

華氏巨球蛋白血症

治療選擇指南：

標靶治療/途徑抑制劑



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。IWWMF 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 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 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**針對 B 細胞訊息傳遞的標靶治療/途徑抑制劑**的藥物類別的回顧。IWWM 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。

標靶治療/途徑抑制劑在 WM 中的使用

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也是惡性 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了解 WM 中的基因及其蛋白質表現，我們也開始明白這個疾病中所涉及的複雜途徑，並且研發出針對和影響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。

雖然這些藥物在早期臨床試驗中，被當作單一藥物療法進行評估，但是合併使用一或多種這些藥物，或是將這些藥物和較為傳統的療法合併使用，極可能會有更好、更長久的效果。

這些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。它們比化學治療更能精準鎖定癌細胞，不像化學治療經常傷害正常細胞。這些藥物幾乎全部都是每日服用，或是每星期服用數次的口服藥物，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，但是存在可能導致患者停用這些療法的副作用。它們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，過去的療法通常是在一段期間中以週期方式給藥，然後在患者達成緩解後中斷治療。

新穎的口服藥物非常昂貴，不是所有的保險公司都會給付。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 (所謂的「口服等價」法律)，但是在目前，這仍然是許多癌症患者持續面對的問題。

Ibrutinib (Imbruvica，依魯替尼)

Ibrutinib (依魯替尼) 是 B 細胞訊息傳遞途徑中，一種稱為布魯頓氏酪胺酸激酶 (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 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 年由美國食品藥物管理局核准用於 WM，也是目前為止唯一一種受到核准專門用於 WM 治療的藥物。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) 核准用於非化學治療候選者的 WM 患者。

使其獲得核准的臨床試驗，是以 63 名出現症狀，且之前接受過至少一次治療的 WM 患者，所進行的 ibrutinib (依魯替尼) 第 II 期研究。出現反應的時間中位數為 4 週。整體反應率為 91%，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)，比率為 22%；血小板過低 (血小板數目減少)，比率為 14%；療程後出血，比率為 3%；和使用魚油補充劑相關的鼻出血，比率為 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。

整體來說，WM 患者對於 **ibrutinib** (依魯替尼) 治療的耐受良好。在慢性淋巴性白血病患者使用此藥物的試驗中，描述了對血小板凝集的脫靶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。如果要進行手術，**ibrutinib** (依魯替尼) 應該在術前和術後停用至少 3 到 7 天，視手術類型和出血風險而定。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 112 名使用 **ibrutinib** (依魯替尼) 的 WM 患者中，第 1、2 和 3 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。對於已經存在心房纖維顫動而需要抗凝血劑治療的患者，應該考慮 **ibrutinib** (依魯替尼) 以外的替代治療選擇。

ibrutinib (依魯替尼) 也會導致 QT 間隔 (心率電位週期的一部份) 稍微減短。與此發現相關的背後機制和安全性仍未明朗。在評估是否要冒著進一步縮短 QT 間隔的風險為患者開立 **ibrutinib** (依魯替尼) 處方時，臨床醫師應該要運用自己的判斷力。

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。體內存在無突變 MYD88 的 WM 患者，整體反應率可能較低。其效力也可能受到 CXCR4 突變影響，導致整體反應率和重大反應率都比較低，反應時間也會延遲。建議使用 AS-PCR (等位基因專一性聚合酶連鎖反應) 測試骨髓有無 MYD88 L265P 突變这样的做法，應該成為新診斷患者的診斷檢查中，以及已經獲得診斷的患者，在使用 **ibrutinib** (依魯替尼) 療法前測試有無突變時不可或缺的一部分。另外也建議除了 MYD88 L265P 突變測試之外，應該要在臨床試驗中進行 CXCR4 突變狀態的研究，以釐清該突變對治療結果的影響。

除非懷疑出現毒性或疾病惡化，否則除了因手術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。**ibrutinib** (依魯替尼) 的最佳使用方式，例如在第一線或救援性療法中，或是作為單一藥物或合併用藥療法，目前仍在研究之中。

在慢性淋巴性白血病中，有一些病例出現對 **ibrutinib** (依魯替尼) 的抗藥性，目前仍在研究中。更新的 BTK 抑制劑目前仍在臨床研發中，或許可以提供更多選擇以克服抗藥性。BTK 抑制劑和其他新藥物或較傳統療法的合併用藥治療，目前仍在臨床試驗研究中。

Everolimus (RAD001 或 Afinitor, 癌伏妥)

Everolimus (癌伏妥) 能夠阻斷 mTOR，這是 PI3K/AKT 途徑中一種促進細胞生長和存活的蛋白質。Everolimus (癌伏妥) 可用於治療晚期腎臟癌、晚期乳癌和其他癌症，或許也可以阻止腫瘤擴散至新的血管，有助於限制其生長。

以 60 名復發/頑固性 WM 患者進行的第 II 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%。出現反應的時間中位數為 2 個月，無惡化存活期的中位數則是 21 個月。其毒性是在血液方面，等級 3 到 4 (嚴重) 的貧血出現在 27% 的患者身上，血小板過低則是 20%。報告中也提到如肺炎等肺部毒性。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，口腔 dexamethasone (地塞米松) 漱口水溶液有助於舒緩。

在第 I/II 期的 everolimus (癌伏妥) 與 rituximab (利妥昔單抗) 合併用藥，加入或不加入 bortezomib (硼替佐米) 的研究中，報告指出 46 名 WM 患者的整體反應率為 89%，而在 36 名接受完整劑量療法的患者中，無惡化存活期的中位數為 21 個月。

Everolimus (癌伏妥) 目前建議作為 WM 的救援性療法選擇，但由於與其相關的毒性，everolimus (癌伏妥) 可能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中，無法供 WM 患者使用。

其他研發中的標靶治療/途徑抑制劑

數種其他的途徑抑制劑目前正處於臨床前研發階段，以及 B 細胞非何杰金氏淋巴瘤和慢性淋巴性白血病的臨床試驗階段，有些也特別針對 WM 進行評估。其安全性和有效性仍然有待證實，是否會得到 FDA 核准，或讓 WM 患者用於仿單標示適應症外的治療，也仍在未定之天。目前部分最有潛力的試驗中藥物包括：acalabrutinib (BTK 抑制劑)、ONO-4059 (BTK 抑制劑)、idelalisib (PI3K 抑制劑) 和 duvelisib (PI3K 抑制劑)，以及其他。

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 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 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。基金會在 6144 Clark Center, Ave., Sarasota, FL 34238 USA 設立了業務辦公室。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 Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation

2016 年 9 月