

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)

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白血病淋巴瘤学组、
中国抗淋巴瘤联盟

The consensus of the diagnosis and treatment of lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenström macroglobulinemia in China (2016 version) Hematology Oncology Committee of China Anti-Cancer Association; Leukemia & Lymphoma Group Society of Hematology at Chinese Medical Association; Union for China Lymphoma Investigators

Corresponding author: Qiu Lugui, Institute of Hematology and Blood Disease Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Tianjin 300020, China. Email: qiulg@ihcams.ac.cn; Zhou Daobin, Department of Hematology, Peking Union Medical College Hospital, Beijing 100730, China. Email: zhoubd@pumch.cn

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%。近年来国际上对 LPL/WM 发病机制、诊断和治疗的研究均取得较大进展^[1], 而国内对 LPL/WM 认识较晚, 对其诊断、治疗比较混乱, 为提高我国临床工作者对 LPL/WM 的认识水平, 规范其诊断及治疗, 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白血病淋巴瘤学组以及中国抗淋巴瘤联盟组织相关专家制订了本共识。

一、定义

LPL/WM 是由小 B 淋巴细胞、浆细胞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。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^[1]。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^[1-2]。由于非 WM 型 LPL 所占比例低, 相关研究较少, 本共识仅探讨 WM 相关标准, 非 WM 型 LPL 的治疗等参照 WM 进行。

二、诊断、分期、预后和鉴别诊断

(一) WM 诊断标准^[3]

1. 血清中检测到单克隆性的 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(+), CD22(+), CD25(+), CD27(+), FMC7(+), CD5(+/-), CD10(-), CD23(-), CD103(-)。10%~20% 的患者可部分表达 CD5、CD10、或 CD23, 此时不能仅凭免疫表型排除 WM。
4. 除外其他已知类型的淋巴瘤。
5. 有研究者报道 MYD88 L265P 突变在 WM 中的发生率高达 90% 以上^[4], 但其阳性检出率与检测方法和标本中肿瘤细胞的比例等有关, MYD88 L265P 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。因此 MYD88 L265P 突变是 WM 诊断及鉴别诊断的重要标志, 但非特异性诊断指标。

注: LPL/WM 无特异的形态学、免疫表型及遗传学改变, 故 LPL/WM 的诊断是一个排他性诊断, 需要紧密结合临床表现及病理学等检查结果进行综合诊断。虽然通过骨髓检查可诊断 LPL/WM, 但如有淋巴结肿大仍建议尽可能获得淋巴结等其他组织标本进行病理学检查, 以除外其他类型淋巴瘤可能。

(二) 分期和预后

WM 的国际预后指数 (ISSWM) 是目前 WM 较

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.09.001

基金项目: 国家科技支撑计划 (2014BAI09B12)

通信作者: 邱录贵, 中国医学科学院、北京协和医学院血液学研究所、血液病医院, Email: qiulg@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, Email: zhoubd@pumch.cn

公认的预后判断系统^[5],该预后系统包括5个独立预后因素:年龄>65岁,HGB≤115 g/L,PLT≤100×10⁹/L,β₂微球蛋白>3 mg/L,血清单克隆免疫球蛋白>70 g/L,以上各项为1分,依据这5个因素可将WM患者分为预后不同的3个危险组:低危组:0或1分且年龄≤65岁;中危组:2分或年龄>65岁;高危组:>2分。有研究者发现纳入血清LDH升高的因素可将高危组WM患者进一步分为预后不同的两组,伴LDH升高的高危组患者预后更差^[6-7]。

(三)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: IgM型MGUS的诊断标准^[3]: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:这类患者由于单克隆性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,而骨髓无淋巴浆细胞、无淋巴瘤证据时,应诊断为IgM相关性疾病更为妥当。

(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、CD20、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。约1%的IgM型MM可在形态学上表现为淋巴样细胞,并可表达CD20,但这部分患者常伴有t(11;14)(q13;q32),而WM常不伴有14q32易位,可作为两者的鉴别点。

2. 与其他B细胞慢性淋巴增殖性疾病(B-CLPD)鉴别:

多种B-CLPD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/小细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、边缘区淋巴瘤(MZL),不典型的WM和MZL伴有浆细胞分化时尤其难以鉴别。具体鉴别参照《中国B细胞慢性淋巴增殖性疾病诊断专家共识(2014版)》^[8]。

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:B症状;症状性高黏滞血症;周围神经病变;器官肿大;淀粉样变;冷凝集素病;冷球蛋白血症;疾病相关的血细胞减少(HGB≤100 g/L、PLT<100×10⁹/L);髓外病变,特别是中枢神经系统病变(Bing-Neel综合征);巨大淋巴结;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^[9]。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(包括详细的既往病史和家族史)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:盗汗、发热、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、血红蛋白等。

5. 生生化检测:肝肾功能、电解质(血钙)、LDH、β₂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;⑤HBV、HCV检测。

7. 病理检查:①淋巴结病理+免疫组化+流式细胞术分析;②和(或)骨髓活检+涂片+免疫组化+流式细胞术分析;③骨髓液或肿瘤组织进行MYD88 L265P突变检测(有条件的单位建议骨髓液采用CD19磁珠分选后进行检测)。

8. 影像学检查:颈、胸、全腹部CT检查。

其他可做的检查包括:眼底检查;网织红细胞计数;直接抗人球蛋白实验(怀疑有溶血时必做)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抗体)。

(三)一线治疗选择

有治疗指征患者的一线选择主要依据患者年龄、主要症状以及是否行自体造血干细胞移植(ASCT)等来选择。依据骨髓干细胞毒性分类的推荐方案详见表1,主要方案用法、疗效及注意事项详见表2。各个方案间疗效无直接比较,有效性数据仅供参考。另外方案选择时注意以下几点:

1. 伴有症状性高黏滞血症、冷球蛋白血症的患者,建议先行血浆置换2~3次后续以化疗。并避免

直接应用利妥昔单抗(R)化疗,建议先以硼替佐米或氟达拉滨为主的方案降低IgM水平,再考虑应用含R的方案或其他方案化疗。

2. 主要症状为WM相关的血细胞减少或器官肿大者,首选含R为基础的方案化疗,如RCD(利妥昔单抗+环磷酰胺+地塞米松)方案或苯达莫司汀+

表1 华氏巨球蛋白血症患者的治疗方案推荐

疾病状态	非干细胞毒性方案	可能有干细胞毒性/高转化风险的方案
初始	B±R、BD方案、BDR方案、COP-R方案、依鲁替尼、R单药、RCP/D方案、沙利度胺±R	苯达莫司汀±R、克拉屈滨±R、苯丁酸氮芥、氟达拉滨±R、氟达拉滨+环磷酰胺±R
复发	阿伦单抗、B±R或BD±R方案、COP-R方案、依鲁替尼、Ofatumumab (R不能耐受者)、R单药、RCP/D方案、沙利度胺±R	苯达莫司汀±R、克拉屈滨±R、苯丁酸氮芥、氟达拉滨±R、氟达拉滨+环磷酰胺±R、干细胞移植(临床研究)

注:B:硼替佐米;R:利妥昔单抗;D:地塞米松;C:环磷酰胺;P:泼尼松

表2 各主要药物/方案在治疗华氏巨球蛋白血症中的用法及疗效

方案或药品名称 及参考文献	用法	总有效率 (主要有效率)	生存	需注意的事项
苯丁酸氮芥 ^[10]	6~8 mg/d×10 d(或2 mg/d持续),28 d为1个疗程,最多12个疗程	≥PR 38.6%	中位PFS期27.1个月	骨髓抑制,干细胞损伤,第二肿瘤风险
氟达拉滨 ^[10]	30~40 mg/m ² ×5 d,28 d为1个疗程,最多6个疗程	≥PR 47.8%	中位PFS期36.3个月	骨髓抑制,干细胞损伤,第二肿瘤风险
利妥昔单抗 ^[11]	375 mg/m ² ,每周1次,连用4次	52.5%(27.5%)		燃瘤反应,特别是单药应用时
硼替佐米 ^[12]	1.3 mg/m ² 第1、4、8、11天,21 d为1个疗程	78%(44%)		避免用于IgM相关性神经性病变患者,以免与硼替佐米相关性神经损伤重叠。每周1次的硼替佐米方案可能减少其相关不良反应
依鲁替尼 ^[13]	420 mg/d	90.5%(73%)	2年PFS和OS率分别为69.1%和95.2%	有出血倾向或需服用抗凝剂治疗者慎用。MYD88野生型者不建议应用
BR方案 ^[14]	硼替佐米1.6 mg/m ² 第1、8、15、28天,6个疗程;利妥昔单抗375 mg/m ² 第1、4疗程应用	88%(65%)	1年EFS率79%	
BRD方案 ^[15]	首剂:硼替佐米单药1.3 mg/m ² 第1、4、8、11天,21 d为1个疗程,其后硼替佐米1.6 mg/m ² 第1、8、15、22天,35 d为1个疗程×4;地塞米松40 mg第1天;利妥昔单抗375 mg/m ² ,第2、5疗程应用	85%(68%)	中位PFS期42个月,3年持续反应率70%(≥PR者),3年OS率81%	
RCD方案 ^[16-17]	利妥昔单抗375 mg/m ² 第1天;地塞米松20 mg第1天;环磷酰胺100 mg/m ² 第1~5天	83%(74%)	2年PFS率67%,中位PFS期35个月	
R-沙利度胺 ^[18]	利妥昔单抗375 mg/m ² ,每周1次连用4次,3个月后再重复4次;沙利度胺计划用法每晚200~400 mg	72%(64%)	中位TTP 34.8个月	沙利度胺实际推荐用法每晚<200 mg,推荐每晚75~100 mg
苯达莫司汀+R方案 ^[19]	苯达莫司汀90 mg/m ² 第1~2天;利妥昔单抗375 mg/m ² 第1天	95%	中位PFS期69.5个月	对髓外病灶、恶性胸腔积液,重度骨髓侵犯者等需要尽快控制本病患者或伴巨大肿块患者更为适合
FR方案 ^[20]	利妥昔单抗375 mg/m ² 第1天,氟达拉滨25 mg/m ² 第2~6天	95.3%(86%)	中位PFS期51.2个月	骨髓抑制、转化及第二肿瘤风险
FCR方案 ^[21]	利妥昔单抗375 mg/m ² 第1天;氟达拉滨25 mg/m ² 第2~4天;环磷酰胺250 mg/m ² 第2~4天	79%(74.4%)	中位EFS期59.1个月,4年OS率69.1%	骨髓抑制、转化及第二肿瘤风险

注:PR:部分缓解;PFS:无进展生存;OS:总生存;EFS:无事件生存;TTP:疾病进展时间;B:硼替佐米;R:利妥昔单抗;D:地塞米松;F:氟达拉滨;C:环磷酰胺

R,可以较快降低肿瘤负荷。

3. 伴有IgM相关的神经性病变患者,首选含R的方案化疗,应避免使用有潜在神经毒性的药物如长春新碱、硼替佐米和沙利度胺等。

4. 虽然R-CHOP方案仍是被推荐方案,但蒽环类药物在WM中的地位受到质疑,有研究结果显示R-CVP(环磷酰胺,长春新碱,泼尼松)或R-CP(环磷酰胺,泼尼松)方案与R-CHOP疗效相当,不良反应发生率更低^[9]。

5. 氟达拉滨联合利妥昔单抗治疗的有效率达95%,环磷酰胺的加入似乎并不增加疗效,反而增加不良反应的发生^[20]。

6. ASCT在WM中的适应证并不十分明确,有研究结果显示ASCT可延长部分患者的总生存时间。考虑行ASCT的患者应尽可能避免应用对骨髓有毒性的药物,特别是长期应用,如烷化剂、核苷类似物,以免影响造血干细胞的采集。

(四)复发难治性患者的治疗选择

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。方案选择主要参考患者复发时间、之前使用的治疗方案以及是否进行ASCT(表1)。对于一线治疗12个月后复发的患者,可继续应用原一线方案,而12个月内复发的患者,应选择其他治疗方案。对于之前未保存自体造血干细胞的患者,若考虑ASCT,则应避免应用损伤造血干细胞的药物。

依鲁替尼单药在复发难治性WM患者中可获得91%的治疗反应,73%患者达主要治疗反应,2年无进展生存(PFS)和OS率分别为69%和95%^[13],是较理想的选择。

ASCT是WM挽救治疗的重要选择之一,特别是对于对化疗仍敏感的复发患者,应进行ASCT。异基因造血干细胞移植仅在年轻、病情进展较快,或者多次复发、原发难治且一般状况较好的患者中选择性进行。

(五)维持治疗

利妥昔单抗维持治疗在WM中的地位尚不明确,有研究表明部分患者可能获益^[22],对于考虑进行维持治疗者,可选择利妥昔单抗375 mg/m²,每3个月1次,连用2年。

(六)新药治疗

近年来在WM中开展的新药试验较多,包括新型抗CD20单抗奥法木单抗(Ofatumumab),新一代

蛋白酶体抑制剂卡非佐米(Carfilzomib),mTOR抑制剂依维莫司(Everolimus)等。奥法木单抗被认为在利妥昔单抗不能耐受或耐药患者中有效;卡非佐米联合利妥昔单抗、地塞米松是一个比较有前途的方案。

(七)中枢侵犯(Bing-Neel综合征)患者的治疗

中枢侵犯是WM一种罕见的并发症,中位发生时间为诊断WM后3~9年不等,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,可侵犯脑实质或脑软膜。个案报道显示氟达拉滨、苯达莫司汀、依鲁替尼等治疗有效,ASCT也是一种有效选择。

(八)并发症的治疗

1. 贫血的治疗:贫血是本病最常见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、慢性肾功能不全的患者应慎用rh-EPO治疗。

2. IgM相关性周围神经病的治疗:IgM相关性周围神经病变在WM的发生率为20%~25%,怀疑存在IgM相关的周围神经病时应及时治疗。方案应选择含利妥昔单抗的方案,不建议选择含硼替佐米或沙利度胺的方案。

3. 化疗相关性疱疹病毒感染:氟达拉滨、硼替佐米治疗过程中,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。

4. 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%),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水平降低后应用利妥昔单抗。但利妥昔单抗与其他药物联合,特别与硼替佐米联合后燃瘤反应明显下降。因此对高黏滞血症或高IgM水平患者尽量避免单用利妥昔单抗治疗。

四、疗效标准

参照第六届国际WM工作组的推荐^[23],WM的疗效判断标准详见表3。注:①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

表 3 华氏巨球蛋白血症疗效评价标准^[24]

疗效分组	判断标准
完全缓解(CR)	两次免疫固定电泳阴性(间隔6周), IgM 定量在正常范围; 无骨髓侵犯; 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)	血清蛋白电泳示 M 蛋白下降 $\geq 90\%$; 原有的髓外病灶消失, 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)	血清蛋白电泳示 M 蛋白下降 50%~90%; 原有髓外病灶缩小 $\geq 50\%$, 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)	血清蛋白电泳示 M 蛋白下降 $\geq 25\%$ 但 $< 50\%$; 无新的疾病活动的症状或体征
疾病稳定(SD)	血清蛋白电泳示 M 蛋白增加或减少 $< 25\%$; 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)	血清蛋白电泳示 M 蛋白增加 $\geq 25\%$ 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)或体征(如盗汗、不能解释的反复体温 $\geq 38.4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 、体重减轻 $\geq 10\%$ 、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

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评估患者肿瘤负荷变化等进行评判。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多数患者治疗不能达到完全缓解, 治疗有效的患者完成既定疗程(通常为 6 个疗程)或达到疾病平台期后即结束治疗或进入维持治疗。

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。应该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(包括骨髓增生异常综合征、急性髓系白血病及实体瘤)等。

(执笔: 易树华、李剑)

参加共识讨论的专家: 哈尔滨血液病肿瘤研究所(马军); 吉林大学第一医院(白鸥); 中国医科大学附属盛京医院(刘卓刚); 北京大学第一医院(任汉云); 解放军总医院(高春记); 河北燕达陆道培医院(童春容); 中国医学科学院北京协和医院(周道斌、李剑); 北京大学人民医院(江滨); 中国医学科学院肿瘤医院(石远凯); 北京大学肿瘤医院(朱军); 首都医科大学附属北京朝阳医院(陈文明); 北京大学第三医院(克晓燕); 北京大学基础医学院病理学系血液病理研究室(高子芬); 中国医学科学院血液病医院(邱录贵、易树华、汝昆); 天津医科大学肿瘤医院(张翼鹭); 山西省肿瘤医院(苏丽萍); 河北医科大学第四医院(高玉环); 第四军医大学附属西京医院(陈协群); 山东省立医院(王欣); 山东大学齐鲁医院(纪春岩); 上海交

通大学医学院附属瑞金医院(赵维莅); 第二军医大学长海医院(杨建民); 第二军医大学长征医院(侯健); 复旦大学附属中山医院(刘澎); 南京医科大学第一附属医院(李建勇、徐卫); 苏州大学附属第一医院(吴德沛); 浙江大学医学院附属第一医院(金洁、蔡真); 安徽医科大学第一附属医院(曾庆曙); 福建医科大学附属协和医院(胡建达); 厦门大学附属第一医院(徐兵); 河南省肿瘤医院(魏旭东); 华中科技大学同济医学院附属协和医院(胡豫); 华中科技大学同济医学院附属同济医院(黄亮); 中南大学湘雅二医院(张广森); 暨南大学医学院血液病研究所(李扬秋); 南方医科大学南方医院(刘启发); 四川大学华西医院(刘霆); 第三军医大学西南医院(陈洁平)

参考文献

- [1] Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissue[M]. 4th ed. Lyon: IARC Press, 2008: 194-195.
- [2] 邹德慧, 易树华, 刘慧敏, 等. 非 IgM 型淋巴浆细胞淋巴瘤临床及生物学特征研究[J]. 中华血液学杂志, 2015, 36(6): 493-496. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.06.010.
- [3] Owen RG, Treon SP, Al-Katib A, et al. Clinicopathological definition of Waldenstrom's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia [J]. Semin Oncol, 2003, 30(2): 110-115. doi: 10.1053/sonc.2003.50082.
- [4] Treon SP, Xu L, Yang G, et al. MYD88 L265P somatic mutation in Waldenström's macroglobulinemia [J]. N Engl J Med, 2012, 367(9): 826-833. doi: 10.1056/NEJMoal200710.
- [5] Morel P, Duhamel A, Gobbi P, et al. International prognostic scoring system for Waldenstrom macroglobulinemia [J]. Blood, 2009, 113(18): 4163-4170. doi: 10.1182/blood-2008-08-174961.
- [6] Kastritis E, Kyrtsos MC, Hadjiharissi E, et al. Validation of the International Prognostic Scoring System (IPSS) for Waldenstrom's macroglobulinemia (WM) and the importance of serum lactate dehydrogenase (LDH) [J]. Leuk Res, 2010, 34(10): 1340-1343. doi: 10.1016/j.leukres.2010.04.005.
- [7] Kastritis E, Zervas K, Repoussis P, et al. Prognostication in

- young and old patients with Waldenström's macroglobulinemia: importance of the International Prognostic Scoring System and of serum lactate dehydrogenase [J]. *Clin Lymphoma Myeloma*, 2009, 9(1): 50-52. doi: 10.3816/CLM.2009.n.012.
- [8] 中华医学会血液学、中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会. 中国B细胞慢性淋巴增殖性疾病诊断专家共识(2014年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2014, 35(4): 367-370. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2014.04.028.
- [9] Treon SP. How I treat Waldenström macroglobulinemia [J]. *Blood*, 2009, 114(12): 2375-2385. doi: 10.1182/blood-2009-05-174359.
- [10] Leblond V, Johnson S, Chevret S, et al. Results of a randomized trial of chlorambucil versus fludarabine for patients with untreated Waldenström macroglobulinemia, marginal zone lymphoma, or lymphoplasmacytic lymphoma [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(3): 301-307. doi: 10.1200/JCO.2012.44.7920.
- [11] Gertz MA, Rue M, Blood E, et al. Multicenter phase 2 trial of rituximab for Waldenström macroglobulinemia (WM): an Eastern Cooperative Oncology Group Study (E3A98)[J]. *Leuk Lymphoma*, 2004, 45(10): 2047-2055. doi: 10.1080/10428190410001714043.
- [12] Chen CI, Kouroukis CT, White D, et al. Bortezomib is active in patients with untreated or relapsed Waldenström's macroglobulinemia: a phase II study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(12): 1570-1575. doi: 10.1200/JCO.2006.07.8659.
- [13] 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.
- [14] Ghobrial IM, Xie W, Padmanabhan S, et al. Phase II trial of weekly bortezomib in combination with rituximab in untreated patients with Waldenström Macroglobulinemia [J]. *Am J Hematol*, 2010, 85(9): 670-674. doi: 10.1002/ajh.21788.
- [15] Dimopoulos MA, García-Sanz R, Gavriatopoulou 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.
- [16] Dimopoulos MA, Anagnostopoulos A, Kyrtsionis 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.
- [17] Kastiris E, Gavriatopoulou M, Kyrtsionis MC, et al. Dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide as primary treatment of Waldenström macroglobulinemia: final analysis of a phase 2 study [J]. *Blood*, 2015, 126(11): 1392-1394. doi: 10.1182/blood-2015-05-647420.
- [18] Treon SP, Soumerai JD, Branagan AR, et al. Thalidomide and rituximab in Waldenström macroglobulinemia [J]. *Blood*, 2008, 112(12): 4452-4457. doi: 10.1182/blood-2008-04-150854.
- [19] 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.
- [20] Treon SP, Branagan AR, Ioakimidis L, et al. Long-term outcomes to fludarabine and rituximab in Waldenström macroglobulinemia [J]. *Blood*, 2009, 113(16): 3673-3678. doi: 10.1182/blood-2008-09-177329.
- [21] Tedeschi A, Benevolo G, Varettoni M, et al. Fludarabine plus cyclophosphamide and rituximab in Waldenström macroglobulinemia: an effective but myelosuppressive regimen to be offered to patients with advanced disease [J]. *Cancer*, 2012, 118(2): 434-443. doi: 10.1002/cncr.26303.
- [22] 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.
- [23] Treon SP, Gertz MA, Dimopoulos M, et al. Update on treatment recommendations from the Third International Workshop on Waldenström's macroglobulinemia [J]. *Blood*, 2006, 107(9): 3442-3446. doi: 10.1182/blood-2005-02-0833.
- [24] Dimopoulos MA, Kastiris E, Owen RG, et al. Treatment recommendations for patients with Waldenström macroglobulinemia (WM) and related disorders: IWWM-7 consensus [J]. *Blood*, 2014, 124(9): 1404-1411. doi: 10.1182/blood-2014-03-565135.

(收稿日期:2016-07-01)

(本文编辑:刘志红)