

华氏巨球蛋白血症

治疗选择指南：

生物治疗 -
单克隆抗体

简介

华氏巨球蛋白血症 (Waldenstrom's macroglobulinemia, 简称 WM) 是一种淋巴瘤, 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。有关干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 Waldenstrom'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 IWMMF 网站上 [IWMMF 及关联公司出版物](#) 中的治疗选择指南系列中讨论。

单克隆抗体在 WM 中的使用

单克隆抗体疗法基于实验室生产的生物分子，经过精心设计，以附着于细胞（如癌细胞）表面上的特异性受体。单克隆抗体模拟身体自然产生的抗体，这种抗体作为免疫系统的一部分，能够对细菌、病毒、寄生虫和疫苗造成的感染做出反应。

当单克隆抗体附着于细胞上时，可使细胞对身体自身的免疫系统更“可见”，从而使免疫系统杀死此细胞。单克隆抗体还可以与放射性粒子、化疗分子或毒素组合，以便将这些杀死癌细胞的物质直接递送至癌细胞，同时减少对非单克隆抗体的正常健康细胞的损伤。

首个单克隆抗体从鼠类身上提取，但是寿命较短且与人类免疫系统相容性低。如今使用的单克隆抗体分为嵌合抗体（鼠类和人类抗体结合，其中约 65% 的是人类抗体）、人源化抗体（结合抗体中 95% 源自人类）及完全人源抗体。所有的单克隆抗体治疗均为免疫球蛋白 G 类。

大部分单克隆抗体通过静脉注射给药，但有一小部分现在可通过皮下注射给药。整体来看，单克隆抗体与传统的化疗药物相比，带来的副作用更小，因为其目标更具靶向性。通常，最常见的副作用出现在首次进行单克隆抗体静脉输注时，随后的输注中，会表现出更强的耐受性。输液反应症状可能包括头疼、发烧、身体发冷、皮肤发红、呕吐及眩晕。更为严重的过敏症状包括，荨麻疹、呼吸困难以及面部、唇部、舌头或喉咙肿胀。为尽可能减少反应症状，使用 acetaminophen（对乙酰氨基酚）、antihistamine（抗组胺）有时也可使用类固醇皮质激素作为前用药，是标准的做法。若输液时出现反应症状，可以调节给药速率，增加前用药药物剂量来缓解症状。

Rituximab（利妥昔单抗）（Rituxan [美罗华] 或 Mabthera [莫须瘤]）

Rituximab（利妥昔单抗）是第一个经 FDA 批准的单克隆抗体，于 1998 年用于治疗复发性非霍奇金淋巴瘤。其可用于为 WM 开具核准标示外使用处方，现通常用于单药治疗和联合疗法中，也做为一线和复发/顽固性治疗的维持疗法。Rituximab（利妥昔单抗）的目标是 B 细胞表面抗原 CD20。

已在 WM 患者中研究了利妥昔单抗单药治疗的两种方案：标准方案，即每周输注一次 375 mg/m²，持续 4 周；

扩展方案，即缓解患者在第 12-16 周期间再接受每周 4 次输注。报告的缓解率为 25-45%。

最近，FDA 批准利妥昔单抗皮下给药用于治疗几种血癌，也可超说明书处方用于 WM，但尚未在 WM 患者中开展专门研究。该皮下制剂的名称是 **Rituxan Hycela**（利妥昔单抗和人类透明质酸酶组合），注射时间为 5-7 分钟，而静脉注射通常需要几个小时。该批准规定只有患者接受至少一次 **rituximab**（利妥昔单抗）静脉注射治疗后才能使用此皮下注射方案。在临床试验中，皮下给药制剂的有效性与利妥昔单抗静脉给药制剂相当，皮下给药的副作用除静脉给药时观察到的副作用外，还包括皮疹、水疱和脱皮等皮肤问题。

约 50% 接受过 **rituximab**（利妥昔单抗）的 WM 患者出现血清免疫球蛋白 IgM 水平短暂上升（大于 25%），即 IgM “复发”现象。这种发作可能导致症状性高粘血症，以及其他 IgM 相关疾病恶化。复发现象多数发生在治疗的前 2-4 个月；但是这并不表示存在更高风险（即治疗失败），医师应该谨慎考虑，不要将复发现象解释为缺乏缓解或甚至是出现疾病进展。

为避免病情加重引起的并发症，症状性高粘血症或血清 IgM 浓度大于 4000 mg/dL 的患者应尽可能避免利妥昔单抗单药治疗。如果认为在单药治疗或联合治疗期间可能发生严重 IgM 复发，应考虑在治疗前进行血浆置换以降低 IgM 水平，或在联合治疗的前 1 或 2 个周期内避免使用利妥昔单抗，直至 IgM 降至更安全的水平。

罕见情况下，患者可能对利妥昔单抗不耐受，这意味着他们的输注反应恶化，导致治疗变得不安全。对于此类患者，应尝试缓慢输注速率，或考虑使用其他药物。

观察发现，使用 **rituximab**（利妥昔单抗）会出现迟发性中性粒细胞减少（中性粒细胞计数较低），这种情况多出现在与化疗联合治疗时。其中的潜在机制尚不明确。观察发现乙型肝炎病毒活化，且建议进行乙型肝炎接触检查，在治疗期间及治疗后数月内，应该密切监视乙型肝炎携带者，观察其有无临床和实验室活动性感染体征和症状。

利妥昔单抗已与烷化剂、核苷类似物、蛋白酶体抑制剂和 B 细胞信号通路的靶向治疗联合使用。它几乎是一线和复发/难治性 WM 所有联合治疗方案的一部分。

rituximab（利妥昔单抗）的生物相似药已获欧洲和美国批准。生物相似药一种生物制品，其与现有获批准的参比品高度相似且在临床上无有意义差异。随着 **rituximab**（利妥昔单抗）专利保护和相似药物即将到期，正在研制生物相似药以提供更多选择，提高药物治疗的可获得性，且可能通过竞争降低医疗成本。尽管利妥昔单抗生物类似药被认为与原研药相当，可能被超说明书处方用于 WM，但尚未在 WM 患者中对其开展专门研究。

尽管利妥昔单抗维持治疗已在其他血癌中开展了广泛研究，但其在 WM 中的作用仍存在争议。维持治疗是在初始疗程（通常是联合治疗，包括利妥昔单抗）产生应答后给予的长期治疗。其使用依据是延长疾病进展发生前的时间。

WM 没有标准化的利妥昔单抗维持给药方案；在临床实践中，药物从每周输注一次（每 2-3 个月）到每周输注 4 次（每 6 个月）不等。维持持续时间通常为两年。

一项在 218 例 WM 患者中开展的利妥昔单抗维持治疗的随机 III 期试验使用苯达莫司汀和利妥昔单抗作为一线治疗。将治疗至少达到部分缓解的受试者随机分配至每两个月给予利妥昔单抗维持治疗 2 年组或观察组（无维持治疗）。研究维持组的中位无进展生存期为 101 个月，观察组为 83 个月；然而，该差异无统计学显著性。两组均

尚未达到中位总生存期。目前 IWWM 共识小组的意见是，对于化学免疫治疗后达到部分缓解或更好缓解的 WM 患者，不建议使用利妥昔单抗维持治疗。这是基于长期使用利妥昔单抗的风险与获益，由于维持治疗，可导致持续性 B 细胞耗竭的感染风险增加。

Ofatumumab (Arzerra, 奥法木单抗)

Ofatumumab 是一种全人源单克隆抗体，靶向 CD20 表面抗原上与利妥昔单抗不同的区域。建议用于对利妥昔单抗不耐受的患者，尽管发生了与利妥昔单抗相似的输注反应。对于无法耐受 rituximab (利妥昔单抗) 的患者，可考虑使用试验计量的 ofatumumab (奥法木单抗) 和适合的前用药。Ofatumumab (奥法木单抗) 可带来 IgM 复发风险，且对于极高 IgM 水平的患者，应该考虑采用与 rituximab (利妥昔单抗) 类似的防范措施。

Obinutuzumab (Gazyva, 奥滨尤妥珠单抗)

Obinutuzumab 是一种人源化抗 CD20 单克隆抗体，获批用于治疗慢性淋巴细胞白血病和滤泡性淋巴瘤。尚未在 WM 患者中开展广泛研究。

鸣谢

IWWM 感谢华氏巨球蛋白血症国际研讨会 (IWWM) 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。IWWM 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 IWWM

国际华氏巨球蛋白血症基金会 (IWWM) 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 IWWM 及其关联公司提供的服务与支持，请参见本公司网站：www.iwmm.com。

IWMM 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@iwmm.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 Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation

更新于 2021 年 8 月