

# 华氏巨球蛋白血症

治疗选择指南：

化疗 - 烷基化药物和核苷类似物



### 简介

华氏巨球蛋白血症（Waldenström's macroglobulinemia, 简称 WM）是一种淋巴癌，即淋巴系统的癌症。WM 在一种称为 B 淋巴细胞或 B 细胞的白细胞类型中发育。B 淋巴细胞通常发育为浆细胞，其作用是产生免疫球蛋白（抗体）以帮助机体抵抗感染。在 WM 中，在 B 细胞成熟的后期会发生恶性变化，导致发生细胞克隆。该克隆主要存在于骨髓中，但通常也存在于淋巴结和脾脏中。这些克隆细胞会过量生产一种称为 IgM 的特定类别的抗体。

在显微镜下，WM 中的恶性肿瘤细胞同时拥有 B 淋巴细胞和浆细胞的特征，称为淋巴浆细胞。因此，WM 被归类为一种非何杰金氏淋巴瘤 (non-Hodgkin's lymphoma)，称为淋巴浆细胞淋巴瘤 (LPL)。约 95% 的 LPL 病例为 WM。其余 5% 不分泌 IgM，因此不归类为 WM，但通常具有相似的病程，并且管理方式与 WM 大致相同。WM 是一种非常罕见的疾病，美国每年只有约 1,500 例患者被诊断出患有 WM。WM 通常为惰性疾病（生长缓慢），因此作为慢性病治疗数年。很遗憾，通过我们目前可用的疗法，目前尚无法治愈。

由于 WM 的淋巴浆细胞在骨髓中增殖，可能会干扰正常血细胞的生成，因为 WM 细胞会“挤出”健康血细胞。这可能导致正常血细胞计数减少。此外，在淋巴结和其他器官中，WM 细胞可能导致淋巴结肿大或可能妨碍其他器官的正常功能。

IgM 过量生产也可能造成许多与该疾病相关的症状。IgM 是一种大的抗体，与其他类型的抗体不同，它们可以结合在一起形成五聚体（5 种 IgM 抗体一组结合到一起）。这种五聚体可让血液比正常情况下更浓，这种情况称为高粘滞血症。此外，有时 IgM 可能会错误地将身体组织视为“外来者”，并附着在其表面，从而引发炎症和损伤。例如，在一些患者中，IgM 可能与神经结合并引起损伤（周围神经病变），或与红细胞结合并在低温下引起红细胞破坏（冷凝集素）。

尽管 WM 的治愈方法仍不明确，但持续研究已经为 WM 患者提供了多种治疗选择，在进行任何治疗前，务必与一名或多名知识渊博的医生正式协商后仔细评估所有选择。必须依照个体患者的疾病特征，以及患者的医疗健康问题，专门针对该名患者提出治疗建议。

此治疗方案指南无意于推荐任何特定的具体方案。了解目前的疗法建议之后，您必须与您的医生一起做出此类决定。本指南的主要目的，是向您提供一些必要的资讯，以便您与医生展开有关治疗选择的知性讨论，以更为轻松地做出这些困难抉择。

不同于众多及早发现并及早治疗对病患存活期间非常重要的癌症，WM 通常（但并非一定）会为您提供大量时日，让您有时间寻找医术精湛的医生以及寻求第二意见，在未来的行动方针不明确或尚未决定时，后者通常是一种很好的选择。IWMMF 网站上提供了一份全世界专精于 WM 的医生目录，请参见 [WM 医生目录](#)。

### 治疗方式

WM 治疗的目标是控制疾病，以此来提高生命质量并延长寿命。本指南和我们治疗选择系列中的其他指南，都着重于用来控制疾病的药物疗法。治疗 WM 并没有单一的治疗标准；相反，WM 患者可以有多种选择，包括：

- 使用烷基化剂（例如环磷酰胺和苯达莫司汀）或核苷类似物（如氟达拉滨和克拉屈滨）进行**化疗**；
- 使用 rituximab（利妥昔单抗）和 ofatumumab（奥法木单抗）等单克隆抗体进行**生物疗法**；
- **蛋白酶体抑制剂**，例如 bortezomib（硼替佐米）、carfilzomib（卡非佐米）及 ixazomib（艾沙佐米）；
- B 细胞信号通路的**靶向治疗**，包括 BTK 抑制剂，例如 ibrutinib（依鲁替尼）和 zanubrutinib。

正在测试的较新的靶向治疗（包括 BCL-2 抑制剂 venetoclax 和第二代 BTK 抑制剂 acalabrutinib、pirtobrutinib 和 tirabrutinib），以及这些药物与较旧治疗的组合正添加到治疗库中。

其中有些药物已可作为单一药剂（单治疗）使用；但组合使用多种药物的情况较为常见，其中很多药物可改善总体治疗缓解，无论是在初期（也称为一线、诱导或主要）治疗或上次治疗 WM 后（复发性治疗）。

通常在 WM 患者出现症状时才需要进行治疗，并且不应仅根据血液测试结果启动治疗。这不仅适用于一线治疗的考虑，也适用于 WM 复发后的治疗。在大多数无症状患者的病程早期开始治疗，并不能延长其生存期，并可能导致一些不舒服甚至严重的副作用。某些患者可能无需治疗也能维持病情稳定且维持没有症状达数年之久。

一般认为以下症状和病症是开始治疗的适当原因：

- 高黏滞综合征（高浓度 IgM 导致血液粘稠度过高）。
  - 由于骨髓 WM 细胞浸润导致的贫血（低红细胞计数和低血红蛋白）或由于异常 IgM 导致的红细胞破坏。贫血是开始 WM 治疗的最常见病症。一般来说，血红蛋白水平低于 10 g/dL，可以用作开始治疗的适应症。
  - 血小板减少症（因骨髓渗透，血小板数量少于 100,000）。
  - 全身症状 - 虚弱、疲倦、夜间盗汗、发热或体重减轻。
  - 全身轻链 (AL) 淀粉样变性、症状性冷球蛋白血症、冷凝集素病或中度至重度周围神经病变。（关于此病症的说明，见 IWMMF 网站的 [WM 症状](#) 部分。）
  - Bing-Neel 综合征（WM 细胞浸润到脑、脑和/或脊髓周围内衬或脊髓和脑周围液体）。
  - 淋巴结、肝脏或脾脏的进行性症状性肿大。
  - 与 WM 相关的肾脏疾病（肾病）。
- 
- 骨髓或胸腔积液（胸腔积液）外的 WM 细胞沉淀 - 根据细胞位置、大小和生长速率开始治疗。

考虑到 WM 仍然是一种非常异质性的疾病，并且每位患者情况各不相同，患者和临床医生必须根据个体患者的情况和疾病特征决定使用哪种治疗方式。需要考虑的因素包括一种或多种血细胞减少症（血细胞生成减少）；需要快速控制侵犯性疾病；年龄；共病症（其他慢性健康状况）；总体健康状况；和可能进行自体干细胞移植的候选资格。

当需要立即降低 IgM 时（如针对高黏滞综合征、症状性冷球蛋白血症、冷凝集素病引起的严重溶血等），作用最迅速的疗法是血浆置换，这是一种从血液中抽出含有过量 IgM 的血浆的治疗方法。血浆置换后，IgM 水平可明显降低，但只有暂时性作用，病情控制需全身药物治疗。在某些情况下，可能需要通过外科手术放置中心导管进行血浆置换。有关于血浆置换术的详细信息，可参见 IWMMF 网站中 [IWMMF 及关联公司出版物](#) 的单独情况说明书。

药物治疗通常可在门诊或家中给药。根据选择的特定治疗，可通过口服、肌内或皮下注射或静脉治疗进行治疗。某些治疗必须在治疗前一天或当天服用特定药物，以便使相关副作用降至最低。传统上，治疗可能需要数月才能完成，这取决于选择的疗程。较新的靶向疗法，例如 **ibrutinib**（依鲁替尼）为口服给药，并且需要每天定期给药，直到复发或产生重大毒性。

在临床试验之外，复发后治疗的选择取决于一线治疗的使用、该治疗期间达到的缓解质量和持续时间以及其他变量，例如年龄、初始治疗的耐受性，以及干细胞移植的候选资格等。如果患者获得了持久或长期缓解，可重复使用一线单药治疗或联合治疗；对于一线治疗后缓解时间较短或耐药的患者，复发治疗可包括不同类别的药物，可单独使用或与其他药物联合使用。

在两年一次的华氏巨球蛋白血症国际研讨会 (IWWM, International Workshops on Waldenström's Macroglobulinemia) 上，特任命一个国际 WM 专家共识小组，更新 WM 患者的一线 and 抢救疗法建议。这些建议是在广泛审查已发表和进行中的临床试验后提出的。一套用于治疗 WM/LPL 的类似临床实践指南由国家综合癌症网 (NCCN®) 定期更新，该网络是美国多家领先的癌症中心组成的非营利性联盟。本治疗指南中所讨论的建议，依据这两份指南确定。

以下是对已知影响 **B 细胞信号通路**的靶向治疗的综述。上述其他药物治疗选择在 IWWMF 网站上 [IWWMF 及关联公司出版物](#) 中的治疗选择指南系列中讨论。

### 烷基化药物在 WM 中的使用

化疗源于第一次世界大战中的芥子气，而在第二次世界大战中的一次空袭（使用了芥子气）中，暴露人群的白细胞显著减少。这导致人们开始使用芥子气治疗低度恶性淋巴瘤。该类化学品称为烷基化剂。这些都是细胞周期非特异性药物，靶向全身各处快速生长的细胞。因此，它们不仅影响许多恶性细胞，还影响骨髓、胃粘膜和毛囊的快速分裂细胞，常引起中性粒细胞减少（中性粒细胞计数低）、恶心和口腔溃疡以及脱发。

#### Cyclophosphamide (Cytosan, 环磷酰胺)

环磷酰胺是一种烷基化剂，已使用多年，最常作为联合治疗的一部分给药。这种药物可以口服或静脉注射。给药方式是以每三周一个周期，总共六到八个周期。在任何一种方案中使用 **cyclophosphamide**（环磷酰胺）都会降低 IgA 和 IgG 水平，因此会增加感染风险。极少数情况下，长时间治疗可能增加膀胱癌风险。**Cyclophosphamide**（环磷酰胺）看似不会损害干细胞收集，因此可用于潜在的自体造血干细胞移植候选患者。

在一项 72 例既往未经治疗的 WM 患者的研究中评估了地塞米松、利妥昔单抗和环磷酰胺联合治疗（称为 DRC、CDR 或 RCD）。观察到的总缓解率为 83%。中位缓解时间较长，约为 4 个月，这就说明如需快速



控制病情，这种组合用药并非最佳选择。DRC 中的毒性较轻，唯一中度至重度的毒性为嗜中性白血球减少症，仅出现在 9% 的患者中。这项研究最近更新显示，疾病复发的时间为 35 个月。大多数复发患者仍然对基于 rituximab（利妥昔单抗）的疗法敏感。长期毒性，包括转变为恶性疾病或骨髓发育不良，均非常轻微。根据 NCCN® 指南和 IWMM 共识小组治疗建议，这种特殊的联合治疗已被广泛用作 WM 治疗的一线 and 复发治疗，并且是两种情况下的首选方案之一。它可以帮助需要联合治疗的虚弱患者。

环磷酰胺联合羟基柔红霉素（阿霉素）、安可平（长春新碱）和泼尼松的治疗称为 CHOP，若加用利妥昔单抗，则称为 CHOP-R 或 R-CHOP。可用作一线和复发治疗，但在 NCCN® 指南或 IWMM 共识小组治疗建议中不是首选方案。由于 vincristine（长春新碱）会带来较高的周围神经病变风险，基于 cyclophosphamide（环磷酰胺）不含 vincristine（长春新碱）的方案可作为首选。

Rituximab（利妥昔单抗）、fludarabine（氟达拉滨）和 cyclophosphamide（环磷酰胺）的联合用药（称为 FCR）对 WM 有效，缓解率快。然而，由于氟达拉滨在该联合治疗中的潜在毒性（下文在 **WM 中使用的核苷类似物** 下讨论），FCR 不是 NCCN® 指南或 IWMM 共识小组一线或复发治疗建议中的首选方案，尽管它可以作为不适合自体干细胞移植的高危疾病患者的替代方案。应认真考虑为使用 FCR 的患者实施肺孢子虫肺炎及带状疱疹的预防法。

### **Bendamustine（Bendeka、Treanda 或 Levact，苯达莫司汀）**

20 世纪 60 年代，Bendamustine（苯达莫司汀）于前东德国研发。直到 20 世纪 90 年代，在患者中开展了正式研究。美国食品药品监督管理局 (FDA) 在 2008 年末批准苯达莫司汀治疗惰性 B 细胞非霍奇金淋巴瘤患者。

Bendamustine（苯达莫司汀）是一种静脉药物。一种称为 Bendeka 的苯达莫司汀快速输注（10 分钟）制剂也获批使用。Bendamustine（苯达莫司汀）已经用作单一疗法，或与其他药剂组合使用，包括 rituximab（利妥昔单抗）（一种称为 Benda-R 的疗法）。

在对 546 例惰性非霍奇金淋巴瘤患者（包括 41 例 WM 患者）开展的 III 期研究中，将 Benda-R 组合与 CHOP-R 进行了比较。据报告，Benda-R 组（中位数为 69.5 个月）相对于 CHOP-R（中位数为 28 个月），总生存期相似，无进展生存期更长。无进展生存期是指治疗期间和之后患者患病生存但疾病未显示病情进展征兆和症状的时间长度，而总体生存期是指确诊后患者存活的时间长度。毒性包括中性粒细胞减少症、感染、周围神经病变和脱发，对于 Benda-R 患者而言较低。

还调查了 30 位复发/顽固性疾病的 WM 患者，单独接受 bendamustine（苯达莫司汀）或与抗 CD20 单克隆抗体（例如利妥昔单抗）组合使用的结果。总缓解率为 83%，报告称中位无进展生存期为 13 个月。

另一项研究则对 71 例经治 WM 患者观察 Benda-R 的效果。总缓解率为 80%，主要毒性为中度至重度中性粒细胞减少，有 13% 的患者出现。中位无进展生存期追踪已进行 19 个月，目前仍未达到中位数。在缓解者中，单克隆 IgM 减少 50% 的中值时间为 3 个月，并且未观察到 IgM 复发（IgM 暂时上升）。未有患者发展成恶性淋巴瘤或骨髓增生异常，但有三例观察到实体肿瘤。

尚无随机临床试验对环磷酰胺、利妥昔单抗和地塞米松与苯达莫司汀和利妥昔单抗进行比较。然而，两项回顾性研究表明，苯达莫司汀和利妥昔单抗相关的活性率更高，但毒性也更高。

根据这些研究和其他研究（包括治疗 WM 患者的医生在临床上广泛使用苯达莫司汀），NCCN® 指南和 IWMM 共识小组治疗建议将苯达莫司汀联合利妥昔单抗列为一线和复发治疗的首选治疗方案之一，对于利妥昔单抗不耐受或难治的患者，在两种情况下均推荐苯达莫司汀单药治疗。即使在老年患者中，治疗也具有较好的耐受性，但对这些患者以及肾损伤患者，可能需要减少 bendamustine（苯达莫司汀）的剂量。对于大多数 WM 患者，4-6 个周期的 Benda-R 通常足以实现充分缓解。

应认真考虑为使用 Benda-R 的患者实施肺孢子虫性肺炎的预防法，在任何方案中使用 bendamustine（苯达莫司汀）都会造成 IgA 和 IgG 水平下降，增加感染风险。患者曾报告过静脉注射部位因 bendamustine（苯达莫司汀）而充血、疼痛、肿胀，在每次注射过程及注射后应监测此副作用。尽管

没有明确的长期数据表明，使用 bendamustine（苯达莫司汀）可带来干细胞毒性或转化为恶性淋巴瘤等高风险，但是对于正在考虑干细胞采集用于自体移植的患者，和之前已接受过深入治疗的患者，应谨慎使用。

### 核苷类似物在 WM 中的应用

嘌呤核苷类似物能够模拟几种 DNA 的正常生命控制中心，并且当掺入快速分裂的癌细胞 DNA 时，繁殖将停止。最常用的 WM 嘌呤核苷类似物是 fludarabine（氟达拉滨）和 cladribine（克拉屈滨）。嘌呤核苷类似物也与其它药物以不同的组合使用，如单克隆抗体。

嘌呤核苷类似物，尤其是联合治疗，在临床试验中为患者提供了 60-95% 的缓解率，且缓解通常持久。并且没有明确的迹象表明 fludarabine（氟达拉滨）或 cladribine（克拉屈滨）在 WM 治疗中哪一个更有效，大多数医生倾向于自己比较熟悉的药物。

核苷类似物治疗后，白细胞（特别是嗜中性粒细胞和 T 细胞）显著减少，IgA 和 IgG 水平降低，可能会导致更容易感染。爆发带状疱疹感染十分常见；因此强烈推荐在核苷类似物治疗期间和之后的一段时间内，使用抗病毒治疗。同样推荐抗生素治疗，以预防细菌感染（特别是肺孢子虫性肺炎）。

研究报告称，在接受核苷类似物治疗的 WM 患者中，骨髓增生异常和急性白血病的发生率增加，以及疾病转化为侵袭性淋巴瘤的频率增加。由于风险高达 8-15%，因此强烈建议对 WM 患者限制使用这些药物。它们不是 NCCN® 指南或 IWMM 共识小组治疗建议中一线治疗或复发治疗的首选方案。

### Fludarabine（Fludara，氟达拉滨）

Fludarabine（氟达拉滨）通常静脉给药，三或四个周期，每次连续四到五天。Fludarabine（氟达拉滨）也可口服给药，更常见于美国以外的国家。治疗周期数由患者的缓解决定；但是，如上所述，得到核苷类似物的长期毒性的信息后，医生会试图减少患者接受治疗的周期数。最大治疗缓解延迟在氟达拉滨治疗中

相当常见；在治疗结束后 6-12 个月内观察到患者的 IgM 持续下降的情况并不罕见。

氟达拉滨单药、氟达拉滨和利妥昔单抗（FR 治疗）以及氟达拉滨联合环磷酰胺和利妥昔单抗（FCR 治疗）在一线和复发治疗中有效，在一些研究中缓解率和中位无进展生存期超过 50 个月。对于合适的、年纪大的，曾接受过其他毒性较小治疗但失败的 WM 患者，可考虑基于 Fludarabine（氟达拉滨）的治疗。对于符合自体干细胞移植条件的患者，应在 fludarabine（氟达拉滨）给药前收集干细胞。与干细胞移植相关的更多信息，请参见 IWMMF 网站上的单独情况说明书 [IWMMF 和关联公司出版物](#)。

### Cladribine（2CdA 或 Leustatin，克拉屈滨）

克拉屈滨通常连续 5 天通过静脉注射给药，并可单独使用或与联合利妥昔单抗治疗 WM。还可通过患者佩戴的连续泵进行为期 7 天的治疗。这种常规处理包括两到四个或更多周期，间隔 4 周时间。与 fludarabine（氟达拉滨）的毒性情况相似，目前的做法倾向于将周期数限制为单个患者所需的最少数量。

### 鸣谢

IWMMF 感谢华氏巨球蛋白血症国际研讨会 (IWMM) 和国家综合癌症网 (NCCN®) 在所发表之治疗指南（即本文所讨论者）中的重大贡献。IWMMF 还感谢马萨诸塞州波士顿 Dana-Farber 癌症研究所的 Jorge J. Castillo 医学博士为本刊物进行医学审阅。

### 关于 IWMMF

国际华氏巨球蛋白血症基金会 (IWMMF) 是由患者出资、志愿者领导的非营利 501(c)(3) 组织，并且肩负着重要愿景：“让世界没有 WM（华氏巨球蛋白血症）”和使命：“致力研究治愈疗法的同时，给予每一位华氏巨球蛋白血症 (WM) 病友支持和教育。”

如需了解有关华氏巨球蛋白血症的详细信息，以及 IWMMF 及其关联公司提供的服务与支持，请参见本公司网站：[www.iwmmf.com](http://www.iwmmf.com)。

IWMMF 依靠捐款来持续完成其使命，我们欢迎您的支持。基金会办事处位于 6144 Clark Center, Ave., Sarasota, FL 34238。您可通过致电 941-927-4963、传真 941-927-4467 或发送电子邮件到 [info@iwmmf.com](mailto:info@iwmmf.com) 联系办事处。

由 **Pharmacyclics**、**AbbVie** 公司和 **Janssen Biotech, Inc** 提供的无限制教育资助。



本文中呈现的信息仅用于教育用途。其用意并非取代专业医疗建议。患者若使用文中所提供的信息，应与拥有 WM 治疗经验的专业医疗专科医生进行完整咨询，并接受医疗照护。我们不鼓励患者在未告知自己专科医生的情况下，使用本文中包含的任何信息。

版权所有© The International Waldenström's Macroglobulinemia Foundation

更新于 2021 年 8 月