

A limfoplazmocitás limfóma/Waldenström-makroglobulinémia patológiája és genetikája

TIMÁR BOTOND

Semmelweis Egyetem, I. Sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, Budapest

Levezézési cím:

Dr. Timár Botond, Semmelweis Egyetem, I. Sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, tel.: +36-20-8250255, e-mail: timar.botond@med.semmelweis-univ.hu

Közlésre érkezett:

2016. október 14.

Elfogadva:

2016. november 28.

A limfoplazmocitás limfóma a mérsékelt malignitású kis B-sejtes limfómák közé tartozó, viszonylag ritka kórkép, amelyet limfociták, plazmocitoid jellegű limfoid sejtek és plazmasejtek együttes jelenlétével lehet jellemezni. A leggyakrabban megfigyelhető csontvelő-érintettség mellett extranodális megjelenésű is lehet. A Waldenström-makroglobulinémia olyan limfoplazmocitás limfóma, ahol a csontvelő infiltrációja mellett a szérumban IgM paraprotein mutatható ki. Diagnosztikai szempontból a többi, plazmasejt irányú differenciációt mutató limfómától kell elkülöníteni, amely néha nehéz feladatnak bizonyul, ugyanakkor a közelmúltban leírt MYD88-mutáció az esetek több mint 90%-ában jelen van és segít a helyes diagnózis felállításában. Az alábbi rövid közleményben az entitás patológiai jellemzőinek összefoglalása mellett a viszonylag frissen leírt genetikai eltérésekről, azok jelentőségéről, prognosztikai és terápiás szerepéről lesz szó. *Magy Onkol* 61:6–11, 2017

Kulcsszavak: limfoplazmocitás limfóma, Waldenström, patológia, MYD88

Lymphoplasmacytic lymphoma is a rare low-grade B-cell lymphoma, which is composed of a mixture of small lymphocytes, plasmacytoid cells and plasma cells that typically infiltrate the bone marrow, but lymph nodes and rarely other organs can be involved as well. Waldenström macroglobulinaemia is a lymphoplasmacytic lymphoma with typical bone marrow involvement and is associated with detectable IgM paraproteins. The diagnosis of lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenström macroglobulinaemia (LPL/WM) can be challenging, due to similarities to other small B-cell lymphomas with plasmacytic differentiation and/or with IgM paraproteins. The recently discovered MYD88 mutation may help in the diagnosis, as it is present in over 90% of LPL/WMs. This short review covers the pathology of LPL/WM and offers some insight into the new molecular findings that may help in the diagnostic procedure and in the new therapeutic choices.

*Timár B. The pathology and genetic background of lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenström macroglobulinaemia. *Magy Onkol* 61:6–11, 2017*

Keywords: lymphoplasmacytic lymphoma, Waldenström, genetic background, MYD88, pathology

BEVEZETÉS

A limfoplazmocitás limfóma (LPL) a jelenleg használatos, még érvényben lévő 2008-as WHO-könyv 4. kiadása (World Health Organization, Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues) szerint olyan limfocitákból, plazmocitoid limfocitákból és plazmasejtekből álló, mérsékelt malignitású kis B-sejtes limfóma, amely nem elégíti ki a többi plazmasejt irányú differenciációt mutató limfóma kritériumait, és amely elsősorban a csontvelőt érinti, de a nyirokcsomók, lép és ritkábban egyéb szervek is érintettek lehetnek [1, 2]. A Waldenström-makroglobulinémia (WM) a limfoplazmocitás limfóma olyan megjelenési formája, ahol a csontvelő infiltrációja mellett a szérumban IgM típusú monoklonális paraprotein mutatható ki [1. táblázat]. Bár a limfoplazmocitás limfómák túlnyomó része Waldenström-makroglobulinémia, vannak esetek, amelyekben a csontvelői limfoplazmocitás infiltrátum mellett megjelenő M-komponens IgG vagy IgA típusú, illetve az LPL ritkán primeren nodális megjelenésű is lehet, ilyenkor a WM diagnózis egyik esetben sem alkalmazható. Az LPL-hez ugyanakkor a monoklonális paraprotein jelenléte nem szükséges. A diagnózist segítheti a közelmúltban leírt MYD88 L265P mutáció, amely a WM/LPL esetek legalább 90%-ában kimutatható [3, 4].

A LPL/WM ritka limfóma, amely a non-Hodgkin-limfómák kb. 2%-át teszi ki. A betegek medián életkora a diagnózis idején 73 év, férfi túlsúllyal [5]. A klinikai megjelenésért a csontvelő-infiltráció mellett az extramedulláris (nyirokcsomó, lép, máj) érintettség és az emelkedett IgM-szint felelős, ami pancitopéniához, organomegáliához és hiperviszkozitással járó tünetekhez vezethet. Ritkábban neurológiai tüneteket okozó központi idegrendszeri infiltráció (Bing-Neel-szindróma) is előfordul. Ugyanakkor a legtöbb beteg a diagnózis idején

1. TÁBLÁZAT. WM diagnosztikai kritériumok

Konszenzusklasszifikáció	
IgM-MGUS	IgM fehérje van, de nincs LPL-sejt a csontvelőben
Aszimptomatikus WM	Bármekkora mennyiségű IgM és csontvelői LPL-sejt, de kezelést igénylő tünetek nincsenek
Szimptomás WM	Bármekkora mennyiségű IgM és csontvelői LPL-sejt, betegség tüneteivel vagy szervi károsodással (hiperviszkozitás, anémia, B-tünetek, limfadenomegália, neuropátia, amiloidózis)
Eredeti klasszifikáció	
IgM-MGUS	IgM <3 g/dl, vagy LPL-sejt <10% a csontvelőben, de nincs tünet és szervi károsodás
Smoldering WM	IgM ≥3 g/dl, vagy LPL-sejt ≥10% a csontvelőben, de nincs tünet és szervi károsodás
Szimptomás WM	Bármekkora mennyiségű IgM és LPL-sejt, betegségi tünettől vagy szervi károsodással (hiperviszkozitás, anémia, B-tünetek, limfadenomegália, neuropátia, amiloidózis)

2. TÁBLÁZAT. Nemzetközi prognosztikai stagingrendszer (ISS-WM)

Szignifikánsan rosszabb prognózissal járó rizikófaktorok		
előrehaladott életkor (>65 év)		
magas B2-mikroglobulin-szint (>3 mg/l)		
anémia (Hb ≤11,5 g/dl)		
trombocitopénia (≤100 G/l)		
szérum-IgM (>7 g/dl)		
organomegália		
Faktorok		5 éves túlélés
Alacsony rizikó	0 vagy 1 rizikófaktor és életkor >65 év	87%
Közepes rizikó	2 rizikófaktor vagy csak életkor >65 év	68%
Magas rizikó	Több mint 2 rizikófaktor	36%

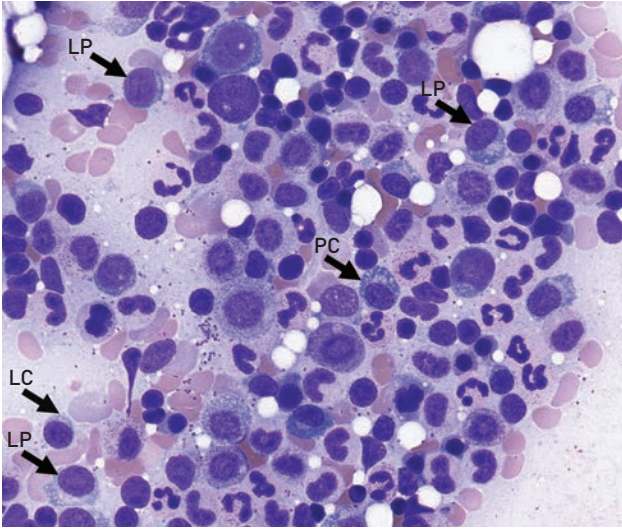
tünetmentes, vagy anémiával jelentkeznek. A hiperviszkozitás okozta tünetek kezdetben ritkák. A klinikai lefolyás a betegek többségénél indolens, lassú progresszióval. Az átlagos túlélés 5–10 év közé tehető [6]. Az LPL/WM esetén felállított prognosztikai csoportokat (International Prognostic Scoring System/WM, IPSS-WM) az életkor, a B2-mikroglobulin-szint, citopéniák, organomegália és a monoklonális protein szintje határozza meg [2. táblázat] [6].

AZ LPL/WM PATOLÓGIÁJA

Morfológiai jellemzők

A perifériás vérben előfordulhat limfocitózis (leukémiás vérképpel járó forma), de az abszolút limfocitaszám ezekben az esetekben sem túl magas. A periférián keringő limfoid sejtek általában kis, kerekded, érett limfociták, amelyek mellett plazmocitoid limfoid sejtek is megjelennek, amelyek kromatinja rögös, limfocitaszerű, de citoplazmája szélesebb, excentrikus és bazofil, hasonlóan a plazmasejtekéhez.

A csontvelőkenetekben viszont gyakran látható limfocitózis, amely kis érett, kerek limfocitákból, a fent említett plazmocitoid morfológiájú sejtekből és plazmasejtekből áll [1. ábra]. A csontbiopsziás (csonthenger) mintában többféle infiltrációs mintázat is megfigyelhető, melyek leggyakrabban intersticiális és noduláris jellegűek, de ritkábban tisztán paratrabeuláris vagy diffúz mintázatúak is lehetnek [1, 7, 8]. Megemlítendő, hogy a paratrabeuláris mintázat nem a folliculáris limfómában (FL) megszokott széles, a csonttrabeula mentén terjedő lineáris infiltrátum. A limfoid aggregátumok túlnyomórészt kis limfocitákból állnak, változó számú limfoplazmocitoid sejttel és plazmasejttel vegyülve [2. ábra]. Az infiltrátumban előfordulnak pszeudonukleáris és citoplazmatikus immunoglobulint tartalmazó plazmasejtek, Dutcher-testek, illetve Russel-testek, amik a plazmasejt irányú differenciációt jelzik. Gyakran megfigyelhető az agg-



1. ÁBRA. Limfoplazmocitás limfóma sejtjeinek morfológiai spektruma; LPL-es infiltrátumot mutató csontvelői morfológia. A May-Grünwald-Giemsa festéssel jól elkülönülnek a kis, érett magvú limfociták (LC nyíl), a plazmasejt irányú differenciációt mutató limfoplazmocitoid sejtek (LP nyíl) és a plazmasejtek (PC nyíl)

regátumokhoz asszociált emelkedett számú hízósejt, ami nem specifikus eltérés (9).

A nyirokcsomó-érintettség alapvetően két fő típusra bontható. A klasszikus forma egy nehezebben észrevehető, enyhe parakortikális expanzió formájában jelentkezik, ahol elsősorban kis limfociták láthatók változó számú plazmasejttel, gyakran Dutcher-testekkel keveredve. A limfoid sejtek többsége kis limfocita, amelyek közé csak ritkán és kevés monocitoid, centrocitoid sejt vegyül, szintén nagyon kevés nagy sejttel, centroblaszttal. Ez a mintázat ritkán torzíja a nyirokcsomó nodális alapszerkezetét, a szinuszok is gyakran megtartottak (1). A nodális LPL ritkán folliculáris hiperpláziával is asszociált lehet. A fentiek mellett architekturális eltéréseket okozó diffúz, vagy sejthetően noduláris infiltrációs mintázat is ismert, ahol az infiltrátum a fentiekhez hasonlóan vegyes. A legújabb, *MYD88*-mutáció vizsgálatával is kiegészített esetek között azonban olyan nyirokcsomó-eltéréseket mutató, a fenti két csoportba nem sorolható esetekre is fény derült, amelyek morfológiai szempontból sokkal inkább nodális marginális zóna limfómára karakterisztikusak, de egyéb jellemzőiben (IgM paraprotein, csontvelő-érintettség) megfelelnek igazi LPL-nek (10).

Immunfenotípus

Az LPL limfociták komponensén a pan-B-sejtes markerek többsége, így a CD19, CD20, CD22, CD79a és a PAX5 is jelen van, és a felszínen monoklonális immunglobulin könnyűláncot expresszál. A plazmasejtes komponensen a monoklonális citoplazmatikus könnyűlánc mellett plazmasejt irányú differenciációt jelző markerek is azonosíthatók, így a MUM1 és a CD138, bár ez utóbbi változó mértékben.

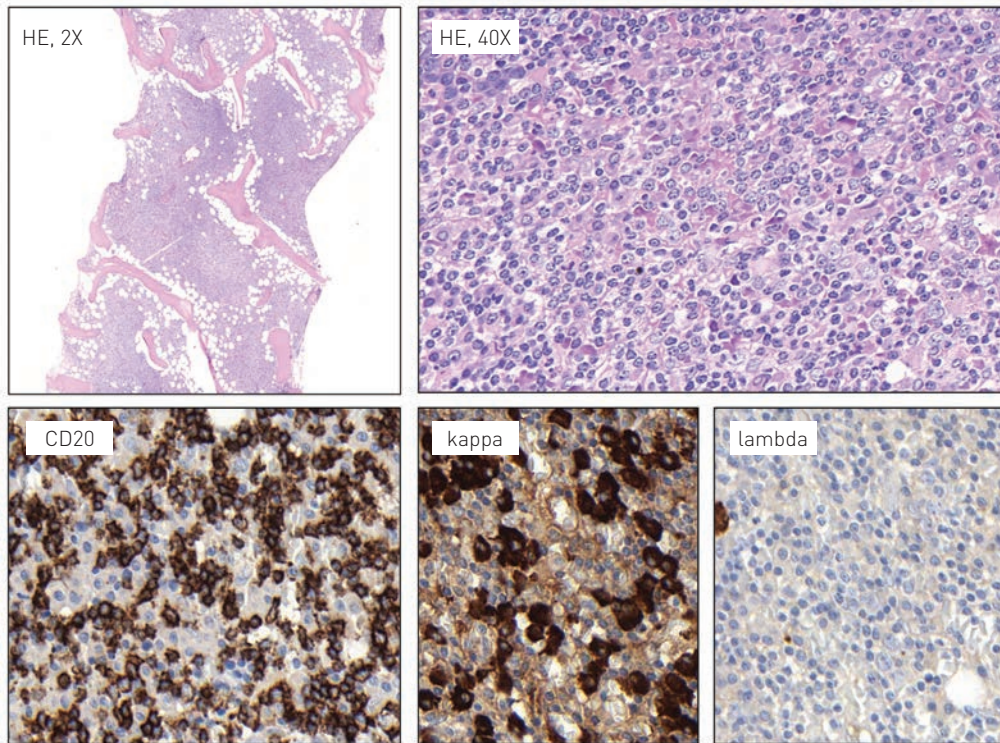
A mielóma neoplasztikus plazmasejtjeivel ellentétben az LPL plazmasejtjei általában megtartják CD19-expressziójukat és CD56-negatívak. A neoplasztikus sejteken a CD25 és CD38 gyakran kimutatható, de általában CD5-, CD10-, CD23- és CD103-negatívak (1). Ritkán előfordulnak CD5-, ill. CD10-, esetleg CD23-pozitív esetek is (11).

Differenciáldiagnosztika

Specifikus morfológiai, immunfenotípusbeli eltérések hiányában az LPL/WM diagnosztikája nem minden esetben könnyű, leggyakrabban kizárásos alapon történik. A differenciáldiagnosztikai listában elsősorban olyan mérsékelt malignitású, kis B-sejtes limfómák szerepelnek, mint a krónikus limfociták leukémia (CLL), köpenysejtes limfóma (MCL), FL, marginális zóna limfóma altípusok (MZL), amelyek csontvelői infiltrációjának jellege hasonlíthat LPL-hez, vagy olyan entitások, amelyek a WM-hez hasonlóan IgM paraproteint termelhetnek. Az újabb eredmények alapján az elkülönítést segíti a bevezetőben említett *MYD88* L265P mutáció, amely az esetek 90%-ában kimutatható, viszont ritkán (4%) egyéb mérsékelt malignitású B-sejtes limfómában és szplénikus marginális zóna limfómában (6%) is jelen lehet (12). Így a klinikai megjelenés és a morfológiai, fenotípusalapú elkülönítés továbbra is fontos szerepet kap.

A CLL, MCL és FL a morfológiai különbségeik mellett specifikusabb immunfenotípusuk és az utóbbi kettő esetén még jellegzetes genetikai eltéréseik alapján is viszonylag könnyen elkülöníthetők mind csontvelői infiltráció, mind nyirokcsomó-érintettség esetén. Az MZL-től az átfedést mutató, nem specifikus fenotípus miatt nehéz az elkülönítés, hiszen mindkettő CD5-negatív, CD10-negatív fenotípussal rendelkezik, és mindkét limfomatípusban vannak limfociták, plazmasejtek, és lehetnek limfoplazmocitoid sejtek is. A MALT-szövet-asszociált marginális zóna limfóma (MALT-limfóma) ritkán jár paraproteintermeléssel, az LPL/WM pedig ritkán érinti az extranodális, azon belül is a MALT-szöveteket. MALT-limfómában limfoepiteliális léziók és monocitoid morfológiájú B-sejtek jelenléte mutatható ki, ez LPL-re nem jellemző.

Az MZL altípusai közül a szplénikus marginális zóna limfómától (SMZL) való elkülönítés a legnehezebb, de ebben már gyakran a különböző klinikai prezentáció is segít. Az SMZL szplenomegáliával jár, és csak ritkán van nyirokcsomó-érintettség. Az SMZL-re jellemző szinuszoidális csontvelő-infiltrátum viszont LPL-ben ritka. Immunfenotípusban jelentősek az átfedések, de míg például a CD103 LPL-ben mindig negatív, az SMZL-ek 40%-ában kimutatható. Az elkülönítésében a *MYD88*-mutáció segíthet. Nodális MZL-ben változó mértékű csontvelő-infiltráció látható, és tipikusan limfadenopátiával, lokális vagy generalizált nyirokcsomó-megnagyobbodással jár, ahol az infiltráló sejtek kis limfocitákból, monocitoid B-sejtekből, kevés nagy B-sejtből állnak és típusos esetben marginális zóna mintázatot mutatnak. LPL-nél előfordulhat hasonló mintázat (lásd az LPL morfológiája bekezdést),



2. ÁBRA. Limfoplazmocitózis limfóma csontvelő-érintettsége a releváns immunhisztokémiai vizsgálatokkal. A H&E metszetekben jól látható a jelentős fokú limfoplazmocitoid infiltrátum, amely a velőúrrészleteket diffúzan kitölti. A limfoplazmocitoid sejtek (B-sejtek) a CD20 immunhisztokémiai reakcióval válnak jól láthatóvá, és látszik, hogy a plazmasejtes komponens nem jelölődik. Ezt a CD138 mellett (nincs ábra) könnyűlánc elleni antitestekkel lehet kimutatni, amelyek itt egyértelműen intracitoplazmatikus kappa könnyűláncot fejeznek ki

így ezekben az esetekben egyértelműen segítség lehet a *MYD88*-mutáció jelenléte (10).

A WM definíciója, amely szerint detektálható IgM protein mellett csontvelői limfoplazmocitózis érintettség van, átfedést mutat az IgM-MGUS definíciójával. IgM-MGUS esetén nem lehetnek WM-re jellemző tünetek. Fontos kiemelni, hogy az eredeti kritériumok alapján a WM-hez legalább 10%-os limfoplazmocitózis csontvelő-érintettség kell, amennyiben nincsenek betegséghez kapcsolódó tünetek. Ugyanakkor ezt a klasszifikációt nem mindenki vette át, így egy konszenzus-kritériumrendszer is létezik, amely szerint nincs minimum IgM-szint és minimum csontvelő-infiltrációs ráta, mert ha kezelést igénylő tünetek vannak, akkor mindenképpen LPL/WM a diagnózis (1. táblázat) (13–16). A *MYD88*-mutáció jelenléte nem dönti el a kérdést, mivel az az IgM-MGUS esetek 50%-ában is kimutatható. A mutációt hordozó betegeknel viszont jóval magasabb a WM/LPL-be való transzformáció rizikója (12, 17).

Az LPL-t a plazmasejtes mielómától is el kell különíteni, hiszen két teljesen különböző betegségről van szó, de mutathatnak átfedést klinikai viselkedésükben, laborparamétereikben (paraproteintermelés) és morfológiai megjelenésükben is. Litikus csontléziók gyakorlatilag csak mielóma esetén fordulnak elő. A mielómában nincs limfoplazmocitoid

komponens. Ugyanakkor az LPL is lehet plazmasejtdomináns, amikor csak minimális limfoplazmocitoid sejt van jelen. A *MYD88*-mutáció a két betegség közül csak az LPL/WM-ban mutatható ki, mielómában nincs, így diagnosztikai szerepe vitathatatlan.

Az LPL/WM GENETIKAI HÁTTERE

A 2008-as WHO-klasszifikáció megalkotásakor még nem állt rendelkezésre semmilyen specifikus marker limfoplazmocitózis limfómák esetén, de azóta teljesgenom-szekvenálás segítségével sikerült kimutatni egy olyan mutációt, amely az esetek 90%-ában jelen van. A mutáció a 3p22.2-es kromoszómán lévő *MYD88* gén szomatikus pontmutációja, amely a fehérje 265-ös aminosavának leucin-prolin cseréjéhez (L265P) vezet (4). A mutáció olyan monoklonális gammopátiák esetén is jelen van, amelyek IgM paraprotein termeléssel járnak (IgM MGUS), ami alapján feltételezhető, hogy a mutáció az LPL kialakulásának fontos, korai lépése lehet (12, 17, 18). A mutáció magas előfordulása miatt kimutatása a diagnosztikába is beépült, de a limfoplazmocitózis limfóma mellett jelen lehet más B-sejtes limfómáknál is, elsősorban diffúz nagy B-sejtes limfómák (DLBCL) egy csoportjában (3). A MyD88 a toll-like receptor (TLR) és az interleukin-1-receptor (IL-1R) jelátviteli utak adaptor molekulája, amely az aktivált receptorkomplexhez

kötődik, mint homodimer, és az IRAK4-gyel (IL-1R-asszociált kináz 4) kapcsolódik, így aktiválva az IRAK1 és IRAK2 kinázokat. Az IRAK1 aktivációja az I κ B foszforilációján keresztül az NF κ B aktivációjához vezet (19). Újabb tanulmányok alapján a MYD88 L265P a BTK (Bruton tirozinkináz) jelátviteli utat is aktiválja, amelyet BTK-inhibitorokkal gátolni lehet (20, 21).

További, viszonylag magas arányban (25-30%) előforduló szomatikus mutáció a CXCR4 gén nonszensz és „frameshift” mutációja (22). A leggyakoribb CXCR4 S338X mutáció az AKT, ERK és BTK folyamatos aktivitását okozza az SDF-1a (CXCL12) ligandumon keresztül. A CXCR4 mutációit más B-sejtes folyamatokban is kimutatták, így ritkán szplenikus marginális zóna limfómában, diffúz nagy B-sejtes limfómában, de például hajás sejtes leukémiában, mielóma multiplexben és krónikus limfocitás leukémiában nem fordul elő. Tekintettel arra, hogy a legtöbb CXCR4-mutáns esetben a MYD88 L265P mutáció is jelen van, a differenciáldiagnosztikai szerepe alacsony. Ugyanakkor a mutációnak prognosztikai és terápiás jelentősége is lehet. Egyes vizsgálatok alapján a CXCR4-mutált sejtek *in vitro* rezisztenciát mutatnak BTK-, foszfatidilinozitol-3-kináz- (PI3K) és mTOR- (mammalian target of rapamycin) inhibitorok ellen, de proteasómagátlok ellen nem (23). Ibrutinib (BTK-gátló) esetén a mutált CXCR4-et hordozó betegek alacsonyabb terápiás választ mutattak a vad típusú gént hordozó esetekhez képest. További, ritkábban előforduló mutáció még az ARID1A gén mutációja (17%), valamint a TP53, CD79B, KMT2D és MYBBP1A géneket érintő mutációk (7-7%) (24).

Az LPL-ek egy jelentős részében citogenetikai eltérések is lehetnek, amelyek közül a leggyakoribb, az esetek 40-60%-ában előforduló eltérés a 6-os kromoszóma hosszú karjának deléciója a 6q21-22 régióban. A deletált régióban előforduló egyik gén az ARID1B, melynek a p53 jelátviteli útban lehet szerepe. Kimutattak számbeli kromoszómaeltéréseket is, amelyek közül a 4-es kromoszóma triszómiája a leggyakoribb, mely az eddigi adatok alapján LPL-re specifikusnak tűnik. Előfordulhat még, bár jóval kisebb gyakorisággal, a 3-as, 5-ös, 12-es, ill. 18-as kromoszómák triszómiája és a 8-as, 16-os, 18-as, 22-es és Y kromoszómák vesztese (25). A korai tanulmányokban leírt t(9;14) IGH/PAX5 transzlokációt és LPL-lel való asszociációját a frissebb tanulmányok nem támasztották alá, aránylag ritka eltérésnek bizonyult (26).

Epigenetika

Többszintű genetikai vizsgálatok szükségesek ahhoz, hogy jobban megismerjük az LPL/WM patogenezisében, progressziójában szerepet játszó eltéréseket. Újabb mikroRNS- (miRNS) expressziós vizsgálatok LPL/WM esetén specifikus eltéréseket észleltek egészséges egyénekből származó, de hasonló karakterisztikájú (limfoplazmocitoid) sejtekhez képest. Az eredmények alapján a kóros sejtek az alábbi miRNS-ek fokozott expresszióját mutatták: miRNS-155, -206, -494, -363*, -184 és -524-3p, viszont a miRNS-9-nek csökkent volt az expressziója. Míg az emelkedett expressziót mutató miRNS-eknek elsősorban tumorszuppresszorok és sejtciklus-inhibitorok a célpontjai, addig a csökkent expressziót mutató miRNS-ek célpontjai között transzkripciósfaktorok és onkogének találhatóak. Ezek alapján a kimutatott miRNS-eknek elsősorban tumorszuppresszor-gátló és onkogénaktiváló szerepük van, amelyek a kóros sejtek növekedéséhez, progressziójához járulnak hozzá. A miRNS-155 limfoplazmocitás limfómában a CLL-hez és DLBCL-hez hasonlóan onko-miRNS-ként működik. A miRNS-206 célpontjai között hiszton-acetiltransferázok (HAT) is vannak, a miRNS-9* pedig feltehetően hiszton-deacetilázokat (HDAC) is befolyásolhat (27, 28).

ÖSSZEFOGLALÁS

A limfoplazmocitás limfóma egy ritka, mérsékelt malignitású limfóma, amely a csontvelőt, ritkábban a nyirokcsomókat és egyéb szerveket érinti. A legtöbb LPL Waldenström-makroglobulinémia, melyben a csontvelő limfoplazmocitoid infiltrációja mellett a szérumban IgM paraprotein mutatható ki. A diagnosztika gyakran nem könnyű, hiszen specifikus morfológiai és fenotipikus markerek hiányában egyéb limfómáktól kell elkülöníteni, amelyekkel morfológiailag és akár klinikailag is átfedésben lehetnek. Ugyanakkor az újabb vizsgálatok alapján az esetek 90%-ában kimutatható a MYD88 L265P mutáció, amely driver mutációként mind a betegség kialakulásában, progressziójában, mind pedig a diagnosztikában és a terápiás célpontok megválasztásában szerepet játszik. A további molekuláris vizsgálatok alapján újabb és újabb célpontok kerülnek felismerésre, amelyek előrelépést jelenthetnek a betegség kezelésében.

IRODALOM

1. Swerdlow S, Berger F, Pileri S, et al. Lymphoplasmacytic lymphoma. In: WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Ed. Swerdlow S, Campo E, Harris N. IARC, Lyon, 2008, pp. 194–195
2. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 127:2375–2390, 2016
3. 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* 140:387–394, 2013
4. Treon SP, Xu L, Yang G, et al. MYD88 L265P somatic mutation in Waldenström's macroglobulinemia. *New Engl J Med* 367:826–833, 2012
5. Wang H, Chen Y, Li F, et al. Temporal and geographic variations of Waldenström macroglobulinemia incidence: a large population-based study. *Cancer* 118:3793–3800, 2012
6. Morel P, Duhamel A, Gobbi P, et al. International prognostic scoring system for Waldenström macroglobulinemia. *Blood* 113:4163–4170, 2009
7. Arber DA, George TI. Bone marrow biopsy involvement by non-Hodgkin's lymphoma: frequency of lymphoma types patterns, blood involvement, and discordance with other sites in 450 specimens. *Am J Surg Pathol* 29:1549–1557, 2005
8. Sovani V, Harvey C, Haynes AP, et al. Bone marrow trephine biopsy involvement by lymphoma: review of histopathological features in 511 specimens and correlation with diagnostic biopsy, aspirate and peripheral blood findings. *J Clin Pathol* 67:389–395, 2014
9. Wilkins BS, Buchan SL, Webster J, et al. Tryptase-positive mast cells accompany lymphocytic as well as lymphoplasmacytic lymphoma infiltrates in bone marrow trephine biopsies. *Histopathology* 39:150–155, 2001
10. Hamadeh F, MacNamara SP, Aguilera NS, et al. MYD88 L265P mutation analysis helps define nodal lymphoplasmacytic lymphoma. *Mod Pathol* 28:564–574, 2015
11. Hunter ZR, Branagan AR, Manning R, et al. CD5, CD10, and CD23 expression in Waldenström's macroglobulinemia. *Clin Lymphoma* 5:246–249, 2005
12. Varettoni M, Arcaini L, Zibellini S, et al. Prevalence and clinical significance of the MYD88 (L265P) somatic mutation in Waldenström's macroglobulinemia and related lymphoid neoplasms. *Blood* 121:2522–2528, 2013
13. Ghobrial IM. Update on Waldenström's macroglobulinemia. *Clin Adv Hematol Oncol* 11:244–246, 2013
14. Ghobrial IM. Are you sure this is Waldenström macroglobulinemia? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012:586–594, 2012
15. Gertz MA. Waldenström macroglobulinemia: 2015 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 90:346–354, 2015
16. Treon SP. How I treat Waldenström macroglobulinemia. *Blood* 126:721–732, 2015
17. 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. *Leukemia* 28:1698–1704, 2014
18. Jimenez C, Sebastian E, Chillón MC, et al. MYD88 L265P is a marker highly characteristic of, but not restricted to, Waldenström's macroglobulinemia. *Leukemia* 27:1722–1728, 2013
19. Lin SC, Lo YC, Wu H. Helical assembly in the MyD88-IRAK4-IRAK2 complex in TLR/IL-1R signalling. *Nature* 465:885–890, 2010
20. 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. *Blood* 122:1222–1232, 2013
21. Rossi D. Role of MYD88 in lymphoplasmacytic lymphoma diagnosis and pathogenesis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2014:113–118, 2014
22. 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. *Blood* 123:2791–2796, 2014
23. 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* 123:4120–4131, 2014
24. 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. *Blood* 123:1637–1646, 2014
25. Terre C, Nguyen-Khac F, Barin C, et al. Trisomy 4, a new chromosomal abnormality in Waldenström's macroglobulinemia: a study of 39 cases. *Leukemia* 20:1634–1636, 2006
26. Schop RF, Kuehl WM, Van Wier SA, et al. Waldenström macroglobulinemia neoplastic cells lack immunoglobulin heavy chain locus translocations but have frequent 6q deletions. *Blood* 100:2996–3001, 2002
27. Sacco A, Fenotti A, Bazzana S, et al. Epigenomics in Waldenström's macroglobulinemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 29:156–160, 2016
28. Sacco A, Zhang Y, Maiso P, et al. microRNA aberrations in Waldenström macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 13:205–207, 2013

FELHÍVÁS

ESMO-tagság

Felhívjuk szíves figyelmét, hogy **érvényes MOT®-tagság** esetén az **ESMO** (European Society for Medical Oncology) éves tagsági díját Társaságunk megtéríti.

A kedvezmény igénybevételének módjáról, illetve további kedvezményekről megújult honlapunkon (www.oncology.hu) olvashat.



Dr. Mangel László
a MOT® elnöke

Dr. Ágoston Péter
a MOT® főtítkára

Dr. Vincze Borbála
a MOT® kincstárnoka

Magyar Onkológusok Társasága®

Budapest, 2017.01.24.