



ΓΕΝΙΚΗ ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ ΥΠΟΥΡΓΕΙΟΥ ΥΓΕΙΑΣ

ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΤΗΣ
ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΔΑΠΑΝΗΣ, ΤΗΝ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗ ΤΩΝ
ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΩΝ/ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΩΝ ΚΑΙ
ΤΗ ΔΗΜΙΟΥΡΓΙΑ ΜΗΤΡΩΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΟΜΑΔΑ ΕΡΓΑΣΙΑΣ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ

ΜΑΚΡΟΣΦΑΙΡΙΝΑΙΜΙΑ WALDENSTRÖM

ΑΥΓΟΥΣΤΟΣ 2018

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ	2
ΠΡΟΛΟΓΟΣ ΓΕΝΙΚΟΥ ΓΡΑΜΜΑΤΕΑ	5
ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΥΝΤΟΝΙΣΤΗ Ο.Ε.	6
ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΩΝ	7
ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΑ ΜΑΚΡΟΣΦΑΙΡΙΝΑΙΜΙΑΣ WALDESTR.....	9
Α. ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΑ	9
ΕΠΙΠΤΩΣΗ.....	9
ΔΙΑΓΝΩΣΗ	9
ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ ΚΑΙ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΚΙΝΔΥΝΟΥ	12
Β. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΑ.....	13
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	13
ΑΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ.....	13
ΘΕΡΑΠΕΙΑ 1 ^Η ΓΡΑΜΜΗΣ	14
ΥΠΟΤΡΟΠΙΑΖΟΥΣΑ / ΑΝΘΕΚΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ	16
ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗΣ.....	19
ΕΞΑΤΟΜΙΚΕΥΣΗ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ.....	20
ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ, ΜΑΚΡΟΧΡΟΝΙΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΚΑΙ ΕΠΙΒΙΩΣΗ	20
Γ. ΣΥΝΟΨΗ ΤΩΝ ΣΥΣΤΑΣΕΩΝ.....	22
Δ. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	24

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΟΜΑΔΑ ΕΡΓΑΣΙΑΣ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ

Δημόπουλος Μελέτιος - Αθανάσιος (Συντονιστής), Καθηγητής Θεραπευτικής Αιματολογίας-Ογκολογίας, Διευθυντής Θεραπευτικής Κλινικής, Νοσοκομείο Αλεξάνδρα, Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Πρύτανης Ε.Κ.Π.Α.

Βασιλακόπουλος Π. Θεόδωρος, Αιματολόγος, Αναπλ. Καθηγητής Αιματολογίας ΕΚΠΑ, Αιματολογική Κλινική Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ»

Γρουζή Ελισάβετ, Αιματολόγος, Συντονίστρια Δ/ντρια ΕΣΥ Ν.Υ. Αιμοδοσίας Γ.Α.Ν. Αθηνών «Ο ΑΓΙΟΣ ΣΑΒΒΑΣ», Αντιπρόεδρος Ελληνικής Αιματολογικής Εταιρείας

Ηλιάκης Θεόδωρος, Αιματολόγος, Αιματολογικό Τμήμα Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική ΕΚΠΑ Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ»

Καττάμης Αντώνης, Καθηγητής Παιδιατρικής Αιματολογίας-Ογκολογίας, Διευθυντής Πανεπιστημιακής Ογκολογικής Αιματολογικής Μονάδας, Α΄ Παν/κή Παιδιατρική Κλινική, Νοσοκομείου Παίδων «Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ»

Κουράκλη Αλεξάνδρα, Αιματολόγος, Διευθύντρια ΕΣΥ Αιματολογικού Τμήματος Παθολογικής Κλινικής Π.Γ.Ν. Πατρών, Υπεύθυνη Μονάδας Μεσογειακής Αναιμίας και Αιμοσφαιρινοπαθειών

Ματσούκα Χάρης, Αιματολόγος, Δ/τρια Αιματολογικού Τμήματος Γ.Ν.Α. «ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ», Πρόεδρος Εθνικού Κέντρου Αιμοδοσίας (Ε.ΚΕ.Α.)

Παγώνη Μαρία, Αιματολόγος, Δ/ντρια, Αιματολογική Κλινική και Λεμφωμάτων, Μονάδα Μεταμόσχευσης Μυελού των Οστών, ΓΝ «Ο Ευαγγελισμός», Αθήνα

Πλατά Ελένη, Αιματολόγος, Δ/ντρια ΕΣΥ, Αιματολογική Κλινική, Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ»

Σακελλάρη Ιωάννα, Αιματολόγος, Δ/ντρια Αιματολογική Κλινική – Μονάδα Μ.Μ.Ο. Γ.Ν. Θεσ/νίκης «Γ.ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ»

Συμεωνίδης Αργύρης, Αιματολόγος, Καθηγητής Αιματολογίας Π. Πατρών, Δντής Αιματολογικού Τμήματος Παθολογικής Κλινικής Π.Γ.Ν. Πατρών «ΠΑΝΑΓΙΑ Η ΒΟΗΘΕΙΑ»

Τέρπος Ευάγγελος, Αιματολόγος, Αν. Καθηγητής Αιματολογίας, Θεραπευτική Κλινική ΕΚΠΑ Γ.Ν. Α. «ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ», Αντιπρόεδρος Ελληνικής Αιματολογικής Εταιρείας

Τσαταλάς Κωνσταντίνος, Αιματολόγος, Καθηγητής Αιματολογίας, Δημοκρίτειο Παν. Θράκης, Αιματολογική Κλινική Π.Γ.Ν. Αλεξανδρούπολης

Τσιριγώτης Παναγιώτης, Αιματολόγος, Επ. Καθηγητής Αιματολογίας Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, Β΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. «ΑΤΤΙΚΟΝ»

Χαρχαλάκης Νικόλαος, Διευθυντής, Επιστημονικά και Διοικητικά υπεύθυνος, Αιματολογική Κλινική και Λεμφωμάτων, Μονάδα Μεταμόσχευσης Μυελού των Οστών, ΓΝ «Ο Ευαγγελισμός», Αθήνα

ΣΥΝΤΟΝΙΣΜΟΣ ΟΜΑΔΩΝ ΕΡΓΑΣΙΑΣ – ΕΠΙΜΕΛΕΙΑ ΚΕΙΜΕΝΩΝ

Θηραίος Ελευθέριος, Γενικός Ιατρός, Δ/ντής Ε.Σ.Υ., Γενικός Γραμματέας της Ιατρικής Εταιρείας Αθηνών

Μήτρου Παναγιώτα, MD, PhD. Ειδικός Παθολόγος. Συνεργάτις Γενικού Γραμματέα Υπουργείου Υγείας

Ποδηματάς Ιωάννης, Φαρμακοποιός. Ειδικός Σύμβουλος Γενικού Γραμματέα Υπουργείου Υγείας

ΣΥΝΕΡΓΑΤΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΣΥΓΓΡΑΦΗ ΕΠΙΜΕΡΟΥΣ ΚΕΦΑΛΑΙΩΝ

Αραπίδου Ζωή, Ειδικευόμενη Αιματολόγος, Αιματολογική Κλινική και Κλινική Μεταμοσχεύσεων Μυελού των Οστών, Π.Γ.Ν. "Ευαγγελισμός"

Γαβριατοπούλου Μαρία, Επ. Καθηγήτρια Μεθοδολογίας Κλινικής Έρευνας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Νοσοκομείο "Αλεξάνδρα"

Γκίρκας Κωνσταντίνος, Επικουρικός Επιμελητής Αιματολογίας, ΑΤΤΙΚΟ Νοσοκομείο, Δελαπόρτα Πολυξένη, Διδάκτωρ ΕΚΠΑ

Διαμαντίδης Μιχάλης, MSc, PhD, Διδάκτωρ ΑΠΘ, Αιματολόγος, Επιμελητής Β ΕΣΥ, Μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας, Γ.Ν. Λάρισας

Καστρίτης Ευστάθιος, Αν. Καθηγητής Παθολογίας-Ογκολογίας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Νοσοκομείο "Αλεξάνδρα"

Κατσαρού Όλγα, Παθολόγος, Διευθύντρια, Επιστημονική Υπεύθυνη, Νοσοκομειακή Υπηρεσία Αιμοδοσίας - Εθνικό Κέντρο Αναφοράς Αιμορραγικών Διαθέσεων, Π.Γ.Ν. "Λαϊκό"

Κώτση Παρασκευή, Αιματολόγος, Διευθύντρια, Νοσοκομειακή Υπηρεσία Αιμοδοσίας - Εθνικό Κέντρο Αναφοράς Αιμορραγικών Διαθέσεων Π.Γ.Ν. "Λαϊκό"

Μαρινάκης Θεόδωρος, Αιματολόγος, Διευθυντής, Αιματολογική Κλινική Π.Γ.Ν. "Γ. Γεννηματάς"

Νομικού Ευφροσύνη, Αιματολόγος, Διευθύντρια, Επιστημονική Υπεύθυνη, Νοσοκομειακή Υπηρεσία Αιμοδοσίας- Κέντρο Αιμορροφιλικών Γ.Ν. "Ιπποκράτειο"

Πλατοκούκη Ελένη, Παιδιάτρος, Συντονίστρια Διευθύντρια, Μονάδα Αιμορραγικών Διαθέσεων και Κέντρο Αιμορροφιλικών Παιδιών, Νοσοκομείο Παίδων "Η Αγία Σοφία"

Σολωμού Έλενα, Επ. Καθηγήτρια Αιματολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Πατρών, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ρίο

Σταμούλη Μαρία, Επιμελήτρια Α' Αιματολογίας, ΑΤΤΙΚΟ Νοσοκομείο

Σταυρογιάννη Νίκη, Αιματολόγος, Δ/ντρια ΕΣΥ, Αιματολογική Κλινική-ΜΜΜΟ, Γ.Ν.Θ. Γ. Παπανικολάου

ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑΚΗ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ

Κακούτη Φωτεινή
Λεγάντη Μαρία

ΠΡΟΛΟΓΟΣ ΓΕΝΙΚΟΥ ΓΡΑΜΜΑΤΕΑ

Το Υπουργείο Υγείας βρίσκεται σε διαδικασία υλοποίησης μιας μεγάλης μεταρρυθμιστικής προσπάθειας προς όφελος του Πολίτη. Συγκεκριμένα, σε μία προσπάθεια διασφάλισης της ταχύτερης διάγνωσης, της βέλτιστης θεραπείας, της αποτελεσματικότερης παρακολούθησης των ασθενών αλλά και της πλέον αποδοτικής διαχείρισης των πόρων για την υγεία, έχει προχωρήσει από τον Μάιο του 2017 σε ανασύσταση της Επιτροπής για την παρακολούθηση της φαρμακευτικής δαπάνης, την κατάρτιση και επεξεργασία των διαγνωστικών/θεραπευτικών πρωτοκόλλων και τη δημιουργία μητρώων ασθενών.

Η Επιτροπή αυτή είναι υπεύθυνη για την έγκριση και εφαρμογή των διαγνωστικών και θεραπευτικών πρωτοκόλλων συνταγογράφησης στην κλινική πράξη, μέσω της ενσωμάτωσής τους στις ηλεκτρονικές εφαρμογές υγείας. Παράλληλα προωθείται η ανάπτυξη κλινικών πρωτοκόλλων τα οποία θα ενσωματωθούν στα πληροφοριακά συστήματα των νοσοκομείων και θα διασυνδεθούν με το σύστημα των Κλειστών Ενοποιημένων Νοσηλίων, η ανάπτυξη και ενσωμάτωση στη συνταγογράφηση ενός συνοπτικού ιατρικού ιστορικού, η ανάπτυξη του Ατομικού Ηλεκτρονικού Φακέλου Ασθενή και η δημιουργία Μητρώων Χρονίων Παθήσεων.

Η σύνταξη των διαγνωστικών και θεραπευτικών πρωτοκόλλων βασίστηκε στις εισηγήσεις των αντίστοιχων Επιστημονικών Ομάδων Εργασίας αποτελούμενων από ιατρούς με αποδεδειγμένη εκπαίδευση, εξειδίκευση και εμπειρία στο εκάστοτε γνωστικό αντικείμενο.

Απώτερος στόχος είναι να αποτελέσουν τα εργαλεία αυτά ηλεκτρονικής υγείας ένα χρήσιμο βοήθημα για την εφαρμογή κανόνων ορθής κλινικής πρακτική με στόχο την αποτελεσματική παροχή φροντίδας υγείας, αλλά και ένα εργαλείο συλλογής μεγάλων δεδομένων (big data) για τη λήψη αποφάσεων σχετικών με πολιτικές υγείας.

Ευχαριστούμε θερμά όσους εργάστηκαν με συνέπεια, υπευθυνότητα και θυσία του προσωπικού τους χρόνου για την ολοκλήρωση του έργου.

Γιώργος Γιαννόπουλος

Γενικός Γραμματέας Υπουργείου Υγείας

Πρόεδρος της Επιτροπής για την παρακολούθηση της φαρμακευτικής δαπάνης,
την ολοκλήρωση των διαγνωστικών/θεραπευτικών πρωτοκόλλων και
τη δημιουργία μητρώων ασθενών

ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΥΝΤΟΝΙΣΤΗ Ο.Ε

Την πρόσφατη δεκαετία οι εξελίξεις στα νοσήματα της Αιματολογίας είναι ραγδαίες. Έχουν εισαχθεί στην κλινική πράξη νέες διαγνωστικές εξετάσεις. Έχουν εγκριθεί πολλά νέα φάρμακα και στοχευμένες θεραπευτικές αγωγές. Τα παραπάνω έχουν ως αποτέλεσμα τη βελτίωση του προσδόκιμου επιβίωσης των ασθενών με αιματολογικές παθήσεις αλλά μεγαλύτερη δυσκολία των Αιματολόγων να επιλέξουν την καταλληλότερη εξέταση και αγωγή για την αντιμετώπιση των ασθενών τους.

Η Ομάδα Εργασίας (ΟΕ) της Αιματολογίας συγκροτήθηκε με σκοπό τη δημιουργία Διαγνωστικών και Θεραπευτικών Πρωτοκόλλων σε όλο το φάσμα των Αιματολογικών παθήσεων. Η Ο.Ε. της Αιματολογίας πλαισιώθηκε από έγκριτους αιματολόγους με εξειδίκευση σε συγκεκριμένα καλοήθη και κακοήθη νοσήματα του αίματος. Στην ΟΕ συμμετέχουν με αλφαβητική σειρά οι:

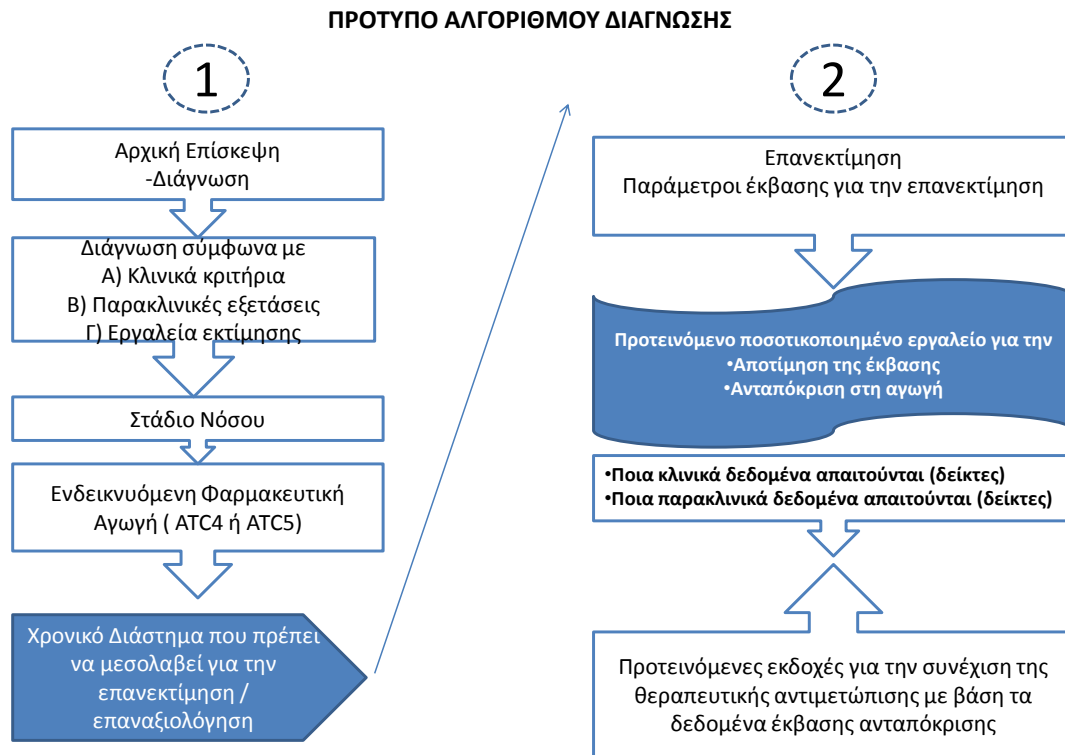
Θ. Βασιλακόπουλος, Ε. Γρουζή, Θ. Ηλιάκης, Α. Καττάμης, Α. Κουράκλη, Χ. Ματσούκα, Μ. Παγώνη, Ε. Πλατά, Ι. Σακελλάρη, Α. Συμεωνίδης, Ε. Τέρπος, Κ. Τσαταλάς, Π. Τσιριγώτης, Ν. Χαρχαλάκης. Μέσα σε περιορισμένο χρονικό διάστημα, οι συνάδελφοι περιέγραψαν σε εξαιρετικά κείμενα τις εργαστηριακές εξετάσεις που είναι απαραίτητες για τη διάγνωση του κάθε νοσήματος, την παρακολούθησή του και την αξιολόγηση των παρενεργειών της φαρμακευτικής αγωγής καθώς και των εξετάσεων που χρειάζονται στην υποτροπή συγκεκριμένων ασθενειών. Επίσης παρουσιάστηκαν με σαφήνεια οι θεραπευτικές επιλογές για κάθε φάση της νόσου και αναλύθηκαν οι δόσεις των φαρμάκων και τα θεραπευτικά σχήματα που έχουν λάβει έγκριση για χρήση στην Ελλάδα. Σε δεύτερο χρόνο, τα πρωτόκολλα αυτά παρουσιάστηκαν σε όλα τα μέλη της Ο.Ε. τα οποία βοήθησαν με συγκεκριμένες προτάσεις στην τελική διαμόρφωσή τους. Το έργο της Ο.Ε. υποστηρίχτηκε ουσιαστικά από συναδέλφους (Ε. Θηραίος, Π. Μήτρου) και υπαλλήλους του Υπουργείου Υγείας. Θα ήθελα από τη θέση του Προέδρου της ΟΕ να ευχαριστήσω όλους όσους συνέβαλλαν στη δημιουργία των Διαγνωστικών και Θεραπευτικών Πρωτοκόλλων.

Στόχος μας είναι τα διαγνωστικά και θεραπευτικά αυτά πρωτόκολλα, που καλύπτουν όλο το φάσμα των αιματολογικών νόσων, να αποτελέσουν ένα πολύτιμο οδηγό για τους συναδέλφους αιματολόγους στην καθημερινή πρακτική τους αλλά και να βοηθήσουν την Πολιτεία στη διαμόρφωση του απαραίτητου πλαισίου για την ομαλή συνταγογράφηση των απαραίτητων εξετάσεων και φαρμακευτικών σκευασμάτων για τους αιματολογικούς ασθενείς.

Με τη συνεργασία όλων πιστεύω ότι αυτός ο στόχος είναι εφικτός.

Μελέτιος Α. Δημόπουλος,
Καθηγητής Θεραπευτικής Αιματολογίας-Ογκολογίας
Διευθυντής Θεραπευτικής Κλινικής
Νοσοκομείο Αλεξάνδρα
Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών
Πρύτανης ΕΚΠΑ

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΩΝ



Σχετικά με την ανάπτυξη των θεραπευτικών αιματολογικών πρωτοκόλλων έχει ληφθεί υπόψη

- η κατηγοριοποίηση των θεραπευτικών σχημάτων ή θεραπευτικών συνδυασμών σε νεοδιαγνωσθέν νόσημα/νεόπλασμα
- η κατηγοριοποίηση των θεραπευτικών σχημάτων ή θεραπευτικών συνδυασμών σε υποτροπιάζον ή ανθεκτικό νόσημα/νεόπλασμα

με βάση αρχικά κριτήρια (εγκεκριμένες ενδείξεις, αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα, αποζημίωση φαρμακευτικού κόστους) και με αναφορά σε δοσολογικά σχήματα, θεραπευτικούς κύκλους, διάρκεια θεραπείας και επαναληπτικότητα κύκλων, με συνοδά κριτήρια ένταξης/αποκλεισμού/αποτυχίας αγωγής.

Ειδικότερα, στην κατηγοριοποίηση των θεραπευτικών σχημάτων, συνεκτιμήθηκαν στη διαμόρφωσή τους:

- θεραπευτικά σχήματα που έχουν ήδη έγκριση στην αναφερόμενη γραμμή θεραπείας, τεκμηριωμένο σημαντικό κλινικό όφελος έναντι άλλων θεραπευτικών σχημάτων, περιγράφονται στις διεθνείς οδηγίες με σημαντικό βαθμό τεκμηρίωσης και κατά συνέπεια αποζημιώνονται από τον ασφαλιστικό φορέα

- Θεραπευτικά σχήματα που έχουν ήδη έγκριση στην αναφερόμενη γραμμή θεραπείας, τεκμηριωμένο σημαντικό κλινικό όφελος έναντι άλλων θεραπευτικών σχημάτων όπως καταδεικνύεται από πολυκεντρικές μελέτες ιδιαίτερης βαρύτητας αλλά που χρειάζονται μεγαλύτερο διάστημα παρακολούθησης για να επιδείξουν πλεονέκτημα συνολικής επιβίωσης, περιγράφονται στις διεθνείς οδηγίες με σημαντικό βαθμό τεκμηρίωσης και κατά συνέπεια αποζημιώνονται από τον ασφαλιστικό φορέα (σε αναμονή της επαναξιολόγησης της συνολικής αξίας των όψιμων δεδομένων τους)
- Θεραπευτικά σχήματα που έχουν ήδη έγκριση στην αναφερόμενη γραμμή θεραπείας, αλλά είτε ωφελούν συγκεκριμένες ομάδες ασθενών, είτε έχουν περιορισμένο όφελος/ ή και σημαντική τοξικότητα έναντι άλλων εγκεκριμένων θεραπευτικών σχημάτων που επίσης αποζημιώνονται και που στις διεθνείς οδηγίες ενδεχομένως περιγράφονται με λιγότερο σημαντικό βαθμό τεκμηρίωσης.

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΑ ΜΑΚΡΟΣΦΑΙΡΙΝΑΙΜΙΑΣ WALDENSTRÖM

Α. ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΑ

Επίπτωση

Η Μακροσφαιριναιμία Waldenström (MW) είναι ένα λεμφοπλασματοκυτταρικό λέμφωμα το οποίο χαρακτηρίζεται από διήθηση του μυελού των οστών από κλωνικά λεμφοπλασματοκύτταρα τα οποία εκκρίνουν τη μονοκλωνική IgM παραπρωτεΐνη. Η MW είναι μια σπάνια ασθένεια και αποτελεί περίπου το 1-2% του συνόλου των αιματολογικών κακοηθειών. Η επίπτωση του νοσήματος είναι 3 περιπτώσεις ανά εκατομμύριο με αυξημένη επίπτωση στο ανδρικό φύλο^{1,2}. Σε αντίθεση με το πολλαπλό μύελωμα η MW είναι συχνότερη στους Καυκάσιους σε σύγκριση με τους Αφροαμερικανούς. Η MW είναι νόσος των ηλικιωμένων και η μέση ηλικία διάγνωσης είναι 63-68¹⁻³.

Διάγνωση

Η διάγνωση της MW τίθεται με βάση την ιστοπαθολογική επιβεβαίωση της διήθησης του μυελού των οστών από μονοκλωνικά λεμφοπλασματοκύτταρα και την παρουσία της μονοκλωνικής παραπρωτεΐνης IgM με τη μέθοδο της ανοσοηλεκτροφόρησης⁵ (Πίνακας 1). Η παρουσία του κλωνικού λεμφοπλασματοκυτταρικού πληθυσμού απαιτεί τη διενέργεια οστεομυελικής βιοψίας ή/και αναρρόφησης παράλληλα με τη διενέργεια ανοσοφαινοτυπικών μελετών (ανοσοϊστοχημεία ή κυτταρομετρία ροής) για την έκφραση των υποδοχέων CD19, CD20, CD22 και CD79a.

ΔΙΑΓΝΩΣΗ
2017/2018 ICD-10: C88.0
Μακροσφαιριναιμία Waldenström

Πίνακας 1: Διαγνωστικά κριτήρια MW

Διαγνωστικά Κριτήρια MW

- IgM μονοκλωνική παραπρωτεΐναιμία οποιασδήποτε συγκέντρωσης στον ορό και
- Διήθηση του μυελού των οστών από μονοκλωνικά λεμφοπλασματοκύτταρα >10%

Η νόσος θεωρείται συμπτωματική σύμφωνα με τα κριτήρια του Πίνακα 4.

Η κυτταρογενετική ανάλυση δεν είναι απαραίτητη για τη διαγνωστική του νοσήματος και δεν υπάρχουν συγκεκριμένες κυτταρογενετικές ανωμαλίες που να χαρακτηρίζουν αποκλειστικά τη νόσο. Η απώλεια του χρωμοσώματος 6 και η τρισωμία του χρωμοσώματος 4 είναι σχετικά συχνές στη MW και ενίοτε μπορούν να βοηθήσουν στη διαφοροδιάγνωση από το IgM μύλωμα το οποίο χαρακτηρίζεται από την ύπαρξη της διαμετάθεσης t(11;14)⁴.

Περισσότερο από το 90% των ασθενών με MW φέρουν στα λεμφοπλασματοκύτταρα τους τη μετάλλαξη στο γονίδιο MYD88 L265P⁵, και αυτό θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί σα διαφοροδιαγνωστικό εργαλείο σε σχέση με άλλα νοσήματα όπως το πολλαπλό μύλωμα, το σπληνικό λέμφωμα οριακής ζώνης και το MALT λέμφωμα. Ωστόσο, η παρουσία της μετάλλαξης δεν είναι απόλυτα διαγνωστική για τη MW, με βάση το δεδομένο πως ανευρίσκεται σε περίπου 50–80% των ασθενών με IgM MGUS και επιπλέον 5–10% των ασθενών με διαγνωσμένη MW δε φέρουν τη συγκεκριμένη μετάλλαξη (μπορεί να έχουν κάποια άλλη μετάλλαξη του MYD88⁶ ή να μη φέρουν καθόλου μετάλλαξη).

Η μετάλλαξη στο γονίδιο CXCR4 δε μπορεί να επιβεβαιώσει ή να αποκλείσει τη διάγνωση της νόσου και δε συστήνεται στην καθημερινή κλινική πρακτική παρά μόνο τα πλαίσια κλινικών πρωτοκόλλων. Η παρουσία των μεταλλάξεων του MyD88^{L265P} και του CXCR4 έχει συσχετιστεί με τη δραστηριότητα των αναστολέων της τυροσινικής κινάσης του Bruton (BTK)^{6,7}.

Η αρχική εκτίμηση πρέπει να περιλαμβάνει πλήρη αιματολογικό και βιοχημικό έλεγχο (που να εμπεριέχει την LDH και την αλβουμίνη ορού). Επιπλέον θα πρέπει να εκτιμώνται τα επίπεδα της β2-μικροσφαιρίνης, που αποτελεί προγνωστικό δείκτη για την επιβίωση και συστατικό του Διεθνούς Προγνωστικού Συστήματος Βαθμονόμησης για τη MW (IPSSWM)⁸ (Πίνακες 2 και 3).

Η ηλεκτροφόρηση πρωτεϊνών και ο ποσοτικός προσδιορισμός των ανοσοσφαιρινών (IgM, IgG, IgA) είναι απαραίτητα. Η χρησιμότητα της μέτρησης των ελαφρών αλύσεων στη MW παραμένει αμφιλεγόμενη και συστήνεται κυρίως σε εκείνες τις περιπτώσεις με υψηλή υποψία αμυλοειδωσης ή νεφρικής προσβολής ή στην ακόμη σπανιότερη περίπτωση ασθενών με μετρήσιμα επίπεδα αλυσίδων και μη μετρήσιμη IgM (Πίνακας 2).

Το σύνδρομο υπεργλοιοτήτας το οποίο σχετίζεται με πολύ υψηλές τιμές IgM είναι σχετικά συχνό σε ασθενείς MW. Η γλοιοτήτα του ορού πρέπει να μετράται σε ασθενείς με συμπτώματα υπεργλοιοτήτας (κεφαλαλγίες, θόλωση ή απώλεια όρασης, σύγχυση, επιστάξεις). Η βυθοσκόπηση στους ασθενείς αυτούς έχει χαρακτηριστική απεικονιστική εικόνα⁹. Σε περίπτωση αιμολυτικής αναιμίας συστήνονται εξέταση Coombs και τίτλοι ψυχροσυγκολλητινών, ενώ σε ασθενείς με συμπτώματα Raynaud, ακροκυάνωση, έλκη άκρων ποδών και συμπτώματα υπεργλοιοτήτας συστήνεται η μέτρηση των τίτλων των κρυσφαιρινών. Σε περιπτώσεις αιμορραγικής διάθεσης συστήνεται έλεγχος για νόσο von Willebrand disease (Πίνακας 2).

Η νευροπάθεια είναι αρκετή συχνή σε ασθενείς με MW και ενίοτε αποτελεί τη μοναδική ένδειξη για έναρξη θεραπείας. Ωστόσο, οι ασθενείς θα πρέπει να αξιολογούνται πολύ προσεκτικά προκειμένου να αποκλειστούν άλλες πιθανές αιτίες νευροπάθειας. Η νευρολογική εκτίμηση κρίνεται χρήσιμη για τη διάγνωση και την αξιολόγηση αυτών των ασθενών¹⁰. Τα αντισώματα έναντι της συσχετιζόμενης με τη μυελίνη σφαιρίνης (MAG) ανιχνεύονται στον ορό σε περίπου 50% των ασθενών αυτών¹¹. Σε περίπτωση που

προεξάρχει η κινητικού τύπου νευροπάθεια ανιχνεύονται τα αντισώματα anti-GM1¹². Νευροπάθεια των μικρών ινών μπορεί επίσης να παρατηρηθεί σε ασθενείς με MW, και χαρακτηρίζεται από αίσθημα καύσου ή ηλεκτρικού ρεύματος που διαπερνά τις παλάμες και τα πόδια ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια της νύχτας. Η κλινική εξέταση, ειδικές εργαστηριακές εξετάσεις και νευρολογική εκτίμηση που περιλαμβάνει ηλεκτρομυογράφημα και ταχύτητες αγωγής νεύρων πρέπει να πραγματοποιούνται σε όλους τους ασθενείς με αντίστοιχη συμπτωματολογία. Η βιοψία νεύρου δεν κρίνεται απαραίτητη και μπορεί να επιπλακεί με μόνιμη βλάβη του νεύρου.

Η αμυλοείδωση δεν είναι συχνή επιπλοκή της MW και συσχετίζεται με αυξημένη θνητότητα και θνησιμότητα επηρεάζοντας κυρίως τη λειτουργία των νεφρών, της καρδιάς, του ήπατος και του περιφερικού νευρικού συστήματος^{13,14}. Σε περίπτωση υποψίας η βιοψία λίπους και η χρώση ερυθρού του Congo σε οστεομυελική βιοψία μπορεί να θέσει τη διάγνωση. Η εκτίμηση των πιθανών οργάνων στόχων πρέπει να πραγματοποιείται με υπερηχογράφημα και μαγνητική καρδιάς, καρδιακούς βιοδείκτες (NTproBNP, τροπονίνες), νεφρικούς βιοδείκτες (πρωτεϊνουρία, eGFR) και δείκτες ηπατικής λειτουργίας.

Κατά τη διάγνωση, αξονική ή μαγνητική τομογραφία προκειμένου να αξιολογηθεί η ύπαρξη οργανομεγαλίας ή/και λεμφαδενοπάθειας κρίνεται απαραίτητη. Η ποζιτρονική τομογραφία εκπομπής (PET) δε φαίνεται να προσφέρει επιπλέον πληροφορίες με εξαίρεση την περίπτωση που η νόσος έχει εκτραπεί σε λέμφωμα υψηλής κακοήθειας ή υπάρχει υποψία για άλλη κακοήθεια. Στην περίπτωση αυτή κρίνεται απαραίτητα η βιοψία της προσβεβλημένης περιοχής.

Πίνακας 2: Διαγνωστική προσέγγιση^{15,16}

Προτεινόμενα

- Ιστορικό και Φυσική Εξέταση κατά συστήματα - συμπεριλαμβανομένου οικογενειακού ιστορικού για MW και άλλα λεμφοϋπερπλαστικά νοσήματα από Β-λεμφοκύτταρα
- Ανασκόπηση συστημάτων (Β-συμπτωματολογία, οργανομεγαλία, συμπτώματα υπεργλοιότητας, νευροπάθεια, σύνδρομο Raynaud's, εξάνθημα, περιφερικά οιδήματα, δύσπνοια) - Επί υψηλής IgM (≥ 3.0 g/dL ή/και κλινικής υποψίας υπεργλοιότητας απαιτείται επιπλέον βυθοσκόπηση οφθαλμού
- Εργαστηριακές εξετάσεις
 - Γενική αίματος
 - Πλήρες βιοχημικό προφίλ
 - Επίπεδα ανοσοσφαιρινών ορού (IgA, IgG, IgM)
 - Ηλεκτροφόρηση και ανοσοκαθήλωση ορού και ούρων 24ώρου
 - Β2-μικροσφαιρίνη ορού
- Μυελόγραμμα και οστεομυελική βιοψία
 - Ανοσοϊστοχημεία (απαιτείται για τη διάγνωση)
 - Κυτταρομετρία ροής (προαιρετικά, επί μη διαθέσιμης ανοσοϊστοχημείας)
 - Έλεγχος για τη μετάλλαξη L265P στο γονίδιο MYD88

- Αξονική τομογραφία θώρακος, κοιλίας και πυέλου (σε ασθενείς που είναι υποψήφιοι για θεραπεία)

Προαιρετικά (επί κλινικών ενδείξεων)

- Κρυσφαιρίνες
- Τίτλος ψυχροσυγκολλητινών
- Γλοιότητα ορού
- Έλεγχος για νόσο von Willebrand
- Προσδιορισμός λευκώματος ούρων 24ώρου
- Ελεύθερες ελαφρές αλυσίδες (FLCs)
- NTproBNP, Καρδιακές Τροπονίνες
- Anti-MAG, Anti-GM1 (νευρολογική εκτίμηση)
- Έλεγχος για μεταλλάξεις στο γονίδιο CXCR4 σε ασθενείς υποψήφιους για θεραπεία με μπρουτινίμη

Σταδιοποίηση και εκτίμηση κινδύνου

Η εκτίμηση κινδύνου των ασθενών βασίζεται στο διεθνές προγνωστικό σύστημα βαθμονόμησης για τη MW (ISSWM)⁸, που διακρίνει τους ασθενείς σε 3 ομάδες κινδύνου με βάση την ηλικία, τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης, τη θρομβοπενία, τη β2-μικροσφαιρίνη και τα πολύ υψηλά επίπεδα της IgM. Ωστόσο υπάρχουν και άλλοι σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες όπως τα χαμηλά επίπεδα αλβουμίνης και τα υψηλά επίπεδα LDH που δεν περιλαμβάνονται στο ISSWM (Πίνακας 3).

Πίνακας 3: Σύστημα σταδιοποίησης για τη MW (IPSSWM)

Πίνακας 3α: Παράγοντες κινδύνου

Παράγοντες κινδύνου*
<ul style="list-style-type: none"> • Ηλικία ≥ 65 έτη • Αιμοσφαιρίνη ≤ 11.5 g/dl • Αιμοπετάλια $\leq 100.000 \times 10^9/l$ • B-2 μικροσφαιρίνη >3 mg/l • IgM >70 g/l

* Κάθε παράγοντας κινδύνου αντιστοιχεί σε 1 βαθμό.

Άλλοι παράγοντες κινδύνου που δε συμπεριλαμβάνονται στο IPSSWM είναι η αυξημένη τιμή LDH του ορού και η χαμηλή τιμή αλβουμίνης ορού.

Πίνακας 3β: Πρόγνωση (5ετής συνολική επιβίωση) ανάλογα με το στάδιο της νόσου

	Στάδιο 1 (Χαμηλού κινδύνου)	Στάδιο 2 (Ενδιάμεσου κινδύνου)	Στάδιο 3 (Υψηλού κινδύνου)
Παρουσία παραγόντων κινδύνου	0-1 (εκτός από την ηλικία)	Ηλικία ή 2	≥ 3
5-ετής Συνολική Επιβίωση (OS)	87%	68%	36%

Β. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΑ

Εισαγωγή

Η επιλογή των θεραπευτικών σχημάτων ή συνδυασμών στηρίχθηκε αφενός στις **εγκεκριμένες ενδείξεις** τους, αφετέρου στις **κατευθυντήριες οδηγίες** διεθνών επιστημονικών οργανισμών (NCCN, ESMO) και γι' αυτό το λόγο το καθένα υποστηρίζεται από τον αντίστοιχο βαθμό τεκμηρίωσης (Level of Evidence, L.o.E.).

Ασυμπτωματική νόσος

Οι ασθενείς με ασυμπτωματική νόσο πρέπει να τίθενται σε παρακολούθηση χωρίς να λαμβάνουν κάποιο είδος θεραπείας^{17,18} (Επίπεδο III,C). Ο μέσος χρόνος εμφάνισης συμπτωμάτων σε αυτούς τους ασθενείς ξεπερνάει τα 5-10 έτη που για ορισμένους ηλικιωμένους ασθενείς μπορεί να ξεπερνάει και το μέσο όρο επιβίωσης. Στον *Πίνακα 4* απεικονίζονται οι κύριες ενδείξεις έναρξης θεραπείας. Τα επίπεδα του IgM δεν αποτελούν από μόνα τους κριτήριο έναρξης θεραπείας^{17,18}.

Πίνακας 4: Ενδείξεις για έναρξη θεραπείας σε ασθενείς με MW

Κλινικές ενδείξεις για έναρξη θεραπείας

- Υποτροπιάζον πυρετός, νυχτερινοί ιδρώτες, απώλεια βάρους, κακουχία
- Υπεργλυκόζη
- Λεμφαδενοπάθεια, συμπτωματική ή ογκώδης (≥5 εκ μεγίστη διάμετρος)
- Συμπτωματική ηπατομεγαλία και / ή σπληνομεγαλία
- Συμπτωματική οργανομεγαλία και / ή διήθηση οργάνου ή ιστού
- Περιφερική νευροπάθεια αποδιδόμενη στη MW

Εργαστηριακές ενδείξεις για έναρξη θεραπείας

- Συμπτωματική κρυσφαιριναιμία
- Αναιμία εκ ψυχροσυγκολλητινών
- Αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία και / ή θρομβοπενία
- Νεφροπάθεια σχετιζόμενη με τη MW
- Αμυλοείδωση σχετιζόμενη με τη MW
- Αιμοσφαιρίνη ≤10 g/dL
- Αριθμός αιμοπεταλίων <100 × 10⁹/L

Θεραπεία 1^{ης} γραμμής

Η επιλογή θεραπευτικού σχήματος καθορίζεται από την κλινική εμφάνιση της νόσου (Πίνακας 5).

Πίνακας 5: Θεραπευτικές επιλογές ανάλογα με την κλινική εικόνα της νόσου

Κλινική εικόνα	Επιλογές 1ης γραμμής
Υπεργλοιοτήτα	Θεραπεία βασιζόμενη σε ΑΠ (BDR) Θεραπεία βασιζόμενη σε αναστολείς BTK (ιμπρουτινίμη) Μπενταμουστίνη-Ριτουξιμάμη
Κυτταροπενίες	Δεξαμεθαζόνη-Ριτουξιμάμη-Κυκλοφωσφαμίδη (DRC) Θεραπεία βασιζόμενη σε ΑΠ (BDR) Μπενταμουστίνη-Ριτουξιμάμη Ιμπρουτινίμη
Ογκώδης νόσος	Μπενταμουστίνη-Ριτουξιμάμη Θεραπεία βασιζόμενη σε ΑΠ (BDR) Ιμπρουτινίμη
Νευροπάθεια	Δεξαμεθαζόνη-Ριτουξιμάμη-Κυκλοφωσφαμίδη (DRC) Μπενταμουστίνη-Ριτουξιμάμη Ιμπρουτινίμη
AL Αμυλοείδωση	Θεραπεία βασιζόμενη σε ΑΠ (BDR) Μπενταμουστίνη-Ριτουξιμάμη

ΑΠ=Αναστολείς Πρωτεασώματος; BDR=Bortezomib, Dexamethasone, Rituximab; DRC=Dexamethasone, Rituximab, Cyclophosphamide

Για την επείγουσα αντιμετώπιση της υπεργλοιοτήτας η πλασμαφαίρεση πρέπει να εφαρμόζεται σε συνδυασμό με την κατάλληλη θεραπευτική αγωγή^{18,19} (Επίπεδο IV, A).

Οι συνδυασμοί που βασίζονται στη ριτουξιμάμη αποτελούν τον πυλώνα της θεραπείας του νοσήματος. Οι συνδυασμοί αυτού του anti-CD20 αντισώματος με ενδοφλέβια ή από του στόματος κυκλοφωσφαμίδη και δεξαμεθαζόνη (DRC) επάγουν υψηλά ποσοστά ανταπόκρισης σε σχέση με τη μονοθεραπεία με ριτουξιμάμη μολονότι τα ποσοστά πλήρους ύφεσης είναι αρκετά χαμηλά. Ο συνδυασμός αυτός συσχετίζεται με παρατεταμένο διάστημα έως την πρόοδο της νόσου (περίπου 3 έτη), με διάστημα έως την επόμενη θεραπεία μεγαλύτερο από 4 έτη και μέση συνολική επιβίωση περίπου 8 έτη. Παράλληλα το σχήμα αυτό είναι καλά ανεκτό και ασφαλές τόσο βραχυ- όσο και μακροπρόθεσμα²⁰. Ο συνδυασμός DRC και άλλοι παρόμοιοι αποτελούν πρωταρχικές επιλογές σε ασθενή με χαμηλό φορτίο νόσου ή με συννοσηρότητες (Επίπεδο III,B).

Ο συνδυασμός της μπενταμουστίνης με τη ριτουξιμάμη (B-R) έχει συσχετιστεί με μεγαλύτερο διάστημα ελεύθερο νόσου και μεγαλύτερη συνολική επιβίωση συγκριτικά με το R-CHOP αλλά και με λιγότερη τοξικότητα και θεωρείται ως μια από τις πρωταρχικές επιλογές²¹. Το σχήμα αυτό δεν έχει συγκριθεί με το DRC, αλλά θεωρείται θεραπεία εκλογής για ασθενείς με υψηλό φορτίο νόσου (Επίπεδο II,B).

Μελέτες φάσης 2 σε ασθενείς με νέα διάγνωση MW αλλά και σε ασθενείς με νόσο σε υποτροπή έχουν δείξει πως η βορτεζομίμη μόνη της ή σε συνδυασμό με ριτουξιμάμη είναι πολύ δραστικής²²⁻²⁴. Η παρακολούθηση των ασθενών αυτών για μεγάλο χρονικό

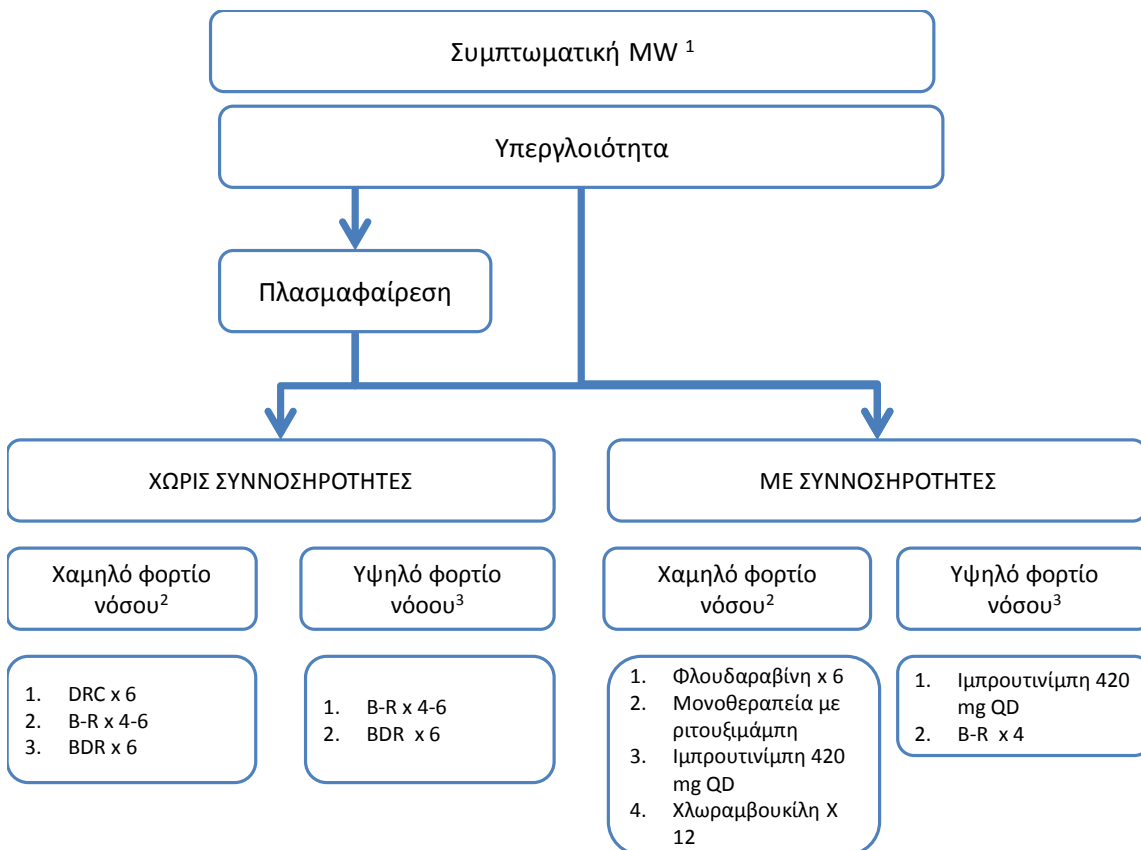
διάστημα ανέδειξε μέσο διάστημα έως την υποτροπή περίπου 3,5 έτη, μέση διάρκεια διατήρησης της μείζονος ανταπόκρισης τα 5,5 έτη και μέση επιβίωση στα 7 έτη 66%. Η κυριότερη παρενέργεια αυτού του συνδυασμού είναι η νευροτοξικότητα. Οι συνδυασμοί της βορτεζομίμπης μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως θεραπεία 1^{ης} γραμμής σε ασθενείς με πού υψηλά επίπεδα IgM levels ή υπεργλοιοτότητα (Επίπεδο III,B).

Συνδυασμοί που περιλαμβάνουν πιο εντατική χημειοθεραπεία (R-CHOP) ή νουκλεοσιδικά ανάλογα (FR ή FCR) επάγουν υψηλά ποσοστά ανταπόκρισης αλλά με σημαντική τοξικότητα και δε συστήνονται ως πρωταρχικές επιλογές για την 1^η γραμμή στην αντιμετώπιση του νοσήματος^{18,19} (Επίπεδο III,C).

Η χρήση μονοθεραπείας με αλκυλιούντες παράγοντες, νουκλεοσιδικά ανάλογα ή ριτουξιμάμπη επιτυγχάνει χαμηλά ποσοστά ανταπόκρισης και για το λόγο αυτό θεωρείται ως θεραπευτική επιλογή για ασθενείς με συννοσηρότητες που δε μπορούν να λάβουν κάποιο πιο εντατικό θεραπευτικό σχήμα.

Η ιμπρουτινίμπη είναι ένας αναστολέας της τυροσινικής κινάσης του Bruton με εκσεσημασμένη δραστηριότητα και υψηλά ποσοστά ανταπόκρισης σε προθεραπευμένους ασθενείς με MW^{7,25}. Η ιμπρουτινίμπη έχει εγκριθεί για ασθενείς με MW που έχουν υποτροπιάσει μετά τη θεραπεία 1^{ης} γραμμής και για νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς που δεν είναι υποψήφιοι για χημειοανοσοθεραπεία. Ωστόσο δεν υπάρχουν δημοσιευμένα δεδομένα για τη χρήση της ιμπρουτινίμπης ως 1^η γραμμή θεραπείας (Επίπεδο V,C).

Δεν υπάρχουν δεδομένα από προοπτικές μελέτες για το ρόλο της ριτουξιμάμπης ως θεραπεία συντήρησης²⁶ και για το λόγο αυτό δε συστήνεται η χρήση της στους ασθενείς με MW (Επίπεδο IV,C).

Εικόνα 1: Θεραπευτικός αλγόριθμος για νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με MW

Χαμηλό φορτίο νόσου: όχι μείζονες κυτταροπενίες, όχι υπεργλοιότητα ή οργανομεγαλία
 Υψηλό φορτίο νόσου: παρουσία οποιουδήποτε από τα επόμενα: σοβαρές κυτταροπενίες, υπεργλοιότητα, οργανομεγαλία

B-R: bendamustine rituximab²¹, DRC: Rituximab, Cyclophosphamide, dexamethasone²⁰, BDR: Bortezomib, rituximab, dexamethasone²², από του στόματος φλουδαραβίνη και από του στόματος χλωραμβουκίλη όπως στο (27), ιμπρουτινίμπη 420 mg QD

Υποτροπιάζουσα / Ανθεκτική νόσος

Η μονοθεραπεία με ιμπρουτινίμπη έχει δείξει σημαντική δραστηριότητα σε προθεραπευμένους ασθενείς με MW^{7,25} συμπεριλαμβανομένων των ασθενών που είναι ανθεκτικοί στη ριτουξιμάμπη⁷ και έχει λάβει έγκριση σε αυτή την ένδειξη με βάση μελέτες φάσης 2. Η ιμπρουτινίμπη πρέπει να χορηγείται μέχρι πρόοδο νόσου, ενώ οι υποτροπές είναι συχνές μετά τη διακοπή του φαρμάκου. Η τοξικότητα του φαρμάκου είναι σχετικά σπάνια αλλά το κόστος της συνεχιζόμενης θεραπείας με ιμπρουτινίμπη είναι υψηλό. Η ιμπρουτινίμπη αποτελεί θεραπεία 1ης γραμμής για ασθενείς με υποτροπιάζουσα MW και θεραπεία εκλογής για ασθενείς ανθεκτικούς στη ριτουξιμάμπη (Level III,A). Η ιμπρουτινίμπη αποτελεί πιθανότητα την πρώτη επιλογή για ασθενείς που υποτροπιάζουν σε λιγότερο από ένα χρόνο μετά την τελευταία γραμμή θεραπείας με ριτουξιμάμπη⁷ (Level III,A).

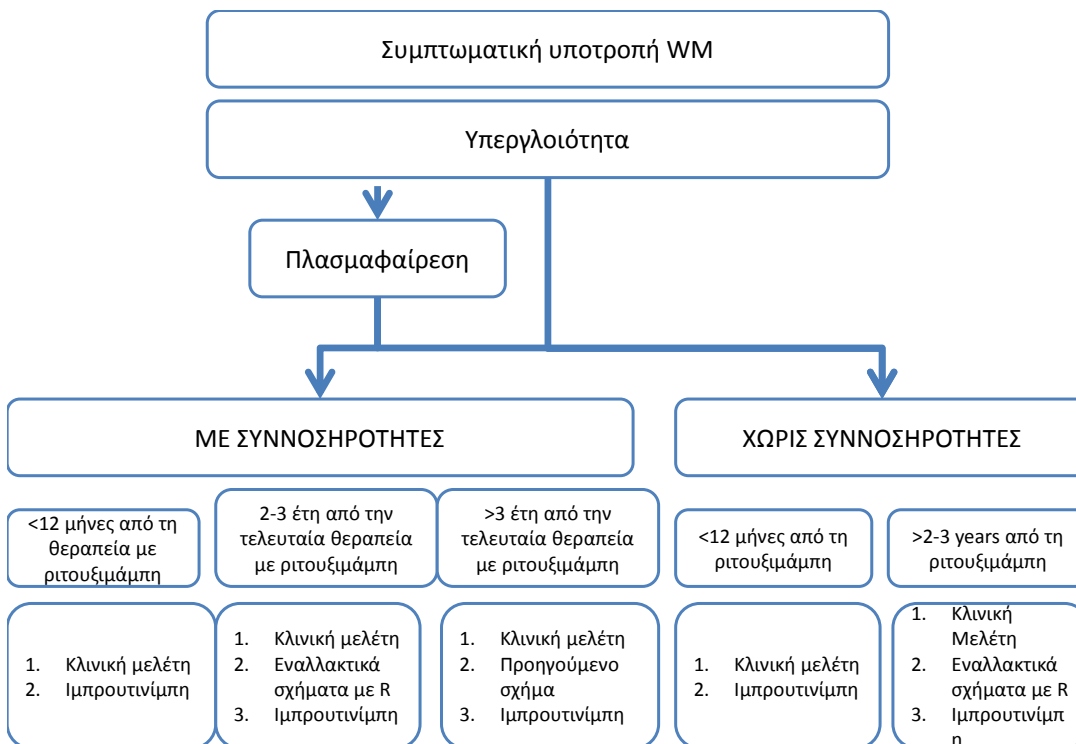
Για τους ασθενείς που υποτροπιάζουν πάνω από 2-3 έτη μετά από την τελευταία γραμμή θεραπείας με ριτουξιμάμπη, ένας εναλλακτικός συνδυασμός με βάση τη ριτουξιμάμπη μπορεί να χορηγηθεί. Εάν έχει χρησιμοποιηθεί ο συνδυασμός ριτουξιμάμπης με κυκλοφωσφαμίδη (πχ DRC), τότε είτε ο συνδυασμός της ριτουξιμάμπης με την μπενταμουςτίνη (B-R) είτε με βορτεζομίμη (πχ BDR/BR) μπορεί να χορηγηθεί (Level IV,B). Ο συνδυασμός ριτουξιμάμπης με νουκλεοσιδικά ανάλογα (F-R, FCR) είναι πολύ δραστικός αλλά επίσης τοξικός και θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή (Level III,C). Οι ασθενείς που πετυχαίνουν μακροχρόνια ύφεση με την 1η γραμμή θεραπείας (πάνω από 3-4 έτη), η επαναχορήγηση της θεραπείας αυτής είναι μια επιλογή (Level IV,B).

Μεγαθεραπεία ακολουθούμενη από αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων μυελού των οστών έχει ρόλο για τη θεραπεία νέων ασθενών με χημειοευαίσθητη νόσο και κατά προτίμηση έχει θέση στην πρώτη ή στη δεύτερη υποτροπή²⁸ (level IV,B). Ο ρόλος της αλλογενούς μεταμόσχευσης είναι περιορισμένος εκτός των πλαισίων κλινικών δοκιμών και έχει θέση μόνο σε εξαιρετικά επιλεγμένους νέους ασθενείς με επιθετική νόσο²⁹, συνυπολογίζοντας τις πρόσφατες θεραπευτικές εξελίξεις με την προσθήκη των BTK αναστολέων στη θεραπευτική φαρέτρα.

Στον Πίνακα 6 παρουσιάζονται τα θεραπευτικά σχήματα ή θεραπευτικοί συνδυασμοί ανά Κατηγορία (I, II, III), ο βαθμός τεκμηρίωσής τους και η θέση που κατέχουν στις διεθνείς οδηγίες (NCCN, ESMO).^{15,16}

Στον Πίνακα 7 αναλύονται τα δοσολογικά σχήματα και το χρονοδιάγραμμα των πιθανών θεραπευτικών προσεγγίσεων.

Εικόνα 2: Θεραπευτικός αλγόριθμος για ασθενείς με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική MW



Πίνακας 6: Αξιολόγηση θεραπευτικών σχημάτων

ΠΡΩΤΗΣ-ΓΡΑΜΜΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΓΙΑ ΝΕΟΔΙΑΓΝΩΣΘΕΝΤΕΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ			
ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΟ ΣΧΗΜΑ	ΟΦΕΛΟΣ	ΣΧΟΛΙΟ	ΔΙΕΘΝΕΙΣ ΟΔΗΓΙΕΣ
Πλασμαφαίρεση ^{16,17}	Συμπτωματική αντιμετώπιση	Υπεργλυκόζη	IV, A
DRC ¹⁸	TTP, OS	Χαμηλό φορτίο νόσου ή συννοσηρότητες	III, B
BR ¹⁹	PFS, OS	Υψηλό φορτίο νόσο	II, B
Βορτεζομίμη +/- Ριτουξιμάμη ²⁰⁻²²	PFS, OS	Υψηλά επίπεδα IgM levels ή υπεργλυκόζη	III, B
RCHOP ^{16, 17}	ΔΕΝ συστήνεται λόγω τοξικότητας		III, C
FR / FCR ^{16, 17}	ΔΕΝ συστήνονται λόγω τοξικότητας		III, C
Μονοθεραπεία με αλκυλιούντες παράγοντες / νουκλεοσιδικά ανάλογα / ριτουξιμάμη ¹⁸		Συννοσηρότητες	
Ιμπρουτινίμη ^{7, 25}	PFS	Νεοδιαγνωσθέντες που δεν είναι υποψήφιοι για χημειοανοσοθεραπεία	V, C
Ριτουξιμάμη συντήρηση ²⁴	ΔΕΝ συστήνεται		IV, C
ΠΡΩΤΗΣ-ΓΡΑΜΜΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΓΙΑ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΥΠΟΤΡΟΠΙΑΖΟΥΣΑ / ΑΝΘΕΚΤΙΚΗ ΝΟΣΟ			
ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΟ ΣΧΗΜΑ	ΟΦΕΛΟΣ	ΣΧΟΛΙΟ	ΔΙΕΘΝΕΙΣ ΟΔΗΓΙΕΣ
Ιμπρουτινίμη ^{7, 25}	PFS	Υποτροπιάζουσα / Ανθεκτική νόσος	III, A
BR, BDR ¹⁸	TTP, PFS	Υποτροπή <1 έτος από ριτουξιμάμη	IV, B
FR / FCR ¹⁸	PFS	Υποτροπή > 2-3 έτη από DRC	IV, B
Επαναχορήγηση σχήματος		Προσοχή στην τοξικότητα	III, C
Μεγαθεραπεία και AMAAK ²⁸		Μακροχρόνια ύφεση με την 1η γραμμή θεραπείας (> 3-4 έτη)	IV, B
		Νέοι ασθενείς με χημειοευαίσθητη νόσο, στην 1η ή 2η υποτροπή	IV, B

TTS=Time to progression; OS=Overall survival; PFS=Progression-free survival; BDR=Bortezomib, Dexamethasone, Rituximab; DRC=Dexamethasone, Rituximab, Cyclophosphamide; FCR=Fludarabine, Cyclophosphamide, Rituximab; BR=Bendamustine, Rituximab; RCHOP=Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, Prednisolone; AMAAK=Αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων μυελού των οστών

Πίνακας 7: Κύρια δοσολογικά σχήματα και χρονοδιαγράμματα

Ιμπρουτινίμπη	420 mg PO άπαξ ημερησίως μέχρι πρόοδο νόσου
DRC	Δεξαμεθαζόνη 20 mg IV ημέρα 1 Ριτουξιμάμπη 375 mg/m ² IV ημέρα 1 Κυκλοφωσφαμίδη 100 mg/m ² PO BID ημέρες 1-5 Κύκλος 21 ημερών επί 6
BDR	Βορτεζομίμπη 1.3 mg/m ² ημέρες 1, 4, 8, 11 κύκλοι 1 (διάρκειας 21 ημερών) Δεξαμεθαζόνη 40 mg IV και Ριτουξιμάμπη 375 mg/m ² IV και Βορτεζομίμπη 1.6 mg/m ² ημέρες 1, 8, 15, 22 κύκλοι 2 και 5 (διάρκειας 36 ημερών) Βορτεζομίμπη 1.6 mg/m ² ημέρες 1, 8, 15, 22 κύκλοι 3 και 4 (διάρκειας 36 ημερών) Συνολικά 5 κύκλοι
BR	Μπενταμουστίνη 90 mg/m ² IV ημέρες 1-2 Ριτουξιμάμπη 375 mg/m ² IV ημέρα 1 Κύκλος 21 ημερών επί 6
FCR	Φλουδαραβίνη 25 mg/m ² IV ημέρες 1-3 Κυκλοφωσφαμίδη 250 mg/m ² IV ημέρες 1-3 Ριτουξιμάμπη 375 mg/m ² IV ημέρα 1 Κύκλος 28 ημερών επί 4-6 +/- Μιτοξανδρόνη 10 mg/m ² ημέρα 1
FR	Φλουδαραβίνη 25 mg/m ² IV ημέρες 1-5 Ριτουξιμάμπη 375 mg/m ² IV ημέρα 1 Κύκλος 28 ημερών επί 4-6
Ριτουξιμάμπη μονοθεραπεία	Ριτουξιμάμπη 375 mg/m ² IV εβδομαδιαίως επί 4 εβδομάδες

BDR=Bortezomib, Dexamethasone, Rituximab; DRC=Dexamethasone, Rituximab, Cyclophosphamide; FCR=Fludarabine, Cyclophosphamide, Rituximab; BR=Bendamustine, Rituximab

Εκτίμηση της ανταπόκρισης

Η εκτίμηση της ανταπόκρισης στη MW στηρίζεται σε διαδοχικές μετρήσεις της μονοκλωνικής IgM παραπρωτεΐνης στον ορό. Το είδος της ανταπόκρισης καθορίζεται με βάση τη σχετική μείωση της IgM (Πίνακας 8)³⁰. Η αξιολόγηση του μυελού δεν αποτελεί ρουτίνα για την εκτίμηση της ανταπόκρισης παρά μόνο για την τεκμηρίωση της πλήρους ανταπόκρισης. Ωστόσο, στα πλαίσια κλινικών μελετών συστήνεται ισχυρά η συχνή εκτίμηση του μυελού. Με αρκετούς παράγοντες έχει αναφερθεί δυσανολογία μεταξύ της μείωσης της IgM και της διήθησης του μυελού. Εκτίμηση της ανταπόκρισης με απεικονιστικές μεθόδους θα πρέπει να γίνεται μόνο σε ασθενείς με λεμφαδενοπάθεια / οργανομεγαλία ή εξωμυελική νόσο κατά τη διάγνωση ή επί κλινικής υποψίας εξέλιξης της νόσου σε υψηλού βαθμού κακοήθεια.

Πίνακας 8: Είδος και κριτήρια ανταπόκρισης³⁰

Είδος ανταπόκρισης	Κριτήρια ανταπόκρισης
Πλήρης Ανταπόκριση (CR)	(i) Απουσία μονοκλωνικής IgM παραπρωτεΐνης με ανοσοκαθήλωση (ii) Φυσιολογικά επίπεδα IgM ορού (iii) Πλήρες υποχώρηση λεμφαδενοπάθειας και σπληνομεγαλίας εάν υπήρχαν κατά τη διάγνωση (iv) Μορφολογικά φυσιολογική αναρρόφηση μυελού των οστών και οστεομυελική βιοψία
Πολύ καλή μερική ανταπόκριση (VGPR)	(i) Ανιχνεύσιμη μονοκλωνική IgM παραπρωτεΐνη (ii) $\geq 90\%$ μείωση στην IgM ορού από τη διάγνωση (iii) Μειωμένη λεμφαδενοπάθεια / σπληνομεγαλία εάν υπήρχε κατά τη διάγνωση (iv) Απουσία νέων σημείων ή συμπτωμάτων ενεργού νόσου
Μερική ανταπόκριση (PR)	(i) Ανιχνεύσιμη μονοκλωνική IgM παραπρωτεΐνη (ii) $\geq 50\%$ αλλά $< 90\%$ μείωση στην IgM ορού από τη διάγνωση (iii) Μειωμένη λεμφαδενοπάθεια / σπληνομεγαλία εάν υπήρχε κατά τη διάγνωση (iv) Απουσία νέων σημείων ή συμπτωμάτων ενεργού νόσου
Ελάχιστη ανταπόκριση (MR)	(i) Ανιχνεύσιμη μονοκλωνική IgM παραπρωτεΐνη (ii) $\geq 25\%$ αλλά $< 50\%$ μείωση στην IgM ορού από τη διάγνωση (iii) Απουσία νέων σημείων ή συμπτωμάτων ενεργού νόσου
Σταθερή νόσος (SD)	(i) Ανιχνεύσιμη μονοκλωνική IgM παραπρωτεΐνη (ii) $< 25\%$ μείωση και $< 25\%$ αύξηση στην IgM ορού από τη διάγνωση (iii) Μη επιδείνωση λεμφαδενοπάθειας/σπληνομεγαλίας (iv) Απουσία νέων σημείων ή συμπτωμάτων ενεργού νόσου
Πρόοδος νόσου (PD)	(i) $\geq 25\%$ αύξηση στην IgM ορού από τη χαμηλότερη ναδίρ τιμή και / ή (ii) Κλινική πρόοδος νόσου

* Οι ανταποκρίσεις ή η πρόοδος νόσου πρέπει να επιβεβαιώνονται με 2 διαδοχικές μετρήσεις IgM είτε με πυκνομετρία είτε με ποσοτικοποίηση με νεφελομετρία

Εξατομίκευση της θεραπείας

Η ύπαρξη μεταλλάξεων στα γονίδια MYD88 και CXCR4 επηρεάζουν την απάντηση και την εξέλιξη της ανταπόκρισης στην ιμπρουτινίμη^{6,7}. Οι θεραπευτικές επιλογές πρέπει να είναι εξατομικευμένες με βάση τα χαρακτηριστικά των ασθενών και την κλινική εικόνα της νόσου (Πίνακες 5 και 6).

Παρακολούθηση, Μακροχρόνιες επιπλοκές και Επιβίωση

Η παρακολούθηση ασυμπτωματικών ασθενών πρέπει να περιλαμβάνει λήψη ιστορικού, φυσική εξέταση, γενική αίματος, βιοχημικό προφίλ, ηλεκτροφόρηση λευκωμάτων ορού και ποσοτικό προσδιορισμό της IgM κάθε 3 μήνες για τα πρώτα 2 έτη, κάθε 4-6 μήνες για τα

επόμενα 3 έτη και ακολούθως μια φορά ετησίως. Για τους συμπτωματικούς ασθενείς που τελούν υπό θεραπεία ή βρίσκονται σε ύφεση της νόσου, η συχνότητα των εξετάσεων καθορίζεται σε εξατομικευμένη βάση, ανάλογα με τις κλινικές εκδηλώσεις, το θεραπευτικό σχήμα, τις συννοσηρότητες και την τοξικότητα από τη θεραπεία. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δοθεί στην πιθανή εξέλιξη σε υψηλής κακοήθειας λέμφωμα και τις δευτεροπαθείς κακοήθειες, συμπεριλαμβανομένης της λευχαιμίας. Ο απεικονιστικός έλεγχος δεν αποτελεί ρουτίνα, και θα πρέπει να γίνεται επί κλινικών ενδείξεων (πχ λεμφαδενοπάθεια ή/και οργανομεγαλία κατά τη διάγνωση, κλινική υποψία υποτροπής ή εξέλιξης σε υψηλής κακοήθειας λέμφωμα ή δευτεροπαθούς κακοήθειας) (Πίνακας 9).

Η διάμεση επιβίωση για τους νέους ασθενείς ξεπερνά τη 10ετία. Για τους ηλικιωμένους η διάμεση επιβίωση είναι μικρότερη αλλά ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών θα πεθάνει από αιτίες ανεξάρτητες από τη MW². Η εξέλιξη της νόσου σε υψηλής κακοήθειας λέμφωμα και η ανάπτυξη μυελοδυσπλασίας δεν είναι πολύ συχνή και παρατηρείται στο 2-6%^{27,31} και στο 1-6%^{27,32} των ασθενών, αντίστοιχα. Δευτεροπαθείς μη αιματολογικές κακοήθειες μπορεί να παρατηρηθούν στο 16-20%, ειδικά σε ηλικιωμένους ασθενείς^{27,33}.

Πίνακας 9: Εξετάσεις για την παρακολούθηση ασθενών με MW

Προτεινόμενα

- Ιστορικό και Φυσική Εξέταση κατά συστήματα
- Ανασκόπηση συστημάτων (Β-συμπτωματολογία, οργανομεγαλία, συμπτώματα υπεργλοιοτήτας, νευροπάθεια, σύνδρομο Raynaud's, εξάνθημα, περιφερικά οιδήματα, δύσπνοια)
- Εργαστηριακές εξετάσεις (γενική αίματος, πλήρες βιοχημικό προφίλ, επίπεδα ανοσοσφαιρινών ορού (IgA, IgG, IgM), ηλεκτροφόρηση και ανοσοκαθήλωση λευκωμάτων ορού)

Επί κλινικών ενδείξεων

- Βυθοσκόπηση οφθαλμού
- Αξονική τομογραφία θώρακος, κοιλίας και πυέλου
- Κρυσφαιρίνες
- Τίτλος ψυχοσυγκολλητινών
- Γλοιοτητα ορού
- Έλεγχος για νόσο von Willebrand
- β2-μικροσφαιρίνη ορού
- Προσδιορισμός λευκώματος ούρων 24ώρου
- Ηλεκτροφόρηση και ανοσοκαθήλωση ούρων 24ώρου
- Ελεύθερες ελαφρές αλυσίδες (FLCs)
- NTproBNP, Καρδιακές Τροπονίνες
- Anti-MAG, Anti-GM1 (νευρολογική εκτίμηση)
- Μυελόγραμμα και οστεομυελική βιοψία (συμπεριλαμβανομένης ανοσοϊστοχημείας ή/και κυτταρομετρίας ροής)
- Έλεγχος για μεταλλάξεις στα γονίδια MYD88 και CXCR4

+ ΟΠΟΙΟΣ ΑΛΛΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΠΡΟΤΕΙΝΕΤΑΙ ΑΠΟ ΤΟΝ ΘΕΡΑΠΟΝΤΑ ΛΟΓΩ ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΩΝ ΕΚ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Γ. ΣΥΝΟΨΗ ΤΩΝ ΣΥΣΤΑΣΕΩΝ

Πίνακας 11

- Η διάγνωση της MW απαιτεί ιστοπαθολογική τεκμηρίωση της διήθησης του μυελού από μονοκλωνικά λεμφοπλασματοκύτταρα και ύπαρξη μονοκλωνικής IgM παραπρωτεΐνης οποιασδήποτε ποσότητας.
- Ο τυπικός ανοσοφαινότυπος της MW είναι θετικός για CD19, CD20, CD22 και CD79a.
- Σε πάνω από 90% των ασθενών τα κακοήθη κύτταρα φέρουν τη γονιδιακή μετάλλαξη MYD88^{L265P}, που μπορεί να είναι χρήσιμη στη διαφορική διάγνωση από άλλα νοσήματα, αλλά η απουσία της δεν αποκλείει τη MW.
- Η αρχική εκτίμηση περιλαμβάνει πλήρη αιματολογικό έλεγχο και βιοχημικό προφίλ, προσδιορισμό β2-μικροσφαιρίνης, ηλεκτροφόρηση λευκωμάτων ορού και ποσοτικοποίηση IgM.
- Σε ασθενείς με συμπτώματα υπεργλοιοτήτας, συνίσταται η βυθοσκόπηση οφθαλμού.
- Εξέταση Coombs, ψυχροσυγκολλητίνες και κρυοσφαιρίνες θα πρέπει να προσδιορίζονται υπό ορισμένες κλινικές καταστάσεις.
- Η νευροπάθεια είναι κοινή; είναι απαραίτητη η νευρολογική εκτίμηση καθώς η νευροπάθεια μπορεί να μη σχετίζεται με τη MW.
- Η αμυλοείδωση είναι μια σπάνια επιπλοκή της MW και επί κλινικής υποψίας θα πρέπει να πραγματοποιείται αναρρόφηση λίπους και χρώση με ερυθρό του Κονγκό και προσδιορισμός καρδιακών και νεφρικών βιοδεικτών.
- Απεικονιστικές εξετάσεις θα πρέπει να συμπεριλαμβάνονται στην αρχική εκτίμηση για την τεκμηρίωση οργανομεγαλίας και / ή λεμφαδενοπάθειας, κατά προτίμηση με αξονική ή μαγνητική τομογραφία.
- Η πρόγνωση βασίζεται στο διεθνές προγνωστικό σύστημα για τη MW (ISSWM).
- Οι ασυμπτωματικοί ασθενείς δεν πρέπει να θεραπεύονται, αλλά να παρακολουθούνται κάθε 3-6 μήνες.
- Τα επίπεδα μονοκλωνικής IgM παραπρωτεΐνης και μόνο δεν αποτελούν ένδειξη για έναρξη θεραπείας.
- Η πλασμαφαίρεση πρέπει να χρησιμοποιείται για την άμεση ανακούφιση των συμπτωμάτων από το σύνδρομο υπεργλοιοτήτας παράλληλα με την κατάλληλη συστηματική θεραπεία.
- Στις ενδείξεις για έναρξη θεραπείας συμπεριλαμβάνονται η παρουσία Β-συμπτωματολογίας, κυτταροπενίες, υπεργλοιοτήτα, μέτριου ή σοβαρού βαθμού νευροπάθεια, αμυλοείδωση, συμπτωματική κρυοσφαιριναιμία ή νόσος εκ ψυχροσυγκολλητινών.
- Συνδυασμοί της ριτουξιμάβης με αλκυλιούντες παράγοντες (από του στόματος ή ενδοφλέβια κυκλοφωσφαμίδη, ή μπενταμουστίνη) ή με αναστολείς πρωτεασώματος είναι επιλογές 1η γραμμής.
- Μονοθεραπεία με αλκυλιούντες παράγοντες ή νουκλεοσιδικά ανάλογα ή ριτουξιμάβη μπορεί να εφαρμοστεί μόνο σε ασθενείς με σοβαρές συννοσηρότητες που αποκλείουν τη χορήγηση πιο αποτελεσματικών συνδυασμών χημειο-ανοσοθεραπείας.
- Θεραπεία συντήρησης με ριτουξιμάβη δε συνίσταται για τους ασθενείς με MW.

- Η ιμπρουτινίμη ως μονοθεραπεία έως πρόοδο νόσου αποτελεί μια προεξέχουσα θεραπευτική επιλογή για ασθενείς με υποτροπιάζουσα νόσο και είναι 1ης επιλογής για ασθενείς ανθεκτικούς στη ριτουξιμάβη. Έχει σχετικά καλό προφίλ τοξικότητας, αλλά είναι φάρμακο υψηλού κόστους.
- Οι ασθενείς με όψιμες υποτροπές μετά από χημειο-ανοσοθεραπεία μπορεί να λάβουν κάποιον εναλλακτικό συνδυασμό χημειο-ανοσοθεραπείας ή μια θεραπευτική αγωγή στην οποία έχουν προηγουμένως ανταποκριθεί ή ιμπρουτινίμη.
- Μεγαθεραπεία ακολουθούμενη από αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων μυελού των οστών αποτελεί μια επιλογή σε επιλεγμένους νέους ασθενείς με χημειοευαίσθητη υποτροπή.

Δ. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Teras LR, DeSantis CE, Cerhan JR, Morton LM, Jemal A, Flowers CR. 2016 US lymphoid malignancy statistics by World Health Organization subtypes. *CA Cancer J Clin*. 2016.
2. Kastritis E, Kyrtsolis MC, Morel P, et al. Competing risk survival analysis in patients with symptomatic Waldenstrom macroglobulinemia: the impact of disease unrelated mortality and of rituximab-based primary therapy. *Haematologica*. 2015;100(11):e446-449.
3. Treon SP. How I treat Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood*. 2009;114(12):2375-2385.
4. 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(2):153-155.
5. Treon SP, Xu L, Yang G, et al. MYD88 L265P somatic mutation in Waldenstrom's macroglobulinemia. *N Engl J Med*. 2012;367(9):826-833.
6. Treon SP, Xu L, Hunter Z. MYD88 Mutations and Response to Ibrutinib in Waldenstrom's Macroglobulinemia. *N Engl J Med*. 2015;373(6):584-586.
7. Dimopoulos MA, Trotman J, Tedeschi A, et al. Ibrutinib for patients with rituximab-refractory Waldenstrom's macroglobulinaemia (iNNOVATE): an open-label substudy of an international, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(2):241-250.
8. Morel P, Duhamel A, Gobbi P, et al. International prognostic scoring system for Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood*. 2009;113(18):4163-4170.
9. 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(1):100-103.
10. D'Sa S, Kersten MJ, Castillo JJ, et al. Investigation and management of IgM and Waldenstrom-associated peripheral neuropathies: recommendations from the IWWM-8 consensus panel. *Br J Haematol*. 2017;176(5):728-742.
11. Levine T, Pestronk A, Florence J, et al. Peripheral neuropathies in Waldenstrom's macroglobulinaemia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77(2):224-228.
12. Vlam L, Piepers S, Sutedja NA, et al. Association of IgM monoclonal gammopathy with progressive muscular atrophy and multifocal motor neuropathy: a case-control study. *J Neurol*. 2015;262(3):666-673.
13. Milani P, Merlini G. Monoclonal IgM-related AL amyloidosis. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2016;29(2):241-248.
14. Sachchithanatham S, Roussel M, Palladini G, et al. European Collaborative Study Defining Clinical Profile Outcomes and Novel Prognostic Criteria in Monoclonal Immunoglobulin M-Related Light Chain Amyloidosis. *J Clin Oncol*. 2016;34(17):2037-2045.
15. Buske C, Leblond V, Dimopoulos M, et al. Waldenstrom's macroglobulinaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013;24 Suppl 6:vi155-159.
16. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Waldenström's Macroglobulinemia /Lymphoplasmacytic Lymphoma. Version 1.2017— March 1, 2017.
17. 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(2):116-120.

18. Leblond V, Kastritis E, Advani R, et al. Treatment recommendations from the Eighth International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. *Blood*. 2016;128(10):1321-1328.
19. Kapoor P, Ansell SM, Fonseca R, et al. Diagnosis and Management of Waldenstrom Macroglobulinemia: Mayo Stratification of Macroglobulinemia and Risk-Adapted Therapy (mSMART) Guidelines 2016. *JAMA Oncol*. 2017;3(9):1257-1265.
20. Kastritis E, Gavriatopoulou M, Kyrtsonis MC, et al. Dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide as primary treatment of Waldenstrom macroglobulinemia: final analysis of a phase 2 study. *Blood*. 2015;126(11):1392-1394.
21. 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(9873):1203-1210.
22. Gavriatopoulou M, Garcia-Sanz R, Kastritis E, et al. BDR in newly diagnosed patients with WM: final analysis of a phase 2 study after a minimum follow-up of 6 years. *Blood*. 2017;129(4):456-459.
23. Ghobrial IM, Xie W, Padmanabhan S, et al. Phase II trial of weekly bortezomib in combination with rituximab in untreated patients with Waldenstrom Macroglobulinemia. *Am J Hematol*. 2010;85(9):670-674.
24. Treon SP, Ioakimidis L, Soumerai JD, et al. Primary therapy of Waldenstrom macroglobulinemia with bortezomib, dexamethasone, and rituximab: WMCTG clinical trial 05-180. *J Clin Oncol*. 2009;27(23):3830-3835.
25. Treon SP, Tripsas CK, Meid K, et al. Ibrutinib in previously treated Waldenstrom's macroglobulinemia. *N Engl J Med*. 2015;372(15):1430-1440.
26. 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(3):357-362.
27. 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(3):301-307.
28. Kyriakou C, Canals C, Sibon D, et al. High-dose therapy and autologous stem-cell transplantation in Waldenstrom macroglobulinemia: the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol*. 2010;28(13):2227-2232.
29. Kyriakou C, Canals C, Cornelissen JJ, et al. Allogeneic stem-cell transplantation in patients with Waldenstrom macroglobulinemia: report from the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol*. 2010;28(33):4926-4934.
30. Owen RG, Kyle RA, Stone MJ, et al. Response assessment in Waldenstrom macroglobulinaemia: update from the VIth International Workshop. *Br J Haematol*. 2013;160(2):171-176.
31. Castillo JJ, Gustine J, Meid K, Dubeau T, Hunter ZR, Treon SP. Histological transformation to diffuse large B-cell lymphoma in patients with Waldenstrom macroglobulinemia. *American Journal of Hematology*. 2016;91(10):1032-1035.
32. Leleu X, Soumerai J, Roccaro A, et al. Increased incidence of transformation and myelodysplasia/acute leukemia in patients with Waldenstrom macroglobulinemia treated with nucleoside analogs. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(2):250-255.

33. Castillo JJ, Olszewski AJ, Hunter ZR, Kanan S, Meid K, Treon SP. Incidence of secondary malignancies among patients with Waldenstrom macroglobulinemia: An analysis of the SEER database. *Cancer*. 2015;121(13):2230-2236.