

華氏

巨球蛋白血症

治療選擇指南：

化學治療 – 烷基化藥物和核苷類似物



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殖後，可能會干擾該處的正常功能。在製造血球細胞的骨髓中，WM 細胞會「排擠」正常血球細胞，並可能導致正常血球細胞數減少。WM 細胞可能導致淋巴結、脾和其他器官腫大，引發併發症。

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。

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，藉此改善生活品質與延長存活期。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)、ofatumumab (奧法木單抗) 及 obinutuzumab (奧濱尤妥珠單抗)；
- **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)、carfilzomib (卡非佐米) 及 ixazomib；
- 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)、everolimus (癌伏妥)、acalabrutinib (阿卡替尼)、zanubrutinib (贊布替尼) 及 venetoclax (維奈托克)。

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，冷凝集素症和嚴重的周邊神經病變。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；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。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 (IWMW, 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 WM/LPL 治療臨床實務指引，是由美國國家癌症資訊網 (NCCN[®], National Comprehensive Cancer Network)，即美國多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**烷基化藥物**和**核苷類似物**的化學治療類藥物類別的回顧。IWMF 網站上[刊物與影片](#)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。

烷基化藥物在 WM 中的使用

化學治療的起源要從第一次世界大戰的芥子氣說起，而後是在第二次世界大戰涉及芥子氣的空襲之後，受到暴露者白血球的數量顯著減少。這是使用氮芥子氣治療低惡性度淋巴瘤的緣起。這個類別的化學藥劑稱為烷基化藥物。這些細胞週期非特定性藥物的目標為全身各處快速生長的細胞。因此，它們不僅會影響許多惡性細胞，還會影響快速分裂的骨髓、胃黏膜和毛囊細胞，經常造成中性球減少症（中性白血球數目減少）、噁心和掉髮。

雖然烷基化藥物如 chlorambucil (苯丁酸氮芥) (請參閱下文) 過去曾經當作單一藥物療法使用，但是和單株抗體和/或皮質類固醇等其他藥物合併使用，是更常見的做法，因為這樣經常效果更好，並且帶來更長久的治療反應。

Chlorambucil (苯丁酸氮芥) (Leukeran (瘤克寧錠))

Chlorambucil (苯丁酸氮芥) 是用於治療慢性淋巴性白血病 (CLL) 和非何杰金氏淋巴瘤 (NHL) 歷史最悠久的烷基化藥物之一，包括 WM 在內，使用至今已經將近六十年。它的價格相對低廉，可以在家中口服，造成噁心或骨髓損傷的可能性很低；雖然無法治癒，但經常能夠帶來長期的緩解。Chlorambucil (苯丁酸氮芥) 可以在六週的期間內每日或間歇給藥，直到患者的 IgM 蛋白質濃度達到高原期目標。接下來就會中斷治療，直到復發，屆時可能會繼續使用 chlorambucil (苯丁酸氮芥)，或是使用其他藥物。

對於 chlorambucil (苯丁酸氮芥) 的反應率約為 60%，但是效果出現的很慢，不適合需要快速減少疾病症狀的患者。

雖然 chlorambucil (苯丁酸氮芥) 在 WM 患者治療中已經不常使用，但對於虛弱的高齡患者，或是共病症嚴重到必須捨棄較強力藥物的患者，仍是相當不錯的做法。它可以提供長期疾病控制，大致來說很安全，雖然可能造成骨髓異常增生（無效的血球製造）和急性骨髓性白血病。如果認為候選患者有可能進行自體幹細胞移植，應該要審慎地使用這種藥物，因為它會損害幹細胞。此藥物極少使用於未滿 65 歲的患者。

Cyclophosphamide (Cytosan, 環磷醯胺)

化學治療 – 烷基化 藥物和核苷類似物

cyclophosphamide (環磷醯胺) 就像 chlorambucil (苯丁酸氮芥) 一樣，是已使用多年的烷基化藥物，最常作為合併用藥療法的一部份。這種藥物能夠以口服或靜脈的方式給藥。給藥方式通常是以每三週為一個週期，總計六到八個週期。在任何療法中使用 cyclophosphamide (環磷醯胺) 可能造成 IgA 和 IgG 濃度降低，從而提高感染的風險。在罕見的狀況下，長時間治療可能會提高罹患膀胱癌的風險。Cyclophosphamide (環磷醯胺) 產生骨髓異常增生或急性白血病的風險比 chlorambucil (苯丁酸氮芥) 更低。Cyclophosphamide (環磷醯胺) 並未顯現出會危害幹細胞收集的藥性，因此可能成為自體幹細胞移植候選者的患者也能使用。

在一項有 72 名未曾接受過治療的 WM 患者參加的研究中，評估了 dexamethasone (地塞米松)、rituximab (利妥昔單抗) 和 cyclophosphamide (環磷醯胺) 的合併用藥效果 (DRC 療法)。觀察到的整體反應率為 83%。出現反應的時間中位數很長，大約 4.1 個月，顯示這種合併用藥組合不太適合需要快速控制疾病的患者使用。DRC 的毒性輕微，唯一中度到嚴重的毒性為中性球減少症，出現在 9% 的患者中。這項研究最近更新了資料，顯示疾病開始復發的時間為 35 個月。大多數復發的患者，仍然對基於 rituximab (利妥昔單抗) 的療法有反應。長期毒性，包括轉型為侵犯性疾病或骨髓異常增生，都很輕微。根據 NCCN[®] 指南，此一特定組合相當普遍地用在第一線和救援性的 WM 治療中，在兩種狀況下都是優先的療法。在需要合併用藥治療的虛弱患者中，此療法可能會有幫助。

Cyclophosphamide (環磷醯胺) 結合 hydroxydoxorubicin、Oncovin (vincristine，長春新鹼) 和 prednisone (潑尼松)，稱為 CHOP，如果再加上 rituximab (利妥昔單抗)，就稱為 CHOP-R 或 R-CHOP。其可作為第一線和救援性治療，但並非 NCCN[®] 指南認定的優先療法。由於 vincristine (長春新鹼) 和周邊神經病變的高風險有關，因此可以優先採用基於 cyclophosphamide (環磷醯胺) 但捨棄 vincristine (長春新鹼) 的療法。

Rituximab (利妥昔單抗)、fludarabine (氟達拉濱) 和 cyclophosphamide (環磷醯胺) (稱為 FCR) 的組合是治療 WM 的有效療法，反應率相當快。但是，由於此組合中的 fludarabine (氟達拉濱) 可能具有毒性 (相關討論請見下文中 **核苷類似物在 WM 中的使用**)，不建議將 FCR 作為第一線治療或救援性治療，但是可作為罹患高危險復發疾病又並非自體幹細胞移植候選者的患者的替代選擇。應嚴正考慮針對接受 FCR 治療的患者採用可預防 **肺囊蟲肺炎** 和 **帶狀疱疹** 的預防性措施。

Melphalan (Alkeran，威克瘤)

化學治療 – 烷基化 藥物和核苷類似物

Melphalan (威克瘤) 較常用於治療多發性骨髓瘤和 AL 澱粉樣變性病。它有一項特別的用途，就是用在骨髓幹細胞移植的調理治療中。調理治療是為了在即將輸注幹細胞之前，協助根除患者的疾病。在幹細胞移植的情境下，此藥物會用於 WM 患者。Melphalan (威克瘤) 可以口服或靜脈注射給藥，其毒性類似其他的烷基化藥物。

Bendamustine (Bendeka、Treanda 或 Levact，普癌汰)

Bendamustine (普癌汰) 是在 1960 年代於前東德研發。直到 1990 年代，此藥物才正式在患者身上進行試驗。美國食品藥物管理局 (FDA) 在 2008 年底，核准將 bendamustine (普癌汰) 用於治療惰性 B 細胞非何杰金氏淋巴瘤的患者。

Bendamustine (普癌汰) 是靜脈注射藥物。Bendamustine (普癌汰) 的快速輸液 (10 分鐘) 配方稱為 Bendeka，已獲核准使用。Bendamustine (普癌汰) 已作為單一藥物療法，或是合併其他藥物使用，包括 rituximab (利妥昔單抗) (一種稱為 Benda-R 的療法)。

在一項有 546 名惰性非何杰金氏淋巴瘤患者，其中包含 41 名 WM 患者的第 III 期研究中，比較了 Benda-R 藥物組合和 CHOP-R 的效果。在此研究中，兩者的整體存活期相似，但是在報告的無惡化存活期方面，Benda-R 組 (中位數為 69.5 個月) 比 CHOP-R 組 (中位數為 28.1 個月) 更長。(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出現惡化跡象或症狀的時間長度，而整體存活期則是患者在診斷後存活的時間長度。) 毒性如中性球減少症、感染、周邊神經病變和掉髮，都以 Benda-R 的患者較低。

研究也檢視了 30 名復發/頑固性疾病的 WM 患者單獨接受 bendamustine (普癌汰) 或是搭配抗 CD20 單株抗體 (例如 rituximab (利妥昔單抗)) 的效果。報告指出整體反應率為 83%，無惡化存活期的中位數為 13 個月。

另一項研究則透過 71 名曾經接受治療的 WM 患者，了解 Benda-R 的效果。整體反應率為 80%，主要的毒性為中度到嚴重的中性球減少症，出現在 13% 的患者中。無惡化存活期中位數追蹤已進行 19 個月，目前仍未達到中位數。在有反應的患者中，單株 IgM 減少 50% 的時間中位數為 3 個月，沒有觀察到 IgM 復發 (IgM 短暫增加) 的情況。沒有患者發展出侵犯性淋巴瘤或骨髓異常增生，但是有三個病例觀察到實質固態瘤。

化學治療 – 烷基化 藥物和核苷類似物

由於這些研究和其他研究 (包括治療 WM 患者的醫師對 bendamustine (普癌汰) 的廣泛臨床使用) 的結果, NCCN[®] 指南將 bendamustine (普癌汰) 搭配 rituximab (利妥昔單抗) 列為第一線和救援性治療的優先治療療法, 而單獨使用 bendamustine (普癌汰) 的方式則作為無法耐受 rituximab (利妥昔單抗) 的患者在兩種狀況下的建議選擇。治療即使在高齡患者中也有良好的耐受性, 但是這些患者的 bendamustine (普癌汰) 劑量可能必須降低, 腎臟受損的患者也是如此。在大多數 WM 患者中, 四個週期的 Benda-R 通常就足以達成適當的反應。

應考慮針對接受 Benda-R 治療的患者採取預防肺囊蟲肺炎的措施, 且在任何療法中使用 bendamustine (普癌汰) 可能造成 IgA 和 IgG 濃度降低, 從而提高感染的風險。患者指出靜脈注射處因 bendamustine (普癌汰) 而出現紅腫、疼痛和腫脹的情形, 應於每次注射期間及注射之後監控此副作用。雖然沒有明確的長期資料指出 bendamustine (普癌汰) 具有幹細胞毒性或轉型為侵犯性淋巴瘤的高風險, 但是針對考慮收穫幹細胞以進行自體移植的患者, 以及過去接受過強度治療的患者, 必須謹慎使用。

核苷類似物在 WM 中的使用

嘧啶核苷類似物可以模擬數種正常的 DNA 建構材料, 一旦混入快速分裂的癌細胞 DNA 之中, 就會停止複製。在 WM 患者中最常用的嘧啶核苷類似物為 fludarabine (氟達拉濱) 和 cladribine (克拉屈濱)。嘧啶核苷類似物也出現在與其他藥物的各種合併用藥組合中, 例如單株抗體。

嘧啶核苷類似物, 尤其是在合併用藥治療中, 可以提供患者 60-95% 的反應率, 而且緩解效果經常能維持很久。沒有明確的跡象顯示 fludarabine (氟達拉濱) 或 cladribine (克拉屈濱) 在 WM 的治療上優於另一方; 但大多數醫師傾向於使用自己比較熟悉的藥物。

在核苷類似物治療後, 白血球會顯著減少 (尤其是中性球和 T 細胞), 且 IgA 和 IgG 濃度也會下降, 可能使患者更容易遭受感染。帶狀疱疹的感染爆發很常見; 因此強烈建議在核苷類似物治療期間, 以及治療之後很長的期間內, 使用抗病毒療法。同樣建議使用抗生素療法, 以預防細菌感染, 尤其是肺囊蟲肺炎。

最近的報告顯示, 在使用核苷類似物治療的 WM 患者中, 骨髓異常增生和急性白血病的發生率增加, 疾病轉型為侵犯性淋巴瘤的發生率也會增加。由於風險會高達 8-15%, 因此強烈建議限制 WM 患者使用這些藥物。它們並非 NCCN[®] 指南中作為第一線或救援性治療的優先療法。

Fludarabine (Fludara, 氟達拉濱)

化學治療 – 烷基化 藥物和核苷類似物

Fludarabine (氟達拉濱) 通常以靜脈方式給藥，在三或四週的週期中，連續給藥四或五天。Fludarabine (氟達拉濱) 也可以口服給藥，較常見於美國以外的國家。週期數是依患者的反應而決定；但是如前文所述，鑒於最近的核苷類似物長期毒性資訊，治療中已經在嘗試盡量減少患者接受的週期數。使用 fludarabine (氟達拉濱) 時，常可看到延遲反應的情況；患者的 IgM 在治療結束後持續下降 6 到 12 個月的情況並不少見。

在某些研究中，單獨使用 Fludarabine (氟達拉濱)，fludarabine (氟達拉濱) 和 rituximab (利妥昔單抗) (FR 療法)，以及 fludarabine (氟達拉濱)、cyclophosphamide (環磷醯胺) 和 rituximab (利妥昔單抗) (FCR) 組合，是有效的第一線和救援性療法，都具有高反應率，且無惡化存活期的中位數超過 50 個月。用過其他毒性較低療法但失敗的年紀稍長並適合的 WM 患者，可以考慮基於 fludarabine (氟達拉濱) 的治療。如果患者符合自體幹細胞移植的資格，則應該在給予 fludarabine (氟達拉濱) 之前收集幹細胞。

Cladribine (2CdA 或 Leustatin)

Cladribine (克拉屈濱) 通常以靜脈注射的方式連續注射五天，可單獨使用，也可與 rituximab (利妥昔單抗) 合併使用來治療 WM。也可以透過讓患者配戴連續幫浦，以七天療程的方式給藥。治療通常包含兩到四個或是更多這樣的週期，彼此相隔四週。毒性如同 fludarabine (氟達拉濱)，目前的實務療法傾向於將週期數限制在個體患者需要的最低數量。

致謝

IWMF 感謝華氏巨球蛋白血症國際研討會 (IWWW) 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 Robert A. Kyle 醫學博士審閱本文件。

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 上找到。

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 +1 941-927-4963、傳真 +1 941-927-4467 或寄電子郵件到 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商，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。