

华氏巨球蛋白血症

治疗选择指南：

类固醇皮质激素和免疫调节剂



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：

类固醇皮质激素和免疫调节剂 治疗选择指南

- 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）。

类固醇皮质激素和免疫调节剂 治疗选择指南

- 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。

以下是对类固醇皮质激素和免疫调节剂药物类别的综述。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 IWWMF 网站的[出版书下载](#)中下载。

类固醇皮质激素在 WM 中的应用

类固醇皮质激素是肾上腺分泌之荷尔蒙的一组天然和合成激素类似物。类固醇皮质激素涉及到范围广泛的生理过程，包括应激反应、免疫应答以及炎症调节。

在 WM 的治疗中，类固醇皮质激素鲜少作为单一药剂使用。类固醇皮质激素常常与其他疗法组合给药，或用作治疗前措施，用于帮助预防某些患者在 **rituximab**（利妥昔单抗）等单克隆抗体给药期间，可能发生的过敏型反映。类固醇单独或与其他疗法联合使用，有益于患有 WM - 相关血液病并发症的患者，如冷球蛋白血症、冷凝集素病以及血小板减少。

副作用很常见，且与治疗用量和疗程成比例。副作用可能包括对中枢神经系统产生的兴奋作用，如欣快感、精神病及失眠症；类固醇激素诱发骨质疏松症；青光眼；白内障、肌肉耗损；易感染性增加；刺激食欲导

类固醇皮质激素和免疫调节剂 治疗选择指南

致增重。尽管类固醇在长期治疗中存在潜在副作用，但是类固醇与其他抗癌药剂广泛联合给药，仍是一种常见的 WM 治疗疗法，这是因为其治疗期限（通常）较短，且与其他药物使用时具备明显的协同作用。

在 WM 治疗中，最常用的类固醇皮质激素为 prednisone（泼尼松）、prednisolone（泼尼松龙）和 dexamethasone（地塞米松）。Prednisone（泼尼松）和 prednisolone（泼尼松龙）具有同等效用。Prednisone（泼尼松）经肝脏活化会产生 prednisolone（泼尼松龙）。由于此缘故，prednisolone（泼尼松龙）更易吸收，因此若患者患有肝脏疾病，更宜服用 prednisolone（泼尼松龙）。Dexamethasone（地塞米松）的药效约为 prednisone（泼尼松）的 10 倍，且通常作用持续时间更长。

免疫调节剂 (IMiDs) 在 WM 中的使用

免疫调节剂 (IMiD) 表现为，通过以下所述四个作用机制杀死癌细胞：切断癌细胞的食物来源，血液；加强 T 细胞和自然杀伤细胞等机体自身免疫细胞的杀死癌细胞的能力；阻抑癌细胞和其他骨髓环境中细胞之间的相互作用；以及似乎存在其他尚不明确的机制，可以直接杀死癌细胞。

免疫调节剂在癌症治疗中的应用基于 thalidomide（沙利度胺）及其衍生物，且都属于口服药物。

Thalidomide (Thalomid, 沙利度胺)

起初于 20 世纪 60 年代，沙利度胺在欧洲研制并作为镇静药上市，随后，沙利度胺因孕妇使用后造成出生缺陷而撤离市场。后来，发现其可以有效治疗麻风病，并于 20 世纪 90 年代末，发现其可在多发性骨髓瘤治疗中产生显著疗效。

Thalidomide（沙利度胺）在 WM 中为活性药剂，但是却未频繁使用。它与 rituximab（利妥昔单抗）联合给药可以提高其疗效，另外 thalidomide（沙利度胺）适宜用于患有严重骨髓抑制的 WM 患者的第一线治疗或补救治疗。同时，还可作为 WM 患者管理中干细胞的无毒性替代选择。观察发现，其总体反应率为 70% 且无进展生存期为 3 年，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时间长度。副作用包括便秘、嗜睡以及最主要的，周围神经病变。较少量 thalidomide（沙利度胺）（每天 50-100 mg）能够降低神经病发病风险。

Lenalidomide (来那度胺) (Revlimid (雷利米得))

Lenalidomide（来那度胺）于 2004 年研制，现主要用于治疗多发性骨髓瘤、外套细胞淋巴瘤及骨髓增生异常（血细胞无效性增生）。

I/II 期临床试验中，在 17 位曾经接受过治疗的 WM 患者中，使用低剂量的单药剂 lenalidomide（来那度胺）（15 mg 起）。最高测试剂量为 20 mg 时，出现剂量限制性毒性；因此，在进一步测试中，选定 lenalidomide（来那度胺）的剂量为每天 15 mg，在 28 天中服用 21 天。百分之五十的患者完成了一年疗程，总体反应率为 29%，所有反应均在第 9 - 12 周期取得。观察发现，三位患者存在免疫球蛋白 M (IgM)

“复发”效应，即为 IgM 数量短暂的上升。3 级或更高（严重）级别中，发生频率最高的不良事件为贫血，占患者的 14%，以及中性粒细胞减少（中性粒细胞计数较低），占患者的 43%。

lenalidomide（来那度胺）（使用剂量为每天 25 mg，服用 21 天停药 7 天）与 rituximab（利妥昔单抗）联合，在 16 位 WM 患者身上进行研究，其中 12 人之前未接受过治疗。总体反应率为 50%，且仅出现一例神经病发病。然而，88% 的患者出现血细胞比容突降，而且，尽管将 lenalidomide（来那度胺）剂量降低至每天 5 mg，仍存在该现象。另外，IgM 复发的情况也会出现，某些患者需要进行血浆去除术。

鉴于存在潜在不良事件，目前建议，除临床试验环境下，避免使用 lenalidomide（来那度胺）。

Pomalidomide（Actimid 或 Pomalyst，泊马度胺）

Pomalidomide（泊马度胺）于 2013 年获批，用于治疗复发/顽固性多发性骨髓瘤。

在一项小型、剂量递减 I 期实验中，以曾经接受过治疗的 WM 患者为实验对象，探索 pomalidomide（泊马度胺）与 dexamethasone（地塞米松）、rituximab（利妥昔单抗）联合用药（PDR 疗法）。在接受试验的 7 位患者中，3 位（43%）达到重大反应。平均反应时间为 2.1 个月。三位患者出现 IgM 复发，要求实施血浆去除术，导致治疗方案中断。反应持续时间的中位时间为 15.1 个月。关于 lenalidomide（来那度胺），建议 pomalidomide（泊马度胺）治疗仅在临床试验环境中考虑进行。

鸣谢

IWMF 感谢华氏巨球蛋白血症国际研讨会 (IWM) 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 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 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 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@iwmf.com。

类固醇皮质激素和免疫调节剂 治疗选择指南

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