

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 (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：

蛋白酶体抑制剂 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）。

- 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**蛋白酶体抑制剂**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 IWWM 网站的[出版书下载](#)中下载。

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，其主要功能是用酵素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。

华氏巨球蛋白血症临床试验小组，以 23 名先前未接受过治疗的患者为对象，研究静脉注射 bortezomib（硼替佐米）、dexamethasone（地塞米松）和 rituximab（利妥昔单抗）（缩写为 BDR）的效果，在第 1、4、8 和 11 天，每天两次给予静脉注射 bortezomib（硼替佐米） 1.3 mg/m^2 和 dexamethasone（地塞米松） 40 mg ，并在第 11 天施用 rituximab（利妥昔单抗） 375 mg/m^2 ，共计 4 个周期作为一线疗法，并在 3 个月后进行 4 周治疗以作为维持疗法。总体反应率和重大反应率分别为 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，无进展生存期是治疗期间和之后患者患病生存但疾病没有继续恶化的时间长度。

还研究了每周一次的静脉注射 bortezomib（硼替佐米）的疗法，患者在第 1、8 和 15 天接受 1.6 mg/m^2 的 bortezomib（硼替佐米），共计 6 个周期，并在 4 个周期内，每个周期接受一次 rituximab（利妥昔单抗）（ 375 mg/m^2 ）。88% 的患者出现反应，其中 65% 的患者有重大反应。报告中并未出现 3-4 级（严重）治疗相关的神经病变，但在 12% 的患者中观察到 3-4 级中性粒细胞减少（中性粒细胞数量较低）。在过去使用此疗法的患者中，总体反应率为 85%，重大反应率为 51%。16% 的患者产生 3 级中性粒细胞减少症，5% 的患者中出现 3 级神经病变。

另一项以 59 位 WM 患者进行的一线治疗研究中，第一周期中仅使用静脉注射 bortezomib（硼替佐米）（ 1.3 mg/m^2 ，第 1、4、8、11 天），以避免 IgM “复发”，即在某些疗法中观察到的 IgM 短暂上升，特别是包含 rituximab（利妥昔单抗）的疗法。之后四个周期每周使用一次 bortezomib（硼替佐米）（ 1.6 mg/m^2 ，共 4 周），在第 2 和第 5 周期还会使用 rituximab（利妥昔单抗）和 dexamethasone（地塞米松）。在 46% 的患者中观察到周围神经病变，但是仅有 8% 因为神经病变而停止治疗。

无法耐受 rituximab（利妥昔单抗）的患者，可以考虑用 bortezomib（硼替佐米）和 dexamethasone（地塞米松）作为一种替代选择。Bortezomib（硼替佐米）对于快速降低血清 IgM 水平有奇效，并且建议用于出现症状的冷球蛋白血症、症状性冷凝集素病、淀粉样变性和肾损伤的患者。治疗反应迅速，在一项研究中，部分反应发生的中位时间为 1.4 个月。Bortezomib（硼替佐米）的另一个优点是其对造血干细胞无毒性，因此可用于治疗考虑未来选择自体干细胞移植的患者。对多发性骨髓瘤患者的长期追踪，也未表明存在继发性恶性肿瘤风险。

由于神经毒性是 bortezomib（硼替佐米）疗法的重大疑虑（如在多发性骨髓瘤患者中观察到的情况），每周给药和皮下给药可降低神经病变的发生率和严重性，这些选择在随机临床试验中得到不断深入研究。在必须紧急降低 IgM 水平的情况下，bortezomib（硼替佐米）可以每周两次的剂量给药一到两个周期，然后改为每周一次或皮下注射给药，以降低神经毒性的风险。

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。

Carfilzomib (Kyprolis, 卡非佐米)

Carfilzomib (卡非佐米) 是第二代蛋白酶体抑制剂，在多发性骨髓瘤患者中，表现出较低的神经毒性风险。评估此药物时，是与 rituximab (利妥昔单抗) 和 dexamethasone (地塞米松) 组合使用，主要用于过去未接受过治疗的 WM 患者，给药时间为每 8 周的第 1、2、8 和 9 天，以及维持疗法中的第 1 天和第 2 天，共计 8 个周期（比一般骨髓瘤使用的剂量更低）。总体反应率为 87%，且未观察到 3 级或以上的神经病变。

报告指出，3-4% 的多发性骨髓瘤患者中出现了心脏毒性，在已罹患心脏疾病的老年 WM 患者中，可能会造成问题。其他未获得解答的问题包括最佳剂量和最佳给药时间表。

该 carfilzomib (卡非佐米) 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。

与使用 bortezomib (硼替佐米) 时一样，强烈建议在 carfilzomib (卡非佐米) 治疗期间使用抗病毒药物预防性治疗，以预防带状疱疹。以 Carfilzomib (卡非佐米) 为基础的治疗可以迅速降低 IgA 和 IgG 浓度水平，并且应仔细监测这些抗体的系列血清水平。

Ixazomib (Ninlaro)

这是一种新的口服蛋白酶抑制剂，已获核准用于治疗复发/顽固性多发性骨髓瘤。目前正在以过去未接受过治疗的 WM 患者，进行 Ixazomib 结合 dexamethasone (地塞米松) 和 rituximab (利妥昔单抗) (IDR 方案) 的临床试验评估。

鸣谢

IWWMF 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。IWWMF 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 IWWMF

国际华氏巨球蛋白血症基金会 (IWWMF, 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 IWWMF 及其附属组织提供的服务和支持，可以在我们的网站 www.iwwmf.com 中找到。

蛋白酶体抑制剂 治疗选择指南

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。

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