

A Waldenström-macroglobulinaemia és betegségre szabott kezelése

Szemlaky Zsuzsanna dr. ■ Mikala Gábor dr.

Egyesített Szent István és Szent László Kórház-Rendelőintézet,
Hematológiai és Össejt-transzplantációs Osztály, Budapest

A Waldenström-féle macroglobulinaemia egy jellemzően a csontvelőben terjedő lymphoplasmocytás lymphoma és következményes monoklonális IgM-hiperszekréció okozta klinikai tünetegyüttes. A közelmúlt eredményei rámutatnak, hogy a betegség legalább három eltérő patobiológiai és klinikai viselkedésű formájában jelentkezhet. A MYD88 95–97%-os gyakoriságú mutációi mellett 30–40%-os gyakorisággal megjelenhetnek CXCR4-mutációk, 17%-ban ARID1A-mutációk és 10% körüli gyakorisággal CD79B-mutációk. A CXCR-jelátvitel képes a MYD88-aktiváció fokozta tumorszuppresszorgén-működés elnémitására. A MYD88- és CXCR4-mutációk együttes előfordulása nagyobb tumortömeget, kezeléskor lassabban kialakuló és kevésbé mély választ eredményez, gyakoribb rezisztenciával. Összefoglalónkban a legújabb adatok birtokában kívánunk támpontot nyújtani a szimptomatikus betegség kezelésekor megkívánt kezelési protokoll megválasztásához.

Orv Hetil. 2017; 158(41): 1604–1614.

Kulcsszavak: Waldenström-macroglobulinaemia, MYD88, CXCR4, tumorszuppresszor, terápia

Waldenström's macroglobulinemia and its individualized therapy options

Waldenström's macroglobulinaemia is a form of lymphoplasmocytic lymphoma that preferentially localizes to the bone marrow and causes a special syndrome characterized by monoclonal IgM hypersecretion. Recent results point to the fact that this disease has at least three different pathobiological forms with different clinical presentation. While mutations of MYD88 occur in 95–97% of the cases, there are CXCR4 mutations in 30–40%, ARID1A mutations in 17% and CD79B mutations in approximately 10% of afflicted individuals. CXCR pathway signaling is able to transcriptionally silence tumor suppressors induced by MYD88 activation. Patients with mutated MYD88 and CXCR4 present with higher tumor burden, slower developing and less deep response upon therapy with more frequent resistance. In this review, based on the most recent data, a treatment selection advice is provided for the therapy of symptomatic patients.

Keywords: Waldenström's macroglobulinemia, MYD88, CXCR4, tumorsuppressor, therapy

Szemlaky Zs, Mikala G. [Waldenström's macroglobulinaemia and its individualized therapy options]. Orv Hetil. 2017; 158(41): 1604–1614.

(Beérkezett: 2017. augusztus 2.; elfogadva: 2017. szeptember 4.)

Rövidítések

ASCT = (autologous stem cell transplantation) autológ őssejt-transzplantáció; BRD = bortezomib + rituximab + dexametazon; IPSSWM = (International prognostic scoring system for Waldenström macroglobulinemia) (Waldenström-macroglobulinaemia nemzetközi prognosztikai rendszere); MGUS = monoclonal gammopathy of undetermined significance (idio-

pathiás monoklonális gammopathia); MM = myeloma multiplex; OGYÉI = Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet; POEMS-szindróma = polyneuropathia, organomegalia, endocrinopathia, monoclonalis protein, skin = bőrtünetek; SMM = smouldering myeloma; SWM = smouldering Waldenström-macroglobulinaemia; WM = Waldenström-féle macroglobulinaemia

A monoklonális gammopathiák spektrumába klonális plazmasejtes betegségek tartoznak, mint az MGUS (idiopathiás monoklonális gammopathia), a myeloma multiplex (MM) és a Waldenström-féle macroglobulinaemia (WM). Az MGUS-t premalignus állapotnak tartjuk, amelynek három típusát különíthetjük el: IgM MGUS, non-IgM MGUS (IgA- és IgG-MGUS) és könnyűlánc-MGUS. A malignus betegségbe történő progresszió legtöbbször tünetmentes, úgynevezett smouldering stádiumon keresztül történik, így megkülönböztetünk smouldering myelomát (SMM) és smouldering Waldenström-macroglobulinaemát (SWM) is. IgM MGUS-ból Waldenström-macroglobulinaemia, a non-IgM MGUS-ból myeloma multiplex, míg a könnyűlánc-MGUS-ból könnyűlánc-myeloma alakulhat ki. Az MGUS minden formájából kialakulhat AL-amyloidosis vagy egyéb non-Hodgkin-lymphoma, amely mindenkor fontos differenciáldiagnosztikai tényező. A WM az MGUS-sal szemben ritka megbetegedés, IgM monoklonális protein szekréciójával járó B-sejtes, lymphoplasmoctás lymphoma, amely a legtöbb esetben krónikus, indolens lefolyású betegség. Főbb tünetei a monoklonális fehérje jelenlétére és a lymphoma csontvelői infiltrációjára vezethetőek vissza. A tünetek megjelenése leggyakrabban a daganatellenes terápia megkezdésének indikációját is jelenti. A betegség etiológiája ismeretlen, de a közelmúltban felfedezett betegségre specifikus pontmutációk vizsgálata a patogenezis mélyebb megértését tették lehetővé. A terápiás lehetőségek szerteágazóak. A megfelelő kezelés kiválasztását alapvetően a klinikai tünetek, a tumortömeg, a beteg életkora és az esetlegesen tervezett őssejtátültetés lehetősége befolyásolják. A betegséget jelenleg nem tudjuk meggyógyítani. A diagnózistól számított átlagos túlélés körülbelül nyolc év, de a transzplantáció megfelelő időzítésével, főként fiatalabb betegeknél, ennél lényegesen jobb eredmények is elérhetőek. A magyar nyelvű szakirodalomban 2016/2017 fordulóján *Tímár Botond* [1], illetve *Mucsi Orsolya és Nagy Zsolt* [2] tollából kiváló összefoglalók jelentek meg a WM-ről, jelen cikkünkben – ettől eltérő módon – a legújabb ismereteket is integrálva egyrészt a molekuláris eltérések terápiás következményeit, másrészt pedig a hazai terápiás lehetőségeket is figyelembe véve mutatjuk be ezt a sokarcú betegséget.

A betegség molekuláris genetikája és patofiziológiája

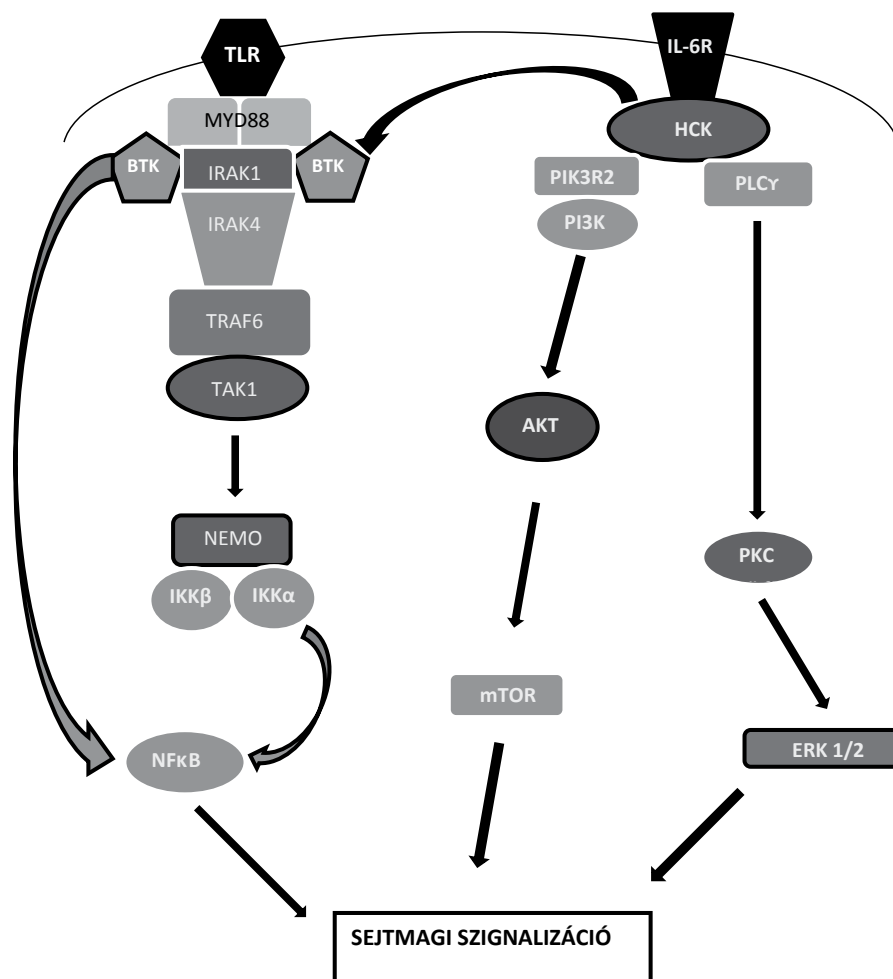
A WM férfi predominanciájú betegség, a férfi:nő arány 2:1. A betegség nemcsak férfiakban, hanem askenázi zsidó származásúaknál is gyakoribb [3], valamint jól ismert a családi halmozódás is (egy vizsgálatban a betegek negyedének volt B-sejtes malignitásban szenvedő rokona) [3]. A genetikai predispozíció oka még nem ismert, ugyanakkor bizonyos, hogy a familiáris WM terápiás válassza a sporadikus formáét alulmúlja [4].

Legrégebb óta ismert a 6q-deletiók kóroki szerepe ebben a betegségben, amely diagnosztikusan hasznos lehet az IgM-myelomától való elkülönítésben, ahol az IgH-t érintő transzlokációk, elsősorban a t(11;14) a jellemző citogenetikai eltérés [5–7]. A 6q-deletio következtében többek között az NFκB-szignalizációt moduláló (TNFAIP3, HIVEP2), a Bcl-2 családba tartozó (BCLAF1), apoptózist szabályozó (FOXO3), BTK-inhibitor (IBTK), plazmasejt-differenciációt szabályozó (PRDM1) és ARID1B gének haploinsufficienciája következik be, de pontos kóroki szerepük ma még nem világos [8].

Míg a citogenetikai eredmények nem vezettek a betegség alapjainak jobb megismeréséhez, a közelmúlt új generációs szekvenálási technológiái fontos új adatokkal szolgáltattak a WM természetének megismeréséhez, mind a szomatikus mutációk, mind pedig fontos szabályozógéneket érintő kópiaszám-eltérések szintjén. Elsőként a MYD88 L265P mutációját fedezték fel ebben a betegségben [9]. A MYD88 egy adaptor fehérje, amely a Toll-like receptorokkal és az IL-1-receptorcsalád tagjaival történő kölcsönhatást követően homodimerizálódik, majd további fehérjékkel összekapcsolódva egy intracelluláris fehérjekomplexumot, úgynevezett Myddoszómát képez. A Myddoszóma az NFκB-szignált fontos aktivátora. WM-ben a BTK és az IRAK1/IRAK4 intracitoplazmatikus proteinkinázok jelentik az NFκB szignalizáció legfontosabb aktivátorát, a Myddoszóma mindkét jelátvitelnek részese [10]. Mi több, az IL-6 jelátviteli rendszerében szerepet játszó haemopoieticus sejt tirozin-kináz (HCK) is növekedési és túlélési szignált biztosít a BTK-, PI3K/Akt és MAPK-útvonalak segítségével, a Myddoszóma közreműködését igénybe véve (*1. ábra*).

WM-ben a MYD88 L265P-mutáció az esetek 90%-ában kimutatható, ritkábban fordul elő az S219C-, az M232T- és az S243N-mutáció [11]. A MYD88-mutáció kimutatása a WM diagnózisának egyik alappillérvé vált, jelentősen megkönnyítve a betegség klinikai követését, különös tekintettel az atípusos megjelenési formákra (például Bing-Neel-szindróma: a betegség központi idegrendszeri megjelenése) [12]. A 3p kromoszómaregió genetikai változásai kapcsán leírták a MYD88-mutált szakasz amplifikációját, a vad típusú MYD88 allél deletióját, illetve uniparentális diszómiaját, ami MYD88-mutáns homozigotációhoz vezet. Klinikai szempontból érdekes, hogy a homozigóta MYD88-mutáció jobb ibrutinib-re adott válasz előhírnöke [13], a Myddoszóma konstans szignalizációjához történő tumorbiológiai addikció jeleként. A MYD88-mutáció jelenléte/hiánya a WM két különböző klinikai megjelenési formáját is tarthatja: MYD88-mutáció-negatív betegségben a csontvelői infiltráció jellemzően enyhébb és az IgM-szintek is alacsonyabbak. Ennek ellenére a teljes túlélés a MYD-mutációkra negatív csoportban kedvezőtlenebb, a betegség okozta halálozás rizikója körükben 10-szeres [14].

A WM-betegek 40%-ában a CXCR4 fehérje C-terminális doménjét kódoló régió nonszenz és leolvasásikeret-



1. ábra

A mutáns MYD88 és Myddoszóma által módosított jelátviteli folyamatok egyszerűsített modellje Waldenström-macroglobulinaemiában az [5]-ös számú irodalom alapján

AKT = foszfoinozitol-3-kináz aktiválta szerin-threonin kináz; BTK = Bruton-tirozinkináz; ERK = mitogén aktiválta proteinkináz; IKKβ = inhibitor-kappa-B, foszfoinozitol-3-kináz-regulátor alegység; IL-6R = interleukin-6 receptor; IRAK = interleukin-1-receptor-asszociált kináz; mTOR = rapamycin célpont szerin-threonin kináz; NEMO = NF-kappaB esszenciális modulátora; PI3K = foszfoinozitol-3-kináz; PKC = proteinkináz-C; PLC = foszfolipáz-C; TGF-β aktiválta kináz; TLR = Toll-like receptor; TRAF6 = TNF-receptor-asszociált faktor

módosító (frameshift) mutációi detektálhatóak [15]. WM-ben 30-nál is többféle CXCR4-mutációt írtak le, amelyek közös jellemzője negatív regulátor (foszforilálható) szerinti oldalláncok elvesztése. A következményesen elmaradó negatív visszacsatolás miatt folyamatos szignalizáció következik be a PI3K/Akt és MAPK-útvo-nalakon. A CXCR4 fenti mutációit WHIM-mutációknak is szokás nevezni, mert hasonló csíravonalbeli mutációkat írtak le WHIM-szindrómában (autoszomális domináns módon megjelenő szemölcsök, hypogammaglobulinaemia, infekciók és myelocathexis). Ebben a szindrómában a CXCR4-mutációk hatására bekövetkező folyamatos jelátvitel a lymphocyták fejlődési károsodásához, valamint a neutrophil sejtek csontvelői retenciójához (myelocathexis) vezet [16]. WM-ben a CXCR4-mutációk jellemzően szubklonálisak, és egy betegben többféle CXCR4-mutáns szubklón is jelen lehet, ám csaknem minden esetben MYD88-mutációhoz másodla-

gosan társult formában [17]. A CXCR4-jelátvitel képes a MYD88-aktiváció fokozta tumorszuppresszorgén-működés elnémítására, az érintett sejtek számára túlélési előnyt biztosítva. CXCR4-mutáció esetén a klinikai képben ritkább a nyirokcsomó-megnagyobbodás és jelentősebb a csontvelői érintettség mértéke, magasabb a diagnóziskori IgM-szint. A CXCR4-mutációk jelenléte a túlélést valószínűleg nem befolyásolja. *In vitro* kultúrákban a CXCR4-mutáció többféle, WM-ben használatos tumorelles szerrel szemben csökkent érzékenységet okozhat (bendamustin, fludarabin, bortezomib, idelalisib és ibrutinib). *In vitro* ez a kedvezőtlen hatás CXCR4-gátlókkal felfüggeszthetőnek bizonyult [18].

A WM-betegek mintegy 17%-ában ARID1A szomatikus mutációk azonosíthatóak. A mutációk következtében a fehérje rövidülése következik be. Az ARID1A a kromatin szerkezetét szabályozó, a DNS-hiszton kölcsönhatást befolyásolni képes SWI/SNF családba tartozó ATP-kötő fehérje, daganatbiológiai szempontból

valószínűleg a TP53 működését szabályozó tumor-suppresszor. WM klinikai képében az ARID1A-mutáció jelenléte nagyobb diagnóziskori csontvelői érintettséget, alacsonyabb HGB-értéket és thrombocytaszámot eredményez [5].

A CD79A/CD79B fehérjék a B-sejt-receptor-jelátviteli út alkotóelemei, az Ig-nehézlánccal kapcsolódva vesznek részt a BCR-irányított szignálútban. Mind a CD79A-, mind a CD79B-mutáció 8–12%-os gyakorisággal előfordulhat WM-ben, többnyire MYD88-mutációt kísérően. E mutációk és a CXCR4 mutációi egymást kölcsönösen kizárónak tűnnek [15]. Klinikum tekintetében a CD79B-mutáció a betegség transzformációjára hajlamosítani látszik, de ez még egyetlen centrumból származó és megerősítésre váró megfigyelés [19].

A betegség epidemiológiája és prognózisa

A Waldenström-macroglobulinaemia ritka megbetegedés, hazai összesített adatok, sajnos, nem állnak rendelkezésre. Amerikai adatok alapján a betegség incidenciája 3/1 000 000 fő évente, a betegek átlagéletkora a diagnóziskor 73 év (23–98 év), a 40 év alattiak aránya kevesebb mint 1% [20]. A betegség jelenleg gyógyíthatatlan. A diagnózistól, illetve a kezelés megkezdésének időpontjától számított átlagos túlélési idő az utóbbi évtizedben

1A táblázat | A Waldenström-macroglobulinaemia eredeti nemzetközi prognosztikai besorolása az IPSSWM alapján

Prognosztikai faktorkok:	
Életkor	≥65 év
Hemoglobin	≤115 g/L
Thrombocytaszám	≤100 × 10 ⁹ G/L
β ₂ -microglobulin	>3 mg/L
Szérum monoklonális IgM	>70 g/L

Rizikóstratifikáció	Ötéves túlélés
Alacsony rizikó ≤1 prognosztikai faktor (kivéve életkor)	87%
Közepes rizikó 2 prognosztikai faktor vagy életkor >65 év	68%
Magas rizikó >2 prognosztikai faktor	36%

javult, jelenleg nyolc év körüli [21]. A 70 év alatti korcsoport ötéves túlélése lényegesen jobb, mint a 70 év fölöttieké (71% vs. 39%) [20]. A prognózis pontosabb meghatározására az IPSSWM-score-rendszer használható [22], bár a legújabb adatok a rendszer revíziójára szólnak fel (1A és 1B táblázat). (Az alacsonyabb thrombocytaszám túl kisszámú beteget érint, és ezért nem prognosztikus, ugyanakkor a magasabb LDH-érték és a 75 éven felüli életkor multivariáns tesztben prognosztikusnak bizonyult [23].) A diagnózis idején a betegek körülbelül negyedének smouldering betegsége (SWM) van, amely nem okoz sem klinikai tünetet, sem vérképletterést. Ebben a fázisban a korai terápia bevezetése nem jelent szignifikáns túlélési előnyt [24]. Az SWM tünetes betegségbe történő progressziójának aránya az idő előrehaladtával egyre nő, 15 év alatt közel 71% [25].

A WM diagnózisa és elkülönítő diagnosztikája

A diagnosztika két alappillére a szérum-IgM monoklonális fehérje jelenléte (mennyiségtől függetlenül) és a csontvelő lymphoplasmocytás infiltrációja (egyes rendszerek szerint legalább 10%-ban, míg mások ezt százaléokban nem határozzák meg). Gyakori extramedullaris manifesztáció a lymphadenomegalia és a splenomegalia. A sejtes infiltrátum kis lymphocytákból, lymphoplasmocytoid sejtekből és plazmasejtekből áll. A típusos immunfenotípusos megjelenés a következő: felszíni IgM+, CD5+/-, CD10-, CD19+, CD20+, CD22+, CD23-, CD25+, CD27+, FMC7+, CD103-, CD138+ [1, 26].

Differenciáldiagnosztikai szempontból a Waldenström-macroglobulinaemiát fontos elkülöníteni az esetlegesen egyéb monoklonális gammopathiával bíró lymphomáktól (például CLL, margináliszóna- és köpenysejtes lymphoma), a myelomától és az MGUS-tól, továbbá neuropathia esetén a POEMS-szindrómától és az AL-amyloidosisától.

A diagnózishoz és stádiumfelméréshez szükséges laboratóriumi vizsgálatok a rutin-laborvizsgálatokon felül a szérum-LDH, béta-2-mikroglobulin, szérumprotein-ELFO és immunfixáció, szérum-szabaddkönnyűláncok, immunglobulinszintek, hepatitisvírus-szerológia, vizeletűledék és fehérjeürítés meghatározása. A cristabiopszia elvégzése megkerülhetetlen. Fontos továbbá az extrame-

1B táblázat | 2017-ben javasolt prognosztikai besorolás a revideált IPSSWM alapján

Prognosztikai faktorkok (1 pont):	HR	Score	10 éves túlélés
Életkor 65–75 év	2,1	0	85%
Életkor ≥75 év +1 pont	3,9	1	59%
Szérumalbumin ≤35 g/L	1,9	2	39%
β ₂ -microglobulin >4 mg/L	1,8	3	28%
Szérum-LDH >250 U/L	1,7	4–5	12%

2. táblázat | A Waldenström-macroglobulinaemia klinikai tünetei

Lymphoplasmocytás lymphoma okozta tünetek:	Szisztémás tünetek: láz, fogyás, éjszakai izzadás, gyengeség Csontvelői infiltráció: cytopeniák Hepatosplenomegalia, lymphadenomegalia
Monoklonális IgM okozta tünetek:	Hiperviszkozitás: orrvérzés, homályos látás, szédülés, fejfájás, tudatzavar Amyloidosis: szív, vese, gastrointestinalis traktus Coombs-pozitív, autoimmun hideg haemolyticus anaemia Cryoglobulinaemia, hideg haemagglutininemia Perifériás neuropathia

dullaris tumortömeg felmérését célzó képalkotó vizsgálatok elvégzése is (hasi ultrahangvizsgálat vagy mellkashi CT).

A klinikai tünetek szerteágazóak lehetnek, mégis két fő csapásirány mentén könnyedén megérthetők (2. táblázat). A tünetek egyik csoportját a monoklonális immunoglobulin jelenlétével összefüggő jelenségek képezik, mint a hiperviszkozitás-szindróma, a Coombs-pozitív hideg haemolyticus anaemia, a perifériás neuropathia vagy a paraproteinek parenchymás szervekben történő lerakódása következtében kialakuló szervkárosodások (például amyloidosis vagy glomerulonephritis). A másik tünetcsoportot a B-sejtes lymphomáknál megszokott általános tünetek, hepatosplenomegalia, lymphadenomegalia és a csontvelő-infiltráció következtében kialakuló cytopenia képezik. A hiperviszkozitás-szindrómát és a neuropathiát e betegségben kiemelt jelentősége miatt részletesebben is tárgyaljuk.

A hiperviszkozitás-szindróma gyakori prezentációs tünet Waldenström-betegségben. A monoklonális IgM felszaporodása a szérumban jelentősen fokozza a vér viszkozitását, amely számos tünetet okozhat. A szérum IgM mennyisége és az egyes tünetek fellépése között nincs határozott összefüggés, nagyok az egyéni különbségek. A spontán megjelenő orrvérzés, a szédülés, fülzúgás, az új keletű fejfájás vagy látászavarok a leggyakoribb első tünetek. A szemfenék vizsgálata segíti a gyors diagnózist. Azonnali beavatkozás szükséges a súlyosabb tünetek, mint például a központi idegrendszeri vérzés, retinakárosodás vagy thromboticus események (például tüdőembólia, sinusthrombosis, stroke) elkerülése érdekében. A hiperviszkozitás és következményes plazmavolumen-növekedés szívelégtelenség tüneteihez is vezethet, továbbá a kifejezett hiperviszkozitás zavartságot, a vigilitás csökkenését, akár kómát is okozhat. Tünetmentes IgM-szint-növekedés esetén nem szükséges a WM kezelésének megkezdése. Egy nagy retrospektív tanulmány adatai szerint 61,8 g/L (31–124 g/L) volt az átlagos IgM-

érték, amelynél hiperviszkozitási tünetek jelentkeztek, és a betegek 36%-ának voltak ennek megfelelő tünetei a WM diagnózisakor. A neves munkacsoport a 60 g/L IgM-érték felett, tünetektől függetlenül bevezetett, pre-emptív terápia szükségességét szorgalmazza, megelőzve ezzel számos komplikációt [27]. A hiperviszkozitási tünetet mutató beteg mindenképpen sürgős plazmacserekezelésre szorul. Anaemia esetén a vörösvérsejt-transzfúzió adása a beavatkozás előtt lehetőleg kerülendő, mert tovább növelheti a vér viszkozitását. A vörösvérsejtmassza ilyenkor a plazmacsere alatt vagy közvetlenül utána adható. A teljes plazmavolumen cseréje megtörténik, amelyhez albuminszubsztitúció javasolt. A beavatkozás naponta ismételhető a tünetek megszűnéséig, általában egy-két kezelés elegendő. Fontos megjegyezni, hogy a plazmacsere-kezelés nem befolyásolja a betegség lefolyását. A malignus klón eradikálását célzó specifikus daganattelenes terápia megkezdése nélkül a tünetek néhány hét elteltével visszatérhetnek [28].

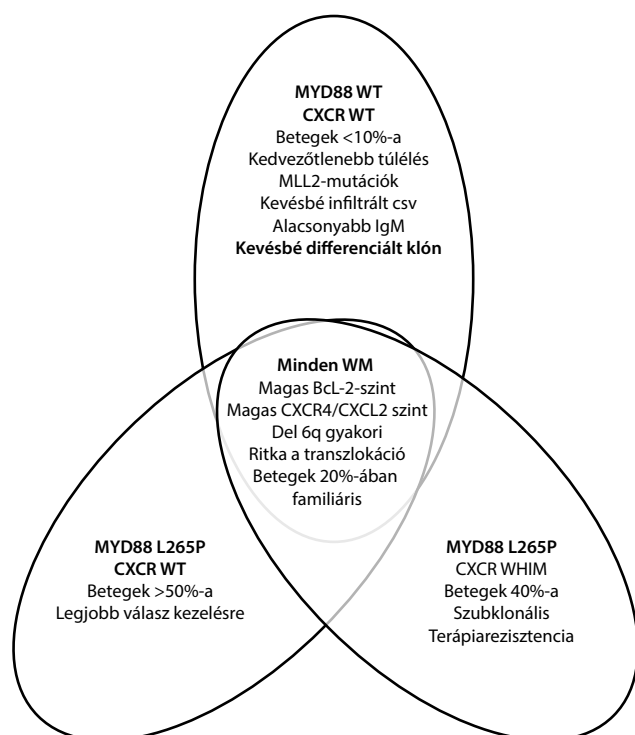
Perifériás neuropathia jelentkezése legtöbbször IgM-M-proteinhez köthető, IgA- vagy IgG-M-protein jelenléte esetén kevésbé valószínű. Neuropathia a Waldenström-betegek körülbelül 20%-ánál van jelen a diagnózisakor. A leggyakoribb eltérés a distalis, szimmetrikus és lassan progrediáló szenzomotoros perifériás neuropathia, amely paraesthesiát és izomgyengeséget okoz. Általában az alsó végtagok érintettsége kifejezettebb. Az antimyelin-asszociált glikoprotein (anti-MAG) a betegek felében kimutatható, de nincs összefüggés az antitestek jelenléte és a tünetek súlyossága között. Egyéb antitesteket is leírtak, ezek jelentősége bizonytalan. A neurológiai károsodás és a monoklonális fehérje jelenléte közötti ok-okozati összefüggés egyértelmű, bár a pontos patomechanizmus nem egészen ismert, az antitestek direkt demyelinizáló hatását feltételezik. A neuropathia differenciáldiagnosztikája sokszor nem egyszerű, az anamnézis mellett a fizikális vizsgálat és az EMG együttes használata segíti a helyes diagnózist. Biopszia általában nem szükséges. A neuropathiás panaszok hátterében álló egyéb tényezők – mint például diabetes mellitus, alkoholizmus vagy neurotoxikus gyógyszerek – lehetőségéről sem szabad megfeledkeznünk.

Amennyiben perifériás neuropathia és monoklonális gammopathia együttes fennállása igazolható, az MM, WM és MGUS mellett két másik, jól karakterizálható plazmasejtes betegség elkülönítése szükséges, tekintettel eltérő kezelési lehetőségeikre. A POEMS-szindróma (polyneuropathia, organomegalia, endocrinopathia, monoklonális protein, skin = bőrtünetek) a betűszó feloldásából adódó tüneteken kívül folyadékképződéssel és szklerotikus csontlaesiókkal jár, más néven osteoscleroticus myelomának is hívják. Itt a perifériás neuropathia főként motoros érintettségű, és a monoklonális protein többnyire IgA vagy IgG típusú. AL-amyloidosisban a betegek negyedében neuropathia is megjelenik, ám többnyire nem ez uralja a klinikai képet. Gyakoribb, a monoklonális lambda-könnyűlánc lerakódása követke-

tében kialakuló, diasztolés szívelégtelenség és a nephrosszindróma, de bél- vagy májérintettség is előfordul. Amyloidosisban a neuropathia főként szenzoros típusú, és a gyakran társuló carpalisalagút-szindróma miatt a felső végtagok érintettsége feltűnőbb lehet. EMG/ENG vizsgálaton az amyloidneuropathia általában axonális megjelenésű, míg a monoklonális gammopathia mellett elsősorban demyelinisatio észlelhető [29].

Betegségre szabott terápia WM-ben

A WM kezelésére – sok más ritka betegséghez hasonlóan – évtizedeken át indikáción túli alkalmazásként lymphómára és myelómára törzskönyvezett szereket és protokollokat alkalmaztunk és alkalmazunk mai napig. Ez praktikus annyit jelent, hogy a betegek megfelelő kezelése ma Magyarországon csak külön OGYÉI-engedély birtokában lehetséges, amely jelentősen megnehezíti az ellátást. Változást ebben az „állóvízben” az ibrutinib relapsusba került WM-re történő törzskönyvezése jelentett. Időközben az is világossá vált, hogy az ibrutinib WM-ben kifejtett aktivitását jelentősen befolyásolja a MYD88- és CXCR4-mutációs státusz. Mutáns MYD88 és vad típusú CXCR4 esetén legjobb a válasz, míg CXCR4-mutáció esetén a válaszkészség alacsonyabb és lassabban is alakul ki (2. ábra). Hasonló hatást írtak le ixazomib, rituximab és dexamethason alkalmazásakor, míg carfilzomib-, rituximab- és dexamethasonterápia esetén a CXCR-mutáció kimutathatósága a terápiás vá-



2. ábra

A Waldenström-macroglobulinaemia molekuláris tumorbiológiai tulajdonságainak és klinikumának kapcsolata az [5]-ös számú irodalom alapján

3. táblázat A kezelés megkezdésének indikációi Waldenström-macroglobulinaemiában

Hiperviskozitási tünetek
Közepesen súlyos/súlyos perifériás polyneuropathia
AL-amyloidosis, nephropathia
Immun haemolyticus anaemia vagy immun-thrombocytopenia
Tünetet okozó cryoglobulinaemia
Tünetet okozó lymphadenomegalia, bulky tumor
Bing-Neel-szindróma
Hepato- és/vagy splenomegalia okozta panaszok
Hemoglobin<100 g/L
Thrombocytaszám<100 G/L
Szisztémás tünetek (láz, fogyás, veritékezés)

laszt nem befolyásolta. A következőkben ismertetnénk a szerzők irodalmi adatokkal alátámasztott véleményét a WM rizikó- és betegségadaptált kezelésére vonatkozóan, a hazai lehetőségek birtokában.

A Waldenström-macroglobulinaemia kezelése

A Waldenström-macroglobulinaemia jelenleg még inkurábilis betegség, így a terápia célja a tünetek tartós csökkentése és a szervkárosodások megelőzése, a megfelelő életminőség biztosítása érdekében. Az aszimptomatikus betegek csupán ellenőrzést igényelnek, tekintve, hogy egyetlen klinikai vizsgálat sem igazolta, hogy a korán elkezdett terápia javítaná a túlélést (3. táblázat). A tünetek súlyossága, az életkor, a cytopeniák, a tumortömeg, a neuropathia jelenléte és az esetlegesen tervezett összejt-transzplantáció egyaránt befolyásolja a terápiaválasztást. Fontos, hogy az a beteg, aki autológ összejt-transzplantáció potenciális jelöltje, lehetőség szerint ne kapjon összejtoxikus terápiát. Így a tartós orális alkilezőszer alkalmazását (például chlorambucil) vagy a nukleozidanalógokat (fludarabin, cladribin) ajánlott elkerülni a fiatalabb betegeknél, mivel ezek nemcsak összejtoxikusak, hanem másodlagos malignitások kialakulására és a betegség transzformációjára is hajlamosíthatnak. Fontos figyelembe vennünk, hogy a myeloma kezelésével szemben WM-ben az M-protein csökkenése általában lassú, négy-hat hónapot is igénybe vehet. Részleges remisszió kialakulása és a kezelés tervezett befejezése után nem ritka az elért válasz mélységének javulása, akár még további fél éven át.

Első vonalbeli terápiák

A tünetet okozó betegség kezelésére több terápiás alternatíva is elvileg rendelkezésre áll, az ibrutinib kivételével indikáción túli alkalmazásként (4. táblázat): rituximab, rituximab + alkilezőszerek (bendamustin, cyclophospha-

4. táblázat | Gyakrabban használt kezelési protokollok Waldenström-macroglobulinaemiában

Rituximab (4×)	Rituximab 375 mg/m ² iv. (heti 1×)
DRC (6×)	Dexamethason 20 mg iv. (1. nap) Rituximab 375 mg/m ² (1. nap) Cyclophosphamid 100 mg/m ² p. o. napi 2× (1–5. nap)
BRD (4×)	Bortezomib 1,3 mg/m ² s. c. (heti 1×) Rituximab 375 mg/m ² iv. (11. nap) Dexamethason 40 mg iv/p. o. (1., 8., 15., 22. napokon) fenntartó: további négy ciklus háromhavonta
CaRD (6×)	Carfilzomib 20 mg/m ² iv. (1–2. nap) az 1. ciklusban, majd 36 mg/m ² tovább Rituximab 375 mg/m ² (2. nap és 9. nap) Dexamethason 20 mg iv. (1., 2., 8., 9. nap) fenntartó: nyolchetente, további nyolc ciklus Carfilzomib 36 mg/m ² iv. (1–2. nap), dexamethason 20 mg (1–2. nap) Rituximab 375 mg/m ² (2. nap)
RB (4×)	Bendamustin 70 mg/m ² iv. (1–2. nap) Rituximab 375 mg/m ² iv. (1. nap)
R-CHOP (4–8×)	Rituximab 375 mg/m ² iv. (1. nap) Cyclophosphamid 750 mg/m ² iv. (1. nap) Doxorubicin 50 mg/m ² iv. (1. nap) Vincristin 1,4 mg/m ² iv. (max. 2 mg) (1. nap) Prednisolon 100 mg/m ² p. o. (1–5. nap)
R-F (6×)	Fludarabin 25 mg/m ² iv. (1–5. nap) Rituximab 375 mg/m ² iv. (1. nap)
R-FC (4×)	Fludarabin 25 mg/m ² iv. (1–3. nap) Cyclophosphamid 250 mg/m ² iv. (1–3. nap) Rituximab 375 mg/m ² iv. (1. nap)
Ibrutinib	420 mg p. o. naponta

mid), proteaszómagátlók (bortezomib, carfilzomib), nukleozidanalógok, az ibrutinib és az everolimus.

A rituximab-monoterápia (375 mg/m² hetente, négy hétig ismételve) alkalmas lehet a minimális tünetekkel rendelkező, „low-risk” betegek kezelésére, mint például mérsékelt anaemia és thrombocytopenia vagy izolált IgM-asszociált neuropathia, szteroidrefrakter haemolyticus anaemia [28, 30]. Rituximab alkalmazása megfontolandó azon betegek számára is, akik agresszívebb kemoterápiára alkalmatlanok, itt alkilezőszer-monoterápia alternatíváját jelenti. A válasz lassú, több hónapot vesz igénybe. A rituximab kombinált kemoterápiák hatékonyabbak és gyorsabb hatásúak, ezek alkalmazása súlyosabb cytopenia, nagy tumortömeg, konstitucionális tünetek vagy hiperviszkozitás esetén indokolt. A rituximab fenntartó terápia javítja a túlélést, de magasabb infekciós kockázata miatt általában nem javasolt [31].

A rituximab első beadásával körültekintően kell eljárni, nemcsak az infúzióval kapcsolatos ritkán előforduló allergiás reakciók veszélye miatt, hanem Waldenström-betegségben speciálisan megfigyelhető, „IgM flair-nek” nevezett jelenség miatt is, amely a tumorsejtekben preformált immunglobulin felszabadulásával jelentősen megnövelheti a szérum viszkozitását. Definíció szerint a megnevezést 25% vagy annál nagyobb IgM-szint-növekedés esetén használjuk, amely a betegek jelentős hányadánál tüneteket okoz, hónapokig perzisztálhat, és nem jelenti a betegség progresszióját. A fentiek megelőzése céljából, magasabb IgM-szint (40 g/L feletti) esetén, rituximab tervezett beadása előtt preventív célú plazmaszere elvégzése feltétlenül szükséges [28].

Első vonalban legfőképp háromféle, rituximab kombinált kemoterápia javasolható, amelyek egyike sem rontja az őssejtgyűjtés sikerét. Dexamethason + rituximab + cyclophosphamid (DRC), bortezomib + rituximab + dexamethason (BRD) és rituximab + bendamustin (RB) a választható terápiás alternatívák [32]. A válaszadási arány hasonlóan jó, az adott beteg számára leginkább megfelelő protokoll kiválasztását a klinikai kép határozza meg.

Súlyosabb neuropathiás tünetek esetén a dexamethason + rituximab + cyclophosphamid (DRC) protokoll választandó, ha dexamethason adása egyéb okból nem kontraindikált (például szívéletelenség). A betegek 83%-a válaszol a kezelésre, a komplett remisszió aránya 7%. További neurotoxicitással nem kell számolnunk, és a mellékhatásprofil is igen kedvező [33]. Tekintettel a bortezomib ismerten neuropathiát okozó mellékhatására, a fenti esetekben alkalmazása kerülendő.

Ha főképp cytopenia, hiperviszkozitás vagy egyéb IgM-asszociált tünet dominál a klinikai képet, a bortezomib + rituximab + dexamethason (BRD) sikerrel alkalmazható. A válaszadási arány 85–96% [34]. A kezelés leggyakoribb mellékhatásaként igen gyakran perifériás neuropathia jelentkezik, amely miatt sokszor meg kell szakítani vagy módosítani kell a terápiát. A heti egyszer adott subcutan bortezomib alkalmazásával sokkal kisebb a neurotoxicitás, mint a heti kétszeri intravénás beadás mellett. Ez a protokoll javasolható WM-hez társuló amyloidosis esetén is (esetleg dexamethasondózis-redukcióval). A BRD-kezelés okozta neuropathiás szövődmények szoros obszervációja és a kezelés mellett, illetve azt követően legalább fél éven át tartó acyclovir-herpeszprofilaxis alkalmazása feltétlenül szükséges. Amennyiben hozzáférhető, a bortezomib helyett carfilzomib is adható (CaRD), amely hasonlóan hatékony és nem okoz neuropathiát, azonban szívbetegségben alkalmazása kockázatos [35].

Nagy tumortömeg esetén az R-bendamustin- (RB-) kezelés javasolható, amely más low-grade non-Hodgkin-lymphomához hasonlóan, Waldenström-betegségben is viszonylag gyors terápiás választ eredményezhet a betegek 90%-ában [36, 37]. Relabált, refrakter betegség esetén is kiválóan alkalmazható, 83%-os válaszadási arány

mellett [38]. A bendamustin általában jól tolerálható terápia, még idősebb betegek esetén is. A legfontosabb mellékhatásként a neutropenia emelhető ki, amely G-CSF preventív adásával legtöbbször nem okoz súlyos szövődményeket. Elhúzódó lymphopeniát okozó mellékhatása miatt herpeszellenes és *Pneumocystis*-profilaxis alkalmazása is ajánlott. Az R-CHOP protokoll terápias alternatívát nyújthat, azonban toxicitása magasabb, ma már csak ritkábban jön szóba [39]. Az R-CHOP és az R-CVP alkalmazásával nem jobbak az eredmények, azonban a toxicitásuk, beleértve a vincristin okozta neuropathiát is, nem elhanyagolható [40].

A terápias válasz értékelése standardizált módon történik. A kezelés hatékonyságát minden kemoterápiás ciklus előtt megvizsgáljuk. A komplett remisszió (CR) a monoklonális protein teljes eltűnése, normális szérumszint, a lymphadenopathia, organomegalia és a csontvelői infiltráció hiánya, valamint a klinikai tünetek megszűnése mellett mondható ki. Az eredményt hat hét múlva egy második immunfixációval is meg kell erősíteni. Nagyon jó parciális remisszió (VGPR) az IgM 90%-os csökkenése esetén áll fenn, organomegalia, lymphadenomegalia és klinikai tünetek hiányában. Részleges remissziót (PR) 50–90% közötti IgM-csökkenés esetén vélemezhetünk, a nyirokcsomók és organomegalia párhuzamos megkisebbedése mellett, aktív betegséget jelző klinikai tünetek hiányában. Minimális választ (MR) jelent, ha az IgM értéke csak 25–50%-kal csökkent. Progresszív betegségről (PD) 25%-os IgM-szint-emelkedés vagy a vérképtérérések, klinikai tünetek romlása esetén beszélhetünk. A stabil betegség (SD) kifejezést akkor használhatjuk, ha az IgM-érték nem csökkent, de nem is emelkedett 25%-nál nagyobb mértékben, és a klinikai tünetek változatlanok. A major válasz alatt a CR, VGPR és PR értendő [2].

65 (70?) év alatti betegek esetében az elért első remisszióban javasolható autológ őssejtek gyűjtése és cryoprezervációja, de ASCT az első vonalbeli kezelés részeként, annak konszolidációjára nem javasolható. Bár a nagy dózisu kemoterápiát követő autológ transzplantáció eredményei jók, a nemzetközi konszenzus az eljárást második vagy harmadik remisszió konszolidációjára javasolja elsősorban [28].

A relabált betegek kezelése

Tekintve, hogy nem gyógyítható, krónikus betegséggel állunk szemben, a relapsus idővel elkerülhetetlen. Egykét éves remissziót követően a kezdetben sikerrel alkalmazott terápia újra megkísérélhető. Korai relapsus/progresszió vagy refrakter betegség esetén másik terápias alternatíva választandó. Ilyenkor bármelyik, a fent említett, első vonalban javasolt és még nem alkalmazott terápia sikerrel adható, továbbá lehetőség van az ibrutinib alkalmazására is [41, 42]. Remisszióba jutott betegnél mérlegelhető az autológ őssejtátültetés lehetősége, mint konszolidációs kezelés, különös tekintettel, ha már ren-

delkezőnk leggyűjtött őssejtekkel. Relabált, refrakter betegek ellátásánál jön szóba a purin-nukleozidanalógok (fludarabin, cladribin) alkalmazása is, amennyiben autológ transzplantációt nem tervezünk (vagy őssejtek már gyűjtöttünk).

A fludarabint és cladribint monoterápiában és rituximabbal kombinálva egyaránt alkalmazhatjuk. A rituximab növeli a válaszadási arányt, elhanyagolható hozzáadott toxicitás ellenében. A rituximab + fludarabin (R-F) kezeléssel 95%-os válaszadási arány érhető el, de számolni kell a fludarabin okozta súlyos toxicitással, mint a thrombopenia, neutropenia, infekciók, valamint megnövekedett a kockázat MDS/AML későbbi kialakulására [43]. Az R-FC kezelés (fludarabin, rituximab, cyclophosphamid) igen hatékony terápia lehet Waldenström-betegségben, előrehaladott és refrakter betegségben is gyors betegségkontrollt eredményez, valamint a válaszadási arány is magas (75–79%), azonban súlyos toxicitása miatt csak válogatott esetekben, óvatossággal alkalmazható [44]. A 70 év feletti fitt, de ASCT-re alkalmatlan relabált betegek lehetnek a nukleozidanalóg-tartalmú terápia jelöltjei, dózisredukció mérlegelésével.

Az ibrutinib fontos új terápias lehetőség a relabált, refrakter WM-betegek kezelésében [42, 45]. A gyógyszer egy orálisan alkalmazható, irreverzibilis és szelektív, Bruton-tirozinkináz-gátló, amely a B-sejt-szignáltranszdukciós útvonal kezdetén fejt ki gátlóhatást és a B-sejtek apoptózist okozza. Nem őssejttoxikus és nincsenek neuropathiás mellékhatások, így hosszú távú terápia is alkalmas lehet. Mellékhatásprofil szempontjából jelentős az infekciós kockázat, a cytopenia, a hasmenés, az arrhythmia és a vérzési rizikó emelkedése (szimptomatikus WM-ben a vérzéses tünetek kezelés nélkül is kifejezetten gyakoriak). Az ibrutinib okozta hasmenés általában átmeneti, ritmuszavarként leggyakrabban pitvarfibrilláció jelentkezik. Antikoagulációs vagy thrombocytággregáció-gátló kezelés mellett nem alkalmazható, mert a gyógyszer thrombocytadiszfunkciót okoz (ez a polimorbid idős WM-populációban problémát jelenthet). A legtöbb gondot a súlyos infekciók okozzák. Más indikációban alkalmazott ibrutinibterápia mellett magunk is tapasztaltunk fonalasgomba-fertőzéseket, illetve egyéb, nehezen kezelhető infekciókat. A gyógyszer felüggesztése, immunglobulin-pótlás és széles spektrumú antibiotikus kezelés sokszor nem megkerülhető. Tanácsos tapasztalt infektológus segítségét is kérni a betegek megfelelő ellátásához.

Az ibrutinib alkalmazását monoterápiában engedélyezték, kombinált terápiként még klinikai vizsgálat keretein belül tesztelik. Monoterápiára a relabált, refrakter betegek is igen jól válaszolnak. A terápias válasz átlagosan két hónap alatt megkezdődik, de ez csak M-proteinszintű válasz, a csontvelőképzés javulása éves távlatban várható, morfológiai komplett remisszió nélkül. A major válaszadási arány 73% körüli, komplett immunkémiai remisszió azonban nem érhető el [46]. Kimutatták, hogy a legtöbbet a MYD88-mutációt hordozó és CXCR4 vad

típussal rendelkező betegek profitálnak az ibrutinibkezelésből. Ennél kicsit gyengébbek az eredmények (mind a válasz mértéke, mind annak kialakulási sebessége tekintetében), ha a MYD88 és a CXCR egyaránt mutáns. MYD88-mutáció hiányában azonban már igen szerény a válaszadási arány, így az ibrutinib-monoterápia nem javasolt [45]. Az ibrutinib hatékonysága a folyamatos adagolás függvénye, abbahagyásakor a betegség relapsusa általában gyors. Jelenleg az ibrutinib alkalmazását a gyógyszer hozzáférhetősége, folyamatos terápia szükségessége és annak költsége jelentősen korlátozza, hazánkban egyedi méltányossági eljárás kapcsán férhetünk hozzá, relapsusban.

Az összejt-transzplantációt régebben salvage-terápiaként tartották számon ebben a betegségben, a többszörösen relabált vagy primer refrakter betegeknek [47]. Az allogén összejtátültetésre igen ritkán kerül sor, tekintettel a magas, nem relapsus okozta mortalitási arányra, függetlenül attól, hogy myeloablatív vagy csökkentett intenzitású kondicionálást alkalmaztak. Az autológ összejt-transzplantáció (ASCT) azonban reális cél lehet egy nehezen kezelhető betegségben jó állapotú és nem túl idős betegek számára. ASCT esetén a nem relapsus okozta egyéves mortalitás igen alacsony, mindössze 4%. A többszörösen relabált, refrakter betegcsoportban 40%-os ötéves progressziómentes túlélés, valamint 69%-os átlagos túlélés érhető el [48]. Feltételezhető, hogy a myelomához hasonlóan, a transzplantáció megfelelő időzítésével, nehézségekkel, de remisszióba került betegek konszolidációs kezelésekként használva azt, a fentieknél sokkal jobb eredményekre számíthatunk – a Mayo Klinika ajánlása [28] mellett saját adataink is erre utalnak [49]. A transzplantációt követő remisszió hossza általában jelentős, a myelománál szokásos progressziómentes túlélésnél szignifikánsan hosszabb. A WM-ben alkalmazott autológ transzplantációt követően a szupprimált IgG- és IgA-szintek normalizálódása akár több évet is igénybe vehet, az elhúzódó humorális immunhiány fokozott infekciós rizikójával. A transzplantációs megközelítés és megfelelő helyének igazolása még további vizsgálatokat igényel.

Sokszorosan előkezelt, szokásos terápiás lehetőségeit kimerítő, de általános állapota alapján kezelhető betegeink számára a klinikai vizsgálatokban való részvétel ajánlott, ha van ilyen aktuális lehetőség. A jelenleg WM-ben vizsgálat alatt álló szerek közül az everolimus, a copanlisib és a venetoclax más betegségekben már törzskönyvezett, így indikáción túl WM-ben történő alkalmazásuk indokolt lehet [5, 50]. Elesett általános állapotú, idős betegek palliatív kezelésére a plazmaferézissel kombinált alkilezőszer-monoterápia jó választás lehet.

Következtetések

A WM diagnosztikája és kezelése a közelmúltban forradalmi mértékű változássorozaton ment át. Idős betegeket érintő, más betegcsoport „levetett” gyógyszereit

döntően palliatív ellátás során hasznosító betegcsoportból egy izgalmas tumorbiológiájú és célzottan eredményesen kezelhető betegséggé vált, jelentős 10 éves túléléssel. A teljes gyógyulás ma még ritka kivétel ebben a betegségben, de újabb és újabb gyógyszerek, valamint a transzplantációs megközelítés, reményeink szerint, a közeljövőben kifejlesztendő intelligens kombinációs alkalmazásával (indukció-transzplantáció-konszolidáció?) mind nagyobb számú betegünk éri majd el a tartós betegségmentességet, a gyógyulást.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: Sz. Zs.: A kéziratot írta, szerkesztette. M. G.: A koncepciót létrehozta, a kéziratot írta, szerkesztette. A cikk végleges változatát mindkét szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Tímár B. The pathology and genetic background of lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenström macroglobulinaemia. [A lymphoplazmicitás limfóma/Waldenström-makroglobulinémia patológiája és genetikája.] *Magy Onkol.* 2017; 61: 6–11. [Hungarian]
- [2] Mucsi OA, Nagy Zs. How can we treat Waldenström's macroglobulinemia? [Újdonságok a Waldenström-makroglobulinémia kezelésében.] *Magy Onkol.* 2017; 61: 12–20. [Hungarian]
- [3] Hanzis C, Ojha RP, Hunter Z, et al. Associated malignancies in patients with Waldenström's macroglobulinemia and their kin. *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.* 2011; 11: 89–92.
- [4] Treon SP, Tripsas C, Hanzis C, et al. Familial disease predisposition impacts treatment outcome in patients with Waldenström macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2012; 12: 433–437.
- [5] Hunter ZR, Yang G, Xu L, et al. Genomics, signaling and treatment of Waldenström macroglobulinemia. *J Clin Oncol.* 2017; 35: 994–1001.
- [6] Ocio EM, Schop RF, Gonzales B, et al. 6q deletion in Waldenström macroglobulinemia is associated with features of adverse prognosis. *Br J Haematol.* 2007; 136: 80–86.
- [7] Avet-Loiseau H, Garand R, Lodé L, et al. 14q32 Translocations discriminate IgM multiple myeloma from Waldenström's macroglobulinemia. *Semin Oncol.* 2003; 30: 153–155.
- [8] 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* 2014; 123: 1637–1646.
- [9] Treon SP, Xu L, Yang G, et al. MYD88 L265P somatic mutation in Waldenström's macroglobulinemia. *N Engl J Med.* 2012; 367: 826–833.
- [10] Lin SC, Lo YC, Wu H. Helical assembly in the MyD88-IRAK4: IRAK2 complex in TLR/IL-1R signaling. *Nature* 2010; 465: 885–890.
- [11] Treon SP, Xu L, Hunter Z. MYD88 mutations and response to ibrutinib in Waldenström's macroglobulinemia. *N Engl J Med.* 2015; 373: 584–586.

- [12] Poulain S, Boyle EM, Roumier C, et al. *MYD88* L265P mutation contributes to the diagnosis of Bing Neel syndrome. *Br J Haematol.* 2014; 167: 506–513.
- [13] Treon SP, Tsakmaklis N, Meid K, et al. Mutated *MYD88* zygosity and *CXCR4* mutation status are important determinants of ibrutinib response and progression free survival in Waldenström's macroglobulinemia. *Blood* 2016; 128: 2984.
- [14] 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* 2014; 123: 2791–2796.
- [15] Poulain S, Roumier C, Venet-Caillault A, et al. Genomic landscape of *CXCR4* mutations in Waldenström macroglobulinemia. *Clin Cancer Res.* 2016; 22: 1480–1488.
- [16] Liu Q, Chen H, Ojode T, et al. WHIM syndrome caused by a single amino acid substitution in the carboxy-tail of chemokine receptor *CXCR4*. *Blood* 2012; 120: 181–189.
- [17] Xu L, Hunter ZR, Tsakmaklis N, et al. Clonal architecture of *CXCR4* WHIM-like mutations in Waldenström macroglobulinemia. *Br J Haematol.* 2016; 172: 735–744.
- [18] Cao Y, Hunter ZR, Liu X, et al. The WHIM-like *CXCR4*^{S38X} somatic mutation activates AKT and ERK and promotes resistance to ibrutinib and other agents used in the treatment of Waldenström's macroglobulinemia. *Leukemia* 2015; 29: 169–176.
- [19] Alonso S, Jimenez C, Alcoceba M, et al. Whole-exome sequencing of Waldenström macroglobulinemia transformation into aggressive lymphoma. *Blood* 2016; 128: 4101.
- [20] Sekhar J, Sanfilippo K, Morgensztern D, et al. Waldenström macroglobulinemia: a Surveillance, Epidemiology, and End Results database review from 1988 to 2005. *Leuk Lymphoma* 2012; 53: 1625–1626.
- [21] Castillo JJ, Olszewski AJ, Kanan S, et al. Overall survival and competing risks of death in patients with Waldenström macroglobulinemia: an analysis of the Surveillance, Epidemiology and End Results database. *Br J Haematol.* 2015; 169: 81–89.
- [22] Morel P, Duhamel A, Gobbi P, et al. International prognostic scoring system for Waldenström macroglobulinemia. *Blood* 2009; 113: 4163–4170.
- [23] Kastritis E, Gavriatopoulou M, Kyrtonis MC, et al. A revised staging system for Waldenström's macroglobulinemia. *EHA Oral Presentation 2017, Abstract S415.* learnincenter.chaweb.org/cha/2017/22nd/181702/efstathios.kastritis.a.revised.staging.system.for.waldenstrm.s.macroglobulinemia.html
- [24] Dimopoulos MA, Kastritis E, Owen RG, et al. Treatment recommendations for patients with Waldenström macroglobulinemia (WM) and related disorders: IWWM-7 consensus. *Blood* 2014; 124: 1404–1411.
- [25] Kyle RA, Treon SP, Alexanian R, et al. Prognostic markers and criteria to initiate therapy in Waldenström's macroglobulinemia: Consensus Panel Recommendations from the Second International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia. *Semin Oncol.* 2003; 30: 116–120.
- [26] 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. *Semin Oncol.* 2003; 30: 110–115.
- [27] Gustine JN, Meid K, Dubeau T, et al. Serum IgM level as predictor of symptomatic hyperviscosity in patients with Waldenström macroglobulinemia. *Br J Haematol.* 2017; 177: 717–725.
- [28] Kapoor P, Ansell SM, Fonseca R, et al. Diagnosis and management of Waldenström macroglobulinemia. *MAYO stratification of macroglobulinemia and risk-adapted therapy (mSMART) guidelines 2016.* *JAMA Oncol.* 2017 Jan 5. DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.5763. [Epub ahead of print]
- [29] Chaudhry HM, Mauermann ML, Rajkumar SV. Monoclonal gammopathy-associated peripheral neuropathy: diagnosis and management. *Mayo Clin Proc.* 2017; 92: 838–850.
- [30] Ansell SM, Kyle RA, Morice WG, et al. Diagnosis and management of Waldenström macroglobulinemia: Mayo stratification of macroglobulinemia and risk-adapted therapy (mSMART) guidelines. *Mayo Clin Proc.* 2010; 85: 824–833.
- [31] Treon SP, Hanzis C, Hunter ZR, et al. Maintenance rituximab is associated with improved clinical outcome in rituximab naïve patients with Waldenström macroglobulinemia who respond to a rituximab-containing regimen. *Br J Haematol.* 2011; 154: 357–362.
- [32] Oza A, Rajkumar SV. Waldenström macroglobulinemia: prognosis and management. *Blood Cancer J.* 2016; 6: e391.
- [33] Dimopoulos MA, Anagnostopoulos A, Kyrtonis MC, et al. Primary treatment of Waldenström macroglobulinemia with dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide. *J Clin Oncol.* 2007; 25: 3344–3349.
- [34] Treon SP, Ioakimidis L, Soumerai JD, et al. Primary therapy of Waldenström macroglobulinemia with bortezomib, dexamethasone, and rituximab: WMCTG clinical trial 05-180. *J Clin Oncol.* 2009; 27: 3830–3835.
- [35] Treon SP, Tripsas CK, Meid K, et al. Carfilzomib, rituximab, and dexamethasone (CaRD) treatment offers a neuropathy-sparing approach for treating Waldenström's macroglobulinemia. *Blood* 2014; 124: 503–510.
- [36] Rummel MJ, Al-Batran SE, Kim SZ, et al. Bendamustine plus rituximab is effective and has a favorable toxicity profile in the treatment of mantle cell and low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2005; 23: 3383–3389.
- [37] Olszewski AJ, Chen C, Gutman R, et al. Comparative outcomes of immunochemotherapy regimens in Waldenström macroglobulinemia. *Br J Haematol.* 2017 Jul 5. DOI: 10.1111/bjh.14828. [Epub ahead of print]
- [38] Treon SP, Hanzis C, Tripsas C, et al. Bendamustine therapy in patients with relapsed or refractory Waldenström's macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2011; 11: 133–135.
- [39] Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, et al., on behalf of the Study group indolent Lymphomas (StiL). 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* 2013; 381: 1203–1210.
- [40] Ioakimidis L, Patterson CJ, Hunter ZR, et al. Comparative outcomes following CP-R, CVP-R, and CHOP-R in Waldenström's macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma* 2009; 9: 62–66.
- [41] Oza A, Rajkumar SV. Waldenström macroglobulinemia: prognosis and management. *Blood Cancer J.* 2015; 5: e394.
- [42] Paludo J, Abeykoon JP, Kumar S, et al. Dexamethasone, rituximab and cyclophosphamide for relapsed and/or refractory and treatment-naïve patients with Waldenström macroglobulinemia. *Br J Haematol.* 2017; 179: 98–105.
- [43] Treon SP, Branagan AR, Ioakimidis L, et al. Long-term outcomes to fludarabine and rituximab in Waldenström macroglobulinemia. *Blood* 2009; 113: 3673–3678.
- [44] Tedeschi A, Benevolo G, Visco C, et al. Fludarabine plus cyclophosphamide and rituximab in Waldenström macroglobulinemia: an effective but myelosuppressive regimen to be offered to patients with advanced disease. *Cancer* 2012; 118: 434–443.
- [45] Treon SP, Tripsas CK, Meid K, et al. Ibrutinib in previously treated Waldenström's macroglobulinemia. *N Engl J Med.* 2015; 372: 1430–1440.
- [46] Abeykoon JP, Yanamandra U, Kapoor P. New developments in the management of Waldenström macroglobulinemia. *Cancer Manag Res.* 2017; 9: 73–83.
- [47] Treon SP. How I treat Waldenström macroglobulinemia. *Blood* 2015; 126: 721–732.

- [48] Kyriakou C, Canals C, Sibon D, et al. High-dose therapy and autologous stem-cell transplantation in Waldenström macroglobulinemia: the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol*. 2010; 28: 2227–2232.
- [49] Mikala G, Ceglédi A, Csukly Z, et al. High-dose therapy followed by autologous stem cell transplantation is an exceptionally effective therapy in Waldenström's macroglobulinemia [A nagy dózisu terápiát követő autológ őssejt-átültetés a Waldenström macroglobulinemia kiemelkedően eredményes terápia lehetősége. *Hematol Transzfúz*. 2016; 49: S56. [Hungarian]
- [50] Paulus A, Akhtar S, Yousaf H, et al. Waldenström macroglobulinemia cells devoid of *BTK^{CA81S}* or *CXCR^{WHIM-like}* mutations acquire resistance to ibrutinib through upregulation of Bcl-2 and AKT resulting in vulnerability towards venetoclax or MK2206 treatment. *Blood Cancer J*. 2017; 7: e565.

(Mikala Gábor dr.,
Budapest, Albert Flórián út 5–7., 1097
e-mail: gmikala@laszlokorhaz.hu)



A Magyar Onkohematológiai Betegekért Alapítvány (MOHA) közhasznú civil szervezet, mely azért jött létre, hogy segítse a vérképzőszervi betegségekkel küzdő érintettek hiteles tájékoztatását, érzelmi támogatást nyújtson számukra és képviselje érdekeiket a mindenkorai döntéshozók előtt.

BETEGEDUKÁCIÓ

A hematológiai betegségekkel és korszerű kezelési lehetőségekkel kapcsolatos általános, közérthető tájékoztatásban segítjük az érintetteket a legkiválóbb szakemberek bevonásával. Kifejezett célunk a bizonyítékokon alapuló orvoslás iránti bizalom megerősítése és a természettudományos gondolkodás népszerűsítése.

PSZICHOSZOCIÁLIS TÁMOGATÁS

Támogató csoportjaink célja – az ismeretterjesztésen túl – a hasonló problémával küzdő betegek és családtagjaik összefogása, érzelmi támogatása, a bizalmon alapuló orvos-beteg kapcsolat erősítése. A csoporton belül lehetőség van találkozni olyan sorstársakkal, akiknek a példája segítséget nyújthat a sikeres megküzdéshez, a velük való őszinte beszélgetés oldhatja a betegség és a kezelések miatt érzett szorongást.

ÉRDEKÉRVÉNYESÍTÉS

A MOHA célja, hogy minden érintett megkapja a betegségére ajánlott legkorszerűbb kezelést. Míg az egyes betegek kevésbé tudnak hatékonyan fellépni érdekeik védelmében, addig összefogással, civil nyomásgyakorlással sikert érhetünk el. Az orvostudomány fejlődésének

köszönhetően folyamatosan jelennek meg az új terápiaik, amelyek további esélyt adnak a betegeknek. Fontos, hogy az érintettek tudjanak az új lehetőségekről és konzultáljanak arról kezelőorvosukkal! Célunk, hogy a betegek a szükséges gyógyszerekhez minél egyszerűbben, kiszámíthatóan és átláthatóan juthassanak hozzá a megfelelő időben, ezért elvárásunk, hogy az európai gyakorlathoz hasonlóan a betegekkel kapcsolatos döntéshozói folyamatokba vonják be a betegszervezetek képviselőit is.

ELÉRHETŐSÉGEINK

Magyar Onkohematológiai Betegekért Alapítvány
moha@onkohemat.hu, +36 20 439 8645
www.onkohemat.hu, www.facebook.com/onkohemat.hu

