



## UvA-DARE (Digital Academic Repository)

### On Waldenström's macroglobulinemia and IgM related disorders

Vos, J.M.I.

**Publication date**

2019

**Document Version**

Other version

**License**

Other

[Link to publication](#)

**Citation for published version (APA):**

Vos, J. M. I. (2019). *On Waldenström's macroglobulinemia and IgM related disorders*. [Thesis, fully internal, Universiteit van Amsterdam].

**General rights**

It is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), other than for strictly personal, individual use, unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

**Disclaimer/Complaints regulations**

If you believe that digital publication of certain material infringes any of your rights or (privacy) interests, please let the Library know, stating your reasons. In case of a legitimate complaint, the Library will make the material inaccessible and/or remove it from the website. Please Ask the Library: <https://uba.uva.nl/en/contact>, or a letter to: Library of the University of Amsterdam, Secretariat, P.O. Box 19185, 1000 GD Amsterdam, The Netherlands. You will be contacted as soon as possible.

# Chapter 8

Nederlandse Samenvatting



Waldenström's Macroglobulinemie (WM) en Immunoglobuline M (IgM)-gerelateerde ziekten worden gekenmerkt door unieke klinische kenmerken, biologie en reacties (zowel gewenste als ongewenste) op geneesmiddelen. Dit proefschrift omvat onderzoek dat is uitgevoerd om meer inzicht te krijgen in verschillende ziektemanifestaties van WM en IgM-gerelateerde ziekten. Dit onderzoek heeft als uiteindelijk doel bij te dragen aan optimale diagnosestelling, behandeling en daarmee betere uitkomsten voor de mensen die deze aandoeningen hebben. Hierbij is gebruikt gemaakt van (inter)nationale samenwerking en zijn de recente doorbraken in het veld zoals verderop beschreven zoveel mogelijk meegenomen.

## HOOFDSTUK 1: INLEIDING

**Hoofdstuk 1** bevat een inleiding waarin de belangrijkste kenmerken en recente doorbraken omtrent WM en IgM-gerelateerde ziekten uiteengezet worden. Een samenvatting daarvan volgt hieronder.

### Waldenström's Macroglobulinemie en IgM-gerelateerde ziekten

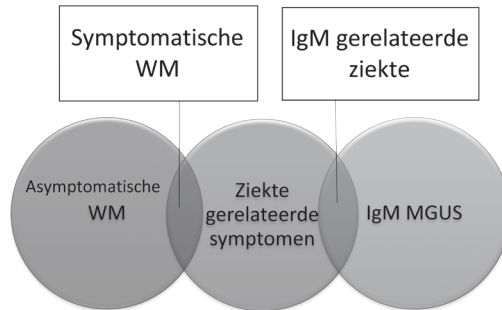
De Zweedse arts Jan Gösta Waldenström (1906-1996) beschreef WM voor het eerst in 1944.<sup>1</sup> Hij beschreef twee patiënten met anemie, trombocytopenie, een bloedingsneiging en een verhoogde bezinkingssnelheid van erythrocyten. Hij vond een toename van lymfoïde cellen in het beenmerg en het viel hem op dat geen bothaarden waren, waardoor het beeld zich onderscheidde van multipel myeloom. In het serum vond hij een hoge viscositeit en de aanwezigheid van een groot eiwit (macroglobuline) met een hoog moleculair gewicht. In wezen beschreef hij wat we nog steeds zouden beschouwen als twee typische WM-patiënten.

In de nieuwste World Health Organization (WHO)-classificatie<sup>2</sup> wordt WM gedefinieerd als "lymfoplasmacytair lymfoom (LPL, dus een vorm van non-hodgkin lymfoom oftewel lymfklierkanker) met betrokkenheid van het beenmerg en een monokonaal IgM in het bloed, ongeacht de concentratie daarvan". De definitie van LPL is: "een maligniteit van kleine B-lymfocyten, plasmacytaire lymfocyten en plasmacellen, meestal met betrokkenheid van het beenmerg, soms van lymfeklieren en milt, dat niet voldoet aan de criteria voor een van de andere kleincellige B-cel lymfomen die ook plasmacytaire uitrijping kunnen hebben."

LPL omvat dus WM, plus die zeldzame gevallen die geen IgM paraproteïne in het bloed hebben (meer dan 95% van alle LPL's betreft WM, de overige 5% heeft een IgA of IgG paraproteïne, LPL zonder paraproteïne is zeer zeldzaam). Dit proefschrift richt zich op WM en IgM-gerelateerde ziekten.

### Diagnostische Classificatie

Op basis van het beenmergonderzoek en de aan- of afwezigheid van ziekte gerelateerde symptomen kunnen 4 ziekte categorieën worden onderscheiden: IgM Monoclonal Gamopathy of Unknown Significance (MGUS), IgM-gerelateerde ziekten, sluimerende WM en WM (zie **Figuur 1**).<sup>3</sup>



**Figuur 1:** Ziekte Categorieën.

Twee definities van IgM MGUS bestaan momenteel naast elkaar. In de WHO-classificatie 2017<sup>2</sup> wordt het gedefinieerd als “een serum IgM paraproteïne concentratie <30 g / L, beenmerg lymfoplasmacytaire infiltratie van <10% en het afwezig zijn van anemie, constitutionele symptomen, hyperviscositeit, lymfadenopathie, hepatosplenomegalie of andere eindorganen schade die kan worden toegeschreven aan de onderliggende lymfoproliferatieve aandoening”. Het consensuspanel van de tweede International

**Tabel 1:** Diagnostische classificatie zoals gebruikt in de Nederlandse WM richtlijn, gebaseerd op IWWM-2<sup>3,5</sup>

	IgM MGUS	Asymptomatische WM	Symptomatische WM	IgM gerelateerde ziekten
IgM paraproteïne (serum)	Ja	Ja	Ja	Ja
Lymfoplasmacytair infiltraat (Beenmerg)	Nee	Ja	Ja	Nee
WM gerelateerde ziekte-uitingen/ symptomen	Nee	Nee	Ja	Ja
Aanpak	Monitoren (meestal jaarlijks)	Wait and see: monitoren; meestal enkele keren per jaar	Behandelindicatie	Afhankelijk van ziekte uiting wordt soms behandeld
Risico van progressie naar o.a. WM	1.5% per jaar	50-60% na 5 jaar	Niet van toepassing	onbekend

Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia (IWWM-2) daarentegen definieert IgM MGUS als "IgM paraproteïnemie van elk niveau zonder evidente beenmerginfiltratie en de afwezigheid van gerelateerde symptomen".<sup>3</sup> De laatste definitie werd gebruikt in de Nederlandse nationale richtlijn voor WM van 2012, zoals samengevat in **Tabel 1**.<sup>4</sup>

"IgM-gerelateerde ziekten" is de term die in het leven is geroepen door het IWWM-2 consensuspaneel voor patiënten met IgM paraproteïnemie *en* ziekte gerelateerde symptomen, maar zonder manifeste lymfoom-infiltratie in het beenmerg ("symptomatische MGUS"). Typische voorbeelden zijn IgM-gerelateerd neuropathie, cryoglobulinemie en koude agglutinatie ziekte. Sluimerende WM wordt gedefinieerd als WM zonder ziekte gerelateerde symptomen. Symptomatische WM wordt gedefinieerd als WM met ziekte gerelateerde symptomen.

### *Epidemiologie*

WM is een zeldzame ziekte en betreft slechts ongeveer 2% van alle gevallen van non-Hodgkin lymfoom. In Nederland worden jaarlijks ongeveer 250 nieuwe LPL/WM-patiënten gediagnosticeerd en de 10-jaars prevalentie (het totale aantal patiënten met WM in Nederland over 10 jaar tijd) in 2017 was 1700 patiënten.<sup>5</sup> De gemiddelde leeftijd bij diagnose is 65-70 jaar en WM komt vaker voor bij mannen dan bij vrouwen en vaker bij Kaukasische dan bij andere rassen.

Ongeveer 15% van alle MGUS-gevallen betreft IgM MGUS. Dit komt veel vaker voor dan WM met een (sterk leeftijdsafhankelijke) prevalentie van ongeveer 0,54 per 100 personen van 50 jaar of ouder. Hoe vaak IgM-gerelateerde ziekten voorkomen is niet bekend.

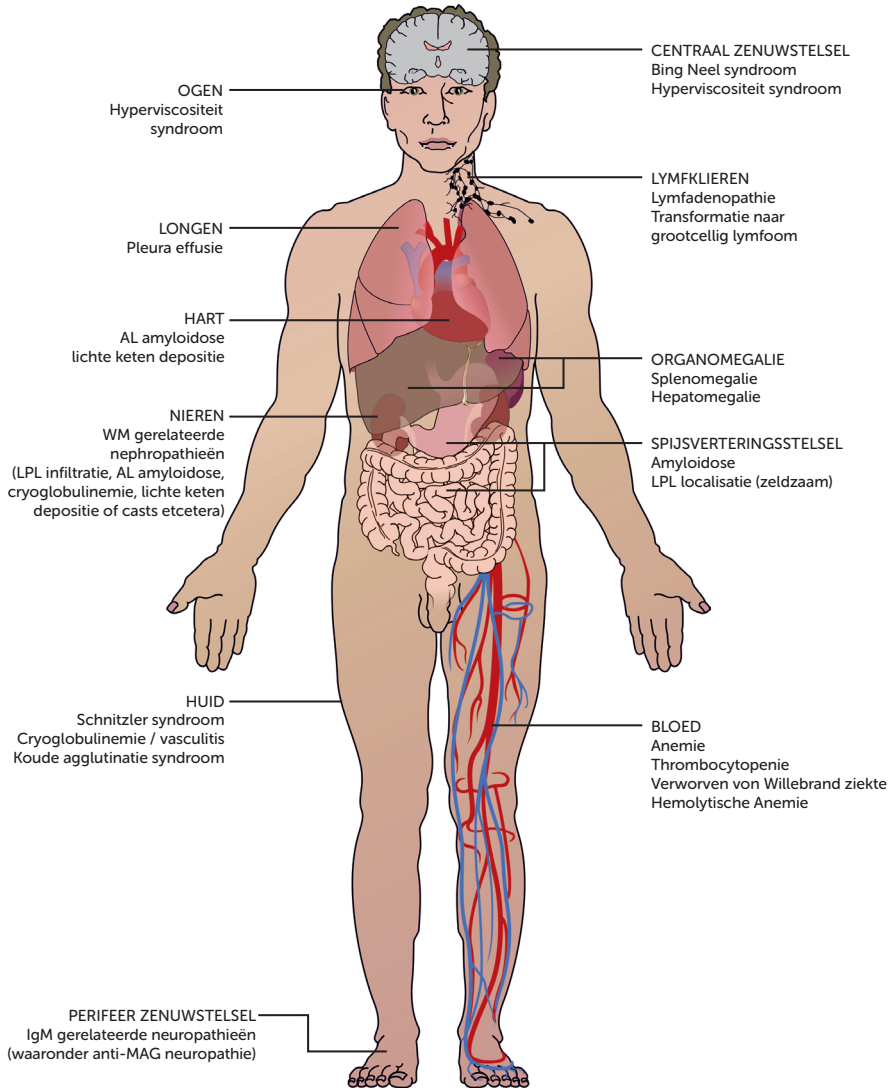
### *Prognose*

De prognose van WM is de afgelopen decennia verbeterd, en de mediane overleving is 8-9 jaar op basis van recente publicaties.<sup>6,7</sup> De overlevingspercentages zijn sterk afhankelijk van de leeftijd, zoals geïllustreerd door een recente Griekse studie waarin de mediane overleving 5,3 jaar was voor patiënten > 75 jaar en 9,7 jaar voor patiënten ≤ 75 jaar oud.<sup>6</sup> Omdat WM voornamelijk bij ouderen voorkomt en een indolent beloop kan hebben, sterft een deel van de patiënten aan een andere oorzaak dan het lymfoom: niet door, maar met WM. Of de agressiviteit van de ziekte zelf leeftijdsafhankelijk is, is onbekend.

### *Klinische presentatie*

Een van de opvallendste aspecten van WM in vergelijking met andere maligne lymfomen is het zeer diverse spectrum van symptomen. Hoewel anemie (bloedarmoede) het meest voorkomende symptoom en behandelindicatie is, bestaat er een scala aan ziektemanifestaties waarbij bijna alle orgaansystemen betrokken kunnen zijn (zie **Figuur 2**).

## Waldenström's Macroglobulinemie: Ziekteverschijnselen



**Figuur 2:** Waldenström's Macroglobulinemie Ziektemanifestaties

Verschillende mechanismen kunnen leiden tot deze symptomen, voorbeelden hiervan worden hieronder tussen haakjes gegeven.

- Ingroeien van de WM-tumorcellen in organen (vergroete lymfklieren, Bing Neel-syndroom)
- Directe schade door het IgM paraproteïne of de bijbehorende circulerende lichte keten eiwitten (cast-nefropathie, hyperviscositeitssyndroom)

- Neerslag van het IgM of lichte ketens in organen (monoklonale immunoglobuline of lichte keten depositieziekte, AL amyloïdose)
- Auto-immuun activiteit (gericht zijn tegen lichaamseigen eiwitten) van het IgM paraproteïne (koude agglutinineziekte leiden tot afbraak van rode bloedcellen, IgM gerelateerde neuropathie waarbij schade aan zenuwuiteinden ontstaat)
- Ziektemanifestaties gerelateerd aan specifieke fysisch-chemische eigenschappen van het IgM paraproteïne (cryoglobulinemie, hyperviscositeit).
- Transformatie naar grootcellig lymfoom (agressieve lymfklierkanker)

### *Behandeling*

Hoewel de behandelingsmogelijkheden toenemen, blijft WM een ongeneeslijke ziekte. Net als bij andere indolente lymfomen, wordt een “wait and see”-beleid gevolgd bij asymptomatische patiënten (sluimerende WM) en IgM MGUS.

Behandeling van WM is geïndiceerd bij patiënten met symptomen van de ziekte, op basis van consensuscriteria.<sup>8</sup> Behandeling van IgM-gerelateerde ziekten kan noodzakelijk zijn, maar de behandelindicaties zijn minder goed gedefinieerd.

Er zijn gelukkig steeds meer middelen beschikbaar voor de behandeling van WM. Tot voor kort was geen van hen specifiek goedgekeurd voor gebruik in WM en “geleend” van andere indolente B-cel lymfomen en multipel myeloom. WM-patiënten blijken echter bijwerkingen te ervaren die met eenzelfde medicijn niet bij andere patiëntengroepen werden waargenomen. Het succes van geneesmiddelen bij andere vormen van lymfklierkanker of multipel myeloom kan dus niet zonder meer worden geëxtrapoleerd en deze zullen altijd specifiek bij WM moeten worden onderzocht.

Er is geen consensus over de optimale behandeling van WM. In de meeste gevallen wordt bij de eerstelijnsbehandeling van WM geadviseerd te kiezen voor een combinatie van chemotherapie en immuuntherapie, zoals combinaties van rituximab en cyclofosfamide/dexamethason, bendamustine of bortezomib/ dexamethason. Dit gezien de hoge responspercentages en bijbehorende lange ziekte- en behandelingsvrije intervallen<sup>9</sup>. Rituximab-monotherapie is soms een optie voor zeer kwetsbare patiënten en mogelijk voor de behandeling van immunologische verschijnselen die verband houden met het IgM, zoals anti-MAG-neuropathie. Ook ibrutinib kan gebruikt worden bij kwetsbare patiënten die geen chemotherapie kunnen verdragen.

Plasmaferese dient direct te worden gestart bij patiënten met hyperviscositeitssyndroom en patiënten met hoge IgM-spiegels of hyperviscositeitssyndroom mogen niet beginnen met rituximab totdat het IgM paraproteïne onder controle is met behulp van chemotherapie. Dit laatste is vanwege het risico op “IgM flare”: een tijdelijke, paradoxale stijging van het IgM die op kan treden in de eerste maanden van de rituximab behandeling.

Als de ziekte na eerdere behandeling terugkomt gelden, afhankelijk van de duur van de respons op eerdere behandeling, patiënt- en ziektekenmerken, dezelfde aanbevelingen. Daaraan kan de optie van behandeling met de orale BTK-remmer ibrutinib worden toegevoegd. Stamceltransplantatie wordt niet routinematig geadviseerd maar kan in geselecteerde gevallen worden toegepast. Recent bleken ook nieuwe proteasoomremmers (carfilzomib en ixazomib) effectief te zijn in WM, met minder neuropathie (zenuwschade) als bijwerking vergeleken met bortezomib. Dit is relevant omdat WM-gerelateerde neuropathie al aanwezig is bij ongeveer 20% van de patiënten en de incidentie van bortezomib-gerelateerde neuropathie hoger is dan bij patiënten met multipel myeloom. Klinische studies met behulp van (combinaties van) nieuwe middelen – zogenaamde “targeted therapies”- zoals nieuwe BTK-remmers, monoklonale antilichamen tegen B-cel of plasmacel-epitopen, CXCR4-antagonisten, P13K-remming, BCL2-remming en checkpoint-remmers worden momenteel wereldwijd geïnitieerd.

Voor veel specifieke ziektevarianten (bijvoorbeeld Bing Neel Syndroom, IgM-amyloïdose, WM-gerelateerde nefropathieën) en de meeste van de IgM-gerelateerde ziekten ontbreken prospectieve klinische studies en is de optimale behandeling niet bekend. De behandeling is in die situatie meestal gebaseerd op retrospectieve data, expert opinion en het extrapoleren van data bij WM of multipel myeloom.

### Recente doorbraken

De afgelopen jaren zijn er enkele belangrijke doorbraken geweest op het gebied van WM.

#### *MYD88*

In 2012 werd de aanwezigheid van een somatische puntmutatie in MYD88 aangetoond in het beenmerg van > 90% van de WM-patiënten: de MYD88 L265P-mutatie (MYD88<sup>L265P</sup>).<sup>10</sup> Somatisch betekent dat de mutatie alleen aanwezig is in de tumorcellen maar niet in de overige cellen in het lichaam van de patiënt, het is dus niet aangeboren en niet erfelijk. Deze mutatie komt bij gezonde mensen voor en ook niet bij patiënten met multipel myeloom. Wel komt MYD88<sup>L265P</sup> voor bij sommige andere vormen van lymfklierkanker maar veel minder vaak. WM patiënten met MYD88<sup>L265P</sup> hebben meer beenmerginfiltratie en hogere IgM-waarden in vergelijking met patiënten zonder de mutatie. WM-patiënten zonder de mutatie hebben een grotere kans op transformatie naar een agressief lymfoom en een kortere overleving in één onderzoek<sup>11</sup>, maar in een ander onderzoek werd wel het vaker voorkomen van transformatie maar geen verschil in overleving gevonden<sup>12</sup>. Daarbij moet wel opgemerkt worden dat in dat laatste onderzoek een opvallend laag percentage patiënten met MYD88<sup>L265P</sup> werd gevonden (79%). Behandeling met ibrutinib werkt bij patiënten met MYD88<sup>L265P</sup> of andere mutaties in MYD88 beter dan bij patiënten zonder de mutatie.<sup>13</sup>

MYD88 is een eiwit dat een belangrijke rol heeft in het immuunsysteem. Het leidt bij activatie onder andere tot verhoging van NFκB activiteit. NFκB is een stof die de WM tumorcellen stimuleert. MYD88<sup>L265</sup> leidt ertoe dat deze route als het ware continue aanstaat en NFκB voortdurend geactiveerd wordt.<sup>14</sup> Een interessante ontdekking was dat MYD88 en een heel ander eiwit in de lymfkliercel, Bruton's tyrosine kinase (BTK), elkaar blijken te beïnvloeden<sup>15</sup>. Dit is waarschijnlijk de verklaring voor het aanslaan van de BTK-remmer ibrutinib bij WM patiënten, zoals verderop wordt uitgelegd.

#### *CXCR4*

De ontdekking van veel (> 30) verschillende somatische mutaties in het CXCR4-gen bij ongeveer 30% van de WM-patiënten werd voor het eerst gepubliceerd in 2014.<sup>16</sup> Later werden met behulp van gevoeligere technieken de CXCR4-mutaties gevonden bij tot 43% van de patiënten, bijna uitsluitend bij patiënten met MYD88<sup>L265p</sup>.<sup>17</sup> CXCR4-mutaties lijken uniek voor WM omdat ze tot nog toe niet zijn gevonden bij andere ziekten, behalve bij enkele patiënten met het marginale zone-lymfoom. Hoewel er enkele verschillen zijn in de ziekte uitingen (minder lymfkliervergroting, hogere beenmerginfiltratie en IgM-spiegels), lijken CXCR4-mutaties geen invloed te hebben op de prognose.<sup>18</sup> In een recent onderzoek bleek overigens dat genen die deel zijn van de CXCR4-route in hoge mate actief zijn in de tumorcellen van WM patiënten *ongeacht* de aanwezigheid van CXCR4-mutaties.<sup>19</sup> Behandeling met ibrutinib heeft bij patiënten zonder CXCR4-mutaties sneller en sterker effect<sup>13</sup>.

#### *Ibrutinib*

De resultaten van de klinische trial met ibrutinib (een remmer van BTK in pilvorm) bij WM werden in 2012 gepubliceerd en leidde ertoe dat het als eerste geneesmiddel ooit specifiek voor WM werd geregistreerd.<sup>13</sup> Ibrutinib werkte bij 91% van de recidief WM-patiënten. De effectiviteit van het middel werd onlangs bevestigd in enkele andere studies.<sup>20-22</sup> Echter in de klinische praktijk blijkt een substantieel deel (ongeveer 25-30%) van de patiënten binnen 2 jaar weer gestopt te zijn met ibrutinib, voornamelijk op grond van ziekteprogressie of bijwerkingen.<sup>23</sup> Interessant is dat ibrutinib niet leidt tot complete remissies; het effect op de tumorcellen in het beenmerg is langzaam en correleert niet altijd met de veel snellere IgM-daling en hemoglobine stijging. Het lijkt erop dat een ander mechanisme dan het vernietigen van tumorcellen tenminste gedeeltelijk verantwoordelijk is voor de gunstige effecten. Dit fenomeen is nog niet goed opgehelderd. De verklaring moet waarschijnlijk gezocht worden in effecten op het "tumor-micromilieu", dat is de omgeving waarin de tumorcellen liggen. Hiertoe behoren ook verschillende afweercellen zoals T-cellen en macrofagen.

## HOOFDSTUK 2: BING NEEL SYNDROOM

Directe infiltratie van WM-tumorcellen in het centraal zenuwstelsel (CZS, bestaande uit de hersenvloeistof, de hersenvliezen en / of het hersenweefsel) wordt het Bing Neel Syndroom (BNS) genoemd.<sup>24</sup> Het is een zeer zeldzame WM-manifestatie (er werden slechts 13 gevallen van BNS gevonden in een retrospectief cohort van 1523 WM-patiënten) en het is onbekend wat de beste behandeling is.<sup>25</sup> Fludarabine is een chemotherapeuticum (nucleoside analogon) in pilvorm waarvan bekend is dat het effectief is bij WM en in staat is de bloed-hersenbarrière te passeren. Het is effectief gebleken bij CZS-lokalisatie van B-chronische lymfatische leukemie, een aan WM verwante ziekte.<sup>26</sup> Daarom beschouwen we het als een potentiële effectieve behandeling voor BNS. **Hoofdstuk 2** beschrijft een onderzoek naar op fludarabine gebaseerde behandeling bij vier opeenvolgende patiënten met vijf episodes van BNS.

Fludarabine (gecombineerd met rituximab bij alle patiënten behalve één), leidde in alle vijf gevallen tot een volledige remissie van het BNS en ten minste een partiele remissie van de WM. Drie patiënten waren nog steeds in remissie na 1,5 tot 3,5 jaar follow up. Eén patiënt recidiveerde vijf jaar na behandeling met fludarabine en responderde toen opnieuw op behandeling met rituximab-fludarabine. Er waren geen ernstige bijwerkingen behalve een tijdelijke onderdrukking van de neutrofiële witte bloedcellen bij één patiënt. We concluderen dat fludarabine (in combinatie met rituximab) een effectieve en haalbare behandeling is voor BNS, met een klinisch relevante responsduur. De werkzaamheid van nucleosideanalogen in BNS is sindsdien bevestigd in twee grote internationale series. Van de tien BNS patiënten die behandeld werden met nucleoside analogen bereikten zes een complete remissie, twee een partiele remissie, één patiënt hield stabiele ziekte en één patiënt ontwikkelde progressie van ziekte.<sup>27,28</sup>

Het is lastig om de positie van fludarabine bij de behandelingsmogelijkheden voor BNS vast te stellen: omdat BNS buitengewoon zeldzaam is, bestaat er geen standaardbehandeling en dus ontbreekt er een benchmark. De voordelen zijn de orale beschikbaarheid en het bijwerkingenprofiel, evenals brede ervaring met dit middel. Er zijn zorgen over secundaire maligniteiten na het gebruik van nucleosideanalogen zoals fludarabine, hoewel dit niet werd bevestigd in een recente grote studie in WM.<sup>29</sup> Of zwaardere behandelingen (bijvoorbeeld hoge dosis methotrexaat, cytarabine, stamceltransplantatie of bestraling) leiden tot een langere responsduur is momenteel niet bekend. Curatie van BNS is nooit bereikt en of dergelijke behandelingen leiden tot een betere balans tussen gewenste effecten en bijwerkingen is onbekend. Ook de toegevoegde waarde van rituximab aan grootcellige CZS-lymfomen is niet onderzocht. Echter, rituximab heeft bewezen toegevoegde waarde bij de behandeling van WM zonder betrokkenheid van het CZS. Aangezien de meeste patiënten met BNS ook systemische lokalisatie van WM hebben, lijkt het redelijk rituximab te gebruiken bij de behandeling van BNS. Ibrutinib,

een nieuwe orale BTK-remmer die zeer actief is in WM is mogelijk een nieuwe optie voor de behandeling van BNS. Ibrutinib is in staat de bloed-hersenbarrière te passeren en kan effectief zijn bij BNS zoals beschreven in een handvol casus<sup>30-32</sup> evenals in CNS-betrokkenheid van andere B-cel maligniteiten<sup>33,34</sup>.

Het is duidelijk dat er een grote behoefte is aan prospectieve studies op het gebied van BNS om inzicht te krijgen in de beste behandeling. Nucleosideanalogen en ibrutinib lijken aantrekkelijke kandidaten voor een dergelijke klinische trial vanwege hun bewezen werkzaamheid in WM, hun vermogen om de bloed-hersenbarrière te passeren, alsook hun orale beschikbaarheid en verdraagbaarheid. Dit laatste is belangrijk in de voornamelijk oudere populatie van WM-patiënten. Beide geneesmiddelen hebben ook een veelbelovend effect in BNS op basis van genoemde casereports en kleine case-series. Vanwege de zeldzaamheid van BNS zou een dergelijke trial in internationaal verband moeten worden georganiseerd.

### HOOFSTUK 3: WM-GERELATEERDE NEFROPATHIE

Hoewel WM-gerelateerde nefropathie (nierziekte) een erkende reden om behandeling te starten is, waren het vóórkomen, prognostische impact en klinische kenmerken daarvan grotendeels onbekend. **Hoofdstuk 3** behandelt de incidentie, kenmerken en prognostische implicaties van WM-gerelateerde nefropathie in een cohort van 1391 WM-patiënten, met als doel de herkenning, diagnosestelling en behandeling van deze WM-ziektemanifestatie te verbeteren.

We vonden dat het geschatte vóórkomen van WM-gerelateerde nefropathie 5,1% was in de eerste 15 jaar na de WM-diagnose. Er was een grote variatie in het type nierziekte: AL-amyloïdose, monoklonaal-IgM-depositie ziekte (MIDD)/ cryoglobulinemie en LPL-infiltratie waren de meest voorkomende soorten. Lichte keten depositie ziekte (LCDD), cast-nefropathie, trombotische microangiopathie (TMA), “minimal change disease”, mesangiale nefropathie en “crystal-storing tubulopathy” (leidend tot het verworven Fanconi-syndroom) werden ook gezien. De brede variatie in WM-gerelateerde nierziekten werd onlangs bevestigd in een cohortstudie door de Mayo-kliniek<sup>35</sup>. In ons onderzoek leefden patiënten met WM-gerelateerde nefropathie korter in vergelijking met de rest van het cohort, zo ook patiënten die na de behandeling een verdere achteruitgang van de nierfunctie hadden. We concludeerden dat controle op tekenen van nierziekte en een lage drempel voor het nemen van een nierbiopt aan te bevelen is in de follow-up van WM-patiënten. Onze gegevens suggereren dat vroege detectie van nierziekte en tijdige behandeling bij patiënten met WM-gerelateerde nefropathie de prognose mogelijk zouden kunnen verbeteren.

De drie gevallen van TMA waren een geheel nieuwe bevinding in de context van WM, en een goede illustratie van de noodzaak om grote aantallen patiënten te bestuderen om zeldzame complicaties van een zeldzame ziekte te herkennen. Onlangs werd bevestigd dat paraproteïnemie een hogere prevalentie heeft bij patiënten met trombotische microangiopathie in vergelijking met de normale populatie, hetgeen wederom een pathogenetische link suggereert.<sup>36</sup>

Op basis van dit onderzoek konden we helaas geen conclusie trekken over de optimale behandeling van WM-gerelateerde nefropathieën: het aantal patiënten per soort nierziekte was te klein en de toegepaste behandelingen te verschillend.

Idealiter zouden we de optimale benadering weten voor elk type WM-gerelateerde nefropathie en de optimale timing van de start van de behandeling om de nierfunctie te behouden en de overleving te verbeteren. Realistisch gezien zijn dit zeer zeldzame manifestaties van een reeds zeldzame ziekte en het is onwaarschijnlijk dat grote prospectieve onderzoeken ooit zullen worden uitgevoerd voor elk subtype WM-gerelateerde nefropathie. Grote retrospectieve series zijn waarschijnlijk de enige manier om verder inzicht te krijgen in de verschillende subtypen WM-nefropathie, hun klinische kenmerken en optimale behandeling.

## HOOFSTUK 4 & 5: WM-GERELATEERDE PERIFERE NEUROPATHIE

IgM paraproteïne in het bloed kan gepaard gaan met schade aan zenuwuiteinden: IgM-gerelateerde perifere neuropathieën (PN). Dit is een gevarieerde groep ziekten die kunnen leiden tot veel klachten en zelfs invaliditeit. Omdat deze neuropathieën zeldzaam zijn, hun klinische presentatie en prognose sterk kunnen variëren en er weinig klinische studies zijn in dit veld, vormen optimale diagnose, behandeling en beoordeling van het effect van behandeling een uitdaging. Deze zaken belemmeren tevens het organiseren van studies met nieuwe medicijnen op dit gebied.

**Hoofdstuk 4** omvat de consensus van het 8e Internationale Workshop over Waldenström Macroglobulinemia (IWWM-8) panel met betrekking tot diagnose en management van perifere neuropathieën geassocieerd met IgM paraproteïnemie, inclusief WM. Hierin wordt een breed spectrum van ziekten beschreven variërend van de relatief veel voorkomende anti-MAG-neuropathie tot AL-amyloïdose, het POEMS-syndroom en het buitengewoon zeldzame CANOMAD-syndroom. Aanbevelingen met betrekking tot de work-up bij diagnose, het meten van effect van behandeling en aanbevolen zorgmodellen inclusief behandeladviezen worden in deze consensus besproken. In dit artikel wordt geconcludeerd dat klinische studies met nieuwe geneesmiddelen dringend nodig zijn voor IgM-gerelateerde PN.

Anti-Myeline-associated Glycoproteïne (MAG) neuropathie is het meest voorkomende type van IgM-gerelateerde PN. Het uit zich meestal in een “demyeliniserende” neuropathie (waarbij de isolatielaag van de zenuw wordt afgebroken) wat bij tot 50% van de patiënten tot invaliderende klachten leidt. Hoewel anti-MAG neuropathie soms wordt gezien bij WM-patiënten, is het vaak een IgM-gerelateerde aandoening, wat betekent dat evidente beenmerginfiltratie bij deze patiënten vaak ontbreekt. Neurologische achteruitgang wordt beschouwd als een reden om behandeling te starten. Hoewel er enig bewijs is dat rituximab effectief is bij tenminste een deel van de patiënten<sup>37</sup>, bestaat er geen consensus over de optimale behandeling en is er dringend behoefte aan nieuwe effectieve geneesmiddelen. Men heeft altijd gearzeld om chemotherapie te gebruiken bij deze patiënten omdat ze meestal geen kanker hebben maar alleen het voorstadium van IgM MGUS. Verder hebben veel geneesmiddelen schade aan zenuwuiteinden juist als bijwerking (neurotoxiciteit) en zijn om die reden niet geschikt. Er zijn inmiddels echter diverse nieuwe “chemo-vrije” middelen beschikbaar voor WM, vaak met weinig of geen (neuro) toxiciteit. Om te onderzoeken of deze nieuwe “targeted therapies” ook van potentiële waarde kunnen zijn bij anti-MAG-neuropathie, is het bijzonder relevant om een biologische link te leggen tussen de twee aandoeningen.

Niet alle IgM-gerelateerde ziekten blijken namelijk biologisch te linken aan WM. IgM-gerelateerde ziekten zijn uniek omdat ze kenmerken van kanker hebben evenals kenmerken van auto-immuunziekten: zeer weinig (pre) kankercellen produceren een kleine hoeveelheid IgM paraproteïne, dat een grote hoeveelheid schade veroorzaakt aan lichaamseigen cellen. Bij koude agglutinine-ziekte (een IgM-gerelateerde ziekte leidend tot afbraak van rode bloedcellen) is MYD88<sup>L265P</sup> bij de meeste patiënten afwezig en is een uniek patroon van immunoglobuline zware keten variabele (IGHV)-gen opmaak gevonden dat verschilt van WM. Dit suggereert dat koude agglutinatieve ziekte een aparte entiteit is en waarschijnlijk niet moet worden beschouwd als een variant van WM. Het was tegen deze achtergrond dat we de biologische link tussen WM en anti-MAG PN verder wilden onderzoeken.

**Hoofdstuk 5** beschrijft een onderzoek naar de aanwezigheid van de MYD88<sup>L265P</sup> in het beenmerg van patiënten met anti-MAG-polynuropathie. We vonden MYD88<sup>L265P</sup> in het beenmerg van 12/20 patiënten (60%) met anti-MAG PN, wat overeenkomt met de te verwachten percentages bij IgM MGUS en WM. We concludeerden dat dit wijst op een gedeelde biologie tussen WM en anti-MAG PN. Deze resultaten zijn onlangs bevestigd in een Frans cohort van 26 anti-MAG-PN patiënten waarbij MYD88<sup>L265P</sup> bij 73% voorkwam.<sup>38</sup> Daarnaast werd bij analyse van het IGHV-gen een hoge frequentie van het VH3 segment gebruik bij patiënten met anti-MAG PN, WM en IgM MGUS gevonden, wat wederom een gedeelde biologie suggereert.

Deze resultaten ondersteunen het initiëren van klinisch studies voor anti-MAG PN met middelen die bewezen werkzaam zijn in WM. Vooral nieuwe middelen in pilvorm met weinig (neuro-) toxiciteit zoals BTK-remmers of proteasoomremmers zoals ixazomib zijn interessante kandidaten. De op consensus gebaseerde ziekte-definities en responscriteria zouden daarin moeten worden gebruikt en opnieuw is internationale samenwerking waarschijnlijk noodzakelijk om voldoende inclusie van patiënten in een redelijke termijn te bereiken.

## HOOFDSTUK 6: WM, CYTOKINES, CHEMOKINES, HEPCIDINE EN IBRUTINIB

Cytokines en chemokines zijn kleine eiwitten die een belangrijke rol hebben in het afweersysteem en in de biologie van lymfklierkanker waaronder WM. Chemokines zijn cytokines met het vermogen van chemotaxis: het naar zich toe trekken van bepaalde afweercellen. Cytokines worden geproduceerd door WM-cellen zelf maar ook door cellen van het beenmerg micromilieu en het afweersysteem. Ze kunnen effect hebben op de WM tumorcel maar ook op het micromilieu. De MYD88- en CXCR4-mutaties die in WM worden gezien zijn betrokken aan het immuunsysteem gerelateerde processen, waaronder chemotaxis. Om deze reden waren we geïnteresseerd in de invloed van deze mutaties op cytokine en chemokine spiegels.

Hoewel ibrutinib leidt tot snelle onderdrukking van IgM-spiegels en het verbeteren van bloedarmoede, zijn deze effecten discrepant met het veel langzamere effect op de tumorcellen in het beenmerg. Wellicht heeft dit te maken met effecten op het micromilieu. Daarom hebben we chemokine en cytokine spiegels gemeten bij recidief WM-patiënten die deelnamen aan een klinische studie met ibrutinib om de immunologische kenmerken van de het effect van dit geneesmiddel verder te onderzoeken.<sup>13</sup>

Hepcidine is de belangrijkste regulator van het ijzermetabolisme en kan worden geproduceerd door WM-cellen.<sup>39</sup> Wanneer het hepcidine-niveau hoog is, neemt het serumijzer af en daalt het hemoglobine (rode bloedcel gehalte). Bloedarmoede bij WM-patiënten houdt mogelijk verband met verhoogde hepcidine-waarden en hepcidine wordt gemedieerd via cytokines. Daarom hadden we de hypothese dat ibrutinib zou kunnen leiden tot een stijging van hemoglobine via het onderdrukken van cytokines en hepcidine.

**Hoofdstuk 6** beschrijft het serumcytokine- en chemokine-profiel bij WM-patiënten vergeleken met gezonde vrijwilligers en in relatie tot *MYD88* en *CXCR4* mutaties, alsook cytokine, chemokine en hepcidine veranderingen in reactie op behandeling met ibrutinib.

De hepcidine-veranderingen na behandeling met ibrutinib bleken niet te correleren met veranderingen in hemoglobine of markers van het ijzermetabolisme (hoewel er wel een subtiele daling van de hepcidine spiegels optrad). We concluderen dat het gunstige effect van ibrutinib op bloedarmoede bij WM-patiënten niet wordt verklaard door ef-

fecten op hepcidine. Mogelijk is de verklaring te vinden in een ander immunologisch proces, wellicht gerelateerd aan het IgM zelf.

Verscheidene plasma-cytokines en chemokines bleken verhoogd te zijn in WM in vergelijking met gezonde donoren, grotendeels vergelijkbaar met data uit eerder onderzoek.<sup>40</sup> De hoge spiegels van het chemokine CXCL13 werden echter niet eerder beschreven.

We vonden verder subtiele verschillen in cytokine spiegels op basis de mutaties in MYD88 en CXCR4. Verschillende cytokine spiegels waren lager bij MYD88<sup>L265P</sup>CXCR4<sup>MUT</sup> patiënten versus MYD88<sup>L265P</sup>CXCR4<sup>WT</sup>, wat is te linken aan de onderdrukking van ontstekingsprocessen bij MYD88<sup>L265P</sup>CXCR4<sup>MUT</sup>-patiënten zoals beschreven in transcriptoomonderzoek.<sup>19</sup> Het ontbreken van een afzonderlijk cytokineprofiel bij MYD88<sup>WT</sup>CXCR4<sup>WT</sup> kan te maken hebben met het kleine aantal patiënten of het feit dat deze subgroep niet homogeen is.<sup>19</sup> We vonden sterke effecten van ibrutinib op de cytokine spiegels, goeddeels vergelijkbaar met veranderingen die werden gevonden bij CLL-patiënten na ibrutinib-therapie<sup>41</sup>. Deze veranderingen kunnen verband houden met effecten op de tumorcel zelf, maar ook met de impact van ibrutinib op cellen van het beenmerg micromilieu zoals T-cellen en macrofagen. Interessant was dat de CXCL13 spiegel vóór start van de behandeling voorspellend bleek voor het aanslaan van ibrutinib. De CXCL13 spiegels ná behandeling vertoonden een sterke correlatie met de sterkte van het behandel-effect.

### CXCL13

Tijdens een normale afweerreactie bij een infectie produceren geactiveerde folliculaire T-helpercellen (bepaalde afweercellen) de chemokine CXCL13. Dit leidt tot het aantrekken van cellen met de CXCL13-receptor CXCR5, waaronder B-cellen en bepaalde T-helpercellen (weer andere afweercellen), waardoor deze zich verplaatsen naar de lymfklierfollikel om deel te nemen aan de afweerreactie. Hoewel CXCL13 normaal gesproken gemaakt wordt door T-cellen, en soms door monocyten/macrofagen<sup>42</sup>, is bekend dat er ook transcriptie van CXCL13 is in WM-cellen.<sup>19</sup> In ons onderzoek correleerden de CXCL13 spiegels sterk met de mate van BM-infiltratie en bloedarmoede bij WM-patiënten. Deze correlatie werd bevestigd op transcriptie (RNA) niveau.<sup>19</sup> CXCL13 werd sterk onderdrukt door ibrutinib bij WM-patiënten, vergelijkbaar met wat werd gezien in een ibrutinib-trial in CLL.<sup>41</sup>

CXCL13 was in ons onderzoek het enige cytokine dat het aanslaan van ibrutinib voorspelde: een hoog CXCL13 bij baseline was een sterke voorspeller voor het bereiken van tenminste een partiele respons of beter. Deze responsen gingen gepaard met een diepe onderdrukking van CXCL13 spiegels. Voor zover wij weten zijn er geen gepubliceerde gegevens over de eigenschappen van CXCL13 als voorspeller van de respons op BKT-remming bij andere B-cel tumoren. We concludeerden dat deze gegevens een rol van CXCL13 in de WM-biologie ondersteunen en een verdere verkenning hiervan rechtvaardigen. De

waarde van CXCL13 bij het voorspellen van de respons op BTK-remming zou bevestigd moeten worden bij WM en andere B-cel maligniteiten. Ook blijft het onduidelijk waar de overmaat aan CXCL13 wordt geproduceerd: WM-cellen of micro-milieu-cellen zoals T-cellen of macrofagen? Ten slotte is het mechanisme achter de correlatie tussen CXCL13-spiegels en mate van anemie en beenmerginfiltratie, beide belangrijke klinische kenmerken van WM, nog onbekend.

## HOOFDSTUK 7: ALGEMENE DISCUSSIE EN BLIK OP DE TOEKOMST

**Samenvattend** illustreert dit proefschrift hoe lastig het is om te bepalen wat de optimale zorg is voor zeldzame uitingen van een zeldzame ziekte. Wat is de beste behandeling voor anti-MAG-neuropathie (en andere, nog zeldzamere varianten van IgM-gerelateerde neuropathie), alle verschillende typen WM-gerelateerde nieraandoeningen of het Bing Neel-syndroom? Grote gerandomiseerde klinische onderzoeken zullen waarschijnlijk nooit worden uitgevoerd naar deze zeldzame ziektemanifestaties. De enige manier om verder te komen is (inter)nationale samenwerking, met daarnaast translationeel (basaal) onderzoek om optimale kandidaat-geneesmiddelen voor klinische studies te identificeren, biomarkers te vinden om de juiste patiënten voor deze middelen te selecteren, en patiëntenregisters om te leren over ziektekenmerken en de effecten van behandeling.

Het is dus cruciaal om optimale deelname van patiënten in dergelijke registers, biobanken en behandelstudies te faciliteren. Innovatieve benaderingen, waarbij patiënten in hun lokale ziekenhuis kunnen worden behandeld, maar toch toegang blijven houden tot de expertise en onderzoeksmogelijkheden van een expertisecentrum, moeten worden onderzocht. Wereldwijd hebben WM patiëntenverenigingen hierin mede het voortouw genomen en dit heeft tot inspirerende voorbeelden geleid. In Engeland nam WMUK het initiatief tot het Rory Morrison Registry waarbij de patiënt zelf en de behandelend arts gegevens aanleveren.<sup>43</sup> In Australië biedt de “WhiMSICAL”-studie, geïnitieerd in samenwerking met de Australische WM-patiëntenvereniging “WMozzies”, WM-patiënten wereldwijd de mogelijkheid om zich online te registreren en vragenlijsten over hun ziekte in te vullen.<sup>44,45</sup> In het Dana Farber Cancer Institute in Boston kunnen patiënten via het PCROW-onderzoek zichzelf online registreren en hun weefsel of bloedmonsters indienen via een kit die ze mee kunnen nemen naar hun eigen lokale ziekenhuis.<sup>46</sup> Online hulpmiddelen om patiënten, artsen en onderzoekers bij elkaar te brengen bieden kansen voor zeldzame ziekten waaronder WM en IgM-gerelateerde ziekten. Samenwerking van artsen, onderzoekers en patiënten(verenigingen) is hierbij onontbeerlijk.

Dit proefschrift illustreert ook de diversiteit van ziektemanifestaties van WM en IgM-gerelateerde ziekten. Artsen die voor deze patiënten zorgen, dienen zorgvuldig alle orgaansystemen te controleren tijdens de intake en follow-up van niet alleen WM-

patiënten, maar ook personen met IgM MGUS. Een interdisciplinaire aanpak wordt sterk aanbevolen om tot een juiste diagnose en een optimaal behandelplan te komen voor patiënten met “niet-hematologische” ziektemanifestaties zoals nefropathie, neuropathie en het Bing Neel-syndroom. Ook kan wellicht een goed opgezet web-based systeem voor consultatie tussen artsen onderling het delen van kennis over deze soms uitdagende casuïstiek vergemakkelijken.

**Kijkend naar de toekomst buiten de reikwijdte van dit proefschrift**, is het hoopgevend dat het veld van WM de afgelopen jaren zoveel activiteit heeft gekend. Zoals vermeld in de inleiding waren de belangrijkste doorbraken de moleculaire studies waaronder de ontdekking van de MYD88 en CXCR4 mutaties, en de introductie van ibrutinib.

Maar dit betekent niet dat het werk in WM klaar is. Integendeel, deze ontdekkingen hebben de weg geëffend voor verdere ontrafeling van WM-pathofysiologie en optimale behandeling. Momenteel is WM nog steeds een ongeneeslijke ziekte. Gelukkig zijn er veel nieuwe middelen beschikbaar met potentie voor de behandeling van WM. Klinische studies lopen of worden opgezet met (combinaties van) BCL2-remming, anti-CD38-antilichamen, nieuwe anti-CD20-antilichamen, CXCR4-remming, nieuwe BTK-remmers en nieuwe proteasoomremmers, en de rol van onderhoudstherapie. Een middel dat gericht is op de MYD88/IRAK/NFkB-route is op dit moment niet beschikbaar, maar er wordt een remmer van IRAK1-kinaseactiviteit ontwikkeld die effect in WM-cellijnen laat zien.<sup>47</sup> Deze nieuwe gerichte therapieën die een “chemo-vrije” benadering mogelijk maken, zijn ook veelbelovend bij de behandeling van IgM gerelateerde ziekten, aangezien clinici terughoudend zijn om traditionele chemotherapie te starten bij een ziekte die niet als kanker wordt beschouwd.

In een ideale toekomst zijn we in staat om patiëntenzorg vergaand te individualiseren: het karakteriseren van het type WM (gebaseerd op moleculaire kenmerken en biomarkers), het type ziektemanifestatie (gebaseerd op nauwkeurige klinische evaluatie inclusief multidisciplinaire samenwerking indien nodig), patiëntkarakteristieken (leeftijd, comorbiditeit, kwetsbaarheid, persoonlijke voorkeuren) en de verwachte respons op verschillende middelen (gebaseerd op (moleculaire) biomarkers) zou moeten leiden naar de gewenste diepte van de respons (onderdrukken van de ziekte met symptoomverbetering of diepe/complete remissie) en een geïndividualiseerd behandelplan.

## REFERENTIES

1. WALDENSTRÖM, J. Incipient myelomatosis or «essential» hyperglobulinemia with fibrinogenopenia — a new syndrome? *Acta Med. Scand.* 117, 216–247 (1944).
2. Swerdlow, S. H. *et al.* *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. WHO Classification of Tumours, Revised 4th Edition, Volume 2.* (IARC Press, 2017).
3. Owen, R. G. *et al.* Clinicopathological definition of Waldenström's macroglobulinemia: Consensus Panel Recommendations from the Second International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia. *Semin. Oncol.* 30, 110–115 (2003).
4. Vos, J. M. I. *et al.* Guideline for diagnosis and treatment of Waldenström's macroglobulinaemia. *Neth. J. Med.* 71, 54–62 (2013).
5. Nederlandse Kankerregistratie.
6. Kastritis, E. *et al.* Competing risk survival analysis in patients with symptomatic Waldenström macroglobulinemia: the impact of disease unrelated mortality and of rituximab-based primary therapy. *Haematologica* 100, e446–e449 (2015).
7. Castillo, J. J. *et al.* Overall survival and competing risks of death in patients with Waldenström macroglobulinaemia: an analysis of the Surveillance, Epidemiology and End Results database. *Br. J. Haematol.* 169, 81–89 (2015).
8. Dimopoulos, M. A. *et al.* Treatment recommendations for patients with Waldenström macroglobulinemia (WM) and related disorders: IWWM-7 consensus. *Blood* 124, 1404–11 (2014).
9. Leblond, V. *et al.* Treatment recommendations from the Eighth International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia. *Blood* 128, 1321–8 (2016).
10. Treon, S. P. *et al.* MYD88 L265P Somatic Mutation in Waldenström's Macroglobulinemia. *N. Engl. J. Med.* 367, 826–833 (2012).
11. Treon, S. P. *et al.* MYD88 wild-type Waldenström Macroglobulinaemia: differential diagnosis, risk of histological transformation, and overall survival. *Br. J. Haematol.* 180, 374–380 (2018).
12. Abeykoon, J. P. *et al.* MYD88 mutation status does not impact overall survival in Waldenström macroglobulinemia. *Am. J. Hematol.* 93, 187–194 (2018).
13. Treon, S. P. *et al.* Ibrutinib in previously treated Waldenström's macroglobulinemia. *N. Engl. J. Med.* 372, 1430–40 (2015).
14. Ngo, V. N. *et al.* Oncogenically active MYD88 mutations in human lymphoma. *Nature* 470, 115–119 (2011).
15. Yang, G. *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).
16. Hunter, Z. R. *et al.* The genomic landscape of Waldenström macroglobulinemia is characterized by highly recurring MYD88 and WHIM-like CXCR4 mutations, and small somatic deletions associated with B-cell lymphomagenesis. *Blood* 123, 1637–46 (2014).
17. Xu, L. *et al.* Clonal architecture of CXCR4 WHIM-like mutations in Waldenström Macroglobulinaemia. *Br. J. Haematol.* 172, 735–44 (2016).
18. Hunter, Z. R. *et al.* Genomics, signaling, and treatment of waldenström macroglobulinemia. *J. Clin. Oncol.* 35, 994–1001 (2017).
19. Hunter, Z. R. *et al.* Transcriptome sequencing reveals a profile that corresponds to genomic variants in Waldenström macroglobulinemia. *Blood* 128, 827–838 (2016).
20. Dimopoulos, M. A. *et al.* Ibrutinib for patients with rituximab-refractory Waldenström's macroglobulinaemia (iINNOVATE): an open-label substudy of an international, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 18, 241–250 (2017).

21. Dimopoulos, M. A. *et al.* Phase 3 Trial of Ibrutinib plus Rituximab in Waldenström's Macroglobulinemia. *N. Engl. J. Med.* 378, 2399–2410 (2018).
22. Treon, S. P. *et al.* Ibrutinib Monotherapy in Symptomatic, Treatment-Naïve Patients With Waldenström Macroglobulinemia. *J. Clin. Oncol.* JCO2018786426 (2018). doi:10.1200/JCO.2018.78.6426
23. Gustine, J. N. *et al.* Ibrutinib discontinuation in Waldenström macroglobulinemia: Etiologies, outcomes, and IgM rebound. *Am. J. Hematol.* (2018). doi:10.1002/ajh.25023
24. Minnema, M. C. *et al.* Guideline for the diagnosis, treatment and response criteria for Bing-Neel syndrome. *Haematologica* 102, 43–51 (2017).
25. Kulkarni, T. *et al.* Clinical Characteristics and Treatment Outcome Of CNS Involvement (Bing-Neel Syndrome) In Waldenström's Macroglobulinemia. in *Ash Annual Meeting* 122;5090 (2013).
26. Knop, S., Herrlinger, U., Ernemann, U., Kanz, L. & Hebart, H. Fludarabine may induce durable remission in patients with leptomeningeal involvement of chronic lymphocytic leukemia. *Leuk. Lymphoma* 46, 1593–8 (2005).
27. Castillo, J. J. *et al.* Central nervous system involvement by Waldenström macroglobulinaemia (Bing-Neel syndrome): a multi-institutional retrospective study. *Br. J. Haematol.* 172, 709–15 (2016).
28. Simon, L. *et al.* Bing-Neel syndrome, a rare complication of Waldenström macroglobulinemia: analysis of 44 cases and review of the literature. A study on behalf of the French Innovative Leukemia Organization (FILO). *Haematologica* 100, 1587–94 (2015).
29. Leblond, V. *et al.* Results of a randomized trial of chlorambucil versus fludarabine for patients with untreated Waldenström macroglobulinemia, marginal zone lymphoma, or lymphoplasmacytic lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 31, 301–7 (2013).
30. Mason, C. *et al.* Ibrutinib penetrates the blood brain barrier and shows efficacy in the therapy of Bing Neel syndrome. *Br. J. Haematol.* 179, 339–341 (2017).
31. Boudin, L., Patient, M., Roméo, E., Bladé, J.-S. & de Jauréguiberry, J.-P. Efficacy of ibrutinib as first-line treatment of tumoral Bing-Neel syndrome. *Leuk. Lymphoma* 1–3 (2018). doi:10.1080/10428194.2018.1441409
32. Cabannes-Hamy, A. *et al.* Efficacy of ibrutinib in the treatment of Bing-Neel syndrome. *Am. J. Hematol.* 91, E17-9 (2016).
33. Wanquet, A. *et al.* Management of central nervous system involvement in chronic lymphocytic leukaemia: a retrospective cohort of 30 patients. *Br. J. Haematol.* 176, 37–49 (2017).
34. Bernard, S. *et al.* Activity of ibrutinib in mantle cell lymphoma patients with central nervous system relapse. *Blood* 126, 1695–8 (2015).
35. Higgins, L. *et al.* Kidney Involvement of Patients with Waldenström Macroglobulinemia and Other IgM-Producing B Cell Lymphoproliferative Disorders. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 13, 1037–1046 (2018).
36. Ravindran, A., Go, R. S., Fervenza, F. C. & Sethi, S. Thrombotic microangiopathy associated with monoclonal gammopathy. *Kidney Int.* 91, 691–698 (2017).
37. Lunn, M. P. & Nobile-Orazio, E. Immunotherapy for IgM anti-myelin-associated glycoprotein paraprotein-associated peripheral neuropathies. *Cochrane database Syst. Rev.* 10, CD002827 (2016).
38. Allain, J.-S. *et al.* IGHV segment utilization in immunoglobulin gene rearrangement differentiates patients with anti-myelin-associated glycoprotein neuropathy from others immunoglobulin M-gammopathies. *Haematologica* 103, e207–e210 (2018).
39. Ciccarelli, B. T. *et al.* Hepcidin is produced by lymphoplasmacytic cells and is associated with anemia in Waldenström's macroglobulinemia. *Clin. Lymphoma. Myeloma Leuk.* 11, 160–3 (2011).
40. Elsawa, S. F. *et al.* Comprehensive analysis of tumor microenvironment cytokines in Waldenström macroglobulinemia identifies CCL5 as a novel modulator of IL-6 activity. *Blood* 118, 5540–9 (2011).

41. Niemann, C. U. *et al.* Disruption of in vivo Chronic Lymphocytic Leukemia Tumor-Microenvironment Interactions by Ibrutinib--Findings from an Investigator-Initiated Phase II Study. *Clin. Cancer Res.* 22, 1572–82 (2016).
42. Carlsen, H. S., Baekkevold, E. S., Morton, H. C., Haraldsen, G. & Brandtzaeg, P. Monocyte-like and mature macrophages produce CXCL13 (B cell-attracting chemokine 1) in inflammatory lesions with lymphoid neogenesis. *Blood* 104, 3021–7 (2004).
43. The Rory Morrison Registration Project. at <[https://www.wmuk.org.uk/Rory\\_Morrison\\_registry\\_Project2\\_copy](https://www.wmuk.org.uk/Rory_Morrison_registry_Project2_copy)>
44. <http://www.wmozzies.com.au/index.php/about-us/our-history/australian-research-projects/>.
45. <https://www.cart-wheel.org/page/21/waldenstroms-macroglobulinemia>. at <<https://www.cart-wheel.org/page/21/waldenstroms-macroglobulinemia>>
46. <http://pcrowd.dana-farber.org/>.
47. Yang, G. *et al.* A Novel, Highly Selective IRAK1 Inhibitor Jh-X-119-01 Shows Synergistic Tumor Cell Killing with Ibrutinib in MYD88 Mutated B-Cell Lymphoma Cells. in *Ash Annual Meeting* 130;719 (2017).