

骨髓增生性腫瘤在生物學與治療的新近發展

高志平

台北榮民總醫院 內科部 血液腫瘤科

骨髓增生性腫瘤(MPN)的致病機轉首先在慢性骨髓性白血病(CML)得到突破，1960年發現了費城染色體，隨後發現 bcr-abl 融合基因，Tyrosine kinase inhibitor 的成功發展更是開啟了標靶治療的世紀。CML 之外的其他幾個 MPN 的病因卻一直不清楚。在2005年，終於發現了MPN的細胞大多帶有 JAK2V617F 的基因突變。JAK2 擔負有重要的訊息傳遞功能，可以將細胞外的訊息，轉遞到細胞內部。JAK2V617F 突變導致 JAK-STAT 的訊息傳導路徑持續處在活化狀態，導致細胞增生。PV 患者約 95-98% 都有 JAK2V617F 突變，ET 與 PMF 則約 50-60% 帶有這個突變。由於很高比例的患者帶有這個突變，這個突變對於 MPN 的診斷很有幫助。隨後在2006年發現少數 ET 與 PMF 病人有 MPL (TPO 的受體)基因突變現象，MPL 是 JAK2 的上游細胞膜受體蛋白，還是影響到 JAK2 的訊息傳導路徑。在2007年又發現 PV 病人在 JAK2 exon 12 會有突變現象，增強 JAK 訊息傳導。其他連帶相關基因變異包括 CBL, LNK, ASXL1, TET2...等基因，但大多不是 MPN 的特異性突變。因此儘管有前訴諸多進展與發現，仍然有約三分之一的 ET 與 PMF 患者，致病機轉不明。這塊缺失的拼圖塊在2013年底找到了。這些基因突變不明的患者，絕大多數是肇因於 CALR (calreticulin gene)的基因突變。也就是說 ET 與 PMF 患者約 60% 有 JAK2V617F 突變，約 6%有 MPL 突變，約 25-30%有 CALR 突變。與 JAK2V617 突變引起的 ET 比較，CALR 突變引起的 ET 病人較年輕，臨床上以血小板升高為主要表現，容易有貧血，白血球升高較不明顯，血管栓塞的機率亦較低。MPL 有突變的 ET 患者則預後較差。PMF 的病人如果 CALR 未突變，而有 ASXL1 的突變，則預後較差。

基於 95% 以上的 PV 患者，與近 90% 的 ET 與 PMF 患者都可以發現基因突變，JAK2V617F, CALR 與 MPL 基因變異的偵測，遂可用於輔助診斷的確立與排除。

MPN 病人血管栓塞的風險較高，治療主要是使用抗血小板藥物 aspirin，或合併使用 hydroxyurea 或 anagrelide 以降低血小板，其他的 alkylating agents 類化學治療藥物則會大幅增高轉化成急性白血病的風險，要儘量避免。

JAK2 抑制劑的標靶治療效果似乎遠不如 TKI 在 CML 所達成的偉大成就，但是可以有效改善 PMF 患者的脾臟腫大現象及身體症狀，可能與一些 cytokines 如 TNF, IL-6 等受到抑制有關。較長期的追蹤顯示可能可以提高存活。JAK2 抑制劑使用於 PV 或 ET 病人的療效評估目前正進行臨床研究，初步報告顯示也有部分療效。

MPN 患者的基因突變情況已經愈來愈清楚，這些知識可以幫忙確立診斷，增進了解疾病臨床表現與預後，也有助於 MPN 標靶治療藥物的發展。