

華氏

巨球蛋白血症

治療選擇指南：

蛋白酶體抑制劑



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。WM 細胞也可能導致淋巴結、脾臟的腫大以及其他器官併發症。

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，藉此改善生活品質及延長壽命。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) 和 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 (艾沙佐米)；
- 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)、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，冷凝集素症或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 IWWMF 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 WM/LPL 治療臨床實務指引，是由 National Comprehensive Cancer Network (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**蛋白酶體抑制劑**的藥物類別的回顧。IWWMF 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。

蛋白酶體抑制劑在 WM 中的使用

蛋白酶體是大型的蛋白質複合物，存在於幾乎所有的細胞內部，其主要功能是使用酵素以化學方式將不需要或受損的蛋白質分解。分解這些蛋白質是一種正常、必要且井然有序的細胞程序。最常見的蛋白酶體結構類似木桶，四個蛋白質環的核心，圍繞著叫做中央孔洞的中心開口堆疊。核心的兩端被額外的蛋白質「蓋住」。一旦不需要或受損的蛋白質進入蛋白酶體的中央孔洞，就會被分解為肽鏈和胺基酸，也就是蛋白質的基本構成單位。這些胺基酸可以回收利用，用來製造新的蛋白質。

不妨把蛋白酶體想像成細胞的「垃圾處理機」，一旦以蛋白酶體抑制劑阻止這個正常程序，就會導致不需要或受損的蛋白質「垃圾」堆積，讓細胞「阻塞」，直到會干擾細胞複製和其他功能的程度，而導致細胞死亡。研究顯示癌細胞經常會更快速地累積蛋白質，因此比正常細胞更容易受到蛋白酶體抑制劑的作用影響。

Bortezomib (Velcade，硼替佐米)

Bortezomib (Velcade，硼替佐米) 是第一種蛋白酶體抑制劑，研製於 1995 年，並於 2003 年獲得 FDA 核准使用於頑固性多發性骨髓瘤的治療。在此之後，也獲得核准用於復發的被套細胞淋巴瘤，以及多發性骨髓瘤的第一線治療。這是在仿單標示外開立的處方，用於治療 WM。

華氏巨球蛋白血症臨床試驗小組 (Waldenström's Macroglobulinemia Clinical Trials Groups) 在 23 名過去未接受過治療的患者中，研究了靜脈注射的 bortezomib (硼替佐米)、dexamethasone (地塞米松) 和 rituximab (利妥昔單抗) (簡稱 BDR) 的效果，在第 1、4、8 和 11 天，每週兩次給予靜脈注射的 bortezomib (硼替佐米) 1.3 mg/m² 和 dexamethasone (地塞米松) 40 mg，並在第 11 天給予 rituximab (利妥昔單抗) 375 mg/m²，共計 4 個週期作為第一線治療，然後在 3 個月後再進行 4 個週期，作為維持療法。整體反應率和重大反應率分別為 96% 和 83%。60% 的患者在 4 個週期後，因為和治療相關的周邊神經病變而中斷治療。無惡化存活期的中位數為 66 個月。(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未顯示疾病惡化的徵兆或症狀的時間長度。)

另一項以 59 名 WM 新診斷症狀性患者進行的第一線治療研究，在第一個週期中僅使用靜脈注射的 bortezomib (硼替佐米) (1.3 mg/m^2 ，第 1、4、8 和 11 天) 以避免 IgM 「復發」，也就是在某些治療之後觀察到的 IgM 短暫上升，特別是包含 rituximab (利妥昔單抗) 的治療。接下來則是四個週期、每週一次的 bortezomib (硼替佐米) (1.6 mg/m^2 ，4 週) 和 rituximab (利妥昔單抗)，第 2 和第 5 個週期還會加上 dexamethasone (地塞米松)。在 46% 的患者中可以觀察到周邊神經病變，而有 8% 的患者因為神經病變而中斷治療。

依據 NCCN[®] 治療指引，bortezomib (硼替佐米)、rituximab (利妥昔單抗) 和 dexamethasone (地塞米松) 合併用藥，是第一線和復發/頑固性 WM 的首選治療選擇之一。不過，對於存在與疾病相關神經病變的患者應避免使用 bortezomib (硼替佐米) 治療。無法耐受 rituximab (利妥昔單抗) 和/或 dexamethasone (地塞米松) 的患者，可以考慮單獨使用 bortezomib (硼替佐米)、bortezomib (硼替佐米) 合併 dexamethasone (地塞米松)，或是 bortezomib (硼替佐米) 合併 rituximab (利妥昔單抗) 作為替代療法。對於有出現症狀性高黏稠血症、症狀性冷凝球蛋白血症、症狀性冷凝集素症、澱粉樣變性病和腎臟受損的患者，血漿分離術後使用 Bortezomib (硼替佐米) 治療對快速減少血清 IgM 濃度特別有幫助。治療反應非常快速，在一項研究中，部分反應發生時間的中位數是 1.4 個月。另外一項 bortezomib (硼替佐米) 的優點，是它對骨髓幹細胞沒有毒性，因此可用於治療那些考慮以自體幹細胞移植做為未來選擇的患者。對多發性骨髓瘤患者的長期追蹤未顯示有繼發性惡性腫瘤的風險。

由於神經毒性是 bortezomib (硼替佐米) 治療的重大疑慮，每週一次皮下注射 bortezomib (硼替佐米)，而非靜脈注射給藥，是目前降低周邊神經病變風險的首選給藥方式。

Bortezomib (硼替佐米) 治療與帶狀疱疹的高發病率有關，強烈建議在治療期間使用抗病毒的預防治療。Bortezomib (硼替佐米) 治療會降低 IgA 和 IgG 的正常濃度，在治療期間應加以嚴密監控。

Carfilzomib (Kyprolis, 卡非佐米)

Carfilzomib (卡非佐米) 是第二代的蛋白酶體抑制劑，在多發性骨髓瘤患者中表現出較低的神經毒性風險。評估此藥物時，是與 rituximab (利妥昔單抗) 和 dexamethasone (地塞米松) 合併使用 (CaRD 療法)，主要用於過去未接受過治療的 WM 患者，給藥時間表為每 8 週的第 1、2、8 和 9 天，以及維持療法中的第 1 和第 2 天，共計 8 個週期 (比一般的骨髓瘤使用劑量更低)。整體反應率為 87%。毒性包括脂酶升高、類固醇相關的高血糖 (血糖過高)、中性球減少症 (中性白血球數目減少)，以及在有多重心臟風險因子患者中引發的可逆性心肌病 (心臟肌肉的疾病)。沒有觀察到等級 3 以上的神經病變。

蛋白酶體抑制劑

治療選擇指南

CaRD 治療雖不是 NCCN[®] 治療指引中的第一線首選療法，仍然是第一線治療的替代選項。強烈建議在治療期間使用抗病毒藥物的預防治療，以預防帶狀疱疹。以 carfilzomib (卡非佐米) 為基礎的療法可能會使 IgA 和 IgG 濃度快速降低。

Ixazomib (Ninlaro)

這是比較新的口服給藥蛋白酶體抑制劑，獲得核准用於復發/頑固性多發性骨髓瘤的治療。目前正在以過去未接受過治療的 WM 患者，進行 ixazomib 與 dexamethasone (地塞米松) 和 rituximab (利妥昔單抗) 合併用藥 (IDR 療法) 的臨床試驗評估。初期治療持續八個週期，施以 rituximab (利妥昔單抗) 以靜脈方式給藥一週期後，接著後續以皮下注射給藥。接著是兩年 rituximab (利妥昔單抗) 皮下注射的維持療法。完成八個週期後的整體反應率為 83%，最常見的不良事件為感染。試驗仍在進行中。

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 同樣感謝 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。