华氏巨球蛋白血症

基本信息
护士指南

International Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation

合作方：

International Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation

华氏巨球蛋白血症

基本信息
护士指南

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

Catherine A. Flynn（执业护士）
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：

pharmacyclics® An AbbVie Company

janssen Oncology PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson & Johnson

医疗免责声明：本文中提供的信息仅用于教育用途。相关内容并不可以替代专业医疗建议。患者若希望使用文中所提供的信息，应接受拥有华氏巨球蛋白血症治疗经验的医生的全面咨询，并接受其医疗照护。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。

© 2023 国际华氏巨球蛋白血症基金会

什么是华氏巨球蛋白血症以及确诊后应该如何治疗？

华氏巨球蛋白血症（WM）是一种惰性非霍奇金淋巴瘤，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，恶性细胞可见于骨髓、淋巴结、脾脏、肝脏或骨髓以外的其他髓外部位中。

通常，WM的诊断可通过进行血清免疫固定电泳（以确认IgM克隆的存在）和骨髓活检来确认是否存在淋巴浆细胞淋巴瘤来进行确立。还应对骨髓样本进行MYD88 L265P和CXCR4突变检测（这些突变常见于WM患者中）。超过90%的WM患者携带MYD88突变，这一点可有助于WM与其他血液系统疾病（例如多发性骨髓瘤，该病无可检测到的MYD88突变）之间的鉴别[2-5]。通常可在大约30-40%的WM患者中发现CXCR4突变。MYD88和CXCR4突变状态可影响患者临床表现和相关治疗选择[6-10]。

存在血清克隆性IgM，但无可检测到的骨髓克隆且没有与IgM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）。可在最高达50%的IgM MGUS患者中检测到MYD88突变。在多年的病程中，IgM MGUS患者进展为WM的风险较小。

WM有多常见？哪些人有相关风险？

WM是一种罕见淋巴瘤，发病率为3-4人/百万人[11]。该疾病在男性中比女性更为常见，且与其他种族/族裔相比，在白种人中也更加常见，其是在具有欧洲血统的人群中[12]。确诊平均年龄约为70岁[13]。对于大多数患者来说，WM的病因尚不清楚。然而，大约19%的WM患者的一级亲属患有WM或其他B细胞疾病[14]。尽管WM患者家庭成员患血液系统疾病的风险略有增加，但在缺乏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[15]。

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，预期寿命与特定性别、特定年龄的匹配队列相符，且患者很有可能死于与WM无关的疾病[16]。

是否每位患者都需要在确诊时接受治疗？

并非所确诊患有WM的患者都需要接受治疗。在确诊后两年内，大约有30%的患者需要接受治疗，但大约有20-30%的患者甚至在WM确诊10年后也不需要治疗[17,18]。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（https://awmrisk.com）。

为什么不为每位WM患者实施治疗呢？

目前，我们还没有针对WM的治愈方法，开始治疗可能会导致不良反应的发生，从而对患者的生活质量产生负面影响。对于无症状且没有与WM相关的症状或疾病进展的WM患者，我们建议最好采用“观察等待”的方式，并对患者进行密切监测，而不进行治疗。这些患者可继续带病生存很多年，而且有些患者甚至可度过余生，而无需治疗。

WM 的治疗标准如何？

我们有正式的开始实施治疗的具体指南，其中包括出现血红蛋白≤10 g/dL（继发于 WM）的症状性贫血、血小板<100,000 mm^3、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，如冷凝集素综合征、冷球蛋白血症或淀粉样变性[19,20]。除了实验室结果和症状等患者具体因素外，这这些指南也用于确定何时开始治疗。

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，在提供针对 WM 的治疗之前，应首先确保没有其他原因导致贫血，这一点非常重要。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（与恶性细胞过度产生铁调素相关）[21,22]。此时，静脉注射铁剂可用于改善患者的血红蛋白水平。

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[23]：

- 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）
- 冷凝集素综合征（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？应如何进行评估和治疗？

大约 25% 的 WM 患者在确诊时存在神经病变[24]。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。

尽管如此，由神经科医生进行全面评估（包括肌电图/神经传导检查）以及病史、体格检查和实验室检查对于患有快速进展性神经病变或影响患者生活质量的神经病变患者非常重要。在开始实施针对 WM 的治疗以改善神经病变症状之前，确认神经病变的病因并确认其与 IgM 副蛋白的关系非常重要。

除了对基础 IgM 副蛋白进行确定性治疗外，针对神经病变的对症治疗也很重要。许多患者使用加巴喷丁、普瑞巴林或阿米替林等药物来控制疼痛。其他患者可能会受益于额外的治疗，例如针灸、物理治疗、局部镇痛药或按摩。

什么是高粘滞血症以及何时需要治疗？

血清 IgM 水平升高可导致高粘血症或血液粘稠，从而可能对某些患者带来临床影响。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，目前没有特定的血清 IgM 水平标准用于指导何时进行治疗。

相反，治疗决定需要基于与高粘滞血症相关的临床症状，包括出血（通常为鼻出血或自发性口腔出血）、视力变化或中枢神经系统症状，如头痛、头晕、癫痫发作或认知变化。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散瞳检查（由眼科医生进行），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[25]。这些检查发现的存在可能意味者需要开始实施WM治疗。

对于IgM > 4,000 mg/dL的患者，尤其是有出血的患者，有必要评估其是否患有获得性血管性血友病，以帮助确定患者的出血风险。

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IgM ≥6000 mg/dL，高粘滞血症的发生率约为67%[26]。应对血清IgM水平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，应进行紧急血浆置换治疗，以暂时降低血清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。

WM 最常见的治疗方案有哪些？

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。

化学免疫疗法，例如DRC（地塞米松、利妥昔单抗、环磷酰胺）或BR（利妥昔单抗、苯达莫司汀），是针对初治患者或复发或难治性疾病患者的常见治疗方案。蛋白酶体抑制剂，如硼替佐米或伊沙佐米，也可以在某些患者中与利妥昔单抗联合使用，但由于与这些药物相关的周围神经病变的风险增加，这些药物的使用频率较低。

近年来，BTK抑制剂已成为WM一线或复发后治疗的中流砥柱。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[27-29]。此外，有数据支持阿卡替尼用于WM，但FDA尚未批准将其用于Wm[30]。很多患者会接受。很多患者会接受BTK抑制剂治疗，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。

此外，为期两年的维奈托克疗程还可用于治疗复发性或难治性WM[31]。许多正在进行的临床试验正在探索在WM中使用新药物或新疗法组合，我们应该始终鼓励符合条件的患者参与临床试验。患者入组临床试验对于开发针对WM等罕见疾病的新疗法非常重要。

我可能会在患者身上看到哪些治疗相关副作用？

大多数患者对 BTK 抑制剂的耐受性良好，但某些患者可能会出现不良反应。BTK 抑制剂的常见症状包括：

容易瘀伤/出血、腹泻、关节痛和肌痛[32]。其他值得注意的不良反应包括感染、心律失常（最常见的为心房颤动）、高血压和血细胞减少症（如中性粒细胞减少症或血小板减少症）。

当副作用出现时，在调整治疗之前会首先采取支持措施[33]。对于腹泻，患者可以开始补充膳食纤维、益生菌或接受止泻药物治疗。如果报告出现心悸，应使用心脏监护仪对心律失常进行评估，如果记录显示存在心律失常，则应进行适当的心脏病转诊以及药物治疗或手术治疗。对于关节痛，患者可能需要接受对乙酰氨基酚或泼尼松治疗。皮疹可以通过外用类固醇或口服抗组胺药进行管理。如果支持性治疗无效，可以暂时停药或减少治疗剂量。在永久性减少BTK抑制剂治疗剂量之前，应考虑转诊至合适的专家处以进一步对症状进行评估。

BR和DRC是一种有限持续时间（4-6个周期）的疗法，通常有效且耐受性良好。这些治疗方案可能会导致一些常见的副作用，例如输注反应、胃肠道症状、血细胞减少和感染[34,35]。

除了其他基于蛋白酶体抑制剂的治疗方案之外，利妥昔单抗-硼替佐米-地塞米松也是潜在的治疗选择。然而，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[36,37]。

维奈托克最常见的副作用包括血细胞减少（最常见的为中性粒细胞减少，其次是贫血、淋巴细胞减少和血小板减少）、恶心、腹泻、上呼吸道感染、鼻窦炎和头痛[31]。

什么是利妥昔单抗不耐受，它有多常见，以及如何进行管理？

已知单克隆抗体利妥昔单抗存在输注反应的风险。高达77%的患者会发生输注反应，其中大多数会发生在初次输注期间[38]。通常，这些反应会随着时间的推移而减轻，但在某些WM患者中，反应可能会在初次输注后持续存在，或者可能在以后的输注中再次出现[39]。

一些患者可能会对额外的支持性药物（例如抗组胺药或类固醇）、较慢的输注速度或分批利妥昔单抗剂量有反应。然而，在其他患者中，反应可能会随着时间的推移而加重，并妨碍利妥昔单抗在这些患者中的安全使用。在这些情况下，根据NCCN指南，奥法木单抗可用于替代利妥昔单抗[39]。

什么是 Bing Neel 综合症以及如何进行治疗？

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存在癌症细胞浸润[40,41]。BNS可能在WM初始诊断时或在病程后期发生。BNS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BNS综合征的评估应包括脑脊液（CSF）评估（借助腰椎穿刺）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。脑脊液分析可显示WM细胞的存在，从而明确BNS的诊断。腰椎穿刺应始终安排在MRI检查之后，以确保与手术本身相关的MRI变化不会干扰对MRI的解读。

如果确诊BNS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为一种潜在疗法[42]。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/利妥昔单抗或氟达拉滨/利妥昔单抗。需要了解的一点是，患者的BNS相关症状病不会立即缓解，并且可能需要数周至数月的时间才能得到改善，这一点很重要。可以借助MRI随访来评估患者相对于基线的改善情况。

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）

cancercare.org
电话：800 813 HOPE (4673)

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

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. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. Xu L, et al. Clonal architecture of CXCR4 WHIM-like mutations in Waldenstrom Macroglobulinaemia. *Br J Haematol*. 2016;172(5):735-744.
11. 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.
12. Benjamin M, Reddy S, Brawley OW. Myeloma and race: a review of the literature. *Cancer Metastasis Rev*. 2003;22(1):87-93.
13. 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.
14. Treon SP, et al. Characterization of familial Waldenstrom's macroglobulinemia. *Ann Oncol*. 2006;17(3):488-494.
15. 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.
16. 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.
17. Bustoros M, et al. Progression Risk Stratification of Asymptomatic Waldenstrom Macroglobulinemia. *J Clin Oncol*. 2019;37(16):1403-1411.
18. Kyle RA, et al. Progression in smoldering Waldenstrom macroglobulinemia: long-term results. *Blood*. 2012;119(19):4462-4466.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. Dimopoulos MA, Kastritis E. How I treat Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood*. 2019;134(23):2022-2035.
24. Paba-Prada C, Banwait R, Treon S, Ghobrial I. Incidence of Peripheral Neuropathy in Waldenström Macroglobulinemia Patients At Diagnosis. *Blood*. 2011;118(21):3692.

25. Menke MN, et al. Hyperviscosity-related retinopathy in waldenstrom macroglobulinemia. *Arch Ophthalmol*. 2006;124(11):1601-1606.
26. 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.
27. 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.
28. Tam CS, et al. A Randomized Phase 3 Trial of Zanubrutinib Versus Ibrutinib in Symptomatic Waldenstrom Macroglobulinemia:The Aspen Study. *Blood*. 2020;136(18):2038-2050.
29. Treon SP, et al. Ibrutinib Monotherapy in Symptomatic, Treatment-Naive Patients With Waldenstrom Macroglobulinemia. *J Clin Oncol*. 2018;36(27):2755-2761.
30. 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.
31. Castillo JJ, et al. Venetoclax in Previously Treated Waldenstrom Macroglobulinemia. *J Clin Oncol*. 2022;40(1):63-71.
32. Sarosiek S, et al. Dose reductions in patients with Waldenstrom macroglobulinaemia treated with ibrutinib. *Br J Haematol*. 2023.
33. Munoz J, Sarosiek S, Castillo JJ. Managing Ibrutinib-Intolerant Patients With B-Cell Malignancies. *Oncologist*. 2023;28(4):309-318.
34. Buske C, et al. Bortezomib-Dexamethasone, Rituximab, and Cyclophosphamide as First-Line Treatment for Waldenstrom's Macroglobulinemia: A Prospectively Randomized Trial of the European Consortium for Waldenstrom's Macroglobulinemia. *J Clin Oncol*. 2023:JCO2201805.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. Levin AS, Otani IM, Lax T, Hochberg E, Banerji A. Reactions to Rituximab in an Outpatient Infusion Center: A 5-Year Review. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(1):107-113 e101.
39. Castillo JJ, et al. Rituximab intolerance in patients with Waldenstrom macroglobulinaemia. *Br J Haematol*. 2016;174(4):645-648.
40. Minnema MC, et al. Guideline for the diagnosis, treatment and response criteria for Bing-Neel syndrome. *Haematologica*. 2017;102(1):43-51.
41. Castillo JJ, Treon SP. How we manage Bing-Neel syndrome. *Br J Haematol*. 2019;187(3):277-285.
42. Wong J, et al. Efficacy of Zanubrutinib in the Treatment of Bing-Neel Syndrome. *Hemasphere*. 2018;2(6):e155.

备注

备注

备注

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