

华氏巨球蛋白血症

基本信息
医生指南

 **IWWMF**

国际华氏巨球蛋白血症基金会

合作方:





International Waldenström's
Macroglobulinemia Foundation

华氏巨球蛋白血症

基本信息 医生指南

Shayna Sarosiek (医学博士)

Dana-Farber 癌症研究所血液恶性肿瘤科
华氏巨球蛋白血症 Bing 中心
哈佛大学医学院助理教授

Jorge J. Castillo (医学博士)

Dana-Farber 癌症研究所血液恶性肿瘤科
华氏巨球蛋白血症 Bing 中心临床主任
哈佛大学医学院副教授

本出版物得到以下各方的支持：



医疗免责声明：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。

华氏巨球蛋白血症 (WM) 是什么?

华氏巨球蛋白血症 (WM) 是一种惰性淋巴瘤,其特征为可见分泌免疫球蛋白 M (IgM) 单克隆副蛋白的淋巴浆细胞¹。在 WM 中,克隆性淋巴浆细胞可见于骨髓中,浓度不一,但也见于淋巴结、脾脏、肝脏或其他髓外部位。存在血清单克隆 IgM,但无可检测到的骨髓克隆且没有与 IgM 副蛋白相关的临床体征或症状的患者则被归类为患有意义不明的单克隆丙种球蛋白血症 (MGUS)。在最多 50% 的 IgM MGUS 患者中可检测到 MYD88 L265P 突变,但在超过 90% 的 WM 患者中可检测到该突变。MYD88 突变的存在有助于 WM 与其他血液疾病的鉴别诊断,例如多发性骨髓瘤 (无 MYD88 突变)。²⁻⁵

WM 有多常见? 那些人有相关风险?

WM 是一种罕见的淋巴瘤,发病率为 3-4 人/百万人⁶。这种疾病在男性中比女性更为常见,与其他种族/族裔相比,在白种人中也更加常见,尤其是在具有欧洲血统的人群中⁷。该病多发于老年患者中,确诊平均年龄约为 70 岁。⁸ 患有 IgM MGUS 可导致每年 1% 的发展为 WM 的累积风险⁹。

为什么我的患者会罹患 WM?

目前,我们尚不清楚 WM 的确切病因。尽管有数据显示 WM 的发生与潜在的慢性炎症或自身免疫性疾病相关,但在大多数情况下,它自发发生,缺乏已知的诱发因素或原因^{10,11}。此外,据报道,WM 具有家族聚集性,大约 19% 的 WM 患者的一级亲属患有 WM 或其他 B 细胞疾病¹¹。

我患者的孩子是否有患 WM 的风险?

华氏巨球蛋白血症通常不具备直接遗传性。家庭成员患有 WM 确实会增加患 WM 以及另外一种非霍奇金淋巴瘤 (即 MGUS) 的风险,但相对风险仍保持较低^{11,12}。尽管 WM 患者家庭成员患血液系统疾病的风险略有增

加,但在没有相关体征或症状的情况下,通常不建议对其他家庭成员进行 WM 筛查。¹⁰

WM 患者的预期寿命如何?

大多数 WM 患者将存活多年,甚至可达数十年。在很多情况下,尤其对于年轻的 WM 患者,预期寿命与特定性别、特定年龄的匹配队列相相符,且患者很有可能死于与 WM 无关的疾病¹³。国际 WM 预后评分系统 (IPSSWM) 应用年龄、血红蛋白、血小板、 β -2-微球蛋白和 IgM 对患者的风险分组进行了进一步界定¹⁴。近年来,对该评分系统进行了修订 (rIPSSWM),当前 (分组因素) 包括年龄、 β -2-微球蛋白、乳酸脱氢酶 (LDH) 和白蛋白¹⁵。在这两个评分系统中,年龄为最重要的风险因素。在使用 IPSSWM 或 rIPSSWM 时,必须考虑到这些系统是在当前最有效的标准疗法得到广泛应用之前开发的,因此预期自上述评分系统开发以来,患者预后已得到改善。此外,这些预后工具旨在估计自一线治疗开始后的生存情况,而非自确诊后的生存情况。

如何对 WM 进行确诊以及治疗前应进行哪些检查?

WM 的确诊标准包括存在单克隆 IgM 副蛋白 (可通过血清免疫固定电泳进行检测) 以及骨髓中可见淋巴浆细胞浸润¹⁶。骨髓中的克隆性浸润通常呈表面 IgM、CD19、CD20、CD25 和 CD27 表达阳性¹⁷。尽管 CD5、CD10 和 CD23 通常不表达,但它们可能存在于少数病例中。对于骨髓活检,除了用于诊断作用之外,对于疑似 WM 的患者,也应进行骨髓穿刺,评估 MYD88 和 CXCR4 的突变状态。在超过 90% 的 WM 患者中可检测到 MYD88 突变^{2,3}。在大约 30-40% 的 WM 患者中可发现 CXCR4 突变。MYD88 和 CXCR4 突变状态可影响疾病的临床表现以及治疗选择¹⁸⁻²²。

其他基线实验室检查,如全血细胞计数、综合代谢检查、血清免疫固定电泳、血清蛋白电泳、免疫球蛋白、血清黏度(如果担心存在症状性高粘滞血症)、 β -2-微球蛋白、冷球蛋白和冷凝集素可能有助于进行全面的疾病评估。在开始治疗之前,获得基线 CT 扫描以评估髓外疾病部位以及脾肿大情况也非常重要。无症状患者在诊断时则不需要接受此成像检查。

值得注意的是,在当今研究快速发展的时代,获得深入了解 WM 极具差异性的临床表现的细微差别和复杂性以及该疾病的遗传和分子特征的专家的意见可能会对患者有所帮助。美国和其他国家/地区有很多专门从事 WM 管理的医生,他们非常乐意评估您的患者并与您一起共同持续照护您的患者。您可在国际华氏巨球蛋白血症基金会(IWMF)医师名录找到多名 WM 专家的联系信息。

为什么需要评估 CXCR4 状态?

携带 CXCR4 突变的患者更有可能表现出血清 IgM 水平升高、骨髓疾病负担增加、患高粘滞血症风险增加以及患获得性血管性血友病综合征的风险增加²³。了解 CXCR4 突变状态有助于预测患者的治疗缓解情况,因为我们发现,使用 BTK 抑制剂(如依鲁替尼)时,缓解时间、血液学缓解深度和无进展生存期较短²⁴。与 CXCR4 野生型患者相比,接受依鲁替尼或泽布替尼治疗的 CXCR4 突变患者的主要缓解率较低²⁵。

每位患者是否都需要在确诊时接受治疗?

并非所有 WM 患者都需要在疾病确诊时接受治疗。在确诊后两年内,大约 30% 的患者需要接受治疗,但大约 20-30% 的患者甚至在 WM 确诊 10 年后也不需要治疗^{26,27}。可借助白蛋白血清 IgM 水平、骨髓浸

润百分比和 β -2-微球蛋白来计算疾病进展的中位时间,以帮助了解无症状患者何时可能需要接受治疗。
(awmrisk.com)

WM 的治疗标准如何?

我们有何时开始实施治疗的具体指南,包括出现血红蛋白 ≤ 10 g/dL (继发于 WM) 的症状性贫血、血小板 < 100000 mm³、症状性高粘滞血症、中度至重度神经病变、症状性髓外疾病或该疾病的其他症状并发症,例如冷凝集素血症、冷球蛋白血症或淀粉样变性。^{28,29}

同样重要的是要认识到,尽管当 IgM 达到 ≥ 4000 mg/dL 时患者发生高粘滞血症的风险增加,但无需仅根据血清 IgM 水平或血清粘度来决定对无症状患者实施治疗。高粘滞血症的风险随着 IgM 水平的升高而增加,对于确诊时 IgM > 6000 mg/dL 的患者,与 IgM 为 5000-6000 mg/dL 的患者相比,出现症状性高粘滞血症的中位时间约为 3 个月,而后者出现症状性高粘滞血症的中位时间为 3 年³⁰。

如果 WM 患者出现贫血加重,应实施哪些检查?

如果 WM 患者出现严重贫血,在决定实施针对 WM 的治疗之前,首先需要确保没有其他原因导致贫血的发生。应进行检查以评估其他潜在贫血病因,例如维生素 B12、叶酸或缺铁。如果发现存在缺铁,应进行全面的出血检查,尤其是胃肠道出血。如果没有发现缺铁的替代来源,则缺铁可能由 WM 导致。大约 25% 的 WM 患者会出现缺铁(与恶性细胞产生铁调素相关)^{31,32}。此时,静脉注射铁剂可用于改善患者的血红蛋白水平。溶血是 WM 患者中导致贫血的一种罕见原因,可能与温自身抗体或冷凝集素有关。

我以及我的患者应该监测哪些症状？

尽管症状性贫血为 WM 的最常见表现, 但该疾病的其他体征和症状可能具备极大的差异性, 可能包括³³:

- 全身症状 (疲劳、体重减轻、盗汗和不明原因发热)
- 脾肿大 (早饱感、左上腹疼痛或饱胀)
- 高粘滞血症 (流鼻血、头痛、视力模糊)
- 周围神经病变 (双侧、对称、长度依赖性周围神经病)
- 冷凝集素病 (暴露于低温时贫血和深色尿液)
- 冷球蛋白血症 (网状青斑, 暴露于低温时手、脚、鼻尖或耳朵变色)
- 淀粉样变性 (肾病综合征、心肌病、快速进展性神经病变)
- Bing-Neel 综合征 (头痛、癫痫发作、面瘫、四肢无力)

WM 患者中的神经病变有多常见? 应如何进行评估?

大约 25% 的 WM 患者在确诊时存在神经病变³⁴。通常, IgM 相关性神经病变表现为双侧性和对称性, 进展缓慢 (数年), 与长度相关, 并且主要为感觉神经病变。在很多情况下, 神经病变与抗髓磷脂相关糖蛋白 (抗 MAG) 抗体的存在有关, 但也有报道称与抗神经节苷脂和硫脑苷脂抗体相关。抗 MAG 抗体介导的神经病变通常表现为感觉运动性多发性神经病, 其肌电图和神经传导检查 (EMG/NCS) 显示脱髓鞘特征。不太常见的一种情况下, 神经病变可能与淀粉样变性或冷球蛋白血症有关。对于患有快速进展性神经病变或严重影响患者生活质量的神经病变的患者, 由神经科医生进行全面评估 (包括 EMG/NCS、病史和体格检查) 非常重要, 以便在开始 WM 治疗之前确认神经病的病因。

高粘滞血症最常见的症状是什么？

高粘滞血症相关症状包括出血 (通常为流鼻血或自发性口腔出血)、视力改变或中枢神经系统症状, 例如头痛、头晕或癫痫发作。可能会出现视力模糊, 通常与视网膜血管充血或视网膜出血有关。携带高粘滞血症风险的患者应每年或每半年进行一次眼部检查, 以确保没有高粘滞血症的迹象, 例如视网膜血管出血、视网膜或视神经乳头水肿或视网膜静脉扩张。³⁵

如果我担心我的患者患有症状性高粘滞血症, 应该如何处理?

如果担心存在高粘滞血症, 可以测量血清 IgM 水平和血清粘度。通常, 血清粘度 ≤ 4 厘泊不会导致高粘滞血症相关临床症状。血清粘度通常不易获得, 在大多数情况下, 血清 IgM 水平足以帮助确定高粘滞血症的风险, 如果 $\text{IgM} \geq 6000 \text{ mg/dL}$, 高粘滞血症的发生率约为 67%³⁰。应对血清 IgM 升高的患者进行检查并详细询问病史, 以评估高粘滞血症的临床体征或症状。

对于有症状的高粘滞血症患者, 应进行血浆置换治疗, 以降低血清 IgM 并缓解高粘滞血症相关的临床体征/症状。在开始确定性 (根治性) 治疗时, 至少可进行 1-2 次血浆置换作为过渡治疗。

治疗方案有哪些?

WM 的治疗方案各不相同, 应根据每位患者的疾病特征和患者特定因素 (例如年龄、体能状态、合并症和治疗偏好) 进行选择。

近年来, 随着癌症治疗更多地向靶向治疗的方向发展, BTK 抑制剂已成为 WM 一线治疗的中流砥柱。由于高缓解率和可接受的安全性, FDA 已批准依鲁替尼 (+/- 利妥昔单抗) 和泽布替尼用于 WM 一线治

疗选择^{25,36,37}。此外,有数据支持阿卡替尼用于 WM,但 FDA 尚未批准将其用于 WM³⁸。BTK 抑制剂是适合很多患者的首选治疗选择,但也可以考虑其他选择,特别是对于患有 MYD88 野生型或 CXCR4 突变型疾病的患者。与 BTK 抑制剂相关的不良反应包括出血、感染、胃肠道症状、血细胞减少、关节痛或肌痛以及心房颤动的风险。近期数据证实,新型 BTK 抑制剂(如泽布替尼)具有与依鲁替尼相同的疗效,但脱靶效应较少。²⁵

苯达莫司汀-利妥昔单抗也是一种常见的一线治疗选择,其治疗持续时间有限(4-6 个周期),且具备良好的疗效,且与 CXCR4 突变状态无关³⁹⁻⁴¹。利妥昔单抗-硼替佐米-地塞米松,包括其他基于蛋白酶体抑制剂的治疗方案,也是潜在的可选治疗方案,但必须考虑神经病变的潜在副作用,尤其是患有与其 WM 相关的基线神经病变的患者^{42,43}。对于 IgM > 4000 mg/dL 的患者,由于存在 IgM 爆发的风险,通常不应给予利妥昔单抗治疗^{44,45}。此时,可以给予苯达莫司汀或蛋白酶体抑制剂 1-2 个周期,并在稍后添加利妥昔单抗。值得注意的是,大约 10% 的 WM 患者会对利妥昔单抗产生不耐受性,此时,根据 NCCN 指南,奥法妥木单抗可用于替代利妥昔单抗。⁴⁶

在复发情况下,如果以前未使用过,可以考虑上述任何一种疗法⁴⁷⁻⁴⁹。此外,两年疗程的维奈妥拉也可用于治疗复发或难治性 WM。⁵⁰

重要的一点是,对于新确诊或出现复发的患者,应考虑参与可行的临床试验,因为患者参与临床试验对于开发针对 WM 等罕见疾病的新疗法非常重要。

Bing-Neel 综合征应如何进行诊断和治疗?

Bing Neel 综合征 (BNS) 是 WM 的一种罕见表现,发生于大约 1% 的患者中,其特征为中枢神经系统的恶性细胞浸润^{51,52}。Bing Neel 综合征可能在 WM 初始诊断时或在病程后期发生。Bing-Neel 综合征的临床表现差异较大,但常见症状包括认知改变、行为改变、癫痫发作、头痛、步态/平衡异常、脑神经缺陷或轻瘫。对潜在 Bing Neel 综合征的评估应包括脑脊液 (CSF) 评估以及脑部和脊柱(包括颈椎、胸椎和腰椎区域)的 MRI (钆造影) 检查。在 MRI 检查时,BNS 的典型表现可能包括肿瘤受累或软脑膜增强。应进行腰椎穿刺以进行完整评估,同时应送脑脊液进行流式细胞学、细胞学、IGH 重排和 MYD88 检测。如果确诊 Bing Neel 综合征,首选一线疗法为 BTK 抑制剂。在这种情况下,最强有力的数据支持使用依鲁替尼进行治疗,但早期数据表明泽布替尼也可作为一种潜在疗法⁵³。对于复发或难治性 BNS,可考虑其他基于化疗的方案如苯达莫司汀/利妥昔单抗、氟达拉滨/利妥昔单抗、或鞘内疗法。

国际华氏巨球蛋白血症基金会

网站: iwmf.com

电子邮箱: info@iwmf.com

电话: 941-927-4963 • 国际热线: 001-941-927-4963



IWMF 是唯一一个专门致力于华氏巨球蛋白血症的国际组织, 这是一个由患者创办和主导的非营利组织, 怀着简单但强烈的愿景和使命。

愿景: 让世界不再有华氏巨球蛋白血症。

使命: 致力研究治愈疗法的同时, 给予每一位华氏巨球蛋白血症病友支持和指导, 从而改善诊疗效果。

IWMF 致力于寻找治愈疗法, 让世界不再有 WM。自 1999 年以来, IWMF 已向世界各地的 WM 研究项目投资了 2300 万余美元。得益于这些研究, WM 患者的寿命得以延长, 并获得了缓解效果更持久、副作用更少的更佳治疗方案。

访问 IWMF 网站可以:

- 免费下载初诊信息包。
- 了解 WM 并下载多种语言的免费出版物。
- 查找精选资源来帮助支持您的心理、身体和财务健康。
- 加入本地 IWMF 支持小组或全球分支机构。
- 请参阅 IWMF 医师名录查找可提供咨询或第二诊疗意见的医生信息。
- 订阅我们的免费季刊 IWMF Torch。
- 参加 IWMF 年度教育论坛或我们的在线网络研讨会。
- 加入 IWMF Connect (一个提供各种与 WM 相关的电子邮件讨论的在线社区) 或 IWMF Facebook 讨论组。
- 查找我们合作伙伴组织的联系信息。

IWMF 依靠捐助者的捐款来履行其使命, 我们欢迎您的支持。您可以通过访问我们的网站或将支票邮寄至下述地址给予我们支持:

International Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation
6144 Clark Center Avenue
Sarasota, FL 34238

IWMF 为 501(c)(3) 免税非营利组织, 联邦编号 #54-1784426

CancerCare (癌症照护)

cancercares.org

电话: 800 813 HOPE (4673)



CANCERcare®

CancerCare 成立于 1944 年, 是一个提供免费、专业的支持服务和信息, 帮助人们应对癌症带来的情感、生活和财务挑战的全国性前沿组织。我们的综合服务包括病案管理、咨询(电话、在线和面对面)和支持小组、教育研讨会、出版物以及财务和保险分摊付款额援助。所有 CancerCare 服务均由具备硕士学位的肿瘤学社会工作者和世界领先的癌症专家提供。

癌症支持社区 (Cancer Support Community, CSC)

CancerSupportCommunity.org

电话: 888-793-9355



作为全球最大的由专业人士组织的非营利性癌症支持网络, 癌症支持社区 (CSC), 包括其 Gilda's Club 附属机构, 致力于确保所有受癌症影响的人群都能获得知识的加持、行动的助力和社区的支持。CSC 通过三个领域实现其使命: 直接服务提供、研究和权益支持。该组织的社会心理护理卓越研究所包括一个国际附属机构网络, 为受癌症影响的人群提供最高质量的社会和情感支持, 以及一个在线和电话支持社区。研究与培训学院则负责开展前沿性心理社会、行为和生存研究。CSC 通过其癌症政策研究所进一步关注患者权益, 提供华盛顿特区和全国各地的公共政策的相关信息。

白血病和淋巴瘤协会 (Leukemia & Lymphoma Society®, LLS)

lls.org

电话: 800-955-4572



白血病和淋巴瘤协会® (LLS) 是抗击血癌的全球领导者。LLS 的使命: 治愈白血病、淋巴瘤、霍奇金病和骨髓瘤, 提高患者及其家人的生活质量。LLS 致力于为世界各地挽救生命的血癌研究提供资助, 并提供免费信息和支持服务, 同时为所有寻求优质、实惠的医疗照护服务的血癌患者发声。

LLS 成立于 1949 年, 其总部位于纽约州拉伊布鲁克, 其区域性办公室遍及美国和加拿大。如需了解更多信息, 请访问 lls.org。患者可于周一至周五上午 9 点至晚上 9 点 (东部时间) 致电 (800) 955-4572 联系信息资源中心。

如需了解更多信息, 请访问 lls.org/lls-newsnetwork。

淋巴瘤联盟 (Lymphoma Coalition)

lymphomacoalition.org



淋巴瘤联盟 (LC) 是一个由患者组织构建的全球网络, 为淋巴瘤患者提供各种支持。LC 作为一个中心枢纽, 可提供最新的可靠信息, 并积极倡导构建全球性公平医疗照护。其使命是通过构建一个淋巴瘤生态系统来支持局部变革和循证行动, 从而产生全球性影响。如今, 该组织已有来自 50 多个国家的 80 多个成员组织。

淋巴瘤研究基金会 (Lymphoma Research Foundation, LRF)

lymphoma.org

LRF 服务热线: 800-500-9976



淋巴瘤研究基金会 (LRF) 是美国专门致力于资助淋巴瘤研究并通过循证教育、支持服务和资源为淋巴瘤社区提供支持的最大的非营利组织。

参考文献

- Owen RG, et al. Clinicopathological definition of Waldenstrom's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. *Seminars in oncology*. 2003;30(2):110-115.
- Treon SP, et al. MYD88 L265P somatic mutation in Waldenstrom's macroglobulinemia. *N Engl J Med*. 2012;367(9):826-833.
- Xu L, et al. MYD88 L265P in Waldenstrom macroglobulinemia, immunoglobulin M monoclonal gammopathy, and other B-cell lymphoproliferative disorders using conventional and quantitative allele-specific polymerase chain reaction. *Blood*. 2013;121(11):2051-2058.
- Correa JG, et al. Prevalence and prognosis implication of MYD88 L265P mutation in IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance and smouldering Waldenstrom macroglobulinaemia. *Br J Haematol*. 2017;179(5):849-851.
- Varettoni M, et al. MYD88 (L265P) mutation is an independent risk factor for progression in patients with IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood*. 2013;122(13):2284-2285.
- Sekhar J, et al. Waldenstrom macroglobulinemia: a Surveillance, Epidemiology, and End Results database review from 1988 to 2005. *Leuk Lymphoma*. 2012;53(8):1625-1626.
- Benjamin M, Reddy S, Brawley OW. Myeloma and race: a review of the literature. *Cancer Metastasis Rev*. 2003;22(1):87-93.
- Castillo JJ, et al. 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*. 2015;169(1):81-89.
- Kyle RA, et al. Long-term follow-up of IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood*. 2003;102(10):3759-3764.
- Manasanch EE, Kristinsson SY, Landgren O. Etiology of Waldenstrom macroglobulinemia: genetic factors and immune-related conditions. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2013;13(2):194-197.
- Treon SP, et al. Characterization of familial Waldenstrom's macroglobulinemia. *Ann Oncol*. 2006;17(3):488-494.
- Kristinsson SY, et al. Risk of lymphoproliferative disorders among first-degree relatives of lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenstrom macroglobulinemia patients: a population-based study in Sweden. *Blood*. 2008;112(8):3052-3056.
- Varettoni M, et al. Younger patients with Waldenstrom Macroglobulinemia exhibit low risk profile and excellent outcomes in the era of immunotherapy and targeted therapies. *Am J Hematol*. 2020;95(12):1473-1478.
- Morel P, et al. International prognostic scoring system for Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood*. 2009;113(18):4163-4170.
- Kastritis E, et al. A revised international prognostic score system for Waldenstrom's macroglobulinemia. *Leukemia*. 2019;33(11):2654-2661.
- Owen RG, et al. Clinicopathological definition of Waldenstrom's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. *Semin Oncol*. 2003;30(2):110-115.
- Paiva B, et al. Multiparameter flow cytometry for the identification of the Waldenstrom's clone in IgM-MGUS and Waldenstrom's Macroglobulinemia: new criteria for differential diagnosis and risk stratification. *Leukemia*. 2014;28(1):166-173.
- Hunter ZR, et al. The genomic landscape of Waldenstrom macroglobulinemia is characterized by highly recurring MYD88 and WHIM-like CXCR4 mutations, and small somatic deletions associated with B-cell lymphomagenesis. *Blood*. 2014;123(11):1637-1646.
- Treon SP, et al. MYD88 wild-type Waldenstrom Macroglobulinaemia: differential diagnosis, risk of histological transformation, and overall survival. *Br J Haematol*. 2018;180(3):374-380.
- Castillo JJ, et al. CXCR4 mutation subtypes impact response and survival outcomes in patients with Waldenstrom macroglobulinaemia treated with ibrutinib. *Br J Haematol*. 2019;187(3):356-363.
- Castillo JJ, Moreno DE, Arbelaez MI, Hunter ZR, Treon SP. CXCR4 mutations affect presentation and outcomes in patients with Waldenstrom macroglobulinemia: A systematic review. *Expert Rev Hematol*. 2019;12(10):873-881.
- Xu L, et al. Clonal architecture of CXCR4 WHIM-like mutations in Waldenstrom Macroglobulinaemia. *Br J Haematol*. 2016;172(5):735-744.
- Treon SP, et al. Somatic mutations in MYD88 and CXCR4 are determinants of clinical presentation and overall survival in Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood*. 2014;123(18):2791-2796.
- Treon SP, et al. Long-Term Follow-Up of Ibrutinib Monotherapy in Symptomatic, Previously Treated Patients With Waldenstrom Macroglobulinemia. *J Clin Oncol*. 2021;39(6):565-575.
- Tam CS, et al. A Randomized Phase 3 Trial of Zanubrutinib Versus Ibrutinib in Symptomatic Waldenstrom Macroglobulinemia: The Aspen Study. *Blood*. 2020.
- Bustoros M, et al. Progression Risk Stratification of Asymptomatic Waldenstrom Macroglobulinemia. *J Clin Oncol*. 2019;37(16):1403-1411.

27. Kyle RA, et al. Progression in smoldering Waldenstrom macroglobulinemia: long-term results. *Blood*. 2012;119(19):4462-4466.
28. Kyle RA, et al. Prognostic markers and criteria to initiate therapy in Waldenstrom's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. *Semin Oncol*. 2003;30(2):116-120.
29. Castillo JJ, et al. Recommendations for the diagnosis and initial evaluation of patients with Waldenstrom Macroglobulinaemia: A Task Force from the 8th International Workshop on Waldenstrom Macroglobulinaemia. *Br J Haematol*. 2016;175(1):77-86.
30. Gustine JN, et al. Serum IgM level as predictor of symptomatic hyperviscosity in patients with Waldenstrom macroglobulinaemia. *Br J Haematol*. 2017;177(5):717-725.
31. Ciccarelli BT, et al. Hepcidin is produced by lymphoplasmacytic cells and is associated with anemia in Waldenstrom's macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2011;11(1):160-163.
32. Treon SP, et al. Patients with Waldenstrom macroglobulinemia commonly present with iron deficiency and those with severely depressed transferrin saturation levels show response to parenteral iron administration. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2013;13(2):241-243.
33. Dimopoulos MA, Kastritis E. How I treat Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood*. 2019;134(23):2022-2035.
34. Paba-Prada C, Banwait R, Treon S, Ghobrial I. Incidence of Peripheral Neuropathy in Waldenström Macroglobulinemia Patients At Diagnosis. *Blood*. 2011;118(21):3692.
35. Menke MN, et al. Hyperviscosity-related retinopathy in waldenstrom macroglobulinemia. *Arch Ophthalmol*. 2006;124(11):1601-1606.
36. Dimopoulos MA, et al. Ibrutinib for patients with rituximab-refractory Waldenstrom's macroglobulinaemia (iNNOVATE): an open-label substudy of an international, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(2):241-250.
37. Treon SP, et al. Ibrutinib Monotherapy in Symptomatic, Treatment-Naive Patients With Waldenstrom Macroglobulinemia. *J Clin Oncol*. 2018;36(27):2755-2761.
38. Owen RG, et al. Acabrutinib monotherapy in patients with Waldenstrom macroglobulinemia: a single-arm, multicentre, phase 2 study. *Lancet Haematol*. 2020;7(2):e112-e121.
39. Flinn IW, et al. First-Line Treatment of Patients With Indolent Non-Hodgkin Lymphoma or Mantle-Cell Lymphoma With Bendamustine Plus Rituximab Versus R-CHOP or R-CVP: Results of the BRIGHT 5-Year Follow-Up Study. *J Clin Oncol*. 2019;37(12):984-991.
40. Laribi K, et al. Bendamustine plus rituximab in newly-diagnosed Waldenstrom macroglobulinaemia patients. A study on behalf of the French Innovative Leukaemia Organization (FILO). *Br J Haematol*. 2019;186(1):146-149.
41. Rummel MJ, 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. *Lancet*. 2013;381(9873):1203-1210.
42. Buske C, et al. Bortezomib in Combination with Dexamethasone, Rituximab and Cyclophosphamide (B-DRC) As First - Line Treatment of Waldenstrom's Macroglobulinemia: Results of a Prospectively Randomized Multicenter European Phase II Trial. *Blood*. 2020;136(Suppl 1):26.
43. Dimopoulos MA, et al. Primary therapy of Waldenstrom 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). *Blood*. 2013;122(19):3276-3282.
44. Ghobrial IM, et al. Initial immunoglobulin M 'flare' after rituximab therapy in patients diagnosed with Waldenstrom macroglobulinemia: an Eastern Cooperative Oncology Group Study. *Cancer*. 2004;101(11):2593-2598.
45. Treon SP, et al. Paradoxical increases in serum IgM and viscosity levels following rituximab in Waldenstrom's macroglobulinemia. *Ann Oncol*. 2004;15(10):1481-1483.
46. Castillo JJ, et al. Rituximab intolerance in patients with Waldenstrom macroglobulinaemia. *Br J Haematol*. 2016;174(4):645-648.
47. Tedeschi A, et al. Bendamustine and rituximab combination is safe and effective as salvage regimen in Waldenstrom macroglobulinemia. *Leuk Lymphoma*. 2015;56(9):2637-2642.
48. Ghobrial IM, et al. Phase II trial of weekly bortezomib in combination with rituximab in relapsed or relapsed and refractory Waldenstrom macroglobulinemia. *J Clin Oncol*. 2010;28(8):1422-1428.
49. Treon SP, et al. Bendamustine therapy in patients with relapsed or refractory Waldenstrom's macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2011;11(1):133-135.
50. Castillo JJ, et al. Venetoclax in Previously Treated Waldenstrom Macroglobulinemia. *J Clin Oncol*. 2022;40(1):63-71.
51. Minnema MC, et al. Guideline for the diagnosis, treatment and response criteria for Bing Neel syndrome. *Haematologica*. 2017;102(1):43-51.
52. Castillo JJ, Treon SP. How we manage Bing Neel syndrome. *Br J Haematol*. 2019;187(3):277-285.
53. Wong J, et al. Efficacy of Zanubrutinib in the Treatment of Bing Neel Syndrome. *Hemasphere*. 2018;2(6):e155.



International Waldenstrom's
Macroglobulinemia Foundation

6144 Clark Center Avenue, Sarasota, FL 34238

电话: 941-927-4963

国际热线: 001-941-927-4963

iwmf.com