

華氏巨球蛋白血症

治療選擇指南：

生物療法 –
單株抗體

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。IWMF 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。)
- 竇內症候群 (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 (IWWM, 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。

單株抗體在 WM 中的使用

單株抗體療法以在實驗室中經過仔細的工程程序製成的生物分子為基礎，該分子可以連接到細胞表面 (例如癌細胞) 上的特定受體。單株抗體能夠模仿身體自然產生的抗體，這種抗體作為免疫系統的組成部份，會對細菌、病毒、寄生蟲造成的感染以及疫苗作出反應。

在單株抗體附著到細胞上時，就會讓細胞在自身免疫系統看來「能見度」更高，藉此讓免疫系統能夠殺死該細胞。單株抗體也可以和放射性顆粒、化學治療分子或毒素結合，將這些能殺死細胞的物質直接送到癌細胞，同時減少對非單株抗體目標的正常健康細胞的傷害。

第一個單株抗體是從小鼠體內研製而成，但壽命太短，而且和人類的免疫系統相容性不太好。目前使用的單株抗體有嵌合式 (小鼠和人類抗體的組合，其中大約 65% 屬於人類)、人類化 (95% 屬於人類的組合) 或完全人類化等種類。所有的單株抗體療法都使用 IgG 型的抗體。

大多數單株抗體經靜脈注射注入體內，但現在有少數單株抗體採皮下注射方式。一般來說，單株抗體引起的副作用比傳統的化學治療藥物少，因為它們的目標比較集中。一般來說，最常見的副作用會發生在第一次以靜脈注射的方式給予藥物時，後續注射的耐受性通常會比較好。注射反應症狀可能包括頭痛、發燒、發冷、潮紅、噁心和暈眩。更嚴重的過敏症狀包括蕁麻疹、胸悶、呼吸困難，以及臉部、嘴唇、舌頭或喉嚨腫脹。為了將反應降到最小，使用 **acetaminophen** (乙醯胺酚)、抗組織胺藥物，有時也可使用皮質類固醇作為治療前給藥，是一種標準的做法。如果在注射期間出現反應，可以調整給藥速率，也可以給予更多治療前藥物，以抒解症狀。

rituximab (Rituxan 或 Mabthera, 利妥昔單抗)

rituximab (利妥昔單抗) 在 1998 年成為第一種受 FDA 核准的單株抗體，用於治療非霍奇金氏淋巴瘤的復發。此藥物能以「仿單標示外使用」的方式來用於治療 WM，現在則經常作為單一藥物療法以及合併藥物療法使用，以及作為第一線和復發/頑固性疾病治療的維持療法。rituximab (利妥昔單抗) 的目標為 B 細胞上的 CD20 表面抗原。

目前已研究過 WM 的兩種 rituximab (利妥昔單抗) 單一藥物療法時間表：標準時間表，每週給藥一次，注射 375 mg/m²，為期四週；以及延長時間表，有反應的患者在 12-16 週中，多接受四次每週一次的注射。報告指出反應率變化介於 25-45%。

FDA 最近針對幾種血癌核准以皮下注射方式注射 rituximab (利妥昔單抗)，也能以「仿單標示外使用」的方式來用於治療 WM，但尚未針對 WM 患者進行特定研究。皮下配方稱為 Rituxan Hycela，是以注射 5-7 分鐘的方式給予，而非傳統上需耗時數小時的靜脈注射方式。該核准令規定，僅在患者接受過至少一次的 rituximab (利妥昔單抗) 靜脈注射治療後，方可選用皮下注射方法。在臨床試驗中，皮下配方的效果與靜脈注射 rituximab (利妥昔單抗) 相同，皮下注射方式除了靜脈注射中所見的副作用之外，還包括皮疹、起水泡及皮膚剝落等皮膚問題。

大約有 50% 接受 rituximab (利妥昔單抗) 治療的 WM 患者經歷了血清中 IgM 濃度的短暫增加 (大於 25%)，稱為 IgM 「復發」現象。這種復發可能會導致出現症狀的高黏稠血症，以及與 IgM 相關病變的惡化。復發的情況大多發生在治療後的 2-4 個月之間，這與治療失敗的風險是否會提高無關，醫師應該要小心，不要將復發解讀為缺乏反應，甚至疾病惡化。

為避免復發的併發症，罹患有症狀高黏稠血症或血清 IgM 濃度大於 4,000 mg/dL 的患者應盡量避免單一藥物療法 rituximab (利妥昔單抗)。如果在採用單一藥物療法或合併用藥療法期間可能發生嚴重的 IgM 復發，則在採用療法之前應考慮血漿清除術來降低 IgM 濃度，在第一或二個合併用藥療法週期期間先避免使用 rituximab (利妥昔單抗)，直到 IgM 下降到較安全的濃度為止。

在罕見的情況下，患者可能會無法耐受 rituximab (利妥昔單抗)，這表示他們的注射反應症更嚴重，造成療法變得得不安全。針對這類患者，應嘗試採用較低的輸注速率，或考慮採用其他藥物。

使用 rituximab (利妥昔單抗) 有觀察到遲發性中性球減少症 (中性白血球數目減少)，其中大多是在與化學治療合併使用時出現。其背後的機制目前尚未充分了解。另外也觀察到 B 型肝炎病毒的活化，建議篩檢是否曾經接觸 B 型肝炎。在治療期間和治療後數個月中，B 型肝炎帶原者應該受到嚴密監控，查看有無臨床和實驗室的活躍感染徵兆及症狀。

rituximab (利妥昔單抗) 會與烷基化藥物、核苷類似物、蛋白酶體抑制劑和 B 細胞訊息傳導路徑標靶治療合併使用。對第一線和復發/頑固性 WM 來說，這幾乎是每一種合併療法的一部分。

歐洲及美國已核准 rituximab (利妥昔單抗) 的生技仿製藥。生技仿製藥是一種極其相似的生技產品，且臨床上與現有已核准參考藥品沒有有意義的差異。由於 rituximab (利妥昔單抗) 具有專利保護，且類似藥物已失效，因而研發生技仿製藥來提供更多治療選擇，以提高藥物治療的可及性，並透過競爭降低健康照護的成本。儘管一般認為 rituximab (利妥昔單抗) 生技仿製藥與原始產品相同，且能以「仿單標示外使用」的方式來用於治療 WM，但尚未針對 WM 患者進行特定研究。

儘管 rituximab (利妥昔單抗) 維持療法已廣泛在其他血癌中進行研究，但其在治療 WM 中的角色仍存在一些爭論。維持療法是在初始治療療程 (通常為包含 rituximab (利妥昔單抗) 的合併用藥療法) 出現反應之後，所進行的延長

治療。其使用的理論基礎是延長疾病發生惡化之前的時間。

WM 維持療法並沒有標準化的 rituximab (利妥昔單抗) 給藥時間表；在臨床實務中，已經從每兩到三個月每週給藥一次改變為每六個月每週給藥四次。維持期間通常為兩年。

在 218 位 WM 患者的 rituximab (利妥昔單抗) 維持療法的隨機第 3 期試驗使用了 bendamustine (普癌汰) 和 rituximab (利妥昔單抗) 做為第一線療法。對治療至少達到部分反應的患者會隨機指派為兩年每兩個月給予 rituximab (利妥昔單抗) 維持療法或是指派為觀察組 (無維持療法)。維持療法組的疾病無惡化存活期中位數為 101 個月，而觀察組為 83 個月；不過，這個差異在統計上並不顯著。這兩組中皆尚未達到中位整體存活期。目前，IWMM 共識小組的意見是，並不建議對接受過化學免疫療法之後達到部分反應或更佳結果的 WM 患者採用 rituximab (利妥昔單抗) 維持療法。此建議以長期使用 rituximab (利妥昔單抗) 的風險與效益為基礎，長期使用 rituximab (利妥昔單抗) 可能造成維持療法導致的 B 細胞持續降低引起的感染風險增加。

ofatumumab (Arzerra, 奧法木單抗)

ofatumumab (奧法木單抗) 是完全屬於人類的單株抗體，其目標為 CD20 表面抗原上與 rituximab (利妥昔單抗) 目標不同的區域。儘管會產生類似 rituximab (利妥昔單抗) 的注射反應，但仍建議對無法耐受 rituximab (利妥昔單抗) 的患者使用此療法。無法耐受 rituximab (利妥昔單抗) 的患者，應考慮使用測試劑量的 ofatumumab (奧法木單抗) 加上適當的治療前藥物。使用 ofatumumab (奧法木單抗) 有 IgM 復發的風險，如果患者出現 IgM 濃度顯著較高，也必須考慮和使用 rituximab (利妥昔單抗) 時類似的注意事項。

obinutuzumab (Gazyva, 奧濱尤妥珠單抗)

obinutuzumab (奧濱尤妥珠單抗) 是一種人類化抗 CD20 單株抗體，已獲准用於治療慢性淋巴性白血病和濾泡性淋巴瘤。尚未針對 WM 患者進行廣泛研究。

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 IWMMF 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.iwmmf.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 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