

华氏巨球蛋白血症

治疗选择指南：

靶向疗法：

B 细胞信号通路



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。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）；需要快速控制侵袭性疾病；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 (IWMM, 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。

靶向疗法：B 细胞信号通路

B 细胞的生长和繁殖依赖于细胞内一系列经由表面蛋白质的复杂分子信号，接受信号后产生一系列反应，激活细胞以执行正常功能。信号级联是恶性 B 细胞生存的必要条件，多数情况下，恶性 B 细胞通过增强、抑制或开关某些此类信号，便于自身生存和生长。随着研究者对 WM 中的基因及其蛋白质表达进行了深层次揭示，他们日益了解该疾病所涉及的复杂通路，制定靶向此类通路的特定部分的治疗方案，以干扰 WM 细胞的生存和生长。他们还发现，对某些靶向治疗的反应可能取决于细胞的基因组成，例如，WM 细胞中基因 MYD88 和 CXCR4 是否存在突变。

靶向治疗在几个方面不同于传统疗法，这些差异对患者具有重要意义。靶向治疗对肿瘤细胞的特异性高于化疗。几乎所有针对 B 细胞信号通路的靶向治疗都是每日口服药物，这意味着可在家服用。这样更加方便，同时意味着患者必须遵守服药时间和服药方式的相关医嘱。这些治疗不会损害骨髓中的干细胞，但可能有副作用，可能需要减少剂量或停止治疗。这些治疗可让病情迅速豪装，但它们似乎是减缓或阻止了肿瘤细胞生长，而不是完全消除癌症。这意味着一旦患者开始这些治疗，他们可能需要继续治疗，直到治疗不再起作用或直到副作用变得无法忍受。这种疗法相较于较老的疗法有着显著变化，尽管它无法完全消除癌症，但通常在在有限时间内周期性给药，如果患者达到显著降低疾病负担的缓解，则停药。

尽管这些靶向药物目前在临床上作为单药来治疗 WM，但研究者正在研究靶向药物能否合并用药或与其他疗法联合用药。联合用药也许能够更好地去除骨髓中的肿瘤细胞。如果情况确实如此，联合用药有可能让患者停止长期治疗，而不是无限期服用靶向药物。

口服靶向药物价格昂贵，并非所有保险公司都会承保。并非在所有国家/地区都提供这些药物。美国联邦及州的相关法规正在予以修改，这样联邦医疗保险 (Medicare)、医疗补助计划 (Medicaid) 及私营保险公司将遵守规定，将此类药物的成本承保范围扩大至与静脉输注和注射药物的相同范围，但是，能否买到药物和药物成本仍给美国以及国际上多数癌症患者造成巨大困扰。

BTK 抑制剂依鲁替尼 (Imbruvica)

依鲁替尼是 B 细胞信号通路中称为 Bruton 酪氨酸激酶 (BTK) 的酶抑制剂

。对 WM 患者进行该药物测试背后的重要依据是：BTK 由 MYD88 L265P 过度活化，而后者是一种 90-95% 的 WM 患者都有的基因突变。活化后的 BTK 可以随后活化 B 细胞中一种重要的蛋白质 - NF kappa-B，进而提高

WM 细胞的存活率。依鲁替尼于 2015 年获得美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准用于治疗 WM，并在当时成为首个获得 FDA 批准用于治疗 WM 的药物。随后获得了加拿大卫生部和欧洲药品管理局的批准。

依鲁替尼单药治疗以及依鲁替尼与利妥昔单抗联合治疗均被纳入 NCCN® 指南，作为一线和复发/难治性 WM 治疗的 1 类（首选方案）。WM 患者使用 ibrutinib（依鲁替尼）的标准剂量为 420 mg/日。

让 ibrutinib（依鲁替尼）获得批准的临床试验是一项对 63 名症状性 WM 患者进行的 2 期研究，这些患者之前至少接受过一次治疗。缓解中位时间为 4 周。总缓解率为 90.5%，其中重大缓解率为 73%。2 级（中等）或更高级别的治疗相关副作用包括中性粒细胞减少（中性粒细胞计数低）(22%)；血小板减少 (14%)；术后出血 (3%)；与使用鱼油补充剂相关的鼻出血 (3%)；以及与心律失常病史相关的心房颤动 (5%)。其他研究中也观察到类似结果。在中位长期随访近 47 个月对本研究进行更新，报告的总缓解率和重大缓解率分别为 90.5% 和 79.4%。未观察到完全缓解，但 30.2% 获得了非常好的部分缓解

另一项 II 期研究对 30 例既往未接受过治疗的非症状性 WM 患者评估了依鲁替尼。总缓解率为 100%，重大缓解率为 83%。此研究报告的副作用包括关节痛、瘀伤、中性粒细胞减少、上呼吸道感染、尿路感染、房颤和高血压。

总体来说，WM 患者对于 ibrutinib（依鲁替尼）的耐受性良好。患者曾报告皮疹、皮肤和指甲改变。观察到新发高血压或高血压恶化（高血压）。描述了血小板凝集效应，导致出血并发症。需使用抗凝血药或血小板功能抑制药品的患者，使用 ibrutinib（依鲁替尼）可能增加失血风险，如果进行抗凝治疗，应当保持谨慎。获得性血管性血友病为一种出血障碍疾病，可能会在 IgM 水平高时发生。建议在使用 ibrutinib（依鲁替尼）之前，考虑对有出血病史的 WM 患者进行血管性血友病活性测试。在某些情况下，减少依鲁替尼的剂量可能有助于减轻其一些副作用。

在 112 例接受依鲁替尼治疗的 WM 患者系列中，1 年、2 年和 3 年时房颤的累积风险分别为 5.4%、7.1% 和 8.9%。之前有心房颤动病史的患者相对于无该病史的患者，复发时间更短。几乎所有曾患心房颤动的患者，经过心脏介入治疗和/或 ibrutinib（依鲁替尼）剂量减少后，都能够继续使用 ibrutinib（依鲁替尼）。在原有疾病需要抗凝治疗的患者中，可考虑替代治疗选择，但抗凝治疗不是使用依鲁替尼的禁忌证。应密切监测患者的出血情况，在需要抗凝治疗的患者中，与华法林相比，首选直接口服抗凝剂，如阿哌沙班和利伐沙班。

MYD88 和 CXCR4 突变可影响 ibrutinib（依鲁替尼）的总缓解率或重大缓解。与 MYD88 突变的患者相比，携带野生型（未突变）MYD88 的 WM 患者总缓解率更低且无重大缓解。与没有 CXCR4 突变的患者相比，有 CXCR4 突变的 WM 患者，尤其是那些有“无义”CXCR4 突变的患者，依鲁替尼的总缓解率较低，重大缓解也较低，并且缓解延迟。无义突变涉及 DNA 遗传密码的改变，因而会引入“终止”信号。当产生新的 CXCR4 蛋白时，该蛋白被截短，导致蛋白不完整。有“无义”突变的蛋白质部分完全缺失。它不同于“移码”突变，移码突变是由于基因突变引起 DNA 读取方式的改变。建议（NCCN® 和 IWMMF）通过 AS-PCR（等位基因特异性聚合酶链反应）或其他专门的 PCR 技术检测骨髓中的 MYD88 L265P 突变应是新诊断患者检查的重要部分，并且在依鲁替尼治疗前，应检测 MYD88 和 CXCR4 突变状态未知的患者，因为 MYD88 和 CXCR4 突变状态可影响疾病缓解。

除非发生不可接受的毒性或疾病进展，否则不应停用依鲁替尼，但不包括手术和侵入性牙科操作。Ibrutinib（依鲁替尼）短暂停用可能导致血清 IgM 增加、血红蛋白减少，但不应且不必视为治疗失败。患者可能出现戒断症状，如疲乏、发热或盗汗，在依鲁替尼停药期间，可通过口服泼尼松（10 mg，每日两次）进行管理。目前关于外科手术中停用依鲁替尼的建议取决于手术的侵入性，通常在手术前后 3-5 天不等。

在因疾病进展或不可接受的毒性而停用依鲁替尼的患者中，50% 的患者在之后的前 4 周内出现 IgM 反弹。建议因疾病进展而需要的后续治疗应立即开始，并在完全停用依鲁替尼前考虑使用依鲁替尼联合下一线治疗 1 或 2 个

周期的桥接治疗。

依鲁替尼联合单克隆抗体利妥昔单抗 (Rituxan) 于 2018 年获得美国食品药品监督管理局和欧洲药品管理局批准用于治疗 WM。批准是基于 III 期 iNOVATE 临床试验，在该试验中，与安慰剂和利妥昔单抗相比，依鲁替尼和利妥昔单抗联合治疗的缓解时间更短，缓解率更高，无进展生存期改善。然而，由于缺乏依鲁替尼与安慰剂对照的研究组，关于依鲁替尼单药治疗与该联合治疗相比的优势仍存在争议。

已证明依鲁替尼可渗透中枢神经系统（脑和脊髓）。研究表明，依鲁替尼可有效治疗伴罕见神经系统并发症 Bing-Neel 综合征 (BNS) 的 WM 患者，在该患者中，WM 细胞的淋巴浆细胞侵入中枢神经系统。一项回顾性研究在 28 例 BNS 患者中评估了依鲁替尼；约一半患者每日服用 560 mg 依鲁替尼，约一半患者每日服用 420 mg 标准剂量。在开始治疗的 3 个月内，85% 每日服用 560 mg 的患者出现症状改善。2 年无事件生存率（无与疾病进展相关的额外症状发展的生存率）为 80%。

已经在 WM 患者中描述了对依鲁替尼的耐药性，特别是在治疗数年后。一种耐药机制是 BTK 基因突变，导致 BTK 蛋白中的一个氨基酸发生改变。这称为 C481S 突变，其中 481 位点的半胱氨酸变为丝氨酸。依鲁替尼耐药的其他原因正在研究中。

依鲁替尼有多种副作用，原因是它不仅抑制 BTK（预期靶点），还会非特异性抑制许多其他相似的细胞蛋白（称为激酶）。这些所谓的脱靶效应可引起依鲁替尼的一些不良反应。已经开发并正在开发更新型、更特异性的 BTK 抑制剂，以提高缓解率，并减少使用依鲁替尼时观察到的一些副作用并克服耐药性。

BTK 抑制剂 Acalabrutinib (Calquence)

Acalabrutinib 是第二代 BTK 抑制剂，旨在通过更特异性地抑制 BTK，同时最大限度地减少对其他激酶的抑制，从而减少副作用。在 106 例 WM 患者的 II 期研究中对该靶向治疗进行了评估，其中 14 例为初治患者，92 例为既往经治患者。在 27 个月中位随访时，acalabrutinib 在两组患者中的总缓解率均为 93%，初治患者的重大缓解率为 79%，经治患者的重大缓解率为 80%。常见不良事件包括头痛、腹泻、瘀伤、疲乏、恶心和肌肉疼痛。最严重的 ≥3 级不良事件包括中性粒细胞减少症和下呼吸道感染。发生房颤的患者比例为 5%。WM 患者的典型剂量为 100 mg 每日两次。

Acalabrutinib 获批用于治疗慢性淋巴细胞白血病 (CLL)、小淋巴细胞淋巴瘤 (SLL) 和套细胞淋巴瘤。尚未批准用于 WM，但可超说明书处方用药。尽管该药不是 NCCN® 指南中的首选方案，但它被列为经治 WM 患者的其他推荐方案之一。与依鲁替尼一样，Acalabrutinib 依赖于与 BTK 第 481 位点半胱氨酸的结合。因此，如果依鲁替尼耐药是基于 BTK C481S 突变，也可能对 acalabrutinib 耐药。

BTK 抑制剂泽布替尼 (Brukinsa)

泽布替尼是另一种第二代 BTK 抑制剂，也被设计为通过更有选择性地抑制 BTK 而降低副作用，同时最大程度地降低对其他激酶的抑制作用。

一项 I/II 期临床试验在 77 例 WM 患者中研究了泽布替尼，包括 24 例初治患者和 53 例经治患者。在 36 个月中位随访时，泽布替尼组的总缓解率为 96%，重大缓解率为 82%。观察到轻微瘀伤或出血不良事件，房颤发生率为 5%。

最近的一项 III 期研究，在症状性 WM 患者中比较了泽布替尼与依鲁替尼。尽管接受泽布替尼治疗的患者 (28%)

与接受依鲁替尼治疗的患者 (19%) 获得了非常好的部分缓解，但该结果无统计学显著性。泽布替尼组的房颤发生率低于依鲁替尼组 (2% vs 15%)。与依鲁替尼组相比，泽布替尼组出现多种其他副作用的患者更少，如肌肉痉挛、挫伤、腹泻、外周水肿（腿部肿胀）和感染性肺炎。另一方面，泽布替尼组中性粒细胞减少症（血液中中性粒细胞计数低）的发生率高于依鲁替尼组 (29% vs 13%)，但未观察到感染增加（发生中性粒细胞减少症时预期会发生）。本研究的一个单独组评估了无 MYD88 L265P 突变的 WM 患者，发现泽布替尼能够在这些患者中诱导缓解，总缓解率为 77%。

华氏巨球蛋白血症 (WM) 患者服用泽布替尼 (zanubrutinib) 剂量为 160 mg，每日两次。在本治疗选择指南于 2021 年 11 月更新后，泽布替尼获得美国食品和药物管理局、加拿大卫生部、澳大利亚批准用于治疗 WM 患者，并获得中国国家药品监督管理局 (NMPA) 有条件批准用于治疗复发或难治性 WM。欧洲药品管理局批准泽布替尼用于治疗至少接受过一次治疗的 WM 患者，或用于不适合化学免疫治疗的患者的一线治疗。泽布替尼已被添加到美国国家综合癌症网络 (NCCN®) 指南中，作为既往未经治疗和疾病复发患者的 1 类（首选）治疗。

泽布替尼与 acalabrutinib 和依鲁替尼一样，也依赖于 BTK 的 481 位点半胱氨酸。因此，如果依鲁替尼耐药是基于 BTK C481S 突变，也会对泽布替尼耐药。

其他 BTK 抑制剂

其他几种 BTK 抑制剂正在开发中。在 27 例初治和经治 WM 患者中评估了 Tirabrutinib (Velexbro) 480 mg 每日一次给药的疗效。初治患者的总缓解率为 94%，重大缓解率为 78%，而经治患者的总缓解率为 100%，重大缓解率为 89%。41% 的患者报告皮疹，7% 的患者报告严重中性粒细胞减少。

由于接受依鲁替尼治疗的患者可能获得 BTK 突变并导致治疗耐药，因此目前正在评估与 BTK 结合不同的第三代 BTK 抑制剂。这些药物包括 ARQ 531 和吡妥替尼 (LOXO-305)，这两种药物均在依鲁替尼治疗期间疾病进展的 WM 患者中进行临床试验。

BCL-2 抑制剂 Venetoclax (Venclexta 或 Venclyxta)

Venetoclax 是调节细胞死亡（凋亡）的 BH3 蛋白家族成员 BCL-2（B 细胞淋巴瘤 2）的抑制剂。BCL-2 抑制正常细胞凋亡，导致细胞寿命延长。如果癌细胞过表达 BCL-2，癌细胞的延长存活会导致癌细胞群扩增。Venetoclax 已在美国获批用于治疗 CLL 和 SLL。Venetoclax 已在复发性/难治性 WM 的 II 期试验中开展了研究，结果显示了良好的中期结果，总缓解率为 90%，重大缓解率为 83%。≥3 级不良事件包括中性粒细胞减少症、贫血和腹泻。

Venetoclax 给药有些不同寻常，因为在治疗开始时，必须在数周内从低剂量递增至较高剂量，以避免称为肿瘤溶解综合征的不良事件。肿瘤溶解综合征 (TLS) 是一种当大量癌细胞迅速死亡时发生的病症。濒死细胞释放大钾、磷酸盐和尿酸进入血液，可引起心脏或肾脏问题，导致肾衰竭，并危及生命。在 WM 患者的 II 期试验中，仅报告了一起 TLS 事件，这是基于该疾病的实验室证据；未发生 TLS 的临床症状。为帮助预防 TLS，建议患者使用药物别嘌醇进行预防性治疗，并在 venetoclax 递增给药期间保持良好补液。本试验递增后的剂量为 800 mg 每日一次。

基于依鲁替尼和 venetoclax 联合治疗 CLL 患者时观察到的有前景的结果，已开始在 MYD88 突变的初治 WM 患者中使用该联合治疗的 II 期研究。两种药物均在两年内给药，随访期为 4 年。预期结果是，这种组合将消除骨髓中的大多数恶性肿瘤细胞，并导致治疗缓解，可让患者长期中断治疗。

第二代 BCL-2 抑制剂以及其他靶向其他 BH3 蛋白的药物目前正在开发中。

PI3K/AKT/mTOR 通路抑制剂依维莫司 (Afinitor)

依维莫司可阻断促进细胞生长和存活的 PI3K/AKT/mTOR 通路蛋白 mTOR。该通路存在于几种细胞类型中，包括 B 细胞，因此用于治疗实体瘤以及 B 细胞瘤。PI3K 在 B 细胞瘤中的有效抑制作用，似乎是由于其干扰了癌细胞对肿瘤微环境中信号传导的反应能力。

在以 60 例复发/顽固性 WM 患者为试验对象的 II 期 everolimus（依维莫司）试验中，报告部分缓解率为 50%，重大缓解率为 23%。毒性包括 3-4 级（重度）贫血 (27%)、白细胞减少 (22%)、血小板减少 (20%)、腹泻 (5%)、疲乏 (8%) 和肺炎 (5%)。在未经治症状性 WM 患者中，总缓解率和重大缓解率分别为 72% 和 60%。血清 IgM 水平和骨髓反应之间的不一致（缺乏一致性）很常见，导致难以进行缓解评估。经常发生口腔溃疡 (8%)，使用地塞米松漱口水会有帮助。

建议将依维莫司作为复发性/难治性 WM 的一种治疗选择，但由于与之相关的毒性（见上文），最好考虑将依维莫司用于对其他多线耐受性更好的治疗无缓解或治疗后进展的患者。系列骨髓活检有助于明确 everolimus（依维莫司）的疾病缓解。该药物目前在美国可用于 WM 患者的标示外用药；然而，在其他很多国家中，不可供 WM 使用。

其他 PI3K/AKT/mTOR 通路抑制剂

在 PI3K/AKT/mTOR 通路内有 mTOR 以外的成分，可靶向减少癌细胞的生长和存活。

在该通路中开发的早期抑制剂之一是 idelalisib (Zydelig)，它可靶向 PI3K 激酶。FDA 批准 Idelalisib 用于治疗 CLL、复发性滤泡性淋巴瘤和复发性 SLL。在 10 例经治 WM 患者的 I/II 期研究中对其进行了评估，得出的总缓解率为 80%。最常见的 3 级或以上不良事件包括中性粒细胞减少、腹泻和肝毒性。另一项包含 30 例经治 WM 患者的 II 期研究因肝毒性而提前终止。

已开发新的 PI3K 抑制剂，以降低与 idelalisib 相关的毒性。包括 copanlisib (Aliqopa)、duvelisib (Copiktra) 和 umbralisib (Ukoniq)。这些较新的抑制剂已被 FDA 批准用于治疗 CLL 和/或几种非霍奇金淋巴瘤，并已在 WM 中开展了研究，结果令人鼓舞；然而，目前尚未纳入 NCCN® 指南或 IWWM 共识小组对 WM 患者的建议方案。

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 Shayna Sarosiek 医学博士对本出版物的医学审查。

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。

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 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© 国际华氏巨球蛋白血症基金会

2021 年 12 月