

华氏巨球蛋白血症的临床特征及预后： 单中心临床数据报道

贾雁春 卢静 强琬婷 李璐 刘进 姜华 傅卫军 杜鹃

海军军医大学长征医院血液科,全军骨髓瘤与淋巴瘤疾病中心,上海 200003

通信作者:杜鹃,Email:juan_du@live.com

【摘要】 目的 总结51例华氏巨球蛋白血症(WM)患者的临床特征及预后,重点评估伊布替尼治疗WM的疗效和不良反应,为WM诊疗提供经验和借鉴。**方法** 回顾性分析2008年11月至2019年10月海军军医大学附属长征医院收治的51例初诊WM患者的基线临床特征、疗效及预后。**结果** 51例患者男女比例为2.64:1,中位年龄65(46~84)岁。ISSWM危险分层:低危组9例(18%)、中危组21例(41%)、高危组21例(41%),27例(73%)存在MYD88^{L265P}突变。中位随访时间38.6(0.3~120.0)个月,中位无进展生存时间为46.4个月,中位总生存时间未达到。接受伊布替尼治疗的16例患者总体缓解率为87%,主要缓解率为80%,起效速度快,达到至少部分缓解的中位时间为8周,与其他药物组相比差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** WM多见于老年男性,多数患者合并MYD88^{L265P}突变。伊布替尼治疗WM疗效确切,即使是高龄、ISSWM高危患者,也有较高的总体缓解率、主要缓解率。伊布替尼起效速度较快,严重不良反应少见,是一种安全、有效的治疗方案。

【关键词】 华氏巨球蛋白血症; 临床特征; 基因,MYD88; 伊布替尼; 起效时间

基金项目:国家自然科学基金(81870164、81372543)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.12.009

Clinical characteristics and prognosis of Waldenström's macroglobulinemia: a clinical data report from a single center

Jia Yanchun, Lu Jing, Qiang Wanting, Li Lu, Liu Jin, Jiang Hua, Fu Weijun, Du Juan

Department of Hematology, The Myeloma & Lymphoma Center, Changzheng Hospital, Naval Medical University, Shanghai 200003, China

Corresponding author: Du Juan, Email: juan_du@live.com

【Abstract】 Objective To summarize the clinical characteristics and prognosis of 51 patients with Waldenström's macroglobulinemia (WM) and evaluate the efficacy and adverse reactions of ibrutinib in the treatment of WM. **Methods** We carried out a single-center retrospective study, including 51 patients with WM of our single center from November 2008 to October 2019. **Results** The median age at diagnosis was 65 years with a male-to-female ratio of 2.64:1. There were 9 (18%), 21 (41%), and 21 (41%) ISSWM stage low-, intermediate- and high-risk patients identified, respectively. A total of 27 (73%) patients harbored MYD88^{L265P} mutation. The median follow-up time was 38.6 (0.3 - 120.0) months, the median progression free survival was 46.4 months, and the median overall survival was not reached. The overall remission and major remission rates of patients who received ibrutinib were 87% and 80%, respectively. The median time to achieve at least partial remission of patients treated with ibrutinib was 8 weeks, which was earlier than those treated with other drugs ($P<0.05$). **Conclusion** WM is often seen in elderly men. MYD88^{L265P} had a high frequency in WM. The findings of our study validate the efficacy of ibrutinib monotherapy. Even in patients with advanced age and at high risk of ISSWM, the overall remission rate and major remission rate are high. Ibrutinib is a safe and effective therapy because of its rapid onset and rare serious adverse reactions.

【Key words】 Waldenström's macroglobulinemia; Clinical characteristics; Gene, MYD88; Ibrutinib; Response time

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81870164, 81372543)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.12.009

华氏巨球蛋白血症(WM)是一种B细胞来源的非霍奇金淋巴瘤(NHL),以淋巴浆细胞侵犯骨髓和分泌单克隆免疫球蛋白IgM为特征^[1],临床可出现如下表现:贫血、淀粉样变性、高黏滞血症、神经病变、冷球蛋白血症、肝脾肿大等。虽然烷化剂、核苷类似物、CD20单抗、蛋白酶体抑制剂、免疫调节剂等药物的应用延长了患者总生存(OS)时间,但仍无法治愈,需要新药改善预后。近年来伊布替尼对WM展示了令人欣喜的疗效^[2-4],然而国内尚无相关报道。本研究旨在对我院51例WM患者临床特征、疗效及预后进行回顾性分析,对其中接受伊布替尼治疗的患者的临床特征及疗效等总结报道。

病例与方法

1. 一般资料:回顾性分析2008年11月至2019年10月我中心收治的51例WM患者的临床资料。所有患者符合以下诊断标准:①血清中存在单克隆IgM(不论数量);②病理检查证实骨髓中存在淋巴浆细胞浸润;③除外其他已知类型的淋巴瘤^[5-6]。收集患者完整基线临床资料,包括性别、年龄、免疫固定电泳、IgM水平、治疗方案、影像学改变等。

2. 危险分层:采用WM国际预后评分系统(ISSWM)进行危险分层^[7]。该预后系统纳入5个危险因素,即年龄>65岁,HGB≤115 g/L,PLT≤100×10⁹/L,β₂-微球蛋白(β₂-MG)>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。

3. 治疗方案:51例患者中,7例初诊患者采用含烷化剂或核苷酸类似物方案,包括FCD(氟达拉滨+环磷酰胺+地塞米松)、FC(氟达拉滨+环磷酰胺)、ChP(苯丁酸氮芥+泼尼松)、MP(美法仑+泼尼松)、TC(沙利度胺+苯丁酸氮芥)或单用烷化剂;28例(24例初诊,4例复发)接受以硼替佐米为主方案治疗,包括CBD(环磷酰胺+硼替佐米+地塞米松)、CBD-T(环磷酰胺+硼替佐米+地塞米松+沙利度胺)、VD(硼替佐米+地塞米松);采用含CD20单抗为主方案患者8例(4例初诊,4例复发),包括R-CHOP(利妥昔单抗+环磷酰胺+长春新碱+阿霉素+泼尼松)、R-FC(利妥昔单抗+氟达拉滨+环磷酰胺);16例采用伊布替尼方案(其中9例因个人意愿初诊使用);另有7例患者暂不需治疗或放弃治疗。

4. MYD88^{L265P}突变检测:新鲜骨髓标本经CD19磁珠分选后提取DNA,参照文献^[8]方法(AS-PCR法)检测MYD88^{L265P}突变。

5. 随访:通过查看门诊记录、住院病历及电话咨询方式随访至2019年12月30日。无进展生存(PFS)时间定义为患者诊断或启动治疗至疾病进展或死亡的时间,OS时间定义为患者诊断或开始治疗至死亡或末次随访的时间。

6. 疗效评估标准:采用第7届国际WM工作组(IWWM)界定的疗效评估标准^[9]。总体缓解率(ORR)定义为疗效达到微小缓解(MR)、部分缓解(PR)、非常好的PR(VGPR)、完全缓解(CR)患者所占百分比,主要缓解率(MRR)定义为疗效达到PR及以上患者所占百分比。该标准还定义了疾病稳定(SD)和疾病进展(PD)。

7. 统计学处理:采用SPSS 23.0软件进行统计学分析。组间率比较采用似然比 χ^2 检验,起效时间比较采用非参数检验,Kaplan-Meier法用于分析患者的生存情况, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 患者一般资料:37例患者行MYD88检测,27例(73%)存在MYD88^{L265P}突变(因当时检测条件所限,阴性患者未行非L265P MYD88突变检测)。根据患者起病情况、治疗需求及意愿,将患者分为含烷化剂或核苷类似物组、含硼替佐米组、含CD20单抗组、伊布替尼组(表1)。接受伊布替尼治疗的16例患者的临床资料见表2,16例患者中有9例初诊患者因个人治疗意愿采用伊布替尼治疗,另外7例患者既往分别接受CBD方案、R-CHOP方案及含烷化剂方案治疗。51例患者中除7例患者暂不需治疗或拒绝治疗外,其余患者接受的中位治疗线数为1(1~3)线。

2. 危险分层:全部患者进行了ISSWM分层,其中低危组9例(18%),中危组21例(41%),高危组21例(41%)。

3. 疗效及转归:全部患者中位随访时间为38.6(0.3~120.0)个月,中位PFS时间为46.4个月,中位OS时间未达到(图1)。2例患者失访,6例患者死亡。1例发生NHL转化,1例出现继发性急性髓系白血病M₄型(AML-M₄)。复发进展患者中,4例更改为CBD方案,4例接受CD20单抗方案,8例使用伊布替尼方案。

含烷化剂及核苷类似物组、含硼替佐米组、含CD20单抗组及伊布替尼组患者ORR分别为71%、73%、63%、87%,MRR分别为71%、62%、50%、80%。而一线接受伊布替尼治疗患者的ORR为

表1 不同治疗组华氏巨球蛋白血症患者初诊时临床特征

临床特征	总体 (51例)	含烷化剂或核苷类 似物组(7例)	含硼替佐米组 (24例)	含CD20单抗组 (4例)	伊布替尼组 (9例)
年龄[岁, <i>M</i> (范围)]	65(46~84)	60(46~82)	64(49~77)	64(59~71)	73(54~84)
性别[例(%)]					
男	37(73)	4(57)	17(71)	4(100)	7(78)
女	14(27)	3(43)	7(29)	0	2(22)
ISSWM评分[例(%)]					
低危	9(18)	1(14)	5(21)	1(25)	1(11)
中危	21(41)	5(72)	8(33)	2(50)	1(11)
高危	21(41)	1(14)	11(46)	1(25)	7(78)
IgM[g/L, <i>M</i> (范围)]	40.0(3.8~109.0)	60.6(19.5~109.0)	41.9(7.6~96.7)	9.6(6.6~18.9)	50.2(21.4~74.3)
M蛋白[g/L, <i>M</i> (范围)]	18.6(1.1~63.2)	32.5(19.9~38.7)	16.2(3.5~55.4)	10.4(2.2~21.0)	22.5(3.6~63.2)
IgM-κ[例(%)]	41(80)	7(100)	17(71)	3(75)	9(100)
IgM-λ[例(%)]	9(18)	0(0)	7(29)	0(0)	0(0)
双克隆型[例(%)]	1(2)	0(0)	0(0)	1(25)	0(0)
HGB[g/L, <i>M</i> (范围)]	91(46~140)	88(64~100)	95(54~126)	78(46~132)	89(59~116)
PLT[×10 ⁹ /L, <i>M</i> (范围)]	182(22~464)	181(70~263)	162(67~443)	231(131~237)	204(22~422)
β ₂ -MG[mg/L, <i>M</i> (范围)]	4.1(1.3~21.9)	4.3(2.3~8.3)	4.0(1.4~21.9)	5.5(4.0~6.9)	4.9(2.5~8.9)
淋巴结肿大[例(%)]	16(31)	2(29)	9(38)	1(25)	4(44)
肝脾肿大[例(%)]	16(31)	4(57)	5(21)	2(50)	5(56)

注:ISSWM:华氏巨球蛋白血症国际预后评分系统;β₂-MG:β₂-微球蛋白

表2 16例接受伊布替尼治疗的华氏巨球蛋白血症患者的临床特征

例号	性别	年龄(岁)	前期方案	ISSWM分层	HGB(g/L)	PLT(×10 ⁹ /L)	β ₂ -MG(mg/L)	IgM(g/L)	M蛋白(g/L)	骨髓淋巴浆细胞比例(%)	淋巴结肿大	肝脾肿大	MYD88 ^{L265P} 突变	疗效	生存状态	不良反应
1	男	84	无	高危	91	204	5.0	44.6	22.3	4.5	无	有	野生型	PR	存活	无
2	男	73	无	高危	91	123	3.9	74.3	63.2	17	无	有	突变型	PR	存活	无
3	男	72	无	高危	84	422	5.0	38.3	24.2	2.5	有	有	NA	PR	存活	无
4	男	72	无	高危	111	22	4.9	51.7	22.5	13	有	有	突变型	PR	存活	无
5	女	54	无	低危	89	219	2.5	50.2	27.9	1	有	无	突变型	PR	存活	无
6	男	76	无	高危	83	228	3.1	56.2	19.7	1	无	无	突变型	MR	存活	无
7	男	76	无	中危	116	154	8.9	85.2	3.6	可见	无	有	突变型	VGPR	存活	无
8	女	80	无	高危	59	328	7.7	21.4	9.7	46	无	无	突变型	NA	存活	皮疹
9	男	67	无	高危	76	92	3.9	33.8	29.7	55.5	有	无	突变型	CR	存活	无
10	男	67	CBD	高危	115	249	5.1	14.7	1.7	少数	有	无	突变型	PR	存活	无
11	男	65	CBD	高危	77	185	10.0	45.1	10.3	40	有	无	突变型	PR	存活	无
12	男	66	CBD	高危	97	227	10.7	35.0	17.2	5	无	有	野生型	PR	存活	无
13	男	66	CBD	高危	95	45	9.7	7.3	2.1	0.5	有	有	野生型	PD	存活	无
14	女	70	R-CHOP	高危	71	443	4.9	9.0	4.3	2	无	无	突变型	PR	存活	无
15	女	63	TC	低危	105	123	2.9	14.8	15.3	可见	有	有	野生型	PR	存活	无
16	女	49	FCD	中危	75	5	4.2	8.2	3.5	可见	无	无	突变型	SD	死亡	无

注:ISSWM:华氏巨球蛋白血症国际预后评分系统;β₂-MG:β₂-微球蛋白;CBD:环磷酰胺+硼替佐米+地塞米松;R-CHOP:利妥昔单抗+环磷酰胺+阿霉素+长春新碱+泼尼松;TC:沙利度胺+苯丁酸氮芥;FCD:氟达拉滨+环磷酰胺+地塞米松;NA:无法评估;CR:完全缓解;VGPR:非常好的部分缓解;PR:部分缓解;MR:微小缓解;SD:疾病稳定;PD:疾病进展

100%,MRR为88%。8例复发进展后的WM患者接受伊布替尼治疗,MRR仍可达63%。一线与非一线使用伊布替尼在起效速度方面差异并无统计学意义($P>0.05$)。接受伊布替尼治疗组患者起效速度明显优于其他组患者($P=0.003$)(表3)。伊布

替尼组患者达到PR及以上的中位时间(8周)与含烷化剂及核苷类似物组(20周)、含硼替佐米组(16周)、含CD20单抗组(20周)相比,差异均有统计学意义(P 值分别为0.037、0.001、0.013)。

4. 不良反应:仅1例患者使用伊布替尼后因皮

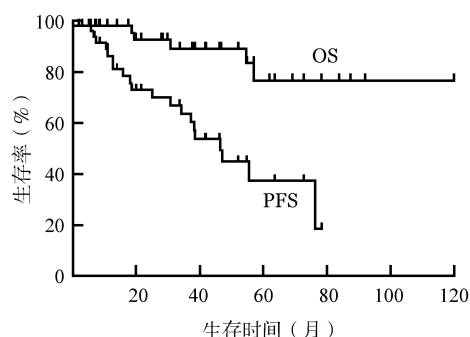


图1 51例华氏巨球蛋白血症患者的无进展生存(PFS)和总生存(OS)曲线

表3 接受不同药物治疗的华氏巨球蛋白血症患者的疗效及起效时间比较

组别	例数 ^a	总体缓解率	主要缓解率	达到≥PR时间 [周, $M(P_{25}, P_{75})$]	达到≥PR患者例数
含烷化剂或核苷类似物组	7	71%	71%	20(10~24)	5
含硼替佐米组	26	73%	62%	16(8~16)	16
含CD20单抗组	8	63%	50%	20(10~24)	4
伊布替尼组	15	87%	80%	8(4~8)	12
χ^2 值		1.951	2.618	14.244	NA
P值		0.583	0.454	0.003	NA

注:PR:部分缓解;NA:不适用;a:可评估疗效例数

疹停药,停药后皮疹自行好转。其余使用伊布替尼患者未见心律失常、IgM燃瘤现象、2级以上中性粒细胞及血小板减少、出血、肝肾功能损伤等不良反应。其它方案患者未见明显不良反应。

讨 论

WM作为一种罕见的淋巴浆细胞疾病,国内多中心临床数据报道及流行病学资料尚少。本研究对我中心近10年的51例WM患者整体情况进行回顾性研究。患者中位发病年龄为65岁,低于亚洲其他国家及欧美国家的相关报道^[10-11],与国内文献报道相似^[12-14],提示该疾病可能存在地区及人种差异。此外,老年男性发病率高、ISSWM高危多见的特点与国内外报道相符。我中心WM患者的中位IgM水平为40 g/L,但中位M蛋白水平仅为18.6 g/L,与检测方法的差异有关。MYD88^{L265P}是WM的常见突变,我们仅检测到73%的患者出现此突变,明显低于既往报道,分析其原因可能是数年前检测方法不够敏感,随着检测技术的提高,近年来阳性比例明显提升。所有患者中位PFS时间为46.4个月,中

位OS时间未达到,与国内外相关报道情况一致。

对接受伊布替尼治疗的16例患者详细分析后发现,即便对于高龄、ISSWM高危患者,伊布替尼仍然展现较高的ORR、MRR,达到PR及以上的中位时间仅为8周,在起效速度方面具有显著优势。其中一例患者(例7)在疗效达VGPR后自行停药,导致8周内IgM出现反弹,因既往使用伊布替尼有效,考虑停药所致,故继续原方案治疗,但IgM下降速度较首次用药缓慢,疗效为SD, Gustine等^[15]也在其研究中报道了类似现象。例13患者使用伊布替尼后疗效为PD,考虑与其MYD88野生型有关。鉴于病例数少,尚不能明确伊布替尼对MYD88突变阴性患者疗效的影响。在一线采用伊布替尼治疗的患者中,有2例最佳疗效达到CR或VGPR;非一线应用伊布替尼患者中最佳疗效仅为PR,尽管随访时间有限,但在有限的病例中仍提示早期使用伊布替尼可能带来更好的缓解深度。

MYD88^{L265P}突变和CXCR4^{WT}突变分别存在于90%和30%以上患者^[12, 16]。CXCR4突变的患者血IgM水平和骨髓肿瘤负荷偏高,更容易出现淋巴结肿大、高黏滞血症,且与伊布替尼、苯达莫司汀、氟达拉滨、硼替佐米等药物的耐药性有关,而这种耐药性又可被CXCR4阻断剂逆转。多个研究显示MYD88和CXCR4突变状态与WM患者疾病负荷、临床表现、预后、治疗反应密切相关^[17-22]。已有研究显示,伊布替尼单药或联合利妥昔单抗方案在MYD88^{L265P}、CXCR4^{WT}患者的反应深度、起效时间、PFS等方面显示出明显优势^[2-3, 23-24],即使是利妥昔单抗耐药患者,伊布替尼依然有效^[25]。尽管本研究中CXCR4并未常规检测,16例接受伊布替尼治疗患者中,11例存在MYD88突变,4例为阴性,1例未做,但一线接受伊布替尼治疗患者ORR为100%、MRR为88%,非一线患者MRR可达63%。

本研究中,我们观察到WM具有突出的临床特征,较好的临床预后。接受伊布替尼治疗的患者具有起效速度快,缓解程度深的特点,但是否可以转化为生存获益,还需长时间随访观察。MYD88突变阴性、非L265P的MYD88突变以及CXCR4突变状态对治疗的影响还需后续进一步研究证实。随着对WM相关研究的不断深入,国外已有多个新药获批用于临床或进入临床试验,包括伊沙佐米、依维莫司、维奈托克、阿卡替尼、泽布替尼等。未来也期望我国能开展多中心研究,以为患者提供个体化精准治疗,提高疗效,改善预后。

参考文献

- [1] Abeykoon JP, Yanamandra U, Kapoor P. New developments in the management of Waldenström macroglobulinemia [J]. *Cancer Manag Res*, 2017, 9:73- 83. DOI: 10.2147/CMAR.S94059.
- [2] 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.
- [3] Treon SP, Gustine J, Meid K, et al. Ibrutinib Monotherapy in Symptomatic, Treatment- Naïve Patients With Waldenström Macroglobulinemia [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(27):2755-2761. DOI: 10.1200/JCO.2018.78.6426.
- [4] Dimopoulos MA, Tedeschi A, Trotman J, et al. Phase 3 Trial of Ibrutinib plus Rituximab in Waldenström's Macroglobulinemia [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(25):2399-2410. DOI: 10.1056/NEJMoa1802917.
- [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淋巴瘤学组, 中国抗淋巴瘤联盟. 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) [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] 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. DOI: 10.1053/sonc.2003.50082.
- [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] Dimopoulos MA, Kastritis 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.
- [10] Wang H, Chen Y, Li F, et al. Temporal and geographic variations of Waldenström macroglobulinemia incidence: a large population- based study [J]. *Cancer*, 2012, 118(15):3793- 3800. DOI: 10.1002/cncr.26627.
- [11] Jeong S, Kong SG, Kim DJ, et al. Incidence, prevalence, mortality, and causes of death in Waldenström macroglobulinemia: a nationwide, population- based cohort study [J]. *BMC Cancer*, 2020, 20(1):623. DOI: 10.1186/s12885-020-07120-9.
- [12] 曹欣欣, 孟琦, 蔡昊, 等. 华氏巨球蛋白血症患者的临床特征、MYD88L265P、CXCR4WHIM突变和预后:单中心93例回顾性分析 [J]. *中华血液学杂志*, 2017, 38(6):494- 498. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.06.006.
- [13] 曹欣欣, 吴颜延, 蔡华聪, 等. 地塞米松、利妥昔单抗联合环磷酰胺治疗18例华氏巨球蛋白血症临床分析 [J]. *中华血液学杂志*, 2018, 39(7): 589-592. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.07.012.
- [14] 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0366-6999.20140120.
- [15] Gustine JN, Meid K, Dubeau T, et al. Ibrutinib discontinuation in Waldenström macroglobulinemia: Etiologies, outcomes, and IgM rebound [J]. *Am J Hematol*, 2018, 93(4):511-517. DOI: 10.1002/ajh.25023.
- [16] Hunter ZR, Yang G, Xu L, et al. Genomics, Signaling, and Treatment of Waldenström Macroglobulinemia [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(9):994-1001. DOI: 10.1200/JCO.2016.71.0814.
- [17] Treon SP, Xu L, Hunter Z. MYD88 Mutations and Response to Ibrutinib in Waldenström's Macroglobulinemia [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(6):584-586. DOI: 10.1056/NEJMc1506192.
- [18] Castillo JJ, Xu L, Gustine JN, et al. CXCR4 mutation subtypes impact response and survival outcomes in patients with Waldenström macroglobulinaemia treated with ibrutinib [J]. *Br J Haematol*, 2019, 187(3):356-363. DOI: 10.1111/bjh.16088.
- [19] Gustine JN, Xu L, Tsakmaklis N, et al. CXCR4S338X clonality is an important determinant of ibrutinib outcomes in patients with Waldenström macroglobulinemia [J]. *Blood Adv*, 2019, 3(19):2800-2803. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000635.
- [20] Treon SP, Gustine J, Xu L, et al. MYD88 wild-type Waldenström Macroglobulinaemia: differential diagnosis, risk of histological transformation, and overall survival [J]. *Br J Haematol*, 2018, 180(3):374-380. DOI: 10.1111/bjh.15049.
- [21] Hunter ZR, Xu L, Tsakmaklis N, et al. Insights into the genomic landscape of MYD88 wild- type Waldenström macroglobulinemia [J]. *Blood Adv*, 2018, 2(21):2937-2946. DOI: 10.1182/bloodadvances.2018022962.
- [22] Bustoros M, Sklavenitis-Pistofidis R, Kapoor P, et al. Progression Risk Stratification of Asymptomatic Waldenström Macroglobulinemia [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(16):1403-1411. DOI: 10.1200/JCO.19.00394.
- [23] Treon SP, Meid K, Gustine J, et al. Ibrutinib monotherapy produces long-term disease control in previously treated Waldenström's macroglobulinemia. Final report of the Pivotal trial (NCT01614821) [J]. *Hematol Oncol*, 2019, 37(S2):184-185. DOI: 10.1002/hon.141_2629.
- [24] Abeykoon JP, Zanwar S, Ansell SM, et al. Ibrutinib monotherapy outside of clinical trial setting in Waldenström macroglobulinaemia: practice patterns, toxicities and outcomes [J]. *Br J Haematol*, 2020, 188(3):394-403. DOI: 10.1111/bjh.16168.
- [25] Dimopoulos MA, Trotman J, Tedeschi A, et al. Ibrutinib for patients with rituximab- refractory Waldenström's macroglobulinaemia (iNNOVATE): an open-label substudy of an international, multicentre, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(2):241-250. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30632-5.

(收稿日期:2020-07-24)

(本文编辑:律琦)