



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2026.01.022

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2026.01.022

· 继续教育园地 ·

华氏巨球蛋白血症的诊疗进展:从机制到靶向治疗

赵雨潇 曹蕾 范磊

[摘要] 华氏巨球蛋白血症(WM)是一种伴血清单克隆 IgM 升高的惰性成熟 B 细胞淋巴瘤,好发于中老年人,临床表现异质性较大,最常见的分子遗传学改变为 *MYD88* 和 *CXCR4* 基因突变。WM 预后评分系统随治疗模式演变不断优化,血清趋化因子(CXCL)13、正电子发射断层成像(PET)/CT 参数等新型标志物的发现带来精准预后的可能。WM 治疗多采用化学免疫治疗或布鲁顿酪氨酸激酶(BTK)抑制剂,但一线治疗金标准仍未确定,复发/难治性 WM 预后较差,BTK 降解剂、新型 BTK 抑制剂、趋化因子受体(CXCR)4 拮抗剂等新型药物有可能改善此类患者生存状况。总体而言,WM 的诊疗仍面临诸多挑战,随着对其分子机制认识的深入及新型预后标志物、靶向药物的涌现,WM 的诊疗正逐步迈向更精准、个性化的时代。

[关键词] 华氏巨球蛋白血症; 化学免疫治疗; BTK 抑制剂

[中图分类号] R553

[文献标识码] A

WHO 对华氏巨球蛋白血症(WM)的定义为一种与单克隆 IgM 相关的淋巴浆细胞性淋巴瘤,其主要特征包括浆细胞样淋巴瘤细胞浸润骨髓及血清单克隆 IgM 的存在^[1]。WM 占非霍奇金淋巴瘤的 1%~2%,好发于男性及白种人群,确诊中位年龄约为 70 岁,中位总生存(OS)期因年龄不同介于 4~10 年^[2]。该疾病最常见的分子异常为 *MYD88* 和 *CXCR4* 基因突变。近年来,随着基础研究的持续深入及检测技术的不断发展,WM 的治疗模式已从传统化疗逐渐转向靶向治疗。本文旨在从发病机制到靶向治疗方面对 WM 的诊疗进展进行综述。

一、临床表现和生物学特点

WM 临床表现异质性较大,骨髓中可见小 B 细胞、淋巴浆样细胞和浆细胞浸润,其中淋巴浆细胞的过度增殖是其突出特征,由淋巴浆细胞浸润骨髓及网状内皮系统所致,患者主要症状包括贫血与乏力,并可伴出血、感染及肝脾淋巴结肿大。血浆单克隆 IgM 水平的升高则主要引发高黏滞综合征、周围神经病变、免疫复合物血管炎、冷球蛋白血症及淀粉样变性等改变。

约 93%~97% WM 患者存在 *MYD88* 突变(以 *L265P* 亚型为主),该突变通过激活造血细胞激酶、布鲁顿酪氨酸激酶(BTK)及 IL-1 受体相关激酶,进而启动核因子(NF)- κ B 和胞外信号调节激酶(ERK)1/2 通路传导促生存信号。约 30%~40% 患者存在 *CXCR4* 调节性 C 末端结构域的无义/移码突变,此类突变细胞在趋化因子(CXCL)12 刺激下激活丝氨酸/苏氨酸蛋白激

酶(AKT)及 ERK 信号,促进细胞黏附与骨髓微环境重塑,同时通过信号通路旁路激活,导致 BTK 抑制剂(BTKi)耐药。此外 17% 患者携带 *ARID1A* 体细胞突变,8%~12% 患者存在 *CD79 α / β* 突变,这些突变均参与疾病转化与进展。针对低肿瘤负荷患者,二代测序及等位基因特异性 PCR 检测上述突变存在局限性,液滴数字 PCR 因其更高灵敏度可作为优选检测工具^[3]。

二、预后和风险分层

WM 的基因型特征与患者预后密切相关。与 *MYD88*^{L265P} 患者相比,*MYD88*^{WT} 患者从冒烟型 WM 进展为活动性 WM 的时间更短,组织学转化风险更高^[4]。携带 *CXCR4*、*TP53*、*TERT* 基因突变者,非常好的部分缓解(VGPR)率或主要缓解率(MRR)较低,中位反应时间较长。此外,结构变异如 6q 缺失、11q 缺失、17p 缺失和三倍 4 号染色体均与较差的预后相关。

有研究发现,血清 CXCL13 水平的升高与疾病进展或下一次治疗的开始有关,可作为预后预测指标^[5]。除血清标志物外,Pan 等^[6]发现基线 PET/CT 中的总病变糖酵解和代谢肿瘤体积均是预测 WM 患者无进展生存期(PFS)和下一次治疗时间(TTNT)的独立预后因素。

WM 预后评分系统已随治疗模式的演进,从传统临床指标驱动逐步转向整合分子生物学特征(表 1)。未来需通过多组学整合与 AI 建模,开发适应靶免联合的新型预后工具,最终实现从经验性分层到精准预后的跨越。

三、治疗

1. 一线系统治疗

苯达莫司汀联合利妥昔单抗(BR 方案)是 WM 的首选方案之一。一项对 69 例初治 WM 患者的长期随访结果显示 5 年 PFS 率和 OS 率分别为 66.6% 和 80.0%^[7]。其中 19 例患者死

基金项目:国家自然科学基金资助项目(82470186、82100211);江苏省自然科学基金资助项目(BK20232039);江苏省人民医院揭榜挂帅项目(JBGS202404)

作者单位:210029 南京,南京医科大学第一附属医院 江苏省人民医院血液科

通讯作者:范磊,E-mail:fanlei@jsph.org.cn

表 1 IPSS-WM/ rIPSS-WM/ MSS-WM 不同预后评分系统

项目	IPSS-WM	rIPSS-WM	MSS-WM
适用人群	“传统化疗时代”初治 WM 患者	“免疫化疗时代”初治有症状 WM 患者	“靶向治疗时代”有症状 WM 患者
纳入指标	年龄、Hb、PLT 计数、 β_2 -MG、血清 IgM 水平	年龄、 β_2 -MG、血清白蛋白、LDH	年龄、血清白蛋白、LDH
局限性	未体现免疫化疗、蛋白酶体抑制剂、BTK 抑制剂等治疗下的预后情况,没有评估非 WM 相关死亡情况	未考虑突变状态及细胞遗传学异常,不同风险组患者生存曲线重叠,判别能力存在不足	推导队列中高危亚组(总分 4~5 分)患者数量较少,影响该亚组风险评估精确度,仍需更多前瞻性研究验证其普适性

注:IPSS-WM:WM 国际预后评分系统;rIPSS-WM:修订的国际 WM 预后积分系统;MSS-WM:WM 改良分期系统; β_2 -MG: β_2 -微球蛋白;LDH:乳酸脱氢酶

亡,12 例发生第二恶性肿瘤(SPM),66 个月 SPM 的累积发病率为 17.7%,需重点关注。几项回顾性研究显示了相似的结果,同时发现 *MYD88* 和 *CXCR4* 突变不会影响治疗反应或 PFS。MAINTAIN 研究将 BR 诱导后缓解的患者随机分配至观察组或利妥昔单抗维持治疗组 2 年,未显示 PFS 或 OS 改善^[8]。

地塞米松、利妥昔单抗联合环磷酰胺(DRC 治疗方案)也是初治 WM 患者的一线选择。多项研究表明 DRC 治疗后的客观缓解率(ORR)为 80%,中位 PFS 为 3 年。一项回顾性研究表明,BR 方案的 ORR、PFS 和 TTNT 均优于 DRC 和 BDR 方案(硼替佐米、利妥昔单抗联合地塞米松),然而三个队列的 OS 相似^[9]。

一项针对 30 例初治 WM 患者的研究显示,BTKi 伊布替尼单药治疗的 ORR 为 100%,MRR 为 83%,所有患者 4 年 PFS 率为 76%,*MYD88*^{MUT} *CXCR4*^{WT} 患者为 92%,*MYD88*^{MUT} *CXCR4*^{MUT} 患者为 59%;房颤的发生率为 20%^[10]。新一代 BTKi 泽布替尼也显示出良好的疗效与安全性,在一项纳入 24 例初治 WM 患者的研究中,中位随访 23.5 个月,ORR 和 MRR 分别为 100% 和 87.5%,2 年 PFS 率为 91.5%^[11]。深度缓解例数随治疗持续时间延长而改善,仅有 1 例患者发生房颤;虽然在 *CXCR4*^{MUT} 和 *MYD88*^{WT} 患者中观察到高缓解率,但深度缓解例数较少。

第 65 届美国血液学会年会报告了一项伊布替尼和 BCL-2 抑制剂(BCL-2i)维奈克拉联合治疗 45 例初治 WM 患者的研究^[12]。该研究因发生严重室性心律失常事件而中止,中位治疗时间为 10.2 个月,ORR 为 100%,VGPR 率为 42%,24 个月的 PFS 率为 76%。*CXCR4* 突变患者的 VGPR 率低(29%)。

根据 *MYD88*、*CXCR4* 基因型及缓解速度的不同,初治 WM 患者会采用不同的治疗方案,见图 1。

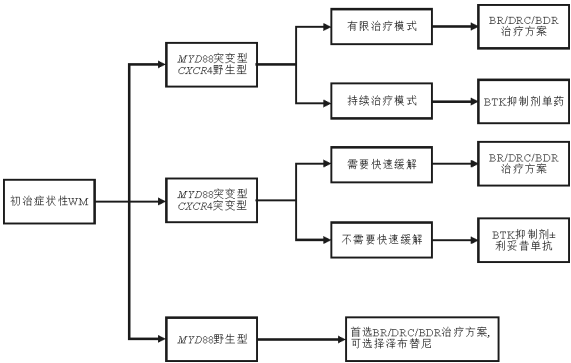


图 1 初治 WM 患者的治疗路径图

2. 复发/难治性(R/R)WM 治疗

(1) 化学免疫治疗:Arulogun 等^[13]开展了一项接受 BR 治

疗的回顾性研究,复发患者有 111 例,ORR 为 83.8%,MRR 为 73.9%,2 年和 5 年 OS/PFS 率分别为 80%/67% 和 43%/42%。Paludo 等^[14]开展的回顾性研究显示,BR 方案的 ORR、MRR、TTNT 均优于 DRC 方案。同时发现到事件终点的时间和缓解深度与 *MYD88* 突变状态无关。

(2) 基于蛋白酶体抑制剂(PI)的疗法:在一项 II 期临床研究中,苯达莫司汀、硼替佐米与利妥昔单抗联合使用治疗 R/R WM 的 ORR 为 84%,30 个月 PFS 率和 OS 率分别是 79% 和 92%^[15]。硼替佐米可以克服 *CXCR4* 突变对生存的负面影响。HOVON124 研究采用伊沙唑米、皮下利妥昔单抗和地塞米松联合治疗 59 例患者,ORR 为 71%,VGPR 率为 14%,中位随访 24 个月,PFS 率为 56%,OS 率为 88%^[16]。

(3) BTKi:在 63 例 R/R WM 患者中,中位随访 59 个月,伊布替尼单药治疗的 ORR 为 90.5%,MRR 为 79.4%^[17]。*MYD88*^{MUT} *CXCR4*^{WT} 患者的 5 年 PFS 率为 70%,*MYD88*^{MUT} *CXCR4*^{MUT} 患者为 38%,而 *MYD88*^{WT} 患者的中位 PFS 只有 0.4 年,所有患者 5 年的 OS 率为 87%。在 III 期临床随机多中心 INNOVATE 研究中,伊布替尼和利妥昔单抗联合组的 ORR、MRR、PFS 均高于安慰剂联合利妥昔单抗组^[18]。Aspen 研究将 201 例患者按 1:1 的比例随机分配到泽布替尼或伊布替尼组,中位随访 44.4 个月,两组的 VGPR 率分别为 36.3% 和 25.3%^[19]。达到主要缓解的中位反应时间和中位 PFS 在两组间比较差异无统计学意义。泽布替尼组心房颤动/扑动的发生率低于伊布替尼组(7.9% 比 23.5%)。在 *CXCR4*^{MUT} 及 *MYD88*^{WT} 患者中,泽布替尼组均观察到更好的治疗反应。阿卡替尼亦显示出高应答率及可耐受的安全性。

目前临床试验聚焦于探索以 BTKi 为基础的固定疗程联合方案,目的是最大限度地减少药物暴露、费用和长期不良反应。

(4) BCL-2i:在一项 32 例患者的 II 期临床研究中,ORR、MRR 分别为 84% 和 81%,中位 PFS 是 30 个月,*CXCR4* 突变不影响治疗反应或 PFS^[20]。不管是否暴露于 BTKi,维奈克拉对 WM 患者均具有高活性。

由于 *MYD88*、*CXCR4* 基因型及前线治疗的差异,不同治疗方案的疗效差异很大。R/R WM 患者的治疗路径见图 2。

3. 其他新型药物

(1) BCB-16673:新型 BTK 降解剂。一项 I 期临床研究显示在 R/R WM 患者中,ORR 为 90%,MRR 为 81%^[21]。在既往接受过 BTKi 治疗及 *BTK*、*MYD88*、*CXCR4* 突变的患者中均观察到应答。

(2) 替拉鲁替尼:高效、选择性的第二代 BTKi。日本一项 II 期临床研究纳入 27 例患者,MRR 为 93%,24 个月 PFS 率和

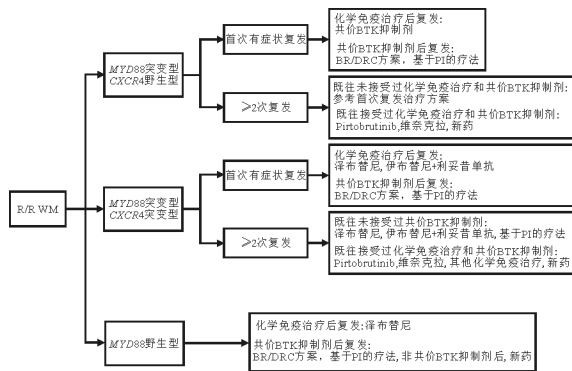


图2 R/R WM 患者的治疗路径图

OS 率分别为 92.6% 和 100%^[22]。

(3) 艾德拉尼:口服选择性 PI3K δ 抑制剂。奥妥珠单抗联合艾德拉尼治疗 R/R WM 患者, ORR 和 MRR 分别为 71.4% 和 65.3%, 中位 PFS 为 25.4 个月; TP53 突变患者生存时间显著较短, 其中 53% 患者因不良反应退出研究^[23]。

(4) 乌洛鲁单抗:一项 I 期临床研究中, CXCR4 拮抗剂联合伊布替尼治疗 13 例 CXCR4^{MUT} WM 患者, MRR 和 VGPR 率分别为 100% 和 33%, 2 年 PFS 率为 90%, 显示出令人鼓舞的结果^[24]。

四、总结与展望

WM 是一种少见的惰性成熟 B 细胞淋巴瘤。目前研究结果表明化学免疫治疗、基于 PI 的疗法、BTKi、BCL-2i 等方案显示了较好的生存获益, 基于 MYD88 和 CXCR4 突变状态不同的患者治疗方案可能不同。目前 WM 一线治疗仍缺乏统一的金标准。尽管 WM 诊疗取得了显著进展, 临床实践中仍面临诸多挑战。首先, 二代测序或 PCR 检测 MYD88 及 CXCR4 突变在我国尚未全面普及, 限制了风险分层与精准治疗策略的广泛实施; 其次, 许多新型靶向药物在国内的可及性仍较低, 影响了一线及复发患者的最佳治疗选择。未来应致力于推动分子检测标准化、扩大新药可及性并开展更多针对我国人群的临床研究, 以实现 WM 的个体化与规范化诊疗。

参考文献

- Castillo JJ, Advani RH, Branagan AR, et al. Consensus treatment recommendations from the tenth International Workshop for Waldenström Macroglobulinaemia[J]. Lancet Haematol, 2020, 7(11): e827-e837.
- Yin X, Chen L, Fan F, et al. Trends in Incidence and Mortality of Waldenström Macroglobulinemia; A Population-Based Study[J]. Front Oncol, 2020, 10: 1712.
- Moreno DF, López-Guerra M, Paz S, et al. Prognostic impact of MYD88 and CXCR4 mutations assessed by droplet digital polymerase chain reaction in IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance and smouldering Waldenström macroglobulinaemia[J]. Br J Haematol, 2023, 200(2): 187-196.
- Zanwar S, Kapoor P. Diagnosis and Risk Stratification in Waldenström Macroglobulinemia[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2024, 22(7): e247024.
- Chen J, Jia MN, Cai H, et al. Serum CXCL13 level is related to treatment response and predicts disease prognosis in Waldenström macroglobulinemia[J]. Ann Hematol, 2024, 103(9): 3667-3675.
- Pan Q, Cao X, Luo Y, et al. Baseline 18 F-FDG PET/CT May Portend the Prognosis of Patients With Waldenström Macroglobulinemia/Lymphoplasmacytic Lymphoma After First-Line Treatment[J]. Clin Nucl

Med, 2022, 47(11): 954-960.

- Laribi K, Poulain S, Willems L, et al. Long-term results of Waldenström macroglobulinaemia treatment by bendamustine and rituximab: A study on behalf of the French Innovative Leukemia Organization (FILO)[J]. Br J Haematol, 2024, 204(6): 2233-2236.
- Rummel MJ, Lerchenmüller C, Hensel M, et al. Two Years Rituximab Maintenance Vs. Observation after First Line Treatment with Bendamustine Plus Rituximab (B-R) in Patients with Waldenström's Macroglobulinemia (MW): Results of a Prospective, Randomized, Multicenter Phase 3 Study (the StiL NHL7-2008 MAINTAIN trial)[J]. Blood, 2019, 134(Supplement 1): 343-343.
- Abeykoon JP, Zanwar S, Ansell SM, et al. Assessment of fixed-duration therapies for treatment-naïve Waldenström macroglobulinemia[J]. Am J Hematol, 2021, 96(8): 945-953.
- Castillo JJ, Meid K, Gustine JN, et al. Long-term follow-up of ibrutinib monotherapy in treatment-naïve patients with Waldenström macroglobulinemia[J]. Leukemia, 2022, 36(2): 532-539.
- Trotman J, Opat S, Gottlieb D, et al. Zanubrutinib for the treatment of patients with Waldenström macroglobulinemia; 3 years of follow-up. Blood. 2020; 136(18): 2027-2037[J]. Blood, 2021, 137(8): 1131.
- Castillo JJ, Sarosiek SR, Branagan AR, et al. Ibrutinib and Venetoclax in Symptomatic, Treatment-Naïve Patients with Waldenström Macroglobulinemia[J]. Blood, 2023, 142(Supplement 1): 1661.
- Arulogun SO, Brian D, Goradia H, Bendamustine plus rituximab for the treatment of Waldenström Macroglobulinemia; Patient outcomes and impact of bendamustine dosing[J]. Am J Hematol, 2023, 98(5): 750-759.
- Paludo J, Abeykoon JP, Shreders A, et al. Bendamustine and rituximab (BR) versus dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide (DRC) in patients with Waldenström macroglobulinemia[J]. Ann Hematol, 2018, 97(8): 1417-1425.
- Benevolo G, Drandi D, Villivà N, et al. Efficacy and safety of bendamustine, rituximab and bortezomib treatment in relapsed/refractory Waldenström Macroglobulinaemia; results of phase 2 single-arm FIL-BRB trial[J]. Br J Haematol, 2025, 206(2): 556-564.
- Kersten MJ, Amaador K, Minnema MC, et al. Combining Ixazomib With Subcutaneous Rituximab and Dexamethasone in Relapsed or Refractory Waldenström's Macroglobulinemia; Final Analysis of the Phase I/II HOVON124/ECWM-R2 Study[J]. J Clin Oncol, 2022, 40(1): 40-51.
- Treon SP, Meid K, Gustine J, et al. Long-Term Follow-Up of Ibrutinib Monotherapy in Symptomatic, Previously Treated Patients With Waldenström Macroglobulinemia[J]. J Clin Oncol, 2021, 39(6): 565-575.
- Buske C, Tedeschi A, Trotman J, et al. Ibrutinib Plus Rituximab Versus Placebo Plus Rituximab for Waldenström's Macroglobulinemia; Final Analysis From the Randomized Phase III iNOVATE Study[J]. J Clin Oncol, 2022, 40(1): 52-62.
- Dimopoulos MA, Opat S, D'Sa S, et al. Zanubrutinib Versus Ibrutinib in Symptomatic Waldenström Macroglobulinemia; Final Analysis From the Randomized Phase III ASPEN Study[J]. J Clin Oncol, 2023, 41(33): 5099-5106.
- Castillo JJ, Allan JN, Siddiqi T, et al. Venetoclax in Previously Treated Waldenström Macroglobulinemia[J]. J Clin Oncol, 2022, 40(1): 63-71.
- Seymour JF, Tam CS, Cheah CY, et al. Preliminary Efficacy and Safety of the Bruton Tyrosine Kinase Degradable BGB-16673 in Patients with Relapsed or Refractory Waldenström Macroglobulinemia; Results from the Phase 1 CaDAnCe-101 Study[J]. Blood, 2024, 144(Supplement 1): 860-860.
- Sekiguchi N, Rai S, Munakata W, et al. Two-year outcomes of tirabrutinib monotherapy in Waldenström's macroglobulinemia[J]. Cancer Sci, 2022, 113(6): 2085-2096.
- Tomowiak C, Poulain S, Herbaux C, et al. Obinutuzumab and idelalisib in symptomatic patients with relapsed/refractory Waldenström macroglobulinemia[J]. Blood Adv, 2021, 5(9): 2438-2446.
- Treon SP, Meid K, Hunter ZR, et al. Phase 1 study of ibrutinib and the CXCR4 antagonist ulocuplumb in CXCR4-mutated Waldenström macroglobulinemia[J]. Blood, 2021, 138(17): 1535-1539.

(收稿日期: 2025-07-04)

(本文编辑: 余晓曼)