

华氏巨球蛋白血症 (WM) 是一种罕见的惰性淋巴瘤，常确诊于老年人。该疾病的中位诊断年龄约为 73 岁。年轻 WM 患者人数较少，属于该恶性肿瘤的一种患者亚群。

诊断时，不到 10% 的 WM 患者年龄低于 50 岁，25% 的患者年龄低于 60 岁。因此，他们在文献和临床研究中的代表性通常不足。与老年患者相比，年轻患者的器官和功能储备通常较好，或者说在经受压力冲击后，成功恢复至原先生理状态的能力较强，所以年轻患者对治疗的耐受性更好。由于老年患者合并症患病率较高或容易罹患其他健康疾病，且不能耐受更积极的治疗方案，因此，年轻 WM 患者的病情和治疗疗程与老年患者的病情和治疗疗程存在差异。

此外，专门评估年轻 WM 患者情况的研究较为匮乏，大多数可用数据均出现于布鲁顿氏酪氨酸激酶 (BTK) 抑制剂广泛使用之前，因此，从当前治疗可得出结论仍存在些许限制。

本说明资料总结了当前年轻 WM 患者的数据及其他相关信息。在大多数研究中，年轻 WM 患者的年龄界限是 50 岁，尽管该定义有些武断(Nelson et al. 2013; Kyle et al. 2012)。本说明资料将沿用这一定义，但另为指定除外。

WM 流行病学资料

- WM 是一种罕见的疾病，每年每百万人群仅出现约 3 例；每年美国新诊断患者为 1400 例。
- 约 60% 的患者为男性。
- 与其他种族相比，WM 较常见于高加索人种中。具体而言，该病不常见于黑色人种和墨西哥人或来自墨西哥家庭的个人。黑色人种的患病率约为 5%。
- 尽管患病绝对风险仍然较低，但 WM 患者一级亲属罹患 WM 的几率会高于预期。一个大型数据库显示，WM 患者一级亲属的确诊率比普通人群高 15.8 倍。

年轻 WM 患者的临床表现

- 一项针对年轻 WM (55 岁以下) 患者的研究显示，大多数患者 (70%) 无症状表现。(Varettoni et al. 2020)
- 但诊断时无症状的年轻 WM 患者出现淋巴结肿大 (淋巴结病)、脾肿大 (脾大)、高粘血症症状 (血液浓度增加) 和血清 IgM 水平升高的几率高于老年患者。这可能是由于年轻患者具有较好的器官和功能储备，能在疾病早期更好地补偿生理压力，而疾病后期则可能会出现更严重的症状。(Piccirillo et al. 2008)
- 在无症状 WM 患者比例、从确诊到开始接受一线治疗的中位时间和治疗开始时根据年龄调整的华氏巨球蛋白血症国际预后评分系统得分 (IPSSWM 得分) 等方面，老年 (65 岁以上) WM 患者和年轻 (50 岁以下) WM 患者间差异无显著性。(Chohan et al. 2023)IPSSWM 是

用于评估 WM 患者生存概率的预后判断工具，该系统纳入多个临床和实验室指标，例如年龄、血红蛋白水平、血小板计数、 $\beta 2$ 微球蛋白水平和血清单克隆免疫球蛋白水平。(Morel et al. 2009)

- 在有家族史记录的患者中，年轻（50 岁以下）患者罹患家族性 WM 的几率为 13%，老年（65 岁以上）患者的发病率为 9%，两者数据无明显差异性。(Chohan et al. 2023)
- 采用改良版 IPSSWM 评分评估疾病严重程度/风险，大多数患者 (92%) 的死亡风险低或极低，但一小部分患者 (8%) 存在中度风险。(Varettoni et al. 2020)改良版 IPSSWM 评分纳入年龄、 $\beta 2$ 微球蛋白、血清乳酸脱氢酶 (LDH) 和白蛋白水平。(Kastritis et al. 2019)
- 年轻患者中 MYD88 L265P 突变 (90%) 和 CXCR4 突变 (44%) 的患病率与该疾病预期患病率相似，且与老年患者间不存在差异。(Babwah et al. 2019; Chohan et al. 2023)

年轻 WM 患者的预后情况

- 总体而言，目前评估年轻 WM 患者结局的研究十分匮乏，且由于现有数据纳入了无症状 WM 患者，可能高估了患者生存率，所以此类数据并不明确。(Pophali et al. 2019)
- 年轻 WM 患者的预期生存时间要比老年患者长得多。一项针对需要治疗的无症状 WM 患者的研究显示，接受一线治疗十年后，45 岁以下患者的生存率为 86%，50 岁以下患者的生存率为 74%，而老年（65 岁以上）患者的生存率仅为 31%。总体而言，年轻 WM 患者接受化学免疫治疗方案后预后极好（本研究中不到 2% 患者接受了 BTK 抑制剂治疗）。(Babwah et al. 2019) (Chohan et al. 2023)
- 年轻 WM 患者（50 岁以下）的总生存期 (OS) 明显长于老年患者（65 岁以上），这可能是由于年轻患者具有较好的功能储备且合并症患病率较低。(Piccirillo et al. 2008)然而，老年 WM 组中仅半数死亡与 WM 相关，而年轻患者中 90% 的死亡与 WM 相关。(Chohan et al. 2023)

年轻 WM 患者的初始治疗

- 绝大多数年轻 WM 患者（45 岁以下）在确诊时无需治疗，但从确诊到接受初始治疗的中位时间是 2.5 年。(Babwah et al. 2019)

针对年轻 WM 患者的特殊治疗考量

- 尽管结局可能有所差异，但适用于年轻患者的最佳治疗策略尚不明确。

- 对于预期寿命较长的年轻患者，考量长期治疗策略时，应尽量延长无治疗间隔时间，同时尽量降低治疗引起的持续性或后期副作用的风险，这一点至关重要。实现上述目的最简单的方式就是确保仅在绝对必要时给予治疗（尽可能延长治疗间隔时间/推迟治疗时间）。年轻 WM 患者的疾病管理是一场马拉松，而非短距离冲刺。
- 治疗达到的反应深度似乎与提高生存率相关。(Perera et al. 2021)而老年患者合并症患病率较高，可能无法耐受更积极的治疗（与更深层反应率较高相关），而年轻患者可能从中获益最多。目前尚无探索该治疗方法的研究。年轻患者应与医生密切合作，共同确定最适合自身的治疗策略。
- 年轻患者更适合采用自体干细胞移植，且不应将该疗法自动排除在外。相关准备工作也很重要，应在疾病早期治疗计划中纳入干细胞采集。随着新型疗法和更佳疗法的出现，干细胞移植可能不在治疗考虑范围内，但最好提前采集干细胞，做好相关准备，避免需要时无可用方案。
- 对于这一罕见病特殊群体，年轻 WM 患者进行疾病管理时应考虑专家的建议。

与 WM 共存

- 作为一名 WM 患者就意味着需要与该疾病共存。与老年患者相比，年轻 WM 患者在确诊时往往有不同的生活优先事项，包括工作和职业生涯、家庭需求、需要照顾年幼的孩子/年长的亲属、财务状况较不稳定等等。
- 每位患者的心理社会状况都是独一无二且不应被忽视的。可能担心 WM 诊断对患者和家庭有何影响。所有害怕和担心都属于正常现象。
- 如果您是年轻患者，请咨询您的医疗保健团队成员，他们将协助您应对恐惧心理，并在需要时为您提供支持。如果您在确诊 WM 后情绪上不堪重负，请告知您的医生。他或她可能帮您联系支持服务并针对特定问题为您提供治疗选择或将您转介至心理健康专业人士。
- 除您的医疗保健团队外，还有许多能够提供资源和连接其他罹患相同疾病患者的支持团体和组织，例如国际华氏巨球蛋白血症基金会 (IWMF)、白血病和淋巴瘤协会 (LLS)、美国癌症协会和美国国立综合癌症网络 (NCCN®)。
- 与 WM 共存，遵循以下几点很重要：
 - 经常运动 - 研究表明，经常运动的人比一天中大部分时间躺在床上或坐在轮椅上的人治疗效果更好。一项针对淋巴瘤患者的研究表明，每周运动时间在 150 分钟以上的患者，治疗效果更好且寿命更长。任何运动，哪怕只运动五分钟，也好过于不运动。
 - 均衡饮食 - 健康饮食（每天至少食用 5 份水果和蔬菜）有利于保持体重，储存能量。血液中 IgM 蛋白质水平不受饮食中摄入蛋白的影响。因此，无需在饮食中限制蛋白质的摄入。目前尚不清楚特定饮食是否会降低淋巴瘤进展或对治疗无反应的风险。

- 充分休息 - 保持良好的夜间睡眠，可通过活动间休息或小憩避免白日劳累。大多数成人的每晚睡眠时间应在七至九小时之间。
- 找到“新常态” - 确诊 WM 后，您可能觉得生活已经发生了变化并出现焦虑、抑郁、易怒和内疚感等情绪，这都属于正常现象。作为一种应对癌症确诊的方式，分享自己的感受十分重要。多数情况下，患者发现与亲属、朋友或其他罹患相同疾病的病友沟通是很有帮助的。同样，与您的医疗保健团队分享也是十分重要的，尤其是在您觉得情绪不堪重负的时候。联系 IWMMF 了解关于加入年轻 WM 患者 IWMMF 支持小组的更多信息。

参考文献

- Babwah, A., J. Gustine, K. Meid, T. Dubeau, L. Xu, G. Yang, Z. R. Hunter, S. P. Treon, and J. J. Castillo. 2019. 'Long survival in patients with Waldenstrom macroglobulinaemia diagnosed at a young age', *Br J Haematol*, 185: 799-802.
- Castillo, J. J., A. J. Olszewski, S. Kanan, K. Meid, Z. R. Hunter, and S. P. Treon. 2015. 'Overall survival and competing risks of death in patients with Waldenstrom macroglobulinaemia: an analysis of the Surveillance, Epidemiology and End Results database', *Br J Haematol*, 169: 81-9.
- Chohan, K. L., J. Paludo, N. Vallumsetla, D. Larson, R. L. King, R. He, W. Gonsalves, D. Inwards, T. E. Witzig, A. Swaika, T. Jain, N. Leung, S. Ailawadhi, C. B. Reeder, M. Q. Lacy, S. V. Rajkumar, S. Kumar, R. A. Kyle, M. A. Gertz, S. M. Ansell, and P. Kapoor. 2023. 'Survival trends in young patients with Waldenstrom macroglobulinemia: Over five decades of experience', *Am J Hematol*, 98: 432-39.
- Kastiris, E., P. Morel, A. Duhamel, M. Gavriatopoulou, M. C. Kyrtsonis, E. Durot, A. Symeonidis, K. Laribi, E. Hatjiharissi, L. Ysebaert, A. Vassou, N. Giannakoulas, G. Merlini, P. Repousis, M. Varettoni, E. Michalis, B. Hivert, M. Michail, E. Katodritou, E. Terpos, V. Leblond, and M. A. Dimopoulos. 2019. 'A revised international prognostic score system for Waldenstrom's macroglobulinemia', *Leukemia*, 33: 2654-61.
- Kyle, R. A., J. T. Benson, D. R. Larson, T. M. Therneau, A. Dispenzieri, S. Kumar, L. J. Melton, and S. V. Rajkumar. 2012. 'Progression in smoldering Waldenstrom macroglobulinemia: long-term results', *Blood*, 119: 4462-66.
- Morel, P., A. Duhamel, P. Gobbi, M. A. Dimopoulos, M. V. Dhodapkar, J. McCoy, J. Crowley, E. M. Ocio, R. Garcia-Sanz, S. P. Treon, V. Leblond, R. A. Kyle, B. Barlogie, and G. Merlini. 2009. 'International prognostic scoring system for Waldenstrom macroglobulinemia', *Blood*, 113: 4163-70.
- Nelson, Sydney, Lawrence H. Boise, Jonathan L. Kaufman, Leonard T Heffner, Nishi N Shah, Mary Jo Lechowicz, Sagar Lonial, and Ajay K. Nooka. 2013. *Changing Epidemiology and Improved*

Survival In Patients With Waldenstrom Macroglobulinemia: Review Of Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Data.

- Perera, Nirosha D., Jithma P. Abeykoon, Jorge J. Castillo, Joshua Gustine, Marzia Varettoni, Alessandra Tedeschi, Chiara Cavalloni, Anna Maria Frustaci, Matthew J. Maurer, Prashant Kapoor, Thomas Matthew Habermann, Thomas E. Witzig, Robert A. Kyle, Morie A. Gertz, Steven P. Treon, Stephen M. Ansell, and Jonas Paludo. 2021. 'Prognostic impact of depth of response in Waldenström macroglobulinemia patients treated with fixed duration chemoimmunotherapy', *Journal of Clinical Oncology*, 39: 8049-49.
- Piccirillo, J. F., A. Vlahiotis, L. B. Barrett, K. L. Flood, E. L. Spitznagel, and E. W. Steyerberg. 2008. 'The changing prevalence of comorbidity across the age spectrum', *Crit Rev Oncol Hematol*, 67: 124-32.
- Pophali, P. A., A. Bartley, P. Kapoor, W. I. Gonsalves, A. A. Ashrani, A. L. Marshall, M. A. Siddiqui, R. A. Kyle, and R. S. Go. 2019. 'Prevalence and survival of smouldering Waldenstrom macroglobulinaemia in the United States', *Br J Haematol*, 184: 1014-17.
- Varettoni, M., A. Ferrari, A. M. Frustaci, V. V. Ferretti, R. Rizzi, M. Motta, F. Piazza, M. Merli, G. Benevolo, C. Visco, L. Laurenti, S. Ferrero, M. Gentile, V. Del Fabro, A. Abbadessa, C. Klersy, P. Musto, N. Fabbri, M. Deodato, I. Dogliotti, C. Greco, A. Corbingi, S. Luminari, and L. Arcaini. 2020. 'Younger patients with Waldenstrom Macroglobulinemia exhibit low risk profile and excellent outcomes in the era of immunotherapy and targeted therapies', *Am J Hematol*, 95: 1473-78.
- Wang, H., Y. Chen, F. Li, K. Delasalle, J. Wang, R. Alexanian, L. Kwak, L. Rustveld, X. L. Du, and M. Wang. 2012. 'Temporal and geographic variations of Waldenstrom macroglobulinemia incidence: a large population-based study', *Cancer*, 118: 3793-800.
- Yin, X., L. Chen, F. Fan, H. Yan, Y. Zhang, Z. Huang, C. Sun, and Y. Hu. 2020. 'Trends in Incidence and Mortality of Waldenstrom Macroglobulinemia: A Population-Based Study', *Front Oncol*, 10: 1712.

致谢

IWMMF 感谢位于明尼苏达州罗切斯特的妙佑医疗国际（原美国梅奥诊所）医学助理教授、肿瘤学助理教授兼淋巴瘤、细胞治疗及干细胞移植疾病组成员 **Jonas Paludo** 教授，他与 IWMMF 国际年轻 WM 患者支持小组及 IWMMF 办公室信息与支持经理 **Michelle Postek** 共同以第一作者的身份撰写此 IWMMF 说明资料。

IWMMF 还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®) 对此处发表的关于 WM 知识的重大贡献。

关于 IWMMF

国际华氏巨球蛋白血症基金会 (IWMMF) 是由患者出资、志愿者领导的非营利 501(c)(3) 组织，并且肩负着重要愿景：“让世界没有 WM（华氏巨球蛋白血症）”和使命：“在改善患者预后和致力研究治愈疗法的同时，给予每一位华氏巨球蛋白血症 (WM) 病友支持和教育。”

更多有关华氏巨球蛋白血症的信息，以及 IWMMF 及其附属组织提供的服务和支持，可以在我们的网站 www.iwmmf.com 中找到。

IWMMF 依靠捐款来持续完成其使命，我们欢迎您的支持。基金会业务办事处位于 6144 Clark Center, Ave., Sarasota, FL 34238。您可通过致电 941-927-4963、传真 941-927-4467 或发送电子邮件到 info@iwmmf.com 联系办事处。

本文中提供的信息仅用于教育用途。其并不意味着可以替代专业医疗建议。患者若使用文中所提供的信息，应向拥有华氏巨球蛋白血症治疗经验的医生进行完整咨询，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© 国际华氏巨球蛋白血症基金会

2023 年 6 月

本说明资料得到了 AbbVie 旗下公司 *Pharmacyclics* 和 *Janssen Biotech, Inc.* 的支持。

