

華氏巨球 蛋白血症

重要資訊：
醫師指南



International Waldenstrom's
Macroglobulinemia Foundation

與以下機構合作：





International Waldenstrom's
Macroglobulinemia Foundation

華氏巨球 蛋白血症

重要資訊： 醫師指南

Shayna Sarosiek 醫學博士

達納法博癌症中心 (Dana-Farber Cancer Institute) 血液腫瘤科
華氏巨球蛋白血症賓恩中心 (Bing Center for Waldenstrom Macroglobulinemia)
哈佛醫學院助理教授

Jorge J. Castillo 醫學博士

達納法博癌症中心 (Dana-Farber Cancer Institute) 血液腫瘤科
華氏巨球蛋白血症賓恩中心 (Bing Center for Waldenstrom Macroglobulinemia) 臨床主任
哈佛醫學院副教授

本刊物由以下機構協助出版：



醫療免責聲明：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詢，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。

© 2023 國際華氏巨球蛋白血症基金會

什麼是華氏巨球蛋白血症 (WM)?

華氏巨球蛋白血症 (WM) 是惰性的淋巴瘤，其特徵為存在會分泌 IgM 單株副蛋白的淋巴漿細胞。¹ WM 中的同源淋巴漿細胞能夠以任何濃度存在於骨髓中，但是也可能出現在淋巴結、脾臟、肝臟或其他骨髓以外的位置。如果患者有血清單株 IgM，但是沒有可檢測到的骨髓株，也沒有與 IgM 副蛋白相關的臨床徵兆或症狀，則會被定性為罹患意義不明的單株伽瑪球蛋白血症 (MGUS)。IgM MGUS 的患者中，最多有 50% 可檢測出 MYD88 L265P 突變，但是在 WM 患者中，則有 >90% 會檢測到這種突變。MYD88 突變的存在有助於區分 WM 和其他的血液病變，例如多發性骨髓瘤，因為未在此疾病患者中發現 MYD88 突變。²⁻⁵

WM 有多常見，哪些人有罹患風險？

WM 是罕見的淋巴瘤，每一百萬人中會出現 3 到 4 名患者。⁶ 在男性中出現的機率高於女性，而相較於其他種族/族群，在白人中更為常見，尤其是歐裔的白人。⁷ 這種疾病會出現在較為年長的患者身上，平均確診年齡為大約 70 歲。⁸ 罹患 IgM MGUS 的人，每年有 1% 的累積風險會罹患 WM。⁹

我的患者為何會罹患 WM？

WM 的確切病因仍不明朗。大多數的案例是在沒有已知的前置因子或原因的情況下自然發病，不過有些資料顯示 WM 的發病和基礎慢性發炎或自體免疫疾病有關。^{10,11} 此外，報告指出 WM 有家庭群聚的情況，在所有的 WM 患者中，大約有 19% 的患者一等親罹患 WM 或其他的 B 細胞病變。¹¹

患者的小孩會有罹患 WM 的風險嗎？

華氏巨球蛋白血症通常不會直接遺傳。家人罹患 WM 的確會增加罹患 WM、其他非何杰金氏淋巴瘤或 MGUS 的風險，但是相對風險仍然很低。^{11,12} 儘管 WM 患者的家人罹患血液病變的風險略微升高，但是如果沒有引起疑慮的徵兆或症狀，通常並不建議其他家人接受 WM 篩檢。¹⁰

WM 患者的預期壽命有多長？

大多數的 WM 患者將會活上許多年，甚至有可能活上幾十年。在許多案例，尤其是年輕的 WM 患者中，預期壽命都和對應的特定性別與年齡群體相符，患者很可能會死於與 WM 無關的原因。¹³ 可使用 WM 國際預後評分系統 (IPSSWM) 以年齡、血紅素、血小板、 β -2 微球蛋白和 IgM，進一步界定患者的風險分組。¹⁴ 這套評分系統近年經過修訂 (rIPSSWM)，現在包含年齡、 β -2 微球蛋白、乳酸脫氫酶 (LDH) 和白蛋白。¹⁵ 在這兩個評分系統中，年齡都是加權最重的風險因子。使用 IPSSWM 或 rIPSSWM 時，必須要考慮到這些系統是在現行最有效的標準療法廣為使用之前開發出來的，因此自從這些評分系統開發出來之後，預後已經有所改善。此外，這些預後工具的目標是評估第一線治療開始後 (而非確診時) 的存活期。

我該如何確認 WM 的診斷，在進行治療之前應該進行哪些檢驗？

確認 WM 診斷的標準，包括存在單株 IgM 副蛋白 (可以用血清免疫固定電泳檢測出來) 和骨髓中出現淋巴漿細胞浸潤的情形。¹⁶ 骨髓中的同源細胞浸潤中，表

面 IgM、CD19、CD20、CD25 和 CD27 的表現通常為陽性¹⁷。CD5、CD10 和 CD23 的表現雖然並不常見，但是可能會存在於少數病例中。除了骨髓活體組織切片的診斷作用，在 CXCR4 的突變狀態評估以外，還必須為疑似罹患 WM 的患者進行骨髓穿刺，以評估 MYD88 突變狀態。MYD88 突變可以在超過 90% 的 WM 患者身上檢測到^{2,3}。CXCR4 突變可以在大約 30-40% 的 WM 患者中找到。MYD88 和 CXCR4 突變狀態可能會影響疾病的臨床表現，以及治療方案¹⁸⁻²²。

其他的基線實驗室檢驗，例如全血細胞計數、綜合代謝檢查、血清免疫固定電泳、血清蛋白質電泳、免疫球蛋白、血清黏度（如果懷疑是症狀性高黏稠血症）、β-2 微球蛋白、冷球蛋白和冷凝集素，或許有助於疾病的完整評估。在開始治療之前，取得基線 CT 掃描，以評估骨髓外疾病和脾臟腫大的位置，也相當重要。無症狀的患者在診斷時不須要進行這項造影檢查。

值得注意的是，在這個研究進展快速的時代，向深入了解 WM 多變臨床表現的細微差異與複雜度，以及疾病的遺傳和分子特性的專科醫師徵求意見，可能會有所幫助。美國和其他國家各地，都有許多專長於 WM 的醫師，他們願意評估您的患者，並且繼續與您合作，持續進行患者的醫療照護。可以透過國際華氏巨球蛋白血症基金會 (IWMF) 的醫師名錄，查找眾多 WM 專科醫師的聯絡資訊。

為什麼應該評估 CXCR4 的狀態？

帶有 CXCR4 突變的患者，較可能出現血清 IgM 濃度偏高、骨髓的疾病負擔增加、高黏稠血症的風險增加，以及後天性類血友病症候群的風險增加²³。知道 CXCR4 突變的狀態，有助於預測對治療的反應，

因為現在已經注意到，BTK 抑制劑（如 ibrutinib）的反應時間、血液學反應深度和無惡化存活期較差²⁴。帶有 CXCR4 突變的患者在使用 ibrutinib 或 zanubrutinib 治療時，相較於帶有野生型 CXCR4 的患者，也顯示出主要反應率較低²⁵。

每名患者都必須在確診時進行治療嗎？

並非每名確診 WM 的患者，都必須在診斷時接受治療。在確診後的兩年內，大約有 30% 的患者需要治療，但是大約有 20-30% 的患者，即使在確診 WM 的 10 年之後，仍然不需要治療^{26,27}。使用白蛋白血清 IgM 濃度、骨髓浸潤百分比和 β-2 微球蛋白來計算疾病惡化前所經時間的中位數，以協助無症狀患者了解他們可能會在何時需要治療，或許會有幫助。
(awmrisk.com)

進行 WM 治療的標準是什麼？

開始進行治療有具體的指導原則，包括出現血紅素 ≤ 10 g/dL 的症狀性貧血 (WM 引起的繼發性貧血)、血小板 $< 100,000$ mm³、症狀性高黏稠血症、中度至重度神經病變、症狀性骨髓外疾病，或是其他症狀性疾病併發症，例如冷凝集素症、冷球蛋白血症或類澱粉沉積症^{28,29}。

另外也必須意識到，雖然患者在 IgM 達到 $\geq 4,000$ mg/dL 時，高黏稠血症的風險會提高，但是並沒有必要只依據血清 IgM 濃度或血清黏稠度，而治療沒有症狀的患者。高黏稠血症的風險會隨著 IgM 濃度的提高而增加，在確診時 IgM > 6000 mg/dL 的患者中，出現症狀性高黏稠血症的時間中位數大約為 3 個月，相比之下，在 IgM 為 5000-6000 mg/dL 的患者

中，出現症狀性高黏稠血症的時間中位數是 3 年。³⁰

在 WM 患者貧血惡化的情況下，應該進行哪些檢查？

如果 WM 患者已經出現顯著的貧血，在提供針對 WM 的治療之前，務必要確認沒有其他造成貧血的原因。此時應該執行檢查，以評估其他的貧血病因，例如缺乏 B12、葉酸或鐵質。如果發現缺鐵，就應該執行徹底的出血檢查，特別是胃腸道出血。如果沒有找到其他的缺鐵原因，則缺鐵可能是 WM 所造成的。大約 25% 的 WM 患者，會因為惡性細胞產生鐵調節素 (hepcidin) 的緣故，而出現缺鐵。^{31,32} 在此類情況中，可以使用靜脈注射鐵劑，以改善患者的血紅素。溶血在 WM 患者中是很罕見的貧血原因，其成因可能與溫型自體抗體或冷凝集素有關。

我和我的患者應該注意監控哪些症狀？

症狀性貧血是 WM 最常見的表現樣貌，但其他的疾病徵兆和症狀會有很大的差異，其中可能包括：³³

- 全身症狀 (疲倦、體重減輕、夜間盜汗，和不明原因的發燒)
- 脾臟腫大 (易有飽足感、左上腹痛或腹脹)
- 高黏稠血症 (流鼻血、頭痛、視力模糊)
- 周邊神經病變 (兩側、對稱、長度依賴性、感覺缺失)
- 冷凝集素症 (身處低溫環境時出現貧血和深色尿液)
- 冷凝球蛋白血症 (網狀青斑，身處低溫環境時

手、腳、鼻尖或耳朵變色)

- 類澱粉沉積症 (腎病症候群、心肌病、快速惡化的神經病變)
- 賓內 (Bing Neel) 症候群 (頭痛、癲癇、顏面神經麻痺、肢體虛弱)

神經病變在 WM 患者中有多常見，應該如何進行評估？

約有 25% 的 WM 患者在確診時會出現神經病變。³⁴ 一般來說，與 IgM 相關的神經病變出現於兩側且對稱，惡化速度緩慢 (需要數年)，具有長度依賴性，且主要出現在感覺神經。在許多案例中，神經病變與抗髓鞘質相關糖蛋白 (抗 MAG) 抗體的存在有關，但是也有報告提及抗神經節苷脂和抗腦磷脂抗體。由抗 MAG 抗體介導的神經病變通常表現為感覺運動多發性神經病變，在肌電圖和神經傳導檢查 (EMG/NCS) 中顯示出髓鞘脫失的特性。在比較少見的情況下，神經病變可能和類澱粉沉積症或冷凝球蛋白血症有關。如果患者的神經病變快速惡化，或是神經病變顯著影響到患者的生活品質，請務必由神經專科醫師進行透徹的評估，其中應包括 EMG/NCS、病史和身體檢查，以便在開始進行 WM 的治療之前，先確認神經病變的病因。

高黏稠血症最常見的症狀是什麼？

高黏稠血症的症狀可能包括出血 (通常是流鼻血或自發性口腔出血)、視力改變，或是中樞神經系統症狀，例如頭痛、暈眩或癲癇。可能會發生視力模糊，通常與視網膜血管充血或視網膜出血有關。有高黏稠血症風險的患者，應該每年或每半年進行眼睛檢查，以確保沒

有出現高黏稠血症的徵兆，例如視網膜血管出血、視網膜或視神經盤水腫，或是視網膜靜脈擴張。³⁵

如果我擔心患者可能罹患了症狀性高黏稠血症，應該怎麼做？

如果有高黏稠血症的疑慮，可以測量血清 IgM 濃度和血清黏稠度。一般而言，如果血清黏稠度 ≤ 4 厘泊 (centipoise)，就不會產生高黏稠血症的臨床症狀。血清黏稠度通常沒有已知的結果，大多數情況下使用血清 IgM 濃度就足以判定高黏稠血症的風險，在 IgM $\geq 6,000$ mg/dL 時高黏稠血症的發生率大約為 67%。³⁰ 血清 IgM 提高的患者應進行檢查和徹底的病史追蹤，以評估高黏稠血症的臨床徵兆或症狀。

如果罹患症狀性高黏稠血症，患者應該以血漿分離術進行治療，以減少血清 IgM，緩解高黏稠血症的臨床徵兆/症狀。在開始進行決定性的治療時，可以執行至少 1-2 次血漿置換療程，作為銜接治療。

治療的選擇有哪些？

WM 有許多不同的治療方案，應該依據每一位患者的疾病特性和患者的特定因素進行選擇，例如年齡、體能表現狀態、共病症，以及治療偏好。

近年來，癌症的針對性療法比較偏向於標靶治療，因此 BTK 抑制劑成為 WM 第一線治療的支柱。由於 ibrutinib (+/- rituximab) 和 zanubrutinib 的高反應率和可接受的安全性特性，FDA 已經核准這兩種藥物作為 WM 的第一線療法方案。^{25,36,37} 另外也有為 WM 患者使用 acalabrutinib 的資料，但該藥物尚未獲得 FDA 核准用於 WM。³⁸ BTK 抑制劑是許多患者的首選治療方案，不過也可以考慮替代方案，特別

是對於帶有 MYD88 野生型或 CXCR4 突變疾病的患者。與 BTK 抑制劑相關的不良反應包括出血風險、感染、胃腸道症狀、血球減少症、關節痛或肌肉痛，以及心房顫動。最新的資料確認較新的 BTK 抑制劑，例如 zanubrutinib，擁有和 ibrutinib 相同的疾病療效，但是脫靶效應比較少。²⁵

Bendamustine-rituximab 也是常用的第一線治療方案，其治療時間有期限 (4-6 個週期) 也具有效力，而且和 CXCR4 突變狀態無關。³⁹⁻⁴¹ 除了其他基於蛋白酶體抑制劑的療法，Rituximab-bortezomib-dexamethasone 也是潛在的治療方案，不過必須考慮到可能的神經病變副作用，特別是在基線時即罹患與 WM 有關的神經病變的患者。^{42,43} 如果患者的 IgM $>4,000$ mg/dL，通常不應該給予 rituximab，因為會有 IgM 復發的風險。^{44,45} 在這些案例中，可以給予 bendamustine (普癌汰) 或蛋白酶體抑制劑 1-2 個週期，之後再加入 rituximab。請注意，大約 10% 的 WM 患者會出現對 rituximab 不耐受的情況，在這種情況下，可以依照 NCCN 指引，以 ofatumumab 取代 rituximab。⁴⁶

在復發的情況下，上述任何療法只要之前沒有使用過，都可以考慮採用。⁴⁷⁻⁴⁹ 此外，也可以使用兩年的 venetoclax 療程治療復發型或難治型 WM。⁵⁰

重要的是，如果可能的話，應該考慮讓新確診或復發的患者參加臨床試驗，因為對於像 WM 這樣的罕見疾病，患者參加臨床試驗對新療法的開發極為重要。

賓內症候群要如何診斷和治療？

賓內症候群 (BNS) 是一種罕見的 WM 表現，發生在大約 1% 的患者身上，其特徵為惡性細胞浸潤到中樞神經系統中。^{51,52} 賓內症候群可能發生在最初確診

WM 時，或是之後的病程中。賓內症候群的臨床表現差異很大，但是常見的症狀包括認知改變、行為改變、癲癇、頭痛、步態/平衡異常、腦神經缺失，或輕癱。在評估潛在的賓內症候群時，應該進行腦脊髓液 (CSF) 評估，以及腦部和脊柱的 MRI (使用鈆)，包括頸椎、胸椎和腰椎區域。一般來說在 MRI 上看到的 BNS 檢查結果，可能包括腫瘤侵犯或腦膜顯影增強。此時應進行腰椎穿刺，以進行完整的評估，並且應該將 CSF 送往進行流式細胞分析、細胞學檢查、IGH 重組和 MYD88 檢測。如果診斷為賓內症候群，第一線療法首選為 BTK 抑制劑。這種情況下最穩健的資料支持使用 ibrutinib，但是早期資料顯示 zanubrutinib 也可以作為潛在的療法。⁵³ 遇到復發型或難治型 BNS 的病例時，可以考慮其他化療型療法，例如 bendamustine/rituximab、fludarabine/rituximab，或脊髓腔內療法。

International Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation

網站：iwmmf.com

電子郵件：info@iwmmf.com

美國國內電話：941-927-4963 • 國際：001-941-927-4963



IWMMF 是唯一一個專為華氏巨球蛋白血症病友服務的國際非營利組織，由患者創立且以患者為導向，肩負簡單卻有說服力的願景和使命。

願景：沒有華氏巨球蛋白血症的世界。

使命：致力於尋找治癒療法的同時也改善患者預後，並給予每一位華氏巨球蛋白血症病友支援與教育資源。

IWMMF 致力於尋找治癒療法，希望創造一個沒有 WM 的世界。自 1999 年以來，IWMMF 已投入超過 2,300 萬美元，支持世界各地的 WM 研究計畫。這些研究結果使 WM 患者的壽命大幅延長，能挑選更適合自己的治療方案，病情緩解時間更久，同時減少副作用。

請造訪 IWMMF 網站：

- 下載免費的新確診患者專屬資訊包。
- 了解 WM 並下載多種語言的免費出版品。
- 尋找精心策劃的資源，以協助支援您的心理、身體和財務健全。
- 加入 IWMMF 在地支持團體或 IWMMF 國際附屬組織。
- 請參閱 IWMMF 醫師名錄，向醫師尋求諮詢或第二意見。
- 訂閱 IWMMF Torch，這是免費的電子報，每季發行一次。
- 參加 IWMMF 年度教育論壇或線上網路研討會。
- 加入 IWMMF Connect，這是一個線上社群，提供各式各樣與 WM 相關的電郵討論，或關注 IWMMF Facebook 討論群組。
- 尋找我們的合作夥伴組織的聯絡資訊。

IWMMF 依靠捐贈者的捐款履行其使命，我們歡迎您的支援。如果想要捐助本組織，可以造訪我們的網站，或將支票郵寄到以下地址：

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

IWMMF 為 501(c)(3) 免稅非營利組織，Fed ID #54-1784426

CancerCare

cancercare.org

美國國內電話：800 813 HOPE (4673)



CANCERcare®

CancerCare 成立於 1944 年，是領先的美國全國機構，提供免費的專業支援服務和資訊，協助人們應對癌症帶來的情緒、實務和財務挑戰。我們全面的綜合服務包括個案管理，以電話、線上和現場活動提供的諮詢和支持團體，教育研討會、出版品，以及財務和共同支付方面的協助。所有的 CancerCare 服務都是由取得碩士學位的腫瘤學社會工作者和世界領先的癌症專家提供。

Cancer Support Community (CSC)

CancerSupportCommunity.org

美國國內電話：888-793-9355



作為全世界規模最大的由專業人士領導的非營利癌症支援網路，Cancer Support Community (CSC) 包括其 Gilda's Club 附屬組織，致力於確保所有受到癌症影響的人，都能用知識武裝自己，用實際行動強化自身，並且得到社群的長期支持。CSC 透過三個領域達成其使命：直接提供服務、研究和倡議。該組織的卓越社會心理照護研究所，包含全球範圍內的附屬機構網路，能夠為受到癌症影響的人士提供最高品質的社會和情緒支持，以及可以在網路上和透過電話聯絡的支持社群。研究和培訓機構執行最尖端的社會心理、行為和存活者研究。CSC 透過其癌症政策研究所，聚焦於更遠大的患者倡議，為華盛頓特區和全美國各地的公共政策提供資訊。

Leukemia & Lymphoma Society® (LLS)

lls.org

美國國內電話：800-955-4572



Leukemia & Lymphoma Society® (LLS) 是對抗血液癌症的全球領導者。LLS 的使命是：治癒白血病、淋巴瘤、何杰金氏淋巴瘤和骨髓瘤，並且改善患者及其家人的生活品質。LLS 資助世界各地能夠挽救生命的血癌研究，提供免費的資訊和支援服務，並且為所有尋求高品質、價格合理且協調照護的血癌患者發聲。

LLS 成立於 1949 年，總部位於紐約州 Rye Brook 市，在美國和加拿大各地均有分區。若要進一步了解，請造訪 lls.org。患者應該聯絡資訊資源中心，電話號碼為 (800) 955-4572，服務時間為北美東部時區星期一到星期五，上午 9 時到晚上 9 時。

如需其他資訊，請造訪 lls.org/lls-newsnetwork。

Lymphoma Coalition

lymphomacoalition.org



Lymphoma Coalition 是全世界患者組織的網路，為所有受到淋巴癌影響的人士提供支援。LC 扮演著最新可靠資訊的匯集中心，並且在全球提倡公平的醫療照護。其使命為孕育淋巴癌生態系統，確保在地變革和採取有實證基礎的行動，藉此影響全球。目前已經有來自超過 50 個國家的超過 80 個會員組織。

Lymphoma Research Foundation (LRF)

lymphoma.org

LRF 協助熱線：800-500-9976



Lymphoma Research Foundation (LRF) 是美國最大的，專門致力於提供淋巴癌研究資金，並透過有實證基礎的教育、支援服務和資源，為淋巴癌社群提供支援的非營利組織。

參考文獻

1. 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.
2. Treon SP, et al. MYD88 L265P somatic mutation in Waldenstrom's macroglobulinemia. *N Engl J Med*. 2012;367(9):826-833.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. Benjamin M, Reddy S, Brawley OW. Myeloma and race: a review of the literature. *Cancer Metastasis Rev*. 2003;22(1):87-93.
8. 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.
9. Kyle RA, et al. Long-term follow-up of IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood*. 2003;102(10):3759-3764.
10. 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.
11. Treon SP, et al. Characterization of familial Waldenstrom's macroglobulinemia. *Ann Oncol*. 2006;17(3):488-494.
12. 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.
13. 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.
14. Morel P, et al. International prognostic scoring system for Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood*. 2009;113(18):4163-4170.
15. Kastritis E, et al. A revised international prognostic score system for Waldenstrom's macroglobulinemia. *Leukemia*. 2019;33(11):2654-2661.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. Castillo JJ, Moreno DF, 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.
22. Xu L, et al. Clonal architecture of CXCR4 WHIM-like mutations in Waldenstrom Macroglobulinaemia. *Br J Haematol*. 2016;172(5):735-744.
23. 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.
24. 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.
25. Tam CS, et al. A Randomized Phase 3 Trial of Zanubrutinib Versus Ibrutinib in Symptomatic Waldenstrom Macroglobulinemia: The Aspen Study. *Blood*. 2020.
26. 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. Acalabrutinib 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

美國國內電話：941-927-4963

國際電話：001-941-927-4963

iwmf.com