

# 華氏巨球蛋白血症

## 問題與解答



# Waldenstrom's Macroglobulinemia

## Questions and Answers

### 華氏巨球蛋白血症 問題與解答

2010 年修訂 蓋-舍伍德和 蘇海

2014 年修訂 蘇海

2017 年修訂 蘇海和琳達·尼爾森



## 國際華氏巨球蛋白血症基金會 希望，推廣，支持，研究

### 國際華氏巨球蛋白血症基金會的願景宣言

在致力研究治癒療法的同時，給予每一位華氏巨球蛋白血症病友支持。

### 國際華氏巨球蛋白血症基金會的使命宣言

提供華氏巨球蛋白血症社群以及對此病症有興趣者之間的互助與鼓勵。

提供病友關切的相關資訊和教育課程。

促進並支持相關研究，以尋找更佳的治療、及最終達到治癒的方法。

由國際華氏巨球蛋白血症基金會(IWMF)出版

資料由 IWMF 免費提供。敬請考慮加入或支持 IWMF 讓我們可以繼續提供這樣的資源並支持病友服務與研究。您可以透過我們的網頁加入或支持我們。我們的網址是 [www.iwmf.com](http://www.iwmf.com)。您也可以將您的貢獻郵寄到下列地址：

IWMF Business Office  
6144 Clark Center Ave.  
Sarasota, FL 34238

IWMF 是一個免稅非營利組織。聯邦編號 Fed ID #54-1784426

2017 年 修訂

這本小冊的出版是由 Idera 製藥的教育基金所贊助



## 前言

這本 2017 年版的問題與解答是由國際華氏巨球蛋白血症基金會 (IWMF)所出版。IWMF 是 Arnold Smokler 於 1994 年所創立的非營利組織。IWMF 創立是為了提供華氏巨球蛋白血症社群與對此症有興趣者相互支持與鼓勵，提供病友所關切的資訊及教育課程，以及促進與支持使療效更好的研究，最終達到完全治癒。

“問題與解答”的第一版是在 2003 年 8 月出版。初版由瑪麗安富特(Mary Ann Foote)博士協助撰寫。國際華氏巨球蛋白血症基金會感謝大衛阿古斯(Davis Agus)醫師，莫爾格茨(Morie Gertz) 醫師，羅伯特凱爾(Robert Kyle)醫師，以及阿郎沙文 (Alan Saven) 醫師協助審閱初版，和 羅伯特凱爾醫師 審查隨後的幾個修訂。這本小冊子分別於 2010，2014 及 2017 修訂。

中文版翻譯：台灣高雄榮民總醫院病理檢驗部：劉宏為醫師，何思蓓醫師，李懷寶醫師，吳長哲醫師，林榮嘉醫師，義大醫院病理科莊豪文醫師。校閱：台灣高雄榮民總醫院病理檢驗部 王志生醫師。

版權所有：IWMF, 2003, 2010, 2014, 2017

修訂 2010 年

修訂 2014 年

修訂 2017 年

## 目錄

引言.....	1
什麼是華氏巨球蛋白血症?.....	1
什麼是血球? 血球在華氏巨球蛋白血症有什麼變化?.....	2
華氏巨球蛋白血症罹病率是多少?.....	5
華氏巨球蛋白血症預後如何?.....	5
有沒有任何已知會造成華氏巨球蛋白血症的危險因子?.....	6
有哪些症候和症狀?.....	8
華氏巨球蛋白血症如何診斷及監測?.....	11
華氏巨球蛋白血症如何治療?.....	14
新興的治療方式有哪些?.....	28
如何評估療效?.....	30
什麼是臨床試驗?有沒有華氏巨球蛋白血症的臨床試驗?..	31
病人可以做什麼來幫助他們自己?.....	33
還可以得到哪些資源?.....	35
詞彙.....	41
參考資料.....	50

## 引言

**問題與解答**的設計是針對華氏巨球蛋白血症病人，他們的家屬，朋友，以及其他感興趣的人，解答與華氏巨球蛋白血症有關的一般問題。新診斷病人也許想將這本小冊從頭讀到尾，對這個病比較熟悉的可以選其中某一個問題來看。

回答這個病相關的問題會用到對某些讀者來說比較不熟悉的名辭。與華氏巨球蛋白血症有關的名辭第一次出現時用斜體字並在這本小冊最後一章“辭彙”中定義說明。讀者如果還有其他這本小冊找不到的問題或對某一個主題想要進一步了解，應該詢問健康照護專業人員。

## 什麼是華氏巨球蛋白血症？

華氏巨球蛋白血症(WM)是一個罕見的白血球癌症。依照世界衛生組織及修訂的歐美淋巴瘤分類定義為一種**淋巴淋巴漿細胞淋巴瘤**，一種**B 細胞非霍奇金(non-Hodgkin)**淋巴瘤。時常被用來跟其他白血球癌症來比較，尤其是**慢性淋巴細胞性白血病**和**多發性骨髓瘤**。此病一個明確的特徵**IgM** 免疫球蛋白增高，又稱為**IgM 副蛋白**或**單株(單克隆)IgM 免疫球蛋白**。<sup>1</sup>

揚約斯塔華氏(Jan Gosta Waldenström)醫師於 1944 年首先描述此病並以他的名字命名。他討論到的兩位病人臨床表現為口腔及鼻孔流血，以及眼睛視網膜變化。他們也有淋巴結腫大以及多項不正常的抽血檢驗結果，包括血色素變低，血小板數目減少，以及不正常的蛋白質增加，此蛋白質後來證實就是 **IgM**。

雖然在研究上有很多進展，目前還很難找到完全治癒華氏巨球蛋白血症的方法。對許多癌症而言，早期診斷早期治療是影響預後非常重要的因素；但華氏巨球蛋白血症是生長緩慢的癌症，診斷後經適當治療可以有效處理好幾年，病人常有足夠的時間尋求稱職的醫療建議，包括第二意見。有許多治療方案可以選擇，但目前還沒有一個屬於“黃金標準”的治療。通常治療視病人個別情況而異，包括疾病的特殊症狀，病情是否需緊急控制，年齡，以及病人整體健康狀況。

## 什麼是血球？血球在華氏巨球蛋白血症有什麼變化？

要了解這罕見疾病，必須先了解血球成份，簡述於此章節。更多有關血液，血液成分和血液檢驗的資訊可以在華氏巨球蛋白血症的醫學檢驗這本小冊子找到，可由 IWMF 網站下載 [www.iwmf.com](http://www.iwmf.com)。

血液有液體及固體。液體（血漿）部份含有蛋白質，如免疫球蛋白，凝血因子，荷爾蒙，及白蛋白；還有電解質，如鈉，氯，鉀，鈣，及鎂。當血漿凝固，剩下的液體就叫做血清。血液的固體部份含有血球，如紅血球，白血球，及血小板。

不同的血球執行不同的功能。紅血球從肺取得氧後將氧遞送到身體其他地方。位於紅血球內的血色素是一個大的含鐵蛋白，負責攜帶氧氣。血小板幫助血液凝固。當血管破裂，血小板聚集到破裂的血管表面，凝結成塊，幫助止血。紅血球和血小板主要是在血液中，而白血球不只在血液中，也可以在身體其他組織中找到。所有白血球的主要功能在於將異物，例如細菌，病毒，以及黴菌，排除體外。中性球(neutrophils)，嗜酸性球(eosinophils)，嗜鹼性球(basophils)，單核細胞(monocytes)，巨噬細胞(macrophages)，T-淋球

(*T-lymphocytes*) (*T-細胞 T-cell*)，自然殺手細胞(*natural killer cells*)，以及 B-淋巴球 (B-細胞) 都屬於白血球。

紅血球，血小板，和白血球是從原始的血球，叫作造血幹細胞，發展而來。這些幹細胞是很獨特的，因為它們還可以製造其他血球幹細胞。這些血球發展的過程稱為造血作用 (*hematopoiesis*)，如圖一所示。

造血作用主要發生在骨骼內的骨髓。人剛出生時，造血作用可以發生在全身的骨骼。但到了成年，造血作用只發生在脊椎，肋骨，頭骨，股骨頭，肱骨頭，胸骨，以及長骨 (股骨，肱骨)。

華氏巨球蛋白血症的病人由於淋巴漿癌細胞 (*lymphoplasmacytic cells*) 浸潤於骨髓內，干擾正常骨髓的造血作用，導致一種或多種血球的生成能力減少。

正常情況下，B 細胞發展成漿細胞 (*plasma cells*) 如圖一所示。當體內偵測到外來物或抗原時，漿細胞就會分泌免疫球蛋白 (也稱作抗體 *antibodies*)。這些免疫球蛋白會附著在外來物的表面以利其他白血球將外來物清除。目前知道的免疫球蛋白有五種，IgA，IgD，IgE，IgG，以及 IgM 免疫球蛋白。

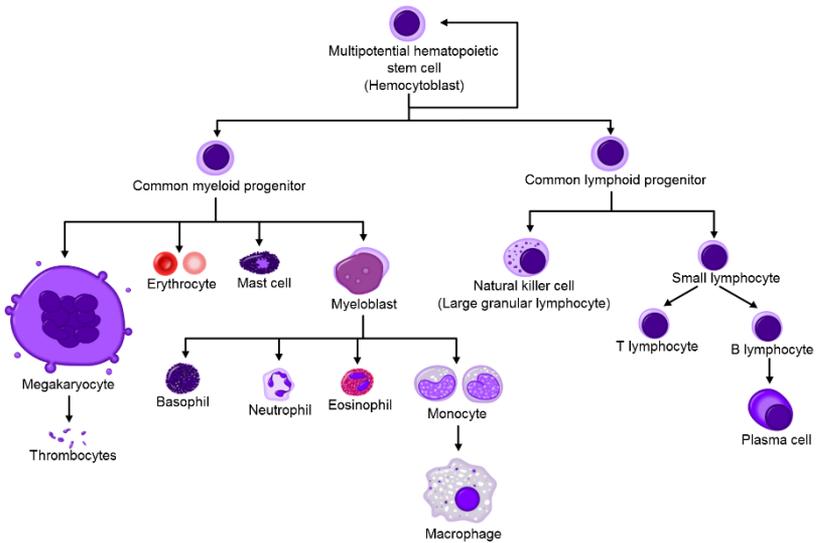


圖 1 造血作用，血球分化過程。

在華氏巨球蛋白血症，B 淋巴細胞的發展在要形成漿細胞之前發生了變化，形成華氏巨球蛋白血症典型的淋巴漿細胞（lymphoplasmacytic cell），此淋巴漿細胞會不斷增生，而不會進入正常情況下有計劃的細胞死亡。

IgM 免疫球蛋白，在華氏巨球蛋白血症大量生產，也是感染初期主要的免疫球蛋白。IgM 是最大的免疫球蛋白，所以又稱為巨球蛋白（macroglobulin）。也因為它的分子大，導致華氏巨球蛋白血症病人的血液黏滯性增加。華氏巨球蛋白血症病人的其它免疫球蛋白（IgG，IgA）通常比較低，原因不明。

## 華氏巨球蛋白血症罹病率是多少？

華氏巨球蛋白血症是一個罕見的癌症。美國新癌症報告分析顯示血癌，如白血病，淋巴瘤，及多發性骨隨瘤約佔所有癌症的 10.2%，而華氏巨球蛋白血症只佔所有癌症的 0.1%。這些數據表示在美國每年大約有 1,700 例華氏巨球蛋白血症新診斷案例。相較之下，於 2016 年美國乳癌新診斷案例約 249,000，而攝護腺癌約 181,000 例。<sup>2</sup>

## 華氏巨球蛋白血症預後如何？

雖然 WM 無法根治，大多數情況下，它可以得到有效的治療而提供許多年良好的生活品質。對大多數患者而言 WM 是一種相當惰性，慢性疾病。不同研究的中位生存期從 5 年到近 11 年不等。因為 WM 死亡的主要原因包括疾病進展，轉化為更高級別淋巴瘤，或治療的併發症。然而，由於 WM 患者多為高齡，許多人會死於與 WM 無關的原因。死亡與症狀的發展有關，無症狀的患者的死亡與一般人群相似，有症狀的患者死亡率相對較高。<sup>7</sup>

*預後(Prognosis)* 是預測某一種健康狀況或某種疾病的可能病程。有些研究嘗試找出華氏巨球蛋白血症病人的預後因子，其中一個國際性研究發展出廣為大家所接受的華氏巨球蛋白血症預後計分系統 (International Prognostic Scoring System for Waldenstrom's Macroglobulinemia (ISSWM))。此研究只分析有症狀的病人，而不包括無症狀且未接受治療的病人。找到五個不良存活因子：高齡（大於 65 歲），血紅素等於或小於 11.5 g/dL，血小板數目等於或小於 100 K/uL，*beta-2 微球蛋白 (beta-2 microglobulin)* 大於 3 mg/L，以及血清單株 IgM 濃度大於 7.0 g/dL (或 7,000 mg/dL)。根據這些因子，病人可分為三組。低風險病人治療時不超過一個不良因子且

年齡等於或小於 65 歲 – 這些病人 5-年存活率為 87%。中度風險病人有二個不良因子或年齡大於 65 歲，其 5-年存活率為 68%。高風險病人有三個以上不良因子，其 5-年存活率為 36%。<sup>5</sup>

2009 年西南腫瘤組 (Southwest Oncology Group) 指出血清乳酸脫氫酶 (lactate dehydrogenase (LDH)) 升高是另一個影響預後的不良因子。<sup>6</sup> 乳酸脫氫酶 (LDH) 正常值範圍為 104-333 IU/L。

依據 72 例患者的前瞻性研究，von Willebrand 因子(vWF)抗原水平被認定為 WM 的預後因素。高水平與預後不良相關，疾病控制沒有改善。低水平與出血風險增加相關，但血清 IgM 水平降低而改善。von Willebrand 因子抗原水平正常範圍為 55-200%<sup>8</sup>。需要注意的是，血型“O”的個體血漿 von Willebrand 抗原可能比其他 ABO 血型低，因此，血型“O”的正常個體血漿 vWF 抗原可能低至 40-50 %。

## 有沒有任何已知會造成華氏巨球蛋白血症的危險因子？

一個危險因子是指會增加罹患某種疾病機會的任一因子。華氏巨球蛋白血症已經確定的危險因子為男性，年齡增加，白種人，以及 IgM 型意義未明的單克隆丙種球蛋白病 (IgM MGUS) (*monoclonal gammopathy of undetermined significance of IgM class*)。

男性罹病風險明顯高於女性，年齡增加發生率也比較高。診斷時的中位數年齡為 62 歲，雖然 18 歲發病也有病例報告。隨著年齡增加，每年的發生率也明顯增加。種族也是一個危險因子，白種人發生率比黑種人高。<sup>7</sup> 其他種族發生率尚無可靠數據。

有 IgM 型意義未明的單克隆丙種球蛋白病(IgM MGUS)的人發生華氏巨球蛋白血症的風險也增加。在一個長期研究中，IgM MGUS 進展為華氏巨球蛋白血症以及其他惡性淋巴瘤的發生率 5 年為 10%，10 年為 18%，15 年為 24%。<sup>8</sup>

有些報告表明華氏巨球蛋白血症與某些病毒或基因和環境因素有關。有研究指出華氏巨球蛋白血症的家族易感性比其他 B-淋巴細胞癌大，研究表明，幾乎 20% WM 患者的一級親屬有 WM 或相關的 B 細胞疾病。<sup>11,12</sup> 有些證據顯示這疾病與第六對染色體部份脫失有關，雖然不是所有華氏巨球蛋白血症病人都有這樣的異常。<sup>12</sup> 環境因素例如放射線曝露以及曝露於皮革，橡膠，塗料，以及染料的环境，自體免疫疾病，以及病毒，如 C 型肝炎病毒，在有些研究中認為也有關連。但是這些因素都沒有被確認一定會增加罹病的風險。

有關華氏巨球蛋白血症生物學及基因學的最近發現顯示約 90-95% 的華氏巨球蛋白血症病人有一個特殊的基因突變。此基因稱為 MYD88，代表 MYeloid Differentiation primary response 88。此突變使這個基因的一個胺基酸變成另一個胺基酸，所以也稱為 MYD88 L265P。<sup>14</sup> MYD88 L265P 基因在 WM 細胞的增殖和生存中起著重要的作用，其作用機制是透過過度表達的細胞信號傳導通路參與 B 細胞的發展和活化。目前已經開始並繼續發展以該基因的下流途徑為標靶的治療，他們被證明對控制疾病非常有效。

研究持續進行，要找出華氏巨球蛋白血症相關的其它基因突變，這些基因突變是否為致病的危險因子，以及它們在病程進展上的影響。其中一個重要的基因是 CXCR4；一些研究表明，近 40% 的 WM 患者有此基因突變，這些突變可能對預後以及某些治療產生不利影響。<sup>15</sup>

## 有哪些症候和症狀？

華氏巨球蛋白血症會導致多種各式各樣的症候和症狀，其中最常見的是因為紅血球數目減少造成貧血(*anemia*)所導致的疲倦。因為紅血球是在骨髓中製造，華氏巨球蛋白血症的細胞在骨髓中浸潤對它們的製造具有反效果。華氏巨球蛋白血症典型的症候和症狀列於表一。絕大多數是因為華氏巨球蛋白血症的淋巴漿細胞增生或單株 IgM 免疫球蛋白分泌所引起。

表 1 華氏巨球蛋白血症常見症候和症狀

牙齦及鼻孔不正常流血	頭暈
紅血球計數降低	神經系統症狀
肝腫大	視覺障礙
淋巴結腫大	虛弱
脾腫大	體重減輕
疲倦	夜間盜汗

許多情況與華氏巨球蛋白血症有關，雖然未必如此。這些情況有些病人會發生，但不是所有病人都會發生。包括高黏滯血綜合症(*hyperviscosity syndrome*)，周邊神經病變，冷球蛋白血症(*cryoglobulinemia*)，冷凝集素病(*cold agglutinin disease*)，及類澱粉沈積症(*amyloidosis*)，簡述於下：

高黏滯血綜合症發生率約 10-30%，視不同研究而異，乃免疫球蛋白 M (IgM) 濃度升高所引起。如同前面所提到的，IgM 分子大並造成血液黏滯度增加。高血液黏滯所引起的症候和症狀包括牙齦及鼻孔慢性出血，少數病人會胃腸道出血；頭痛；耳鳴；頭暈；視覺障礙或失明；視網膜微血管擴張或呈蠟腸狀；以及眼球後面的視乳頭盤(*optic disk*)

水腫，也叫視神經乳頭水腫(papilledema)·嚴重者還會導致心臟衰竭，嗜睡，恍惚，及昏迷·高血液黏滯所引起的症狀最常發生於血中 IgM 濃度高於 4,000 mg/dL 時·但是這樣的高濃度不見得一定造成高血液黏滯度，每一位病人血中 IgM 濃度要多高才會引起高黏滯血症狀都不一定，個別差異很大。

華氏巨球蛋白血症的周邊神經病變常被報導—根據不同研究發生率約為 20-30%·周邊神經病變的臨床表現以感覺為主，感覺異常通常從腳開始，包括灼熱感，刺痛，搔癢，或麻木感·這些感覺異常多為對稱性，從雙腳開始，慢慢進展到下肢，手，和手臂·力量通常不受影響·華氏巨球蛋白血症的周邊神經病變多由於血液中循環的 IgM 將包在神經纖維外的神經鞘作為攻擊目標，導致神經功能異常。這些症狀可以用 加巴噴丁 (gabapentin (Neurontin))，普加巴林 (pregabalin (Lyrica))，阿密曲替林 (amitriptyline (Elavil))，鴉片制劑及其它藥物等來減輕·這些藥物會掩蓋症狀但不會減緩周邊神經病變的進行·治療 IgM 引起的神經病變是以降低血液中循環的 IgM 為目標，可用血漿分離術 (plasmapheresis) 或以利妥昔單抗 (rituximab) 為基礎的治療，兩者在這本小冊另一章節“華氏巨球蛋白血症如何治療?”有進一步說明。

冷球蛋白血症 (Cryoglobulinemia) 按字面解釋是“血中冷的抗體”，指的是抗體的物理和化學性質·冷球蛋白在溫度低於體溫時產生凝集，回溫時又再度溶解·冷球蛋白血症絕大多數原因不明，但有些病人與本身疾病有關，例如華氏巨球蛋白血症·華氏巨球蛋白血症造成的冷球蛋白血症通常不會造成症狀，要等到 IgM 抗體濃度升高到一定的水平導致抗體凝集塞住較小的血管才引起症狀·症狀包括手腳遇冷發紺變藍紫色，雷諾氏現象 (Raynaud's phenomenon: 手指腳指遇冷變蒼白及發麻)，紫斑 (紫色皮膚斑塊)，出血，潰瘍，以及手指腳指壞疽·診斷華氏巨球蛋白血症時必須檢

查是否有冷凝球蛋白血症，因為冷凝球蛋白血症會使治療複雜化也會干擾實驗室檢驗結果。

冷凝集素病（Cold agglutinin disease）有時跟冷凝球蛋白血症（Cryoglobulinemia）混淆，因為兩者都與在低溫時起反應的抗體（通常是 IgM 型抗體）有關，但是跟冷凝集素病有關的抗體是專門針對個人自己紅血球上的蛋白，因為這個特性造成它主要的表現：溶血性貧血。冷凝集素在自然情況下每個人都會產生，但濃度很低，很少造成問題。冷凝集素濃度高時，它破壞紅血球的速度比骨髓製造紅血球的速度快，就會造成貧血。冷凝集素病的臨床症候和症狀視疾病的嚴重程度而異，包括雷諾氏現象（Raynaud's phenomenon），手指腳指疼痛，貧血，疲倦，呼吸淺促，黃疸，以及尿中因含有血紅蛋白而使尿顏色變深。有些症狀，例如雷諾氏現象，跟冷凝球蛋白血症類似，但溶血性貧血非冷凝球蛋白所致。

類澱粉沈積症（Amyloidosis）是由稱為類澱粉的不正常蛋白沉積在身體各部位組織和器官所造成的一群疾病。類澱粉蛋白所形成的不正常纖維會傷害組織和器官或干擾它們的正常功能。不正常蛋白沉積可以是局部或全身性，最常受影響的組織和器官是腎臟，心臟，胃腸道，周邊神經，和肝臟。臨床症狀變化很大，視不正常蛋白沉積在哪種組織和器官而定。類澱粉沈積症的臨床症候和症狀可以是模糊的，例如虛弱，疲倦，體重減輕，呼吸淺促，腳感覺異常，肝或脾腫大，皮下出血，以及貧血。比較特異性的症候和症狀可能包括四肢水腫，舌頭變大，腕管綜合症（carpal tunnel syndrome），食物吸收不良，皮膚變厚，不明原因的充血性心衰竭，以及不明原因的腎衰竭。

華氏巨球蛋白血症病人的腎臟，胃腸道，眼睛，或皮膚可能受牽連。骨骼病灶少見，報告的病例少於 5%。腎臟受牽連也不常見。身體其它部位由類似華氏巨球蛋白血症的細胞所

形成的腫瘤也有報導，例如脊椎，乳房，四肢等等，但很罕見。

**賓-內二氏綜合症 (Bing-Neel syndrome)** 是華氏巨球蛋白血症一個不常見的併發症，乃華氏巨球蛋白血症癌的細胞及 IgM 副蛋白浸潤於中樞神經系統 (腦和脊髓) 所致。賓-內二氏綜合症的臨床表現包括智能衰退，精神混亂，視覺障礙，焦躁，人格改變，抽搐，以及昏迷。

### 華氏巨球蛋白血症如何診斷及監測？

華氏巨球蛋白血症的診斷必須骨髓中有淋巴漿細胞浸潤，任何濃度的單株 IgM 蛋白，骨髓中的淋巴漿細胞並經免疫表型分析 ( *流式細胞儀 flow cytometry* 或 *免疫組織化學 immunohistochemistry* ) 支持這診斷。免疫表型分析是檢測細胞表面特異性蛋白，稱為分化群標記 ( *cluster of differentiation (CD) markers* ) 。<sup>16</sup> 每一種癌，包括 B-淋巴細胞癌，例如華氏巨球蛋白血症，都有它自己的 CD 標記識別模式，這模式幫助確定診斷。華氏巨球蛋白血症典型的 CD 識別模式為 CD19+，CD20+，CD5-，CD10-，CD22+，CD23-，及 CD79+ (+表示細胞上有該 CD 標記，- 表示沒有)，雖然也有跟典型 CD 模式有些差異的案例。<sup>17</sup>

骨髓中的淋巴漿細胞浸潤必須做 *骨髓抽吸及活檢 (bone marrow aspiration and biopsy)* 來檢查。其步驟通常是從骨盆後面 ( 髌骨脊 ) 將一支針插入骨內取出一小塊骨和骨髓。雖然骨髓抽吸及活檢是診斷所必須的，但因為是侵犯性，通常不會當作疾病監測的工具，除非是特殊情況，例如臨床試驗方案。

用於診斷的還有血液，血清，及尿液檢驗；胸部，腹部，骨盆腔，及其他部位的影像檢查（X-光，電腦斷層掃描，及正子斷層掃描）（X-ray, CT scan, and PET scans），用來檢查是否有淋巴結腫大，肝或脾腫大，或軟組織腫瘤。

最近美國國家綜合癌症網路(NCCN)<sup>⑥</sup> 建議，AS-PCR（等位基因特異性聚合酶鏈反應）檢測應在診斷時進行以確定MYD88 L265P 突變的存在，它可用以區分 WM 和非 IgM 淋巴漿細胞淋巴瘤，其他 B 細胞淋巴瘤、以及多發性骨髓瘤。同時也表明，正考慮 ibrutinib 治療的患者應該進行 CXCR4 基因突變檢測，因為這些突變可能對藥物反應產生負面影響。

18

表二列了診斷及監測華氏巨球蛋白血症常用的檢驗以及正常參考值範圍。

檢驗參考值範圍沒有國際標準化，所以各實驗室之間會有些差異。參考值範圍也會因年齡和性別而有些差異。一般而言，病人應該追蹤他們的檢驗結果經過一段時間所呈現的趨勢。所有檢驗都有固定的不精確度，有的比較多，而且跟檢體的收集，處理，以及結果的判讀有關。如果對檢驗結果存疑，應重複檢驗。

有關實驗室檢驗的更多資訊可以在 *華氏巨球蛋白血症的醫學檢驗* 這本小冊子找到，由 [www.iwmf.com](http://www.iwmf.com) 網站可供下載。

表 2 診斷及監測華氏巨球蛋白血症 (WM) 常用的檢驗

血液檢驗	正常值	WM 異常
白血球 (WBC)計數	3.5-6.1 K/uL	可能減少
白血球分類:		
中 性 白 血 球 Neutrophils	白血球計數的 50-70%	可能減少
淋 巴 細 胞 Lymphocytes	白血球計數的 20-30%	可能減少或增加
單 核 細 胞 Monocytes	白血球計數的 2-9%	可能減少
嗜 鹼 性 球 Basophils	小於白血球計數 的 1%	可能減少
嗜 酸 性 球 Eosinophils	白血球計數的 0-7%	可能減少
紅血球計數	4.7-6.1 M/uL	可能減少
血色素 Hemoglobin	14-18 g/dL	可能減少
紅 血 球 容 積 Hematocrit	39-51%	可能減少
血小板 Platelets	130-400 K/uL	可能減少
紅血球沉降速率 Erythrocyte sedimentation rate	0-20 mm/hr	增加
M 型免疫球蛋白 IgM	50-300 mg/dL	增加
血清黏滯度 Serum viscosity	1.4-1.8 cP	可能增加
Beta-2 微球蛋白 Beta-2 microglobulin	<2 mg/L	可能增加
縮寫: K, thousand 千; uL, microliter 微升; M, million 百萬; g, gram 克; dL, deciliter 100 毫升; mm, millimeter 毫米; hr, hour 時; mg, milligram 毫克 ; cP, centipoise 百分之一泊(黏 滯性單位); L, liter 升		

有關檢驗的更多資訊可參考 Barb Hauser 所編輯的小冊，血液檢驗 (*Blood tests*)，以及 Guy Sherwood 醫師所寫的華氏巨球蛋白血症的醫學檢驗包括檢驗相關醫學名詞詞匯表 (*Medical Tests in Waldenström's Macroglobulinemia Including Glossary of Medical Terms Relating to Tests*)。兩本小冊都可以從國際華氏巨球蛋白血症基金會的網站 ([www.iwmf.com](http://www.iwmf.com)) 下載。

## 華氏巨球蛋白血症如何治療？

### 治療方式 Approach to Therapy

無症狀患者初期便開始治療並不會延長生存期；因此，通常等到症狀發作才開始治療。有些患者血清 IgM 量增加或骨髓中淋巴漿細胞數量增加（以骨髓浸潤百分比計算），但可以維持穩定的病情並持續很長一段時間沒有症狀。這類病人被視為是悶燃型華氏巨球蛋白血症，可**觀察和等待**(*watch and wait*)，意指定期監測追蹤他們的疾病狀態和健康是否有所改變，有時在開始治療之前可如此觀察持續多年。

可能需要開始治療的徵候和症狀包括：疲勞，反覆發燒，夜間盜汗，體重減輕，淋巴結腫大，肝腫大或脾腫大，有症狀的器官或組織浸潤，血紅素小於 10 g/dL，血小板低於 100,000 / $\mu$ L，高黏滯血症，嚴重的周圍神經病變，有症狀的冷凝球蛋白血症，冷凝集素貧血，IgM 相關的腎臟疾病，以及類澱粉沈積症。<sup>19</sup> 這本小冊子標題為“什麼是徵候和症狀”的部分有詳細描述這些情形。

治療可以僅是一種藥物（單一試劑治療）或由兩種或多種藥物（合併療法）結合。大多數研究似乎顯示合併療法較為有效，可獲得更好和/或更持久的治療反應。

治療通常可以在門診或在家施行，方式可以是口服、肌肉內或皮下注射、或靜脈輸注。一些治療需要在治療前一天或治療當天給予某些藥物，以減少治療的副作用。治療可能造成暫時性骨髓和免疫系統抑制，導致低血球計數和比較容易感染。減少這些副作用的支持療法有時是必要的，包括輸血和使用藥物，例如可以提高紅血球和白血球生成的生長因子，抗生素，抗病毒制劑，和抗真菌制劑。

可選擇的治療方法包括化療，單株抗體治療，蛋白酶體抑制劑，免疫調節藥物，類固醇；和標靶治療，如B細胞途徑抑制劑；治療方式如血漿置換，脾切除，放射線療法，或幹細胞移植。新興療法。新出現的療法如放射免疫治療、疫苗治療，嵌合抗原受體重組T 細胞 (Chimeric Antigen Receptor T-cell immune therapy, CAR-T)療法和免疫檢查點抑制劑作為具有潛力的治療選擇已在研究中。

2015年，Imbruvica (ibrutinib) 是第一個獲美國食品藥物管理局(FDA)批准專為治療華氏巨球蛋白血症的用藥。隨後也被歐洲藥品管理局和加拿大衛生署批准。大多數正在使用的治療用藥已被批准用於相關癌症，例如慢性淋巴細胞性白血病，淋巴瘤，和多發性骨髓瘤。一旦臨床試驗證實這些治療具有可接受的安全性、且對華氏巨球蛋白血症病人有效，這些治療用藥就可以仿單標示外使用(*off-label use*)的方式用於華氏巨球蛋白血症的病人。

決定治療方案時，依照病患不同而考慮不同的治療方案是重要的 — 這包含了低血球細胞計數、疾病需要快速控制的需要性、年紀、整體健康狀況，病人的偏好，以及未來進行自

體幹細胞移植的可能性。

以莫須瘤為基礎(Rituximab-based)的療法較常被作為華氏巨球蛋白血症病人第一次開始治療(第一線用藥)的首選。這個方案包括包含 cyclophosphamide 類藥物的療法例如 DRC(Dexamethasone, Rituximab, and Cyclophosphamide)。R-CHOP (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone) 合併用藥治療方案已不再是第一線用藥的選擇。Bendamustine 和 rituximab (BR) 現在是第一個治療選擇，尤其是對於那些腫瘤體積較大的病人。對於具有特定的高風險特徵如高黏滯血症的病人，或希望避免使用烷基化藥物(Alkylating agents)治療的較年輕患者，無論是單獨使用 bortezomib 或與 rituximab 合併使用都是合適的。以核苷類似物為基礎(nucleoside analogue-based)的合併藥物療法是不推薦作為第一線治療用，但仍然是病人疾病復發或疾病難以控制時的一個選項。適合使用單一口服藥物治療的病人，優先建議使用口服 fludarabine(如果有的話)而不是 chlorambucil。<sup>20</sup>

神經病變的症狀在華氏巨球蛋白血症的病人中占有顯著的百分比。因此，病患和他們的醫師應該知道神經病變亦有可能是某些藥物的副作用，包括 bortezomib 和 thalidomide 藥物。必須強調的是，要仔細評估病患是否有神經病變的症狀以及神經病變的症狀是否惡化。

尚未接受治療、或治療後復發的華氏巨球蛋白血症患者可能希望參加臨床試驗以探索新藥或新的治療策略。在臨床試驗之外，復發後的治療(又稱作搶救治療 salvage therapy)選擇取決於第一線曾使用的藥、治療期間療效反應的好壞和反應的時間長短，以及其他變數如年紀、初始治療的耐受性、是否合適作幹細胞移植...等等。若一個病人的治療反應可持續 12 個月以上，那麼重新使用第一線單一或多種藥物合併治療是合理的；對於治療反應只維持短時間、或對第一線治療有

抗性的病人，搶救性治療(salvage therapy)可以用不同種類的藥物，可以是單一種或多種藥合併使用。<sup>21</sup>

華氏巨球蛋白血症患者是否接受幹細胞移植治療需要更廣泛的評估與篩選，主要著重於高風險病患族群，或年紀輕但疾病進行快速的患者。未來可望做自體幹細胞移植的候選患者必須注意不要使用會傷害幹細胞的治療，例如核苷類似物(nucleoside analogue)，除非他們的幹細胞之前就已經先收集並儲存。適當的第一線療法可以是單一試劑 rituximab 或以 cyclophosphamide 為基礎的用藥組合；以 bortezomib 為基礎的治療方案可能適合用於搶救治療。<sup>22</sup>

以下是 WM 病人目前的治療方案或臨床試驗中的治療方案的摘要。更全面的回顧可參考治療方案指南和治療相關資料說明，皆可於網站下載 [www.iwmf.com](http://www.iwmf.com)。

## 化學治療 Chemotherapy

化學治療是最常用來治療華氏巨球蛋白血症的選擇之一。表 3 選擇性列出化療藥物種類。

常用的烷基化藥物(alkylating agents)包括了 chlorambucil, cyclophosphamide, 與 bendamustine。烷基化劑是最早用於治療癌症的藥物類別之一，始於 1940 年代。它們是非特異性藥物，可以標靶到整個身體中快速增長的細胞，造成所有增生週期中的細胞 DNA 損傷。它們不僅影響許多惡性細胞，也影響骨髓、胃黏膜、以及毛囊中那些快速分裂的細胞，導致血球細胞數量減少，噁心，及毛髮脫落。烷基化藥物常與其他藥物合併使用，例如嘌呤核苷類似物(purine nucleoside analogs)，類固醇，和/或單株抗體。

瘤克寧 Chlorambucil (Leukeran)是用於治療華氏巨球蛋白血症最古老的烷基化藥物之一。約 60% 的病患對瘤克寧

(Chlorambucil)產生輕微和部分反應，但完全反應罕見。對瘤克寧(Chlorambucil)治療產生反應是緩慢的，可能需要數月至一年以上的時間。該藥物是口服給藥，用法可以是每日投以小劑量，或者是脈衝式療法，連續 7 天每日投以較高劑量，然後每 6 週重複一個循環。治療通常持續施用直到免疫球蛋白 IgM 降到最低極限並處在一個穩定的濃度。若有需要治療的症狀可以再重頭開始治療。延長給藥時間會增加產生併發症的風險，例如血球細胞的形成異常或有缺陷（骨髓增生異常 myelodysplasia），或是繼發性白血病。<sup>23</sup>

環磷酰胺 Cyclophosphamide(Cytoxan)是作為治療的主體，可與其他不同的藥物組合使用，例如：核苷類似物(nucleoside analogs), vincristine, doxorubicin, 類固醇(corticosteroids), 和/或莫須瘤(rituximab)。環磷酰胺的組合治療對華氏巨球蛋白血症是非常有效的，治療反應從 75-90%不等，且比起瘤克寧(Chlorambucil)，環磷酰胺有較低的機率會發展為骨髓增生異常(myelodysplasia)或繼發性白血病。現在環磷酰胺(Cyclophosphamide) 合併莫須瘤(rituximab) 和 dexamethasone (DRC)被認為是華氏巨球蛋白血症初次治療的選項。<sup>24</sup>

普癌汰® (Bendamustine(Treanda or Levact))雖然歸類為烷基化藥物，也具有核苷類似物(nucleoside analog)的一些特性。它早在 1960 年代便在前東德被研發出來，但直到 2008 年才被美國批准作為 B 淋巴細胞癌的治療藥物。它目前是治療華氏巨球蛋白血症的選擇之一，經常與莫須瘤(rituximab)合併使用，而且顯然相當有效，治療反應約在 85-95%間不等。目前，普癌汰® (Bendamustine)對骨髓幹細胞的長期影響、產生骨髓增生異常、或發生繼發性癌症的風險所知不多。考慮未來可能選擇幹細胞移植治療的患者應謹慎使用。<sup>25</sup>

嘌呤核苷類似物(Purine nucleoside analogs) 與 DNA 中的許多正常構件相似，當它嵌入快速分裂中的癌細胞 DNA 時可

以中止癌細胞的複製。最常使用於治療華氏巨球蛋白血症的嘌呤核苷類似物包括 fludarabine (Fludara)和 cladribine 或 2CdA (Leustatin)。嘌呤核苷類似物也常與其他種類藥物合併使用，例如烷基化藥物，類固醇，和/或單株抗體。

氟達拉濱(Fludarabine)和克拉屈濱(cladribine)各有擁護的醫師，目前也並沒有明確指引提到那個藥用於治療華氏巨球蛋白血症會比較好。大多數醫生傾向於使用他們比較熟悉的藥物。在歐洲氟達拉濱(fludarabine)較常被使用，因為有口服製劑方便給藥。氟達拉濱(fludarabine)治療的延遲反應相當普遍，免疫球蛋白 IgM 在治療後 6-12 月期間持續下降的情形並不少見。通常克拉屈濱(Cladribine)導致免疫球蛋白 IgM 下降的速度比氟達拉濱(fludarabine)更快，但它會產生更大的骨髓抑制作用，所以現在不常用。

嘌呤核苷類似物(Purine nucleoside analogs)，尤其是用於合併療法，治療反應可達 60-95%，且療效持久。嘌呤核苷類似物最常見的副作用之一是抑制骨髓的血球生成。這種副作用會增加感染的機率。當治療停止時，通常會恢復正常的血球製造，雖然 T 淋巴細胞的抑制有可能延長。用嘌呤核苷類似物治療華氏巨球蛋白血症病患可能會增加發生骨髓增生異常(myelodysplasia)或繼發性白血病的風險。用這類藥物治療也有可能增加轉化成更具侵略性的淋巴瘤的機率。

若未來考慮作自體幹細胞移植，那麼嘌呤核苷類似物是不被建議的，因為它會影響取得移植成功所必需的造血幹細胞的數目。

表3 選擇性列出治療華氏巨球蛋白血症的化療藥物。

通用名稱 (商品名)	給藥途徑	常見副作用
<b>烷基化藥物 Alkylating Agents</b>		
Chlorambucil (Leukeran)	口服	噁心、血球數下降、疲勞、皮疹
Cyclophosphamide (Cytosan)	輸液或口服	噁心、嘔吐、血球數下降、疲勞、掉髮、指甲或皮膚變色、膀胱刺激症狀
Bendamustine (Treanda or Levact)	輸液	噁心、嘔吐、血球數下降、膽紅素上升、疲勞、腹瀉、皮疹
<b>核苷類似物 Nucleoside Analogs</b>		
Fludarabine (Fludara)	輸液或口服	噁心、血球數下降、疲勞、神經毒性、感染、皮疹
Cladribine 或 2CdA(Leustatin)	輸液	噁心、血球數下降、疲勞、感染、皮疹

### 單株抗體療法(Monoclonal antibody therapy)

單株抗體療法是使用在實驗室中設計和大量製造的相同抗體，直接標靶到標的細胞表面的特定抗原。一旦單株抗體標靶到標的細胞的表面，它可以直接破壞標的細胞，或激活人體的免疫細胞來殺死標的細胞。使用在治療華氏巨球蛋白血症的單株抗體列於表 4。

阿侖單抗(Alemtuzumab (Campath))是可標靶到經常表現於華氏巨球蛋白血症細胞和**肥大細胞**上的 CD52 抗原的單株抗體。在骨髓中，肥大細胞常伴隨華氏巨球蛋白血症細胞。初步結果顯示，這種治療對華氏巨球蛋白血症有幫忙，雖然毒

性是一個主要的問題。這種療法會造成嚴重的免疫抑制而導致嚴重感染。阿倫單抗 Alemtuzumab 作為治療華氏巨球蛋白血症使用很罕見。

莫須瘤(Rituximab (Rituxan or Mabthera))。CD20 抗原位於許多淋巴癌細胞上（以及正常 B 淋巴細胞上）。莫須瘤(Rituximab (Rituxan or Mabthera))是可標靶到 CD20 抗原的單株抗體，故能有效治療好幾種類型的淋巴瘤。幾乎所有的華氏巨球蛋白血症的治療方案都使用莫須瘤(Rituximab)，可以單一使用，或與其他治療組合使用。只使用單一的莫須瘤治療華氏巨球蛋白血症，據報導 40% 以上患者可產生治療反應，且延長給藥與更高的反應率相關聯。莫須瘤(Rituximab)被用作華氏巨球蛋白血症中的第一線治療，因為它比烷基化劑或核苷類似物的毒性更小。莫須瘤(Rituximab)最典型的副作用發生於第一次輸注期間，患者可能產生寒顫或發燒。後續輸注的副作用通常較少。

如果有高濃度的免疫球蛋白 IgM 和/或血液高度黏稠的華氏巨球蛋白血症患者要選擇以莫須瘤(Rituximab)為基礎的治療，他的醫生需要注意莫須瘤(Rituximab)造成所謂的”急遽上升現象”，它會導致免疫球蛋白 IgM 急速但暫時性的增加，有導致血清粘滯度增加或其它 IgM 相關併發症的潛在風險。<sup>26</sup>但這並不代表治療失敗。有產生這種風險的病人在接受莫須瘤(Rituximab)治療時，需進行密切監測，或考慮在治療前先作血漿分離術來降低 IgM 的濃度。

莫須瘤(Rituximab)可單獨使用於有輕微 IgM 相關神經病變患者的初次治療。中度至重度神經病變的患者，以莫須瘤(Rituximab)為基礎的合併療法可能比較適當。

一些研究認為，某些 B 淋巴細胞淋巴瘤患者(尤其是濾泡性淋巴瘤)，以莫須瘤(Rituximab)作為維持治療(*maintenance*)

therapy)，可以延長無疾病進展存活率(*progression free survival*)，以及延緩下次開始治療的時間。目前認為不會增加整體存活率(*overall survival*)。<sup>27,28</sup> 雖然治療方案各不相同，典型維持治療作法是初始化療結束後，每兩到三個月使用一劑莫須瘤(Rituximab)，時間為兩年或兩年以上。有些醫生主張華氏巨球蛋白血症病人可使用莫須瘤(Rituximab)維持治療，但目前尚無前瞻性臨床對照研究來確認這樣的治療是否增加華氏巨球蛋白血症患者無疾病進展存活率或整體存活率。

目前已有許多第二代和第三代的單株抗體，它們的作用類似莫須瘤(Rituximab)也是標靶 B 淋巴細胞上的 CD20 抗原，但是療效較好，或減少與輸注莫須瘤(Rituximab)相關的副作用。近來，ofatumumab (Arzerra)和 obinutuzumab (Gazyva)已被核准作為治療某些 B 細胞淋巴癌用。Ofatumumab 被用在不能耐受莫須瘤(Rituximab)的華氏巨球蛋白血症病人，但它與莫須瘤(Rituximab)一樣，會引起 IgM 急遽上升(IgM flare)的風險。

標靶到其他細胞表面抗原，如 CD19，CD38，CD40，和 CD70，的單株抗體也都在開發中，以用於在 B 淋巴細胞淋巴瘤和多發性骨髓瘤，其中的一些或全部可能最終可應用於治療華氏巨球蛋白血症。

表4 選擇性列出治療華氏巨球蛋白血症的單株抗體藥劑。

通用名稱 (商品名)	給藥途徑	常見副作用
Alemtuzumab (Campath)	輸注或注射	呼吸急促、寒顫、臉部潮紅、乏力、發燒、頭痛、血壓下降、噁心、嘔吐、搔癢、減少血球計數、感染
Rituximab (Rituxan or Mabthera)	輸注	呼吸急促、寒顫、臉部潮紅、乏力、發燒、頭痛、血壓下降、噁心、搔癢、感染
Ofatumumab (Arzerra)	輸注	呼吸急促、寒顫、臉部潮紅、乏力、發燒、頭痛、血壓下降、噁心、搔癢、感染

### 蛋白酶體抑制劑 (Proteasome Inhibitors)

硼替佐米(bortezomib(Velcade))是第一個屬於較新類型，稱為蛋白酶體抑制劑，的藥物。單獨使用反應率大約 40%，與其他藥物合併治療反應率約 65-85%。它也提供快速的反應。絕大多數可降解不需要或受損的蛋白質的細胞內皆有蛋白酶體，它是細胞內一個大的蛋白質複合物。這種蛋白質的降解是一個正常的、必要的、有序的細胞程序。蛋白酶體抑制劑阻撓了正常蛋白質的降解，使得在細胞的某些蛋白質以“垃圾”的型式累積於細胞內，累積到一定程度會進而干擾細胞的功能，導致細胞死亡（凋亡）。比起癌細胞，正常細胞更能耐受此藥物而沒有顯著困難。

硼替佐米(bortezomib(Velcade))的副作用包括暫時性的骨髓抑制、暈眩、便秘、腹瀉、以及特別值得注意的周圍神經病變。

<sup>29</sup> 治療期間強烈建議對帶狀皰疹採取預防治療(Prophylaxis)。臨床試驗顯示，硼替佐米(bortezomib(Velcade))合併莫須瘤(Rituximab)和/或 dexamethasone 的療法，若採用改良的給藥時程（每週一次，而不是每週兩次），可有效降低週邊神經病變的發生率和嚴重性。<sup>30,31</sup> 雖然在華氏巨球蛋白血症患者尚無相關的臨床研究佐證，就多發性骨髓瘤患者而言，硼替佐米(bortezomib(Velcade))皮下給藥比靜脈內給藥較少導致神經病變<sup>32</sup>。

Carfilzomib 是一個較新的蛋白酶體抑制劑，在華氏巨球蛋白血症患者的臨床試驗中已評估過它與莫須瘤(Rituximab)和 dexamethasone (CaRD)的合併療法。就華氏巨球蛋白血症病人選擇以蛋白酶體抑制劑為基礎的治療而言，它是一個新的，較不會產生神經病變的療法。口服蛋白酶體抑制劑，包括 ixazomib 和 oprozomib，也在開發和測試中。

## 免疫調節藥物 Immunomodulatory Drugs (IMiDs)

免疫調節藥物透過四種機制殺死腫瘤細胞：1) 透過抑制養活腫瘤細胞的血管發展來餓死他們；2) 增強T淋巴細胞和自然殺手細胞的腫瘤毒殺性能；3) 阻止腫瘤細胞和其他細胞在骨髓環境的某些相互作用；以及 4) 似乎藉由尚未完全了解的機制直接殺死腫瘤細胞。

最有名的免疫調節藥物是沙利竇邁(Thalidomide, Thalomid)，最初是在1950年代開發作為鎮靜劑，當它被發現會造成新生兒缺陷後便不再販售。隨後發現它對多發性骨髓瘤是有效的，而多發性骨髓瘤和華氏巨球蛋白血症密切相關。沙利竇邁與莫須瘤(rituximab)組合使用以治療華氏巨球蛋白血症顯示有70%的反應率，但它的主要副作用是周圍神經病變。它不是主要治療的選擇，除非是嚴重血細胞減少的患者。

幾個較新的沙利竇邁(Thalidomide)類型的藥物已經被開發出來，如lenalidomide (Revlimid) 和 pomalidomide (Actimid) 。他們較少造成周圍神經病變；然而，一項研究指出，lenalidomide (與莫須瘤合併)的療法似乎會使華氏巨球蛋白血症患者引發急速的貧血。<sup>33</sup> Pomalidomide已被批准用於治療對兩種化療方案無效的多發性骨髓瘤病人。

## 皮質類固醇Corticosteroids

皮質類固醇如prednisone或dexamethasone很少單獨用於治療華氏巨球蛋白血症。對於已經有或進展成可能與華氏巨球蛋白血症相關的某些血液併發症，如自身免疫溶血性貧血，單獨使用皮質類固醇或與烷化製劑合併使用治療可能是有益的。副作用是常見的，取決於劑量的大小和治療時間的長短。儘管長期治療有潛在的副作用，皮質類固醇與單株抗體或化療藥合併使用作為短期治療是很普遍的做法。

## B 細胞途徑抑制劑的靶向治療 (Targeted Therapies to B-Cell Pathway Inhibitors)

有幾個B淋巴細胞內的細胞信號傳導路徑可以影響B淋巴細胞的生長和存活。這些路徑的某些蛋白質在惡性細胞中可以是過度表現或表現不足，這樣的異常表達會影響惡性細胞的發展和生長。因為細胞路徑抑制劑比較有針對標靶性，它們往往比化療具有較少的全身性副作用，對幹細胞也沒有毒性。大多數是口服藥物。

這種類型的最新治療之一是 ibrutinib (Imbruvica)，一個以布魯頓酪氨酸激酶 (Bruton's tyrosine kinase (BTK)) 途徑為標靶的口服藥物。這個路徑在 B 淋巴細胞發育和活化上是很重要的。Ibrutinib (imbruvica)已通過美國食品和藥物管理局，

歐洲藥品管理局以及加拿大衛生部批准為 WM 患者的治療用藥，主要用於復發/難治性疾病，雖然它也在評估用於一線治療。這是第一個被明確批准用於治療 WM 的藥物。新的 BTK 抑制劑正在開發中，包括 ACP-196 (acalabrutinib) 和 BGB-3111。

其他一些較新的可改變 B 淋巴細胞其他信號傳導通路的藥物，已經用於或即將用於華氏巨球蛋白血症患者的臨床試驗。有些已取得可喜的成果。Everolimus 或 RAD001 (Afinitor) 以 mTOR 路徑為標靶，且已被列入 NCCN 準則中作為復發病患的治療<sup>34</sup>。Venetoclax (venclaxta) 以 B 細胞淋巴瘤 2 (Bcl-2) 蛋白為標靶，該蛋白支持癌細胞生長，在一些血液腫瘤表達。正在測試用於 WM 患者。

因為細胞路徑是複雜且經常是多餘而重複的，未來可能的治療方案將包括一或多種這些較新的藥物與其他較舊的藥物組合使用，例如單株抗體和皮質類固醇。

## 血漿分離術 (Plasmapheresis)

血漿分離術是先從身體取出血液，分離和除去血液的液體（血漿）部份，並將替代血漿（通常用白蛋白和氯化鈉溶液），和其餘的血液成分一起輸回體內。血漿分離術可視為血液透析的一種形式，主要目的是從血液循環中“過濾”或去除 IgM（IgM 存在於血漿中）。

血漿分離術被廣泛使用於減少與高粘滯血症候群相關的症狀。一般情況下，血漿分離術用於要開始化療之前或與化療同時進行；然而，也有一些患者單靠血漿分離術便治療成功，尤其是當他們無法承受毒性更大的療法時。如果單靠血漿分離術，必須經常重複進行以維持可接受的 IgM 水平，因為血

漿分離術對華氏巨球蛋白血症細胞的生長和存活沒有影響。

治療IgM相關的神經病變也可能用到一個療程的血漿分離術，再接著做其他治療。

## **脾臟切除(Splenectomy)**

手術切除脾臟（脾臟切除術）已成功幫助某些化療失敗的個案減少IgM濃度。通常只有為了減輕顯著脾臟腫大和某些血球數量異常，特別是低血小板（血小板減少症）的症狀，才會考慮脾臟切除術。

## **放射療法Radiation**

放射療法也有用於華氏巨球蛋白血症，主要是有選擇性針對腫大的淋巴結使其縮小，和不常見的腫瘤發生部位，如脊椎。全身照射並沒有用在華氏巨球蛋白血症的治療。

## **幹細胞移植 (Stem Cell Transplantation)**

幹細胞移植在華氏巨球蛋白血症是可行的，它已被證明對疾病復發的年輕患者或對先前幾項療法都沒有反應的病患是有效的。然而，移植存在著相關的風險。

自體幹細胞移植是將在進行高劑量化療以破壞骨髓中腫瘤細胞之前所收集的自體造血幹細胞，於化療之後重新再注入患者體內。異體幹細胞移植所使用的幹細胞捐贈者通常是家人或是沒有血緣關係的人。一種更新型異體造血幹細胞移植，稱為非骨髓破壞式移植或”迷你異體幹細胞移植”，是指在輸注幹細胞之前不需完全清除受贈者骨髓中的腫瘤細胞；理

論上認為捐贈者的幹細胞將識別在骨髓中剩餘的腫瘤細胞為外來物而將它們摧毀。迷你異體移植比一般的異體移植毒性更小，且恢復時間更快。

幹細胞移植主要不良反應的發生，是因為患者的免疫系統在移植中和移植後一段時間內嚴重被抑制。由於異體移植使用的是捐贈者的幹細胞，當捐贈者的免疫細胞視受贈者的細胞為外來物並攻擊他們時，就有產生移植物抗宿主疾病（GVHD）嚴重併發症的風險。移植物抗宿主疾病（GVHD）可以是急性或慢性。不管是急性還是慢性的移植物抗宿主疾病，都增加了許多併發症的風險，可以是因為移植物抗宿主疾病（GVHD）本身，或是為了治療移植物抗宿主疾病（GVHD）而使用免疫抑制藥物所導致的併發症。同種異體幹細胞移植很少被建議用於華氏巨球蛋白血症。<sup>35</sup>

建議年輕患者可考慮收集並將自己的幹細胞儲存在幹細胞銀行，為將來可能的移植做準備，因為它們可以被安全地保存20年以上。有考慮要儲存幹細胞或接受自體移植的病患，事前應避免某些治療，尤其是核苷類似物，它可能造成無法收集足夠數量的幹細胞。

## **新興的治療方式有哪些？**

一些新興治療方案和療法目前正在研究中，其中一些將在這裡介紹。這些療法是否在未來會成為華氏巨球蛋白血症治療方案的一部分，尚有待觀察。

## **放射免疫治療 (Radioimmunotherapy)**

放射免疫療法結合單株抗體（如rituximab或類似藥劑）和放射性粒子（又稱為放射性同位素）。此放射性同位素-單株抗體以B淋巴細胞上的一個抗原為標靶並與之結合，遞送一個輻射劑量至標靶細胞。兩種這樣的放射免疫治療包括Zevalin和Bexxar，雖然Bexxar在2014年被停止銷售。在某些淋巴瘤使用放射免疫治療已經得到非常好的結果，有顯著數目的患者獲得完全反應。使用這些藥物的困難在於，有廣泛骨髓侵犯的患者使用它們會導致顯著的骨髓抑制，因為放射性粒子也會破壞周遭正常的骨髓細胞。目前放射免疫治療不用於治療華氏巨球蛋白血症。

## 疫苗療法 Vaccine Therapy

大多數人都熟悉的疫苗是用於預防傳染病發生，如麻疹，腮腺炎，脊髓灰質炎等。正在為淋巴瘤而開發的疫苗是不同的，它們被設計用來治療已發生的疾病，而不是預防疾病。從患者自己的腫瘤細胞製成的淋巴瘤疫苗是客製化(個人化)的，它以一組特定的抗原為標靶，此特定抗原或稱為個體獨特基因型 (*idiotype*)，只存在腫瘤細胞的表面。此疫苗刺激病人免疫系統的T淋巴細胞去搜索和破壞腫瘤細胞。疫苗通常在給予傳統療法後施打；一旦腫瘤大小減少且患者對治療有反應，疫苗可每月施打，以防止疾病的復發，最多施用六個月。疫苗療法用於一些緩慢進展的淋巴瘤，包括WM，的臨床試驗正在進行中，我們持著謹慎而樂觀的態度期待他們是有效的。

## 嵌合抗原受體T細胞療法(CAR T-Cell Transfer)

這是一種很有前景的新型T細胞免疫療法，目前已成功應用於某些實體瘤，如黑色素瘤和血液腫瘤如白血病。

在這種類型的治療，T 細胞來自病人，經過血液分離術取得（類似於血漿分離過程）。他們被送到實驗室進行基因工程，於其表面產生嵌合抗原受體（chimeric antigen receptors, CARs）。CARs 是蛋白質，可允許 T 細胞識別病人腫瘤細胞上的抗原，而重新設計的 T 細胞被稱為 CAR T 細胞。在實驗室中生長 CAR T 細胞數量數以百萬計，然後它們被重新注入病人血液中。在 T 細胞表面的 CARs 可辨識患者體內的腫瘤細胞並攻擊之；輸液完成後他們會在人體內長期存留，可以守衛以防止腫瘤復發，往往達到長期的緩解。有一些 CAR T 細胞的臨床試驗對 WM 患者開放。

## 免疫檢查點抑制劑 Immune Checkpoint Inhibitors

癌細胞可以製造干擾 T 細胞識別和攻擊癌細胞能力的蛋白質，換句話說，癌細胞對 T 細胞進行“制動”( 剎車)。免疫檢查點抑制劑是去除 T 細胞上的“制動”，使其更有效地殺死癌細胞。免疫檢查點抑制劑的例子包括 nivolumab (Opdivo) 和 pembrolizumab (Keytruda)。研究人員正在研究在 WM 患者中使用免疫檢查點抑制劑。

## 如何評估療效？

下列評估治療反應程度的準則是由華氏巨球蛋白血症的專家透過共識會議訂定。這些準則提供了評估治療反應和報告臨床試驗結果的統一方法。

- 疾病進展 Progressive Disease(PD)：血清中 IgM 單株免疫球蛋白增加比例  $\geq 25\%$ ，且經再次確認，和/或臨床上有意義的徵候或症狀有進展。

- 病情穩定Stable Disease(SD)：可偵測到 IgM單株免疫球蛋白，血清中IgM比起一開始的基準值減少<25%或增加<25%，淋巴腺或脾臟腫大的情形沒有進展(若一開始就有淋巴腺或脾臟腫大)，且沒有新的臨床上有意義的徵候或症狀。
- 輕微反應 Minor Response(MR)：可偵測到IgM單株免疫球蛋白，血清中IgM減少比例≥25%但<50%，且沒有新的活動性疾病的徵候或症狀。
- 部分反應Partial Response(PR)：可偵測到IgM單株免疫球蛋白，血清中IgM減少比例≥50%但<90%，淋巴腺或脾臟腫大的情形有減少(若一開始就有)，且沒有新的活動性疾病的徵候或症狀。
- 非常好的部分反應Very Good Partial Response (VGPR)：可偵測到IgM單株免疫球蛋白，血清中IgM減少比例≥90%，淋巴腺或器官腫大的情形完全消失(若一開始就有)，且沒有新的活動性疾病的徵候或症狀。
- 完全反應Complete Response(CR)：血清中測不到單株免疫球蛋白IgM，且血清IgM濃度在正常範圍內，骨髓抽取和組織切片檢查正常，且淋巴腺或脾臟腫大的情形皆消失(若一開始就有)。<sup>36</sup>

## 什麼是臨床試驗？有沒有華氏巨球蛋白血症的臨床試驗？

臨床試驗研究旨在設計實驗，回答有關疾病及新的治療方式等相關問題。其中包含幾種不同類型的癌症臨床試驗，包括治療，預防，篩檢，及生活品質或支持療法等試驗。治療類型的試驗，目的是評估新的治療方法，如新的藥物或新的藥

物組合。預防類型的試驗，目的是評估降低罹患癌症風險的方法。篩檢類型的試驗，目的是尋找診斷癌症的最佳方式。最後，生活品質及支持療法類型的試驗，目的找出促進癌症患者生活品質與舒適的方法。

第 I 期臨床試驗是在人身上測試一個新治療方法的第一步。研究人員評估什麼劑量是安全的，應如何給予新的藥物（經由口服，靜脈輸注，皮下或肌肉注射）以及給予患者使用藥物的頻率。研究人員主要是要監測對人體有害的副作用。新療法或技術的劑量每次增加一點點。以可被接受的副作用下的最高劑量，作為適合進一步測試的劑量。第 I 期臨床試驗通常只包括少數病患，而且通常都在一些大型學術醫學中心進行。

第 II 期臨床試驗嘗試確定新藥物或技術是否對某個特定類型的癌症有效，並持續研究其安全性和有效性。

第 III 期臨床試驗比較接受新療法的患者與接受標準治療的患者彼此間的治疗效果。參與者隨機分配至標準治療組（也稱為對照組）或新的治療組。該方法，被稱為隨機分配，有助於避免實驗偏差，並確保研究的結果不被人為選擇或其他外在因素所影響。大多數情況下，只有在第 I 期與第 II 期試驗顯示該治療有效果後，研究才會進入第 III 期臨床試驗。第 III 期臨床試驗通常收集大量的參與者。

第 IV 期臨床試驗。當該治療已獲得證實，且已經上市後，將進入第 IV 期的臨床試驗。在第 IV 期的臨床試驗，該藥物的製造商將進一步評估，在較長久的時間中，它本身的副作用，風險和益處。而這期間所收集的參與者數將比第 III 期試驗更為龐大。因為 WM 患者很少，所以 WM 的第 III 期與第 IV 期臨床試驗是非常少的。

在錄取納入臨床試驗前，參與者必須先了解關於該臨床試驗的細節，其中包括的優點，缺點，以及可能的治療相關副作用。而參加試驗的人可以隨時退出該試驗。

當 WM 疾病的生物學及基因學逐漸被了解，及更多標靶治療被開發出來時，將會有越來越多針對 WM 患者可行的臨床試驗。因此，從定期更新的資源中獲得最新的資訊是很重要的。從國家衛生研究院的網站([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)) 可以找到關於 WM 患者納入臨床試驗的具體消息。

## **病人可以做什麼來幫助他們自己？**

華氏巨球蛋白血症的病人應儘可能去了解這個病的知識，在治療與追蹤的過程中與醫師充份合作，並積極主動反應問題。至少，一個新診斷的病人應對自己的症候和症狀有所警覺，以及留意血液檢驗的結果來監測疾病的進展。正在治療中的病人要能意識到可能跟治療有關的副作用。病人絕對要熟悉跟華氏巨球蛋白血症有關的一些醫學名詞，檢驗和治療。

華氏巨球蛋白血症的病人最重要的決定之一是選擇一位合適的醫師。這位醫師必需是血液腫瘤方面的專家，最好也熟悉華氏巨球蛋白血症。病人和他(她)的醫師在治療理念上要有很好的溝通和討論。有些醫師在治療上比較積極，有些就比較保守並且傾向老式和比較熟悉的治療方式。病人對疾病和治療的態度要和他(她)的醫師一致。

尤其在診斷後初期或考慮要接受治療時，病人應將疑問及擔心或關切的問題以書面形式預先寫下來，以便約診時向醫師提問討論。如果有照顧者在旁記錄答案會很有幫忙，因為病人要吸收和記住溝通過程中所有的資訊會有些困難。

許多病人發覺記錄一段時間的血液檢查結果很有用，因為一系列血液檢查結果所顯示的趨勢對病程的監控是非常重要的。記錄方式可以是一個文件夾，筆記本，或是電腦電子表格。

患者可能會發現從 WM 專家詢問第二意見是有幫助的，尤其在考慮一個療程時更是如此。鑑於 WM 的稀有性，尋求當地的醫師協助是很常見的。只是他們從來沒有治療經驗，也沒有時間做所有必要的研究來跟上最新的治療方法。IWMF 在網站上 ([www.iwmf.com](http://www.iwmf.com)) 列舉一份國際專家的名單。在獲得第二意見後，WM 患者可以選擇他們當地同意遵循諮詢專家提供的治療建議的血液腫瘤醫師，進行治療。

沒有特殊的飲食或營養品可用於治療 WM。相反地，患者應遵循建議的準則來維持最佳的健康狀態，包括健康均衡的飲食，高蔬果及低脂肪、紅肉的食物；採用與醫生協商後的規律運動方案；意識他們本身是處於較高感染風險的狀況，尤其在治療期間，並採取適當的措施，以降低感染風險。對患者而言，適當的睡眠時間也是很重要的。

對於尋求補充和替代醫學的患者們，他們應該要對這些方法的使用非常謹慎。針對高劑量維生素，非處方籤藥物，以及所謂的健康食品錠劑，應必須與自己的醫生討論。其中某些物質可能會改變傳統治療的效果，或者加重治療的副作用。雖然一些補充和替代療法，如瑜伽或靜坐冥想，在處理慢性疾病相關的心理健康問題有幫助，但其他所謂的替代療法卻有潛在的危害。有關補充和替代療法的更多資訊，請參考國家衛生研究院關於補充和替代醫學所成立的網站 (<http://nccam.nih.gov>)。

患者可能想從有相同疾病的其他人身上尋求資訊和支持。在美國以及國際間，IWMF 擁有相關支持團體和附屬機構的網絡。IWMF 贊助一個被稱為生命線(Lifeline)的電話支持網路，

來處理 WM 患者特別感興趣的主題；以及一個針對患者和照顧者的網路討論空間。IWMF 也每年成立年度教育論壇，並且在美國不同地點巡迴。在這個論壇上，患者和照顧者有機會和研究和治療 WM 的專家見面與互動。有關這些活動的更多消息，請上 [www.iwmf.com](http://www.iwmf.com) 查詢。

這本小冊子的下一部分，標題為 ”還可以得到哪些資源?” 提供了許多不同患者可能獲得更多資訊與資源的方式，來幫助他們面對 WM。

## 還可以得到哪些資源？

除了這本小冊子，有關與癌症共存（更精準地說：與 WM 共存）的資訊，可以從許多組織和網路上獲得。以下列表就是其中的一個例子。另外，也可以從癌症治療機構和醫療專業人員獲得資訊。

### 機構組織

#### 國際華氏巨球蛋白血症基金會（International Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation, IWMF）

國際華氏巨球蛋白血症基金會(IWMF)是一個非營利組織，由阿諾德-斯莫克勒 (Arnold Smokler) 於 1994 年創辦。IWMF 對 WM 患者提供許多服務，包括患者與照顧者的支持團體、宣傳相關資訊、與提升研究。IWMF 透過網站、火炬新聞、小冊子、每年教育論壇、郵件新聞提醒，以及網路討論空間等方式向會員們宣傳資訊。IWMF 的成員資格是基於對機構的支持、擴大服務、教育和基金會的基礎研究等的自願貢獻。

國際華氏巨球蛋白血症基金會地址及網址：

International Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation

6144 Clark Center Avenue

Sarasota, FL 34238

電話號碼 (Telephone number): 941-927-4963

電子郵件 (Email address): info@iwmf.com

網址 (Internet address): www.iwmf.com

**白血病和淋巴癌協會(The Leukemia & Lymphoma Society)**

白血病和淋巴癌協會 (The Leukemia & Lymphoma Society, LLS) 的任務是治癒白血病，淋巴癌，及多發性骨髓癌並且改善患者及家屬的生活品質。

白血病和淋巴癌協會地址及網址：

The Leukemia & Lymphoma Society

3 International Drive, Suite 200

Rye Brook, NY 10573

電話號碼(Telephone number): 914-949-5213

網址 (Internet address): www.lls.org

**淋巴癌研究基金會(Lymphoma Research Foundation)**

淋巴癌研究基金會 (Lymphoma Research Foundation, LRF)

的任務是根除淋巴癌和服務罹患淋巴癌的病人。

淋巴癌研究基金會地址：

Lymphoma Research Foundation

115 Broadway, Suite 1301

New York, NY 10006

電話號碼(Telephone number): 212-349-2910

網址 (Internet address): [www.lymphoma.org](http://www.lymphoma.org)

## 美國國家綜合癌症網絡 **National Comprehensive Cancer Network® (NCCN)**

這是一個領先的癌症中心聯盟，致力於病人護理，研究和教育。它的使命是提高癌症治療的品質、效率和效果，使病人能過上更好的生活。NCCN 最近出版了一本患者友好的小冊名為 “*NCCN Guidelines for Patients® Waldenström’s Macroglobulinemia/Lymphoplasmacytic Lymphoma*”(WM/淋巴漿細胞瘤病人指引)，目前只有英語版本可以下載：  
[www.nccn.org/patients/guidelines/waldenstroms/index.html](http://www.nccn.org/patients/guidelines/waldenstroms/index.html).

美國國家綜合癌症網絡地址及網址：

National Comprehensive Cancer Network® (NCCN)

275 Commerce Drive, Suite 300

Fort Washington, PA 19034

Telephone number: 215-690-0300

Internet address: [www.nccn.org](http://www.nccn.org)

## CancerCare(癌症關懷)

CancerCare(癌症關懷)的使命是對任何一位受癌症影響的病友提供免費及專業的支持服務，包括諮詢、支持團體、教育研討會、出版物和財物上的援助。所有 CancerCare 的服務是由癌症社會工作者和世界領先的癌症專家提供。

CancerCare 地址及網址

275 Seventh Avenue

New York, NY 10001

Telephone number: 800-813-4673

Internet address: [www.cancercares.org](http://www.cancercares.org)

Email address: [info@cancercare.org](mailto:info@cancercare.org)

### Lymphoma Coalition 淋巴瘤聯盟

淋巴瘤聯盟是一個全球性的淋巴瘤患者群網絡，目的是促進世界各地的淋巴瘤患者組織形成一個社區，相互支持以幫助淋巴瘤患者得到所需的護理和支持。

Lymphoma Coalition 淋巴瘤聯盟地址及網址：

Lymphoma Coalition

8 Stavebank Road N, Unit #401

Mississauga ON L5G2T4

Canada

Internet address: [www.lymphomacoalition.org](http://www.lymphomacoalition.org)

### EWMnetwork(歐洲WM網絡)

EWMnetwork 的使命是使 WM 患者代表他們在歐洲層面的利益，包括治療和藥物的取得，進入臨床試驗的資訊，以及新治療方法的研究資訊。

EWMnetwork 地址及網址：

EWMnetwork

Internet address: [www.ewmnetwork.eu](http://www.ewmnetwork.eu)

Email address: [info@ewmnetwork.eu](mailto:info@ewmnetwork.eu)

### Lymphoma Coalition 淋巴瘤聯盟

淋巴瘤聯盟是一個全球性的淋巴瘤患者群網絡，目的是促進世界各地的淋巴瘤患者組織形成一個社區，相互支持以幫助淋巴瘤患者得到所需的護理和支持。

Lymphoma Coalition 淋巴瘤聯盟地址及網址：

Lymphoma Coalition

8 Stavebank Road N, Unit #401

Mississauga ON L5G2T4

Canada

Internet address: [www.lymphomacoalition.org](http://www.lymphomacoalition.org)

EWMnetwork(歐洲WM網絡)

EWMnetwork 的使命是使 WM 患者代表他們在歐洲層面的利益，包括治療和藥物的取得，進入臨床試驗的資訊，以及新治療方法的研究資訊。

EWMnetwork 地址及網址：

EWMnetwork

Internet address: [www.ewmnetwork.eu](http://www.ewmnetwork.eu)

Email address: [info@ewmnetwork.eu](mailto:info@ewmnetwork.eu)

網際網路

[www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) – 這個美國國家衛生研究院的網站提供了有關臨床試驗的一般性和特定性資訊，並且可以搜索目前正納入 WM 患者參與的臨床試驗。

[www.wmworkshop.org](http://www.wmworkshop.org) - 這是有關華氏巨球蛋白血症國際會議的官方網站，每 2 年在世界各地的不同地點舉行。這些講習班提供了一個場所，讓 WM 科學界合作及分享他們的最新研究，目的是提高 WM 基因基礎，發病機制和疾病治療發展的相關知識。

[www.lymphomation.org](http://www.lymphomation.org) – 由病患成立的網站，主要任務是對病患們提供淋巴癌本身及其治療的實證報告，獨立於健康產業資助 – 著重在於幫助患者定期檢視臨床試驗。

[www.msmart.org](http://www.msmart.org) – 從梅約診所專家們的共識發展而來，mSMART 包括漿細胞疾病的治療準則，包括多發性骨髓瘤，澱粉樣變性，和 WM。

[www.nlm.nih.gov](http://www.nlm.nih.gov) – 美國國家醫學圖書館的網站為醫療專業人士和消費者提供各類健康資訊的管道。Pubmed 包含生物醫學期刊的參考文獻與摘要，可以搜索特定的疾病和治療。MEDLINE Plus 提供消費者極佳的健康資訊。

## 詞彙

白蛋白(Albumin) – 最豐富的血漿蛋白，在肝臟中產生，於調節血液量和攜帶分子，如賀爾蒙、脂肪酸、鈣離子和特定藥物是很重要的。

烷基化劑(Alkylating agent) – 一種化療聚合物，如苯丁酸氮芥(chlorambucil)或環磷酰胺(cyclophosphamide)，針對全身快速生長的細胞，破壞細胞生長週期中的去氧核糖核酸(DNA)。

類澱粉沈積症(Amyloidosis) – 一群被稱為類澱粉蛋白的不正常蛋白質堆積於身體器官與組織所引發的疾病。澱粉樣蛋白形成的異常纖維可能會損害特定組織和器官，或干擾其正常功能。

貧血(Anemia) – 紅血細胞數目減少。

抗體(Antibodies) – 免疫球蛋白的另一種名稱。

抗原(Antigen) – 引發免疫反應的一種物質。

B 淋巴球(B-lymphocyte)或B 細胞(B-cell) – 白血球的一種。當偵測到外來物質時，可發展成漿細胞，並製造免疫球蛋白。

嗜鹼性球(Basophil) – 白血球的一種。與免疫反應有關。

Beta-2 微球蛋白(Beta-2 microglobulin) – 存在於所有有核細胞的蛋白質；其含量在患有多發性骨髓瘤和淋巴癌患者經常升高。

**Bing-Neel 症候群 (Bing-Neel syndrome)** – 一種中樞神經系統（腦和脊髓）被 WM 細胞所浸潤的疾病; **Bing-Neel 症候群**的併發症可能包括智力減退，思緒混亂，視力障礙，易怒，性格改變，抽搐和昏迷。

**骨髓(Bone marrow)** – 大型骨內的海綿組織，是造血細胞的主要地方。

**骨髓穿刺和切片(Bone marrow aspiration and biopsy, BMB)** – 一種收集和檢查骨髓異常的技術。

**化學治療(Chemotherapy)** – 用於治療癌症的化學物質。傳統化學治療的作用在殺死快速分裂的細胞(癌細胞的主要特性之一);然而，這意味著它也可以殺死會快速分裂的正常細胞，包括骨髓、胃腸道、和毛囊等處的細胞。

**慢性淋巴細胞性白血病(Chronic lymphocytic leukemia, CLL)** – 白血病中最常見的類型，這是一種 B 淋巴球的癌症，通常發生在成人，特徵是血液中 B 淋巴球的數量增加。

**冷凝集素疾病 (Cold agglutinin disease, CAD)** – 免疫球蛋白（通常是 IgM），在較低溫度下發生反應的狀況; 症狀之一是這些免疫球蛋白專門對抗自己身體內紅血球的蛋白質（抗原）而導致貧血。

**皮質類固醇(Corticosteroids)** – 人造的藥物，類似皮質醇(一種類固醇激素);在 WM 病患使用的標準皮質類固醇包括強的松(prednisone)，強的松龍(prednisolone)，及地塞米松(dexamethasone)。

**冷凝球蛋白血症(Cryoglobulinemia)** – 其特徵在於，當溫度低於體溫時，免疫球蛋白會沉澱，加溫後重新溶解; 通常原因未明。在某些病例中，可能與潛在的疾病，如 WM 有關; 症

狀表現是由於四肢的小血管阻塞所造成，包括蒼白，麻木，出血，潰瘍，以及壞疽。

電腦斷層掃描(CT or CAT , Computerized Axial Tomography Scan) – 一種影像技術，使用窄的 X 光束來檢查所有不同角度的身體切面，並產生該區域的準確影像。可使用或不需使用顯影劑（X 光顯影劑）來執行。

血球細胞低下 Cytopenia – 血球細胞數低於正常值的情況。

細胞毒性(Cytotoxic) – 對細胞有毒性的。

速溶艾黴素注射劑(Doxorubicin) – 一種癌症化療中使用，用以阻止細胞分裂的藥物；商品名為阿霉素（Adriamycin）。

嗜酸性球(Eosinophil) – 一種白血球細胞，參與過敏反應並負責對抗寄生蟲。

流式細胞儀(Flow cytometry) – 當有細胞通過儀器內的腔室液體時，儀器會發射雷射光，並由偵測器收集從每一個細胞散射出的光線。這些收集來的散射光提供了關於細胞本身特性，如尺寸大小、細胞內部結構等。流式細胞儀同時也可使用被螢光物質標示的抗體，這些抗體與細胞表面特定的抗原結合。例如在白血病及淋巴癌中，這些被螢光物質標示的抗體將可辨識免疫細胞的細胞表面蛋白並與之結合。

移植抗宿主疾病 Graft vs. host disease (GVHD) – 一種可以發生於同種異體幹細胞移植（使用捐贈者的幹細胞）的併發症；捐贈者的免疫細胞視受贈者的細胞為外來物並且攻擊他們，導致各種症狀。

造血作用 Hematopoiesis – 血液細胞的發育過程。

造血幹細胞 Hematopoietic stem cells – 在骨髓中的原始血液細胞，可以不斷地自我複製或發展成不同類型的成熟血液細胞。

血紅素 Hemoglobin – 在紅血球內的攜氧分子。

溶血性貧血 Hemolytic anemia – 由於溶血造成的貧血，紅血球在血管或身體其他部位的異常破壞。

高黏滯血症候群 Hyperviscosity syndrome – IgM 抗體濃度增加的結果；症狀包括從鼻腔、牙齦、胃腸道的慢性出血、頭痛，耳內鳴聲（耳鳴），頭暈（眩暈），聽力受損，視力模糊或喪失，在視網膜內出現臘腸狀靜脈，及眼球後的視盤腫脹（視乳頭水腫）。

獨特型 Idiotype – 一組在細胞表面上發現的獨特抗原。

IgM 抗體（免疫球蛋白 M） IgM (Immunoglobulin M) – 由 B 淋巴球產生的一種免疫球蛋白；它是最大的免疫球蛋白，開始接觸抗原時的反應中第一個出現的抗體。

免疫調節藥物 Immunomodulatory drugs (IMiDs) – 一種根據 thalidomide 結構做成的藥物。

免疫球蛋白（Ig） Immunoglobulin (Ig) – 一種由 B 淋巴球和漿細胞所製造，為對抗外來物或抗原反應所產生的蛋白質；免疫球蛋白的類型有 IgA、IgD、IgE、IgG 及 IgM。也稱為抗體。

免疫組織化學 Immunohistochemistry – 利用（標記）抗體與抗原之間特異性結合的特性，使用特殊染色，以辨認組織切片中細胞的抗原；免疫組織化學染色被廣泛應用於異常細胞的診斷，如在癌症細胞。

免疫表型分析 **Immunophenotypic analysis** – 利用細胞表面抗原的差異性，將淋巴瘤和白血病分類成各種次分類的方法。這些差異是由單克隆抗體的方法和流式細胞儀檢測。

乳酸脫氫酶 (**LDH**) **Lactate dehydrogenase (LDH)** – 在血液細胞和心臟肌肉組織廣泛存在的一種酶；在組織損傷時釋放，因此可以當成是一般損傷和疾病的標誌物。

淋巴漿細胞 **Lymphoplasmacytic cells** – 具有 B 淋巴細胞和漿細胞特性的癌細胞。

淋巴漿細胞淋巴癌 (**LPL**) **Lymphoplasmacytic lymphoma (LPL)** – 一種罕見的生長緩慢的非霍金氏 B 細胞淋巴癌，特徵是癌細胞同時有 B 淋巴球與漿細胞的特徵。**WM** 是淋巴漿細胞淋巴癌中最常見的類型，並以分泌單株 **IgM** 抗體為特徵。

巨噬細胞 **Macrophage** – 一種白血球細胞，在組織中發現，可吞噬異物並幫助刺激免疫反應。

維持治療 **Maintenance therapy** – 在疾病對之前治療有反應之後，繼續定期地給予的一種療法；維持療法給予的目的是幫助預防腫瘤擴散或復發。

肥大細胞 **Mast cell** – 在大部分組織中，包含骨髓，分佈於血管附近的一種細胞。肥大細胞通常與過敏反應有關，並且被認為是可幫助維持 **WM** 中的惡性細胞。

單株 **Monoclonal** – 一群由單一原始細胞不斷複製產生的細胞，它們擁有原始細胞的特性；也指由單株細胞產生的單一蛋白質。

單株抗體療法 Monoclonal antibody therapy – 使用抗體結合到標的細胞上的標靶之特異性，以刺激患者的免疫系統攻擊的那些標的細胞。

意義未明的單株丙種球蛋白疾病 Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) – 單株 B 淋巴球或漿細胞過度製造免疫球蛋白，但本身沒有癌症的疾病；IgM MGUS 會增加演變成 WM 的風險。

單核球 Monocyte – 白血球的一種，在血液中循環，當它移動到組織中時，能發育成巨噬細胞。

多發性骨髓瘤 Multiple myeloma (MM) – 屬漿細胞的癌症；此癌症克隆產生的免疫球蛋白最常見的是 IgG，IgA 或僅僅只有這些免疫球蛋白的輕鏈（ $\kappa$  或  $\lambda$ ）。

骨髓發育不良（MDS） Myelodysplasia (MDS) – 一群與骨髓異常相關的疾病，特徵是少量異常發育的血液細胞；骨髓發育不良發生在急性白血病之前。

自然殺手（NK）細胞 Natural killer (NK) cell – 一種淋巴細胞，透過其細胞質中顆粒內的酵素直接殺死腫瘤細胞和被病毒感染的細胞。

嗜中性球 Neutrophil – 最豐富的白血球種類，是一開始對感染產生反應的其中一種白血球；為膿瘍中主要的細胞。

整體存活期（OS） Overall survival (OS) – 癌症存活參考指標的一種，指的是經過一段特定時間後，癌症病患族群中仍存活者的比率。它包含任何原因造成的死亡 - 無論該原因是否與該癌症有關。

旁蛋白 Paraprotein – 單株免疫球蛋白的另一種名稱。

周邊神經病變 **Peripheral neuropathy (PN)** – WM 病患當中相當常見的一種臨床表現，通常由血液循環中的 IgM 抗體以神經外面的包裹層（髓鞘）為標的，破壞神經髓鞘造成的；臨床表現主要是對稱性感覺異常，如燒灼，刺痛，瘙癢，或麻木感，通常從腳部開始發生，可進展到手掌和手臂。

正子斷層掃描 **PET (Positron Emission Tomography) Scan** – 核子醫學的一種檢查。使用伽馬射線在體內產生功能性立體圖像。

漿細胞 **Plasma cell** – B 淋巴球辨識外來物質或抗原後進一步發展而成的細胞。漿細胞可分泌抗體，以去除外來物質或抗原。

血漿分離術（PP）**Plasmapheresis (PP)** – 其過程包括先從身體移出血液，之後將血液中的液體（血漿）部分分離，通常以白蛋白與氯化鈉溶液替換原本的血漿部分，之後將剩餘的血液成分送回身體。也被稱為血漿置換術。

血小板 **Platelet** – 血球細胞的一種，幫助止血。也稱為凝血細胞(**thrombocyte**)。

預後 **Prognosis** – 疾病發展及其最終結果的預測。

無疾病進展生存期 **Progression-free survival (PFS)** – 癌症治療後，病患疾病情況保持穩定，沒有顯示出惡化跡象的時間。

預防 **Prophylaxis** – 為預防疾病產生所做的治療。

蛋白酶體抑制劑 **Proteasome inhibitor** – 一種可結合至細胞蛋白酶體核心內的藥劑，並阻斷蛋白酶體內酶的活性，進一步

干擾蛋白酶分解蛋白質的能力; 破壞正常蛋白質分解途徑可造成細胞中特定蛋白質的累積, 並干擾細胞複製及細胞其他正常功能, 導致細胞死亡。

嘌呤核苷酸類似物 Purine nucleoside analog – 屬較大類別的抗癌藥物, 被稱為抗代謝試劑, 的一部分, 可模擬數種組成去氧核糖核酸(DNA)的基本單位。當鑲嵌進快速分裂癌細胞的 DNA 時, 將終止它們的複製。

放射免疫治療(Radioimmunotherapy , RIT) – 藥物的一種。使用標記有放射性粒子的抗體鎖定並殺死癌細胞。

紅血球(Red blood cell, RBC) – 一種血液細胞, 含有血紅素, 從肺臟攜帶氧氣到身體其他地方。又被稱作 erythrocyte。

脾臟切除(Splenectomy) – 以外科方式移除脾臟。

幹細胞移植(Stem cell transplantation , SCT) – 一種藉由使用化療與/或放療方式, 故意破壞患者有問題的骨髓, 並移植從患者或捐贈者提供的幹細胞來替換原本有問題的骨髓, 以恢復骨髓的正常功能。

T 淋巴球(T-lymphocyte , T-cell) – 一種在胸腺發育成熟的白血球, 在免疫反應中很重要的細胞。

血小板減少(Thrombocytopenia) – 血小板數量減少。

轉型(Transformation) – 在進展緩慢或生長緩慢的淋巴癌患者身上發展出更具侵略性的淋巴癌; 當癌化的 B 淋巴球隨著時間獲得額外的突變, 並改變該疾病特性時, 這種情況就可能發生; 一些研究顯示, 某些化療治療也可以引起轉型。

敏克瘤注射液(常春新鹼) (Vincristine ) – 在癌症化療中用來阻止細胞分裂的藥物; 商品名是 Oncovin 。

觀察及等待(Watch and wait) – 病人被診斷後尚未接受積極治療，但謹慎監測疾病進展的一段時期。

白血球(White blood cell, WBC) – 一種血液細胞，可清除體內外來物質或抗原。也稱為 leukocyte 。

## 參考資料

1. Owen, et al. Clinicopathological definition of Waldenstrom's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. *Semin Oncol.* 2003 Apr; 30(2): 110-5.
2. American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2016.  
[www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2016/cancer-facts-and-figures-2016.pdf](http://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2016/cancer-facts-and-figures-2016.pdf).
1. Ghobrial, et al. Prognostic model for disease-specific and overall mortality in newly diagnosed symptomatic patients with Waldenstrom macroglobulinemia. *Br J Haematol.* 2006 Apr; 133(2): 158-64.
2. Castillo, et al. Survival trends in Waldenström macroglobulinemia: an analysis of the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Blood* 2014; Vol. 23, No 25: 3999.
3. Morel, et al. International prognostic scoring system for Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood* 2009; 113: 4163-4170.
4. Dhodapkar, et al. Long-term survival in Waldenstrom macroglobulinemia: 10-year follow-up of Southwest Oncology Group-directed intergroup trial S9003. *Blood* 2009; 113(4): 793-796.

5. Oza A, Rajkumar S V, Waldenstrom's macroglobulinemia: prognosis and management, *Blood Cancer Journal* (2015)5, e394; doi: 10.1038/bcj. 2015.28, published online March 27, 2015, <http://www.nature.com/bcj/journal/v5/n3/full/bcj201528a.html>.
6. Hivert B, Caron C, Petit S, Charpy C, Fankam-Siaka C, Lecocq S *et al.* Clinical and prognostic implications of low or high level of von Willebrand factor in patients with Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood* 2012; **120**: 3214–3221.
7. Dimopoulos, et al. Waldenstrom's macroglobulinemia: clinical features, complications, and management. *J Clin Oncol.* 2000; 18(1): 214-226.
8. Kyle, et al. Long-term follow-up of IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 2003; 102: 3759.
9. McMaster. Familial Waldenstrom's macroglobulinemia. *Semin Oncol.* 2003 Apr; 30(2): 145-52.
10. Treon, et al. Characterization of familial Waldenstrom's macroglobulinemia. *Ann Oncol.* 2006 Mar; 17(3): 488-94.

11. Schop, et al. Waldenstrom macroglobulinemia neoplastic cells lack immunoglobulin heavy chain locus translocations but have frequent 6q deletions. *Blood* 2002; 100(8): 2996-3001.
12. Treon, et al. MYD88 L265P somatic mutation in Waldenström's macroglobulinemia. *N Engl J. Med.* 2012 Aug 30; 367(9): 826-33.
13. Treon, et al. Ibrutinib in previously treated Waldenstrom's macroglobulinemia. *New Engl J Med.* Apr 9, 2015; 372: 1430-1440.
14. Op. cit., see note 1.
15. Ibid.
16. National Comprehensive Cancer Network Inc. NCCN Guidelines Version 1.2017 Waldenstrom's Macroglobulinemia/Lymphoplasmacytic Lymphoma. [www.nccn.org](http://www.nccn.org).
17. Owen, et al. Response assessment in Waldenstrom macroglobulinaemia: update from the Sixth International Workshop. *Br J Haematol.* Jan 2013; 160(2): 171-176.
18. Dimopoulos, et al. Treatment recommendations for patients with Waldenstrom's Macroglobulinemia (WM) and related disorders: consensus from the Seventh International Workshop on WM. Prepublished online July 15, 2014; doi: 10.1182/blood-2014-03-565135.
19. Ibid.

20. Ibid.
21. Op cit., see note 18.
22. Ibid.
23. Ibid.
24. Treon, et al. Paradoxical increases in serum IgM and viscosity levels following rituximab in Waldenstrom's macroglobulinemia. *Ann Oncol.* 2004 Oct; 15(10): 1481-3.
25. Hainsworth. Prolonging remission with rituximab maintenance therapy. *Semin Oncol.* 2004 Feb; 31(1 Suppl 2): 17-21.
26. Nastoupil, et al. The use and effectiveness of rituximab maintenance in patients with follicular lymphoma diagnosed between 2004 and 2007 in the United States. *Cancer* 2014 Jun 15; 120(12): 1830-7.
27. Treon, et al. Multicenter clinical trial of bortezomib in relapsed/refractory Waldenstrom's macroglobulinemia: results of WMCTG Trial 03-248. *Clin Cancer Res.* 2007 Jun 1; 13(11): 3320-5.
28. Ghobrial, et al. Phase II trial of weekly bortezomib in combination with rituximab in relapsed or relapsed and refractory Waldenstrom macroglobulinemia. *J Clin Oncol.* 2010 Mar 10; 28(8): 1422-8.

29. Ghobrial, et al. Phase II trial of weekly bortezomib in combination with rituximab in untreated patients with Waldenstrom macroglobulinemia. *Am J Hematol*. 2010 Sep; 85(9): 670-4.
30. Moreau, et al. Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomized, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Oncol*. 2011 May; 12(5): 431-40.
31. Treon, et al. Lenalidomide and rituximab in Waldenstrom's macroglobulinemia. *Clin Cancer Res*. 2009 Jan 1; 15(1): 355-60.
32. Dimopoulos, et al. Update on treatment recommendations from the Fourth International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. *J Clin Oncol*. 2009 Jan 1; 27(1): 120-6.
33. Op cit., see note 18.
34. Op cit., see note 34.

## 國際華氏巨球蛋白血症基金會的願景宣言

在致力研究治癒療法的同時，給予華氏巨球蛋白血症病友支持。

## 國際華氏巨球蛋白血症基金會的使命宣言

提供華氏巨球蛋白血症社群以及對此病症有興趣者之間的互助與鼓勵。

提供病友關切的相關資訊和教育課程。

促進並支持相關研究，以尋找更佳的治療、及最終達到治癒的方法。

---

### 國際華氏巨球蛋白血症基金會(IWMF) 出版

此資訊是免費提供的。請考慮加入和/或捐助國際華氏巨球蛋白血症基金會，讓我們可以持續提供這樣的免費服務並支持相關研究，以發現更好的治療和治癒華氏巨球蛋白血症的方法。您可以通過我們的網站 ([www.iwmf.com](http://www.iwmf.com)) 加入和/或捐助，或者您可以郵寄您的捐獻到以下地址：  
6144 Clark Center Avenue, Sarasota, FL 34238.



6144 Clark Center Avenue  
Sarasota, FL 34238  
Ph: 941-927-4963 Fax: 941-927-4467  
[www.iwmf.com](http://www.iwmf.com)  
Email: [info@iwmf.com](mailto:info@iwmf.com)

國際華氏巨球蛋白血症基金會是一個免稅非營利組織，聯邦編號  
Fed ID # 54-1784426。