

华氏巨球蛋白血症

治疗选择指南：

单克隆抗体



简介

华氏巨球蛋白血症 (WM) 是一种淋巴瘤，或淋巴系统癌症。这种病症会发生一种称作 B 淋巴细胞或 B 细胞的白血球中，这种白细胞成熟时通常会变成浆细胞，制造免疫球蛋白（又称为抗体），来帮助身体抵抗感染。在 WM 患者身上，B 细胞在成熟的晚期会发生恶性变化，并继续增殖，形成相同细胞的克隆细胞，主要存在于骨髓，但也会出现在淋巴结以及淋巴系统的其他组织和器官中。这些克隆细胞会过度生产一种称作 IgM 的特殊类型的抗体。

在显微镜下，WM 细胞同时具有 B 淋巴细胞和浆细胞的特性，并且被称为淋巴浆细胞。因此，WM 被归类为一种非霍奇金淋巴瘤，称为淋巴浆细胞淋巴瘤 (LPL)。约 95% 的 LPL 病例为 WM，但这却是一种非常罕见的疾病 - 在美国，每年仅有约 1,800 名患者被确诊为罹患 WM。WM 通常是惰性（生长缓慢）疾病，并且可作为慢性疾病管理数年。

WM 的淋巴浆细胞在骨髓和其他部位增生，因此可能会干扰其正常功能。在生产血细胞的骨髓中，WM 细胞会“排挤”正常血细胞，并可能导致正常血细胞数量减少；在淋巴结和其他器官中，WM 细胞可能导致这些结构的肿大和其他并发症。

IgM 的过量产生也可能引起许多与本疾病相关的症状。IgM 是一种大分子，并且易使血液比正常情况更为黏稠，这种疾病被称为高黏滞症。不同于抗感染的正常抗体，WM 细胞产生的 IgM 并没有任何功能。有时 IgM 可能会错误地将身体组织视为“外来”，并附着在其表面，导致炎症和伤害。

尽管生物化学、遗传学和医学研究不断取得显著进步，但 WM 的治疗却仍未见明朗。目前，WM 患者有多种治疗选择，在进行任何治疗之前，务必与一名或多名知识渊博的医生进行正式咨询，仔细评估所有的选择。必须依照个别患者的疾病特征，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、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）会宽限您大量时日：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且尚未决定时，后者通常是一种很好的选择。IWMMF 网站上提供了一份国际上专精于 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。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：

- 化疗使用烷基化药物，例如 chlorambucil（苯丁酸氮芥）、cyclophosphamide（环磷酰胺）、bendamustine（苯达莫司汀）；或是核苷类似物，例如 fludarabine（氟达拉滨）和 cladribine（克拉屈滨）。
- 类固醇皮质激素，包括 prednisone（泼尼松）和 dexamethasone（地塞米松）；
- 单克隆抗体，如 rituximab（利妥昔单抗）和 ofatumumab（奥法木单抗）；
- 免疫调节剂，包括 thalidomide（沙利度胺）和 lenalidomide（来那度胺）；
- 蛋白酶体抑制剂，如 bortezomib（硼替佐米）和 carfilzomib（卡非佐米）；
- 针对 B 细胞信号传递的靶向疗法/途径抑制剂，包括 ibrutinib（依鲁替尼）和 everolimus（依维莫司）。

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更为常见，因为已经证实这样能够改善总体治疗反应，无论是在初期（也称为一线、诱导或主要性）治疗或抢救（第一次复发后）疗法中。

仅当 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量，也适用于抢救疗法。在无症状患者的病程早期开始治疗，并不能延长其生存期，并可能伴随一些不舒服、甚至严重的副作用，因此，治疗会延迟到出现症状的疾病发生后才开始。某些患者可能会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：

- 高黏滞症（高浓度 IgM 导致血液粘稠度过高）。
- WM 细胞渗透骨髓导致的贫血（红细胞数量过低和血红蛋白过低）。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 10g / dL，可以用作开始治疗的适应症。
- 因骨髓渗透，血小板数量少于 100,000（称为血小板减少症）。
- 全身症状 - 虚弱、疲倦、夜间盗汗、发烧或体重减轻。
- 症状性冷球蛋白血症、冷凝集素病和周围神经病变。系统性淀粉样变性即使没有症状，也应予以治疗。更多有关此病症的信息，可在 IWMF 网站的[征兆和症状](#)部分找到。
- 淋巴结、肝脏或脾脏进行性、有症状地肿大。
- 与 WM 相关的肾脏疾病（肾病）。

- 骨髓外 WM 细胞的肿块（骨髓外肿块） - 可以根据肿块的位置、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或无紧急需求；年龄；共病症（其他慢性健康状况）；总体健康状况；和未来可能进行自体干细胞移植的候选资格。

治疗通常可以在门诊或在家中进行治疗，并且可以采取口服、肌内或皮下进行注射、或静脉注射治疗的方式。某些疗法要求在治疗前一天或当天，服用某些特定药物，以尽量减少所引起的相关副作用。传统上，治疗是以数周或数月为周期进行，视选择的疗程而定。进行一轮治疗后，等待一周或一月后才接受另一轮治疗的案例并不少见。一些比较新颖的靶向疗法，例如 **ibrutinib**（依鲁替尼）为口服给药，并且需要每天或每周数次定期给药，直到复发或产生重大毒性。

在临床试验之外，复发后的抢救疗法取决于一线治疗使用、该次治疗所达到的质量和持续期，以及其他变量，例如年龄、初期疗法的耐受性、骨髓造血干细胞移植候选资格等因素。如果患者达成反应且至少持续达 2 年，重复使用一线单一药剂或组合则合理；对一线治疗反应时间较短或产生抗药性的患者，抢救疗法可能包含不同类型的药物，无论是单独使用或与其他药物组合使用。

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 患者的一线治疗和抢救疗法建议。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。一份用于治疗 WM / LPL 的类似临床实践指南由国家综合癌症网 (NCCN[®]) 定期更新，该网络是全球领先的 27 个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。

以下是对此种称作**单克隆抗体**的药物的综述。上面所列的其他药品治疗选择在治疗选择指南系列中有所介绍，可从 IWWMF 网站的[出版书下载](#)中下载。

单克隆抗体在 WM 中的使用

单克隆抗体是癌症治疗中相对新颖的创新发明。单克隆抗体是实验室生产的分子，经过精心设计，以附着于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、疫苗和其他侵入物做出反应。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。

多数单克隆抗体可以采用静脉输注。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，因为其目标主要集中在癌细胞上。通常，最常见的副作用出现在首次进行药物静脉输注时，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。现通常用于单一疗法和联合疗法中，最近也做为一线和复发/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。

Rituximab（利妥昔单抗）广泛应用于 WM，并且成为多数患者治疗的重要部分。研究制定两种 **rituximab**（利妥昔单抗）单一药剂方案：标准方案 - 每周输注一次，每次 375 mg/m^2 ，为期 4 周；扩展方案 - 有反应的患者在 12 - 16 周输注 4 次（每周一次）。标准方案中，报告的总体反应率为 30 - 60%，一线和复发/顽固性患者的反应持续期为 8 - 11 个月。扩展方案中，报告的总体反应率为 35 - 45%，反应持续期为 16 - 29 个月。

Rituximab（利妥昔单抗）的耐受性较强，但是约 50% 的 WM 患者出现血清免疫球蛋白 M (IgM) 水平短暂上升，即 IgM “复发”现象。复发现象多数发生在治疗的前几个月并可能持续数月，但是这并不表示存在一种更高风险（即治疗失败），医师应该谨慎考虑，勿将复发现象解释为缺乏反应或甚至是出现疾病进展。若基准血清 IgM 水平较高（4000 mg/dL 或更高），患者可能需要在治疗前实施血浆去除术，或在起初的第一或第二周期应避免使用 **rituximab**（利妥昔单抗），直到 IgM 降至安全水平。

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。

患者的基因组成会很大程度影响 **rituximab**（利妥昔单抗）单一疗法的反应率。这牵涉到接触 **rituximab**（利妥昔单抗）分子的人类免疫细胞 Fc 受体位点。人们可能将这种接触过程比作将钥匙插入锁孔中，只有更适合的才是更有效的。氨基酸序列组成编码 Fc 位点的基因，该序列因人而异。目前已证实，Fc 位点中某个称作 FcR11a 的部分，其基因序列的 158 位置，可以是氨基酸缬氨酸或苯丙氨酸。由于人分别从父母处接收一个基因，在该位置，有两个氨基酸缬氨酸的人对 **rituximab**（利妥昔单抗）的反应要优于有两个苯丙氨酸的人，而拥有以上两种类型的人，反应为中等。缬氨酸能够为免疫细胞提供恰当的 **rituximab**（利妥昔单抗）结合位点或“锁定”机制。

由于 IgM 水平高的 WM 患者反应率相对较低，并存在 IgM 复发风险，高 IgM 水平的患者应该避免使用 **rituximab**（利妥昔单抗）单一药剂，但是如果 WM 患者伴有 WM 续发性疾病，如神经病变，或者是化疗

耐受性较差的虚弱患者，就可以考虑使用 rituximab（利妥昔单抗）单一药剂。Rituximab（利妥昔单抗）与烷基化药物、核苷类似物、蛋白酶体抑制剂以及免疫调节剂组合使用。因此，几乎 WM 的所有联合疗法均包含 rituximab（利妥昔单抗），且相比于 rituximab（利妥昔单抗）单一药剂，反应率更高。

在 WM 维持疗法中，rituximab（利妥昔单抗）的确切作用还存在争议。维持疗法是在初始疗程（通常为 rituximab（利妥昔单抗）联合疗法）生效并减轻疾病负担后，所进行的延长治疗。维持疗法的目的是延长出现疾病进展、必须进行再治疗之前的时间长度。常见惰性淋巴瘤，即滤泡性淋巴瘤，的维持疗法已得到详细研究。

有关 rituximab（利妥昔单抗）维持疗法的使用，最近有一项研究报告，将研究对象瞄准为 248 名从未使用过 rituximab（利妥昔单抗）但对含有 rituximab（利妥昔单抗）的疗法有反应的 WM 患者，并检查了其中 35% 接受维持疗法后的结果。2 年期 rituximab（利妥昔单抗）维持疗法中，输注次数的中位数为 8。总体上，患者反应提高了 10%。接受维持疗法的患者的无进展生存期和总体生存期都比较长。无进展生存期是指治疗期间和之后患者患病生存但疾病没有继续发展的疾病没有继续发展的时间长度，而总体生存期是指确诊后患者存活的时间长度。观察发现，感染人数上升，IgA 和 IgG 耗竭。一项前瞻性随机临床试验目前正在德国进行，旨在确定 rituximab（利妥昔单抗）在维持疗法中的作用，试验对 2 年期 rituximab（利妥昔单抗）维持疗法的成效进行评估，并以仅经过 rituximab（利妥昔单抗）和 bendamustine（苯达莫司汀）首次治疗后仅实施观察措施的对象作为对照。

Rituximab（利妥昔单抗）维持疗法已成为 WM 患者的治疗选择，但是仍需投入更多研究，才能了解最优剂量、方案以及治疗维持时间。目前为止，一般 WM 维持疗法的 rituximab（利妥昔单抗）给药方案为：每 3 个月输注一次，为期 2 年。

Ofatumumab（Arzerra，奥法木单抗）

Ofatumumab（奥法木单抗）为完全人源单克隆抗体，相对于 rituximab（利妥昔单抗），其目标是表面抗原 CD20 的不同区域，并且在 CD20 表现程度较低的细胞中更为有效。

有两项研究指向 ofatumumab（奥法木单抗）对 WM 患者的作用，包括不耐受 rituximab（利妥昔单抗）的患者。此类研究表明，ofatumumab（奥法木单抗）可作为单一药剂疗法或联合疗法，但是也出现了与 rituximab（利妥昔单抗）类似的输注反应。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，且对于存在高黏滞血症或极高 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。

Alemtuzumab（阿仑单抗）（Campath（坎帕斯））

Alemtuzumab（阿仑单抗）是人源化单克隆抗体，目标是 B 细胞和肥胖细胞上的 CD52。在多中心 II 期临床试验中，以 28 位 WM/LPL（淋巴浆细胞淋巴瘤）患者为试验对象，验证 alemtuzumab（阿仑单抗）的活性，其中 23 位患者已接受过治疗。总体反应率为 76%，32% 的患者出现重大反应，进展中位时间为

14.5 个月。血液疾病及感染并发症，包括巨细胞病毒再活化，在曾接受治疗的患者中更为常见，且与 3 例死亡相关。长期追踪显示，4 位患者出现迟发性自身免疫性血小板减少，导致其中一人死亡。治疗方案不同，但是用药频率相对于 rituximab（利妥昔单抗）更为频繁，并且可使用皮下注射剂型的 alemtuzumab（阿仑单抗）。

Alemtuzumab（阿仑单抗）在 WM 治疗并未频繁使用，但是却是补救治疗的选择之一。

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 也感谢 Guy Sherwood 医生对本文件文字部分的贡献以及 Mayo 诊所的 Robert Kyle 医生的审阅贡献。

关于 IWWM

国际华氏巨球蛋白血症基金会 (IWWM, International Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation) 是由患者出资和志愿者领导的非营利 501(c)(3) 组织，肩负重要的使命：为华氏巨球蛋白血症群和其他关心此疾病的人群提供双向支持和鼓励；提供解决患者疑虑的信息和教育课程；并促进和支持研究，带来更好的疗法，最终希望能治愈此疾病。

更多有关华氏巨球蛋白血症的信息，以及 IWWM 及其附属组织提供的服务和支持，可以在我们的网站 www.iwmm.com 中找到。

IWWM 依靠捐款延续其使命，我们欢迎您热心支持。本基金会的业务办公室地址为：6144 Clark Center, Ave., Sarasota, FL USA 34238。要联系办事处，可致电：+1 941-927-4963，或发送传真到：+1 941-927-4467，或发送邮件到：info@iwmm.com。

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，International Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation

2016 年 9 月