

淋巴浆细胞淋巴瘤/华氏巨球蛋白血症诊断 与治疗中国指南(2022年版)

中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会 中华医学会血液学分会 中国华氏巨球蛋白血症
工作组

通信作者:邱录贵,中国医学科学院血液病医院(中国医学科学院血液学研究所),实验
血液学国家重点实验室,国家血液系统疾病临床医学研究中心,细胞生态海河实验室,
天津 300020, Email: qulug@ihcams.ac.cn; 周道斌,中国医学科学院北京协和医学院北
京协和医院,北京 100730, Email: zhoudb@pumch.cn; 李建勇,南京医科大学第一附属
医院、江苏省人民医院血液科,南京 210029, Email: lijianyonglm@126.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2022.08.002

Chinese guideline for diagnosis and treatment of lymphoplasmacytic lymphoma/ Waldenström macroglobulinemia (2022)

Hematology Oncology Committee of China Anti-Cancer Association, Chinese Society of
Hematology, Chinese Medical Association, Chinese Working Group of Waldenström
Macroglobulinemia

Corresponding author: Qiu Lugui, State Key Laboratory of Experimental Hematology,
National Clinical Research Center for Blood Diseases, Haihe Laboratory of Cell
Ecosystem, Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital, Chinese Academy of
Medical Sciences & Peking Union Medical College, Tianjin 300020, China, Email:
qulug@ihcams.ac.cn; Zhou Daobin, Department of Hematology, Peking Union Medical
College Hospital, Beijing 100730, China, Email: zhoudb@pumch.cn; Li Jianyong,
Department of Hematology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University,
Jiangsu Province Hospital, Nanjing 210029, China, Email: lijianyonglm@126.com

淋巴浆细胞淋巴瘤/华氏巨球蛋白血症(lymphoplasmacytic lymphoma/ Waldenström macroglobulinemia, LPL/WM)是一种少见的惰性成熟B细胞淋巴瘤,在非霍奇金淋巴瘤中所占比例<2%。自《淋巴浆细胞淋巴瘤/华氏巨球蛋白血症诊断与治疗中国专家共识(2016年版)》^[1]发布以来,我国医务工作者对该病的认识逐渐提高。近年来,LPL/WM发病机制、诊断和治疗均取得较大进展,为进一步促进我国LPL/WM规范化诊疗,提高我国LPL/WM患者疗效,经国内相关专家讨论,制定本指南。

一、定义

LPL是由小B淋巴细胞、浆样淋巴细胞和浆细胞组成的淋巴瘤,常常侵犯骨髓,也可侵犯淋巴结和脾脏,并且不符合其他可能伴浆细胞分化的小B细胞淋巴瘤诊断标准^[2-3]。LPL侵犯骨髓同时伴有

血清单克隆性IgM丙种球蛋白时诊断为WM。90%~95%的LPL为WM,仅小部分LPL患者分泌单克隆性IgA、IgG成分或不分泌单克隆性免疫球蛋白,诊断为非WM型LPL。由于非WM型LPL所占比例低,相关研究较少,治疗部分仅探讨WM的治疗,非WM型LPL的治疗参照WM进行。

二、诊断、分期、预后和鉴别诊断

(一)WM诊断标准^[2]

1. 血清中检测到单克隆性IgM(不论数量)。
2. 骨髓中浆细胞样或浆细胞分化的小淋巴细胞呈小梁间隙侵犯(不论数量)。
3. 免疫表型:CD19(+), CD20(+), sIgM(+), CD5(-), CD10(-), CD22(+), CD23(-), CD25(+), CD27(+), FMC7(+), 通常CD38和(或)CD138(+), 而CD103(-)。但是,10%~20%的患者也可表达



CD5、CD10 或 CD23。

4. 除外其他已知类型的淋巴瘤。

5. 90% 以上 WM 发生 MYD88 L265P 突变^[4], 但 MYD88 L265P 突变不是 WM 特异性突变, 也可见于其他小 B 细胞淋巴瘤、弥漫大 B 细胞淋巴瘤等。

(二) 鉴别诊断

1. 与 IgM 型意义未明的单克隆免疫球蛋白血症 (MGUS)、多发性骨髓瘤 (MM) 等鉴别:

(1) IgM 型 MGUS^[2]: IgM 型 MGUS 的诊断标准: ①有血清单克隆 IgM 蛋白; ②骨髓中无淋巴浆/浆细胞浸润; ③无其他 B 淋巴细胞增殖性疾病的证据; ④无相关器官或组织受损的证据, 如淋巴瘤浸润所致的贫血、肝脾肿大、高黏滞血症、系统性症状或淋巴结肿大, 以及浆细胞疾病所致的溶骨性损害、高钙血症、肾功能损害或贫血。

(2) IgM 相关性疾病^[1]: 这类患者存在由于单克隆性 IgM 升高引起的相关症状, 如症状性冷球蛋白血症、淀粉样变, 或自身免疫现象如周围神经病、冷凝集素病, 但无淋巴瘤证据时, 应诊断为 IgM 相关性疾病。

(3) IgM 型 MM: IgM 型 MM 非常少见, 细胞形态学为浆细胞形态, 免疫表型为高表达 CD38、CD138, 而 CD19、CD45 阴性, 常伴溶骨性损害等, 这些特征是 IgM 型 MM 与 WM 鉴别的主要标志。MM 常伴有 14q32 (IGH) 易位, 在 WM 中罕见, 此外 MM

一般不伴 MYD88 基因突变, 可作为两者的鉴别点。

2. 与其他 B 淋巴细胞增殖性疾病 (B-LPD) 鉴别:

多种 B-LPD 可伴有血清单克隆性 IgM 成分, 并出现浆细胞分化的形态学特征, 从而需与 WM 鉴别, 如慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、边缘区淋巴瘤 (MZL)、大 B 细胞淋巴瘤呈小细胞侵犯骨髓时, 不典型的 WM 和 MZL 伴有浆细胞分化时尤其难以鉴别。

WM 诊断及与其他 B-LPD 的鉴别涉及多个层面, 而非某单一因素, 怀疑 WM 时可遵循图 1 思路进行鉴别诊断, 必要时还可参照《B 细胞慢性淋巴增殖性疾病诊断与鉴别诊断中国专家共识 (2018 年版)》^[5]。

(三) 分期和预后

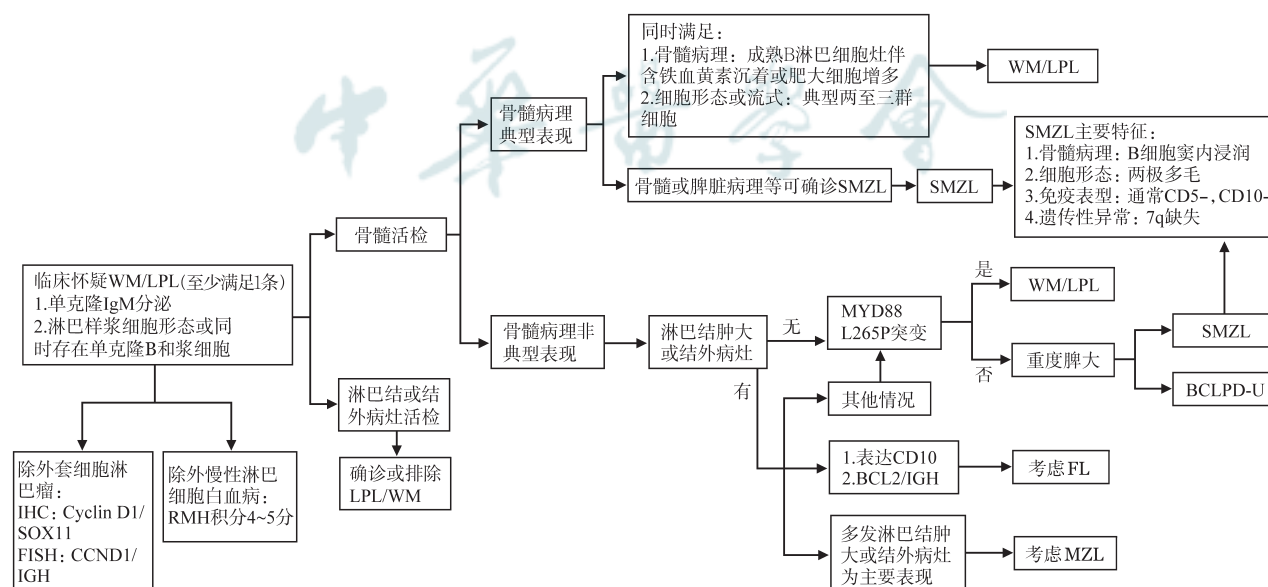
包括两个预后分期系统: WM 的国际预后指数 (IPSSWM) 和最新修订的国际 WM 预后积分系统 (rIPSSWM), 见表 1、表 2^[6-8]。

MYD88 突变阴性的 WM 通常预后更差, DNA 损伤修复基因 (TP53/ATM/TRRAP) 突变^[9], 特别是 TP53 缺失/突变是 WM 重要的不良预后因素^[10-12]。

三、治疗

(一) 治疗指征

无症状的 WM 患者不需要治疗。WM 治疗指征为^[13]: 明显乏力、B 症状、症状性高黏滞血症; WM 相关的周围神经病变; 淀粉样变; 冷凝集素病; 冷球



WM/LPL: 华氏巨球蛋白血症/淋巴浆细胞淋巴瘤; SMZL: 脾边缘区淋巴瘤; MZL: 边缘区淋巴瘤; FL: 滤泡性淋巴瘤; BCLPD-U: 不能分类的 B 细胞慢性淋巴增殖性疾病; 重度脾大: 脾下缘超过脐水平线, 或脾右侧最远端超过腹中线, 或彩超示脾脏下缘超过肋缘下 6 cm

图 1 华氏巨球蛋白血症鉴别诊断流程图

蛋白血症;疾病相关的血细胞减少($HGB \leq 100$ g/L、 $PLT < 100 \times 10^9/L$);髓外病变,特别是中枢神经系统病变(Bing-Neel综合征);症状性淋巴结肿大或器官肿大;有症状的肿大淋巴结或淋巴结最大直径 ≥ 5 cm;或有证据表明疾病转化时。单纯血清IgM水平升高不是本病的治疗指征。若血细胞减少考虑是自身免疫性因素所致,首选糖皮质激素治疗,若糖皮质激素治疗无效,则针对原发病治疗。

(二)治疗前评估

治疗前(包括复发患者治疗前)应对患者进行全面评估,应至少包括:

1. 病史(包括详细的既往史和家族史)和体格检查(特别是淋巴结和脾脏大小,有无周围神经病变表现)。

2. 体能状态评分:如美国东部肿瘤协作组体能状态评分(ECOG评分)。

3. B症状:发热、盗汗、体重减轻。

4. 血常规检查:包括白细胞计数及分类、血小板计数、血红蛋白、网织红细胞等。

5. 血生化检测:肝肾功能、电解质(血钙)、LDH、 β_2 -微球蛋白等。

6. 免疫学检测:①免疫球蛋白定量:至少包括IgM、IgA、IgG水平;②血清蛋白电泳;③血免疫固定电泳;④24 h尿蛋白定量;⑤肝炎病毒检测。

7. 病理检查:①骨髓活检+涂片+免疫组化+流式细胞术分析;②淋巴结/其他组织病理+免疫组化(若可取);③骨髓液或肿瘤组织进行MYD88 L265P突变检测,推荐使用液滴数字PCR(ddPCR)技术进行检测,敏感性可达0.01%^[14-15],或采用二代测序技术(NGS)检测,测序深度2 000×以上,敏感性可达1%,NGS至少包括MYD88和CXCR4,可同时检测ARID1A、TP53、TBL1XR1、ATM、TRRAP等。有条件的单位建议使用CD19磁珠分选后细胞进行检测,敏感性更高。

8. 影像学检查:颈、胸、腹部增强CT检查,怀疑有转化的患者建议做PET-CT。

其他检查包括:眼底检查;直接抗人球蛋白试验(怀疑有溶血时必做)、冷球蛋白和冷凝集素检测;神经功能相关检查(怀疑周围神经病时可查抗MAG抗体和抗GM1-4抗体)等。

(三)一线治疗选择^[16]

对于有治疗指征的患者,首先推荐纳入设计良好的临床试验。无合适临床试验时,主要依据患者年龄、主要症状、合并疾病、治疗意愿、MYD88/CXCR4突变状况等选择治疗方案(详见表3,推荐流程图图2)。

方案选择时注意以下几点:

1. 伴有症状性高黏滞血症的患者,建议先行血

表1 华氏巨球蛋白血症国际预后评分系统(IPSSWM)^[6]

积分		预后分层				
因素	分值	危险度	分值	比例 (%)	中位总生存时间 (月)	5年总生存率 (%)
年龄 > 65 岁	1	低危	0 或 1 分且年龄 ≤ 65 岁	27	142.5	87
$HGB \leq 115$ g/L	1	中危	2 分或年龄 > 65 岁	38	98.6	68
$PLT \leq 100 \times 10^9/L$	1	高危	> 2 分	35	43.5	36
β_2 -微球蛋白 > 3 mg/L	1					
血清 IgM 水平 > 70 g/L	1					

表2 修订的国际华氏巨球蛋白血症(WM)预后积分系统(rIPSSWM)^[7]

积分		预后分层					
因素	分值	危险度	分值	比例 (%)	3年WM相关性死亡率 (%)	5年总生存率 (%)	10年总生存率 (%)
年龄 < 65 岁	0	极低危组	0	13	0	95	84
年龄 66 ~ 75 岁	1	低危组	1	33.5	10	86	59
年龄 > 75 岁	2	中危组	2	25.5	14	78	37
β_2 -微球蛋白 > 4 mg/L	1	高危组	3	16	38	47	19
LDH > 250 IU/L	1	极高危组	4 ~ 5	12	48	36	9
白蛋白 < 35 g/L	1						



表 3 华氏巨球蛋白血症治疗方案(按英文字母顺序排列,除非特别说明,均为 2A 类推荐)

优选方案	其他方案
①BR: 苯达莫司汀+利妥昔单抗(R) ^[17]	苯达莫司汀
②BDR: 硼替佐米+地塞米松+R ^[18-19]	硼替佐米±R
③伊布替尼单药或伊布替尼+R(1 类推荐) ^[20-21]	硼替佐米+地塞米松 卡非佐米+R+地塞米松
④RCD: R+环磷酰胺+地塞米松 ^[22]	克拉屈滨±R
⑤泽布替尼单药(1 类推荐) ^[23]	苯丁酸氮芥±R 氟达拉滨±R FCR: 氟达拉滨+环磷酰胺+R IRD: 伊沙佐米+R+地塞米松 RCP: R+环磷酰胺+泼尼松 R 单药

浆置换 2~3 次,后续以系统治疗。避免直接应用利妥昔单抗单药治疗,特别是 IgM 大于 40 g/L 时。

2. 主要症状为免疫相关的血细胞减少或器官肿大者,首选含利妥昔单抗为基础的方案化疗,如 BR 方案或 RCD 方案,可以较快降低肿瘤负荷。

3. 伴有 IgM 相关的神经性病变患者,应避免使用有潜在神经毒性的药物如硼替佐米等,建议使用含利妥昔单抗或 BTK 抑制剂为主的方案治疗。

4. 选择 BTK 抑制剂时需要结合 MYD88 L265P/CXCR4 突变状态:MYD88 L265P 基因突变/CXCR4 野生型患者疗效最好,推荐 BTK 抑制剂单药应用^[24];MYD88 L265P 突变/CXCR4 突变会降低 BTK 抑制剂疗效^[23],建议联合利妥昔单抗以提高疗效;

MYD88 野生型患者不推荐 BTK 抑制剂治疗,尤其是 BTK 抑制剂单药治疗。

5. 自体造血干细胞移植(ASCT)不作为一线治疗推荐。

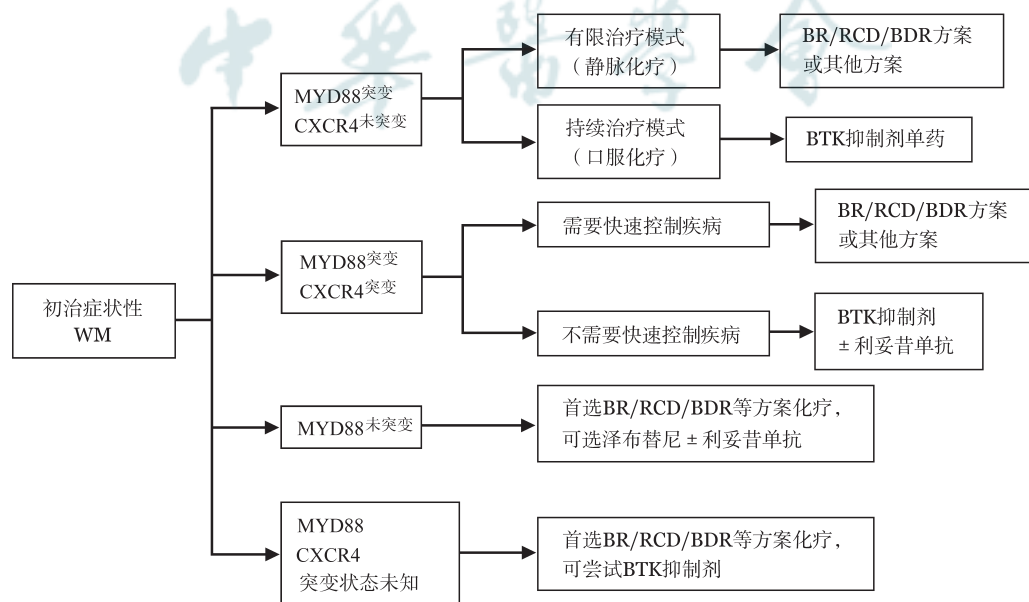
(四)复发难治性患者的治疗选择

常规化疗复发患者仍然需要考虑是否具有治疗指征,无治疗指征的复发患者选择观察随访,有治疗指征的复发患者首选参加设计良好的临床试验。BTK 抑制剂治疗后复发进展的患者,应持续应用 BTK 抑制剂至接受其他挽救治疗。其治疗方案选择同初治方案,主要选择和既往治疗非交叉耐药的方案。对于一线治疗 3 年后复发的患者,可继续应用原一线方案,而 3 年内复发的患者,应选择其他治疗方案^[13]。BCL2 抑制剂(Venetoclax)治疗复发难治患者的有效率为 81%^[25],是 BTK 抑制剂治疗失败患者的重要选择。

ASCT 是 WM 挽救治疗选择之一,对化疗仍敏感的复发患者,可考虑进行 ASCT,特别是规范治疗后首次缓解时间小于 2 年或难治性患者,且 BTK 抑制剂充分治疗后进展或无效,推荐尽早进行 ASCT(≤2 次复发)^[26]。发生转化的患者,应在大剂量化疗缓解后进行 ASCT。因异基因造血干细胞移植较高的移植相关并发症发生率,仅在年轻、多次复发、原发难治/耐药,且一般状况较好的有合适供者的患者中选择性进行^[26]。

(五)维持治疗

除非临床试验,不推荐常规进行维持治疗(注:

**图 2** 初治华氏巨球蛋白血症(WM)患者治疗推荐流程图

回顾性研究表明利妥昔单抗联合治疗有效患者可从利妥昔单抗维持治疗中获益^[27],利妥昔单抗维持治疗:375 mg/m²,每3个月1次,连用2年。但对于BR方案治疗达到部分缓解以上的患者,利妥昔单抗维持治疗的生存获益不明显^[28]。

(六)中枢神经系统侵犯(Bing-Neel综合征)患者的治疗

中枢神经系统侵犯是WM一种罕见的并发症,中位发生时间为诊断WM后3~9年,表现多样,常见的症状包括四肢运动神经功能障碍、神志状态改变和颅神经麻痹,可侵犯脑实质或软脑膜。可选药物包括氟达拉滨、苯达莫司汀、大剂量甲氨蝶呤、阿糖胞苷等联合化疗,鞘内或脑室内注射甲氨蝶呤、阿糖胞苷和地塞米松也是一种有效治疗方式^[29-30]。报道显示伊布替尼、泽布替尼均可有效治疗Bing-Neel综合征^[31-32]。治疗有效者可考虑行ASCT巩固^[33]。

(七)并发症的治疗

1. 贫血的治疗:贫血是本病最常见的临床表现和最主要的治疗指征,在疾病治疗起效前可应用rh-EPO、红细胞输注纠正或改善贫血。对于伴有高黏滞血症的患者,输注红细胞时应谨慎,以免增加血液黏滞度而加重患者症状;对于伴有冷凝集素综合征的患者,应输注预温至37℃的红细胞;对于高血栓风险、高血压控制不良、肝功能不全的患者应慎用rh-EPO治疗。

2. 化疗相关性疱疹病毒感染:氟达拉滨、蛋白酶体抑制剂治疗过程中,约一半以上的患者可能出现疱疹病毒感染,应该进行疱疹病毒的预防性治疗,并持续至停药后6个月。

3. 利妥昔单抗治疗的燃瘤反应(flare现象):利妥昔单抗单药治疗WM时可能出现燃瘤反应(发生

率高达60%)^[34],即出现短暂的血IgM水平升高,加重高黏滞血症、冷球蛋白血症及其他IgM相关并发症。对于高IgM患者,特别是高于40~50 g/L的患者可考虑血浆置换,待IgM水平降低至约40 g/L以下后应用利妥昔单抗。但利妥昔单抗与其他药物联合,特别是与硼替佐米联合后燃瘤反应明显下降。

四、疗效标准

参照NCCN标准^[16],WM的疗效判断标准详见表4。需注意:①症状缓解是WM的首要目标,而不是缓解深度,目前治疗方案下大多数WM患者不能达到完全缓解,治疗有效的患者按原计划完成既定方案后停止治疗,不再为追求缓解深度而更换方案继续治疗。②WM起效相对缓慢,且通常临床症状如贫血的改善早于肿瘤负荷的降低,如无确切疾病进展证据,不宜频繁更换治疗方案。③由于血IgM定量受治疗的影响,如利妥昔单抗单药或联合化疗可能导致IgM水平升高并可能持续数月,而硼替佐米可能会较短时间内抑制IgM分泌但不杀伤肿瘤细胞,此时不能仅凭IgM定量来评价疗效,应该依据临床表现、血常规变化及影像学变化等进行综合评估,必要时进行骨髓活检等进行评判。

五、随访

完成制定方案治疗或达疾病平台期的患者进入定期随访,前2年每3个月随访1次,随后3年每4~6个月随访1次,以后每年随访1次。随访内容包括病史、体格检查、血生化检查及IgM定量。影像学检查可依据患者具体情况决定,如前期有淋巴结/脏器肿大,可每3~6个月进行一次影像学复查,推荐增强CT检查。特别注意是否出现免疫性血细胞减少症(自身免疫性溶血性贫血、原发免疫性血小板减少症)、继发恶性肿瘤(包括弥漫大B细胞淋

表4 华氏巨球蛋白血症疗效评价标准^[16]

疗效分组	判断标准
完全缓解(CR)	免疫固定电泳阴性并再次确认,IgM定量在正常范围;骨髓活检显示无骨髓受累;原有的髓外病灶消失,如肿大的淋巴结或脾脏;WM相关的临床症状及体征消失
非常好的部分缓解(VGPR)	血清IgM定量下降≥90%;原有的髓外病灶缩小,如肿大的淋巴结或脾脏;无新的疾病活动的症状或体征
部分缓解(PR)	血清IgM定量下降50%~90%;原有髓外病灶缩小,如肿大的淋巴结或脾脏;无新的疾病活动的症状或体征
微小反应(MR)	血清IgM定量下降≥25%但<50%;无新的疾病活动的症状或体征
疾病稳定(SD)	血清IgM定量增加或减少<25%;淋巴结肿大、脏器肿大、WM相关的贫血、临床症状体征无进展
疾病进展(PD)	血清IgM定量增加≥25%并需再次证实;或者由疾病本身导致的临床表现(如贫血、血小板减少、白细胞减少、淋巴结或脏器肿大等)或症状体征(如盗汗、不能解释的反复体温≥38.4℃、体重减轻≥10%、高黏滞血症、神经病变、症状性冷球蛋白血症、淀粉样变性等)加重



巴瘤、骨髓增生异常综合征、急性髓系白血病及实体瘤)等。

注:参照 NCCN 对证据和共识分类:1 类:基于高水平证据,NCCN 一致认为此项治疗合理;2A 类:基于低水平证据,NCCN 一致认为此项治疗合理;2B 类:基于低水平证据,NCCN 基本认为此项治疗合理;3 类:基于任何水平证据,NCCN 对此项治疗是否合理存在重大分歧。除非特殊说明,所有证据和共识均为 2A 类。

(执笔:易树华、李剑)

(主审:邱录贵、周道斌、李建勇)

参加指南讨论的专家:哈尔滨血液病肿瘤研究所(赵东陆);吉林大学第一医院(白鸥、靳凤艳);中国医科大学附属盛京医院(王慧涵);中国医科大学附属第一医院(颜晓菁);北京大学第一医院(董玉君);中国医学科学院北京协和医院(周道斌、李剑);首都医科大学附属北京朝阳医院(杨光忠);北京大学人民医院(杨申森);北京大学第三医院(景红梅);中国医学科学院血液病医院(中国医学科学院血液学研究所)(邱录贵、易树华、孙琦);天津医科大学总医院(宋嘉);天津医科大学肿瘤医院(王亚非);河北医科大学第四医院(刘丽宏);河北医科大学第二医院(任金海);河北大学附属医院(薛华);山西医科大学第二医院(杨林花);山东大学齐鲁医院(纪春岩、李颢);青岛大学附属医院(王伟);烟台毓璜顶医院(初晓霞);上海交通大学医学院附属瑞金医院(赵维莅、王黎);海军军医大学第二附属医院(上海长征医院)(杜鹃);上海交通大学医学院附属仁济医院(黄洪晖);南京医科大学第一附属医院(李建勇、屈晓燕);苏州大学附属第一医院(傅琤琤);苏州大学附属第二医院(李炳宗);徐州医科大学附属医院(李振宇);浙江大学医学院附属第一医院(蔡真);中国科技大学附属第一医院(丁凯阳);安徽医科大学第一附属医院(刘沁华);南昌大学第一附属医院(李菲);福建医科大学附属协和医院(战榕);福建省立医院(陈碧云);厦门大学附属第一医院(徐兵);郑州大学第一附属医院(姜中兴);郑州大学附属肿瘤医院河南省肿瘤医院(尹青松);华中科技大学同济医学院附属协和医院(孙春艳);华中科技大学同济医学院附属同济医院(黄亮、李春蕊);中南大学湘雅二医院(彭宏凌);中南大学湘雅三医院(李昕);南方医科大学南方医院(魏永强);四川大学华西医院(牛挺、张丽);陆军军医大学新桥医院(高力);西安交通大学第一附属医院(贺鹏程);空军军医大学西京医院(高广勋);新疆维吾尔自治区人民医院(毛敏)

参考文献

- [1] 易树华, 李剑. 淋巴浆细胞淋巴瘤/华氏巨球蛋白血症诊断与治疗中国专家共识(2016 年版)[J]. 中华血液学杂志, 2016, 37 (9):729-734.
- [2] Owen RG, Treon SP, Al-Katib A, et al. Clinicopathological definition of Waldenström's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia [J]. Semin Oncol, 2003, 30 (2):110-115. DOI: 10.1053/sonc.2003.50082.
- [3] Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissue[M]. Lyon: IARC Press, 2017: 232-235.
- [4] Treon SP, Xu L, Guerrero ML, et al. Genomic Landscape of Waldenström Macroglobulinemia and Its Impact on Treatment Strategies [J]. J Clin Oncol, 2020, 38 (11):1198-1208. DOI: 10.1200/JCO.19.02314.
- [5] 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组, 中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会, 中国慢性淋巴细胞白血病工作组. B 细胞慢性淋巴增殖性疾病诊断与鉴别诊断中国专家共识(2018 年版)[J]. 中华血液学杂志, 2018, 39(5):359-365. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.05.002.
- [6] Morel P, Duhamel A, Gobbi P, et al. International prognostic scoring system for Waldenström macroglobulinemia [J]. Blood, 2009, 113 (18):4163-4170. DOI: 10.1182/blood-2008-08-174961.
- [7] Kastritis E, Morel P, Duhamel A, et al. A revised international prognostic score system for Waldenström's macroglobulinemia [J]. Leukemia, 2019, 33(11):2654-2661. DOI: 10.1038/s41375-019-0431-y.
- [8] Cao XX, Yi SH, Jiang ZX, et al. Treatment and outcome patterns of patients with Waldenström's macroglobulinemia: a large, multicenter retrospective review in China [J]. Leuk Lymphoma, 2021, 62 (11): 2657-2664. DOI: 10.1080/10428194.2021.1938030.
- [9] Hunter ZR, Xu L, Tsakmaklis N, et al. Insights into the genomic landscape of MYD88 wild-type Waldenström macroglobulinemia [J]. Blood Adv, 2018, 2 (21):2937-2946. DOI: 10.1182/bloodadvances.2018022962.
- [10] Poulain S, Roumier C, Bertrand E, et al. TP53 Mutation and Its Prognostic Significance in Waldenström's Macroglobulinemia [J]. Clin Cancer Res, 2017, 23(20):6325-6335. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0007.
- [11] Yi S, Li Z, Zou D, et al. Del17p does not always significantly influence the survival of B-cell chronic lymphoproliferative disorders [J]. Oncotarget, 2018, 9 (3):3353-3364. DOI: 10.18632/oncotarget.23261.
- [12] Nguyen-Khac F, Lambert J, Chapiro E, et al. Chromosomal aberrations and their prognostic value in a series of 174 untreated patients with Waldenström's macroglobulinemia [J]. Haematologica, 2013, 98(4):649-654. DOI: 10.3324/haematol.2012.070458.
- [13] Kastritis E, Leblond V, Dimopoulos MA, et al. Waldenström's macroglobulinemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. Ann Oncol, 2018, 29 (Suppl 4):iv41-iv50. DOI: 10.1093/annonc/mdy146.
- [14] Drandi D, Genuardi E, Dogliotti I, et al. Highly sensitive MYD88 (L265P) mutation detection by droplet digital polymerase chain reaction in Waldenström macroglobulinemia [J]. Haematologica, 2018, 103(6):1029-1037. DOI: 10.3324/haematol.2017.186528.
- [15] Wang J, Yan Y, Xiong W, et al. The landscape of immunoglobulin heavy chain gene repertoire and its clinical relevance in LPL/WM [J]. Blood Adv, 2022:bloodadvances.2022007279. DOI: 10.1182/bloodadvances.2022007279.



- [16] NCCN Clinical Practice Guidelines in Waldenström Macroglobulinemia/Lymphoplasmacytic Lymphoma. (Version 1.2022) [DB/OL]. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/waldenstroms.pdf.
- [17] Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial [J]. *Lancet*, 2013, 381(9873):1203-1210. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61763-2.
- [18] Dimopoulos MA, Garcia-Sanz R, Gavratiopoulou M, et al. Primary therapy of Waldenström macroglobulinemia (WM) with weekly bortezomib, low-dose dexamethasone, and rituximab (BDR): long-term results of a phase 2 study of the European Myeloma Network (EMN) [J]. *Blood*, 2013, 122(19):3276-3282. DOI: 10.1182/blood-2013-05-503862.
- [19] Treon SP, Ioakimidis L, Soumerai JD, et al. Primary therapy of Waldenström macroglobulinemia with bortezomib, dexamethasone, and rituximab: WMCTG clinical trial 05-180 [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(23): 3830-3835. DOI: 10.1200/JCO.2008.20.4677.
- [20] Dimopoulos MA, Tedeschi A, Trotman J, et al. Phase 3 Trial of Ibrutinib plus Rituximab in Waldenström's Macroglobulinemia [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(25):2399-2410. DOI: 10.1056/NEJMoa1802917.
- [21] Treon SP, Tripsas CK, Meid K, et al. Ibrutinib in previously treated Waldenström's macroglobulinemia [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(15):1430-1440. DOI: 10.1056/NEJMoa1501548.
- [22] Dimopoulos MA, Anagnostopoulos A, Kyrtonis MC, et al. Primary treatment of Waldenström macroglobulinemia with dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(22): 3344-3349. DOI: 10.1200/JCO.2007.10.9926.
- [23] Tam CS, Opat S, D'Sa S, et al. A randomized phase 3 trial of zanubrutinib vs ibrutinib in symptomatic Waldenström macroglobulinemia: the ASPEN study [J]. *Blood*, 2020, 136(18):2038-2050. DOI: 10.1182/blood.2020006844.
- [24] An G, Zhou D, Cheng S, et al. A Phase II Trial of the Bruton Tyrosine-Kinase Inhibitor Zanubrutinib (BGB-3111) in Patients with Relapsed/Refractory Waldenström Macroglobulinemia [J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(20):5492-5501. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-21-0539.
- [25] Castillo J, Gustine J, Meid K, et al. Multicenter Prospective Phase II Study of Venetoclax in Patients with Previously Treated Waldenström Macroglobulinemia [J]. *Blood*, 2018, 132(Suppl_1):2888. DOI: 10.1182/blood-2018-99-112325.
- [26] Chakraborty R, Muchtar E, Gertz MA. The role of stem cell transplantation in Waldenström's macroglobulinemia [J]. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2016, 29(2):229-240. DOI: 10.1016/j.beha.2016.08.018.
- [27] Treon SP, Hanzis C, Manning RJ, et al. Maintenance Rituximab is associated with improved clinical outcome in rituximab naïve patients with Waldenström Macroglobulinaemia who respond to a rituximab-containing regimen [J]. *Br J Haematol*, 2011, 154(3):357-362. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2011.08750.x.
- [28] 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(Suppl_1): 343. DOI: 10.1182/blood-2019-121909.
- [29] Minnema MC, Kimby E, D'Sa S, et al. Guideline for the diagnosis, treatment and response criteria for Bing-Neel syndrome [J]. *Haematologica*, 2017, 102(1):43-51. DOI: 10.3324/haematol.2016.147728.
- [30] Castillo JJ, Treon SP. How we manage Bing-Neel syndrome [J]. *Br J Haematol*, 2019, 187(3):277-285. DOI: 10.1111/bjh.16167.
- [31] Castillo JJ, Itchaki G, Paludo J, et al. Ibrutinib for the treatment of Bing-Neel syndrome: a multicenter study [J]. *Blood*, 2019, 133(4):299-305. DOI: 10.1182/blood-2018-10-879593.
- [32] Wong J, Cher L, Griffiths J, et al. Efficacy of Zanubrutinib in the Treatment of Bing-Neel Syndrome [J]. *Hemasphere*, 2018, 2(6): e155. DOI: 10.1097/HS9.0000000000000155.
- [33] Simon L, Lemal R, Fornecker LM, et al. High-dose therapy with autologous stem cells transplantation in Bing-Neel syndrome: A retrospective analysis of 14 cases [J]. *Am J Hematol*, 2019, 94(9):E227-E229. DOI: 10.1002/ajh.25547.
- [34] Ghobrial IM, Fonseca R, Greipp PR, et al. Initial immunoglobulin M 'flare' after rituximab therapy in patients diagnosed with Waldenström macroglobulinemia: an Eastern Cooperative Oncology Group Study [J]. *Cancer*, 2004, 101(11):2593-2598. DOI: 10.1002/cncr.20658.

(收稿日期:2022-05-30)

(本文编辑:律琦)

