

Újdonságok a Waldenström-makroglobulinémia kezelésében

MUCSI ORSOLYA ANNA, NAGY ZSOLT

Semmelweis Egyetem, I. Sz. Belgyógyászati Klinika, Hematológia, Budapest

Levellezési cím:

Dr. Nagy Zsolt, Semmelweis Egyetem, I. Sz. Belgyógyászati
Klinika, 1083 Budapest, Korányi Sándor u. 2/A.
Tel.: 06-20/825-8660, nagy.zsolt@med.semmelweis-univ.hu

Közlésre érkezett:

2017. január 11.

Elfogadva:

2017. február 2.

A Waldenström-makroglobulinémia (WM) elsősorban az idős férfiak ritka daganatos megbetegedése, a hematológiai daganatok mindössze 2%-át képezi. A jelenleg inkurábilis betegség mellett a betegek átlagos túlélése csupán néhány év. A limfoproliferatív betegségek patomechanizmusával kapcsolatos ismereteink az elmúlt tíz évben dinamikusán gyarapodtak, amelyek számos változást hoztak elsősorban a kezelési lehetőségek terén. Az újabb kutatási eredmények számos téren bővítették a WM-mel kapcsolatos ismereteinket is. Az alábbiakban ezen újdonságok figyelembevételével tekintjük át a betegség patofiziológiáját, diagnózisát, a differenciáldiagnózist és a terápia lehetőségeit. *Magy Onkol* 61:12–20, 2017

Kulcsszavak: IgM MGUS, smoldering WM, WM, diagnosztika, kezelés

Waldenström's macroglobulinemia is a rare, low-grade non-Hodgkin lymphoma of B cell origin, most common in elderly male patients with a median age of 64 years at diagnosis. It accounts for approximately 2% of hematologic malignancies. The disease is incurable now with a median overall survival of 6.2 years. In the past decade growing evidence suggests the role of the complex signaling pathways and microenvironment as a potential target of the therapy in the lymphoproliferative disorders as well as Waldenström's macroglobulinemia. In this review we try to highlight the importance of these novel targets and their possible role in the therapeutic strategies. We further summarize our knowledge about the pathophysiology, diagnostics and therapeutics standards of the disease.

*Mucsi OA, Nagy Z. How can we treat Waldenström's macroglobulinemia? *Magy Onkol* 61:12–20, 2017*

Keywords: MGUS, smoldering WM, WM, diagnosis, treatment

BEVEZETÉS

A Waldenström-makroglobulinémia (WM) az indolens non-Hodgkin-limfómák csoportjába tartozó limfoplazmocitás limfóma, ahol a malignus, IgM immunglobulint szekretáló B-sejtek – limfociták, plazmacitoid limfociták, plazmasejtek – csontvelői, illetve extramedulláris szervi infiltrációja észlelhető (1). A betegség névadója a svéd belgyógyász, Jan Gosta Waldenström (1906–1996), aki 1944-ben két esetben számolt be nyirokcsomó-megnagyobbodás, vérszegénység, száj- és orrüregi vérzések, limfoid sejtes csontvelő-infiltráció, makroglobulinémia és emelkedett vérszkozitás együttes megjelenéséről, amely tünetcsoport már akkor egy új, önálló kórkép lehetőségként merült fel (2).

EPIDEMIOLOGIA, ETIOLÓGIA, PROGNÓZIS

A WM a hematológiai daganatos betegségek mintegy 2%-át képezi. Elsősorban az idős férfiak megbetegedése. Diagnóziskor az átlagéletkor 64 év. Az incidencia az USA-ban 3,4/1 millió/év férfiaknál, 1,7/1 millió/év nőknél, Európában 7,3/1 millió/év férfiaknál és 4,2/1 millió/év nőknél. A betegség magyarországi előfordulásáról nincsenek pontos adatok, de figyelembe véve az európai és az amerikai incidenciát, átlagban 30–50 új beteggel számolhatunk évente. Előfordulása az európai nagyrasszban gyakoribb (3, 4).

A kórkép etiológiája ismeretlen, de genetikai tényezők szerepére hívja fel a figyelmet, hogy gyakran figyelhető meg a betegség családi halmozódása, illetve a rokonok között, vagy a WM-ben szenvedő betegnél más hematológiai daganat és reaktív B-sejtes immunológiai kórkép (pl. Sjögren-szindróma, autoimmun hemolitikus anémia) előfordulása (5). Felmerült továbbá repetitív antigéningerek (pl. fertőzések) oki szerepe is. Egyre több adat sugallja például a krónikus hepatitis C infekcióval való kapcsolat lehetőségét (6).

A betegek várható átlagos túlélése 6,2 (5,8–6,5) év. Közel 10%-uk azonban még 15 év múlva is életben van. Részben összefüggésben a betegek átlagéletkorával, kb. 30%-uk az alapbetegségtől független kórok következtében hal meg. A diagnosztikában és a terápiában bekövetkező változásoknak köszönhetően az elmúlt 15 évben bizonyos régiókban (pl. USA, Svédország) a betegek várható élettartama nőtt (7).

PATOGENEZIS

A daganatos sejtek a nyirokcsomók csíracentrumában lévő B-sejtekből (valószínűleg IgM⁺ memória B-sejtekből) származnak, amelyeknél szomatikus hipermutációk következtében a terminális plazmasejtté való differenciálódás különféle stádiumokban megakad (8). Az utóbbi években a betegség patomechanizmusával kapcsolatos ismereteink jelentősen bővültek. Újgenerációs szekvenálással WM-re egyedibb mutációkat azonosítottak, amelyek a sejtproliferáció és sejt differenciáció szabályozásában kulcsfontosságú intracelluláris jelátviteli utak elemeit, vagy a daganatos sejtek „homingját” meghatározó receptorokat érintik.

A MYD88 [myeloid differentiation primary response] gén pontmutációja (L265P) a WM-ben szenvedő betegek több mint 90%-ában kimutatható (9). A mutáció a 3-as kromoszóma rövid karján, a 265-ös pozícióban leucin/prolin aminosav-cserét eredményez. A MyD88 egy adapter fehérje. Fontos szerepe van a sejt felszíni Toll-like receptorokról (TLR) és az interleukin-1-receptorokról (IL-1R) érkező szignálok közvetítésében. Aktiválódásakor dimer alakul ki („MyDosome”), amely az interleukin-1-receptor-asszociált kinázokon (IRAK) keresztül a sejtproliferáció, -differenciáció és -túlélés szabályozásában kulcsszerepet betöltő NF- κ B és JAK/STAT3 szignáltranszdukciós útvonalak fokozott aktivációjához vezet (10). A mutáció a fehérje Toll/IL-1-receptort kötő doménjét érinti (11). Az L265P mutációt hordozó sejtekben a fentiek mellett fokozott Bruton-tirozinkináz (BTK) aktiváció is kimutatható, amely tovább fokozza az NF- κ B-aktivitást (12). A JAK/STAT út aktiválása a fentiek mellett fokozott IL-6-, IL-10- és IFN- β -szintézist és -szekréciót idéz elő a mikrokörnyezetbe. Ezek a citokinek autokrin módon segítik a tumorsejtek túlélését és proliferációját (pozitív feedback), valamint fokozzák az IgM-produkciót is (13).

Mivel a MYD88 L265P mutáció a WM premalignus állapotában, az IgM MGUS-ban (monoclonal gammopathy of undetermined significance) szenvedő betegek nagyobb részében (kb. 87%) is kimutatható, feltételezhető, hogy a mutáció kialakulása a WM evolúciójában egy korai onkogén esemény, és a szimptomás betegségbe való transzformációban valószínűleg egyéb mutációknak nagyobb szerepük van (14). Utóbbi miatt valószínűleg prognosztikai szerepe nincs, de fontos a diagnózis, differenciáldiagnózis szempontjából, mivel egyéb, immunfenotípusban nagyon hasonló limfoproliferatív kórképekben nem vagy jóval ritkábban mutatható ki (pl. marginális zóna limfómában csupán 5–7%-ban) (10).

A CXCR4 (C-X-C kemokinreceptor 4-es típus) a daganatsejtek homingjában, a sejtek bazális membránhoz és az endotélsejtekhez való kihorgonyzásában meghatározó. A C-terminális doménjének mutációja révén gátolt a receptor internalizációja, így a receptor állandóan aktív. A receptornak több mint 30 különféle mutációja ismert, WM-ben szenvedő betegek 30%-ában, IgM MGUS-ban szenvedő betegek 20%-ában kimutatható. A leggyakoribb a CXCR4 S338X mutáció (15).

Ez a két mutáció határozza meg leginkább a betegség klinikai lefolyását és a kimenetelt. A CXCR4 nonsense és a MYD88 L265P mutáció mellett a legagresszívabb a betegség; nagyobb a csontvelő-infiltráció mértéke, magasabb paraproteinszintek detektálhatók, és fokozottabb a hiperviszkozitás-szindróma rizikója is. CXCR4-mutáció mellett nagyobb a terápiára való rezisztencia (mTOR-, PI3K-, BTK-inhibitor) (15).

IgM MGUS, SMOLDERING WM

WM-ről monoklonális IgM-szaporulat és a csontvelő limfoplazmocitás infiltrációjának együttes jelenléte esetén beszélünk (IgM limfoplazmocitás limfóma). Meghatározott mértékű csontvelő-infiltráció (<10%) és paraprotein-koncentráció (<3

g/dl) alatt az állapot premalignusnak tekinthető [16]. Klinikai tünetek és szövődmények a betegség evolúciója során a hemopoetikus és egyéb szervek infiltrációjakor, valamint a paraproteinek autoimmun aktivitásának és szervi lerakódásának következményeként jelennek meg. A premalignus stádiumot (IgM MGUS), a tünetmentes betegséget (smoldering WM) és a klinikai tünetekkel járó, szövődményes formát (aktív WM) a betegek vezetése és a terápia szempontjából fontos egymástól megkülönböztetnünk.

Meg kell azonban jegyeznünk, hogy az egyes stádiumokban a malignus sejtek génexpressziós profilja közel azonos. A vezető mutációk (MYD88, CXCR4) körülbelül egyenlő mértékben mutathatók ki a premalignus és a malignus állapotokban, és az evolúció során később megszerzett, valószínűleg a betegség progressziójában szereplő mutációk (pl. ARID5B) a génexpressziós profil csupán elenyésző részeit képezik. Ismert továbbá, hogy IgM MGUS-ban és WM-ben a sejtek immunfenotípusukban is megegyeznek [17]. Így összességében a stádiumok megkülönböztetésének inkább gyakorlati szerepe van.

A premalignus betegségstádiumot lassú progresszió jellemzi (1,5% /év). A betegek 10%-a jellemzően a diagnózist követő első 5 éven belül, 25%-uk az első 15 éven belül progrediál [18]. Ebben a betegségstádiumban nagyobb az egyéb (pl. kardiovaszkuláris vagy cerebrovaszkuláris) okból bekövetkező halálozás. Smoldering WM stádiumban a betegek 69%-ánál az első 10 évben kezelés megkezdését szükségessé tevő tünetek jelennek meg. A progresszió mértéke a diagnózist követő első 5 évben a legnagyobb (12% évente), a következő 5 évben lelassul (2% évente) [18]. Ebben a stádiumban a mortalitás már inkább az alapbetegség progressziójából adódik.

Az utóbbi időkben különösen hangsúlyossá vált azoknak a paramétereknek az azonosítása, amelyek a progressziót meghatározhatják. Mielóma multiplexben már számos olyan faktort azonosítottak, amelyek még tünetmentes betegeknél jól jelezhetik a progrediáló magas rizikójú betegséget (high-risk prekursor stádium). Ez az elmúlt években egyúttal a diagnosztikus és ezzel a kezelési kritériumok megváltozásához is vezetett. WM-ben is egyre több adat van a progressziót befolyásoló tényezőkről. IgM MGUS-ban a progressziót befolyásolja a paraproteinek mennyisége és a szérumalbumin-koncentráció. A Mayo Klinika munkacsoportja úgy találta, hogy 0,5 g/dl alatti kezdeti IgM-szint mellett a betegek 14%-a progrediál 10 évben belül, míg 2,5 g/dl mellett ez az arány 41% volt [19]. Smoldering WM-ben szenvedőknél a csontvelői infiltráció mértéke, a paraproteinek mennyisége, a hemoglobinszint, valamint az IgA- és IgG-szintek csökkenése bizonyult progressziót befolyásoló paraméternek. Több mint 50%-os csontvelő-infiltráció mellett az 5 éves követés során a betegek 92%-a progrediált, még 50% alatti infiltrációnál ez csak a betegek 46%-ában következett be [19]. A WM egyes betegségstádiumaiban a csontvelő mikrovaskuláris denzitása változik („angiogen switch”), ami együtt jár bizonyos

angiogén faktorok (pl. a VEGF, VEGF-A, angiogenin, ang-2, bFGF) emelkedett szintjével, amelyek akár a progresszió jelzőiként biomarkerekként is szolgálhatnak [20].

A high-risk prekursor stádiumban lévő betegek azonosítása különösen fontos, hiszen ezeknél a betegeknél a kezelés megkezdése előnnyel járhat, mivel így a szervkárosodások kialakulása megelőzhető. A progresszió szempontjából magas rizikójú betegek azonosítására a jövőben, a mielóma multiplexhez hasonlóan, a fenti paraméterek mellett további specifikus biomarkerek azonosítására lesz szükség. Mivel viszont a legtöbb jelenleg elérhető kezelési lehetőség a toxicitás miatt ebben a betegségstádiumban még nem jelent előnyt a beteg számára, így a tolerálhatóbb kezelések kifejlesztése a jövőben egy fontos cél.

TÜNETES WM

WM-ben a kezdeti tünetek sokszor nem specifikusak (pl. gyengeség, láz, étvágytalanság, fogyás, gyorsult süllyedés). Specifikusabb tünetek általában előrehaladottabb stádiumban észlelhetők, és tapasztalt hematológus hiányában a diagnózis sokszor késhet.

Az anémia gyakran a betegség első tünete. Általában normociter, normokróm. Kialakulása multifaktoriális. Szerepet játszik benne a csontvelői infiltráció okozta inadekvát eritropoézis, a hiperviszkozitás okozta okkult gasztrointesztinális vérzés és csökkent eritropoetinprodukciónak, valamint a paraproteinek kiváltotta autoimmun hemolízis is. A csontvelő-infiltráció egyéb következményei (neutropénia, trombocitopénia) általában csak előrehaladottabb betegség esetén észlelhetők. Az extramedulláris szervi infiltrációk közül leggyakoribb a limfadenomegália és a hepatosplenomegália, amely a betegek kb. 20-30%-ában észlelhető. A WM egyéb extramedulláris szervi infiltrációja nem gyakori, de a tüdő noduláris vagy pleurális folyadékkal járó diffúz infiltrációja, illetve perirenális tumoros szövetmassza előfordulhat. A bőr limfoplazmicitás infiltrációja eritémás plakkok megjelenését eredményezheti. A központi idegrendszer infiltrációja ritka és szerteágazó idegrendszeri tünet képében jelentkezhet főként relabált betegeknél (Bing-Neel-szindróma) [21].

WM-ben az oszteolitikus csontléziók ritkák (<2%). Bár a mikrokörnyezet citokinjeinek (MIP-1 alfa) hatására az oszteoprotegerinszintnek köszönhetően a mielóma multiplexre jellemző kiterjedt litikus csontbetegség nem alakul ki [22].

A perifériás kenetben a jellegzetes Rouleaux-formációt a vörösvértestek felszínéhez tapadt paraproteinek eredményezik. A betegeknél IgM-paraproteinémia mellett IgG- és IgA-hiány detektálható. A betegek 80%-ánál a szabad könnyűláncok szintje is emelkedett, de általában csak mérsékelten (48,6–103,5 mg/l), így meghatározásuk nem javasolt rutinszerűen [23]. A paraprotein-koncentrációt leginkább a plazmasejtirányú differenciáltságot mutató malignus sejtek hányada határozza meg, és kevésbé befolyásolja a csontvelő-infiltráció mértéke [24].

Az IgM-paraproteinek a vérben pentamereket alkotnak, amelyek jelentősen növelik a vér viszkozitását. A hiperviszkozitás tünetei általában akkor jelennek meg, ha a szérum viszkozitása meghaladja a 4 centipoise értéket. Ezek a tünetek a bőr- és nyálkahártyavérzések, látászavar, fejfájás, szédülés, ataxia, nisztagmus, tinnitus, hallászavar, tudatzavar. Hiperviszkozításra utalhat, ha szemfenékvizsgálat során tág és kanyargós ereket látunk a retinán. A vena centralis retinae trombózisának következményeként retinális bevézések és papillaödéma is detektálhatók. A hiperviszkozitás plazmaexpansióhoz, következményesen szívelégtelenséghez vezethet, valamint a meglévő anémiát súlyosbíthatja. A korábbiakhoz képest sokkal ritkábban észleljük, mivel a betegség legtöbbször már korábbi stádiumokban felismerésre kerül. Mivel a paraproteinek autoantitestekként funkcionálhatnak, kialakulhat autoimmun hemolitikus anémia, immuntrombocitopéniás purpura és szerzett von Willebrand-faktor betegség is. Mivel a paraproteinek hidegben összezsapozhatnak, a betegek kb. 10%-ában krioglobulinémia, hidegagglutinin-szindróma is megjelenhet a következő tünetekkel: Raynaud-jelenség, akrocianózis, hidegnek kitett testrészek nekrozisa, hideg kiváltotta hemolízis, hematuriával járó glomerulonefritisz, ízületi fájdalmak, vaszkulitisz, purpura. Mosómedveszem-tünet (periorbitális bevézések), makroglosszia, fénylő, sima felszínű csomók, plakkok amiloidózis kialakulására utalhatnak. A nefrózisszindróma leginkább szintén a könnyűlánc-amiloidózis következménye. (Bence-Jones-proteinuria a betegek közel 80%-ában előfordulhat, de ritkán haladja meg az 1 g/24 h értéket.) A gasztrointesztinális traktusban az extracelluláris paraprotein-lerakódás malabszorpcióhoz vezethet [22]. Előfordulhat a paraproteinek makrofágokban való akkumulációja is, amely crystal storing hisztiocitózis kialakulásához vezet [25].

A paraproteinek szállítófehérjeként is funkcionálhatnak, így emelkedett paraproteinszintek mellett pszeudohiperkalcémia, pszeudohiperfoszfatémia detektálható. A hiperparaproteinémia mellett csökken a plazma likvid fázisa, amely pszeudohiponatrémia detektálását eredményezi. A laboranalízis során kialakuló paraprotein-precipitátumok befolyásolhatják például a kreatinin-, ill. húgysavszint meghatározását, hamisan magas vagy alacsony értékeket eredményezve. Hideg agglutinin esetén a vérkép meghatározását testhőmérsékletű vérből javasolt elvégezni [26].

Perifériás neuropátia a betegek 25–50%-ában észlelhető. Általában lassan progrediáló, disztális, szimmetrikus és szenzoros. Kialakulási mechanizmusa összetett; a károsodás endoneurális paraprotein-lerakódás (krioglobulinémiás neuropátia), idegi struktúrákhoz (mielinasszociált glikoprotein, MAG) kapcsolódó monoklonális antitestek (autoimmun neuropátia), ritkábban amiloidózis, vagy a perifériás idegek limfoplazmocitózis infiltrációjának (perifériás Bing-Neel-szindróma) a következménye [21].

WM-ben gyakori a szekunder hematológiai és nem hematológiai daganatok kialakulása.

DIAGNÓZIS

Klinikai tünetek hiányában a diagnózis véletlenszerű, a betegségre gyakran rutinkivizsgálás kapcsán észlelt laboreltérések (gyorsult süllýedés, emelkedett összfehérjeszint, hipalbuminémia stb.) keltik fel a gyanút. Nem specifikus eltérések (anémia) háttérben gyakran csak hosszas kivizsgálás vagy követés után derül fény a betegségre.

WM diagnózisához a monoklonális IgM fehérje és a csontvelő limfoplazmocitózis infiltrációja (limfoplazmocitózis limfóma) együttesen szükséges. Önmagában a monoklonális IgM-szaporulat a csontvelő malignus limfoplazmocitózis infiltrációja nélkül, vagy limfoplazmocitózis limfóma IgM-paraproteinémia nélkül nem elég a diagnózishoz.

A paraproteinémia kimutatásához a szérumból és 24 órás gyűjtött vizeletből fehérjeelektroforézis és immunfixáció, valamint a szérumból immunglobulin-szintek és könnyűlánc meghatározása szükséges. A betegek követése során, valamint a terápia alatt a kontrollvizsgálatokat ugyanabban a laborban, ugyanazzal a módszerrel szükséges végezni. Krioglobulinémia, hidegagglutinin-szindróma gyanúja esetén a paraproteinek meghatározásához a vérmintát melegen kell tartani.

Bizonyos mértékű (<3 g/dl) monoklonális IgM-szaporulat kimutatható premalignus állapotokban is (IgM MGUS), amikor a csontvelő limfoplazmocitózis infiltrációja 10% alatti. Emellett IgM-paraprotein egyéb hematológiai kórképekben, például IgM mielóma multiplexben, de lényegében minden B-sejtes limfoproliferatív kórképben előfordulhat. Krónikus limfoid leukémiában a betegek 20%-ában, marginális zóna limfómában 7%-ban, folliculáris limfómában 5%-ban, köpenysejtes limfómában 3%-ban detektálhatunk malignus IgM-szekrécitót [27].

A diagnózishoz csontvelő-biopszia és -aspiráció szükséges. A B-sejtek pleiomorfak és a sejterés különféle fázisaiban lehetnek (limfociták, limfoplazmaciták, plazmociták). Az általában hipercelluláris csontvelőben a tumorsejtek diffúz intersticiális vagy noduláris intratrabekuláris infiltrációját láthatjuk. A tumorsejteket körbevevő reaktív hízósejteknek fontos szerepük van a tumorsejtek túlélésében [28]. A neoplasztikus sejtekben gyakran kimutathatók a paraproteinekből álló inklúziós testek, a Dutcher-testek, Russel-testek. A malignus limfoplazmaciták felszíni IgM-et, B-sejt-antigéneket (CD19, CD20, CD22, CD79) expresszálnak. A CD5, CD10, CD23 antigének típusos esetben hiányoznak, de jelenlétük nem zárja ki a betegséget. A sejtek legtöbbször hordozzák a memória B-sejt marker CD27-et és a CD52-t. CD138, CD103 ritkán detektálható [29].

WM-ben számos kromoszómaabnormalitás és szomatikus mutáció megjelenhet, de mivel a daganatsejtek proliferációja lassú, a citogenetikai analízis nehéz. Gyakori a 6q del, BLIMP1-, TNFAIP3-mutáció, ritkább a 8-as triszómia, 13q del, 17p del, 4-es triszómia, 12-es triszómia, ATM del, de összességében ezeknek a mutációknak diagnosztikai jelentősége csekély, mivel más malignitásokban is megjelenhetnek [30]. Citogenetikai analízis nem szükséges rutinszerűen a diagnózishoz. Kérdéses esetben az újabbán génexpressziós

profil vizsgálatokkal azonosított, WM-re specifikusabb mutációk (MYD88 L265P, CXCR4) azonosítása segítheti például WM és más nagyon hasonló immunfenotípussal rendelkező limfoproliferatív kórképek, például marginális zóna limfóma megkülönböztetését. Mivel azonban egyre több adat van bizonyos genetikai eltérések prognózisra gyakorolt hatásáról (pl. del 6q, p53, MYD88 L265P, CXCR4 nonsense mutáció), a citogenetikai jellemzők a jövőben valószínűleg egyre jobban befolyásolhatják a terápiát (31).

További hasznos vizsgálatok:

- teljes vérkép, limfocitózis esetén áramlási citometria
- plazmaviszkózítás (magas paraprotein-koncentrációnál (IgM >3000 mg/dl), illetve hiperviszkózításra utaló tünetek esetén, ha elérhető); szemfenékvizsgálat (hiperviszkózítás klinikai tüneteivel a szemfenékvizsgálat során látott eltérések jobban korrelálnak, így hiperviszkózítás gyanúja esetén a szemfenékvizsgálat elsődleges)
- kémia (vesefunkció, májfunkció, LDH, kalcium, albumin)
- B2-mikroglobulin
- direkt antiglobulinteszt
- hepatitisz B és C vírus szerológia
- anti-mielinasszociált glikoprotein (anti-MAG) meghatározás, elektromiográfia, idegbiopszia (nem rutinszerű)
- hidegagglutinin-kimutatás
- krioglobulinkimutatás
- csontvelő kongóvörös festése, illetve zsírszövet aspirációja
- CT (hepatoszplenomegália, limfadenomegália, egyéb extramedulláris tumormassza kimutatására)
- PET-CT (nagy szenzitivitású, de rutinszerűen nem indokolt; fontos high-grade transzformáció gyanújakor)

TERÁPIA

A WM-et indolens klinikai lefolyás jellemzi. Jelenleg a betegség inkurabilis, a kezelés célja a tünetek, panaszok enyhítése, illetve a szervkárosodások megelőzése, lassítása, összességében az életminőség javítása. A klinikai tünetek, szervi szövődmények megjelenése esetén indított terápia nem befolyásolta kedvezőtlenül a prognózist (32).

Mivel a jelenleg elérhető terápiák a tünetmentes betegségben, illetve premalignus állapotban túl toxikusak, ezekenél a betegeknek szoros betegkövetés és figyelő várakozás („wait and watch”) szükséges. Alacsony rizikójú IgM MGUS esetén (IgM \leq 1,5 mg/dl, normális szabad kappa/lambda könnyűlánc arány, szérumalbumin \geq 4 mg/dl) a klinikai és laboratóriumi kontroll 12 havonta ajánlott. Magas rizikónál (IgM >1,5 mg/dl, kóros szabad kappa/lambda könnyűlánc arány, szérumalbumin <4 mg/dl) kontroll 6 havonta ajánlott. Alacsony rizikójú smoldering WM-ben (\leq 30%-os csontvelői infiltráció, paraprotein \leq 3 mg/dl, hemoglobin \geq 115 g/l) 3-6 havonta, magas rizikónál (>30%-os csontvelői infiltráció, paraprotein >3 mg/dl, hemoglobin <115 g/l) 3 havonta ajánlott a kontrollvizsgálat elvégzése (33).

A kezelés megkezdése csak súlyos tüneteknél indokolt (34):

- ha csontvelő-infiltráció következményeként a hemoglobinszint <110 g/l vagy a trombocitaszám <120 G/l,
- hiperviszkózitási szindróma,
- tünetet okozó vagy bulky limfadenopátia vagy organomegália,
- súlyos B-tünetek (láz, fogyás, éjszakai izzadás),
- AL amiloidózis, amiloid nefropátia,
- paraproteinek okozta közepes vagy súlyos fokú neuropátia,
- tünetekkel járó krioglobulinémia, hidegagglutinin-betegség esetén.

A WM-ben szenvedő betegek nagy része idős, több komorbid tényezővel, amelyeket a kezelés megválasztásához fontos figyelembe venni. Fontos eldönteni, hogy a beteg, ha szükséges a későbbiekben, alkalmas-e autológ csontvelő-transzplantációra vagy sem, mivel náluk az összegetek károsító készítmények – pl. chlorambucil, fludarabin – alkalmazása kerülendő. Citogenetikai jellemzők jelenleg még nem befolyásolják a terápiát, így a kezelés megkezdése előtt meghatározásuk nem szükséges. A prognózis jelenleg még szintén nem befolyásolja a terápiás döntést, de a kezelés megkezdése előtt meghatározása ajánlott.

WM-ben szenvedő betegnél a prognózis meghatározására az International Prognostic Scoring System for WM (ISSWM) kritériumait használjuk (minden 1 pont, az életkor 2 pont) (35): 65 év feletti életkor, hemoglobin <115 mg/l, trombocita <100 G/l, B2-mikroglobulin >3 mg/l, szérum-IgM >7 g/dl. Alacsony rizikó: \leq 1, közepes rizikó: 2, magas rizikó: \geq 3; az 5 éves túlélés alacsony rizikó esetén 87%, közepes rizikó esetén 68%, magas rizikó esetén 36%.

A fentiek mellett a prognózist egyéb paraméterek is befolyásolhatják, pl. a szérum-LDH-szint, a férfi nem, testsúlycsökkenés, krioglobulinémia, illetve az alacsony szérumalbuminszint.

A kezelésre adott választ lásd az 1. táblázatban (36). Ritka betegségre tekintettel nagy esetszámú, randomizált klinikai vizsgálatok nincsenek, így egyértelmű ajánlások sincsenek a terápiára. Ha csak lehet, célszerű a betegeket klinikai vizsgálatban kezelni. A korábbi gyakorlattal ellentétben a monoterápiában alkalmazott kemoterápia (chlorambucil, fludarabin) választása ma már nem ajánlott WM kezelésében, csupán idős, rossz általános állapotú betegek tüneteinek csökkentésében jön szóba. A kemoterápiás kombinációk közül a fludarabintartalmú kombinációk bizonyultak a leghatékosabbnak, de mielotoxikus hatásuk miatt és a másodlagos daganatok nagyobb rizikójára tekintettel alkalmazásuk visszaszorult, különösen azoknál a betegeknek, ahol az autológ őssejtátültetés még szóba jöhet (37). A fludarabin rituximabbal kombinálva viszont nagyon hatékony és indokolt kezelési lehetőségnek számít hidegagglutinin-betegségben.

Az anti-CD20 rituximab WM-ben is egyértelműen növelte a kemoterápiás kezelések hatékonyságát, és monoterápiában is effektív szernek bizonyult, különösen kis tumortömegnél,

1. TÁBLÁZAT. Kezelésre adott válasz

Válasz	Szérum-IgM	Extramedulláris betegség	Aktív betegség tünetei	Egyéb
Komplett válasz	normális és negatív immunfixáció	nincs	nincs	normális csontvelő, nincs citopénia
Nagyon jó parciális válasz	>90%-os csökkenés	nincs	nincs új	
Parciális válasz	50–90%-os csökkenés	>50%-os csökkenés	nincs új	
Minor válasz	25–50%-os csökkenés	csökkenés	nincs új	
Stabil betegség	<25%-os csökkenés, vagy <25%-os növekedés	nincs progresszió	nincs új	
Progresszív betegség	>25%-os növekedés a legalacsonyabb nadírhoz képest	progresszív, bulky adenopátia/organomegália	van	citopénia, hiperviszkozitás, neuropátia, tünetes krioglobulinémia, amiloidózis
Relapszus	ismét detektálható	detektálható	van	csontvelő-infiltráció

idős betegeknek és bizonyos szövődmények kezelésében (neuropátia, krioglobulinémia) [38], bár monoterápia mellett a terápiás válasz kialakulása általában lassúbb. Kezdetben CHOP-val való kombinációban volt elterjedt (PFS 28 hó, ORR 95%), de később egyéb kombinációk hatásosabbnak és kevesebb mellékhatásaira tekintettel tolerálhatóbbnak bizonyultak [39]. A két leginkább ajánlott immunkemoterápiás séma jelenleg a rituximab-bendamustin (PFS 70 hó, ORR 95%) és a dexametazon-rituximab-ciklofoszamid (TTP 35 hó, OS 95 hó, ORR 83%), amelyek bortezomibkezeléssel való további kombinációban is szóba jönnek [40, 41].

A bortezomib monoterápiában korábban még nem kezeltéknél 60-70%-os, rituximabbal kombinálva 81-96%-os, relabált betegeknek 40%-os válaszarányt eredményezett. Más szerekkel összehasonlítva hatása gyorsabban alakul ki, így különösen ajánlott akkor, amikor gyors paraproteinszint- vagy tumortömeg-csökkentés szükséges, vagy a tünetek sürgető mérséklése a cél (veseelégtelenség, tünetekkel járó krioglobulinémia). Azonban használatának gátat szab perifériás neuropátiát okozó hatása [42]. Az 1. ábra a Mayo Klinika kezelési javaslatát mutatja be [37].

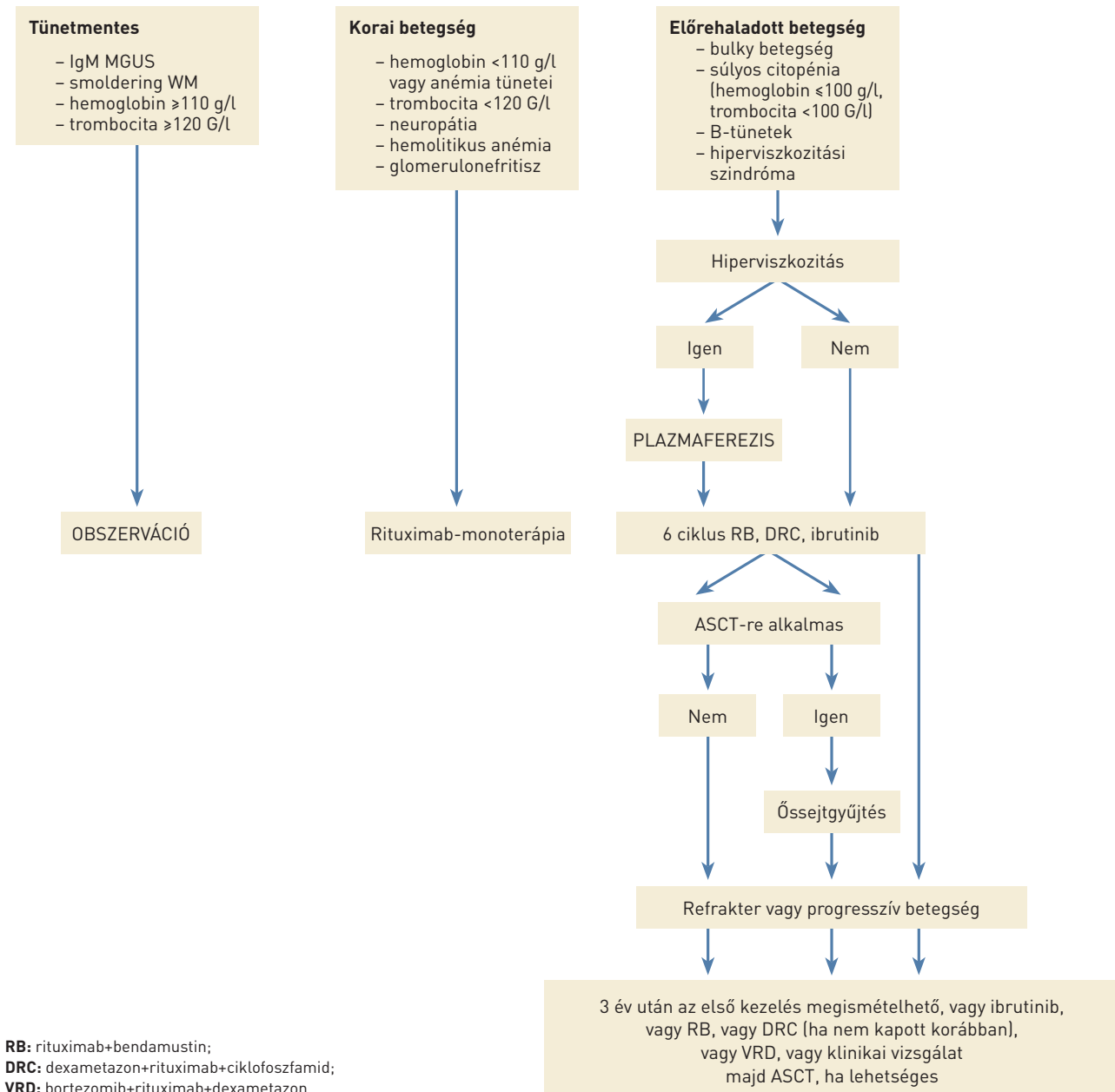
Jó általános állapotú betegek konszolidációs kezelése ASCT-vel megfontolandó, még 75 évnél idősebb betegeknek is. A betegek jól tolerálják, a nem a betegség relapszusához kapcsolható mortalitás 1,3%, valamint hosszú (akár 96 hónap) PFS-t eredményezhet. Az őssejtgyűjtés elvégezhető az első remisszióban, vagy még mindenfajta kezelés (pl. őssejtkárosító kezelés) előtt (rainy-day collection). ASCT-t az IWWM-7 (International Consensus on Waldenström macroglobulinemia) konszenzus szerint high-risk betegeknek már első vonalban, a Mayo Klinika munkacsoportja csak relapszus esetén ajánlja. Nem ajánlott refrakter, több vonalban kezelt betegnél. Az allogén transzplantáció mellett nagy a mortalitás; WM konszolidációs kezeléseként nem ajánlott. Főként klinikai vizsgálatokban és refrakter betegség esetén jöhet szóba [43].

A betegség indolens lefolyását is figyelembe véve WM-ben is felmerülhet a fenntartó kezelés szükségessége is, azonban egyelőre bevált kezelés nincs. Voltak próbálkozások rituximab-monoterápia alkalmazásával, ami végül a gyakori mellékhatások miatt (grade 2 infekciók) nem terjedt el [44].

Progresszív betegségnél a kezelés megkezdése szintén csak klinikai tünetek, illetve szervi szövődmények megjelenése esetén ajánlott, a kezelés megkezdését önmagában például a laboratóriumi progresszió (IgM-szintek emelkedése) nem indokolja. A kezelés megválasztásában ilyenkor is figyelembe kell venni a beteg korát, performance-státuszát, komorbid tényezőit (pl. vesefunkció), illetve fel kell mérni az ASCT-re való alkalmasságot. Progresszióra utaló klinikai tünetek megfelelő értékeléséhez, relapszus gyanújakor kontroll CT/PET-CT és csontvelővizsgálat elvégzése indokolt. Külön figyelemmel kell lenni másodlagos malignitások, illetve Richter-transzformáció lehetőségére.

SZUPPORTÍV KEZELÉSEK

Az aferezis tüneti terápia, amellyel eltávolíthatók a keringő IgM-pentamerek. Indikációját a hiperviszkozitási szindróma (HSV) tüneteinek észlelése jelenti. Mivel a plazmaviszkozitás és a paraprotein-koncentráció között nincs egyenes arányú összefüggés, így önmagukban, tünetek nélkül a magas paraprotein-koncentráció vagy az emelkedett szérumviszkozitás esetén a kezelés megindítása nem indokolt. Mivel a szérum viszkozitása nem lineárisan korrelál az IgM-szintekkel, kis volumen cseréje is csökkentheti a plazma viszkozitást. Egy kezelés kb. 30%-kal tudja csökkenteni a plazma viszkozitását. Aferezis hasznos lehet még krioglobulinémia okozta tünetek vagy neuropátia esetén, illetve magas szérumviszkozitás vagy paraproteinszint esetén HSV-re nagy rizikóval járó állapotokban, amilyen például a rituximabkezelés, sebészeti beavatkozások vagy vörösvértest-transzfúzió. A rituximab (de más anti-CD20 terápia is) WM-ben kezdetben paradox IgM-emelkedést okoz („IgM flare”). Így azoknál a betegeknek,



1. ÁBRA. Kezelési javaslat WM-ben szenvedő betegek részére

akiknél magas a paraprotein-koncentráció vagy a szérumviszkózitás (IgM M-protein >40 g/l, PV >4 cP) csak aferezis után lehet indítani a kezelést, valamint a kezelés alatt szorosan monitorozni kell az IgM-szinteket, továbbá ilyen megfontolásból is javasolt a kemoterápiával való kombináció alkalmazása. Tovább csökkenthető a hiperviszkozitás rizikója, ha a rituximabkezelést csupán a második kemoterápiás ciklusnál adjuk hozzá a kezeléshez [37].

Hipogammaglobulinémia miatt visszatérő bakteriális infekciók esetén, valamint immunszuppresszióra hajlamosító kemoterápiás kezelés mellett antibiotikus profilaxis alkalmazása, immunszuppresszív kezelésekk mellett antivirális profilaxis is megfontolható. Súlyos fertőzésekben az immunglobulinpótlás is mérlegelendő.

A betegségre jellemző vérzékenység a vasraktárak kiürüléséhez vezethet, ami lehet az egyetlen oka az anémiának, így

a vérszegény betegeknél a vasraktárak felmérése és szükség szerint vaspótlás megkezdése lehet indokolt. Hiperviszkozitási szindróma esetén transzfúzió az aferezisig kerülendő, mivel tovább növelheti a szérum viszkozitását és könnyen kardiális dekompenciát eredményezhet.

INNOVATÍV KEZELÉSI LEHETŐSÉGEK

Az utóbbi években a betegség patogenezisével kapcsolatos ismereteink bővültek, így egyre inkább előtérbe kerülhetnek a specifikusabb, célzott eljárások a kezelésben, ami sokkal inkább személyre szabott terápiát jelent amellet, hogy kedvezőbb mellékhatásprofil miatt jobban is tolerálható.

WM-ben a neoplasztikus sejtek proliferációját több tényező befolyásolja. Ilyen az intracelluláris jelátvitelben meghatározó szerepet játszó fehérjék (MyD88, IRAK1/4, Syk, MEK1/2, AURKA) fokozott aktivációja, az ubikvitin-proteaszóma rendszeren keresztüli fehérjedegradáció megváltozása és különféle sejtfelszíni receptorokon (TLR, PD-1, CD38, CD19) keresztül ható külső (pl. mikrokörnyezetből érkező) szignálok, amelyek potenciálisan mind célpontjai lehetnek a terápiának (28, 45).

A patogenezist figyelembe véve WM-ben a B-sejt-receptorhoz (BCR) kapcsolt intracelluláris jelátvitel befolyásolásának egy fontos lehetősége lehet a Bruton-tirozinkináz (BTK) aktivitásának modulálása. A BTK-inhibitor ibrutinib hatékonyan csökkentette a malignus sejtek paraprotein-szekrécióját, valamint főként az extramedulláris, de a csontvelői tumortömeget is (ORR 91%, 2 éves PFS 69%, 2 éves OS 95%) (46). Az európai törzskönyv hatályos alkalmazási előírása szerint kemoimmunoterápiára nem alkalmas betegeknél elsővonalként, valamint relabált/refrakter betegek kezelésében alkalmazható. Az ibrutinib vad típusú MYD88 és WHIM-like CXCR4 (S338X) mutáció mellett nem bizonyult hatékonynak, ami az eddigi gyakorlattól eltérően hangsúlyozhatja a molekuláris biológia fontosságát a kezelés megválasztása előtt (10, 47). Egyéb, jelenleg még kipróbálás alatt lévő BTK-inhibitor a BGB-3111 és az acalabrutinib.

WM-ben az intracelluláris jelátvitel befolyásolásának további célpontjai lehetnek az IRAK1/4 fehérjék (ND2158, LG0250276), a Syk (fostamatinib), a MEK1/2 (binimetinib, trametinib, HMPL-523, cobimetinib, GDC-0623, refametinib), az AURKA (alisertib, tozasertib), a PI3K/AKT/mTOR gátlók (everolimus, NVP-BEZ235, perifosin, enzastaurin, idelalisib), a hiszton-deacetiláz-inhibitorok (vorinostat, panabinostat), a Bcl-2-inhibitor (venetoclax). Ezek a szerek jelenleg még szintén klinikai vizsgálatokban kipróbálás alatt állnak (48, 49).

A fehérjedegradációt befolyásoló szerek közül a proteaszómagátló bortezomib hatékony kezelési lehetőségnek bizonyult WM-ben, neuropátia miatt viszont sokszor szükséges a kezelést felfüggeszteni. Az új proteaszómainhibitor carfilzomib mellett ez a mellékhatás szignifikánsan alacsonyabb. A carfilzomib és egyéb proteaszómagátlók (oprozomib, ixazomib) jelenleg csak klinikai vizsgálatokban elérhető (48, 49). A fehérjehomeosztázist befolyásoló újabb szerek, az ubikvitináló enzimek (ubikvitinspecifikus peptidáz 14, ubikvitin C-terminális hidroláz) gátlói (VLX1570), sejtfelszíni

receptorokat célzó modalitások (pembrolizumab, nivolumab, daratumumab, CAR-T-sejt terápia), vagy a sejtmagi exportereket befolyásoló (selinexor) kezelések jelenleg szintén kipróbálás alatt állnak (48, 49).

Az immunmoduláns hatású thalidomid és lenalidomid szintén effektív kezelésnek bizonyultak WM-ben szenvedő betegeknél, de mellékhatásaik (thalidomid: neuropátia, lenalidomid: anémia) miatt nem tolerálhatók. Az új immunmoduláló pomalidomidot RDP-sémával kombinációban alkalmazták, de sokszor jelentkezett a kezelés felfüggesztését igénylő „IgM flare”, így a vizsgálatot bezárták (48, 49).

WM-ben az új CD20-ellenes antitestekkel jelenleg még nincsenek adatok. Az ofatumumab jelenleg kipróbálás alatt áll (NCT01294579). Érdekes viszont, hogy a plazmasejt irányú differenciációnál a CD20-sűrűség csökken, így valószínűleg az újabb CD20-ellenes szerekkel nagyobb hatás lesz elérhető (48, 49).

ÖSSZEFOGLALÁS

Az elmúlt évek kutatási eredményei révén számos új ismeretünk lett a betegség patogenezisééről, többek között a BCR-kapcsolt jelátvitel vagy a daganatsejtek „homingjának” a megváltozásáról. Ezáltal javultak a diagnózis és differenciáldiagnózis feltételei, valamint bővültek a terápiás lehetőségek is. Az újabb célzott, kevésbé toxikus terápiákkal javult mind az újonnan diagnosztizált, mind a relabált/refrakter betegek kezelése. Számos szer pedig jelenleg klinikai vizsgálatokban kipróbálás alatt áll. A legújabb MyD88-inhibitorok állatkísérletben állnak kipróbálás alatt. Szintén aktív kutatások célpontja a „MyDdosome” terápiás szétkapcsolása vagy a MyD88-at hordozó tumorsejtek célzása specifikus, pl. a mutáció mellett megjelenő sejtfelszíni fehérjéket célzó immunterápiával. A CXCR4-antagonista kezelésekkel jelenleg szintén folyamatban vannak vizsgálatok. Egyre többet tudunk a daganatsejtek megváltozott mikroRNS-expressziójáról is (fokozott miRNS-155 és 206, csökkent miRNS- 9), amelyek szintén befolyásolják a sejtproliferációt és a daganatsejtek „homingját”, és terápiában fontos célpontok lehetnek. Szintén vizsgálják a WM-re jellemző genetikai eltérések (MYD88-mutáció) használhatóságát a minimális reziduális betegség detektálásában. Azonban az eddig leghatékonyabbnak bizonyuló szer is csupán átmeneti hatásának bizonyult, alapvetően nem változtatta meg a betegség lefolyását. A WM a jelenlegi kezelési lehetőségek mellett továbbra is gyógyíthatatlan betegség. További kutatások szükségesek, hogy újabb támadáspontú gyógyszerekkel ezen változtassunk. További cél, hogy a betegség kezeléséből a kemoterápia kiszoruljon. A kevesebb mellékhatásokkal járó, tolerálhatóbb kezelések alkalmazhatókká válhatnak a még tünetmentes betegségstádiumokban is, így kiemelt szerepük lehet a szervi szövődmények megelőzésében. A kevésbé toxikus készítmények emellett fontosak lehetnek a WM fenntartó kezelésében, amire a gyakorlatban jelenleg nincs megfelelő lehetőség, bár a betegség jelenlegi lefolyását figyelembe véve szükségessége nem elhanyagolható.

IRODALOM

1. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization (WHO) classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 127:2375–2390, 2016
2. Waldenström J. Incipient myelomatosis or 'essential' hyperglobulinemia with fibrinogenopenia – a new syndrome? *Acta Med Scand* 117:217–246, 1944
3. 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
4. Nelson S, Boise LH, Kaufman JL, et al. Changing epidemiology and improved survival in patients with Waldenström macroglobulinemia: review of surveillance, epidemiology, and end results (SEER) data. *Blood* 122:3135, 2013
5. Kristinsson SY, Goldin LR, Turesson I, et al. Familial aggregation of lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenström macroglobulinemia with solid tumors and myeloid malignancies. *Acta Haematol* 127:173–177, 2012
6. Nipp R, Mitchell A, Pishko A, Metjian A. Waldenström macroglobulinemia in hepatitis C: case report and review of the current literature. *Case Rep Oncol Med* 2014:165670, 2014
7. Castillo JJ, Olszewski AJ, Cronin AM, et al. Survival trends in Waldenström macroglobulinemia: an analysis of the Surveillance, Epidemiology and End Results database. *Blood* 123:3999–4000, 2014
8. García-Sanz R, Jimenez C, Puig N, et al. Origin of Waldenström's macroglobulinaemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 29:136–147, 2016
9. Mori N, Ohwashi M, Yoshinaga K, et al. L265P mutation of the MYD88 gene is frequent in Waldenström's macroglobulinemia and its absence in myeloma. *PLoS One* 8:e80088, 2013
10. Treon SP, Xu L, Yang G, et al. MYD88 L265P somatic mutation in Waldenström's macroglobulinemia. *N Engl J Med* 367:826–883, 2012
11. Lin SC, Lo YC, Wu H. Helical assembly in the MYD88-IRAK4-IRAK2 complex in TLR/IL-1R signalling. *Nature* 465:885–890, 2010
12. 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
13. Elswa SF, Novak AJ, Ziesmer SC, et al. Comprehensive analysis of tumor microenvironment cytokines in Waldenström macroglobulinemia identifies CCL5 as a novel modulator of IL-6 activity. *Blood* 118:5540–5549, 2011
14. Landgren O, Staudt L. MYD88 L265P somatic mutation in IgM MGUS. *N Engl J Med* 367:2255–2256, 2012
15. Treon SP, Hunter ZR. Somatic mutations in MYD88 and CXCR4 are determinants of clinical presentation and overall survival in Waldenström macroglobulinemia. *Blood* 123:2791–2796, 2014
16. Ansell SM, Kyle RA, Reeder CB, et al. Diagnosis and management of Waldenström macroglobulinemia: Mayo stratification of macroglobulinemia and risk-adapted therapy (mSMART) guidelines. *Mayo Clin Proc* 85:824–833, 2010
17. Paiva B, Corchete LA, Vidriales MB, et al. The cellular origin and malignant transformation of Waldenström macroglobulinemia. *Blood* 125:2370–2380, 2015
18. Kyle RA, Benson JT, Larson DR, et al. Progression in smoldering Waldenström macroglobulinemia: long-term results. *Blood* 119:4462–4466, 2012
19. Kyle RA, Ansell SM, Kapoor P. Prognostic factors and indications for treatment of Waldenström's macroglobulinemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 29:179–186, 2016
20. Anagnostopoulos A, Eleftherakis-Papaikavou V, Kastritis E, et al. Serum concentrations of angiogenic cytokines in Waldenström macroglobulinaemia: the ration of angiopoietin-1 to angiopoietin-2 and angiogenin correlate with disease severity. *Br J Haematol* 137:560–568, 2007
21. Garcia-Sanz R, Montoto S, Torreguerada A, et al. Waldenström macroglobulinaemia: presenting features and outcome in a series with 217 cases. *Br J Haematol* 115:575–582, 2001
22. Terpos E, Anagnostopoulos A, Kastritis E, et al. Abnormal bone remodelling and increased levels of macrophage inflammatory protein-1 alpha (MIP-1alpha) in Waldenström macroglobulinaemia. *Br J Haematol* 133:301–304, 2006
23. Owen RG, Pratt G, Auer RL, et al. Guidelines on the diagnosis and management of Waldenström macroglobulinaemia. *Br J Haematol* 165:316–333, 2014
24. de Tute RM, Rawstron AC, Owen RG. Immunoglobulin M concentration in Waldenström macroglobulinemia: correlation with bone marrow B cells and plasma cells. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 13:211–213, 2013
25. Li JJ, Henderson C. Cutaneous crystal storing histiocytosis: a report of two cases. *J Cutan Pathol* 42:136–143, 2015
26. Loh TP, Yang Z, Chong AT, et al. Pseudohypercalcaemia in a patient with newly diagnosed Waldenström macroglobulinaemia. *Intern Med J* 43:950–951, 2013
27. Lin P, Hao S, Handy BC, et al. Lymphoid neoplasms associated with IgM paraprotein: a study of 382 patients. *Am J Clin Pathol* 123:200–205, 2005
28. Jalali S, Ansell SM. Bone marrow microenvironment in Waldenström's macroglobulinemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 29:148–155, 2016
29. Konoplev S, Medeiros LJ, Bueso-Ramos CE, et al. Immunophenotypic profile of lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenström macroglobulinemia. *Am J Clin Pathol* 124:414–420, 2005
30. Gutierrez NC, Ocio EM, de Las Rivas J, et al. Gene expression profiling of B lymphocytes and plasma cells from Waldenström's macroglobulinemia: comparison with expression patterns of the same cell counterparts from chronic lymphocytic leukemia, multiple myeloma and normal individuals. *Leukemia* 21:541–549, 2007
31. Nguyen-Khac F, Lambert J, Chapiro E, et al. Chromosomal aberrations and their prognostic value in a series of 174 untreated patients with Waldenström's macroglobulinemia. *Haematologica* 98:649–654, 2013
32. Alexanian R, Weber D, Delasalle K, et al. Asymptomatic Waldenström's macroglobulinemia. *Semin Oncol* 30:206–210, 2003
33. Berenson JR, Anderson KC, Audell RA, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance: a consensus statement. *Br J Haematol* 150:28–38, 2010
34. Leblond V, Dimopoulos MA. Treatment recommendation from the eighth international workshop on Waldenström's macroglobulinemia. *Blood* 128:1321–1328, 2016
35. Morel P, Duhamel A, Gobbi P, et al. International prognostic scoring system for Waldenström macroglobulinemia. *Blood* 113:4163–4170, 2009
36. Owen RG, Kyle RA, Stone MJ, et al. Response assessment in Waldenström macroglobulinaemia: update from the 11th International Workshop. *Br J Haematol* 160:171–176, 2013
37. Kapoor P, Paludo J, Vallumsetta N, Greipp PR. Waldenström macroglobulinemia: What a hematologist needs to know. *Blood* 29:301–319, 2015
38. Gertz MA, Rue M, Blood E, et al. Multicenter phase 2 trial of rituximab for Waldenström macroglobulinemia (WM): an Eastern Cooperative Oncology Group Study (E3A98). *Leuk Lymphoma* 45:2047–2055, 2004
39. Buske C, Hoster E, Dreyling M, et al. The addition of rituximab to front-line therapy with CHOP (R-CHOP) results in a higher response rate and longer time to treatment failure in patients with lymphoplasmacytic lymphoma: results of a randomized trial of the German Low-Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *Leukemia* 23:153–161, 2009
40. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 381:1203–1210, 2013
41. Dimopoulos MA, Anagnostopoulos A, Kyrtsonis MC, et al. Primary treatment of Waldenström macroglobulinemia with dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide. *J Clin Oncol* 25:3344–3349, 2007
42. Chen CI, Kouroukis CT, White D, et al. Bortezomib is active in patients with untreated or relapsed Waldenström's macroglobulinemia: a phase II study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 25:1570–1575, 2007
43. Chakraborty R, Mughtar E, Gertz MA. The role of stem cell transplantation in Waldenström's macroglobulinemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 29:229–240, 2016
44. Treon SP, Hanzis C, Manning RJ, et al. Maintenance rituximab is associated with improved clinical outcome in rituximab naive patients with Waldenström macroglobulinaemia who respond to a rituximab-containing regimen. *Br J Haematol* 154:357–362, 2011
45. Garcia-Sanz R, Jimenez C, Puig N, et al. Origin of Waldenström's macroglobulinaemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 29:136–147, 2016
46. Treon SP, Tripsas CK, Meid K, et al. Ibrutinib in previously treated Waldenström's macroglobulinemia. *N Engl J Med* 372:1430–1440, 2015
47. Cao Y, Hunter ZR, Liu X, et al. The WHIM-like CXCR4(S338X) somatic mutation activates AKT and ERK, and promotes resistance to ibrutinib and other agents used in the treatment of Waldenström's Macroglobulinemia. *Leukemia* 29:169–176, 2015
48. Paulus A, Ailawadhi S, Chanan-Khan A. Novel therapeutic targets in Waldenström macroglobulinemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 29:216–228, 2016
49. Castilla JJ, Hunter ZR, Yang G, et al. Future therapeutic options for patients with Waldenström macroglobulinemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 29:206–21, 2016