# 8. Andre indolente lymfoproliferative sykdommer

## 8.1 Waldenströms makroglobulinemi

### 8.1.1 Innledning

Waldenströms makroglobulinemi (WM) defineres ved monoklonalt IgM i serum (uavhengig av konsentrasjon) og minst 10 % infiltrasjon av lymfoplasmacytisk lymfom i beinmarg [1-4]. En mutasjon i *MYD88*-genet (*MYD88* L265P) finnes i tumorcellene hos 90-95% av pasientene, og mutert *CXCR-4* forekommer hos ca. 1/3 [5, 6].

WM oppdages oftest tilfeldig ved utredning av høy SR eller patologisk elektroforesefunn hos symptomfrie personer. Klinisk presentasjon kan være anemi, annen beinmargssvikt, hyperviskositet (eventuelt med retinopati) eller blødningstendens [1]. Perifer nevropati forekommer hos ca. 20% og skyldes immunologisk effekt av det monoklonale immunglobulinet. Antistoffspesifisitet for myelin-assosiert glykoprotein (MAG) er en hyppig forekommende patogenetisk mekanisme for nevropati og den som er best kartlagt [7]. Andre manifestasjoner som skyldes biologisk effekt av det monoklonale IgM forekommer hos mindre enn 5% og omfatter kryoglobulinemi type I og II, autoimmun hemolytisk anemi, immun trombocytopeni, AL-amyloidose og akkvirert von Willebrands sykdom [8]. Kuldeagglutininsykdom skilles i dag fra WM som en egen entitet [9]. Bing-Neel-syndrom, direkte neoplastisk affeksjon av sentralnervesystemet (SNS), er sjelden og debuterer typisk 3-9 år etter diagnostisering av WM, men kan også inntre som første kliniske manifestasjon [10, 11]. Medianoverlevelsen ved WM er mer enn 10 år [1].

### 8.1.2 Diagnose

Når monoklonalt IgM er påvist, vil de viktigste differensialdiagnosene være andre B-cellelymfomer (særlig marginalsonelymfom) og monoklonal gammopati uten funn av lymfom (enten uten kliniske manifestasjoner [MGUS] eller med klinisk sykdom til følge [monoclonal gammopathy of clinical significance, MGCS]) [12].

**Essensielle undersøkelser ved utredning:**

1. Kapillær-elektroforese, evt. agarose-elektroforese med immunfiksasjon
2. Kvantitering av immunglobulinklasser
3. Beinmargsbiopsi
4. Fokusert anamnese og klinisk undersøkelse mhp. lymfom og kliniske manifestasjoner av WM.
5. Bildediagnostikk etter klinisk vurdering. Røntgen thorax og ultralyd abdomen er oftest tilstrekkelig.
6. Hematologiske og klinisk-kjemiske blodprøver som ved andre lymfoproliferative sykdommer.
7. Øyelegeundersøkelse ved synssymptomer, klinisk hyperviskositet eller IgM > 40-50 g/L [1].
8. Ved mistanke om Bing-Neel-syndrom gir MR og spinalvæskeundersøkelse (inkludert væskestrømscytometri) nesten alltid diagnosen. Begge undersøkelsene må utføres, og i nevnte rekkefølge [10]. Differensialdiagnose: hyperviskositetssyndrom.

**Eventuelle tilleggsundersøkelser:**

Påvisning av *MYD88* L265P-mutasjon i beinmargsaspirat eller -biopsi kan gi nyttig informasjon i tvilstilfeller eller dersom behandling med ibrutinib planlegges [4, 13]. Undersøkelse på mutasjon i *CXCR-4*-genet er i siste internasjonale konsensusdokument ikke anbefalt som klinisk rutine og er ikke rutinemessig tilgjengelig i Norge [4, 6].

### 8.1.3 Behandling

Behandling av pasienter uten kliniske manifestasjoner er ikke vist å gi gevinst, og symptomfrie pasienter bør observeres ubehandlet inntil en behandlingsindikasjon inntrer [1]. Som regel er IgM-nivået i seg selv ikke indikasjon for behandling, men ved IgM > 50-60 g/L må pasienten følges nøye med tanke på hyperviskositet. Noen anbefaler nå behandling ved IgM > 60 g/L fordi behandlingstrengende manifestasjoner da vil melde seg raskt. Hos enkelte pasienter blir behandling nødvendig ved lavere IgM-nivåer. Behandling er i hovedsak indisert ved symptomgivende anemi eller annen klinisk relevant beinmargssvikt, hyperviskositet (med eller uten retinopati) eller klinisk blødningstendens [1, 4]. Ved nevropati har nytten av klonalt rettet behandling vært omdiskutert, men en retrospektiv studie av MAG-assosiert nevropati tyder på effekt av kombinasjonsbehandling [14]. Internasjonalt anbefales nå WM-rettet behandling ved invalidiserende eller progredierende nevropati, særlig dersom MAG-antistoff påvises [7].

En rekke nyere kombinasjonsregimer gir høye responsrater og tilfredsstillende toleranse, se nedenfor. Monoterapi med klorambucil, fludarabin eller rituximab gir lave responsrater (30-50%) og anbefales ikke i dag. Hos svært gamle og komorbide pasienter er klorambucil (helst i kombinasjon med rituximab) fortsatt et alternativ fordi det ofte tolereres godt [15]. Høydosebehandling med autolog stamcellestøtte (HMAS) er ikke anbefalt i første linje, men kan overveies i seinere behandlingslinjer hos selekterte, unge pasienter med klinisk aggressiv sykdom [4]. Hos pasienter som seinere kan bli aktuelle for HMAS, bør man unngå purinanaloger og overveie stamcellehøsting under førstelinjebehandlingen [4].

Kombinasjonsbehandling med rituximab og bendamustin (R-benda) er i en randomisert studie vist å gi høye responstater og lang remisjonsvarighet og er nå et mye brukt førstelinjeregime [4, 16]. R-benda er ikke sammenliknet med rituximab + syklofosfamid + deksametason (R-CD) i prospektive randomiserte studier, men retrospektive studier tyder på noe bedre effekt av R-benda [4]. Bortezomib-baserte regimer gir rask effekt og høye responsrater [17]. Pasienter med nevropati som får bortezomib, må overvåkes nøye mht. forverring av nevropatien, men god effekt på eksisterende nevropati er også observert [7]. Bortezomib-basert behandling er særlig velegnet når raskt IgM-fall er viktig.

Pga. risiko for sekundær malignitet bør andre alternativer vurderes framfor fludarabin, særlig hos yngre pasienter. Ved hyperviskositet vil plasmaferese effektivt senke IgM-nivået og bedre de kliniske manifestasjonene [1, 18]. Effekten er kortvarig, og medikamentell behandling må påbegynnes umiddelbart. Rituximab kan gi «IgM flare». Det er ikke et tegn på terapisvikt, men innebærer fare for hyperviskositet. Ved rituximab-holdige regimer hos pasienter med IgM > 40-50 g/L, retinaforandringer eller klinisk hyperviskositet må rituximab derfor utgå fra første kur dersom man ikke starter med plasmaferese [4].

Behandling med Bruton tyrosinkinase(BTK)-hemmere har teoretisk et særlig sterkt rasjonale ved WM fordi *MYD88* L265P-mutasjonen aktiverer B-cellereseptor-signalveien. Kliniske studier av BTK-hemmeren ibrutinib har bekreftet høye responsrater, lang remisjonsvarighet og høy sikkerhet [19, 20]. I en ukontrollert, prospektiv studie fant man responsrater på 85-100 % hos tidligere behandlede pasienter [19]. Umutert *MYD88*-gen er assosiert med lavere responsrater og kortere remisjonsvarighet ved behandling med ibrutinib [4, 13]. Sannsynligvis medfører også mutert *CXCR-4* noe lavere responsrater [4, 6]. Ved avslutning av behandlingen er et seponeringssyndrom beskrevet hos 20% av pasientene og en midlertidig økning av IgM-nivå hos 50% [4]. Ibrutinib er godkjent i Norge for annenlinjebehandling av WM. Nyere BTK-inhibitorer samt signalveihemmerne venetoklaks og idelalisib har også vist gode resultater [4], men er foreløpig ikke godkjent i Norge på indikasjonen WM.

Bing-Neel-syndromet har ved riktig behandling bedre prognose enn andre SNS-lymfomer. Høye responsrater og rimelig responsvarighet er rapportert både under behandling med ibrutinib og etter ulike typer kjemoimmunoterapi (se nedenfor) [10, 11]. Høydose metotreksat eller intermediær- til høydose cytarabin er også effektivt, men anbefales ikke som førstelinjebehandling. Intratekal trippelbehandling kan gis som et tillegg etter individuell vurdering, men som eneste behandling har den ikke tilfredsstillende effekt [10].

Behandling ved andre kliniske manifestasjoner er omtalt i annen litteratur [1, 4]

#### 8.1.3.1 Behandlingsanbefalinger

* **Symptomfrie pasienter: Observere ubehandlet [1, 4]**
* **Behandlingstrengende pasienter: Rituximab-baserte kombinasjonsregimer foretrekkes framfor ren kjemoterapi dersom ikke kontraindisert (evidensgrad A) [1, 4]**
* **Førstelinjebehandling til pasienter med antatt middels til god behandlingstoleranse, med eller uten nevropati: R-benda (bendamustin-rituximab) i dosering omtalt nedenfor (evidensgrad B) [4, 16]**
* **Alternativt førstelinjeregime: BDR (bortezomib, deksametason og rituximab). BDR er særlig egnet dersom raskt IgM-fall er viktig eller ved dårlig beinmargsreserve, men bør vanligvis ikke gis til pasienter med nevropati. Dosering er omtalt nedenfor (evidensgrad C) [1, 4, 17].**
* **Annenlinjebehandling ved terapisvikt:**

1. **Alternativ 1, kjemoimmunoterapi: Det førstelinjeregimet pasienten ikke har fått tidligere, eller FC (fludarabin og cyklofosfamid), eller FCR (FC + rituximab) i dosering som ved KLL, eller R-CD (rituximab, cyklofosfamid og deksametason) i dosering angitt nedenfor (evidensgrad C) [4]**
2. **Alternativ 2: Ibrutinib (dosering omtalt nedenfor) (evidensgrad A) [4, 20]**

* **Residivbehandling:**
  1. **Alternativ 1: Ved god respons på førstelinjebehandling og responsvarighet > 2 år kan man gjenta førstelinjebehandlingen (evidensgrad C) [1, 4]**
  2. **Alternativ 2: Annenlinje kjemoimmunoterapi med et av regimene for terapisvikt i første linje (evidensgrad C) [1, 4]**
  3. **Alternativ 3: Ibrutinib (dosering angitt nedenfor) (evidensgrad A) [4, 19, 20]**
* **Uttalt komorbide pasienter: Klorambucil (dosering som ved KLL), evt. kombinert med rituximab (evidensgrad C) [15]**

#### 8.1.3.2 Behandlingsregimer

1. R-benda (bendamustin og rituximab): Bendamustin 90 mg/m2 dag 1 og 2. Rituximab 375 mg/m2 i.v. dag 1. Ny syklus fra dag 28.
2. BDR (bortezomib, deksametason, rituximab):
   1. Initialt: Bortezomib 1,3 mg/m2 dag 1, 4, 8 og 11. Deksametason per os, 20 mg x 1 dag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 og 12. Rituximab 375 mg/m2 i.v. dag 11. Ny syklus fra dag 22.
   2. Ved begynnende remisjon går man over til ukentlig bortezomib: Bortezomib 1,6 mg/m2 dag 1, 8 og 15. Deksametason per os, 20 mg dag 1, 2, 8, 9, 15 og 16. Rituximab 375 mg/m2 i.v. dag 15. Ny syklus fra dag 28.
3. Ibrutinib: 420 mg x 1 per os. Dosereduksjon kan forsøkes ved bivirkninger.
4. R-CD: Deksametason 20 mg dag 1. Rituximab 375 mg/m2 i.v. dag 1. Cyklofosfamid 100 mg/m2 x 2 per os dag 1-5, totalt 1000 mg/m2 per syklus. Ny syklus fra dag 22.
5. Øvrige regimer: Se ovenfor.

### 8.1.4 Oppfølging

*Under behandling:* Generelle prinsipper for valgt behandlingsregime gjelder også ved WM. Effekt monitoreres først og fremst ved IgM-nivå og klinisk tilstand [1]. Ved kjemoimmunoterapi for WM kan effekten inntre mye langsommere enn ved andre lymfomer eller myelomatose, og generelt anbefales det derfor ikke å skifte regime før etter 2-3 sykluser [21]. Beinmargsbiopsi overveies etter ½ år. Immunokjemoterapi seponeres ved oppnådd maksimal respons. IgM kan fortsette å synke i inntil et år, og noen legger inn en observasjonsperiode etter de første 4-6 kurene [21]. Behandling med ibrutinib bør sannsynligvis fortsette til progresjon eller intoleranse [4].

‘’

*I behandlingsfrie perioder:* Klinisk tilstand og IgM-nivå, og for øvrig hematologiske og klinisk-kjemiske prøver som hos lymfompasienter. Årlig øyelegeundersøkelse ved IgM > 40-50 g/L.

*Behandlingsansvar:* De fleste sykehus med hematologisk spesialkompetanse bør kunne utrede, kontrollere og behandle pasienter med WM. Ved problemer eller uvanlige situasjoner bør man rådføre seg med universitetssykehus eller hematolog med spesiell interesse for WM.

## 8.2 Hårcelleleukemi

Hårcelleleukemi er en langsomtvoksende B-celleproliferativ sykdom [3]. Tumorcellene, som infiltrerer beinmarg og milt, finnes oftest også i lav konsentrasjon i blod. Ved riktig behandling skiller overlevelsen seg sannsynligvis ikke fra tilsvarende aldersgruppe i normalbefolkningen [22]. De vanligste kliniske presentasjonene er infeksjonstendens ledsaget av anemi, nøytropeni, trombocytopeni og/eller splenomegali. Tumorcellene i blod og beinmarg har et karakteristisk utseende med rund, oval eller nyreformet kjerne med relativt finkornet kromatinstruktur. Cytoplasmaet er blågrått og relativt rikelig med uskarp, «hårete» avgrensning. Beinmargen er ofte vanskelig å aspirere («dry tap»). I beinmargsbiopsi kan celleholdigheten være lav. Immunfenotypen av leukemicellene viser et karakteristisk mønster [3]. Cellene uttrykker tartratresistent sur fosfatase, som kan påvises cytokjemisk eller ved immunfenotyping. Det foreligger nesten alltid en mutasjon i genet for protein-kinasen *BRAF* (*BRAF* V600E). Den kan påvises ved PCR og bekrefter diagnosen, men undersøkelsen er kun indisert ved tvil om diagnosen etter væskestrømscytometrisk undersøkelse og beinmargsbiopsi.

**Behandlingsindikasjon** er symptomgivende sykdom, oftest pga. beinmargssvikt med hemoglobin < 12 g/dL, nøytrofile < 1 x 109/L og/eller trombocytter < 100 x 109/L. Fallende tendens i blodverdiene styrker behandlingsindikasjonen. Ved klinisk infeksjonstendens kan det være en fordel å starte behandling før nøytrofile har falt under 0,5-1,0, fordi behandlingen senker tallet ytterligere og øker infeksjonsrisikoen forbigående.

* **Førstelinjebehandling er cladribin 0,14 mg/kg/dag som en 1-2 timers iv infusjon i 5 dager (evidensgrad B) [23, 24]**

Denne administrasjonsmåten er terapeutisk likeverdig og mer praktisk enn den godkjente, som er 0,09 mg/kg/dag som kontinuerlig iv infusjon i 7 dager. Pentostatin, en annen purinanalog, er et likeverdig alternativ, men er uregistrert og lite brukt i Norge. Behandlingen er svært effektiv, og ca. 90 % oppnår komplett remisjon, oftest av flere års varighet. Median tid til ny behandling er >10 år.

**Residivbehandling** gis med samme behandlingsindikasjon som primærbehandlingen og vanligvis med samme regime [24]. Ved kort varighet av siste remisjon (<1 år) vil mange velge rituximab 375 mg/m2 i.v. (4 doser med en ukes mellomrom), som også har utmerket effekt. Alternativt kan man velge en annen purinanalog eller gi rituximab og purinanalog i kombinasjon [25].

## 8.3 B-prolymfocyttleukemi (B-PLL)

B-PLL utgjør mindre enn 1 % av B-celleleukemiene. Tumorcellene er modne B-celler med utseende som prolymfocytter med rund eller oval kjerne med kondensert kromatin og tydelig nukleolus [3]. Kjerne/cytoplasma-ratio er lavere enn ved KLL. Prolymfocytter utgjør typisk >55 % av cellene i perifert blod. Betydelig lymfocytose og splenomegali er karakteristisk, men lymfeknutesvulst er ikke vanlig. Anemi, trombocytopeni og B-symptomer er vanlig. Median debutalder er 65-70 år. Immunfenotypen er karakteristisk og viser ekspresjon av sIgM+/- IgD med høyere intensitet enn ved KLL, CD19, CD20, CD22, CD79a og b, FMC7. CD5 og CD23 er vanligvis negativ. Del(17p) og p53 mutasjoner ses hos ca. 50 % av pasientene. Differensialdiagnoser inkluderer T-PLL, KLL, mantelcellelymfom, follikulært lymfom, lymfoplasmacytisk lymfom og hårcelleleukemi.

B-PLL responderer relativt dårlig på behandling, og dette har sammenheng med at p53-signalveien, som konvensjonell kjemoterapi og i noen grad monoklonale antistoffer er avhengig av, er defekt. CHOP, cladribin, COP, fludarabin, rituximab har vært forsøkt. Median overlevelse er 30-50 måneder.

## 8.4 T-prolymfocyttleukemi (T-PLL)

T-PLL er en sjelden, posttymisk T-celleneoplasi. Sykdomsmanifestasjonene er svært like de som ses ved B-PLL, men affeksjon av serøse hinner (pleuravæske og ascites) og hudinfiltrater er karakteristisk [3]. Pasienter med ataxia teleangiectasia har betydelig økt insidens av T-PLL. Median debutalder er 65 år. T-PLL er en aggressiv sykdom med median overlevelse ca. 8 måneder.

Tumorcellene er små til middels store. Kjernen er rund, oval eller irregulær og har nukleol, og cytoplasmaet er basofilt. Hos 25 % ses en småcellet variant (tidligere omtalt som T-KLL). Hos 5 % er kjernen irregulær, «cerebriform». Uavhengig av kjerneform er det typisk med cytoplasmatiske utløpere, «blebs». Beinmargen er diffust infiltrert. Hudinfiltrasjonen affiserer ansikt, oftest periorbitalt. Purpura og ødem er vanlig. Biopsi viser perivaskulære evt diffuse dermale infiltrater. Immunfenotyping viser ekspresjon av CD52, CD2, CD3, og CD7. 60 % er CD4+/CD8-, 25 % CD4+/CD8+ og 15 % CD4-/CD8+. T-celle-reseptorgenene er klonalt rearrangert. Tumorcellene uttrykker onkogenet TCL1. Abnorme karyotyper er vanlige, og i ca. 90 % er kromosom 14 involvert. Differensialdiagnoser er B-PLL, mycosis fungoides, KLL, adult T-celle-leukemi/lymfom, hårcelleleukemi og T-LGL.

* **Purinanaloger gir responsrate < 50 %.**
* **Alemtuzumab monoterapi gir responsrate > 50 % og totaloverlevelse ca. 15 måneder.**
* **Gode responser, dvs. komplett remisjon morfologisk, bør konsolideres med HMAS eller allogen stamcelletransplantasjon hos pasienter < 65 år uten komorbiditet.** **Det gir muligheter for kurasjon hos noen få pasienter.**

## 8.5 Storcellet granulær lymfocyttleukemi (LGL-leukemi)

Et klinisk sykdomsbilde karakterisert ved økt antall store lymfocytter med azurofile, cytoplasmatiske granula i blod og kronisk nøytropeni ble beskrevet i 1985. Molekylærgenetisk påvisning av klonalt rearrangert TcR gjør at dette oftest oppfattes som klonal lymfoproliferativ sykdom, men grensen til monoklonal T-celleproliferasjon av usikker klinisk betydning er uklar. Large granular lymphocyte (LGL)-leukemi benyttes gjerne som betegnelse, men storcellet granulær lymfocyttleukemi har fått et visst innpass på norsk. Immunfenotypisk undersøkelse avdekker to varianter; CD3+ (T-cellesykdom) og CD3- (NK-cellesykdom) [3].

### 8.5.1 T-LGL-leukemi

Denne formen utgjør minst 85 % av tilfellene. Median alder ved diagnose er 60 år. Forløpet er ofte indolent, og en tredel av pasientene er uten symptomer ved diagnose. Symptomene er knyttet til cytopenier, oftest gjentatte luftveisinfeksjoner og hudinfeksjoner pga nøytropeni. Opportunistiske infeksjoner forekommer vanligvis ikke. Anemi i form av DAT-negativ hemolytisk anemi eller erytroaplasi er heller ikke uvanlig. Sykdommer med immunpatogenese, spesielt revmatoid artritt, er hyppig assosiert med T-LGL, og en stort andel av de som oppfyller de diagnostiske kriteriene for Feltys syndrom (revmatoid artritt, splenomegali og nøytropeni) har T-LGL-leukemi.

**Diagnostikk**

Funn av > 0,2 x 109/L store granulære lymfocytter i blod er ofte assosiert med klonale T-lymfocytter. Pasientene har som oftest ikke noen framtredende lymfocytose. Diagnosen baserer seg på karakteristisk klinikk, påvisning av en klonal T-cellepopulasjon med karakteristisk immunfenotype (CD2+,CD3+,CD7+,CD8+,CD57+) og interstitiell infiltrasjon av disse cellene i beinmargen. Klonalt rearrangert T-cellereseptor påvises alltid [3].

**Behandling**

Den lymfoproliferative tilstanden per se trenger sjelden eller aldri behandling. Transformasjon til aggressivt lymfom er en raritet. Det er nesten uten unntak symptomer pga. de ledsagende cytopeniene som representerer behandlingsindikasjonen. Det foreligger ingen prospektive behandlingsstudier. I en britisk-norsk retrospektiv studie svarte 80 % av pasienter med symptomgivende nøytropeni meget godt på ciklosporin eller metotrexat, eventuelt kombinert med filgrastim, mens responsratene ved behandling med syklofosfamid var noe lavere [26]. En fransk studie viste brukbare responsrater ved de samme behandlingsalternativene, men her var forholdet omvendt [27].

* **Anbefalt behandling: Ciklosporin (medikamentfastende konsentrasjoner av ciklosporin 100-150 ng/mL) eller metotrexat (10 mg/m2 ukentlig), eventuelt kombinert med filgrastim initialt i 2-3 måneder (evidensgrad C).**

Pasienter som ikke responderer på ciklosporin, kan respondere på metotrexat og omvendt. Syklofosfamid er aktuelt som annenlinjebehandling. Hos noen få pasienter som ikke har respondert på noen av disse alternativene, eventuelt i kombinasjon med G-CSF, kan pentostatin eller alemtuzumab forsøkes. Sykdomsmanifestasjonene residiverer vanligvis etter noen måneder, unntaksvis få år, når behandlingen med ciklosporin eller metotrexat seponeres.

### 8.5.2 NK-LGL-leukemi

Pasientene med NK-LGL-leukemi tenderer til å være yngre enn pasientene med T-LGL-leukemi, median alder i underkant av 40 år. Sykdommen har vanligvis en aggressiv klinisk fenotype med raskt tiltakende lymfocytose, anemi, trombocytopeni og organomegali. Lymfeknutesvulst er vanligvis ikke særlig framtredende. Tumorcellene har immunfenotype CD3-CD4CD8+CD56+CD57-. Noen anbefalt og effektiv behandling foreligger ikke.

**Litteratur**

[1] Leblond V, Treon S, Dimopoulos M. Waldenström's Macroglobulinemia. Switzerland: Springer International Publishing 2017.

[2] Owen RG, Treon SP, Al-Katib A, et al. Clinicopathological definition of Waldenstrom's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. Semin Oncol 2003; 30: 110-5.

[3] Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues, 4th Ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer 2017.

[4] Castillo JJ, Advani RH, Branagan AR, et al. Consensus treatment recommendations from the tenth International Workshop for Waldenstrom Macroglobulinaemia. Lancet Haematol 2020; 7: e827-e37.

[5] Treon SP, Xu L, Yang G, et al. MYD88 L265P somatic mutation in Waldenstrom's macroglobulinemia. N Engl J Med 2012; 367: 826-33.

[6] Castillo JJ, Xu L, Gustine JN, et al. CXCR4 mutation subtypes impact response and survival outcomes in patients with Waldenstrom macroglobulinaemia treated with ibrutinib. Br J Haematol 2019; 187: 356-63.

[7] D'Sa S, Kersten MJ, Castillo JJ, et al. Investigation and management of IgM and Waldenstrom-associated peripheral neuropathies: recommendations from the IWWM-8 consensus panel. Br J Haematol 2017; 176: 728-42.

[8] Stone MJ. Pathogenesis and morbidity of autoantibody syndromes in Waldenstrom's macroglobulinemia. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2011; 11: 157-9.

[9] Randen U, Trøen G, Tierens A, et al. Primary cold agglutinin-associated lymphoproliferative disease: a B-cell lymphoma of the bone marrow distinct from lymphoplasmacytic lymphoma. Haematologica 2014; 99: 497-504.

[10] Minnema MC, Kimby E, D'Sa S, et al. Guideline for the diagnosis, treatment and response criteria for Bing-Neel syndrome. Haematologica 2017; 102: 43-51.

[11] Castillo JJ, Itchaki G, Paludo J, et al. Ibrutinib for the treatment of Bing-Neel syndrome: a multicenter study. Blood 2019; 133: 299-305.

[12] Fermand JP, Bridoux F, Dispenzieri A, et al. Monoclonal gammopathy of clinical significance: a novel concept with therapeutic implications. Blood 2018; 132: 1478-85.

[13] Treon SP, Xu L, Hunter Z. MYD88 Mutations and Response to Ibrutinib in Waldenstrom's Macroglobulinemia. N Engl J Med 2015; 373: 584-6.

[14] Hospital MA, Viala K, Dragomir S, et al. Immunotherapy-based regimen in anti-MAG neuropathy: results in 45 patients. Haematologica 2013; 98: e155-7.

[15] Leblond V, Johnson S, Chevret S, et al. Results of a randomized trial of chlorambucil versus fludarabine for patients with untreated Waldenstrom macroglobulinemia, marginal zone lymphoma, or lymphoplasmacytic lymphoma. J Clin Oncol 2013; 31: 301-7.

[16] Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. Lancet 2013; 381: 1203-10.

[17] Dimopoulos MA, Garcia-Sanz R, Gavriatopoulou M, et al. Primary therapy of Waldenstrom macroglobulinemia (WM) with weekly bortezomib, low-dose dexamethasone, and rituximab (BDR): long-term results of a phase 2 study of the European Myeloma Network (EMN). Blood 2013; 122: 3276-82.

[18] Schwartz J, Padmanabhan A, Aqui N, et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice-Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Seventh Special Issue. J Clin Apher 2016; 31: 149-62.

[19] Treon SP, Tripsas CK, Meid K, et al. Ibrutinib in previously treated Waldenstrom's macroglobulinemia. N Engl J Med 2015; 372: 1430-40.

[20] Dimopoulos MA, Trotman J, Tedeschi A, et al. Ibrutinib for patients with rituximab-refractory Waldenstrom's macroglobulinaemia (iNNOVATE): an open-label substudy of an international, multicentre, phase 3 trial. Lancet Oncol 2017; 18: 241-50.

[21] Castillo JJ, Gustine JN, Keezer A, et al. Deepening of response after completing rituximab-containing therapy in patients with Waldenstrom macroglobulinemia. Am J Hematol 2019.

[22] Ghanima W, Heldal D, Tjønnfjord GE. Hårcelleleukemi behandlet med cladribin. Tidsskr Nor Legeforen 2002; 122: 1094-7.

[23] Juliusson G, Heldal D, Hippe E, et al. Subcutaneous injections of 2-chlorodeoxyadenosine for symptomatic hairy cell leukemia. J Clin Oncol 1995; 13: 989-95.

[24] Sarvaria A, Topp Z, Saven A. Current Therapy and New Directions in the Treatment of Hairy Cell Leukemia: A Review. JAMA Oncol 2016; 2: 123-9.

[25] Else M, Dearden CE, Matutes E, et al. Rituximab with pentostatin or cladribine: an effective combination treatment for hairy cell leukemia after disease recurrence. Leuk Lymphoma 2011; 52 Suppl 2: 75-8.

[26] Osuji N, Matutes E, Tjonnfjord G, et al. T-cell large granular lymphocyte leukemia: A report on the treatment of 29 patients and a review of the literature. Cancer 2006; 107: 570-8.

[27] Moignet A, Hasanali Z, Zambello R, et al. Cyclophosphamide as a first-line therapy in LGL leukemia. Leukemia 2014; 28: 1134-6.