

華氏巨球蛋白血症 (Waldenstrom's macroglobulinemia, WM) 是一種罕見的惰性淋巴瘤，確診者通常為較年長的患者，確診年齡中位數約為 73 歲。WM 年輕患者在這種惡性腫瘤患者群體中佔比較小。

不到 10% 的 WM 確診患者低於 50 歲，25% 的確診患者低於 60 歲；因此，這些患者在文獻和臨床試驗中一直沒有充足的代表性。相較於年長患者，較年輕的患者通常有較高的器官與功能保留率，或是較能夠在歷經幾段壓力期後，恢復原有的心理狀態，所以更能忍受治療。因此，年輕患者的 WM 病程和治療流程也就不同於年長患者，年長患者有較高的合併症發生率、或較高的其他健康狀況發生率，以及無法容忍更積極的治療方式。

除了缺乏針對 WM 年輕患者所做的研究之外，大部分現有的資料都是在廣泛使用布魯頓氏酪胺酸激酶 (BTK) 免疫抑制劑之前的資料，因此難以在現行的治療方式中做出定論。

在本說明資料中，我們總結了與 WM 年輕患者相關的最新資料與相關資訊。在大多數研究中，界定年輕 WM 患者的年齡界限為 50 歲，雖然這只是獨斷的定義。(Nelson et al. 2013; Kyle et al. 2012)。除非另外註明，否則我們將在此說明資料中使用上述定義。

WM 流行病學

- WM 是一種罕見的疾病，每一百萬人中每年大約會出現 3 人確診，美國每年新確診的患者為 1,400 人。
- 大約 60% 的患者為男性。
- 相較於其他族群，WM 在高加索人種中更為常見。WM 在黑人族群和墨西哥族裔中並不常見，大約只佔了 5% 的病例。
- WM 患者第一級家庭成員罹患 WM 的機率高於預期水準，但絕對風險仍然很低。在某個大規模的資料庫中，第一級親屬的 WM 確診率是一般族群的 15.8 倍。

年輕 WM 患者的臨床表現

- 在一份針對年輕 WM 患者 (55 歲以下) 的研究中，大多數患者 (70%) 的臨床表現為無症狀。(Varettoni et al. 2020)
- 不過，相較於年長患者，確診當時有症狀的年輕 WM 患者有較高的比率表現出淋巴結腫大 (淋巴結病)、脾腫大、高血清黏稠症狀 (血液變濃稠) 及血清 IgM 濃度變高。雖然年輕患者有較高的器官及功能保留率，更能夠因應初期疾病的生理壓力，但是在後期會表現出更多晚期特性。(Piccirillo et al. 2008)

- 在開始進行治療時，年長 WM 患者 (65 歲以上) 及年輕 WM 患者 (50 歲以下) 屬於潛伏性 (無症狀) WM 的比率、從確診到開始進行第一線治療的中位數時間及經年齡調整華氏巨球蛋白血症國際預後評分 (IPSSWM 分數) 均類似。(Chohan et al. 2023) IPSSWM 是用於評估 WM 患者存活率的預後工具，其將多個臨床及實驗室因素納入考量，包括年齡、血紅素量、血小板計數、 β -2 微球蛋白濃度及血清 M 蛋白濃度。(Morel et al. 2009)
- 在有家族病史記錄的患者中，年輕 (50 歲以下) WM 患者家族性 WM 的發病率為 13%，而年長 (65 歲上) 患者的發病率為 9%，兩者在統計學上的意義類似。(Chohan et al. 2023)
- 以修訂版 IPSSWM 評分評估疾病嚴重度/風險時，大多數年輕患者的死亡風險極低或較低 (92%)，小部分屬於中度風險 (8%)。(Varettoni et al. 2020) 修訂版 IPSSWM 將年齡、 β -2 微球蛋白、LDH 及白蛋白濃度納入考量。(Kastritis et al. 2019)
- 年輕患者的 MYD88 L265P 突變 (90%) 及 CXCR4 突變 (44%) 盛行率與本疾病的預測盛行率類似，且相較於年長患者並無差異。(Babwah et al. 2019; Chohan et al. 2023)

年輕 WM 患者預後

- 整體來說，極少有評估年輕 WM 患者族群預後的研究，且由於納入潛伏性 WM 患者造成存活率潛在高估，而導致現有的資料不夠確切。(Pophali et al. 2019)
- 年輕 WM 患者的預估存活時間明顯比年長患者長。一份針對需要治療的有症狀 WM 患者所做的研究顯示，接受第一線治療後 10 年，有 86% 的 45 歲以下患者及 74% 的 50 歲以下患者存活下來，而年長患者 (65 歲以上) 的存活率只有 31%。整體而言，年輕 WM 患者在接受化學免疫療法後，有極佳的預後 (本研究中不到 2% 的患者接受 BTK 免疫抑制劑治療)。(Babwah et al. 2019) (Chohan et al. 2023)
- 相較於年長患者 (65 歲以上)，年輕 WM 患者 (50 歲以下) 的整體存活時間 (OS) 明顯較長，與功能保留率較佳及合併症發生率較低的研究結果類似。(Piccirillo et al. 2008) 不過，雖然年長 WM 患者中只有半數的死亡個案與 WM 有關，但是在年輕患者中，卻有超過 90% 的死亡個案與 WM 相關。(Chohan et al. 2023)

年輕 WM 患者開始治療的時機

- 大多數的年輕 WM 患者 (45 歲以下) 並不需要在確診時立即接受治療，但需要在確診後 2.5 年 (中位數) 時開始治療。(Babwah et al. 2019)

年輕 WM 患者的特殊治療考量

- 雖然結果有所不同，但年輕患者的最佳治療策略仍無明確定義。
- 對於預期壽命較長的年輕患者來說，審慎考慮長期治療策略至關重要，如此方能將無需治療期延伸到最長，同時儘可能縮短治療的持續時間或晚期副作用的風險降至最低。達到這些目標有一種最簡單的方法：確保只在有絕對必要的時間給予治療 (儘可能拉長治療間隔/延遲治療時間)。年輕 WM 患者的病況管理就像是一場馬拉松，而非短跑。
- 治療達到的反應深度似乎與更佳的存活率有關。(Perera et al. 2021)雖然合併症發生率較高的年長患者可能無法忍受更積極的療法 (與較高的更深層反應率有關)，年輕患者則可能從更積極的療法獲得最大的益處。目前還沒有任何探究此方法的研究，年輕患者應與醫師密切合作，共同擬定出最適合自己的治療策略。
- 年輕患者比較可能成為自體幹細胞移植的候選患者，不應自動將此治療排除在外。準備工作非常重要，且應在病程初期將幹細胞收集列入治療計劃。現在有更新、效果更好的療法，所以幹細胞移植不再是那麼重要的選項，但最好還是做好幹細胞收集的準備工作，以備不時之需。
- 年輕 WM 患者是相當獨特的罕病患者族群，務必針對病況管控尋求專家意見。

與 WM 共存

- 身為 WM 患者意味著必須與這種疾病共存。年輕 WM 患者在確診時對生活設定的優先順序與年長患者較為不同，包括工作與職涯、家庭需求及需要照顧的幼童/長輩、較不穩定的經濟狀況等等。
- 每個患者都有不應忽視的獨特心理狀況。患者可能會擔心確診 WM 會對自己和家人造成影響。這些害怕和擔憂都是正常的。
- 若您是年輕患者，向醫療保健團隊的成員諮詢可能有助您因應害怕的情緒，他們也能為您酌情提供其他支援。若您在確診 WM 後情緒崩潰，請告知您的醫師。醫生會將您轉介給支援服務，可能也會為您提供針對特定疑慮的治療選擇，或是將您轉診給心理健康專家。
- 除了醫療保健團隊之外，您還可向其他支援團隊與組織求助，如國際華氏巨球蛋白血症基金會 (International Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation, IWMF)、白血病與淋巴瘤學會 (Leukemia & Lymphoma Society, LLS)、美國癌症學會 (American Cancer Society) 及美國國家癌症資訊網 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN®)，這些機構為其他面臨相同困境的患者提供資源及轉介服務。
- 為了與 WM 共存，請務必：

- 多活動 - 研究指出，經常活動的人表現得要比經常臥床或坐在椅子上的人來得好。在一項針對淋巴瘤患者所做的研究中，每週至少運動 150 分鐘的患者對治療效果反應較好，存活時間也較長。只要有運動，哪怕只有 5 分鐘，也好過動也不動。
- 飲食均衡 - 維持每天至少五份蔬果的健康飲食習慣，可幫助您維持體重及活力充沛。體內 IgM 蛋白的數量不受飲食中蛋白質含量的影響。不需要限制飲食中的蛋白質攝取量。我們目前還無法確知某種飲食習慣是否能降低淋巴瘤病情惡化或對治療無反應的風險。
- 充分休息 - 晚上睡飽睡好，白天在工作之間的空檔休息或小睡，避免過度勞累。大多數成人需要 7 到 9 個小時的夜間睡眠。
- 找到「新的日常」 - 確診 WM 後，您可能會覺得自己的人生不一樣了，出現像是焦慮、憂鬱、生氣和罪惡感的情緒都是正常的。務必說出自己的感受，來調適確診癌症的心情。患者通常會覺得與親友或面臨相同挑戰的其他患者分享自己的感受很有幫助。與您的醫療保健團隊分享自己的感受也同樣重要，尤其是這些感覺讓您無法承受時。有專門為年輕 WM 患者成立的 IWMF 支援團體；如需加入此團體的詳細資訊，請洽 IWMF。

參考文獻

- 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.
- Kastritis, 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.

致謝

IWMMF 感謝醫學與腫瘤學助理教授暨梅約診所 (Rochester, MN) 淋巴瘤、細胞治療與幹細胞移植疾病團隊成員 Jonas Paludo 博士和 IWMMF 國際年輕 WM 患者支援團隊及 IWMMF 辦事處資訊與支援部經理 Michelle Postek 合作編著本 IWMMF 說明資料。

IWMMF 也感謝華氏巨球蛋白血症國際研討會 (IWWW) 和美國國家癌症資訊網 (NCCN®) 對已公開的 WM 相關知識的重大貢獻。

關於 IWMMF

國際華氏巨球蛋白血症基金會 (IWMMF, International Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation) 是由患者創立、志願者主導的非營利 501(c)(3) 組織，其重大願景是「沒有 WM 的世界」，其使命是「支援並教育罹患 WM 的所有人，以改善患者治療成果並推動治療研究。」

欲瞭解更多有關華氏巨球蛋白血症的資訊，以及 IWMMF 及其附屬組織提供的服務和支援，請造訪我們的網站：www.iwmmf.com。

IWMMF 依靠捐款延續其使命，我們歡迎您的支援。基金會營運辦事處設於 6144 Clark Center Ave., Sarasota, FL 34238。您可致電 +1 941-927-4963，傳真 +1 941-927-4467，或寄電子郵件到 info@iwmmf.com 與辦事處聯絡。

本文載有的資訊僅供教育用途使用，這些資訊的用意並非取代專業醫療建議。患者若使用文中提供的資訊，應與擁有 WM 治療經驗的醫師進行完整的諮商，並接受其醫療照護。我們不鼓勵患者在未告知自己專科醫師的情況下，使用本文載有的任何資訊。

版權所有© 國際華氏巨球蛋白血症基金會

2023 年 6 月

本說明資料獲得 AbbVie 旗下公司 *Pharmacyclics* 以及 *Janssen Biotech, Inc.* 提供的支援。

