

巨球蛋白血症患者临床特征和预后 并与 Pivotal 研究比较

陶怡 王硕 王黎 武敏 赵维莅

上海血液学研究所, 医学基因组学国家重点实验室, 国家转化医学中心(上海), 上海交通大学医学院附属瑞金医院, 上海 200025

通信作者: 赵维莅, Email: zhaoweili_shih@163.com

【摘要】 目的 总结上海交通大学医学院附属瑞金医院 108 例华氏巨球蛋白血症(WM)患者的临床特征和预后, 并应用 BTK 抑制剂(BTKi)单药的 Pivotal 研究比较。方法 回顾性分析 2008 年 3 月至 2021 年 2 月收治的症状性 WM 患者的临床特征、无进展生存(PFS)和总体生存(OS), 其中 52 例患者进行 MYD88 突变检测。结果 108 例患者中位年龄 63(38~78)岁, 男女比例 3.5:1。IPSS 评分高危组 43 例(40%), 中危组 36 例(33%), 低危组 29 例(27%)。与 Pivotal 研究 63 例患者的基线特征比较, 年龄、性别、IPSS 危险度、血清 IgM 水平、PLT 的差异无统计学意义, 但 HGB(86 g/L 对 105 g/L)、血清 β_2 -微球蛋白(3.1 mg/L 对 3.9 mg/L)、骨髓受累(13% 对 60%)、淋巴结肿大比例(41% 对 59%) 低于 Pivotal 研究患者, 脾肿大患者比例(27% 对 11%) 高于 Pivotal 研究, 差异均有统计学意义(P 值均 < 0.05)。MYD88 突变整体检测阳性率 77%。中位随访 36(1~121)个月, 中位 OS 时间为 95 个月, 中位 PFS 时间为 35 个月。患者 2 年 OS 率(83% 对 96%) 和 5 年 OS 率(67% 对 87%) 低于 Pivotal 研究。2008-2021 年, 以 BTKi、CD20 单抗和蛋白酶体抑制剂治疗为主的患者比例从 50% 逐步提升至 93%, 2015-2021 年诊断患者的长期 OS 较 2008-2014 年改善($P = 0.048$)。结论 包括 BTKi 在内的新药治疗使 WM 患者获益并改善其生存, 中国 WM 患者 MYD88 和 CXCR4 突变检测阳性率及对 BTKi 的敏感性值得进一步探索。

【关键词】 巨球蛋白血症; 基因, MYD88; 布鲁顿酪氨酸激酶; 总体生存; 无进展生存

基金项目: 国家自然科学基金(81670176)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2021.12.005

Clinical characteristics and prognosis of patients with Waldenström macroglobulinemia and its comparison with the Pivotal study

Tao Yi, Wang Shuo, Wang Li, Wu Min, Zhao Weili

Shanghai Institute of Hematology, State Key Laboratory of Medical Genomics, National Research Center for Translational Medicine at Shanghai, Ruijin Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China

Corresponding author: Zhao Weili, Email: zhaoweili_shih@163.com

【Abstract】 Objective This study aimed to summarize the clinical characteristics and prognosis of 108 patients with Waldenström macroglobulinemia (WM) in a single center and compare them with those of the Pivotal study with Bruton's tyrosine kinase inhibitor (BTKi) monotherapy. **Methods** The clinical characteristics, international prognostic index score (IPSS), first-line treatment, progression-free survival (PFS), and overall survival (OS) of 108 patients with newly diagnosed WM from March 2008 to February 2021 were retrospectively evaluated. The MYD88 mutation was tested among 52 patients. **Results** The median age of the 108 patients was 63 years (range, 38-78 years) with a male-to-female ratio of 3.5:1. According to IPSS, we included 40% ($n = 43$) high-risk, 33% ($n = 36$) intermediate-risk, and 27% ($n = 29$) low-risk patients. In this study, no significant difference was observed in age, gender, IPSS risk, serum immunoglobulin M (IgM), and platelet counts compared to the baseline characteristics of 63 patients in the pivotal study. However, hemoglobin (86 g/L vs 105 g/L), serum β_2 -MG (3.1 mg/L vs 3.9 mg/L), bone marrow involvement (13% vs 60%), and the proportion of adenopathy (41% vs 59%) were significantly lower than those in the Pivotal group. The proportion of patients with splenomegaly (27% vs 11%) was significantly higher than that of the Pivotal group. All the differences were statistically different (all P values < 0.05). The overall positive rate of MYD88 mutation was 77%. With a median follow-up of 36 (1-121) months, the median OS was 95 months, and the median PFS was 35 months. The 2-year OS rate

(83% vs 96%) and 5-year OS rate (67% vs 87%) of patients with WM in our center were lower than those in the Pivotal group. The proportion of novel treatments based on BTKi, CD20 monoclonal antibody, and proteasome inhibitors in our center from 2008 to 2021 has gradually increased from 50% to 93%. The long-term OS of patients diagnosed in 2015–2021 was improved compared with that in 2008–2014 ($P = 0.048$). **Conclusions** Novel drugs, including BTKi, continue to benefit patients with WM and improve their survival. It is worthwhile to further explore the positivity of MYD88 and CXCR4 mutations in the Chinese population and their sensitivity to BTKi.

【Key words】 Waldenström macroglobulinemia; Gene, MY88; Bruton's tyrosine kinase; Overall survival; Progression-free survival

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81670176)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2021.12.005

华氏巨球蛋白血症 (Waldenström macroglobulinemia, WM) 是一种分泌 IgM 的淋巴浆细胞淋巴瘤, 在非霍奇金淋巴瘤中占 2%^[1]。WM 是惰性淋巴瘤, 但大多数患者最终进展, 需要新药改善其预后。文献报道 90% 的 WM 患者 MYD88^{L265P} 突变^[2], 而 MYD88 突变能通过布鲁顿酪氨酸激酶 (BTK) 活化 NF- κ B 促进 WM 细胞生长^[3]。口服靶向药物 BTK 抑制剂 (BTKi) 在 WM 患者中疗效突出, 已在多个临床研究中得到证实^[4-6]。2015 年 Treon 等^[4]首次报道 63 例经治 WM 患者应用 BTKi 单药的 Pivotal 临床研究, 随访上述患者 5 年后, 2021 年发表了患者的长期生存结果^[7]。WM 发病率低, 国内尚无研究报道真实世界 WM 患者的长期生存结果与临床研究患者的差异。本文旨在比较本中心 WM 患者与 Pivotal 研究患者基线临床特征和长期预后的差异, 探讨患者应用新药的潜在长期生存获益。

病例与方法

1. 一般资料: 回顾性分析 2008 年 3 月至 2021 年 2 月我中心收治的 120 例 WM 患者的临床资料, 12 例患者未达到治疗指征, 收集 108 例患者的完整基线临床资料, 包括性别、年龄、血常规、生化常规、免疫固定电泳、IgM 水平、一线治疗方案、进展时间、生存时间等。所有患者均符合以下诊断标准: 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^[8-9]。骨髓受累程度通过骨髓流式细胞术检测 CD19⁺CD5⁺CD10⁻ 且轻链限制性表达的单克隆淋巴浆细胞比例表示。

2. 危险分层和疾病进展的定义: 采用 WM 国际预后评分系统 (ISSWM) 进行危险分层^[10]。该预后系统纳入 5 个危险因素: 年龄 > 65 岁, HGB \leq 115 g/L, PLT \leq 100×10^9 /L, β_2 -微球蛋白 (β_2 -MG) > 3 mg/L, IgM > 70 g/L。低危组: 0 或 1 个危险因素且年龄 \leq

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。采用第 7 届国际 WM 工作组 (IWWM) 制定的疗效评估标准定义疾病进展^[11]。

3. MYD88^{L265P} 突变检测: 52 例患者进行了 MYD88 检测, 标本来源包括淋巴结、骨髓和外周血, 检测方法包括等位基因 PCR (AS-PCR)、数字 PCR (qPCR)、一代测序 (Sanger 测序) 和二代测序 (NGS)。

4. 一线治疗方案: 108 例患者接受系统治疗, 26 例 (24%) 患者一线接受以 BTKi 为主的靶向治疗, 其中 22 例应用 BTKi 单药, 4 例应用 BTKi 联合利妥昔单抗; 54 例 (50%) 患者一线接受以利妥昔单抗为主的免疫化疗方案, 包括 18 例应用 RCD (利妥昔单抗+环磷酰胺+地塞米松) 方案, 16 例应用 RCHOP (利妥昔单抗+环磷酰胺+阿霉素+长春新碱+泼尼松)/RCOP (利妥昔单抗+环磷酰胺+长春新碱+泼尼松) 方案, 14 例应用 RFC (利妥昔单抗+氟达拉滨+环磷酰胺)/RFMC (利妥昔单抗+氟达拉滨+米托蒽醌+环磷酰胺) 方案, 2 例患者应用利妥昔单抗单药方案, 2 例患者应用 BR (利妥昔单抗+苯达莫司汀) 方案, 2 例患者应用 R2 (利妥昔单抗+来那度胺) 方案; 4 例 (4%) 患者一线接受以硼替佐米为主的方案, 包括 2 例 PAD (硼替佐米+阿霉素+地塞米松) 方案、2 例 RVD (利妥昔单抗+硼替佐米+地塞米松) 方案; 24 例 (22%) 患者接受烷化剂或核苷酸类似物方案, 包括 CHOP (环磷酰胺+阿霉素+长春新碱+泼尼松) 方案、FC (氟达拉滨+环磷酰胺) 方案、TD (沙利度胺+地塞米松) 方案或单用苯丁酸氮芥。将 BTKi、利妥昔单抗和蛋白酶体抑制剂为主的方案定义为新治疗方案, 其他方案定义为传统治疗方案。

5. 随访: 通过查看门诊记录、住院病历及电话随访至 2021 年 4 月 9 日。无进展生存 (PFS) 时间定义为患者启动一线治疗至疾病进展或死亡的时间, 总生存 (OS) 时间定义为患者启动一线治疗至死亡

或末次随访的时间。

6. 统计学处理:采用 SPSS 23.0 软件进行统计学分析。组间率的比较采用似然比 χ^2 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. MYD88 突变阳性率:采集 52 例患者的外周血、骨髓或淋巴结等标本,通过 AS-PCR、qPCR、Sanger 测序或 NGS 方法检测出 40 例患者 MYD88 突变阳性,整体 MYD88 突变检测阳性率 77%,其中 39 例患者 MYD88^{L265P} 突变,1 例患者 MYD88^{L273P} 突变。52 例患者中 32 例患者进行 NGS 检测,28 例 MYD88 突变阳性,MYD88 突变阳性率 88%,5 例 CXCR4 突变阳性,CXCR4 突变阳性率 16%。因部分患者同时进行了多标本检测,因此 MYD88 共检测 91 例次。以检测方法分类,AS-PCR 检测 28 例次,MYD88 阳性率 75%;qPCR 检测 4 例次,MYD88 阳性率 64%;Sanger 测序检测 13 例次,MYD88 阳性率 46%;NGS 检测 36 例次,MYD88 阳性率 86%。

2. 临床特征并与 Pivotal 研究比较:本中心 108 例 WM 患者基线临床特征见表 1。与 Pivotal 研究纳入

的 63 例患者基线特征比较,年龄、性别、IPSS 危险度、血清 IgM 值、PLT 的差异无统计学意义;本研究患者 HGB、血清 β_2 -MG、骨髓受累、淋巴结肿大比例低于 Pivotal 研究患者,脾脏大患者比例高于 Pivotal 研究。

3. 患者生存预后比较:本中心中位随访 36(1~121)个月,中位 OS 时间为 95 个月,中位 PFS 时间为 35 个月。本中心患者的 2 年 OS 率(83%对 96%)和 5 年 OS 率(67%对 87%)均低于 Pivotal 研究,2 年 PFS 率(46%对 69%)和 5 年 PFS 率(28%对 54%)也均低于 Pivotal 研究(图 1)。

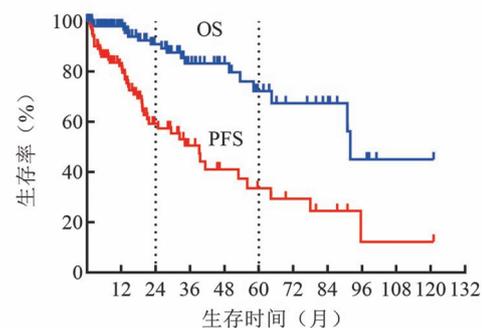


图 1 108 例华氏巨球蛋白血症患者的总生存(OS)和无进展生存(PFS)曲线

表 1 本中心 108 例华氏巨球蛋白血症患者与 63 例 Pivotal 研究患者的临床特征比较

临床特征	本中心(108例)	Pivotal 研究(63例)	χ^2 值	P值
年龄[岁, M(范围)]	63(38~78)	63(44~86)	NA	NA
年龄 > 65 岁[例(%)]	42(39)	-	-	-
性别[例(%)]			0.057	0.811
男	84(78)	48(76)		
女	24(22)	15(24)		
IPSS 评分[例(%)]			1.569	0.456
低危	29(27)	14(22)		
中危	36(33)	27(43)		
高危	43(40)	22(35)		
IgM[g/L, M(范围)]	39.45(4.02~117.74)	35.20(7.24~83.90)	NA	NA
IgM > 40 g/L[例(%)]	50(47)	26(41)	0.556	0.456
HGB[g/L, M(范围)]	86(39~163)	105(82~138)	NA	NA
< 110 g/L[例(%)]	86(80)	37(59)	8.608	0.003
< 100 g/L[例(%)]	72(67)	25(40)	11.802	0.001
PLT[$\times 10^9/L$, M(范围)]	165(9~398)	214(24~459)	NA	NA
< $100 \times 10^9/L$ [例(%)]	23(21)	7(11)	2.853	0.091
血清 β_2 -微球蛋白[mg/L, M(范围)]	3.1(1.1~11.6)	3.9(1.3~14.2)	NA	NA
> 3 mg/L[例(%)]	58(55)	45(71)	4.636	0.031
> 3.5 mg/L[例(%)]	40(38)	35(56)	5.083	0.024
骨髓受累程度[%, M(范围)]	13(2~67)	60(3~95)	NA	NA
髓外受累[例(%)]				
淋巴结最大直径 > 1.5 cm	42(41)	37(59)	4.809	0.028
脾脏长径 > 15 cm	27(27)	7(11)	5.761	0.016

注:NA:不适用;-:无数据

4. 患者的 OS:2008-2021 年,应用 BTKi、利妥昔单抗和蛋白酶体抑制剂为主新治疗方案的患者比例逐步提高,2008-2010 年应用新治疗方案患者比例为 50%,2011-2013 年为 42%,2014-2016 年为 70%,2017-2021 年为 93%。2015-2021 年诊断 WM 患者的 OS 较 2008-2014 年明显改善(中位 OS 时间:未达到对 91 个月, $P = 0.048$)(图 2)。

5. 患者的 PFS:2008-2021 年,应用 BTKi、利妥昔单抗和蛋白酶体抑制剂为主新治疗方案患者的 2 年 PFS 率为 59%,5 年 PFS 率为 39%,而应用传统治疗方案患者 2 年 PFS 率为 31%,5 年 PFS 率为 13%。新治疗方案与传统治疗方案相比,PFS 明显改善($P = 0.040$)(图 3)。不同的新治疗方案中,以 BTKi 为主的靶向治疗 2 年 PFS 率为 79%,以利妥昔单抗为主的免疫化疗 2 年 PFS 率为 52%,其他治疗方案 2 年 PFS 率为 44%,以 BTKi 为主的靶向治疗明显改善患者的 PFS($P = 0.020$)(图 4)。

讨 论

本中心在 10 余年 WM 诊断过程中,综合多种方法和多种类型标本,整体 MYD88 突变检测阳性率 77%,其中 1 例患者为非 MYD88^{L265P} 突变(MYD88^{L273P})。国外有研究采用 AS-PCR 检测 CD19 分选的骨髓,MYD88 突变阳性率达 93%~97%^[7,12],而国内用类

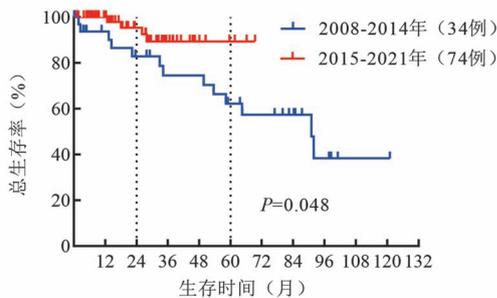


图 2 2008-2014 年与 2015-2021 年诊断华氏巨球蛋白血症患者总生存曲线

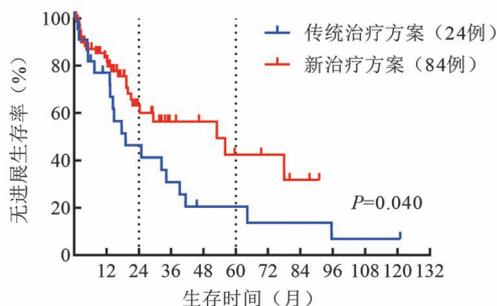


图 3 应用传统治疗方案与新治疗方案华氏巨球蛋白血症患者的无进展生存曲线

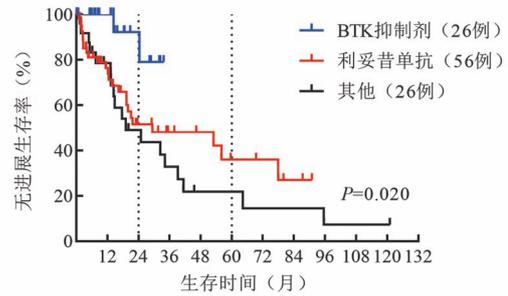


图 4 应用 BTK 抑制剂、利妥昔单抗和其他方案治疗的华氏巨球蛋白血症患者的无进展生存曲线

似方法检测 MYD88 阳性率为 73%~94%^[13-14]。本中心通过 NGS 方法检测 MYD88 阳性率 88%,提示不同检测方法或标本可能影响 MYD88 检测阳性率。CXCR4 有 40 余种突变类型,其中 S338X 突变常见,国外报道 CXCR4 检测阳性率为 30%左右^[15],曹欣欣等^[14]报道 26% 患者 CXCR4 突变,本中心 32 例 NGS 检测患者 CXCR4 突变阳性率仅 16%,有待进一步扩大样本证实中国患者中 CXCR4 突变比例。Treon 等^[4]报道,在 BTKi 单药治疗中,MYD88^{MUT}CXCR4^{WT} 患者预后佳,其次是 MYD88^{MUT}CXCR4^{MUT},MYD88^{WT}CXCR4^{WT} 预后最差。CXCR4^{WHM} 突变中,仅 CXCR4 无义突变与预后不良相关,而 CXCR4 移码突变与 CXCR4^{WT} 患者的预后无明显差别^[7]。鉴于 MYD88 和 CXCR4 突变在预后中的价值,如何提高 WM 初诊患者突变检测的阳性率和准确率值得进一步探究。

曹欣欣等^[14]报道,中国 MYD88^{MUT}CXCR4^{WT} 患者中骨髓淋巴浆细胞比例 7%,对应 HGB 为 98 g/L,而 MYD88^{MUT}CXCR4^{MUT} 患者中骨髓淋巴浆细胞比例 28%,对应 HGB 为 75 g/L,提示骨髓淋巴浆细胞比例越高,贫血越严重。与 Pivotal 研究 63 例患者基线临床特征比较,本中心 WM 患者中位 HGB 为 86 g/L,显著低于 Pivotal 研究(105 g/L),但骨髓中淋巴浆细胞比例为 13%,明显低于 Pivotal 研究(60%),似乎与上述结论不符。然而,本中心患者骨髓淋巴浆细胞比例与曹欣欣等^[14]报道的结果相符。此外,本中心患者淋巴结肿大比例较低、脾肿大比例较高,但与国内报道接近。两组患者年龄、性别、血清 IgM 水平、PLT、IPSS 危险度分层的差异无统计学意义。

应用 BTKi 治疗 WM 推荐持续口服至不能耐受或疾病进展,Treon 等^[4-5]报道,BTKi 能明显改善初治和经治 WM 患者的 PFS,但长期口服 BTKi 患者的

长期生存与真实世界数据的差异尚不清楚。Treon等^[4]对2015年报道的63例口服BTKi单药经治WM患者随访了近5年,2021年报道了63例患者的5年PFS和5年OS^[7]。我们以上述63例患者作为参照,与本中心108例患者的长期预后进行比较。结果表明,本中心患者的2年OS率(83%对96%)和5年OS率(67%对87%)均低于Pivotal研究患者。虽然此结果是与我中心历史数据比较,但值得注意的是,本中心108例患者中有26例(24%)首诊采用BTKi,有18例(17%)患者在应用其他方案病情进展后更换为BTKi。因此非BTKi和BTKi治疗患者实际长期OS的差距可能更大,提示BTKi单药可能给患者带来长期获益。

WM的治疗从以苯丁酸氮芥、CHOP、FC方案为主的传统治疗进展到以利妥昔单抗、蛋白酶体抑制剂、BTKi为主的新治疗^[16]。值得欣喜的是,近10年来,本中心应用新治疗方案患者的比例逐步提高,从最初的50%提高到近年的93%,且2015-2021年WM患者的OS较既往明显改善,表明技术进步、新药研发和支持治疗改善为患者带来了福音。新旧治疗方案的比较也显示出新治疗方案明显改善PFS,但OS的改善还需更长的观察时间。WM发病率低,虽然是惰性淋巴瘤,但异质性高,根据2019年rIPSS诊断标准^[17],超高危患者5年OS率仅36%,10年OS率仅9%。2020年Treon等^[12]推荐以MYD88突变和CXCR4突变的分子分型为基础选择合适的治疗方案。中国WM患者的最佳治疗方案及疗效还有赖于多中心临床研究和更多真实世界数据。

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] Yang G, Zhou Y, Liu X, et al. A mutation in MYD88 (L265P) supports the survival of lymphoplasmacytic cells by activation of Bruton tyrosine kinase in Waldenström macroglobulinemia [J]. *Blood*, 2013, 122(7):1222-1232. DOI: 10.1182/blood-2012-12-475111.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] Dimopoulos MA, Trotman J, Tedeschi A, et al. Ibrutinib for patients with rituximab-refractory Waldenström's macroglobulinemia (iNOVATE): 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.
- [7] Treon SP, Meid K, Gustine J, et al. Long-Term Follow-Up of Ibrutinib Monotherapy in Symptomatic, Previously Treated Patients With Waldenström Macroglobulinemia [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(6):565-575. DOI: 10.1200/JCO.20.00555.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] Treon SP, Xu L, Guerrero ML, et al. Genomic Landscape of Waldenström Macroglobulinemia and Its Impact on Treatment Strategies [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(11):1198-1208. DOI: 10.1200/JCO.19.02314.
- [13] 贾雁春, 卢静, 强琬婷, 等. 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 [J]. *中华血液学杂志*, 2020, 41(12): 1020-1024. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.12.009.
- [14] 曹欣欣, 孟琦, 蔡昊, 等. 华氏巨球蛋白血症患者的临床特征、MYD88^{L265P}、CXCR4^{WHIM}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.
- [15] Xu L, Hunter ZR, Tsakmaklis N, et al. Clonal architecture of CXCR4 WHIM-like mutations in Waldenström Macroglobulinemia [J]. *Br J Haematol*, 2016, 172(5):735-744. DOI: 10.1111/bjh.13897.
- [16] Zanwar S, Abeykoon JP, Kapoor P. Novel Treatment Strategies in the Management of Waldenström Macroglobulinemia [J]. *Curr Hematol Malig Rep*, 2020, 15(1):31-43. DOI: 10.1007/s11899-020-00559-4.
- [17] Kastritis E, Morel P, Duhamel A, et al. A revised international prognostic score system for Waldenström's macroglobulinemia [J]. *Leukemia*, 2019, 33(11):2654-2661. DOI: 10.1038/s41375-019-0431-y.

(收稿日期:2021-04-29)

(本文编辑:律琦)