

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,在一次常规查体中,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,李萍萍的思想都被迷茫与无助、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,是临幊上一种惰性的成熟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信号通路组成活性化。

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,临幊上针对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。