



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΝΟΣ. ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ: ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΚΑΙ ΕΚΤΕΛΕΣΗ»
MSc: “Clinical Trials: Design and Conduct”

Διευθυντής Ευάγγελος Τέρπος, Καθηγητής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

Τίτλος ΜΔΕ: *Ο ρόλος των αναστολέων της BTK στις αιματολογικές κακοήθειες*
The role of BTK inhibitors in hematologic malignancies

Όνομα: Νατάσα Σταύρη
Αρ. μητρώου: 20180679
Επάγγελμα/ή Ιδιότητα: Νοσηλεύτρια

Επιβλέπουσα καθηγήτρια ΜΔΕ: Γαβριατοπούλου Μαρία, Επίκουρη Καθηγήτρια Ιατρικής Σχολής
ΕΚΠΑ

ΑΘΗΝΑ 2020



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΝΟΣ. ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ: ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΚΑΙ ΕΚΤΕΛΕΣΗ»
MSc: “Clinical Trials: Design and Conduct”

Διευθυντής Ευάγγελος Τέρπος, Καθηγητής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

Τίτλος ΜΔΕ *Ο ρόλος των αναστολέων της BTK στις αιματολογικές κακοήθειες*
The role of BTK inhibitors in hematologic malignancies

Όνομα Νατάσα Σταύρη
Αρ. μητρώου 20180679
Επάγγελμα/ή Ιδιότητα Νοσηλεύτρια

Τα Μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής

Μαρία Γαβριατοπούλου, Επ. Καθηγήτρια Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ (Επιβλέπουσα)
Ευστάθιος Καστρίτης, Αν. Καθηγητής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ
Μαγδαληνή Μήγκου, Επ. Συνεργάτης Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

ΑΘΗΝΑ 2020

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ	3
ΠΡΟΛΟΓΟΣ.....	5
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	5
ABSTRACT.....	6
1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	8
2. ΤΥΡΟΣΙΝΙΚΗ ΚΙΝΑΣΗ ΤΟΥ BRUTON(BTK)	9
2.1 Ιστορική Αναδρομή-Φυλοσύνδετη αγγαμμιασφαιριναιμία.....	9
2.2 Ορισμός.....	9
2.3 Η οδός σηματοδότησης της Τυροσινικής Κινάσης του Bruton.....	10
3. ΧΡΟΝΙΑ ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ.....	11
3.1 Επισκόπηση της ασθένειας.....	11
3.2 Διάγνωση.....	14
3.3 Διαστρωμάτωση Κινδύνου-Σταδιοποίηση και ένδειξη για Θεραπεία.....	15
3.4 Αξιολόγηση Ανταπόκρισης	19
3.4.1 Εξάλειψη της MRD.....	20
3.5 Θεραπεία	21
3.6 Εγκρίσεις FDA και EMA για την θεραπεία της Χρόνιας λεμφοκυτταρικής λευχαιμίας	23
4. ΛΕΜΦΩΜΑ ΜΑΝΔΥΑ	25
4.1 Επισκόπηση της ασθένειας.....	25
4.2 Διάγνωση.....	26
4.3 Διαστρωμάτωση Κινδύνου	27
4.4 Θεραπεία	30
4.5 Εγκρίσεις FDA και EMA για την θεραπεία του Λεμφώματος Μανδύα.....	31
5. ΜΑΚΡΟΣΦΑΙΡΙΝΑΙΜΙΑ ΤΟΥ WALDENSTRÖM	32
5.1 Επισκόπηση της ασθένειας.....	32
5.2 Διάγνωση.....	34
5.2.1 Πλάνισιο 1. Διαγνωστική προσέγγιση για το ύποπτο WM.....	35
5.3 Διαστρωμάτωση κινδύνου.....	37
5.4 Διαχείριση της Νόσου	38
5.5 Εγκρίσεις FDA και EMA για την θεραπεία μακροσφαιριναιμίας του Waldenström ..	41
6. IBRUTINIB.....	42
6.1 Ibrutinib: ο πρώτος στην κατηγορία αναστολέας BTK.....	42
7. ΔΕΥΤΕΡΗΣ ΓΕΝΙΑΣ ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΗΣ BTK	47
7.2 Acalabrutinib.....	47
7.3 Tirabrutinib.....	48
7.4 Zanubrutinib	50
7.5 Spebrutinib	52
7.6 M7583.....	52
8. ΜΗ ΟΜΟΙΟΠΟΛΙΚΟΙ ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ BTK.....	53
8.1 CB1763	53
8.2 GNE-431	54
8.3 LOXO-305	54
8.4 Vecabrutinib (SNS-062).....	54
9. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΣΥΖΗΤΗΣΗ	55
10. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	56
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	58

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

BTK	Τυροσινική κινάση του Bruton
WM	Waldenström Macroglobulinemia
CLL	Chronic Lymphocytic Leukemia
MCL	Mantle Cell Lymphoma
MZL	Marginal Zone Lymphoma
SLL	Small Lymphocytic Leukemia
IBU	Ibrutinib
ACA	Acalabrutinib
ZAN	Zanubrutinib
NHL	Non-Hodgkin Lymphoma
EMA	European Medicine Agency
FDA	Food and Drug Administration
XLA	X-linked Agammaglobulinemia
BCR	B Cell Receptor
HSC	Hematopoietic Stem Cells
PR	Partial Response
VGPR	Very Good Partial Response
CR	Complete Response
SD	Stable Disease
MR	Minor Response
OS	Overall Survival
PFS	Progression Free Survival
DOR	Duration of Response
DDR	DNA Damage Response
MAPK	Mitogen-Activated Protein Kinase
ATM	Ataxia Telangiectasia Mutated
MRD	Minimal Residual Disease
CAR T-cell	Chimeric Antigen Receptor
IWCLL	International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia
MBL	Monoclonal B-cell Lymphocytosis
CLL-IPI	International Prognostic Index for Chronic Lymphocytic Leukemia
ALC	Absolute Lymphocyte Count
LDT	Lymphocyte Doubling Time
HB	Hemoglobin
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
PS	Performance Status
PCR	Polymerase Chain Reaction
IGHV	Immunoglobulin Heavy Chain variable region gene
NCI	National Cancer Institute
NIH	National Institutes of Health
ASCT	Autologous Stem Cell Transplantation
MIPI	International Prognostic Index for Mantle cell Lymphoma
MGUS	Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance
R/R	Relapse/Refractory

ORR	Overall Response Rate
Non-GCB DLBCL	Non-germinal Centre B-cell Diffuse large B-cell lymphoma
ABC DLBCL	Activated B-cell Diffuse large B-cell lymphoma
R-CHOP	Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, Prednisone
FL	Follicular Lymphoma
BR	Bendamustine, Rituximab
AE	Adverse Event
AF	Atrial Fibrillation
ADCC	Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity
EGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate
CRu	Complete Response Unconfirmed
DE	Dose Escalation
TEAE	Treatment Emergent Adverse Event
MRR	Major Response Rate
QD	Quaque Die (one a day)
BID	Bis Die (twice a day)

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η παρούσα Διπλωματική Εργασία εκπονήθηκε κατά το έτος 2019-2020, στα πλαίσια του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών “Κλινικές Μελέτες: Σχεδιασμός και Εκτέλεση” της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών.

Αρκετοί ήταν αυτοί που συμμετείχαν και βοήθησαν στην υλοποίηση της παρούσας εργασίας και αξίζουν τις θερμές ευχαριστίες μου.

Αρχικά, οφείλω να ευχαριστήσω θερμά τον Διευθυντή και Επιστημονικό Υπεύθυνο του ΠΜΣ, κ. Ευάγγελο Τέρπο για την ευκαιρία που μου έδωσε να συμμετέχω στο παρόν μεταπτυχιακό πρόγραμμα συμβάλλοντας έτσι στην διεύρυνση των γνώσεων μου στις κλινικές μελέτες.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες οφείλω επίσης, και προς την Επίκουρη Καθηγήτρια κα. Μαρία Γαβριατοπούλου, επιβλέπουσα της παρούσας διπλωματικής εργασίας για την πολύτιμη βοήθειά της, την άριστη καθοδήγηση, τις χρήσιμες συμβουλές και τον χρόνο που μου αφιέρωσε για την διεκπεραίωση της παρούσας διπλωματικής εργασίας.

Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω τα εκλεκτά μέλη της τριμελούς επιτροπής, τον Αναπληρωτή Καθηγητή κ. Ευστάθιο Καστρίτη και την Επιστημονική Συνεργάτη κα. Μαγδαληνή Μήγκου, για τη συνολική επίβλεψη της εργασίας μου.

Επιπλέον, να ευχαριστήσω θερμά τον Επιστημονικό Συνεργάτη της Θεραπευτικής Κλινικής του ΕΚΠΑ, κ. Ιωάννη Ντάναση-Σταθόπουλο για την πολύτιμη βοήθεια που μου πρόσφερε κατά την συγγραφή και ολοκλήρωση της διπλωματικής εργασίας μου.

Τέλος, ευχαριστώ θερμά τους ανθρώπους του οικογενειακού και φιλικού μου περιβάλλοντος που με στήριξαν καθ’ όλη τη διάρκεια της προσπάθειάς μου.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι κακοήθειες των Β λεμφοκυττάρων αντιπροσωπεύουν μια ετερογενή ομάδα αιματολογικών κακοηθειών με διαφορετικά πρότυπα συμπεριφοράς και αποκρίσεις στη θεραπεία, που περιλαμβάνουν τα περισσότερα λεμφώματα non-Hodgkin (NHLs), ορισμένες λευχαιμίες και το μυέλωμα. Μερικά παραδείγματα είναι το λέμφωμα κυττάρων μανδύα (MCL), η μακροσφαιριναιμία του Waldenström(WM) και η χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία (CLL). Η τυροσινική κινάση του Bruton είναι ένα βασικό συστατικό της σηματοδότησης των υποδοχέων Β-λεμφοκυττάρων και λειτουργεί ως ένας σημαντικός ρυθμιστής του πολλαπλασιασμού των κυττάρων και της επιβίωσης σε κακοήθειες Β-λεμφοκυττάρων. Ο πρώτης κατηγορίας αναστολέας της BTK Ibrutinib, είναι ένα φάρμακο μικρού μορίου που συνδέεται ομοιοπολικά με τη BTK και έχει αποδειχθεί ότι είναι μια αποτελεσματική θεραπεία για διάφορες κακοήθειες Β-λεμφοκυττάρων. Ωστόσο, έχει δραστηριότητες εκτός στόχου σε κινάσες που δεν σχετίζονται με την BTK και που σχετίζονται με παρενέργειες ή ενδέχεται να προκαλέσουν κλινικούς περιορισμούς, με αναφορά επίσης της αντίστασης στο Ibrutinib. Έχει σημειωθεί μεγάλη πρόοδος στην ανάπτυξη πιο επιλεκτικών δεύτερης γενιάς αναστολέων BTK. Αξίζει να σημειωθεί μια πρόσφατη αλλαγή στους μηχανισμούς δράσης των αναστολέων της BTK και πλέον αναπτύσσονται νέοι αναστολείς που δρουν μέσω μη ομοιοπολικής αναστολής της BTK. Στόχος της παρούσας εργασίας είναι η διερεύνηση της εξελικτικής πορείας τους στην θεραπεία των αιματολογικών κακοηθειών, να περιγράψει τα βασικά χαρακτηριστικά τους και να συνοψίσει τις κλινικές εξελίξεις των αναστολέων BTK δεύτερης γενιάς για τη θεραπεία των αιματολογικών κακοηθειών. Τέλος περιλαμβάνεται μια σύντομη ανασκόπηση νέων μη ομοιοπολικών αναστολέων BTK.

Λέξεις κλειδιά: Αναστολείς BTK, Ibrutinib, Acalabrutinib, Zanubrutinib, WM, CLL, MCL, Θεραπεία, Επιβίωση

ABSTRACT

B-cell malignancies represent a heterogeneous group of hematologic malignancies with different behavioral patterns and responses to treatment, including most non-Hodgkin's lymphomas (NHLs), some leukemias, and myeloma. Some examples are mantle cell lymphoma (MCL), Waldenström macroglobulinemia (WM) and chronic lymphocytic leukemia (CLL). Bruton tyrosine kinase is a key component of B-cell receptor signaling and functions as an important regulator of cell proliferation and survival in B-cell malignancies. The first class BTK inhibitor Ibrutinib is a small molecule drug that is covalently linked to BTK and has been shown to be an effective treatment for various B-cell malignancies. However, it has off-target activities on non-BTK-related kinases that are associated with side effects or may cause clinical limitations, with reference to Ibrutinib resistance as well. Much progress has been made in developing more selective second-generation BTK inhibitors. It is worth noting a recent change in the mechanisms of action of BTK inhibitors and now new inhibitors are being developed that act through non-covalent inhibition of BTK. The aim of this study is to investigate their evolutionary course in the treatment of hematological malignancies, to describe their main characteristics and to summarize the clinical developments of the second generation BTK inhibitors for the treatment of hematological malignancies. Finally, a brief overview of new non-covalent BTK inhibitors is included.

Keywords: BTK inhibitors, Ibrutinib, Acalabrutinib, Zanubrutinib, WM, CLL, MCL, Treatment, Survival

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Στόχος: Σκοπός της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι η βιβλιογραφική ανασκόπηση της εξελικτικής πορείας των αναστολέων της τυροσινικής κινάσης του Bruton στην θεραπεία των αιματολογικών κακοηθειών, να περιγράψει τα βασικά χαρακτηριστικά τους και να συνοψίσει τις κλινικές εξελίξεις των αναστολέων BTK δεύτερης γενιάς για τη θεραπεία των αιματολογικών κακοηθειών.

Υλικά και Μέθοδοι: Η παρούσα διπλωματική εργασία χωρίζεται σε δύο μέρη.

Στο πρώτο μέρος θα δοθούν ορισμοί και θα ανασκοπηθούν οι θεραπευτικές επιλογές για το κάθε νόσημα και θα γίνει αναφορά στις εγκρίσεις των αναστολέων της BTK για τα συγκεκριμένα νοσήματα.

Στο δεύτερο μέρος θα γίνει περιγραφή των βασικών χαρακτηριστικών των αναστολέων της BTK και θα ανασκοπηθεί η εξέλιξη τους στη θεραπεία των αιματολογικών κακοηθειών. Επιπλέον θα γίνει μια σύνοψη των κλινικών εξελίξεων όσον αφορά τους αναστολείς δεύτερης γενιάς.

Η βιβλιογραφική αναζήτηση πραγματοποιήθηκε στις βάσεις δεδομένων Pub-Med, Clinicaltrials.gov, EMA, FDA και Google Scholar με την χρήση των κατάλληλων λέξεων-κλειδιών. Συμπεριλήφθηκαν δεδομένα που αντιστοιχούν σε 12 κλινικές μελέτες, ενώ γίνεται αναφορά σε δεδομένα που αντλήθηκαν από 225 σχετιζόμενα δημοσιευμένα papers. Για το σκοπό της εργασίας επιλέχθηκαν κλινικές μελέτες για τις οποίες έχει ολοκληρωθεί η ανάλυση των δεδομένων τους και έχει γίνει γνωστοποίησή τους. Οι επιλεγμένες μελέτες είναι φάσης 1,2,3 και 4, με ολοκληρωμένη τη φάση ένταξης ασθενών. Τέλος το χρονικό πλαίσιο αναζήτησης είναι από το 1952 μέχρι το 2020.

2. Τυροσινική Κινάση του Bruton(BTK)

2.1 Ιστορική Αναδρομή-Φυλοσύνδετη αγγαμμασφαιριναιμία

Το 1952, ο Ogden C Bruton, σε μια δημοσίευση ορόσημο, αναφέρθηκε για ένα ανοσοανεπαρκές αγόρι, ιδιαίτερα επιρρεπές σε λοιμώξεις. Αν και κληρονομικές ασθένειες που συνοδεύονται από ευαισθησία σε λοιμώξεις, δημοσιεύθηκαν ήδη πριν από την κλασσική περιγραφή του Bruton, η μοναδικότητα της δικής του έκθεσης ήταν ότι επίσης προσδιόρισε ένα υποκείμενο μηχανισμό ασθένειας (BRUTON, 1952). Ο ασθενής του Bruton αναλύθηκε χρησιμοποιώντας ηλεκτροφόρηση ορού, η οποία τότε ήταν μια μέθοδος που μόλις είχε εισαχθεί στην κλινική. Ο Bruton προέβλεψε ότι τα μειωμένα επίπεδα της γάμμα σφαιρίνης που βρίσκονται στον ασθενή μπορεί να αντιπροσωπεύουν την αιτία της νόσου και το απέδειξε υποκαθιστώντας τον ασθενή με γάμμα σφαιρίνη, η οποία μείωσε τη τάση για βακτηριακές λοιμώξεις, χαρακτηριστικό αυτής της διαταραχής (Sideras & Smith, 1995; C. I. E. Smith & Notarangelo, 1997).

Την εποχή εκείνη, αυτή η θεραπεία αποτελούσε καινοτομία στις θεραπευτικές επιλογές, δεδομένου ότι η κατασκευή της γάμμα σφαιρίνης αναπτύχθηκε από τον Edwin J Cohn κατά τη διάρκεια του Β' Παγκοσμίου Πολέμου για να αντιμετωπίσει μολυσμένους στρατιώτες (COHN, 1947). Παρεμπιπτόντως, ο Bruton χρησιμοποίησε υποδόρια χορήγηση της γάμμα σφαιρίνης, μια μέθοδος που αργότερα εγκαταλείφθηκε για πολλά χρόνια, αλλά έχει αναβιώσει τις τελευταίες δεκαετίες (Hammarstrom, Gardulf, Edvard Smith, & Gardulf, 1991; Jolles et al., 2015). Η αναφορά του Bruton είχε μια βαθιά επίδραση στην ανάπτυξη του πεδίου των πρωτογενών ανοσοανεπάρκειων με πολλές νέες ασθένειες που χαρακτηρίστηκαν τα επόμενα χρόνια. Ωστόσο, δεν ήταν παρά δύο δεκαετίες μετά την αρχική έκθεση όταν αποδείχθηκε ότι η έλλειψη παραγωγής αντισωμάτων προκαλεί το χυμικό φαινότυπο σε αυτούς τους ασθενείς (Cooper, Lawton, & Bockman, 1971; Naor, Bentwich, & Cividalli, 1969). Μεταξύ των αγγαμμασφαιριναιμιών, η φυλοσύνδετη μορφή, το XLA, αντιπροσωπεύει τη πιο συχνή ασθένεια και με αυτή τη διαταραχή συσχετίζεται το όνομα του Bruton (Anna Berglöf et al., 2013; Conley et al., 2009).

2.2 Ορισμός

Οι πρωτεϊνικές κινάσες αντιπροσωπεύουν κατηγορίες ενζύμων που καταλύουν τη φωσφορυλίωση των πρωτεϊνών και έτσι τροποποιούν τη δραστηριότητα του υποστρώματος ή την ικανότητά τους να αλληλεπιδρούν με άλλες πρωτεΐνες. Οι οδοί σηματοδότησης της κινάσης αντιπροσωπεύουν τις περισσότερες κοινές μορφές αναστρέψιμων μετα-μεταφραστικών τροποποιήσεων που ελέγχουν πολλές πτυχές της κυτταρικής λειτουργίας. Η ανώμαλη ενεργοποίηση των πρωτεϊνικών κινασών οδηγεί σε σημαντικά χαρακτηριστικά των κακοηθειών, συμπεριλαμβανομένων αλλοιώσεων στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, την επιβίωση, την κινητικότητα και το

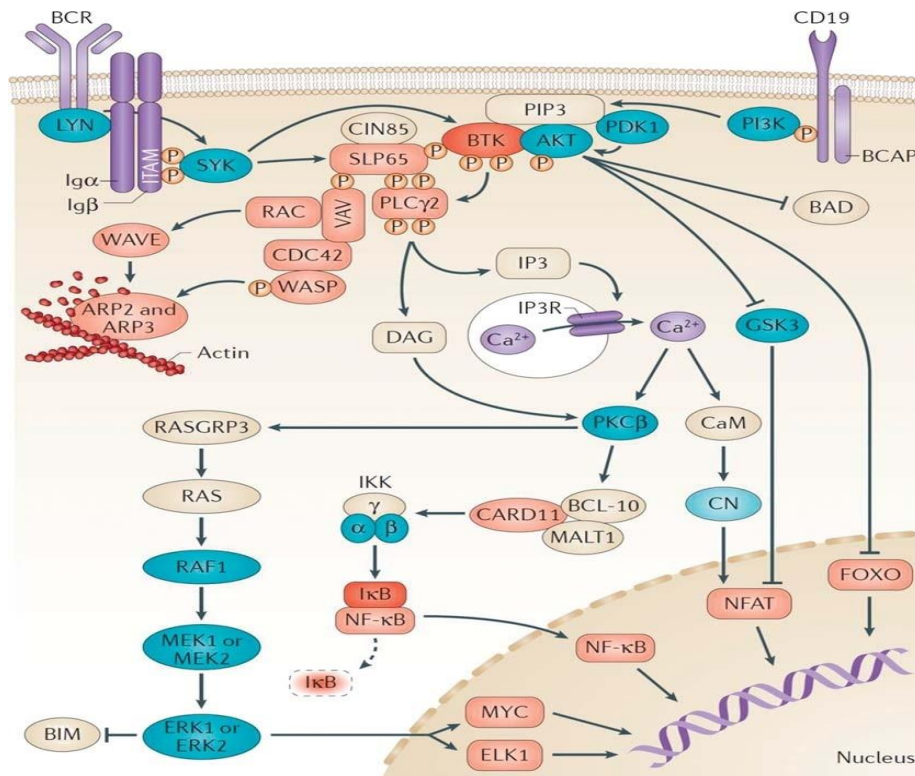
μεταβολισμό, καθώς και την αγγειογένεση και την αποφυγή της ανοσοανταπόκρισης κατά του όγκου (Gross, Rahal, Stransky, Lengauer, & Hoeflich, 2015; Hanahan & Weinberg, 2011).

Μία τέτοια κινάση που διαδραματίζει κρίσιμο ρόλο στην ογκογονική σηματοδότηση είναι η τυροσινική κινάση του Bruton (BTK), η οποία είναι κρίσιμη για την επιβίωση των λευχαιμικών κυττάρων σε διάφορες κακοήθειες των B λεμφοκυττάρων. Η BTK απεδείχθη αρχικά να μεταλλάσσεται στη πρωτογενή ανοσοανεπάρκεια φυλοσύνδετης αγγαμμοσφαιριναιμίας (XLA) και είναι απαραίτητη σε διάφορα στάδια ανάπτυξης των B λεμφοκυττάρων (S. Tsukada et al., 1993; Vetrie et al., 1993).

2.3 Η οδός σηματοδότησης της Τυροσινικής Κινάσης του Bruton

Η τυροσινική κινάση του Bruton είναι μια κυτταροπλασματική πρωτεΐνη που ανήκει στην οικογένεια κινάσεων της TEC και εκφράζεται κατά κύριο λόγο στα B λεμφοκύτταρα, βλαστοκύτταρα και μυελοειδή κύτταρα (Mohamed et al., 2009).

Η τυροσινική κινάση του Bruton, ωστόσο, δεν φαίνεται να εκφράζεται σε κύτταρα πλάσματος ή T κύτταρα (C. I. Smith et al., 1994). Η απώλεια της λειτουργίας της BTK μεταφράζεται σε αναστολή ωρίμανσης των B λεμφοκυττάρων με επακόλουθη έλλειψη παραγωγής ανοσοσφαιρινών. Άτομα με X-φυλοσύνδετη αγγαμμοσφαιριναιμία, η πρωταρχική κατάσταση ανοσοανεπάρκειας που περιγράφηκε ποτέ, τους λείπει η λειτουργία BTK, η οποία εκδηλώνεται ως πανυπογαμμοσφαιριναιμία και με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ιικών, βακτηριακών και παρασιτικών λοιμώξεων. Ως κυτταροπλασματική πρωτεΐνη, η ενεργοποίηση της BTK ξεκινάει στο επίπεδο της μεμβράνης πλάσματος. Μετά την ενεργοποίηση της BCR, το PI3K φωσφορυλιώνεται και παράγει PIP3, το οποίο με τη σειρά του θα προσλάβει την BTK. Η τυροσινική κινάση του Bruton στη συνέχεια φωσφορυλιώνεται στη θέση Y551 από LYN, FYN και BLK, οδηγώντας σε αυτοφωσφορυλίωση στην θέση Y223. Στη συνέχεια η BTK φωσφορυλιώνει τη φωσφολιπάση C γ2 (PLC-γ2), η οποία ενεργοποιεί την πρωτεϊνική κινάση Cβ και τέλος NF-κΒ. Ο πυρηνικός παράγοντας κΒ τότε θα επάγει τη μεταγραφή του γονιδίου BKT και θα αναστέλλει την απόπτωση. Η τυροσινική κινάση του Bruton, ωστόσο, παίζει επίσης μία διπλή λειτουργία καθώς μπορεί να μεσολαβεί στην απόπτωση μέσω της πρωτεϊνικής κινάσης που ενεργοποιείται από μιτογόνο p38. Μια λεπτομερής ανασκόπηση της οδού ενεργοποίησης BCR έχει δημοσιευτεί (Hendriks, Yuvaraj, & Kil, 2014). Μια σχηματική αναπαράσταση της οδού BTK φαίνεται στην εικόνα 1.



Εικόνα 1.

3. Χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία

3.1 Επισκόπηση της ασθένειας

Η χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία (CLL) είναι η πιο κοινή λευχαιμία σε ενήλικες. Είναι ένας τύπος καρκίνου που αρχίζει σε κύτταρα που καθίστανται ορισμένα λευκά αιμοσφαίρια (λεγόμενα λεμφοκύτταρα) στο μυελό των οστών. Τα κύτταρα του καρκίνου (λευχαιμία) ξεκινούν από το μυελό των οστών, αλλά μετά εισέρχονται στο αίμα. Στην CLL, τα κύτταρα λευχαιμίας συχνά συσσωρεύονται αργά. Πολλοί άνθρωποι δεν έχουν συμπτώματα για τουλάχιστον μερικά χρόνια. Αλλά με την πάροδο του χρόνου, τα κύτταρα αναπτύσσονται και εξαπλώνονται σε άλλα μέρη του σώματος, συμπεριλαμβανομένων των λεμφαδένων, του ήπατος και του σπλήνα (National Cancer Institute Surveillance, 2018).

Φαίνεται ότι υπάρχουν 2 διαφορετικά είδη CLL:

- Ένα είδος CLL μεγαλώνει πολύ αργά. Επομένως, μπορεί να χρειαστεί πολύς χρόνος πριν ο ασθενής να χρειαστεί θεραπεία.
- Το άλλο είδος CLL αυξάνεται ταχύτερα και είναι μια πιο σοβαρή ασθένεια.

Τα κύτταρα λευχαιμίας από αυτούς τους δύο τύπους μοιάζουν όμοια, αλλά οι εργαστηριακές εξετάσεις μπορούν να διακρίνουν τη διαφορά μεταξύ τους. Οι εξετάσεις εξετάζουν τις πρωτεΐνες που ονομάζονται ZAP-70 και CD38. Εάν τα κύτταρα CLL έχουν χαμηλές ποσότητες αυτών των πρωτεϊνών, η λευχαιμία τείνει να αναπτύσσεται πιο αργά και να έχει καλύτερα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα. (Stilgenbauer et al., 2014)

Με μια ηλικιακά προσαρμοζόμενη συχνότητα εμφάνισης 4.1 / 100.000 κατοίκων στις Ηνωμένες Πολιτείες, η χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία (CLL) είναι ο πιο κοινός τύπος λευχαιμίας στις δυτικές χώρες. Περισσότερες από 15.000 νεοδιαγνωσθείσες περιπτώσεις και περίπου 4500 θάνατοι υπολογίζονται επί του παρόντος (Jemal et al., 2007; National Cancer Institute Surveillance, 2018). Η μέση ηλικία διάγνωσης κυμαίνεται μεταξύ 67 και 72 ετών. Επηρεάζονται περισσότεροι οι άντρες απ'ότι οι γυναίκες (1.7: 1) (Molica, 2006; Morton et al., 2006; Watson, Wyld, & Catovsky, 2008). Καθώς η συχνότητα εμφάνισης αυξάνεται με την ηλικία, ο επιπολασμός και η θνησιμότητα της CLL είναι πιθανό να αυξηθούν περαιτέρω λόγω των δημογραφικών αλλαγών στην κοινωνία κατά τις προσεχείς δεκαετίες. Επιπλέον, το ποσοστό των νεότερων ασθενών με CLL πρώιμου σταδίου και τα ελάχιστα συμπτώματα φαίνεται να αυξάνεται λόγω συχνότερων εξετάσεων αίματος (Mauro et al., 1999).

Η CLL χαρακτηρίζεται από τον κλωνικό πολλαπλασιασμό και τη συσσώρευση ώριμων, τυπικά CD5-θετικών Β λεμφοκυττάρων εντός του αίματος, μυελού των οστών, λεμφαδένων και σπλήνα (Rozman & Montserrat, 1995). Πολύ πρόσφατα έχει αναφερθεί ότι στην CLL η ικανότητα παραγωγής κλωνικών Β λεμφοκυττάρων μπορεί να αποκτηθούν στο στάδιο αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων (HSC), (Kikushige et al., 2011) υποδηλώνοντας ότι το πρωτογενές λευχαιμικό φαινόμενο στην CLL μπορεί να περιλαμβάνει πολυδύναμα, αυτοανανεούμενα HSCs. Η διαδικασία του λευχαιμογόνου μετασχηματισμού γίνεται όλο και περισσότερο κατανοητή. Μια πρόσφατη, περιεκτική περιγραφή του γονιδιωματικού τοπίου της CLL σε μεγάλες ομάδες δείχνει ότι συχνά η ασθένεια μπορεί να ξεκινήσει από την απώλεια ή την προσθήκη μεγάλου χρωμοσωμικού υλικού (π.χ. διαγραφή 13q, διαγραφή 11q και τρισωμία 12) ακολουθούμενη αργότερα από επιπλέον μεταλλάξεις που μπορεί να καταστήσει την λευχαιμία πιο επιθετική (Landau et al., 2015).

Οι απώλειες στο μακρύ βραχίονα του χρωμοσώματος 13, που αφορούν συγκεκριμένα τη ζώνη 13q14 (del (13q14)), αντιπροσωπεύουν την πιο συχνά παρατηρούμενη κυτταρογενετική εκτροπή στη CLL, που εμφανίζεται σε ~55% όλων των περιπτώσεων. Μια απομονωμένη del (13q14) χαρακτηρίζεται από μια καλοήγη πορεία της νόσου. Τα miRNA-miR-15a και -16-1- αναγνωρίστηκαν πρόσφατα ότι βρίσκονται στην κρίσιμη περιοχή του del (13q14) (Calin et al., 2002). Ο παθοφυσιολογικός ρόλος αυτών των miRNAs υπογραμμίζεται περαιτέρω από το φαινότυπο των γενετικά τροποποιημένων ποντικών που φέρουν στοχοθετημένη

διαγραφή της θέσης mir-15a/16-1 σε συνδυασμό με μία διαγραφή του μη κωδικοποιητικού γονιδίου RNA DLEU2. Αυτά τα ζώα αναπτύσσουν μια μονοκλωνική Β λεμφοκυττάρων λεμφοκυτταρική τύπου διαταραχή, CLL και λέμφωμα, υποδηλώνοντας ότι τα miRNAs 15a και 16-1 παίζουν πράγματι κάποιο ρόλο στην λευχαινογένεση της CLL (Klein et al., 2010).

Οι απώλειες του μακριού βραχίονα του χρωμοσώματος 11 (del (11q)) μπορούν να βρεθούν σε ~25% των ασθενών που δεν είχαν λάβει χημειοθεραπεία με προχωρημένα στάδια νόσου και 10% των ασθενών με ασθένεια πρώιμου σταδίου (Quesada et al., 2012; Thorsten Zenz, Mertens, Küppers, Döhner, & Stilgenbauer, 2010). Αυτές οι απώλειες συχνά περικλείουν τη ζώνη 11q23 που φιλοξενεί το γονίδιο ATM, το οποίο κωδικοποιεί για τον εγγύ DNA την βλάβη απόκρισης της κινάσης ATM. Επιπρόσθετα, οι ασθενείς που φέρουν κλώνο del (11q) εμφανίζουν συνήθως ογκώδη λεμφαδενοπάθεια, ταχεία πρόοδο νόσου και μειωμένη συνολική επιβίωση (OS) (Döhner et al., 1997). Είναι ενδιαφέρον ότι ορισμένα από τα φτωχά προγνωστικά χαρακτηριστικά της del (11q) φαίνεται να ξεπερνιούνται με τη χρήση χημειοανοσοθεραπείας (M. Hallek et al., 2010).

Η τρισωμία 12 παρατηρείται σε 10% -20% των ασθενών με CLL. Ωστόσο, τα γονίδια που εμπλέκονται στην παθογένεση της CLL που φέρει μια τρισωμία 12 είναι σε μεγάλο βαθμό άγνωστα. Επιπλέον, η προγνωστική σημασία της τρισωμίας 12 παραμένει ζήτημα συζήτησης (Seiffert et al., 2012).

Οι απώλειες του βραχέος βραχίονα του χρωμοσώματος 17 (del (17p)) εντοπίζονται στο 5% -8% των ασθενών που δεν έχουν λάβει προηγουμένως χημειοθεραπεία. Αυτές οι απώλειες σχεδόν πάντοτε περιλαμβάνουν τη ζώνη 17p13, όπου βρίσκεται το προεξέχον γονίδιο καταστολής όγκων TP53. Οι ασθενείς με CLL οι οποίοι φέρουν κλώνο del (17p) παρουσιάζουν αξιοσημείωτη αντίσταση έναντι των γονιδιοτοξικών χημειοθεραπειών που δεν μπορούν να ξεπεραστούν με την προσθήκη αντισωμάτων αντί-CD20 στο πλαίσιο της χημειοανοσοθεραπείας (M. Hallek et al., 2010). Οι μεταλλάξεις του TP53 βρίσκονται σε 4% -37% των ασθενών με CLL και έχουν συσχετιστεί με πολύ κακή πρόγνωση σε αρκετές μελέτες (T Zenz et al., 2010). Μεταξύ των περιπτώσεων με επιβεβαιωμένα del (17p), η πλειονότητα εμφανίζει μεταλλάξεις στο εναπομείναν αλληλόμορφο TP53 (> 80%). Σε περιπτώσεις χωρίς del (17p), οι μεταλλάξεις TP53 είναι πολύ πιο σπάνιες, αλλά έχουν παρόμοια επιζήμια αποτελέσματα στην ανταπόκριση χημειοθεραπείας και στη συνολική επιβίωση (OS). Οι TP53 μεταλλάξεις σχετίζονται επίσης με υψηλότερη γονιδιωματική πολυπλοκότητα στη CLL, υποδεικνύοντας ότι ένα ανασταλμένο DDR προωθεί ένα φαινότυπο που μεταλλάσσει στη CLL (Seiffert et al., 2012).

Πρόσφατες εργασίες με χρήση ολόκληρης αλληλουχίας εξόμης στη CLL οδήγησαν στον χαρακτηρισμό του γονιδιωματικού τοπίου αυτής της νόσου. Εκτός από τις

χρωμοσωμικές παρεκκλίσεις που περιγράφηκαν παραπάνω, έχει αναγνωριστεί ένας συνολικός αριθμός 44 επαναλαμβανόμενων μεταλλαγμένων γονιδίων και έχουν ταυτοποιηθεί 11 επαναλαμβανόμενες παραλλαγές σωματικής αντιγραφής αριθμού. Αυτά περιλαμβάνουν τα γονίδια NOTCH1, MYD88, TP53, ATM, SF3B1, FBXW7, POT1, CHD2, RPS15, IKZF3, ZNF292, ZMYM3, ARID1A και PTPN11 (Landau et al., 2015; Puente et al., 2015, 2011; Quesada et al., 2012). Οι αναλύσεις αυτές προσδιορίζουν συλλογικά την επεξεργασία και εξαγωγή RNA, τη δραστηριότητα MYC και τη σηματοδότηση MAPK ως κεντρικές οδούς που εμπλέκονται στην CLL (Landau et al., 2015). Επιπλέον, συχνά εμπλέκονται πρωτεΐνες που συμβάλλουν σημαντικά στη σηματοδότηση βλάβης του DNA καθώς και στην επιδιόρθωση του (Jackson & Bartek, 2009). Συγκεκριμένα, τόσο οι del (17p) όσο και οι del (11q) και οι αδρανοποιητικές σωματικές μεταλλάξεις στη TP53 και ATM είναι εμπλουτισμένα σε ασθενείς με δευτερογενή αντίσταση σε χημειοθεραπεία που καταστρέφει το DNA (Puente et al., 2011; Quesada et al., 2012). Επιπλέον, οι μεταλλάξεις σε έναν ενισχυτή που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 9p13 μπορεί να μειώσουν την έκφραση του ειδικού για B-λεμφοκύτταρα μεταγραφικού παράγοντα PAX5 (Puente et al., 2015).

Η επιβίωση των κυττάρων CLL εξαρτάται αυστηρά από ένα ανεκτικό μικροπεριβάλλον που αποτελείται από κυτταρικά συστατικά όπως μακροφάγα, T λεμφοκύτταρα ή στρωματικά θυλακικά δένδριτικά κύτταρα (Jan A Burger, Ghia, Rosenwald, & Caligaris-Cappio, 2009; Pedersen et al., 2002; N. Tsukada, Burger, Zvaifler, & Kipps, 2002), παρέχοντας διέγερση για την ενεργοποίηση κρίσιμων οδών επιβίωσης και προ-πολλαπλασιαστικής σηματοδότησης σε μετασχηματισμένα κύτταρα. Αυτό το μικροπεριβάλλον παράγει διάφορες βασικές πρωτεΐνες (χημειοκίνες, κυτοκίνες και αγγειογόνους παράγοντες) που αλληλεπιδρούν με λευχαιμικά κύτταρα μέσω κατάλληλων επιφανειακών υποδοχέων ή μορίων προσκόλλησης για να υποστηρίξουν την επιβίωση των κυττάρων CLL (Jan A Burger et al., 2009; Chiorazzi, Rai, & Ferrarini, 2005; Reinart et al., 2013). Είναι ενδιαφέρον ότι ορισμένοι από τους νέους αναστολείς (Ibrutinib, Idelalisib) ασκούν την επίδρασή τους - τουλάχιστον εν μέρει - στοχεύοντας το μικροπεριβάλλον των κυττάρων CLL (Fiorcari et al., 2016; Galletti, Caligaris-Cappio, & Bertilaccio, 2016; Herman et al., 2015; Maffei et al., 2015; Nguyen et al., 2016).

3.2 Διάγνωση

Η διάγνωση της CLL απαιτεί την παρουσία ≥ 5000 B λεμφοκυττάρων/ μL στο περιφερικό αίμα για τουλάχιστον 3 μήνες. Η κλωνικότητα των κυκλοφορούντων B λεμφοκυττάρων πρέπει να επιβεβαιωθεί με κυτταρομετρία ροής. Τα κύτταρα λευχαιμίας που εντοπίζονται στο επίχρισμα αίματος είναι χαρακτηριστικά μικρά, ώριμα λεμφοκύτταρα με στενό περιθώριο κυτταροπλάσματος και πυκνό πυρήνα που δεν έχει διακριτές πυρηνίδες και έχει μερικώς συσσωρευμένη χρωματίνη. Αυτά τα κύτταρα μπορούν να βρεθούν αναμεμειγμένα με μεγαλύτερα ή άτυπα κύτταρα,

σχισμένα κύτταρα ή προλεμφοκύτταρα, τα οποία μπορεί να αποτελούν έως και 55% των λεμφοκυττάρων του αίματος. Η εύρεση προλεμφοκυττάρων που υπερβαίνει αυτό το ποσοστό θα ευνοούσε τη διάγνωση της προλεμφοκυτταρικής λευχαιμίας. Οι πυρηνικές σκίες του Gumprecht, ή τα κηλιδωτά κύτταρα, που βρέθηκαν ως κυτταρικά συντρίμματα, είναι άλλα χαρακτηριστικά στοιχεία μορφολογίας που συναντώνται στη CLL (Melo, Catovsky, Gregory, & Galton, 1987).

Μονοκλωνικά Β λεμφοκύτταρα (Michael Hallek et al., 2008). Η απουσία λεμφαδενοπάθειας ή οργανομεγαλίας (όπως ορίζεται από φυσική εξέταση ή αξονική τομογραφία), κυτταροπενίες ή συμπτώματα που σχετίζονται με τη νόσο, η παρουσία λιγότερων από 5000 Β λεμφοκυττάρων ανά μL αίματος ορίζεται ως μονοκλωνική Β-λεμφοκυττάρωση (MBL). Η παρουσία κυτταροπενίας που προκαλείται από ένα τυπικό διήθημα μυελού ορίζει τη διάγνωση της CLL ανεξάρτητα από τον αριθμό των Β λεμφοκυττάρων του περιφερικού αίματος ή της εμπλοκής των λεμφαδένων. Η MBL φαίνεται να προχωράει στην CLL σε ποσοστό 1% -2% ετησίως (Andy C. Rawstron et al., 2008).

Ανοσοφαινοτυπία (Michael Hallek et al., 2008). Τα κύτταρα CLL συν-εκφράζουν τα CD5 και τα αντιγόνα επιφάνειας CD19, CD20 και CD23 αντιγόνου Τ-λεμφοκυττάρου. Τα επίπεδα της επιφανειακής ανοσοσφαιρίνης (Ig) -CD20 και CD79b είναι χαρακτηριστικά χαμηλά σε σύγκριση με αυτά που βρίσκονται σε φυσιολογικά Β λεμφοκύτταρα (Ginaldi et al., 1998; Moreau et al., 1997). Κάθε κλώνος κυττάρων λευχαιμίας περιορίζεται στην έκφραση ελαφριών αλυσίδων κάπα ή λάμδα ανοσοσφαιρίνης. Παραλλαγές της έντασης της έκφρασης αυτών των δεικτών μπορεί να υπάρξει και δεν εμποδίζει την ένταξη ενός ασθενούς σε κλινικές δοκιμές για CLL. Αντίθετα, τα κύτταρα PLL των Β-λεμφοκυττάρων δεν εκφράζουν το CD5 στα μισά από τα περιστατικά και τυπικά εκφράζουν υψηλά επίπεδα CD20 και επιφάνειας Ig. Επίσης, τα κύτταρα λευχαιμίας του λεμφώματος κυττάρων μανδύα, παρά το γεγονός ότι εκφράζουν επίσης αντιγόνα επιφάνειας Β λεμφοκυττάρων και CD5, γενικά δεν εκφράζουν CD23 (Moreau et al., 1997).

3.3 Διαστρωμάτωση Κινδύνου-Σταδιοποίηση και ένδειξη για Θεραπεία

Συνυπάρχουν δύο ευρέως αποδεκτά κλινικά συστήματα σταδιοποίησης, τα ονομαζόμενα από τους πρώτους συγγραφείς των αρχικών δημοσιεύσεων, Rai και Binet (Binet et al., 1981; Case, 1977). Η ταξινόμηση Rai τροποποιήθηκε αργότερα για να μειωθεί ο αριθμός των προγνωστικών ομάδων από 5 σε 3. Και τα δύο συστήματα περιγράφουν τρεις κύριες προγνωστικές ομάδες με διακριτά κλινικά αποτελέσματα. Αυτά τα δύο συστήματα είναι απλά, φθηνά και βασίζονται σε φυσική εξέταση και τυποποιημένες εργαστηριακές εξετάσεις. Δεν απαιτούν υπερηχογράφημα, αξονική τομογραφία ή απεικόνιση μαγνητικού τομογράφου.

Το τροποποιημένο σύστημα σταδιοποίησης Rai ορίζει τη νόσο χαμηλού κινδύνου ως ασθενείς που έχουν λεμφοκύτταρα με κύτταρα λευχαιμίας στο αίμα και/ή στο μυελό (λεμφοειδή κύτταρα > 30%) (πρώην στάδιο Rai 0). Οι ασθενείς με λεμφοκύτταρα, διευρυμένοι κόμβοι σε οποιαδήποτε θέση και σπληνομεγαλία και/ή ηπατομεγαλία (λεμφικοί κόμβοι που είναι ψηλαφητοί ή όχι) ορίζονται ως ασθενείς ενδιάμεσου κινδύνου (πρώην στάδιο Rai ή στάδιο II). Η ασθένεια υψηλού κινδύνου περιλαμβάνει ασθενείς με αναιμία σχετιζόμενη με τη νόσο (όπως ορίζεται από ένα επίπεδο αιμοσφαιρίνης (Hb) <11 g/dl) (πρώην στάδιο III) ή θρομβοπενία (όπως ορίζεται από τον αριθμό των αιμοπεταλίων <100 × 10⁹/L) (πρώην στάδιο IV) (Gale RP & KR, 1987).

Το σύστημα σταδιοποίησης Binet βασίζεται στον αριθμό των εμπλεκόμενων περιοχών, όπως ορίζεται από την παρουσία διευρυμένων λεμφαδένων με διάμετρο > 1 cm ή οργανομεγαλία και από το αν υπάρχει αναιμία ή θρομβοπενία. Οι περιοχές εμπλοκής που εξετάζονται είναι (1) η κεφαλή και ο λαιμός, συμπεριλαμβανομένου του δακτυλίου Waldeyer (αυτό μετράει ως μία περιοχή, ακόμη και αν πολλαπλασιάζονται περισσότερες από μία ομάδες κόμβων), (2) άξονες (εμπλοκή αμφοτέρων των μετρήσεων των μασχαλών σε μία περιοχή), (3) οσφυϊκή χώρα, συμπεριλαμβανομένης της επιφανειακής μηριαίας (εμπλοκή και των δύο κοιλοτήτων ως μία περιοχή), (4) ψηλαφητή σπλήνα και (5) ψηλαφητό ήπαρ (κλινικά διευρυμένο). Το σύστημα σταδιοποίησης Binet ορίζει το στάδιο A ως Hb ≥10 g/dL και τα αιμοπετάλια ≥100 × 10⁹/L και μέχρι 2 από τα παραπάνω. στάδιο B ως Hb ≥10 g/dL και αιμοπετάλια ≥ 100 × 10⁹/L και οργανομεγαλία μεγαλύτερη από αυτή που ορίζεται για το στάδιο A (δηλ. 3 ή περισσότερες περιοχές μεγέθυνσης κόμβων ή οργάνων) και το στάδιο C ως Hb <10 g/dL και/ή με αριθμό αιμοπεταλίων <100 × 10⁹/L (Binet et al., 1981).

Λόγω της πρόσφατης προόδου στη θεραπεία CLL, τα δύο κλινικά συστήματα σταδιοποίησης έχουν καταστεί ανεπαρκή για να διακρίνουν τρεις ή περισσότερες προγνωστικές υποομάδες (Pflug et al., 2014). Επιπλέον, οι τελευταίες τρεις δεκαετίες έχουν δημιουργήσει μια πληθώρα πιθανών δεικτών που παρέχουν προγνωστικές πληροφορίες ανεξάρτητες από το κλινικό στάδιο (Cramer & Hallek, 2011). Συγκεκριμένα, πολλές από τις προαναφερθείσες γενετικές και χρωμοσωμικές εκτροπές έδειξαν προγνωστική αξία. Για να μειωθούν οι συντριπτικές και περιττές προγνωστικές πληροφορίες σε μερικές κλινικά σημαντικές, προγνωστικές παραμέτρους, έχουν κατασκευαστεί περιεκτικές προγνωστικές βαθμολογίες που συνδυάζουν κλινικές, βιολογικές και γενετικές πληροφορίες (Cortese et al., 2014; Pflug et al., 2014; Shanafelt et al., 2009; Wierda et al., 2007). Η σημερινή πιο σχετική πρόγνωση είναι ο διεθνής προγνωστικός δείκτης CLL (CLL-IPI). Χρησιμοποιεί μια σταθμισμένη ταξινόμηση πέντε ανεξάρτητων προγνωστικών παραγόντων: διαγραφή TP53 και/ή μετάλλαξη (συλλογικώς αποκαλούμενη δυσλειτουργία TP53), κατάσταση μετάλλαξης IGHV, β2 μικροσφαιρίνη ορού, κλινική φάση και ηλικία. Το CLL-IPI

χωρίζει τέσσερις ομάδες με διαφορετικό λειτουργικό σύστημα σε 5 χρόνια (βλ. Πίνακα 1). Η προγνωστική αξία του CLL-IPI θα χρειαστεί να επανεξεταστεί όταν θα γίνουν διαθέσιμες δοκιμές με στοχευόμενα φάρμακα και μεγαλύτερη παρακολούθηση (“An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPI): a meta-analysis of individual patient data,” 2016).

Πίνακας 1. Οι διάφορες κατηγορίες CLL-IPI

Κατηγορία CLL-IPI	Συνολική Επιβίωση σε 5 χρόνια	Πιθανές κλινικές συνέπειες
Χαμηλό ρίσκο	93.2%	Μη θεραπεία
Ενδιάμεσο ρίσκο	79.3%	Μην θεραπεύετε, εκτός εάν η ασθένεια είναι πραγματικά συμπτωματική
Υψηλό ρίσκο	63.3%	Η θεραπεία ενδείκνυται εκτός εάν η ασθένεια είναι ασυμπτωματική
Πολύ υψηλό ρίσκο	23.3%	Εάν χρειάζεται θεραπεία, μην χρησιμοποιείτε χημειοθεραπεία, αλλά μάλλον καινοτόμες θεραπείες ή θεραπείες σε κλινικές δοκιμές.

Μία πολύ σημαντική αξία του CLL-IPI έγκειται επίσης στο γεγονός ότι εντοπίζει - ακριβέστερα από τους κλινικούς σταδιακούς - ασθενείς με CLL χωρίς ανάγκη θεραπείας. Οι ασθενείς με CLL-IPI χαμηλού κινδύνου (0-1) και ασυμπτωματικές ασθένειες δεν χρειάζονται θεραπεία. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι η θεραπεία ασθενών με ασθένεια πρώιμου σταδίου δεν έχει ως αποτέλεσμα ένα όφελος επιβίωσης. Συνεπώς, μια θεραπεία πρώιμης παρέμβασης με φάρμακα κατά της λευχαιμίας, συμπεριλαμβανομένων αναστολέων κινάσης ή ανταγωνιστών BCL2, μόνη ή σε συνδυασμό με μονοκλωνικά αντισώματα, δεν ενδείκνυται αυτή τη στιγμή (“Chemotherapeutic options in chronic lymphocytic leukemia: a meta-analysis of the randomized trials. CLL Trialists’ Collaborative Group,” 1999; Dighiero et al., 1998; Shustik et al., 1988a; Spanish Cooperative Group Pethema, 1991).

Συνοπτικοί ορισμοί για την έναρξη της θεραπείας έχουν προταθεί από τις οδηγίες IWCLL (Michael Hallek et al., 2018). Η απόφαση για την έναρξη της θεραπείας εξαρτάται από την παρουσία ενεργής/συμπτωματικής νόσου. Οι ασυμπτωματικοί ασθενείς με ασθένεια αρχικού σταδίου (Rai 0, Binet A) θα πρέπει να παρακολουθούνται χωρίς θεραπεία, εκτός εάν έχουν ενδείξεις ταχείας εξέλιξης της νόσου. Μέχρι στιγμής, οι μελέτες για τις πρώιμες νόσους δεν μπόρεσαν να αποδείξουν το όφελος από τις πρώιμες θεραπευτικές παρεμβάσεις (“Chemotherapeutic options in chronic lymphocytic leukemia: a meta-analysis of the randomized trials. CLL Trialists’ Collaborative Group,” 1999; Dighiero et al., 1998; Shustik et al., 1988b; Spanish Cooperative Group Pethema, 1991).

Όταν οι ασθενείς υποτροπιάζουν ή παρουσιάζουν προοδευτική ή συμπτωματική/δραστική ασθένεια, πρέπει να ξεκινήσει η θεραπεία. Οι κατευθυντήριες γραμμές IWCLL (Michael Hallek et al., 2018) καθορίζουν συμπτωματική ή ενεργή νόσο (τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα κριτήρια πρέπει να πληρούνται):

1. Απόδειξη προοδευτικής αποτυχίας του μυελού όπως εκδηλώνεται με την ανάπτυξη ή επιδείνωση της αναιμίας και/ή της θρομβοκυτταροπενίας. Τα επίπεδα αποκοπής της Hb <10 g/dL ή του αριθμού αιμοπεταλίων <100 000/μL θεωρούνται γενικά ως ένδειξη θεραπείας. Ωστόσο, πρέπει να επισημανθεί ότι σε μερικούς ασθενείς ο αριθμός αιμοπεταλίων <100 000/μL μπορεί να παραμείνει σταθερός για μεγάλο χρονικό διάστημα. αυτή η κατάσταση δεν απαιτεί πάντοτε θεραπευτική παρέμβαση.
2. Ογκώδης (δηλαδή, ≥ 6 cm κάτω από το αριστερό κόγχο) ή προοδευτική ή συμπτωματική σπληνομεγαλία.
3. Μαζικοί λεμφαδένες (δηλαδή, ≥ 10 cm σε μεγαλύτερη διάμετρο) ή προοδευτική ή συμπτωματική λεμφαδενοπάθεια.
4. Λεμφοκύτταρα με αύξηση $\geq 50\%$ σε περίοδο δύο μηνών ή χρόνο διπλασιασμού λεμφοκυττάρων (LDT) μικρότερης των 6 μηνών. Η LDT μπορεί να ληφθεί με γραμμική παλινδρόμηση της απόλυτης μέτρησης των λεμφοκυττάρων (ALC) που λαμβάνεται σε διαστήματα 2 εβδομάδων για μια περίοδο παρατήρησης 2 έως 3 μηνών. Οι ασθενείς με αρχικό αριθμό λεμφοκυττάρων αίματος <30 000/μL μπορεί να απαιτούν μεγαλύτερη περίοδο παρατήρησης για τον προσδιορισμό της LDT. Πρέπει να αποκλειστούν οι παράγοντες που συμβάλλουν στη λεμφοκυττάρωση εκτός από την CLL (π.χ. λοιμώξεις, χορήγηση στεροειδών).
5. Αυτοάνοσες επιπλοκές συμπεριλαμβανομένης της αναιμίας ή της θρομβοκυτταροπενίας που δεν ανταποκρίνονται επαρκώς στα κορτικοστεροειδή.
6. Συμπτωματική ή λειτουργική εξωσωματική συμμετοχή (π.χ. δέρμα, νεφρό, πνεύμονα, σπονδυλική στήλη).

7. Συμπτώματα που σχετίζονται με την ασθένεια όπως ορίζονται από οποιοδήποτε από τα ακόλουθα:

- Μη σκόπιμη απώλεια βάρους $\geq 10\%$ κατά τους προηγούμενους 6 μήνες.
- Σημαντική κόπωση (π.χ. ECOG PS 2 ή χειρότερη · δεν μπορεί να λειτουργήσει ή ανίκανος να εκτελέσει συνήθεις δραστηριότητες).
- Θεραπείες $\geq 100,5^\circ \text{F}$ ή $38,0^\circ \text{C}$ για 2 ή περισσότερες εβδομάδες χωρίς ένδειξη μόλυνσης.
- Νυχτερινές εφιδρώσεις για ≥ 1 μήνα χωρίς ένδειξη λοίμωξης.

Η υπογαμμασφαιριναιμία ή η μονοκλωνική ή ολιγοκλωνική παραπρωτεΐναιμία δεν αποτελούν από μόνη της μια βάση για την έναρξη της θεραπείας. Ωστόσο, συνιστάται να αξιολογηθεί η μεταβολή αυτών των πρωτεϊνικών ανωμαλιών, σε περίπτωση θεραπείας με τους ασθενείς. Επίσης, οι ασθενείς με CLL μπορεί να εμφανιστούν με σημαντικά αυξημένο αριθμό λευκοκυττάρων. Ωστόσο, η λευκοστασία σπανίως εμφανίζεται σε ασθενείς με CLL. Συνεπώς, ο απόλυτος αριθμός λεμφοκυττάρων δεν πρέπει να χρησιμοποιείται ως ο μοναδικός δείκτης για τη θεραπεία.

3.4 Αξιολόγηση Ανταπόκρισης

Οι οδηγίες IWCLL δίνουν μια λεπτομερή περιγραφή της αξιολόγησης της ανταπόκρισης της θεραπείας. Στην ουσία μπορούν να διαχωριστούν οι ακόλουθες κατηγορίες ανταπόκρισης (Michael Hallek et al., 2018): πλήρης ύφεση, μερική ύφεση, σταθερή ασθένεια και πρόοδος νόσου, καθώς και ανερέθιστη ασθένεια. Επιπλέον, η αξιολόγηση της ελάχιστης υπολειμματικής νόσου (MRD) είναι μια πρόσθετη και ολοένα και πιο σημαντική κατηγορία αξιολόγησης της ανταπόκρισης, με αποτέλεσμα τέσσερις διαφορετικές κατηγορίες (Εικόνα 1).

- CR, definition in general practice:
 - blood lymphocytes $< 4000/\mu\text{l}$
 - BM lymphoid cells $\leq 30\%$
- Definition in clinical trials with CR as an endpoint:
 - CT negative
 - MRD assessment
 - BM biopsy with immunohistochemistry or flow cytometry (according to MRD definition)

CR	MRD+
	MRD-
PR	MRD+
	MRD-

Εικόνα 1.

Ορισμός της απόκρισης σε CLL, όπως προτείνεται από το IWCLL (Michael Hallek et al., 2018). Επισημαίνεται ότι η αξιολόγηση του MRD δεν είναι πάντα μέρος της πρακτικής ρουτίνας, αν και η παράμετρος θα χρησιμοποιείται όλο και περισσότερο για τον προσδιορισμό της ανταπόκρισης στη θεραπεία.

3.4.1 Εξάλειψη της MRD

Η χρήση ευαίσθητης κυτταρομετρίας ροής, πολύχρωμης ροής, PCR ή ακολουθίας επόμενης γενιάς μπορεί να ανιχνεύσει ελάχιστη υπολειμματική νόσο (MRD) σε πολλούς ασθενείς που πέτυχαν πλήρη κλινική ανταπόκριση. Οι προοπτικές κλινικές δοκιμές έδωσαν ουσιαστικά στοιχεία ότι οι θεραπείες που είναι σε θέση να εξαλείψουν την MRD συνήθως έχουν ως αποτέλεσμα βελτιωμένη μακροπρόθεσμη κλινική έκβαση (Böttcher, Hallek, Ritgen, & Kneba, 2013; Böttcher et al., 2012; Dreger et al., 2010; Kovacs et al., 2016; Moreton et al., 2005; Wendtner et al., 2004).

Η αξιολόγηση των αξιολογήσεων MRD έχει συγκριθεί με την αξιολόγηση της κλινικής ανταπόκρισης στη CLL σε 554 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία σε δύο τυχαιοποιημένες μελέτες της Γερμανικής Ομάδας Μελετών CLL (CLL8 και CLL10). Ασθενείς με αρνητική ολική ανταπόκριση (CR), MRD-αρνητική PR, MRD-θετική CR και MRD θετική PR, εμφάνισαν διάμεση PFS των 61, 54, 35 και 21 μήνες αντίστοιχα. Είναι ενδιαφέρον ότι η PFS δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ MRD αρνητικού CR και MRD αρνητικού PR. Σε αντίθεση με την υπολειμματική λεμφαδενοπάθεια, η επιμένουσα σπληνομεγαλία δεν είχε αντίκτυπο σε ασθενείς με MRD αρνητικό PR. Σε μια αναδρομική, μονοκεντρική ανάλυση, αναλύθηκαν 536 ασθενείς οι οποίοι πέτυχαν τουλάχιστον μερική ανταπόκριση (PR) με διάφορες θεραπείες μεταξύ 1996 και 2007 και έλαβαν αξιολόγηση MRD μυελού των οστών στο τέλος της θεραπείας. Η ελάχιστη αρνητική ασθένεια συσχετίστηκε με αμφότερα την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της εξέλιξης (PFS) και τη συνολική επιβίωση (OS) ανεξάρτητα από τον τύπο και τη γραμμή θεραπείας, καθώς και από γνωστούς προγνωστικούς παράγοντες που συμπεριλαμβάνουν ανεπιθύμητες κυτταρογενετικές. Ο μέγιστος αντίκτυπος από την επίτευξη αρνητικότητας MRD παρατηρήθηκε σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία πρώτης γραμμής, με 10-ετή PFS 65% έναντι 10% και 10ετή OS 70% έναντι 30%, για MRD αρνητικούς έναντι MRD θετικούς ασθενείς αντίστοιχα (Kovacs et al., 2016; Kwok et al., 2016).

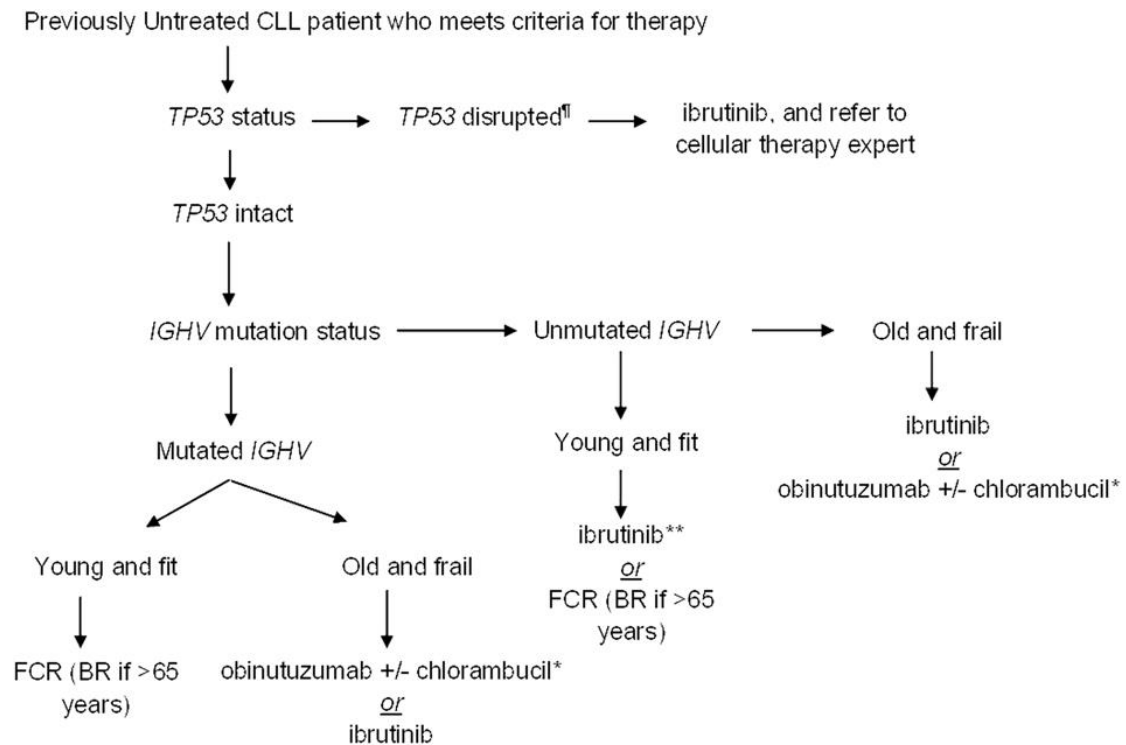
Οι τεχνικές για την εκτίμηση MRD έχουν υποβληθεί σε κριτική αξιολόγηση και έχουν γίνει αρκετά τυποποιημένες. Η κυτταρομετρία ροής έξι χρωμάτων (ροή MRD), η αλληλουχία εξειδικευμένου αλληλόμορφου ολιγονουκλεοτιδίου ή η αλληλουχία υψηλής απόδοσης χρησιμοποιώντας την δοκιμασία ClonoSEQ είναι αξιόπιστα, ευαίσθητα σε επίπεδο μικρότερο από ένα CLL κύτταρο σε 10.000 λευκοκύτταρα. Η βελτίωση και η εναρμόνιση αυτών των τεχνολογιών έδειξε ότι μια τυπική δοκιμασία με βάση την κυτταρομετρία ροής περιλαμβάνει ένα πυρήνα από έξι δείκτες (δηλαδή

CD19, CD20, CD5, CD43, CD79b και CD81). Ως τέτοιοι, οι ασθενείς θα οριστούν ως έχοντες μη ανιχνεύσιμη MRD (MRD-neg) ύφεση εάν έχουν αίμα ή μυελό με λιγότερα από ένα CLL κύτταρα ανά 10.000 λευκοκύτταρα. Το αίμα γενικά μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την πραγματοποίηση αυτής της εκτίμησης, καθώς ο μυελός θα έχει ανιχνεύσιμη CLL όταν βρίσκεται επίσης στο περιφερικό αίμα. Ωστόσο, υπάρχουν θεραπείες που κατά προτίμηση καθαρίζουν το αίμα αλλά όχι τον μυελό (όπως τα μονοκλωνικά αντισώματα). Ως εκ τούτου, μπορεί να είναι σημαντικό να επιβεβαιωθεί ότι ο αναρροφώμενος μυελός είναι επίσης MRD-neg όταν το αίμα είναι MRD-neg. Οι κλινικές δοκιμές που στοχεύουν στη μεγιστοποίηση του βάθους των υφέσεων θα πρέπει να περιλαμβάνουν τουλάχιστον ένα τεστ αξιολόγησης της MRD, καθώς η έλλειψη επιμονής της λευχαιμίας χρησιμοποιώντας αυτές τις ευαίσθητες δοκιμές έχει ισχυρό, θετικό προγνωστικό αντίκτυπο. Η έκθεση θα πρέπει να είναι σαφής ως προς το εάν έχει εκτιμηθεί το αίμα ή/και ο μυελός και θα πρέπει να αναφέρει το ποσοστό των ασθενών με MRD-neg σε βάση πρόθεσης θεραπείας, χρησιμοποιώντας τον συνολικό αριθμό των ασθενών σε αυτόν τον βραχίονα θεραπείας ως παρονομαστή ή εκείνους που ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία (A. C. Rawstron et al., 2016, 2007).

Συλλογικά, υπάρχουν τεράστιες ενδείξεις που υποδηλώνουν ότι η ποσοτικοποίηση MRD επιτρέπει τη βελτίωση της πρόβλεψης PFS και στους δύο ασθενείς που επιτυγχάνουν PR και CR, υποστηρίζοντας την εφαρμογή του σε όλους τους ανταποκριθέντες. Παρόλο που η αξιολόγηση της MRD δεν συνιστάται γενικά για τη συνήθη κλινική πρακτική, αναμένεται ότι η αξιολόγηση MRD θα είναι η βασική μεταβλητή σε σχέση με την απόφαση για διακοπή των θεραπειών με νέους αναστολείς (Michael Hallek, 2013; Michael Hallek et al., 2018).

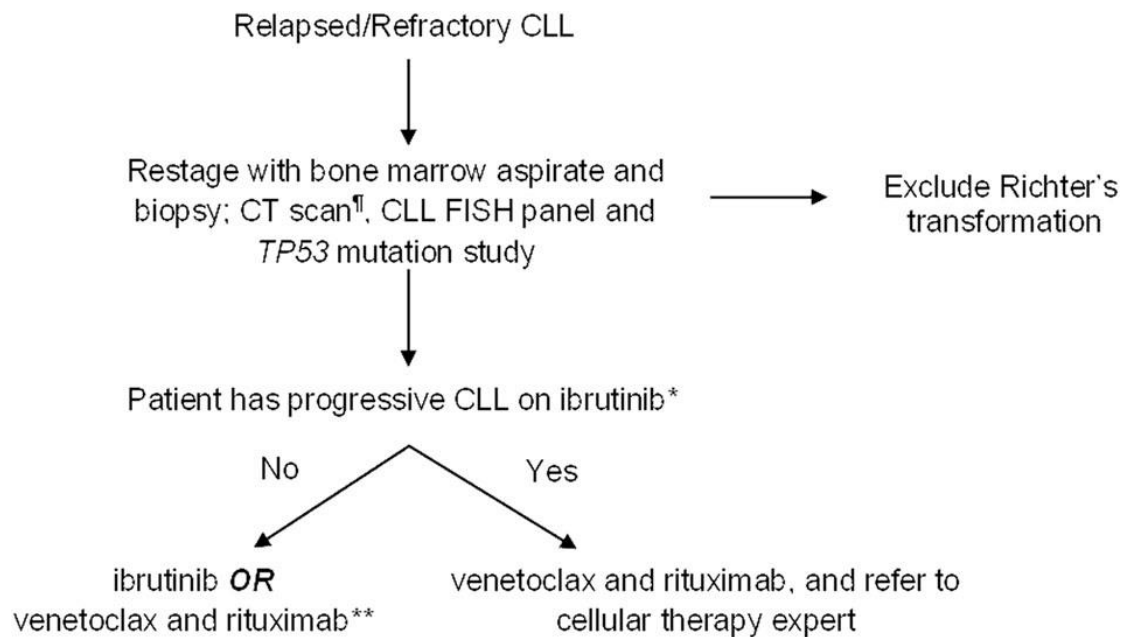
3.5 Θεραπεία

Υπάρχουν διάφορες θεραπευτικές επιλογές για την αντιμετώπιση της χρόνιας λεμφοκυτταρικής λευχαιμίας. Κάποιες από αυτές είναι: Κυτταροστατικοί παράγοντες, μονοκλωνικά αντισώματα, αναστολείς της BTK και BCL-2 και CART cells. Πρέπει να σημειωθεί ότι όλοι οι ασθενείς που πληρούν τα κριτήρια IWCLL του 2018 θα πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία, ανεξάρτητα από την εκχώρηση ομάδας κινδύνου CLL-IPI. Όταν είναι εφικτό, θα πρέπει να προσφέρεται σε όλους τους ασθενείς συμμετοχή σε καλά σχεδιασμένες κλινικές δοκιμές. Το **σχήμα 2** δείχνει μια προτεινόμενη προσέγγιση για τη διαχείριση ασθενών με CLL που δεν είχαν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία, εκτός του πλαισίου των κλινικών δοκιμών.



Σχήμα 2. Προτεινόμενη προσέγγιση για τη διαχείριση ασθενών με CLL που δεν είχαν προηγουμένως αντιμετωπιστεί και πληρούν τα κριτήρια 2018 IWCLL για θεραπεία (εκτός του πλαισίου των κλινικών δοκιμών).

Αρκετές μελέτες έχουν συγκρίνει τον συνδυασμό ενός νέου φαρμάκου και χημειοανοσοθεραπείας σε χημειοανοσοθεραπεία μόνο (όπως το Ibrutinib/BR σε σύγκριση με το BR [HELIOS] (Chanan-Khan et al., 2016a), το Idealisib/BR σε σύγκριση με το BR) (Zelenetz et al., 2017) στην υποτροπιάζουσα/ανθεκτική CLL. Δυστυχώς, αυτές οι μελέτες στερούνται τον νέο παράγοντα μόνο ως συγκριτικό σκέλος και ως εκ τούτου είναι δύσκολο να εξαχθούν συμπεράσματα για ρουτίνα πρακτικής από αυτές τις μελέτες. Το **σχήμα 3** δείχνει μια προτεινόμενη προσέγγιση για τη διαχείριση της υποτροπιάζουσας/ανθεκτικής CLL, εκτός του πλαισίου των κλινικών δοκιμών.



Σχήμα 3. Προτεινόμενη προσέγγιση για τη διαχείριση ασθενών με υποτροπιάζουσα /ανθεκτική CLL (εκτός του πλαισίου των κλινικών δοκιμών).

Δεδομένου του εντυπωσιακού αριθμού επιλογών, η επιλογή της βέλτιστης θεραπείας της CLL έχει γίνει μια διαδικασία που απαιτεί εμπειρία, καλή κλινική κρίση και κατάλληλη χρήση διαγνωστικών εργαλείων.

3.6 Εγκρίσεις FDA και EMA για την θεραπεία της Χρόνιας λεμφοκυτταρικής λευχαιμίας

Τον Φεβρουάριο του 2014 το FDA επέκτεινε την εγκεκριμένη χρήση του Imbruvica (Ibrutinib) για ασθενείς με χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία (CLL) που έχουν λάβει τουλάχιστον μία προηγούμενη θεραπεία. Η ταχεία έγκριση του FDA για το Imbruvica για CLL βασίστηκε σε μια κλινική μελέτη 48 συμμετεχόντων που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία. Κατά μέσο όρο, οι συμμετέχοντες διαγνώστηκαν με CLL 6,7 χρόνια πριν από τη μελέτη και είχαν λάβει τέσσερις προηγούμενες θεραπείες. Όλοι οι συμμετέχοντες στη μελέτη έλαβαν δόση Imbruvica από το στόμα 420 mg έως ότου η προκύψει τοξικότητα ή πρόοδος νόσου. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι σχεδόν στο 58% των συμμετεχόντων συρρικνώθηκε ο καρκίνος μετά τη θεραπεία (συνολικό ποσοστό απόκρισης). Τη στιγμή της μελέτης, η διάρκεια της απόκρισης κυμαινόταν από 5,6 έως 24,2 μήνες. Δεν απεδείχθη ωστόσο βελτίωση της επιβίωσης ή των συμπτωμάτων που σχετίζονταν με την ασθένεια.

Τον Οκτώβριο του 2014 το Ibrutinib έλαβε έγκριση από τον EMA για την χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία (John C. Byrd et al., 2014).

Τον Μάρτιο του 2016 το Ibrutinib έλαβε FDA έγκριση ως πρώτη γραμμή θεραπείας σε ασθενείς με CLL. Η έγκριση βασίστηκε σε δεδομένα από την τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, ανοιχτή δοκιμή Φάσης 3 RESONATE™ -2 (PCYC-1115), η οποία αξιολόγησε τη χρήση του Imbruvica(Ibrutinib) έναντι της Chlorambucil σε 269 ασθενείς που δεν είχαν λάβει θεραπεία με CLL ή μικρό λεμφοκυτταρικό λέμφωμα (SLL) ηλικίας 65 ετών και άνω. Αυτή η έγκριση αντιπροσωπεύει ένα σημαντικό άλμα προς τα εμπρός για ασθενείς που έχουν διαγνωστεί με CLL οι οποίοι μπορεί να θέλουν να δοκιμάσουν μια εναλλακτική θεραπεία πρώτης γραμμής από την παραδοσιακή χημειοθεραπεία. (J. A. Burger et al., 2015)

Τον Ιανουάριο του 2019 ανακοινώθηκε η έγκριση από τον FDA για το Imbruvica (Ibrutinib) σε συνδυασμό με Obinutuzumab σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει θεραπεία με χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία / μικρό λεμφοκυτταρικό λέμφωμα (CLL / SLL), την πιο κοινή μορφή λευχαιμίας σε ενήλικες. Αυτή είναι η πρώτη έγκριση για ένα συνδυασμό μη χημειοθεραπείας για ασθενείς που δεν έχουν λάβει θεραπεία με CLL/SLL και σηματοδοτεί τη δέκατη έγκριση του FDA για το Imbruvica από την κυκλοφορία στις ΗΠΑ τον Νοέμβριο του 2013. Η έγκριση επεκτείνει την ετικέτα για το Imbruvica στην πρώτη γραμμή CLL/SLL πέρα από τη χρήση του ως μονοθεραπεία για να συμπεριλάβει συνδυαστική χρήση με Obinutuzumab. Αυτή η έγκριση βασίστηκε σε αποτελέσματα της μελέτης Φάσης 3 ILLUMINATE (PCYC-1130). (Moreno et al., 2019)

Τον Νοέμβριο του 2019, το FDA ενέκρινε το Acalabrutinib (CALQUENCE, AstraZeneca) για ενήλικες με χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία (CLL) ή μικρό λεμφοκυτταρικό λέμφωμα (SLL). Η έγκριση βασίστηκε σε δύο τυχαιοποιημένες, ενεργά ελεγχόμενες δοκιμές σε ασθενείς με CLL: ELEVATE-TN (NCT02475681) και ASCEND (NCT02970318). Η αποτελεσματικότητα και στις δύο δοκιμές βασίστηκε στην επιβίωση χωρίς πρόοδο νόσου (PFS) όπως αξιολογήθηκε από ανεξάρτητη ανασκόπηση.

Τον Απρίλιο του 2020 ανακοινώθηκε η έγκριση από την Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) των ΗΠΑ για τη χρήση του Imbruvica (Ibrutinib) σε συνδυασμό με το Rituximab για τη θεραπεία ασθενών που δεν είχαν προηγουμένως αντιμετωπιστεί με χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία (CLL) ή μικρό λεμφοκυτταρικό λέμφωμα (SLL). Αυτό το ορόσημο σηματοδοτεί την 11η έγκριση του FDA για το Imbruvica από τότε που εγκρίθηκε για πρώτη φορά το 2013 και η έκτη στο CLL. Η έγκριση βασίστηκε σε θετικά αποτελέσματα από τη μελέτη ορόσημο της φάσης 3 E1912, η οποία σχεδιάστηκε και διεξήχθη από την ομάδα έρευνας καρκίνου ECOG-ACRIN. (US Food and Drug Administration (FDA), 2019)

Τον Νοέμβριο του 2020 ανακοινώθηκε η έγκριση του Acalabrutinib από τον EMA. Η έγκριση από την Ευρωπαϊκή Επιτροπή βασίστηκε σε θετικά αποτελέσματα από δύο

κλινικές δοκιμές Φάσης III, το ELEVATE-TN σε ασθενείς με CLL που δεν είχαν προηγουμένως αντιμετωπιστεί και ASCEND σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική CLL. (Sharman et al., 2020) Αυτή η έγκριση αποτελεί βασική εξέλιξη για ασθενείς στην Ευρώπη που μέχρι τώρα είχαν περιορισμένες επιλογές θεραπείας χωρίς χημειοθεραπεία. Το Acalabrutinib παρέχει μια νέα ανεκτή επιλογή θεραπείας με ασυμβίβαστη αποτελεσματικότητα και τη δυνατότητα να συμβάλλει θετικά στην ποιότητα ζωής χιλιάδων ασθενών που ζουν με χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία.

4. Λέμφωμα Μανδύα

4.1 Επισκόπηση της ασθένειας

Το λέμφωμα μανδύα (MCL) είναι ένα λέμφωμα non-Hodgkin που χαρακτηρίζεται από συμμετοχή των λεμφαδένων, του σπλήνα, του αίματος και του μυελού των οστών με μικρή διάρκεια ύφεσης σε τυπικές θεραπείες και μέση συνολική επιβίωση (OS) 4-5 ετών.

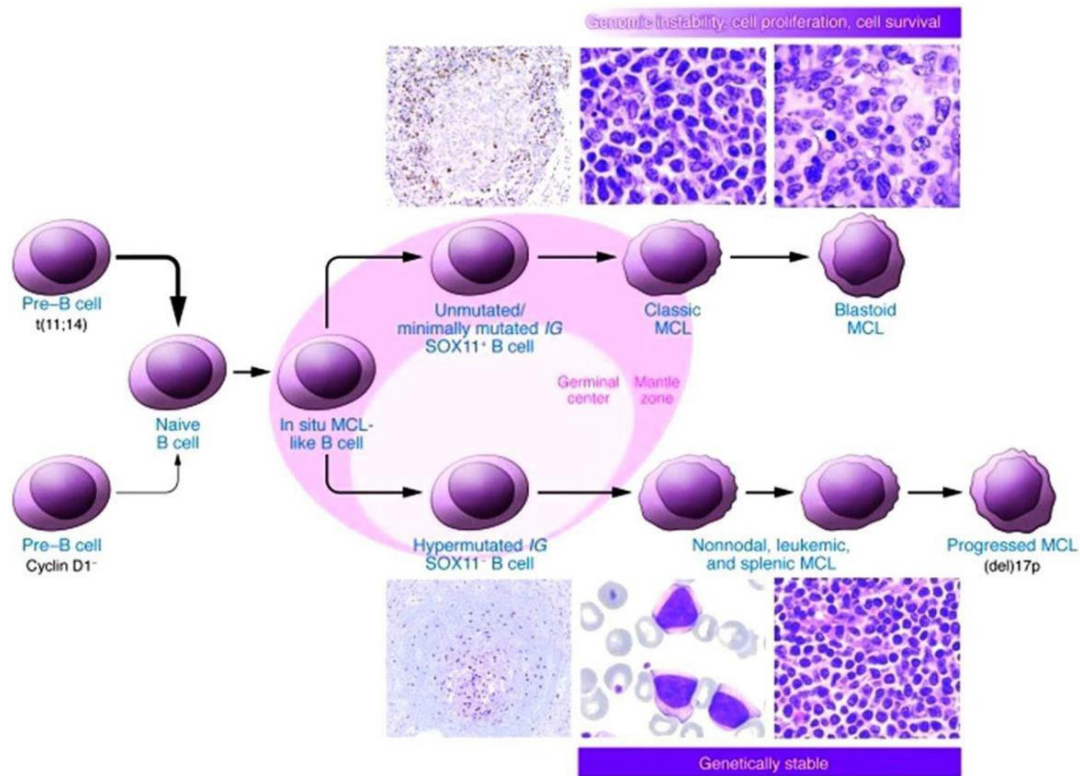
Ταυτοποιήθηκε αρχικά στην ταξινόμηση Kiel ως «κεντροκυτταρικό λέμφωμα» (Bennett et al., 1974). Αυτός ο τύπος λεμφώματος ορίστηκε λεμφοκυτταρικό λέμφωμα ενδιάμεσης διαφοροποίησης από τον Berard (Berard & Dorfman, 1974). Ένας ξεχωριστός υπότυπος MCL χαρακτηρίστηκε από άτυπα μικρά λεμφοειδή κύτταρα με ευρύ μανδύα γύρω από καλοήγη βλαστικά κέντρα και ονομάστηκε λέμφωμα ζώνης μανδύα (Weisenburger, Kim, & Rappaport, 1982). Με την έλευση των αναθεωρημένων ταξινομήσεων της Ευρωπαϊκής AL Αμερικής (REAL) και της μεταγενέστερης Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας (ΠΟΥ), το MCL έγινε ένας ξεχωριστός υπότυπος λεμφώματος και χαρακτηρίστηκε ως επιθετικό λέμφωμα. MCL αντιπροσωπεύουν περίπου το 4% όλων των λεμφωμάτων στις ΗΠΑ και 7-9% στην Ευρώπη (Harris et al., 1994; Non Hodgkin's Lymphoma Project Classification, 1997; Vardiman et al., 2008).

Οι ασθενείς με MCL έχουν μια μέση ηλικία στα 60 τους και έχουν εντυπωσιακή αρσενική κυριαρχία (2:1). Οι ασθενείς γενικά έχουν νόσο σταδίου III / IV και παρουσιάζουν εκτεταμένη λεμφαδενοπάθεια, εμπλοκή αίματος και μυελού των οστών και σπληνομεγαλία (Tiemann et al., 2005). Ογδόντα τοις εκατό των ασθενών με την παραλλαγή ζώνης μανδύα έχουν σπληνομεγαλία που μπορεί να είναι μαζική. Οι ασθενείς με MCL μπορεί να παρουσιάσουν πανκυτταροπενία ή λευχαιμική παρουσίαση με εκτεταμένη λευκοκυττάρωση (Ana Ferrer et al., 2007). Κάποιος βαθμός συμμετοχής περιφερικού αίματος μπορεί να ανιχνευθεί στις περισσότερες περιπτώσεις με κυτταρομετρία ροής (Ghielmini & Zucca, 2009). Άλλες εξωσωματικές θέσεις περιλαμβάνουν τη γαστρεντερική οδό είτε στο στομάχι ή στο κόλον, στο ήπαρ ή στο δακτύλιο του Waldeyer. Μερικοί ασθενείς έχουν φύλλα λεμφωμάτων πολύποδα του παχέος εντέρου, λεμφωμάτωση, που μερικές φορές οδηγεί στη διάγνωση του MCL. Εάν πραγματοποιούνται τυχαίες τυφλές βιοψίες φυσιολογικού εμφανιζόμενου βλεννογόνου του παχέος εντέρου σε ασθενείς που

έχουν διαγνωστεί με MCL σε άλλες τοποθεσίες, ένα μεγάλο ποσοστό είναι θετικό για συμμετοχή MCL. Άλλες εξωσωματικές τοποθεσίες για συμμετοχή MCL περιλαμβάνουν το δέρμα, τους δακρυϊκούς αδένες και το κεντρικό νευρικό σύστημα (Romaguera et al., 2003; Samaha et al., 1998).

4.2 Διάγνωση

Η διάγνωση γίνεται με βιοψία λεμφαδένων, ιστού, μυελού των οστών ή φαινοτύπου αίματος που δείχνει την τυπική μορφολογία μονομορφικών μικρών έως μεσαίων λεμφοειδών κυττάρων με ακανόνιστα πυρηνικά περιγράμματα (Vardiman et al., 2008). Αναγνωρίζονται τέσσερις κυτταρολογικές παραλλαγές MCL, συμπεριλαμβανομένων των Τομέας Αιματολογίας/Ογκολογίας, Ιατρικό Κέντρο Πανεπιστημίου της Νεμπράσκα, Ομάχα, παραλλαγή μικρών κυττάρων της Νεμπράσκα, παραλλαγή ζώνης μανδύα, διάχυτη παραλλαγή, και η βλαστική παραλλαγή (Bertoni & Ponzoni, 2007). Ο ανοσοφαινοτυπικός τύπος χρησιμοποιείται συνήθως με τα κύτταρα MCL να είναι CD20+, CD5+ και θετικά για την Κυκλίνη D1 ενώ είναι αρνητικά για CD10 και Bcl6 (Vardiman et al., 2008). Η χαρακτηριστική χρωμοσωμική μετατόπιση t (11:14) (q13; 32) αναγνωρίζει το MCL, και μπορεί να φανεί στις περισσότερες περιπτώσεις (Bertoni, Rinaldi, Zucca, & Cavalli, 2006). Αυτή η μετατόπιση οδηγεί στην παρεκκλίνουσα έκφραση της κυκλίνης D1, η οποία συνήθως δεν εκφράζεται σε φυσιολογικά λεμφοκύτταρα. Μερικές αρνητικές περιπτώσεις κυκλίνης D1 έχουν εντοπιστεί και φαίνεται ότι έχουν υπερέκφραση της κυκλίνης D2 ή D3 αντ'αυτού (Rosenwald et al., 2003). Η υπερέκφραση του παράγοντα μεταγραφής, SOX11, έχει περιγραφεί ως διαγνωστικός δείκτης για το MCL με την απουσία SOX11, ένα χαρακτηριστικό του εικονικού MCL (Fernández et al., 2010). Βιολογικά χαρακτηριστικά όπως ένας υψηλός δείκτης πολλαπλασιασμού Ki-67 ή μεταλλάξεις p53 και διαγραφές p16 σχετίζονται στενά με τους πιο επιθετικούς υποτύπους MCL όπως οι βλαστοειδείς παραλλαγές (Bernard et al., 2001). Ένα μοντέλο μοριακής παθογένεσης και εξέλιξης του MCL προτάθηκε αρχικά από τους Jares et. al. Αυτό το μοντέλο μοριακής παθογένεσης ενημερώθηκε πρόσφατα με τις πρόσθετες πληροφορίες σχετικά με την κατάσταση μετάλλαξης και την κατάσταση SOX11 (**Σχήμα 1**) (Jares, Colomer, & Campo, 2007, 2012).



Σχήμα 1.

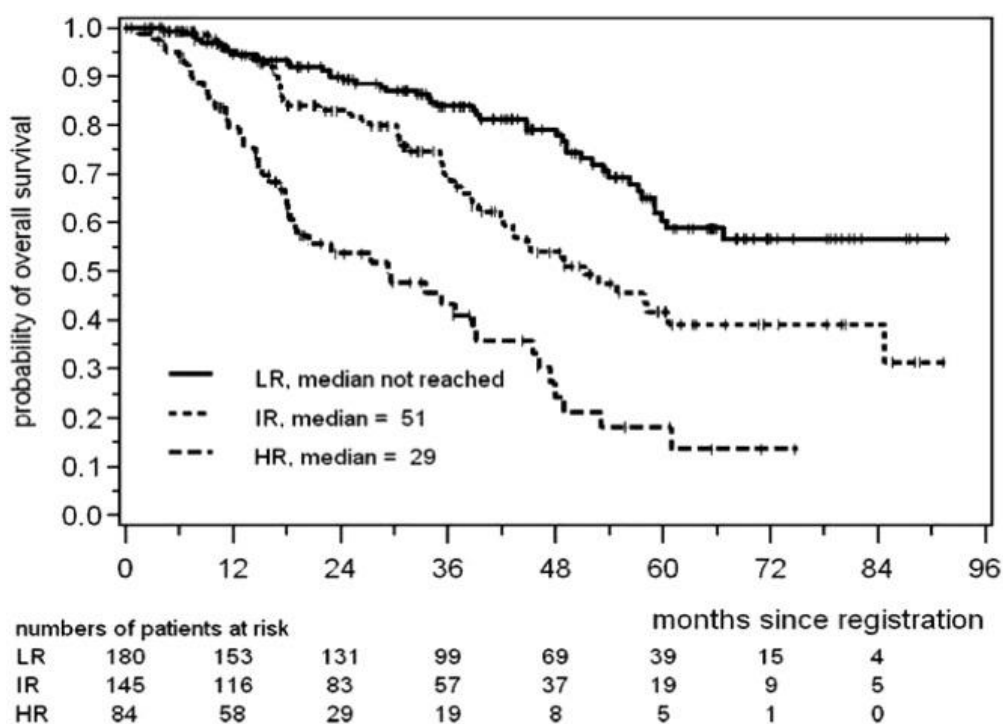
Ένα προτεινόμενο μοντέλο μοριακής παθογένεσης και εξέλιξης του MCL (Jares et al., 2012).

Οι διαδικασίες σταδιοποίησης θα πρέπει να περιλαμβάνουν πλήρη αριθμό αίματος, προφίλ χημείας, γαλακτική αφυδρογονάση (LDH), αξιολόγηση μυελού των οστών, με ανοσοφαινότυπο με κυτταρομετρία ροής του μυελού των οστών και αίματος και υπολογιστική τομογραφία του θώρακα, της κοιλιάς και της λεκάνης ή FDG- PET/CT. Οι τυπικές τιμές πρόσληψης (SUV) των τοποθεσιών που εμπλέκονται με MCL έχουν συχνά χαμηλές ή ενδιάμεσες τιμές (Gill et al., 2008). Η αξιολόγηση του εγκεφαλικού νωτιαίου υγρού δεν γίνεται συνήθως εκτός εάν υπάρχουν νευρολογικά συμπτώματα ή εάν ο ασθενής έχει βλαστοειδή παραλλαγή ή υψηλό Ki-67. Η πλειονότητα των ασθενών έχει νόσο σταδίου III ή IV μετά την ολοκλήρωση της πλήρους σταδιοποίησης (A. Ferrer et al., 2008).

4.3 Διαστρωμάτωση Κινδύνου

Ο Διεθνής Προγνωστικός Δείκτης (IPI) αναπτύχθηκε για πρώτη φορά σε ασθενείς με διάχυτο λέμφωμα μεγάλων B λεμφοκυττάρων Non-Hodgkin (“A Predictive Model for Aggressive Non-Hodgkin’s Lymphoma,” 1993). Πιο πρόσφατα, ο πρώτος προγνωστικός δείκτης για MCL, ο Διεθνής Προγνωστικός Δείκτης Mantle cell (MIPI), διατυπώθηκε από το Ευρωπαϊκό Δίκτυο MCL. Οι ανεξάρτητοι προγνωστικοί

παράγοντες για βραχύτερη συνολική επιβίωση (OS) από το MIPI ήταν υψηλότερη ηλικία, χειρότερη κατάσταση απόδοσης ECOG, υψηλότερη LDH και υψηλότερος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων κατά τη διάγνωση (**Πίνακας 1**). Αυτά υπολογίστηκαν ως συνεχής παράμετρος και εμφανίστηκαν τρεις ομάδες: χαμηλός κίνδυνος MIPI με τη μέση OS να μην επιτυγχάνεται (5 έτη OS 60%), ενδιάμεσος κίνδυνος MIPI με διάμεση OS 51 μηνών και ομάδα υψηλού κινδύνου MIPI με διάμεση OS 29 μηνών (**Σχήμα 2**) (Hoster et al., 2008). Αυτός ο δείκτης έχει πλέον επικυρωθεί από άλλες ομάδες (Geisler et al., 2010).



Σχήμα 2.

Συνολική επιβίωση για χαμηλό, ενδιάμεσο και υψηλό κίνδυνο MCL σύμφωνα με την ταξινόμηση MIPI (Hoster et al., 2008).

Πίνακας 1. Οι αρχικοί υπολογισμοί βαθμολογίας MIPI

[0,0335 3 ηλικία σε (έτη)] 3 ηλικία (έτη)	
1	0.6978 (εάν η κατάσταση απόδοσης ECOG > 1)
1	1,336 3 log 10 (LDH / ULN LDH)
1	0,9393 3 log10 (λευκά αιμοσφαίρια ανά 10 ⁶ L)

Έχει επίσης αναπτυχθεί μια απλοποιημένη τροποποίηση του MIPI, η οποία έχει μεγάλη συμφωνία με το αρχικό MIPI, αλλά ελαφρώς λιγότερη διακριτική ισχύ (Πίνακας 2). Η προσθήκη του δείκτη πολλαπλασιασμού Ki-67 παρέχει επίσης κάποια πρόσθετη ισχύ που εισάγει διακρίσεις. (Geisler et al., 2010)

Πίνακας 2. Απλοποιημένο ευρετήριο MIPI

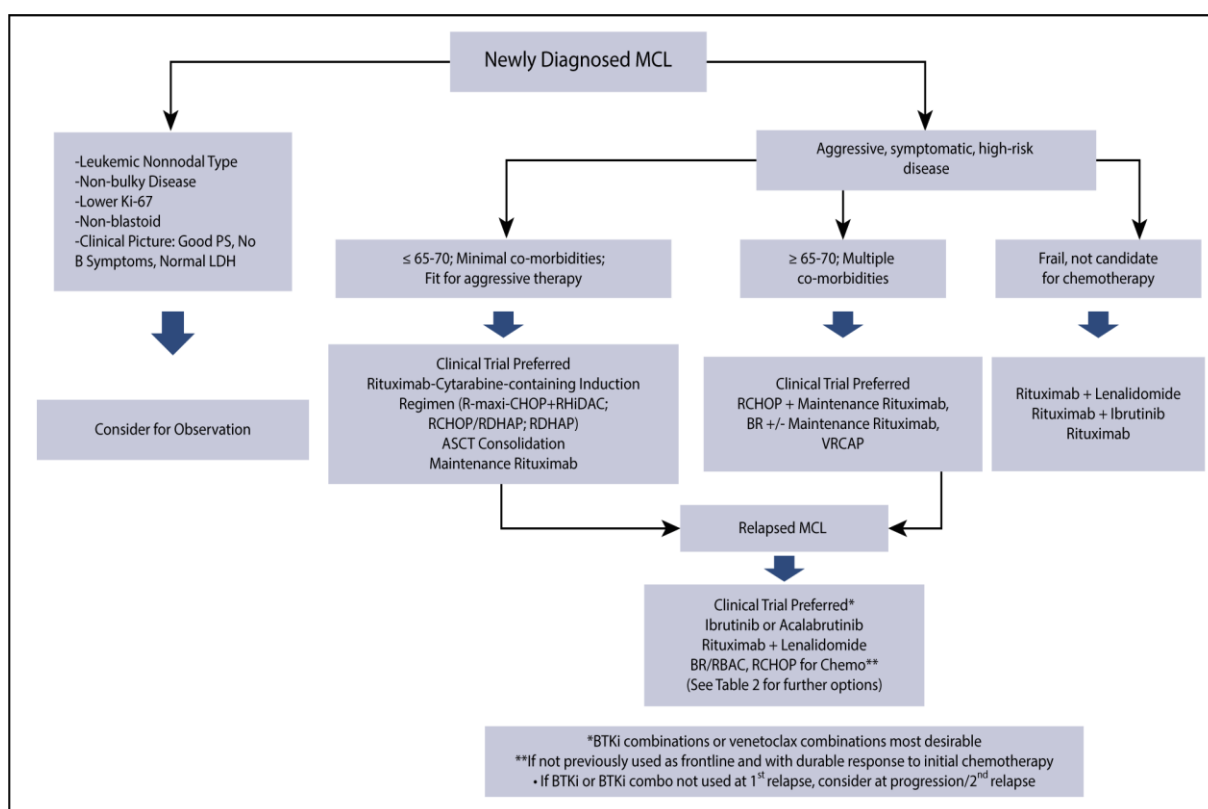
Πόντοι	Ηλικία, Έτη	κατάσταση απόδοσης ECOG	LDH/ULN LDH	WBC, 109/L
0	<50	0–1	<0.67	<6.700
1	50–59	–	0.67–0.99	6.700–9.999
2	60–69	2–4	1.00–1.49	214.999
3	70	–	1.500	15.000

Για κάθε προγνωστικό παράγοντα, δίνονται 0–3 βαθμοί και οι βαθμοί αθροίζονται έως το μέγιστο των 11. Οι ασθενείς με 0–3 βαθμούς είναι χαμηλού κινδύνου, οι ασθενείς με 4–5 σημεία είναι ενδιάμεσου κινδύνου και οι ασθενείς με 6–11 βαθμούς είναι υψηλού κινδύνου. Αυτές οι κατηγορίες κινδύνου αντιστοιχούν στις κατηγορίες του αρχικού MIPI (Geisler et al., 2010).

Το προφίλ έκφρασης γονιδίων έχει πραγματοποιηθεί σε μια μεγάλη σειρά ασθενών με MCL για την αξιολόγηση ενός μοριακού προγνωστικού παράγοντα που αποτελείται από 20 γονίδια που σχετίζονται με πολλαπλασιασμό (Rosenwald et al., 2003). Ωστόσο, μια τεχνική βασισμένη σε μικροσυστοιχία δεν είναι εφικτή σε ευρεία κλίμακα. Επομένως, μελετήθηκαν περαιτέρω δοκιμές ενός ελάχιστου αριθμού γονιδίων με σταθερά φορμαλίνη, ενσωματωμένα σε παραφίνη δείγματα ιστού. Αυτή η μελέτη εντόπισε πέντε γονίδια συμπεριλαμβανομένων των RAN, MYC, TNFRSF10B, POLE2 και SLC29A2 τα οποία επικυρώθηκαν από μια ποσοτική αντίστροφη-μεταγραφάση αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (qRT - PCR) και προέβλεψε επιβίωση σε 73 ασθενείς με MCL. Απαιτείται περαιτέρω επικύρωση αυτών των γονιδίων και τεχνικής πριν χρησιμοποιηθεί εκτός ερευνητικού πλαισίου (Hartmann et al., 2008).

4.4 Θεραπεία

Ιστορικά αναγνωρισμένο ως επιθετικό λέμφωμα που απαιτεί θεραπεία κατά τη διάγνωση, το MCL είναι μια ετερογενής ασθένεια με μεταβλητές παρουσιάσεις, κλινικούς και βιολογικούς παράγοντες κινδύνου και προσεγγίσεις θεραπείας (Σχήμα 1). Παρά τη βελτιωμένη κατανόηση της βιολογίας και την ανάπτυξη αποτελεσματικών θεραπευτικών στρατηγικών με αποτέλεσμα βελτιωμένη επιβίωση, οι ασθενείς συνεχίζουν να έχουν κακή πρόγνωση συνολικά. Η καλύτερη κατανόηση του τρόπου ενσωμάτωσης νέων θεραπειών και χρήσης προσεγγίσεων προσαρμοσμένης στον κίνδυνο θεραπείας θα είναι κρίσιμη για την περαιτέρω βελτίωση των αποτελεσμάτων αυτής της ασθένειας (Maddocks, 2018).



Σχήμα 1.

Αλγόριθμος θεραπείας MCL. ASCT, autologous stem cell transplantation; BR, Bendamustine and Rituximab; BTKi, Bruton's tyrosine kinase inhibitor; LDH, lactate dehydrogenase; PS, performance status; RBAC, Rituximab, Bendamustine, and Cytarabine; RCHOP, Rituximab, Cyclophosphamide, Vincristine, Doxorubicin, and Prednisone; RDHAP, Rituximab, Dexamethasone, Cytarabine, and Cisplatin; RHIDAC, Rituximab, high-dose Cytarabine; R-maxi-CHOP, dose intensified Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, Prednisone; VRCAP, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Bortezomib, and Prednisone.

4.5 Εγκρίσεις FDA και EMA για την θεραπεία του Λεμφώματος Μανδύα

Τον Νοέμβριο του 2013 το Imbruvica (Ibrutinib) έλαβε έγκριση από το FDA για την θεραπεία του λεμφώματος Μανδύα σε ασθενείς που είχαν λάβει τουλάχιστον μια γραμμή θεραπείας. Η ταχεία έγκριση του Imbruvica για το MCL βασίστηκε σε μια μελέτη φάσης 2 (PCYC-1104-CA) όπου 111 συμμετέχοντες έλαβαν Imbruvica καθημερινά έως ότου προέκυπτε πρόοδος νόσου ή μη ανεκτές ανεπιθύμητες ενέργειες. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι σχεδόν στο 66% των συμμετεχόντων ο καρκίνος συρρικνώθηκε ή εξαφανίστηκε μετά τη θεραπεία (συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης) (M. L. Wang, Rule, Martin, Goy, Auer, Kahl, et al., 2013).

Τον Οκτώβριο του 2014 το Imbruvica (Ibrutinib) επίσης έλαβε έγκριση από τον EMA βάση των παραπάνω αποτελεσμάτων.

Τον Οκτώβριο του 2017 το Acalabrutinib (Calquence) έλαβε έγκριση από το FDA για την θεραπεία του λεμφώματος Μανδύα βασιζόμενη σε δεδομένα από μια δοκιμή φάσης 2 (ACE-LY-004) ενός βραχίονα που περιελάμβανε 124 ασθενείς με λέμφωμα κυττάρων μανδύα που είχαν λάβει τουλάχιστον μία προηγούμενη θεραπεία. Η δοκιμή μέτρησε πόσους ασθενείς παρουσίασαν πλήρη ή μερική συρρίκνωση των όγκων τους μετά τη θεραπεία (συνολικό ποσοστό απόκρισης). Στη δοκιμή, το 81% των ασθενών είχε πλήρη ή μερική απόκριση (40% πλήρης απόκριση, 41% μερική απόκριση) (M. Wang et al., 2018a).

Τον Νοέμβριο του 2019 το Zanubrutinib (Brukinsa) έλαβε έγκριση από το FDA για την θεραπεία του λεμφώματος Μανδύα. Η έγκριση βασίστηκε σε 2 κλινικές δοκιμές, μια φάσης 2, ενός βραχίονα (BGB-3111-206) στην οποία συμμετείχαν 86 ασθενείς με λέμφωμα κυττάρων μανδύα που είχαν λάβει τουλάχιστον μία προηγούμενη θεραπεία. Η συρρίκνωση του όγκου εμφανίστηκε στο 84% των ασθενών και η διάμεση διάρκεια της απόκρισης ήταν 19,5 μήνες (Song et al., 2020). Η 2^η μελέτη στην οποία βασίστηκε η έγκριση ήταν μια φάσης 1/2 (BGB-3111-AU-003) στην οποία συμμετείχαν 397 ασθενείς με κακοήθειες B-κυττάρων. Το ORR ήταν 84% με διάμεση διάρκεια συνολικής ανταπόκρισης στους 18.5 μήνες (C. S. Tam et al., 2019).

5. Μακροσφαιριναιμία του Waldenström

5.1 Επισκόπηση της ασθένειας

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας ορίζει τη μακροσφαιριναιμία Waldenström (WM) ως λεμφοπλασματικό λέμφωμα που σχετίζεται με μονοκλωνική πρωτεΐνη ανοσοσφαιρίνης M (IgM) (Owen et al., 2003). Οι φυσικές εκδηλώσεις της διαταραχής είναι η ηπατομεγαλία (20%), σπληνομεγαλία (15%) και λεμφαδενοπάθεια (15%) (Meletios A. Dimopoulos & Anagnostopoulos, 2005). Το πιο συνηθισμένο σύμπτωμα είναι η κόπωση που σχετίζεται με μια νορμοκυτταρική αναιμία. Η διάμεση τιμή της αιμοσφαιρίνης κατά τη διάγνωση είναι 10 g/dL (Björkholm et al., 2003). Πολλοί ασθενείς που πληρούν τα κριτήρια της WM δεν απαιτούν άμεση θεραπεία επειδή είναι ασυμπτωματικοί (R. A. Kyle et al., 2003). Σχεδόν όλοι οι ασθενείς έχουν μια προηγούμενη φάση της μονοκλωνικής γάμμα παθολογίας IgM μη καθορισμένης σημασίας (MGUS), αλλά τα κλωνικά κύτταρα MGUS περιέχουν ήδη τη μοριακή υπογραφή κακοήθους κλώνου. Φαινοτυπικά, τα κύτταρα προέρχονται από CD25 + CD22 + χαμηλά ενεργοποιημένα B λεμφοκύτταρα (Paiva et al., 2015). Ασθενείς κάτω των 70 ετών έχουν διάμεση επιβίωση άνω των 10 ετών, αυτοί των 70-79 περίπου 7 χρόνια και εκείνοι των 80 ή μεγαλύτεροι, περίπου 4 ετών (Castillo et al., 2015).

Το ποσοστό επίπτωσης προσαρμοσμένο στην ηλικία για τους άνδρες ήταν 0,92 ανά 100.000 άτομα - ετών και για τις γυναίκες ήταν 0,30 ανά 100.000 άτομα - ετών με ηλικία - και επίπτωση προσαρμοσμένη στο φύλο 0,57 ανά 100.000 άτομα - ετών. Δεν υπήρχαν πειστικά στοιχεία για αλλαγή στη συχνότητα εμφάνισης WM τα τελευταία 50 χρόνια (R. A. Kyle, Larson, McPhail, et al., 2018).

Συγκριτικά, η συχνότητα εμφάνισης αμυλοείδωσης είναι 0,8 ανά 100.000 άτομα - ετών. Η συχνότητα εμφάνισης είναι υψηλότερη στους λευκούς (4,1 ανά εκατομμύριο ετησίως) από ότι στους έγχρωμους (1,8 ανά εκατομμύριο ανά έτος) (H. Wang et al., 2012). Οι ασθενείς με Waldenström είχαν θετικό οικογενειακό ιστορικό λεμφοπλασματικού λεμφώματος ή WM στο 4,3% και ένα οικογενειακό ιστορικό συσχετίστηκε με φτωχότερη επιβίωση από τις μη οικογενειακές μορφές (Steingrímsson et al., 2015). Μια μελέτη μονοκλωνικών ανοσοσφαιρινών έδειξε ότι ο ισότυπος της πρωτεΐνης M σε λευκούς και έγχρωμους ασθενείς ήταν 2% και 16% IgM, αντίστοιχα. Η μέση συγκέντρωση πρωτεΐνης M για τους έγχρωμους ήταν 0,44 g/dL, ενώ ήταν 1,2 g/dL στους λευκούς. Οι έγχρωμοι ασθενείς έχουν λιγότερο συχνά μονοκλωνική γάμμα παθήσεων IgM σε σύγκριση με τους λευκούς ασθενείς (Weiss et al., 2011). Η μέση ηλικία κατά τη διάγνωση είναι 63 ετών για τους έγχρωμους και 73 για τους λευκούς, με τους έγχρωμους να έχουν μικρότερη επιβίωση από τους λευκούς με WM (Ailawadhi et al., 2014).

Η επιβίωση του WM βελτιώνεται, η βάση δεδομένων SEER περιείχε 5784 ασθενείς με WM. Η μέση συνολική επιβίωση (OS) από το 1991 έως το 2000 και το 2001 έως το 2010 βελτιώθηκε από 6 σε 8 χρόνια, αντίστοιχα. Οι θάνατοι στις ομάδες 2001-2010 μειώθηκαν τόσο από τις αιτίες που σχετίζονται με το WM όσο και από τις μη σχετιζόμενες με το WM. Η ηλικία κατά τη διάγνωση συνεχίζει να έχει βαθύ αντίκτυπο στην επιβίωση. Ο λόγος κινδύνου για θάνατο σε ασθενείς με WM ηλικίας 80 ετών και άνω ήταν 6,99 σε σύγκριση με ομάδα αναφοράς μικρότερη από την ηλικία των 50 ετών. (Castillo et al., 2015)

Η παρουσία της μονοκλωνικής πρωτεΐνης IgM προσθέτει μια μοναδική διάσταση στη διαταραχή, διότι μπορεί να οδηγήσει σε σύνδρομο υπερευαισθησίας, (M. Stone, 2009) περιφερική νευροπάθεια, (Baehring, Hochberg, Raje, Ulrickson, & Hochberg, 2008) αιμολυτική αναιμία, (Berentsen, 2009) και αγγειίτιδα ανοσοσυμπλόκου (Ghobrial, Uslan, Call, Witzig, & Gertz, 2004). Το ποσοστό επιβίωσης 10 ετών είναι τώρα 66% (Castillo, Olszewski, Cronin, Hunter, & Treon, 2014). Σε μια μελέτη με βάση τον πληθυσμό 1555 ασθενών με WM και λεμφοπλασματικό λέμφωμα, η σχετική επιβίωση 5 ετών βελτιώθηκε σημαντικά με την πάροδο του χρόνου από 57% το 1980 σε 78% το 2005. Βελτιώσεις επιβίωσης παρατηρήθηκαν σε όλες τις ηλικιακές ομάδες, αν και η αύξηση της ηλικίας συσχετίστηκε με κατώτερη επιβίωση (Kristinsson et al., 2013).

Η αντιμετώπιση της περιφερικής νευροπάθειας που σχετίζεται με την IgM μονοκλωνική πρωτεΐνη (χρόνια φλεγμονώδης απομυελινωτική πολυνευροπάθεια) παραμένει απογοητευτική για τους κλινικούς γιατρούς. Η αμυλοείδωση πρέπει να αποκλειστεί όταν παρατηρηθεί μονοκλωνική πρωτεΐνη IgM με νευροπάθεια, ιδιαίτερα εάν ο ισότυπος της ελαφριάς αλυσίδας είναι λ. Στην αμυλοείδωση ελαφριάς αλυσίδας ανοσοσφαιρίνης, το 5% έχει μονοκλωνική πρωτεΐνη IgM (X. X. Cao et al., 2016). Ο μηχανισμός της νευροπάθειας πιστεύεται ότι είναι απομυελίνωση λόγω της άμεσης σύνδεσης του αντισώματος στη γλυκοπρωτεΐνη που σχετίζεται με μυελίνη (Chaudhry, Mauermann, & Rajkumar, 2017).

Η θεραπεία της περιφερικής νευροπάθειας που σχετίζεται με IgM μπορεί να είναι παρόμοια με αυτή της WM. Σε μία μελέτη, 4 από τους 5 ασθενείς που έλαβαν Fludarabine και Rituximab έδειξαν σημαντική αιματολογική ανταπόκριση, με σημαντικά βελτιωμένα νευρολογικά συμπτώματα και ηλεκτροφυσιολογικά ευρήματα. Δεν αναφέρθηκαν υποτροπές κατά τη διάρκεια παρακολούθησης 12-45 μηνών (Gruson et al., 2011).

Με την εισαγωγή της απεικόνισης PET-CT, η εξωμυελική Waldenström έχει αναγνωριστεί και φέρνει μαζί της μια μικρότερη εξέλιξη χωρίς επιβίωση (PFS) και συνολική επιβίωση (OS). Το Rituximab φαίνεται να έχει μικρό αντίκτυπο στη βελτίωση αυτών των δυσμενών αποτελεσμάτων. Τα νουκλεοσιδικά ανάλογα,

ωστόσο, βελτίωσαν τα αποτελέσματα σε αυτήν την υποομάδα με εξωμυελική νόσο (X. Cao et al., 2015).

5.2 Διάγνωση

Στην αρχική περιγραφή του WM, ο Jan Gösta Waldenström περιέγραψε 2 ασθενείς με στοματική αιμορραγία (υπερευαισθησία), λεμφαδενοπάθεια, αναιμία, θρομβοκυτταροπενία και αυξημένο ρυθμό καθίζησης (WALDENSTROM, 1958). Η διαταραχή είναι ένα λεμφοπλασματικό λέμφωμα με μονοκλωνική πενταμερική IgM πρωτεΐνη (Vitolo, Ferreri, & Montoto, 2008). Ο μυελός των οστών και οι λεμφαδένες διεισδύονται με πλειόμορφα κύτταρα B-γενεαλογίας σε διαφορετικά στάδια ωρίμανσης (Pangalis, Angelopoulou, Vassilakopoulos, Siakantaris, & Kittas, 1999). Το μοτίβο του μυελού των οστών είναι κατά κύριο λόγο διακυτταρικό. Πολλοί ασθενείς που πληρούν όλα τα άλλα κριτήρια για τη διάγνωση έχουν προσυμπτωματική φάση και ενδέχεται να μην χρειάζονται θεραπεία (R. Kyle et al., 2009). Τα κύτταρα εκφράζουν δείκτες παν B-κυττάρων (π.χ. CD19, CD20) και τυπικά αρνητικά για CD3 και CD103 (Morice, Chen, Kurtin, Hanson, & McPhail, 2009). Η 6q γενετική διαγραφή υπάρχει στο 42% των ασθενών και σχετίζεται με μια ανεπιθύμητη πρόγνωση. Η διαγραφή των 6q και 11q και η τρισωμία 4 είχαν δυσμενείς επιπτώσεις στην επιβίωση (Chang et al., 2009; Nguyen-Khac et al., 2013). Έχει αναφερθεί ολόκληρη αλληλουχία γονιδιώματος λεμφοπλασματικών κυττάρων από ασθενείς με WM (Treon, Xu, Yang, et al., 2012). Μια επαναλαμβανόμενη παραλλαγή ακολουθίας στη θέση 38 182 641 ταυτοποιήθηκε στο χρωμόσωμα 3p22.2. Μια απλή αλλαγή νουκλεοτιδίου από T σε C στο γονίδιο MYD88 είχε ως αποτέλεσμα αλλαγή λευκίνης σε προλίνη στη θέση αμινοξέων 265. Μαζί, αυτές οι μελέτες καταδεικνύουν μια σημαντική σωματική παραλλαγή στα κακοήγη κύτταρα του WM. Η κατάσταση MYD88 δεν προβλέπει επιβίωση 10,2 (μετάλλαξη) έναντι 13,9 ετών (φυσιολογικού τύπου) (Abeykoon et al., 2018). Άλλοι έχουν βρει διαφορά επιβίωσης μεταξύ εκείνων με μεταλλαγμένο και εκείνων με φυσιολογικού τύπου MYD88. Η εκτιμώμενη επιβίωση 10 ετών ήταν 73% για MYD88WT έναντι 90% για μεταλλαγμένο MYD88MUT. Αιτία η ειδική επιβίωση σε ασθενείς που έλαβαν Cyclophosphamide ήταν 166 μήνες (Treon et al., 2018).

Το MYD88 μπορεί να ανιχνευθεί με αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης στο περιφερικό αίμα ασθενών με WM που δεν έχουν υποβληθεί σε θεραπεία (L. Xu et al., 2014). Το CXCR4 μεταλλάσσεται στο 30% των ασθενών με WM. Σε ζωικά μοντέλα, αυτή η μετάλλαξη προβλέπει αντίσταση στο Ibrutinib και το Everolimus (Roccaro et al., 2014). Το CXCR4 σχετίζεται με βραχύτερη επιβίωση χωρίς θεραπεία (Marzia Varettoni et al., 2017).

Η διάκριση μεταξύ WM και λεμφώματος οριακής ζώνης μπορεί να είναι δύσκολη. Η μετάλλαξη MYD88 L265P σχετίζεται ειδικά με το WM και το IgM MGUS. Το

MYD88 L265P παρατηρείται επίσης σε λέμφωμα περιθωριακής σπληνικής ζώνης (4%), IgM αμυλοείδωση (71%), (Chakraborty et al., 2016) λέμφωμα που σχετίζεται με βλεννογόνο (7%) και WM (67%-90%) (Nguyen-Khac et al., 2013). Το MYD88 L265P δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να γίνει διάκριση μεταξύ WM και IgM MGUS. Μεταλλάξεις MYD88 παρατηρήθηκαν σε 5 από 9 ασθενείς με IgM MGUS και σε 5 από 6 ασθενείς με επίπεδα μονοκλωνικής πρωτεΐνης που υπερβαίνουν τα 0,5 g/dL (Treon, Xu, & Hunter, 2012). Η μετάλλαξη δεν βρίσκεται στο πολλαπλό μυέλωμα IgM και η έκφραση μετάλλαξης είναι σύμφωνη με την έκταση της εμπλοκής του μυελού των οστών. Οι αποκρίσεις μετά τη χημειοθεραπεία σχετίζονται με μείωση της έκφρασης της μετάλλαξης (Lian Xu et al., 2013).

Οι ασθενείς μπορούν να παρουσιάσουν με σημαντικά αυξημένα επίπεδα IgM και διείσδυση του μυελού των οστών άνω του 30%, αλλά εξακολουθούν να μην χρειάζονται θεραπεία επειδή δεν έχουν συμπτώματα (Treon, 2009). Αντίθετα, οι ασθενείς μπορούν να έχουν χαμηλά επίπεδα μονοκλωνικής πρωτεΐνης IgM και ελάχιστη διήθηση του μυελού των κλώνων και εξακολουθούν να απαιτούν θεραπεία για επιπλοκές που σχετίζονται με την πρωτεΐνη IgM, συμπεριλαμβανομένης της εναπόθεσης αμυλοειδούς, της αιμολυτικής αναιμίας, ψυχροσυγκολλητίνης και της μικτής κρυοσφαιριναιμίας τύπου II - όλα συνέπεια της εξειδικευμένης σύνδεσης του αντισώματος και της αναδίπλωσης πρωτεΐνης της πρωτεΐνης IgM (M. J. Stone, Merlini, & Pascual, 2005).

Μονοκλωνικές πρωτεΐνες IgM βρίσκονται σε 1 από 600 άτομα ηλικίας άνω των 50 ετών (McMaster & Landgren, 2010). Πολύ περισσότεροι ασθενείς έχουν IgM MGUS από ό, τι έχουν WM. Ωστόσο, όλοι οι ασθενείς με IgM MGUS απαιτούν δια βίου παρακολούθηση. Μεταξύ των ασθενών με IgM MGUS, η παρουσία 2 ανεπιθύμητων παραγόντων κινδύνου - δηλαδή, μια ανώμαλη αναλογία ελαφριάς αλυσίδας χωρίς ορό (αναλογία ελαφρών αλυσίδων κάπα προς ελεύθερη λάμδα) και υψηλό επίπεδο μονοκλωνικής πρωτεΐνης ορού (πρωτεΐνη M) ($\geq 1,5$ g/dL) - συσχετίστηκε με κίνδυνο προόδου στα 20 έτη 55% (R. A. Kyle, Larson, Therneau, et al., 2018).

Ασθενείς με τιμές IgM μεγαλύτερες από 3000 mg/dL μπορεί να μην έχουν συμπτώματα, φυσιολογική τιμή αιμοσφαιρίνης και καμία κλινικά σημαντική αύξηση του ιξώδους του ορού. Σε αυτές τις περιπτώσεις, η παρατήρηση εξακολουθεί να είναι η κατάλληλη επιλογή. Το **πλαίσιο 1** παραθέτει τις προτεινόμενες διαγνωστικές εξετάσεις για έναν ασθενή με υποψία WM.

5.2.1 Πλαίσιο 1. Διαγνωστική προσέγγιση για το ύποπτο WM

- Ηλεκτροφόρηση ορού πρωτεΐνης
- Ανοσοκαθήλωση ορού για επικύρωση της βαριάς αλυσίδας IgM και του τύπου της ελαφριάς αλυσίδας

- Ποσοτική δοκιμή ανοσοσφαιρίνης G, ανοσοσφαιρίνης A και IgM
- Συλλογή ούρων 24 ώρου για ηλεκτροφόρηση πρωτεϊνών. Μονοκλωνικές ελαφριές αλυσίδες ανιχνεύονται στα ούρα 40%-80% των ασθενών που εξετάστηκαν
- Δοκιμασία ελαφριάς αλυσίδας ανοσοσφαιρίνης (η μακροπρόθεσμη τιμή δεν έχει καθοριστεί)
- Αξιολόγηση ορού β2 μικροσφαιρίνης για πρόγνωση; μέρος του διεθνούς συστήματος σταδιοποίησης για WM
- Βιοψία μυελού των οστών, το διακυτταρικό μονοκλωνικό λεμφοπλασματικό διήθημα κυμαίνεται από κυρίως λεμφοκυτταρικά κύτταρα έως εμφανή κύτταρα πλάσματος
- Κυτταρογενετικές μελέτες με προαιρετικό υβριδισμό in situ φθορισμού. Απαιτείται ανάλυση μετάλλαξης MYD88
- Αξονική τομογραφία κοιλίας και λεκάνης για την ανίχνευση οργανομεγαλίας και λεμφαδενοπάθειας (μια σκελετική έρευνα και ακτινογραφική απεικόνιση των οστών δεν είναι απαραίτητη ελλείψει συμπτωμάτων οι λυτικές αλλοιώσεις των οστών είναι ασυνήθιστες)
- Απαιτείται ιξώδες ορού όταν υπάρχουν σημεία και συμπτώματα του συνδρόμου υπερευαισθησίας ή όταν IgM > 4000 mg/dL
- Με βάση την κλινική παρουσίαση, η ανάλυση περιλαμβάνει δοκιμή coombs (κρύο αυτοαντίσωμα) και κρυοσφαιρίνη ή λεκέδες ιστού για εναποθέσεις αμυλοειδούς
- Από τους ασθενείς με μυέλωμα, το 1% έχει IgM και η διαταραχή τους συμπεριφέρεται όπως άλλα πολλαπλά μυελώματα
- Ο έλεγχος της ηπατίτιδας B και C είναι απαραίτητος εάν έχει προγραμματιστεί θεραπεία με Rituximab

Η ανταπόκριση στο WM ορίζεται με μείωση της πρωτεΐνης M. Εάν η πρωτεΐνη M δεν μετράται εύκολα με ηλεκτροφόρηση, τότε μπορεί να χρησιμοποιηθεί ο ποσοτικός προσδιορισμός επίπεδου IgM. Τόσο η πρωτεΐνη IgM όσο και η M, μετρούμενη με ηλεκτροφόρηση πρωτεΐνης ορού, συσχετίζονται καλά μεταξύ τους και με τη συνολική δραστηριότητα της νόσου (Tripsas et al., 2013). Μια δευτερεύουσα ανταπόκριση είναι μια μείωση του M-spike κατά τουλάχιστον 25%. Μερική ανταπόκριση ορίζεται ως 50% ή μεγαλύτερη μείωση της πρωτεΐνης M. Μια πολύ καλή μερική ανταπόκριση είναι μια μείωση κατά 90% της πρωτεΐνης M και μια πλήρης απόκριση είναι η αρνητικότητα ανοσοκαθήλωσης στον ορό. (Owen et al., 2013). Μπορεί να υπάρχουν διαφορές μεταξύ των επιπέδων IgM και της ανταπόκρισης στο μυελό των οστών. Η εμπλεκόμενη ελαφριά αλυσίδα χωρίς ορό είναι ένας χρήσιμος δείκτης του όγκου και δρα ως ένας κύριος δείκτης απόκρισης και προόδου νόσου πριν από την άθικτη IgM. Η δοκιμασία ελαφριάς αλυσίδας χωρίς

ανοσοσφαιρίνη, η οποία είναι αρκετά πολύτιμη στο μυέλωμα, δεν έχει τεκμηριωθεί καλά στο WM. Δεν απαιτείται για συστηματική παρακολούθηση ασθενών με WM (Leleu et al., 2008, 2011).

5.3 Διαστρωμάτωση κινδύνου

Δεδομένου ότι το WM είναι μια διακριτή λεμφοπλασματοειδής διαδικασία με μοναδική κυτταρική επιφάνεια και γενετικά χαρακτηριστικά, ο Διεθνής Προγνωστικός Δείκτης (Westin & Fayad, 2009) και ο Διεθνής Προγνωστικός Δείκτης θυλακιδώδους λεμφώματος (Relander et al., 2010) δεν χρησιμοποιούνται για τον προσδιορισμό της πρόγνωσης. Ο Πίνακας 2 δίνει το παρόν αποδεκτό διεθνές σύστημα σταδιοποίησης για WM (Morel et al., 2009).

Πίνακας 2. Διεθνές προγνωστικό σύστημα διαστρωμάτωσης για το WM

Παράγοντας που σχετίζεται με την πρόγνωση	Τιμή
Ηλικία, y	> 65
Αιμοσφαιρίνη, g/dL	≤11.5
Αριθμός αιμοπεταλίων, αριθ./McL	≤100 000
β2-μικροσφαιρίνη, mg/L	> 3
Μονοκλωνική IgM, g/dL	> 7

Διαστρωμάτωση Κινδύνου και Επιβίωση		
Κίνδυνος	Βαθμός ¹	Μέση επιβίωση (Μήνες)
Χαμηλός	0 ή 1 (εκτός ηλικίας)	142,5
Ενδιάμεσος	2 ή ηλικία > 65 χ.	98,6
Υψηλός	> 2	43,5

Τα 5 κριτήρια που φαίνονται στον **Πίνακα 2** δεν σταθμίζονται εξίσου. Η ηλικία έχει τη μεγαλύτερη επίδραση στην πρόγνωση. Εξ ορισμού, οι ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών δεν μπορούν να ανήκουν σε κατηγορία χαμηλού κινδύνου. Αν και τα επίπεδα πρωτεΐνης IgM είναι σημαντικά προγνωστικά, δεν εισέρχονται στο σύστημα σταδιοποίησης έως ότου το επίπεδο IgM υπερβεί τα 7000 mg/dL. Οι ερευνητές έχουν προτείνει ότι τα ποσοστά ανταπόκρισης σε θεραπεία με μονό παράγοντα Rituximab μειώνονται όταν η συγκέντρωση IgM υπερβαίνει τα 5000 mg/dL (Treon et al., 2001). Στη μεγαλύτερη μελέτη της θεραπείας με Rituximab ενός παράγοντα για WM, το

¹Ένας βαθμός εκχωρείται για κάθε θετικό παράγοντα και η διαστρωμάτωση κινδύνου είναι το άθροισμα των πόντων.

επίπεδο IgM δεν επηρέασε το ποσοστό ανταπόκρισης (Gertz et al., 2009). Οι αυξήσεις στο επίπεδο γαλακτικής αφυδρογονάσης στον ορό, αν και δεν έχουν καμία επίδραση στο αποτέλεσμα για ασθενείς με χαμηλό ή ενδιάμεσο κίνδυνο, είναι σε θέση να χωρίσουν ασθενείς υψηλού κινδύνου σε 2 υποομάδες με σημαντικά διαφορετικά αποτελέσματα (Kastritis et al., 2010, 2009).

Το Διεθνές Σύστημα Προγνωστικής Βαθμολογίας για WM πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο για ασθενείς που χρειάζονται θεραπεία. Το σύστημα δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για να προσδιορίσει εάν ένας ασθενής απαιτεί παρέμβαση. Αυτός ο προσδιορισμός εξακολουθεί να είναι μια κλινική απόφαση (R. A. Kyle et al., 2003). Η αξία αυτού του συστήματος βαθμολόγησης έχει επικυρωθεί σε ασθενείς που έλαβαν Rituximab (Meletios Athanasios Dimopoulos et al., 2008). Οι σειριακές μετρήσεις της β2 μικροσφαιρίνης δεν είναι χρήσιμες στην παρακολούθηση της θεραπείας.

Επειδή οι ασθενείς με WM έχουν μια αδυσώπητη νόσο και συχνά είναι σε προχωρημένη ηλικία, σχεδόν οι μισοί από τους ασθενείς υποκύπτουν σε ασθένειες των ηλικιωμένων, που δεν σχετίζονται με την WM. Η επίδραση της ηλικίας στη συνολική επιβίωση (OS) διερευνήθηκε σε 238 ασθενείς με WM (Ricci et al., 2011). Η φτωχότερη επιβίωση ασθενών ηλικίας άνω των 65 ετών κατά τη διάγνωση οφείλεται στον υψηλότερο αριθμό θανάτων που δεν σχετίζονται με το WM. Η συγκεκριμένη αιτία επιβίωσης έχει εισαχθεί ως σημαντικό μέτρο έκβασης. Αυτή η στατιστική τεχνική αποκλείει ασθενείς που πεθαίνουν από αιτίες που δεν σχετίζονται με την κακοήθεια και αντιπροσωπεύει τους ανταγωνιστικούς κινδύνους του θανάτου που αντιμετωπίζουν αυτοί οι ασθενείς (Ghobrial et al., 2006). Σε μια ανταγωνιστική ανάλυση επιβίωσης κινδύνου, το 23% των θανάτων δεν σχετίζονται με το WM και το 40% των ασθενών > 75 χρόνια δεν πεθαίνουν από WM (Kastritis et al., 2015). Οι ασθενείς με WM έχουν μεγαλύτερο συνολικό κίνδυνο για μια δεύτερη κακοήθεια που είναι 1,69 φορές υψηλότερη από το αναμενόμενο ($P = .002$) (M Varettoni et al., 2012). Σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό, οι ασθενείς με WM φαίνεται να έχουν υψηλότερο κίνδυνο λεμφώματος μεγάλων κυττάρων, μυελοδυσπλασίας και καρκίνου του εγκεφάλου (Castillo & Gertz, 2017; Morra et al., 2013). Τα μυελοειδή νεοπλασμάτα που σχετίζονται με τη θεραπεία εμφανίζονται στο 2,7% των ασθενών (Tedeschi, Montillo, & Morra, 2011).

5.4 Διαχείριση της Νόσου

Όταν διαγνωστεί το WM πριν από την εμφάνιση συμπτωμάτων, οι ασθενείς μπορούν να παρατηρηθούν και να παρακολουθούνται με ασφάλεια. Ωστόσο, οι ασθενείς με συμπτώματα χρειάζονται χημειοθεραπεία. Η θεραπευτική στρατηγική στο WM θα πρέπει να βασίζεται σε μεμονωμένα χαρακτηριστικά ασθενών και ασθενειών (ηλικία,

συννοσηρότητες, ανάγκη για γρήγορο έλεγχο της νόσου, υποψηφιότητα για αυτόλογη μεταμόσχευση, κυτταροπενίες, επιπλοκές που σχετίζονται με IgM, υπερευαισθησία και νευροπάθεια). Τα δεδομένα δείχνουν ότι οι συνδυασμοί Rituximab με Cyclophosphamide/Dexamethasone, Bendamustine ή Bortezomib/Dexamethasone παρείχαν ανθεκτικές αποκρίσεις και ενδείκνυνται για τους περισσότερους ασθενείς. Νέα μονοκλωνικά αντισώματα (Ofatumumab), αναστολείς πρωτεασώματος δεύτερης γενιάς (Carfilzomib), στόχος αναστολέων Rapamycin θηλαστικών και αναστολείς τυροσινικής κινάσης του Bruton είναι πολλά υποσχόμενα και μπορεί να επεκτείνουν τις μελλοντικές επιλογές θεραπείας. Συνήθως συνιστάται διαφορετικό σχήμα για υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική ασθένεια. Σε επιλεγμένους ασθενείς με υποτροπιάζουσα νόσο μετά από μακροχρόνια ύφεση, μπορεί να είναι κατάλληλη η επαναχρησιμοποίηση προηγούμενης αποτελεσματικής αγωγής. Η μεταμόσχευση αυτόλογων βλαστικών κυττάρων μπορεί να εξεταστεί σε νέους ασθενείς με χημειοευαίσθητη νόσο και σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με χαρακτηριστικά πολύ υψηλού κινδύνου. Ενθαρρύνεται η ενεργός συμμετοχή ασθενών με WM σε κλινικές δοκιμές. Με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα, καθώς και την εμπειρία από τη θεραπεία ασθενών με λεμφώματα χαμηλού βαθμού, μπορούν να γίνουν συγκεκριμένες συστάσεις βάσει των μεμονωμένων αναγκών των ασθενών (**Πίνακες 1 και 2**) (Meletios A. Dimopoulos et al., 2014).

Πίνακας 1. Περίληψη των αλλαγών από τις προηγούμενες συστάσεις του τέταρτου IWMW, που δημοσιεύθηκε το 2009.

Κλινική Κατάσταση	Νέα Σύσταση 2014	Παλιά Σύσταση 2009
Κυτταροπενίες	DRC, Bendamustine-Rituximab, Bortezomib-Rituximab	DRC, Thalidomide + Rituximab
Υψηλή M πρωτεΐνη, υποψήφιος μεταμόσχευσης	Bendamustine-Rituximab, Bortezomib-Rituximab	R-CHOP, DRC
Υψηλή M πρωτεΐνη, μη υποψήφιος μεταμόσχευσης	Bendamustine-Rituximab, Bortezomib-Rituximab	Nucleoside analogs + rituximab; nucleoside analogs + rituximab + cyclophosphamide
Συννοσηρότητες και κυτταροπενίες	Rituximab	Rituximab
Μεγαλύτερη ηλικία, αργή πρόοδος νόσου, υποψήφιος για per os θεραπεία	Oral Fludarabine	Cladribine

Πίνακας 2. Συστάσεις για αρχική θεραπεία ασθενών με WM, με βάση τα μεμονωμένα χαρακτηριστικά του ασθενούς.

Κλινική κατάσταση / μεμονωμένα χαρακτηριστικά του ασθενούς	Πρωταρχικές επιλογές	Εναλλακτικές επιλογές
Ασθενείς με κυτταροπενίες ή οργανομεγαλία σχετιζόμενες με το WM	Rituximab-based combination DRC Bendamustine/R	Bortezomib/Rituximab
Ασθενείς με συμπτωματική υπεργλοιδότητα, κρυοσφαιριναιμία ή ψυχροσυγκολλητίνες	Bortezomib followed by Bortezomib/Rituximab Bendamustine/Rituximab	Fludarabine/Rituximab ± Cyclophosphamide
Ασθενείς με νευροπάθεια σχετιζόμενη με παραπρωτεΐνη	Rituximab, DRC	Fludarabine/R
Ηλικιωμένοι ασθενείς με κακή PS	DRC, Oral Fludarabine	Rituximab monotherapy Chlorambucil
Ηλικιωμένοι ασθενείς που δεν είναι επιλέξιμοι για συστηματική ενδοφλέβια θεραπεία	Oral Fludarabine	Chlorambucil
Νέοι ασθενείς επιλέξιμοι για ASCT	DRC Bortezomib/Rituximab	Bendamustine/Rituximab R-CHOP

Η βέλτιστη θεραπευτική προσέγγιση για ασθενείς με WM δεν έχει ακόμη καθοριστεί. Το ερώτημα εάν ένα συνδυαστικό (ή συνεργιστικό) σχήμα για να ξεπεραστεί η αντίσταση και να εδραιωθεί μια σταθερή διάρκεια θεραπείας θα επιτρέψει μια βαθιά και διαρκής ανταπόκριση, αντιμετωπίζεται σε συνεχιζόμενες κλινικές δοκιμές (Gavriatopoulou, Fotiou, Ntanasis-Stathopoulos, & Dimopoulos, 2020).

5.5 Εγκρίσεις FDA και EMA για την θεραπεία μακροσφαιριναιμίας του Waldenström

Τον Ιανουάριο του 2015, ο FDA ενέκρινε μια νέα ένδειξη για το Ibrutinib (Imbruvica) για τη θεραπεία ασθενών με μακροσφαιριναιμία του Waldenström.

Το Ibrutinib έγινε το πρώτο φάρμακο που έλαβε έγκριση για τη θεραπεία ασθενών με μακροσφαιριναιμία του Waldenström. Αυτή είναι η τέταρτη ένδειξη για το Ibrutinib στις Ηνωμένες Πολιτείες. Η έγκριση βασίστηκε σε μια πολυκεντρική μελέτη φάσης 2 (12-015) σε 63 ασθενείς με WM που είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία. Κατά την αρχική ανάλυση δεδομένων, το 62% των ασθενών με υποτροπιάζουσα μακροσφαιριναιμία του Waldenström είχαν ανταποκριθεί στη θεραπεία με το Ibrutinib (Raedler, 2016).

Τον Οκτώβριο του 2015 ο EMA επίσης ενέκρινε την χρήση του Ibrutinib (Imbruvica) για την θεραπεία των ασθενών με μακροσφαιριναιμία του Waldenström βασισόμενη στα παραπάνω αποτελέσματα (Castillo, Palomba, Advani, & Treon, 2016).

Τον Αύγουστο του 2018, ο FDA ενέκρινε την χρήση του Imbruvica (Ibrutinib) σε συνδυασμό με Rituximab για τη θεραπεία της μακροσφαιριναιμίας του Waldenström. Αυτή η έγκριση βασίστηκε στα αποτελέσματα από την τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη INNOVATE (PCYC-1127), τη μεγαλύτερη μελέτη Φάσης 3 για συνδυασμό μη χημειοθεραπείας σε ασθενείς με WM. Η μελέτη INNOVATE αξιολόγησε το Imbruvica σε συνδυασμό με το Rituximab έναντι του εικονικού φαρμάκου και του Rituximab σε 150 ασθενείς με είτε υποτροπιάζουσα / ανθεκτική (r/r) νόσο ή προηγουμένως χωρίς θεραπεία WM. Σε διάμεση παρακολούθηση 26,5 μηνών, παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση στο κύριο τελικό σημείο αξιολόγησης της ανεξάρτητης επιτροπής αναθεώρησης (IRC) της επιβίωσης χωρίς εξέλιξη (PFS) με το Imbruvica plus Rituximab σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο και το Rituximab (ποσοστά PFS 30 μηνών) ήταν 82% έναντι 28%, αντίστοιχα). Οι ασθενείς στο σκέλος θεραπείας Imbruvica plus Rituximab παρουσίασαν μείωση κατά 80% του σχετικού κινδύνου εξέλιξης της νόσου ή θανάτου σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο και Rituximab (λόγος κινδύνου = 0,20; διάστημα εμπιστοσύνης, 0,11-0,38, $p < 0,0001$).

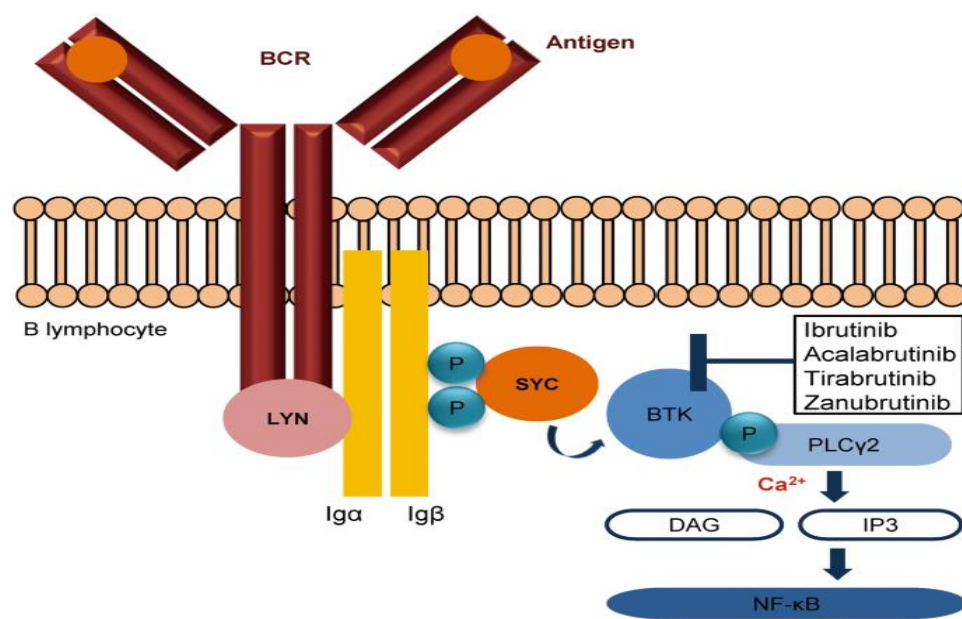
«Τα αποτελέσματα από το INNOVATE έδειξαν σημαντική βελτίωση στην επιβίωση χωρίς πρόοδο στους 30 μήνες και έδειξαν την ανωτερότητα του Imbruvica σε συνδυασμό με το Rituximab έναντι της μονοθεραπείας με Rituximab στη μακροσφαιριναιμία του Waldenström», δήλωσε ο Μελέτιος Α. Δημόπουλος, MD, επικεφαλής ερευνητής της μελέτης INNOVATE. «Με βάση αυτά τα αποτελέσματα, το Imbruvica σε συνδυασμό με το Rituximab μπορεί να θεωρηθεί ως επιλογή πρώτης και δεύτερης γραμμής για κατάλληλα άτομα που διαγιγνώσκονται και ζουν με WM. (Μ. Α. Dimopoulos et al., 2018a)»

6. Ibrutinib

6.1 Ibrutinib: ο πρώτος στην κατηγορία αναστολέας BTK

Το Ibrutinib είναι ο πρώτος αναστολέας της BTK σε κλινικές δοκιμές. Είναι ένα από του στόματος διαθέσιμος, πολύ ισχυρός αναστολέας μικρών μορίων με υπο-νανομοριακή δραστηριότητα έναντι BTK (IC₅₀ 0,5 nM) και απενεργοποιεί τη BTK μέσω του σχηματισμού ενός μη αναστρέψιμου ομοιοπολικού δεσμού με ένα υπόλειμμα κυστεΐνης (Cys-481) στο τομέα της κινάσης, που οδηγεί στην αναστολή της BTK ενζυματικής δραστηριότητας, και επίσης μπλοκάρει την πλήρη ενεργοποίηση της BTK αναστέλλοντας την αυτοφωσφορυλίωση του στο Tyr-223 (Akinleye, Chen, Mukhi, Song, & Liu, 2013; Honigberg et al., 2010; Parmar, Patel, & Pinilla-Ibarz, 2014). Αυτή η αναστολή αποτρέπει την ενεργοποίηση της οδού BCR και στη συνέχεια μπλοκάρει τον πολλαπλασιασμό και την επιβίωση κακοηθών B κυττάρων (**Εικόνα 1**). Η αποτελεσματικότητα του Ibrutinib σε κλινική μελέτη αναφέρθηκε για πρώτη φορά σε ασθενείς με διάφορες υποτροπιάζουσες /ανθεκτικές (R/R) κακοήθειες B-κυττάρων.

Σε μια φάσης 1 μελέτη σε ασθενείς με R/R CLL/SLL, DLBCL, FL, MCL, MZL ή WM, παρατηρήθηκαν αποκρίσεις σε όλες τις ιστολογίες και το 60% των ασθενών ανταποκρίθηκαν στο Ibrutinib με πλήρης απόκριση (CR) 16%. Τα ποσοστά υψηλότερης ανταπόκρισης παρατηρήθηκαν σε MCL (78%) και CLL/SLL (69%) με CRs 33% και 13%, αντίστοιχα. Τα ποσοστά απόκρισης για άλλες κακοήθειες B-κυττάρων ήταν 38%, 29%, 75% και 25% σε FL, DLBCL, WM και MZL, αντίστοιχα. Η πλειοψηφία των ανεπιθύμητων ενεργειών (ΑΕ) ήταν βαθμού 1 ή 2 και εύκολα διαχειρίσιμες (Advani et al., 2013).



Εικόνα 1.

Αυτά τα αποτελέσματα οδήγησαν σε περαιτέρω έρευνες του Ibrutinib από τις οποίες η αρχικές και οι επακόλουθες εγκρίσεις FDA, λήφθηκαν για τη θεραπεία των MCL, CLL/SLL, WM και MZL μεταξύ Νοέμβρη του 2013 και Αύγουστο του 2018 (Πίνακας 1).

Πίνακας 1. Ιστορικό έγκρισης του Ibrutinib από τον FDA σε κακοήθειες B-κυττάρων

Έτος έγκρισης	Πληθυσμός ασθενών	Φάρμακα	Κύρια δοκιμή /φάση
2013	MCL με προηγούμενες θεραπείες	IBU	NCT01236931 (Phase 2)
2014	CLL με προηγούμενες θεραπείες	IBU	NCT01105247 (Phase 1b/2)
2014	CLL με del 17p	IBU	NCT01578707 (Phase 3)
2015	WM με προηγούμενες θεραπείες	IBU	NCT01614821 (Phase 2)
2016	CLL χωρίς θεραπεία	IBU	NCT01722487 (Phase 3)
2016	CLL/SLL με προηγούμενες θεραπείες	IBU+BEN+RIT	NCT01611090 (Phase 3)
2017	MZL με προηγούμενες θεραπείες	IBU	NCT01980628 (Phase 2)
2018	WM με ή χωρίς θεραπεία	IBU+ RIT	NCT02165397 (Phase 3)

Bendamustine, CLL chronic lymphocytic leukemia, IBU Ibrutinib, MCL mantle cell lymphoma, MZL marginal zone lymphoma, RIT rituximab, SLL small lymphocytic lymphoma, WM Waldenström macroglobulinemia

Τα κλινικά αποτελέσματα του Ibrutinib σε πολλαπλούς πληθυσμούς ασθενών με κακοήθειες B-κυττάρων περιγράφονται παρακάτω με έμφαση στις βασικές δοκιμές των οποίων τα αποτελέσματα παρασχέθηκαν για τις εγκρίσεις του FDA (**Πίνακας 2.**)

Πίνακας 2. Κλινικά αποτελέσματα του Ibrutinib έναντι των αναστολέων BTK δεύτερης γενιάς σε κακοήθειες B-κυττάρων.

Κακοήθεια B-κυττάρων	Φάρμακο	Φάση	Κλινικά αποτελέσματα	Αναφορές
WM	IBU	2	ORR (91%), Major responses (73%)	Treon et al. (2015)
	ZAN	1	ORR (93%)	Tam et al. (2016b)
CLL/SLL	IBU	1b/2	ORR (71%), PR (20%)	Bryd et al. (2013)
	IBU	3	ORR (63%), 48% (del17p)	Bryd et al. (2014)
	ACA	1/2	ORR (95%), 100% (del17p)	Bryd et al. (2016)
	TIR	1	ORR (96%)	Walter et al. (2016)
	ZAN	1	ORR (90%)	Tam et al. (2016a)
MCL	IBU	2	ORR(68%),CR(21%),PR(47%)	Wang et al. (2013)
	IBU	3	ORR (72%), CR (19%)	Dreyling et al. (2016)
	ACA	2	ORR(81%),CR(40%),PR(41%)	Wang et al. (2017)
	TIR	1	ORR (92%)	Walter et al. (2016)
	ZAN	1	ORR (88%), CR (25%)	Bartus and Valente (2017)
ABC DLBCL	IBU	½	ORR (37%)	Wilson et al. (2015)
Non-GCB DLBCL	TIR	1	ORR (35%)	Walter et al. (2016)
	ZAN	1	ORR (31%)	Bartus and Valente (2017)
FL	IBU	2	ORR (38%), CR (13%)	Bartlett et al. (2018)
	ZAN	1	ORR (41%)	Bartus and Valente (2017)
MZL	IBU	2	ORR (48%)	Noy et al. (2017)
	ZAN	1	ORR (78%)	Bartus and Valente (2017)

ACA Acalabrutinib, CLL chronic lymphocytic leukemia, CR complete response, FL follicular lymphoma, IBU Ibrutinib, MCL mantle cell lymphoma, MZL marginal zone lymphoma, Non-GCB DLBCL non-germinal B-cell-like diffuse large cell lymphoma, ORR overall response rate, PR partial response, SLL small lymphocytic lymphoma, TIR tirabrutinib, WM Waldenström macroglobulinemia, ZAN Zanubrutinib

Σε μια βασική δοκιμή φάσης 2 για ασθενείς με R/R MCL, το ORR ήταν 68% με CR 21% και μερική ανταπόκριση (PR) 47% σε διάμεση παρακολούθηση 15,3 μηνών. Η μέση διάρκεια απόκρισης (DOR) των ασθενών που ανταποκρίθηκαν στο Ibrutinib ήταν 17,5 μήνες. Τα πιο συνηθισμένα ΑΕ ήταν ήπια ή μέτρια. Τα αιματολογικά επεισόδια βαθμού 3 ή υψηλότερα ήταν σπάνια και περιελάμβαναν ουδετεροπενία, θρομβοπενία και αναιμία. Συμβάντα αιμορραγίας βαθμού 3 ή υψηλότερα εμφανίστηκαν στο 5% των ασθενών (M. L. Wang, Rule, Martin, Goy, Auer, Kahl Wojciech Jurczak, et al., 2013).

Αυτά τα αποτελέσματα στη συνέχεια επιβεβαιώθηκαν σε μια δοκιμή φάσης 3 όπου η βελτίωση της επιβίωσης χωρίς εξέλιξη (PFS) συγκρίθηκε μεταξύ του Ibrutinib και του Temsirolimus σε ασθενείς με R/R MCL. Το Ibrutinib απέδειξε ότι ήταν ανώτερο

από το Temsirolimus για το PFS με 14,6 μήνες έναντι 6,2 μήνες (Dreyling et al., 2016).

Η ORR σε μια βασική δοκιμή φάσης 1b/2 για ασθενείς με R/R CLL ήταν 71%. Τα περισσότερα ΑΕ ήταν Βαθμού 1 ή 2. Αιματολογικά επεισόδια Βαθμού 3 ή 4 ήταν σπάνια και περιελάμβαναν αναιμία, ουδετεροπενία και θρομβοπενία.

Τα επεισόδια αιμορραγίας στο βαθμό 3 ή υψηλότερα εμφανίστηκαν στο 6% των ασθενών (John C. Byrd et al., 2013a).

Το όφελος επιβίωσης από μια επιβεβαιωτική δοκιμή φάσης 3 σε ασθενείς με R/R CLL, συμπεριλαμβανομένων εκείνων με del 17p, ενίσχυσε τα δεδομένα στα οποία χορηγήθηκε η αρχική έγκριση και οδήγησε επίσης σε επικαιροποίηση ένδειξης για τη χρήση του Ibrutinib σε ασθενείς με CLL με del17p που θεωρείται ότι έχουν την πιο φτωχή πρόγνωση (J. C. Byrd et al., 2014; Hillmen, 2011). Επέκτεινε επίσης την ετικέτα CLL για να συμπεριλάβει ασθενείς που δεν είχαν λάβει θεραπεία βάσει των δεδομένων επιβίωσης από μια δοκιμή φάσης 3, συγκρίνοντας το Ibrutinib με την τυπική χημειοθεραπεία (J. A. Burger et al., 2015). Αυτή η ετικέτα λευχαιμίας ενημερώθηκε και πάλι ώστε να περιλαμβάνει συνδυαστικές θεραπείες με τυπική χημειοανοσοθεραπεία, αποδεικνύοντας οφέλη επιβίωσης σε ασθενείς με CLL/SLL (Chanan-Khan et al., 2016b). Σε ασθενείς με WM, σημειώνεται η σχέση μεταξύ των καταστάσεων μετάλλαξης MYD88 και CXCR4 και της κλινικής ανταπόκρισης στο Ibrutinib. Το MYD88L265P που μεταφέρεται από την πλειονότητα των ασθενών με WM καθιστά τα κύτταρα WM ευαίσθητα στην αναστολή της BTK, ενώ οι μεταλλάξεις CXCR4 παρέχουν πρωταρχική αντίσταση στο Ibrutinib (Treon et al., 2014; Zhang, Smith, Zhang, & Lynn Wang, 2015).

Σε μια βασική δοκιμή φάσης 2 για ασθενείς με R/R WM, το ORR ήταν 91% με κύρια ανταπόκριση 73%. Οι ORRs του Ibrutinib ήταν κατώτεροι σε ασθενείς με MYD88(L265) CXCR(WHIM) (86%) ή MYD88(WT) CXCR(WT) μεταλλάξεις (71%) από MYD88(L265P) CXCR4(WT) ασθενείς (100%) (Mazzucchelli, Frustaci, Deodato, Cairoli, & Tedeschi, 2018).

Εμφανίστηκαν αιματολογικά συμβάντα βαθμού 3 ή υψηλότερα αλλά ήταν αναστρέψιμα. Παρατηρήθηκαν επεισόδια αιμορραγίας βαθμού 2 ή υψηλότερα στο 6% των ασθενών, που σχετίζονται με διαδικασίες ή συμπληρώματα ιχθυελαίου.

5% των ασθενών εμφάνισαν κολπική μαρμαρυγή (AF), η οποία αντιστράφηκε μετά την απόσυρση του Ibrutinib (Treon et al., 2015). Πρόσφατα, η συνδυαστική θεραπεία προστέθηκε στην ετικέτα WM με βάση τα αποτελέσματα επιβίωσης από ασθενείς με ή χωρίς προηγούμενες θεραπείες (M. A. Dimopoulos et al., 2018b). Σε μια δοκιμή φάσης 2 για ασθενείς με R/R MZL, το ORR ήταν 48% με διάμεση παρακολούθηση 19,4 μηνών. Ο βαθμός 3 ή υψηλότερος ΑΕ περιλάμβανε αναιμία, πνευμονία και κόπωση με την πιο συχνή σοβαρή ΑΕ να είναι η πνευμονία. Με βάση αυτά τα αποτελέσματα, το Ibrutinib εγκρίθηκε για ασθενείς με R/R MZL για τους οποίους υπήρχε έλλειψη εγκεκριμένων θεραπειών (Noy et al., 2017).

Το Ibrutinib παρουσίασε σχετικά χαμηλότερες αποκρίσεις σε ασθενείς με DLBCL και FL (Πίνακας 2). Το ποσοστό θεραπείας με τις τρέχουσες διαθέσιμες θεραπείες για

τον υπότυπο ABC είναι περίπου 40%, το οποίο είναι χειρότερο από αυτό του GCB DLBCL. Σε μια μελέτη φάσης 1/2 σε ασθενείς με R/R DLBCL, οι ORRs ήταν 37% και 5% για τον υπότυπο ενεργοποιημένων B-κυττάρων (ABC) και τον υπότυπο GCB, αντίστοιχα (Wilson et al., 2015). Τα ORR των ασθενών με R/R FL στο Ibrutinib σε μια μελέτη φάσης 2 ήταν 38% συμπεριλαμβανομένου ενός CR 13% (Bartlett et al., 2018). Παρά την κλινική επίτευξη του Ibrutinib, υπήρξαν ασθενείς που έχασαν την αρχική ανταπόκριση της νόσου και υποτροπίασαν μετά τη θεραπεία. Η σχετιζόμενη με τη θεραπεία αντίσταση στο CLL αναγνωρίστηκε ότι προκαλείται από μεταλλάξεις που επηρεάζουν είτε τη ίδια τη BTK (C481S) είτε το μόριο καθοδικής σημασίας PLCc2 (R665 W, L845F και S707Y) (Woyach et al., 2014). Η μετάλλαξη BTKC481S που αναγνωρίστηκε στο CLL παρατηρήθηκε επίσης σε ασθενείς με MCL σε υποτροπή (Zhang et al., 2015). Παρόμοια με τα CLL και MCL, οι μεταλλάξεις BTKCys481 που περιλάμβαναν πολλαπλές παραλλαγές ταυτοποιήθηκαν συχνά σε ασθενείς με WM που υποτροπιάζουν στο Ibrutinib και βρέθηκε αυξημένη ευαισθησία να αναπτύξουν αντίσταση που σχετίζεται με BTKCys481 σε ασθενείς με μετάλλαξη στο CXCR4 (Lian Xu et al., 2017). Οι γενετικές παρεκκλίσεις που οδηγούν σε επίκτητη αντίσταση στο Ibrutinib μετά την αρχική ανταπόκριση στο DLBCL διερευνούνται επί του παρόντος (Lenz, 2017). Ένας άλλος περιορισμός του Ibrutinib είναι ότι έχει σημαντικές τοξικότητες εκτός στόχου, όπως κοιλιακή μαρμαρυγή (AF) και αιμορραγία. Οι κινάσες της οικογένειας Tec, συμπεριλαμβανομένης της τυροσινικής κινάσης που εκφράζεται σε ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (TEC), κινάση T-κυττάρων που προκαλείται από ιντερλευκίνη-2 (ITK), κινάση εκφρασμένη στο μυελό των οστών (BMX) και κινάση ηρεμίας λεμφοκυττάρων (RLK/TKK) στοχεύονται επίσης από το Ibrutinib. Αναστέλλει επίσης τον υποδοχέα επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR), Janus κινάση 3 (JAK3) και ανθρώπινου υποδοχέα επιδερμικού αυξητικού παράγοντα 2 (HER2). Επειδή η BTK μοιράζεται έναν ιστότοπο ενεργοποίησης με τις οικογένειες της οικογένειας Tec, καθώς και τις οικογένειες της οικογένειας HER εκτός της οικογένειας Tec, οι οποίες διαθέτουν επίσης δομική ομοιότητα με την BTK (A. Berglöff et al., 2015; Takesono, Finkelstein, & Schwartzberg, 2002). Το Ibrutinib έδειξε 11,2- έως 156 φορές υψηλότερες IC50s έναντι εκτός στόχων όπως το TEC (156- φορές), ITK (21,4 φορές), EGFR (11,2 φορές), JAK3 (32,2 φορές) και HER2 (18,8 φορές) από την BTK (Bose, Gandhi, & Keating, 2016). Συγκεκριμένα, η αναστολή της Ibrutinib εκτός IT-στόχου σε ITK είχε ως αποτέλεσμα έναν ανταγωνισμό στην κυτταροτοξικότητα που προκαλείται από αντισώματα κυτταροτοξικότητας (ADCC) του Rituximab του οποίου η συνδυαστική θεραπεία είναι ένα πρότυπο φροντίδας στο λέμφωμα, το οποίο είναι πιθανό μειονέκτημα στη θεραπευτική χρήση (Rajasekaran et al., 2014). Ωστόσο, αυτό το ανταγωνιστικό αποτέλεσμα δεν έχει αποδειχθεί σε κλινικές δοκιμές και πιθανώς επειδή το Ibrutinib προάγει τόσο θετικές όσο και αρνητικές αλληλεπιδράσεις με ένα αντίσωμα αντι-CD20 (Bose et al., 2016; Skarzynski et al., 2016). Αντίθετα, ο συνδυασμός του Ibrutinib και του αντισώματος αντί-PD-L1 ενίσχυσε την καταστολή της ανάπτυξης όγκων σε μοντέλα λεμφώματος ποντικών που είναι εγγενώς ευαίσθητα

στο Ibrutinib. Αναστέλλοντας το ITK σε κύτταρα Th2 T, μπορεί να μετατοπίσει την ισορροπία των κυττάρων Th1 και Th2 T και ενδεχομένως να ενισχύσει τις αντινεοπλασματικές ανοσοαποκρίσεις, υποδηλώνοντας ότι οι συνδυαστικές θεραπείες με αναστολείς του ανοσοποιητικού σημείου, συμπεριλαμβανομένων των αντισωμάτων αντι-PD1/PD-L1, θα πρέπει να δοκιμάζονται σε ασθενείς με B-λεμφοκυτταρικές κακοήθειες (Sagiv-Barfi et al., 2015). Αναφέρθηκαν επίσης μελέτες συσχέτισης του Ibrutinib στο μικροπεριβάλλον όγκου (Niemann et al., 2016). Η αντίσταση του Ibrutinib, η δραστηριότητα εκτός στόχου και η συσχέτιση με μικροπεριβάλλον όγκου έχουν προκαλέσει την ανάπτυξη νέων στρατηγικών συνδυασμού και μια ποικιλία συνδυαστικών θεραπειών για το φάρμακο διερευνώνται σε προκλινική και κλινική έρευνα (Pal Singh, Dammeijer, & Hendriks, 2018).

7. Δεύτερης γενιάς αναστολείς της BTK

Οι εκτός στόχου παρενέργειες και η ανθεκτικότητα στο Ibrutinib έχουν οδηγήσει σε ενεργές κλινικές εξελίξεις των αναστολέων BTK δεύτερης γενιάς (**Πίνακας 2**). Αυτά τα φάρμακα έχουν πιο επιλεκτική σύνδεση με το BTK με λιγότερα αποτελέσματα εκτός στόχου που μπορεί να έχουν δείξει ορισμένα πλεονεκτήματα. Ορισμένα από αυτά τα φάρμακα φαίνεται να περιέχουν ανταλλακτικά ITK και δεν εμφανίζονται ανταγωνιστικά στην ADCC του Rituximab in vitro, υποδηλώνοντας ότι μπορεί να αποδειχθούν πιο αποτελεσματικά σε συνδυασμούς (Rajasekaran et al., 2014; Walter et al., 2016; Wu, Liu, Tsui, & Liu, 2016).

7.2 Acalabrutinib

Το Acalabrutinib είναι ο πρώτος αναστολέας BTK δεύτερης γενιάς. Σχηματίζει έναν μη αναστρέψιμο ομοιοπολικό δεσμό με το Cys481 στην ενεργή περιοχή BTK με βελτιωμένη επιλεκτικότητα για BTK και παρενέργειες εκτός στόχου σε σύγκριση με το Ibrutinib. Το Acalabrutinib έδειξε υψηλότερη επιλεκτικότητα για BTK έναντι κινάσων με υπόλειμμα κυστεΐνης στην ίδια θέση με BTK. Ενώ το Acalabrutinib ανέστειλε την καθαρισμένη BTK με IC₅₀ 3 η M, δεν είχε ουσιαστικά καμία αναστολή σε EGFR, ITK ή TEC. Παρόλο που το IC₅₀ για BTK είναι 6 φορές μεγαλύτερο από το Ibrutinib, έχει πολύ υψηλότερα IC₅₀ (1000 nM) ή καθόλου αναστολή σε κινάσες εκτός στόχου, σε σύγκριση με το Ibrutinib (Wu, Zhang, & Liu, 2016).

Η επιλεκτικότητα θεωρείται ότι οφείλεται στη διαφορά μεταξύ της πλευρικής ομάδας βουτυναμίδης του Acalabrutinib και της πλευρικής ομάδας ακρυλαμίδιου του

Ibrutinib. Η πλευρική ομάδα βουτυναμίδης μπορεί να βοηθήσει στην ελαχιστοποίηση της αναστολής της κινάσης εκτός στόχου (Barf et al., 2017). Σε μια δοκιμή φάσης 1/2 σε ασθενείς με R/R CLL, η ORR ήταν 95% συμπεριλαμβανομένου του 85% της PR και του 10% της PR με λεμφοκυττάρωση (PR-L) σε διάμεση παρακολούθηση 14,3 μηνών. Η ORR σε ασθενείς με del 17p ήταν 100%. Δεν παρατηρήθηκαν περιπτώσεις αρτηριακής μαρμαρυγής, ενώ κατά την ίδια χρονική περίοδο, σημειώθηκαν περιπτώσεις σε ασθενείς με Ibrutinib. Δεν υπήρξαν περιπτώσεις μετασχηματισμού του Ρίχτερ και μόνο μία περίπτωση προόδου νόσου (John C. Byrd et al., 2016). Επιπλέον, σε μια δοκιμή φάσης 2 με ασθενείς με R/R MCL, το Acalabrutinib έδειξε 81% ORR με CR σε 40% σε διάμεση παρακολούθηση 15,2 μηνών και δεν υπήρχαν περιπτώσεις κολπικής μαρμαρυγής και μία περίπτωση βαθμού 3 ή χειρότερη αιμορραγία (M. Wang et al., 2018b). Τα αποτελέσματα αυτής της δοκιμής οδήγησαν σε επιταχυνόμενη έγκριση του Acalabrutinib από το FDA το 2017. Σύμφωνα με τους κανόνες ταχείας έγκρισης της FDA, απαιτείται μια επιπλέον δοκιμή φάσης 3 για την επιβεβαίωση κλινικών σημαντικών οφελών για τους ασθενείς. Όπως το Ibrutinib, το Acalabrutinib διερευνάται για να επεκτείνει την κλινική του χρήση σε άλλες κακοήθειες B-κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων των DLBCL, FL και WM. Επίσης, μια δοκιμή φάσης 3 που συγκρίνει το Acalabrutinib με το Ibrutinib σε R/R CLL ασθενείς με υψηλό κίνδυνο βρίσκεται σε εξέλιξη (NCT02477696). Θεραπείες συνδυασμού με αντίσωμα αντι-CD20 δοκιμάζονται επίσης σε πολλαπλούς πληθυσμούς ασθενών με CLL ή MCL.

7.3 Tirabrutinib

Το Tirabrutinib είναι ένας πολύ εκλεκτικός αναστολέας της BTK με IC₅₀ από 2 nM. Συνδέεται ομοιοπολικά με το BTK και αντιστρέψιμα μπλοκάρει τη σηματοδότηση BCR. Η αναλογία IC₅₀ του Tirabrutinib προς το Ibrutinib για τη BTK είναι τετραπλό και εξακολουθεί να αναστέλλει το BTK με ένα IC₅₀ στην υπο-νανομοριακή περιοχή ενώ οι τιμές IC₅₀ για τις σχετικές τυροσινικές κινάσες (LCK, LYN, FYN) είναι παραπάνω 1 μM, εμφανίζοντας υψηλότερη επιλεκτικότητα για BTK σε σύγκριση με Ibrutinib (Aalipour & Advani, 2013; Bose et al., 2016). Σε μια φάσης 1 δοκιμή (ONO-4059POE001), οι ασθενείς είχαν μια ποικιλία κακοηθειών B λεμφοκυττάρων συμπεριλαμβανομένων των CLL / SLL, MCL, DLBCL, FL, MZL και WM. Στην ομάδα CLL, το 96% των ασθενών ανταποκρίθηκαν στο Tirabrutinib με διάμεση διάρκεια θεραπείας 80 εβδομάδες. Από ασθενείς με CLL, όλοι οι ασθενείς με del 17p ή οι μεταλλάξεις TP53 χωρίς del 17p ανταποκρίθηκαν. Το ORR για ασθενείς με MCL ήταν 92% συμπεριλαμβανομένου του PR στο 54% και CR /πλήρης απόκριση μη επιβεβαιωμένη (CRu) στο 46%. Στην Ομάδα DLBCL που αποτελείται από μη βλαστικά κεντρικά B-λεμφοκύτταρα (χωρίς GCB) DLBCL (89%) και ασθενείς με GCB DLBCL (6%), το 35% των ασθενών χωρίς GCB ανταποκρίθηκαν με περίπου CR /CRu 9% και PR 26%. Επίσης από τους ασθενείς με GCB κανένας δεν

ανταποκρίθηκε. Δεδομένα από ασθενείς με FL, MZL, SLL και WM δεν αξιολογήθηκαν λόγω μικρού αριθμού ασθενών. Το 75% των ΑΕ ήταν βαθμού 1 ή 2 και σημειώθηκαν σε λιγότερο από 10% των ασθενών. Οι ΑΕ βαθμού 3 ή 4 ήταν κυρίως αιματολογικοί, οι οποίοι εμφανίστηκαν νωρίς κατά τη διάρκεια της θεραπείας και ξεπεράστηκαν αυτόματα. Η αντιπηκτική θεραπεία επιτράπηκε κατά τη διάρκεια της περιόδου μελέτης, αλλά δεν προέκυψε αύξηση κίνδυνου αιμορραγίας. Μόνο 1 περίπτωση νέας κοιλιακής μαρμαρυγής παρατηρήθηκε, αλλά δεν πιστεύεται ότι σχετίζεται με το φάρμακο (Walter et al., 2016; Wu, Zhang, & Liu, 2017). Περαιτέρω έρευνες για το Tirabrutinib επικεντρώνονται στην απόδειξη των πλεονεκτημάτων του σε συνδυασμένες θεραπείες στο CLL και σε άλλες κακοήθειες Β-λεμφοκυττάρων. Συνδυαστικές θεραπείες με αναστολείς της οδού υποδοχέα Β-λεμφοκυττάρων όπως το Idealisib (αναστολέας PI3K) ή η Entospletinib (αναστολέας SYK) συνεχίζονται με την προσδοκία να ξεπεραστούν ορισμένοι μηχανισμοί αντίστασης στην σηματοδότηση BTK (Wu et al., 2017). Πρόσθετη σύγκριση με ή χωρίς αντι-CD20 αντίσωμα εμπλέκονται σε αυτές τις μελέτες συνδυασμού.

7.4 Zanubrutinib

Το Zanubrutinib είναι ένας άλλος πιο επιλεκτικός αναστολέας BTK με υψηλότερη ειδικότητα στη BTK έναντι κινασών μη BTK από το Ibrutinib. Όπως το Ibrutinib, συνδέεται ομοιοπολικά με την κυστεΐνη Cys-481 του BTK, με αποτέλεσμα μη αναστρέψιμη απενεργοποίηση της κινάσης και μπλοκάρισμα του πολλαπλασιασμού και της επιβίωσης των κακοήθων B λεμφοκυττάρων (Jeyakumar & O'Brien, 2016). Τα προκλινικά δεδομένα έδειξαν ότι το Zanubrutinib είχε παρόμοια ισχύ για την αναστολή της BTK σε σύγκριση με το Ibrutinib, διατηρώντας παράλληλα λιγότερες δραστηριότητες εκτός στόχου έναντι των κινασών μη BTK από το Ibrutinib. Παράλληλα δείχνει 2 έως 70 φορές υψηλότερα IC50s για εκτός στόχου όπως TEC, ITK, EGFR, JAK3 και HER2 από το Ibrutinib, ενώ η αναλογία IC50s του Zanubrutinib προς Ibrutinib για BTK είναι 0,5 (Sarkissian & O'Brien, n.d.2017). Λόγω της λιγότερης εκτός στόχου αναστολής για το ITK, ήταν ανώτερο από το Ibrutinib στην αποτελεσματικότητα που δεν αναστέλλει το ADCC που προκαλείται από το Rituximab (Li et al., 2015). Η πρώτη δοκιμή φάσης 1 στον άνθρωπο ήταν η διερεύνηση της ασφάλειας, της φαρμακοκινητικής και της αποτελεσματικότητας του Zanubrutinib σε κακοήθειες B λεμφοκυττάρων R/R συμπεριλαμβανομένων των CLL, MCL, WM, DLBCL, FL και MZL, που περιλάμβανε ένα μέρος κλιμάκωσης της δόσης (DE) και ένα μέρος επικεντρωμένο στη νόσο. Κατά τη διάρκεια της DE, δεν εμφανίστηκαν περιοριστικές δόσεις τοξικότητας και η μέγιστη ανεκτή δόση δεν επιτεύχθηκε. Το 64% των ασθενών είχαν αντικειμενικές αποκρίσεις, συμπεριλαμβανομένης μιας πλήρους ανταπόκρισης (CR). Δεν υπήρχαν ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τα φάρμακα (AE) και δεν υπήρξαν συμβάντα AF ή αιμορραγικά συμβάντα βαθμού 3-4 (C. Tam et al., 2015). Από την αρχική έκθεση όσον αφορά το μέρος DE της δοκιμής φάσης 1, τα αποτελέσματα από κοόρτες επέκτασης για συγκεκριμένες ασθένειες έχουν κυκλοφορήσει από κάποια κακοήθεια B-λεμφοκυττάρων μέχρι πρόσφατα. Στην κοόρτη επέκτασης WM (EC), το 93% των ασθενών κατά τη στιγμή της διακοπής των δεδομένων ανταποκρίθηκε σε διάμεση παρακολούθηση 8,2 μηνών, με το μεγαλύτερο ποσοστό απόκρισης στο 78%, πολύ καλή μερική απόκριση (VGPR) στο 39%, και PR στο 39%, αντικατοπτρίζοντας το βάθος και την ποιότητα των απαντήσεων. Το VGPR αναφέρεται ότι είναι σπάνια (15%) στη θεραπεία της WM με Ibrutinib. Η απόκριση από την κατάσταση μετάλλαξης MYD88 και CXCR4 αποδείχθηκε ιδιαίτερα ενεργή. Και οι τρεις ασθενείς με τις μεταλλάξεις CXCR4WHIM και MYD88L265P ανταποκρίθηκαν στο Zanubrutinib. Από τους πέντε ασθενείς που είχαν νόσο MYD88WT, τέσσερις ανταποκρίθηκαν στο Zanubrutinib, με έναν ασθενή να έχει VGPR. Υπήρχαν τρεις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη θεραπεία, συμπεριλαμβανομένης της AF αλλά όχι σοβαρής αιμορραγίας (C. S. Tam et al., 2016; Trotman et al., 2017). Το ποσοστό ανταπόκρισης στο CLL/SLL EC ήταν 90% τη στιγμή της διακοπής δεδομένων, με PR στο 79%, PR-L σε 10% και σταθερή νόσο (SD) σε 7% μετά από διάμεση παρακολούθηση 7,5 μηνών. Δεν παρατηρήθηκε

σχετική με φάρμακα AE Βαθμού 1 στο 69% των ασθενών κατά τις πρώτες 12 εβδομάδες της θεραπείας.

Τρεις σοβαρές AE αξιολογήθηκαν ως πιθανώς σχετιζόμενες με το φάρμακο συμπεριλαμβανομένης της AF σε 1 ασθενή, με μόλις 1 ασθενή να διακόψει τη θεραπεία (C. S. Tam, Opat, et al., 2016a). Σε μια ενημερωμένη αναφορά, το ORR του Zanubrutinib έφτασε το 100% μεταξύ των ασθενών με CLL με del 17p (Boddu & Jain, 2018). Επιπλέον, δεδομένα σε άλλες κακοήθειες B-λεμφοκυττάρων συμπεριλαμβανομένων των DLBCL, MCL, FL και MZL παρουσιάστηκαν στην ετήσια συνάντηση ASH 2017. Τα ποσοστά απόκρισης ήταν 60% συνολικά: 62% στο επιθετικό λέμφωμα (DLBCL, MCL) και 54% σε χαμηλού βαθμού λέμφωμα (FL, MZL). Η μέση παρακολούθηση ήταν 5,6 μήνες και 5,1 μήνες για αδρανές και επιθετικό λέμφωμα, αντίστοιχα. Περισσότεροι ασθενείς στην ομάδα MCL εμφάνισαν αποκρίσεις (88%) συμπεριλαμβανομένου του CR στο 25%, με τους ασθενείς DLBCL να φαίνεται να έχουν χαμηλότερο ποσοστό απόκρισης (31%). Το 38% στην αδρανής ομάδα και το 60% στην επιθετική ομάδα είχαν περισσότερους από έναν βαθμού 3/4 AE. Οι AE οδήγησαν σε διακοπή στο 10% των ασθενών συνολικά (“ASH 2017 | BGB-3111 BTK inhibitor use in patients with indolent and aggressive NHL,” n.d.).

Άλλες κλινικές μελέτες βρίσκονται επίσης σε εξέλιξη, εστιάζοντας στην απόδειξη του κλινικού δυναμικού του Zanubrutinib τόσο ως μεμονωμένου παράγοντα όσο και σε συνδυασμούς για διάφορες κακοήθειες B-λεμφοκυττάρων. Θεραπείες συνδυασμού με αντι-CD20 αντίσωμα ή αντί-PD-1 αναστολέα αξιολογούνται με προσδοκία αύξησης των αποκρίσεων. Η μελέτη ASPEN φάσης 3 συνέκρινε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του Ibrutinib, ενός αναστολέα BTK πρώτης γενιάς, με το Zanubrutinib, έναν νέο, πολύ εκλεκτικό αναστολέα BTK, σε ασθενείς με WM. Σε ασθενείς με νόσο MYD88L265P χορηγήθηκε τυχαία 1:1 σε θεραπεία είτε με το Ibrutinib είτε με Zanubrutinib. Το κύριο καταλυτικό σημείο ήταν το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν πλήρη ή πολύ καλή μερική απόκριση (CR ή VGPR) με ανεξάρτητη ανασκόπηση. Τα βασικά δευτερεύοντα τελικά σημεία περιελάμβαναν το σημαντικό ποσοστό απόκρισης (MRR), την επιβίωση χωρίς πρόοδο νόσου (PFS), τη διάρκεια ανταπόκρισης (DOR), το φορτίο της νόσου και την ασφάλεια. Συνολικά τυχαιοποιήθηκαν 201 ασθενείς και 199 έλαβαν ≥ 1 δόση θεραπείας μελέτης. Κανένας ασθενής δεν πέτυχε CR. Είκοσι εννέα (28%) ασθενείς με Zanubrutinib και 19 (19%) Ibrutinib πέτυχαν VGPR, μια μη στατιστικά σημαντική διαφορά ($P = .09$). Τα MRR ήταν 77% και 78%, αντίστοιχα. Δεν ήταν δυνατή η επίτευξη του μέσου DOR και του PFS. 84% και 85% των ασθενών με Ibrutinib και Zanubrutinib ήταν χωρίς πρόοδο νόσου στους 18 μήνες. Η συχνότητα εμφάνισης κολπικής μαρμαρυγής, σύγχυσης, διάρροιας, περιφερικού οιδήματος, αιμορραγίας, μυϊκών σπασμών και πνευμονίας, καθώς και ανεπιθύμητων ενεργειών που οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας, ήταν όλες χαμηλότερες μεταξύ των αποδεκτών του Zanubrutinib. Η συχνότητα εμφάνισης ουδετεροπενίας ήταν υψηλότερη με το Zanubrutinib, αν και τα ποσοστά μόλυνσης βαθμού ≥ 3 ήταν παρόμοια και στα δύο σκέλη (1.2 και 1.1 συμβάντα / 100 άτομα-μήνες). Αυτά τα αποτελέσματα δείχνουν ότι το Zanubrutinib και το Ibrutinib είναι

πολύ αποτελεσματικά στη θεραπεία του WM, αλλά η θεραπεία με Zanubrutinib συσχετίστηκε με μια τάση προς καλύτερη ποιότητα απόκρισης και λιγότερη τοξικότητα, ιδιαίτερα καρδιαγγειακή τοξικότητα.(C. S. Tam et al., 2020)

7.5 *Spebrutinib*

Το *Spebrutinib* (CC-292, παλαιότερα γνωστό ως AVL-292) είναι ένας άλλος αναστολέας BTK δεύτερης γενιάς που σχηματίζει έναν μη αναστρέψιμο ομοιοπολικό δεσμό με Cys-481 σε BTK και αναστέλλει ισχυρά το BTK σε βιοχημικό προσδιορισμό (IC₅₀ = 0,5 nM). Σε μια μελέτη φάσης 1 (AVL-292-003) σε ασθενείς με R/R CLL/SLL, NHL και WM, αξιολογήθηκαν η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια σε διάφορα δοσολογικά σχήματα. Οι πιο συχνές αιματολογικές ΑΕ Βαθμού 3 ή 4 ήταν η ουδετεροπενία και η θρομβοπενία. Η αποτελεσματικότητα ήταν ότι το ORR σε ασθενείς με CLL/SLL ήταν 60% σε όλα τα δοσολογικά σχήματα χωρίς περίπτωση των CR και το 63% εκείνων που έλαβαν δοσολογία δύο φορές την ημέρα ανταποκρίθηκαν, συμπεριλαμβανομένου ενός PR 50% και ενός PR-L 13%. Αν και η χορήγηση του *Spebrutinib* πέτυχε υψηλή πληρότητα BTK, έδειξε κατώτερη κλινική αποτελεσματικότητα από άλλους αναστολείς της BTK. Οι λόγοι για την υπο-βέλτιστη αποτελεσματικότητα δεν είναι απολύτως σαφείς, αλλά οι εξαιρετικά μεταβλητές PK και PD φαίνεται να περιορίζουν τη συνεπή προσέγγιση του *Spebrutinib* στον *in vivo* στόχο της (Brown et al., 2016).

7.6 *M7583*

Το *M7583* είναι ένας άλλος μη αναστρέψιμος αναστολέας δεύτερης γενιάς που συνδέεται ομοιοπολικά με το BTK και έχει IC₅₀ 1,48 nM για το BTK. Η ειδικότητα της κινάσης δοκιμάστηκε έναντι 270 κινασών και αποκάλυψε ότι στοχεύει σε περιορισμένο αριθμό κινασών εκτός από την BTK (Bender et al., 2016). Το *M7583* έχει διερευνηθεί σε μια δοκιμή φάσης I/II (NCT02825836) σε ασθενείς με ανθεκτικές κακοήθειες B κυττάρων. Συνολικά, 25 ασθενείς εξετάστηκαν για συμπερίληψη στο πρώτο μέρος, από τις 20 Μαΐου 2018 18 είχαν λάβει θεραπεία με *M7583* σε ομάδες δόσεων 5 (80/160 mg, n = 3; 300 mg QD, n = 3; 600 mg QD, n = 5; 300 mg BID, n = 3; 900 mg QD, n = 4). Η θεραπεία συνεχίζεται σε 11 ασθενείς. Οι ασθενείς ήταν κυρίως άνδρες (72%, n = 13), ηλικίας 43-80 ετών (διάμεσος 63 ετών) και είχαν διάγνωση MCL (n = 8), WM (n = 4), DLBCL (n = 3), οριακό λέμφωμα ζώνης (n = 2) ή μικρό λεμφοκύτταρο λέμφωμα (n = 1). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίστηκαν στη θεραπεία (TEAE) εμφανίστηκαν στο 89% (n = 16/18) των ασθενών. Η πιο κοινή TEAE ήταν διάρροια (n = 6/18, 33%). Δεν αναφέρθηκαν περιοριστικές δόσεις τοξικότητας. Οι TEAE βαθμού ≥3 εμφανίστηκαν σε 10 ασθενείς (56%), τα συμβάντα σε 3 (17%) θεωρήθηκαν σχετικά με τη θεραπεία. Έξι ασθενείς (33%) είχαν σοβαρά TEAE και 2 ασθενείς (11%) είχαν σοβαρά TEAE που

σχετίζονται με τη θεραπεία. Η μέγιστη ανεκτή δόση δεν επιτεύχθηκε. Οι ασθενείς έλαβαν M7583 για έως και 20 μήνες (διάμεσος 7,9 [εύρος 0,5-20] μήνες). Τα προκαταρκτικά δεδομένα της μελέτης δείχνουν ότι το ποσοστό αντικειμενικής απόκρισης ήταν 50% (9 από τα 18 άτομα). Παρατηρήθηκε έλεγχος ασθενειών σε 14 από τα 18 άτομα (ποσοστό ελέγχου νόσου 78%): 2 άτομα είχαν πλήρη ανταπόκριση (CR), 7 άτομα είχαν μερική απόκριση (PR), 1 άτομα είχαν μικρή ανταπόκριση (MR) και 4 άτομα είχαν σταθερή ασθένεια (SD). Οι ανταποκρίσεις παρατηρήθηκαν σε όλες τις δόσεις: 80/160 mg QD, 1 PR, 2 SD. 300 mg QD, 2 PR, 1 MR; 600 mg QD, 1 CR, 2 PR; 300 mg BID, 2 PR, 1 SD; 900 mg QD, 1 CR, 1 SD. Και οι δύο δόσεις 300 mg BID και 900 mg QD πληρούσαν τα κριτήρια για τη βέλτιστη βιολογική δόση, επομένως, αυτές οι δόσεις αντιπροσωπεύουν πιθανές συνιστώμενες δόσεις φάσης 2 για την υποστήριξη της περαιτέρω ανάπτυξης (Jurczak et al., 2018).

8. Μη ομοιοπολικοί αναστολείς BTK

Οι αναστολείς BTK που περιγράφονται παραπάνω σχηματίζουν έναν ομοιοπολικό δεσμό με την Cys-481 σε BTK και καθιστούν το ένζυμο ανενεργό, εμποδίζοντας έτσι την μεταγωγή σήματος BCR. Το Cys-481 είναι το πιο μεταλλαγμένο κατάλοιπο της BTK σε περιπτώσεις επίκτητης αντίστασης στο Ibrutinib και η μετάλλαξη BTK C481S διακόπτει την ομοιοπολική αλληλεπίδραση του Ibrutinib, με αποτέλεσμα την αντίσταση στο Ibrutinib από τους ασθενείς. Οι μη ομοιοπολικοί αναστολείς της BTK είναι σχεδιασμένοι να μην απαιτούν αλληλεπίδραση με την τοποθεσία Cys-481 στη BTK, δέσμευση σε διαφορετική κατεύθυνση σε σύγκριση με τους ομοιοπολικούς αναστολείς, που τώρα αναπτύσσονται. Αναμένεται να έχουν ανασταλτική δράση έναντι τόσο του φυσιολογικού τύπου όσο και της C481S μεταλλαγμένης BTK και να ξεπεράσουν την αντίσταση στους ομοιοπολικούς αναστολείς όπως το Ibrutinib (Johnson et al., 2016). Οι μη ομοιοπολικοί αναστολείς της BTK βρίσκονται σε πρώιμο στάδιο ανάπτυξης αυτή την στιγμή.

8.1 CB1763

Το **CB1763** είναι ένας νέος μη ομοιοπολικός αναστολέας της BTK που είναι ικανός να αναστέλλει ισχυρά την μεταλλαγμένη C481S BTK σε προκλινικά μοντέλα. Αποδείχθηκε ότι έχει ανασταλτική δραστηριότητα τόσο για φυσιολογικού τύπου όσο και για C481S-μεταλλαγμένες BTKs με ανασταλτική ισχύ υπονανομοριακού ενζύμου με αναστρέψιμο τρόπο με IC50s 0,85 nM και 0,99 nM για φυσιολογικού τύπου και μεταλλαγμένο, αντίστοιχα, υποδηλώνοντας ότι το CB1763 έχει την δυνατότητα

θεραπείας ασθενών με ανθεκτικότητα στο Ibrutinib (Asami, Kawahata, Kashimoto, & Sawa, 2018).

8.2 GNE-431

Το **GNE-431** είναι ένας άλλος νέος μη ομοιοπολικός αναστολέας BTK με IC₅₀ 3,2 nM και 2,5 nM για φυσιολογικού τύπου και C481S-μεταλλαγμένη BTK, όπως επίσης επιλεκτικότητα για την BTK από οποιονδήποτε από τους ομοιοπολικούς ή μη ομοιοπολικούς αναστολείς (Johnson et al., 2016).

8.3 LOXO-305

Το **LOXO-305** παρουσίασε ισχυρή ανασταλτική ισχύ για BTK έναντι φυσιολογικού τύπου και μεταλλαγμένης C481S (IC₅₀ 1 nM) και έδειξε περισσότερη επιλεκτικότητα έως και μεγαλύτερη από 100 φορές έναντι 98% περισσότερων από 350 κινάσων που δοκιμάστηκαν in vitro με ελάχιστη αναστολή στόχων εκτός της κινάσης (Brandhuber et al., 2018).

8.4 Vecabrutinib (SNS-062)

Το **Vecabrutinib (SNS-062)** είναι ένας ισχυρός, αναστρέψιμος, μη ομοιοπολικός αναστολέας της τυροσινικής κινάσης του Bruton (BTK). Αυτός ο στόχος μεσολαβεί στη σηματοδότηση του υποδοχέα B-κυττάρων (BCR) και είναι κρίσιμος για την προσκόλληση, μετανάστευση, πολλαπλασιασμό και επιβίωση φυσιολογικών και κακοήθων λεμφοειδών κυττάρων B-γενεαλογίας. Η BTK έχει επικυρωθεί καλά ως στόχος για τη θεραπεία κακοηθειών B-κυττάρων, με έναν αναστολέα BTK εγκεκριμένο για υποτροπιάζον/ανθεκτικό λέμφωμα κυττάρων μανδύα, υποτροπιάζουσα/ανθεκτική χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία ή CLL, CLL με del 17p και μακροσφαιριναιμία του Waldenström μεταξύ άλλων ενδείξεων. Το SNS-062 δεν αλληλεπιδρά με το υπόλειμμα κυστεΐνης C481, εντός της περιοχής της κινάσης που απαιτείται από άλλους εγκεκριμένους και αναδυόμενους ομοιοπολικούς αναστολείς BTK. Επειδή το SNS-062 είναι ένας εκλεκτικός, μη ομοιοπολικός αναστολέας με ένα ευνοϊκό φαρμακοκινητικό προφίλ, μπορεί να παρέχει διαφοροποιημένες ευκαιρίες για θεραπεία κακοηθειών B-κυττάρων και άλλων καρκίνων (“Sunesis Pharmaceuticals - SNS-062: A BTK Inhibitor,” n.d.).

9. Αποτελέσματα και Συζήτηση

Η BTK είναι ένα βασικό συστατικό της οδού σηματοδότησης BCR που είναι κρίσιμο για τον πολλαπλασιασμό και την επιβίωση καρκινικών κυττάρων σε πολλές αιματολογικές κακοήθειες, συγκεκριμένα B-λεμφοκυττάρων. Η στόχευση της BTK άλλαξε το τοπίο της θεραπείας για τις κακοήθειες των B-λεμφοκυττάρων (Seiler & Dreyling, 2017). Η εισαγωγή του αναστολέα BTK πρώτης κατηγορίας Ibrutinib στην κλινική πρακτική έδωσε αποτελέσματα για ασθενείς με CLL / SLL, MCL και WM και η εφαρμογή του σε ασθενείς με άλλες κακοήθειες B-λεμφοκυττάρων είναι υπό διερεύνηση. Μεταξύ κακοηθειών B-κυττάρων, το Ibrutinib ήταν πιο αποτελεσματικό σε CLL, MCL και WM που είναι γνωστό ότι είναι ιδιαίτερα ευαίσθητα στην αναστολή BCR από άλλες διαταραχές B-λεμφοκυττάρων (Jerkeman et al., 2017).

Κυρίως, οι αναστολείς BTK δεύτερης γενιάς ήταν καλά ανεκτοί με μειωμένη συχνότητα σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών και πολύ δραστικοί σε κακοήθειες B-λεμφοκυττάρων, όπως MCL, CLL και WM, παρόλο που ορισμένα από τα δεδομένα τους ήταν προκαταρκτικά και αναμένεται να ολοκληρωθούν. Στην πραγματικότητα, η σύγκριση μεταξύ των κλινικών αποκρίσεων και της ασφάλειας αυτών των φαρμάκων πρέπει να βασίζεται στις εκτιμήσεις των βασικών κλινικών χαρακτηριστικών των ασθενών που συμμετείχαν σε κλινικές δοκιμές, συμπεριλαμβανομένης της ηλικίας, του αριθμού προηγούμενων θεραπειών, της κατάστασης απόδοσης, των σταδίων της νόσου ή άλλων παραγόντων κινδύνου. Τα μη ταυτόσημα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών από διαφορετικές κλινικές δοκιμές μπορούν να επηρεάσουν τα κλινικά αποτελέσματά τους, και επομένως απαιτείται μια κλινική δοκιμή head-to-head για άμεση σύγκριση μεταξύ διαφορετικών φαρμάκων. Πλέον υπάρχουν δύο αναστολείς της BTK, το Ibrutinib και το Acalabrutinib, εγκεκριμένοι για το MCL, αλλά ακόμα δεν έχει διερευνηθεί σύγκριση μεταξύ του Ibrutinib και του Acalabrutinib σε ανθρώπινο πληθυσμό. Οι αναστολείς της BTK δεύτερης γενιάς ήταν σημαντικά αποτελεσματικοί στη CLL. Η απόκριση του Ibrutinib στη βασική μελέτη για τη CLL ήταν ανεξάρτητη από τα χαρακτηριστικά του ασθενούς που υπήρχαν πριν από τη θεραπεία, συμπεριλαμβανομένων των προχωρημένων σταδίων της νόσου (65%), του αριθμού των προηγούμενων μελετών (περίπου 4) και παραγόντων κινδύνου, όπως del χρωμοσωμάτων 17p (33%) (John C. Byrd et al., 2013b).

Το Acalabrutinib έδειξε βελτιωμένη ανταπόκριση από αυτή του Ibrutinib σε ασθενείς με CLL με χαρακτηριστικά όπως νόσο προχωρημένου σταδίου (67%), ο αριθμός των προηγούμενων θεραπειών (περίπου 3) και del 17p (31%) ανταποκρίθηκε σε όλους τους ασθενείς με del 17p (John C. Byrd et al., 2016). Τα ίδια αποτελέσματα αναφέρθηκαν με το Tirabrutinib και το Zanubrutinib. Αναμένονται αποτελέσματα από μια τρέχουσα head-to-head σύγκριση του Ibrutinib έναντι του Acalabrutinib σε ασθενείς με CLL υψηλού κινδύνου (NCT02477696).

Το Zanubrutinib έδειξε υψηλότερο VGPR σε ασθενείς με WM και ήταν πιο ενεργό σε ασθενείς με νόσο MYD88WT σε σύγκριση με το Ibrutinib. Μια head-to-head κλινική μελέτη φάσης 3 που συγκρίνει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του

Zanubrutinib και του Ibrutinib σε ασθενείς με WM θα επιβεβαιώσει την επίδρασή τους στην κατάσταση μετάλλαξης MYD88 και CXCR4 (NCT03053440) (C. S. Tam et al., 2018).

Το κατά πόσον τα φάρμακα δεύτερης γενιάς θα παρέχουν περισσότερες επιλογές για τη θεραπεία των αιματολογικών κακοηθειών, καθώς και την ανωτερότητα σε έναν ορισμένο τύπο ασθενειών B-λεμφοκυττάρων, αναμένεται να φανεί στο μέλλον.

Όσον αφορά την τρέχουσα και μελλοντική ανάπτυξη των αναστολέων της BTK, το Ibrutinib θα πρέπει να αντιμετωπίσει τους κλινικούς περιορισμούς του μέσω της διερεύνησης διαφόρων συνδυαστικών θεραπειών στις προκλινικές και κλινικές συνθήκες επειδή παρόλο που απέδειξε την αποτελεσματικότητά του στις κακοήθειες B-λεμφοκυττάρων ως μεμονωμένος παράγοντας, ταυτόχρονα αναδύθηκε ανθεκτικότητα και δραστηριότητα εκτός στόχου. Οι νέες στρατηγικές συνδυασμού θα είναι επίσης σημαντικές για τους αναστολείς δεύτερης γενιάς με πιο ισχυρά και επιλεκτικά προφίλ που διατηρούν την αντικαρκινική δραστηριότητα του Ibrutinib, αποφεύγοντας παράλληλα τις εκτός στόχου παρενέργειές του. Λόγω αυτών των ιδιοτήτων, διερευνώνται συνδυαστικές θεραπείες φαρμάκων δεύτερης γενιάς με αντισώματα αντι-CD20 ή άλλους αναστολείς της οδού BCR σε πολλαπλές κακοήθειες B-λεμφοκυττάρων. Τέλος, η διαδικασία ανάπτυξης των μη ομοιοπολικών αναστολέων BTK πρέπει να παρακολουθείται εάν πρόκειται να είναι το φάρμακο επόμενης γενιάς για την υπερνίκηση της επίκτητης αντίστασης σε ομοιοπολικούς αναστολείς της BTK.

10. Συμπεράσματα

Την τελευταία δεκαετία υπήρξε τεράστια προσπάθεια για την παροχή καλύτερων θεραπευτικών στρατηγικών διαχείρισης ασθενών με αιματολογικές κακοήθειες. Αυτές οι προσπάθειες κυμαίνονται από βιολογικές έως κλινικές προσεγγίσεις και είχαν ως αποτέλεσμα την ταχεία ανάπτυξη νέων προσεγγίσεων. Οι αναστολείς της BTK είναι πολλά υποσχόμενοι νέοι παράγοντες που έχουν υψηλή αποτελεσματικότητα σε κακοήθειες B-κυττάρων. Παρόλο που τα ORRs του Ibrutinib, Acalabrutinib και Zanubrutinib εμφάνισαν διαφορετικά ποσοστά, είναι δύσκολο να τα συγκρίνουμε άμεσα επειδή το βασικό χαρακτηριστικό των πληθυσμών και ο σχεδιασμός των κλινικών δοκιμών μπορεί να διαφέρουν. Επιπλέον, τα μακροπρόθεσμα δεδομένα παρακολούθησης είναι περιορισμένα για το Zanubrutinib, και δεν έχει εγκριθεί ακόμη για καμία ένδειξη από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων. Ωστόσο αρκετές τυχαioποιημένες μελέτες head-to-head βρίσκονται σε εξέλιξη για να προσδιοριστεί ποιος αναστολέας BTK είναι το καλύτερο φάρμακο στην κατηγορία. Παρόλο που οι αναστολείς της BTK έχουν εγκριθεί από το FDA, απαιτούνται πολλές προσπάθειες ακόμα: Η συνεχής θεραπεία με βάση την αναστολή

της BTK μπορεί μακροπρόθεσμα να ξεπεραστεί ως επιλογή με αποτέλεσμα περισσότερες ομάδες μελέτης παγκοσμίως να επικεντρώνονται σε στρατηγικές θεραπείας περιορισμένου χρόνου ως στρατηγικές συνδυασμού, όπως ο συνδυασμός με τον αναστολέα Bcl-2 Venetoclax. Ωστόσο, οι στρατηγικές συνδυασμών θα πρέπει να καθορίζονται προσεκτικά και ορθολογικά, ειδικά για τον συνδυασμό περισσότερων από τριών φαρμάκων ταυτόχρονα. Είναι απαραίτητη η διεξαγωγή τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών head to head, οι οποίες συγκρίνουν άμεσα την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια διαφορετικών αναστολέων BTK σε συγκεκριμένους πληθυσμούς, ειδικά για τους ηλικιωμένους. Επιπλέον πρέπει να σημειωθεί η πιθανή συσσωρευτική και μακροπρόθεσμη τοξικότητα και πρέπει να επιλυθεί το ζήτημα της αντοχής στα φάρμακα. Τέλος, η εφεύρεση περισσότερων καινοτόμων παραγόντων με διαφορετικούς μηχανισμούς ή ο συνεργιστικός συνδυασμός αναστολέων της BTK με άλλη χημειοθεραπεία, αντισώματα, στοχευμένους παράγοντες ή ανοσοθεραπεία μπορεί να ανοίξει το δρόμο για την θεραπεία των αιματολογικών κακοηθειών.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- A Predictive Model for Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma. (1993). *New England Journal of Medicine*, 329(14), 987–994.
<https://doi.org/10.1056/NEJM199309303291402>
- Aalipour, A., & Advani, R. H. (2013, November). Bruton tyrosine kinase inhibitors: A promising novel targeted treatment for B cell lymphomas. *British Journal of Haematology*, Vol. 163, pp. 436–443. <https://doi.org/10.1111/bjh.12573>
- Abeykoon, J. P., Paludo, J., King, R. L., Ansell, S. M., Gertz, M. A., LaPlant, B. R., ... Kapoor, P. (2018). MYD88 mutation status does not impact overall survival in Waldenström macroglobulinemia. *American Journal of Hematology*, 93(2), 187–194. <https://doi.org/10.1002/ajh.24955>
- Advani, R. H., Buggy, J. J., Sharman, J. P., Smith, S. M., Boyd, T. E., Grant, B., ... Fowler, N. H. (2013). Bruton tyrosine kinase inhibitor ibrutinib (PCI-32765) has significant activity in patients with relapsed/refractory B-cell malignancies. *Journal of Clinical Oncology*, 31(1), 88–94.
<https://doi.org/10.1200/JCO.2012.42.7906>
- Ailawadhi, S., Kardosh, A., Yang, D., Cozen, W., Patel, G., Alamgir, M. A., & Chanan-Khan, A. A. (2014). Outcome disparities among ethnic subgroups of waldenström's macroglobulinemia: A population-based study. *Oncology (Switzerland)*, 86(5–6), 253–262. <https://doi.org/10.1159/000360992>
- Akinleye, A., Chen, Y., Mukhi, N., Song, Y., & Liu, D. (2013). Ibrutinib and novel BTK inhibitors in clinical development. *Journal of Hematology and Oncology*, 6(1), 1. <https://doi.org/10.1186/1756-8722-6-59>
- An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPI): a meta-analysis of individual patient data. (2016). *The Lancet Oncology*, 17(6), 779–790. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30029-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30029-8)
- Asami, T., Kawahata, W., Kashimoto, S., & Sawa, M. (2018). Abstract B152: CB1763, a highly selective, novel non-covalent BTK inhibitor, targeting ibrutinib-resistant BTK C481S mutant. *Molecular Cancer Therapeutics*, 17(1 Supplement), B152–B152. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.targ-17-b152>
- ASH 2017 | BGB-3111 BTK inhibitor use in patients with indolent and aggressive NHL. (n.d.). Retrieved August 31, 2020, from <https://lymphomahub.com/medical-information/ash-2017-or-bgb-3111-btk-inhibitor-use-in-patients-with-indolent-and-aggressive-nhl>
- Baehring, J. M., Hochberg, E. P., Raje, N., Ulrickson, M., & Hochberg, F. H. (2008, September 23). Neurological manifestations of Waldenström macroglobulinemia. *Nature Clinical Practice Neurology*, Vol. 4, pp. 547–556.
<https://doi.org/10.1038/ncpneuro0917>
- Barf, T., Covey, T., Izumi, R., Van De Kar, B., Gulrajani, M., Van Lith, B., ... Kaptein, A. (2017). Acalabrutinib (ACP-196): A covalent Bruton tyrosine kinase inhibitor with a differentiated selectivity and in vivo potency profile. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 363(2), 240–252.
<https://doi.org/10.1124/jpet.117.242909>
- Bartlett, N. L., Costello, B. A., LaPlant, B. R., Ansell, S. M., Kuruvilla, J. G., Reeder, C. B., ... Fehniger, T. A. (2018). Single-agent ibrutinib in relapsed or refractory follicular lymphoma: A phase 2 consortium trial. *Blood*, 131(2), 182–190.
<https://doi.org/10.1182/blood-2017-09-804641>
- Bender, A. T., Pereira, A., Fu, K., Samy, E., Wu, Y., Liu-Bujalski, L., ... Grenningloh, R. (2016). Btk inhibition treats TLR7/IFN driven murine lupus.

- Clinical Immunology*, 164, 65–77. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2016.01.012>
- Bennett, M. H., Farrer-Brown, G., Henry, K., Jelliffe, A. M., Gerard-Marchant, R., Hamlin, I., ... Van Unnik, J. A. M. (1974, August 17). CLASSIFICATION OF NON-HODGKIN'S LYMPHOMAS. *The Lancet*, Vol. 304, pp. 405–408. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(74\)91786-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(74)91786-3)
- Berard, C. W., & Dorfman, R. F. (1974). Histopathology of malignant lymphomas. *Clinics in Haematology*, 3(1), 39–76. [https://doi.org/10.1016/S0308-2261\(74\)80005-6](https://doi.org/10.1016/S0308-2261(74)80005-6)
- Berentsen, S. (2009). Cold agglutinin-mediated autoimmune hemolytic anemia in Waldenström's macroglobulinemia. *Clinical Lymphoma and Myeloma*, 9(1), 110–112. <https://doi.org/10.3816/CLM.2009.n.030>
- Berglöf, A., Hamasy, A., Meinke, S., Palma, M., Krstic, A., Månsson, R., ... Smith, C. I. E. (2015, September 1). Targets for Ibrutinib Beyond B Cell Malignancies. *Scandinavian Journal of Immunology*, Vol. 82, pp. 208–217. <https://doi.org/10.1111/sji.12333>
- Berglöf, Anna, Turunen, J. J., Gissberg, O., Bestas, B., Blomberg, K. E. M., & Smith, C. E. (2013). Agammaglobulinemia: Causative mutations and their implications for novel therapies. *Expert Review of Clinical Immunology*, Vol. 9, pp. 1205–1221. <https://doi.org/10.1586/1744666X.2013.850030>
- Bernard, M., Gressin, R., Lefrère, F., Drénou, B., Branger, B., Caulet-Maugendre, S., ... Lamy, T. (2001). Blastic variant of mantle cell lymphoma: A rare but highly aggressive subtype. *Leukemia*, 15(11), 1785–1791. <https://doi.org/10.1038/sj.leu.2402272>
- Bertoni, F., & Ponzoni, M. (2007). The cellular origin of mantle cell lymphoma. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*, Vol. 39, pp. 1747–1753. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2007.04.026>
- Bertoni, F., Rinaldi, A., Zucca, E., & Cavalli, F. (2006, March). Update on the molecular biology of mantle cell lymphoma. *Hematological Oncology*, Vol. 24, pp. 22–27. <https://doi.org/10.1002/hon.767>
- Binet, J. L., Auquier, A., Dighiero, G., Chastang, C., Piguët, H., Goasguen, J., ... Gremy, F. (1981). A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer*, 48(1), 198–206. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19810701\)48:1<198::AID-CNCR2820480131>3.0.CO;2-V](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19810701)48:1<198::AID-CNCR2820480131>3.0.CO;2-V)
- Björkholm, M., Johansson, E., Papamichael, D., Celsing, F., Matthews, J., Lister, T. A., & Rohatiner, A. Z. S. (2003). Patterns of clinical presentation, treatment, and outcome in patients with Waldenström's macroglobulinemia: A two-institution study. *Seminars in Oncology*, 30(2), 226–230. <https://doi.org/10.1053/sonc.2003.50054>
- Boddu, P., & Jain, N. (2018, April 1). Update on signal inhibitors in chronic lymphocytic leukemia. *Clinical Advances in Hematology and Oncology*, Vol. 16, pp. 279–288. Retrieved from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29742083/>
- Bose, P., Gandhi, V. V., & Keating, M. J. (2016). Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of ibrutinib for the treatment of chronic lymphocytic leukemia: rationale for lower doses. *Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology*, 12(11), 1381–1392. <https://doi.org/10.1080/17425255.2016.1239717>
- Böttcher, S., Hallek, M., Ritgen, M., & Kneba, M. (2013, April 1). The Role of Minimal Residual Disease Measurements in the Therapy for CLL. Is It Ready for Prime Time? *Hematology/Oncology Clinics of North America*, Vol. 27, pp. 267–

288. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2013.01.005>
- Böttcher, S., Ritgen, M., Fischer, K., Stilgenbauer, S., Busch, R. M., Fingerle-Rowson, G., ... Kneba, M. (2012). Minimal residual disease quantification is an independent predictor of progression-free and overall survival in chronic lymphocytic leukemia: A Multivariate analysis from the randomized GCLLSG CLL8 trial. *Journal of Clinical Oncology*, 30(9), 980–988. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.36.9348>
- Brandhuber, B., Gomez, E., Smith, S., Eary, T., Spencer, S., Rothenberg, S. M., & Andrews, S. (2018). LOXO-305, A Next Generation Reversible BTK Inhibitor, for Overcoming Acquired Resistance to Irreversible BTK Inhibitors. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*, 18, S216. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2018.07.081>
- Brown, J. R., Harb, W. A., Hill, B. T., Gabrilove, J., Sharman, J. P., Schreeder, M. T., ... Kipps, T. J. (2016, January 1). Phase I study of single-agent CC-292, a highly selective bruton's tyrosine kinase inhibitor, in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica*, Vol. 101, pp. e295–e298. <https://doi.org/10.3324/haematol.2015.140806>
- BRUTON, O. C. (1952). AGAMMAGLOBULINEMIA. *Pediatrics*, 9(6).
- Burger, J. A., Tedeschi, A., Barr, P. M., Robak, T., Owen, C., Ghia, P., ... Kipps, T. J. (2015). Ibrutinib as initial therapy for patients with chronic lymphocytic leukemia. *New England Journal of Medicine*, 373(25), 2425–2437. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1509388>
- Burger, Jan A, Ghia, P., Rosenwald, A., & Caligaris-Cappio, F. (2009, October 15). The microenvironment in mature B-cell malignancies: A target for new treatment strategies. *Blood*, Vol. 114, pp. 3367–3375. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-06-225326>
- Byrd, J. C., Brown, J. R., O'Brien, S., Barrientos, J. C., Kay, N. E., Reddy, N. M., ... Hillmen, P. (2014). Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *New England Journal of Medicine*, 371(3), 213–223. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1400376>
- Byrd, John C., Brown, J. R., O'Brien, S., Barrientos, J. C., Kay, N. E., Reddy, N. M., ... Hillmen, P. (2014). Ibrutinib versus Ofatumumab in Previously Treated Chronic Lymphoid Leukemia. *New England Journal of Medicine*, 371(3), 213–223. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1400376>
- Byrd, John C., Furman, R. R., Coutre, S. E., Flinn, I. W., Burger, J. A., Blum, K. A., ... O'Brien, S. (2013a). Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *New England Journal of Medicine*, 369(1), 32–42. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1215637>
- Byrd, John C., Furman, R. R., Coutre, S. E., Flinn, I. W., Burger, J. A., Blum, K. A., ... O'Brien, S. (2013b). Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *New England Journal of Medicine*, 369(1), 32–42. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1215637>
- Byrd, John C., Harrington, B., O'Brien, S., Jones, J. A., Schuh, A., Devereux, S., ... Furman, R. R. (2016). Acalabrutinib (ACP-196) in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *New England Journal of Medicine*, 374(4), 323–332. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1509981>
- Calin, G. A., Dumitru, C. D., Shimizu, M., Bichi, R., Zupo, S., Noch, E., ... Croce, C. M. (2002). Frequent deletions and down-regulation of micro-RNA genes miR15 and miR16 at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 99(24), 15524–

15529. <https://doi.org/10.1073/pnas.242606799>
- Cao, X. X., Meng, Q., Mao, Y. Y., Su, W., Zhen, J. F., Shen, K. N., ... Li, J. (2016). The clinical spectrum of IgM monoclonal gammopathy: A single center retrospective study of 377 patients. *Leukemia Research*, 46, 85–88. <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2016.05.002>
- Cao, X., Ye, Q., Orlowski, R. Z., Wang, X., Loghavi, S., Tu, M., ... Young, K. H. (2015). Waldenström macroglobulinemia with extramedullary involvement at initial diagnosis portends a poorer prognosis. *Journal of Hematology and Oncology*, 8(1), 74. <https://doi.org/10.1186/s13045-015-0172-y>
- Case, D. C. (1977). Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Journal of the Maine Medical Association*, 68(9), 219–234. <https://doi.org/10.1182/blood.V46.2.219.bloodjournal462219>
- Castillo, J. J., & Gertz, M. A. (2017, April 3). Secondary malignancies in patients with multiple myeloma, Waldenström macroglobulinemia and monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Leukemia and Lymphoma*, Vol. 58, pp. 773–780. <https://doi.org/10.1080/10428194.2016.1217527>
- Castillo, J. J., Olszewski, A. J., Cronin, A. M., Hunter, Z. R., & Treon, S. P. (2014). Survival trends in Waldenström macroglobulinemia: An analysis of the Surveillance, Epidemiology and End Results database. *Blood*, Vol. 123, pp. 3999–4000. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-05-574871>
- Castillo, J. J., Olszewski, A. J., Kanan, S., Meid, K., Hunter, Z. R., & Treon, S. P. (2015). Overall survival and competing risks of death in patients with Waldenström macroglobulinaemia: An analysis of the Surveillance, Epidemiology and End Results database. *British Journal of Haematology*, 169(1), 81–89. <https://doi.org/10.1111/bjh.13264>
- Castillo, J. J., Palomba, M. L., Advani, R., & Treon, S. P. (2016). Ibrutinib in Waldenström macroglobulinemia: latest evidence and clinical experience. *Therapeutic Advances in Hematology*, 7(4), 179–186. <https://doi.org/10.1177/2040620716654102>
- Chakraborty, R., Novak, A. J., Ansell, S. M., Muchtar, E., Kapoor, P., Hayman, S. R., ... Gertz, M. A. (2016, June 9). First report of MYD88L265P somatic mutation in IgM-associated light-chain amyloidosis. *Blood*, Vol. 127, pp. 2936–2938. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-02-702035>
- Chanan-Khan, A., Cramer, P., Demirkan, F., Fraser, G., Silva, R. S., Grosicki, S., ... Hallek, M. (2016a). Ibrutinib combined with bendamustine and rituximab compared with placebo, bendamustine, and rituximab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma (HELIOS): A randomised, double-blind, phase 3 study. *The Lancet Oncology*, 17(2), 200–211. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00465-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00465-9)
- Chanan-Khan, A., Cramer, P., Demirkan, F., Fraser, G., Silva, R. S., Grosicki, S., ... Hallek, M. (2016b). Ibrutinib combined with bendamustine and rituximab compared with placebo, bendamustine, and rituximab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma (HELIOS): A randomised, double-blind, phase 3 study. *The Lancet Oncology*, 17(2), 200–211. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00465-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00465-9)
- Chang, H., Qi, C., Trieu, Y., Jiang, A., Young, K., Chesney, A., ... Chen, C. (2009). Prognostic relevance of 6q deletion in Waldenström's macroglobulinemia: A multicenter study. *Clinical Lymphoma and Myeloma*, 9(1), 36–38. <https://doi.org/10.3816/CLM.2009.n.008>
- Chaudhry, H. M., Mauermann, M. L., & Rajkumar, S. V. (2017, May 1). Monoclonal

- Gammopathy–Associated Peripheral Neuropathy: Diagnosis and Management. *Mayo Clinic Proceedings*, Vol. 92, pp. 838–850.
<https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2017.02.003>
- Chemotherapeutic options in chronic lymphocytic leukemia: a meta-analysis of the randomized trials. CLL Trialists' Collaborative Group. (1999). *Journal of the National Cancer Institute*, 91(10), 861–868. Retrieved from
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10340906>
- Chiorazzi, N., Rai, K. R., & Ferrarini, M. (2005, February 24). Chronic lymphocytic leukemia. *New England Journal of Medicine*, Vol. 352, pp. 804–815.
<https://doi.org/10.1056/NEJMr041720>
- COHN, E. J. (1947). Chemical, physiological, immunological properties and clinical uses of blood derivatives. *Praxis*, 36(16), 280.
<https://doi.org/10.1007/BF02137457>
- Conley, M. E., Dobbs, A. K., Farmer, D. M., Kilic, S., Paris, K., Grigoriadou, S., ... Campana, D. (2009). Primary B Cell Immunodeficiencies: Comparisons and Contrasts. *Annual Review of Immunology*, 27(1), 199–227.
<https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.021908.132649>
- Cooper, M. D., Lawton, A. R., & Bockman, D. E. (1971). AGAMMAGLOBULINÆMIA WITH B LYMPHOCYTES SPECIFIC DEFECT OF PLASMA-CELL DIFFERENTIATION. *The Lancet*, 298(7728), 791–795.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(71\)92742-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(71)92742-5)
- Cortese, D., Sutton, L. A., Cahill, N., Smedby, K. E., Geisler, C., Gunnarsson, R., ... Rosenquist, R. (2014, November 12). On the way towards a “CLL prognostic index”: Focus on TP53, BIRC3, SF3B1, NOTCH1 and MYD88 in a population-based cohort. *Leukemia*, Vol. 28, pp. 710–713.
<https://doi.org/10.1038/leu.2013.333>
- Cramer, P., & Hallek, M. (2011, October 19). Prognostic factors in chronic lymphocytic leukemia-what do we need to know? *Nature Reviews Clinical Oncology*, Vol. 8, pp. 38–47. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2010.167>
- Dighiero, G., Maloum, K., Desablens, B., Cazin, B., Navarro, M., Leblay, R., ... Bichoffe, A. (1998). Chlorambucil in indolent chronic lymphocytic leukemia. *New England Journal of Medicine*, 338(21), 1506–1514.
<https://doi.org/10.1056/NEJM199805213382104>
- Dimopoulos, M. A., Tedeschi, A., Trotman, J., Garcia-Sanz, R., Macdonald, D., Leblond, V., ... Buske, C. (2018a). Phase 3 trial of Ibrutinib plus rituximab in Waldenstrom's macroglobulinemia. *New England Journal of Medicine*, 378(25), 2399–2410. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1802917>
- Dimopoulos, M. A., Tedeschi, A., Trotman, J., Garcia-Sanz, R., Macdonald, D., Leblond, V., ... Buske, C. (2018b). Phase 3 trial of Ibrutinib plus rituximab in Waldenstrom's macroglobulinemia. *New England Journal of Medicine*, 378(25), 2399–2410. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1802917>
- Dimopoulos, Meletios A., & Anagnostopoulos, A. (2005). Waldenström's macroglobulinemia. *Best Practice and Research: Clinical Haematology*, Vol. 18, pp. 747–765. <https://doi.org/10.1016/j.beha.2005.01.028>
- Dimopoulos, Meletios A., Kastritis, E., Owen, R. G., Kyle, R. A., Landgren, O., Morra, E., ... Treon, S. P. (2014, August 28). Treatment recommendations for patients with Waldenström macroglobulinemia (WM) and related disorders: IWWM-7 consensus. *Blood*, Vol. 124, pp. 1404–1411.
<https://doi.org/10.1182/blood-2014-03-565135>
- Dimopoulos, Meletios Athanasios, Kastritis, E., Delimpassi, S., Zomas, A., Kyrtsonis,

- M. C., & Zervas, K. (2008, September). The International Prognostic Scoring System for Waldenström's macroglobulinemia is applicable in patients treated with rituximab-based regimens. *Haematologica*, Vol. 93, pp. 1420–1422. <https://doi.org/10.3324/haematol.12846>
- Döhner, H., Stilgenbauer, S., James, M. R., Benner, A., Weilguni, T., Bentz, M., ... Lichter, P. (1997). 11q deletions identify a new subset of B-cell chronic lymphocytic leukemia characterized by extensive nodal involvement and inferior prognosis. *Blood*, 89(7), 2516–2522. <https://doi.org/10.1182/blood.v89.7.2516>
- Dreger, P., Döhner, H., Ritgen, M., Böttcher, S., Busch, R., Dietrich, S., ... Stilgenbauer, S. (2010). Allogeneic stem cell transplantation provides durable disease control in poor-risk chronic lymphocytic leukemia: Long-term clinical and MRD results of the German CLL Study Group CLL3X trial. *Blood*, 116(14), 2438–2447. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-03-275420>
- Dreyling, M., Jurczak, W., Jerkeman, M., Silva, R. S., Rusconi, C., Trneny, M., ... Rule, S. (2016). Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: An international, randomised, open-label, phase 3 study. *The Lancet*, 387(10020), 770–778. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00667-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00667-4)
- Fernández, V., Salamero, O., Espinet, B., Solé, F., Royo, C., Navarro, A., ... Campo, E. (2010). Genomic and gene expression profiling defines indolent forms of mantle cell lymphoma. *Cancer Research*, 70(4), 1408–1418. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-09-3419>
- Ferrer, A., Bosch, F., Villamor, N., Rozman, M., Graus, F., Gutiérrez, G., ... Montserrat, E. (2008). Central nervous system involvement in mantle cell lymphoma. *Annals of Oncology : Official Journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*, 19(1), 135–141. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdm447>
- Ferrer, Ana, Salaverria, I., Bosch, F., Villamor, N., Rozman, M., Beà, S., ... Montserrat, E. (2007). Leukemic involvement is a common feature in mantle cell lymphoma. *Cancer*, 109(12), 2473–2480. <https://doi.org/10.1002/cncr.22715>
- Fiorcari, S., Maffei, R., Audrito, V., Martinelli, S., Hacken, E., Zucchini, P., ... Marasca, R. (2016). Ibrutinib modifies the function of monocyte/macrophage population in chronic lymphocytic leukemia. *Oncotarget*, 7(40), 65968–65981. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.11782>
- Gale RP, R. K., & KR, R. (1987). A critical analysis of staging in CLL. In: Chronic Lymphocytic Leukemia: Recent Progress and future Direction. New York, NY: Liss, 253–264.
- Galletti, G., Caligaris-Cappio, F., & Bertilaccio, M. T. S. (2016). B cells and macrophages pursue a common path toward the development and progression of chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*, Vol. 30, pp. 2293–2301. <https://doi.org/10.1038/leu.2016.261>
- Gavriatopoulou, M., Fotiou, D., Ntanasis-Stathopoulos, I., & Dimopoulos, M. A. (2020). The current role of BTK inhibitors in the treatment of Waldenström's Macroglobulinemia. *Expert Review of Anticancer Therapy*. <https://doi.org/10.1080/14737140.2020.1791705>
- Geisler, C. H., Kolstad, A., Laurell, A., Rätty, R., Jerkeman, M., Eriksson, M., ... Elonen, E. (2010). The Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index (MIPI) is superior to the International Prognostic Index (IPI) in predicting survival following intensive first-line immunochemotherapy and autologous stem cell transplantation (ASCT). *Blood*, 115(8), 1530–1533.

- <https://doi.org/10.1182/blood-2009-08-236570>
- Gertz, M. A., Abonour, R., Heffner, L. T., Greipp, P. R., Uno, H., & Rajkumar, S. V. (2009). Clinical value of minor responses after 4 doses of rituximab in Waldenström macroglobulinaemia: A follow-up of the Eastern Cooperative Oncology Group E3A98 trial. *British Journal of Haematology*, 147(5), 677–680. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2009.07892.x>
- Ghielmini, M., & Zucca, E. (2009, August 20). How I treat mantle cell lymphoma. *Blood*, Vol. 114, pp. 1469–1476. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-02-179739>
- Ghobrial, I. M., Fonseca, R., Gertz, M. A., Plevak, M. F., Larson, D. R., Therneau, T. M., ... Kyle, R. A. (2006). Prognostic model for disease-specific and overall mortality in newly diagnosed symptomatic patients with Waldenström macroglobulinaemia. *British Journal of Haematology*, 133(2), 158–164. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2006.06003.x>
- Ghobrial, I. M., Uslan, D. Z., Call, T. G., Witzig, T. E., & Gertz, M. A. (2004). Initial increase in the cryoglobulin level after rituximab therapy for type II cryoglobulinemia secondary to Waldenström macroglobulinemia does not indicate failure of response. *American Journal of Hematology*, 77(4), 329–330. <https://doi.org/10.1002/ajh.20207>
- Gill, S., Wolf, M., Prince, H. M., Januszewicz, H., Ritchie, D., Hicks, R. J., & Seymour, J. F. (2008). [18F]Fluorodeoxyglucose positron emission tomography scanning for staging, response assessment, and disease surveillance in patients with mantle cell lymphoma. *Clinical Lymphoma and Myeloma*, 8(3), 159–165. <https://doi.org/10.3816/CLM.2008.n.019>
- Ginaldi, L., De Martinis, M., Matutes, E., Farahat, N., Morilla, R., & Catovsky, D. (1998). Levels of expression of CD19 and CD20 in chronic B cell leukaemias. *Journal of Clinical Pathology*, 51(5), 364–369. <https://doi.org/10.1136/jcp.51.5.364>
- Gross, S., Rahal, R., Stransky, N., Lengauer, C., & Hoeflich, K. P. (2015, May 1). Targeting cancer with kinase inhibitors. *Journal of Clinical Investigation*, Vol. 125, pp. 1780–1789. <https://doi.org/10.1172/JCI76094>
- Gruson, B., Ghomari, K., Beaumont, M., Garidi, R., Just, A., Merle, P., ... Royer, B. (2011, September 1). Long-term response to rituximab and fludarabine combination in IgM anti-myelin-associated glycoprotein neuropathy. *Journal of the Peripheral Nervous System*, Vol. 16, pp. 180–185. <https://doi.org/10.1111/j.1529-8027.2011.00343.x>
- Hallek, M., Fischer, K., Fingerle-Rowson, G., Fink, A. M., Busch, R., Mayer, J., ... Stilgenbauer, S. (2010). Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: A randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*, 376(9747), 1164–1174. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61381-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61381-5)
- Hallek, Michael. (2013, November 28). Signaling the end of chronic lymphocytic leukemia: New frontline treatment strategies. *Blood*, Vol. 122, pp. 3723–3734. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-05-498287>
- Hallek, Michael, Cheson, B. D., Catovsky, D., Caligaris-Cappio, F., Dighiero, G., Döhner, H., ... Kipps, T. J. (2008). Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: A report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood*, Vol. 111, pp. 5446–5456. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-06-093906>
- Hallek, Michael, Cheson, B. D., Catovsky, D., Caligaris-Cappio, F., Dighiero, G.,

- Döhner, H., ... Kipps, T. J. (2018). iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood*, 131(25), 2745–2760. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-09-806398>
- Hammarstrom, L., Gardulf, A., Edvard Smith, C. I., & Gardulf, A. (1991). Home treatment of hypogammaglobulinaemia with subcutaneous gammaglobulin by rapid infusion. *The Lancet*, 338(8760), 162–166. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(91\)90147-H](https://doi.org/10.1016/0140-6736(91)90147-H)
- Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2011, March 4). Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell*, Vol. 144, pp. 646–674. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>
- Harris, N. L., Jaffe, E. S., Stein, H., Banks, P. M., Chan, J. K. C., Cleary, M. L., ... Warnke, R. A. (1994, September 1). A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: A proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood*, Vol. 84, pp. 1361–1392. [https://doi.org/10.1016/s0968-6053\(00\)80051-4](https://doi.org/10.1016/s0968-6053(00)80051-4)
- Hartmann, E., Fernández, V., Moreno, V., Valls, J., Hernández, L., Bosch, F., ... Campo, E. (2008). Five-gene model to predict survival in mantle-cell lymphoma using frozen or formalin-fixed, paraffin-embedded tissue. *Journal of Clinical Oncology*, 26(30), 4966–4972. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.12.0410>
- Hendriks, R. W., Yuvaraj, S., & Kil, L. P. (2014). Targeting Bruton's tyrosine kinase in B cell malignancies. *Nature Reviews Cancer*, Vol. 14, pp. 219–232. <https://doi.org/10.1038/nrc3702>
- Herman, S. E. M., Mustafa, R. Z., Jones, J., Wong, D. H., Farooqui, M., & Wiestner, A. (2015). Treatment with ibrutinib inhibits BTK- and VLA-4-dependent adhesion of chronic lymphocytic leukemia cells in vivo. *Clinical Cancer Research*, 21(20), 4642–4651. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-0781>
- Hillmen, P. (2011). Using the biology of chronic lymphocytic leukemia to choose treatment. *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology. American Society of Hematology. Education Program*, Vol. 2011, pp. 104–109. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2011.1.104>
- Honigberg, L. A., Smith, A. M., Sirisawad, M., Verner, E., Loury, D., Chang, B., ... Buggy, J. J. (2010). The Bruton tyrosine kinase inhibitor PCI-32765 blocks B-cell activation and is efficacious in models of autoimmune disease and B-cell malignancy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107(29), 13075–13080. <https://doi.org/10.1073/pnas.1004594107>
- Hoster, E., Dreyling, M., Klapper, W., Gisselbrecht, C., Van Hoof, A., Kluin-Nelemans, H. C., ... Unterhalt, M. (2008). A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood*, 111(2), 558–565. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-06-095331>
- Jackson, S. P., & Bartek, J. (2009, October 22). The DNA-damage response in human biology and disease. *Nature*, Vol. 461, pp. 1071–1078. <https://doi.org/10.1038/nature08467>
- Jares, P., Colomer, D., & Campo, E. (2007, October). Genetic and molecular pathogenesis of mantle cell lymphoma: Perspectives for new targeted therapeutics. *Nature Reviews Cancer*, Vol. 7, pp. 750–762. <https://doi.org/10.1038/nrc2230>
- Jares, P., Colomer, D., & Campo, E. (2012, October 1). Molecular pathogenesis of mantle cell lymphoma. *Journal of Clinical Investigation*, Vol. 122, pp. 3416–3423. <https://doi.org/10.1172/JCI61272>

- Jemal, A., Siegel, R., Ward, E., Murray, T., Xu, J., & Thun, M. J. (2007). Cancer Statistics, 2007. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 57(1), 43–66. <https://doi.org/10.3322/canjclin.57.1.43>
- Jerkeman, M., Hallek, M., Dreyling, M., Thieblemont, C., Kimby, E., & Staudt, L. (2017). Targeting of B-cell receptor signalling in B-cell malignancies. *Journal of Internal Medicine*, 282(5), 415–428. <https://doi.org/10.1111/joim.12600>
- Jeyakumar, D., & O'Brien, S. (2016, November 15). The Next Generation of Targeted Molecules for the Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia. *Oncology (Williston Park, N.Y.)*, Vol. 30, pp. 1008–1015. Retrieved from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27854102/>
- Johnson, A. R., Kohli, P. B., Katewa, A., Gogol, E., Belmont, L. D., Choy, R., ... Young, W. B. (2016). Battling Btk Mutants with Noncovalent Inhibitors That Overcome Cys481 and Thr474 Mutations. *ACS Chemical Biology*, 11(10), 2897–2907. <https://doi.org/10.1021/acscchembio.6b00480>
- Jolles, S., Orange, J. S., Gardulf, A., Stein, M. R., Shapiro, R., Borte, M., & Berger, M. (2015, February 1). Current treatment options with immunoglobulin G for the individualization of care in patients with primary immunodeficiency disease. *Clinical and Experimental Immunology*, Vol. 179, pp. 146–160. <https://doi.org/10.1111/cei.12485>
- Jurczak, W., Rule, S., Townsend, W., Tucker, D., Sarholz, B., Scheele, J., ... Zinzani, P. L. (2018). A Phase I/II, First in Human Trial of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor M7583 in Patients with B-Cell Malignancies. *Blood*, 132(Supplement 1), 4161–4161. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-99-112808>
- Kastritis, E., Kyrtonis, M. C., Hadjiharissi, E., Symeonidis, A., Michalis, E., Repoussis, P., ... Dimopoulos, M. A. (2010). Validation of the International Prognostic Scoring System (IPSS) for Waldenstrom's Macroglobulinemia (WM) and the importance of serum lactate dehydrogenase (LDH). *Leukemia Research*, 34(10), 1340–1343. <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2010.04.005>
- Kastritis, E., Kyrtonis, M. C., Morel, P., Gavriatopoulou, M., Hatjiharissi, E., Symeonidis, A. S., ... Dimopoulos, M. A. (2015, October 31). Competing risk survival analysis in patients with symptomatic waldenström macroglobulinemia: The impact of disease unrelated mortality and of rituximab-based primary therapy. *Haematologica*, Vol. 100, pp. e448–e449. <https://doi.org/10.3324/haematol.2015.124149>
- Kastritis, E., Zervas, K., Repoussis, P., Michali, E., Katodrytou, E., Zomas, A., ... Myeloma, G. (2009). Prognostication in young and old patients with Waldenström's macroglobulinemia: Importance of the international prognostic scoring system and of serum lactate dehydrogenase. *Clinical Lymphoma and Myeloma*, 9(1), 50–52. <https://doi.org/10.3816/CLM.2009.n.012>
- Kikushige, Y., Ishikawa, F., Miyamoto, T., Shima, T., Urata, S., Yoshimoto, G., ... Akashi, K. (2011). Self-Renewing Hematopoietic Stem Cell Is the Primary Target in Pathogenesis of Human Chronic Lymphocytic Leukemia. *Cancer Cell*, 20(2), 246–259. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2011.06.029>
- Klein, U., Lia, M., Crespo, M., Siegel, R., Shen, Q., Mo, T., ... Dalla-Favera, R. (2010). The DLEU2/miR-15a/16-1 Cluster Controls B Cell Proliferation and Its Deletion Leads to Chronic Lymphocytic Leukemia. *Cancer Cell*, 17(1), 28–40. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2009.11.019>
- Kovacs, G., Robrecht, S., Fink, A. M., Bahlo, J., Cramer, P., Von Tresckow, J., ... Böttcher, S. (2016). Minimal residual disease assessment improves prediction of outcome in patients with chronic lymphocytic Leukemia (CLL) who achieve

- partial response: Comprehensive analysis of two phase III Studies of the German CLL Study Group. *Journal of Clinical Oncology*, 34(31), 3758–3765.
<https://doi.org/10.1200/JCO.2016.67.1305>
- Kristinsson, S. Y., Eloranta, S., Dickman, P. W., Andersson, T. M.-L., Turesson, I., Landgren, O., & Björkholm, M. (2013). Patterns of survival in lymphoplasmacytic lymphoma/waldenström macroglobulinemia: A population-based study of 1,555 patients diagnosed in Sweden from 1980 to 2005. *American Journal of Hematology*, 88(1), 60–65. <https://doi.org/10.1002/ajh.23351>
- Kwok, M., Rawstron, A. C., Varghese, A., Evans, P. A. S., O'Connor, S. J. M., Doughty, C., ... Hillmen, P. (2016). Minimal residual disease is an independent predictor for 10-year survival in CLL. *Blood*, 128(24), 2770–2773.
<https://doi.org/10.1182/blood-2016-05-714162>
- Kyle, R. A., Larson, D. R., McPhail, E. D., Therneau, T. M., Dispenzieri, A., Kumar, S., ... Rajkumar, S. V. (2018). Fifty-Year Incidence of Waldenström Macroglobulinemia in Olmsted County, Minnesota, From 1961 Through 2010: A Population-Based Study With Complete Case Capture and Hematopathologic Review. *Mayo Clinic Proceedings*, 93(6), 739–746.
<https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.02.011>
- Kyle, R. A., Larson, D. R., Therneau, T. M., Dispenzieri, A., Kumar, S., Cerhan, J. R., & Rajkumar, S. V. (2018). Long-term follow-up of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *New England Journal of Medicine*, 378(3), 241–249. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709974>
- Kyle, R. A., Treon, S. P., Alexanian, R., Barlogie, B., Björkholm, M., Dhodapkar, M., ... Leblond, V. (2003). Prognostic markers and criteria to initiate therapy in Waldenstrom's macroglobulinemia: Consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. *Seminars in Oncology*, 30(2), 116–120. <https://doi.org/10.1053/sonc.2003.50038>
- Kyle, R., Benson, J., Larson, D., Therneau, T., Dispenzieri, A., Melton, L. J., & Rajkumar, S. V. (2009). IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering Waldenström's macroglobulinemia. *Clinical Lymphoma and Myeloma*, 9(1), 17–18. <https://doi.org/10.3816/CLM.2009.n.002>
- Landau, D. A., Tausch, E., Taylor-Weiner, A. N., Stewart, C., Reiter, J. G., Bahlo, J., ... Wu, C. J. (2015). Mutations driving CLL and their evolution in progression and relapse. *Nature*, 526(7574), 525–530. <https://doi.org/10.1038/nature15395>
- Leleu, X., Moreau, A. S., Weller, E., Roccaro, A. M., Coiteux, V. R., Manning, R., ... Ghobrial, I. M. (2008). Serum immunoglobulin free light chain correlates with tumor burden markers in Waldenstrom macroglobulinemia. *Leukemia and Lymphoma*, 49(6), 1104–1107. <https://doi.org/10.1080/10428190802074619>
- Leleu, X., Xie, W., Bagshaw, M., Banwait, R., Leduc, R., Roper, N., ... Ghobrial, I. M. (2011). The role of serum immunoglobulin free light chain in response and progression in Waldenstrom macroglobulinemia. *Clinical Cancer Research*, 17(9), 3013–3018. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-10-2954>
- Lenz, G. (2017, May 1). Deciphering ibrutinib resistance in chronic lymphocytic leukemia. *Journal of Clinical Oncology*, Vol. 35, pp. 1451–1452.
<https://doi.org/10.1200/JCO.2016.72.0102>
- Li, N., Sun, Z., Liu, Y., Guo, M., Zhang, Y., Zhou, D., ... Wang, L. (2015). Abstract 2597: BGB-3111 is a novel and highly selective Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitor. *Cancer Research*, 75(15 Supplement), 2597–2597.
<https://doi.org/10.1158/1538-7445.am2015-2597>
- Maddocks, K. (2018, October 18). Update on mantle cell lymphoma. *Blood*, Vol. 132,

- pp. 1647–1656. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-03-791392>
- Maffei, R., Fiorcari, S., Martinelli, S., Potenza, L., Luppi, M., & Marasca, R. (2015, May 29). Targeting neoplastic B cells and harnessing microenvironment: The “double face” of ibrutinib and idelalisib. *Journal of Hematology and Oncology*, Vol. 8, p. 60. <https://doi.org/10.1186/s13045-015-0157-x>
- Mauro, F. R., Foa, R., Giannarelli, D., Cordone, I., Crescenzi, S., Pescarmona, E., ... Mandelli, F. (1999). Clinical characteristics and outcome of young chronic lymphocytic leukemia patients: a single institution study of 204 cases. *Blood*, 94(2), 448–454. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10397712>
- Mazzucchelli, M., Frustaci, A. M., Deodato, M., Cairoli, R., & Tedeschi, A. (2018). Waldenström’s macroglobulinemia: An update. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*, Vol. 10. <https://doi.org/10.4084/MJHID.2018.004>
- McMaster, M. L., & Landgren, O. (2010). Prevalence, clinical aspects, and natural history of IgM MGUS. *Cytometry Part B - Clinical Cytometry*, Vol. 78. <https://doi.org/10.1002/cyto.b.20550>
- Melo, J. V., Catovsky, D., Gregory, W. M., & Galton, D. A. G. (1987). The relationship between chronic lymphocytic leukaemia and prolymphocytic leukaemia: IV. ANALYSIS OF SURVIVAL AND PROGNOSTIC FEATURES. *British Journal of Haematology*, 65(1), 23–29. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.1987.tb06130.x>
- Mohamed, A. J., Yu, L., Bäckesjö, C. M., Vargas, L., Faryal, R., Aints, A., ... Edvard Smith, C. I. (2009). Bruton’s tyrosine kinase (Btk): Function, regulation, and transformation with special emphasis on the PH domain. *Immunological Reviews*, 228(1), 58–73. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2008.00741.x>
- Molica, S. (2006, August). Sex differences in incidence and outcome of chronic lymphocytic leukemia patients. *Leukemia and Lymphoma*, Vol. 47, pp. 1477–1480. <https://doi.org/10.1080/10428190600555819>
- Moreau, E. J., Matutes, E., A’Hern, R. P., Morilla, A. M., Morilla, R. M., Owusu-Ankomah, K. A., ... Catovsky, D. (1997). Improvement of the chronic lymphocytic leukemia scoring system with the monoclonal antibody SN8 (CD79b). *American Journal of Clinical Pathology*, 108(4), 378–382. <https://doi.org/10.1093/ajcp/108.4.378>
- Morel, P., Duhamel, A., Gobbi, P., Dimopoulos, M. A., Dhodapkar, M. V., McCoy, J., ... Merlini, G. (2009). International prognostic scoring system for Waldenström macroglobulinemia. *Blood*, 113(18), 4163–4170. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-08-174961>
- Moreno, C., Greil, R., Demirkan, F., Tedeschi, A., Anz, B., Larratt, L., ... Flinn, I. W. (2019). Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (iLLUMINATE): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 20(1), 43–56. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30788-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30788-5)
- Moreton, P., Kennedy, B., Lucas, G., Leach, M., Rassam, S. M. B., Haynes, A., ... Hillmen, P. (2005). Eradication of minimal residual disease in B-cell chronic lymphocytic leukemia after alemtuzumab therapy is associated with prolonged survival. *Journal of Clinical Oncology*, 23(13), 2971–2979. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.04.021>
- Morice, W. G., Chen, D., Kurtin, P. J., Hanson, C. A., & McPhail, E. D. (2009). Novel immunophenotypic features of marrow lymphoplasmacytic lymphoma and correlation with Waldenström’s macroglobulinemia. *Modern Pathology*,

- 22(6), 807–816. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2009.34>
- Morra, E., Varettoni, M., Tedeschi, A., Arcaini, L., Ricci, F., Pascutto, C., ... Cazzola, M. (2013). Associated cancers in Waldenström macroglobulinemia: Clues for common genetic predisposition. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*, 13(6), 700–703. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2013.05.008>
- Morton, L. M., Wang, S. S., Devesa, S. S., Hartge, P., Weisenburger, D. D., & Linet, M. S. (2006). Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992–2001. *Blood*, 107(1), 265–276. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-06-2508>
- Naor, D., Bentwich, Z., & Cividalli, G. (1969). Inability of peripheral lymphoid cells of agammaglobulinaemic patients to bind radioiodinated albumins. *The Australian Journal of Experimental Biology and Medical Science*, 47(6), 759–761. <https://doi.org/10.1038/icb.1969.173>
- National Cancer Institute Surveillance, E. and E. R. P. (2018). Chronic Lymphocytic Leukemia - Cancer Stat Facts. Retrieved October 20, 2019, from National Institutes of Health website: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/clyl.html>
- Nguyen-Khac, F., Lambert, J., Chapiro, E., Grelier, A., Mould, S., Barin, C., ... Leblond, V. (2013). Chromosomal aberrations and their prognostic value in a series of 174 untreated patients with Waldenström's macroglobulinemia. *Haematologica*, 98(4), 649–654. <https://doi.org/10.3324/haematol.2012.070458>
- Nguyen, P. H., Fedorchenko, O., Rosen, N., Koch, M., Barthel, R., Winarski, T., ... Hallek, M. (2016). LYN Kinase in the Tumor Microenvironment Is Essential for the Progression of Chronic Lymphocytic Leukemia. *Cancer Cell*, 30(4), 610–622. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2016.09.007>
- Niemann, C. U., Herman, S. E. M., Maric, I., Gomez-Rodriguez, J., Biancotto, A., Chang, B. Y., ... Wiestner, A. (2016). Disruption of in vivo chronic lymphocytic leukemia tumor-microenvironment interactions by ibrutinib - Findings from an investigator-initiated phase II study. *Clinical Cancer Research*, 22(7), 1572–1582. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-1965>
- Non Hodgkin's Lymphoma Project Classification. (1997). A Clinical Evaluation of the International Lymphoma Study Group Classification of Non-Hodgkin's Lymphoma. *Blood*, 89(11), 3909–3918. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9166827>
- Noy, A., De Vos, S., Thieblemont, C., Martin, P., Flowers, C. R., Morschhauser, F., ... Chen, R. (2017). Targeting Bruton tyrosine kinase with ibrutinib in relapsed/refractory marginal zone lymphoma. *Blood*, 129(16), 2224–2232. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-10-747345>
- Owen, R. G., Kyle, R. A., Stone, M. J., Rawstron, A. C., Leblond, V., Merlini, G., ... Treon, S. P. (2013). Response assessment in Waldenström macroglobulinaemia: Update from the VIth International Workshop. *British Journal of Haematology*, 160(2), 171–176. <https://doi.org/10.1111/bjh.12102>
- Owen, R. G., Treon, S. P., Al-Katib, A., Fonseca, R., Greipp, P. R., McMaster, M. L., ... Dimopoulos, M. A. (2003). Clinicopathological definition of Waldenström's macroglobulinemia: Consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia. *Seminars in Oncology*, 30(2), 110–115. <https://doi.org/10.1053/sonc.2003.50082>
- Paiva, B., Corchete, L. A., Vidriales, M. B., García-Sanz, R., Perez, J. J., Aires-Mejia, I., ... San Miguel, J. F. (2015). The cellular origin and malignant transformation of Waldenström macroglobulinemia. *Blood*, 125(15), 2370–2380. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-09-602565>

- Pal Singh, S., Dammeijer, F., & Hendriks, R. W. (2018, February 19). Role of Bruton's tyrosine kinase in B cells and malignancies. *Molecular Cancer*, Vol. 17. <https://doi.org/10.1186/s12943-018-0779-z>
- Pangalis, G. A., Angelopoulou, M. K., Vassilakopoulos, T. P., Siakantaris, M. P., & Kittas, C. (1999). B-chronic lymphocytic leukemia, small lymphocytic lymphoma, and lymphoplasmacytic lymphoma, including Waldenstrom's macroglobulinemia: A clinical, morphologic, and biologic spectrum of similar disorders. *Seminars in Hematology*, 36(2), 104–114.
- Parmar, S., Patel, K., & Pinilla-Ibarz, J. (2014). Ibrutinib (Imbruvica): A novel targeted therapy for chronic lymphocytic leukemia. *P and T*, Vol. 39, p. 483. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4103574/>
- Pedersen, I. M., Kitada, S., Leoni, L. M., Zapata, J. M., Karras, J. G., Tsukada, N., ... Reed, J. C. (2002). Protection of CLL B cells by a follicular dendritic cell line is dependent on induction of Mcl-1. *Blood*, 100(5), 1795–1801. https://doi.org/10.1182/blood.v100.5.1795.h81702001795_1795_1801
- Pflug, N., Bahlo, J., Shanafelt, T. D., Eichhorst, B. F., Bergmann, M. A., Elter, T., ... Hallek, M. (2014). Development of a comprehensive prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 124(1), 49–62. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-02-556399>
- Puente, X. S., Beà, S., Valdés-Mas, R., Villamor, N., Gutiérrez-Abril, J., Martín-Subero, J. I., ... Campo, E. (2015). Non-coding recurrent mutations in chronic lymphocytic leukaemia. *Nature*, 526(7574), 519–524. <https://doi.org/10.1038/nature14666>
- Puente, X. S., Pinyol, M., Quesada, V., Conde, L., Ordóñez, G. R., Villamor, N., ... Campo, E. (2011). Whole-genome sequencing identifies recurrent mutations in chronic lymphocytic leukaemia. *Nature*, 475(7354), 101–105. <https://doi.org/10.1038/nature10113>
- Quesada, V., Conde, L., Villamor, N., Ordóñez, G. R., Jares, P., Bassaganyas, L., ... López-Otín, C. (2012). Exome sequencing identifies recurrent mutations of the splicing factor SF3B1 gene in chronic lymphocytic leukemia. *Nature Genetics*, 44(1), 47–52. <https://doi.org/10.1038/ng.1032>
- Raedler, L. A. (2016). Imbruvica (Ibrutinib): First Drug Approved for the Treatment of Patients with Waldenström's Macroglobulinemia. *American Health & Drug Benefits*, 9(Spec Feature), 89–92. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27668052>
- Rajasekaran, N., Sadaram, M., Hebb, J., Sagiv-Barfi, I., Ambulkar, S., Rajapaksa, A., ... Kohrt, H. E. (2014). Three BTK-Specific Inhibitors, in Contrast to Ibrutinib, Do Not Antagonize Rituximab-Dependent NK-Cell Mediated Cytotoxicity. *Blood*, 124(21), 3118–3118. <https://doi.org/10.1182/blood.v124.21.3118.3118>
- Rawstron, A. C., Fazi, C., Agathangelidis, A., Villamor, N., Letestu, R., Nomdedeu, J., ... Ghia, P. (2016). A complementary role of multiparameter flow cytometry and high-throughput sequencing for minimal residual disease detection in chronic lymphocytic leukemia: An European Research Initiative on CLL study. *Leukemia*, 30(4), 929–936. <https://doi.org/10.1038/leu.2015.313>
- Rawstron, A. C., Villamor, N., Ritgen, M., Böttcher, S., Ghia, P., Zehnder, J. L., ... Hillmen, P. (2007). International standardized approach for flow cytometric residual disease monitoring in chronic lymphocytic leukaemia. *Leukemia*, 21(5), 956–964. <https://doi.org/10.1038/sj.leu.2404584>
- Rawstron, Andy C., Bennett, F. L., O'Connor, S. J. M., Kwok, M., Fenton, J. A. L., Plummer, M., ... Hillmen, P. (2008). Monoclonal B-cell lymphocytosis and

- chronic lymphocytic leukemia. *New England Journal of Medicine*, 359(6), 575–583. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa075290>
- Reinart, N., Nguyen, P. H., Boucas, J., Rosen, N., Kvasnicka, H. M., Heukamp, L., ... Fingerle-Rowson, G. (2013). Delayed development of chronic lymphocytic leukemia in the absence of macrophage migration inhibitory factor. *Blood*, 121(5), 812–821. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-05-431452>
- Relander, T., Johnson, N. A., Farinha, P., Connors, J. M., Sehn, L. H., & Gascoyne, R. D. (2010, June 10). Prognostic factors in follicular lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*, Vol. 28, pp. 2902–2913. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.26.1693>
- Ricci, F., Tedeschi, A., Vismara, E., Greco, A., Montillo, M., Nichelatti, M., ... Morra, E. (2011). The impact of advanced age according to IPSSWM cut-off on the outcome of symptomatic and asymptomatic Waldenström's macroglobulinemia at diagnosis. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*, 11(1), 124–126. <https://doi.org/10.3816/CLML.2011.n.027>
- Roccaro, A. M., Sacco, A., Jimenez, C., Maiso, P., Moschetta, M., Mishima, Y., ... Ghobrial, I. M. (2014). C1013G/CXCR4 acts as a driver mutation of tumor progression and modulator of drug resistance in lymphoplasmacytic lymphoma. *Blood*, 123(26), 4120–4131. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-03-564583>
- Romaguera, J. E., Medeiros, L. J., Hagemeister, F. B., Fayad, L. E., Rodriguez, M. A., Pro, B., ... Cabanillas, F. (2003). Frequency of gastrointestinal involvement and its clinical significance in mantle cell lymphoma. *Cancer*, 97(3), 586–591. <https://doi.org/10.1002/cncr.11096>
- Rosenwald, A., Wright, G., Wiestner, A., Chan, W. C., Connors, J. M., Campo, E., ... Staudt, L. M. (2003). The proliferation gene expression signature is a quantitative integrator of oncogenic events that predicts survival in mantle cell lymphoma. *Cancer Cell*, 3(2), 185–197. [https://doi.org/10.1016/S1535-6108\(03\)00028-X](https://doi.org/10.1016/S1535-6108(03)00028-X)
- Rozman, C., & Montserrat, E. (1995, October 19). Chronic lymphocytic leukemia. *New England Journal of Medicine*, Vol. 333, pp. 1052–1057. <https://doi.org/10.1056/NEJM199510193331606>
- Sagiv-Barfi, I., Kohrt, H. E. K., Czerwinski, D. K., Ng, P. P., Chang, B. Y., & Levy, R. (2015). Therapeutic antitumor immunity by checkpoint blockade is enhanced by ibrutinib, an inhibitor of both BTK and ITK. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 112(9), E966–E972. <https://doi.org/10.1073/pnas.1500712112>
- Samaha, H., Dumontet, C., Ketterer, N., Moullet, I., Thieblemont, C., Bouafia, F., ... Coiffier, B. (1998). Mantle cell lymphoma: A retrospective study of 121 cases. *Leukemia*, 12(8), 1281–1287. <https://doi.org/10.1038/sj.leu.2401121>
- Sarkissian, S., & O'Brien, S. M. (n.d.). Second-Generation Brutons Tyrosine Kinase Inhibitors. In *THE AMERICAN JOURNAL OF HEMATOLOGY/ONCOLOGY®* (Vol. 13). [https://doi.org/2017;13\(9\):29-3](https://doi.org/2017;13(9):29-3)
- Seiffert, M., Dietrich, S., Jethwa, A., Glimm, H., Lichter, P., & Zenz, T. (2012, June). Exploiting biological diversity and genomic aberrations in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia and Lymphoma*, Vol. 53, pp. 1023–1031. <https://doi.org/10.3109/10428194.2011.631638>
- Seiler, T., & Dreyling, M. (2017, August 3). Bruton's tyrosine kinase inhibitors in B-cell lymphoma: current experience and future perspectives. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, Vol. 26, pp. 909–915. <https://doi.org/10.1080/13543784.2017.1349097>

- Shanafelt, T. D., Jenkins, G., Call, T. G., Zent, C. S., Slager, S., Bowen, D. A., ... Kay, N. E. (2009). Validation of a new prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukemia. *Cancer*, 115(2), 363–372. <https://doi.org/10.1002/cncr.24004>
- Sharman, J. P., Egyed, M., Jurczak, W., Skarbnik, A., Pagel, J. M., Flinn, I. W., ... Byrd, J. C. (2020). Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naïve chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. *The Lancet*, 395(10232), 1278–1291. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30262-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30262-2)
- Shustik, C., Mick, R., Silver, R., Sawitsky, A., Rai, K., & Shapiro, L. (1988a). Treatment of early chronic lymphocytic leukemia: Intermittent chlorambucil versus observation. *Hematological Oncology*, 6(1), 7–12. <https://doi.org/10.1002/hon.2900060103>
- Shustik, C., Mick, R., Silver, R., Sawitsky, A., Rai, K., & Shapiro, L. (1988b). Treatment of early chronic lymphocytic leukemia: Intermittent chlorambucil versus observation. *Hematological Oncology*, 6(1), 7–12. <https://doi.org/10.1002/hon.2900060103>
- Sideras, P., & Smith, C. I. E. (1995). Molecular and Cellular Aspects of X-Linked Agammaglobulinemia. *Advances in Immunology*, 59(C), 135–224. [https://doi.org/10.1016/S0065-2776\(08\)60631-8](https://doi.org/10.1016/S0065-2776(08)60631-8)
- Skarzynski, M., Niemann, C. U., Lee, Y. S., Martyr, S., Maric, I., Salem, D., ... Wiestner, A. (2016). Interactions between ibrutinib and anti-CD20 antibodies: Competing effects on the outcome of combination therapy. *Clinical Cancer Research*, 22(1), 86–95. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-1304>
- Smith, C. I., Baskin, B., Humire-Greiff, P., Zhou, J. N., Olsson, P. G., Maniar, H. S., ... Hammarström, L. (1994). Expression of Bruton's agammaglobulinemia tyrosine kinase gene, BTK, is selectively down-regulated in T lymphocytes and plasma cells. *Journal of Immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, 152(2), 557–565. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8283037>
- Smith, C. I. E., & Notarangelo, L. D. (1997). 3. Molecular Basis for X-Linked Immunodeficiencies. *Advances in Genetics*, 35(C). [https://doi.org/10.1016/S0065-2660\(08\)60448-4](https://doi.org/10.1016/S0065-2660(08)60448-4)
- Song, Y., Zhou, K., Zou, D., Zhou, J., Hu, J., Yang, H., ... Zhu, J. (2020). Treatment of Patients with Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma with Zanubrutinib, a Selective Inhibitor of Bruton's Tyrosine Kinase. *Clinical Cancer Research : An Official Journal of the American Association for Cancer Research*, 26(16), 4216–4224. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-3703>
- Spanish Cooperative Group Pethema. (1991). Treatment of chronic lymphocytic leukemia: A preliminary report of Spanish (pethema) trials. *Leukemia and Lymphoma*, 5(S1), 89–91. <https://doi.org/10.3109/10428199109103385>
- Steingrímsson, V., Lund, S. H., Turesson, I., Björkholm, M., Goldin, L. R., Kristinsson, S. Y., & Landgren, O. (2015, March 26). Population-based study on the impact of the familial form of Waldenström macroglobulinemia on overall survival. *Blood*, Vol. 125, pp. 2174–2175. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-01-622068>
- Stilgenbauer, S., Schnaiter, A., Paschka, P., Zenz, T., Rossi, M., Döhner, K., ... Döhner, H. (2014). Gene mutations and treatment outcome in chronic lymphocytic leukemia: Results from the CLL8 trial. *Blood*, 123(21), 3247–3254. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-01-546150>
- Stone, M. (2009). Waldenström's macroglobulinemia: Hyperviscosity syndrome and

- cryoglobulinemia. *Clinical Lymphoma and Myeloma*, 9(1), 97–99.
<https://doi.org/10.3816/CLM.2009.n.026>
- Stone, M. J., Merlini, G., & Pascual, V. (2005). Autoantibody activity in Waldenström's macroglobulinemia. *Clinical Lymphoma*, Vol. 5, pp. 225–229.
<https://doi.org/10.3816/CLM.2005.n.004>
- Sunesis Pharmaceuticals - SNS-062: A BTK Inhibitor. (n.d.). Retrieved October 14, 2020, from <https://www.sunesis.com/SNS-062.php>
- Takesono, A., Finkelstein, L. D., & Schwartzberg, P. L. (2002). Beyond calcium: New signaling pathways for Tec family kinases. *Journal of Cell Science*, 115(15), 3039–3048. Retrieved from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12118060/>
- Tam, C., Grigg, A. P., Opat, S., Ku, M., Gilbertson, M., Anderson, M. A., ... Roberts, A. W. (2015). The BTK Inhibitor, Bgb-3111, Is Safe, Tolerable, and Highly Active in Patients with Relapsed/ Refractory B-Cell Malignancies: Initial Report of a Phase 1 First-in-Human Trial. *Blood*, 126(23), 832–832.
<https://doi.org/10.1182/blood.v126.23.832.832>
- Tam, C. S., Leblond, V., Novotny, W., Owen, R. G., Tedeschi, A., Atwal, S., ... Buske, C. (2018). A head-to-head Phase III study comparing zanubrutinib versus ibrutinib in patients with Waldenström macroglobulinemia. *Future Oncology*, 14(22), 2229–2237. <https://doi.org/10.2217/fon-2018-0163>
- Tam, C. S., Opat, S., Cull, G., Trotman, J., Gottlieb, D., Simpson, D., ... Roberts, A. W. (2016). Twice daily dosing with the highly specific BTK inhibitor, BGB-3111, achieves complete and continuous BTK occupancy in lymph nodes, and is associated with durable responses in patients (pts) with chronic lymphocytic leukemia (CLL)/small lymphocytic lympho. *Clinical Advances in Hematology and Oncology*, 14(12), 11–12. <https://doi.org/10.1182/blood.v128.22.642.642>
- Tam, C. S., Opat, S., D'Sa, S., Jurczak, W., Lee, H.-P., Cull, G., ... Dimopoulos, M. A. (2020). A RANDOMIZED PHASE 3 TRIAL OF ZANUBRUTINIB VERSUS IBRUTINIB IN SYMPTOMATIC WALDENSTRÖM MACROGLOBULINEMIA:THE ASPEN STUDY. *Blood*.
<https://doi.org/10.1182/blood.2020006844>
- Tam, C. S., Trotman, J., Opat, S., Burger, J. A., Cull, G., Gottlieb, D., ... Roberts, A. W. (2019). Phase 1 study of the selective BTK inhibitor zanubrutinib in B-cell malignancies and safety and efficacy evaluation in CLL. *Blood*, 134(11), 851–859. <https://doi.org/10.1182/blood.2019001160>
- Tedeschi, A., Montillo, M., & Morra, E. (2011). Therapy-related myeloid neoplasms in chronic lymphocytic leukemia and Waldenström's macroglobulinemia. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*, Vol. 3.
<https://doi.org/10.4084/MJHID.2011.031>
- Tiemann, M., Schrader, C., Klapper, W., Dreyling, M. H., Campo, E., Norton, A., ... Parwaresch, R. (2005). Histopathology, cell proliferation indices and clinical outcome in 304 patients with mantle cell lymphoma (MCL): A clinicopathological study from the European MCL Network. *British Journal of Haematology*, 131(1), 29–38. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2005.05716.x>
- Treon, S. P. (2009). How I treat Waldenström macroglobulinemia. *Blood*, Vol. 114, pp. 2375–2385. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-05-174359>
- Treon, S. P., Agus, D. B., Link, B., Rodrigues, G., Molina, A., Lacy, M. Q., ... Byrd, J. C. (2001). CD20-Directed Antibody-Mediated Immunotherapy Induces Responses and Facilitates Hematologic Recovery in Patients With Waldenström's Macroglobulinemia. *Journal of Immunotherapy*, 24(3), 272–279.
<https://doi.org/10.1097/00002371-200105000-00012>

- Treon, S. P., Cao, Y., Xu, L., Yang, G., Liu, X., & Hunter, Z. R. (2014). Somatic mutations in MYD88 and CXCR4 are determinants of clinical presentation and overall survival in Waldenström macroglobulinemia. *Blood*, 123(18), 2791–2796. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-01-550905>
- Treon, S. P., Gustine, J., Xu, L., Manning, R. J., Tsakmaklis, N., Demos, M., ... Castillo, J. J. (2018). MYD88 wild-type Waldenström Macroglobulinaemia: differential diagnosis, risk of histological transformation, and overall survival. *British Journal of Haematology*, 180(3), 374–380. <https://doi.org/10.1111/bjh.15049>
- Treon, S. P., Tripsas, C. K., Meid, K., Warren, D., Varma, G., Green, R., ... Advani, R. H. (2015). Ibrutinib in previously treated Waldenström's macroglobulinemia. *New England Journal of Medicine*, 372(15), 1430–1440. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1501548>
- Treon, S. P., Xu, L., & Hunter, Z. R. (2012). MYD88 L265P Somatic Mutation in IgM MGUS. *New England Journal of Medicine*, 367(23), 2255–2257. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1211959>
- Treon, S. P., Xu, L., Yang, G., Zhou, Y., Liu, X., Cao, Y., ... Hunter, Z. R. (2012). MYD88 L265P somatic mutation in Waldenström's macroglobulinemia. *New England Journal of Medicine*, 367(9), 826–833. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1200710>
- Tripsas, C. K., Patterson, C. J., Uljon, S. N., Lindeman, N. I., Turnbull, B., & Treon, S. P. (2013). Comparative response assessment by serum immunoglobulin M M-protein and total serum immunoglobulin m after treatment of patients with waldenström macroglobulinemia. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*, 13(2), 250–252. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2013.04.002>
- Trotman, J., Opat, S., Marlton, P., Gottlieb, D., Simpson, D., Cull, G., ... Tam, C. S. (2017). BRUTON'S TYROSINE KINASE (BTK) INHIBITOR BGB-3111 DEMONSTRATES HIGH VERY GOOD PARTIAL RESPONSE (VGPR) RATE IN PATIENTS WITH WALDENSTRÖM MACROGLOBULINEMIA (WM). *Hematological Oncology*, 35, 70–71. https://doi.org/10.1002/hon.2437_58
- Tsukada, N., Burger, J. A., Zvaifler, N. J., & Kipps, T. J. (2002). Distinctive features of “nurselike” cells that differentiate in the context of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 99(3), 1030–1037. <https://doi.org/10.1182/blood.V99.3.1030>
- Tsukada, S., Saffran, D. C., Rawlings, D. J., Parolini, O., Allen, R. C., Klisak, I., ... Witte, O. N. (1993). Deficient expression of a B cell cytoplasmic tyrosine kinase in human X-linked agammaglobulinemia. *Cell*, 72(2), 279–290. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(93\)90667-F](https://doi.org/10.1016/0092-8674(93)90667-F)
- US Food and Drug Administration (FDA). (2019). *Hematology/Oncology (Cancer) Approvals & Safety Notifications*. Retrieved from <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/hematologyoncology-cancer-approvals-safety-notifications>
- Vardiman, J. . S. S. H. C. E. H. N. L. J. E. S. P. S. A. S. H. T. J., Swerdlow, S. H., Campo, E., Harris, N. L., Jaffe, E. S., Pileri, S. A., ... Vardiman, J. . S. S. H. C. E. H. N. L. J. E. S. P. S. A. S. H. T. J. (2008). WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France. In *World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissue* (Vol. 4th). <https://doi.org/10.1182/blood-2011-01-293050>
- Varettoni, M., Tedeschi, A., Arcaini, L., Pascutto, C., Vismara, E., Orlandi, E., ... Morra, E. (2012). Risk of second cancers in Waldenström macroglobulinemia.

- Annals of Oncology*, 23(2), 411–415. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdr119>
- Varettoni, Marzia, Zibellini, S., Defrancesco, I., Ferretti, V. V., Rizzo, E., Malcovati, L., ... Cazzola, M. (2017). Pattern of somatic mutations in patients with Waldenström macroglobulinemia or IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Haematologica*, 102(12), 2077–2085. <https://doi.org/10.3324/haematol.2017.172718>
- Vetrie, D., Vorechovský, I., Sideras, P., Holland, J., Davies, A., Flinter, F., ... Bobrow, M. (1993). The gene involved in X-linked agammaglobulinaemia is a member of the src family of protein-tyrosine kinases. *Nature*, 361(6409), 226–233. <https://doi.org/10.1038/361226a0>
- Vitolo, U., Ferreri, A. J. M., & Montoto, S. (2008, August 1). Lymphoplasmacytic lymphoma-Waldenstrom's macroglobulinemia. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, Vol. 67, pp. 172–185. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2008.03.008>
- WALDENSTROM, J. (1958). Macroglobulinaemia. *Acta Haematologica*, 20(1–4), 33–39. <https://doi.org/10.1159/000205464>
- Walter, H. S., Rule, S. A., Dyer, M. J. S., Karlin, L., Jones, C., Cazin, B., ... Salles, G. (2016). A phase 1 clinical trial of the selective BTK inhibitor ONO/GS-4059 in relapsed and refractory mature B-cell malignancies. *Blood*, 127(4), 411–419. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-08-664086>
- Wang, H., Chen, Y., Li, F., Delasalle, K., Wang, J., Alexanian, R., ... Wang, M. (2012). Temporal and geographic variations of Waldenstrom macroglobulinemia incidence: A large population-based study. *Cancer*, 118(15), 3793–3800. <https://doi.org/10.1002/cncr.26627>
- Wang, M. L., Rule, S., Martin, P., Goy, A., Auer, R., Kahl, B. S., ... Blum, K. A. (2013). Targeting BTK with Ibrutinib in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma. *New England Journal of Medicine*, 369(6), 507–516. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1306220>
- Wang, M. L., Rule, S., Martin, P., Goy, A., Auer, R., Kahl Wojciech Jurczak, B. S., ... Blum, K. A. (2013). Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *New England Journal of Medicine*, 369(6), 507–516. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1306220>
- Wang, M., Rule, S., Zinzani, P. L., Goy, A., Casasnovas, O., Smith, S. D., ... Jurczak, W. (2018a). Acalabrutinib in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (ACE-LY-004): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *The Lancet*, 391(10121), 659–667. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33108-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33108-2)
- Wang, M., Rule, S., Zinzani, P. L., Goy, A., Casasnovas, O., Smith, S. D., ... Jurczak, W. (2018b). Acalabrutinib in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (ACE-LY-004): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *The Lancet*, 391(10121), 659–667. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33108-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33108-2)
- Watson, L., Wyld, P., & Catovsky, D. (2008). Disease burden of chronic lymphocytic leukaemia within the European Union. *European Journal of Haematology*, 81(4), 253–258. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0609.2008.01114.x>
- Weisenburger, D. D., Kim, H., & Rappaport, H. (1982). Mantle-zone lymphoma: A follicular variant of intermediate lymphocytic lymphoma. *Cancer*, 49(7), 1429–1438. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19820401\)49:7<1429::AID-CNCR2820490720>3.0.CO;2-5](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19820401)49:7<1429::AID-CNCR2820490720>3.0.CO;2-5)
- Weiss, B. M., Minter, A., Abadie, J., Howard, R., Ascencio, J., Schechter, G. P., ... Landgren, O. (2011). Patterns of monoclonal immunoglobulins and serum free light chains are significantly different in black compared to white monoclonal

- gammopathy of undetermined significance (MGUS) patients. *American Journal of Hematology*, 86(6), 475–478. <https://doi.org/10.1002/ajh.22025>
- Wendtner, C.-M., Ritgen, M., Schweighofer, C. D., Fingerle-Rowson, G., Campe, H., Jäger, G., ... German CLL Study Group (GCLLSG). (2004). Consolidation with alemtuzumab in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) in first remission--experience on safety and efficacy within a randomized multicenter phase III trial of the German CLL Study Group (GCLLSG). *Leukemia*, 18(6), 1093–1101. <https://doi.org/10.1038/sj.leu.2403354>
- Westin, J. R., & Fayad, L. E. (2009). Beyond R-CHOP and the IPI in large-cell lymphoma: Molecular markers as an opportunity for stratification. *Current Hematologic Malignancy Reports*, Vol. 4, pp. 218–224. <https://doi.org/10.1007/s11899-009-0029-y>
- Wierda, W. G., O'Brien, S., Wang, X., Faderl, S., Ferrajoli, A., Do, K. A., ... Keating, M. (2007). Prognostic nomogram and index for overall survival in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 109(11), 4679–4685. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-12-051458>
- Wilson, W. H., Young, R. M., Schmitz, R., Yang, Y., Pittaluga, S., Wright, G., ... Staudt, L. M. (2015). Targeting B cell receptor signaling with ibrutinib in diffuse large B cell lymphoma. *Nature Medicine*, 21(8), 922–926. <https://doi.org/10.1038/nm.3884>
- Woyach, J. A., Furman, R. R., Liu, T. M., Ozer, H. G., Zapatka, M., Ruppert, A. S., ... Byrd, J. C. (2014). Resistance mechanisms for the Bruton's tyrosine kinase inhibitor ibrutinib. *New England Journal of Medicine*, 370(24), 2286–2294. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1400029>
- Wu, J., Liu, C., Tsui, S. T., & Liu, D. (2016, September 2). Second-generation inhibitors of Bruton tyrosine kinase. *Journal of Hematology and Oncology*, Vol. 9. <https://doi.org/10.1186/s13045-016-0313-y>
- Wu, J., Zhang, M., & Liu, D. (2016, March 9). Acalabrutinib (ACP-196): A selective second-generation BTK inhibitor. *Journal of Hematology and Oncology*, Vol. 9. <https://doi.org/10.1186/s13045-016-0250-9>
- Wu, J., Zhang, M., & Liu, D. (2017). Bruton tyrosine kinase inhibitor ONO/GS-4059: From bench to bedside. *Oncotarget*, Vol. 8, pp. 7201–7207. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.12786>
- Xu, L., Hunter, Z. R., Yang, G., Cao, Y., Liu, X., Manning, R., ... Treon, S. P. (2014). Detection of MYD88 L265P in peripheral blood of patients with Waldenström's Macroglobulinemia and IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Leukemia*, 28(8), 1698–1704. <https://doi.org/10.1038/leu.2014.65>
- Xu, Lian, Hunter, Z. R., Yang, G., Zhou, Y., Cao, Y., Liu, X., ... Treon, S. P. (2013). MYD88 L265P in Waldenström macroglobulinemia, immunoglobulin M monoclonal gammopathy, and other B-cell lymphoproliferative disorders using conventional and quantitative allele-specific polymerase chain reaction. *Blood*, 121(11), 2051–2058. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-09-454355>
- Xu, Lian, Tsakmaklis, N., Yang, G., Chen, J. G., Liu, X., Demos, M., ... Treon, S. P. (2017). Acquired mutations associated with ibrutinib resistance in Waldenström macroglobulinemia. *Blood*, 129(18), 2519–2525. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-01-761726>
- Zelenetz, A. D., Barrientos, J. C., Brown, J. R., Coiffier, B., Delgado, J., Egyed, M., ... Hillmen, P. (2017). Idelalisib or placebo in combination with bendamustine and rituximab in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic

- leukaemia: interim results from a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Oncology*, 18(3), 297–311.
[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30671-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30671-4)
- Zenz, T, Vollmer, D., Trbusek, M., Smardova, J., Benner, A., Soussi, T., ... Stilgenbauer, S. (2010). TP53 mutation profile in chronic lymphocytic leukemia: Evidence for a disease specific profile from a comprehensive analysis of 268 mutations. *Leukemia*, 24(12), 2072–2079. <https://doi.org/10.1038/leu.2010.208>
- Zenz, Thorsten, Mertens, D., Küppers, R., Döhner, H., & Stilgenbauer, S. (2010, January). From pathogenesis to treatment of chronic lymphocytic leukaemia. *Nature Reviews Cancer*, Vol. 10, pp. 37–50. <https://doi.org/10.1038/nrc2764>
- Zhang, S. Q., Smith, S. M., Zhang, S. Y., & Lynn Wang, Y. (2015, August 1). Mechanisms of ibrutinib resistance in chronic lymphocytic leukaemia and non-Hodgkin lymphoma. *British Journal of Haematology*, Vol. 170, pp. 445–456. <https://doi.org/10.1111/bjh.13427>