

# 华氏巨球蛋白血症

治疗选择指南：

靶向疗法/  
途径抑制剂



## 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。IWWMF 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。

以下是对针对 **B 细胞信号途径的靶向疗法/途径抑制剂** 至药物类别的综述。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 IWWM 网站的[出版书下载](#)中下载。

## 在 WM 中使用的靶向疗法/途径抑制剂

B 细胞的生长和繁殖依赖于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。同样，信号级联也是恶性 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。随着研究者对基因和 WM 中蛋白质表达的深入了解，我们也日益了解对疾病相关复杂的通路，制定指向并影响此类通路的特定部分的治疗方案，以此干扰 WM 细胞的生存和生长。

虽然在此类药物的早期临床试验中，将其作为单一药剂疗法进行评估，但是组合使用一种或多种此类药剂，或将此类药剂与更多传统的疗法联合应用，极有可能会产生更高效并持久的反应。

这些治疗方案在某些方面不同于传统疗法，这些差异对患者来说有很重要的意义。相比于通常会对正常细胞造成破坏的化疗，这些治疗方案能够更明确地针对肿瘤细胞。其中几乎多数药物可每日口服或每周口服数次，这代表可以在家中服用。这样更加方便，同时意味着患者必须遵守服药时间和方式的相关医嘱。这些治疗并不会破坏骨髓中的干细胞，但是会产生一些副作用，可能导致患者停止用药。它们能够使病情非常显著好转，但是它们貌似是延缓或抑制肿瘤细胞生长，而非完全消除癌症。这代表，一旦患者开始该治疗，他们可能需要持续接受治疗直至治疗失效，或患者无法忍受其副作用。并且，此类治疗与传统治疗有着显著的区别，传统治疗通常在一段时间内循环给药，然后在患者得到缓解后中断治疗。

此新型口服药剂价格昂贵，并非所有保险公司给予承保。联邦及州的相关规范正在予以修改，这样联邦医疗保险 (Medicare)、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展至其对静脉和可注射药物的相同范围（所谓的“口服药平价 (oral parity)”法），但是，这对多数癌症患者来说仍是亟待解决的问题。

### Ibrutinib (Imbruvica, 依鲁替尼)

Ibrutinib (依鲁替尼) 是 B 细胞信号途径中，针对 Bruton 酪氨酸激酶 (BTK) 的酪氨酸抑制剂。在 WM 患者身上进行该药物测试的背后，有一条重要的原理：BTK 由 MYD88 L265P 活化，而后者是一种 90-95% WM 患者都会具有的基因突变。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。

Ibrutinib (依鲁替尼) 于 2015 年经过美国食品与药品监督管理局批准供治疗 WM 使用，这是目前唯一一种获准专门用于 WM 治疗的药物。随后，该药物经过加拿大卫生部 (Health Canada) 和欧洲药品管理局 (European Medicines Agency) 的批准，可供不接受化疗的 WM 患者使用。

推动审批成功的临床试验为，63 位症状性 WM 患者所接受的 ibrutinib (依鲁替尼) II 期研究，这些患者之前接受一次先前治疗。平均反应时间为 4 周。总体反应率为 91%，其中重大反应率为 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（中性粒细胞计数较低），占患者的 22%；血小板减少（血小板计数低），占患者的 14%；术后出血，占患者的 3%；使用鱼油补充物相关的鼻出血，占患者的 3%；以及心律失常病史相关的心房颤动（占患者的 5%）。其他研究中也发现了类似的结果。

总体来说，WM 患者对于 ibrutinib (依鲁替尼) 的耐受性良好。在慢性淋巴性白血病患者使用此药物的试验中，描述了对血小板凝集的脱靶效应及产生的出血并发症。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。如果进行手术，应该在术前和术后至少 3 - 7 天停用 ibrutinib (依鲁替尼)，时间取决于手术类型和出血风险。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 112 位使用 ibrutinib (依鲁替尼) 的 WM 患者中，在 1、2 和 3 年内的心房颤动累积风险分别为 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)。对于已患心房颤动且需要进行抗凝治疗的患者，应当考虑 **ibrutinib**（依鲁替尼）以外的替代治疗选择。

另外，**ibrutinib**（依鲁替尼）可能导致 QT 间期（心率电周期）略微缩小。此项发现的潜在机制和安全相关情况尚不明确。临床医生应该判断并评估是否冒着患者 QT 间期缩小的风险为其开 **ibrutinib**（依鲁替尼）。

**MYD88** 和 **CXCR4** 突变可影响总体或重要 **ibrutinib**（依鲁替尼）反应。携带 **MYD88** 变体的 WM 患者的总体反应率可能更低。其药效可能受到 **CXCR4** 突变的影响，导致总体反应率较低、重大反应较少以及反应延迟。建议使用 **AS-PCR**（等位基因特异聚合酶链反应）测试骨髓是否出现 **MYD88 L265P** 突变，是新诊断患者诊断检查的基本部分，另外建议已确诊患者在接受 **ibrutinib**（依鲁替尼）治疗之前也进行突变测试。另一项建议是，除检测 **MYD88 L265P** 突变外，临床试验仍需检测 **CXCR4** 突变状态以确认其对治疗结果的影响。

除外科手术需短暂停药之外，**ibrutinib**（依鲁替尼）必须连续使用，但是若疑似存在毒性或疾病发展，则不可继续使用。**ibrutinib**（依鲁替尼）短暂停用可能导致血清 **IgM** 增加、血红蛋白减少，但是不应且不必视为治疗失败。**ibrutinib**（依鲁替尼）的最佳使用方式，如一线治疗还是补救治疗、单一药剂治疗还是联合疗法，仍旧是一项研究课题。

关于慢性淋巴细胞白血病，发现几位患者存在（依鲁替尼）抗药性，原因尚未明确。最新型 **BTK** 抑制剂仍在临床研制中，可能为克服抗药性提供其他选择。**BTK** 抑制剂与其他新药物组合使用，或与其他传统疗法组合使用，也是临床试验的研究内容。

### Everolimus（RAD001 或 Afinitor，依维莫司）

**Everolimus**（依维莫司）阻碍 **mTOR**，这是一种 **PI3K/AKT** 途径上的蛋白，能够促进细胞增长和存活。曾用于治疗晚期肾癌和晚期乳腺癌和其他癌症，此外，**everolimus**（依维莫司）还可以阻止肿瘤扩散至新血管，进而利于限制肿瘤生长。

在以 60 位复发/顽固性 WM 患者为试验对象的 II 期 **everolimus**（依维莫司）试验中，得到部分反应率为 50% 且重大反应率为 23%。平均反应时间为 2 个月，而中位无进展生存期为 21 个月。毒性与血液相关，3 - 4 级（严重）贫血出现在 27% 患者身上，血小板减少症则为 20%。报告也提及肺毒性，如肺炎。在未接受治疗的症状性 WM 患者中，总体反应率和重大反应率分别为 72% 和 60%。血清 **IgM** 水平和骨髓反应之间的不一致性经常出现，并对反应评估造成困难。经常会发生口腔疼痛，口腔 **dexamethasone**（地塞米松）漱口方案有助于缓解此症状。

在 **Everolimus**（依维莫司）与 **Rituximab**（利妥昔单抗）联合疗法 I/II 期研究中（分为使用和未使用 **bortezomib**（硼替佐米）两种类型），相关报告称，在 46 位 WM 患者中，总体反应率为 89%，在 36 位接受全剂量疗法的患者中，中位无进展生存期为 21 个月。

目前在 WM 方面，建议将 Everolimus（依维莫司）作为一项补救疗法选择，但是鉴于其相关毒性，Everolimus（依维莫司）可能更适合无反应患者，或那些接受多线其他、耐受性更好的治疗后仍出现疾病恶化的患者。系列骨髓活检有助于明确 everolimus（依维莫司）的疾病反应。该药物目前在美国可以让 WM 患者用于标签标示以外的用途；然而，在其他许多国家中，不可供 WM 使用。

## 其他尚在研制的靶向疗法/途径抑制剂

其他一些途径抑制剂目前尚临床前开发以及 B 细胞非霍奇金淋巴瘤和慢性淋巴细胞白血病临床研究阶段，有些也特别针对 WM 进行评估。这些药剂的安全性和有效性尚未明确，且是否能得到 FDA 审批或让 WM 患者用于标签标示以外用途，也在未定之天。现在，其中最有力潜力的药剂为：acalabrutinib（BTK 抑制剂）、ONO-4059（BTK 抑制剂）、idelalisib（PI3K 抑制剂，艾代拉里斯）和 duvelisib（PI3K 抑制剂）等。

## 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<sup>®</sup>) 在所发表之治疗指南（即本文所讨论者）中的重大贡献。IWMF 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 IWMF

国际华氏巨球蛋白血症基金会 (IWMF, International Waldenström'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 IWMF 及其附属组织提供的服务和支持，可以在我们的网站 [www.iwmf.com](http://www.iwmf.com) 中找到。

IWMF 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 34238 USA。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@iwmf.com](mailto:info@iwmf.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 Waldenström's Macroglobulinemia Foundation

2016 年 9 月