Μακροσφαιριναιμία Waldenström

Ευστάθιος Καστρίτης, Ευάγγελος Τέρπος, Μελέτιος Α. Δημόπουλος

ΠΕΡΙΛΗΨΗ: Η Μακροσφαιριναιμία του Waldenström (MW) είναι σπάνια νεοπλασματική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από διήθηση του μυελού των οστών από έναν κλώνο λεμφοπλασματοκυτταρων που παράγουν μονοκλωνική ανοσοσφαιρίνη, η οποία είναι πάντα του τύπου IgM. Σημαντικό ρόλο στη βιολογία της νόσου φαίνεται να διαδραματίζει η σωματική μετάλλαξη στο γονίδιο MYD88 (L265P), η οποία ανιχνεύεται σε >90% των ασθενών με συμπτωματική MW. Οι εκδηλώσεις της MW είναι αποτέλεσμα τόσο της άμεσης διήθησης του μυελού των οστών ή των άλλων λεμφικών οργάνων από το νεοπλασματικό κλώνο όσο και της ποσότητας της παραγόμενης μονοκλωνικής IgM και των φυσικοχημικών και ανοσολογικών ιδιοτήτων της. Το πιο σημαντικό βήμα για τη διαχείριση της MW είναι η αναγνώριση των ασθενών με συμπτωματική νόσο. Τα άτομα με IgM-MGUS δεν πρέπει να λαμβάνουν καμία θεραπεία, αλλά να παρακολουθούνται διαβίου, ενώ οι ασθενείς με ασυμπτωματική MW δεν πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία καθώς η νόσος μπορεί να παραμείνει σταθερή για πολλά χρόνια. Η απόφαση για την έναρξη της θεραπείας σε ασθενή με MW πρέπει να βασίζεται στην εμφάνιση ή παρουσία συγκεκριμένων σημείων ή συμπτωμάτων, όπως συστηματικά συμπτώματα, παρουσία IgM-σχετιζόμενων επιπλοκών, ογκώδης λεμφαδενοπάθεια ή σπληνομεγαλία, παρουσία κυτταροπενιών ή στοιχείων μετασχηματισμού της νόσου. Υπογραμμίζεται ότι από μόνα τους τα επίπεδα της μονοκλωνικής IgM στον ορό δεν είναι κριτήριο για την έναρξη θεραπείας. Η θεραπευτική στρατηγική πρέπει να εξατομικεύεται ανάλογα με τις ιδιαιτερότητες κάθε αρρώστου. Η έναρξη πλασμαφαίρεσης ενδείκνυται σε ασθενείς με σύνδρομο υπεργλοιότητας. Συνδυασμοί Rituximab με χημειοθεραπεία (π.χ. R-CHOP ή RCD) είναι η προτιμώμενη αρχική θεραπεία για τους περισσότερους ασθενείς με MW. Σε ασθενείς με υψηλά επίπεδα IgM, η χορήγηση Rituximab μπορεί να σχετίζεται με απότομη παροδική αύξηση της IgM («IgM flare»), οδηγώντας σε ανάγκη πλασμαφαίρεσης αν προκύψουν συμπτώματα υπεργλοιότητας. Σχήματα βασισμένα στο bortezomib είναι αποτελεσματικά και δρουν σε σύντομο χρονικό διάστημα, μπορεί να είναι μια καλή επιλογή για τους ασθενείς με υψηλά επίπεδα IgM αλλά σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο νευροπάθειας. Συνδυασμοί με βάση τα νουκλεοσιδικά ανάλογα είναι πολύ δραστικοί, ωστόσο λόγω τοξικότητας αποτελούν επιλογή για επιλεγμένους ασθενείς. Ο συνδυασμός της μπενταμουστίνης με Rituximab είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική θεραπεία, με διαχειρίσιμη τοξικότητα και πιθανόν πλεονεκτεί έναντι σχημάτων όπως το R-CHOP. Στην περίπτωση υποτροπής, η επιλογή της θεραπείας διάσωσης εξαρτάται από τη θεραπεία πρώτης γραμμής που χρησιμοποιήθηκε, την ανοχή, την ποιότητα και τη διάρκεια της ανταπόκρισης σε αυτή, την ηλικία του ασθενούς και, ασφαλώς, την προτίμηση του ασθενούς. Συνδυασμοί βασισμένοι στην μπενταμουστίνη, το bortezomib, νουκλεοσιδικά ανάλογα ή/και νεώτερα φάρμακα αποτελούν θεραπευτικές επιλογές, ενώ σε νεότερους ασθενείς η μεταμόσχευση αυτόλογων αιμοποιητικών κυττάρων ως θεραπεία διάσωσης μπορεί να έχει ρόλο σε χημειοευαίσθητη νόσο.

Haema 2013; 4(2): 161-170 Copyright ΕΑΕ

Θεραπευτική Κλινική, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

Διεύθυνση αλληλογραφίας: Ε. Καστρίτης, Θεραπευτική Κλινική ΕΚΠΑ, Νοσ. Αλεξάνδρα, Βασ. Σοφίας 80 & Λούρου, Τηλ. 210 3381549, Fax: 213 2162511, e-mail: ekastritis@gmail.com

Εισαγωγή

Η Μακροσφαιριναιμία του Waldenström (MW) είναι νεοπλασματική διαταραχή των Β λεμφοκυττάρων που χαρακτηρίζεται από διήθηση του μυελού των οστών

από έναν κλώνο λεμφοπλασματοκυτταρων που παράγουν μονοκλωνική ανοσοσφαιρίνη η οποία είναι πάντα του τύπου IgM.

Επιδημιολογία

Η MW είναι σπάνια νόσος, (αποτελεί περίπου 2% του συνόλου των αιματολογικών κακοηθειών). Η συχνότητά της είναι υψηλότερη σε άνδρες και, σε αντίθεση προς το μυέλωμα, σε Καυκάσιους παρά στους Αφροαμερικανούς[1]. Είναι νόσος της τρίτης ηλικίας: η διάμεση ηλικία κατά τη διάγνωση είναι 63 έως 70 έτη, ενώ η διάγνωση της MW στις ηλικίες κάτω από τα 50 έτη είναι σπάνια[2].

Αιτιολογία

Δεν υπάρχει συγκεκριμένη απάντηση για την αιτιολογία της νόσου, ωστόσο, τόσο γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες, όπως λοιμώξεις μπορεί να διαδραματίζουν ρόλο. Οι περισσότερες περιπτώσεις MW είναι σποραδικές, αλλά υπάρχουν αρκετές αναφορές που υποδηλώνουν γενετική προδιάθεση, όπως και συνύπαρξη στην ίδια οικογένεια MW με άλλες κακοήθειες των Β λεμφοκυττάρων (π.χ. ΧΛΛ)[3,4]. Ο ρόλος ιογενών λοιμώξεων, όπως ηπατίτιδα C (HCV) ή λοίμωξη από τον ανθρώπινο ερπητοϊό-8 (HHV-8), είναι αμφιλεγόμενος[5,6]. Δεν έχουν αναγνωριστεί συγκεκριμένα γονίδια που προδιαθέτουν σε MW[7,8]. Ο πιο σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη της MW είναι προϋπάρχουσα IgM-μονοκλωνική γαμμαπάθεια απροσδιόριστης σημασίας (IgM-MGUS). Η IgM MGUS σχετίζεται με αύξηση του κινδύνου για MW κατά 46 φορές σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Ιστορικό IgM-MGUS σχετίζεται με 1-1.5% κατά μέσο όρο ετήσιο κίνδυνο ανάπτυξης συμπτωματικής MW[9].

Η σημαντικότερη εξέλιξη στην κατανόηση της βιολογίας της νόσου ήταν η περιγραφή της σωματικής μετάλλαξης L265P στο γονίδιο MYD88 η οποία ανιχνεύεται σε >90% των αρρώστων με συμπτωματική MW[10]. Η MyD88 είναι σημαντική ρυθμιστική πρωτεΐνη στα σηματοδοτικά μονοπάτια των Toll-like υποδοχέων (TLR- Toll-like Receptors) και του υποδοχέα της ιντερλευκίνης-1 (IL-1R). In vitro πειράματα έχουν δείξει ότι παίζει σημαντικό ρόλο στην επιβίωση των κυττάρων MW[10,11]. Επιπλέον, η αναστολή της MyD88 σε L265P-κύτταρα WM συνοδεύεται από μειωμένη ενεργοποίηση της κινάσης τυροσίνης του Bruton (BTK-Bruton tyrosine kinase), ενώ η υπερέκφραση MyD88 L265P ενισχύει την φωσφορυλίωση και ενεργοποίηση της BTK[11].

Κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα

Η παθογένεια των εκδηλώσεων της WM σχετίζεται με τις εξής παραμέτρους: α) άμεση διήθηση του μυελού των οστών ή των άλλων λεμφικών οργάνων από το λεμφοπλασματοκυτταρικό κλώνο και β) ποσότητα και φυσικοχημικές και ανοσολογικές ιδιότητες της μονοκλωνικής IgM. Τα συμπτώματα της νόσου κατά την αρχική διάγνωση μπορεί να είναι ασαφή και μη ειδικά (αδυναμία, ανορεξία, κόπωση και ίσως απώλεια βάρους). Φαινόμενο Raynaud ή συμπτώματα που σχετίζονται με περιφερική νευροπάθεια, όπως παραισθησίες ή αταξικό βάδισμα μπορεί να προηγούνται της διάγνωσης της MW για αρκετά χρόνια. Κλινικά σημεία και συμπτώματα που οφείλονται σε υπεργλοιότητα (θάμβος όρασης, κεφαλαλγίες, ή στοματορινική αιμορραγία) είναι μάλλον ασυνήθιστα κατά την αρχική παρουσίαση του αρρώστου, παρότι με προσεκτική και στοχευμένη λήψη ιστορικού μπορεί να αναφέρονται σε 20-25% των ασθενών[1,12]. Η αναιμία είναι το συχνότερο εύρημα, ενώ η θρομβοπενία είναι λιγότερο συχνή, τουλάχιστον κατά την αρχική διάγνωση[1,13]. Περίπου σε 20-40% των ασθενών βρίσκεται κάποιου βαθμού λεμφαδενοπάθεια ή σπληνομεγαλία, ή, λιγότερο συχνά, ηπατομεγαλία[14,15], ωστόσο, κλινικώς σημαντική λεμφαδενοπάθεια ή σπληνομεγαλία δεν είναι συχνή. Άμεση διήθηση από ΛΠΛ κύτταρα έχει αναφερθεί για σχεδόν κάθε όργανο (πνεύμονας, έντερο, δέρμα, οφθαλμικός βολβός) αλλά είναι σπάνια[1]. Κακοήθης διήθηση του ΚΝΣ είναι πολύ σπάνια. Το σύνδρομο Bing-Neel χαρακτηρίζεται από σύγχυση, απώλεια μνήμης, αποπροσανατολισμό, κινητική δυσλειτουργία, και τελικά κώμα και είναι αποτέλεσμα της μακροχρόνιας υπεργλοιότητας που μεταβάλλει την αγγειακή διαπερατότητα και επιτρέπει την περιαγγειακή διήθηση από ΛΠΛ κύτταρα[16].

Εκδηλώσεις που σχετίζονται με την κυκλοφορούσα μονοκλωνική IgM

Η IgM είναι μεγάλο μόριο με υψηλή περιεκτικότητα σε υδατάνθρακες που κυκλοφορεί κυρίως ενδοαγγειακά. Η αυξημένη συγκέντρωση αυτής της πρωτεΐνης υψηλού μοριακού βάρους μπορεί να αυξήσει την αντίσταση στη ροή του αίματος (υπεργλοιότητα) και να βλάψει τη μικροκυκλοφορία. Τα τυπικά συμπτώματα του συνδρόμου υπεργλοιότητας περιλαμβάνουν αιμορραγία από το δέρμα και τους βλεννογόνους (συνήθως στοματορινικούς), θάμβος όρασης λόγω της αμφιβληστροειδοπάθειας, κεφαλαλγία, σύγχυση και άλλες νευρολογικές διαταραχές. Η βυθοσκόπηση δείχνει διόγκωση των φλεβών, αιμορραγίες του αμφιβληστροειδούς και μικροανευρύσματα[17]. Κλινικά εμφανής κρυοσφαιριναιμία τύπου I, που εκδηλώνεται με φαινόμενο Raynaud, δερματικά έλκη/νέκρωση και κνίδωση εκ ψύχους εμφανίζονται σε λιγότερο από το 5% των ασθενών[1,18]. Η μονοκλωνική IgM μπορεί να αλληλεπιδράσει με κυκλοφορούσες πρωτεΐνες, όπως το ινωδογόνο, ή να «επικαλύψει» τα αιμοπετάλια και να επη-

ρεάσει τη συγκολλητική τους ικανότητα[19].

Η μονοκλωνική IgM μπορεί να έχει δραστικότητα αντισώματος έναντι αυτόλογων αντιγόνων. Οι πιο κοινοί στόχοι-αντιγόνα βρίσκονται στα περιφερικά νεύρα: έως 20% των ασθενών με MW εμφανίζονται με ή αναπτύσσουν IgM-σχετιζόμενη περιφερική νευροπάθεια, ετερογενής ομάδα νευροπαθειών στις οποίες η μονοκλωνική IgM δρα ως αντίσωμα έναντι διαφόρων γλυκοπρωτεϊνών ή γλυκολιπιδίων του περιφερικού νεύρου[20]. Η πιο κοινή οντότητα είναι άπω, συμμετρική, χρόνια περιφερική απομυελινωτική νευροπάθεια στην οποία η IgM στρέφεται κατά της συνδεδεμένης με μυελίνη γλυκοπρωτεΐνης (Myelin-Associated Glycoprotein-MAG). Αν η δραστηριότητα αντισώματος της μονοκλωνικής IgM στοχεύει πολυκλωνική IgG αυτό οδηγεί σε κρυοσφαιριναιμία τύπου II[21]. Η μονοκλωνική IgM μπορεί επίσης να δρα ως ψυχροσυγκολλητίνη[22] ή να συμπεριφέρεται ως αντίσωμα έναντι της βασικής μεμβράνης των σπειραμάτων, του δέρματος και του αμφιβληστροειδούς ή ως αντιπηκτικό λύκου[21]. Η IgM μπορεί να εναποτεθεί στη μικροκυκλοφορία ιστών, π.χ. στο νεφρικό σπείραμα[23], στο χόριο (macroglobulinemia cutis)[24] ή στη βασική στοιβάδα και τον υποβλεννογόνιο χιτώνα του εντέρου[25]. Θραύσματα των μονοκλωνικών ελαφριών αλυσίδων που παράγονται από τον ΛΠΛ κλώνο μπορεί να έχουν αμυλοειδογενείς ιδιότητες, σχηματίζοντας ινίδια αμυλοειδούς (AL αμυλοείδωση)[26]. Η IgM-σχετιζόμενη AL αμυλοείδωση αποτελεί ένδειξη για άμεση έναρξη θεραπείας. Το σύνδρομο Schnitzler είναι ξεχωριστή οντότητα που χαρακτηρίζεται από IgM παραπρωτεϊναιμία, χρόνια κνίδωση, μαζί με άλλα χαρακτηριστικά, όπως διαλείπων πυρετός, και/ή οστικά άλγη με ακτινολογικές ενδείξεις οστεοσκλήρυνσης, λεμφαδενοπάθεια, διόγκωση του ήπατος ή/και σπληνός, λευκοκυττάρωση και αυξημένη ΤΚΕ[27].

Εργαστηριακή διερεύνηση

Η αναιμία είναι το πιο συχνό εύρημα και η πιο κοινή αιτία για την έναρξη θεραπείας σε ασθενείς με MW[1,12,28]. Τα αιμοπετάλια μπορεί να είναι χαμηλά σε ορισμένους ασθενείς με εκτεταμένη διήθηση του μυελού ή στα πλαίσια άνοσης θρομβοπενίας[29]. Μονοκλωνικά λεμφοπλασματοκυτταρα μπορεί να ανιχνευθούν στο αίμα με κυτταρομετρία ροής. Υψηλή ΤΚΕ βρίσκεται σχεδόν πάντα. Υψηλής ανάλυσης ηλεκτροφόρηση πρωτεϊνών ορού σε συνδυασμό με ανοσοκαθήλωση ορού και ούρων προσδιορίζει και τυποποιεί τη μονοκλωνική IgM, ενώ σπάνια μπορεί να ανιχνεύονται περισσοτερες από μια Μ-παραπρωτεΐνες. Η συγκέντρωση της μονοκλωνικής πρωτεΐνης του ορού ποικίλει, στις περισσότερες περιπτώσεις είναι >1.5 g/dL, ωστόσο, ορισμένοι ασθενείς μπορεί να έχουν χαμηλά επίπεδα IgM (IgM <400 mg/dl). Περίπου οι μισοί ασθενείς έχουν ανοσοπάρεση των μη κλωνικών ανοσοσφαιρινών[30]. Για τον ποσοτικό προσδιορισμό των IgM, η πυκνομετρία μπορεί να είναι προτιμότερη, ιδίως σε περιπτώσεις με πολύ υψηλή μονοκλωνική IgM ή όταν υπάρχει κρυοσφαιρίνη[31]. Σε κάθε περίπτωση, για να προσδιοριστεί η συγκέντρωση της μονοκλωνικής πρωτεΐνης μετά θεραπεία πρέπει να χρησιμοποιείται η ίδια μέθοδος. Εάν υπάρχει υποψία κρυοσφαιριναιμίας, επιβάλλεται έλεγχος κατά τη διάγνωση. Η Bence Jones πρωτεϊνουρία είναι κοινή, αλλά σπάνια υπερβαίνει το 1 g/24 ώρες. Τα επίπεδα της β_2-μικροσφαιρίνης μπορεί να είναι αυξημένα και έχουν προγνωστική σημασία[32]. Η LDH του ορού μπορεί επίσης να είναι αυξημένη και συνδέεται επίσης με λιγότερο ευνοϊκή πρόγνωση[33]. Το ιξώδες του ορού πρέπει να μετράται εάν ο ασθενής έχει σημεία ή συμπτώματα του συνδρόμου υπεργλοιότητας. Η βυθοσκόπηση παραμένει άριστος δείκτης της κλινικά σημαντικής υπεργλοιότητας[34]. Ανεύρεση ρευματοειδούς παράγοντα και χαμηλά επίπεδα του C4 είναι συνήθη ευρήματα σε τύπου II κρυοσφαιριναιμία[35].

Εκτίμηση του Μυελού των Οστών

Ο μυελός των οστών (ΜΟ) είναι σχεδόν πάντα διηθημένος στην MW και όλοι οι ασθενείς πρέπει να υποβληθούν σε βιοψία ΜΟ ώστε να τεκμηριωθεί η διάγνωση. Η διάγνωση της MW μπορεί να γίνει ανεξάρτητα από τα επίπεδα της μονοκλωνικής IgM εάν υπάρχουν ενδείξεις διήθησης ΜΟ από λεμφοπλασματοκυτταρικό λέμφωμα[36,37]. Τυπικά, ο μυελός των οστών είναι διηθημένος από ένα λεμφοπλασματοκυτταρικό πληθυσμό κυττάρων που αποτελείται από μικρά λεμφοκύτταρα με ενδείξεις πλασματοκυτταροειδους/πλασματοκυτταρικής διαφοροποίησης[38,39]. Για να επιβεβαιωθεί η διάγνωση απαιτείται ανοσοφαινοτυπική μελέτη[40,41]. Συνήθως τα ΛΠΛ κύτταρα της MW εκφράζουν δείκτες επιφάνειας τυπικούς των Β-κυττάρων (CD19, CD20, CD22, CD24, CD79α και FMC7) μαζί με επιφανειακή ανοσοσφαιρίνη Μ (sIgM). Σημαντικό ποσοστό μπορεί να είναι θετικό για CD25 και FMC7, αλλά σε αντίθεση με τη λευχαιμία από τριχωτά λεμφοκύτταρα, αυτά τα λεμφοκύτταρα είναι πάντα αρνητικά για CD103 και CD11c. Το CD38 είναι συνήθως θετικό και το CD52 εκφράζεται στις περισσότερες περιπτώσεις[42]. Τυπικά, τα νεοπλασματικά κύτταρα του ΛΠΛ/MW είναι αρνητικά για CD5, CD10, και CD23, ωστόσο, οι συγκεκριμένοι δείκτες μπορεί να ανιχνεύονται στο 5-20% των περιπτώσεων και δεν αποκλείουν τη διάγνωση της MW[43,44].

Κυτταρογενετικές διαταραχές

Μεταθέσεις στις οποίες συμμετέχει ο γενετικός τόπος της βαριάς αλυσίδας των ανοσοσφαιρινών (IGH) στο χρωμόσωμα 14 απουσιάζουν στην MW, εύρημα που μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη διάκρισή της από το IgM μυέ-

λωμα, όπου οι συγκεκριμένες μεταθέσεις είναι κοινές[45]. Η πιο συνηθισμένη χρωμοσωμική ανωμαλία στην MW είναι η απαλοιφή του μακρού βραχίονα του χρωμοσώματος 6 (del6q). Η συχνότητά της ποικίλει από 21% έως 38%, ενώ η προγνωστική σημασία της δεν είναι σαφής[45-47]. Στη μεγαλύτερη δημοσιευμένη μελέτη, del6q ανιχνεύθηκε σε 30% των περιπτώσεων, del13q14 σε 13%, τρισωμία των χρωμοσωμάτων 18, 4 ή 12 σε 15%, 8% και 4% αντίστοιχα, del11q σε 7%, del17p σε 8% και μετάθεση με συμμετοχή του 14q32 (IGH) μόνο σε 2%[48].

Διαφορική διάγνωση

Οι κύριες νοσολογικές οντότητες που πρέπει να αποκλείονται για να τεκμηριωθεί η διάγνωση της MW είναι άλλα λεμφώματα χαμηλού βαθμού κακοήθειας από μικρά Β λεμφοκύτταρα, όπως ΧΛΛ/SLL ή λέμφωμα της οριακής ζώνης του σπληνός (SMZL). Τα ανοσοφαινοτυπικά ευρήματα και σε ορισμένες περιπτώσεις τα ευρήματα από την κυτταρογενετικη μελέτη, μπορούν να βοηθήσουν στην τεκμηρίωση της ιστολογικής διάγνωσης του ΛΠΛ/MW. Τέλος η μετάλλαξη L265P στο γονίδιο MYD88 ανιχνεύεται σε >90% των αρρώστων με MW ενώ μόνο σε 3%-9% των αρρώστων με SMZL ή άλλα λεμφώματα χαμηλής κακοήθειας. Η διάκριση της MW από το IgM μυέλωμα συνήθως δεν είναι δύσκολη, με βάση την κλινική εικόνα, ανοσοφαινότυπικά/ιστολογικά κριτήρια και την παρουσία IGH μεταθέσεων που είναι χαρακτηριστικές του IgM-ΠΜ[45,49]. Μια σημαντική κλινική διάκριση πρέπει επίσης να γίνει για τη συμπτωματική WM, ασυμπτωματική WM και IgM MGUS. Ασυμπτωματικοί ασθενείς με μονοκλωνική IgM και χωρίς ενδείξεις διήθησης ΜΟ (δηλαδή λιγότερο από 10% κλωνικά κυττάρα στην ΟΜΒ) ταξινομούνται ως IgM-MGUS. Ασθενείς που μπορεί να έχουν ανιχνεύσιμα κλωνικά Β κύτταρα στο ΜΟ με κυτταρομετρία ροής, αλλά χωρίς μορφολογικές ενδείξεις διήθησης του μυελού των οστών στην οστεομυελική βιοψία πρέπει να ταξινομούνται ως IgM-MGUS.

Αντιμετώπιση

Το πιο σημαντικό βήμα για τη διαχείριση των ασθενών με MW είναι η απόφαση για την έναρξη θεραπείας. Τα άτομα με IgM-MGUS δεν πρέπει να λαμβάνουν καμία θεραπεία, αλλά να παρακολουθούνται διαβίου, παρότι η βέλτιστη στρατηγική δεν έχει καθοριστεί[13,28]. Οι ασθενείς με ασυμπτωματική MW δεν πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία καθώς η νόσος μπορεί να παραμείνει σταθερή για πολλά χρόνια. Η απόφαση για την έναρξη της θεραπείας σε ασθενή με προηγουμένως ασυμπτωματική WM ή ασθενή που παρουσιάζει de novo συμπτωματική MW πρέπει να βασίζεται στην εμφάνιση ή παρουσία οποιουδήποτε από τα ακόλουθα (1) συστηματικά συμπτώματα (πυρετός, εφίδρωση, απώλεια βάρους), (2) IgM-σχετιζόμενη επιπλοκή (υπεργλοιότητα, σοβαρή νευροπάθεια, αμυλοείδωση, συμπτωματική κρυοσφαιριναιμία, αναιμία από ψυχροσυγκολλητίνες) (3) ογκώδης λεμφαδενοπάθεια ή σπληνομεγαλία, (4) αναιμία (αιμοσφαιρίνη <10 g/dL) ή θρομβοπενία (αριθμός αιμοπεταλίων <100 × 10^3/dL) ή (5) ενδείξεις μετασχηματισμού της νόσου[12]. Υπογραμμίζεται ότι από μόνα τους τα επίπεδα της μονοκλωνικής IgM στον ορό δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται ως κριτήριο για την έναρξη θεραπείας. Ωστόσο, μονοκλωνική πρωτεΐνη >5 g/dL συνοδεύεται από αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης υπεργλοιότητας και επιβάλλει συχνή παρακολούθηση. Μερικοί ασθενείς που δεν πληρούν τα κριτήρια της MW, π.χ. με διήθηση ΜΟ μικρότερη από 10% και IgM μικρότερη από 3 g/dL, αλλά παρουσιάζουν μια IgM-σχετιζόμενη διαταραχή (π.χ. νευροπάθεια) συνήθως απαιτούν θεραπεία προκειμένου να μειωθεί η κυκλοφορούσα ή/και εναποτιθέμενη IgM και να κατασταλεί ο κλώνος που παράγει τη μονοκλωνική ανοσοσφαιρίνη[12,50]. Η επιλογή της θεραπείας πρέπει να βασίζεται στα διαθέσιμα δεδομένα συνυπολογίζοντας τις ειδικές ανάγκες και τα χαρακτηριστικά του ασθενούς. Τα δεδομένα από μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες φάσης ΙΙΙ είναι περιορισμένα, λόγω της σπανιότητας της νόσου. Ωστόσο, έχουν δημοσιευτεί συστάσεις που βασίζονται κυρίως σε στοιχεία από μελέτες φάσης ΙΙ[28].

Πλασμαφαίρεση

Η συνηθέστερη ένδειξη για διενέργεια πλασμαφαίρεσης είναι η αντιμετώπιση του συνδρόμου υπεργλοιότητας[1,13,17]. Η πλασμαφαίρεση μπορεί να μειώσει αποτελεσματικά και γρήγορα την ποσότητα της IgM στην κυκλοφορία ασθενών με σύνδρομο υπεργλοιότητας, ωστόσο, η μείωση είναι παροδική, ώστε η ταυτόχρονη χορήγηση συστηματικής θεραπείας να είναι απαραίτητη σε όλους τους ασθενείς με συμπτωματική υπεργλοιότητα. Η πλασμαφαίρεση έχει επίσης χρησιμοποιηθεί με επιτυχία σε ορισμένους ασθενείς με IgM-σχετιζόμενη διαταραχή, όπως περιφερική νευροπάθεια, κρυοσφαιριναιμία και νόσο από ψυχροσυγκολλητίνες[51].

Συστηματική Θεραπεία

Αλκυκιωτικοί παράγοντες

Αλκυλιωτικοί παράγοντες όπως η χλωραμβουκίλη, η μελφαλάνη και η κυκλοφωσφαμίδη ήταν η τυπική θεραπεία πρώτης γραμμής επί αρκετές δεκαετίες. Μονοθεραπεία με χλωραμβουκίλη επιτυγχάνει μερική απάντηση σε περίπου 50% των ασθενών, αλλά πλήρεις απαντήσεις είναι σπάνιες[52]. Η χλωραμβουκίλη έχει χαμηλό κόστος, χορηγείται από το στόμα και είναι σχετικά ασφαλής, με

μικρή πιθανότητα σημαντικών επιπλοκών. Συνδυασμοί των αλκυλιούντων παραγόντων με ή χωρίς ένα αλκαλοειδές της vinca, νιτροζουρία ή ανθρακυκλίνη (όπως στο CHOP) μπορεί να βελτιώσουν τα ποσοστά ανταπόκρισης.

Νουκλεοσιδικά ανάλογα

Τα νουκλεοσιδικά ανάλογα είναι από τα πιο δραστικά φάρμακα για την αντιμετώπιση της MW. Σε γενικές γραμμές επάγουν απόκριση σε περίπου 30% των ασθενών στους οποίους η αρχική θεραπεία με ένα αλκυλιωτικό παράγοντα έχει αποτύχει[53-56]. Ως μονοθεραπεία, η φλουνταραμπίνη από το στόμα πλεονεκτεί έναντι της χλωραμβουκίλης σε ασθενείς με μη προθεραπευμένη συμπτωματική MW, επάγοντας μακρύτερη επιβίωση ελεύθερη επιδείνωσης και συνολική επιβίωση, αν και δεν υπήρχε σημαντική διαφορά ως προς το ποσοστό μερικών υφέσεων της νόσου[57]. Η κλαντριμπίνη έχει επίσης δείξει αποτελεσματικότητα[58]. Ωστόσο, η τοξικότητα των νουκλεοσιδικών αναλόγων είναι σημαντική και οι ασθενείς με MW είναι συνήθως ηλικιωμένοι, με συνοσηρότητες. Επίσης, τα συγκεκριμένα φάρμακα είναι τοξικά για τα στελεχιαία κύτταρα και καλό είναι να αποφεύγονται σε ασθενείς οι οποίοι μπορεί να είναι υποψήφιοι για αυτόλογη μεταμόσχευση.

Rituximab

Ως μονοθεραπεία, σε συνήθη δόση (δηλαδή 4 εβδομαδιαίες εγχύσεις σε δόση 375 mg/m^2), το Rituximab έχει μέτρια αποτελεσματικότητα[59], ενώ σε εκτεταμένη χορήγηση (επί 4 εβδομάδες και κατόπιν κατά την εβδομάδα 12, επιπλέον 4 εβδομαδιαίες εγχύσεις Rituximab) τα ποσοστά ανταπόκρισης ήταν υψηλότερα[60,61]. Η ανταπόκριση της νόσου μετά από μονοθεραπεία με Rituximab είναι αργή, ενώ υψηλά επίπεδα IgM (πάνω από 4 gr/dl) μπορεί να σχετίζονται με κατώτερη απάντηση[60,61]. Παροδικές αυξήσεις στα επίπεδα IgM του ορού (IgM flare) είναι συνήθη (σε ποσοστό έως 50% των ασθενών) 3-4 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας με Rituximab. Συνδυασμοί του Rituximab με χημειοθεραπεία είναι πολύ αποτελεσματικοί[62]. Ιδιαίτερα δημοφιλείς είναι συνδυασμοί με χημειοθεραπεία που δεν περιλαμβάνει νουκλεοσιδικά ανάλογα, όπως στο σχήμα DRC (Rituximab με δεξαμεθαζόνη και κυκλοφωσφαμίδη από το στόμα), με το οποίο επιτυγχάνεται μερική απάντηση σε ποσοστό 74%, με διάμεσο χρόνο έως επιδείνωση της νόσου περίπου 3 έτη και 5-ετη συνολική επιβίωση 62%[63]. Ο συνδυασμός του Rituximab με CHOP (R-CHOP) είναι επίσης εξαιρετικά δραστικός[64] και σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη είχε σημαντικά καλύτερα αποτελέσματα έναντι του CHOP χωρίς σημαντική πρόσθετη τοξικότητα[65]. Ο συνδυασμός του Rituximab με την μπενταμουστίνη είναι ιδιαίτερα δραστικός τόσο σε προθεραπευμένους όσο και σε μη προθεραπευμένους αρρώστους με MW, με πολύ υψηλά ποσοστά ανταποκρίσεων και ευνοϊκό προφίλ τοξικότητας ενώ φαίνεται να πλεονεκτεί του R-CHOP (παρόμοια ποσοστά μερικών και πλήρων υφέσεων, αλλά μεγαλύτερο χρόνο έως επιδείνωση της νόσου όσο και υπέρτερη συνολική επιβίωση έναντι του R-CHOP[66]). Ο ρόλος της συντήρησης με Rituximab σε ασθενείς με MW δεν έχει διευκρινιστεί και δεν αποτελεί καθιερωμένη αγωγή. Αναδρομικές αναλύσεις υποδεικνύουν ότι ορισμένοι ασθενείς θα μπορούσε να ωφελούνται από αγωγή συντήρησης[67] αλλά πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το κόστος της θεραπείας και οι πιθανές τοξικότητες καθώς και το γεγονός ότι δεν υπάρχουν δεδομένα μακρόχρονης επιβίωσης στην MW.

Bortezomib

Το Bortezomib αναστέλλει την οδό αποδόμησης των πρωτεϊνών μέσω αντιστρεπτής αναστολής του 26S πρωτεασώματος, αυξάνει το ενδοπλασματικό στρες και τελικά οδηγεί σε απόπτωση. Ως μονοθεραπεία, οδήγησε σε ανταπόκριση σε 44-85% ασθενών οι οποίοι είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία, αρκετοί από τους οποίους ήταν ανθεκτικοί σε νουκλεοσιδικά ανάλογα ή Rituximab[68-70] ενώ έχει ταχεία δράση η οποία είναι σημαντική, ιδίως σε ασθενείς με υπεργλοιότητα. Το Bortezomib μπορεί να δρα συνεργικά με άλλους παράγοντες, όπως το Rituximab και η δεξαμεθαζόνη. Σε μελέτες φάσης II, σε ασθενείς με ή χωρίς προηγούμενη θεραπεία, οι συνδυασμοί με Rituximab με ή χωρίς δεξαμεθαζόνη ήταν ιδιαίτερα αποτελεσματικοί, με υψηλά ποσοστά μερικών υφέσεων (ανταπόκριση >80%) και ταχεία εγκατάσταση ύφεσης (2-3 μήνες)[71,72]. Η σημαντικότερη τοξικότητα είναι η περιφερική νευροπάθεια που οφείλεται στο Bortezomib, ιδίως σε χορήγηση δυο φορές την εβδομάδα. Σε μελέτη φάσης II από το Ευρωπαϊκό Δίκτυο Μυελώματος (EMN-European myeloma Network) που περιέλαβε 59 ασθενείς με νεοδιαγνωσμένη MW, τα ποσοστά ανταπόκρισης ήταν υψηλά (μερική ύφεση 68%, τουλάχιστον ελάχιστη ύφεση 85%), η διάρκεια της ανταπόκρισης ήταν ιδιαίτερα ενθαρρυντική (διάμεση χρόνος έως επιδείνωση της νόσου 42 μήνες, διάρκεια ύφεσης για ασθενείς σε μερική ύφεση 70% στα 3 έτη) και η συνολική επιβίωση στα 3 έτη ήταν 81%, παρότι στη μελέτη εντάχτηκαν ασθενείς υψηλού και ενδιάμεσου κινδύνου. Επιπλέον, η χορήγηση «εισαγωγικής» θεραπείας με Bortezomib είχε ως αποτέλεσμα πτώση των επιπέδων της IgM, ελάττωση της παροδικής αύξησης της IgM μετά τη χορήγηση Rituximab και αντιμετώπιση του συνδρόμου υπεργλοιότητας χωρίς να χρειαστεί πλασμαφαίρεση. Επιπλέον, η εβδομαδιαία χορήγηση Bortezomib ελάττωσε τη συχνότητα της περιφερικής νευροπάθειας που όμως παραμένει συχνό πρόβλημα (in press).

IMiDs (θαλιδομίδη, λεναλιδομίδη)

Πρώιμες μελέτες[73] έδειξαν ότι η θαλιδομίδη είναι αποτελεσματική. Με βάση προκλινικά δεδομένα που δείχνουν ότι τα IMiDs μπορεί να ενισχύσουν τη δραστικότητα των μονοκλωνικών αντισωμάτων, η θαλιδομίδη συνδυάστηκε με Rituximab[74]. Ο συνδυασμός ήταν δραστικός, ωστόσο, η θαλιδομίδη έχει σημαντική τοξικότητα από το ΚΝΣ και το ΠΝΣ και οι περισσότεροι ασθενείς δεν ανέχονται αυτό το φάρμακο για μεγάλο χρονικό διάστημα. Η λεναλιδομίδη έχει ισχυρότερη ανοσορυθμιστική δράση από τη θαλιδομίδη και δεν προκαλεί σημαντική νευροπάθεια. Ωστόσο, σε μια μικρή μελέτη[75], ο συνδυασμός με Rituximab συσχετίστηκε με σημαντική μυελοτοξικότητα (κυρίως αναιμία).

Άλλα μονοκλωνικά αντισώματα

Το Alemtuzumab (Campath-1H) είναι ανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα εναντίον της γλυκοπρωτεΐνης CD52, που εκφράζεται σε υψηλά επίπεδα στα λεμφοπλασματοκύτταρα της MW[42] και στα μαστοκύτταρα του μυελού των οστών, που παρέχουν υποστήριξη στα κύτταρα της MW. Σε μελέτη φάσης ΙΙ σε 28 ασθενείς προθεραπευμένους κυρίως με Rituximab, το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης ήταν 76% (μερική ύφεση στο 32%). Η αιματολογική τοξικότητα όμως, καθώς και λοιμώδεις επιπλοκές (επανενεργοποίηση κυτταρομεγαλοϊού και άλλες λοιμώξεις) ήταν κοινές και συχνά σοβαρές. Το Ofatumumab (στοχεύει το CD20 αντιγόνο σε διαφορετικό επίτοπο από το Rituximab) έχει δείξει δραστικότητα σε μια μελέτη φάσης ΙΙ σε 37 ασθενείς (28 βαριά προθεραπευμένους) και σε δυο διαφορετικά δοσολογικά σχήματα (1000 mg & 2000 mg για 4 κύκλους), όπου 47% των ασθενών στη δόση των 1000 mg και 68% στη δόση των 2000 mg πέτυχαν τουλάχιστον ελάχιστη μερική ύφεση. Επιπλέον, 52% των ασθενών που είχαν λάβει στο παρελθόν Rituximab πέτυχαν τουλάχιστον ελάχιστη μερική ύφεση[126].

Άλλα Φάρμακα

Η οδός της κινάσης της 3' φωσφατιδυλο-ινοσιτολης (PI3K), της Akt (στόχος της PI3K) και του μονοπατιού mTOR (στόχος της Akt) (PI3K/Akt/mTOR) έχει αποτελέσει θεραπευτικό στόχο. Το everolimus (ανάλογο της ραπαμυκίνης) έδειξε δραστικότητα σε μια πρόσφατη μελέτη φάσης ΙΙ[76] (42% μερική ύφεση σε 50 προθεραπευμένους ασθενείς) με ταχείες απαντήσεις αλλά και πνευμονική τοξικότητα, τυπική των rapalogs. Η perifosine είναι αναστολέας της Akt: σε μελέτη φάσης ΙΙ[77] χορηγούμενη από το στόμα σε 37 ασθενείς (από τους οποίους το 84% είχαν λάβει Rituximab) είχε ως αποτέλεσμα τουλάχιστον ελάχιστη μερική ύφεση σε 35% των ασθενών. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν γαστρεντερικά συμπτώματα, κόπωση, κυτταροπενίες και αρθρίτιδα. Πρόσφατα δεδομένα δείχνουν ότι το ibrutinib, ένας αναστολέας της BTK, η οποία ενεργοποιείται σε παρουσία της μετάλλαξης L265P MYD88[11], έχει εξαιρετικά αποτελέσματα σε ασθενείς με ανθεκτική/σε υποτροπή MW.

Αυτόλογη και αλλογενής μεταμόσχευση

Η μεταμόσχευση αυτόλογων αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (ΑΜΑΑΚ) έχει χρησιμοποιηθεί κυρίως ως θεραπεία σε νεότερους ασθενείς σε υποτροπή και λιγότερο συχνά ως θεραπεία σε πρώιμα στάδια της νόσου. Σε αναδρομική ανάλυση από το EBMT που περιλάμβανε 187 ασθενείς οι οποίοι υποβλήθηκαν σε ΑΜΑΑΚ το ποσοστό υποτροπής ήταν 52% στα 5 έτη, ενώ η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου και η ολική επιβίωση στα 5 έτη ήταν 40% και 68.5%, αντιστοίχως. Η μη οφειλόμενη σε υποτροπή θνητότητα ήταν 4% στο 1ο έτος, ενώ στα 5 έτη 8.4% των ασθενών εμφάνισαν δευτεροπαθή κακοήθεια. Ασθενείς με περισσότερες από 3 προηγούμενες γραμμές θεραπείας είχαν κακή έκβαση[78]. Η αλλογενής μεταμόσχευση έχει χρησιμοποιηθεί σε μικρό αριθμό νεότερων ασθενών. Αντίδραση του μοσχεύματος έναντι των λεμφοπλασματοκυττάρων της MW έχει παρατηρηθεί με αποτέλεσμα μακροχρόνια ύφεση σε ορισμένες περιπτώσεις, αλλά η τοξικότητα της διαδικασίας είναι μεγάλη. Προπαρασκευαστικά σχήματα ελαττωμένης ένταση (RIC) μπορεί να μειώσουν τη θνητότητα από τοξικότητα, ωστόσο, μόνο περιορισμένος αριθμός ασθενών με MW έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με αλλο-RIC[79].

Πρόγνωση

Η διάμεση επιβίωση για ασθενείς με συμπτωματική MW είναι 5-10 έτη, ανάλογα με τον πληθυσμό που μελετήθηκε. Ωστόσο, υπάρχει σημαντική μεταβλητότητα στην έκβαση και η επιβίωση ορισμένων ασθενών υπερβαίνει τα 10 ή 15 έτη, ενώ άλλοι υποκύπτουν στη νόσο τους μετά από 2-3 έτη. Περίπου το 30% των ασθενών με MW πεθαίνουν από άλλες μορφές καρκίνου, λόγω καρδιαγγειακής νόσου ή άλλα άσχετα με την MW νοσήματα[33]. Η ανάπτυξη του Διεθνούς Προγνωστικού Σύστηματος Βαθμολόγησης (IPSSWM) για την MW ήταν αποτέλεσμα διεθνούς συνεργασίας που συνέλεξε στοιχεία από >500 ασθενείς[80]. Το προγνωστικό αυτό σύστημα βασίζεται σε 5 εύκολα διαθέσιμες μεταβλητές (ηλικία, θρομβοπενία, αυξημένη β_2 μικροσφαιρίνη και υψηλή μονοκλωνική IgM) και διακρίνει τρεις ομάδες κινδύνου με πολύ διαφορετική επιβίωση. Επιπλέον η προγνωστική αξία του IPSSWM έχει επιβεβαιωθεί σε ανεξάρτητες σειρές ασθενών, όπως της Ελληνικής Ομάδας Μυελώματος[33].

Waldenström's macroglobulinemia

by Efstathios Kastritis, Evangelos Terpos, Meletios A. Dimopoulos

Therapeutic Clinic, University Medical School of Athens, Greece

ABSTRACT: Waldenström's macroglobulinemia (WM) is a rare B-cell malignancy characterized by the infiltration of the bone marrow by a lymphoplasmacytic clone producing IgM monoclonal immunoglobulin. An important advance in the elucidation of the biology of the disease is the recently recognized somatic mutation in the MYD88 gene (L265P), which is present in >90% of patients with symptomatic MW. The clinical signs and symptoms of the disease are related to the direct infiltration of the bone marrow or other lymphoid organs by the tumor clone and the quantity and the physicochemical and immunological properties of the monoclonal IgM. The most frequent clinical and laboratory findings of symptomatic disease include cytopenias (mostly anemia), B-symptoms, neuropathy, hyperviscosity syndrome and, less frequently, significant lymphadenopathy or splenomegaly. The most important decision in the management of patients with WM is the identification of patients with symptomatic disease. Individuals with IgM-MGUS should be monitored lifelong, while patients with asymptomatic MW should not be treated as the disease can remain stable for many years. The decision to start therapy should be based on the presence of certain signs or symptoms, such as B-symptoms, IgM-related complications, bulky lymphadenopathy or splenomegaly, cytopenias or evidence of transformation of the disease. It should be noted that serum levels of monoclonal IgM alone should not be used as a criterion to initiate treatment. The treatment strategy should be individualized. Initiation of plasmapheresis is indicated for patients with hyperviscosity syndrome. Combinations of rituximab with chemotherapy are the preferred initial regimens for most patients with WM. In patients with high levels of IgM, rituximab may be associated with a transient increase in IgM («IgM flare»), and plasmapheresis may be required for symptomatic hyperviscosity. Bortezomib-based regimens are effective, act rapidly and may be an option for patients with high IgM levels, but are associated with increased risk of neurotoxicty. Combinations based on nucleoside analogs are very active, but their toxicity makes them a choice for selected patients only. The combination of rituximab with bendamustine is a particularly effective therapy, with manageable toxicity and may be associated with better outcomes than regimens such as R-CHOP. Younger patients may also be candidates for ASCT, although this procedure is not recommended as first-line therapy in WM. In case of relapse, the choice of salvage therapy depends on the type of prior treatment, tolerance, quality and duration of response to first-line therapy, age of the patient, the candidacy for ASCT and, of course, patient preferences. Treatment options include combinations based on bendamustine, bortezomib, nucleoside analogs and/or newer drugs, while in younger patients ASCT may have a role as salvage therapy in chemosensitive disease.

Βιβλιογραφία

1. Dimopoulos MA, Kyle RA, Anagnostopoulos A, Treon SP. Diagnosis and management of Waldenstrom's macroglobulinemia. J Clin Oncol. 2005;23:1564-1577.
2. Kastritis E, Zervas K, Repoussis P, et al. Prognostication in young and old patients with Waldenstrom's macroglobulinemia: importance of the International Prognostic Scoring System and of serum lactate dehydrogenase. Clin Lymphoma Myeloma. 2009;9:50-52.
3. Treon SP, Hunter ZR, Aggarwal A, et al. Characterization of familial Waldenstrom's macroglobulinemia. Ann Oncol. 2006;17:488-494.
4. Kristinsson SY, Bjorkholm M, Goldin LR, McMaster ML, Turesson I, Landgren O. Risk of lymphoproliferative disorders among first-degree relatives of lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenstrom macroglobulinemia patients: a population-based study in Sweden. Blood. 2008;112:3052-3056.
5. Leleu X, O'Connor K, Ho AW, et al. Hepatitis C viral infection is not associated with Waldenstrom's macroglobulinemia. Am J Hematol 2007;82:83-84.
6. Mikala G, Xie J, Berencsi G, et al. Human herpesvirus 8 in hematologic diseases. Pathol Oncol Res. 1999;5:73-79.
7. Hunter ZR, Leleu X, Santos DD, et al. Sequence Analysis in the BLYS and APRIL Receptor TACI Reveals Novel Variants with a Potential Pathogenetic Role in Waldenstrom's Macroglobulinemia (WM). ASH Annual Meeting Abstracts 2005;106:991.
8. Braggio E, Keats JJ, Leleu X, et al. Identification of copy number abnormalities and inactivating mutations in two negative regulators of nuclear factor-kappaB signaling

pathways in Waldenstrom's macroglobulinemia. Cancer Res. 2009;69:3579-3588.
9. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al. Long-term follow-up of IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance. Semin Oncol. 2003;30:169-171.
10. Treon SP, Xu L, Yang G, et al. MYD88 L265P somatic mutation in Waldenstrom's macroglobulinemia. N Engl J Med. 2012;367:826-833.
11. Yang G, Zhou Y, Liu X, et al. A mutation in MYD88 (L265P) supports the survival of lymphoplasmacytic cells by activation of Bruton's tyrosine kinase in Waldenstrom's macroglobulinemia. Blood. 2013.
12. Kyle RA, Treon SP, Alexanian R, et al. Prognostic markers and criteria to initiate therapy in Waldenstrom's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. Semin Oncol. 2003;30:116-120.
13. Treon SP. How I treat Waldenstrom macroglobulinemia. Blood. 2009;114:2375-2385.
14. Moulopoulos LA, Dimopoulos MA, Varma DG, et al. Waldenstrom macroglobulinemia: MR imaging of the spine and CT of the abdomen and pelvis. Radiology. 1993;188:669-73.
15. Banwait R, O'Regan K, Campigotto F, et al. The role of 18F-FDG PET/CT imaging in Waldenstrom macroglobulinemia. Am J Hematol. 2011;86:567-572.
16. Fintelmann F, Forghani R, Schaefer PW, Hochberg EP, Hochberg FH. Bing-Neel Syndrome revisited. Clin Lymphoma Myeloma. 2009;9:104-106.
17. Stone MJ. Waldenstrom's macroglobulinemia: hyperviscosity syndrome and cryoglobulinemia. Clin Lymphoma Myeloma. 2009;9:97-99.
18. Garcia-Sanz R, Montoto S, Torrequebrada A, et al. Waldenstrom macroglobulinaemia: presenting features and outcome in a series with 217 cases. Br J Haematol. 2001;115:575-582.
19. Zangari M, Elice F, Fink L, Tricot G. Hemostatic dysfunction in paraproteinemias and amyloidosis. Semin Thromb Hemost. 2007;33:339-349.
20. Nobile-Orazio E. IgM paraproteinaemic neuropathies. Curr Opin Neurol. 2004;17:599-605.
21. Stone MJ, Merlini G, Pascual V. Autoantibody activity in Waldenstrom's macroglobulinemia. Clin Lymphoma. 2005;5:225-229.
22. Berentsen S. Cold agglutinin-mediated autoimmune hemolytic anemia in Waldenstrom's macroglobulinemia. Clin Lymphoma Myeloma. 2009;9:110-112.
23. Merlini G, Pozzi C. Mechanisms of renal damage in plasma cell dyscrasias: an overview. Contrib Nephrol. 2007;153:66-86.
24. Tichenor RE, Rau JM, Mantz FA. Macroglobulinemia cutis. Arch Dermatol. 1978;114:280-281.
25. Brandt LJ, Davidoff A, Bernstein LH, Biempica L, Rindfleisch B, Goldstein ML. Small-intestine involvement in Waldenstrom's macroglobulinemia. Case report and review of the literature. Dig Dis Sci. 1981;26:174-180.
26. Gertz MA, Kyle RA, Noel P. Primary systemic amyloidosis: a rare complication of immunoglobulin M monoclonal gammopathies and Waldenstrom's macroglobulinemia. J Clin Oncol. 1993;11:914-920.
27. Kastritis E, Katoulis A, Terpos E, Panayiotides I, Gavriatopoulopu M, Dimopopoulos MA. Schnitzler's syndrome: increased levels of bone formation and angiogenesis factors are reduced after successful pefloxacin treatment. Clin Lymphoma Myeloma. 2008;8:359-362.
28. Dimopoulos MA, Gertz MA, Kastritis E, et al. Update on treatment recommendations from the Fourth International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. J Clin Oncol. 2009;27:120-126.
29. Owen RG, Lubenko A, Savage J, Parapia LA, Jack AS, Morgan GJ. Autoimmune thrombocytopenia in Waldenstrom's macroglobulinemia. Am J Hematol. 2001;66:116-119.
30. Hunter ZR, Manning RJ, Hanzis C, et al. IgA and IgG hypogammaglobulinemia in Waldenstrom's macroglobulinemia. Haematologica. 2010;95:470-475.
31. Jonsson M, Carlson J, Jeppsson JO, Simonsson P. Computer-supported detection of M-components and evaluation of immunoglobulins after capillary electrophoresis. Clinical chemistry. 2001;47:110-117.
32. Anagnostopoulos A, Zervas K, Kyrtsonis M, et al. Prognostic value of serum beta2-microglobulin in patients with Waldenstrom's macroglobulinemia requiring treatment. Clin Lymphoma Myeloma. 2006;7:205-209.
33. Kastritis E, Kyrtsonis MC, Hadjiharissi E, et al. Validation of the International Prognostic Scoring System (IPSS) for Waldenstrom's macroglobulinemia (WM) and the importance of serum lactate dehydrogenase (LDH). Leukemia research 2010.
34. Menke MN, Feke GT, McMeel JW, Treon SP. Ophthalmologic techniques to assess the severity of hyperviscosity syndrome and the effect of plasmapheresis in patients with Waldenstrom's macroglobulinemia. Clin Lymphoma Myeloma. 2009;9:100-103.
35. Tedeschi A, Barate C, Minola E, Morra E. Cryoglobulinemia. Blood Rev. 2007;21:183-200.
36. Owen RG, Treon SP, Al-Katib A, et al. Clinicopathological definition of Waldenstrom's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. Semin Oncol. 2003;30:110-115.
37. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting-Airlie House, Virginia, November 1997. J Clin Oncol. 1999;17:3835-3849.
38. Remstein ED, Hanson CA, Kyle RA, Hodnefield JM, Kurtin PJ. Despite apparent morphologic and immunophenotypic heterogeneity, Waldenstrom's macroglobulinemia is consistently composed of cells along a morphologic continuum of small lymphocytes, plasmacytoid lymphocytes, and plasma cells. Semin Oncol. 2003;30:182-186.
39. Tournilhac O, Santos DD, Xu L, et al. Mast cells in Waldenstrom's macroglobulinemia support lymphoplasmacytic cell growth through CD154/CD40 signaling. Ann Oncol.

2006;17:1275-1282.
40. Owen RG. Developing diagnostic criteria in Waldenstrom's macroglobulinemia. Semin Oncol. 2003;30:196-200.
41. Pangalis GA, Kyrtsonis MC, Kontopidou FN, et al. Differential diagnosis of Waldenstrom's macroglobulinemia from other low-grade B-cell lymphoproliferative disorders. Semin Oncol. 2003;30:201-205.
42. Owen RG, Hillmen P, Rawstron AC. CD52 expression in Waldenstrom's macroglobulinemia: implications for alemtuzumab therapy and response assessment. Clin Lymphoma. 2005;5:278-281.
43. San Miguel JF, Vidriales MB, Ocio E, et al. Immunophenotypic analysis of Waldenstrom's macroglobulinemia. Semin Oncol. 2003;30:187-195.
44. Konoplev S, Medeiros LJ, Bueso-Ramos CE, Jorgensen JL, Lin P. Immunophenotypic profile of lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenstrom macroglobulinemia. Am J Clin Pathol. 2005;124:414-420.
45. Schop RF, Kuehl WM, Van Wier SA, et al. Waldenstrom macroglobulinemia neoplastic cells lack immunoglobulin heavy chain locus translocations but have frequent 6q deletions. Blood. 2002;100:2996-3001.
46. Chang H, Qi C, Trieu Y, et al. Prognostic relevance of 6q deletion in Waldenstrom's macroglobulinemia: a multicenter study. Clin Lymphoma Myeloma. 2009;9:36-38.
47. Ocio EM, Schop RF, Gonzalez B, et al. 6q deletion in Waldenstrom macroglobulinemia is associated with features of adverse prognosis. Br J Haematol. 2007;136:80-86.
48. Nguyen-Khac F, Lambert J, Chapiro E, et al. Chromosomal aberrations and their prognostic value in a series of 174 untreated patients with Waldenstrom's macroglobulinemia. Haematologica. 2013;98:649-654.
49. Avet-Loiseau H, Garand R, Lode L, Robillard N, Bataille R. 14q32 Translocations discriminate IgM multiple myeloma from Waldenstrom's macroglobulinemia. Semin Oncol. 2003;30:153-155.
50. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al. Long-term follow-up of IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance. Blood. 2003;102:3759-3764.
51. Kuenn JW, Weber R, Teague PO, Keitt AS. Cryopathic gangrene with an IgM lambda cryoprecipitating cold agglutinin. Cancer. 1978;42:1826-1833.
52. Kyle RA, Greipp PR, Gertz MA, et al. Waldenstrom's macroglobulinaemia: a prospective study comparing daily with intermittent oral chlorambucil. Br J Haematol. 2000;108:737-742.
53. Dimopoulos MA, O'Brien S, Kantarjian H, et al. Fludarabine therapy in Waldenstrom's macroglobulinemia. Am J Med. 1993;95:49-52.
54. Leblond V, Ben-Othman T, Deconinck E, et al. Activity of fludarabine in previously treated Waldenstrom's macroglobulinemia: a report of 71 cases. Groupe Cooperatif Macroglobulinemie. J Clin Oncol. 1998;16:2060-2064.
55. Leblond V, Levy V, Maloisel F, et al. Multicenter, randomized comparative trial of fludarabine and the combination of cyclophosphamide-doxorubicin-prednisone in 92 patients with Waldenstrom macroglobulinemia in first relapse or with primary refractory disease. Blood. 2001;98:2640-2644.
56. Dhodapkar MV, Hoering A, Gertz MA, et al. Long-term survival in Waldenstrom macroglobulinemia: 10-year follow-up of Southwest Oncology Group-directed intergroup trial S9003. Blood. 2009;113:793-796.
57. Leblond V, Johnson S, Chevret S, et al. Results of a randomized trial of chlorambucil versus fludarabine for patients with untreated Waldenstrom macroglobulinemia, marginal zone lymphoma, or lymphoplasmacytic lymphoma. J Clin Oncol. 2013;31:301-307.
58. Dimopoulos MA, Kantarjian H, Estey E, et al. Treatment of Waldenstrom macroglobulinemia with 2-chlorodeoxyadenosine. Ann Intern Med. 1993;118:195-198.
59. Gertz MA, Rue M, Blood E, Kaminer LS, Vesole DH, Greipp PR. Multicenter phase 2 trial of rituximab for Waldenstrom macroglobulinemia (WM): an Eastern Cooperative Oncology Group Study (E3A98). Leuk Lymphoma. 2004;45:2047-2055.
60. Dimopoulos MA, Zervas C, Zomas A, et al. Treatment of Waldenstrom's macroglobulinemia with rituximab. J Clin Oncol. 2002;20:2327-2333.
61. Treon SP, Emmanouilides C, Kimby E, et al. Extended rituximab therapy in Waldenstrom's macroglobulinemia. Ann Oncol. 2005;16:132-138.
62. Treon SP, Branagan AR, Ioakimidis L, et al. Long-term outcomes to fludarabine and rituximab in Waldenstrom macroglobulinemia. Blood. 2009;113:3673-3678.
63. Dimopoulos MA, Anagnostopoulos A, Kyrtsonis MC, et al. Primary treatment of Waldenstrom macroglobulinemia with dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide. J Clin Oncol. 2007;25:3344-3349.
64. Abonour R, Zhang LA, Rajkumar V, et al. Phase II Pilot Study of Rituximab + CHOP in Patients with Newly Diagnosed Waldenstrom's Macroglobulinemia, an Eastren Cooperative Oncology Group Trial (Study E1A02). ASH Annual Meeting Abstracts 2007;110:3616-.
65. Buske C, Hoster E, Dreyling M, et al. The addition of rituximab to front-line therapy with CHOP (R-CHOP) results in a higher response rate and longer time to treatment failure in patients with lymphoplasmacytic lymphoma: results of a randomized trial of the German Low-Grade Lymphoma Study Group (GLSG). Leukemia 2008.
66. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. Lancet. 2013;381:1203-1210.
67. Treon SP, Hanzis C, Manning RJ, et al. Maintenance Rituximab is associated with improved clinical outcome in rituximab naive patients with Waldenstrom Macroglobulinaemia who respond to a rituximab-containing regimen. Br J Haematol. 2011;154:357-362.
68. Dimopoulos MA, Anagnostopoulos A, Kyrtsonis MC, Castritis E, Bitsaktsis A, Pangalis GA. Treatment of relapsed or refractory Waldenstrom's macroglobulinemia with bortezomib. Haematologica. 2005;90:1655-1658.

69. Treon SP, Hunter ZR, Matous J, et al. Multicenter clinical trial of bortezomib in relapsed/refractory Waldenstrom's macroglobulinemia: results of WMCTG Trial 03-248. Clin Cancer Res. 2007;13:3320-3325.
70. Chen CI, Kouroukis CT, White D, et al. Bortezomib is active in patients with untreated or relapsed Waldenstrom's macroglobulinemia: a phase II study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. J Clin Oncol. 2007;25:1570-1575.
71. Ghobrial IM, Hong F, Padmanabhan S, et al. Phase II trial of weekly bortezomib in combination with rituximab in relapsed or relapsed and refractory Waldenstrom macroglobulinemia. J Clin Oncol. 2010;28:1422-1428.
72. Treon SP, Ioakimidis L, Soumerai JD, et al. Primary therapy of Waldenstrom macroglobulinemia with bortezomib, dexamethasone, and rituximab: WMCTG clinical trial 05-180. J Clin Oncol. 2009;27:3830-3835.
73. Dimopoulos MA, Zomas A, Viniou NA, et al. Treatment of Waldenstrom's macroglobulinemia with thalidomide. J Clin Oncol. 2001;19:3596-3601.
74. Treon SP, Soumerai JD, Branagan AR, et al. Thalidomide and rituximab in Waldenstrom macroglobulinemia. Blood. 2008;112:4452-4457.
75. Treon SP, Soumerai JD, Branagan AR, et al. Lenalidomide and rituximab in Waldenstrom's macroglobulinemia. Clin Cancer Res. 2009;15:355-360.
76. Ghobrial IM, Gertz M, Laplant B, et al. Phase II trial of the oral mammalian target of rapamycin inhibitor everolimus in relapsed or refractory Waldenstrom macroglobulinemia. J Clin Oncol. 2010;28:1408-1414.
77. Ghobrial IM, Roccaro A, Hong F, et al. Clinical and translational studies of a phase II trial of the novel oral Akt inhibitor perifosine in relapsed or relapsed/refractory Waldenstrom's macroglobulinemia. Clin Cancer Res. 2010;16:1033-1041.
78. Kyriakou C, Canals C, Sibon D, et al. High-dose therapy and autologous stem-cell transplantation in Waldenstrom macroglobulinemia: the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. J Clin Oncol 2010;28:2227-2232.
79. Kyriakou C, Canals C, Taghipour G, et al. Allogeneic Stem Cell Transplantation (ALLO-SCT) in Waldenstrom Macroglobulinemia (WM). An analysis of 106 cases from the European Bone Marrow Registry (EBMT). Haematologica 2007;92:WM 3.9.
80. Morel P, Duhamel A, Gobbi P, et al. International prognostic scoring system for Waldenstrom macroglobulinemia. Blood 2009;113:4163-4170.