



National Comprehensive  
Cancer Network®

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)

# 华氏巨球蛋白血症/淋巴浆细胞淋巴瘤

版本 1.2023 — 2022 年 7 月 6 日

NCCN.org

NCCN Guidelines for Patients® 载于 [www.nccn.org/patients](http://www.nccn.org/patients)

续



**\*Shaji K. Kumar, MD/Chair ‡ ξ**  
Mayo Clinic Cancer Center

**\*Natalie S. Callander, MD/Vice Chair ‡ ξ**  
University of Wisconsin  
Carbone Cancer Center

**Kehinde Adekola, MD, MSCI ‡ †**  
Robert H. Lurie Comprehensive  
Cancer Center of Northwestern University

**Larry D. Anderson, Jr., MD, PhD ‡ †**  
UT Southwestern Simmons  
Comprehensive Cancer Center

**Muhamed Baljevic, MD † ‡ P ξ**  
Vanderbilt-Ingram Cancer Center

**Erica Campagnaro, MD ‡**  
University of Michigan Rogel Cancer Center

**\*Jorge J. Castillo, MD ‡**  
Dana-Farber/Brigham and Women's  
Cancer Center | Massachusetts General  
Hospital Cancer Center

**Caitlin Costello, MD † ‡ ξ**  
UC San Diego Moores Cancer Center

**Christopher D'Angelo, MD † ‡**  
Fred & Pamela Buffett Cancer Center

**Srinivas Devarakonda, MD ‡ †**  
The Ohio State University Comprehensive  
Cancer Center - James Cancer Hospital  
and Solove Research Institute

**Noura Elsedawy, MD †**  
St. Jude Children's  
Research Hospital/  
The University of Tennessee  
Health Science Center

**Alfred Garfall, MD ‡**  
Abramson Cancer Center  
at the University of Pennsylvania

**Kelly Godby, MD †**  
O'Neal Comprehensive  
Cancer Center at UAB

**Jens Hillengass, MD, PhD ‡**  
Roswell Park Comprehensive Cancer Center

**Leona Holmberg, MD, PhD ξ ‡**  
Fred Hutchinson Cancer Research Center/  
Seattle Cancer Care Alliance

**Myo Htut, MD ‡ P**  
City of Hope National Medical Center

**Carol Ann Huff, MD † ‡**  
The Sidney Kimmel Comprehensive  
Cancer Center at Johns Hopkins

**Malin Hultcrantz, MD, PhD ‡ †**  
Memorial Sloan Kettering Cancer Center

**Yubin Kang, MD ‡ † ξ**  
Duke Cancer Institute

**Sarah Larson, MD †**  
UCLA Jonsson Comprehensive Cancer Center

**Hans Lee, MD † ‡**  
The University of Texas  
MD Anderson Cancer Center

**Michaela Liedtke, MD ‡**  
Stanford Cancer Institute

**Thomas Martin, MD ‡**  
UCSF Helen Diller Family  
Comprehensive Cancer Center

**James Omel, MD ¥**  
Patient Advocate

**Aaron Rosenberg, MD † ‡ ξ**  
UC Davis Comprehensive Cancer Center

**Douglas Sborov, MD, MSc † ‡ P ξ**  
Huntsman Cancer Institute  
at the University of Utah

**Keith Stockerl-Goldstein, MD † ξ**  
Siteman Cancer Center at Barnes-  
Jewish Hospital and Washington  
University School of Medicine

**Jason Valent, MD † ‡**  
Case Comprehensive Cancer Center/  
University Hospitals Seidman Cancer  
Center and Cleveland Clinic Taussig  
Cancer Institute

**NCCN**  
**Rashmi Kumar, PhD**  
**Ryan Berardi, MSc**



### [NCCN 华氏巨球蛋白血症/淋巴浆细胞淋巴瘤专家组成员指南更新概要](#)

#### [诊断和检查 \(WM/LPL-1\)](#)

#### [无症状或轻微症状 \(WM/LPL-2\)](#)

#### [主要治疗、缓解、复发 \(WM/LPL-3\)](#)

#### [淋巴浆细胞淋巴瘤和华氏巨球蛋白血症 WHO 标准](#)

#### [华氏巨球蛋白血症国际研讨会标准 \(WM/LPL-A\)](#)

#### [华氏巨球蛋白血症/淋巴浆细胞淋巴瘤的治疗 \(WM/LPL-B\)](#)

#### [WM/LPL 的缓解标准 \(WM/LPL-C\)](#)

#### [Bing Neel 综合征的治疗 \(BNS-1\)](#)

#### [缩略语 \(ABBR-1\)](#)

**临床试验：** NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

寻找 NCCN 成员组织：<https://www.nccn.org/home/member-institutions>。

**NCCN 对证据和共识的分类：** 所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

请参见 [NCCN 对证据和共识的分类](#)。

**NCCN 首选分类：** 所有建议均视为合理。

请参阅 [NCCN 首选分类](#)。

本 NCCN Guidelines® 是作者依据他们对当前所认可治疗方法的观点，对证据和共识所作的陈述。如需参考或应用 NCCN Guidelines，临床医师应根据个人具体的临床情况做出独立的医疗判断，以确定患者所需的护理和治疗。National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) 对于指南内容、使用或应用不做任何表述或担保，对于其任何方式的应用或使用不承担任何责任。本 NCCN Guidelines 的版权归 National Comprehensive Cancer Network® 所有。保留所有权利。未经 NCCN 明确书面许可，不得以任何形式对 NCCN Guidelines 及其插图进行复制。©2022。



### WM/LPL NCCN Guidelines 2023 年第 1 版相比 2022 年第 3 版的更新包括：

#### [WM/LPL-1](#)

- 检查：
  - ▶ 基本项目：
    - ◇ 删除了第 3 条：如有临床指征，行肝功能检查 (LFT)
    - ◇ 第 4 条修改：血生化全项 (CMP)，包括血清尿素氮 (BUN)/肌酐、电解质、白蛋白、钙、和肝功能检查 (LFT)
    - ◇ 第 9 条修改：胸/腹/盆腔增强 CT 和/或 PET-CT (如有可能)
  - ▶ 某些情况下有用：
    - ◇ 第 2 条修改：对正在考虑使用依鲁替尼布鲁顿酪氨酸激酶 (BTK) 抑制剂的患者行 CXCR4 基因突变检测
    - ◇ 删除条目：如有中枢神经系统症状，行脑/脊柱 MRI
    - ◇ 新增了第 14 条：如有中枢神经系统 (CNS) 症状，[请参见 BNS-1](#)
- 删除标题：治疗指征
- 新增：无症状或轻微症状

#### [WM/LPL-2](#)

- 指南中新增了新页面：无症状或轻微症状

#### [WM/LPL-3](#)

- 对该页面做了广泛修订。

#### [WM/LPL-B 2/4](#)

#### WM/LPL 的主要治疗

- ▶ 首选方案：
  - ◇ 下列方案已移至“其他推荐方案”：
    - 利妥昔单抗/环磷酰胺/地塞米松
- ▶ 其他推荐方案：
  - ◇ 已删除下列方案：
    - 硼替佐米 ± 利妥昔单抗
    - 硼替佐米/地塞米松
    - 克拉曲滨 ± 利妥昔单抗
    - 氟达拉滨 ± 利妥昔单抗
    - 氟达拉滨/环磷酰胺/利妥昔单抗

续

更新内容



### WM/LPL NCCN Guidelines 2023 年第 1 版相比 2022 年第 3 版的更新包括：

#### [WM/LPL-B 3/4](#)

- 既往经治 WM/LPL 的治疗
- ▶ 其他推荐方案：
  - ◇ 下列方案已移至“某些情况下有用”：
    - 克拉曲滨 ± 利妥昔单抗
    - 氟达拉滨 ± 利妥昔单抗
    - 氟达拉滨/环磷酰胺/利妥昔单抗
  - ◇ 下列方案已添加至“其他推荐方案”：
    - 伊沙佐米/利妥昔单抗/地塞米松
  - ◇ 已删除下列方案：
    - 硼替佐米 ± 利妥昔单抗
    - 硼替佐米/地塞米松

#### [WM/LPL-B 4/4](#)

- 参考文献已更新。

#### [BNS-1](#)

- 指南中新增了新页面：Bing Neel 综合征的治疗

#### [ABBR-1](#)

- 指南中新增了一个新部分，缩略语



## 诊断

检查<sup>a</sup>

## 基本项目

- 病史和体检
- 全血细胞计数 (CBC)、分类、血小板计数
- 外周血涂片
- 血生化全项 (CMP), 包括血清尿素氮 (BUN)/肌酐、电解质、白蛋白、钙、和肝功能检查 (LFT)
- 血清尿酸、血清乳酸脱氢酶 (LDH) 和  $\beta$ -2 微球蛋白
- 肌酐清除率 (直接计算或测量)
- 血清免疫球蛋白定量检测、血清蛋白电泳 (SPEP)、血清免疫固定电泳 (SIFE)
- 单侧骨髓穿刺及活检, 包括免疫组化 (IHC) 和/或多参数流式细胞术
- 胸/腹/盆腔增强 CT 和/或 PET-CT 扫描 (如有可能)
- MYD88 L265P<sup>d</sup> 骨髓等位基因特异性聚合酶链反应 (AS-PCR) 检测

## 某些情况下有用

- 血粘度
- 对正在考虑使用布鲁顿酪氨酸激酶 (BTK) 抑制剂的患者行 CXCR4<sup>e</sup>
- 检测乙肝 (如果计划使用利妥昔单抗)、丙肝、<sup>f</sup>和 HIV
- 冷沉(淀)比容<sup>f,g</sup>
- 如果出现症状 (过度瘀伤或出血) 或有临床指征, 考虑行凝血和/或血管性血友病检测
- 冷凝集素
- 神经内科会诊<sup>h</sup>
- 抗髓鞘相关糖蛋白 (MAG) 抗体/抗 GM1<sup>h</sup>
- 神经传导检查 (NCS)/肌电图 (EMG)<sup>h</sup>
- 脂肪垫采样和/或骨髓刚果红染色检测淀粉样蛋白<sup>h</sup>
- 视网膜检查 (如果 IgM  $\geq$  3.0 g/dL 或怀疑有高粘血症)
- 24 小时尿总蛋白、尿蛋白电泳 (UPEP) 和尿免疫固定电泳 (UIFE)
- 如有指征, 还应对淀粉样组织进行质谱分型。
- 如有中枢神经系统 (CNS) 症状, [请参见 BNS-1](#)

## 适应症

| 无症状或轻微症状 | [请参见监测计划 \(WM/LPL-2\)](#)

相关症状<sup>i</sup>:

- 高粘滞血症
- 神经病变
- 器官肿大
- 淀粉样变性
- 冷凝集素病
- 冷沉球蛋白血症
- 贫血和其他与疾病相关的血细胞减少症
- 巨大淋巴结肿大
- B 症状

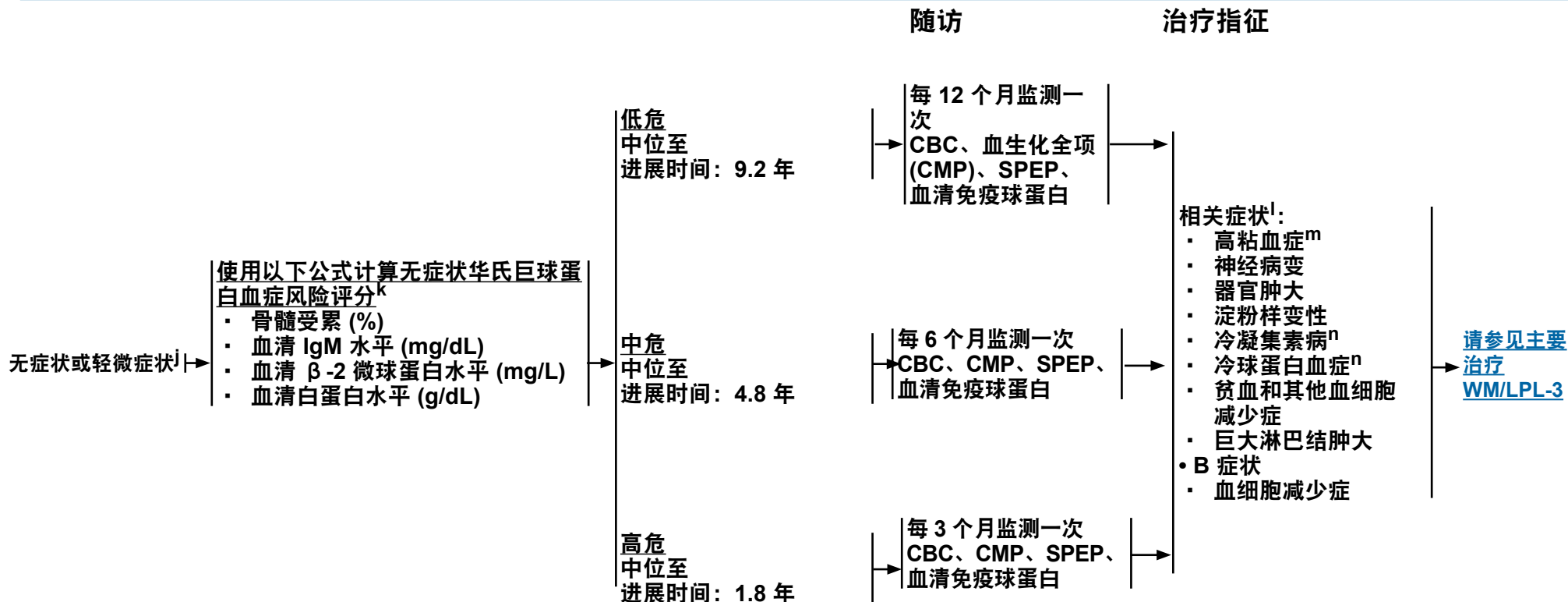
[请参见主要治疗 \(WM/LPL-3\)](#)基本项目<sup>b,c</sup>

- 对所有切片进行血液病理学检查 (至少 1 个为含肿瘤组织的石蜡块) (如果查阅资料无法诊断, 则重新活检)
- 使用足够的组织活检进行免疫表型分型, 以确定诊断
- 典型的免疫表型: CD19+、CD20+、sIgM+; CD5、CD10、CD23 可能在 10%~20% 的病例中呈阳性, 且不排除诊断

<sup>a</sup> 老年患者应考虑衰弱评估。请参见老年肿瘤患者 NCCN Guidelines。<sup>b</sup> 请参见淋巴浆细胞淋巴瘤和华氏巨球蛋白血症 WHO 标准 (WM/LPL-A)。<sup>c</sup> 淋巴浆细胞淋巴瘤 (LPL) 包括 IgG、IgA、仅血清游离轻链和非分泌亚型, 尽管占所有 LPL 的不到 5%。非 IgM LPL 的治疗与 IgM 分泌型 LPL 的治疗相似, 但这类 LPL 不太可能伴有与之相关的高粘血症或自身免疫性相关神经病变。区分 IgM MGUS 或 IgM 多发性骨髓瘤很重要。<sup>d</sup> MYD88 野生型发生在 <10% 的患者身上, 不应用于排除 WM 诊断 (如果满足其他条件)。<sup>e</sup> 研究表明, 在高达 40% 的 WM/LPL 患者中发现了该基因的突变, 并可能影响依鲁替尼的响应。<sup>f</sup> 考虑疑似冷球蛋白血症的患者。<sup>g</sup> 如果冷沉(淀)比容呈阳性, 则重复初始血清 IgM 测试, 并在温暖条件下获得所有后续血清 IgM 水平。<sup>h</sup> 对于表现为疑似周围神经病变相关疾病的患者, 应排除肾病综合征或不明原因心脏问题患者的淀粉样变性。<sup>i</sup> 确认症状与合并症无关或由合并症引起。

注: 所有推荐均为 2A 类, 除非另有说明。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



<sup>j</sup> 仅对有症状患者保留治疗，因为未经治无症状患者的生存率与普通人群中年龄和性别匹配的个体相似。

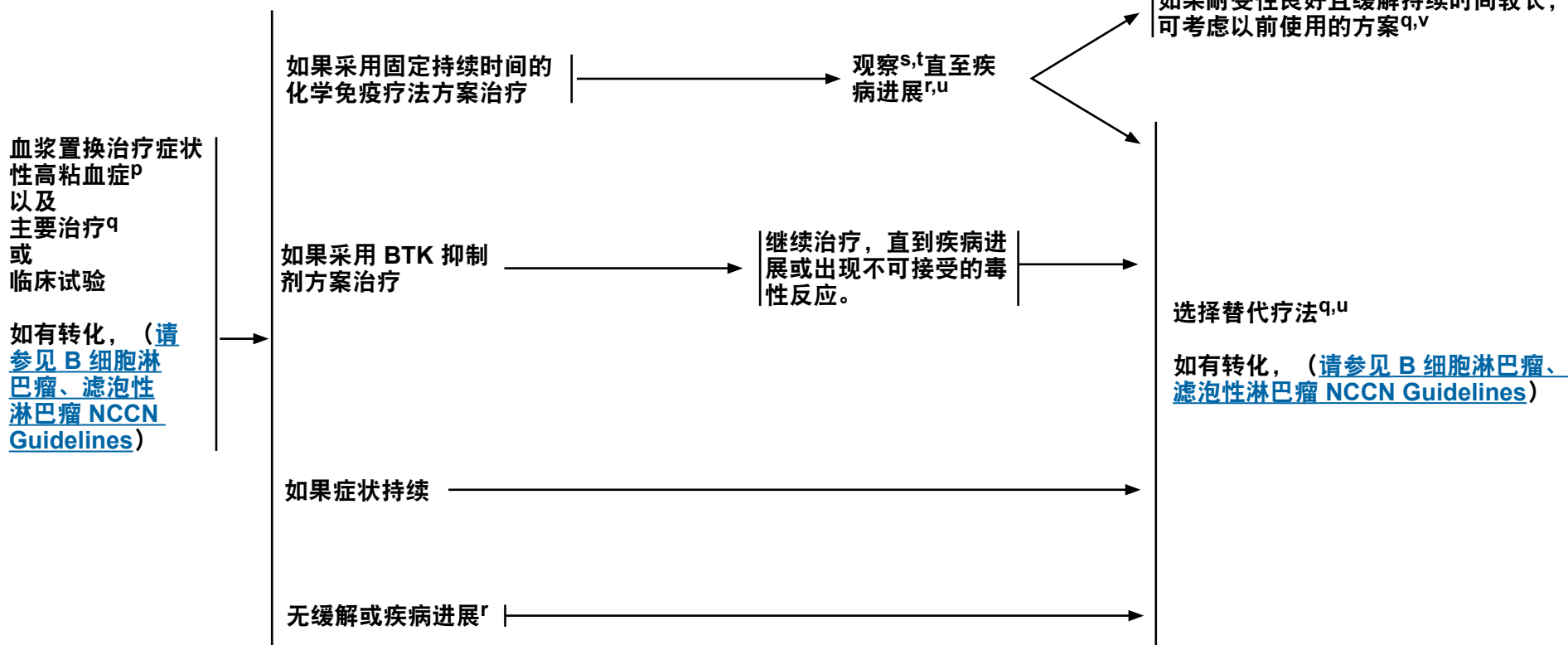
<sup>k</sup> 风险评分计算器载于 [www.awmrisk.com](http://www.awmrisk.com)。所有值大约在同一时间获取。

<sup>l</sup> 确认症状与其他合并症无关或由其他合并症引起。

<sup>m</sup> 如果血清 IgM 水平 >3000 mg/dL，则每年进行一次视网膜检查。考虑对血清 IgM 水平 >6000 mg/dL 的无症状患者进行治疗。

<sup>n</sup> 无症状情况下检测到冷凝集素或冷球蛋白并不代表治疗标准。

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。  
临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

**主要治疗<sup>o</sup>**

<sup>o</sup> 治疗目的应基于症状的缓解, 不一定是 IgM 水平, 除非患者表现出症状性高粘血症的证据。

<sup>p</sup> 症状性高粘血症患者应进行血浆置换, IgM ≥4000 mg/dL 的患者应在接受含利妥昔单抗方案治疗前进行血浆置换。此后, 应密切监测这些患者的 IgM, 如果出现症状性高粘血症复发或在接受含利妥昔单抗治疗期间 IgM ≥4000 mg/dL, 应再次考虑血浆置换。如有指征, 红细胞输注应在血浆置换后进行, 以防止增加高粘血症负荷。

<sup>q</sup> 请参见华氏巨球蛋白血症/淋巴浆细胞淋巴瘤的治疗 (WM/LPL-B)。

<sup>r</sup> 请参见 WM/LPL 的缓解标准 (WM/LPL-C)。

<sup>s</sup> 请参见生存者 NCCN Guidelines。

<sup>t</sup> 2 年内每 3 个月监测一次 CBC、血生化全项和 IgM, 然后在接下来的 3 年内每 4-6 个月监测一次, 然后每 6-12 个月监测一次。仅基于 IgM 水平的进展, 无症状, 不应成为再治疗的理由。

<sup>u</sup> 化疗免疫治疗方案后, 选定患者可考虑利妥昔单抗维持治疗。

<sup>v</sup> 由于累积毒性, 采用骨髓抑制方案进行再治疗时应谨慎。

注: 所有推荐均为 2A 类, 除非另有说明。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



### 淋巴浆细胞淋巴瘤和华氏巨球蛋白血症 WHO 标准

- 淋巴浆细胞淋巴瘤：
  - ▶ 小 B 淋巴细胞、浆细胞样淋巴细胞和浆细胞肿瘤
  - ▶ 通常累及骨髓，有时累及淋巴结和脾脏
  - ▶ 不符合任何其他可能具有浆细胞分化的小 B 细胞淋巴瘤样肿瘤的标准

经 Swerdlow SH、Campo E、Harris NL 等人许可转载。世界卫生组织造血和淋巴组织肿瘤分类，修订版第四版。IARC, Lyon 2017.

- 华氏巨球蛋白血症：
  - ▶ 伴有骨髓受累的淋巴浆细胞淋巴瘤和任何浓度的 IgM 单克隆丙种球蛋白病

经许可改编。Owen RG, Treon SP, Al-Katib A, et al. 华氏巨球蛋白血症的临床病理学定义：第二届华氏巨球蛋白血症国际研讨会共识小组建议。Semin Oncol 2003;30:110-115.

### 华氏巨球蛋白血症国际研讨会标准

#### 华氏巨球蛋白血症的建议诊断标准

- 任何浓度的 IgM 单克隆丙种球蛋白病
- 小淋巴细胞、浆细胞样细胞和浆细胞的骨髓浸润
- 弥漫性、间质性或结节状骨髓浸润
- CD19+、CD20+、sIgM+；CD5、CD10、CD23 可在某些华氏巨球蛋白血症病例中表达，且不排除诊断。

经 Elsevier 许可转载。Owen RG. 制定华氏巨球蛋白血症的诊断标准。Semin Oncol 2003;30:196-200.

### 修订版 IPSS 华氏巨球蛋白血症评分系统

#### 华氏巨球蛋白血症的诊断标准（仅用于初始治疗预测时）

表 1

	分数
年龄 < 65 岁	0
年龄 66–75 岁	1
年龄 > 75 岁	2
B2 微球蛋白 >4 mg/L	1
LDH >250 IU/L	1
血清白蛋白 <3.5 g/dL	1

表 2

评分*	分期
0	极低危
1	低危
2	中危
3	高危
4-5	极高危

\*表 1 中总分数之和

经许可改编自：Kastritis E, Morel P, Duhamel A, et al. A revised international prognostic score system for Waldenström's macroglobulinemia. Leukemia 2019;33:2654-2661.

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。



### WM/LPL 全身性治疗的一般注意事项

#### 一般原则

- 老年患者应考虑衰弱评估。请参见老年肿瘤患者 [NCCN Guidelines](#)。
- 如果适合造血干细胞移植 (HCT)
  - ▶ 可能成为潜在自体 HCT 候选者的患者应避免暴露于核苷类似物（氟达拉滨和克拉屈滨）。
- 血浆置换
  - ▶ 对于症状性高粘血症患者，应首先进行血浆置换；对于 IgM ≥ 4000 mg/dL 的无症状华氏巨球蛋白血症患者或有症状患者，在使用利妥昔单抗或奥法木单抗治疗前也应考虑血浆置换，以避免因利妥昔单抗相关 IgM 反跳而加重血清粘度。利妥昔单抗或奥法木单抗也可用于血清 IgM 水平升高患者的初始治疗疗程。如果存在冷球蛋白或冷球蛋白，应使用血液加温器进行单采。

#### 筛查建议

- 在开始使用卡非佐米、利妥昔单抗或奥法木单抗之前进行乙肝检测。
- 根据临床指征进行 HIV 筛查和丙型肝炎检测。

#### 预防建议

- 接受苯达莫司汀/利妥昔单抗或氟达拉滨/环磷酰胺/利妥昔单抗治疗的患者应考虑预防耶氏肺孢子菌肺炎 (PJP)。
- 对所有接受蛋白酶体抑制剂和核苷类似物治疗的患者进行带状疱疹预防。
- 对于乙肝表面抗原阳性并接受抗 CD20 治疗的任何患者，建议采用恩替卡韦进行预防性抗病毒治疗。如果有活动性疾病 (PCR 阳性)，则考虑治疗/管理而不是预防性治疗。如果乙肝核心抗体阳性，首选预防性抗病毒治疗；然而，若同时存在高水平乙肝表面抗体，可进行乙肝病毒载量连续监测。

#### 副作用和实验室检查

- 卡非佐米可能会引发心肺毒性反应，特别是老年患者。
- 应仔细监测系列血清 IgA 和 IgG 水平，因为 WM 治疗可能会耗尽这些水平。
- 包含硼替佐米和长春新碱的方案与治疗相关周围神经病变的较高风险相关，尤其是对于患有与疾病相关的基线神经病变患者。对于某些患者，应考虑密切监测或替代疗法。

#### 蛋白酶体抑制剂的剂量和给药

- 硼替佐米皮下给药是首选给药方式。
- 硼替佐米适宜的剂量方案为每周一次和每周两次，首选每周一次。
- 可以以不同的剂量每周一次或两次使用卡非佐米。

#### 替代疗法

- 在患者通过静脉输注接受第一剂全剂量利妥昔单抗后，利妥昔单抗和人透明质酸酶皮下给药可用于替代利妥昔单抗。
- 美国食品药品监督管理局批准的生物仿制药是利妥昔单抗的合适替代品。

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

WM/LPL 的主要治疗 <sup>a</sup> (方案顺序按字母顺序排列, 不代表偏好)	
<b>首选方案</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>· 苯达莫司汀/利妥昔单抗</li> <li>· 硼替佐米/地塞米松/利妥昔单抗<sup>b</sup></li> <li>· 依鲁替尼 ± 利妥昔单抗 (1 类)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· 泽布替尼 (1 类)</li> </ul>
<b>其他推荐方案</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>· 苯达莫司汀</li> <li>· 卡非佐米/利妥昔单抗/地塞米松</li> <li>· 伊沙佐米/利妥昔单抗/地塞米松</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· 利妥昔单抗</li> <li>· 利妥昔单抗/环磷酰胺/地塞米松</li> <li>· 利妥昔单抗/环磷酰胺/泼尼松</li> </ul>

<sup>a</sup> 请参见 [WM/LPL 全身性治疗的一般注意事项 \(WM/LPL-B 1/4\)](#)。

<sup>b</sup> 可考虑用于出现症状性高粘血症的患者, 或需要快速降低 IgM 的患者。

注: 所有推荐均为 2A 类, 除非另有说明。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。

[续参考文献](#)

WM/LPL-B  
2/4

**既往经治 WM/LPL 的治疗<sup>a</sup>**  
(方案顺序按字母顺序排列, 不代表偏好)**首选方案**

- 苯达莫司汀/利妥昔单抗
- 硼替佐米/地塞米松/利妥昔单抗<sup>b</sup>
- 依鲁替尼 ± 利妥昔单抗 (1 类)
- 利妥昔单抗/环磷酰胺/地塞米松
- 泽布替尼 (1 类)

**其他推荐方案**

- 阿卡替尼
- 苯达莫司汀
- 伊沙佐米/利妥昔单抗/地塞米松
- RCHOP (利妥昔单抗/环磷酰胺/多柔比星/长春新碱/泼尼松)
- 利妥昔单抗
- 利妥昔单抗/环磷酰胺/泼尼松
- 维奈托克

**某些情况下有用**

- 克拉曲滨 ± 利妥昔单抗<sup>c</sup>
- 依维莫司
- 氟达拉滨 + 利妥昔单抗<sup>c</sup>
- 氟达拉滨/环磷酰胺/利妥昔单抗<sup>c</sup>
- 奥法木单抗 (用于不耐受利妥昔单抗的个体)<sup>d</sup>

**造血干细胞移植**

- 在选定情况下, 造血干细胞移植可能适用于:
  - ▶ 异基因 HCT (消融或非消融)<sup>e</sup>
  - ▶ 自体 HCT

<sup>a</sup> 请参见 [WM/LPL 全身性治疗的一般注意事项 \(WM/LPL-B 1/4\)](#)。<sup>b</sup> 可考虑用于出现症状性高粘血症的患者, 或需要快速降低 IgM 的患者。<sup>c</sup> 可能与华氏巨球蛋白血症患者的疾病转化和/或 MDS/AML 进展有关。<sup>d</sup> 奥法木单抗可作为单药用于利妥昔单抗不耐受的个体, 也可用于任何给予利妥昔单抗的联合治疗。虽然不再有市售的奥法木单抗, 但可取得用于临床用途。<sup>e</sup> 理想情况下, 应在临床试验的背景下进行。

注: 所有推荐均为 2A 类, 除非另有说明。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。

**参考文献**



### 建议参考文献

Buske C, Tedeschi A, Trotman J, et al. Ibrutinib Plus Rituximab Versus Placebo Plus Rituximab for Waldenström's Macroglobulinemia: Final Analysis From the Randomized Phase III INNOVATE Study. *J Clin Oncol* 2022;40:52-62.

Castillo JJ, Advani RH, Branagan AR, et al. Consensus treatment recommendations from the tenth International Workshop for Waldenström Macroglobulinaemia. *Lancet Haematol* 2020;7:e827-e837.

Castillo JJ, Meid K, Flynn CA, et al. Ixazomib, dexamethasone, and rituximab in treatment-naive patients with Waldenström macroglobulinemia: long-term follow-up. *Blood Adv* 2020;4:3952-3959.

Castillo JJ, Allan JN, Siddiqi T, et al. Venetoclax in Previously Treated Waldenström Macroglobulinemia. *J Clin Oncol* 2022;40:63-71.

Cheson BD, Rummel MJ. Bendamustine: rebirth of an old drug. *J Clin Oncol* 2009;27:1492-1501.

Dimopoulos MA, Anagnostopoulos A, Kyrtonis MC, et al. Primary treatment of Waldenström's macroglobulinemia with dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide. *J Clin Oncol* 2007;25:3344-3349.

Dimopoulos MA, Zervas C, Zomas A, et al. Treatment of Waldenström's macroglobulinemia with rituximab. *J Clin Oncol* 2002;20:2327-2333.

Dimopoulos MA, Tedeschi A, Trotman J, et al. Phase 3 trial of ibrutinib plus rituximab in Waldenström's macroglobulinemia. *N Engl J Med* 2018;378:2399-2410.

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). *Leuk Lymphoma* 2004;45:2047-2055.

Ghobrial IM, Gertz M, Laplant B, et al. Phase II trial of the oral mammalian target of rapamycin inhibitor everolimus in relapsed or refractory Waldenström macroglobulinemia. *J Clin Oncol* 2010;28:1408-1414.

Ghobrial IM, Hong F, Padmanabhan S, et al. Phase II trial of weekly bortezomib in combination with rituximab in relapsed or relapsed and refractory Waldenström macroglobulinemia. *J Clin Oncol* 2010;28:1422-1428.

Ioakimidis L, Patterson CJ, Hunter ZR, et al. Comparative outcomes following CP-R, CVP-R, and CHOP-R in Waldenström's macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma* 2009;9:62-66.

Kyle RA, Treon SP, Alexanian R, et al. Prognostic markers and criteria to initiate therapy in Waldenström's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia. *Semin Oncol* 2003;30:116-120.

Morel P, Duhamel A, Gobbi P, et al. International prognostic scoring system for Waldenström macroglobulinemia. *Blood*. 2009;113:4163-4170.

Owen R, McCarthy H, Rule S, et al. Acalabrutinib monotherapy in patients with Waldenström macroglobulinemia: a single-arm, multicentre, phase 2 study. *Lancet* 2019;7:e112-e121.

Owen RG, Kyle RA, Stone MJ, et al. Update from the VIth International Workshop on Waldenström macroglobulinaemia. Response assessment in Waldenström macroglobulinaemia: update from the VIth International Workshop. *Br J Haematol* 2013;160:171-176.

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. *Blood* 2020;136:2038-2050.

Treon SP. How I treat Waldenström macroglobulinemia. *Blood* 2015;126:721-732.

Treon SP, Ioakimidis L, Soumerai JD, et al. Primary therapy of Waldenström macroglobulinemia with bortezomib, dexamethasone, and rituximab: WMCTG clinical trial 05-180. *J Clin Oncol* 2009;27:3830-3835.

Treon SP, Meid K, Gustine J, et al. Long-Term Follow-Up of Ibrutinib Monotherapy in Symptomatic, Previously Treated Patients With Waldenström Macroglobulinemia. *J Clin Oncol* 2021;39:565-575.

Treon SP, Soumerai JD, Branagan AR, et al. Thalidomide and rituximab in Waldenström macroglobulinemia. *Blood* 2008;112:4452-4457.

Treon SP, Tripsas CK, Meid K, et al. Ibrutinib in previously treated patients with Waldenström's macroglobulinemia. *N Engl J Med* 2015;372:1430-1440.

Treon SP, Tripsas CK, Meid K, et al. Carfilzomib, rituximab, and dexamethasone (CaRD) treatment offers a neuropathy-sparing approach for treating Waldenström's macroglobulinemia. *Blood* 2014;124:503-510.

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

### WM/LPL 的缓解标准<sup>1,2</sup>

表 1 总结了基于共识建议的 WM 疾病进展的缓解类别和标准。使用 IgM 作为疾病替代标志物的一个重要问题是，它可以独立于肿瘤细胞杀伤而波动，特别是使用较新的生物靶向药物时，例如利妥昔单抗、硼替佐米和依维莫司。利妥昔单抗可诱导血清 IgM 水平出现峰值或反跳，当作为单药治疗或与其他药物（包括环磷酰胺、核苷类似物和沙利度胺）联合使用时，可能发生这种情况，并持续数周至数月，而硼替佐米和依维莫司可在某些患者中独立于肿瘤细胞杀伤而抑制 IgM 水平。此外，Varghese 等人表明，在接受选择性 B 细胞耗竭剂（例如利妥昔单抗和阿仑单抗）治疗的患者中，残留的产生 IgM 的浆细胞得以幸免并继续存在，从而潜在地扭曲了对治疗的相对缓解和评估。<sup>2</sup>因此，在血清 IgM 水平似乎与患者的临床进展脱节的情况下，应考虑行骨髓活检，以明确患者的基础疾病负担

表 1. 第六届华氏巨球蛋白血症国际研讨会采用的最新缓解标准摘要

完全缓解 <sup>3</sup>	CR	IgM 在正常范围，免疫固定单克隆蛋白消失；无骨髓受累组织学证据，任何淋巴结肿大/器官肿大（如果基线时存在）消退，以及无可归因于 WM 的体征或症状。需要通过重复免疫固定检测再次确认 CR 状态。
非常好的部分缓解	VGPR	体格检查或 CT 扫描显示血清 IgM 降低 $\geq 90\%$ 且淋巴结肿大/器官肿大（如果基线时存在）减少。 <sup>4</sup> 无活动性病变的新症状或体征。
部分缓解	PR	体格检查或 CT 扫描显示血清 IgM 降低 $\geq 50\%$ 且淋巴结肿大/器官肿大（如果基线时存在）减少。 <sup>4</sup> 无活动性病变的新症状或体征。
轻微缓解	MR	血清 IgM 降低 $\geq 25\%$ 但 $< 50\%$ 。无活动性病变的新症状或体征。
疾病稳定	SD	血清 IgM 减少 $< 25\%$ 和升高 $< 25\%$ ，无淋巴结肿大/器官肿大进展、血细胞减少或由于疾病和/或 WM 体征引起的临床显著症状。
疾病进展 <sup>3</sup>	PD	通过第二次测量或由可归因于 WM 的疾病（即贫血、血小板减少症、白细胞减少症、巨大淋巴结肿大/器官肿大）或症状（原因不明的回归热 $\geq 38.4^\circ\text{C}$ 、盗汗、体重减轻 $\geq 10\%$ 、或高粘血症、神经病变、症状性冷球蛋白血症或淀粉样变性）的临床显著发现的进展证实，血清 IgM 升高 $\geq 25\%$ 。

<sup>1</sup> 经许可转载。Treon S. 我如何治疗华氏巨球蛋白血症。Blood 2015;126:721-732.

<sup>2</sup> Varghese AM, Rawstron AC, Ashcroft AJ, et al. 华氏巨球蛋白血症骨髓缓解的评估。Clin Lymph Myeloma 2009;9:53-55.

<sup>3</sup> 要求在实施任何新疗法之前的任何时间进行两次连续评估。

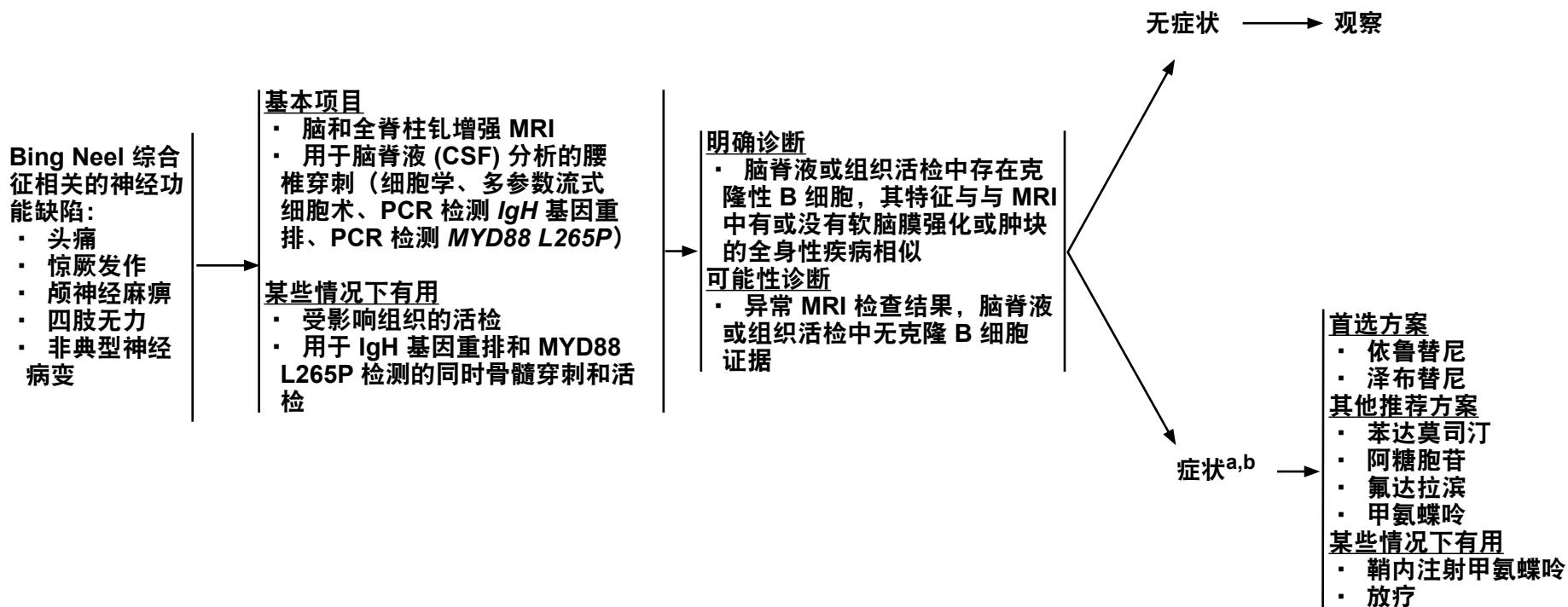
<sup>4</sup> CT 扫描可能包括胸/腹/盆腔增强 CT。

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

## BING NEEL 综合征的治疗

### 检查



<sup>a</sup> 如果需要全身性控制, 可以在这些方案中加入利妥昔单抗。

<sup>b</sup> 根据 Minnema MC 等人的缓解标准。Haematologica 2017;102:43-51.

注: 所有推荐均为 2A 类, 除非另有说明。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。

**缩略语**

<b>AML</b>	急性髓细胞白血病	<b>IgA</b>	免疫球蛋白 A	<b>PCR</b>	聚合酶链反应
<b>AS-PCR</b>	等位基因特异性聚合酶链反应	<b>IgG</b>	免疫球蛋白 G	<b>PD</b>	疾病进展
<b>BUN</b>	血尿素氮	<b>IgM</b>	免疫球蛋白 M	<b>PJP</b>	耶氏肺孢子菌肺炎
<b>CBC</b>	全血细胞计数	<b>IHC</b>	免疫组化	<b>PR</b>	部分缓解
<b>CMP</b>	血生化全项	<b>IPSS</b>	国际预后评分系统	<b>RBC</b>	红细胞
<b>CNS</b>	中枢神经系统	<b>LDH</b>	乳酸脱氢酶	<b>SD</b>	疾病稳定
<b>CR</b>	完全缓解	<b>LFT</b>	肝功能检查	<b>SIFE</b>	血清免疫固定电泳
<b>CT</b>	计算机断层	<b>LPL</b>	淋巴浆细胞淋巴瘤	<b>SPEP</b>	血清蛋白电泳
<b>EMG</b>	肌电图	<b>MAG</b>	髓鞘相关糖蛋白	<b>UIFE</b>	尿免疫固定电泳
<b>FDA</b>	美国食品药品监督管理局	<b>MDS</b>	骨髓增生异常综合症	<b>UPEP</b>	尿蛋白电泳
<b>GM1</b>	单唾液酸四己糖神经节苷脂	<b>MGUS</b>	意义不明的单克隆丙种球蛋白病	<b>VGPR</b>	非常好的部分缓解
<b>HCT</b>	造血干细胞移植	<b>MR</b>	轻微缓解	<b>WM</b>	华氏巨球蛋白血症
<b>HIV</b>	人类免疫缺陷病毒	<b>MRI</b>	核磁共振成像		
		<b>NCS</b>	神经传导研究		



**NCCN 对证据和共识的分类**

<b>1 类</b>	基于高水平证据，NCCN 一致认为此项治疗合理。
<b>2A 类</b>	基于低水平证据，NCCN 一致认为此项治疗合理。
<b>2B 类</b>	基于低水平证据，NCCN 基本认为此项治疗合理。
<b>3 类</b>	基于任何水平证据，NCCN 对此项治疗是否合理存在重大分歧。

所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

**NCCN 优先使用分类**

<b>首选干预方法</b>	若合适、可负担，则基于疗效、安全性和证据更优的干预方法。
<b>推荐的其他干预方法</b>	其他干预方法可能疗效较低、毒性更多，或依据的数据不太成熟；或者具有相似疗效，但费用明显较高。
<b>某些情况下有用</b>	其他干预方法可能会用于选定的患者人群（根据推荐类型定义）。

所有建议均视为合理。

## 讨论

本讨论与华氏巨球蛋白血症/淋巴浆细胞淋巴瘤 NCCN Guidelines 相对应。最近一次更新日期：2022 年 5 月 2 日。

## 目录

概述 .....	2
文献检索标准和指南更新方法 .....	2
诊断 .....	2
检查 .....	2
基础研究 .....	2
某些情况下有用的研究 .....	3
主要治疗方案 .....	4
主要治疗首选方案 .....	4
主要治疗的其他推荐方案 .....	6
对主要治疗缓解的评估 .....	8
主要治疗后的随访 .....	8
维持治疗 .....	9
既往经治 WM 的治疗 .....	9
参考文献 .....	12

Discussion  
update in  
progress

### 概述

华氏巨球蛋白血症 (WM) 是一种 B 细胞疾病，其主要特征为淋巴浆细胞浸润骨髓，伴随免疫球蛋白 M (IgM) 单克隆丙种球蛋白病。<sup>1</sup> 经修订的欧美淋巴瘤 (REAL) 和世界卫生组织 (WHO) 分类系统将这种疾病定义为“淋巴浆细胞淋巴瘤” (LPL)。<sup>2,3</sup> WM 是一种罕见疾病，在美国，每年大约有 1000 到 1500 例新诊断病例。<sup>4</sup>

### 文献检索标准和指南更新方法

在更新本版华氏巨球蛋白血症 NCCN 临床实践指南 (NCCN Guidelines®) 之前，对 PubMed 数据库进行了电子搜索，以获取 WM/LPL 的关键文献，使用了以下的搜索词：华氏巨球蛋白血症或淋巴浆细胞淋巴瘤。之所以选择 PubMed 数据库，是因为它一直都是应用最广泛的医学文献资源，也是索引同行评审的生物医学文献。<sup>5</sup>

通过选择以英文发表的人体研究缩小检索结果范围。结果被限制为以下文章类型：临床试验，II 期；临床试验，III 期；临床试验，IV 期；指南；实践指南；随机对照试验；荟萃分析；系统性回顾；以及验证研究。

关键 PubMed 文章，以及视作与本指南相关的其他来源的文章（在指南更新期间专家组有所讨论），其数据均已纳入本版本的“讨论”章节。对于缺乏高水平证据的内容，其推荐基于专家组对低水平证据和专家意见的审核。

NCCN Guidelines 编写和更新的全部详情请浏览 [www.NCCN.org](http://www.NCCN.org)。

### 诊断

诊断 WM/LPL 的关键是证明淋巴浆细胞群浸润骨髓，表现为小淋巴细胞，有浆细胞样/浆细胞分化的证据。骨髓浸润应得到免疫表型研究（流式细胞术和/或免疫组化）的支持，显示以下特征：sIgM+、CD19+、CD20+、CD22+。<sup>1</sup> 根据目前的 WHO 分类，WM 中的淋巴细胞通常对 CD5、CD10

和 CD23 呈阴性。<sup>6</sup> 然而，这不应排除诊断，因为存在例外，大约 10% 至 20% 的病例可能表达 CD5、CD10 或 CD23。<sup>7,8</sup> 超过 90% 的 WM 患者存在 MYD88 (L265P) 突变，<sup>9</sup> 这有助于区分 WM/LPL 与 IgM 骨髓瘤或边缘区淋巴瘤。

### 检查

#### 基本研究

病史和体格 (H&P) 检查是初步评估的重要组成部分。基本实验室研究包括全血细胞计数 (CBC) 及分类、外周血涂片检查和血生化全项，以评估肾脏和肝脏功能。<sup>10</sup>

为了确定 WM 的诊断，有必要证明血清中的 IgM 单克隆蛋白，以及骨髓中淋巴浆细胞的组织学证据。<sup>1</sup> 血清蛋白电泳 (SPEP)、血清定量免疫球蛋白和血清免疫固定电泳 (SIFE) 用于鉴定和定量 M 蛋白 (IgM)。虽然在血清中检测到单克隆 IgM 蛋白是 WM 的诊断标准，但这种单克隆 IgM 也可能在临床 WM、意义不明的 IgM 单克隆丙种球蛋白病 (IgM MGUS) 或 IgM 多发性骨髓瘤等临床环境中发现。在诊断过程中进行这种区分很重要。大约 5% 的 LPL 患者可分泌非 IgM 副蛋白（例如 IgG、IgA、 $\kappa$ 、 $\lambda$ ）或呈非分泌性，应像 WM 一样进行管理。

$\beta$ -2 微球蛋白和 WM 国际预后评分系统 (IPSSWM) 可用于在一线治疗开始时对 WM 的预后进行预测。<sup>11,12</sup> 它们在治疗相关决策中的用途仍有待澄清。<sup>11</sup>

骨髓几乎总是参与 WM；所以，应行单侧骨髓穿刺和活检以记录克隆性淋巴浆细胞群，并通过免疫组化和/或流式细胞术确认。<sup>1,6</sup> 多参数流式细胞术可以提供有关 WM 免疫表型特征的额外数据。<sup>13</sup>

应行骨髓穿刺检测 MYD88 (L265P) 基因突变。骨髓 LPL 细胞的全基因组测序已确定 MYD88 (L265P) 是 WM 患者中常见的复发突变。<sup>9,14,15</sup> 如果满

足其他标准，则不应使用 *MYD88* 突变的缺失来排除 WM 的诊断。<sup>16</sup>NCCN 专家组推荐 *MYD88* (L265P) 的等位基因特异性聚合酶链反应 (AS-PCR)。

诊断时使用静脉 (IV) 造影剂对胸部、腹部和骨盆进行 CT 扫描有助于对患者进行正确分期，并可评估淋巴结肿大、脾肿大和其他髓外疾病部位。

### 某些情况下有用的研究

IgM 是一种五聚体，是高粘血症的常见原因。因此，应在诊断时评估血清粘度的特征性临床体征和症状。许多 WM 患者的血清粘度水平会升高，即超过 1.8 厘泊 (cP)。患者通常在血清粘度水平超过 4.0 cP 时出现症状。然而，在一些患者中，较低水平的血清粘度可引起视网膜改变和出血，这可能需要干预。<sup>17</sup>血清粘度结果不应作为干预的唯一标准，部分原因是周转时间长和潜在的技术问题。

在不到 10% 的 WM 患者中，单克隆 IgM 可能表现出冷凝集素活性，其中单克隆 IgM 在低于生理温度下与特异性红细胞抗原相互作用，产生慢性溶血性贫血。<sup>18</sup>在大多数情况下，冷凝集素效价大于 1:1000。在高达 20% 的 WM 患者中，单克隆 IgM 可能表现为冷球蛋白 (I 型)，但在少于或等于 5% 的病例中会出现症状。冷凝集素或冷球蛋白的存在可能会影响 IgM 水平的测定；因此，诊断时应检测冷凝集素和冷球蛋白。<sup>19</sup>

怀疑时，应获得冷沉 (淀) 比容，即进行冷球蛋白试验。冷球蛋白的存在可能导致血清 IgM 水平虚低。在这种情况下，将血清样本保持在温水浴中将提供更可靠的血清 IgM 水平测量结果。<sup>20</sup>

24 小时尿总蛋白、肌酐清除率、尿蛋白电泳 (UPEP) 和尿免疫固定电泳 (UIFE) 可能有用。

患有 WM 和周围神经病变的患者可能含有针对髓鞘相关糖蛋白 (MAG) 或其他糖蛋白或脂质的抗体。<sup>19,21</sup>

周围感觉神经病变患者应评估血清抗 MAG<sup>22</sup>；在患有运动神经病变的患者中，还可以评估抗神经节苷脂 M1 (GM1) 抗体。对于周围神经病变患者，应考虑转诊神经科会诊。神经传导检查 (NCS) 或肌电图 (EMG) 可能有助于确定神经病变是否与单克隆过程或其他原因有关。<sup>23</sup>

出现肾病综合征、轴突神经病变或不明原因心脏问题的患者应怀疑淀粉样变性；脂肪活检和/或刚果红骨髓活检评估有助于确诊。检出时，如有指征，还应对淀粉样蛋白进行质谱分型。

高血管性血友病因子水平与 WM 患者预后不良相关。<sup>24</sup>如果存在不明原因的临床出血或瘀伤，NCCN 专家组建议行血管性血友病 (VWD) 检测，因为在某些 WM 病例中已发现获得性 VWD，通常血清 IgM 水平较高。WM 患者，尤其是冷球蛋白血症 (尤其是 II 型) 患者，与潜在的丙型肝炎有关；因此，还应行肝功能检查和丙型肝炎血清学检查。<sup>25-27</sup>

如果怀疑高粘血症，或 IgM 水平大于或等于 3.0 g/dL，建议行视网膜检查。<sup>28</sup>

建议患者在开始接受卡非佐米、利妥昔单抗或奥法木单抗治疗前行乙肝感染筛查。在利妥昔单抗治疗期间和治疗后的几个月内，应密切监测乙肝携带者的活动性乙肝病毒感染的临床和实验室体征和症状。

WM 患者可能存在 *CXCR4* 基因的复发性突变。研究表明，在高达 40% 的 WM/LPL 患者中发现了该基因的突变，并可能影响依鲁替尼的响应。<sup>29-32</sup>鉴于某些 *CXCR4* 突变会导致对依鲁替尼产生耐药性，<sup>33-35</sup>NCCN 专家组建议考虑对开始接受依鲁替尼治疗的患者行 *CXCR4* 基因突变检测。

WM 是一种见于老年患者的疾病；诊断时的中位年龄范围为 60 至 75 岁。<sup>19,36,37</sup>因此，根据老年肿瘤患者 NCCN Guidelines (载于 [NCCN.org](https://www.nccn.org))，WM 老年患者在接受治疗前应考虑进行衰弱评估。

### 主要治疗方案

根据 NCCN WM/LPL 专家组建议，仅在有症状的情况下，才应对确诊为 WM/LPL 的患者进行治疗。治疗的指征性症状包括高粘血症；神经病变；症状性淋巴结肿大或器官肿大；淀粉样变性；冷球蛋白血症；冷凝集素病；贫血；和出现血细胞减少。<sup>11,38-40</sup>重要的是，在没有其他上述指征的情况下，高 IgM 水平本身不应被视为开始治疗的标准。必须确认症状与其他合并症无关或由其他合并症引起。

WM 的治疗在几篇综述中进行了详细讨论。<sup>41</sup>由于 WM 是一种罕见疾病，因此，比较不同治疗方法的随机试验很少且数据有限。因此，WM 的治疗主要采用来自 II 期或回顾性研究的数据。

根据 NCCN 专家组建议，对于需要立即控制疾病的患者，例如症状性高粘血症患者，建议行初始血浆置换。<sup>42</sup>血浆置换后，应尽快开始全身性治疗。

在初始治疗期间应避免使用限制未来治疗选择的药物。如果正在考虑自体干细胞移植 (SCT)，在干细胞采集前应避免暴露于连续口服烷化剂治疗或核苷类似物。在接受包含核苷类似物治疗的 WM 患者中，核苷类似物与疾病转化、骨髓增生异常综合征 (MDS) 和继发性急性髓细胞白血病 (AML) 的风险增加有关。<sup>43,44</sup>因此，应限制接触核苷类似物，特别是对于可能成为潜在 SCT 候选者的年轻患者。

NCCN 专家组建议在治疗期间监测血清 IgG 水平。对于接受基于蛋白酶体抑制剂的方案和核苷类似物的患者，应考虑预防带状疱疹。

乙肝病毒 (HBV) 再激活在恶性血液病患者中很常见。NCCN 专家组建议通过检测乙肝表面抗原 (HBsAg) 或乙肝核心抗原 (HBcAb) 抗体来筛查 HBV 感染，尤其是在开始使用卡非佐米、利妥昔单抗或奥法木单抗治疗前。对于 HBsAg 携带者，建议使用恩替卡韦进行预防性抗病毒治疗，以防止 HBV 再

激活。对于携带乙肝核心抗原 (HBcAb) 抗体的 HBV 感染消退患者，专家组更倾向于采用抗病毒治疗进行预防。然而，如果同时存在高水平乙肝表面抗体，连续监测乙肝病毒载量，并在检出 HBV DNA 后立即给予抗病毒治疗也是一种选择。

NCCN Guidelines 中按字母顺序列出了 WM/LPL 的所有治疗方案。NCCN 专家组将 WM 治疗方案分类为：“首选方案”、“其他推荐方案”和“在某些情况下有用”的方案。对治疗方案进行分类的目的是为治疗选择提供指导，考虑了相对疗效、毒性和其他影响治疗选择的因素，例如既存合并症（例如，周围神经病变、利妥昔单抗不耐受）。NCCN 专家组成员强烈鼓励尽可能在临床试验的背景下进行治疗。

### 主要治疗首选方案

#### 苯达莫司汀/利妥昔单抗

利妥昔单抗是一种靶向 B 淋巴细胞抗原 CD20 的单克隆抗体，已成功用于 WM 的治疗，因为 CD20 在 WM 患者的淋巴浆细胞上表达。在一项针对既往未经治疗惰性非霍奇金淋巴瘤患者 (NHL) 的大型、随机、多中心 III 期临床试验中，惰性淋巴瘤研究组 (StiL) 检测了苯达莫司汀加利妥昔单抗 (BR) 相比于环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、泼尼松联合利妥昔单抗 (CHOP-R) 的活性。<sup>45</sup>这项研究包括 41 例 WM/LPL 患者，其中 40 例可用于疗效评估。<sup>45</sup>45 个月中位随访后，BR 治疗组的中位无进展生存期 (PFS) 较 CHOP-R 组显著延长，分别为 69.5 个月和 28.5 个月。<sup>46</sup>在这项研究中，BR 与 3 级或 4 级中性粒细胞减少症、感染性并发症和脱发的发生率较低相关。这些结果表明，BR 作为 WM 的主要治疗可能是比 CHOP-R 更可取的选择。<sup>46</sup>StiL NHL-2008 MAINTAIN 试验的结果表明，接受苯达莫司汀和利妥昔单抗治疗的患者中位 PFS 为 65.3 个月，这与 StiL NHL1-2003 试验的结果（69.5 个月）一致。<sup>47</sup>

接受苯达莫司汀/利妥昔单抗的患者应考虑预防耶氏肺孢子菌肺炎 [PJP]。

### 硼替佐米/地塞米松/利妥昔单抗

硼替佐米作为单一药物、<sup>48</sup>联合利妥昔单抗、<sup>49</sup>或联合利妥昔单抗和地塞米松，在 WM 治疗中表现出优异的活性。<sup>50,51</sup>

华氏巨球蛋白血症临床试验组 (WMCTG) 的研究报告了 96% 的总缓解率 (ORR)，其中 83% 的患者获得部分缓解 (PR)，包括联合硼替佐米（采用每周两次给药方案），以及在新诊断 WM 患者中联合使用利妥昔单抗和地塞米松 (BDR)。<sup>50</sup> 中位随访时间为 2 年，80% 的患者保持无疾病进展，包括所有达到非常好的部分缓解 (VGPR) 或更好缓解的患者。然而，在使用每周两次硼替佐米给药的研究中，观察到 30% 的患者出现 3 级周围神经病变。在这项研究中，61% 的患者因周围神经病变进展导致过早停用硼替佐米，突显了在这一患者群体中使用该药物时遇到的困难。

另一项多中心 II 期试验在 59 例新诊断症状性 WM 患者中评估了 BDR 的活性（采用每周一次硼替佐米方案）。<sup>52</sup> ORR 为 85%（3% 完全缓解 [CR]、7% VGPR 和 58% PR）。给予利妥昔单抗后，观察到 11% 的患者 IgM 升高 ( $\geq 25\%$ )。随访 32 个月后，中位 PFS 为 42 个月，3 年总生存率 (OS) 为 81%。在 46%（7% 中  $\geq 3$  级）的患者中观察到周围神经病变；8% 的患者因神经病变停用硼替佐米。<sup>52</sup> 周围神经病变的高发生率可归因于试验中硼替佐米的静脉给药。神经病变是在基于硼替佐米方案中观察到的主要毒性。因此，评估患者是否发生与硼替佐米相关的周围神经病变或自主神经病变非常重要。硼替佐米每周一次且皮下给药方案可降低周围神经病变的风险。因此，这是首选给药方式。尽管硼替佐米的每周一次和每周两次给药方案都是合适的，但每周一次方案是首选。

对于利妥昔单抗不耐受患者，可以考虑皮下注射硼替佐米和地塞米松作为 BDR 的替代方案（参见主要治疗的其他推荐方案）。

### 依鲁替尼联合或不联合利妥昔单抗

来自 B 细胞抗原受体和布鲁顿酪氨酸激酶 (BTK) 的信号通路在介导 B 细胞恶性肿瘤（包括 WM）的生长和存活中起着至关重要的作用。<sup>53</sup>

一项在至少接受过一次既往治疗的症状性 WM 患者 ( $n = 63$ ) 中进行的依鲁替尼单药治疗 II 期试验报告的 ORR 为 90.1%（10 例 VGPR，36 例 PR，11 例轻微缓解，无 CR），中位缓解时间为 4 周。<sup>34</sup> 这项研究还探讨了 *MYD88* 和 *CXCR4* 突变对患者预后的影响。在大约 60% 的 *MYD88* 和 *CXCR4* 突变患者中观察到显著缓解。5 年时，PFS 和 OS 率分别为 54% 和 87%。<sup>54</sup> 3 级或更高级别的治疗相关毒性反应包括中性粒细胞减少症（15.9% 的患者）和血小板减少症（11.1% 的患者）。<sup>54</sup> 在一项对 30 例接受依鲁替尼治疗的初治 WM 患者进行的 II 期研究中观察到类似结果，ORR 为 100%，VGPR 率为 30%，48 个月 PFS 率为 76%。<sup>55</sup> 与依鲁替尼相关的其他不良事件包括出血和心律失常。美国食品药品监督管理局 (FDA) 已批准依鲁替尼作为 WM 患者的单药治疗，直至疾病进展或出现不可接受的毒性。

III 期 iINNOVATE 试验 ( $n = 150$ ) 在新诊断 WM 患者和复发/难治性 WM 患者中比较了接受依鲁替尼/利妥昔单抗或利妥昔单抗加安慰剂治疗。<sup>56</sup> 在 30 个月的随访中，依鲁替尼/利妥昔单抗治疗的 ORR 为 95%，而利妥昔单抗/安慰剂治疗的 ORR 为 48%。在新诊断患者中，与利妥昔单抗组 (59%) 相比，依鲁替尼/利妥昔单抗治疗组 (84%) 在 24 个月时 PFS 有所改善（风险比 [HR]，0.34；95% CI，0.12-0.95）。<sup>56</sup> 在依鲁替尼/利妥昔单抗组中，利妥昔单抗诱导的输注反应显著减少。依鲁替尼/利妥昔单抗组的 30 个月 PFS 率为 79%，而利妥昔单抗/安慰剂组为 41%。<sup>57</sup> 在 50 个月的随访中，伊布替尼/利妥昔单抗组的 PFS 改善（未达到中位数）优于利妥昔单抗/安慰剂组（中位 PFS 为 20 个月），表明疾病进展或死亡率显著降低 (HR，0.25；95% CI，0.15 - 0.42； $P < 0.0001$ )。依鲁替尼/利妥昔单抗组的估计 54 个月 PFS 率为 68%，而利妥昔单抗/安慰剂组为 25%。任一治疗组均未

达到中位 OS (HR, 0.81; 95% CI, 0.33 - 1.99;  $P = 0.6430$ )。依鲁替尼/利妥昔单抗组的 ORR 为 92%，而利妥昔单抗/安慰剂组为 44%。在 5 年研究期间，依鲁替尼/利妥昔单抗组最常见的 3/4 级不良事件为感染 (29%)、房颤 (16%)、高血压 (15%)、中性粒细胞减少 (13%)、贫血 (12%) 和肺炎 (11%)。<sup>58</sup>

NCCN 专家组已将依鲁替尼联合或不联合利妥昔单抗作为*主要治疗的首选方案 (1 类)*和*既往经治 WM/LPL 治疗的首选方案 (1 类)*之一。

### 利妥昔单抗/环磷酰胺/地塞米松

含硼替佐米疗法的另一种替代方案是联合利妥昔单抗和皮质类固醇的基于环磷酰胺的方案。在一项针对未经治 WM 患者 ( $n = 72$ ) 的前瞻性研究中，利妥昔单抗/环磷酰胺/地塞米松 (R-CD) 治疗的 ORR 为 83%，其中包括 7% 的 CR 和 67% 的 PR。所有可评估患者的 2 年 PFS 为 67%，缓解者为 80%。R-CD 方案耐受性良好，9% 的患者出现 3 级或 4 级中性粒细胞减少症，约 20% 的患者出现与利妥昔单抗相关的某种形式的毒性。<sup>59</sup>基于 WM 的 IPSS 风险状态的 8 年 OS 对于低、中、高风险疾病分别为 100%、55% 和 27% ( $P = 0.005$ )。<sup>60</sup>

在一项对 50 例未经治 WM 患者接受 R-CD 治疗后结局的回顾性分析中，ORR 为 96%，中位 PFS 为 34 个月。缓解率和缓解持续时间与 MYD88 突变状态无关。<sup>61</sup>

### 泽布替尼

泽布替尼是一种 BTK 抑制剂，可作为基于依鲁替尼治疗的替代方案。在 ASPEN III 期试验中，201 例初治或复发/难治性 WM 患者按 1:1 随机分配接受泽布替尼单药治疗或依鲁替尼单药治疗。所有患者均携带 MYD88 (L265P) 突变，9.4% 的患者携带 CXCR4 (WHIM) 突变。泽布替尼组和依鲁替尼组之间的 VGPR 无统计学差异 (28% 对 19%;  $P = 0.09$ )。泽布替尼组和依鲁替尼组的估计 18 个月 OS/PFS 分别为 97%/85% 和

93%/84%。在两个治疗组中，野生型和突变型 CXCR4 患者的主要缓解率没有明显差异。<sup>62</sup>

比较泽布替尼单药治疗的 ASPEN 安全性数据显示，与依鲁替尼相比，房颤的发生率降低 (2% 对 15%)，并且大多数非血液学不良事件 (AE) 的发生率也较低。除中性粒细胞减少症外，血液学 AE 的发生率相似，其中泽布替尼与任何级别 (29% 对 13%) 和  $\geq 3$  级 (20% 对 8%) 中性粒细胞减少症相关的可能性是依鲁替尼的两倍。与依鲁替尼相比，接受粒细胞集落刺激因子伴泽布替尼治疗的患者比例更高 (47% 对 31%)。<sup>62</sup>

NCCN 专家组已将泽布替尼作为*主要治疗的首选方案 (1 类)*和*既往经治 WM/LPL 治疗的首选方案 (1 类)*之一。

### 主要治疗的其他推荐方案

#### 苯达莫司汀

基于在既往经治 WM 中观察到持久缓解，作为对利妥昔单抗不耐受个体的单药治疗，<sup>63</sup>苯达莫司汀已被纳入 WM 的主要治疗选择。

#### 硼替佐米

在一项 II 期研究中，27 例 WM 患者接受了硼替佐米，其中既往未经治患者占 44%，既往经治患者占 56%。<sup>48</sup>硼替佐米采用标准方案给药，直到患者出现疾病进展或超过最佳缓解两个周期。<sup>48</sup>这项研究的 ORR 为 78%，在 44% 的患者中观察到显著缓解。20 例患者在 2 至 4 个治疗周期后出现感觉神经病变。在 20 例出现神经病变的患者中，14 例患者在 2 至 13 个月内消退，1 例患者改善了一级。

#### 硼替佐米/利妥昔单抗

一项在新诊断 WM 患者中每周一次硼替佐米加利妥昔单抗的 II 期研究报告了 88% 的 ORR，其中 65% 的患者出现显著缓解。这项研究的估计 1 年 PFS 为 79%。<sup>49</sup>

### 硼替佐米/地塞米松

尽管硼替佐米/地塞米松/利妥昔单抗是一种积极治疗方案，并在新诊断 WM 患者中诱导持久缓解，但不伴利妥昔单抗的硼替佐米/地塞米松作为初始治疗可能是有效的。因此，它被列为*主要治疗的其他推荐方案*下的一个选项。

### 卡非佐米/利妥昔单抗/地塞米松

一项前瞻性 II 期研究对卡非佐米/利妥昔单抗/地塞米松联合治疗新诊断症状性 WM/LPL 患者 (n = 31) 进行了探讨。<sup>64</sup> 长期随访显示 ORR 为 87%，中位 PFS 为 46 个月。<sup>65</sup> 这项研究观察到的缓解率与采用基于硼替佐米方案的研究中的缓解率相当，ORR 为 85% 至 96%。<sup>50,52</sup> 这项研究还发现，这种方案的缓解不受 MYD88 (L265P) 突变状态的影响。在 22.7% 的患者中观察到与利妥昔单抗相关的 IgM 反跳 (IgM 升高  $\geq 25\%$ )。中位随访时间为 15.4 个月，64% 的患者保持无进展。在这项研究中没有观察到明显的周围神经病变。在一些患者中，经常观察到 IgA 和 IgG 耗竭，并且需要截断治疗和/或静脉注射免疫球蛋白。<sup>64</sup>

NCCN 专家组已将卡非佐米/利妥昔单抗/地塞米松作为*主要治疗的其他推荐方案*下的一个治疗选项，并在一般注意事项下指出，它可能会导致心脏和肺毒性，特别是在老年患者中。

### 克拉屈滨单药或联合利妥昔单抗

克拉屈滨是一种核苷类似物，已进行了单药或联合利妥昔单抗的研究，发现可诱导良好的 ORR 并延长生存期。<sup>66-68</sup> 在一项对 29 例新诊断或既往经治 WM 患者进行的克拉屈滨联合利妥昔单抗的 II 期试验中，报告的 ORR 和 CR 率分别为 90% 和 24%。

### 氟达拉滨单药或联合利妥昔单抗

与克拉屈滨一样，氟达拉滨也是一种核苷类似物，已在新诊断 WM 患者中进行了单药或联合利妥昔单抗和/或环磷酰胺的研究。最近的一项 III 期试验表明，氟达拉滨单药治疗在 PFS (36.3 对 27.1 个月； $P = 0.012$ )、缓解

持续时间 (38.3 对 19.9 个月； $P < 0.001$ ) 和 OS (氟达拉滨组未达到对苯丁酸氮芥组 69.8 个月 [95% CI, 61.6-79.8 个月； $P = 0.014$ ]) 方面比苯丁酸氮芥更有效。<sup>69</sup>

一项前瞻性、多中心试验评估了氟达拉滨联合利妥昔单抗治疗 WM 患者 (n = 43) 的疗效，这些患者接受的既往治疗少于两次，其中 63% 的患者未接受过既往治疗。ORR 为 95%。报告的所有患者的中位进展时间为 51.2 个月，未经治患者 ( $P = 0.017$ ) 和至少达到 VGPR 患者 ( $P = 0.049$ ) 的中位进展时间更长。中位随访 40.3 个月后，报告了 3 例转化为侵袭性淋巴瘤和 3 例 MDS/AML。<sup>70</sup>

### 氟达拉滨/环磷酰胺/利妥昔单抗

另一项多中心、前瞻性试验采用氟达拉滨、环磷酰胺和利妥昔单抗 (FCR) 方案治疗了既往未经治或接受了治疗前化疗的 WM 患者 (n = 43)。<sup>71</sup> 这项研究中的大多数患者 (65%) 接受了 FCR 作为一线治疗，28% 的患者患有复发性疾病，7% 的患者患有既往治疗线难以治愈的疾病。结果表明，FCR 产生了 79% 的快速缓解率，具有高 CR 率和 VGPR 率。存在与 FCR 治疗相关的 PJP 风险，包括迟发性 PJP。<sup>72</sup> 因此，NCCN 专家组建议对接受 FCR 方案治疗的患者进行 PJP 预防。

### 伊沙佐米/利妥昔单抗/地塞米松

一项针对症状性 WM 患者 (n = 26) 的前瞻性 II 期研究探讨了伊沙佐米/利妥昔单抗/地塞米松联合方案，发现该方案作为一种主要治疗方案安全且有效。<sup>73</sup> 所有入组患者均携带 MYD88 (L265P) 突变，其中 58% 的患者携带 CXCR4 突变。中位缓解时间为 8 周。尽管 VGPR 为 15%，但 ORR 为 96%，中位缓解时间为 8 周。中位随访 22 个月后未达到中位 PFS。<sup>73</sup> 值得注意的是，携带 CXCR4 突变 WM 患者的中位缓解时间更长 (12 周对 8 周； $P = 0.03$ )。<sup>73</sup>



NCCN 专家组已将伊沙唑米/利妥昔单抗/地塞米松作为主要治疗的其他推荐方案下的一个治疗选项。

### 利妥昔单抗

单药利妥昔单抗对 WM 患者有效；然而，采用标准剂量或扩展剂量的单药利妥昔单抗的缓解率在 25% 和 45% 之间变化。<sup>44,74,75</sup> 40% 至 50% 的患者在开始利妥昔单抗治疗后报告了 IgM 滴度的短暂升高（也称为 IgM 反跳），包括在利妥昔单抗已用于联合治疗的情况下。<sup>76,77</sup> 与利妥昔单抗相关的 IgM 反跳可能导致症状性高粘血症，以及 IgM 相关神经病变、冷球蛋白血症和其他 IgM 相关并发症的恶化。这些水平可能会持续数月，并不表示治疗失败，但可能需要血浆置换以降低高粘血症。对于高 IgM 水平（通常为 4000 mg/dL 或更高）<sup>78</sup> 患者，可考虑在利妥昔单抗暴露前进行预防性血浆置换，以最大限度地降低症状性高粘血症的风险。接受利妥昔单抗联合硼替佐米和地塞米松治疗的患者发生 IgM 反跳的风险可能会降低。<sup>50</sup> 对于 IgM 抗 MAG 抗体相关的神经病变患者，利妥昔单抗可视为一种合理的治疗选择。<sup>79</sup>

### 利妥昔单抗/环磷酰胺/泼尼松

环磷酰胺/泼尼松/利妥昔单抗 (CP-R) 的使用已被证明类似于更强的基于环磷酰胺的方案，治疗相关并发症较少。<sup>80</sup> 一项单一机构回顾性研究检查了症状性 WM 患者接受 CHOP-R (n = 23)、环磷酰胺/长春新碱/泼尼松加利妥昔单抗 (CVP-R; n = 16) 或 CP-R (n = 19) 的结局。除了血清 IgM 水平在接受 CHOP-R 治疗的患者中较高 ( $P \leq 0.015$ ) 外，所有三个队列的基线特征相似。三种方案的 ORR 和 CR 分别为：CHOP-R (ORR, 96%; CR, 17%); CVP-R (ORR, 88%; CR, 12%); 和 CP-R (ORR, 95%; CR, 0%)。与 CP-R 相比，CHOP-R 和 CVP-R 报告的中性粒细胞减少性发热和治疗相关神经病变的发生率较高 ( $P < 0.03$ )。<sup>80</sup>

### 对主要治疗缓解的评估

WM 的治疗缓解由 IgM 蛋白的减少来定义。根据第六届 WM 国际研讨会<sup>81</sup> 的缓解类别更新摘要，轻微缓解定义为 IgM 减少至少 25%；PR 定义为 IgM 免疫球蛋白减少大于或等于 50%；VGPR 定义为 IgM 免疫球蛋白减少大于或等于 90%；CR 定义为血清免疫固定阴性。疾病稳定定义为电泳检测血清 IgM 减少小于 25% 和升高小于 25%，无淋巴结肿大/器官肿大进展、血细胞减少或由于疾病和/或 WM 体征引起的临床显著症状。疾病进展定义为通过蛋白电泳检测，血清 IgM 升高 25%，并经第二次测量确认。第六届 WM 国际研讨会<sup>81</sup> 的缓解类别和标准的更新摘要已载入 NCCN Guidelines 中（参见 WM/LPL-C 页面上的表 1）。

使用 IgM 作为疾病替代标志物的一个重要问题是，它可以独立于肿瘤细胞杀伤而波动。利妥昔单抗可诱导血清 IgM 水平出现峰值或反跳，当作为单药治疗或与其他药物（包括环磷酰胺、核苷类似物和沙利度胺）联合使用时，可能发生这种情况，并持续数周至数月。<sup>19,76,77</sup> 另一方面，在某些患者中，硼替佐米和依鲁替尼可以抑制 IgM 水平而不依赖于杀死肿瘤细胞。<sup>82,83</sup> 一项研究表明，在接受选择性 B 细胞耗竭剂（例如利妥昔单抗和阿仑单抗）治疗的患者中，残留的产生 IgM 的浆细胞得以幸免并继续存在，从而潜在地扭曲了对治疗的相对缓解和评估。<sup>84</sup> 因此，在血清 IgM 水平似乎与患者的临床进展脱节的情况下，应考虑行骨髓活检，以明确患者的基础疾病负担。

### 主要治疗后的随访

主要治疗后，NCCN 专家组建议使用算法中概述的专家组共识标准评估治疗缓解（表 1）。

治疗目标是缓解症状并降低器官损伤的风险。评估缓解时，重要的是要认识到，对于某些药物，对初始治疗的缓解（IgM 减少）通常是延迟的，并可能导致对缓解的低估。



根据 NCCN 专家组建议，观察包括 2 年内每 3 个月监测一次 IgM，然后在接下来的 3 年内每 4 到 6 个月监测一次，然后每 6 到 12 个月监测一次。仅基于 IgM 水平的进展，无症状，不应成为重新启动治疗的理由。

对于对主要治疗表现出完全缓解或非常好的部分缓解的患者，随访选择可以包括观察直至疾病进展。

对于对诱导治疗有部分或轻微缓解的无症状患者，NCCN 专家组建议观察直至疾病进展，或考虑对可能受益于进一步加深缓解的患者进行利妥昔单抗维持治疗。

对于那些对主要治疗无任何缓解或症状持续存在的患者，专家组建议选择替代疗法，或如有疾病转化，遵循 B 细胞淋巴瘤 NCCN Guidelines（载于 [NCCN.org](https://www.nccn.org)）。

NCCN Guidelines 中概述的 WM/LPL 患者的后续治疗方案基于治疗后的缓解评估。

### 维持治疗

尽管一项对含利妥昔单抗方案有缓解的 248 例 WM 患者进行的回顾性研究显示，利妥昔单抗维持治疗在 PFS 和 OS 方面优于观察，<sup>85</sup>但一项前瞻性研究的初步结果显示并非如此。StiL NHL-2008 MAINTAIN 试验将 218 例在 6 个周期的苯达莫司汀和利妥昔单抗治疗后获得 PR 或更好的 WM 患者随机分配至利妥昔单抗维持组 (n = 109) 和观察组 (n = 109)，维持组每 2 个月接受一次利妥昔单抗维持治疗，持续 2 年，并与观察组进行比较。<sup>47</sup>维持组的中位 PFS 为 101 个月，观察组为 83 个月。然而，这种差异无统计学意义 (P = 0.32)。此外，两组的 OS 无差异，中位数均未达到。

### 既往经治 WM 的治疗

许多患者在初始治疗后不可避免地会出现复发，并需要进一步治疗。<sup>41</sup>根据 NCCN Guidelines，采用与初始治疗相同的方案治疗复发性疾病是合理的，特别是在该方案耐受性良好且患者具有持久缓解的情况下。专家组指出，由于累积毒性，采用骨髓抑制方案进行再治疗时应谨慎。

对于缓解持续时间少于 24 个月或对一线方案表现出疾病进展/耐药性的患者，二线治疗可能包括单独或联合使用不同类别药物的制剂。此外，对于适合自体 SCT 的患者，重要的是避免暴露于干细胞损伤剂，例如烷化剂或核苷类似物。必须提供对干细胞无毒的治疗方案，尤其是在之前没有采集干细胞的情况下。主要治疗方案下列出的所有方案都是可考虑用于既往经治 WM 患者的有效方案。

基于苯达莫司汀的治疗对复发/难治性 WM 有效，因为它无论是作为单药治疗还是 BR 治疗，均可产生高缓解率和持久缓解。一项针对接受基于苯达莫司汀治疗的复发/难治性 WM 患者的 II 期研究报告的 ORR 为 83.3%。<sup>63</sup>难治性 WM/LPL 患者的中位 PFS 为 13.2 个月。<sup>63</sup>另一项研究评估了 BR 和 R-CD 的疗效。在 160 例患者中，60 例接受了 BR 治疗（其中 43 例为复发/难治性 WM），100 例接受了 R-CD 治疗（其中 50 例为复发/难治性 WM）。在复发/难治性 WM 患者中，接受 BR 治疗患者的 ORR 为 95%，而接受 R-CD 治疗患者的 ORR 为 87%，P = 0.45；接受 BR 治疗患者的中位 PFS 为 58 个月，而接受 R-CD 治疗患者的 PFS 为 32 个月（2 年 PFS 分别为 66% 对 53%；P = 0.08）。<sup>86</sup>苯达莫司汀联合利妥昔单抗被列为复发/难治性疾病的首选方案之一，单药苯达莫司汀被列入算法中的其他推荐方案下。

使用硼替佐米治疗复发性疾病，单药给药时，ORR 为 60%，联合利妥昔单抗<sup>48,82,83,87,88,89</sup>伴或不伴地塞米松时，ORR 为 70% 至 80%。<sup>90</sup>采用每周两次硼替佐米给药方案的 30% 患者和接受每周一次给药的 10% 患者可能

发生 3 级周围神经病变。因此，评估患者是否发生与硼替佐米相关的周围神经病变或自主神经病变非常重要。硼替佐米和类固醇的联合应用应充分考虑带状疱疹的预防。硼替佐米/地塞米松/利妥昔单抗被列为复发/难治性疾病的首选方案之一，单药硼替佐米或硼替佐米联合利妥昔单抗或地塞米松被列入算法中的其他推荐方案下。

据报告，CHOP-R 是一种干细胞保留方案，对 WM 患者有效且耐受。<sup>80,91,92</sup> 据报告，它在 WM 患者中至少有 90% 的缓解率。<sup>80,92,93</sup> 在一项涉及 69 例患者（其中大多数患有 WM）的随机研究中，与单独接受 CHOP 治疗的患者相比，CHOP 联合利妥昔单抗的 ORR（94% 对 67%）和中位进展时间（63 个月对 22 个月）更高。<sup>92</sup> 在含环磷酰胺的方案中加入长春新碱与 WM 患者发生神经病变的风险相关。<sup>50</sup> 根据 NCCN 专家组建议，鉴于长春新碱与 WM/LPL 患者周围神经病变的高风险相关，如果正在考虑基于环磷酰胺的治疗，可以考虑不含长春新碱的方案（例如环磷酰胺/地塞米松/利妥昔单抗）。

据报告，单药利妥昔单抗治疗的缓解率为 50% 至 70%。<sup>74,77,94</sup> 其他含利妥昔单抗的化疗方案包括：R-CD、CP-R 和 CHOP-R。NCCN 专家组已将 R-CD 列入算法中的首选方案下，将单药利妥昔单抗、CP-R 和 CHOP-R 列入算法中的既往经治 WM/LPL 的其他推荐治疗方案下。

核苷类似物单独或联合利妥昔单抗治疗复发/难治性 WM/LPL 均显示出疗效。<sup>68,70,71</sup> 所有含克拉屈滨和氟达拉滨的治疗方案均已列入算法中的既往经治 WM/LPL 的其他推荐治疗方案下。

阿卡替尼是另一种可以考虑的 BTK 抑制剂治疗选择。一项单臂 II 期试验分析了阿卡替尼在 106 例初治或复发/难治性 WM 患者中的使用情况。在入组的总共 106 例患者中，14 例患者（13%）为初治患者，41 例患者（39%）既往接受过 3 次或以上的治疗，33 例患者（31.1%）患有难治性疾病。在初治患者中，24 个月的 OS 为 92%，24 个月的 PFS 为 90%。在复发/难治

性患者中，24 个月的 OS 为 89%，24 个月的 PFS 为 82%。最常见的 3/4 级不良事件包括中性粒细胞减少（16%）、肺炎（7%）、贫血（5%）和下呼吸道感染（5%）。<sup>95</sup> NCCN 专家组已将阿卡替尼作为一种治疗方案纳入既往经治 WM/LPL 的其他推荐方案下。

维奈托克是一种口服 BCL2 拮抗剂，获批用于治疗慢性淋巴细胞白血病（CLL）和急性髓细胞白血病（AML）。BCL2 是一种抗凋亡蛋白，在原代 WM 细胞中过表达。<sup>96</sup> 一项 II 期试验在 33 例既往经治 WM 患者中分析了维奈托克单药治疗。所有患者均携带 MYD88 (L265P) 突变，17 例患者（53%）携带 CXCR4 突变。中位随访 33 个月时，中位 PFS 为 30 个月。数据截止时，30 个月的 OS 为 100%，ORR 为 84%。基于 CXCR4 突变状态，显著缓解率和 PFS 无差异。最常见的 3/4 级不良事件为中性粒细胞减少症（42%）。<sup>97</sup> NCCN 专家组已将维奈托克作为一种治疗方案纳入既往经治 WM/LPL 的其他推荐方案下。

依维莫司是一种 mTOR 抑制剂，是治疗 WM 的潜在有效药物，单药活性高，但毒性巨大。由于其不同的作用机制，它为复发/难治性 WM 患者提供了另一种治疗策略。在 60 例复发或复发/难治性 WM 患者中开展了单药依维莫司的 II 期试验。<sup>98</sup> 缓解率（轻微缓解或更好）为 73%，PR 率为 50%，轻微缓解率为 23%。<sup>99</sup> 中位 PFS 为 21 个月。67% 的患者报告了 3 级或 4 级相关毒性。62% 的患者因毒性而减少剂量。依维莫司治疗最常报告的血液学毒性为血细胞减少症。5% 的患者出现肺毒性。<sup>99</sup> 这项研究报告，达到 PR 的患者在中位治疗 2 个月后出现缓解。依维莫司已列入算法中的既往经治 WM/LPL 的其他推荐治疗方案下。

奥法木单抗是一种人源性单克隆抗体 (IgG1)，可特异性结合到包含 CD20 分子的大小细胞外环的一个独特表位上。<sup>100,101</sup> 在表达低水平 CD20 的细胞中，与利妥昔单抗相比，它在体外诱导补体依赖性细胞毒性更强效。<sup>74,94</sup> 研究表明，奥法木单抗可作为单药或联合治疗成功给药，在 WM 患者中产

生有意义的缓解。<sup>102</sup> 根据 NCCN 专家组建议，对于不耐受利妥昔单抗的患者，可以考虑采用奥法木单抗单药或联合治疗。因此，它被列为“在某些情况下有用”的药剂。

与利妥昔单抗一样，奥法木单抗也存在 IgM 反跳的风险。因此，在有高粘血症证据或 IgM 水平升高的患者中使用奥法木单抗时，应考虑与利妥昔单抗类似的预防措施。

### **造血细胞移植 (HCT)**

在选定患者中，HCT 也是复发性 WM 的一种选择。<sup>103,104</sup> WM/LPL NCCN Guidelines 中列出的 HCT 选项适用于自体干细胞移植的高剂量治疗。<sup>103,104</sup> 根据 NCCN 专家组建议，可以考虑清髓性或非清髓性异基因 HCT，<sup>103</sup> 但在临床试验的背景下进行。





### 参考文献

1. 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. *Semin Oncol* 2003;30:110-115. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12720118>.
2. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting-Airlie House, Virginia, November 1997. *J Clin Oncol* 1999;17:3835-3849. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10577857>.
3. Swerdlow S, Campo, E, Harris, NL, et al. WHO Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues.: Lyon, France: IARC Press; 2008. p194.
4. Sekhar J, Sanfilippo K, Zhang Q, et al. Waldenstrom macroglobulinemia: a Surveillance, Epidemiology, and End Results database review from 1988 to 2005. *Leuk Lymphoma* 2012;53:1625-1626. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22239669>.
5. U.S. National Library of Medicine-Key MEDLINE® Indicators. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/about/>. Accessed March 31, 2022.
6. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Vol. 2 (Ed Revised 4th Edition). Geneva: WHO Press: Lyon, France: IARC Press; 2017.
7. Hunter ZR, Branagan AR, Manning R, et al. CD5, CD10, and CD23 expression in Waldenstrom's macroglobulinemia. *Clin Lymphoma* 2005;5:246-249. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15794857>.
8. Konoplev S, Medeiros LJ, Bueso-Ramos CE, et al. Immunophenotypic profile of lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenstrom macroglobulinemia. *Am J Clin Pathol* 2005;124:414-420. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16191510>.
9. Treon SP, Xu L, Yang G, et al. MYD88 L265P somatic mutation in Waldenstrom's macroglobulinemia. *N Engl J Med* 2012;367:826-833. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22931316>.
10. Castillo JJ, Garcia-Sanz R, Hatjiharissi E, 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;175:77-86. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27378193>.
11. Kyle RA, Treon SP, Alexanian R, 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;30:116-120. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12720119>.
12. Morel P, Duhamel A, Gobbi P, et al. International prognostic scoring system for Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood* 2009;113:4163-4170. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19196866>.
13. Paiva B, Montes MC, Garcia-Sanz R, 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;28:166-173. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23604227>.
14. Ondrejka SL, Lin JJ, Warden DW, et al. MYD88 L265P somatic mutation: its usefulness in the differential diagnosis of bone marrow



involvement by B-cell lymphoproliferative disorders. *Am J Clin Pathol* 2013;140:387-394. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23955458>.

15. Varettoni M, Arcaini L, Zibellini S, et al. Prevalence and clinical significance of the MYD88 (L265P) somatic mutation in Waldenstrom's macroglobulinemia and related lymphoid neoplasms. *Blood*

2013;121:2522-2528. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23355535>.

16. Treon SP, Xu L, Hunter Z. MYD88 Mutations and Response to Ibrutinib in Waldenstrom's Macroglobulinemia. *N Engl J Med*

2015;373:584-586. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26244327>.

17. Menke MN, Feke GT, McMeel JW, et al. Hyperviscosity-related retinopathy in waldenstrom macroglobulinemia. *Arch Ophthalmol* 2006;124:1601-1606. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17102008>.

18. Crisp D, Pruzanski W. B-cell neoplasms with homogeneous cold-reacting antibodies (cold agglutinins). *Am J Med* 1982;72:915-922.

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6807086>.

19. Treon SP. How I treat Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood* 2009;114:2375-2385. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19617573>.

20. Stone MJ. Waldenstrom's macroglobulinemia: hyperviscosity syndrome and cryoglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma* 2009;9:97-99.

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19362986>.

21. Garces-Sanchez M, Dyck PJ, Kyle RA, et al. Antibodies to myelin-associated glycoprotein (anti-Mag) in IgM amyloidosis may influence

expression of neuropathy in rare patients. *Muscle Nerve* 2008;37:490-495.

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18236455>.

22. Levine T, Pestronk A, Florence J, et al. Peripheral neuropathies in Waldenstrom's macroglobulinaemia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*

2006;77:224-228. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16421127>.

23. D'Sa S, Kersten MJ, Castillo JJ, et al. Investigation and management of IgM and Waldenstrom-associated peripheral neuropathies: recommendations from the IWWM-8 consensus panel. *Br J Haematol*

2017;176:728-742. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28198999>.

24. Hivert B, Caron C, Petit S, et al. Clinical and prognostic implications of low or high level of von Willebrand factor in patients with Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood* 2012;120:3214-3221. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22896002>.

25. Leleu X, O'Connor K, Ho AW, et al. Hepatitis C viral infection is not associated with Waldenstrom's macroglobulinemia. *Am J Hematol*

2007;82:83-84. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16955461>.

26. Santini GF, Crovatto M, Modolo ML, et al. Waldenstrom macroglobulinemia: a role of HCV infection? *Blood* 1993;82:2932.

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8219244>.

27. Silvestri F, Barillari G, Fanin R, et al. Risk of hepatitis C virus infection, Waldenstrom's macroglobulinemia, and monoclonal gammopathies. *Blood*

1996;88:1125-1126. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8704227>.



28. Menke MN, Feke GT, McMeel JW, Treon SP. Ophthalmologic techniques to assess the severity of hyperviscosity syndrome and the effect of plasmapheresis in patients with Waldenstrom's macroglobulinemia. Clin Lymphoma Myeloma 2009;9:100-103. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19362987>.

29. Varettoni M, Zibellini S, Defrancesco I, et al. Pattern of somatic mutations in patients with Waldenstrom macroglobulinemia or IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance. Haematologica 2017;102:2077-2085. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28983055>.

30. Hunter ZR, Xu L, Yang G, 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;123:1637-1646. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24366360>.

31. Roccaro AM, Sacco A, Jimenez C, et al. C1013G/CXCR4 acts as a driver mutation of tumor progression and modulator of drug resistance in lymphoplasmacytic lymphoma. Blood 2014;123:4120-4131. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24711662>.

32. Schmidt J, Federmann B, Schindler N, et al. MYD88 L265P and CXCR4 mutations in lymphoplasmacytic lymphoma identify cases with high disease activity. Br J Haematol 2015;169:795-803. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25819228>.

33. Treon SP, Cao Y, Xu L, et al. Somatic mutations in MYD88 and CXCR4 are determinants of clinical presentation and overall survival in Waldenstrom macroglobulinemia. Blood 2014;123:2791-2796. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24553177>.

34. Treon SP, Tripsas CK, Meid K, et al. Ibrutinib in previously treated Waldenstrom's macroglobulinemia. N Engl J Med 2015;372:1430-1440. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25853747>.

35. Castillo JJ, Xu L, Gustine JN, et al. CXCR4 mutation subtypes impact response and survival outcomes in patients with Waldenstrom macroglobulinaemia treated with ibrutinib. Br J Haematol 2019;187:356-363. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31267520>.

36. Teras LR, DeSantis CE, Cerhan JR, et al. 2016 US lymphoid malignancy statistics by World Health Organization subtypes. CA Cancer J Clin 2016;66:443-459. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27618563>.

37. Kastritis E, Kyrtsolis MC, Morel P, et al. Competing risk survival analysis in patients with symptomatic Waldenstrom macroglobulinemia: the impact of disease unrelated mortality and of rituximab-based primary therapy. Haematologica 2015;100:e446-449. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26294729>.

38. Kastritis E, Leblond V, Dimopoulos MA, et al. Waldenstrom's macroglobulinaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2019;30:860-862. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30520968>.

39. Castillo JJ, Advani RH, Branagan AR, et al. Consensus treatment recommendations from the tenth International Workshop for Waldenstrom Macroglobulinaemia. Lancet Haematol 2020;7:e827-e837. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33091356>.

40. Pratt G, El-Sharkawi D, Kothari J, et al. Diagnosis and management of Waldenstrom macroglobulinaemia-A British Society for Haematology



guideline. Br J Haematol 2022;197:171-187. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35020191>.

41. Kapoor P, Ansell SM, Fonseca R, et al. Diagnosis and Management of Waldenstrom Macroglobulinemia: Mayo Stratification of Macroglobulinemia and Risk-Adapted Therapy (mSMART) Guidelines 2016. JAMA Oncol 2017;3:1257-1265. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28056114>.

42. Schwartz J, Padmanabhan A, Aqui N, et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice-Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Seventh Special Issue. J Clin Apher 2016;31:149-162. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27322218>.

43. Leleu X, Soumerai J, Roccaro A, et al. Increased incidence of transformation and myelodysplasia/acute leukemia in patients with Waldenstrom macroglobulinemia treated with nucleoside analogs. J Clin Oncol 2009;27:250-255. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19064987>.

44. Dimopoulos MA, Zervas C, Zomas A, et al. Extended rituximab therapy for previously untreated patients with Waldenstrom's macroglobulinemia. Clin Lymphoma 2002;3:163-166. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12521393>.

45. Rummel MJ, von Gruenhagen U, Niederle N, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab in the first-line treatment of patients with Waldenstrom's macroglobulinemia: first interim results of a randomized phase III study of the Studygroup Indolent Lymphomas (StiL) [abstract]. Proceedings of the 5th International Workshop on Waldenstrom's macroglobulinemia; Stockholm, Sweden 2008;Abstract 139. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19362960>.

46. 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. Lancet 2013;381:1203-1210. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23433739>.

47. Greil R, Wupperfeld J, Hinke A, 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). Blood 2019;134:343-343. Available at:  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006497118582616>.

48. Chen CI, Kouroukis CT, White D, et al. Bortezomib is active in patients with untreated or relapsed Waldenstrom's macroglobulinemia: a phase II study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. J Clin Oncol 2007;25:1570-1575. Available at:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17353550>.

49. Ghobrial IM, Xie W, Padmanabhan S, et al. Phase II trial of weekly bortezomib in combination with rituximab in untreated patients with Waldenstrom Macroglobulinemia. Am J Hematol 2010;85:670-674. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20652865>.

50. Treon SP, Ioakimidis L, Soumerai JD, et al. Primary therapy of Waldenstrom macroglobulinemia with bortezomib, dexamethasone, and rituximab: WMCTG clinical trial 05-180. J Clin Oncol 2009;27:3830-3835. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19506160>.

51. Chen C, Kouroukis CT, White D, et al. Bortezomib in relapsed or refractory Waldenstrom's macroglobulinemia. Clin Lymphoma Myeloma





2009;9:74-76. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19362979>.

52. Dimopoulos MA, Garcia-Sanz R, Gavriatopoulou M, 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;122:3276-3282. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24004667>.

53. Advani RH, Buggy JJ, Sharman JP, et al. Bruton tyrosine kinase inhibitor ibrutinib (PCI-32765) has significant activity in patients with relapsed/refractory B-cell malignancies. *J Clin Oncol* 2013;31:88-94.

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23045577>.

54. Treon SP, Meid K, Gustine J, et al. Long-Term Follow-Up of Ibrutinib Monotherapy in Symptomatic, Previously Treated Patients With Waldenstrom Macroglobulinemia. *J Clin Oncol* 2021;39:565-575. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32931398>.

55. Castillo JJ, Meid K, Gustine JN, et al. Long-term follow-up of ibrutinib monotherapy in treatment-naive patients with Waldenstrom macroglobulinemia. *Leukemia* 2022;36:532-539. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34531537>.

56. Dimopoulos MA, Tedeschi A, Trotman J, et al. Phase 3 Trial of Ibrutinib plus Rituximab in Waldenstrom's Macroglobulinemia. *N Engl J Med* 2018;378:2399-2410. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29856685>.

57. Buske C, Tedeschi A, Trotman J, et al. Ibrutinib Treatment in Waldenström's Macroglobulinemia: Follow-up Efficacy and Safety from the

iINNOVATETM Study. *Blood* 2018;132:149-149. Available at:

<https://doi.org/10.1182/blood-2018-99-111178>.

58. Buske C, Tedeschi A, Trotman J, et al. Ibrutinib Plus Rituximab Versus Placebo Plus Rituximab for Waldenstrom's Macroglobulinemia: Final Analysis From the Randomized Phase III iINNOVATE Study. *J Clin Oncol* 2022;40:52-62. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34606378>.

59. Dimopoulos MA, Anagnostopoulos A, Kyrtonis MC, et al. Primary treatment of Waldenstrom macroglobulinemia with dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide. *J Clin Oncol* 2007;25:3344-3349.

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17577016>.

60. Kastritis E, Gavriatopoulou M, Kyrtonis MC, et al. Dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide as primary treatment of Waldenstrom macroglobulinemia: final analysis of a phase 2 study. *Blood* 2015;126:1392-1394. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26359434>.

61. Paludo J, Abeykoon JP, Kumar S, et al. Dexamethasone, rituximab and cyclophosphamide for relapsed and/or refractory and treatment-naive patients with Waldenstrom macroglobulinemia. *Br J Haematol* 2017;179:98-105. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28786474>.

62. Tam CS, Opat S, D'Sa S, et al. A randomized phase 3 trial of zanubrutinib vs ibrutinib in symptomatic Waldenstrom macroglobulinemia: the ASPEN study. *Blood* 2020;136:2038-2050. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32731259>.

63. Treon SP, Hanzis C, Tripsas C, et al. Bendamustine therapy in patients with relapsed or refractory Waldenstrom's macroglobulinemia.



Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2011;11:133-135. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21454214>.

64. Treon SP, Tripsas CK, Meid K, et al. Carfilzomib, rituximab, and dexamethasone (CaRD) treatment offers a neuropathy-sparing approach for treating Waldenstrom's macroglobulinemia. Blood 2014;124:503-510. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24859363>.

65. Meid K, Dubeau T, Severns P, et al. Long-Term Follow-up of a Prospective Clinical Trial of Carfilzomib, Rituximab and Dexamethasone (CaRD) in Waldenstrom's Macroglobulinemia. Blood 2017;130:2772-2772. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006497119832883>.

66. Dimopoulos MA, Kantarjian H, Estey E, et al. Treatment of Waldenstrom macroglobulinemia with 2-chlorodeoxyadenosine. Ann Intern Med 1993;118:195-198. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8093333>.

67. Weber DM, Dimopoulos MA, Delasalle K, et al. 2-Chlorodeoxyadenosine alone and in combination for previously untreated Waldenstrom's macroglobulinemia. Semin Oncol 2003;30:243-247. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12720145>.

68. Laszlo D, Andreola G, Rigacci L, et al. Rituximab and subcutaneous 2-chloro-2'-deoxyadenosine combination treatment for patients with Waldenstrom macroglobulinemia: clinical and biologic results of a phase II multicenter study. J Clin Oncol 2010;28:2233-2238. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20368573>.

69. Leblond V, Johnson S, Chevret S, et al. Results of a randomized trial of chlorambucil versus fludarabine for patients with untreated Waldenstrom macroglobulinemia, marginal zone lymphoma, or

lymphoplasmacytic lymphoma. J Clin Oncol 2013;31:301-307. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23233721>.

70. Treon SP, Branagan AR, Ioakimidis L, et al. Long-term outcomes to fludarabine and rituximab in Waldenstrom macroglobulinemia. Blood 2009;113:3673-3678. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19015393>.

71. Tedeschi A, Benevolo G, Varettoni M, et al. Fludarabine plus cyclophosphamide and rituximab in Waldenstrom macroglobulinemia: an effective but myelosuppressive regimen to be offered to patients with advanced disease. Cancer 2012;118:434-443. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21732338>.

72. Haeusler GM, Slavin MA, Seymour JF, et al. Late-onset Pneumocystis jirovecii pneumonia post-fludarabine, cyclophosphamide and rituximab: implications for prophylaxis. Eur J Haematol 2013;91:157-163. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23668894>.

73. Castillo JJ, Meid K, Gustine JN, et al. Prospective Clinical Trial of Ixazomib, Dexamethasone, and Rituximab as Primary Therapy in Waldenstrom Macroglobulinemia. Clin Cancer Res 2018;24:3247-3252. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29661775>.

74. Gertz MA, Rue M, Blood E, et al. Multicenter phase 2 trial of rituximab for Waldenstrom macroglobulinemia (WM): an Eastern Cooperative Oncology Group Study (E3A98). Leuk Lymphoma 2004;45:2047-2055. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15370249>.

75. Treon SP, Emmanouilides C, Kimby E, et al. Extended rituximab therapy in Waldenstrom's macroglobulinemia. Ann Oncol 2005;16:132-138. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15598950>.



76. Ghobrial IM, Fonseca R, Greipp PR, et al. Initial immunoglobulin M 'flare' after rituximab therapy in patients diagnosed with Waldenstrom macroglobulinemia: an Eastern Cooperative Oncology Group Study. *Cancer* 2004;101:2593-2598. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15493038>.

77. Treon SP, Branagan AR, Hunter Z, et al. Paradoxical increases in serum IgM and viscosity levels following rituximab in Waldenstrom's macroglobulinemia. *Ann Oncol* 2004;15:1481-1483. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15367407>.

78. Treon SP. How I treat Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood* 2015;126:721-732. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26002963>.

79. Zivkovic SA. Rituximab in the treatment of peripheral neuropathy associated with monoclonal gammopathy. *Expert Rev Neurother* 2006;6:1267-1274. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17009914>.

80. Ioakimidis L, Patterson CJ, Hunter ZR, et al. Comparative outcomes following CP-R, CVP-R, and CHOP-R in Waldenstrom's macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma* 2009;9:62-66. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19362976>.

81. Owen RG, Kyle RA, Stone MJ, et al. Response assessment in Waldenstrom macroglobulinaemia: update from the VIth International Workshop. *Br J Haematol* 2013;160:171-176. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23150997>.

82. Treon SP, Hunter ZR, Matous J, et al. Multicenter clinical trial of bortezomib in relapsed/refractory Waldenstrom's macroglobulinemia:

results of WMCTG Trial 03-248. *Clin Cancer Res* 2007;13:3320-3325. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17545538>.

83. Strauss SJ, Maharaj L, Hoare S, et al. Bortezomib therapy in patients with relapsed or refractory lymphoma: potential correlation of in vitro sensitivity and tumor necrosis factor alpha response with clinical activity. *J Clin Oncol* 2006;24:2105-2112. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16606971>.

84. Varghese AM, Rawstron AC, Ashcroft AJ, et al. Assessment of bone marrow response in Waldenstrom's macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma* 2009;9:53-55. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19362973>.

85. Treon SP, Hanzis C, Manning RJ, et al. Maintenance Rituximab is associated with improved clinical outcome in rituximab naive patients with Waldenstrom Macroglobulinaemia who respond to a rituximab-containing regimen. *Br J Haematol* 2011;154:357-362. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21615385>.

86. Paludo J, Abeykoon JP, Shreders A, et al. Bendamustine and rituximab (BR) versus dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide (DRC) in patients with Waldenstrom macroglobulinemia. *Ann Hematol* 2018;97:1417-1425. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29610969>.

87. Dimopoulos MA, Anagnostopoulos A, Kyrtsolis MC, et al. Treatment of relapsed or refractory Waldenstrom's macroglobulinemia with bortezomib. *Haematologica* 2005;90:1655-1658. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16330439>.

88. Ghobrial IM, Hong F, Padmanabhan S, et al. Phase II trial of weekly bortezomib in combination with rituximab in relapsed or relapsed and



refractory Waldenstrom macroglobulinemia. *J Clin Oncol* 2010;28:1422-1428. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20142586>.

89. Agathocleous A, Rohatiner A, Rule S, et al. Weekly versus twice weekly bortezomib given in conjunction with rituximab, in patients with recurrent follicular lymphoma, mantle cell lymphoma and Waldenstrom macroglobulinaemia. *Br J Haematol* 2010;151:346-353. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20880120>.

90. Jagannath S, Richardson PG, Barlogie B, et al. Bortezomib in combination with dexamethasone for the treatment of patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma with less than optimal response to bortezomib alone. *Haematologica* 2006;91:929-934. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16818280>.

91. Treon SP, Hunter Z, Barnagan AR. CHOP plus rituximab therapy in Waldenstrom's macroglobulinemia. *Clin Lymphoma* 2005;5:273-277. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15794864>.

92. Buske C, Hoster E, Dreyling M, et al. The addition of rituximab to front-line therapy with CHOP (R-CHOP) results in a higher response rate and longer time to treatment failure in patients with lymphoplasmacytic lymphoma: results of a randomized trial of the German Low-Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *Leukemia* 2009;23:153-161. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18818699>.

93. Abonour R, Zhang LA, Rajkumar V, et al. Phase II pilot study of rituximab + CHOP in patients with newly diagnosed Waldenstrom's macroglobulinemia, an Eastren Cooperative Oncology Group Trial (Study E1A02) [abstract]. *Blood* 2007;110:Abstract 3616. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/110/11/3616>.

94. Dimopoulos MA, Zervas C, Zomas A, et al. Treatment of Waldenstrom's macroglobulinemia with rituximab. *J Clin Oncol* 2002;20:2327-2333. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11981004>.

95. Owen RG, McCarthy H, Rule S, et al. Acalabrutinib monotherapy in patients with Waldenstrom macroglobulinemia: a single-arm, multicentre, phase 2 study. *Lancet Haematol* 2020;7:e112-e121. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31866281>.

96. Cao Y, Yang G, Hunter ZR, et al. The BCL2 antagonist ABT-199 triggers apoptosis, and augments ibrutinib and idelalisib mediated cytotoxicity in CXCR4 Wild-type and CXCR4 WHIM mutated Waldenstrom macroglobulinaemia cells. *Br J Haematol* 2015;170:134-138. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25582069>.

97. Castillo JJ, Allan JN, Siddiqi T, et al. Venetoclax in Previously Treated Waldenstrom Macroglobulinemia. *J Clin Oncol* 2022;40:63-71. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34793256>.

98. Ghobrial IM, Gertz MA, LaPlant B, et al. A phase II trial of the oral mTOR inhibitor everolimus (RAD001) in relapsed or refractory waldenstrom's macroglobulinemia [abstract]. *Blood* 2009;114:Abstract 587. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/114/22/587>.

99. Ghobrial IM, Witzig TE, Gertz M, et al. Long-term results of the phase II trial of the oral mTOR inhibitor everolimus (RAD001) in relapsed or refractory Waldenstrom Macroglobulinemia. *Am J Hematol* 2014;89:237-242. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24716234>.

100. Teeling JL, Mackus WJ, Wiegman LJ, et al. The biological activity of human CD20 monoclonal antibodies is linked to unique epitopes on CD20.



J Immunol 2006;177:362-371. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16785532>.

101. Pawluczko AW, Beurskens FJ, Beum PV, et al. Binding of submaximal C1q promotes complement-dependent cytotoxicity (CDC) of B cells opsonized with anti-CD20 mAbs ofatumumab (OFA) or rituximab (RTX): considerably higher levels of CDC are induced by OFA than by RTX. J Immunol 2009;183:749-758. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19535640>.

102. Furman RR, Eradat HA, DiRienzo CG, et al. Once-weekly ofatumumab in untreated or relapsed Waldenström's macroglobulinaemia: an open-label, single-arm, phase 2 study. The Lancet Haematology 2017;4:e24-e34. Available at: [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(16\)30166-1](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(16)30166-1).

103. Kyriakou C, Canals C, Cornelissen JJ, et al. Allogeneic stem-cell transplantation in patients with Waldenström macroglobulinemia: report from the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. J Clin Oncol 2010;28:4926-4934. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20956626>.

104. Kyriakou C, Canals C, Sibon D, et al. High-dose therapy and autologous stem-cell transplantation in Waldenström macroglobulinemia: the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. J Clin Oncol 2010;28:2227-2232. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20368570>.