

華氏巨球蛋白血症

治療選擇指南：

皮質類固醇和免疫調節劑



引言

華氏巨球蛋白血症 (Waldenström's macroglobulinemia, 簡稱 WM) 是一種淋巴癌，也就是淋巴系統的癌症。這種病症會發生在一種稱為 B 淋巴球或 B 細胞的白血球中，這種白血球成熟時通常會成為漿細胞 (plasma cell)，製造免疫球蛋白 (又稱為抗體)，協助身體對抗感染。在 WM 患者身上，B 細胞在成熟的晚期會發生惡性變化，並且繼續增殖，產生一群相同細胞的細胞株，主要存在於骨髓，但也會出現在淋巴結，以及淋巴系統的其他組織和器官之中。這些株落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 細胞同時擁有 B 淋巴球和漿細胞的特徵，被稱為淋巴漿細胞。因此，WM 被歸類為一種非何杰金氏淋巴瘤 (non-Hodgkin's lymphoma)，稱為淋巴漿細胞淋巴瘤 (LPL)。大約 95% 的 LPL 病例均為 WM，但 WM 是非常罕見的疾病，在美國每年只有 1,800 名左右的患者，被診斷為罹患 WM。WM 通常是惰性 (成長緩慢) 疾病，可以當作慢性疾病管理數年。

WM 的淋巴漿細胞在骨髓和其他部位增生，因此可能干擾到其正常功能。在製造血球的骨髓中，WM 細胞會「排擠」正常的血球，並可能導致正常血球計數減少；在淋巴結和其他器官中，WM 細胞可能導致這些組織的腫大和其他併發症。

IgM 的過量生產也可能造成許多和本疾病相關的症狀。IgM 是大型的分子，常會使血液比正常情況更濃稠，這種情況稱為高黏稠血症。WM 細胞製造的 IgM 不像對抗感染的正常抗體，它們並沒有功能。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。

儘管生物化學、遺傳學和醫學研究不斷出現長足的進步，WM 的療法仍然未見明朗。目前 WM 患者有多種治療選擇，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，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。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：

- **化學治療**使用烷基化藥物，例如 chlorambucil (瘤克寧)、cyclophosphamide (癌德星注射劑) 和 bendamustine (普癌汰)，或是核苷類似物，例如 fludarabine (福達樂) 和 cladribine (克拉屈濱)；
- **皮質類固醇**，包括 prednisone (潑尼松) 和 dexamethasone (地塞米松)；
- **單株抗體**，例如 rituximab (利妥昔單抗) 和 ofatumumab (奧法木單抗)；
- **免疫調節劑**，包括 thalidomide (沙利竇邁) 和 lenalidomide (來那度胺)；
- **蛋白酶體抑制劑**，例如 bortezomib (硼替佐米) 和 carfilzomib (卡非佐米)；
- 針對 B 細胞訊息傳遞的**標靶治療/途徑抑制劑**，例如 ibrutinib (依魯替尼) 和 everolimus (癌伏妥)。

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要常見得多，因為已經證實這樣能夠改善整體治療反應，無論是在初期 (又稱為第一線、誘導或主要性) 治療或救援性 (第一次復發後) 療法中。

治療只有在 WM 患者出現症狀時才有必要進行，而且不應該僅依據驗血結果即啟動治療。本原則不僅適用於第一線治療的考量，也適用於救援性療法。在該疾病的病程中，對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；因此，治療會延遲到出現症狀的疾病發生後才開始。某些患者可能會維持病情穩定且持續沒有症狀達數年之久。

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 (高濃度 IgM 導致血液黏稠度過高)。
- WM 細胞浸潤骨髓造成的貧血 (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。
- 血小板數因骨髓浸潤而少於 <100,000 (稱為血小板過低)。
- 全身症狀 – 虛弱、疲倦、夜間盜汗、發燒或體重減輕。
- 有症狀的冷凝球蛋白血症，冷凝集素症和周邊神經病變。全身性澱粉樣變性病即使沒有症狀，也應予以治療。更多有關這些病症的資訊，可以在 IWMF 網站的[徵兆和症狀](#)部分找到。

皮質類固醇和免疫調節劑 治療選擇指南

- 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 (骨髓外腫塊) – 可能會依腫塊的位置、大小和生長速度而開始治療。

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或是無立即需求；年齡；共病症 (其他慢性健康症狀)；整體健康狀態；以及未來可能進行自體幹細胞移植的候選資格。

治療通常可以在門診中或家中施行，採取口服、肌肉或皮下注射，或是靜脈注射的方式。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，治療是以數週或數個月為週期進行，視選擇的療程而定。進行一輪治療之後，等待一週或一個月，再進行下一輪治療的案例並不少見。有些較新穎的標靶治療，例如 **ibrutinib** (依魯替尼) 則是口服使用，且必須每天或一週數次規律服用，直到復發或產生重大毒性為止。

在臨床試驗以外，復發後的救援性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。如果患者達成緩解且維持至少 2 年，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，救援性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 WMLPL 治療臨床實務指引，是由美國國家癌症資訊網 (NCCN[®], National Comprehensive Cancer Network)，即全世界 27 所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。

下列是稱為**皮質類固醇**和**免疫調節劑**的藥物類別的回顧。IWMMF 網站上[可供下載的刊物](#)部分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。

皮質類固醇在 WM 中的使用

皮質類固醇是腎上腺分泌的一組天然與合成荷爾蒙類似物。皮質類固醇牽涉到範圍廣泛的生理程序，包括壓力反應、免疫反應和發炎調節。

在 WM 的治療中皮質類固醇極少作為單一治療藥物使用。這種藥物經常和其他療法合併給藥，或是作為前處置，以協助預防某些患者在 rituximab (利妥昔單抗) 等單株抗體的靜脈注射給藥期間，可能發生的過敏類型反應。單獨使用或在合併療法中使用類固醇，可能會對那些產生 WM 相關血液併發症 (例如冷凝球蛋白血症、冷凝集素症和血小板過低) 的患者有效。

副作用很常見，而且與劑量及治療持續時間成正比。其中可能包括對中樞神經系統造成興奮作用，例如欣快感、精神障礙和失眠；類固醇引發的骨質疏鬆；青光眼；白內障、肌肉耗損；更容易遭受感染；以及刺激食慾而增加體重。儘管長期的類固醇治療可能有副作用，合併使用類固醇和其他抗癌藥物治療 WM 仍然是普遍的做法，因為給藥的療程期間 (通常) 很短，並且會和其他藥物產生顯著的協同作用。

在 WM 治療中最常用的皮質類固醇是 prednisone (潑尼松)、prednisolone (潑尼松龍) 和 dexamethasone (地塞米松)。Prednisone (潑尼松) 和 prednisolone (潑尼松龍) 的效果相當。Prednisone (潑尼松) 會被肝臟轉換成 prednisolone (潑尼松龍) 而活化。由於這個緣故，而且也因為 prednisolone (潑尼松龍) 更容易吸收，因此在患有肝臟疾病的患者中，可能較偏好使用 prednisolone (潑尼松龍)。Dexamethasone (地塞米松) 的效價大約是 prednisone (潑尼松) 的 10 倍，作用期間通常也較長。

免疫調節劑 (IMiDs) 在 WM 中的使用

免疫調節劑 (IMiDs) 應該是透過四種描述過的機制殺死癌細胞：從餵養癌細胞的血液供應入手，餓死癌細胞；增強身體本身免疫細胞 (如 T 細胞和自然殺手細胞) 殺死癌症的特性；阻斷癌細胞和骨髓環境中其他細胞的某些互動，以及似乎可以透過某種目前仍未完全了解的機制，直接殺死癌細胞。

癌症療法中使用的免疫調節劑，是以 thalidomide (沙利竇邁) 及其衍生物為基礎，所有藥物均為口服。

Thalidomide (Thalomid, 沙利竇邁)

Thalidomide (沙利竇邁) 最初是 1960 年代在歐洲被當作鎮靜劑研製和行銷，後來因為在孕婦使用時造成生育缺陷而全面下架。隨後發現它可以有效治療麻瘋病，而在 1990 年代晚期，又發現它在多發性骨髓瘤的治療中，擁有顯著的活性。

Thalidomide (沙利竇邁) 是治療 WM 的有效藥物，但是不常使用。它可以在合併使用時增強 rituximab (利妥昔單抗) 的效力，適合作為那些出現重大骨髓抑制之 WM 患者的第一線或救援性療法。在 WM 患者管理中，它也可以作為一種對幹細胞沒有毒性的替代選擇。目前觀察到的結果是，3 年無惡化存活期的整體反應率為 70%，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惡化的時間長度。副作用包括便秘、嗜睡，以及最重要的，周邊神經病變。更低劑量的 thalidomide (沙利竇邁) (每天 50-100 mg) 可以降低神經病變的風險。

Lenalidomide (Revlimid, 來那度胺)

Lenalidomide (來那度胺) 研發於 2004 年，主要用於治療多發性骨髓瘤、被套細胞淋巴瘤，以及骨髓異常增生 (無效的血球製造)。

第 I/II 期臨床試驗中，針對 17 名曾經接受過治療的 WM 患者，使用低劑量的 lenalidomide (來那度胺) 單一藥物 (從 15 mg 開始)。在測試的最高劑量 20 mg 下，發生了劑量限制性毒性；因此，之後試驗中選擇的 lenalidomide (來那度胺) 劑量為每天 15 mg，在 28 天中服用 21 天。50% 的患者完成了一年的治療，整體反應率為 29%，所有反應發生在 9-12 週期。三名患者中觀察到 IgM「復發」效應，也就是 IgM 短暫增加。最常見的等級 3 以上 (嚴重) 不良事件為貧血，比率为 14%，以及中性球減少症 (中性白血球數目減少)，比率为 43%。

lenalidomide (來那度胺) (每天 25 mg，服用 21 天後停用 7 天) 和 rituximab (利妥昔單抗) 併用的研究以 16 名 WM 患者進行，其中 12 人過去未接受過治療。整體反應率為 50%，只觀察到一個神經病變的案例。但是，88% 的患者出現血比容突然降低，而且即使 lenalidomide (來那度胺) 減少為每天 5 mg，仍然出現這種現象。IgM 復發的情況也會出現，某些患者還必須接受血漿分離術。

考慮到發生不良事件的可能性，目前建議除非是臨床試驗，否則應該避免使用 lenalidomide (來那度胺)。

Pomalidomide (Actimid 或 Pomalyst)

Pomalidomide 在 2013 年獲得核准，用於治療復發/頑固性多發性骨髓瘤。

在一項小型的劑量遞增第 I 期臨床試驗中，以曾經接受過治療的 WM 患者，探索了 pomalidomide、dexamethasone (來那度胺) 和 rituximab (利妥昔單抗) 的合併用藥效果 (PDR 療法)。在 7 名參加的患者中，有三人 (43%) 的病情得到重大緩解。出現反應的時間中位數為 2.1 個月。三名患者因 IgM 復發而需要血漿分離術，這導致療程治療的中斷。反應期間的中位數為 15.1 個月。如同 lenalidomide (來那度胺)，建議在臨床試驗的情況下才考慮 pomalidomide 治療。

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 也感謝 Guy Sherwood 醫師對於本文件文字部分的貢獻，以及 Mayo Clinic 診所 Robert Kyle 醫師的審閱。

關於 IWMMF

國際華氏巨球蛋白血症基金會 (IWMMF, International Waldenström's Macroglobulinemia Foundation) 是由患者出資和志工領導的非營利 501(c)(3) 組織，並且負有重要的使命：為華氏巨球蛋白血症社群和對此疾病有興趣的其他人，提供雙向的支援和鼓勵；提供解決患者疑慮的資訊和教育課程；以及促進和支援能夠帶來更佳療法的研究，最終希望能夠治癒此疾病。

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 www.iwmmf.com 上找到。

IWMMF 依靠捐款延續其使命，我們歡迎您的支援。基金會的業務辦事處設於 6144 Clark Center, Ave., Sarasota, FL USA 34238。您可透過電話號碼 +1 941-927-4963、傳真號碼 +1 941-927-4467 或電子郵件 info@iwmmf.com 與辦事處聯絡。

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 International Waldenström's Macroglobulinemia Foundation

2016 年 9 月