

# 華氏巨球蛋白血症

治療選擇指南：

標靶治療：

**B** 細胞訊息傳導路徑



## 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。)
- 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

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 Waldenström'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。

## 標靶治療：B 細胞訊息傳導路徑

B 細胞為了生存和複製，必須依賴一系列透過細胞表面蛋白質進行的非常複雜的分子訊息傳遞，再以此訊息傳遞啟動細胞內部一系列的反應，讓細胞能夠執行其正常的功能。這樣的訊息傳遞級聯是惡性 B 細胞存活的必要條件，而且在許多情況下，數種訊息還會被惡性 B 細胞強化、抑制，或是開啟和關閉，使其能夠生存和成長。隨著研究人員更清楚展示出 WM 中的基因及其蛋白質表現，他們也開始明白這個疾病中所涉及的複雜途徑，並且研發出針對這些途徑中特定部分的療法，藉此干擾 WM 細胞的存活和生長。研究人員也發現，對特定標靶治療的反應可能取決於細胞的基因組成，例如，WM 細胞中 **MYD88** 和 **CXCR4** 基因的突變是否存在。

標靶治療在某些方面與傳統治療不同，這些差異對患者來說有很重要的意義。標靶治療比化學治療更能精準針對癌細胞。幾乎所有針對 B 細胞訊息傳導路徑的標靶治療都是每日口服藥物，也就是可以在家中使用。因此這些藥物使用起來更加方便，但是也代表患者必須遵循服藥時間和方式的醫囑。這些治療不會損害骨髓中的幹細胞，但是存在可能需要降低劑量或停用療法的副作用。這些治療可能為病情帶來顯而易見的改善，但看來只是減緩或停止癌細胞生長，而不是完全消滅癌症，這表示患者一旦開始這些療法，就必須持續使用，直到治療不再有效，或是副作用無法忍受為止。這代表著此療法和較早期療法有顯著的不同。過去的療法儘管未完全消滅癌症，通常是在一段有限期間以週期方式給藥，然後在患者達成緩解而顯著降低疾病負擔後中斷治療。

雖然這些標靶藥劑目前在臨床上是當作單一藥物療法為 WM 患者給藥，研究人員正在研究標靶藥劑是否可互相合併使用，或可與其他療法合併使用。普遍認為合併使用對於骨髓的清理效果較佳。若是如此，合併使用可允許患者長期脫離治療，不必無限期地服用標靶藥劑。

口服標靶藥物非常昂貴，不是所有的保險公司都會給付。並非所有國家/地區皆可提供藥物予患者使用。聯邦和州將要修改法規，使得 **Medicare**、**Medicaid** 和私人保險公司最終可能必須給付其費用，並達到與靜脈和注射藥物相同的程度，但是在目前，易獲得性及費用仍然是美國及各國癌症患者持續面對的問題。

## BTK 抑制劑 Ibrutinib (依魯替尼)

Ibrutinib (依魯替尼) 是 B 細胞訊息傳導路徑中一種稱為布魯頓氏酪氨酸激酶 (BTK, Bruton's tyrosine kinase) 的酵素的

抑制劑。在 WM 患者身上開始測試這種藥物，背後有很強的理論基礎，因為 BTK 是由突變基因 MYD88 L265P 過度活化，而這種突變可以在 90% 到 95% 的 WM 患者身上找到。被活化的 BTK 可以接著活化 B 細胞中一種叫做 NF kappa-B (核轉錄因子 kB) 的重要蛋白質，藉此增加 WM 細胞的存活期。Ibrutinib (依魯替尼) 在 2015 年由美國食品和藥物管理局 (FDA) 核准用於 WM，在當時成為第一種受到核准專門用於治療 WM 的藥物。此藥物隨後受到加拿大衛生部 (Health Canada) 和歐洲藥物管理局 (European Medicines Agency) 核准。

在 NCCN® 指南中，第一線和復發/頑固性 WM 治療的第 1 類 (優先療法) 包含了單獨使用 ibrutinib (依魯替尼) 及合併使用 ibrutinib (依魯替尼) 與 rituximab (利妥昔單抗)。WM 患者的標準 ibrutinib (依魯替尼) 劑量為每日 420 mg。

使 ibrutinib (依魯替尼) 獲得核准的臨床試驗是該藥物的第 2 期研究，該研究在 63 名出現症狀且之前接受過至少一次治療的 WM 患者中開展。出現反應的時間中位數為四週。整體反應率為 90.5%，重大反應率為 73%。等級 2 (中度) 以上的治療相關副作用包括中性球減少症 (中性白血球數目減少, 22%)、血小板過低 (14%)、療程後出血 (3%) 和使用魚油補充劑相關的鼻出血 (3%)，以及和心律不整相關的心房纖維顫動 (5%)。類似的結果也能在其他研究中觀察到。在將近 47 個月的中位長期追蹤之後，此研究更新報告指出整體反應率與主要反應率分別為 90.5% 和 79.4%。並未觀察到完全反應，但 30.2% 達到非常良好的部分反應

另一項第 2 期研究則針對未接受過治療且有症狀的 30 名 WM 患者評估 ibrutinib (依魯替尼) 的療效。整體反應率為 100%，重大反應率為 83%。此研究提出的副作用包括關節痛、瘀青、中性球減少症、上呼吸道感染、尿道感染、心房纖維顫動及高血壓。

整體來說，WM 患者對於 ibrutinib (依魯替尼) 治療的耐受良好。病患指出有皮疹和皮膚與指甲有異的狀況。目前觀察到新發或惡化的高血壓 (血壓高)。並說明了血小板凝集效應及產生的出血併發症。需要抗凝血劑或抑制血小板功能的藥物產品的患者，如果使用 ibrutinib (依魯替尼)，可能會增加出血的風險，如果使用抗凝血劑治療，應該要特別小心。後天性類血友病 (von Willebrand disease) 是一種出血疾病，可能會在 IgM 濃度過高時發生。建議在開始使用 ibrutinib (依魯替尼) 之前，考慮為有出血病史的 WM 患者進行類血友病活性檢驗。在某些病例中，ibrutinib (依魯替尼) 劑量降低有助於緩解其部分的副作用。

在 112 名使用 ibrutinib (依魯替尼) 的 WM 患者中，第一、二和三年的心房纖維顫動累積風險分別為 5.4%、7.1% 和 8.9%。過去曾有心房纖維顫動病史的患者，相較於沒有這類病史的患者，復發時間會比較短。幾乎所有發展出心房纖維顫動的患者，都能夠在心臟科介入治療和/或 ibrutinib (依魯替尼) 劑量降低後，繼續使用 ibrutinib (依魯替尼) 治療。雖然抗凝血並非使用 ibrutinib (依魯替尼) 的禁忌症，但對於已經存在症狀而需要抗凝血劑治療的患者，應該考慮替代治療選擇。應嚴密監控患者是否發生出血，而需要抗凝血的患者通常優先採用直接口服抗凝血劑 (例如 apixaban 和 rivaroxaban) 而非 Warfarin (脈化寧)。

MYD88 和 CXCR4 突變都可以影響對於 ibrutinib (依魯替尼) 的整體和重大反應率。相較於體內存在 MYD88 突變的患者，體內存在野生型 (無突變) MYD88 的 WM 患者的整體反應率較低，而且沒有重大反應。相較於體內無 CXCR4 突變的 WM 患者，體內存在 CXCR4 突變的 WM 患者 (特別是稱為「無意義」CXCR4 突變的患者) 對 ibrutinib (依魯替尼) 的整體反應率比較低，重大反應比較少，且有延遲反應。「無意義」突變包含 DNA 基因編碼中引入「停止」訊號的變化。製造出新的 CXCR4 蛋白質時，蛋白質會受到截斷，造成不完整的蛋白質。「無意義」突變後續的蛋白質部分會全部缺失。這與「框移」突變不同，「框移」突變是導致讀取 DNA 的方式發生改變的基因突變造成的。(NCCN® 和 IWMM) 建議使用 AS-PCR (等位基因專一性聚合酶連鎖反應) 或其他

專門的 PCR 技術測試骨髓有無 MYD88 L265P 突變這樣的做法，應該成為新確診患者的診斷檢查中不可或缺的一部分，體內存在不明 MYD88 與 CXCR4 突變狀態的患者，在使用 ibrutinib (依魯替尼) 療法前應該測試 MYD88 與 CXCR4 有無突變，因為 MYD88 和 CXCR4 突變的狀態可能會影響疾病反應。

除非出現不可接受的毒性或疾病惡化，否則除了因手術和侵入性牙齒療程而暫時停用以外，ibrutinib (依魯替尼) 的使用不應中斷。如果 ibrutinib (依魯替尼) 暫時停用，可能會發生血清 IgM 增加和血紅素減少，這不一定代表治療失敗。患者可能會產生戒斷症狀 (例如疲倦、發燒或夜間盜汗)，可在停用 ibrutinib (依魯替尼) 期間透過口服 prednisone (潑尼松) (10 mg，每日兩次) 來治療。目前針對手術療程中停用 ibrutinib (依魯替尼) 的建議取決於療程的侵入性，通常會有前後 3-5 天的差異。

在因疾病惡化或毒性無法接受而停用 ibrutinib (依魯替尼) 的患者中，有 50% 在停用後四週會出現 IgM 回升。由於疾病可能會快速開始惡化，因此建議務必進行後續治療，並且在完全停用 ibrutinib (依魯替尼) 之前，請考慮使用 ibrutinib (依魯替尼) 合併下一線的治療一到兩週時間以做為銜接療程。

美國食品和藥物管理局和歐洲藥物管理局於 2018 年核准針對 WM 合併使用 ibrutinib (依魯替尼) 與單株抗體 rituximab (Rituxan，利妥昔單抗)。這項核准是根據第 3 期 INNOVATE 臨床試驗，當中指出與安慰劑和 rituximab (利妥昔單抗) 相比，合併 ibrutinib (依魯替尼) 與 rituximab (利妥昔單抗) 表現出較快的反應時間、較高的反應率，且無惡化存活期更為改善。不過，由於未針對使用 ibrutinib (依魯替尼) 與安慰劑組進行研究，使得各界不斷辯論單一藥物 ibrutinib (依魯替尼) 與這項合併的好處。

Ibrutinib (依魯替尼) 顯示會穿透中樞神經系統 (大腦和脊髓)。研究顯示 ibrutinib (依魯替尼) 對於具有賓內症候群 (BNS) (WM 細胞的淋巴漿細胞會入侵中樞神經系統) 罕見神經併發症的 WM 患者的治療效果顯著。一項回溯性研究針對在 28 名具有 BNS 的患者中使用 ibrutinib (依魯替尼) 進行評估；大約半數的患者每日服用 560 mg 的 ibrutinib (依魯替尼)，而半數患者服用 420 mg 的標準劑量。在開始治療後三個月內，85% 每日服用 560 mg 的患者呈現症狀性改善。2 年無事件存活期 (未發生與疾病惡化相關其他症狀發展的存活期) 為 80%。

有 WM 患者出現對 ibrutinib (依魯替尼) 的抗藥性，特別是經過數年治療之後。其中一種抗藥性機制為 BTK 基因突變，這會造成 BTK 蛋白質的一種胺基酸改變。這稱為 C481S 突變，其中位於 481 的半胱胺酸會改變成絲胺酸。其他造成 ibrutinib (依魯替尼) 抗藥性的原因尚在研究中。

許多 ibrutinib (依魯替尼) 的副作用產生原因是其不但會抑制所需目標 BTK，還會不特定地抑制數個其他類似的細胞蛋白質 (稱為激酶)。這些所謂的脫靶效應可能會造成一些 ibrutinib (依魯替尼) 所產生的不良影響。研究人員仍在努力研發新一代更精準的 BTK 抑制劑，以改善反應率、減少 ibrutinib (依魯替尼) 所產生的一些副作用，並克服抗藥性。

### BTK 抑制劑 acalabrutinib (阿卡拉布替尼，Calquence)

Acalabrutinib (阿卡拉布替尼) 是第二代 BTK 抑制劑，旨在更精準抑制 BTK，同時減少抑制其他激酶來降低副作用。這項標靶治療在針對 106 名 WM 患者的研究第 2 期中進行評估，這些患者中有 14 名未經治療，而有 92 名曾接受過治療。在中位追蹤 27 個月中，acalabrutinib (阿卡拉布替尼) 在兩組患者中表現出 93% 的整體反應率，未經治療患者的主要反應率為 79%，而曾接受過治療患者的主要反應率為 80%。常見的不良事件包括頭痛、腹瀉、瘀青、疲倦、噁心和肌肉疼痛。第 3 級以上的最嚴重不良事件包括中性球減少症和下呼吸道感染。出現心房纖維顫動患者的比例為 5%。WM 患者的一般劑量為每日兩次 100 mg。

Acalabrutinib (阿卡拉布替尼) 已獲准用於治療慢性淋巴性白血病 (CLL)、小淋巴球性淋巴瘤 (SLL) 和被套細胞淋

巴瘤。此藥物未核准用於 WM，但能以「仿單標示外使用」的方式使用。雖然此藥物在 NCCN® 指南中並非優先療法，但已列為其中一種適用於已接受治療 WM 患者的其他建議療法。Acalabrutinib (阿卡拉布替尼) 如同 ibrutinib (依魯替尼)，依靠結合 BTK 的 481 胺基酸半胱胺酸。因此，如果對 ibrutinib (依魯替尼) 的抗藥性是根據 BTK C481S 突變引起，也有可能對 acalabrutinib (阿卡拉布替尼) 產生抗藥性。

## BTK 抑制劑 zanubrutinib (澤布替尼, Brukinsa)

zanubrutinib (澤布替尼) 是另一種第二代 BTK 抑制劑，旨在更選擇性抑制 BTK，同時減少抑制其他激酶來降低副作用。

第 1/2 期臨床試驗探討在 77 名 WM 患者中使用 zanubrutinib (澤布替尼)，其中 24 名患者未經治療，以及 53 名患者曾接受過治療。在中位追蹤 36 個月中，zanubrutinib (澤布替尼) 表現出 96% 的整體反應率，以及 82% 的主要反應率。所觀察到的不良事件為輕度瘀青或出血，以及 5% 機率的心房纖維顫動。

在一項較近期的第 3 期研究中，針對有症狀的 WM 患者比較了 zanubrutinib (澤布替尼) 與 ibrutinib (依魯替尼)。雖然較使用 ibrutinib (依魯替尼，19%) 的患者，使用 zanubrutinib (澤布替尼，28%) 的患者有非常好的部分反應，但這項結果在統計上並不顯著。zanubrutinib (澤布替尼) 比 ibrutinib (依魯替尼) 表現出較低的心房纖維顫動率 (2% 比 15%)。使用 zanubrutinib (澤布替尼) 的患者比使用 ibrutinib (依魯替尼) 的患者較少出現多種其他副作用，例如肌肉痙攣、瘀血、腹瀉、周邊水腫 (腿部腫脹)，並且使用 zanubrutinib (澤布替尼) 的患者比使用 ibrutinib (依魯替尼) 的患者較少出現肺炎。另一方面，zanubrutinib (澤布替尼) 出現中性球減少症 (血液中中性白血球數目減少) 的機率比 ibrutinib (依魯替尼) 更高 (29% 比 13%)，但未見到感染 (發生中性球減少症時預期會發生) 增加。此研究的另一組評估了未出現 MYD88 L265P 突變的 WM 患者，並發現 zanubrutinib (澤布替尼) 能夠引發這些患者的反應，整體反應率為 77%。

WM 的 zanubrutinib (澤布替尼) 給藥劑量為每日兩次 160 mg。本治療選項指南於 2021 年 11 月更新時，zanubrutinib (澤布替尼) 已獲得美國食品和藥物管理局 (FDA)、加拿大衛生部及澳洲核准，可用於治療 WM 患者，並獲中國國家藥品監督管理局 (NMPA) 有條件核准，可用於治療復發或頑固性 WM。歐洲藥物管理局 (European Medicines Agency) 則准許已接受過至少一種第一線治療且不適合化學免疫療法的 WM 患者使用 zanubrutinib (澤布替尼)。Zanubrutinib (澤布替尼) 已經加入美國國家癌症資訊網 (NCCN®) 指南，做為過去未接受過治療以及發生復發疾病患者的第 1 類 (優先) 療法。

Zanubrutinib (澤布替尼) 如同 acalabrutinib (阿卡拉布替尼) 和 ibrutinib (依魯替尼)，也依靠 BTK 的 481 半胱胺酸。因此，如果對 ibrutinib (依魯替尼) 的抗藥性是根據 BTK C481S 突變引起，則也會對 zanubrutinib (澤布替尼) 產生抗藥性。

## 其他 BTK 抑制劑

目前正在研發多種其他 BTK 抑制劑。在 27 名 WM 患者 (未經治療和曾接受過治療) 中，對每日一次劑量 480 mg 的 Tirabrutinib (Velebru) 進行評估。未經治療患者的整體反應率為 94% 以及主要反應率為 78%，而曾接受過治療患者的整體反應率為 100% 以及主要反應率為 89%。報告指出 41% 的患者會出現皮疹，並指出 7% 的患者會出現嚴重中性球減少症。

由於使用 ibrutinib (依魯替尼) 的患者可能會產生 BTK 的突變並造成治療抗藥性，因此目前正在評估以不同方式合併 BTK 的第三代 BTK 抑制劑。這些抑制劑包括 ARQ 531 和 pirtobrutinib (LOXO-305)，兩者皆在針對使用

ibrutinib (依魯替尼) 期間疾病惡化的 WM 患者進行臨床試驗。

## BCL-2 抑制劑 venetoclax (維奈托克, Venclexta 或 Venclyxta)

Venetoclax (維奈托克) 是一種 BCL-2 (B 細胞淋巴瘤 2) 抑制劑，屬於可調節細胞凋亡的 BH3 蛋白質家族的一份子。BCL-2 會抑制正常的細胞凋亡，造成細胞延長生存期。如果癌細胞過度表現 BCL-2，癌細胞延長存活期會造成癌細胞群體擴大。美國已經核准 venetoclax (維奈托克) 做為 CLL 和 SLL 的療法。在復發/頑固性 WM 的第 2 期試驗中已經針對 venetoclax (維奈托克) 進行研究，顯示有良好的中期結果，其整體反應率為 90% 以及主要反應率為 83%。第 3 級以上的不良事件包括中性球減少症、貧血和腹瀉。

venetoclax (維奈托克) 劑量在某種程度上並不常見，因為在一開始治療時，必須在數週期間從低劑量增加至較高劑量，以避免發生稱為腫瘤溶解症候群的不良事件。腫瘤溶解症候群 (TLS) 是在大量癌細胞快速死亡時所發生的一種情況。死亡的細胞會釋放出大量的鉀、磷酸鹽和尿酸進入血液，從而造成心臟或腎臟的問題、導致腎衰竭，並且危及生命。在 WM 患者的第 2 期試驗中，僅報告一個 TLS 事件，該事件是根據病症的實驗室證據；並未發生任何 TLS 的臨床症狀。為了協助預防 TLS，建議患者接受別嘌醇藥物的預防性治療，並在 venetoclax (維奈托克) 劑量增加期間補充大量水分。此試驗中劑量增加後的劑量為每日一次 800 mg。

根據在 CLL 患者合併使用 ibrutinib (依魯替尼) 與 venetoclax (維奈托克) 所見到的好結果，已經開始進行第 2 期研究，該研究在治療有 MYD88 突變的未經治療 WM 患者中使用此用藥組合。這兩種藥物皆給藥超過兩年，並且進行四年的追蹤。期望的治療效果為此用藥組合將會消滅骨髓中絕大部分的惡性細胞，並帶來可讓患者延長治療暫停時間的治療反應。

目前正在研發第二代 BCL-2 抑制劑，以及目標為額外 BH3 蛋白質的其他藥物。

## PI3K/AKT/mTOR 途徑抑制劑 everolimus (癌伏妥, Afinitor)

Everolimus (癌伏妥) 能夠阻斷 mTOR，這是 PI3K/AKT/mTOR 途徑中一種促進細胞生長和存活的蛋白質。此途徑會發生在多種細胞類型中 (包括 B 細胞)，因此會用來治療實質固態瘤以及 B 細胞癌症。B 細胞癌症中 PI3K 抑制劑的效果似乎是由干擾癌細胞在腫瘤微環境中回應訊息傳導的能力所引起。

以 60 名復發/頑固性 WM 患者進行的第 2 期 everolimus (癌伏妥) 試驗中，報告指出部分反應率為 50%，重大反應率為 23%。毒性包括第 3-4 級 (嚴重) 貧血 (27%)、白血球減少症 (22%)、血小板過低 (20%)、腹瀉 (5%)、疲倦 (8%) 和肺炎 (5%)。在未接受過治療且有症狀的 WM 患者中，整體和重大反應率分別為 72% 和 60%。血清 IgM 濃度和骨髓反應之間的分歧 (不一致) 很常見，這就造成反應評估上的困難。嘴部疼痛經常發生 (8%)，口腔 dexamethasone (地塞米松) 漱口水溶液有助於舒緩。

建議使用 everolimus (癌伏妥) 做為復發/頑固性 WM 的療法選擇，但由於與其相關的毒性 (請參閱上方)，everolimus (癌伏妥) 最適合使用其他耐受性更佳的療法治療而無反應或是三線以後疾病惡化的患者考慮使用。序列骨髓切片或許有助於釐清對於 everolimus (癌伏妥) 的疾病反應。在美國，此藥物目前可讓 WM 患者用於仿單標示適應症外的治療，但是在許多其他國家/地區中，無法供 WM 患者使用。

## 其他 PI3K/AKT/mTOR 途徑抑制劑

在 PI3K/AKT/mTOR 途徑內，有 mTOR 以外可作為目標的成分，可降低癌細胞生長和存活。

此途徑中所發展出的其中一個較早期抑制劑為 Idelalisib (艾代拉里斯, Zydelig)，是以酵素 PI3K 激酶為目標。



Idelalisib (艾代拉里斯) 經過 FDA 核准用於 CLL、復發濾泡性淋巴瘤和復發 SLL。此藥物在 10 名曾經接受治療的 WM 患者的第 1/2 期研究中進行評估，並且表現出 80% 的整體回應率。最常見的第 3 級以上不良事件包括中性球減少症、貧血和肝臟毒性。另一項 30 名曾經接受治療 WM 患者的第 2 期研究因肝臟毒性而提前終止。

目前已經研發較新穎的 PI3K 抑制劑，可降低 Idelalisib (艾代拉里斯) 表現出的毒性。這些抑制劑包括 copanlisib (Aliqopa)、duvelisib (Copiktra) 和 umbralisib (Ukoniq)。這些較新穎的抑制劑已經過 FDA 核准用於 CLL 和/或多種非霍奇金氏淋巴瘤，在 WM 中的研究也顯示令人振奮的結果；不過，目前在 NCCN® 指南或 IWWM 共識小組對 WM 患者的建議中並未包含任何一項。

## 致謝

IWWM 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。IWWM 還要感謝麻薩諸塞州波士頓丹娜-法伯癌症研究所的 Shayna Sarosiek, MD 為本文進行了醫學審查。

## 關於 IWWMF

國際華氏巨球蛋白血症基金會 (IWWMF, 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 IWWMF 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](http://www.iwmmf.com)。

IWWMF 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@iwmmf.com](mailto:info@iwmmf.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詢，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© The International Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation

2021 年 12 月