

跨越边缘区淋巴瘤，重绘生命色彩

● 本报记者 张思玮

被误诊三四次，误用过消炎药、激素药，还差一点儿做化疗……回忆自己被确诊边缘区淋巴瘤（MZL）的经历，李萍萍（化名）内心依然十分复杂。“我们也不能完全怪医生，因为有些疾病的发现和诊断确实面临诸多挑战。所以，我愿意站出来，向更多的人科普这种疾病。”

李萍萍是一位地方电台的主持人。2022 年的一天，她在化妆时发现眼睛有一层淡黄色的膜。“刚开始并未在意，以为是休息不好。但后续经过调整，淡黄色的膜并未消退。我就来到了当地医院的眼科就诊，医生认为是慢性结膜炎，让我坚持滴眼药水。”

就这样，李萍萍坚持两年滴眼药水，其间还调整了几款，但那层淡黄色的膜依然“坚挺”。

直到 2024 年初，在一次常规体检中，她的血小板计数达到 $600 \times 10^9/L$ ，明显高于正常范围。当地医院最初怀疑她是慢性髓系白血病，但经过一系列检查后被排除。

“我开始还窃喜，没想到 8 月份的活检报告就直接把我‘按’到了 MZL。”在很长一段时间，李萍萍的思绪都被迷茫与无助、困惑与不解占据。

62%患者首诊未明确诊断

其实，现实中有很多像李萍萍这样被误诊的 MZL 患者。

MZL 是常见的惰性淋巴瘤，约占非霍奇金淋巴瘤病例的 9.4%，通常发生在淋巴结边缘或附近组织，主要包括黏膜相关组织淋巴瘤（MALT）、结外边缘区淋巴瘤（EMZL）、脾脏边缘区淋巴瘤（SMZL）和淋巴结边缘区淋巴瘤（NMZL）等。

去年，由中国临床肿瘤学会（CSCO）淋巴瘤专家委员会联合全国淋巴瘤专家发起的《中国边缘区淋巴瘤患者生存现状和临床诊疗白皮书》（以下简称白皮书）显示，约有 62% 的 MZL 患者在首诊时未能获得明确诊断，且与发病部位存在相关性。

“甚至在一些综合类的医疗机构，都没有血液科或淋巴瘤科。”中山大学肿瘤防治中心教授黄慧强表示，



图片来源：视觉中国

MZL 缺乏早期特异性，很多被确诊的患者首诊科室并不是淋巴瘤相关科室，而是消化科、普外科、呼吸科、眼科等。这在无形中“拉长”了患者的确诊时间。

不过，MZL“性格比较温和”。“只要患者规范接受治疗，它几乎不太影响患者寿命，尤其是胃部 MZL 患者，与正常人寿命几乎一样。”广东省人民医院教授李文瑜表示，随着国产创新靶向药 BTK 抑制剂被纳入国家医保，MZL 治疗进入无化疗时代。

多年来，MZL 采取的治疗手段较为传统，如早期患者以放疗等局部治疗为主，晚期则以免疫化疗较为常见。白皮书中提到，传统治疗手段存在诸多挑战，如放疗的安全性、免疫化疗的骨髓抑制以及其他不良反应等。

创新靶向药带来新格局

“其实，我挺惧怕化疗的副作用。”李萍萍觉得她比较幸运地享受到了创新靶向药的福利，服用奥布替尼后，不仅病情控制得好，并且没有出现脱发、呕吐等副作用。她的朋友都说她看起来比他们都有精神，不像是生病的样子。

但包括李萍萍在内的很多 MZL 患者都心存疑问：为何每天服用区区几片药就能抑制肿瘤的进展？

回答这个问题，还要从 MZL 发病机制说起。它是起源于次级淋巴组织滤泡套区外侧的记忆 B 细胞，是临床上一种惰性的成熟 B 细胞淋巴瘤。

科学研究发现，BCR 通路的激活对 MZL 的发生起关键作用。进一步的基因分析发现，MZL 中存在 CARD11 分子

功能获得性突变及 A20 分子功能缺失性突变。而这两个突变均可引起 BCR 信号通路组成活化性。

显然，阻断 BCR 信号通路可抑制 MZL 细胞的存活及生长。而 BTK 是 BCR 和细胞因子受体通路的信号分子，通过 B 细胞表面受体活化的信号通路是 B 细胞迁徙、趋化和黏附的必需途径。BTK 抑制剂通过抑制 BTK 相关信号通路的激活，抑制 B 细胞的过度活化和增殖。

奥布替尼是诺诚健华自主研发的 1 类新药。作为新型不可逆共价结合的 BTK 抑制剂，它具有创新的化合物结构，从而具有高选择性，低脱靶效应，拥有更好的疗效和安全性。2020 年，国家药品监督管理局通过优先审评审批程序批准该药上市。目前，该药已被批准用于既往至少接受过 1 种治疗的成年人慢性淋巴细胞白血病 / 小淋巴细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、MZL，并被纳入医保。

前不久，为了规范奥布替尼临床使用，中国临床肿瘤学会（CSCO）淋巴瘤专家委员会还发布了《奥布替尼治疗 B 细胞淋巴瘤临床应用专家共识（2024 年版）》。

黄慧强表示，临床上针对 MZL 患者的治疗方案首先应该考虑药毒性低、相对安全的药物。而奥布替尼通常是首选方案，这一点也在 2024 版《中国临床肿瘤学会（CSCO）淋巴瘤诊疗指南》中得到了印证，奥布替尼获得 I 级推荐。

期待治疗更为精准

“其实，药物有没有效果，患者服

用一个月就能看出来。”李文瑜表示，新型 BTK 抑制剂并不是把受体全部杀掉，而是产生抑制作用，因此患者需要遵循医嘱，在没有医生指导的情况下不要擅自停药。那么，到底服用多长时间呢？这也是很多淋巴瘤患者关心的问题。

李文瑜表示，新型 BTK 抑制剂可以很好地抑制肿瘤，在条件允许的情况下建议长期口服。现有的临床研究给出的数据是，中位口服时间 7~8 年都是相当安全的，当然部分情况需要根据患者的自身情况决定，如医生评估治疗效果非常好，也会给予停药观察等建议，但一般边缘区的维持治疗在两年以上更为合理，可以很好地保障治疗的稳定性。

此外，随着靶向药 BTK 抑制剂在 MZL 治疗方面可及性的提升，科学家已经尝试小剂量放疗联合靶向药用于一些特殊类型 MZL 治疗，同时在晚期有治疗指征的患者中推荐 BTK 抑制剂联合 CD20 单抗治疗，目的是在充分保证疗效的基础上，大大提升治疗的安全性，使患者获得有质量的长期生存获益。

但任何一个被诊断为肿瘤的患者都会有焦虑情绪。

“这是正常的生理反应。我们在疏导患者的时候，先让他们慢慢地接受患病的事实，再与患者一同制定治疗方案。只有得到患者充分的信任，他们才愿意积极配合，治疗的效果才会更好。”黄慧强说，MZL 和糖尿病、高血压这类慢性病一样，不要总想着杀死肿瘤细胞，要学会和它们和谐相处。

当然，在治疗的过程中肯定会遇到各种困难，包括不良反应等。李文瑜认为，“有一点点不舒服，转移下注意力，可能过两天就好了。如果症状一直持续，就要及时去医院就诊。”

此外，目前 MZL 的精准诊断和治疗还面临较大挑战，分期及疗效评估、治疗指征、预后系统还存在较多未被满足的需求。“期待随着我国生物医药科技蓬勃发展，MZL 的治疗更加精准化、标准化、规范化。”黄慧强说。