

• 临床研究 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.11.029

弥漫大 B 细胞淋巴瘤合并淋巴浆细胞淋巴瘤/华氏巨球蛋白血症伴 IgM 及 IgG 共存的临床研究^{*}

汉英,石亚军,吴涛[△]

联勤保障部队第九四〇医院血液科,甘肃兰州 730050

摘要:目的 探讨弥漫大 B 细胞淋巴瘤合并淋巴浆细胞淋巴瘤/华氏巨球蛋白血症(LPL/WM)伴免疫球蛋白 M(IgM)及免疫球蛋白 G(IgG)共存的发病机制、诊断标准、治疗方案及预后。方法 分析 1 例弥漫大 B 细胞淋巴瘤合并 LPL/WM 伴 IgM 及 IgG 共存患者的临床资料,以“弥漫大 B 细胞淋巴瘤”“免疫球蛋白”“单克隆”“IgM”“IgG”“淋巴浆细胞淋巴瘤”“华氏巨球蛋白血症”“diffuse large B-cell lymphoma”“immune globulin”“monoclonal”“lymphoplasmacytic lymphoma”“Waldenström macroglobulinemia”为检索词,对中国知网数据库、万方知识服务平台及 PubMed 数据库中 2017 年 1 月至 2023 年 6 月发表的文献进行检索。结果 该例患者明确诊断为弥漫大 B 细胞淋巴瘤合并 LPL/WM 伴 IgM 及 IgG 共存,确诊后经环磷酰胺+多柔比星+长春新碱+泼尼松(CHOP)方案、环磷酰胺+长春新碱+泼尼松(COP)方案治疗有效,但治疗期间病情进展,从发病到死亡存活 10 个月。依照上述检索条件并经过阅读文献题目与摘要筛选出 7 篇文献。阅读全文共筛出 11 例双克隆免疫球蛋白共存 LPL/WM 患者,其中 IgM 伴 IgG 双克隆 6 例,IgM 伴免疫球蛋白 A(IgA)双克隆 2 例,IgG 伴 IgA 双克隆 2 例及 IgM κ 伴 IgM λ 双克隆 1 例。文献中提到的治疗方案主要包括硼替佐米+利妥昔单抗方案、COP 方案、CHOP 方案等,上述方案联合化疗均有效,但该病的发病机制尚不明确,尚无标准的治疗方案及确切的生存期。结论 弥漫大 B 细胞淋巴瘤合并 LPL/WM 伴 IgM 及 IgG 共存系首次报告,因该病发病率极低,发病机制尚不明确,因此目前尚无统一的治疗方案,预后尚不明确,临床需进一步提高对该病的认识,未来对于其发病机制及新型分子靶向药物的应用进行深入研究,将会大大改善患者的预后。

关键词:弥漫大 B 细胞淋巴瘤; 免疫球蛋白; 单克隆; 免疫球蛋白 M; 免疫球蛋白 G; 淋巴浆细胞淋巴瘤; 华氏巨球蛋白血症

中图法分类号:R733.4;R730.45

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2024)11-1655-05

Clinical study of diffuse large B-cell lymphoma combined with lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenström macroglobulinemia with biclonic IgM and IgG^{*}

HAN Ying, SHI Yajun, WU Tao[△]

Department of Hematology, the 940th Hospital of Joint Logistics Support Force, Lanzhou, Gansu 730050, China

Abstract: Objective To investigate the pathogenesis, diagnostic criteria, treatment and prognosis of diffuse large B-cell lymphoma combined with lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenström macroglobulinemia (LPL/WM) with immunoglobulin M (IgM) and immunoglobulin G (IgG). **Methods** The clinical data of 1 patient with diffuse large B-cell lymphoma combined with LPL/WM with IgM and IgG were analyzed. “Diffuse large B-cell lymphoma” “immune globulin” “monoclonal” “IgM” “IgG” “lymphoplasmacytic lymphoma” “Waldenström macroglobulinemia” “diffuse large B-cell lymphoma” “immune globulin” “monoclonal” “lymphoplasmacytic lymphoma” and “Waldenström macroglobulinemia” were the search terms. Literature published in China National Knowledge Infrastructure database, Wanfang knowledge service platform and PubMed database from January 2017 to June 2023 were searched. **Results** The patient was clearly diagnosed as diffuse large B-cell lymphoma combined with LPL/WM with IgM and IgG. After diagnosis, the treatment with cyclophosphamide + doxorubicin + vincristine + prednisone (CHOP) and cyclophosphamide + vincristine + prednisone (COP) regimen was effective, but the disease progressed during treatment and survived for 10 months from onset to death. According to the above search conditions and after reading the literature title and abstract, 7 literatures were selected. A total of 11 patients with double clonal immune globulin co-existing LPL/WM were screened, including 6 patients with IgM and IgG double clonal, 2 patients with IgM and immu-

^{*} 基金项目:甘肃省创新基地和人才计划项目(21JR7RA015)。

作者简介:汉英,女,主治医师,主要从事血液肿瘤方向的研究。 [△] 通信作者, E-mail: wutaozhen@yeah.net。

noglobulin A (IgA) double clonal, 2 patients with IgG and IgA double clonal, and a patient with IgM κ and IgM λ double clonal. The treatment regimens mentioned in the literature mainly include bortezomib + rituximab regimen, COP regimen, CHOP regimen, etc. All of which were effective in combination with chemotherapy, but the pathogenesis of the disease was still unclear, and there was no standard treatment regimen and exact survival period. **Conclusion** The diffuse large B-cell lymphoma combined with LPL/WM with IgM and IgG is reported for the first time. Because the incidence of the disease is very low, and the pathogenesis is still unclear, there is no unified treatment regimen, and the prognosis is still unclear. In the future, in-depth research on its pathogenesis and the application of new molecular targeted drugs will greatly improve the prognosis of patients.

Key words: diffuse large B-cell lymphoma; immune globulin; monoclonal; immunoglobulin M; immunoglobulin G; lymphoplasmacytic lymphoma; Waldenström macroglobulinemia

弥漫大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL) 约占非霍奇金淋巴瘤 (NHL) 的 30.0%~40.0%，是最常见的侵袭性淋巴瘤^[1]，虽然利妥昔单抗+环磷酰胺+多柔比星+长春新碱+泼尼松 (R-CHOP) 治疗方案可使 DLBCL 患者的总体生存率达 60.0%，但仍有 40.0% 的患者无法被治愈^[2-3]。淋巴浆细胞淋巴瘤/华氏巨球蛋白血症 (LPL/WM) 在 NHL 中所占比例 < 2.0%，常侵犯骨髓、淋巴结和脾脏，是一种少见的惰性成熟 B 细胞淋巴瘤。当 LPL 侵犯骨髓同时伴有血清单克隆性免疫球蛋白 M (IgM) 型丙种球蛋白水平升高时即诊断为 WM^[4]。WM 的发病率为 5/1 000 000，占血液系统恶性肿瘤的 1.0%~2.0%^[5-6]。90.0%~95.0% 的 LPL 患者合并 WM，其余一小部分患者则分泌单克隆性免疫球蛋白 A (IgA)、免疫球蛋白 G (IgG) 或不分泌单克隆型 IgM，同时表达两种或两种以上免疫球蛋白的 LPL 被称为双克隆型 LPL^[4]。伴有双克隆免疫球蛋白的 LPL/WM 的临床病例罕见，检索国内外文献，仅见个案报道，且此类型患者的预后尚不明确^[5-6]。而 LPL/WM 伴 DLBCL 或 LPL/WM 发生 DLBCL 转化的病例更是鲜有报道，国内外文献尚未见到 DLBCL 合并 IgM 及 IgG 共存的 LPL/WM 的病例报道。本研究结合相关文献，就该病的成因、诊断、治疗及预后进行初步探讨，供临床医师借鉴，提高对该病的认识水平。现报道如下。

1 病例资料

患者，男，61 岁，因“发现左颈部肿物 3 个月余，咽部异物感 1 周”于 2016 年 8 月 29 日在本院血液科就诊。患者入院前 3 个月无明显诱因出现左颈部无痛性肿物（约蚕豆大小），伴进行性消瘦、乏力，当地医院进行左颈部肿物活检，病理切片送省级某三甲医院病理科会诊被诊断为 DLBCL，来源于生发中心 (GCB)。免疫组织化学检查结果显示：CD20(+)、CD10(-)、B 淋巴细胞瘤 (Bcl)-6(-)、Mum-1(-)、CD38(-)、Ki67(80.0%+)。未引起重视，未做进一步诊治。入院前 1 周因左侧颌下出现新发肿物并伴咽部异物感，遂转诊至本院。近 1 年有间断腹泻病史，外院肠镜检查结果未见异常，其余无特殊病史。查体结果：生命体征平稳，左侧颌下可触及约蚕豆大小肿大淋巴结，

质软，表面光滑，未见压痛、红肿及分泌物，活动度可。轻度贫血外貌，咽无充血，双侧扁桃体 III 度肿大，色红，未见破溃及分泌物，其余查体结果为阴性。入院后血常规检查：白细胞计数 (WBC) $3.30 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞计数 (NEU) $1.31 \times 10^9/L$ 、血红蛋白 (Hb) 78.0 g/L、血小板计数 (PLT) $1.52 \times 10^{11}/L$ 。生物化学全项：清蛋白 23.7 g/L、球蛋白 78.8 g/L、 β_2 微球蛋白 4.67 mg/L，其余指标水平均正常。免疫全项：IgG 4 810 mg/dL、IgM 3 510 mg/dL。血清蛋白电泳： γ 区带占 41.2%、 β 区带占 3.2%、 α_2 区带占 5.2%、 α_1 区带占 1.7%、清蛋白占 25.2%。免疫固定电泳：IgG、IgM、 κ 轻链阳性。骨髓细胞学检查：浆细胞比例升高，成熟浆细胞占 6.0%，形态正常，全片偶见成团浆细胞。骨髓流式细胞学检查：未见 CD5 低表达的异常细胞；B 淋巴细胞相关抗原 CD19、CD20、CD10、CD22、CD23 未见表达；但 T 淋巴细胞相关抗原 CD5 占淋巴细胞的 83.3%；浆细胞相关抗原 CD38、CD138 不表达。骨髓活体组织检查：骨髓造血组织增生异常活跃，容量占小梁间隙的 80.0%~90.0%；浆细胞及淋巴样浆细胞增生异常活跃，呈广泛弥漫增生，细胞分化较好，浆量较丰富，核偏位，核仁隐匿，易见双核，小淋巴细胞散在及小簇可见；髓系细胞受抑制，粒、红、巨 3 系细胞少见；脂肪减少，血管增多，局部血窦扩张，区域性可见少量纤维化。免疫组织化学检查：CD20(+) 广泛，CD38(+) 广泛，CD138(+) 广泛， κ 轻链阳性， λ 轻链阴性，CD10(-)，Ki67 少许阳性，Bcl-6(-)，Mum-1(-)，结合形态及免疫组织化学检查结果考虑 LPL/WM，见图 1~3。骨髓 B 细胞淋巴瘤突变基因荧光原位杂交筛查：Bcl-6 基因断裂重组阴性，骨髓 MYD88(L265P) 突变基因检测阳性，染色体核型为正常核型。本院会诊外院病理切片免疫组织化学检查结果：CD20(+)、CD10(-)、Bcl-6(-)、Mum-1(+)、CD38(-)、Ki67(80.0%+)、CD3(+)、CD5(+)、CD21(+)，符合 DLBCL 非生发中心 (non-GCB) 亚型。再次请北京友谊医院病理科会诊病理切片免疫组织化学检查结果，诊断结果与上述结果一致。彩超检查：双侧颌下、颈部、腋窝淋巴结肿大，肝、脾不大。胸部 CT 检查：双肺内多发结节状影，大部分

位于胸膜下及小叶间隙,考虑淋巴瘤肺浸润;双肺间质纤维化、肺气肿、多发肺大疱;纵隔内多发肿大淋巴结;双侧胸腔积液,左侧为著,左肺下叶轻度膨胀不全;双侧胸膜增厚、黏连。全身骨显像检查:双侧腕关节、膝关节处病变,多考虑为良性病变。根据临床表现及相关实验室检查明确诊断:(1)NHL 弥漫大 B 细胞型 IV 期 B 组 GCB(-);(2)LPL/WM 伴双克隆 IgM 及 IgG 共存。确诊后家属因经济原因不考虑采用利妥昔单抗+硼替佐米治疗,先后给予环磷酰胺+多柔比星+长春新碱+泼尼松(CHOP)方案 3 个疗程,环磷酰胺+长春新碱+泼尼松(COP)方案 1 个疗程。第 1 疗程 CHOP 方案化疗期间合并脓毒血症伴大肠埃希菌感染,经抗感染治疗后好转。化疗后颈部肿物及双侧扁桃体进行性回缩,复查胸部 CT 检查结果提示,双肺内多发结节状影及纵隔内的肿大淋巴结较治疗前缩小,双侧胸腔积液较治疗前明显好转。第 2 疗程 CHOP 方案化疗后出现进行性乏力。复查血常规:WBC $4.18 \times 10^9/L$,NEU $1.27 \times 10^9/L$,Hb 32.0 g/L,PLT $2.40 \times 10^{11}/L$,直接抗人球蛋白试验阳性。考虑继发自身免疫性溶血性贫血,口服强的松片治疗,Hb 水平逐渐恢复。第 3 疗程 CHOP 方案化疗后继发肺部真菌感染,采用伏立康唑治疗后好转。基于患者一般状况差,不能耐受高强度化疗,给予 COP 方案化疗 1 疗程。后出现进行性乏力、消瘦伴恶心、呕吐。复查血常规:WBC $3.32 \times 10^9/L$,NEU $6.50 \times 10^8/L$,Hb 61.0 g/L,PLT $1.83 \times 10^{11}/L$ 。生物化学检查: β_2 微球蛋白 5.86 mg/L、清蛋白 21.70 g/L、球蛋白 66.00 g/L、乳酸脱氢酶 184 IU/L、钙 1.9 mmol/L、钠 120.0 mmol/L。免疫全项:IgG 4 680 mg/dL,IgM 2 370 mg/dL。浅表淋巴结超声检查:双侧颌下、颈部、腋窝、腹股沟淋巴结可见。腹部 B 超检查:肝、脾不大,腹腔未探及积液及异常包块。胸部 CT 检查:双肺多发结节状影较 COP 方案化疗 1 疗程前增大,双侧胸腔积液,纵隔内多发淋巴结肿大并趋于钙化。头颅核磁共振成像检查:右侧额叶有异常信号灶,考虑白质脱髓鞘改变,脑萎缩。期间由于患者病情一度缓解后持续进展,建议更换二线化疗方案治疗。家属不同意继续治疗自行出院。出院随访 1 个月死亡。该患者从发病到死亡仅存活 10 个月。

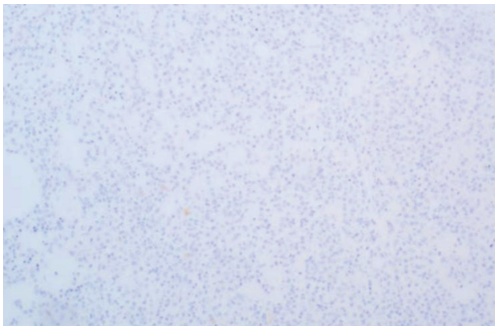


图 1 弥漫增生的浆细胞/淋巴样浆细胞(×200)

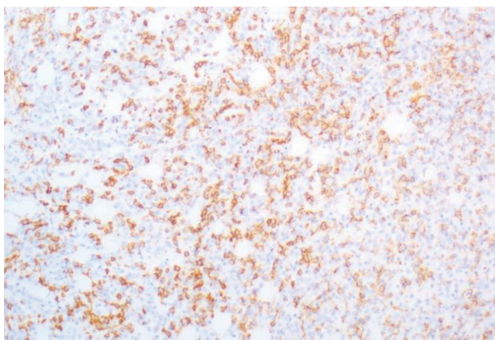


图 2 免疫组织化学 CD20(+)广泛的浆细胞/淋巴样浆细胞(×200)

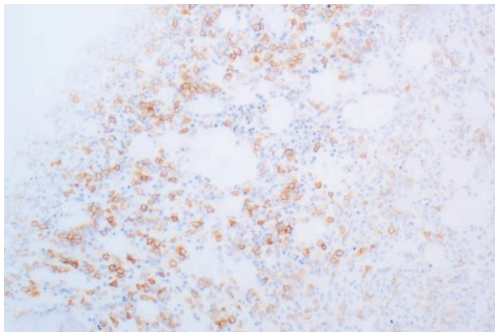


图 3 免疫组织化学 CD138(+)广泛的浆细胞/淋巴样浆细胞(×200)

2 文献复习

以“弥漫大 B 细胞淋巴瘤”“免疫球蛋白”“单克隆”“IgM”“IgG”“淋巴浆细胞淋巴瘤”“华氏巨球蛋白血症”“diffuse large B-cell lymphoma”“immune globulin”“monoclonal”“Lymphoplasmacytic lymphoma”“Waldenström macroglobulinemia”为检索词,对中国知网数据库、万方知识服务平台及 PubMed 数据库中 2017 年 1 月至 2023 年 6 月发表的文献进行检索。经过阅读文献题目与摘要,筛选出 7 篇文献^[7-13],阅读文献全文筛出 11 例双克隆免疫球蛋白共存 LPL/WM 患者,见表 1。尚未检索到 DLBCL 和 LPL/WM 伴双克隆 IgM 及 IgG 共存患者的病例报道。

表 1 文献报道的双克隆免疫球蛋白共存 LPL/WM 患者的临床资料(n=11)

作者	性别	年龄(岁)	确诊时免疫球蛋白种类	发表年份
何靖等 ^[7]	男	66	IgG+IgM	2019
郑力等 ^[8]	男	86	IgA+IgM	2019
蒋菁菁等 ^[9]	女	58	IgA+IgM	2020
支勇金等 ^[10]	男	72	IgG+IgA	2020
黄秀娟等 ^[11]	男	65	IgG+IgM	2021
柯善栋等 ^[12]	女	74	IgG+IgA	2022
黄燕娜等 ^[13]	男	80	IgG+IgM	2023
	女	77	IgG+IgM	
	男	70	IgG+IgM	
	男	73	IgMκ+IgMλ	
	男	45	IgG+IgM	

3 讨 论

本例患者 DLBCL 合并 LPL/WM 伴双克隆 IgM 及 IgG 共表达,两种疾病共存,对于两种疾病系克隆同源演变或是两种克隆共存的结果,值得深究与探讨。LPL/WM 属于惰性成熟 B 细胞淋巴瘤,极少数情况下,约 10.0% 的 LPL/WM 患者可以通过克隆演变转化为高级别淋巴瘤,其中以 DLBCL 最为常见,但是也可能发生与克隆演变无关的 DLBCL^[14]。国外学者在 13 例发展为 DLBCL 的 LPL/WM 患者中,利用免疫球蛋白基因重排高通量测序技术,研究了 LPL/WM 和 DLBCL 的克隆关系,其中有 2 例 LPL/WM 患者存在不止 1 个克隆的 B 淋巴细胞群,大多数 DLBCL 与 LPL/WM 中的显性克隆相关,另外有 3 例患者中 DLBCL 与 LPL/WM 主要克隆 B 淋巴细胞群无克隆相关性,其中 2 例为 LPL/WM 新发展 DLBCL 的患者^[15]。上述克隆关系提示 LPL/WM 向 DLBCL 转化是通过不同的克隆进化模式发生的。该项研究还通过检测转化过程中的突变基因发现,导致 DLBCL 发生的转化过程可能不仅涉及关键驱动突变基因(如 MYD88L265P)的保存,还可能包括其他驱动 DLBCL 发生的基因突变(如 BTG1、BTG2、CARD11 和 PIM1)的获得^[15]。我国学者通过免疫球蛋白重链可变区(IGHV)测序,证实了 1 例 WM 患者伊布替尼治疗期间向 DLBCL 的转化系克隆同源转化^[16]。但其转化机制目前仍不明确。LPL/WM 伴双克隆免疫球蛋白共存的临床病例罕见,至于这两种免疫球蛋白的产生是由 2 类或同类细胞分泌,学者尚未达成共识。有学者证实 LPL/WM 中 2 个相关克隆系克隆同源进化而来^[17],而双克隆 B 细胞肿瘤演变为双克隆 LPL/WM 的概率仅有 3.0%~4.0%^[18-19]。另有学者认为两种单克隆免疫球蛋白共存是由两种非同源 B 祖细胞分泌所致^[20]。遗憾的是笔者未对本例患者进行 IGHV 测序,未证实上述两种疾病共存的克隆关系。WM 向 DLBCL 克隆演变转化后均伴有 IgM 水平进行性下降,甚至清蛋白电泳及免疫固定电泳转阴,该患者确诊后经 CHOP 方案化疗 2 个疗程后 IgM 水平明显下降,此后治疗期间 IgM 水平趋于稳定,因此笔者认为该患者伴两种克隆免疫球蛋白共存的可能性更大。

DLBCL 是最常见的侵袭性淋巴瘤,其在临床表现、细胞起源、分子遗传学特征及预后等方面均呈现明显异质性,对组织病理切片进行 CD20、CD3、CD5、CD10、CD45、Bcl-2、Bcl-6、Ki-67、Mum-1 等细胞免疫组织化学分析可以明确诊断。依据基因表达模式可将 DLBCL 分为 GCB B 细胞淋巴瘤、活化 B 细胞淋巴瘤和第 3 型 DLBCL^[21]。通过联合检测 CD10、Bcl-6 和 Mum-1 可将 DLBCL 分为 GCB 亚型和 non-GCB 亚型。上述基于细胞起源的分型不能很好地解释 DLBCL 患者临床表现及预后的异质性。随着二代测

序技术的进展及对 DLBCL 认识的不断深入,基于遗传变异的基因亚型分型不仅能更好地解释 DLBCL 患者的异质性,还可预见性地制订强化疗方案或针对性地选择伊布替尼、硼替佐米、来那度胺等药物治疗,从而改善患者预后^[22-23]。LPL/WM 是一种发病率较低的惰性 NHL,诊断包括:(1)由小 B 淋巴细胞、浆细胞样淋巴细胞和浆细胞组成^[24];(2)通常侵犯骨髓,也可侵犯淋巴结和脾脏^[24];(3)不符合其他可能伴浆细胞分化的小 B 细胞淋巴瘤诊断标准^[24]。LPL 浸润骨髓同时分泌单克隆性 IgM 为 WM^[4]。WM 的诊断包括:(1)血清中检测到单克隆性的 IgM^[4]。(2)骨髓中浆细胞样或浆细胞分化的小淋巴细胞呈小梁间隙侵犯^[4]。(3)免疫表型为 CD19(+),CD20(+),IgM(+),CD22(+),CD25(+),CD27(+),FMC7(+),CD5(+/-),CD10(-),CD23(-),CD103(-),10.0%~20.0% 的患者可部分表达 CD5、CD10 或 CD23,此时不能仅凭免疫表型排除 WM^[4]。(4)除此之外排除其他已知类型的淋巴瘤^[4]。(5)MYD88(L265P)基因突变,其在 WM 中的表达率 > 90.0%^[25]。根据上述诊断标准,本例患者明确诊断:(1)NHL 弥漫大 B 细胞型 IV 期 B 组 GCB(-);(2) LPL/WM 伴双克隆 IgM 及 IgG 共存。

LPL/WM 转化为 DLBCL 的预后差,转化后中位生存期约为 2 年^[26],因此推荐采用高强度化疗方案治疗,一线推荐化疗方案为 R-CHOP 和利妥昔单抗+剂量调整的依托泊苷、泼尼松、长春新碱、环磷酰胺、阿霉素方案。有文献报道接受 R-CHOP 方案治疗的中位长期无病生存率和总生存时间分别为 9 个月和 16 个月^[27]。另有文献报道,接受上述方案的完全缓解率为 71.0%,中位总生存时间为 32 个月^[28]。LPL/WM 的自然病程为 5~10 年,无症状患者无需治疗,单纯血清 IgM 水平升高并不是启动治疗的指征,仅当出现临床症状或器官损伤时才启动治疗,治疗的目标是缓解症状、降低器官损害风险^[4]。非 IgM 型 LPL/WM 的诊治参照 IgM 型 LPL/WM 的治疗方案进行。利妥昔单抗联合化疗药物是治疗 LPL/WM 患者的首选,包括苯达莫司汀、硼替佐米、地塞米松、环磷酰胺、克拉屈滨、氟达拉滨、伊布替尼等药物单用或联合用药,自体造血干细胞移植是重要的挽救治疗方法^[4]。对于双克隆免疫球蛋白共存的 LPL/WM 因发病率极低,目前尚无统一的治疗方案,因此参照上述方案治疗。本例患者确诊后家属因经济原因不考虑利妥昔单抗或硼替佐米治疗,经 CHOP 方案、COP 方案治疗后病情短暂缓解后因病情进展、全身状况差,家属拒绝继续治疗,存活 10 个月后死亡。上述方案联合利妥昔单抗、硼替佐米或新型靶向药物可能改善患者预后。该类患者临床罕见,发病机制尚不明确,缺乏治疗经验,临床工作中还有待更多病例资料就其发病机制及诊治方案做进一步探讨。

参考文献

- [1] SUZUKI R. Diffuse large B-Cell lymphoma in 2016[J]. J Clin Exp Hematop, 2016, 56(2): 69-70.
- [2] LI S Y, YOUNG K H, MEDEIROS L J. Diffuse large B-cell lymphoma[J]. Pathology, 2018, 50(1): 74-87.
- [3] 许彭鹏, 赵维莅. 中国临床肿瘤学会淋巴瘤诊疗指南解读之弥漫性大 B 细胞淋巴瘤的规范治疗[J]. 华西医学, 2019, 34(4): 351-354.
- [4] 熊文婕, 易树华, 邱录贵. 淋巴浆细胞淋巴瘤/华氏巨球蛋白血症诊断与治疗中国指南(2022 年版)解读[J]. 中华血液学杂志, 2022, 43(12): 986-991.
- [5] KAPOOR P, ANSELL S M, FONSECA R, et al. Diagnosis and management of Waldenström macroglobulinemia: mayo stratification of macroglobulinemia and risk-adapted therapy (mSMART) guidelines 2016[J]. JAMA Oncol, 2017, 3(9): 1257-1265.
- [6] ABEYKOON J P, YANAMANDRA U, KAPOOR P. New developments in the management of Waldenström macroglobulinemia[J]. Cancer Manag Res, 2017, 9: 73-83.
- [7] 何靖, 胡莉文, 古学奎, 等. 单克隆 IgM 及 IgG 共存的淋巴浆细胞淋巴瘤 1 例并文献复习[J]. 临床血液学杂志, 2019, 32(3): 219-221.
- [8] 郑力, 郭振兴. IgA 和 IgM 双克隆型淋巴浆细胞淋巴瘤 1 例报道[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(24): 3070-3072.
- [9] 蒋菁菁, 祁光玉, 周美玲, 等. 伴双克隆 M 蛋白的淋巴浆细胞淋巴瘤一例并文献复习[J]. 白血病. 淋巴瘤, 2020, 29(5): 291-294.
- [10] 支勇金, 曾文前, 李勤. IgG 和 IgA 双克隆型淋巴浆细胞淋巴瘤一例[J]. 中华血液学杂志, 2020, 41(10): 871-871.
- [11] 黄秀娟, 李高, 魏小芳, 等. 多克隆淋巴浆细胞淋巴瘤 1 例报告并文献复习[J]. 实用癌症杂志, 2021, 36(9): 1564-1565.
- [12] 柯善栋, 陈世明, 肖毅, 等. IgG 和 IgA 双克隆型淋巴浆细胞淋巴瘤 1 例并文献复习[J]. 白血病. 淋巴瘤, 2022, 31(11): 686-689.
- [13] 黄燕姗, 于颖, 熊文婕, 等. 双克隆淋巴浆细胞淋巴瘤 5 例报道并文献复习[J]. 中国肿瘤临床, 2023, 50(12): 601-605.
- [14] BOIZA-SÁNCHEZ M, MANSO R, BALAGUÉ O, et al. Lymphoplasmacytic lymphoma associated with diffuse large B-cell lymphoma: progression or divergent evolution[J]. PLoS One, 2020, 15(11): e0241634.
- [15] BERENDSEN M R, VAN BLADEL D A G, HESLIUS E, et al. Clonal relationship and mutation analysis in lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenström macroglobulinemia associated with diffuse large b-cell lymphoma[J]. Hemasphere, 2023, 7(11): e976.
- [16] 夏奕, 朱华渊, 王莉, 等. 伊布替尼治疗过程中华氏巨球蛋白血症向弥漫大 B 细胞淋巴瘤克隆源性转化一例报告并文献复习[J]. 中华血液学杂志, 2020, 41(9): 770-772.
- [17] GERTZ M A. Waldenström macroglobulinemia: 2019 update on diagnosis, risk stratification, and management[J]. Am J Hematol, 2019, 94(2): 266-276.
- [18] MULLIKIN T C, RAJKUMAR S V, DISPENZIERI A, et al. Clinical characteristics and outcomes in biclonal gammopathies[J]. Am J Hematol, 2016, 91(5): 473-475.
- [19] CARCÍA-CARCÍA P, ENCISO-ALVAREZ K, DIAZ-ESPADA F, et al. Biclinal gammopathies: retrospective study of 47 patients[J]. Rev Clin Esp (Barc), 2015, 215(1): 18-24.
- [20] CARULLI G, CIANCIA E M, AZZARÀ A, et al. Simultaneous presentation of Waldenström macroglobulinemia and multiple myeloma: multidisciplinary diagnosis, treatment and 30-month follow-up[J]. J Clin Exp Hematop, 2013, 53(1): 29-36.
- [21] 李喆, 岑洪. 弥漫大 B 细胞淋巴瘤分型研究进展[J]. 中国癌症防治杂志, 2021, 13(6): 672-676.
- [22] SCHMITZ R, WRIGHT G W, HUANG D W, et al. Genetics and pathogenesis of diffuse large B-Cell lymphoma[J]. N Engl J Med, 2018, 378(15): 1396-1407.
- [23] CHAPUY B, STEWART C, DUNFORD A J, et al. Molecular subtypes of diffuse large B cell lymphoma are associated with distinct pathogenic mechanisms and outcomes[J]. Nat Med, 2018, 24(5): 679-690.
- [24] SWERDLOW S H, CAMPO E, PILERI S A, et al. The 2016 revision of the world health organization classification of lymphoid neoplasms[J]. Blood, 2016, 127(20): 2375-2390.
- [25] TREON S P, XU L, GUERRERA M L, et al. Genomic landscape of Waldenström macroglobulinemia and its impact on treatment strategies[J]. J Clin Oncol, 2020, 38(11): 1198-1208.
- [26] JIMÉNEZ C, ALONSO-LVAREZ S, ALCOCEBA M, et al. From Waldenström's macroglobulinemia to aggressive diffuse large b-cell lymphoma: a whole-exome analysis of abnormalities leading to transformation[J]. Blood Cancer J, 2017, 7(8): 72.
- [27] DUROT E, TOMOWIAK C, MICHALLET A S, et al. Transformed Waldenström macroglobulinaemia: clinical presentation and outcome: a multi-institutional retrospective study of 77 cases from the French innovative leukemia organization (FILO) [J]. Br J Haematol, 2017, 179(3): 439-48.
- [28] CASTILLO J J, GUSTINE J, MEID K, et al. Histological transformation to diffuse large B-cell lymphoma in patients with Waldenström macroglobulinemia[J]. Am J Hematol, 2016, 91(10): 1032-1035.

(收稿日期: 2023-12-16 修回日期: 2024-02-08)