

華氏巨球蛋白血症

华氏巨球蛋白血症 问题与解答



Waldenstrom's Macroglobulinemia

Questions and Answers

华氏巨球蛋白血症 问题与解答

2010 年修订 盖-舍伍德和 苏海

2014 年修订 苏海

2017 年修订 苏海和琳达-尼尔森



国际华氏巨球蛋白血症基金会 希望，推广，支持，研究

国际华氏巨球蛋白血症基金会的愿景宣言

在致力研究治愈疗法的同时，给予每一位华氏巨球蛋白血症病友支持。

国际华氏巨球蛋白血症基金会的使命宣言

提供华氏巨球蛋白血症社群以及对此病症有兴趣者之间的互助与鼓励。

提供病友关切的相关信息和教育课程。

促进并支持相关研究，以寻找更佳的治疗、及最终达到治愈的方法。

由国际华氏巨球蛋白血症基金会(IWMF)出版

数据由 IWMF 免费提供。敬请考虑加入或支持 IWMF 让我们可以继续提供这样的资源并支持病友服务与研究。您可以通过我们的网页加入或支持我们。我们的网址是 www.iwmf.com。您也可以将您的贡献邮寄到下列地址：

IWMF Business Office
6144 Clark Center Ave.
Sarasota, FL 34238

IWMF 是一个免税非营利组织。联邦编号 Fed ID #54-1784426

2017 年 修订

这本小册的出版是由 Idera 制药的教育基金所赞助



前言

这本 2017 年版的问题与解答是由国际华氏巨球蛋白血症基金会 (IWMF) 所出版。IWMF 是 Arnold Smokler 于 1994 年所创立的非营利组织。IWMF 创立是为了提供华氏巨球蛋白血症社群与对此症有兴趣者相互支持与鼓励，提供病友所关切的信息及教育课程，以及促进与支持使疗效更好的研究，最终达到完全治愈。

“问题与解答”的第一版是在 2003 年 8 月出版。初版由玛丽安富特(Mary Ann Foote)博士协助撰写。国际华氏巨球蛋白血症基金会感谢戴维阿古斯(Davis Agus)医师，穆尔格茨(Morie Gertz) 医师，罗伯特凯尔(Robert Kyle)医师，以及阿郎沙文 (Alan Saven) 医师协助审阅初版，和罗伯特凯尔医师审查随后的几个修订。这本小册子分别于 2010，2014 及 2017 修订。

中文版翻译：台湾高雄荣民总医院病理检验部：刘宏为医师，何思蓓医师，李怀宝医师，吴长哲医师，林荣嘉医师，义大医院病理科庄豪文医师。校阅：台湾高雄荣民总医院病理检验部 王志生医师，中国上海交通大学附属儿童医院皮肤科王韵茹医师。

版权所有：IWMF, 2003, 2010, 2014, 2017

修订 2010 年

修订 2014 年

修订 2017 年

目录

| | |
|-------------------------------|----|
| 引言..... | 1 |
| 什么是华氏巨球蛋白血症?..... | 1 |
| 什么是血细胞? 血细胞在华氏巨球蛋白血症有什么变化?.. | 2 |
| 华氏巨球蛋白血症患病率是多少?..... | 5 |
| 华氏巨球蛋白血症预后如何?..... | 5 |
| 有没有任何已知会造成华氏巨球蛋白血症的危险因子?..... | 6 |
| 有哪些体征和症状?..... | 8 |
| 华氏巨球蛋白血症如何诊断及监测?..... | 11 |
| 华氏巨球蛋白血症如何治疗?..... | 14 |
| 新兴的治疗方式有哪些?..... | 28 |
| 如何评估疗效?..... | 30 |
| 什么是临床试验?有没有华氏巨球蛋白血症的临床试验?.. | 31 |
| 病人可以做什么来帮助他们自己?..... | 33 |
| 还可以得到哪些资源?..... | 35 |
| 词汇..... | 41 |
| 参考数据..... | 50 |

引言

问题与解答的设计是针对华氏巨球蛋白血症病人，他们的家属，朋友，以及其他感兴趣的人，解答与华氏巨球蛋白血症有关的一般问题。新诊断病人也许想将这本小册从头读到尾，对这个病比较熟悉的可以选其中某一个问题来看。

回答这个病相关的问题会用到对某些读者来说比较不熟悉的名辞。与华氏巨球蛋白血症有关的名辞第一次出现时用斜体字并在这本小册最后一章“词汇”中定义说明。读者如果还有其他这本小册找不到的问题或对某一个主题想要进一步了解，应该询问健康照护专业人员。

什么是华氏巨球蛋白血症？

华氏巨球蛋白血症(WM)是一个罕见的白细胞癌症。依照世界卫生组织及修订的欧美淋巴瘤分类定义为一种*淋巴浆细胞淋巴瘤*，一种*B 细胞非霍奇金(non-Hodgkin)*淋巴瘤。时常被用来跟其他白细胞癌症来比较，尤其是*慢性淋巴细胞性白血病*和*多发性骨髓瘤*。此病一个明确的特征 *IgM* 免疫球蛋白增高，又称为 *IgM 副蛋白*或*单株(单克隆)IgM 免疫球蛋白*。

扬约斯塔华氏(Jan Gosta Waldenström)医师于 1944 年首先描述此病并以他的名字命名。他讨论到的两位病人临床表现为口腔及鼻孔流血，以及眼睛视网膜变化。他们也有淋巴结肿大以及多项不正常的抽血检验结果，包括血色素变低，血小板数目减少，以及不正常的蛋白质增加，此蛋白质后来证实就是 *IgM*。

虽然在研究上有很多进展，目前还很难找到完全治愈华氏巨球蛋白血症的方法。对许多癌症而言，早期诊断早期治疗是影响预后非常重要的因素；但华氏巨球蛋白血症是生长缓慢的癌症，诊断后经适当治疗可以有效处理好几年，病人常有足够的时间寻求称职的医疗建议，包括第二意见。有许多治疗方案可以选择，但目前还没有一个属于“黄金标准”的治疗。通常治疗视病人个别情况而异，包括疾病的特殊症状，病情是否需紧急控制，年龄，以及病人整体健康状况。

什么是血细胞？血细胞在华氏巨球蛋白血症有什么变化？

要了解这罕见疾病，必须先了解血细胞成份，简述于此章节。更多有关血液，血液成分和血液检验的信息可以在华氏巨球蛋白血症的医学检验这本小册子找到，可由 [IWMF](http://www.iwmf.com) 网站下载 www.iwmf.com。

血液有液体及固体。液体（血浆）部份含有蛋白质，如免疫球蛋白，凝血因子，激素，及白蛋白；还有电解质，如钠，氯，钾，钙，及镁。当血浆凝固，剩下的液体就叫做血清。血液的固体部份含有血细胞，如红细胞，白细胞，及血小板。

不同的血细胞执行不同的功能。红细胞从肺取得氧后将氧递送到身体其他地方。位于红细胞内的血色素是一个大的含铁蛋白，负责携带氧气。血小板帮助血液凝固。当血管破裂，血小板聚集到破裂的血管表面，凝结成块，帮助止血。红细胞和血小板主要是在血液中，而白细胞不只在血液中，也可以在身体其他组织中找到。所有白细胞的主要功能在于将异物，例如细菌、病毒，以及霉菌，排出体外。中性粒细胞(neutrophils)，嗜酸性粒细胞(eosinophils)，嗜碱性粒细胞(basophils)，单核细胞(monocytes)，巨噬细胞(macrophages)，T-淋巴细胞(T-lymphocytes) (T-细胞 T-cell)，自然杀手细胞

(*natural killer cells*), 以及 B-淋巴细胞 (B-细胞) 都属于白细胞。

红细胞、血小板和白细胞是从原始的血细胞, 叫作造血干细胞, 发展而来。这些干细胞是很独特的, 因为它们还可以制造其他血球干细胞。这些血球发展的过程称为 *造血作用 (hematopoiesis)*, 如图一所示。

造血作用主要发生在骨骼内的骨髓。人刚出生时, 造血作用可以发生在全身的骨骼。但到了成年, 造血作用只发生在脊椎, 肋骨, 头骨, 股骨头, 肱骨头, 胸骨, 以及长骨 (股骨, 肱骨)。

华氏巨球蛋白血症的病人由于 *淋巴浆癌细胞 (lymphoplasmacytic cells)* 浸润于骨髓内, 干扰正常骨髓的造血作用, 导致一种或多种血球的生成能力减少。

正常情况下, B 细胞发展成 *浆细胞 (plasma cells)* 如图一所示。当体内侦测到外来物或抗原时, 浆细胞就会分泌免疫球蛋白 (也称作 *抗体 antibodies*)。这些免疫球蛋白会附着在外来物的表面以利其他白细胞将外来物清除。目前知道的免疫球蛋白有五种, IgA, IgD, IgE, IgG, 以及 IgM 免疫球蛋白。

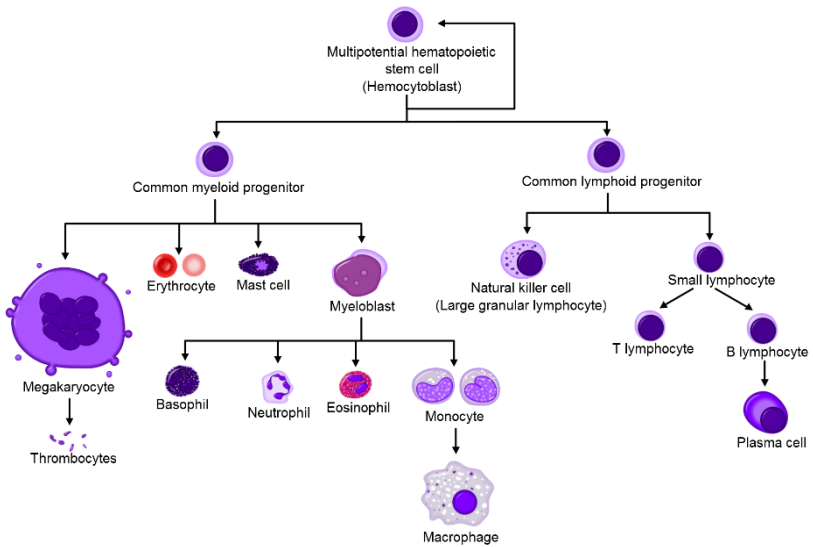


图 1 造血作用，血球分化过程。

在华氏巨球蛋白血症，B 淋巴细胞的发展在要形成浆细胞之前发生了变化，形成华氏巨球蛋白血症典型的淋巴浆细胞（lymphoplasmacytic cell），此淋巴浆细胞会不断增生，而不会进入正常情况下有计划的细胞死亡。

IgM 免疫球蛋白，在华氏巨球蛋白血症大量生产，也是感染初期主要的免疫球蛋白。IgM 是最大的免疫球蛋白，所以又称为巨球蛋白（macroglobulin）。也因为它的分子大，导致华氏巨球蛋白血症病人的血液黏滞性增加。华氏巨球蛋白血症病人的其它免疫球蛋白（IgG, IgA）通常比较低，原因不明。

华氏巨球蛋白血症患病率是多少？

华氏巨球蛋白血症是一个罕见的癌症。美国新癌症报告分析显示血癌，如白血病，淋巴瘤，及多发性骨髓瘤约占所有癌症的 10.2%，而华氏巨球蛋白血症只占所有癌症的 0.1%。这些数据表示在美国每年大约有 1700 例华氏巨球蛋白血症新诊断案例。相较之下，于 2016 年美国乳癌新诊断案例约 249000，而胰腺腺癌约 181000 例。²

华氏巨球蛋白血症预后如何？

虽然 WM 无法根治，大多数情况下，它可以得到有效的治疗而提供许多年良好的生活质量。对大多数患者而言 WM 是一种相当惰性，慢性发展的疾病。不同研究的中位生存期从 5 年到近 11 年不等。因为 WM 死亡的主要原因包括疾病进展，转化为更高级别淋巴瘤，或治疗的并发症。然而，由于 WM 患者多为高龄，许多人会死于与 WM 无关的原因。死亡与症状的发展有关，无症状的患者的死亡与一般人群相似，有症状的患者死亡率相对较高。⁷

预后(Prognosis) 是预测某一种健康状况或某种疾病的可能病程。有些研究尝试找出华氏巨球蛋白血症病人的预后因子，其中一个国际性研究发展出让大家广为所接受的华氏巨球蛋白血症预后计分系统 (International Prognostic Scoring System for Waldenstrom's Macroglobulinemia (ISSWM))。此研究只分析有症状的病人，而不包括无症状且未接受治疗的病人。找到五个不良存活因子：高龄 (大于 65 岁)，血红素等于或小于 11.5 g/dL，血小板数目等于或小于 100 K/uL, *beta-2 微球蛋白 (beta-2 microglobulin)* 大于 3 mg/L, 以及血清单株 IgM 浓度大于 7.0 g/dL (或 7,000 mg/dL)。根据这些因子，病人可分为三组：低风险病人治疗时不超过一个

不良因子且年龄等于或小于 65 岁；这些病人 5-年存活率为 87%。中度风险病人有二个不良因子或年龄大于 65 岁，其 5-年存活率为 68%。高风险病人有三个以上不良因子，其 5-年存活率为 36%。⁵

2009 年西南肿瘤组（Southwest Oncology Group）指出血清乳酸脱氢酶（lactate dehydrogenase (LDH)）升高是另一个影响预后的不良因子。⁶ 乳酸脱氢酶（LDH）正常值范围为 104-333 IU/L。

依据 72 例患者的前瞻性研究，von Willebrand 因子(vWF)抗原水平被认定为 WM 的预后因素。高水平与预后不良相关，疾病控制没有改善。低水平与出血风险增加相关，但血清 IgM 水平降低而改善。von Willebrand 因子抗原水平正常范围为 55-200%⁸。需要注意的是，血型“O”的个体血浆 von Willebrand 抗原可能比其他 ABO 血型低，因此，血型“O”的正常个体血浆 vWF 抗原可能低至 40-50 %。

有没有任何已知会造成华氏巨球蛋白血症的危险因子？

一个危险因子是指会增加罹患某种疾病机会的任一因子。华氏巨球蛋白血症已经确定的危险因子为男性，年龄增加，白种人，以及 IgM 型意义未明的单克隆丙种球蛋白病（IgM MGUS）(*monoclonal gammopathy of undetermined significance of IgM class*)。

男性患病风险明显高于女性，年龄增加发生率也比较高。诊断时的中位数年龄为 62 岁，虽然 18 岁发病也有病例报告。随着年龄增加，每年的发生率也明显增加。种族也是一个危险因子，白种人发生率比黑种人高。⁷ 其他种族发生率尚无可靠数据。

有 IgM 型意义未明的单克隆丙种球蛋白病(IgM MGUS)的人发生华氏巨球蛋白血症的风险也增加。在一个长期研究中，IgM MGUS 进展为华氏巨球蛋白血症以及其他恶性淋巴瘤的发生率 5 年为 10%，10 年为 18%，15 年为 24%。⁸

有些报告表明华氏巨球蛋白血症与某些病毒或基因和环境因素有关。有研究指出华氏巨球蛋白血症的家族易感性比其他 B-淋巴细胞癌大，研究表明，几乎 20% WM 患者的一级亲属有 WM 或相关的 B 细胞疾病。^{11,12} 有些证据显示这疾病与第六对染色体部份脱失有关，虽然不是所有华氏巨球蛋白血症病人都有这样的异常。¹² 环境因素例如放射线曝露以及曝露于皮革，橡胶，涂料，以及染料的环境，自体免疫疾病，以及病毒，如 C 型肝炎病毒，在有些研究中认为也有关连。但是这些因素都没有被确认一定会增加罹病的风险。

有关华氏巨球蛋白血症生物学及基因学的最近发现显示约 90-95% 的华氏巨球蛋白血症病人有一个特殊的基因突变。此基因称为 MYD88，代表 MYeloid Differentiation primary response 88。此突变使这个基因的一个氨基酸变成另一个氨基酸，所以也称为 MYD88 L265P。¹⁴ MYD88 L265P 基因在 WM 细胞的增殖和生存中起着重要的作用，其作用机制是通过过度表达的细胞信号传导通路参与 B 细胞的发展和活化。目前已经开始并继续发展以该基因的下游途径为标靶的治疗，他们被证明对控制疾病非常有效。

研究持续进行，要找出华氏巨球蛋白血症相关的其它基因突变，这些基因突变是否为致病的危险因子，以及它们在病程进展上的影响。其中一个重要的基因是 CXCR4；一些研究表明，近 40% 的 WM 患者有此基因突变，这些突变可能对预后以及某些治疗产生不利影响。¹⁵

有哪些体征和症状？

华氏巨球蛋白血症会导致多种各式各样的体征和症状，其中最常见的是因为红细胞数目减少造成**贫血(anemia)**所导致的疲倦。因为红细胞是在骨髓中制造，华氏巨球蛋白血症的细胞在骨髓中浸润对它们的制造具有反效果。华氏巨球蛋白血症典型的体征和症状列于表一。绝大多数是因为华氏巨球蛋白血症的淋巴浆细胞增生或单株 **IgM** 免疫球蛋白分泌所引起。

表 1 华氏巨球蛋白血症常见体征和症状

| | |
|------------|--------|
| 牙龈及鼻孔不正常流血 | 头晕 |
| 红细胞计数降低 | 神经系统症状 |
| 肝肿大 | 视觉障碍 |
| 淋巴结肿大 | 虚弱 |
| 脾肿大 | 体重减轻 |
| 疲倦 | 夜间盗汗 |

许多情况与华氏巨球蛋白血症有关，虽然未必如此。这些情况有些病人会发生，但不是所有病人都会发生。包括**高黏滞血症(hyperviscosity syndrome)**，**周边神经病变**，**冷凝球蛋白血症(cryoglobulinemia)**，**冷凝集素病(cold agglutinin disease)**，及**类淀粉沉积症(amyloidosis)**，简述于下：

高黏滞血症发生率约 10-30%，视不同研究而异，乃免疫球蛋白 **M (IgM)** 浓度升高所引起。如同前面所提到的，**IgM** 分子大并造成血液黏滞度增加。高血液黏滞所引起的体征和症状包括牙龈及鼻孔慢性出血，少数病人会胃肠道出血；头痛；耳鸣；头晕；视觉障碍或失明；视网膜微血管扩张或呈蜡肠状；以及眼球后面的视乳头盘(optic disk)

水肿，也叫视神经乳头水肿(papilledema)。严重者还会导致心脏衰竭，嗜睡，恍惚，及昏迷。高血液黏滞所引起的症状最常发生于血中 IgM 浓度高于 4,000 mg/dL 时。但是这样的高浓度不见得一定造成高血液黏滞度，每一位病人血中 IgM 浓度要多高才会引起高黏滞血症都不一定，个别差异很大。

华氏巨球蛋白血症的周边神经病变常被报导 –根据 不同研究发生率约为 20-30%。周边神经病变的临床表现以感觉为主，感觉异常通常从脚开始，包括灼热感，刺痛，搔痒，或麻木感。这些感觉异常多为对称性，从双脚开始，慢慢进展到下肢，手和手臂。力量通常不受影响。华氏巨球蛋白血症的周边神经病变多由于血液中循环的 IgM 将包在神经纤维外的神经鞘作为攻击目标，导致神经功能异常。这些症状可以用加巴喷丁 (gabapentin (Neurontin))，普加巴林 (pregabalin (Lyrica))，阿密曲替林 (amitriptyline (Elavil))，鸦片制剂及其它药物等来减轻。这些药物会掩盖症状但不会减缓周边神经病变的进行。治疗 IgM 引起的神经病变是以降低血液中循环的 IgM 为目标，可用血浆分离术 (plasmapheresis) 或以利妥昔单抗 (rituximab) 为基础的治疗，两者在这本小册另一章节“华氏巨球蛋白血症如何治疗？”有进一步说明。

冷凝球蛋白血症 (Cryoglobulinemia) 按字面解释是“血中冷的抗体”，指的是抗体的物理和化学性质。冷凝球蛋白在温度低于体温时产生凝集，回温时又再度溶解。冷凝球蛋白血症绝大多数原因不明，但有些病人与本身疾病有关，例如华氏巨球蛋白血症。华氏巨球蛋白血症造成的冷凝球蛋白血症通常不会造成症状，要等到 IgM 抗体浓度升高到一定的水平导致抗体凝集塞住较小的血管才引起症状。症状包括手脚遇冷发绀变蓝紫色，雷诺氏现象 (Raynaud's phenomenon: 手指脚指遇冷变苍白及发麻)，紫斑 (紫色皮肤斑块)，出血，溃疡，以及手指脚指坏疽。诊断华氏巨球蛋白血症时必须检查是否有冷凝球蛋白血症，因为冷凝球蛋白血症会使治疗复杂化也会干扰实验室检验结果。

冷凝集素病（Cold agglutinin disease）有时跟冷凝球蛋白血症（Cryoglobulinemia）混淆，因为两者都与在低温时起反应的抗体（通常是 IgM 型抗体）有关。但是跟冷凝集素病有关的抗体是专门针对个人自己红细胞上的蛋白。因为这个特性造成它主要的表现：溶血性贫血。冷凝集素在自然情况下每个人都会产生，但浓度很低，很少造成问题。冷凝集素浓度高时，它破坏红细胞的速度比骨髓制造红细胞的速度快，就会造成贫血。冷凝集素病的临床体征和症状视疾病的严重程度而异。包括雷诺氏现象（Raynaud's phenomenon），手指脚趾疼痛，贫血，疲倦，呼吸浅促，黄疸，以及尿中因含有血红蛋白而使尿颜色变深。有些症状，例如雷诺氏现象，跟冷凝球蛋白血症类似，但溶血性贫血非冷凝球蛋白所致。

类淀粉沉积症（Amyloidosis）是由称为类淀粉的不正常蛋白沉积在身体各部位组织和器官所造成的一群疾病。类淀粉蛋白所形成的不正常纤维会伤害组织和器官或干扰它们的正常功能。不正常蛋白沉积可以是局部或全身性。最常受影响的组织和器官是肾脏，心脏，胃肠道，周边神经，和肝脏。临床症状变化很大，视不正常蛋白沉积在哪种组织和器官而定。类淀粉沉积症的临床体征和症状可以是模糊的，例如虚弱，疲倦，体重减轻，呼吸浅促，足部感觉异常，肝或脾肿大，皮下出血，以及贫血。比较特异性的体征和症状可能包括四肢水肿，舌头变大，腕管综合症（carpal tunnel syndrome），食物吸收不良，皮肤变厚，不明原因的充血性心衰竭，以及不明原因的肾衰竭。

华氏巨球蛋白血症病人的肾脏，胃肠道，眼睛，或皮肤可能受牵连。骨骼病灶少见，报告的病例少于 5%。肾脏受牵连也不常见。身体其它部位由类似华氏巨球蛋白血症的细胞所形成的肿瘤也有报导，例如脊椎，乳房，四肢等等，但很罕见。

宾-内二氏综合症 (*Bing-Neel syndrome*) 是华氏巨球蛋白血症一个不常见的并发症，乃华氏巨球蛋白血症的细胞及 IgM 副蛋白浸润于中枢神经系统 (脑和脊髓)所致。宾-内二氏综合症的临床表现包括智能衰退，精神混乱，视觉障碍，焦燥，人格改变，抽搐，以及昏迷。

华氏巨球蛋白血症如何诊断及监测？

华氏巨球蛋白血症的诊断必须骨髓中有淋巴浆细胞浸润，任何浓度的单株 IgM 蛋白，骨髓中的淋巴浆细胞并经免疫表型分析 (*流式细胞仪 flow cytometry 或免疫组织化学 immunohistochemistry*) 支持这诊断。免疫表型分析是检测细胞表面特异性蛋白，称为分化群标记 (*cluster of differentiation (CD) markers*)。¹⁶ 每一种癌，包括 B-淋巴细胞癌，例如华氏巨球蛋白血症，都有它自己的 CD 标记识别模式，这模式帮助确定诊断。华氏巨球蛋白血症典型的 CD 识别模式为 CD19+, CD20+, CD5-, CD10-, CD22+, CD23-, 及 CD79+ (+表示细胞上有该 CD 标记，- 表示没有)，虽然也有跟典型 CD 模式有些差异的案例。¹⁷

骨髓中的淋巴浆细胞浸润必须做 *骨髓抽吸及活检 (bone marrow aspiration and biopsy)* 来检查。其步骤通常是从骨盆后面 (髂后上棘) 将一支针插入骨内取出一小块骨和骨髓。虽然骨髓抽吸及活检是诊断所必须的，但因为是侵犯性，通常不会当作疾病监测的工具，除非是特殊情况，例如临床试验方案。

用于诊断的还有血液，血清，及尿液检验；胸部，腹部，骨盆腔，及其他部位的影像检查 (X-光，计算机断层扫描，及正子断层扫描) (*X-ray, CT scan, and PET scans*)，用来检查是否有淋巴结肿大，肝脾肿大或软组织肿瘤。

最近美国国家综合癌症网络(NCCN)[®] 建议，AS-PCR（等位基因特异性聚合酶链反应）检测应在诊断时进行以确定 MYD88 L265P 突变的存在，它可用以区分 WM 和非 IgM 淋巴浆细胞淋巴瘤，其他 B 细胞淋巴瘤、以及多发性骨髓瘤。同时也表明，正考虑 ibrutinib 治疗的患者应该进行 CXCR4 基因突变检测，因为这些突变可能对药物反应产生负面影响。¹⁸

表二列了诊断及监测华氏巨球蛋白血症常用的检验以及正常参考值范围。

检验参考值范围没有国际标准化，所以各实验室之间会有些差异。参考值范围也会因年龄和性别而有些差异。一般而言，病人应该追踪他们的检验结果经过一段时间所呈现的趋势。所有检验都有固定的不精确度，有的比较多，而且跟检体的收集，处理，以及结果的判读有关。如果对检验结果存疑，应重复检验。

有关实验室检验的更多信息可以在 *华氏巨球蛋白血症的医学检验* 这本小册子找到，由 www.iwmf.com 网站可供下载。

表 2 诊断及监测华氏巨球蛋白血症 (WM) 常用的检验

| 血液检验 | 正常值 | WM 异常 |
|--|------------------|---------|
| 白细胞 (WBC)计数 | 3.5-6.1 K/uL | 可能减少 |
| 白细胞分类: | | |
| 中性白细胞 Neutrophils | 白细胞计数的 50-70% | 可能减少 |
| 淋巴细胞 Lymphocytes | 白细胞计数的 20-30% | 可能减少或增加 |
| 单核细胞 Monocytes | 白细胞计数的 2-9% | 可能减少 |
| 嗜碱性粒细胞 Basophils | 小于白细胞计数的 1% | 可能减少 |
| 嗜酸性粒细胞 Eosinophils | 白细胞计数的 0-7% | 可能减少 |
| 红细胞计数 | 4.7-6.1 M/uL | 可能减少 |
| 血色素 Hemoglobin | 14-18 g/dL | 可能减少 |
| 红细胞容积 Hematocrit | 39-51% | 可能减少 |
| 血小板 Platelets | 130-400 K/uL | 可能减少 |
| 红细胞沉降速率 Erythrocyte sedimentation rate | 0-20 mm/hr | 增加 |
| M 型免疫球蛋白 IgM | 50-300 mg/dL | 增加 |
| 血清黏滞度 Serum viscosity | 1.4-1.8 cP | 可能增加 |
| Beta-2 微球蛋白 Beta-2 microglobulin | <2 mg/L | 可能增加 |
| 缩写: K, thousand 千; uL, microliter 微升; M, million 百万; g, gram 克; dL, deciliter 100 毫升; mm, millimeter 毫米; hr, hour 时; mg, milligram 毫克; cP, centipoise 百分之一泊(黏滞性单位); L, liter 升 | | |

有关检验的更多信息可参考 Barb Hauser 所编辑的小册，血液检验 (*Blood tests*)，以及 Guy Sherwood 医师所写的华氏巨球蛋白血症的医学检验包括检验相关医学名词词汇表 (*Medical Tests in Waldenström's Macroglobulinemia Including Glossary of Medical Terms Relating to Tests*)。两本小册都可以从国际华氏巨球蛋白血症基金会的网站 (www.iwmf.com) 下载。

华氏巨球蛋白血症如何治疗？

治疗方式 Approach to Therapy

无症状患者初期便开始治疗并不会延长生存期；因此，通常等到症状发作才开始治疗。有些患者血清 IgM 量增加或骨髓中淋巴浆细胞数量增加（以骨髓浸润百分比计算），但可以维持稳定的病情并持续很长一段时间没有症状。这类病人被视为是闷燃型华氏巨球蛋白血症，可*观察和等待*(*watch and wait*)，意指定期监测追踪他们的疾病状态和健康是否有所改变，有时在开始治疗之前可如此观察持续多年。

可能需要开始治疗的征候和症状包括：疲劳，反复发烧，夜间盗汗，体重减轻，淋巴结肿大，肝肿大或脾肿大，有症状的器官或组织浸润，血红素小于 10 g/dL，血小板低于 100,000 / μ L，高粘滞血症，严重的周围神经病变，有症状的冷凝球蛋白血症，冷凝集素贫血，IgM 相关的肾脏疾病，以及类淀粉沉积症。¹⁹ 这本小册子标题为“什么是征候和症状”的部分有详细描述这些情形。

治疗可以仅是一种药物（单一试剂治疗）或由两种或多种药物（合并疗法）结合。大多数研究似乎显示合并疗法较为有效，可获得更好和/或更持久的治疗反应。

治疗通常可以在门诊或在家施行，方式可以是口服、肌肉内或皮下注射、或静脉输注。一些治疗需要在治疗前一天或治疗当天给予某些药物，以减少治疗的副作用。治疗可能造成暂时性骨髓和免疫系统抑制，导致低血球计数和比较容易感染。减少这些副作用的支持疗法有时是必要的，包括输血和使用药物，例如可以提高红细胞和白细胞生成的生长因子，抗生素，抗病毒制剂，和抗真菌制剂。

可选择的治疗方法包括化疗，单株抗体治疗，蛋白酶体抑制剂，免疫调节药物，类固醇；和标靶治疗，如B细胞途径抑制剂；治疗方式如血浆置换，脾切除，放射线疗法，或干细胞移植。新兴疗法。新出现的疗法如放射免疫治疗、疫苗治疗，嵌合抗原受体重组T 细胞 (Chimeric Antigen Receptor T-cell immune therapy, CAR-T)疗法和免疫检查点抑制剂作为具有潜力的治疗选择已在研究中。

2015 年，Imbruvica (ibrutinib) 是第一个获美国食品药品监督管理局(FDA)批准专为治疗华氏巨球蛋白血症的用药。随后也被欧洲药品管理局和加拿大卫生署批准。大多数正在使用的治疗用药已被批准用于相关癌症，例如慢性淋巴细胞性白血病，淋巴瘤，和多发性骨髓瘤。一旦临床试验证实这些治疗具有可接受的安全性、且对华氏巨球蛋白血症病人有效，这些治疗用药就可以仿单标示外使用(*off-label use*)的方式用于华氏巨球蛋白血症的病人。

决定治疗方案时，依照病患不同而考虑不同的治疗方案是重要的 — 这包含了低血球细胞计数、疾病需要快速控制的需要性、年纪、整体健康状况，病人的偏好，以及未来进行自体干细胞移植的可能性。

以莫须瘤为基础(Rituximab-based)的疗法较常被作为华氏巨

球蛋白血症病人第一次开始治疗(第一线用药)的首选。这个方案包括包含 cyclophosphamide 类药物的疗法例如 DRC(Dexamethasone, Rituximab, and Cyclophosphamide)。R-CHOP (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone) 合并用药治疗方案已不再是第一线用药的选择。Bendamustine 和 rituximab (BR) 现在是第一个治疗选择, 尤其是对于那些肿瘤体积较大的病人。对于具有特定的高风险特征如高粘滞血症的病人, 或希望避免使用烷基化药物(Alkylating agents)治疗的较年轻患者, 无论是单独使用 bortezomib 或与 rituximab 合并使用都是合适的。以核苷类似物为基础(nucleoside analogue-based)的合并药物治疗法是不推荐作为第一线治疗用, 但仍然是病人疾病复发或疾病难以控制时的一个选项。适合使用单一种口服药物治疗的病人, 优先建议使用口服 fludarabine(如果有的话)而不是 chlorambucil。²⁰

神经病变的症状在华氏巨球蛋白血症的病人中占有显著的百分比。因此, 病患和他们的医师应该知道神经病变亦有可能是某些药物的副作用, 包括 bortezomib 和 thalidomide 药物。必须强调的是, 要仔细评估病患是否有神经病变的症状以及神经病变的症状是否恶化。

尚未接受治疗、或治疗后复发的华氏巨球蛋白血症患者可能希望参加临床试验以探索新药或新的治疗策略。在临床试验之外, 复发后的治疗(又称作抢救治疗 salvage therapy)选择取决于第一线曾使用的药、治疗期间疗效反应的好坏和反应的时间长短, 以及其他变量如年纪、初始治疗的耐受性、是否合适作干细胞移植...等等。若一个病人的治疗反应可持续 12 个月以上, 那么重新使用第一线单一种或多种药物合并治疗是合理的; 对于治疗反应只维持短时间、或对第一线治疗有抗性的病人, 抢救性治疗(salvage therapy)可以用不同种类的药物, 可以是单一种或多种药合并使用。²¹

华氏巨球蛋白血症患者是否接受干细胞移植治疗需要更广泛的评估与筛选，主要着重于高风险病患族群，或年纪轻但疾病进行快速的患者。未来可望做自体干细胞移植的候选患者必须注意不要使用会伤害干细胞的治疗，例如核苷类似物 (*nucleoside analogue*)，除非他们的干细胞之前就已经先收集并储存。适当的第一线疗法可以是单一试剂 rituximab 或以 cyclophosphamide 为基础的用药组合；以 bortezomib 为基础的治疗方案可能适合用于抢救治疗。²²

以下是 WM 病人目前的治疗方案或临床试验中的治疗方案的摘要。更全面的回顾可参考 *治疗方案指南*和 *治疗相关数据说明*，皆可于网站下载 www.iwmf.com。

化学治疗 Chemotherapy

化学治疗是最常用来治疗华氏巨球蛋白血症的选择之一。表 3 选择性列出化疗药物种类。

常用的烷基化药物(alkylating agents)包括了 chlorambucil, cyclophosphamide,与 bendamustine。烷基化剂是最早用于治疗癌症的药物类别之一，始于 1940 年代。它们是非特异性药物，可以标靶到整个身体中快速增长的细胞，造成所有增生周期中的细胞 DNA 损伤。它们不仅影响许多恶性细胞，也影响骨髓、胃黏膜、以及毛囊中那些快速分裂的细胞，导致血球细胞数量减少，恶心及毛发脱落。烷基化药物常与其他药物合并使用，例如嘌呤核苷类似物(purine nucleoside analogs)，类固醇，和/或单株抗体。

瘤克宁 Chlorambucil (Leukeran)是用于治疗华氏巨球蛋白血症最古老的烷基化药物之一。约 60% 的病患对瘤克宁 (Chlorambucil)产生轻微和部分反应，但完全反应罕见。对瘤克宁(Chlorambucil)治疗产生反应是缓慢的，可能需要数月至一年以上的的时间。该药物是口服给药，用法可以是每日投以

小剂量，或者是脉冲式疗法，连续 7 天每日投以较高剂量，然后每 6 周重复一个循环。治疗通常持续施用直到免疫球蛋白 IgM 降到最低极限并处在一个稳定的浓度。若有需要治疗的症状可以再重头开始治疗。延长给药时间会增加产生并发症的风险，例如血球细胞的形成异常或有缺陷（骨髓增生异常 myelodysplasia），或是继发性白血病。²³

环磷酰胺 Cyclophosphamide(Cytoxan)是作为治疗的主体，可与其他不同的药物组合使用，例如：核苷类似物(nucleoside analogs), vincristine, doxorubicin, 类固醇(corticosteroids), 和/或莫须瘤(rituximab)。环磷酰胺的组合治疗对华氏巨球蛋白血症是非常有效的，治疗反应从 75-90%不等，且比起瘤克宁(Chlorambucil), 环磷酰胺有较低的机率会发展为骨髓增生异常(myelodysplasia)或继发性白血病。现在环磷酰胺(Cyclophosphamide)合并莫须瘤(rituximab)和 dexamethasone (DRC)被认为是华氏巨球蛋白血症初次治疗的选项。²⁴

普癌汰® (Bendamustine(Treanda or Levact))虽然归类为烷基化药物，也具有核苷类似物(nucleoside analog)的一些特性。它早在 1960 年代便在前东德被研发出来，但直到 2008 年才被美国批准作为 B 淋巴细胞癌的治疗药物。它目前是治疗华氏巨球蛋白血症的选择之一，经常与莫须瘤(rituximab)合并使用，而且显然相当有效，治疗反应约在 85-95%间不等。目前，普癌汰® (Bendamustine)对骨髓干细胞的长期影响、产生骨髓增生异常、或发生继发性癌症的风险所知不多。考虑未来可能选择干细胞移植治疗的患者应谨慎使用。²⁵

嘌呤核苷类似物(Purine nucleoside analogs)与 DNA 中的许多正常构件相似，当它嵌入快速分裂中的癌细胞 DNA 时可以中止癌细胞的复制。最常使用于治疗华氏巨球蛋白血症的嘌呤核苷类似物包括 fludarabine (Fludara)和 cladribine 或 2CdA (Leustatin)。嘌呤核苷类似物也常与其他种类药物合并

使用，例如烷基化药物，类固醇，和/或单株抗体。

氟达拉滨(Fludarabine)和克拉屈滨(cladribine)各有拥护的医师，目前也并没有明确指引提到那个药用于治疗华氏巨球蛋白血症会比较好。大多数医生倾向于使用他们比较熟悉的药物。在欧洲氟达拉滨(fludarabine)较常被使用，因为有口服制剂方便给药。氟达拉滨(fludarabine)治疗的延迟反应相当普遍，免疫球蛋白 IgM 在治疗后 6-12 月期间持续下降的情形并不少见。通常克拉屈滨(Cladribine)导致免疫球蛋白 IgM 下降的速度比氟达拉滨(fludarabine)更快，但它会产生更大的骨髓抑制作用，所以现在不常用。

嘌呤核苷类似物(Purine nucleoside analogs)，尤其是用于合并疗法，治疗反应可达 60-95%，且疗效持久。嘌呤核苷类似物最常见的副作用之一是抑制骨髓的血球生成。这种副作用会增加感染的机率。当治疗停止时，通常会恢复正常的血球制造，虽然 T 淋巴细胞的抑制有可能延长。用嘌呤核苷类似物治疗华氏巨球蛋白血症病患可能会增加发生骨髓增生异常(myelodysplasia)或继发性白血病的风险。用这类药物治疗也有可能增加转化成更具侵略性的淋巴瘤的机率。

若未来考虑作自体干细胞移植，那么嘌呤核苷类似物是不被建议的，因为它会影响取得移植成功所必需的造血干细胞的数目。

表3 选择性列出治疗华氏巨球蛋白血症的化疗药物。

| 通用名称 (商品名) | 给药途径 | 常见副作用 |
|----------------------------------|-------|----------------------------------|
| 烷基化药物 Alkylating Agents | | |
| Chlorambucil (Leukeran) | 口服 | 恶心、血球数下降、疲劳、皮疹 |
| Cyclophosphamide (Cytoxan) | 输液或口服 | 恶心、呕吐、血球数下降、疲劳、掉发、指甲或皮肤变色、膀胱刺激症状 |
| Bendamustine (Treanda or Levact) | 输液 | 恶心、呕吐、血球数下降、胆红素上升、疲劳、腹泻、皮疹 |
| 核苷类似物 Nucleoside Analogs | | |
| Fludarabine (Fludara) | 输液或口服 | 恶心、血球数下降、疲劳、神经毒性、感染、皮疹 |
| Cladribine 或 2CdA(Leustatin) | 输液 | 恶心、血球数下降、疲劳、感染、皮疹 |

单株抗体疗法(Monoclonal antibody therapy)

单株抗体疗法是使用在实验室中设计和大量制造的相同抗体，直接标靶到标的细胞表面的特定抗原。一旦单株抗体标靶到标的细胞的表面，它可以直接破坏标的细胞，或激活人体的免疫细胞来杀死标的细胞。使用在治疗华氏巨球蛋白血症的单株抗体列于表 4。

阿仑单抗(Alemtuzumab (Campath))是可标靶到经常表现于华氏巨球蛋白血症细胞和**肥大细胞**上的 CD52 抗原的单株抗体。在骨髓中，肥大细胞常伴随华氏巨球蛋白血症细胞。初

步结果显示，这种治疗对华氏巨球蛋白血症有帮忙，虽然毒性是一个主要的问题。这种疗法会造成严重的免疫抑制而导致严重感染。阿仑单抗 **Alemtuzumab** 作为治疗华氏巨球蛋白血症使用很罕见。

莫须瘤(**Rituximab (Rituxan or Mabthera)**)。CD20 抗原位于许多淋巴瘤细胞上（以及正常 B 淋巴细胞上）。莫须瘤(**Rituximab (Rituxan or Mabthera)**)是可标靶到 CD20 抗原的单株抗体，故能有效治疗好几种类型的淋巴瘤。几乎所有的华氏巨球蛋白血症的治疗方案都使用莫须瘤(**Rituximab**)，可以单一使用，或与其他治疗组合使用。只使用单一的莫须瘤治疗华氏巨球蛋白血症，据报导 40% 以上患者可产生治疗反应，且延长给药与更高的反应率相关联。莫须瘤(**Rituximab**)被用作华氏巨球蛋白血症中的第一线治疗，因为它比烷基化剂或核苷类似物的毒性更小。莫须瘤(**Rituximab**)最典型的副作用发生于第一次输注期间，患者可能产生寒颤或发烧。后续输注的副作用通常较少。

如果有高浓度的免疫球蛋白 **IgM** 和/或血液高度黏稠的华氏巨球蛋白血症患者要选择以莫须瘤(**Rituximab**)为基础的治疗，他的医生需要注意莫须瘤(**Rituximab**)造成所谓的”急遽上升现象”，它会导致免疫球蛋白 **IgM** 急速但暂时性的增加，有导致血清粘滞度增加或其它 **IgM** 相关并发症的潜在风险。²⁶但这并不代表治疗失败。有产生这种风险的病人在接受莫须瘤(**Rituximab**)治疗时，需进行密切监测，或考虑在治疗前先作血浆分离术来降低 **IgM** 的浓度。

莫须瘤(**Rituximab**)可单独使用于有轻微 **IgM** 相关神经病变患者的初次治疗。中度至重度神经病变的患者，以莫须瘤(**Rituximab**)为基础的合并疗法可能比较适当。

一些研究认为，某些 B 淋巴细胞淋巴瘤患者(尤其是滤泡性

淋巴瘤), 以莫须瘤(Rituximab)作为维持治疗(*maintenance therapy*), 可以延长无疾病进展存活率(*progression free survival*), 以及延缓下次开始治疗的时间。目前认为不会增加整体存活率(*overall survival*)。^{27,28} 虽然治疗方案各不相同, 典型维持治疗作法是初始化疗结束后, 每两到三个月使用一剂莫须瘤(Rituximab), 时间为两年或两年以上。有些医生主张华氏巨球蛋白血症病人可使用莫须瘤(Rituximab)维持治疗, 但目前尚无前瞻性临床对照研究来确认这样的治疗是否增加华氏巨球蛋白血症患者无疾病进展存活率或整体存活率。

目前已有许多第二代和第三代的单株抗体, 它们的作用类似莫须瘤(Rituximab)也是标靶 B 淋巴细胞上的 CD20 抗原, 但是疗效较好, 或减少与输注莫须瘤(Rituximab)相关的副作用。近来, ofatumumab (Arzerra)和 obinutuzumab (Gazyva)已被核准作为治疗某些 B 细胞淋巴瘤用。Ofatumumab 被用在不能耐受莫须瘤(Rituximab)的华氏巨球蛋白血症病人, 但它与莫须瘤(Rituximab)一样, 会引起 IgM 急遽上升(IgM flare)的风险。

标靶到其他细胞表面抗原, 如 CD19, CD38, CD40, 和 CD70, 的单株抗体也都在开发中, 以用于在 B 淋巴细胞淋巴瘤和多发性骨髓瘤, 其中的一些或全部可能最终可应用于治疗华氏巨球蛋白血症。

表 4 选择性列出治疗华氏巨球蛋白血症的单株抗体药剂。

| 通用名称 (商品名) | 给药途径 | 常见副作用 |
|---------------------------------------|-------|---|
| Alemtuzumab (Campath) | 输注或注射 | 呼吸急促、寒颤、脸部潮红、乏力、发烧、头痛、血压下降、恶心、呕吐、搔痒、减少血球计数、感染 |
| Rituximab (Rituxan or Mabthera) | 输注 | 呼吸急促、寒颤、脸部潮红、乏力、发烧、头痛、血压下降、恶心、搔痒、感染 |
| Ofatumumab (Arzerra) | 输注 | 呼吸急促、寒颤、脸部潮红、乏力、发烧、头痛、血压下降、恶心、搔痒、感染 |

蛋白酶体抑制剂 (Proteasome Inhibitors)

硼替佐米(bortezomib(Velcade))是第一个属于较新类型，称为蛋白酶体抑制剂，的药物。单独使用反应率大约 40%，与其他药物合并治疗反应率约 65-85%。它也提供快速的反应。绝大多数可降解不需要或受损的蛋白质的细胞内皆有蛋白酶体，它是细胞内一个大的蛋白质复合物。这种蛋白质的降解是一个正常的、必要的、有序的细胞程序。蛋白酶体抑制剂阻挠了正常蛋白质的降解，使得在细胞的某些蛋白质以“垃圾”的型式累积于细胞内，累积到一定程度会进而干扰细胞的功能，导致细胞死亡（凋亡）。比起癌细胞，正常细胞更能耐受此药物而没有显著困难。

硼替佐米(bortezomib(Velcade))的副作用包括暂时性的骨髓抑

制、晕眩、便秘、腹泻、以及特别值得注意的周围神经病变。²⁹ 治疗期间强烈建议对带状疱疹采取 *预防治疗(Prophylaxis)*。临床试验显示，硼替佐米(bortezomib(Velcade))合并莫须瘤(Rituximab)和/或 dexamethasone 的疗法，若采用改良的给药时程（每周一次，而不是每周两次），可有效降低外围神经病变的发生率和严重性。^{30,31} 虽然在华氏巨球蛋白血症患者尚无相关的临床研究左证，就多发性骨髓瘤患者而言，硼替佐米(bortezomib(Velcade))皮下给药比静脉内给药较少导致神经病变³²。

Carfilzomib 是一个较新的蛋白酶体抑制剂，在华氏巨球蛋白血症患者的临床试验中已评估过它与莫须瘤(Rituximab)和 dexamethasone (CaRD)的合并疗法。就华氏巨球蛋白血症病人选择以蛋白酶体抑制剂为基础的治疗而言，它是一个新的，较不会产生神经病变的疗法。口服蛋白酶体抑制剂，包括 ixazomib 和 oprozomib，也在开发和测试中。

免疫调节药物 Immunomodulatory Drugs (IMiDs)

免疫调节药物透过四种机制杀死肿瘤细胞：1) 透过抑制养活肿瘤细胞的血管发展来饿死他们；2) 增强T淋巴细胞和自然杀手细胞的肿瘤毒杀性能；3) 阻止肿瘤细胞和其他细胞在骨髓环境的某些相互作用；以及 4) 似乎藉由尚未完全了解的机制直接杀死肿瘤细胞。

最有名的免疫调节药物是沙利窦迈(Thalidomide, Thalomid)，最初是在1950年代开发作为镇静剂，当它被发现会造成新生儿缺陷后便不再贩卖。随后发现它对多发性骨髓瘤是有效的，而多发性骨髓瘤和华氏巨球蛋白血症密切相关。沙利窦迈与莫须瘤(rituximab)组合使用以治疗华氏巨球蛋白血症显示有70%的反应率，但它的主要副作用是周围神经病变。它不是主要治疗的选择，除非是严重血细胞减少的患者。

几个较新的沙利窦迈(Thalidomide)类型的药物已经被开发出来，如lenalidomide (Revlimid) 和 pomalidomide (Actimid)。他们较少造成周围神经病变；然而，一项研究指出，lenalidomide (与莫须瘤合并)的疗法似乎会使华氏巨球蛋白血症患者引发急速的贫血。³³ Pomalidomide已被批准用于治疗对两种化疗方案无效的多发性骨髓瘤病人。

皮质类固醇Corticosteroids

皮质类固醇如prednisone或dexamethasone很少单独用于治疗华氏巨球蛋白血症。对于已经有或进展成可能与华氏巨球蛋白血症相关的某些血液并发症，如自身免疫溶血性贫血，单独使用皮质类固醇或与烷化制剂合并使用治疗可能是有益的。副作用是常见的，取决于剂量的大小和治疗时间的长短。尽管长期治疗有潜在的副作用，皮质类固醇与单株抗体或化疗药合并使用作为短期治疗是很普遍的做法。

B 细胞途径抑制剂的靶向治疗 (Targeted Therapies to B-Cell Pathway Inhibitors)

有几个B淋巴细胞内的细胞信号传导路径可以影响B淋巴细胞的生长和存活。这些路径的某些蛋白质在恶性细胞中可以是过度表现或表现不足，这样的异常表达会影响恶性细胞的发展和生长。因为细胞路径抑制剂比较有针对靶性，它们往往比化疗具有较少的全身性副作用，对干细胞也没有毒性。大多数是口服药物。

这种类型的最新治疗之一是 ibrutinib (Imbruvica)，一个以布鲁顿酪氨酸激酶 (Bruton's tyrosine kinase (BTK)) 途径为靶标的口服药物，这个路径在 B 淋巴细胞发育和活化上是很

重要的。Ibrutinib (imbruvica)已通过美国食品和药物管理局，欧洲药品管理局以及加拿大卫生部批准为 WM 患者的治疗用药，主要用于复发/难治性疾病，虽然它也在评估用于一线治疗。这是第一个被明确批准用于治疗 WM 的药物。新的 BTK 抑制剂正在开发中，包括 ACP-196 (acalabrutinib) 和 BGB-3111。

其他一些较新的可改变 B 淋巴细胞其他信号传导通路的药物，已经用于或即将用于华氏巨球蛋白血症患者的临床试验。有些已取得可喜的成果。Everolimus 或 RAD001 (Afinitor) 以 mTOR 路径为标靶，且已被列入 NCCN 准则中作为复发病患的治疗³⁴。Venetoclax (venclexta) 以 B 细胞淋巴瘤 2 (Bcl-2) 蛋白为标靶，该蛋白支持癌细胞生长，在一些血液肿瘤表达。正在测试用于 WM 患者。

因为细胞路径是复杂且经常是多余而重复的，未来可能的治疗方案将包括一或多种这些较新的药物与其他较旧的药物组合使用，例如单株抗体和皮质类固醇。

血浆分离术 (Plasmapheresis)

血浆分离术是先从身体取出血液，分离和除去血液的液体（血浆）部份，并将替代血浆（通常用白蛋白和氯化钠溶液），和其余的血液成分一起输回体内。血浆分离术可视为血液透析的一种形式，主要目的是从血液循环中“过滤”或去除 IgM（IgM 存在在血浆中）。

血浆分离术被广泛使用于减少与高粘滞血综合症相关的症状。一般情况下，血浆分离术用于要开始化疗之前或与化疗同时进行；然而，也有一些患者单靠血浆分离术便治疗成功，尤其是当他们无法承受毒性更大的疗法时。如果单靠血浆分离术，必须经常重复进行以维持可接受的 IgM 水平，因为

血浆分离术对华氏巨球蛋白血症细胞的生长和存活没有影响。

治疗IgM相关的神经病变也可能用到一个疗程的血浆分离术，紧接着做其他治疗。

脾脏切除(Splenectomy)

手术切除脾脏（脾脏切除术）已成功帮助某些化疗失败的个案减少IgM浓度。通常只有为了减轻显著脾脏肿大和某些血球数量异常，特别是低血小板（血小板减少症）的症状，才会考虑脾脏切除术。

放射疗法Radiation

放射疗法也有用于华氏巨球蛋白血症，主要是有选择性针对肿大的淋巴结使其缩小，和不常见的肿瘤发生部位，如脊椎。全身照射并没有用在华氏巨球蛋白血症的治疗。

干细胞移植 (Stem Cell Transplantation)

干细胞移植在华氏巨球蛋白血症是可行的，它已被证明对疾病复发的年轻患者或对先前几项疗法都没有反应的病患是有效的。然而，移植存在着相关的风险。

自体干细胞移植是将在进行高剂量化疗以破坏骨髓中肿瘤细胞之前所收集的自体造血干细胞，于化疗之后重新再注入患者体内。异体干细胞移植所使用的干细胞捐赠者通常是家人或是没有血缘关系的人。一种更新型异体造血干细胞移植，称为非骨髓破坏式移植或“迷你异体干细胞移植”，是指在输注干细胞之前不需完全清除受赠者骨髓中的肿瘤细胞；

理论上认为捐赠者的干细胞将识别在骨髓中剩余的肿瘤细胞为外来物而将它们摧毁。迷你异体移植比一般的异体移植毒性更小，且恢复时间更快。

干细胞移植主要不良反应的发生，是因为患者的免疫系统在移植中和移植后一段时间内严重被抑制。由于异体移植使用的是捐赠者的干细胞，当捐赠者的免疫细胞视受赠者的细胞为外来物并攻击他们时，就有产生移植物抗宿主疾病（GVHD）严重并发症的风险。移植物抗宿主疾病（GVHD）可以是急性或慢性。不管是急性还是慢性的移植物抗宿主疾病，都增加了许多并发症的风险，可能是因为移植物抗宿主疾病（GVHD）本身，或是为了治疗移植物抗宿主疾病（GVHD）而使用免疫抑制药物所导致的并发症。同种异体干细胞移植很少被建议用于华氏巨球蛋白血症。³⁵

建议年轻患者可考虑收集并将自己的干细胞储存在干细胞银行，为将来可能的移植做准备，因为它们可以被安全地保存20年以上。有考虑要储存干细胞或接受自体移植的病患，事前应避免某些治疗，尤其是核苷类似物，它可能造成无法收集足够数量的干细胞。

新兴的治疗方式有哪些？

一些新兴治疗方案和疗法目前正在研究中，其中一些将在这里介绍。这些疗法是否在未来会成为华氏巨球蛋白血症治疗方案的一部分，尚有待观察。

放射免疫治疗 (Radioimmunotherapy)

放射免疫疗法结合单株抗体（如rituximab或类似药剂）和放射性粒子（又称为放射性同位素）。此放射性同位素-单株抗体以B淋巴细胞上的一个抗原为标靶并与之结合，递送一个辐射剂量至标靶细胞。两种这样的放射免疫治疗包括Zevalin和Bexxar，虽然Bexxar在2014年被停止销售。在某些淋巴瘤使用放射免疫治疗已经得到非常好的结果，有显著数目的患者获得完全反应。使用这些药物的困难在于，有广泛骨髓侵犯的患者使用它们会导致显著的骨髓抑制，因为放射性粒子也会破坏周遭正常的骨髓细胞。目前放射免疫治疗不用于治疗华氏巨球蛋白血症。

疫苗疗法 Vaccine Therapy

大多数人都熟悉的疫苗是用于预防传染病发生，如麻疹，腮腺炎，脊髓灰质炎等。正在为淋巴瘤而开发的疫苗是不同的，它们被设计用来治疗已发生的疾病，而不是预防疾病。从患者自己的肿瘤细胞制成的淋巴瘤疫苗是客制化（个人化）的，它以一组特定的抗原为标靶，此特定抗原或称为个体独特基因型（*idiotyp*e），只存在肿瘤细胞的表面。此疫苗刺激病人免疫系统的T淋巴细胞去搜索和破坏肿瘤细胞。疫苗通常在给予传统疗法后施打；一旦肿瘤大小减少且患者对治疗有反应，疫苗可每月施打，以防止疾病的复发，最多施用六个月。疫苗疗法用于一些缓慢进展的淋巴瘤，包括WM，的临床试验正在进行中，我们持着谨慎而乐观的态度期待他们是有效的。

嵌合抗原受体T细胞疗法(CAR T-Cell Transfer)

这是一种很有前景的新型T细胞免疫疗法，目前已成功应用于某些实体瘤，如黑色素瘤和血液肿瘤如白血病。

在这种类型的治疗，T 细胞来自病人，经过血液分离术取得（类似于血浆分离过程）。他们被送到实验室进行基因工程，于其表面产生嵌合抗原受体（chimeric antigen receptors, CARs）。CARs 是蛋白质，可允许 T 细胞识别病人肿瘤细胞上的抗原，而重新设计的 T 细胞被称为 CAR T 细胞。在实验室中生长的 CAR T 细胞数量数以百万计，然后它们被重新注入病人血液中。在 T 细胞表面的 CARs 可辨识患者体内的肿瘤细胞并攻击之；输液完成后他们会在人体内长期存留，可以守卫以防止肿瘤复发，往往达到长期的缓解。有一些 CAR T 细胞的临床试验对 WM 患者开放。

免疫检查点抑制剂 Immune Checkpoint Inhibitors

癌细胞可以制造干扰 T 细胞识别和攻击癌细胞能力的蛋白质，换句话说，癌细胞对 T 细胞进行“制动”（刹车）。免疫检查点抑制剂是去除 T 细胞上的“制动”，使其更有效地杀死癌细胞。免疫检查点抑制剂的例子包括 nivolumab（Opdivo）和 pembrolizumab（Keytruda）。研究人员正在研究在 WM 患者中使用免疫检查点抑制剂。

如何评估疗效？

下列评估治疗反应程度的准则是由华氏巨球蛋白血症的专家透过共识会议订定。这些准则提供了评估治疗反应和报告临床试验结果的统一方法。

- 疾病进展 Progressive Disease (PD)：血清中 IgM 单株免疫球蛋白增加比例 $\geq 25\%$ ，且经再次确认，和/或临床上有意义的征候或症状有进展。

- **病情稳定Stable Disease(SD):** 可侦测到 IgM单株免疫球蛋白，血清中IgM比起一开始的基准值减少<25%或增加<25%，淋巴腺或脾脏肿大情形没有进展(若一开始就有淋巴腺或脾脏肿大)，且没有新的临床上有意义的征候或症状。
- **轻微反应 Minor Response(MR):** 可侦测到IgM单株免疫球蛋白，血清中IgM减少比例≥25%但<50%，且没有新的活动性疾病的征候或症状。
- **部分反应Partial Response(PR):** 可侦测到IgM单株免疫球蛋白，血清中IgM减少比例≥50%但<90%，淋巴腺或脾脏肿大的情形有减少(若一开始就有)，且没有新的活动性疾病的征候或症状。
- **非常好的部分反应Very Good Partial Response (VGPR):** 可侦测到IgM单株免疫球蛋白，血清中IgM减少比例≥90%，淋巴腺或器官肿大的情形完全消失(若一开始就有)，且没有新的活动性疾病的征候或症状。
- **完全反应Complete Response(CR):** 血清中测不到单株免疫球蛋白IgM，且血清IgM浓度在正常范围内，骨髓抽取和组织切片检查正常，且淋巴腺或脾脏肿大的情形皆消失(若一开始就有)。³⁶

什么是临床试验?有没有华氏巨球蛋白血症的临床试验?

临床试验研究旨在设计实验，回答有关疾病及新的治疗方式等相关问题。其中包含几种不同类型的癌症临床试验，包括治疗，预防，筛检，及生活质量或支持疗法等试验。治疗类型的试验，目的是评估新的治疗方法，如新的药物或新的药

物组合。预防类型的试验，目的是评估降低罹患癌症风险的方法。筛检类型的试验，目的是寻找诊断癌症的最佳方式。最后，生活质量及支持疗法类型的试验，目的找出促进癌症患者生活质量与舒适的方法。

第 I 期临床试验是在人身上测试一个新治疗方法的第一步。研究人员评估什么剂量是安全的，应如何给予新的药物（经由口服，静脉输注，皮下或肌肉注射）以及给予患者使用药物的频率。研究人员主要是要监测对人体有害的副作用。新疗法或技术的剂量每次增加一点点。以可被接受的副作用下的最高剂量，作为适合进一步测试的剂量。第 I 期临床试验通常只包括少数病患，而且通常都在一些大型学术医学中心进行。

第 II 期临床试验尝试确定新药物或技术是否对某个特定类型的癌症有效，并持续研究其安全性和有效性。

第 III 期临床试验比较接受新疗法的患者与接受标准治疗的患者彼此间的治疗效果。参与者随机分配至标准治疗组（也称为对照组）或新的治疗组。该方法，被称为随机分配，有助于避免实验偏差，并确保研究的结果不被人为选择或其他外在因素所影响。大多数情况下，只有在第 I 期与第 II 期试验显示该治疗有效果后，研究才会进入第 III 期临床试验。第 III 期临床试验通常收集大量的参与者。

第 IV 期临床试验。当该治疗已获得证实，且已经上市后，将进入第 IV 期的临床试验。在第 IV 期的临床试验，该药物的制造商将进一步评估，在较长久的时间中，它本身的副作用，风险和益处。而这期间所收集的参与者数将比第 III 期试验更为庞大。因为 WM 患者很少，所以 WM 的第 III 期与第 IV 期临床试验是非常少的。

在录取纳入临床试验前，参与者必须先了解关于该临床试验的细节，其中包括的优点，缺点，以及可能的治疗相关副作用。而参加试验的人可以随时退出该试验。

当 WM 疾病的生物学及基因学逐渐被了解，及更多标靶治疗被开发出来时，将会有越来越多针对 WM 患者可行的临床试验。因此，从定期更新的资源中获得最新的信息是很重要的。从国家卫生研究院的网站(www.clinicaltrials.gov) 可以找到关于 WM 患者纳入临床试验的具体消息。

病人可以做什么来帮助他们自己？

华氏巨球蛋白血症的病人应尽可能去了解这个病的知识，在治疗与追踪的过程中与医师充份合作，并积极主动反应问题。至少，一个新诊断的病人应对自己的体征和症状有所警觉，以及留意血液检验的结果来监测疾病的进展。正在治疗中的病人要能 意识到可能跟治疗有关的副作用。病人绝对要熟悉跟华氏巨球蛋白血症有关的一些医学名词，检验和治疗。

华氏巨球蛋白血症的病人最重要的决定之一是选择一位合适的医师。这位医师必需是血液肿瘤方面的专家，最好也熟悉华氏巨球蛋白血症。病人和他(她)的医师在治疗理念上要有很好的沟通和讨论。有些医师在治疗上比较积极，有些就比较保守并且倾向老式和比较熟悉的治疗方式。病人对疾病和态度的态度要和他(她)的医师一致。

尤其在诊断后初期或考虑要接受治疗时，病人应将疑问及担心或关切的问题以书面形式预先写下来，以便约诊时向医师提问讨论。如果有照顾者在旁记录答案会很有帮忙，因为病人要吸收和记住沟通过程中所有的信息会有些困难。

许多病人发觉记录一段时间的血液检查结果很有用，因为一系列血液检查结果所显示的趋势对病程的监控是非常重要的。记录方式可以是一个活页夹，笔记本，或是计算机电子表格。

患者可能会发现从 WM 专家询问第二意见是有帮助的，尤其在考虑一个疗程时更是如此。鉴于 WM 的稀有性，寻求当地的医师协助是很常见的。只是他们从来没有治疗经验，也没有时间做所有必要的研究来跟上最新的治疗方法。IWMMF 在网站上 (www.iwmmf.com) 列举一份国际专家的名单。在获得第二意见后，WM 患者可以选择他们当地同意遵循咨询专家提供的治疗建议的血液肿瘤医师，进行治疗。

没有特殊的饮食或营养品可用于治疗 WM。相反地，患者应遵循建议的准则来维持最佳的健康状态，包括健康均衡的饮食，高蔬果及低脂肪、红肉的食物；采用与医生协商后的规律运动方案；意识他们本身是处于较高感染风险的状况，尤其在治疗期间，并采取适当的措施，以降低感染风险。对患者而言，适当的睡眠时间也是很重要的。

对于寻求补充和替代医学的患者们，他们应该要对这些方法的使用非常谨慎。针对高剂量维生素，非处方签药物，以及所谓的健康食品锭剂，应必须与自己的医生讨论。其中某些物质可能会改变传统治疗的效果，或者加重治疗的副作用。虽然一些补充和替代疗法，如瑜伽或静坐冥想，在处理慢性疾病相关的心理健康问题有帮助，但其他所谓的替代疗法却有潜在的危害。有关补充和替代疗法的更多信息，请参考国家卫生研究院关于补充和替代医学所成立的网站 (<http://nccam.nih.gov>)。

患者可能想从有相同疾病的其他人身上寻求信息和支持。在美国以及国际间，IWMMF 拥有相关支持团体和附属机构的网络。IWMMF 赞助一个被称为生命线(Lifeline)的电话支持网络，

来处理 WM 患者特别感兴趣的 主题；以及一个针对患者和照顾者的网络讨论空间。IWMF 也每年成立年度教育论坛，并且在美国不同地点巡回。在这个论坛上，患者和照顾者有机会和研究和治疗 WM 的专家见面与互动。有关这些活动的更多消息，请上 www.iwmf.com 查询。

这本小册子的下一部分，标题为 “还可以得到哪些资源？” 提供了许多不同患者可能获得更多信息与资源的方式，来帮助他们面对 WM。

还可以得到哪些资源？

除了这本小册子，有关与癌症共存（更精准地说：与 WM 共存）的信息，可以从许多组织和网络上获得。以下列表就是其中的一个例子。另外，也可以从癌症治疗机构和医疗专业人员获得信息。

机构组织

国际华氏巨球蛋白血症基金会（International Waldenstrom’s Macroglobulinemia Foundation, IWMF）

国际华氏巨球蛋白血症基金会(IWMF)是一个非营利组织，由阿诺德-斯莫克勒(Arnold Smokler)于 1994 年创办。IWMF 对 WM 患者提供许多服务，包括患者与照顾者的支持团体、宣传相关信息、与提升研究。IWMF 透过网站、火炬新闻、小册子、每年教育论坛、邮件新闻提醒，以及网络讨论空间等方式向会员们宣传信息。IWMF 的成员资格是基于对机构的支持、扩大服务、教育和基金会的基础研究等的自愿贡献。

国际华氏巨球蛋白血症基金会地址及网址：

International Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation
6144 Clark Center Avenue

Sarasota, FL 34238

电话号码 (Telephone number): 941-927-4963

电子邮件 (Email address): info@iwmf.com

网址 (Internet address): www.iwmf.com

白血病和淋巴瘤协会(The Leukemia & Lymphoma Society)

白血病和淋巴瘤协会 (The Leukemia & Lymphoma Society, LLS) 的任务是治愈白血病，淋巴瘤，及多发性骨髓瘤并且改善患者及家属的生活质量。

白血病和淋巴瘤协会地址及网址：

The Leukemia & Lymphoma Society

3 International Drive, Suite 200

Rye Brook, NY 10573

电话号码(Telephone number): 914-949-5213

网址 (Internet address): www.lls.org

淋巴瘤研究基金会(Lymphoma Research Foundation)

淋巴瘤研究基金会 (Lymphoma Research Foundation, LRF)

的任务是根除淋巴瘤和服务罹患淋巴瘤的病人。

淋巴瘤研究基金会地址：

Lymphoma Research Foundation

115 Broadway, Suite 1301

New York, NY 10006

电话号码(Telephone number): 212-349-2910

网址 (Internet address): www.lymphoma.org

美国国家综合癌症网络 **National Comprehensive Cancer Network® (NCCN)**

这是一个领先的癌症中心联盟，致力于病人护理，研究和教育。它的使命是提高癌症治疗的质量、效率和效果，使病人能过上更好的生活。NCCN 最近出版了一本患者友好的小册名为 “*NCCN Guidelines for Patients® Waldenström’s Macroglobulinemia/Lymphoplasmacytic Lymphoma*”(WM/淋巴浆细胞瘤病人指引)，目前只有英语版本可以下载：
www.nccn.org/patients/guidelines/waldenstroms/index.html.

美国国家综合癌症网络地址及网址：

National Comprehensive Cancer Network® (NCCN)

275 Commerce Drive, Suite 300

Fort Washington, PA 19034

Telephone number: 215-690-0300

Internet address: www.nccn.org

CancerCare(癌症关怀)

CancerCare(癌症关怀)的使命是对任何一位受癌症影响的病友提供免费及专业的支持服务，包括咨询、支持团体、教育研讨会、出版物和财物上的援助。所有 CancerCare 的服务是由癌症社会工作者和世界领先的癌症专家提供。

CancerCare 地址及网址

275 Seventh Avenue

New York, NY 10001

Telephone number: 800-813-4673

Internet address: www.cancercares.org

Email address: info@cancercare.org

Lymphoma Coalition 淋巴瘤联盟

淋巴瘤联盟是一个全球性的淋巴瘤患者群网络，目的是促进世界各地的淋巴瘤患者组织形成一个小区，相互支持以帮助淋巴瘤患者得到所需的护理和支持。

Lymphoma Coalition 淋巴瘤联盟地址及网址：

Lymphoma Coalition

8 Stavebank Road N, Unit #401

Mississauga ON L5G2T4

Canada

Internet address: www.lymphomacoalition.org

EWMnetwork(欧洲WM网络)

EWMnetwork 的使命是使 WM 患者代表他们在欧洲层面的利益，包括治疗和药物的取得，进入临床试验的信息，以及新治疗方法的研究信息。

EWMnetwork 地址及网址：

EWMnetwork

Internet address: www.ewmnetwork.eu

Email address: info@ewmnetwork.eu

Lymphoma Coalition 淋巴瘤联盟

淋巴瘤联盟是一个全球性的淋巴瘤患者群网络，目的是促进世界各地的淋巴瘤患者组织形成一个小区，相互支持以帮助淋巴瘤患者得到所需的护理和支持。

Lymphoma Coalition 淋巴瘤联盟地址及网址：

Lymphoma Coalition

8 Stavebank Road N, Unit #401

Mississauga ON L5G2T4

Canada

Internet address: www.lymphomacoalition.org

EWMnetwork(欧洲WM网络)

EWMnetwork 的使命是使 WM 患者代表他们在欧洲层面的利益，包括治疗和药物的取得，进入临床试验的信息，以及新治疗方法的研究信息。

EWMnetwork 地址及网址：

EWMnetwork

Internet address: www.ewmnetwork.eu

Email address: info@ewmnetwork.eu

因特网

www.clinicaltrials.gov – 这个美国国家卫生研究院的网站提供了有关临床试验的一般性和特定性信息，并且可以搜索目前正在纳入 WM 患者参与的临床试验。

www.wmworkshop.org - 这是有关华氏巨球蛋白血症国际会议的官方网站，每 2 年在世界各地的不同地点举行。这些讲习班提供了一个场所，让 WM 科学界合作及分享他们的最新研究，目的是提高 WM 基因基础，发病机制和疾病治疗发展的相关知识。

www.lymphomation.org – 由病患成立的网站，主要任务是对病患们提供淋巴瘤本身及其治疗的实证报告，独立于健康产业资助 – 着重在于帮助患者定期检视临床试验。

www.msmart.org – 从梅约诊所专家们的共识发展而来，mSMART 包括浆细胞疾病的治疗准则，包括多发性骨髓瘤，淀粉样变性，和 WM。

www.nlm.nih.gov – 美国国家医学图书馆的网站为医疗专业人士和消费者提供各类健康信息的管道。Pubmed 包含生物医学期刊的参考文献与摘要，可以搜索特定的疾病和治疗。MEDLINE Plus 提供消费者极佳的健康信息。

词汇

白蛋白(Albumin) – 最丰富的血浆蛋白，在肝脏中产生，于调节血液量和携带分子，如贺尔蒙、脂肪酸、钙离子和特定药物是很重要的。

烷基化剂(Alkylating agent) – 一种化疗聚合物，如苯丁酸氮芥(chlorambucil)或环磷酰胺(cyclophosphamide)，针对全身快速生长的细胞，破坏细胞生长周期中的脱氧核糖核酸(DNA)。

类淀粉沉积症(Amyloidosis) – 一群被称为类淀粉蛋白的不正常蛋白质堆积于身体器官与组织所引发的疾病。淀粉样蛋白形成的异常纤维可能会损害特定组织和器官，或干扰其正常功能。

贫血(Anemia) – 红血细胞数目减少。

抗体(Antibodies) – 免疫球蛋白的另一种名称。

抗原(Antigen) – 引发免疫反应的一种物质。

B 淋巴细胞(B-lymphocyte)或 B 细胞(B-cell) – 白细胞的一种。当侦测到外来物质时，可发展成浆细胞，并制造免疫球蛋白。

嗜碱性粒细胞(Basophil) – 白细胞的一种。与免疫反应有关。

Beta-2 微球蛋白(Beta-2 microglobulin) – 存在于所有有核细胞的蛋白质；其含量在患有多发性骨髓瘤和淋巴癌患者经常升高。

Bing-Neel 综合症 (Bing-Neel syndrome) – 一种中枢神经系统（脑和脊髓）被 WM 细胞所浸润的疾病；**Bing-Neel 综合症**的并发症可能包括智力减退，思绪混乱，视力障碍，易怒，性格改变，抽搐和昏迷。

骨髓(Bone marrow) – 大型骨内的海绵组织，是造血细胞的主要地方。

骨髓穿刺和切片(Bone marrow aspiration and biopsy, BMB) – 一种收集和检查骨髓异常的技术。

化学治疗(Chemotherapy) – 用于治疗癌症的化学物质。传统化学治疗的作用在杀死快速分裂的细胞(癌细胞的主要特性之一)；然而，这意味着它也可以杀死会快速分裂的正常细胞，包括骨髓、胃肠道、和毛囊等处的细胞。

慢性淋巴细胞性白血病(Chronic lymphocytic leukemia, CLL) – 白血病中最常见的类型，这是一种 B 淋巴细胞的癌症，通常发生在成人，特征是血液中 B 淋巴细胞的数量增加。

冷凝集素疾病 (Cold agglutinin disease, CAD) – 免疫球蛋白（通常是 IgM），在较低温度下发生反应的状况；症状之一是这些免疫球蛋白专门对抗自己身体内红细胞的蛋白质（抗原）而导致贫血。

皮质类固醇(Corticosteroids) – 人造的药物，类似皮质醇(一种类固醇激素)；在 WM 病患使用的标准皮质类固醇包括强的松(prednisone)，强的松龙(prednisolone)，及地塞米松(dexamethasone)。

冷凝球蛋白血症(Cryoglobulinemia) – 其特征在于，当温度低于体温时，免疫球蛋白会沉淀，加温后重新溶解；通常原因未明。在某些病例中，可能与潜在的疾病，如 WM 有关；症

状表现是由于四肢的小血管阻塞所造成，包括苍白，麻木，出血，溃疡，以及坏疽。

计算机断层扫描 (CT or CAT , Computerized Axial Tomography Scan) – 一种影像技术，使用窄的 X 光束来检查所有不同角度的身体切面，并产生该区域的准确影像。可使用或不需使用显影剂 (X 光显影剂) 来执行。

血球细胞低下 Cytopenia – 血球细胞数低于正常值的情况。

细胞毒性(Cytotoxic) – 对细胞有毒性的。

速溶艾霉素注射剂(Doxorubicin) – 一种癌症化疗中使用，用以阻止细胞分裂的药物；商品名为阿霉素 (Adriamycin) 。

嗜酸性粒细胞(Eosinophil) – 一种白细胞细胞，参与过敏反应并负责对抗寄生虫。

流式细胞仪(Flow cytometry) – 当有细胞通过仪器内的腔室液体时，仪器会发射雷射光，并由侦测器收集从每一个细胞散射出的光线。这些收集来的散射光提供了关于细胞本身特性，如尺寸大小、细胞内部结构等。流式细胞仪同时也可使用被荧光物质标示的抗体，这些抗体与细胞表面特定的抗原结合。例如在白血病及淋巴癌中，这些被荧光物质标示的抗体将可辨识免疫细胞的细胞表面蛋白并与之结合 。

移植抗宿主疾病 Graft vs. host disease (GVHD) – 一种可以发生于同种异体干细胞移植 (使用捐赠者的干细胞) 的并发症；捐赠者的免疫细胞视受赠者的细胞为外来物并且攻击他们，导致各种症状。

造血作用 Hematopoiesis – 血液细胞的发育过程。

造血干细胞 Hematopoietic stem cells – 在骨髓中的原始血液细胞，可以不断地自我复制或发展成不同类型的成熟血液细胞。

血红素 Hemoglobin – 在红细胞内的携氧分子。

溶血性贫血 Hemolytic anemia – 由于溶血造成的贫血，红细胞在血管或身体其他部位的异常破坏。

高黏滞血综合症 Hyperviscosity syndrome – IgM 抗体浓度增加的结果；症状包括从鼻腔、牙龈、胃肠道的慢性出血、头痛，耳内鸣声（耳鸣），头晕（眩晕），听力受损，视力模糊或丧失，在视网膜内出现腊肠状静脉，及眼球后的视盘肿胀（视乳头水肿）。

独特型 Idiotypic – 一组在细胞表面上发现的独特抗原。

IgM 抗体（免疫球蛋白 M） IgM (Immunoglobulin M) – 由 B 淋巴细胞产生的一种免疫球蛋白；它是最大的免疫球蛋白，开始接触抗原时的反应中第一个出现的抗体。

免疫调节药物 Immunomodulatory drugs (IMiDs) – 一种根据 thalidomide 结构做成的药物。

免疫球蛋白 (Ig) Immunoglobulin (Ig) – 一种由 B 淋巴细胞和浆细胞所制造，为对抗外来物或抗原反应所产生的蛋白质；免疫球蛋白的类型有 IgA、IgD、IgE、IgG 及 IgM。也称为抗体。

免疫组织化学 Immunohistochemistry – 利用（标记）抗体与抗原之间特异性结合的特性，使用特殊染色，以辨认组织切片中细胞的抗原；免疫组织化学染色被广泛应用于异常细胞的诊断，如在癌症细胞。

免疫表型分析 Immunophenotypic analysis – 利用细胞表面抗原的差异性，将淋巴瘤和白血病分类成各种次分类的方法。这些差异是由单克隆抗体的方法和流式细胞仪检测。

乳酸脱氢酶 (LDH) Lactate dehydrogenase (LDH) – 在血液细胞和心脏肌肉组织广泛存在的一种酶；在组织损伤时释放，因此可以当成是一般损伤和疾病的标志物。

淋巴浆细胞 Lymphoplasmacytic cells – 具有 B 淋巴细胞和浆细胞特性的癌细胞。

淋巴浆细胞淋巴瘤 (LPL) Lymphoplasmacytic lymphoma (LPL) – 一种罕见的生长缓慢的非霍金氏 B 细胞淋巴瘤，特征是癌细胞同时有 B 淋巴细胞与浆细胞的特征。**WM** 是淋巴浆细胞淋巴瘤中最常见的类型，并以分泌单株 **IgM** 抗体为特征。

巨噬细胞 Macrophage – 一种白细胞细胞，在组织中发现，可吞噬异物并帮助刺激免疫反应。

维持治疗 Maintenance therapy – 在疾病对之前治疗有反应之后，继续定期地给予的一种疗法；维持疗法给予的目的是帮助预防肿瘤扩散或复发。

肥大细胞 Mast cell – 在大部分组织中，包含骨髓，分布于血管附近的一种细胞。肥大细胞通常与过敏反应有关，并且被认为是可帮助维持 **WM** 中的恶性细胞。

单株 Monoclonal – 一群由单一原始细胞不断复制产生的细胞，它们拥有原始细胞的特性；也指由单株细胞产生的单一蛋白质。

单株抗体疗法 **Monoclonal antibody therapy** – 使用抗体结合到标的细胞上的标靶之特异性，以刺激患者的免疫系统攻击的那些标的细胞。

意义未明的单株丙种球蛋白疾病 **Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS)** – 单株 B 淋巴细胞或浆细胞过度制造免疫球蛋白，但本身没有癌症的疾病；IgM MGUS 会增加演变成 WM 的风险。

单核球 **Monocyte** – 白细胞的一种，在血液中循环，当它移动到组织中时，能发育成巨噬细胞。

多发性骨髓瘤 **Multiple myeloma (MM)** – 属浆细胞的癌症；此癌症克隆产生的免疫球蛋白最常见的是 IgG, IgA 或仅仅只有这些免疫球蛋白的轻链 (κ 或 λ)。

骨髓发育不良 (**MDS**) **Myelodysplasia (MDS)** – 一群与骨髓异常相关的疾病，特征是少量异常发育的血液细胞；骨髓发育不良发生在急性白血病之前。

自然杀手 (NK) 细胞 **Natural killer (NK) cell** – 一种淋巴细胞，透过其细胞质中颗粒内的酵素直接杀死肿瘤细胞和被病毒感染的细胞。

嗜中性粒细胞 **Neutrophil** – 最丰富的白细胞种类，是一开始对感染产生反应的其中一种白细胞；为脓疡中主要的细胞。

整体存活期 (**OS**) **Overall survival (OS)** – 癌症存活参考指标的一种，指的是经过一段特定时间后，癌症病患族群中仍存活者的比率。它包含任何原因造成的死亡 - 无论该原因是否与该癌症有关。

旁蛋白 **Paraprotein** – 单株免疫球蛋白的另一种名称。

周边神经病变 **Peripheral neuropathy (PN)** – WM 病患当中相当常见的一种临床表现，通常由血液循环中的 IgM 抗体以神经外面的包裹层（髓鞘）为标的，破坏神经髓鞘造成的；临床表现主要是对称性感觉异常，如烧灼，刺痛，瘙痒，或麻木感，通常从脚部开始发生，可进展到手掌和手臂。

正子断层扫描 **PET (Positron Emission Tomography) Scan** – 核子医学的一种检查。使用伽马射线在体内产生功能性立体图像。

浆细胞 **Plasma cell** – B 淋巴细胞辨识外来物质或抗原后进一步发展而成的细胞。浆细胞可分泌抗体，以去除外来物质或抗原。

血浆分离术（PP）**Plasmapheresis (PP)** – 其过程包括先从身体移出血液，之后将血液中的液体（血浆）部分分离，通常以白蛋白与氯化钠溶液替换原本的血浆部分，之后将剩余的血液成分送回身体。也被称为血浆置换术。

血小板 **Platelet** – 血球细胞的一种，帮助止血。也称为凝血细胞(**thrombocyte**)。

预后 **Prognosis** – 疾病发展及其最终结果的预测。

无疾病进展生存期 **Progression-free survival (PFS)** – 癌症治疗后，病患疾病情况保持稳定，没有显示出恶化迹象的时间。

预防 **Prophylaxis** – 为预防疾病产生所做的治疗。

蛋白酶体抑制剂 **Proteasome inhibitor** – 一种可结合至细胞蛋白酶体核心内的药剂，并阻断蛋白酶体内酶的活性，进一步干扰蛋白酶分解蛋白质的能力；破坏正常蛋白质分解途径可

造成细胞中特定蛋白质的累积，并干扰细胞复制及细胞其他正常功能，导致细胞死亡。

嘌呤核苷酸类似物 **Purine nucleoside analog** – 属较大类别的抗癌药物，被称为抗代谢试剂，的一部分，可模拟数种组成脱氧核糖核酸(DNA)的基本单位。当镶嵌进快速分裂癌细胞的 DNA 时，将终止它们的复制。

放射免疫治疗(**Radioimmunotherapy , RIT**) – 药物的一种。使用标记有放射性粒子的抗体锁定并杀死癌细胞。

红细胞(**Red blood cell, RBC**) – 一种血液细胞，含有血红素，从肺脏携带氧气到身体其他地方。又被称作 **erythrocyte**。

脾脏切除(**Splenectomy**) – 以外科方式移除脾脏。

干细胞移植(**Stem cell transplantation , SCT**) – 一种藉由使用化疗与/或放疗方式，故意破坏患者有问题的骨髓，并移植从患者或捐赠者提供的干细胞来替换原本有问题的骨髓，以恢复骨髓的正常功能。

T 淋巴细胞(**T-lymphocyte , T-cell**) – 一种在胸腺发育成熟的白细胞，在免疫反应中很重要的细胞。

血小板减少(**Thrombocytopenia**) – 血小板数量减少。

转型(**Transformation**) – 在进展缓慢或生长缓慢的淋巴癌患者身上发展出更具侵略性的淋巴癌；当癌化的 B 淋巴细胞随着时间获得额外的突变，并改变该疾病特性时，这种情况就可能发生；一些研究显示，某些化疗治疗也可以引起转型。

敏克瘤注射液(常春新碱) (**Vincristine**) – 在癌症化疗中用来阻止细胞分裂的药物；商品名是 **Oncovin**。

观察及等待(Watch and wait) – 病人被诊断后尚未接受积极治疗，但谨慎监测疾病进展的一段时期。

白细胞(White blood cell, WBC) – 一种血液细胞，可清除体内外来物质或抗原。也称为 leukocyte。

参考数据

1. Owen, et al. Clinicopathological definition of Waldenstrom's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. *Semin Oncol.* 2003 Apr; 30(2): 110-5.
2. American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2016.
www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2016/cancer-facts-and-figures-2016.pdf.
1. Ghobrial, et al. Prognostic model for disease-specific and overall mortality in newly diagnosed symptomatic patients with Waldenstrom macroglobulinemia. *Br J Haematol.* 2006 Apr; 133(2): 158-64.
2. Castillo, et al. Survival trends in Waldenström macroglobulinemia: an analysis of the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Blood* 2014; Vol. 23, No 25: 3999.
3. Morel, et al. International prognostic scoring system for Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood* 2009; 113: 4163-4170.
4. Dhodapkar, et al. Long-term survival in Waldenstrom macroglobulinemia: 10-year follow-up of Southwest Oncology Group-directed intergroup trial S9003. *Blood* 2009; 113(4): 793-796.

5. Oza A, Rajkumar S V, Waldenstrom's macroglobulinemia: prognosis and management, *Blood Cancer Journal* (2015)5, e394; doi: 10.1038/bcj. 2015.28, published online March 27, 2015, <http://www.nature.com/bcj/journal/v5/n3/full/bcj201528a.html>.
6. Hivert B, Caron C, Petit S, Charpy C, Fankam-Siaka C, Lecocq S *et al.* Clinical and prognostic implications of low or high level of von Willebrand factor in patients with Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood* 2012; **120**: 3214–3221.
7. Dimopoulos, et al. Waldenstrom's macroglobulinemia: clinical features, complications, and management. *J Clin Oncol.* 2000; 18(1): 214-226.
8. Kyle, et al. Long-term follow-up of IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 2003; 102: 3759.
9. McMaster. Familial Waldenstrom's macroglobulinemia. *Semin Oncol.* 2003 Apr; 30(2): 145-52.
10. Treon, et al. Characterization of familial Waldenstrom's macroglobulinemia. *Ann Oncol.* 2006 Mar; 17(3): 488-94.

11. Schop, et al. Waldenstrom macroglobulinemia neoplastic cells lack immunoglobulin heavy chain locus translocations but have frequent 6q deletions. *Blood* 2002; 100(8): 2996-3001.
12. Treon, et al. MYD88 L265P somatic mutation in Waldenström's macroglobulinemia. *N Engl J. Med.* 2012 Aug 30; 367(9): 826-33.
13. Treon, et al. Ibrutinib in previously treated Waldenstrom's macroglobulinemia. *New Engl J Med.* Apr 9, 2015; 372: 1430-1440.
14. Op. cit., see note 1.
15. Ibid.
16. National Comprehensive Cancer Network Inc. NCCN Guidelines Version 1.2017 Waldenstrom's Macroglobulinemia/Lymphoplasmacytic Lymphoma. www.nccn.org.
17. Owen, et al. Response assessment in Waldenstrom macroglobulinaemia: update from the Sixth International Workshop. *Br J Haematol.* Jan 2013; 160(2): 171-176.
18. Dimopoulos, et al. Treatment recommendations for patients with Waldenstrom's Macroglobulinemia (WM) and related disorders: consensus from the Seventh International Workshop on WM. Prepublished online July 15, 2014; doi: 10.1182/blood-2014-03-565135.
19. Ibid.

20. Ibid.
21. Op cit., see note 18.
22. Ibid.
23. Ibid.
24. Treon, et al. Paradoxical increases in serum IgM and viscosity levels following rituximab in Waldenstrom's macroglobulinemia. *Ann Oncol.* 2004 Oct; 15(10): 1481-3.
25. Hainsworth. Prolonging remission with rituximab maintenance therapy. *Semin Oncol.* 2004 Feb; 31(1 Suppl 2): 17-21.
26. Nastoupil, et al. The use and effectiveness of rituximab maintenance in patients with follicular lymphoma diagnosed between 2004 and 2007 in the United States. *Cancer* 2014 Jun 15; 120(12): 1830-7.
27. Treon, et al. Multicenter clinical trial of bortezomib in relapsed/refractory Waldenstrom's macroglobulinemia: results of WMCTG Trial 03-248. *Clin Cancer Res.* 2007 Jun 1; 13(11): 3320-5.
28. Ghobrial, et al. Phase II trial of weekly bortezomib in combination with rituximab in relapsed or relapsed and refractory Waldenstrom macroglobulinemia. *J Clin Oncol.* 2010 Mar 10; 28(8): 1422-8.

29. Ghobrial, et al. Phase II trial of weekly bortezomib in combination with rituximab in untreated patients with Waldenstrom macroglobulinemia. *Am J Hematol.* 2010 Sep; 85(9): 670-4.
30. Moreau, et al. Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomized, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Oncol.* 2011 May; 12(5): 431-40.
31. Treon, et al. Lenalidomide and rituximab in Waldenstrom's macroglobulinemia. *Clin Cancer Res.* 2009 Jan 1; 15(1): 355-60.
32. Dimopoulos, et al. Update on treatment recommendations from the Fourth International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. *J Clin Oncol.* 2009 Jan 1; 27(1): 120-6.
33. Op cit., see note 18.
34. Op cit., see note 34.

国际华氏巨球蛋白血症基金会的愿景宣言
在致力研究治愈疗法的同时，给予华氏巨球蛋白血症病友支持。

国际华氏巨球蛋白血症基金会的使命宣言
提供病友关切的相关信息和教育课程。促进并支持相关研究，以寻找更佳的治疗、及最终达到治愈的方法。

提供病友关切的相关信息和教育课程。

促进并支持相关研究，以寻找更佳的治疗、及最终达到治愈的方法。

国际华氏巨球蛋白血症基金会(IWMF) 出版

此信息是免费提供的。请考虑加入和/或捐助国际华氏巨球蛋白血症基金会，让我们可以持续提供这样的免费服务并支持相关研究，以发现更好的治疗和治愈华氏巨球蛋白血症的方法。您可以通过我们的网站 (www.iwmf.com)加入和/或捐助，或者您可以邮寄您的捐献到以下地址：
6144 Clark Center Avenue, Sarasota, FL 34238.



6144 Clark Center Avenue
Sarasota, FL 34238
Ph: 941-927-4963 Fax: 941-927-4467
www.iwmf.com
Email: info@iwmf.com

国际华氏巨球蛋白血症基金会是一个免税非营利组织，联邦编号

Fed ID # 54-1784426。