

冷凝集素疾病 - 其特徵為出現針對紅血球的高濃度循環抗體。這些抗體通常在體溫過低時與細胞結合，進而導致溶血性貧血（破壞紅血球）。徵象與症狀依疾病的嚴重性而異，可能包含寒冷時手指和腳趾疼痛、貧血、虛弱、呼吸急促、黃疸、寒冷時出現雷諾氏症候群（手指、腳趾、鼻子及／或耳朵發白）。

冷凝球蛋白血症 - 循環 IgM 具有冷凝球蛋白的特性，這種蛋白在體溫過低會沉澱。在 IgM 濃度達到高濃度時，沉澱的抗體會較小的血管中形成物理阻塞，導致寒冷時手指和腳趾發青；雷諾氏症候群；紫斑症（皮膚出現紫斑）；以及出血、潰瘍，和手指、腳趾、鼻子和耳朵的壞疽。

血小板減少症 - 擁有重要凝血功能的血小板生產量減少。一般症狀為出血，通常是牙齦和鼻子出血，皮膚上出現稱為點狀出血的扁平點狀紅色變色，以及容易瘀青。

類澱粉沉積症 - 一群罕見疾病，因為稱為澱粉樣蛋白 (amyloid) 的異常蛋白質沉積在身體各種組織和器官中而產生。澱粉樣蛋白會形成細纖維，可能傷害到這些身體部位或干擾其正常功能。此蛋白可能在身體局部區域或全身產生沉積。最常涉及的組織和器官為腎臟、心臟、胃腸道、周邊神經和肝臟。症狀會依出現異常細纖維沉積的組織和器官而有很大的差異。類澱粉沉積症的徵象與症狀可能不明確，例如虛弱、疲倦、體重減輕、呼吸急促、腳部感覺異常、肝臟及／或脾臟腫大、皮下出血或貧血。更明確的徵象與症狀可能包括四肢末端腫脹、舌頭腫大、腕隧道症候群、食物吸收不良、皮膚增厚、原因不明的鬱血性心臟衰竭，以及原因不明的腎衰竭。

Bing-Neel 症候群 - 其特徵為中樞神經系統（大腦和脊髓）的淋巴漿細胞浸潤。這是非常罕見的病症，可能造成心智衰退、意識混亂、視覺障礙、易怒、人格改變、抽搐和昏迷。

其他徵象與症狀 - WM 患者較一般人更容易出現反覆感染，尤其是竇和上呼吸道感染。WM 的淋巴漿細胞可以浸潤肺部，並產生硬塊或肺積水（胸腔出現液體）。很少涉及腎臟與骨骼的病變。患者偶爾會出現皮疹或蕁麻疹，少數出現淋巴漿細胞浸潤皮膚。少部分患者可能身體各部位會出現 WM 細胞腫塊，包括四肢末端、脊柱、乳房和眼窩。

診斷與疾病監控的常用醫學檢驗

身體檢查是醫護專業人員檢查患者身體有無疾病徵象的程序。接下來就是記錄醫療病史，說明患者經歷的症狀，以及有關患者目前和過去健康記錄的問題。

診斷後根據疾病狀況進行身體檢查以監控疾病的頻率，。病情穩定的無症狀 WM 患者，僅需每年一次或兩次就診血液科醫師 - 腫瘤科醫師。新確診的患者，或是病情惡化的患者，需接受較頻繁的追蹤，或許每 2-3 個月一次。由於有些副作用需及早發現以進行有效治療，因此將更頻繁（可能每週一次）監控治療中的患者。

執行各項檢驗以確定 WM 診斷。在治療之前、治療過程中及治療後會使用其中多項相同的檢查來監控疾病狀態。

骨髓穿刺活檢 - 骨髓穿刺活檢 (BMB) 是確認 WM 診斷的決定性檢查。雖然在診斷時有必要，但是在監控疾病時很少使用。可以在醫師的診所或是受監控的機構（例如醫院）進行局部麻醉或輕度鎮靜後執行該手術。通常使用大孔徑空針從腸骨脊後段（髖骨的後面）取得檢體，不過在極少數情況下，可能從胸骨或其他骨骼取得。可能在此手術中同時採及液體骨髓檢體（骨髓抽吸）和固體骨髓檢體（骨髓切片）。

病理學家會在顯微鏡下檢查骨髓細胞，也可能會要求使用特殊染色、流式細胞儀、聚合酶連鎖反應技術、基因體定序或 FISH 分析進行額外檢查，進一步辨別出現的癌細胞類型。在 WM 中，病理學家將發現淋巴漿細胞（同時具備淋巴球和漿細胞的特性）的數量增加，並且估計這些細胞在骨髓中的浸潤數量。病理學家也會檢查骨髓，判斷其健康程度，以及是否可能產生足夠數量的正常血球。

即使在輕度鎮靜下，患者在手術中也會感到短暫的不適，並且在麻醉藥物消退之後，感覺到穿刺部位有些酸痛。大多數患者可以在手術後立即回家。

定期驗血是評估 WM 患者病情的主要方法之一。較為常見的檢驗組合有全血細胞計數 (CBC)、綜合代謝檢查 (CMP) 和免疫球蛋白。視需要加入下列其他檢查。

全血細胞計數 - 這項檢查測量血液中白血球、紅血球和血小板的數量及百分比，並提供其他有關這些血球結構的有用資訊。這項檢查也能夠判斷血液中血紅素量。血紅素是紅血球中負責將氧氣運輸到全身分子。在 WM 患者體內，紅血球數量和血紅素可能低於正常值而導致貧血。這是 WM 患者中最常發生的病症之一，經常因此而需要治療。

綜合代謝檢查 - 該項檢驗可全面了解您身體的化學平衡和新陳代謝。這項檢查測量血液中白蛋白、血清尿素氮、鈣、二氧化碳、氯化物、肌酸酐、葡萄糖、鉀、鈉、總膽紅素、總蛋白和肝酵素（丙胺酸轉胺酶、鹼性磷酸酶，及天門冬胺酸轉胺酶）的濃度。

免疫球蛋白 - 這些是身體所產生有助於對抗感染的抗體（蛋白）。單株免疫球蛋白 M (IgM) 是由 WM 癌細胞過度產生，配合骨髓穿刺活檢的結果，血清必須存在才能確認 WM 診斷。IgM 也是用於監測疾病的最常見標記之一。其他的免疫球蛋白，例如 IgG 和 IgA，在 WM 患者中經常低於正常值，可能導致感染的風險增加。免疫球蛋白測試包括血清定量免疫球蛋白、血清蛋白質電泳 (SPEP) 和血清免疫固定電泳 (SIFE)。

造影檢查 - 胸部、腹部和骨盆的電腦斷層攝影 (CT) 掃描是 WM 診斷工作的重要組成部分，同時最好注射顯影劑，特別是如果患者的淋巴結腫大或脾腫大，或者懷疑 WM 細胞滲透到身體其他部位。X 光、MRI、超音波和 PET 掃描在特定的臨床情況下可能有用。

散瞳檢查 - 如果 IgM 等於或大於 3,000 mg/dL，或者疑似血液高度黏稠症（血液過度增稠），則建議使用這些檢查。最好能夠由具備 WM 及其對眼睛之影響相關知識的眼科醫師執行檢查。

治療與副作用

WM 患者應該在出現症狀時接受治療，而不是僅根據驗血的結果。這不僅適用於考慮初始（第一線）治療，也適用於復發後的治療。許多治療均有毒性副作用，對尚未出現症狀的患者進行治療對其生活品質和健康產生不良影響。

單獨使用依魯替尼 (ibrutinib) 以及結合使用莫須瘤 (rituximab) 已獲美國食品和藥物管理局和歐洲藥品局批准用於治療 WM。在這些藥物獲准之前，大多數的 WM 治療方式已獲准用於濾泡性淋巴瘤、慢性淋巴性白血病和多發性骨髓瘤等相關癌症。一旦在第 1 期和第 2 期臨床試驗中確定這些治療擁有可接受的安全特性，且對 WM 患者有效，就得以「仿單標示外使用」的用藥來治療 WM。「仿單標示外使用」處方的程序仍在使用並有效。

目前尚無治療 WM 的單一治療標準。WM 患者有許多治療選擇，各項選擇的完整討論不在本說明資料的範圍內。如需有關這些治療方案的更多資訊，請參閱 IWMMF 網站上 [IWMMF 與附屬機構刊物](#) 的治療選項指南和特定治療情況說明書。目前可用的治療選擇可能包括下列一或多項：

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

手術或其他治療程序，包括脾臟切除術（以手術切除脾臟）、血漿分離術暫時從血清（尤其是在血液高度黏稠症的情況下）去除 IgM、標靶放射治療減少淋巴結或 WM 細胞塊的大小，以及幹細胞移植。

正在測試的新型標靶治療，包括 BCL2 抑制劑 venetoclax 和第二代 BTK 抑制劑 acalabrutinib、澤布替尼 (zanabrutinib) 和 tirabrutinib，以及這些藥物結合較舊的療法正在加入治療方案中。支持療法，例如以輸液或生長因子刺激形成紅血球、白血球和血小板，可能需要納入 WM 的治療方案中。

在考慮治療時，WM 患者可能希望醫療護理團隊諮詢主要醫療中心的 WM 專家有關治療必要性，以及各種可用治療方案的第二意見。如此做可能很有幫助，因為很少醫療護理提供者擁有關於 WM 等罕見疾病的豐富經驗。梅奧診所醫學中心 (Mayo Clinic) 最近的一項研究顯示，當 WM 在患者接受醫療團隊治療時，收治患者數較大的機構可以達到更好的治療效果。

許多早期的成熟治療方法仍適用於 WM 患者。儘管以 B 細胞信號傳遞途徑為目標的新藥物代表在治療方面向前邁進了非常重要的一步，但它們並非 WM 的治療方法，也並非對每個人都有反應，或者能夠忍受其副作用。

通常可以在門診或家中採取口服、肌肉或皮下注射，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週或數月才能完成治療。進行一個療程後，等待一週或一個月再進行下一個療程的案例並不少見。某些較新的口服療法，例如依魯替尼 (ibrutinib)，則是需要每天給藥，直到出現復發或重大毒性反應。

治療後的復發或再發，指的是實驗室化驗值、和徵象與症狀開始傾向於惡化。這些徵象與症狀可能與導致最初治療的徵象與症狀非常相似。此時，患者及其醫療護理團隊，將面臨選擇下一項適當的行動方案，無論是持續的定期監控或重新治療。

症狀的嚴重程度、整體健康狀況、生活品質和未來幹細胞移植的候選資格將決定何時開重新治療。問題變成：選擇哪種治療方法？一般來說，如果前一項療法在患者身上出現良好的治療成效，能夠拉長反應期（2 年以上），則採用相同的療法重複治療可能是適當的方式。如果之前的療法不是很有效，或是反應期間很短，則代表應採用不同的治療方案。

IWMMF 也鼓勵正在考慮進行治療的患者，可以考慮參加臨床試驗。如需目前可參加的臨床試驗資訊，請搜尋美國政府網站 www.clinicaltrials.gov。

WM 的大部分治療方法都有副作用，其中可能包括下列一或多項：噁心或嘔吐、便秘、腹瀉、血球數過低、掉髮、疲倦、輸注反應、感染風險增加，以及神經病變。

接受治療的患者應該索取有關潛在副作用及其管理方式的書面資訊。有些支持療法可以幫助控制許多此類副作用。即便是在不確定問題是否與治療有關的情況下，患者也應與其醫療團隊討論任何症狀的變化或任何出現的可能副作用。

近期發展

對於 WM 的遺傳學研究在 2011 年有了重大進展，在 WM 患者中發現一種名為 MYD88 基因，其突變率高達 90% 以上。這是第一次對 WM 患者的整個基因組或完整的 DNA 序列進行測序，目的是判定這些患者的癌細胞中存在哪些正常細胞中不可見的基因相同的研究也指出 MYD88 突變，稱為 MYD88 L265P，在大多數其他類型的淋巴瘤或多發性骨髓瘤中幾乎沒有普遍存在。在世界各地 WM 研究人員的後續研究中，已經證實了這些發現。

研究人員繼續在研究突變對於複雜下游細胞途徑的影響，以及這些途徑如何反過來促進 WM 細胞的生長和增殖。目前的準則建議納入 AS-PCR 檢驗，確定疑似 WM 患者的骨髓細胞中是否存在 MYD88 L265P，並將此檢驗歸類為 WM 診斷的必要條件。突變的存在不僅有助於確認診斷，而且沒有突變的 MYD88（稱為野生型 MYD88）對於 WM 患者的 BTK 抑制劑治療可能產生負面影響。

有幾項其他的遺傳突變在 WM 患者中似乎相當常見，雖然其普遍性並不如 MYD88 L265P。其中一組突變發生在 CXCR4 基因中，頻率大約為 30-40%。研究顯示，這個基因突變會影響 WM 臨床表現，並對依魯替尼 (ibrutinib) 治療的反應產生負面影響。目前，技術上很難在臨床實務中以可靠的方式檢測多種可能的 CXCR4 突變，但研究仍在進行，以便改善並標準化檢測方法。

IWMF 在這些近期遺傳研究的資金提供上扮演重要角色，且有意在不久的將來擴大其研究作用。IWMF 自 1998 年成立以來籌集超過 1,800 萬美元的研究經費，並與美國、加拿大和海外的機構建立穩固的關係。由 IWMF 資助的所有潛在研究項目均由一個獨立委員會進行審查，其中享有盛名的科學顧問委員會 (Scientific Advisory Committee - SAC) 委員，由梅奧診所醫學中心 (Mayo Clinic) 的 Stephen M. Ansell 醫學博士，以及丹娜—法柏癌症研究所 (Dana-Farber Cancer Institute) 的 Steven P. Treon 醫學博士擔任共同主席。該委員會提供研究人員回饋意見，並且向 IWMF 董事會推薦最有潛力的研究專案，做為資助參考。

2014 年，基金會決定此時正是更新研究策略的時機，並爭取 WM 研究界許多主要參與者的合作。為此，IWMF 與白血病與淋巴瘤學會 (Leukemia & Lymphoma Society - LLS) 合作，贊助 2015 年 5 月的 Strategic Research Roadmap Summit (策略研究藍圖峰會)。許多 WM 研究人員出席 Roadmap Summit，並確認需要集中研究的關鍵優先領域：峰會的工作已繼續進行，以下是目前確定的關鍵優先領域：

- **基因組學和表觀遺傳學** – 未突變 MYD88（又稱為野生型）疾病的遺傳基礎仍然未知，因此一項重要的優先事項應該是使用改良的實驗室基因測序技術找出其基礎。表觀基因組包含可以連接到 DNA 上以開啟或關閉基因，藉此控制細胞中蛋白質生產的化合物和蛋白質。表觀基因組已經在其他的 B 細胞惡性腫瘤中進行廣泛的研究。一項已知 MYD88 和 CXCR4 狀態的 WM 細胞表觀基因組綜合分析，將可提供對於潛在治療目標的見解。
- **訊號傳導** – 需要進行研究以識別和突變 MYD88 與突變 CXCR4 有關的訊號傳導路徑和下游蛋白質，以提升未來的 WM 治療；

- **免疫療法** – 目前仍不清楚可以藉由哪種機制操縱或觸發 WM 患者本身的免疫系統，以辨識並隨後攻擊侵犯的 WM 細胞。了解 WM 中免疫反應生物學的研究極其重要；
- **骨髓／腫瘤微環境** – 需要著重研究骨髓和腫瘤微環境（WM 細胞周圍的「鄰居」）對於支持 WM 惡性細胞生長中的作用。需要進一步的研究，以了解微環境的成分特性，及其對於疾病惡化和治療抗藥性的貢獻。
- **意義不明 IgM 單株免疫球蛋白增高症 (IgM MGUS)**—儘管許多患者具有稱為 IgM MGUS 包藏 MYD88 突變的前驅狀況，鑑於在該疾病動物模型的發現，單獨出現突變 MYD88 不太可能解釋 WM 的進展。了解在 WM 發展期至潛伏期，乃至活躍期所發生的遺傳性及其它變化，可以識別出具有發展風險的患者，以及可能阻止或抑制疾病發展的介入措施。

自 2015 年迄今，IWMF 根據研究藍圖 (Research Roadmap) 指南發給約 300 名研究人員提案邀請，同時也資助了許多重要且具有潛力的提案。

存活率

WM 治療上的進展已改善罹患此疾病者的預期壽命。某些患者在治療中得到很長的反應期，其他患者則以持續的治療控制此疾病。罹患 WM 的存活時間延長，帶來了新的挑戰.....也就是必須管理與治療相關的長期副作用（疲倦、感染風險增加、神經病變、化療的腦部後遺症等），以及應對可能會持續出現的情緒、社會、就業和財務問題。

在 WM 的病程中獲得最大的生活品質是整體福祉的關鍵，並且需要 WM 患者／照顧者以及醫療專業人員士的主動參與。其目標的關鍵領域可能包括健康的生活方式（營養、身體活動和放鬆等）、支援體系、諮商、疼痛管理，以及財務／就業支援的使用。理想目標是讓每個人在獨特的 WM 患病歷程中活得更美好，而非僅僅維持生存而已。

關於 IWMF

國際華氏巨球蛋白血症基金會 (IWMF, International Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation) 是由患者出資和志工領導的非營利 501(c)(3) 組織，並且負有重要的願景和使命，分別為「沒有 WM 的世界」，以及「支持並教育受 WM 影響的每個人，同時推動尋求治療方法。」

IWMF 及其國際相關團體提供各種服務，協助患者及其照顧者了解和應對 WM。其中包括支持團體聯合網、國際網路群組討論區、志工電話專線和電子郵件 LIFELINE，以及季刊 *IWMF Torch*。

我們為患者和醫療專業人員提供資訊包 (Info Paks)，其設計能夠提供非常清晰易讀的 WM 相關資訊以及 IWMF 的會員資訊。Info Paks 免費提供英文以外的數種語言，請立即透過我們的網站下載，或透過網站或辦公室索取郵寄給您。

我們鼓勵 WM 患者和照顧者參加我們的年度 Educational Forum（教育論壇），該論壇提供 WM 最新研究和治療資訊的獨特機會。這也是與其他患者交流的絕佳機會。Educational Forum 經常在美國各地輪流舉行。我們的數個相關團體也會定期舉辦特定國家的 Educational Forum。

如需更多關於華氏巨球蛋白血症的資訊，以及 IWMF 提供的這些和其他服務，請瀏覽我們的網站 www.iwmf.com。如需我們的國際相關團體及其網站／聯絡資訊，請參閱 www.iwmf.com/about-us/international-affiliates。

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 941-927-4963、傳真 941-927-4467 或寄電子郵件到 info@iwmf.com 與辦事處聯絡。

致謝

IWMF 誠摯感謝麻塞諸塞州波士頓市丹娜－法柏癌症研究所 (Dana-Farber Cancer Institute) 的 Jorge Castillo 醫學博士為本刊物進行醫學審查。

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目的使用。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。我們不建議患者在未告知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 Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation

2021 年 1 月