

# 华氏巨球蛋白血症患者的临床特征、MYD88<sup>L265P</sup>、CXCR4<sup>WHIM</sup>突变和预后：单中心93例回顾性分析

曹欣欣 孟琦 蔡昊 毛玥莹 段明辉 朱铁楠 张薇 韩冰 庄俊玲  
蔡华聪 陈苗 冯俊 韩潇 张炎 杨辰 张路 周道斌 李剑

**【摘要】** 目的 总结93例华氏巨球蛋白血症(WM)患者的临床特征、MYD88<sup>L265P</sup>及CXCR4<sup>WHIM</sup>突变情况、治疗选择和生存预后。方法 回顾性分析2000年1月至2016年8月在北京协和医院初诊的 symptomatic WM 患者的临床特征、国际预后指数评分(WPSS)和总体生存(OS);其中34例患者检测了MYD88<sup>L265P</sup>和CXCR4<sup>WHIM</sup>突变。结果 93例患者男女比例为2.44:1,中位年龄64(33~85)岁。WPSS分层:低危组16例(17.2%),中危组44例(47.3%),高危组33例(35.5%)。中位随访44(1~201)个月,中位OS期为84个月。Cox多因素分析显示:WPSS危险分层( $HR=2.342, 95\% CI 1.111-4.950, P=0.025$ )、继发淀粉样变性( $HR=5.538, 95\% CI 1.958-15.662, P=0.001$ )以及新药治疗( $HR=3.392, 95\% CI 1.531-7.513, P=0.003$ )均是影响患者OS的独立预后因素。34例患者中32例(94.1%)存在MYD88<sup>L265P</sup>突变,8例(23.5%)存在CXCR4<sup>WHIM</sup>突变。MYD88<sup>L265P</sup>CXCR4<sup>WHIM</sup>突变组(7例)较MYD88<sup>L265P</sup>CXCR4<sup>WT</sup>组(25例)患者的贫血更重、血小板计数更低、M蛋白水平更高、高黏滞症状更多见,差异有统计学意义( $P$ 值均 $<0.05$ )。结论 WM患者的预后较好,WPSS评分、是否继发淀粉样变性以及是否使用新药治疗是影响其预后的独立因素。WM患者的MYD88<sup>L265P</sup>突变率高,而CXCR4<sup>WHIM</sup>突变多与MYD88<sup>L265P</sup>突变伴发出现,其突变与一些临床特征相关。

**【关键词】** Waldenström巨球蛋白血症; 髓样分化因子88; 突变; 受体,CXCR4

**Evaluation of clinical characteristics, MYD88<sup>L265P</sup> mutation, CXCR4<sup>WHIM</sup> mutation and prognosis in Waldenström macroglobulinemia: A single center retrospective study of 93 patients** Cao Xinxin, Meng Qi, Cai Hao, Mao Yueying, Duan Minghui, Zhu Tienan, Zhang Wei, Han Bing, Zhuang Junling, Cai Huacong, Chen Miao, Feng Jun, Han Xiao, Zhang Yan, Yang Chen, Zhang Lu, Zhou Daobin, Li Jian. Department of Hematology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China  
Corresponding author: Li Jian, Email: lijian@pumch.cn

**【Abstract】 Objective** To evaluate the clinical characteristics, MYD88<sup>L265P</sup> mutation, CXCR4<sup>WHIM</sup> mutation and prognosis in patients with Waldenström macroglobulinemia (WM). **Methods** The clinical characteristics, International Prognostic Scoring System for symptomatic WM (WPSS), and overall survival (OS) were retrospectively assayed in 93 patients with newly diagnosed WM at Peking Union Medical College Hospital during January 2000 to August 2016. The MYD88<sup>L265P</sup> mutation and CXCR4<sup>WHIM</sup> mutation were tested among 34 patients. **Results** The median age of the 93 patients was 64 years (range, 33–85 years) with a male-to-female ratio of 2.44. According to WPSS, we included 16 (17.2%) low-risk, 44 (47.3%) intermediate-risk and 33 (35.5%) high-risk patients. Eight patients had secondary amyloidosis. With a median follow-up of 44 (1–201) months, the median OS was 84 months. Cox regression multifactor analysis showed WPSS risk group ( $HR=2.342, 95\% CI 1.111-4.950, P=0.025$ ), whether patients had secondary amyloidosis ( $HR=5.538, 95\% CI 1.958-15.662, P=0.001$ ) and whether patients received new

drugs ( $HR=3.392$ , 95%  $CI$  1.531–7.513,  $P=0.003$ ) were independent factors associated with OS. We have investigated the presence of the MYD88<sup>L265P</sup> and CXCR4<sup>WHIM</sup> mutation in 34 patients and found that MYD88<sup>L265P</sup> mutation was occurred in 32 patients (94.1%) and CXCR4<sup>WHIM</sup> mutation was occurred in 8 patients (23.5%). Seven of 8 patients who harbored CXCR4<sup>WHIM</sup>-mutated also exhibited the MYD88<sup>L265P</sup> mutation. Patients with MYD88<sup>L265P</sup>CXCR4<sup>WHIM</sup> vs MYD88<sup>L265P</sup>CXCR4<sup>WT</sup> presented with more severe anemia, lower platelet level, higher M protein level and more hyper-viscosity syndrome. **Conclusion** WPSS risk group, whether patients had secondary amyloidosis or received new drugs are independent factors for OS in WM. MYD88<sup>L265P</sup> and CXCR4<sup>WHIM</sup> mutation, the most common somatic variants in WM, often occur together and impact the clinical presentation.

**【Key words】** Waldenström macroglobulinemia; Myeloid Differentiation Factor 88; Mutation; Receptors, CXCR4

华氏巨球蛋白血症 (Waldenström macroglobulinemia, WM) 一种少见的惰性 B 淋巴细胞肿瘤, 约占非霍奇金淋巴瘤 (NHL) 的 2%<sup>[1]</sup>。2012 年 Treon 等<sup>[2]</sup>对 30 例 WM 患者进行了全基因组测序, 证实 90% 的 WM 患者存在 MYD88<sup>L265P</sup> 突变, 约 30% 的患者存在 CXCR4<sup>WHIM</sup> 突变; 而 CXCR4<sup>WHIM</sup> 突变中最为常见的是 S338X 点突变<sup>[3]</sup>。国内关于 WM 的研究较少, MYD88<sup>L265P</sup> 和 CXCR4<sup>WHIM</sup> 突变在中国 WM 患者中的发生率尚未见报道。本文我们旨在分析我院 WM 患者的临床特征、MYD88<sup>L265P</sup> 和 CXCR4<sup>WHIM</sup> 突变发生率以及与预后的相关性。

### 病例与方法

1. 病例: 收集并回顾性分析 2000 年 1 月至 2016 年 8 月在我院确诊的 93 例初治症状性 WM 患者资料。所有患者均符合以下诊断标准<sup>[4-5]</sup>: ①外周血中存在 IgM 型 M 蛋白; ②骨髓中发现淋巴浆细胞浸润; ③除外其他类型的 NHL; ④存在肿瘤侵犯或 M 蛋白引起的相关症状。收集患者完整的临床资料, 包括: 病史、查体、实验室检查、影像学检查等。

2. 特殊合并症的诊断: 参照文献<sup>[6]</sup>标准: ①继发性冷凝集素病 (CAD): 冷抗体型自身免疫性溶血性贫血; 直接抗人球蛋白试验阳性; 冷凝素滴度 >1:64。②继发性淀粉样变性 (AL): 活检组织刚果红染色发现苹果绿双折光/刚果红染色阳性。③继发性 IgM 相关性周围神经病 (IgM-PN): 典型的周围神经病表现; 可有抗髓磷脂相关糖蛋白抗体阳性; 排除其他原因导致的周围神经病。④中枢神经系统受累: 存在中枢神经系统受累的相关临床表现, 组织活检或脑脊液行细胞学/免疫分型检查发现淋巴浆细胞浸润。

3. 危险分层: 采用 WM 国际预后评分系统 (WPSS) 进行危险分层<sup>[7]</sup>。该预后系统包括 5 项

危险因素: 年龄 >65 岁, HGB ≤ 115 g/L, PLT ≤ 100 × 10<sup>9</sup>/L, β<sub>2</sub> 微球蛋白 >3 mg/L, M 蛋白 >70 g/L。低危组: 0 或 1 个危险因素且年龄 ≤ 65 岁; 中危组: 2 个危险因素或年龄 >65 岁; 高危组: 2 个以上危险因素。

4. 治疗: 治疗方案可分为两大类。一类由传统化疗药物所组成, 包括 FC (氟达拉滨、环磷酰胺)、FCD (氟达拉滨、环磷酰胺、地塞米松)、CHOP (环磷酰胺、长春新碱、阿霉素和泼尼松)、CVP (环磷酰胺、长春新碱和泼尼松)、MINE (异环磷酰胺、米托蒽醌和依托泊苷)、ChP (苯丁酸氮芥、泼尼松) 等, 或单用烷化剂、氟达拉滨。另一大类为新药治疗包括利妥昔单抗、硼替佐米、沙利度胺单药或联合与传统化疗药物共同组成治疗方案。

5. MYD88<sup>L265P</sup> 突变检测: 自 2015 年 7 月至 2016 年 9 月共收集 34 例 WM 患者的骨髓标本或石蜡包埋 (FFPE) 病变组织。新鲜骨髓标本经 CD19 单抗磁珠分选。从分选后的 CD19<sup>+</sup> 细胞或 FFPE 组织切片中提取 DNA。参照文献<sup>[8]</sup>方法 (real-time AS PCR 法) 检测 MYD88<sup>L265P</sup> 突变。

6. CXCR4<sup>WHIM</sup> 突变检测: 提取上述经 CD19 磁珠分选后细胞的 DNA, 根据文献<sup>[9]</sup>报道的 Sanger 法测序。并采用 AS-PCR 法检测 CXCR4S338X c.1013 C>G 无义突变。

7. 随访: OS 时间为确诊至患者死亡或末次随访时间 (失访时间)。通过门诊、住院病历查阅及电话进行随访。随访截止日期为 2016 年 9 月 30 日。

8. 统计学处理: 应用 SPSS 21.0 软件进行统计学分析。用 Kaplan-Meier 方法描述生存状态分布, 采用 Log-rank 检验进行单因素预后生存分析, 用 Cox 回归模型进行多因素生存分析。采用 Mann-Whitney *U* 检验分析两组间连续变量的差异性; 采用 Fisher 确切概率法检验两组间分类变量是否存在统计学差异;  $P \leq 0.05$  为差异有统计学意义。

### 结 果

1. 一般临床特征:93例患者的临床资料见表1。其中男66例,女27例,男女比例为2.44:1。中位年龄为64(33~85)岁,其中≥70岁的患者者25例。所有患者都存在IgM型M蛋白。

表1 93例华氏巨球蛋白血症患者的临床特征

临床特征	数据
年龄[岁, M(范围)]	64(33~85)
性别[例(%)]	
男	66(71.0)
女	27(29.1)
HGB [g/L, M(范围)]	90(42~157)
PLT [ $\times 10^9/L$ , M(范围)]	218(30~516)
乳酸脱氢酶[U/L, M(范围)]	133(49~490)
$\beta_2$ 微球蛋白[mg/L, M(范围)]	4.36(1.72~36.60)
M蛋白[g/L, M(范围)]	22(0~70.1)
IgM $\kappa$ 型[例(%)]	73(78.5)
IgM $\lambda$ 型[例(%)]	20(21.5)
肝脾肿大[例(%)]	41(44.1)
淋巴结肿大[例(%)]	57(61.3)
合并症[例(%)]	
继发冷凝集素病	4(4.3)
继发性淀粉样变性	8(8.6)
继发性IgM相关性周围神经病	8(8.6)
中枢神经系统受累	3(3.2)

2. 危险分层:93例患者均进行了WPSS危险分层,其中低危组16例(17.2%),中危组44例(47.3%),高危组33例(35.5%)。

3. 治疗:除1例患者拒绝治疗外,其余患者均接受了治疗。中位治疗线数为1(1~6)线。治疗包括含有新药方案治疗和以传统药物为主的治疗方案。共有38例患者接受过含利妥昔单抗方案治疗,19例患者接受过含硼替佐米方案治疗,12例患者接受过含沙利度胺方案治疗。接受过至少一种新药治疗的患者有57例(61.3%)。18例患者接受过以

氟达拉滨为主的治疗,37例患者接受以苯丁酸氮芥为主的治疗,17例患者接受过其他传统方案化疗。

4. 生存与预后:截至末次随访时,本组患者的中位随访时间为44(1~201)个月。其中5例失访,31例死亡,中位OS时间为84个月(图1)。

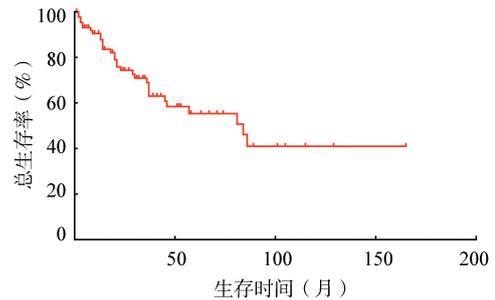


图1 93例华氏巨球蛋白血症患者的总体生存曲线

在影响OS的单因素分析中发现,8例继发AL者,死亡4例,其中位OS仅有9个月,显著低于无继发AL者的84个月,差异有统计学意义( $\chi^2=9.12, P=0.002$ )。因此在计算WPSS危险分层对OS的影响中,去除了继发AL患者。在随访资料完整且无继发AL的80例患者中,WPSS危险分层低、中、高危组患者的中位OS时间分别为未达到、86个月和37个月,差异有统计学意义( $\chi^2=8.49, P=0.010$ )。病程中曾接受过至少一种新药治疗的患者OS时间明显长于未曾接受过新药者(86个月对36个月,  $\chi^2=4.34, P=0.037$ ) (图2)。而Cox多因素分析结果显示,WPSS危险分层( $HR=2.342, 95\% CI 1.111\sim 4.950, P=0.025$ )、继发淀粉样变性( $HR=5.538, 95\% CI 1.958\sim 15.662, P=0.001$ )以及新药治疗( $HR=3.392, 95\% CI 1.531\sim 7.513, P=0.003$ )是影响患者OS的独立预后因素。

5. MYD88<sup>L265P</sup>和CXCR4<sup>WHIM</sup>突变与临床表现的关系:34例WM患者进行了MYD88<sup>L265P</sup>和CXCR4<sup>WHIM</sup>突变检测,其中32例(94.1%)存在MYD88<sup>L265P</sup>突变,8例(23.5%)存在CXCR4<sup>WHIM</sup>突变

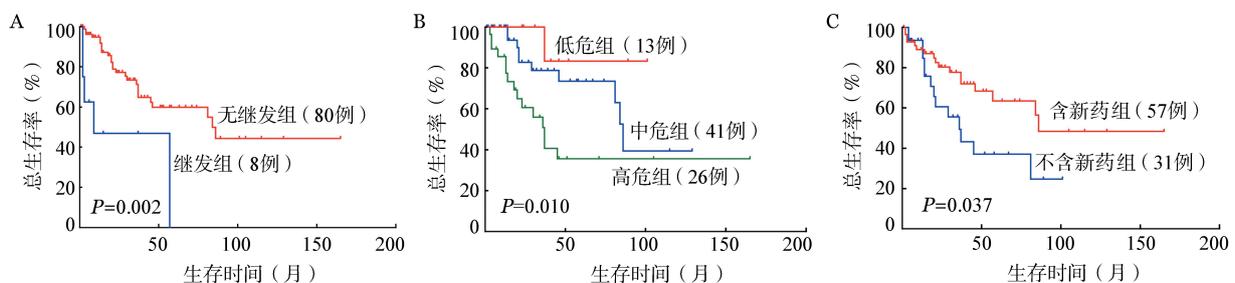


图2 合并继发淀粉样变(A)、WPSS危险分层(B)、是否使用新药治疗(C)对华氏巨球蛋白血症患者总生存的影响

(6例为S338X点C>G突变,1例为c.976dupC突变,1例为c.1021\_1022delTC突变;仅1例存在S338X点C>G突变的患者MYD88为野生型,余7例CXCR4<sup>WHIM</sup>突变患者均同时合并MYD88<sup>L265P</sup>突变)。将32例存在MYD88<sup>L265P</sup>突变的患者按照是否存在CXCR4<sup>WHIM</sup>突变分为两组,即CXCR4<sup>WHIM</sup>突变组和野生组(CXCR4<sup>WT</sup>组)。结果发现MYD88<sup>L265P</sup>CXCR4<sup>WHIM</sup>突变组患者(7例)较MYD88<sup>L265P</sup>CXCR4<sup>WT</sup>组(25例)患者的贫血更重、血小板计数更低、M蛋白水平更高、高黏滞表现更多见,差异有统计学意义( $P$ 值均 $<0.05$ )。而男女比例、年龄、血 $\beta_2$ 微球蛋白水平、IgM定量、IgM轻链类型、骨髓中淋巴浆细胞比例、肝脾大、淋巴结大发生率两组间差异无统计学意义。并且CXCR4<sup>WHIM</sup>突变发生与否对患者OS的影响未见统计学意义(表2)。

## 讨 论

WM是一种少见的惰性B细胞淋巴瘤,在西方国家报道较多<sup>[7,10-11]</sup>,国内缺乏大宗病例临床研究。与西方国家相比,本研究人群的中位年龄为64岁,略低于欧美国家(67~78岁),而与国内文献相近<sup>[12]</sup>。本组患者中,44.1%有肝脾肿大,61.3%有淋巴结肿大,均高于国内、外报道,可能与本组入选患者均为有症状的WM相关。实验室检查方面,本组患者中位M蛋白水平为22.0 g/L,明显低于西方文献,提示存在人种差异。

MYD88为Toll样受体信号通路中的一种重要转导蛋白,MYD88<sup>L265P</sup>突变将通过IRAK和酪氨酸激酶(BTK)两条通路持续激活NF- $\kappa$ B通路,影响细胞增殖。2012年美国Dana-Farber中心首先报道了

90%的WM患者存在MYD88<sup>L265P</sup>突变<sup>[2]</sup>,此后其他研究者证实在WM患者中此突变的发生率为80%~100%<sup>[13-14]</sup>。本组病例为94.1%,与以往报道相符,且为中国患者的首次报告。

CXCR4是一种趋化因子受体。CXCR4<sup>WHIM</sup>突变最早在WHIM综合征中(以疲、低丙种球蛋白血症、感染、粒缺为特征的免疫缺陷病)被发现<sup>[15]</sup>。这一突变可分为无义突变和移码突变,而其中最常见的是S338X点突变。CXCR4<sup>WHIM</sup>突变率在WM患者中为25%~30%,几乎所有的CXCR4<sup>WHIM</sup>突变患者都同时合并有MYD88<sup>L265P</sup>突变<sup>[3,16-17]</sup>。本研究首次在中国WM患者中检测CXCR4<sup>WHIM</sup>突变,同时为提高检测敏感性,在Sanger测序基础上,对S338X点突变加做AS-PCR检测。结果显示共有8例(23.5%)患者存在CXCR4<sup>WHIM</sup>突变,并且仅1例发生在MYD88野生型患者中。8例CXCR4<sup>WHIM</sup>突变患者中,6例为S338X点突变。我们还发现MYD88<sup>L265P</sup>CXCR4<sup>WHIM</sup>突变组较MYD88<sup>L265P</sup>CXCR4<sup>WT</sup>组患者的贫血更重、血小板计数更低、M蛋白水平更高、高黏滞症状更多见,差异有统计学意义( $P$ 值均 $<0.05$ );而两组患者出现淋巴结肿大、肝脾大的比例以及骨髓中淋巴浆细胞比例差异均无统计学意义( $P$ 值均 $>0.05$ )。CXCR4<sup>WHIM</sup>突变与否与患者预后未见相关性。这与Dana-Farber中心的研究结果<sup>[3]</sup>类似。

与其他惰性淋巴增殖性疾病相似,WM患者的总体预后相对良好,但预后受多因素影响。Morel等<sup>[7]</sup>回顾性分析了587例WM患者资料,中位OS为87个月,提出了影响预后的5个不良因素:年龄 $>65$ 岁、HGB $\leq 115$  g/L、PLT $\leq 100 \times 10^9$ /L、血清 $\beta_2$ 微球蛋

表2 32例MYD88<sup>L265P</sup>突变患者中CXCR4<sup>WHIM</sup>突变组与野生组的不同临床特征

临床特征	突变组(7例)	野生组(25例)	统计量	$P$ 值
性别(男/女)[例(%)]	6(85.7)/1(14.3)	18(72.0)/7(28.0)	0.549	0.459
年龄[岁, $M$ (范围)]	68(62~78)	63(33~77)	1.766	0.088
HGB [g/L, $M$ (范围)]	75(51~105)	98(43~157)	-2.644	0.013
PLT [ $\times 10^9$ /L, $M$ (范围)]	123(44~269)	271(91~449)	-3.600	0.002
$\beta_2$ 微球蛋白[mg/L, $M$ (范围)]	4.68(2.59~10.10)	3.56(1.72~7.78)	0.964	0.343
IgM定量[g/L, $M$ (范围)]	61.90(2.56~104.00)	29.50(4.70~94.20)	1.329	0.194
M蛋白[g/L, $M$ (范围)]	40.1(5.0~70.1)	18.3(2.6~53.9)	2.757	0.01
IgM $\kappa/\lambda$ [例(%)]	4(57.1)/3(42.9)	19(76.0)/6(24.0)	0.962	0.327
骨髓淋巴浆细胞[ $M$ (范围)]	0.280(0.030~0.760)	0.070(0.010~0.748)	0.569	0.574
肝脾肿大[例(%)]	3(42.9)	10(40.0)	0.019	0.892
淋巴结肿大[例(%)]	5(71.4)	16(64.0)	0.134	0.715
高黏滞表现[例(%)]	5(71.4)	5(20.0)	6.732	0.019
死亡[例(%)]	2(28.6)	5(20.0)	0.235	0.628

白 > 3mg/L、M蛋白 > 70.0 g/L,从而建立了WPSS危险分层体系。本研究中患者的中位OS为84个月,与Morel等的报告相似。WPSS不同危险分层患者预后明显不同。同时由于WM患者血中存在IgM型M蛋白,容易合并多种IgM相关并发症,包括继发CAD、AL和IgM-PN等。本研究中IgM相关并发症发生率与西方人群类似,但首次发现继发AL的患者预后明显差于无继发AL患者,这可能与我院WM继发AL的患者,多器官受累常见,尤其心脏受累较重有关。因此对于WM继发AL患者,建议按照原发性IgM型AL进行处理。

随着对WM发病机制研究的逐渐深入,目前治疗WM的新药越来越多,包括已经上市的苯达莫司汀、卡非佐米、来那度胺、依鲁替尼等,尚在研究中的药物有CXCR4抑制剂、MYD88抑制剂、新型BTK抑制剂等。本研究证实病程中使用过利妥昔单抗、硼替佐米或沙利度胺的患者预后明显好于未使用者。因此在WM患者的治疗中,除了传统的化疗药物,应尽可能加用包括利妥昔单抗、硼替佐米或沙利度胺的新药治疗。

志谢:感谢北京信诺佰世医学检验有限公司在MYD88<sup>L265P</sup>突变和CXCR4<sup>WHIM</sup>突变检测中提供的帮助

#### 参考文献

- [1] Morton LM, Turner JJ, Cerhan JR, et al. Proposed classification of lymphoid neoplasms for epidemiologic research from the Pathology Working Group of the International Lymphoma Epidemiology Consortium (InterLymph) [J]. *Blood*, 2007, 110(2):695-708. DOI: 10.1182/blood-2006-11-051672.
- [2] 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/NEJMoa1200710.
- [3] Treon SP, Cao Y, Xu L, et al. Somatic mutations in MYD88 and CXCR4 are determinants of clinical presentation and overall survival in Waldenström macroglobulinemia [J]. *Blood*, 2014, 123(18): 2791-2796. DOI: 10.1182/blood-2014-01-550905.
- [4] Owen RG, Treon SP, Al-Katib A, et al. Clinicopathological definition of Waldenström's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia [J]. *Semin Oncol*, 2003, 30(2): 110-115.
- [5] 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. 淋巴瘤浆细胞淋巴瘤/华氏巨球蛋白血症诊断与治疗中国专家共识(2016年版) [J]. *中华血液学杂志*, 2016, 37(9): 729-734. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.09.001.
- [6] Castillo JJ, D'Sa S, Lunn MP, et al. Central nervous system involvement by Waldenström macroglobulinaemia (Bing-Neel syndrome): a multi-institutional retrospective study [J]. *Br J Haematol*, 2016, 172(5): 709-715. DOI: 10.1111/bjh.13883.
- [7] Morel P, Duhamel A, Gobbi P, et al. International prognostic scoring system for Waldenström macroglobulinemia [J]. *Blood*, 2009, 113(18): 4163-4170. DOI: 10.1182/blood-2008-08-174961.
- [8] Xu L, Hunter ZR, Yang G, et al. MYD88 L265P in Waldenström macroglobulinemia, immunoglobulin M monoclonal gammopathy, and other B-cell lymphoproliferative disorders using conventional and quantitative allele-specific polymerase chain reaction [J]. *Blood*, 2013, 121(11): 2051-2058. DOI: 10.1182/blood-2012-09-454355.
- [9] 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 [J]. *Blood*, 2014, 123(26): 4120-4131. DOI: 10.1182/blood-2014-03-564583.
- [10] Dimopoulos MA, Panayiotidis P, Moulopoulos LA, et al. Waldenström's macroglobulinemia: clinical features, complications, and management [J]. *J Clin Oncol*, 2000, 18(1): 214-226. DOI: 10.1200/JCO.2000.18.1.214.
- [11] Olszewski AJ, Treon SP, Castillo JJ. Evolution of Management and Outcomes in Waldenström Macroglobulinemia: A Population-Based Analysis [J]. *Oncologist*, 2016, 21:1377-1386. DOI: 10.1634/theoncologist.2016-0126.
- [12] Yi S, Cui R, Li Z, et al. Distinct characteristics and new prognostic scoring system for Chinese patients with Waldenström macroglobulinemia [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2014, 127(12): 2327-2331.
- [13] Xu L, Hunter ZR, Yang G, et al. Detection of MYD88 L265P in peripheral blood of patients with Waldenström's Macroglobulinemia and IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance [J]. *Leukemia*, 2014, 28(8):1698-1704. DOI: 10.1038/leu.2014.65.
- [14] Jiménez C, Sebastián E, Chillón MC, et al. MYD88 L265P is a marker highly characteristic of, but not restricted to, Waldenström's macroglobulinemia [J]. *Leukemia*, 2013, 27(8):1722-1728. DOI:10.1038/leu.2013.62.
- [15] Hernandez PA, Gorlin RJ, Lukens JN, et al. Mutations in the chemokine receptor gene CXCR4 are associated with WHIM syndrome, a combined immunodeficiency disease [J]. *Nat Genet*, 2003, 34(1): 70-74. DOI: 10.1038/ng1149.
- [16] Hunter ZR, Xu L, Yang G, et al. The genomic landscape of Waldenström macroglobulinemia is characterized by highly recurring MYD88 and WHIM-like CXCR4 mutations, and small somatic deletions associated with B-cell lymphomagenesis [J]. *Blood*, 2014, 123(11):1637-1646. DOI: 10.1182/blood-2013-09-525808.
- [17] Xu L, Hunter ZR, Tsakmaklis N, et al. Clonal architecture of CXCR4 WHIM-like mutations in Waldenström Macroglobulinaemia [J]. *Br J Haematol*, 2016, 172(5):735-744. DOI: 10.1111/bjh.13897.

(收稿日期:2016-10-26)

(本文编辑:刘志红)