

華氏巨球蛋白血症

治療選擇指南：

蛋白酶體抑制劑

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。IWWMF 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。IWMF 網站 [IWMF 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。

蛋白酶體抑制劑在 WM 中的使用

蛋白酶體是大型的蛋白質複合物，存在於幾乎所有的細胞內部，其主要功能是使用酵素以化學方式將不需要或受損的蛋白質分解。分解這些蛋白質是一種正常、必要且井然有序的細胞程序。最常見的蛋白酶體結構類似木桶，四個蛋白質環的核心，圍繞著叫做中央孔洞的中心開口堆疊。核心的兩端被額外的蛋白質「蓋住」。一旦不需要或受損的蛋白質進入蛋白酶體的中央孔洞，就會被分解為肽鏈和胺基酸，也就是蛋白質的基本構成單位。這些胺基酸可以回收利用，用來製造新的蛋白質。

不妨把蛋白酶體想像成細胞的「垃圾處理機」，一旦以蛋白酶體抑制劑阻止這個正常程序，就會導致不需要或受損的蛋白質「垃圾」堆積，讓細胞「阻塞」，直到會干擾細胞複製和其他功能的程度，而導致細胞死亡。研究顯示癌細胞經常會更快速地累積蛋白質，因此比正常細胞更容易受到蛋白酶體抑制劑的作用影響。

Bortezomib (Velcade, 硼替佐米)

Bortezomib (Velcade, 硼替佐米) 是第一種蛋白酶體抑制劑，研製於 1995 年，並於 2003 年獲得 FDA 核准使用於頑固性多發性骨髓瘤的治療。在此之後，也獲得核准用於復發的被套細胞淋巴瘤，以及多發性骨髓瘤的第一線治療。這是在仿單標示外開立的處方，用於治療 WM。此後研發出或正在研發其他的蛋白酶體抑制劑可提升效力且易於給藥，並能夠降低副作用。

WM 療法最早期的 bortezomib (硼替佐米) 臨床試驗計畫，是在 23 名過去未接受過治療的患者中，每週以靜脈注射方式注射兩次，加上 dexamethasone (地塞米松)、rituximab (利妥昔單抗，簡稱 BDR)。整體反應率和重大反

應率分別為 96% 和 83%。60% 的患者在 4 個週期後，因為和治療相關的周邊神經病變而中斷治療。無惡化存活期的中位數為 66 個月。(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。)

針對第一線和復發/頑固性 WM 患者的 bortezomib (硼替佐米) 合併用藥療法的後續研究，每週以靜脈注射方式注射一次 bortezomib (硼替佐米)，並比較與每週以靜脈注射方式注射兩次 bortezomib (硼替佐米) 所產生的反應率。每週注射一次 bortezomib (硼替佐米) 的療法顯示較低的嚴重周邊神經病變率。

依據 NCCN® 治療指引，bortezomib (硼替佐米)、rituximab (利妥昔單抗) 和 dexamethasone (地塞米松) 合併用藥，是第一線和復發/頑固性 WM 的首選治療選擇之一。不過，針對已經存在神經病變的 WM 患者，必須謹慎使用 bortezomib (硼替佐米) 療法。無法耐受 rituximab (利妥昔單抗) 和/或 dexamethasone (地塞米松) 的患者，可以考慮單獨使用 bortezomib (硼替佐米)、bortezomib (硼替佐米) 合併 dexamethasone (地塞米松)，或是 bortezomib (硼替佐米) 合併 rituximab (利妥昔單抗) 作為替代療法。

因為神經病變是 bortezomib (硼替佐米) 治療的重大疑慮，每週皮下 (皮膚下方) 注射一次 bortezomib (硼替佐米) 是目前的首選給藥方式，根據多發性骨髓瘤患者研究結果指出，使用此方法能降低神經病變。目前正在針對 WM 患者的試驗中，評估將皮下注射 bortezomib (硼替佐米) 納入數種組合療法，這些組合療法包含 cyclophosphamide (環磷醯胺) 與 rituximab (利妥昔單抗)，或 Cyclophosphamide (環磷醯胺)、dexamethasone (地塞米松) 與 rituximab (利妥昔單抗)。

對於有出現症狀性高黏稠血症、症狀性冷凝球蛋白血症、症狀性冷凝集素症、澱粉樣變性病和腎臟受損的患者，血漿分離術後使用 bortezomib (硼替佐米) 治療對快速減少血清 IgM 濃度特別有幫助。另外一項 bortezomib (硼替佐米) 的優點，是它對骨髓幹細胞沒有毒性，因此可用於治療那些考慮以自體幹細胞移植做為未來選擇的患者。對多發性骨髓瘤患者的長期追蹤未顯示有繼發性惡性腫瘤的風險。

Bortezomib (硼替佐米) 治療與帶狀疱疹的高發病率有關，強烈建議在治療期間使用抗病毒的預防治療。Bortezomib (硼替佐米) 治療會降低 IgA 和 IgG 的正常濃度，在治療期間應加以嚴密監控。

carfilzomib (Kyprolis, 卡非佐米)

carfilzomib (卡非佐米) 是第二代的蛋白酶體抑制劑，在多發性骨髓瘤患者中表現出較低的神經病變風險。針對 31 名過去未接受過治療的 WM 患者在第 2 期試驗中評估此藥物時，是與 rituximab (利妥昔單抗) 和 dexamethasone (地塞米松) 合併使用 (CaRD 療法)。整體反應率為 87%，類似於 bortezomib (硼替佐米) 療法中所見的反应率，且不受 MYD88 L265P 突變狀態影響。報告指出 23% 的患者會產生 IgM 復發。並未觀察到顯著的神經病變。

carfilzomib (卡非佐米) 在多發性骨髓瘤患者中表現出較高的心血管疾病風險，且 WM 和心血管疾病 (特別是年齡在 65 歲以上) 的患者必須謹慎使用。

EMA (歐洲藥物管理局) 在 2015 年已批准 carfilzomib (卡非佐米) 用於治療多發性骨髓瘤。在美國，CaRD 療法雖不是 NCCN® 治療指引中的第一線首選療法，但是第一線治療的替代選項。強烈建議在治療期間使用抗病毒藥物的預防治療，以預防帶狀疱疹。carfilzomib (卡非佐米) 療法能降低 IgA 和 IgG 濃度，因此必須使用免疫球蛋白療法或停用 CaRD 治療。

Ixazomib (Ninlaro)

ixazomib (免瘤諾) 是比較新的口服給藥蛋白酶體抑制劑，獲得 FDA (食品和藥物管理局) 核准用於復發/頑固性多發性骨髓瘤的治療。已在 26 名過去未接受過治療的 WM 患者中進行 **ixazomib** (免瘤諾) 與 **dexamethasone** (地塞米松) 和 **rituximab** (利妥昔單抗) 合併用藥 (IDR 療法) 的第 2 期臨床試驗評估。所有受試者都產生 MYD88 L265P 突變，其中 58% 還產生 CXCR4 突變。產生 CXCR4 突變的患者出現較長的中位反應時間 (12 週與 8 週)。整體反應率為 96%，不受 CXCR4 突變狀態所影響。根據 CXCR4 突變狀態，無惡化存活期在統計上並未產生顯著差異。最常見的不良事件是輕微的胃腸道症狀和 **rituximab** (利妥昔單抗) 相關的注射反應。

在針對 59 名荷蘭、比利時及希臘的復發/頑固性 WM 患者進行的第 2 期試驗中，也評估了 IDR。第一劑的 **rituximab** (利妥昔單抗) 為靜脈注射，後續劑量則為皮下注射。整體反應率為 71%。16 名患者出現嚴重不良事件，主要為感染。16 名患者出現新發或惡化的周邊神經病變，其中的 10 名患者為可逆的。在此研究中，根據 CXCR4 突變狀態，無惡化存活期在統計上並未產生顯著差異，儘管 CXCR4 突變患者會出現無惡化存活期較短的趨勢。

EMA (歐洲藥物管理局) 在 2016 年已批准 **ixazomib** (免瘤諾) 用於治療多發性骨髓瘤。IDR 並不是 NCCN® 治療指引中的第一線首選療法，但是第一線治療的替代選項。如同其他的蛋白酶體抑制劑，強烈建議預防帶狀疱疹，並可能會發生 IgA 和 IgG 濃度降低。

致謝

IWMF 感謝華氏巨球蛋白血症國際研討會 (IWWM) 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。IWMF 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 IWMF

國際華氏巨球蛋白血症基金會 (IWMF, International Waldenstrom'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。

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。

本文中呈現的專業醫療內容的任何資訊



提供的資訊，應與擁有 WM 治療經驗之專科醫師的情況下，使用本文中包

版權所有© The International Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation

2021 年 8 月更新