

# 華氏巨球蛋白血症

治療選擇指南：

化學治療 – 烷基化藥物和核苷類  
似物



### 引言

華氏巨球蛋白血症 (Waldenstrom's macroglobulinemia, 簡稱 WM) 是一種淋巴癌，也就是淋巴系統的癌症。WM 會在一種稱為 B 淋巴球或 B 細胞的白血球中發展。B 淋巴球通常會發展為血漿細胞，其功能是生產免疫球蛋白 (抗體)，協助身體對抗感染。在 WM 患者身上，B 細胞成熟晚期會出現惡性變化，而造成細胞增殖。這種增殖主要存在於骨髓中，但是也會發生於淋巴結和脾臟。這些同源細胞會過量生產一種稱為 IgM 的特定類別抗體。

在顯微鏡下，WM 惡性細胞同時擁有 B 淋巴球和血漿細胞的特徵，被稱為淋巴漿細胞。因此，WM 被歸類為一種非霍奇金氏淋巴瘤 (non-Hodgkin's lymphoma)，稱為淋巴漿細胞淋巴瘤 (LPL)。LPL 病例約 95% 為 WM。剩下的 5% 不會分泌 IgM，因此不被分類為 WM，但通常具有類似病程，因而使用與 WM 非常近似的方式管理。WM 是非常罕見的疾病，在美國每年只有 1,500 名左右的患者被診斷罹患 WM。WM 通常是惰性 (成長緩慢) 疾病，經常被當作慢性疾病治療數年。遺憾的是，我們目前可用的療法還無法治癒該疾病。

WM 的淋巴漿細胞在骨髓增殖後，可能會干擾該處的正常血球製造，因為 WM 細胞會「排擠」健康的血球。這可能導致正常血球計數減少。此外，在淋巴結和其他器官中，WM 細胞可能導致淋巴結腫大，或阻礙其他器官的正常功能。

IgM 的過量生產也可能造成許多與本疾病相關的症狀。IgM 是一種大型抗體，其不同於其他抗體類型，它可以結合在一起並形成五聚體 (五個 IgM 抗體結合在一起)。這種五聚體可以使血液比一般情況更濃稠，這種情況稱為血液高度黏稠症。此外，有時候這些 IgM 可能會錯誤地將身體組織辨識為「外來者」，並且附著在其表面，導致發炎和傷害。例如，某些患者的 IgM 可能會結合神經並造成破壞 (周邊神經病變)，或是結合紅血球並在低溫下造成紅血球破壞 (冷凝集素)。

儘管 WM 的療法仍然未見明朗，但持續研究目前已為 WM 患者帶來多種治療選擇，在進行任何治療之前，務必要與一或多位專業知識淵博的醫師進行正式的諮詢，仔細評估所有的選擇。必須依照個別患者的疾病特性，以及患者的基準醫療健康問題，專門針對該名患者提出治療建議。

本治療選擇指南無意推薦任何特定的治療程序。在了解目前的療法建議之後，您必須和您的醫師一起做出此類決定。本指南的主要目的，是提供您一些必要的資訊，以利您與醫師進行有關治療選擇的知性討論，更為輕鬆地作出這些困難的抉擇。

與許多及早發現、及早治療對於存活期間非常重要的癌症不同，WM 通常 (但並非一定) 會寬限您大量時日：讓您有時間尋找醫術精湛的醫師，有時間尋求第二意見，在您未來的行動方針仍不明確且尚未決定時，這永遠是最好的做法。IWMMF 網站上維護有一份國際上專精於 WM 的醫師名單，請參閱 [WM 醫師名錄](#)。

### 治療方式

WM 的治療目標是控制疾病，藉此改善生活品質與延長存活期。本指南和我們治療選擇系列中的其他資料，著重於用來控制疾病的藥物療法。治療 WM 並沒有單一的標準，WM 患者其實有許多選擇，包括：

- 化學療法搭配烷基化藥物，例如 cyclophosphamide (環磷醯胺) 和 bendamustine (苯達莫司汀) 或是核苷類似物，如 fludarabine (氟達拉濱) 和 cladribine (克拉屈濱)；
- 生物療法使用單株抗體，例如 rituximab (利妥昔單抗) 和 ofatumumab (奧法木單抗)；
- 蛋白酶體抑制劑，例如 bortezomib (硼替佐米)、carfilzomib (卡非佐米) 及 ixazomib (免瘤諾)；
- 標靶治療針對 B 細胞訊息傳導路徑，包括 BTK 抑制劑，如 ibrutinib (依魯替尼) 和 zanubrutinib (澤布替尼)；

正在測試的新型標靶治療 (包括 BCL-2 抑制劑 venetoclax (維奈托克) 和第二代 BTK 抑制劑 acalabrutinib (阿卡拉布替尼)、pirtobrutinib 和 tirabrutinib)，以及這些藥物結合較舊的療法正在加入治療方案中。

其中有些藥物可以作為單獨藥劑 (單一藥物治療) 使用，但是合併使用多種藥物的情況較為常見，而當中許多藥物能改善整體治療反應，無論是在初期 (又稱為第一線、誘導或主要性) 治療或之前已接受 WM 治療之後 (第一次復發後) 採用的療法。

治療通常在 WM 患者出現症狀時才有必要進行，且不應該僅根據驗血結果即啟動治療。這不僅適用於考慮第一線治療，也適用於 WM 復發後的治療。在該疾病的病程中，對大部分無症狀的患者及早開始治療，並不會延長存活期，並可能伴隨一些不舒服甚至嚴重的副作用。某些患者可能會維持病情穩定且持續無症狀而無需治療達數年之久。

一般認為下列症狀和病症是開始治療的適當原因：

- 高黏稠血症症候群 (與高濃度 IgM 導致血液黏稠度過高相關的症狀)。
  - WM 細胞浸潤骨髓或 IgM 異常導致的紅血球破壞造成的貧血 (紅血球數量過低和血紅素過低)。貧血是開始 WM 治療最常見的病症。一般來說，血紅素濃度低於 10 g/dL，可以當作開始治療的適應症。
  - 因骨髓浸潤造成的血小板減少症 (血小板數少於 <100,000)。
  - 全身症狀 – 虛弱、疲倦、夜間盜汗、發燒或體重減輕。
  - 系統性輕鏈 (AL) 澱粉樣變性病、症狀性冷凝球蛋白血症、冷凝集素疾病，或中度到嚴重的周邊神經病變。(更多有關這些病症的資訊，可以在 IWMMF 網站的 [WM 症狀](#) 部分找到。)
  - 賓內症候群 (WM 細胞浸潤於大腦、排列於大腦和/或脊髓周圍，或液體包圍脊髓和大腦)。
  - 淋巴結、肝臟或脾臟進行性、有症狀地腫大。
  - 與 WM 相關的腎臟疾病 (腎病變)。
- 
- 骨髓外出現 WM 細胞的腫塊或肺積水 (胸腔出現液體) – 根據細胞生長的位置、大小和速度啟動治療。

由於 WM 仍然是非常異質的疾病，每位患者的情況都不同，因此患者和臨床醫師必須依據個別患者的情況和疾病特性，決定要使用的治療方式。要考慮的因素包括一或多種同時存在的血球減少症 (血球的生產數量減少)、需要迅速控制侵犯性疾病、年齡、共病症 (其他慢性健康症狀)、整體健康狀態，以及可能進行自體幹細胞移植的候選資格。

需要立即減少 IgM (例如針對高黏稠血症症候群、症狀性冷凝球蛋白血症、冷凝集素疾病所引起的嚴重溶血等)

時，最迅速見效的療法為血漿清除術，也就是從血液中提取含有過量 IgM 血漿的程序。進行血漿清除術之後，就能大幅降低 IgM 濃度，但只有短暫作用，且需要系統性藥物治療才能控制疾病。在某些病例中，可能需要手術療程才能放置血漿清除術的中心導管。欲瞭解關於血漿清除術的更多資料，請在 IWMMF 網站的 [IWMMF 與附屬機構刊物](#) 上閱讀另一份單獨的說明資料。

通常可以在門診或家中採取藥物治療。根據選擇的療程，可採用口服、肌肉注射或皮下注射，或是靜脈注射進行治療。有些療法需要在治療前一天或當天服用某些藥物，使相關副作用降到最低。傳統上，根據選擇的療程可能需要數月才能完成治療。較新穎的標靶治療，例如 **ibrutinib** (依魯替尼) 則是口服使用，且必須每天規律服用，直到復發或產生重大毒性為止。

在臨床試驗以外，復發後的療法選擇會依第一線療法的使用、該次治療中所達成緩解的品質和期間，以及其他變數，例如年齡、初期療法的耐受性、幹細胞移植的候選資格等因素而定。如果患者達成緩解維持很久或維持緩解，重複使用第一線的單一藥物療法或藥物組合是合理的做法；對於緩解期間較短，或是對第一線療法產生抗藥性的患者，復發療法可能包含不同類別的藥劑，無論是單獨使用或合併其他藥物。

在兩年一次的華氏巨球蛋白血症國際研討會 (IWMM, International Workshops on Waldenstrom's Macroglobulinemia) 上，由國際 WM 專家組成的共識討論組，受命更新 WM 患者第一線和救援性療法的建議。這些建議是在廣泛回顧已發表和進行中的 WM 臨床試驗之後提出的。另外還有一套類似的 WM/LPL 治療臨床實務指引，是由美國國家癌症資訊網 (NCCN®, National Comprehensive Cancer Network)，即美國頂尖癌症中心組成的非營利聯盟，定期進行更新。本治療指南中討論的建議，是同時以這兩套治療指引為準。

下列是針對已知影響 B 細胞訊息傳導路徑的標靶治療的回顧。IWMMF 網站 [IWMMF 與附屬機構刊物](#) 有一系列治療選擇指南，對上述其他藥物治療選擇進行了探討。

### 烷基化藥物在 WM 中的使用

化學治療的起源要從第一次世界大戰的芥子氣說起，而後是在第二次世界大戰涉及芥子氣的空襲之後，受到暴露者白血球的數量顯著減少。這是使用氮芥子氣治療低惡性度淋巴瘤的緣起。此類別的化學物稱為與烷基化藥物。這些細胞週期非特定性藥物的目標為全身各處快速生長的細胞。因此，它們不僅會影響許多惡性細胞，還會影響快速分裂的骨髓、胃黏膜和毛囊細胞，經常造成中性球減少症 (中性白血球數目減少)、噁心和口瘡以及掉髮。

#### Cyclophosphamide (Cytosan, 環磷醯胺)

cyclophosphamide (環磷醯胺) 是烷基化藥物，已使用多年，最常作為合併用藥療法的一部份。這種藥物能夠以口服或靜脈的方式給藥。給藥方式通常是以每三週為一個週期，總計六到八個週期。在任何療法中使用 cyclophosphamide (環磷醯胺) 可能造成 IgA 和 IgG 濃度降低，從而提高感染的風險。在罕見的狀況下，

長時間治療可能會提高罹患膀胱癌的風險。**cyclophosphamide** (環磷醯胺) 並未顯現出會危害幹細胞收集的藥性，因此可能成為自體幹細胞移植候選者的患者也能使用。

在一項有 72 名未曾接受過治療的 WM 患者參加的研究中，評估了 **dexamethasone** (地塞米松)、**rituximab** (利妥昔單抗) 和 **cyclophosphamide** (環磷醯胺，稱為 **DRC**、**CDR** 或 **RCD**) 的合併用藥效果 (**DRC** 療法)。研究中觀察到的整體反應率為 83%。出現反應的時間中位數很長，大約四個月，顯示這種合併用藥組合不太適合需要快速控制疾病的患者使用。**DRC** 的毒性輕微，唯一的中度到嚴重毒性為嗜中性白血球缺乏症，出現在 9% 的患者中。這項研究最近更新了資料，顯示疾病開始復發的時間為 35 個月。大多數復發的患者，仍然對基於 **rituximab** (利妥昔單抗) 的療法有反應。長期毒性，包括轉型為侵犯性疾病或骨髓化生不良，都很輕微。根據 **NCCN**® 指南及 **IWMM** 共識小組治療建議，此一特定用藥組合相當普遍地用在 WM 的一線及復發治療中，在兩種狀況下都是優先療法之一。在需要聯合治療的虛弱患者中，此療法可能會有幫助。

**cyclophosphamide** (環磷醯胺) 結合 **hydroxydaunorubicin** (**doxorubicin**)、**Oncovin** (**vincristine**，長春新鹼) 和 **prednisone** (潑尼松)，稱為 **CHOP**，如果再加上 **rituximab** (利妥昔單抗)，就稱為 **CHOP-R** 或 **R-CHOP**。它可作為一線和復發治療用藥，但並非 **NCCN**® 指南或 **IWMM** 共識小組治療建議中認定的優先療法。由於 **vincristine** (長春新鹼) 和周邊神經病變的高風險有關，因此可以優先採用基於 **cyclophosphamide** (環磷醯胺) 但捨棄 **vincristine** (長春新鹼) 的療法。

**rituximab** (利妥昔單抗)、**fludarabine** (氟達拉濱) 和 **cyclophosphamide** (環磷醯胺) (稱為 **FCR**) 的組合是治療 WM 的有效療法，反應率相當快。但是，由於此組合中的 **fludarabine** (氟達拉濱) 可能具有毒性 (相關討論請見下文中**核苷類似物在 WM 中的使用**)，在 **NCCN**® 指南或 **IWMM** 共識小組治療建議中，不建議將 **FCR** 作為一線或復發情況下的優先治療方案，但是可作為罹患高風險疾病且不適合進行自體幹細胞移植的患者的替代選擇。應嚴正考慮針對接受 **FCR** 治療的患者採用可預防**肺囊蟲肺炎**和**帶狀疱疹**的預防性措施。

### **bendamustine** (**Bendeka**、**Treanda** 或 **Levact**，**普癌汰**)

**bendamustine** (普癌汰) 是在 1960 年代於前東德研發。直到 1990 年代，此藥物才正式在患者身上進行試驗。美國食品和藥物管理局 (**FDA**) 在 2008 年底，核准將 **bendamustine** (普癌汰) 用於治療惰性 B 細胞非霍奇金氏淋巴瘤的患者。

**bendamustine** (普癌汰) 是靜脈注射藥物。**bendamustine** (普癌汰) 的快速輸液 (10 分鐘) 配方稱為 **Bendeka**，也已獲核准使用。**bendamustine** (普癌汰) 已作為單一藥物療法使用，也可合併其他藥物使用，包括 **rituximab** (利妥昔單抗) (一種稱為 **Benda-R** 的療法)。

在一項有 546 名惰性非霍奇金氏淋巴瘤患者 (其中包含 41 名 WM 患者) 的第 3 期研究中，比較了 **Benda-R** 藥物組合和 **CHOP-R** 的效果。在此研究中，兩者的整體存活期相似，但是在報告的無惡化存活期方面，**Benda-R** 組 (中位數為 69.5 個月) 比 **CHOP-R** 組 (中位數為 28 個月) 更長。無惡化存活期指的是治療期間和之後，患者與疾病共同生存但疾病沒有出現惡化跡象或症狀的時間長度，而整體存活期則是患者在診斷後存活的時間長度。毒性，如中性球減少症、感染、周邊神經病變和掉髮，都以 **Benda-R** 的患者較低。

研究也檢視了 30 名復發/頑固性疾病的 WM 患者單獨接受 bendamustine (普癌汰) 或是搭配抗 CD20 單株抗體 (例如 rituximab (利妥昔單抗)) 的效果。報告指出整體反應率為 83%，無惡化存活期的中位數為 13 個月。

另一項研究則透過 71 名曾經接受治療的 WM 患者，了解 Benda-R 的效果。整體反應率為 80%，主要的毒性為中度到嚴重的中性球減少症，出現在 13% 的患者中。無惡化存活期中位數追蹤已進行 19 個月，目前仍未達到中位數。在有反應的患者中，單株 IgM 減少 50% 的時間中位數為三個月，沒有觀察到 IgM 復發 (IgM 短暫增加) 的情況。沒有患者發展出侵犯性淋巴瘤或骨髓異常增生，但是有三個病例觀察到實質固態瘤。

沒有任何隨機臨床試驗直接比較 cyclophosphamide (環磷醯胺)、rituximab (利妥昔單抗) 和 dexamethasone (地塞米松) 與 bendamustine 和 rituximab (利妥昔單抗)。不過，有兩項回溯性研究顯示 bendamustine (普癌汰) 和 rituximab (利妥昔單抗) 表現出較高的活動率，但毒性也較高。

由於這些研究和其他研究 (包括治療 WM 患者的醫師對 bendamustine (普癌汰) 的廣泛臨床使用) 的結果，NCCN® 指南和 IWMM 共識小組治療建議將 bendamustine (普癌汰) 搭配 rituximab (利妥昔單抗) 列為第一線和復發治療的優先治療療法，而單獨使用 bendamustine (普癌汰) 的方式則作為無法耐受 rituximab (利妥昔單抗) 或難治患者在兩種狀況下的建議選擇。治療即使在高齡患者中也有良好的耐受性，但是這些患者的 bendamustine (普癌汰) 劑量可能必須降低，腎臟受損的患者也是如此。在大多數 WM 患者中，四至六個週期的 Benda-R 通常就足以達成適當的反應。

應考慮針對接受 Benda-R 治療的患者採取預防肺囊蟲肺炎的措施，且在任何療法中使用 bendamustine (普癌汰) 可能造成 IgA 和 IgG 濃度降低，從而提高感染的風險。患者指出靜脈注射處因 bendamustine (普癌汰) 而出現紅腫、疼痛和腫脹的情形，應於每次注射期間及注射之後監控此副作用。雖然

沒有明確的長期資料指出 bendamustine (普癌汰) 具有幹細胞毒性或轉型為侵犯性淋巴瘤的高風險，但是針對考慮收穫幹細胞以進行自體移植的患者，以及過去接受過強度治療的患者，必須謹慎使用。

### 核苷類似物在 WM 中的使用

嘌呤核苷類似物可以模擬數種正常的 DNA 建構材料，一旦混入快速分裂的癌細胞 DNA 之中，就會停止其複製。在 WM 患者中最常用的嘌呤核苷類似物為 fludarabine (氟達拉濱) 和 cladribine (克拉屈濱)。嘌呤核苷類似物也出現在與其他藥物的各種合併用藥組合中，例如單株抗體。

嘌呤核苷類似物，尤其是在合併用藥療法中，可以提供臨床試驗患者 60-95% 的反應率，而且緩解效果經常能維持很久。沒有明確的跡象顯示 fludarabine (氟達拉濱) 或 cladribine (克拉屈濱) 在 WM 的治療上優於另一方，但大多數醫師傾向於使用自己比較熟悉的藥物。

在核苷類似物治療後，白血球會顯著減少 (尤其是中性球和 T 細胞)，且 IgA 和 IgG 濃度也會下降，可能使患者更容易遭受感染。帶狀疱疹的感染爆發很常見；因此強烈建議在核苷類似物治療期間，以及治療之後

很長的期間內，使用抗病毒療法。同樣建議使用抗生素療法，以預防細菌感染，尤其是**肺囊蟲肺炎**。

研究報告顯示，在使用核苷類似物治療的 WM 患者中，骨髓異常增生和急性白血病的發生率增加，疾病轉型為侵犯性淋巴瘤的發生率也會增加。由於風險會高達 8-15%，因此強烈建議限制 WM 患者使用這些藥物。此藥物在 NCCN® 指南或 IWMM 共識小組治療建議中並非第一線或復發療法的優先療法。

### **fludarabine (Fludara , 氟達拉濱)**

fludarabine (氟達拉濱) 通常以靜脈方式給藥，在三或四週的週期中，連續給藥四或五天。fludarabine (氟達拉濱) 也可以口服給藥，較常見於美國以外的國家。週期數是依患者的反應而決定；但是如前文所述，鑒於核苷類似物長期毒性資訊，治療中已經在嘗試盡量減少患者接受的週期數。使用 fludarabine (氟達拉濱) 時，常可看到延遲最大治療反應的情況；患者的 IgM 在治療結束後持續下降 6-12 個月的情況並不少見。

在某些研究中，單獨使用 fludarabine (氟達拉濱)，fludarabine (氟達拉濱) 和 rituximab (利妥昔單抗) (FR 療法)，以及 fludarabine (氟達拉濱)、cyclophosphamide (環磷醯胺) 和 rituximab (利妥昔單抗) (FCR) 組合，是有效的第一線和復發療法，都具有高反應率，且無惡化存活期的中位數超過 50 個月。用過其他毒性較低療法但失敗的年紀稍長並適合的 WM 患者，可以考慮基於 fludarabine (氟達拉濱) 的治療。如果患者符合自體幹細胞移植的資格，則應該在給予 fludarabine (氟達拉濱) 之前採集幹細胞。欲瞭解關於幹細胞移植的更多資料，請在 IWMMF 網站閱讀另一份單獨的說明資料：[IWMMF 與附屬機構刊物](#)。

### **cladribine (2CdA 或 Leustatin)**

cladribine (克拉屈濱) 通常以靜脈注射的方式連續注射五天，可單獨使用，也可與 rituximab (利妥昔單抗) 合併使用來治療 WM。也可以透過讓患者配戴連續幫浦，以七天療程的方式給藥。治療通常包含兩到四個或是更多這樣的週期，彼此相隔四週。毒性如同 fludarabine (氟達拉濱)，目前的實務療法傾向於將週期數限制在個體患者需要的最低數量。

### **致謝**

IWMMF 感謝華氏巨球蛋白血症國際研討會 (IWMM) 和美國國家癌症資訊網 (NCCN®) 在所發表之治療指引 (即本文中討論者) 中的重大貢獻。IWMMF 還要感謝麻薩諸塞州波士頓丹娜-法伯癌症研究所的 Jorge J. Castillo, MD 為本文進行了醫學審查。

### **關於 IWMMF**

國際華氏巨球蛋白血症基金會 (IWMMF, International Waldenström's Macroglobulinemia Foundation) 是由

患者創立、志願者主導的非營利 501(c)(3) 組織，其重大願景是「沒有 WM 的世界」，其使命是「支援並教育罹患 WM 的所有人，並推動治療研究。」

欲瞭解更多有關華氏巨球蛋白血症的資訊，  
以及 IWMF 及其附屬組織提供的服務和支援，可以在我們的網站上找到：  
[www.iwmf.com](http://www.iwmf.com)。

IWMF 依靠捐款延續其使命，我們歡迎您的支援。基金會營運辦事處設於 6144 Clark Center Ave.,

Sarasota, FL 34238。您可致電 +1 941-927-4963，傳真 +1 941-927-4467，或寄電子郵件到  
[info@iwmf.com](mailto:info@iwmf.com) 與辦事處聯絡。

資金由 **AbbVie** 旗下公司 **Pharmacyclics** 以及 **Janssen Biotech, Inc.** 的非限制性教育贊助金提供。



本文中呈現的資訊僅供教育用途使用。其用意並非取代專業醫療建議。患者若使用文中提供的資訊，應與擁有 WM 治療經驗的專業醫療專科醫師進行完整的諮商，並接受其醫療照護。我們不鼓勵患者在未告知自己專科醫師的情況下，使用本文中包含的任何資訊。

版權所有 International Waldenström's Macroglobulinemia Foundation

2021 年 8 月更新