

University of Groningen

## Richtlijn voor diagnostiek en behandeling van de ziekte van Waldenström

Vos, J.M.I.; Minnema, M.C.; Wijermans, P.W.; Croockewit, S.; Chamuleau, M.E.D.; Pals, S.T.; Klein, Saskia; Delforge, M.; van Imhoff, Gustaaf; Kersten, M.J.

*Published in:*  
 Nederlands Tijdschrift voor Hematologie

**IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.**

*Document Version*  
 Publisher's PDF, also known as Version of record

*Publication date:*  
 2012

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

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

Vos, J. M. I., Minnema, M. C., Wijermans, P. W., Croockewit, S., Chamuleau, M. E. D., Pals, S. T., Klein, S., Delforge, M., van Imhoff, G., & Kersten, M. J. (2012). Richtlijn voor diagnostiek en behandeling van de ziekte van Waldenström. *Nederlands Tijdschrift voor Hematologie*, 9(6), 219–231.  
<https://www.ntvh.nl/journal-article/richtlijn-voor-diagnostiek-en-behandeling-van-de-ziekte-van-waldenstrom/>

### **Copyright**

Other than for strictly personal use, 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), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

### **Take-down policy**

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

*Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.*

# Richtlijn voor diagnostiek en behandeling van de ziekte van Waldenström

## Guidelines for diagnosis and management of Waldenström's macroglobulinemia

J.M.I. Vos, M.C. Minnema, P.W. Wijermans, S. Croockewit, M.E.D. Chamuleau, S.T. Pals, S.K. Klein, M. Delforge, G.W. van Imhoff en M.J. Kersten, namens de HOVON Multipel Myeloomwerkgroep en de HOVON Lymfoomwerkgroep

### Samenvatting

Namens de Werkgroepen Lymfoom en Multipel Myeloom van de Nederlands/Belgische stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (HOVON) is een richtlijn voor diagnostiek en behandeling van morbus Waldenström (MW) opgesteld. Gezien het indolente beloop en de heterogene, deels unieke symptomatologie zijn de juiste behandelindicatie en geïndividualiseerde therapiekeuze voor patiënten met MW belangrijk. Grote onderzoeken ontbreken gezien de zeldzaamheid van deze aandoening. In deze richtlijn geven wij, op basis van de beschikbare gegevens, een praktische diagnostische classificatie en aanbevelingen voor eerstelijnsbehandeling, alsook mogelijkheden bij recidief.

*(Ned Tijdschr Hematol 2012;9:219-31)*

### Summary

On behalf of the lymphoma and multiple myeloma working parties of the Dutch/Belgian Haemato-Oncology Foundation for Adults in the Netherlands (HOVON), we present a guideline for diagnosis and management of Waldenström's macroglobulinemia (WM). Considering the indolent behavior and heterogeneous clinical presentation of WM, it is crucial to determine the right indications for treatment, as well as to individualize therapeutic options. There is a lack of large clinical trials due to the low incidence of WM. Based on the available data, we provide a practical diagnostic classification, as well as recommendations for first line therapy and options for treating relapsed disease.

### Inleiding

Morbus Waldenström (MW) is in de laatste 'World Health Organization' (WHO)-classificatie (2008) ge-

definieerd als een maligniteit bestaande uit kleine B-lymfocyten, plasmacytoïde lymfocyten en plasmacellen, gepaard gaande met een paraproteïnemie

**Auteurs:** mw. drs. J.M.I. Vos, internist-hematoloog, afdeling Interne Geneeskunde/Hematologie, St. Antonius Ziekenhuis Nieuwegein, mw. dr. M.C. Minnema, internist-hematoloog, afdeling Hematologie, UMC Utrecht, dhr. dr. P.W. Wijermans, internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Haga ziekenhuis, dhr. dr. S. Croockewit, internist-hematoloog, afdeling Hematologie, UMC St Radboud, mw. dr. M.E.D. Chamuleau, internist-hematoloog, afdeling Hematologie, VU medisch centrum, dhr. prof. dr. S.T. Pals, patholoog, afdeling Pathologie, Academisch Medisch Centrum, mw. dr. S.K. Klein, internist-hematoloog, afdeling Interne Geneeskunde/Hematologie, Meander Medisch Centrum, dhr. prof. dr. M. Delforge, hematoloog, afdeling Hematologie, KU Leuven, dhr. dr. G.W. van Imhoff, internist-hematoloog, afdeling Interne Geneeskunde/Hematologie, UMC Groningen, mw. dr. M.J. Kersten, internist-hematoloog, afdeling Interne Geneeskunde/Hematologie, Academisch Medisch Centrum, namens de HOVON Multipel Myeloomwerkgroep en de HOVON Lymfoomwerkgroep. Correspondentie graag richten aan mw. dr. M.J. Kersten, internist-hematoloog, afdeling Interne Geneeskunde/Hematologie, F4-224, Academisch Medisch Centrum, Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam, tel.: 020 566 57 85, e-mailadres: m.j.kersten@amc.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

**Trefwoorden:** HOVON, lymfoomwerkgroep, lymfoplasmacytair lymfoom, m. Waldenström, multipelmyeloomwerkgroep, NHL, richtlijn

**Key words:** guideline, HOVON, lymphoma working party, lymphoplasmacytic lymphoma, multiple myeloma working party, NHL, Waldenström's macroglobulinemia

(M-proteïne) van het IgM-type, waarbij niet wordt voldaan aan diagnostische criteria voor andere klein-cellige B-celmaligniteiten. De term 'lymfoplasmocytair lymfoom' (LPL) wordt gebruikt voor die zeldzame gevallen waarbij het IgM-M-proteïne ontbreekt (minder dan 5%). In deze richtlijn zal dan ook de term MW (M. Waldenström) worden gebruikt. In de Engelstalige literatuur is de meest gebruikte term Waldenström's macroglobulinaemia.<sup>1-4</sup>

De Zweedse arts Jan Gösta Waldenström (1906-1996) beschreef deze ziekte voor het eerst in 1944. Het betreft een zeldzaam type lymfoom: wereldwijd is de incidentie ongeveer 3 per miljoen personen per jaar. In Nederland zijn er ongeveer 75-100 nieuwe gevallen per jaar (bron: Nederlandse kankerregistratie). De gemiddelde leeftijd bij diagnose is 65 jaar.

Hoewel het therapeutisch arsenaal zeer uitgebreid is, is MW niet te genezen. Vaak is, conform het beleid bij andere indolente lymfomen, bij asymptomatische patiënten dan ook een 'wait and see'-beleid aangehouden. De prognose is zeer wisselend met een mediane overleving van 5 tot meer dan 10 jaar. Door het feit dat het een oudere populatie betreft in combinatie met het indolente beloop, overlijdt echter de helft van de patiënten aan een andere oorzaak dan aan het lymfoom.

In deze richtlijn leest u over de diagnostiek, de prognose en de behandeling van MW.

### Diagnostiek en indeling

Voor het stellen van de diagnose 'M. Waldenström' dient sprake te zijn van een IgM-M-proteïne en een lymfoplasmocellulair infiltraat, vrijwel altijd gelokaliseerd in het beenmerg. Afhankelijk van wel of niet aan MW te relateren klachten is er sprake van symptomatische MW (met behandelindicatie) of asymptomatische MW (dit laatste geeft een grotere kans op progressie dan IgM-'monoclonal gammopathy of unknown significance' (MGUS)) (zie *Tabel 1, 2 en 3*). Met nadruk is een IgM-paraproteïne van welke hoogte dan ook op zichzelf niet voldoende voor de diagnose 'MW', aangezien ook andere lymfoproliferatieve ziekten met IgM-productie gepaard kunnen gaan (zie *Differentiaal diagnose*). De hoogte van het IgM is zelden voorspellend voor het ontstaan van klachten en ook niet altijd een betrouwbare marker voor de tumorlast en de mate van beenmerginfiltratie.<sup>1-4</sup>

### Symptomatologie, anamnese en lichamelijk onderzoek

Ongeveer eenderde van de patiënten is asymptomatisch bij diagnose. De morbiditeit van MW wordt zowel bepaald door de weefselinfiltratie en immunologische eigenschappen van de neoplastische cellen, als door de fysisch-chemische en immunologische eigenschappen van het monoklonale IgM-eiwit. In de klinische presentatie verschilt MW daarom duidelijk van andere maligne lymfomen. Een uitgebreide anamnese is essentieel, evenals een volledig lichamelijk onderzoek, met speciale aandacht voor lymfadenopathie, hepatosplenomegalie, neuropathie, auto-immuunfenomenen en verschijnselen van hyperviscositeit (voor een uitgebreid overzicht van symptomatologie zie *Tabel 1*).<sup>5</sup>

De meest voorkomende klacht is vermoeidheid, soms veroorzaakt door een diepe anemie. De anemie is vaak meer uitgesproken dan op basis van de mate van beenmerginfiltratie zou worden verwacht. Hemolyse, 'anemie van de chronische ziekte' door pro-inflammatoire factoren, verdunning door toegenomen plasmavolume, en gastro-intestinaal bloedverlies kunnen hieraan bijdragen. Een verhoogde bloedingsneiging kan via verschillende mechanismen bij tot 20% van de patiënten voorkomen.

Hepatosplenomegalie en lymfadenopathie door infiltratie van lymfoomcellen zijn zeker niet obligaat en komen slechts bij 15-20% van de patiënten bij presentatie voor.

IgM-gemedieerde auto-immuunfenomenen zijn een heel kenmerkende manifestatie van MW en kunnen ook de presenterende klacht zijn. Het meest voorkomend zijn neuropathie door anti-MAG ('myelin associated glycoprotein')-IgM-antistoffen en auto-immuunhemolyse veroorzaakt door anti-I- of anti-i-IgM-antistofwerking met complementactivatie (koude agglutinenen). Bij ongeveer 10% van de gevallen vormt het IgM een precipitaat (cryoglobuline) wanneer de temperatuur onder 37°C zakt; dit kan leiden tot klachten als vasculitis, raynaudfenomeen, glomerulonefritis of gewrichtsklachten. Neerslag van het M-proteïne als amyloïd kan leiden tot orgaanschade, zoals nefropathie, cardiomyopathie, neuropathie of gastro-intestinale problemen.

Aangeraden wordt ook aandacht aan de familie-anamnese te besteden, aangezien bij MW soms sprake

**Tabel 1.** Klinische verschijnselen bij M. Waldenström, frequentie en mechanisme.

Verschijsel	Percentage aanwezig bij diagnose	Mechanisme/letten op
vermoeidheid	±70%	anemie constitutioneel cave amyloidose
constitutionele symptomen (nachtzweeten, afvallen)	20-25%	constitutioneel
lymfadenopathie/organomegalie	15-25%	tumorinfiltratie
anemie	40%	beenmerginfiltratie hemolyse ijzergebrek door bloedverlies uit tractus digestivus
hyperviscositeit: hoofdpijn, visusklachten, verwardheid, bloedneuzen	15%	direct doen: fundoscopie overweeg spoedplasmaferese
hemorragische diathese	20-30%	trombopenie, eventueel ook door idiopathische trombocytopenische purpura verworven vonwillebrandziekte amyloidose
neurologische klachten (vooral polyneuropathie)	20-25%	IgM-antistoffen tegen 'myelin-associated glycoprotein' (MAG), ganglioside M1 (GM1) of myopathie (anti-decorineantistoffen) amyloidose
bing-neelsyndroom: neurologisch beeld met vaak lokalisatie MW in de liquor en afwijkende MRI hersenen.	zeldzaam	door tumorinfiltratie of nog onbegrepen humorale factoren, zoals depositie van IgM in cerebro
raynaudfenomeen (11%), acrocyanose of perifere ulcera	tot 20% heeft aantoonbare cryoglobulines, slechts <5% heeft klachten daarbij 5-10% koude agglutinatie	cryoglobulinemie koude agglutinatie let op: IgM ook meten onder warme omstandigheden
maag-darmklachten, vooral diarree, kolieken	onbekend	amyloidose of IgM-depositie lokale tumorinfiltratie zeldzamer: op basis van autonome neuropathie
gehoorverlies	onbekend	hyperviscositeit, sensorineuraal op basis van neuropathie tumorlokalisatie, trombusvorming
trombose	onbekend	antifosfolipidensyndroom op basis van IgM-antifosfolipidenantistoffen
huidproblemen: urticaria, papuleuze of bulleuze dermatitis, vasculitis	<5%	schnitzlersyndroom (IgM-paraproteïne en urticariële huidafwijkingen), tumorinfiltratie, amyloidose, koude agglutinatie cryoglobulinemie
nierinsufficiëntie	zeldzaam	glomerulonefritis door specifiek IgM amyloidose, vasculitis overweeg nierbiopt
osteolytische laesies	in principe niet	bij aanwezigheid osteolytische laesies: toch multipel myeloom als diagnose overwegen!
recidiverende infecties	onbekend	door hypogammaglobulinemie, overweeg antibiotica-profylaxe of suppletie met intraveneuze immuun-globuline

**Tabel 2.** Diagnostiek (vetgedrukte items bij iedere nieuwe patiënt bepalen).

Test	Opmerkingen
<b>serumeiwitelektroforese met kwantitatieve M-proteïnebepaling; immuunfixatie immuunglobulines IgA, IgM, IgG</b>	lichte ketens serum/urine: in principe niet let op: bij verdenking cryoglobulinemie ook afname van IgM onder warme omstandigheden
<b>bloedbeeld, protrombinetijd, 'activated partial-thromboplastin time' (APTT), leverenzymen, nierfunctie</b>	eventueel ijzerstatus bij verdenking ijzergebreksanemie
<b>beenmergonderzoek (botbiopt) met morfologie</b> (en eventueel immuunfenotypering, cytogenetica, alleen bij diagnostische twijfel)	zie tekst immuunfenotypering optioneel, kan soms bijdragen aan de differentiaal diagnose ten opzichte van andere kleine cellige B-cel-non-hodgkinlymfomen
computertomografie hals/thorax/abdomen	wordt aanbevolen ter stadiëring voor start behandeling
hemolyseparameters (lactaatdehydrogenase, haptoglobine, reticulocyten), eventueel gevolgd door coombs-test, koude agglutinen	bij anemie hoewel <5% van de patiënten met MW koude agglutinen heeft, heeft andersom 50% van de patiënten met koude agglutinatieve MW
<b>B2-microglobuline en albumine</b>	prognostische markers
viscositeitmeting en consult oogarts	bij klinische verdenking op hyperviscositeit kan een viscositeitsmeting worden gedaan, maar de diagnose kan ook alleen op de kliniek worden gesteld, waarbij ook oogheelkundig onderzoek dient plaats te vinden
hepatitis-C- en hepatitis-B-serologie	mixed (type II) cryoglobulinemie is sterk geassocieerd met hepatitis C. De associatie met MW zelf is onduidelijk. Beide zijn relevant voor start van eventuele immuun(chemo)therapie
antimyelineglycoproteïne, anti-ganglioside-M1, antisulfatide IgM en neurologische evaluatie inclusief elektromyogram	bij polyneuropathie ter differentiatie oorzaak
bij verdenking amyloïdose gericht biopt	buikvetaspiraats als er geen gemakkelijk te bioteren aangedaan orgaan is, ook beenmerg laten kleuren op congrood

is van familiale clustering, ook van andere lymfoproliferatieve ziekten.<sup>6</sup>

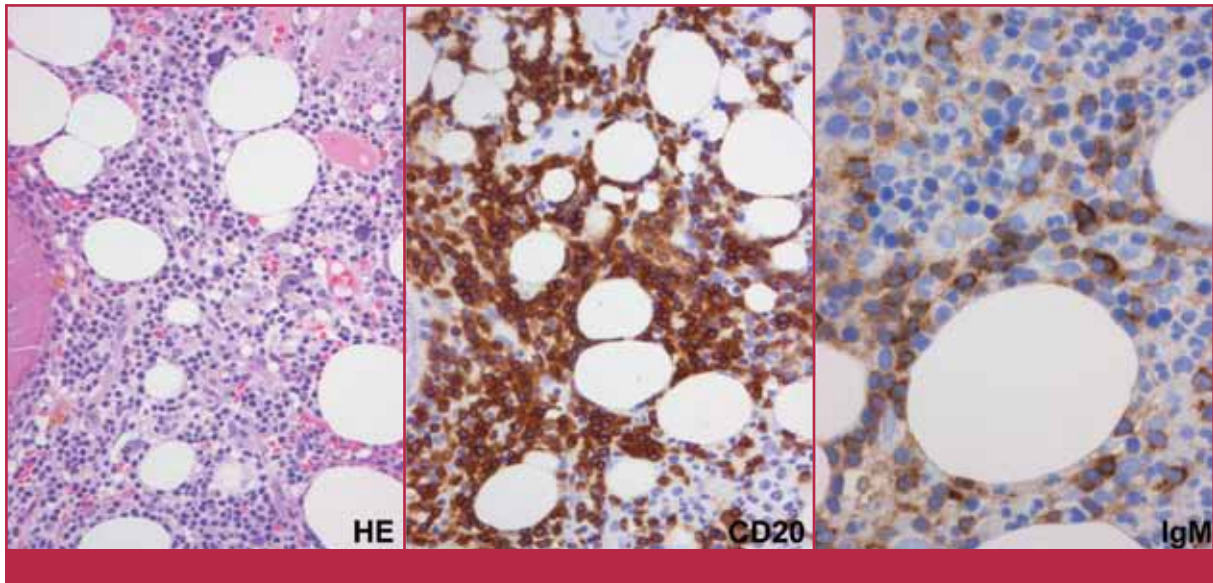
Tot slot is er door de grootte van het IgM-paraproteïne kans op hyperviscositeit met daarbij behorende klachten: visusstoornissen, hoofdpijn, duizeligheid, hartfalen en neurologische uitvalsverschijnselen. Bij verdenking op hyperviscositeit dient direct een oogheelkundig onderzoek ter diagnostiek te worden verricht.

## Aanvullend onderzoek

Zie Tabel 2 voor te verrichten aanvullend onderzoek bij diagnose.

### Beenmergonderzoek

Beenmergonderzoek (in elk geval een botbiopt) is nodig voor het stellen van de diagnose, aangezien dit lymfoom zich bij voorkeur, en vaak alleen maar, in het beenmerg manifesteert. Kenmerkend is een infiltratie van het beenmerg met kleine B-lymfocy-



**Figuur 1. Beenmerg met lokalisatie M. Waldenström.** Diffuse infiltratie van het beenmerg door kleine B-lymfocyten (links). Deze cellen zijn CD20-positief (midden). Een deel toont plasmacytaire differentiatie met intracytoplasmatische expressie van IgM (rechts).

ten, plasmacytoïde lymfocyten en plasmacellen (zie *Figuur 1*).

Karakteristieke kenmerken bij immuunfenotypering zijn expressie van B-celantigenen (CD19/20/22/79a), membraangebonden IgM en in de plasmacytaire cellen cytoplasmatisch IgM; afwezigheid van expressie van IgD, CD10, CD23 en CD103. CD5 is meestal negatief, indien positief moeten chronische lymfatische leukemie (CLL) en mantelcellymfoom (MCL) worden uitgesloten. Verder zijn CD38 en CD27 vaak positief. De plasmacellen zijn CD138-positief.<sup>1,4,7</sup>

Immuunfenotypering van het beenmergaspiraats is niet obligaat indien immuunhistochemie wordt verricht op het botbiopt, maar kan bijdragen aan de differentiaaldiagnose ten opzichte van andere indolente B-cellymfomen.

#### *Cytogenetica/moleculaire markers*

Bij MW zijn verschillende cytogenetische afwijkingen beschreven, zoals een 6q-deletie en t(9;14)(p13;q32) die beiden bij 40-50% van de patiënten voorkomen. Op de jaarlijkse bijeenkomst van de 'American Society of Hematology' (ASH) in december 2011 werd door Steve Treon et al. gepresenteerd dat bij 27 van 30 patiënten 1 specifieke puntmutatie (L265P) in het bij de NFκB-cascade betrokken gen MYD88 bleek te bestaan. Deze afwijkingen hebben voornamelijk echter geen prognostische of therapeutische consequenties.<sup>8</sup>

Routinematig cytogenetisch of moleculair onderzoek is derhalve op dit moment niet geïndiceerd. Wel kan gerichte fluorescentie-in-situhybridisatieonderzoek (FISH)-analyse worden verricht als er verdenking is op multipel myeloom of folliculair lymfoom (zie *Differentiaaldiagnose*).

#### *Beeldvorming*

Ter stadiëring, bijvoorbeeld voor start behandeling, wordt een conventionele computertomografie (CT)-scan aanbevolen van hals, thorax en abdomen. Een positronemissietomografie (PET)-scan is niet geïndiceerd, tenzij er verdenking op transformatie bestaat.

#### **Indeling IgM-gerelateerde aandoeningen (zie *Tabel 3*, pagina 224)**

Qua diagnostische indeling ligt MW tussen de plasmaceldyscrasieën en non-hodgkinlymfomen in. De WHO-classificatie en belangrijke internationale richtlijnen verschillen hierin op sommige punten.<sup>1,4</sup> Voor de clinicus is vooral relevant dat er situaties zijn die een afwachtend beleid rechtvaardigen (IgM-MGUS, asymptomatische MW) en situaties die therapie behoeven (symptomatische MW, IgM-gerelateerde aandoeningen).

#### *IgM-MGUS/asymptomatische M. Waldenström*

De kans op progressie van een IgM-MGUS naar MW

**Tabel 3.** Diagnostische indeling van M. Waldenström (MW).

	IgM-MGUS	asymptomatische MW	symptomatische MW	IgM-gerelateerde ziekte
IgM-M-proteïne (serum)	ja	ja	ja	ja
lymfoplasmocytair infiltraat (beenmerg)	nee	ja	ja	nee
MW-gerelateerde symptomatologie	nee	nee	ja	ja
beleid	vervolgen	'wait and see'	behandeling	afhankelijk van welke manifestatie, zie tekst
kans op progressie naar MW	1,5% per jaar	50-60% na 5 jaar	n.v.t.	onbekend

is ongeveer 1,5% per jaar. Als er wel duidelijke beenmerginfiltratie is (asymptomatische MW) is de kans op het ontstaan van een behandelindicatie in een recente retrospectieve studie 6% na 1 jaar, 39% na 3 jaar, 59% na 5 jaar en 68% na 10 jaar.<sup>9,10</sup>

#### *Symptomatische MW en IgM-gerelateerde ziekte*

Als er sprake is van IgM-M-proteïne, beenmerginfiltratie en bij het lymfoom passende symptomen, wordt de diagnose 'symptomatische MW' gesteld en bestaat er dus een behandelindicatie.

Tegelijkertijd kan echter een kleine hoeveelheid IgM-paraproteïne ook al klachten geven, bijvoorbeeld door het ontstaan van neuropathie, amyloïdose of auto-immuniteit, zonder dat er daarbij aanwijzingen zijn voor LPL in het beenmerg. Deze patiënten voldoen dus niet aan de criteria voor MW, maar hebben wel daarbij passende symptomatologie. Daarvoor is de term IgM-gerelateerde ziekte bedacht. Ondanks een kleine 'tumorload' kan er in zo'n geval dan wel degelijk een behandelindicatie zijn, waarbij de therapiekeuze wordt bepaald door de specifieke uitingsvorm.<sup>4</sup>

#### **Differentiaaldiagnose: lymfoplasmocytair lymfoom zonder IgM-paraproteïne, andere indolente lymfomen en IgM-multipel myeloom**

Vooraf bij het zeldzame LPL zonder IgM-paraproteïne (<5%) is de diagnose lastig en afhankelijk van het uitsluiten van andere kleincellige lymfomen, zoals het marginaalzone-lymfoom. Soms kan geen definitief onder-

scheid worden gemaakt. Bij opvallende paratrabeculaire infiltratie (in tegenstelling tot interstitieel) moet ook worden gedacht aan folliculair lymfoom, wat meestal CD10-positief is en eventueel kan worden bevestigd door aantonen van de t(14;18)-translocatie.

Bij een LPL met een IgA- of IgG-type paraproteïne kan het onderscheid met een multipel myeloom een valkuil zijn. Andersom bestaat ook het multipel myeloom met een IgM-paraproteïne, hoewel zeldzaam. In tegenstelling tot MW is er bij een IgM-multipel myeloom meestal een translocatie t(11;14) aanwezig en zijn er vaak lytische botlaesies.

#### **Prognose**

De mediane overleving ligt tussen 5 en 11 jaar met een grote spreiding, waarbij er ook een groep patiënten bestaat die langdurig (>10 jaar) klachtenvrij kan blijven zonder behandeling. De IPSS-WM ('International Prognostic Scoring System for WM') geeft een idee over de prognose (zie Tabel 4). Deze IPSS-score is gebaseerd op patiëntengegevens uit het pre-rituximab-tijdperk, maar is na die tijd in ieder geval in 1 studie gevalideerd, waarbij de prognose nog wat beter lijkt. De IPSS-score is geen leidraad voor behandelindicatie of behandelstrategie, maar is wel belangrijk bij het vergelijken van patiëntenuitkomsten, bijvoorbeeld bij klinische studies.<sup>11</sup>

#### **Behandeling**

Door de zeldzaamheid van MW en het daardoor

**Tabel 4.** De 'International Prognostic Scoring System for Waldenström's macroglobulinemia' (IPSS-WM).

Item	Score
leeftijd >65 jaar	1
hemoglobine <7,2 mmol/l	1
trombocytengetal <100 x 10 <sup>9</sup> /l	1
β2-microglobuline >3 mg/l	1
IgM-M-proteïne >70 g/l	1

Risicogroep	Score	Mediane overleving (maanden)
laag	0-1 (m.u.v. leeftijd)	143
intermediair	2, of leeftijd >65 jaar	99
hoog	≥3	44

grotendeels ontbreken van gerandomiseerde studies, is het niet eenvoudig 'evidence-based' richtlijnen voor de behandeling te geven. Dit geldt ook voor de keuze van eerstelijns therapie.

In *Tabel 5*, pagina 226, worden verschillende behandelingschema's beschreven. In de literatuur zijn recente overzichten beschikbaar van de (soms schaarse) gepubliceerde gegevens betreffende effectiviteit.<sup>2,3,5,12-14</sup> Uitgangspunt is dat er vele werkzame combinaties zijn en dat de therapiekeuze aan de patiënt kan worden aangepast, vooral gebaseerd op leeftijd, levensverwachting, comorbiditeit en klinische noodzaak tot snelle respons. Op dit moment zijn sommige zeer effectieve middelen, zoals bortezomib, niet specifiek geregistreerd voor de indicatie MW, wat tot problemen met betrekking tot de vergoeding kan leiden. Overigens is bendamustine inmiddels in Nederland goedgekeurd voor de indicatie 'rituximab-refractair indolent non-hodgkinlymfoom'.

*Plasmaferese*

Bij patiënten met hyperviscositeitssyndroom is er een indicatie voor plasmaferese en dient direct te worden gestart met een behandeling waarvan snelle respons kan worden verwacht om de productie van het M-proteïne af te remmen. Plasmaferese kan eventueel ook worden toegepast als preventieve maatregel bij patiënten die starten met rituximab en een totaal

IgM-gehalte >40 g/l hebben, vanwege de kans op het ontstaan van hyperviscositeit door een IgM- 'flare' na rituximab. Een praktisch alternatief is in deze situatie te starten met chemotherapie en pas rituximab toe te voegen als het IgM-gehalte is gedaald.

**Keuze van systemische behandeling**

*Eerstelijns therapie*

Immuunchemotherapie

In 1 van de weinige gerandomiseerde studies uitgevoerd bij patiënten met MW, lieten Buske et al. zien dat ook bij MW de toevoeging van rituximab aan chemotherapie leidt tot hogere responspercentages en langere tijd tot progressie.<sup>15</sup> Op dit moment wordt immuunchemotherapie dan ook gezien als standaard voor de eerstelijnsbehandeling.

De combinatie rituximab met alkylerende middelen, zoals cyclofosfamide en steroïden, wordt meestal goed verdragen. In een vergelijkend overzichtsartikel (er is geen gerandomiseerd onderzoek hiernaar verricht) bleek dat de responspercentages en -duur voor R-CP versus R-CHOP en R-CVP ongeveer vergelijkbaar zijn, terwijl de laatste 2 schema's meer toxiciteit geven (voornamelijk neutropene koorts en neuropathie).<sup>16</sup> Een goed alternatief is het DRC-schema (dexamethason, rituximab, cyclofosfamide), wat als voordeel heeft dat het weinig myelosuppressief is door de lagere dosis



**Tabel 5.** Kuurschema's. Verschillende schema's worden gebruikt. Dit geldt als globale leidraad zoals beschreven in de desbetreffende literatuur. Voor comedatie zoals anti-emetica en antimicrobiële profylaxe verwijzen wij naar uw lokale protocol.

Naam Interval Aantal cycli	Dosis
<b>R-CP</b> interval: 21 dagen aantal cycli: 6-8	rituximab 375 mg/m <sup>2</sup> i.v. dag 1 cyclofosfamide 300 mg/m <sup>2</sup> per os dag 1 t/m 5 prednisolon 40 mg/m <sup>2</sup> per os dag 1 t/m 5
<b>DRC</b> interval: 21 dagen aantal cycli: 6-8	dexamethason 20 mg i.v. dag 1 rituximab 375 mg/m <sup>2</sup> i.v. dag 1 cyclofosfamide 100 mg/m <sup>2</sup> 2 dd per os dag 1 t/m 5
<b>Rituximab-monotherapie</b> interval: 1 x/week aantal toedieningen: 4	rituximab 375 mg/m <sup>2</sup> i.v. dag 1, 8, 15, 22
<b>chloorambucil eventueel in combinatie met rituximab (375 mg/m<sup>2</sup> op dag 1)</b> <i>bijvoorbeeld:</i> interval: 28 dagen aantal cycli: afhankelijk van respons (na bereiken maximale respons nog 2 cycli)	chloorambucil: bijvoorbeeld 10 mg/m <sup>2</sup> per os dag 1 t/m 7 of 10 mg 1 dd 'flat dose' dag 1-14 (N.B. er zijn veel alternatieve schema's in omloop en geen vergelijkende studies)
<b>fludarabine-rituximab</b> interval: 4 weken aantal cycli: 4-6	fludarabine 40 mg/m <sup>2</sup> /dag per os dag 1-5 (ook wordt gebruikt 25 mg/m <sup>2</sup> i.v. dag 1-5), rituximab 375 mg/m <sup>2</sup> i.v. dag 1
<b>F-CR</b> interval: 28 dagen aantal cycli: 4-6	fludarabine 40 mg/m <sup>2</sup> p.o. dag 1-3 (ook wordt gebruikt 25 mg/m <sup>2</sup> i.v.) cyclofosfamide 250 mg/m <sup>2</sup> p.o. dag 1-3 (i.v. dosis idem) rituximab 375 mg/m <sup>2</sup> i.v. dag 1
<b>R-bendamustine</b> interval: 28 dagen aantal cycli: 6	rituximab 375 mg/m <sup>2</sup> i.v. dag 1 bendamustine 90 mg/m <sup>2</sup> i.v. dag 1, 2
<b>BRD</b> interval: eerste 4 kuren van 3 weken, vervolgens van 3 maanden aantal cycli: 4 inductiekuren, 4 onderhoudskuren	bortezomib 1,3 mg/m <sup>2</sup> i.v. dag 1, 4, 8, 11 dexamethason 40 mg per os dag 1, 4, 8, 11 rituximab 375 mg/m <sup>2</sup> i.v. dag 11  N.B. overweeg bortezomib s.c. toe te dienen in plaats van i.v.

cyclofosfamide, terwijl de effectiviteit vergelijkbaar lijkt.<sup>17</sup> DRC zal als standaardgroep worden gebruikt in de eerstelijnsstudie van het 'European Myeloma Network', waaraan ook HOVON zal deelnemen. Ook chloorambucil, al dan niet in combinatie met

rituximab, is nog steeds een goede mogelijkheid, mits er geen hyperviscositeit is. Het duurt namelijk wat langer voor een respons wordt bereikt dan met bijvoorbeeld DRC. Chloorambucil en combinatie-chemotherapie zijn nooit rechtstreeks vergeleken. Bij

jongere patiënten, die potentieel kandidaat zijn voor autologe stamceltransplantatie, wordt het langdurig gebruik van alkylerende middelen zoals chloorambucil ontraden, mede vanwege de kans op ontwikkeling van MDS/AML.

Rituximab in combinatie met purineanaloga zoals fludarabine en cladribine, al dan niet met cyclofosfamide (bijvoorbeeld FC-R) is heel effectief en leidt vaak snel tot respons (mediaan na 2,5 maand).<sup>18</sup> In een grote gerandomiseerde studie van Leblond et al. die binnenkort gepubliceerd wordt, is monotherapie fludarabine netto effectiever dan monotherapie chloorambucil. Ook is er bezorgdheid over een verhoogde kans op MDS/AML en transformatie naar agressief NHL, daarom wordt geadviseerd maximaal 4-6 kuren te geven. Met cladribine is net wat minder ervaring, maar dit lijkt op grond van de beschikbare gegevens als monotherapie even effectief als fludarabine. Beide middelen dienen te worden vermeden als in de toekomst autologe stamceltransplantatie wordt overwogen.

Bij elke rituximab-bevattende therapie kan een IgM-‘flare’ optreden, zie hieronder. Bij hoge IgM-uitgangswaarde of hyperviscositeit: zie aanbevelingen bij *Plasmaferese*.

#### Rituximab-monotherapie

Bij patiënten met contra-indicaties voor chemotherapie, bijvoorbeeld cytopenie of ernstige neuropathie, kan dit een aantrekkelijke mogelijkheid zijn. De kans op respons is echter lager en responsen treden pas veel later op dan bij de combinatie van rituximab met (milde) chemotherapie en steroïden.<sup>5</sup>

Belangrijk is het fenomeen ‘IgM-flare’: bij ongeveer de helft van de patiënten stijgt het IgM-gehalte eerst, maar zet de daling alsnog in na 4 maanden. Het stijgen van IgM na behandeling met rituximab is dus zeker geen teken van therapiefalen! Onbekend is of dit fenomeen enige prognostische betekenis heeft.

#### *Specifieke situaties: anti-MAG-polyneuropathie en koude hemolyse als uiting van IgM-gerelateerde ziekte*

Dit betreft patiënten die niet voldoen aan de criteria voor MW, maar wel een ziekte-uiting hebben die daarbij past, en een IgM-paraproteïne in het bloed hebben.<sup>4</sup> Dit zijn stuk voor stuk zeldzame ziektebeelden, variërend van verworven hemofilie tot vasculitis, en zij verdienen elk een eigen therapeutische benadering, waarover weinig klinische gegevens be-

schikbaar zijn. De meest voorkomende situaties worden hieronder besproken.

Ongeveer 50% van de patiënten met aan IgM gerelateerde demyeliniserende polyneuropathie heeft aantoonbare anti-MAG-antilichamen (overigens ook amyloïdose als oorzaak overwogen). Niet altijd is behandeling nodig, omdat de polyneuropathie vaak langzaam progressief is en symptomatische ondersteuning dan voldoende is. Bij een behandelindicatie is rituximab-monotherapie de behandeling van eerste keuze met bij maximaal 50% van de patiënten een verbetering van de klachten. Zo nodig kan worden gekozen voor immuunchemotherapie, dit laatste bijvoorbeeld bij snel progressieve klachten.<sup>19</sup>

In een cohort van 66 patiënten met koude agglutinenen voldeed 50% aan de criteria voor MW. De overige patiënten hadden bijna allemaal een IgM-paraproteïne en, na uitsluiten van andere indolente lymfomen, was er bij de meesten van hen sprake van koude agglutinenen als uiting van IgM-gerelateerde ziekte. Er treedt agglutinatatie en daarna complementgeïnduceerde hemolyse op bij koude. Wederom is behandeling lastig en niet altijd nodig. Bij een behandelindicatie kan rituximab-monotherapie worden geprobeerd, met wederom rond 50% kans op respons. Bij onvoldoende respons zijn er verschillende mogelijkheden, zoals immuunchemotherapie met bijvoorbeeld rituximab-fludarabine, maar ook andere behandelingschema's zouden kunnen worden overwogen.<sup>20</sup>

#### *Tweedelijns therapie*

In principe gelden hiervoor dezelfde behandelindicaties (pas behandelen als er weer sprake is van MW-gerelateerde klachten of symptomen) en dezelfde behandelingsmogelijkheden. Als het ontstaan van opnieuw behandelindicatie na eerstelijnsbehandeling langer dan 2 jaar heeft geduurd, kan deze behandeling worden herhaald. Zo niet, dan kan worden gekozen voor een van de andere mogelijkheden.

#### Bortezomib

Proteasoomremmers blijken zeer effectief voor de behandeling van MW. Monotherapie met bortezomib gaf in 3 studies met totaal 64 grotendeels voorbehandelde patiënten responspercentages van ongeveer 80% (o.a. referentie 12). De respons werd snel bereikt, ongeveer na 1,5 maand, terwijl de gebruikelijke meer op de klonale B-cellen gerichte therapievarianten meestal pas na 4 maanden een respons laten zien.

**Tabel 6.** Responscriteria conform de 'International WM workshop'.

Respons	Criteria
complete remissie (CR)	verdwijnen van M-proteïne (immuunfixatie); beenmerg histologisch vrij van ziekte, verdwijnen van eventuele lymfadenopathie of organomegalie op computertomografie (CT) en verdwijnen van klachten passend bij MW. Na 6 weken moet de CR worden bevestigd met opnieuw bepalen M-proteïne met immuunfixatie.
partiële respons (PR)	≥50% afname van het M-proteïne (eiwitelektroforese) en ≥50% afname van eventuele lymfomen of organomegalie op CT of bij lichamelijk onderzoek. Geen nieuwe klinische verschijnselen passend bij MW.
'minor' respons (MR)	≥25%, maar minder dan 50% afname van het M-proteïne (eiwitelektroforese) zonder progressie van lymfadenopathie/organomegalie, cytopenie of klinische verschijnselen passend bij MW.
stabiele ziekte	een stabiel M-proteïne (eiwitelektroforese), dat wil zeggen <25% afname en <25% toename, zonder progressie van lymfadenopathie/organomegalie, cytopenie of klinische verschijnselen passend bij MW.
progressie	≥25% toename van het M-proteïne (eiwitelektroforese), bevestigd door een tweede meting, of progressie van klinische verschijnselen horend bij MW (bijvoorbeeld anemie, trombopenie, kliergrootte, nachtzweeten, neuropathie)

De progressievrije overleving bedroeg ten minste 1 jaar. In een kleine eerstelijnsstudie, waarbij de combinatie rituximab, bortezomib, dexamethason werd gegeven, werd een nog hoger responspercentage gezien, waarbij na 2 jaar 80% van de patiënten nog progressievrij was.<sup>21</sup> De voornaamste bijwerking is neuropathie (circa 70% van patiënten, tot 30% graad 3, wel vaak reversibel na dosisaanpassing). Dit komt duidelijk vaker voor dan bij andere behandelindicaties zoals multipel myeloom: Mogelijk kan ook hier de kans op neuropathie worden verminderd door bortezomib anders te doseren (bijvoorbeeld wekelijks in plaats van tweemaal per week) en subcutaan toe te dienen. Verder is uiteraard van belang neuropathie tijdig te constateren en zo nodig dosisaanpassing toe te passen, danwel de therapie te onderbreken. Met de nieuwe proteasoomremmer carfilzomib, die beduidend minder neurotoxiciteit geeft, worden de eerste studies bij patiënten met MW gedaan.

Binnen het 'European Myeloma Network' (EMN) is momenteel een studie in voorbereiding naar de waarde van het gebruik van bortezomib in de eerste lijn. In deze grote Europese studie, waarin ook HOVON zal participeren, zal worden gerandomiseerd tussen DRC en DRC plus bortezomib.

### Bendamustine

In de studie van Rummel et al., die werd gepresenteerd op de ASH in 2009, maar nog niet is gepubliceerd, werden 546 patiënten met verschillende indolente lymfomen in de eerste lijn gerandomiseerd voor R-bendamustine versus R-CHOP, waaronder 40 patiënten met MW. Bij de patiënten met MW was het responspercentage in beide groepen vergelijkbaar hoog (96% en 94%), echter de progressievrije overleving was significant beter in de bendamustine-groep. Ook was de toxiciteit beduidend lager in de gehele R-bendamustine-groep (onder andere minder infecties, geen alopecia, minder neuropathie).<sup>22</sup>

In maart 2011 publiceerden Treon et al. een serie van 30 patiënten met een recidief of refractaire MW. Met de combinatie rituximab-bendamustine werd bij 83% een respons gezien; de mediane progressievrije overleving was 13 maanden. De therapie werd goed verdragen. De voornaamste bijwerking was myelosuppressie, vooral bij patiënten die eerder werden behandeld met purineanaloga.<sup>23</sup>

Rituximab in combinatie met bendamustine lijkt dus (op basis van een kleine groep patiënten in 2 studies), een effectieve mogelijkheid met relatief langdurige respons en weinig toxiciteit. Over de langetermijn-

bijwerkingen van bendamustine (secundaire MDS, stamceltoxiciteit) is echter nog vrij weinig bekend.

#### Middelen die vooralsnog niet worden aangeraden

Met alemtuzumab is erg weinig ervaring en behandeling hiermee lijkt bij patiënten met MW veel toxiciteit te geven.<sup>24</sup> Thalidomide heeft een te beperkt effect om als monotherapie te worden toegepast. Voordeel is dat het niet myelosuppressief is, en in combinatie met rituximab zijn de resultaten iets beter. Er is echter nog relatief weinig ervaring mee en vanwege de neurotoxiciteit is thalidomide geen voor de hand liggende keuze. Het gebruik van lenalidomide wordt afgeraden, omdat bij patiënten met MW een onbegrepen ernstige en moeilijk te behandelen anemie kan optreden, die ook persisteert na dosisreductie (o.a. referentie 12).

#### De rol van stamceltransplantatie

Verreweg de meeste patiënten komen gezien leeftijd, comorbiditeit en prognose niet in aanmerking voor stamceltransplantatie. Bij een selecte groep jongere en fitte patiënten, die een snel recidief hebben na immuunchemotherapie, kan autologe stamceltransplantatie worden overwogen. In een recente serie bij uitgebreid voorbehandelde MW-patiënten was de non-relapsmortaliteit 4-6% in het eerste jaar. De mediane progressievrije overleving was ongeveer 4 jaar en na 5 jaar was nog 60% van de patiënten in leven.<sup>25,26</sup>

De non-relapsmortaliteit na allogene stamceltransplantatie is erg hoog bij MW: in de grootste serie 23-40% na 1 jaar, afhankelijk van de conditionering (respectievelijk 'reduced-intensity' of myeloablatief).<sup>27</sup> De vijfjaars progressievrije overleving was ongeveer 45-50% en de totale overleving 50-60%. Chronische graft-versus-hostziekte was geassocieerd met een hogere non-relapsmortaliteit en een lagere 'relapse rate'. Gezien de beschikbare alternatieven en de hoge behandelingsgerelateerde mortaliteit wordt allogene transplantatie niet standaard aanbevolen bij MW, maar moet deze mogelijkheid worden overwogen bij de zeldzame jonge patiënt met snel recidiverende ziekte.

#### Onderhoudsbehandeling

Er zijn geen prospectieve studies naar de rol van onderhoudsbehandeling.

Recentelijk werd wel een retrospectieve studie gepubliceerd waarbij 86 van 248 MW-patiënten onderhoudsbehandeling met rituximab kregen, mediaan 8 giften in de 2 jaar na inductietherapie met een rituximab-

bevattend regime. Zowel de progressievrije overleving (56 versus 29 maanden) als de totale overleving (niet behaald versus 116 maanden) waren beter in de onderhoudsgroep. Onderhoudsbehandeling met rituximab moet bij tweedelijnsbehandeling van MW, net zoals bij andere indolente non-hodgkinlymfomen, zeker worden overwogen.<sup>28</sup>

#### *Responsbepaling*

Tijdens de derde 'International WM workshop' zijn uniforme responscriteria opgesteld, die in *Tabel 6* worden samengevat.<sup>29</sup>

Omdat het M-proteïne soms slechts langzaam daalt met de huidige behandelingen en de hoogte van het M-proteïne niet altijd een betrouwbare weergave geeft van de tumormassa, moet bij twijfel over de respons ook beenmergonderzoek worden herhaald. Ook gaat bij verschillende middelen de daling sneller (purineanalogen, proteasoomremmers) of juist langzamer (chloorambucil, rituximab). Indien beenmergonderzoek tussentijds wordt verricht bij bijvoorbeeld chloorambucil-therapie, valt vaak op dat er wel een goede beenmergrespons is met vermindering van de klonale B-lymfocyten, maar dat de plasmacellen nog aanwezig zijn en de bron kunnen zijn van het persisterende M-proteïne.<sup>30</sup>

#### **Conclusies en aanbevelingen**

Zowel qua symptomatologie, pathofysiologie, als behandeling neemt MW een bijzondere positie in binnen de groep indolente maligne lymfomen. Er is absoluut ruimte voor verbetering van de behandelingsresultaten van deze vrij zeldzame ziekte en om die reden is het belangrijk patiënten waar mogelijk in studieverband te behandelen, gestratificeerd voor IPSS-WM-score en gebruikmakend van uniforme responscriteria. Een van de uitdagingen voor de toekomst is, zoals bij vele indolente non-hodgkinlymfomen, om sneller en beter respons te kunnen definiëren, zodat refractaire/hogrisicopatiënten sneller kunnen worden geïdentificeerd en dit ook richting kan geven aan de keuze van therapie.

Vanwege de toxiciteit, die voor een deel ziektespecifiek blijkt te zijn (ernstige anemie bij gebruik van lenalidomide, hoger risico op neuropathie bij proteasoomremmers), kunnen resultaten van therapie bij andere typen indolente lymfomen niet zonder meer worden geëxtrapoleerd.

## Aanwijzingen voor de praktijk

- 1.** Gezien de diverse symptomatologie die deels uniek is voor dit ziektebeeld, is een zorgvuldige anamnese, compleet lichamelijk onderzoek en gericht aanvullend onderzoek belangrijk.
- 2.** Niet alleen symptomatologie als gevolg van lymfoom-infiltratie, maar ook de specifieke aan IgM-paraproteïne gerelateerde symptomatologie zijn bepalend voor het moment van starten en de keuze van de therapie.
- 3.** De hoogte van het M-proteïne (zelfs als >30 g/l) hoeft op zichzelf geen reden te zijn voor behandeling, indien de patiënt asymptomatisch is. Andersom kan een kleine hoeveelheid M-proteïne wel aanleiding geven tot klachten en een behandelindicatie vormen.
- 4.** Bij hyperviscositeit direct plasmafereren en tegelijkertijd starten met therapie, gericht op het snel afremmen van de IgM-productie, zoals een fludarabine- of bortezomib-bevattend schema. Wachten met het geven van rituximab in verband met IgM-‘flare’.
- 5.** Als eerstelijnsbehandeling bij symptomatische patiënten wordt immuunchemotherapie aanbevolen, zoals het DRG-schema of R-CP. Chloorambucil, in combinatie met rituximab en/of steroïden, is een goed alternatief, vooral ook bij de oudere patiënt.
- 6.** Bij jonge patiënten (en/of patiënten die potentieel kandidaat zijn voor autologe stamceltransplantatie): langdurig gebruik van purineanaloga en alkylerende middelen vermijden.
- 7.** Bij de eerste gift rituximab moet rekening worden gehouden met het optreden van een IgM-‘flare’.
- 8.** Bij het opnieuw ontstaan van een behandelindicatie 2 jaar of langer na eerstelijnsbehandeling kan deze behandeling worden herhaald.
- 9.** Bij het opnieuw ontstaan van een behandelindicatie binnen 2 jaar na eerstelijnsbehandeling is er een groot arsenaal aan werkzame middelen en behandelingsmodaliteiten, waaronder transplantatie. Hierbij geven onder andere leeftijd, comorbiditeit en bestaan van cytopenieën en/of neuropathie richting aan de keuze.

## Referenties

1. SH Swerdlow, E Campo, Harris NL, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues: lymphoplasmacytic lymphoma. IARC, Lyon; 2008.
2. Gertz MA. Waldenstrom macroglobulinemia: 2011 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2011;86(5):411-6.
3. Ansell SM, Kyle RA, Reeder CB, et al. Diagnosis and management of Waldenstrom macroglobulinemia: Mayo stratification of macroglobulinemia and risk-adapted therapy (mSMART) guidelines. *Mayo Clin Proc* 2010;85(9):824-33.
4. 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(2):110-5.
5. Treon SP. How I treat Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood* 2009; 114(12):2375-85.
6. Kristinsson SY, Goldin LR, Turesson I, et al. Familial aggregation of lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenstrom macroglobulinemia with solid tumors and myeloid malignancies. *Acta Haematol* 2012;127(3):173-7.
7. Konoplev S, Medeiros LJ, Bueso-Ramos CE, et al. Immunophenotypic profile of lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenstrom macroglobulinemia. *Am J Clin Pathol* 2005;124(3):414-20.
8. Treon SP, Xu L, Zhou Y, et al. Whole genome sequencing reveals a widely expressed mutation (MYD88 L265P) with oncogenic activity in Waldenstrom's macroglobulinemia. *ASH annual meeting* 2011;118:300.
9. Kyle RA, Dispenzieri A, Kumar S, et al. IgM monoclonal gammopathy of

- undetermined significance (MGUS) and smoldering Waldenstrom's macroglobulinemia (SWM). *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2011;11(1):74-6.
10. Kyle RA, Benson JT, Larson DR, et al. Progression in smoldering Waldenstrom macroglobulinemia: long-term results. *Blood* 2012;119(19):4462-6.
11. Morel P, Duhamel A, Gobbi P, et al. International prognostic scoring system for Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood* 2009;113(18):4163-70.
12. Kastritis E, Terpos E, Dimopoulos MA. Emerging drugs for Waldenstrom's macroglobulinemia. *Expert Opin Emerg Drugs* 2011;16(1):45-57.
13. Dimopoulos MA, Gertz MA, Kastritis E, et al. Update on treatment recommendations from the Fourth International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. *J Clin Oncol* 2009;27(1):120-6.
14. Rourke M, Anderson KC, Ghobrial IM. Review of clinical trials conducted in Waldenstrom macroglobulinemia and recommendations for reporting clinical trial responses in these patients. *Leuk Lymphoma* 2010;51(10):1779-92.
15. Buske C, Hoster E, Dreyling M, et al. The addition of rituximab to front-line therapy with CHOP (R-CHOP) results in a higher response rate and longer time to treatment failure in patients with lymphoplasmacytic lymphoma: results of a randomized trial of the German Low-Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *Leukemia* 2009;23(1):153-61.
16. Ioakimidis L, Patterson CJ, Hunter ZR, et al. Comparative outcomes following CP-R, CVP-R, and CHOP-R in Waldenstrom's macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma* 2009;9(1):62-6.
17. Dimopoulos MA, Anagnostopoulos A, Kyrtsolis MC, et al. Primary treatment of Waldenstrom macroglobulinemia with dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide. *J Clin Oncol* 2007;25(22):3344-9.
18. Leblond V, Levy V, Maloisel F, et al. Multicenter, randomized comparative trial of fludarabine and the combination of cyclophosphamide-doxorubicin-prednisone in 92 patients with Waldenstrom macroglobulinemia in first relapse or with primary refractory disease. *Blood* 2001;98(9):2640-4.
19. Niermeijer JM, Fischer K, Eurelings M, et al. Prognosis of polyneuropathy due to IgM monoclonal gammopathy: a prospective cohort study. *Neurology* 2010;74(5):406-12.
20. Berentsen S. Cold agglutinin-mediated autoimmune hemolytic anemia in Waldenstrom's macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma* 2009;9(1):110-2.
21. Treon SP, Ioakimidis L, Soumerai JD, et al. Primary therapy of Waldenstrom macroglobulinemia with bortezomib, dexamethasone, and rituximab: WMCTG clinical trial 05-180. *J Clin Oncol* 2009;27(23):3830-5.
22. Rummel MJ, Von Gruenhagen U, Norbert Niederle N, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab in the first-line-treatment of patients with follicular, indolent and mantle cell lymphomas: results of a randomized phase III study of the Study Group Indolent Lymphomas (StiL). *ASH annual meeting* 2008;112:2596.
23. Treon SP, Hanzis C, Tripsas C, et al. Bendamustine therapy in patients with relapsed or refractory Waldenstrom's macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2011;11(1):133-5.
24. Treon SP, Soumerai JD, Hunter ZR, et al. Long-term follow-up of symptomatic patients with lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenstrom macroglobulinemia treated with the anti-CD52 monoclonal antibody alemtuzumab. *Blood* 2011;118(2):276-81.
25. Gertz MA, Reeder CB, Kyle RA, et al. Stem cell transplant for Waldenstrom macroglobulinemia: an underutilized technique. *Bone Marrow Transplant* 2011, Aug 29 [E-pub ahead of print].
26. Kyriakou C, Canals C, Cornelissen JJ, et al. Allogeneic stem-cell transplantation in patients with Waldenstrom macroglobulinemia: report from the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 2010;28(33):4926-34.
27. Kyriakou C, Canals C, Sibon D, et al. High-dose therapy and autologous stem-cell transplantation in Waldenstrom macroglobulinemia: the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 2010;28(13):2227-32.
28. Treon SP, Hanzis C, Manning RJ, et al. Maintenance rituximab is associated with improved clinical outcome in rituximab naive patients with Waldenstrom macroglobulinemia who respond to a rituximab-containing regimen. *Br J Haematol* 2011;154(3):357-62.
29. Kimby E, Treon SP, Anagnostopoulos A, et al. Update on recommendations for assessing response from the Third International Workshop on Waldenstrom's macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma* 2006;6(5):380-3.
30. Barakat FH, Medeiros LJ, Wei EX, et al. Residual monotypic plasma cells in patients with Waldenstrom macroglobulinemia after therapy. *Am J Clin Pathol* 2011;135(3):365-73.

*Ontvangen 2 juli 2012, geaccepteerd 2 juli 2012.*