

# 華氏巨球蛋白血症

治療選擇指南：

單株抗體



### 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。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。

- 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<sup>®</sup>, 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**單株抗體**的藥物類別的回顧。IWMF 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。

### 單株抗體在 WM 中的使用

單株抗體是癌症治療中相對新穎的創新發明。單株抗體是在實驗室中，經過仔細的工程程序製成的分子，可以連接到細胞表面上的特定受體。單株抗體能夠模仿身體產生的抗體，這種抗體作為免疫系統的組成部份，會對細菌、疫苗和其他入侵者作出反應。在單株抗體附著到細胞上時，就會讓細胞在自身免疫系統看來「能見度」更高，藉此讓免疫系統能夠殺死該細胞。單株抗體也可以和放射性顆粒、化學治療分子或毒素結合，將這些能殺死細胞的物質直接送到癌細胞，同時減少對非單株抗體目標的正常健康細胞的傷害。

第一個單株抗體是從小鼠體內研製而成，但壽命太短，而且和人類的免疫系統相容性不太好。目前使用的單株抗體有嵌合式（小鼠和人類抗體的組合，其中大約 65% 屬於人類）、人類化（95% 屬於人類的組合）和完全人類化等種類。所有的單株抗體療法都使用 IgG 型的抗體。

大多數單株抗體都以靜脈注射方式給藥。一般來說，單株抗體引起的副作用比傳統的化學治療藥物少，因為它們的目標比較集中在癌細胞上。一般來說最常見的副作用，會發生在藥物第一次以靜脈輸注的方式給予時，後續輸注的耐受性通常會比較好。輸注反應症狀可能包括頭痛、發燒、發冷、潮紅、噁心和暈眩。更嚴重的過敏症狀包括蕁麻疹、胸悶、呼吸困難，以及臉部、嘴唇、舌頭或喉嚨腫脹。為了將反應降到最小，使用 acetaminophen（乙醯胺酚）、抗組織胺藥物，有時也可使用皮質類固醇作為治療前給藥，是一種標準的做法。如果在輸注期間出現反應，可以調整給藥速率，也可以給予更多治療前藥物，以緩解症狀。

#### Rituximab (Rituxan 或 Mabthera，利妥昔單抗)

Rituximab (利妥昔單抗) 在 1998 年成為第一種受 FDA 核准的單株抗體，用於治療非何杰金氏淋巴瘤的復發。現在此藥物經常作為單一藥物療法以及合併藥物療法使用，而在最近，也開始作為第一線和復發/頑固性疾病治療的維持療法。Rituximab (利妥昔單抗) 的目標為 B 細胞上的 CD20 表面抗原。

Rituximab (利妥昔單抗) 廣泛用於 WM 患者，是許多患者治療中很重要的部分。目前已研究過兩種 rituximab (利妥昔單抗) 單一藥物療法的時間表：標準時間表，每週給藥一次，輸注 375 mg/m<sup>2</sup>，為期 4 週；以及延長時間表，有反應的患者在 12 到 16 週中，多接受 4 次每週一次的輸注。依照標準時間表，在第一線和復發/頑固性患者中，報告的整體反應率均為 30% 到 60%，反應期間為 8 到 11 個月。而在延長時間表中，整體反應率為 35% 到 45%，反應期間為 16 到 29 個月。

Rituximab (利妥昔單抗) 通常耐受性良好，雖然大約有 50% 的 WM 患者經歷了血清中 IgM 濃度的短暫增加，也就是 IgM 「復發」現象。這種復發的情況大多發生在治療的第一個月，但可能會持續數個月；這與治療失敗的風險是否會提高無關，醫師應該要小心，不要將復發解讀為缺乏反應，甚至疾病惡化。基線 IgM 血清濃度過高 (4,000 mg/dL 以上) 的患者，在治療之前可以考慮進行血漿分離術，否則應該在最初一或兩個週期中避免使用 rituximab (利妥昔單抗)，直到 IgM 降低到比較安全的濃度為止。

使用 rituximab (利妥昔單抗) 有觀察到遲發性中性球減少症 (中性白血球數目減少)，其中大多是在與化學治療合併使用時出現。其背後的機制目前尚未充分了解。另外也觀察到 B 型肝炎病毒的活化，建議篩檢是否曾經接觸 B 型肝炎。在治療期間和治療後數個月中，B 型肝炎帶原者應該受到嚴密監控，查看有無臨床和實驗室的活躍感染徵兆及症狀。

患者的遺傳組成可以顯著影響單一藥物 rituximab (利妥昔單抗) 療法的反應率。這牽涉到人體免疫細胞上與 rituximab (利妥昔單抗) 分子結合的 Fc 受體區域。不妨把這種結合想像成將鑰匙插入鎖孔，兩者越密合，效果就越好。組成這段 Fc 區域代碼基因的氨基酸序列因人而異。目前已經證實在這段 Fc 區域上，某個稱為 FcR3a 的部分，其基因序列的 158 位置或者是纈胺酸或者是苯丙胺酸。我們的基因一個來自父親，一個來自母親，在此位置有兩個纈胺酸的人，對於 rituximab (利妥昔單抗) 的反應比擁有兩個苯丙胺酸的人更好，而兩種胺基酸各一的人，反應通常為中等。纈胺酸似乎能夠為免疫細胞結合 rituximab (利妥昔單抗) 提供更好的位置或「鎖定」機制。

由於 IgM 濃度高的 WM 患者反應率相對較低，又有 IgM 復發的風險，因此這類患者應該避免 rituximab (利妥昔單抗) 單一藥物療法，但是如果 WM 患者還有繼發性的疾病，例如神經病變，或是對化學治療的耐受性可能較差的虛弱患者，就應該考慮 rituximab (利妥昔單抗) 單一藥物療法。Rituximab (利妥昔單抗) 會與烷基化藥物、核苷類似物、蛋白酶體抑制劑和免疫調節劑合併使用。因此，幾乎所有的 WM 合併藥物療法都包含 rituximab (利妥昔單抗)，以得到比單一藥物 rituximab (利妥昔單抗) 治療更高的反應率。

有關 rituximab (利妥昔單抗) 維持療法在 WM 中的確切角色，一直都有爭論。維持療法是在初始治療療程 (通常合併使用 rituximab (利妥昔單抗) 療法) 出現效果，並且降低疾病的負擔之後，所進行的延長治療。維持療法的目標是延長疾病發生惡化而需要再次治療之前的時間長度。在稱為濾泡淋巴瘤的常見惰性淋巴瘤中，維持療法得到了比較透徹的研究。

有關 rituximab (利妥昔單抗) 維持療法的使用，最近有一項研究報告，將研究對象瞄準 248 名從未使用過 rituximab (利妥昔單抗) 但對含有 rituximab (利妥昔單抗) 之療法有反應的 WM 患者，並檢視了其中 35%

接受維持療法後的結果。2 年期間的 rituximab (利妥昔單抗) 維持療法中，輸注次數的中位數是 8。整體來說，10% 的患者反應獲得改善。使用維持療法的患者，無惡化存活期和整體存活期都比較長。(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，而整體存活期則是患者在診斷後存活的時間長度。)可以觀察到感染的次數增加，以及 IgA 和 IgG 的降低。有一項目前正在德國進行的前瞻性隨機臨床試驗研究，想要釐清 rituximab (利妥昔單抗) 維持療法對於 WM 患者扮演的角色，研究中評估了在使用 rituximab (利妥昔單抗) 和 bendamustine (普癌汰) 的初步治療後，進行 2 年 rituximab (利妥昔單抗) 維持療法相較於只進行觀察的影響。

Rituximab (利妥昔單抗) 維持療法被視為 WM 患者的選擇之一，但是有待更多的研究，才能了解最佳劑量、時間表和維持療法期間。目前為止，一般 WM 維持療法的 rituximab (利妥昔單抗) 給藥時間表，是每 3 個月進行一次輸注，為期 2 年。

### Ofatumumab (Arzerra, 奧法木單抗)

Ofatumumab (奧法木單抗) 是完全屬於人類的單株抗體，其目標為 CD20 表面抗原上與 rituximab (利妥昔單抗) 目標不同的區域，而在 CD20 表現程度較低的細胞中，Ofatumumab (奧法木單抗) 的效價較高。

目前已有兩項研究探討 ofatumumab (奧法木單抗) 在 WM 患者中的角色，包括無法耐受 rituximab (利妥昔單抗) 的患者。這些研究證實 ofatumumab (奧法木單抗) 可以成功地作為單一治療藥物或合併用藥療法給藥，但是也發生了和 rituximab (利妥昔單抗) 相似的輸注反應。無法耐受 rituximab (利妥昔單抗) 的患者，應考慮使用測試劑量的 ofatumumab (奧法木單抗) 加上適當的治療前藥物。使用 ofatumumab (奧法木單抗) 有 IgM 復發的風險，如果患者出現高黏稠血症的證據，或是 IgM 濃度顯著較高，也必須考慮和使用 rituximab (利妥昔單抗) 時類似的注意事項。

### Alemtuzumab (Campath, 阿倫單抗)

Alemtuzumab (阿倫單抗) 是人類化的單株抗體，目標為 B 細胞和肥胖細胞上的 CD52。在多中心的第 II 期臨床試驗中，以 28 名有症狀的 WM/LPL (淋巴漿細胞淋巴瘤) 患者檢驗 alemtuzumab (阿倫單抗) 的活性，其中 23 人之前接受過治療。整體反應率為 76%，32% 的人出現重大反應，出現惡化時間的中位數為 14.5 個月。血液和感染的併發症，包括巨細胞病毒再活化，在曾接受過治療的患者中較為常見，並且和 3 例死亡有關。長期的追蹤顯示，4 名患者出現遲發性自體免疫血小板過低，並且和一人的死亡有關。治療程序有所不同，但是給藥通常比 rituximab (利妥昔單抗) 更頻繁，而 alemtuzumab (阿倫單抗) 也有皮下注射的劑型可以使用。

Alemtuzumab (阿侖單抗) 不常用於 WM 的治療，但仍然是救援性療法的選擇。

### 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 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 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 IWMF 及其附屬組織提供的服務和支援，可以在我們的網站 [www.iwmf.com](http://www.iwmf.com) 上找到。

IWMF 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@iwmf.com](mailto:info@iwmf.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 Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation

2016 年 9 月