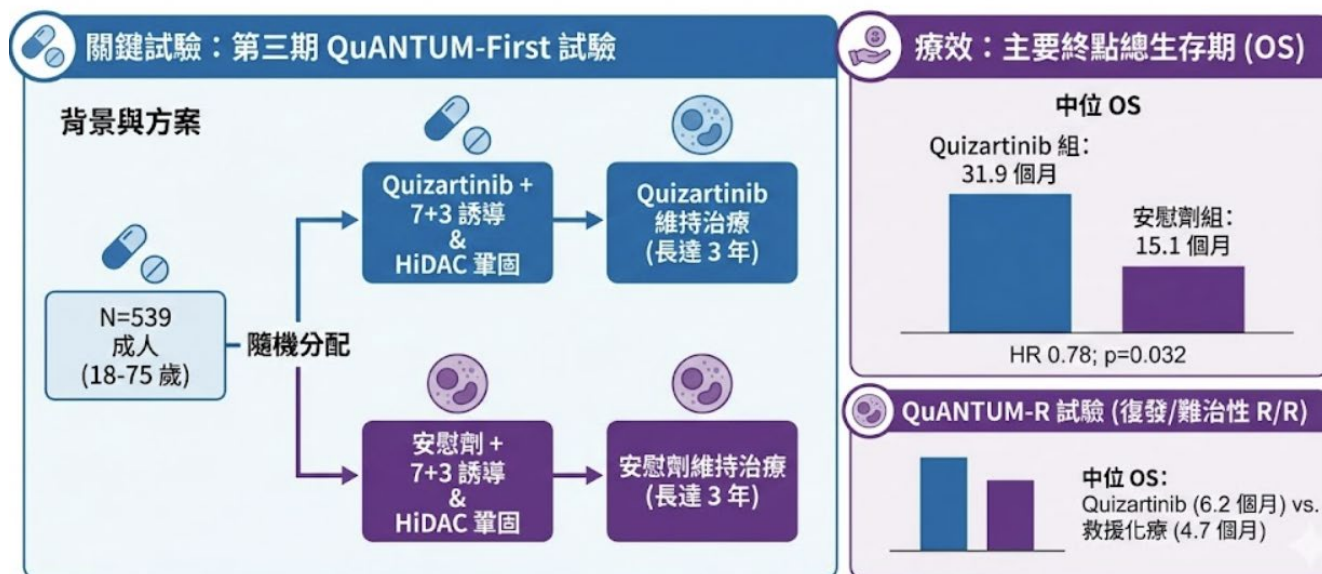


- **關鍵試驗：** ADMIRAL，一項第三期、隨機、開放標籤試驗。
- **背景與方案：** 該試驗納入了 371 名復發或難治性 (R/R) *FLT3* 突變 AML 病人。病人以 2:1 的比例隨機分配接受 gilteritinib 單一療法（每日一次口服 120 mg）或四種預先指定的救援化療方案之一（高強度或低強度）。
- **療效：** Gilteritinib 顯示出明顯優於救援化療。Gilteritinib 組的中位 OS (9.3 個月) 顯著長於化療組 (5.6 個月)（死亡風險比，0.64；p<0.001）。完全緩解伴隨完全或部分血液學恢復 (CR/CRh) 的比率在 gilteritinib 組也顯著較高 (34% vs. 15.3%)。Gilteritinib 現已成為 R/R *FLT3* 突變 AML 病人的標準照護。

Quizartinib (Vanflyta)： 另一種強效的第二代 FLT3 抑制劑，quizartinib 已獲准用於新診斷的 *FLT3*-ITD 陽性急性骨髓性白血病，與標準化療聯合使用，並作為維持性單藥治療。

Quizartinib (Vanflyta)：第二代強效 FLT3 抑制劑

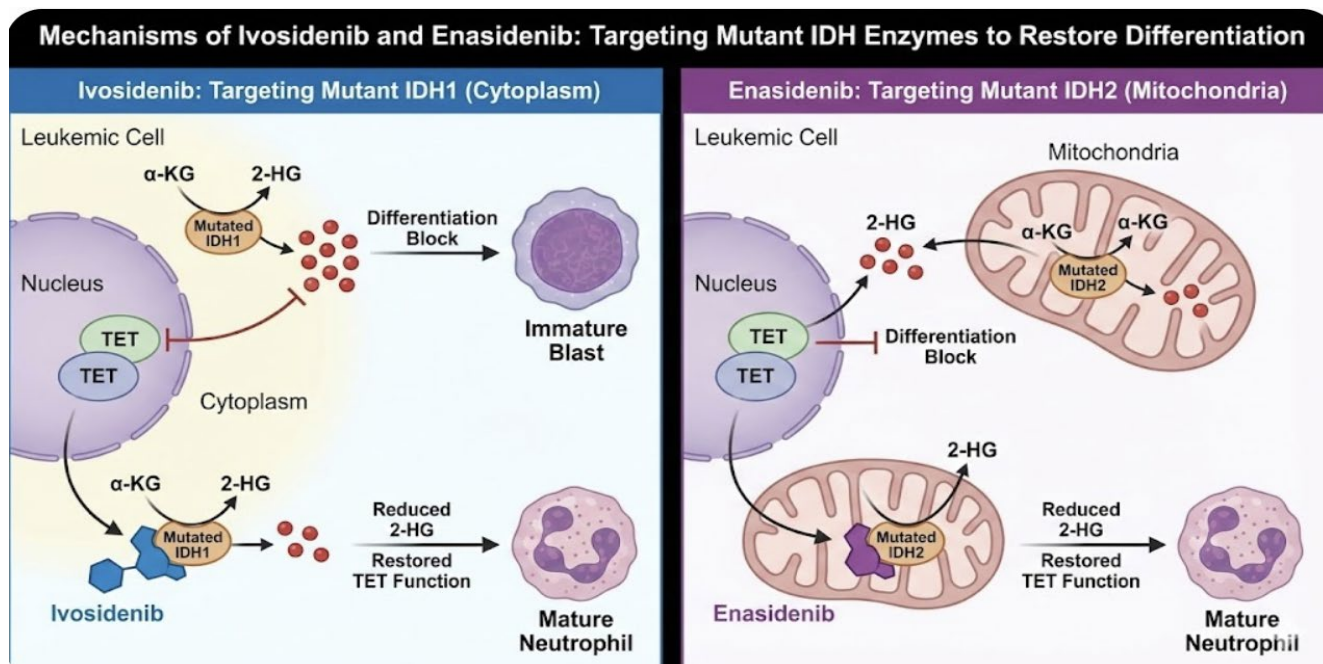
獲准用於新診斷 FLT3-ITD+ AML，聯合化療及單藥維持治療



- **關鍵試驗：** 第三期 QuANTUM-First 試驗
- **背景與方案：** 該試驗將 539 名成人 (18-75 歲) 隨機分配至 quizartinib 或安慰劑組，與 7+3 誘導化療和 HiDAC 鞏固化療聯合使用，隨後進行長達 3 年的維持治療。
- **療效：** 其試驗主要終點總生存期 (OS)，quizartinib 組的中位 OS 為 31.9 個月，而安慰劑組為 15.1 個月 (HR 0.78; p=0.032)。在 QuANTUM-R 試驗中，quizartinib 也在復發/難治性 (R/R) 中顯示出療效，將中位 OS 提高至 6.2 個月，而救援化療組為 4.7 個月。

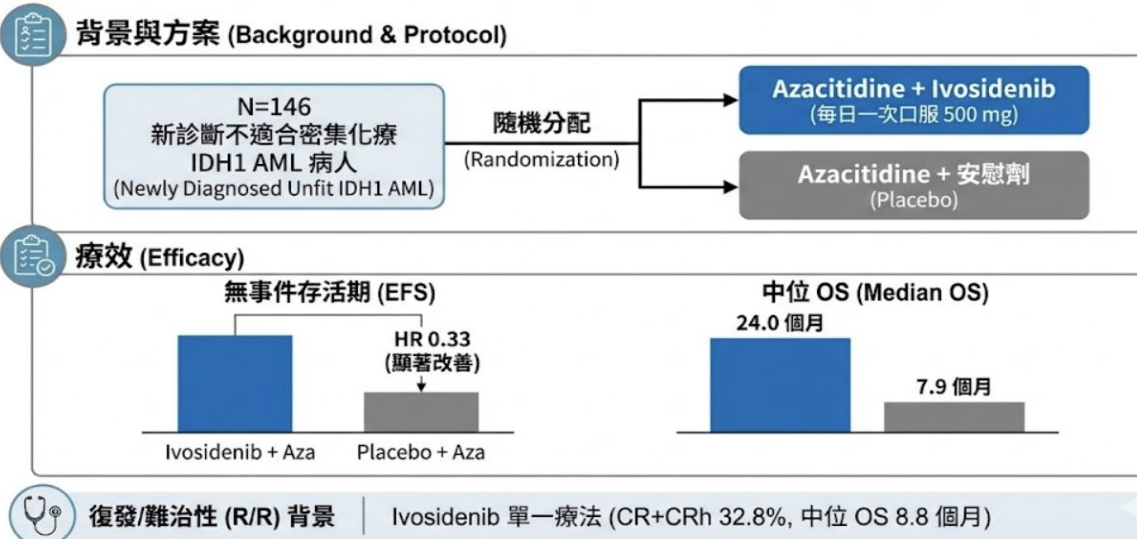
4.2 IDH1/IDH2 抑制劑

isocitrate dehydrogenase 1 (*IDH1*) 或 2 (*IDH2*) 的突變導致致癌代謝物 2-hydroxyglutarate (2-HG) 的積累，從而阻斷細胞分化。IDH 抑制劑可阻斷突變的酵素，耗盡 2-HG，並促進白血病 blasts 成熟為功能性嗜中性球。



Ivosidenib (IDH1 抑制劑)

Ivosidenib (IDH1 抑制劑) – 關鍵試驗 (第一線) : AGILE

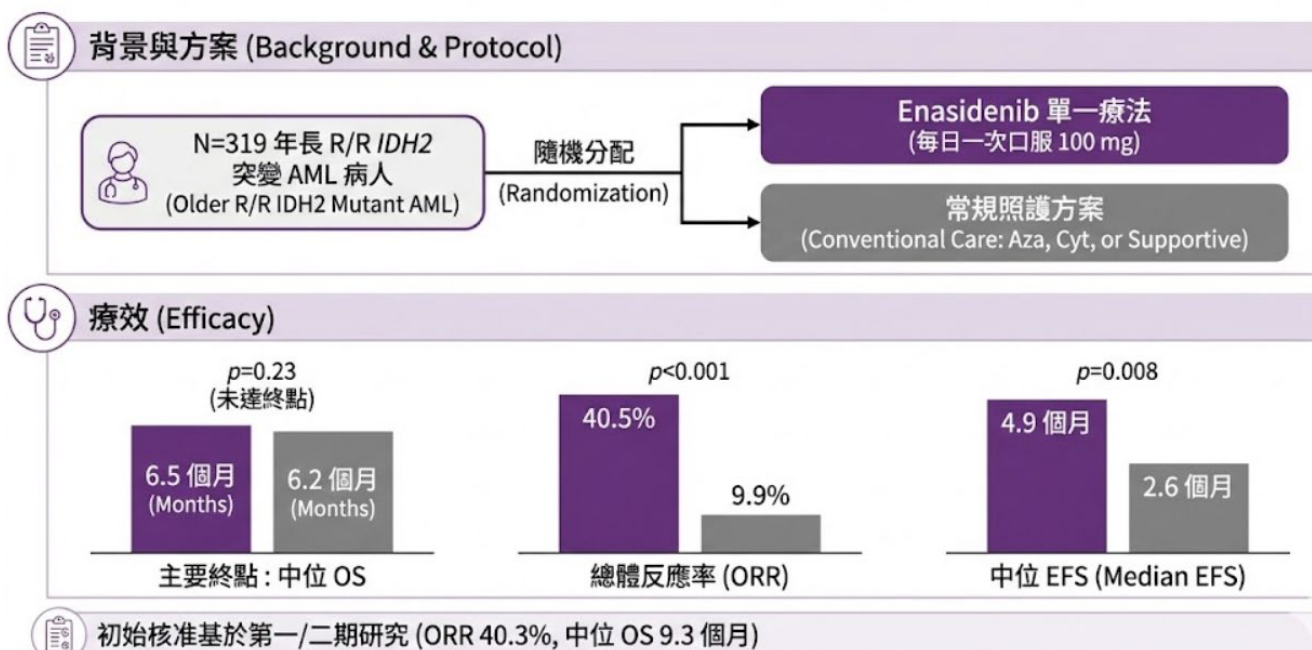


- **關鍵試驗 (第一線) :** AGILE, 一項第三期、隨機、雙盲、安慰劑對照試驗。
- **背景與方案 :** 納入了 146 名不適合接受密集化療的新診斷 *IDH1* 突變 AML 病人。病人接受 azacitidine 加上 ivosidenib (每日一次口服 500 mg) 或安慰劑。

- **療效：** Ivosidenib 與 azacitidine 的組合優於單獨使用 azacitidine。主要終點無事件存活期 (EFS) 顯著改善 (HR 0.33)。Ivosidenib 組合的中位 OS 為 24.0 個月，而安慰劑加 azacitidine 組為 7.9 個月。
- **復發/難治性背景：** Ivosidenib 也被核准作為 R/R *IDH1* 突變 AML 的單一療法，基於一項單臂第一期研究，其中 CR+CRh 率為 32.8%，中位 OS 為 8.8 個月。

Enasidenib (IDH2 抑制劑)

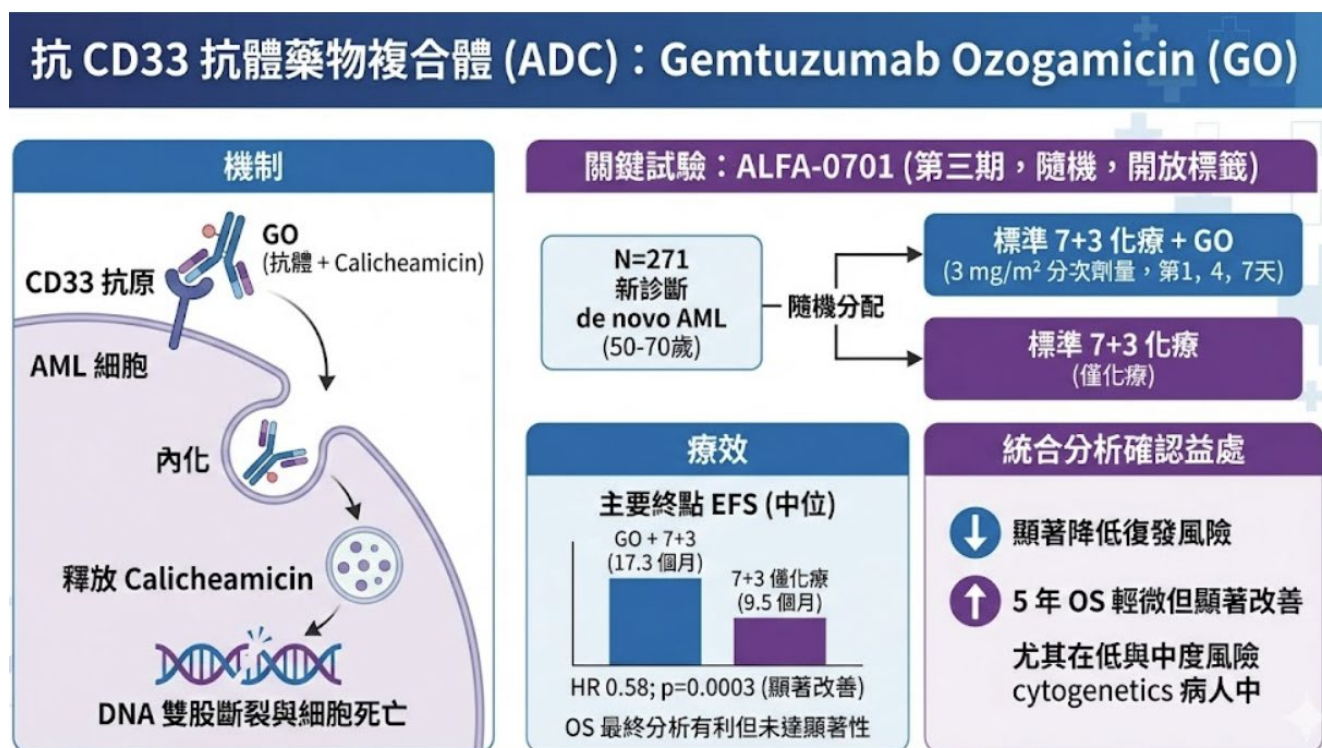
Enasidenib (*IDH2* 抑制劑) – 關鍵試驗 (R/R): IDHENTIFY



- **關鍵試驗 (R/R)：** IDHENTIFY，一項第三期、隨機、開放標籤試驗。
- **背景與方案：** 納入了 319 名年長的 R/R *IDH2* 突變 AML 病人。病人被隨機分配接受 enasidenib 單一療法（每日一次口服 100 mg）或常規照護方案（azacitidine、cytarabine 或支持性照護）。
- **療效：** 該試驗未達到改善 OS 的主要終點。Enasidenib 的中位 OS 為 6.5 個月，而常規照護方案為 6.2 個月 ($p=0.23$)。然而，enasidenib 顯示出有意義的臨床活性，其總體反應率 (ORR) 顯著較高 (40.5% vs. 9.9%, $p<0.001$)，且中位 EFS 較長 (4.9 vs. 2.6 個月, $p=0.008$)。其最初的核准是基於一項第一/二期研究，在相似的 R/R 人群中顯示 ORR 為 40.3%，中位 OS 為 9.3 個月。

4.3 抗 CD33 抗體藥物複合體 (ADC)

Gemtuzumab Ozogamicin (GO)



- **機制：** GO 是一種 ADC，將人源化的抗 CD33 單株抗體與強效細胞毒性劑 calicheamicin 連接。在與 AML 細胞上的 CD33 抗原結合後，複合物被內化，calicheamicin 被釋放，引起 DNA 雙股斷裂與細胞死亡。
- **關鍵試驗：** ALFA-0701，一項第三期、隨機、開放標籤試驗。
- **背景與方案：** 納入了 271 名成人（年齡 50-70 歲）新診斷的 de novo AML 病人。病人被隨機分配接受標準的 7+3 化療，併用或不用 GO，GO 以較低的分次劑量 3 mg/m² 在誘導期的第 1、4、7 天給予。
- **療效：** 添加 GO 顯著改善了主要終點 EFS（中位 17.3 個月 vs. 9.5 個月；HR 0.58；p=0.0003）。雖然 OS 的最終分析有利於 GO 組，但未達到統計學顯著性。隨後一項對五個隨機試驗的統合分析證實了 GO 的益處，顯示其顯著降低了復發風險，並在 5 年 OS 上有輕微但顯著的改善，尤其是在低與中度風險 cytogenetics 的病人中。

表 5：AML 標靶與免疫療法關鍵臨床試驗總結

藥物類別	藥物名稱/試驗名稱	背景	方案/對照組	關鍵療效結果 OS: 總存活率	臨床要點
FLT3 抑制劑	Midostaurin (RATIFY)	新診斷 FLT3m+	7+3 + Midostaurin VS 7+3 + 安慰劑	中位 OS: 74.7 vs 25.6 個月 (HR 0.78)	體能良好、新診斷 FLT3m+ AML 的標準照護。於化療週期的第 8-21 天給藥。
FLT3 抑制劑	Gilteritinib ADMIRAL	R/R FLT3m+	Gilteritinib 單一療法/救援化療	中位 OS: 9.3 vs 5.6 個月 (HR 0.64); CR/CRh: 34% vs 15.3%	R/R FLT3m+ AML 的標準照護。監測 QTc 延長與分化症候群。
FLT3 抑制劑	Quizartinib QuANTUM-First	新診斷 FLT3m+	7+3 + Quizartinib VS 7+3 + 安慰劑	完全緩解率：72% vs. 65%, OS : 31.9 vs. 15.1 個月	Quizartinib : QTc >450ms 時暫停/減少劑量；校正電解質。
	Quizartinib QuANTUM-R	成人復發/難治性	quizartinib vs 化療	CRc 率：48% vs. 27%, 中位 OS : 6.2 vs. 4.7 個月	
IDH1 抑制劑	Ivosidenib AGILE	新診斷 IDH1m+ (體能不佳)	Azacitidine + Ivosidenib VS Azacitidine + 安慰劑	中位 OS: 24.0 vs 7.9 個月	體能不佳、新診斷 IDH1m+ AML 的標準。可能引起分化症候群。
	Ivosidenib (IDH1) AG120-C-001	IDH1m 成人復發/難治型	Ivosidenib 500mg qd 單一療法	CR/CRh Rate: 33%	分化症候群 (10%)、白血球增多症 (10%) 和 QT 間期延長 (7%)。
IDH2 抑制劑	Enasidenib IDHENTIFY	R/R IDH2m+ (年長者)	Enasidenib 單一療法	未達主要 OS 終點。ORR: 40.5% vs 9.9% (p<0.001)	儘管 OS 試驗為陰性，仍是 R/R IDH2m+ AML 的重

			VS 傳統化療	1 年存活 37.5% vs 26.1%.	要選項。監測分化症候群與間接高膽紅素血症。
BCL-2 抑制劑	Venetoclax VIALE-A	新診斷 (體能不佳)	Azacitidine + Venetoclax VS Azacitidine + 安慰劑	中位 OS: 14.7 vs 9.6 個月 (HR 0.66)	體能不佳、新診斷 AML 的標準照護。需要嚴格的 TLS 預防與劑量遞增。
抗 CD33 ADC	Gemtuzumab Ozogamicin ALFA-0701	新診斷 (50-70 歲)	7+3 + GO VS 7+3	中位 EFS: 17.3 vs 9.5 個月 (HR 0.58)	益處在低/中度風險中最为顯著。監測肝毒性/SOS，尤其在 HSCT 前。

4.4 新興免疫療法：檢查點抑制劑與細胞療法

雖然 GO 目前為唯一獲批之免疫治療方案，但針對急性骨髓性白血病（AML）的多種免疫基礎療法正積極開發中。

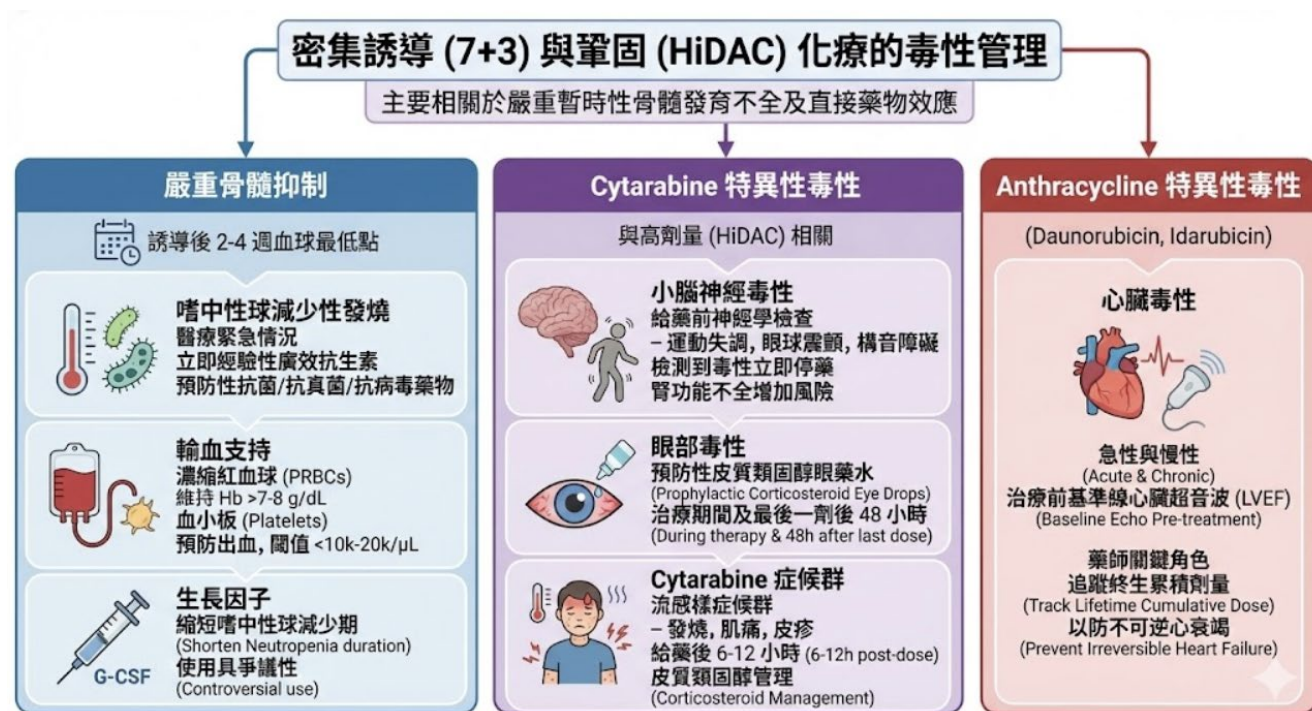
- 免疫檢查點抑制劑(ICIs): ICIs 屬於單株抗體藥物，可阻斷 T 細胞上如 PD-1 及 CTLA-4 等抑制訊號，進而解除免疫系統抑制並促使 T 細胞攻擊癌細胞。儘管 ICIs 單獨使用時在 AML 中療效有限，其與低甲基化試劑（HMAs）聯合治療具備生物學合理性，原因在於 HMAs 能提升腫瘤抗原表達及增強免疫辨識能力。目前，多項臨床試驗正評估 azacitidine 聯合 nivolumab(抗 PD-1)或 ipilimumab(抗 CTLA-4) 在復發/難治病例與移植後維持治療領域的應用成效。
- 雙特异性 T 細胞接合器 (BiTEs): BiTE 分子屬於创新型抗體結構，旨在將 T 細胞（透過 CD3 位點）與 AML 細胞上的腫瘤特異性抗原（如 CD33 或 CD123）連結，強化 T 細胞活化，進而產生定向且高效的白血病細胞殺傷作用。當前，多款 BiTEs 正處於 AML 臨床研究階段。
- 嵌合抗原受體 (CAR) T 細胞療法: 該療法屬過繼性細胞治療，利用患者自體 T 細胞經基因改造以表現能識別腫瘤抗原之 CAR，隨後回輸以執行目標細胞清除。儘管針對 CD19 的 CAR-T 療法已在 B 細胞急性淋巴性白血病中取得重大進展，在

AML 中其發展受限於目標選擇困難。由於 CD33 與 CD123 同時表現在正常造血祖細胞及白血病細胞，專一性不足的 CAR-T 細胞可能造成永久性骨髓功能障礙。目前研究著重於尋找 AML 特異性更高的標的，以及開發帶有安全開關或邏輯閘設計的 CAR-T 細胞，以優化治療的特異性與安全性。

第五章：治療相關毒性的管理

臨床藥師在預期、預防及管理與 AML 治療相關的複雜且常為嚴重的毒性中扮演著至關重要的角色。有效的毒性管理對於讓病人能夠接受完整的計畫療程，從而最大化獲得良好結果的可能性至關重要。管理策略已經演進，需要採取積極主動的方法，特別是針對新型標靶藥物獨特的不良事件概況。

5.1 密集化療併發症的管理



密集誘導 (7+3) 與鞏固 (HiDAC) 化療的毒性是可預測的，主要與嚴重的暫時性骨髓發育不全及直接的藥物效應有關。

- **嚴重骨髓抑制：**誘導後，病人會經歷 2-4 週的血球最低點時期，伴隨嚴重的嗜中性球減少、血小板減少與貧血。管理是支持性的且多方面的：
 - **嗜中性球減少性發燒：**這是一種醫療緊急情況。一旦嗜中性球減少的病人出現發燒，應立即啟動機構的經驗性、廣效性靜脈抗生素方案。在長期嗜中性球減少期間，預防性使用抗菌、抗真菌及抗病毒藥物是標準做法。
 - **輸血支持：**病人需要例行輸注濃縮紅血球以維持足夠的血紅素水平（通常 $>7-8 \text{ g/dL}$ ），以及輸注血小板以預防出血（閾值各異，通常 $<10,000-20,000/\mu\text{L}$ ）。
 - **生長因子：**使用骨髓系生長因子（例如，filgrastim, G-CSF）以縮短誘導化療後嗜中性球減少的持續時間，其使用仍具爭議性，各機構實踐不一。
- **Cytarabine 特異性毒性：**
 - **小腦神經毒性：**與高劑量 cytarabine (HiDAC) 相關。藥師必須確保在每次 HiDAC 給藥前進行並記錄神經學檢查（評估運動失調、眼球震顫、構音障礙）。若檢測到毒性，必須立即停藥以防不可逆的損害。腎功能不全會增加風險。
 - **眼部毒性：**預防性使用皮質類固醇眼藥水是 HiDAC 治療期間預防化學性結膜炎的標準照護，且應在最後一劑後持續至少 48 小時。
 - **Cytarabine 症候群：**一種流感樣症候群，特徵為發燒、肌痛與皮疹，可能在給藥後 6-12 小時發生。通常以皮質類固醇管理。
- **Anthracycline 特異性毒性：**
 - **心臟毒性：**Anthracyclines (daunorubicin, idarubicin) 可引起急性與慢性心臟毒性。在開始治療前，必須通過心臟超音波（測量 LVEF）進行基準線心臟功能評估。藥師在追蹤每位病人 anthracyclines 的終生累積劑量方面扮演關鍵角色，以防超過增加不可逆心衰竭風險的既定閾值。

5.2 特定藥物不良事件：藥師指南

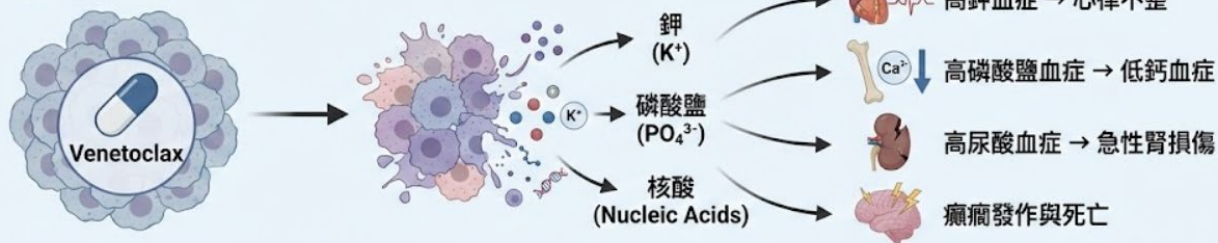
新型藥物毒性的管理需要從化療的反應性、支持性照護模式，轉變為基於機制的積極主動方法。藥師在設計與實施監測、預防及干預方案方面居於核心地位。

- **Venetoclax 的腫瘤溶解症候群 (TLS)：**

Venetoclax 的腫瘤溶解症候群 (TLS)

誘導快速細胞凋亡，導致細胞內含物釋放

病理生理學



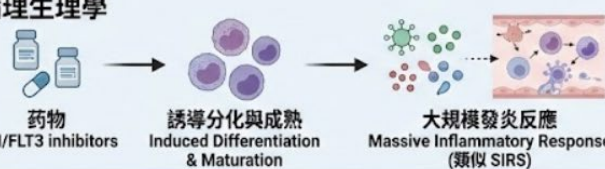
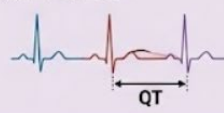
管理：積極主動至關重要



- **病理生理學：** Venetoclax 誘導快速且深度的細胞凋亡，導致大量腫瘤細胞溶解，並釋放細胞內含物（鉀、磷酸鹽、核酸）。這可能導致高鉀血症、高磷酸鹽血症、低鈣血症與高尿酸血症，進而引起急性腎損傷、心律不整、癲癇發作與死亡⁴²。
- **管理：** 積極主動的管理至關重要。
 1. **風險分層：** 根據 blast 計數與 LDH 水平將病人分層為低、中、高風險。
 2. **預防：** 所有病人都需要積極的口服及/或靜脈輸液，以及抗高尿酸血症藥物（低/中風險使用 allopurinol；高風險使用 rasburicase）。
 3. **劑量遞增：** 必須進行為期 3 至 4 天的劑量逐步提升（例如，100 mg, 200 mg, 400 mg），以實現可控的細胞減量。
 4. **監測：** 需要頻繁地對電解質與腎功能進行實驗室監測，尤其是在劑量遞增階段。高風險病人需要在初次給藥時住院。
- **IDH 與 FLT3 抑制劑的分化症候群：**
 - **病理生理學：** 這些藥物誘導白血病 blasts 分化與成熟。此過程可能觸發大規模的發炎反應，類似於全身性發炎反應症候群 (SIRS)，其特徵為細胞激素釋放與成熟骨髓細胞的組織浸潤。

- **症狀：** 臨床表現包括不明原因的發燒、呼吸困難、缺氧、間質性肺部浸潤、胸膜或心包膜積液、體重快速增加、周邊水腫及急性腎功能不全。可能伴隨或不伴隨白血球增多。
- **管理：** 這是一種需要高度警覺的醫療緊急情況。絕不能誤認為是感染或體液過多。治療的基石是立即開始高劑量皮質類固醇(dexamethasone 10 mg IV 每 12 小時)直到症狀緩解。對於嚴重病例，應暫時停用標靶藥物。由藥師主導的病人教育，使其能識別早期症狀，至關重要。

標靶治療的關鍵毒性與管理

IDH 與 FLT3 抑制劑的分化症候群 Differentiation Syndrome with IDH & FLT3 Inhibitors	FLT3 抑制劑的 QTc 延長 QTc Prolongation with FLT3 Inhibitors
病理生理學  藥物 IDH/FLT3 inhibitors → 誘導分化與成熟 Induced Differentiation & Maturation → 大規模發炎反應 Massive Inflammatory Response (類似 SIRS)	病理生理學  Gilteritinib/Quizartinib 阻斷 hERG 鉀通道 (Block hERG K⁺ Channels) → 延遲心室再極化 Delayed Ventricular Repolarization → 增加 Torsades de Pointes 風險 Increased Torsades de Pointes Risk
症狀  不明原因發燒 Unexplained Fever, 呼吸困難, 缺氧 Dyspnea, Hypoxia, 肺部浸潤, 積液 Lung Infiltrates, Effusions, 體重快速增加, 水腫 Rapid Weight Gain, Edema, 急性腎功能不全 Acute Renal Insufficiency	管理 1.  &  基準評估 獲取心電圖, 校正電解質 Obtain ECG, Correct Electrolytes 2.  藥師審查, 停用延長 QT 藥物 Pharmacist Review, Stop QT-prolonging Meds (e.g., azoles, quinolones) 3.  定期心監測 Regular ECGs (e.g., C1D8, C1D15, pre-cycle) 4.  干預 QTc > 500ms: 中斷/減少劑量 QTc > 500ms: Interrupt/Reduce Dose
管理  醫療緊急情況 Medical Emergency 絕不可誤認為感染/體液過多 Dexamethasone 10 mg IV q12h 立即高劑量皮質類固醇 Immediate High-Dose Corticosteroids  嚴重病例暫停標靶藥 Hold Targeted Drug for Severe Cases  藥師主導病人教育 Pharmacist-led Patient Education	

- **FLT3 抑制劑的 QTc 延長：**
 - **病理生理學：** 數種 FLT3 抑制劑，特別是 gilteritinib 與 quizartinib，可阻斷心肌細胞中的 hERG 鉀離子通道，延遲心室再極化並延長心電圖上的 QT 間期。這增加了發生危及生命的心律不整（包括 Torsades de Pointes）的風險。
 - **管理：**
 1. **基準評估：** 獲取基準心電圖並校正任何已存在的電解質異常（低鉀血症、低鎂血症）。

2. **藥物審查：**藥師必須進行徹底的審查，以識別並盡可能停用已知會延長 QT 間期的併用藥物（例如，某些止吐劑、azole 抗真菌劑、quinolone 類）。
 3. **治療中監測：**治療期間需要定期進行心電圖檢查（例如，週期 1 的第 8 天與第 15 天，以及後續週期開始前）。
 4. **干預：**對於 QTc 間期超過 500 毫秒的情況，有明確的劑量中斷與減少指引。
- **Gemtuzumab Ozogamicin 的肝毒性與竇狀隙阻塞症候群 (SOS)：**
 - **病理生理學：**GO 遞送的 calicheamicin 毒素對肝臟具有毒性，特別是肝臟的竇狀隙內皮細胞。這可能導致 SOS（也稱為靜脈阻塞性疾病，VOD），一種可能致命的病症，其特徵為疼痛性肝腫大、黃疸與體液滯留。在接受 GO 後進行異體 HSCT 的病人中，風險顯著增加。
 - **管理：**需要密切監測肝功能測試（膽紅素、AST、ALT）與臨床體徵（體重增加、腹水）。沒有特定的預防措施。謹慎的病人選擇是關鍵，必須仔細權衡風險與效益，特別是對於那些是 HSCT 候選的病人。

Gemtuzumab Ozogamicin (GO) 的肝毒性與竇狀隙阻塞症候群 (SOS) Hepatotoxicity & Sinusoidal Obstruction Syndrome (SOS)

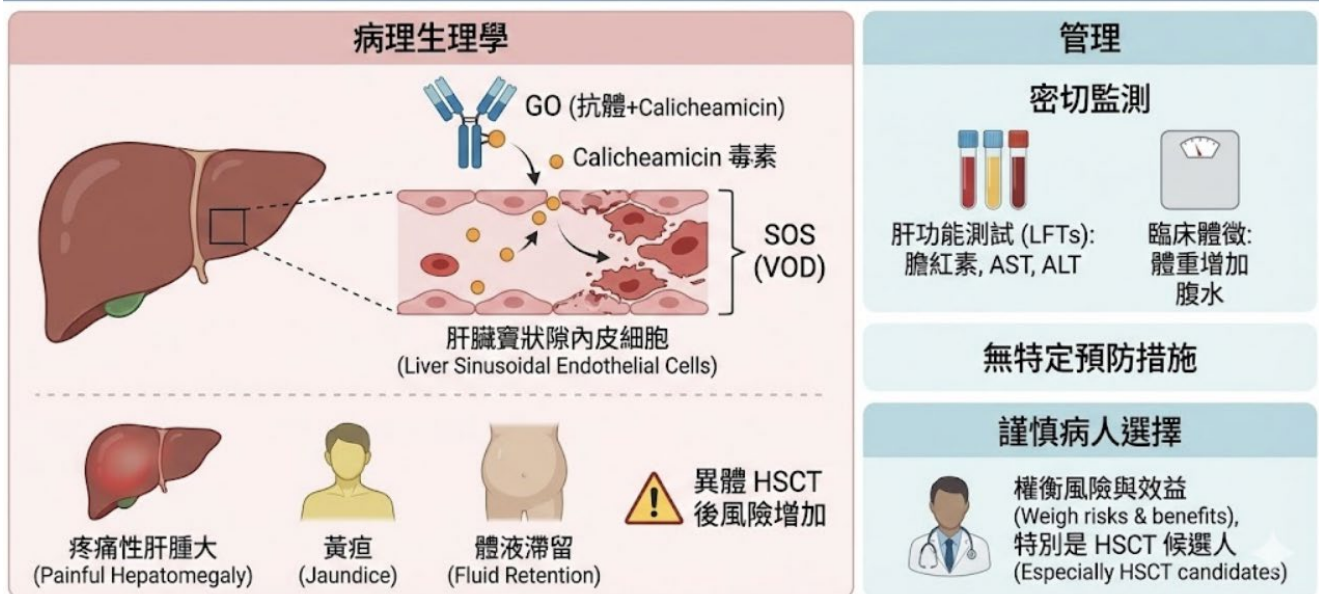


表 6：新型藥物毒性的管理

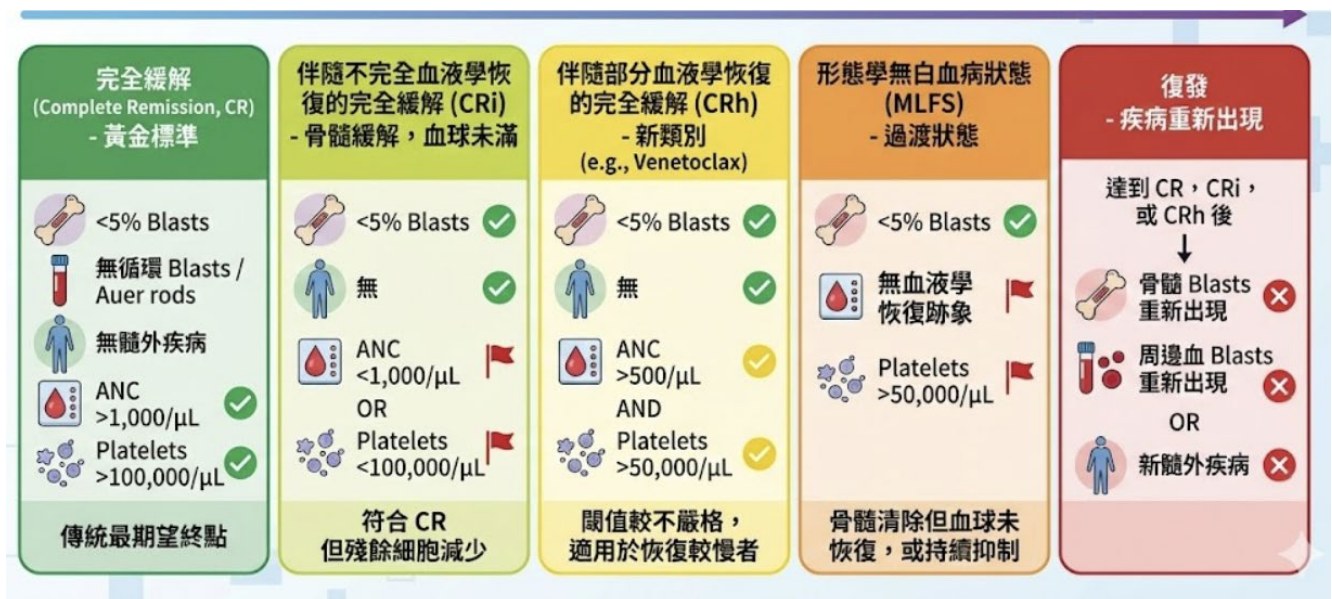
毒性	致病藥物	監測參數	管理/干預	臨床要點
腫瘤溶解症候群 (TLS)	Venetoclax	血清 K ⁺ , Phos, Ca ²⁺ , 尿酸, SCr; 尿量。給藥前、給藥後 6-8 小時及劑量遞增期間每日監測。	預防是關鍵。積極輸液，根據風險使用 allopurinol/rasburicase。強制性劑量遞增。根據機構指引管理電解質異常。	可能在首次給藥後迅速發生。藥師應主導風險分層與預防方案的制定。
分化症候群	Ivosidenib, Enasidenib, Gilteritinib	每日體重、呼吸狀態、O ₂ 飽和度、體溫。若有症狀則照 CXR。	立即開始 Dexamethasone 10 mg IV Q12H。對於 3/4 級症狀暫停標靶藥物。提供支持性照護（例如，利尿劑、氧氣）。	高度警覺至關重要；可能伴隨或不伴隨白血球增多。勿與感染或心衰竭混淆。
QTc 延長	Gilteritinib, Quizartinib	基準線及治療中心電圖（第 8, 15 天，然後週期前）。基準線及定期血清 K ⁺ 與 Mg ⁺⁺ 。	開始前校正電解質。避免併用延長 QTc 的藥物。若 QTc > 500 毫秒則中斷治療；正常化後可於減量後恢復。	藥師的藥物整合對於預防藥物交互作用至關重要。
肝毒性 / SOS	Gemtuzumab Ozogamicin	每次給藥前 LFTs (膽紅素, AST, ALT)。臨床體徵：體重增加、腹水、右上腹痛。	若 LFTs 顯著升高則暫停 GO。已確立的 SOS 管理主要是支持性的。Defibrotide 被核准用於 HSCT 後的嚴重肝臟 VOD/SOS。	風險最高的是在 GO 後進行異體 HSCT 的病人。GO 與移植預處理之間的時間間隔至關重要。

第六節：結果測量與疾病監測

標準化、客觀的標準對於評估治療反應、比較臨床試驗結果以及就後續治療做出明智決策至關重要。2022 年 ELN 指引提供了當前 AML 反應評估的國際標準。此外，該領域已超越了簡單的形態學評估，納入了用於檢測 Measurable Residual Disease (MRD) 的高靈敏度技術，MRD 已成為預測復發的最強大預後因素。

6.1 2022 年 ELN 反應標準

ELN 標準定義了一系列反應，承認血液學恢復可能延遲，特別是對於低強度或標靶治療。



- **完全緩解 (Complete Remission, CR)：** 這是誘導治療的傳統且最期望的終點。其嚴格定義為符合以下所有標準：
 - 骨髓芽細胞 <5%。
 - 周邊血液中無循環 blasts 及帶有 Auer rods 的 blasts。
 - 無髓外疾病。
 - 周邊血球計數完全恢復：絕對嗜中性球計數 ANC 1,000/ μ L) 且血小板計數 100,000/ μ L。
- **伴隨不完全血液學恢復的完全緩解 (CR with Incomplete Hematologic Recovery, CRi)：** 此類別承認已達到骨髓緩解但尚未達到完整血球計數恢復標準的病人。其定義為符合 CR 的所有標準，除了殘餘的嗜中性球減少 (ANC < 1,000/ μ L) 或血小板減少 (platelets <100,000/ μ L)。

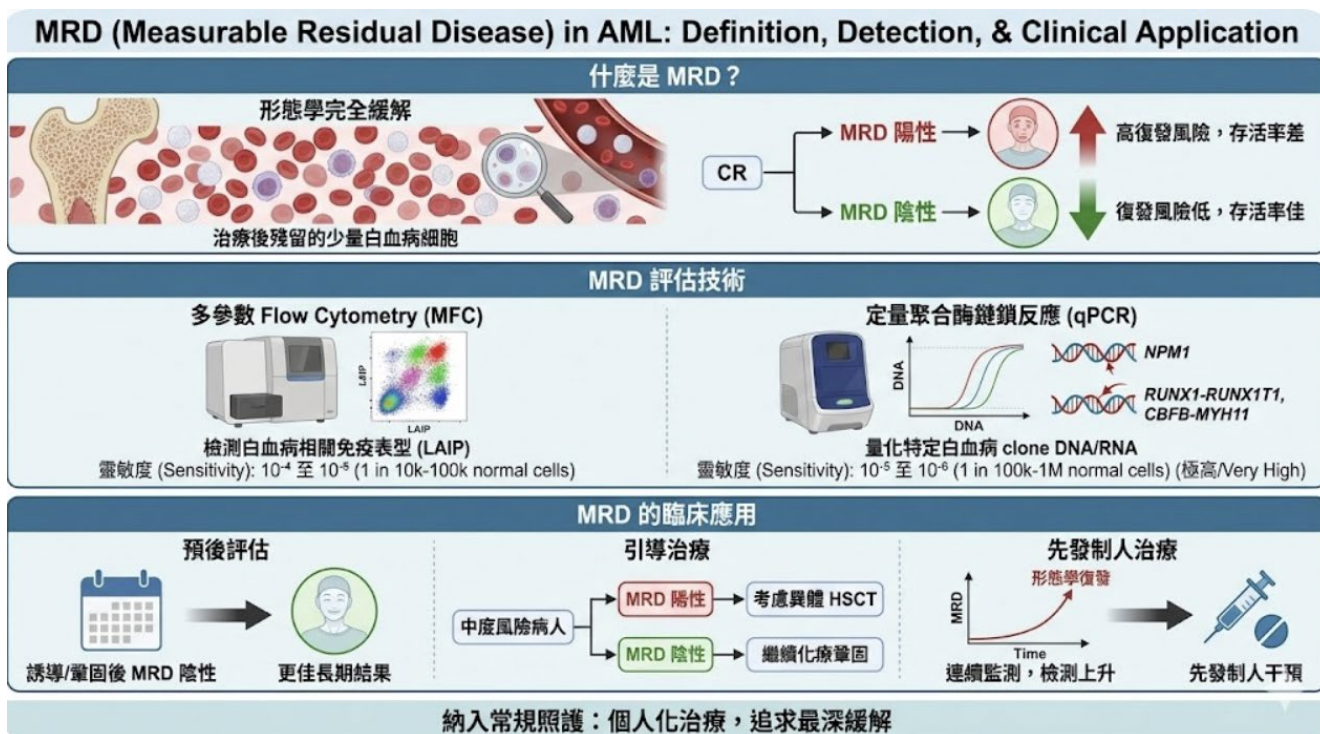
- **伴隨部分血液學恢復的完全緩解 (CR with Partial Hematologic Recovery, CRh):** 這是 2022 年指引中引入的一個新的重要類別，特別適用於評估對 venetoclax 基礎方案的反應，因其血球計數恢復可能較慢。其定義為符合所有 CR 標準，但血球計數恢復閾值較不嚴格：ANC 500/ μL 且血小板計數 50,000/ μL 。
- **形態學無白血病狀態 (Morphologic Leukemia-Free State, MLFS):** 此描述骨髓中已清除過多 blasts (<5%)，但無血液學恢復跡象的狀態。這通常是血球計數恢復前的過渡狀態，或是持續性骨髓抑制的跡象。
- **復發 (Relapse):** 定義為在達到 CR、CRi 或 CRh 後，骨髓中 blasts 重新出現、周邊血液中 blasts 重新出現，或出現新的髓外疾病。

反應類別	骨髓 Blasts (%)	周邊 Blasts	髓外疾病	ANC (/ μL)	血小板 (/ μL)
完全緩解 (CR)	<5	無	無	1,000	100,000
伴隨部分恢復的 CR (CRh)	<5	無	無	500	50,000
伴隨不完全恢復的 CR (CRi)	<5	無	無	<1,000 或	<100,000
形態學無白血病狀態 (MLFS)	<5	無	無	不要求	不要求
復發		重新出現	新發	不適用	不適用

Blood (2022) 140 (12): 1345 – 1377.

6.2 可測量殘餘病灶 (MRD) 的作用

MRD 指的是在病人處於形態學完全緩解狀態時，治療後殘留的少量白血病細胞。MRD 的檢測是 AML 中預測復發的最重要預後因素。處於 CR 狀態但 MRD 陽性的病人，其復發風險及總體存活率顯著差於 MRD 陰性的病人。



- **MRD 評估技術：** AML 中建議使用兩種主要方式進行 MRD 檢測：
 - **多參數 Flow Cytometry (MFC)：** 此技術通過檢測在病人診斷時 blasts 上識別出的獨特、與白血病相關的免疫表型 (LAIP) 來識別 MRD。它可以在 10,000 至 100,000 個正常細胞中檢測到一個白血病細胞 (靈敏度為 10^{-4} 至 10^{-5})。
 - **定量聚合酶鏈鎖反應 (qPCR)：** 此分子技術可放大並量化白血病 clone 特有的特定 DNA 或 RNA 序列。它最常用於追蹤 NPM1 突變或融合基因轉錄本，如 RUNX1-RUNX1T1 與 CBFB-MYH11。qPCR 靈敏度極高，能夠在 100,000 至 1,000,000 個正常細胞中檢測到一個白血病細胞 (靈敏度為 10^{-5} 至 10^{-6})。
- **MRD 的臨床應用：** MRD 狀態越來越多地被用於指導臨床決策。
 - **預後評估：** 在誘導或鞏固治療結束時達到 MRD 陰性，與更佳的長期結果相關，且獨立於初始的 ELN 風險組別。
 - **引導治療：** MRD 狀態有助於細化緩解後的治療選擇。例如，一個中度風險的病人在兩個鞏固化療週期後仍為 MRD 陽性，可能會被考慮進行異體 HSCT，而如果他們是 MRD 陰性，則可能不會被提供此療法。反之，在某些情況下，MRD 陰性可能為繼續進行化療鞏固提供了保證。

- **先發制人治療：**連續的 MRD 監測可以在完全的形態學復發發生前檢測到疾病水平的上升，可能為先發制人的治療干預打開一扇窗。

將 MRD 評估納入 AML 常規照護代表了一項重大進展，使得能夠採用更動態、個人化的治療方法，旨在達到盡可能最深的緩解。

第七節：結論

急性骨髓性白血病（AML）的治療過去二十年來經歷了重大的轉變。傳統上，AML 被視為一種單一形態學疾病，而現今已根據分子生物學進展，被認定為多元且異質性的疾病集合。這一轉變受到細胞遺傳學及分子診斷技術發展的推動，使得風險分層治療方法成為常規。對臨床藥師而言，除了需精通傳統細胞毒性化療外，對於標靶藥物與免疫治療新藥的知識亦日益重要。

在治療方面，標準「7+3」誘導方案仍是適合患者追求治癒的重要策略之一。然而，真正的個別化治療主要體現在緩解後階段，基因風險評估決定了鞏固化療或異體造血幹細胞移植的選擇。隨著 FLT3 抑制劑、IDH 抑制劑與 BCL-2 抑制劑 venetoclax 等標靶療法問世，特定分子亞型的患者獲得了更具針對性、毒性更低的治療選擇，尤其顯著改善了高齡或原先無法接受治療患者的預後。

然而，這些創新療法也帶來了新的複雜性。臨床藥師現須面對新型機制相關不良反應，包括分化症候群、QTc 間期延長與腫瘤溶解症候群，這需要高度專業的監測與處理策略。此外，治療成功標準亦在演進，焦點由傳統形態學完全緩解，轉向追求微小殘留疾病（MRD）陰性，作為預測長期存活與治療決策的依據。隨著新型組合療法及免疫治療持續發展，臨床藥師於藥理學、臨床試驗資料解析及毒性管理等領域之專業能力，將日益成為優化 AML 患者治療成效的關鍵。

Key Medical Paper References

1. **ALFA-0701 (Gemtuzumab Ozogamicin):** Effect of gemtuzumab ozogamicin on survival of adult patients with de-novo acute myeloid leukaemia (ALFA-0701): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2012;379(9825):1508-1516.

2. **RATIFY (Midostaurin):** Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation. *N Engl J Med.* 2017;377(5):454-464.
3. **ADMIRAL (Gilteritinib):** Gilteritinib or Chemotherapy for Relapsed or Refractory FLT3-Mutated AML. *N Engl J Med.* 2019;381(18):1728-1740.
4. **QuANTUM-First (Quizartinib, Newly Diagnosed):** Quizartinib plus chemotherapy in newly diagnosed patients with FLT3-internal-tandem-duplication-positive acute myeloid leukaemia (QuANTUM-First): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2023;401(10388):1571-1583.
5. **QuANTUM-R (Quizartinib, Relapsed/Refractory):** Quizartinib versus salvage chemotherapy in relapsed or refractory FLT3-ITD acute myeloid leukaemia (QuANTUM-R): a multicentre, randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(7):984-997.
6. **AGILE (Ivosidenib):** Ivosidenib and Azacitidine in IDH1-Mutated Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med.* 2022;386(16):1519-1531.
7. **AG120-C-001 (Ivosidenib, Relapsed/Refractory):** Durable Remissions with Ivosidenib in IDH1-Mutated Relapsed or Refractory AML. *N Engl J Med.* 2018;378(25):2386-2398.
8. **AG221-C-001 (Enasidenib):** Enasidenib in mutant IDH2 relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Blood.* 2017;130(6):722-731.
9. **IDHENTIFY (Enasidenib):** Enasidenib vs conventional care in older patients with late-stage mutant-IDH2 relapsed/refractory AML: a randomized phase 3 trial. *Blood.* 2023;141(2):156-167.
10. **VIALE-A (Venetoclax + Azacitidine):** Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med.* 2020;383(7):617-629.

本文由 Gemini 生成，並由方麗華臨床藥師審核與撰寫。