

# 华氏巨球蛋白血症

治疗选择指南：

蛋白酶体抑制剂

## 简介

华氏巨球蛋白血症（Waldenström'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。IWWMF 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 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 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。

## 蛋白酶体抑制剂在 WM 中的使用

蛋白酶体是大蛋白复合物，几乎存在于所有细胞内，其主要功能是用酶将不需要的或受损的蛋白质进行化学断裂以降解。这种蛋白质的降解是一个正常、必要、有序的细胞过程。最常见的蛋白酶体的结构类似于桶，四个蛋白质环的核心，围绕着被称为中孔的中心开口堆叠排列。核心在每个末端被其他蛋白质“盖住”。当不需要的或受损的蛋白质进入蛋白酶体的中孔时，它们会被分解成肽和氨基酸，即蛋白质的基本组成要素。这些氨基酸可以循环利用，并用来制造新的蛋白质。

如果将蛋白酶体当作细胞的“垃圾处理装置”，一旦用蛋白酶体抑制剂破坏这种正常过程，将导致不需要的或受损的蛋白质“垃圾”积累并“阻塞”细胞，达到一定程度后会影响到细胞繁殖和其他功能，导致细胞死亡。研究表明，由于癌细胞趋向于更迅速地积累蛋白质，它们比正常细胞更容易受到蛋白酶体抑制剂的作用影响。

### Bortezomib (硼替佐米) (Velcade [万珂])

Bortezomib (硼替佐米) (Velcade [万珂]) 是第一个蛋白酶体抑制剂，于 1995 年开发，并于 2003 年经 FDA 批准用于治疗难顽固多发性骨髓瘤。在此之后，也被批准用于复发性套细胞淋巴瘤，并用做多发性骨髓瘤的一线疗法。这是 WM 的超说明书用药。其他蛋白酶体抑制剂已经开发或目前正在开发中，以提高效力和给药便利性并减少副作用。

硼替佐米用于 WM 治疗的最早临床试验方案是在 23 例既往未接受过治疗的患者中静脉给药，每周两次，同时给予地塞米松和利妥昔单抗（缩写为 BDR）。总缓解率和重大缓解率分别为 96% 和 83%。60% 的患者在 4 个周期后因为治疗相关的周围神经病变而停止治疗。中位无进展生存期为 66 个月。（无进展生存期是指患者在治疗期间和治疗后患病但无患病进展体征或症状的时间长度。）

硼替佐米联合治疗用于一线和复发性/难治性 WM 患者的后续研究中，硼替佐米每周一次静脉给药，缓解率与每周两次给药相当。每周一次硼替佐米方案与严重周围神经病变发生率较低相关。

根据 NCCN® 指南，硼替佐米、利妥昔单抗和地塞米松联合治疗是一线和复发/难治性 WM 的首选治疗选择之一。然而，在既存神经病变的 WM 患者中，应谨慎使用硼替佐米治疗方案。硼替佐米单药、硼替佐米联合地塞米松或硼替佐米联合利妥昔单抗，均可考虑作为利妥昔单抗和/或地塞米松不耐受患者的替代治疗。



由于神经病变是硼替佐米治疗的一个主要问题，因此根据多发性骨髓瘤患者使用该疗法有较少神经病变报告的研究结果，目前硼替佐米每周一次皮下（皮肤下）给药为首选给药方法。目前正在 WM 患者试验中评估将硼替佐米皮下给药作为几种联合治疗方案的一部分，包括环磷酰胺和利妥昔单抗或环磷酰胺、地塞米松和利妥昔单抗。

在有症状的高粘血症、有症状的冷球蛋白血症、有症状的冷凝集素疾病、淀粉样变性和肾损害患者中，血浆置换后硼替佐米治疗可能特别有助于快速降低血清 IgM 水平。硼替佐米的另一个优点是对骨髓干细胞无毒性，因此可以作为正在考虑自体干细胞移植作为未来选择的患者的治疗。多发性骨髓瘤患者的长期随访未表明存在继发性恶性肿瘤的风险。

**Bortezomib**（硼替佐米）治疗与带状疱疹的高发病率有关，强烈建议在治疗期间使用抗病毒药物进行预防性治疗。硼替佐米治疗可降低 IgA 和 IgG 的正常水平，治疗期间应仔细监测这些水平。

### **Carfilzomib (Kyprolis, 卡非佐米)**

卡非佐米是第二代蛋白酶体抑制剂，可降低多发性骨髓瘤患者的神经病变风险。在 31 例既往未经治疗的 WM 患者中开展的一项 II 期试验中，对其与利妥昔单抗和地塞米松（CaRD 方案）联合治疗进行了评估。总缓解率为 87%，与基于硼替佐米的治疗方案中观察到的缓解率相似，不受 MYD88 L265P 突变状态的影响。23% 的患者报告了 IgM 复发。未观察到显著神经病变。

卡非佐米与多发性骨髓瘤患者心血管事件风险增加相关，患有 WM 和心血管疾病的患者应慎用，尤其是 65 岁以上的患者。

2015 年，EMA（欧洲药品管理局）批准卡非佐米用于治疗多发性骨髓瘤。在美国，CaRD 治疗不是 NCCN® 指南中一线使用的首选方案，但它是一线治疗的替代方案。强烈建议在治疗期间使用抗病毒药物进行预防性治疗，以预防带状疱疹。基于卡非佐米的治疗可降低 IgA 和 IgG 水平，需要使用免疫球蛋白治疗或停止 CaRD 治疗。

### **Ixazomib (Ninlaro)**

Ixazomib 是一种新型口服蛋白酶体抑制剂，已被 FDA（美国食品药品监督管理局）批准用于治疗复发性/难治性多发性骨髓瘤。Ixazomib 联合地塞米松和利妥昔单抗（IDR 方案）在一项针对 26 例先前未治疗的 WM 患者的 2 期临床试验中进行了评估。所有受试者均存在 MYD88 L265P 突变，58% 还存在 CXCR4 突变。CXCR4 突变患者的中位至缓解时间更长（12 周对比 8 周）。总缓解率为 96%，不受 CXCR4 突变状态的影响。基于 CXCR4 突变状态的无进展生存期无统计学显著差异。最常见的不良事件为轻度胃肠道症状和利妥昔单抗相关输液反应。

还在荷兰、比利时和希腊的 59 例复发性/难治性 WM 患者的 II 期试验中评估了 IDR。利妥昔单抗首次给药为静脉给药，随后皮下给药。总有效率为 71%。16 例患者发生严重不良事件，主要为感染。16 例患者新发周围神经病变或周围神经病变恶化，其中 10 例可逆。在本研究中，基于 CXCR4 突变状态的无进展生存期无统计学显著差异，尽管 CXCR4 突变患者的无进展生存期有缩短趋势。

2016 年，EMA（欧洲药品管理局）批准艾沙佐米用于治疗多发性骨髓瘤。IDR 不是 NCCN® 指南中一线使用的首选方案，但它是一线治疗的替代方案。与其他蛋白酶体抑制剂一样，强烈建议将其用于预防带状疱疹，可能发生 IgA 和 IgG 水平降低。

## 鸣谢

IWMF 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。IWMF 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 IWMF

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

IWMF 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@iwmf.com](mailto:info@iwmf.com) 联系办事处。

资金由 **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© 国际华氏巨球蛋白血症基金会

更新于 2021 年 8 月