



ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ

ΓΕΝΙΚΗ ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ ΥΠΗΡΕΣΙΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΑΥΤΟΤΕΛΕΣ ΤΜΗΜΑ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΩΝ ΚΑΙ ΜΗΤΡΩΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ

Επιστημονική Ομάδα Εργασίας
για την ολοκλήρωση και επικαιροποίηση των
Διαγνωστικών και Θεραπευτικών Πρωτοκόλλων
Συνταγογράφησης για τα Αιματολογικά Νοσήματα

ΜΑΚΡΟΣΦΑΙΡΙΝΑΙΜΙΑ WALDENSTRÖM

2024

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΟΜΑΔΑ ΕΡΓΑΣΙΑΣ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ

1. **ΓΡΟΥΖΗ ΕΛΙΣΑΒΕΤ (Συντονίστρια)**, Αιματολόγος, Συντονίστρια Διευθύντρια Ε.Σ.Υ. Ν.Υ. Αιμοδοσίας Γ.Α.Ο.Ν.Α. «Ο ΑΓΙΟΣ ΣΑΒΒΑΣ».
2. **ΒΑΣΙΛΑΚΟΠΟΥΛΟΣ ΘΕΟΔΩΡΟΣ**, Αιματολόγος, Καθηγητής Αιματολογίας Ε.Κ.Π.Α., Αιματολογική Κλινική Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ».
3. **ΒΟΥΛΓΑΡΕΛΗΣ ΜΙΧΑΗΛ**, Καθηγητής Παθολογικής Φυσιολογίας-Αιματολογίας Ε.Κ.Π.Α., Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ».
4. **ΔΗΜΟΥ ΜΑΡΙΑ**, Αιματολόγος, Ακαδημαϊκός Υπότροφος, Αιματολογική Κλινική Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ».
5. **ΚΑΤΣΑΡΟΥ ΟΛΓΑ**, Διευθύντρια ΕΣΥ, Παθολόγος- Ιατρείο Αιμόστασης, Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ».
6. **ΚΑΤΤΑΜΗΣ ΑΝΤΩΝΙΟΣ**, Παιδίατρος, Καθηγητής Παιδιατρικής Αιματολογίας – Ογκολογίας (ΚΕΘ), Α΄ Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών Γ.Ν. Παίδων «Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ».
7. **ΚΟΥΡΑΚΗ ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ**, Αιματολόγος, Διευθύντρια Ε.Σ.Υ., Αιματολογικό Τμήμα Παθολογικής Κλινικής Π.Γ.Ν. Πατρών «ΠΑΝΑΓΙΑ Η ΒΟΗΘΕΙΑ», Υπεύθυνη Μονάδας Μεσογειακής Αναιμίας και Αιμοσφαιρινοπαθειών.
8. **ΚΩΣΤΕΛΙΔΟΥ ΘΕΟΔΩΡΑ**, Διευθύντρια Μονάδας Αιμοδοσίας, Κλινικής Αιματολογίας, Πήξης-Αιμόστασης, Ωνάσειο Καρδιοχειρουργικό Κέντρο (Ω.Κ.Κ.).
9. **ΜΠΑΛΤΑΔΑΚΗΣ ΙΩΑΝΝΗΣ**, Αιματολόγος, Διευθυντής Αιματολογικής/Λεμφωμάτων Κλινικής και Μονάδας Μ.Μ.Ο. Γ.Ν.Α. «Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ».
10. **ΠΑΓΩΝΗ ΜΑΡΙΑ**, Αιματολόγος, Διευθύντρια Αιματολογικής-Λεμφωμάτων Κλινικής και Μονάδας Μ.Μ.Ο. Γ.Ν.Α. «Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ».
11. **ΠΑΝΑΓΙΩΤΙΔΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ**, Καθηγητής Αιματολογίας, Ε.Κ.Π.Α., Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ».
12. **ΠΛΑΤΑ ΕΛΕΝΗ**, Αιματολόγος, Διευθύντρια Ε.Σ.Υ., Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ».
13. **ΣΑΚΕΛΛΑΡΗ ΙΩΑΝΝΑ**, Αιματολόγος, Διευθύντρια Αιματολογική Κλινική – Μονάδα Μ.Μ.Ο. Γ.Ν.Θ. «Γ.ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ».
14. **ΣΠΥΡΙΔΩΝΙΔΗΣ ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ**, Αιματολόγος, Καθηγητής Αιματολογίας, Πανεπιστημίου Πατρών.
15. **ΤΕΡΠΟΣ ΕΥΑΓΓΕΛΟΣ**, Αιματολόγος, Καθηγητής Αιματολογίας, Θεραπευτική Κλινική Ε.Κ.Π.Α. Γ.Ν.Α. «ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ».
16. **ΤΣΙΡΙΓΩΤΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ**, Αιματολόγος, Αναπληρωτής Καθηγητής Αιματολογίας Ιατρικής Σχολής Ε.Κ.Π.Α., Β΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. «ΑΤΤΙΚΟΝ».
17. **ΘΗΡΑΙΟΣ ΕΛΕΥΘΕΡΙΟΣ**, Γενικός/Οικογενειακός Ιατρός, Διευθυντής Ε.Σ.Υ., Κ.Υ. Βάρης, Προϊστάμενος Γενικής Διεύθυνσης ΟΔΙΠΥ Α.Ε., Γενικός Γραμματέας της Ιατρικής Εταιρείας Αθηνών.
18. **ΜΗΤΡΟΥ ΠΑΝΑΓΙΩΤΑ**, Ειδικός Παθολόγος - Διαβητολόγος, Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Αθηνών, Προϊσταμένη Αυτοτελούς Τμήματος Θεραπευτικών Πρωτοκόλλων και Μητρώων Ασθενών του Υπουργείου Υγείας.

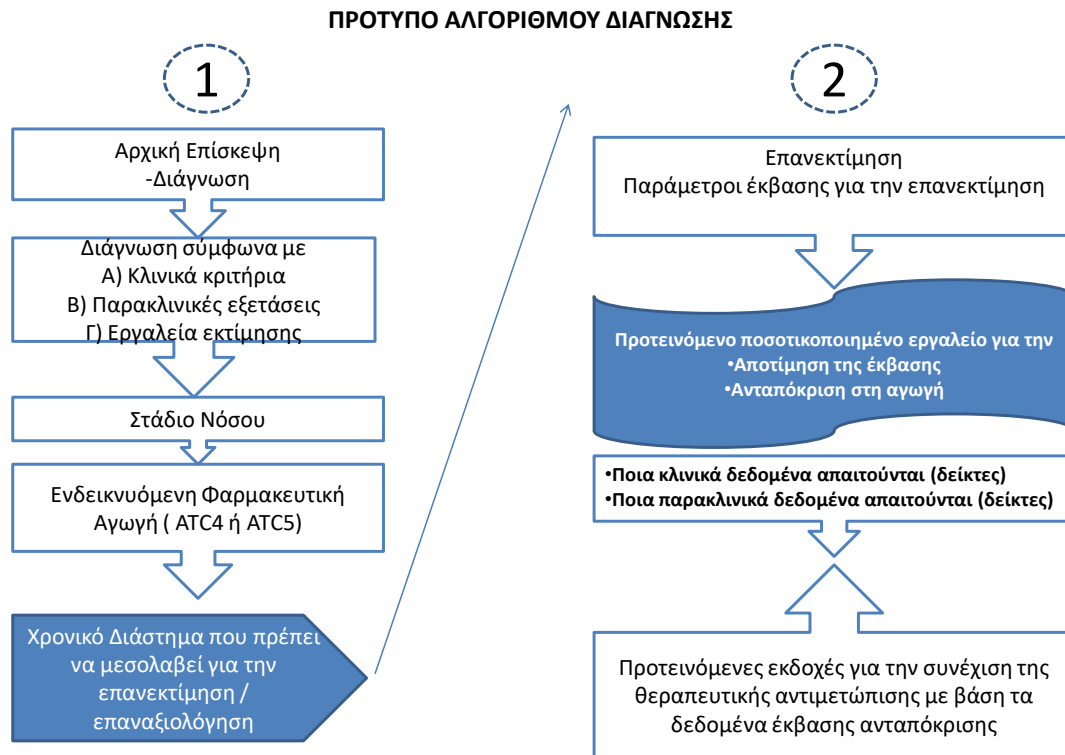
ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΙ ΣΥΝΕΡΓΑΤΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΣΥΓΓΡΑΦΗ ΤΟΥ ΠΑΡΟΝΤΟΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟΥ

Μαρία Γαβριατοπούλου, Παθολόγος Ογκολόγος, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Θεραπευτικής Ογκολογίας, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Γ.Ν. «Αλεξάνδρα», Αθήνα

ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑΚΗ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ

Τσαπαρίκου Δήμητρα, ΤΕ Επισκεπτριών Υγείας, Αυτοτελές Τμήμα Θεραπευτικών Πρωτοκόλλων και Μητρώων Ασθενών.

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

A. 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 μύελωμα 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 μύελωμα, 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 ανίχνευση της μετάλλαξης στο περιφερικό αίμα αποτελεί αποδεκτή εναλλακτική προσέγγιση όταν δείγμα από το μυελό των οστών δεν είναι διαθέσιμο.⁷

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 δραστικότητα των αναστολέων της τυροσινικής κινάσης του Bruton (BTK)^{6,8}.

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)⁹ (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 εικόνα¹⁰. Σε περίπτωση αιμολυτικής αναιμίας συστήνονται εξέταση Coombs και τίτλοι ψυχοσυγκολλητινών, ενώ σε ασθενείς με συμπτώματα Raynaud, ακροκυάνωση, έλκη άκρων ποδών και συμπτώματα υπεργλοιοτήτας συστήνεται η μέτρηση των τίτλων των κρυσσοσφαιρινών. 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 αν αξιολογούνται πολύ προσεκτικά προκειμένου να αποκλειστούν άλλες πιθανές αιτίες νευροπάθειας. Η νευρολογική εκτίμηση κρίνεται χρήσιμη για τη διάγνωση και την αξιολόγηση αυτών των

ασθενών¹¹. Τα αντισώματα έναντι της συσχετιζόμενης με τη μυελίνη σφαιρίνης (MAG) ανιχνεύονται στον ορό σε περίπου 50% των ασθενών αυτών¹². Σε περίπτωση που προεξάρχει η κινητικού τύπου νευροπάθεια ανιχνεύονται τα αντισώματα anti-GM1¹³. 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^{14,15}. 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 προσέγγιση¹⁶⁻¹⁸

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 υπεργλοιοτότητας, νευροπάθεια, σύνδρομο Raynaud's, εξάνθημα, περιφερικά οιδήματα, δύσπνοια) – Επί υψηλής IgM (≥ 3.0 g/dL ή/και κλινικής υποψίας υπεργλοιοτότητας απαιτείται επιπλέον βυθοσκόπηση οφθαλμού
 - Εργαστηριακές εξετάσεις
 - Γενική αίματος
 - Πλήρες βιοχημικό προφίλ
 - Επίπεδα ανοσοσφαιρινών ορού (IgA, IgG, IgM)
 - Ηλεκτροφόρηση και ανοσοκαθήλωση ορού και ούρων 24ώρου
 - Προσδιορισμός λευκώματος ούρων 24ώρου
 - Ελεύθερες ελαφρές αλυσίδες (FLCs)
 - B2-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 ψυχοσυγκολλητινών
- Γλοιότητα ορού
- Έλεγχος για νόσο von Willebrand
- Ανοσολογικός έλεγχος για HAV, HBV, HCV, HIV προ ενάρξεως θεραπείας
- NTproBNP, Καρδιακές Τροπονίνες
- Anti-MAG, Anti-GM1, ηλεκτρονευρο/μυογράφημα (νευρολογική εκτίμηση)
- Έλεγχος για μεταλλάξεις στο γονίδιο CXCR4 σε ασθενείς υποψήφιους για θεραπεία με μπρουτινίμη
- Έλεγχος για κυτταρογενετικές ανωμαλίες (FISH) deletion 6q, deletion 17p

Σταδιοποίηση και εκτίμηση κινδύνου

Ασυμπτωματική MW

Διεθνής ομάδα ειδικών στη MW μελέτησαν και ανέλυσαν τα στοιχεία από 439 ασθενείς με ασυμπτωματική MW που είχαν διαγνωστεί μεταξύ 1992 και 2014. Κατά τη διάρκεια των 23 ετών της μελέτης με διάμεσο διάστημα παρακολούθησης των ασθενών τα 7.8 έτη, 317 ασθενείς (72%) εμφάνισαν συμπτωματική νόσο. Οι ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου που συσχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο συμπτωματικής νόσου ήταν τιμές ανοσοσφαιρίνης IgM 4.500mg/dl και άνω, ποσοστό διήθησης του μυελού των οστών από λεμφοπλασματοκύτταρα 70% και άνω, επίπεδα β2 μικροσφαιρίνης 4mg/dl και άνω, καθώς και επίπεδα αλβουμίνης ορού 3,5g/dl ή λιγότερο. Με βάση τα ανωτέρω, ορίστηκαν 3 κατηγορίες κινδύνου με διακριτές τιμές διάμεσου χρόνου εμφάνισης συμπτωματικής νόσου (TTP) και συγκεκριμένα ομάδα υψηλού κινδύνου με TTP 1,8 έτη, ομάδα ενδιάμεσου κινδύνου με TTP 4,8 έτη και ομάδα χαμηλού κινδύνου με TTP 9,3 έτη.¹⁹ Το μοντέλο αξιολογήθηκε και επαληθεύτηκε σε ανεξάρτητες σειρές ασθενών και είναι διαθέσιμο στο διαδίκτυο στην ιστοσελίδα της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Harvard των ΗΠΑ www.awmrisk.com. Επιπλέον, σε ασθενείς με διαθέσιμη μοριακή ανάλυση για το γονίδιο MYD88, η παρουσία μη μεταλλαγμένου αλληλομόρφου (wild type MYD88) αποτέλεσε ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα για εμφάνιση συμπτωματικής νόσου.¹⁹

Πίνακας 3: Σταδιοποίηση ασυμπτωματικής MW

	Χαμηλού κινδύνου	Ενδιάμεσου κινδύνου	Υψηλού κινδύνου
TTP (έτη)	9,3	4,8	1,8
Παράγοντες κινδύνου	IgM ≥ 4.500mg/dl		

www.awmrisk.com	Διήθηση μυελού από λεμφοπλασματοκύτταρα $\geq 70\%$
	$\beta 2$ μικροσφαιρίνη $\geq 4\text{mg/dl}$
	Αλβουμίνη ορού $\leq 3,5\text{g/dl}$

Συμπτωματική MW

Η εκτίμηση κινδύνου των συμπτωματικών ασθενών βασίζεται στο διεθνές προγνωστικό σύστημα βαθμονόμησης για τη MW (ISSWM)⁹, που διακρίνει τους ασθενείς σε 3 ομάδες κινδύνου με βάση την ηλικία, τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης, τη θρομβοπενία, τη $\beta 2$ -μικροσφαιρίνη και τα πολύ υψηλά επίπεδα της IgM (Πίνακας 4).

Πίνακας 4: Σύστημα σταδιοποίησης για τη MW (IPSSWM)

Πίνακας 4α: 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.

Πίνακας 4β: 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%

Ωστόσο υπάρχουν και άλλοι σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες όπως τα χαμηλά επίπεδα αλβουμίνης και τα υψηλά επίπεδα LDH που δεν συμπεριλαμβάνονται στο IPSSWM.²⁰ Γι' αυτό το λόγο κρίθηκε αναγκαία η αναθεώρηση του κλασικού συστήματος σταδιοποίησης, που να αντικατοπτρίζει σαφέστερα την πρόγνωση των ασθενών στην εποχή της χημειο-ανοσοθεραπείας. Η Ελληνική Ομάδα Μελέτης του Μυελώματος ανέλυσε δεδομένα 492 ασθενών με συμπτωματική μακροσφαιριναιμία Waldenström και διάμεσο διάστημα παρακολούθησης τα 7 έτη.²¹ Η πολυπαραγοντική ανάλυση ανέδειξε την ηλικία, τη $\beta 2$ μικροσφαιρίνη, την αλβουμίνη ορού και την LDH ως ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες επιβίωσης. Με βάση αυτούς τους παράγοντες οι ασθενείς χωρίστηκαν σε πέντε προγνωστικές ομάδες με διακριτά ποσοστά επιβίωση τόσο στα 5 όσο και στα 10 έτη (Πίνακας 5).²¹

Πίνακας 5: Αναθεωρημένο σύστημα σταδιοποίησης για τη μακροσφαιριναιμία Waldenström (rIPSSWM).

Πίνακας 5α: Παράγοντες κινδύνου

Παράγοντες κινδύνου	Βαθμονόμηση
Ηλικία < 65 έτη	0
Ηλικία 66-75 έτη	1
Ηλικία > 75 έτη	2
β2-μικροσφαιρίνη > 4 mg/L	1
LDH >250 IU/L	1
Αλβουμίνη ορού < 3.5 gr/dL	1

Πίνακας 5β: Πρόγνωση ανάλογα με το στάδιο της νόσου

Στάδιο κινδύνου	Βαθμοί	3ετής θνησιμότητα WM-σχετιζόμενη	5ετής ολική επιβίωση	10ετής ολική επιβίωση
Πολύ χαμηλού	0	0%	95%	84%
Χαμηλού	1	10%	86%	59%
Ενδιάμεσου	2	14%	78%	37%
Υψηλού	3	38%	47%	19%
Πολύ υψηλού	4-5	48%	36%	9%

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^{22, 23} (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 6* απεικονίζονται οι κύριες ενδείξεις έναρξης θεραπείας. Τα επίπεδα του IgM δεν αποτελούν από μόνα τους κριτήριο έναρξης θεραπείας^{22, 23}.

Πίνακας 6: Ενδείξεις για έναρξη θεραπείας σε ασθενείς με MW

Κλινικές ενδείξεις για έναρξη θεραπείας

- Υποτροπιάζον πυρετός, νυχτερινοί ιδρώτες, απώλεια βάρους, κακουχία
- Υπεργλοϊότητα
- 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 7).

Πίνακας 7: 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 (+/- Ριτουξιμάμη)
Ογκώδης νόσος	Μπενταμουστίνη-Ριτουξιμάμη Θεραπεία βασιζόμενη σε ΑΠ (BDR) Ιμπρουτινίμη (+/- Ριτουξιμάμη)
Νευροπάθεια	Δεξαμεθαζόνη-Ριτουξιμάμη-Κυκλοφωσφαμίδη (DRC) Μπενταμουστίνη-Ριτουξιμάμη Ιμπρουτινίμη (+/- Ριτουξιμάμη)
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^{23, 24} (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 μακροπρόθεσμα²⁵. 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 επιλογές²⁶. 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 δραστικής²⁷⁻²⁹. Η παρακολούθηση των ασθενών αυτών για μεγάλο χρονικό

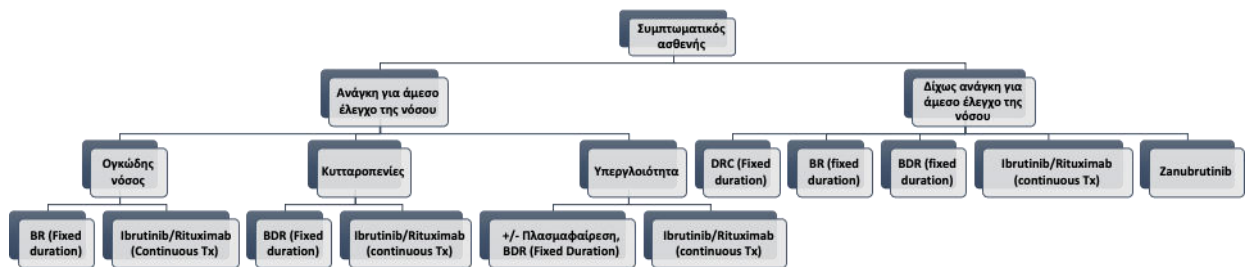
διάστημα ανέδειξε μέσο διάστημα έως την υποτροπή περίπου 3,5 έτη, μέση διάρκεια διατήρησης της μείζονος ανταπόκρισης τα 5,5 έτη και μέση επιβίωση στα 7 έτη 66%. Η κυριότερη παρενέργεια αυτού του συνδυασμού είναι η νευροτοξικότητα. Οι συνδυασμοί της βορτεζομίμπης μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως θεραπεία 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^{23,24} (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^{8, 30}. 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. Πρόσφατα, η ιμπρουτινίμπη έλαβε έγκριση σε συνδυασμό με τη ριτουξιμάμπη για τη θεραπεία ασθενών με μακροσφαιριναιμία Waldenström που είτε έχουν λάβει προηγούμενες γραμμές θεραπείας είτε είναι νεοδιαγνωσθέντες. Η έγκριση βασίστηκε στα αποτελέσματα της μελέτης φάσης 3 iINNOVATE, στην οποία συμμετείχαν 150 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν ριτουξιμάμπη με ιμπρουτινίμπη ή με εικονικό φάρμακο.³¹ Οι ασθενείς που έλαβαν τον ενεργό συνδυασμό είχαν 80% μεγαλύτερη πιθανότητα να είναι ελεύθεροι προόδου νόσου στους 30 μήνες παρακολούθησης συγκριτικά με όσους έλαβαν μονοθεραπεία με ριτουξιμάμπη. Το όφελος ήταν ανεξάρτητο από την παρουσία ή μη μεταλλάξεων στα γονίδια MYD88 και CXCR4³¹ (Επίπεδο I,A).

Δεν υπάρχουν δεδομένα από προοπτικές μελέτες για το ρόλο της ριτουξιμάμπης ως θεραπεία συντήρησης³² 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

Για όλους τους νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς: **μπρουτινίμη-ριτουξιμάμη**³¹
 Για νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς που δεν είναι κατάλληλοι να λάβουν χημειοανοσοθεραπεία: **ζανουμπρουτινίμη**³³

BR: bendamustine rituximab²⁶, DRC: Rituximab, Cyclophosphamide, dexamethasone²⁵, BDR: Bortezomib, rituximab, dexamethasone²⁷, μπρουτινίμη 420 mg QD⁸

Υποτροπιάζουσα / Ανθεκτική νόσος

Η μονοθεραπεία με μπρουτινίμη έχει δείξει σημαντική δραστηριότητα σε προθεραπευμένους ασθενείς με MW^{8, 30} συμπεριλαμβανομένων των ασθενών που είναι ανθεκτικοί στη ριτουξιμάμη⁸ και έχει λάβει έγκριση σε αυτή την ένδειξη με βάση μελέτες φάσης 2. Η μπρουτινίμη 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 μπρουτινίμη είναι υψηλό. Η μπρουτινίμη αποτελεί θεραπεία 1ης γραμμής για ασθενείς με υποτροπιάζουσα MW και θεραπεία εκλογής για ασθενείς ανθεκτικούς στη ριτουξιμάμη (Επίπεδο III,A). Η μπρουτινίμη αποτελεί πιθανότητα την πρώτη επιλογή για ασθενείς που υποτροπιάζουν σε λιγότερο από ένα χρόνο μετά την τελευταία γραμμή θεραπείας με ριτουξιμάμη⁸ (Επίπεδο III,A). Η μελέτη φάσης 3 iNNOVATE έδειξε ότι ο συνδυασμός της μπρουτινίμης με τη ριτουξιμάμη ήταν ανώτερος συγκριτικά με τη μονοθεραπεία με ριτουξιμάμη σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα νόσο MW (Επίπεδο I, A).³¹

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 βορτεζομίμπη (πχ BDR/BR) μπορεί να χορηγηθεί (Επίπεδο IV,B). Ο συνδυασμός ριτουξιμάμπης με νουκλεοσιδικά ανάλογα (F-R, FCR) είναι πολύ δραστικός αλλά επίσης τοξικός και θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή (Επίπεδο 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 (Επίπεδο IV,B).

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ζανουμπρουτινίμπης (zanubrutinib) στην MW αξιολογήθηκαν σε μια τυχαιοποιημένη, ανοικτή, πολυκεντρική μελέτη που συνέκρινε το zanubrutinib και το ibrutinib (μελέτη ASPEN, BGB-3111-302) σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως αναστολέα BTK. Οι ασθενείς με μετάλλαξη MYD88 (MYD88MUT) κατατάχθηκαν στην Κοόρτη 1 (N=201) και τυχαιοποιήθηκαν 1:1 για να λάβουν είτε zanubrutinib 160 mg δύο φορές ημερησίως (σκέλος A) είτε ibrutinib 420 mg μία φορά ημερησίως (σκέλος B) μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή τη μη αποδεκτή τοξικότητα. Οι ασθενείς που είχαν άγριου τύπου MYD88 (MYD88WT) συμμετείχαν στην Κοόρτη 2 (N=28) και έλαβαν zanubrutinib 160 mg δύο φορές ημερησίως σε ένα τρίτο, μη τυχαιοποιημένο, σκέλος μελέτης (σκέλος C). Στους υποτροπιάζοντες/ανθεκτικούς ασθενείς, το 25,3% και το 36,3% πέτυχαν VGPR ή CR στις ομάδες του ibrutinib και zanubrutinib, αντίστοιχα. Παρατηρήθηκαν ανταποκρίσεις με το zanubrutinib σε όλες τις υποομάδες, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών MYD88WT (Κοόρτη 2) που είχαν ποσοστό VGPR ή CR 30,8%. Το ποσοστό επιβίωσης χωρίς πρόοδο νόσου ήταν 77,6% έναντι 84,9% στους 30 μήνες (ibrutinib έναντι zanubrutinib), με εκτιμώμενη συνολική αναλογία κινδύνου 0,734 (95% CI: 0,380, 1,415).³³ Φάνηκε επίσης ότι το zanubrutinib έχει πιθανώς καλύτερο προφίλ καρδιαγγειακής ασφάλειας συγκριτικά με το ibrutinib.³⁴

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 υποτροπή³⁵ (Επίπεδο 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 νόσο³⁶, συνυπολογίζοντας τις πρόσφατες θεραπευτικές εξελίξεις με την προσθήκη των BTK αναστολέων στη θεραπευτική φαρέτρα.

Το Acalabrutinib αξιολογήθηκε σε μια μελέτη φάσης 2, στην οποία συμμετείχαν 106 ασθενείς, εκ των οποίων οι 92 είχαν υποτροπιάζουσα/ανθεκτική MW. Μετά από διάμεση παρακολούθηση 27,4 μηνών, το 93% αυτών των ασθενών πέτυχαν ανταπόκριση, ενώ 23 (25%) ασθενείς διέκοψαν τη θεραπεία. Το προφίλ τοξικότητας του Acalabrutinib ήταν αντίστοιχο με του ibrutinib, όπως ουδετεροπενία και λοιμώξεις (βαθμού 3-4 στο 16% και στο 7% αντίστοιχα), κολπική μαρμαρυγή (βαθμού 3-4 σε έναν (1%) ασθενή), αιμορραγία (βαθμού 3-4 σε τρεις (3%) ασθενείς) και αξιοσημείωτη κεφαλαλγία περιορισμένης διάρκειας (21-55% βαθμού σοβαρότητας 1-2).³⁷

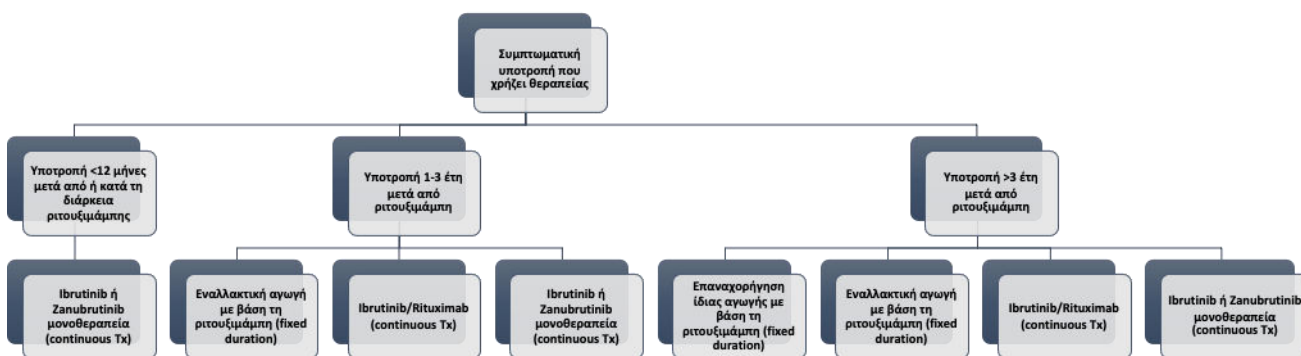
Για ασθενείς που υποτροπιάζουν μετά την ιμπρουτινίμπη ή διακόπτουν την ιμπρουτινίμπη για λόγους όπως η τοξικότητα, υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα και μπορεί να εξεταστούν το venetoclax ή μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του CD20 με χημειοθεραπεία ή αναστολείς πρωτεασώματος, ανάλογα με τη διαθεσιμότητα του venetoclax και άλλων φαρμάκων.

Το Pirtobrutinib είναι μια ένας μη ομοιοπολικός (αναστρέψιμος) αναστολέας της BTK.³⁸ Το Pirtobrutinib αξιολογήθηκε στη μελέτη φάσης 1/2 BRUIN.³⁹ Τα αποτελέσματα μιας πρώιμης ανάλυσης σε 78 άτομα, εκ των οποίων οι 66 είχαν υποτροπιάζουσα/ανθεκτική MW, έδειξε μείζονα ανταπόκριση (MMR) στο 68%, συμπεριλαμβανομένων 17/72 VGPRs (24%) και 32/72 PRs (44%). Στο υποσύνολο των ασθενών που είχαν λάβει προηγουμένως τουλάχιστον έναν άλλον αναστολέα BTK (n=55), το MRR ήταν 64% (13 VGPRs (24%) και 22 PRs (40%). Μεταξύ 725 ασθενών με κακοήθειες των Β-κυττάρων που έλαβαν pirtobrutinib, οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με το φάρμακο ήταν κόπωση (26%), διάρροια (22%) και κάκωση (19%). Η πιο συχνή παρενέργεια βαθμού ≥ 3 ήταν η ουδετεροπενία (20%). Είναι σημαντικό ότι παρατηρήθηκαν χαμηλά ποσοστά παρενεργειών βαθμού ≥ 3 υπέρτασης (3%), αιμορραγίας (2%) και κολπικής μαρμαρυγής/πτερυγισμού (1%).⁴⁰

Στον Πίνακα 8 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).^{16, 17}

Στον Πίνακα 9 αναλύονται τα δοσολογικά σχήματα και το χρονοδιάγραμμα των πιθανών θεραπευτικών προσεγγίσεων.

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



Πίνακας 8: Αξιολόγηση θεραπευτικών σχημάτων

ΠΡΩΤΗΣ-ΓΡΑΜΜΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΓΙΑ ΝΕΟΔΙΑΓΝΩΣΘΕΝΤΕΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ			
ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΟ ΣΧΗΜΑ	ΟΦΕΛΟΣ	ΣΧΟΛΙΟ	ΔΙΕΘΝΕΙΣ ΟΔΗΓΙΕΣ
Πλασμαφαίρεση	Συμπτωματική αντιμετώπιση	Υπεργλοιότητα	IV, A
DRC	TTP, OS	Χαμηλό φορτίο νόσου ή συννοσηρότητες	III, B
BR	PFS, OS	Υψηλό φορτίο νόσου	II, B
Βορτεζομίμη +/- Ριτουξιμάμη	PFS, OS	Υψηλά επίπεδα IgM levels ή υπεργλοιότητα	III, B
RCHOP	ΔΕΝ συστήνεται λόγω τοξικότητας		III, C
FR / FCR	ΔΕΝ συστήνονται λόγω τοξικότητας		III, C
Μονοθεραπεία με αλκυλιούντες παράγοντες / νουκλεοσιδικά ανάλογα / ριτουξιμάμη		Συννοσηρότητες	
Ιμπρουτινίμη	PFS	Νεοδιαγνωσθέντες που δεν είναι υποψήφιοι για χημειοανosoθεραπεία	V, C
Ιμπρουτινίμη + Ριτουξιμάμη ³¹	PFS	Νεοδιαγνωσθέντες	I, A
Ριτουξιμάμη συντήρηση	ΔΕΝ συστήνεται		IV, C
ΠΡΩΤΗΣ-ΓΡΑΜΜΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΓΙΑ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΥΠΟΤΡΟΠΙΑΖΟΥΣΑ / ΑΝΘΕΚΤΙΚΗ ΝΟΣΟ			
ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΟ ΣΧΗΜΑ	ΟΦΕΛΟΣ	ΣΧΟΛΙΟ	ΔΙΕΘΝΕΙΣ ΟΔΗΓΙΕΣ
Ιμπρουτινίμη	PFS	Υποτροπιάζουσα / Ανθεκτική νόσος	III, A
Ιμπρουτινίμη + Ριτουξιμάμη	PFS	Υποτροπή <1 έτος από ριτουξιμάμη	I, A
Ζανουμπρουτινίμη	VGPR+CR	Υποτροπιάζουσα νόσος	I, A
BR, BDR	TTP, PFS	Υποτροπή > 2-3 έτη από DRC	IV, B
FR / FCR	PFS	Προσοχή στην τοξικότητα	III, C
Επαναχορήγηση σχήματος		Μακροχρόνια ύφεση με την 1η γραμμή θεραπείας (> 3-4 έτη)	IV, B
Μεγαθεραπεία και AMAAK		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 9: Κύρια δοσολογικά σχήματα και χρονοδιαγράμματα

Ιμπρουτινίμπη	420 mg PO άπαξ ημερησίως μέχρι πρόοδο νόσου
Ιμπρουτινίμπη – Ριτουξιμάμπη	Ιμπρουτινίμπη 420 mg PO άπαξ ημερησίως μέχρι πρόοδο νόσου Ριτουξιμάμπη 375 mg/m ² σε εβδομαδιαίες εγχύσεις τις εβδομάδες 1 έως 4 και 17 έως 20
Ζανουμπρουτινίμπη	160 mg PO δύο φορές την ημέρα συνεχόμενα 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 κύκλος 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 10)⁴¹. 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 δυσαναλογία 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 10: Είδος και κριτήρια ανταπόκρισης⁴¹

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^{6,8}. Οι θεραπευτικές επιλογές πρέπει να είναι εξατομικευμένες με βάση τα χαρακτηριστικά των ασθενών και την κλινική εικόνα της νόσου, όπως έχουν περιγραφεί ανωτέρω.

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 11).

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%^{42, 43} και στο 1-6%^{42, 44} των ασθενών, αντίστοιχα. Δευτεροπαθείς μη αιματολογικές κακοήθειες μπορεί να παρατηρηθούν στο 16-20%, ειδικά σε ηλικιωμένους ασθενείς^{42, 45}.

Πίνακας 11: Εξετάσεις για την παρακολούθηση ασθενών με MW

Προτεινόμενα

- Ιστορικό και Φυσική Εξέταση κατά συστήματα
- Ανασκόπηση συστημάτων (Β-συμπτωματολογία, οργανομεγαλία, συμπτώματα υπεργλοιότητας, 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
- Γλοιότητα 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 οστεομελική 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 12

- 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 κρυσφαιρίνες 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 κρυσφαιριναιμία 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 ρήγηση 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.
- Η ιμπρουτινίμη σε συνδυασμό με ριτουξιμάμη ενδείκνυται σε ασθενείς με συμπτωματική MW, τόσο ως θεραπεία 1^{ης} γραμμής όσο και στην υποτροπή (επίπεδο 1).
- Η ζανουμπρουτινίμη ως μονοθεραπεία ενδείκνυται σε ασθενείς με συμπτωματική MW, τόσο ως θεραπεία 1^{ης} γραμμής για όσους δε μπορούν να λάβουν χημειο-ανοσοθεραπεία, όσο και στην υποτροπή (επίπεδο 1).
- 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, Gavriatopoulou M, Hatjiharissi E, Symeonidis AS, *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**: e446-449.
3. Treon SP. How I treat Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood* 2009; **114**: 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**: 153-155.
5. Treon SP, Xu L, Yang G, Zhou Y, Liu X, Cao Y, *et al.* MYD88 L265P somatic mutation in Waldenstrom's macroglobulinemia. *N Engl J Med* 2012; **367**: 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**: 584-586.
7. Bagratuni T, Ntanasis-Stathopoulos I, Gavriatopoulou M, Mavrianou-Koutsoukou N, Liacos C, Patseas D, *et al.* Detection of MYD88 and CXCR4 mutations in cell-free DNA of patients with IgM monoclonal gammopathies. *Leukemia* 2018; **32**: 2617-2625.
8. Dimopoulos MA, Trotman J, Tedeschi A, Matous JV, Macdonald D, Tam C, *et al.* Ibrutinib for patients with rituximab-refractory Waldenstrom's macroglobulinaemia (iNOVATE): an open-label substudy of an international, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; **18**: 241-250.
9. Morel P, Duhamel A, Gobbi P, Dimopoulos MA, Dhodapkar MV, McCoy J, *et al.* International prognostic scoring system for Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood* 2009; **113**: 4163-4170.
10. Menke MN, Fekete 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.

11. D'Sa S, Kersten MJ, Castillo JJ, Dimopoulos M, Kastritis E, Laane E, *et al.* Investigation and management of IgM and Waldenstrom-associated peripheral neuropathies: recommendations from the IWWM-8 consensus panel. *Br J Haematol* 2017; **176**: 728-742.
12. Levine T, Pestronk A, Florence J, Al-Lozi MT, Lopate G, Miller T, *et al.* Peripheral neuropathies in Waldenstrom's macroglobulinaemia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; **77**: 224-228.
13. Vlam L, Piepers S, Sutedja NA, Jacobs BC, Tio-Gillen AP, Stam M, *et al.* Association of IgM monoclonal gammopathy with progressive muscular atrophy and multifocal motor neuropathy: a case-control study. *J Neurol* 2015; **262**: 666-673.
14. Milani P, Merlini G. Monoclonal IgM-related AL amyloidosis. *Best Pract Res Clin Haematol* 2016; **29**: 241-248.
15. Sachchithanantham S, Roussel M, Palladini G, Klersy C, Mahmood S, Venner CP, *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**: 2037-2045.
16. Buske C, Leblond V, Dimopoulos M, Kimby E, Jager U, Dreyling M, *et al.* Waldenstrom's macroglobulinaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013; **24 Suppl 6**: vi155-159.
17. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Waldenström's Macroglobulinemia / Lymphoplasmacytic Lymphoma. Version 2.2024— December 5, 2023. .
18. Kastritis E, Leblond V, Dimopoulos MA, Kimby E, Staber P, Kersten MJ, *et al.* Waldenstrom's macroglobulinaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018; **29**: iv41-iv50.
19. Bustoros M, Sklavenitis-Pistofidis R, Kapoor P, Liu CJ, Kastritis E, Zanwar S, *et al.* Progression Risk Stratification of Asymptomatic Waldenstrom Macroglobulinemia. *J Clin Oncol* 2019; **37**: 1403-1411.
20. Kastritis E, Kyrtsolis MC, Hadjiharissi E, Symeonidis A, Michalis E, Repoussis P, *et al.* Validation of the International Prognostic Scoring System (IPSS) for Waldenstrom's macroglobulinemia (WM) and the importance of serum lactate dehydrogenase (LDH). *Leuk Res* 2010; **34**: 1340-1343.

21. Kastritis E, Morel P, Duhamel A, Gavriatopoulou M, Kyrtsolis MC, Durot E, *et al.* A revised international prognostic score system for Waldenstrom's macroglobulinemia. *Leukemia* 2019; **33**: 2654-2661.

22. Kyle RA, Treon SP, Alexanian R, Barlogie B, Bjorkholm M, Dhodapkar M, *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.

23. Leblond V, Kastritis E, Advani R, Ansell SM, Buske C, Castillo JJ, *et al.* Treatment recommendations from the Eighth International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. *Blood* 2016; **128**: 1321-1328.

24. Kapoor P, Ansell SM, Fonseca R, Chanan-Khan A, Kyle RA, Kumar SK, *et al.* Diagnosis and Management of Waldenstrom Macroglobulinemia: Mayo Stratification of Macroglobulinemia and Risk-Adapted Therapy (mSMART) Guidelines 2016. *JAMA Oncol* 2017; **3**: 1257-1265.

25. Kastritis E, Gavriatopoulou M, Kyrtsolis MC, Roussou M, Hadjiharissi E, Symeonidis A, *et al.* Dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide as primary treatment of Waldenstrom macroglobulinemia: final analysis of a phase 2 study. *Blood* 2015; **126**: 1392-1394.

26. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, Banat GA, von Grunhagen U, Losem C, *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.

27. Gavriatopoulou M, Garcia-Sanz R, Kastritis E, Morel P, Kyrtsolis MC, Michalis 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**: 456-459.

28. Ghobrial IM, Xie W, Padmanabhan S, Badros A, Rourke M, Leduc R, *et al.* Phase II trial of weekly bortezomib in combination with rituximab in untreated patients with Waldenstrom Macroglobulinemia. *Am J Hematol* 2010; **85**: 670-674.

29. Treon SP, Ioakimidis L, Soumerai JD, Patterson CJ, Sheehy P, Nelson M, *et al.* Primary therapy of Waldenstrom macroglobulinemia with bortezomib, dexamethasone, and rituximab: WMCTG clinical trial 05-180. *J Clin Oncol* 2009; **27**: 3830-3835.

30. Treon SP, Tripsas CK, Meid K, Warren D, Varma G, Green R, *et al.* Ibrutinib in previously treated Waldenstrom's macroglobulinemia. *N Engl J Med* 2015; **372**: 1430-1440.

31. Dimopoulos MA, Tedeschi A, Trotman J, Garcia-Sanz R, Macdonald D, Leblond V, *et al.* Phase 3 Trial of Ibrutinib plus Rituximab in Waldenstrom's Macroglobulinemia. *N Engl J Med* 2018; **378**: 2399-2410.
32. Treon SP, Hanzis C, Manning RJ, Ioakimidis L, Patterson CJ, Hunter ZR, *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.
33. Dimopoulos MA, Opat S, D'Sa S, Jurczak W, Lee HP, Cull G, *et al.* Zanubrutinib Versus Ibrutinib in Symptomatic Waldenstrom Macroglobulinemia: Final Analysis From the Randomized Phase III ASPEN Study. *J Clin Oncol* 2023; **41**: 5099-5106.
34. Moslehi JJ, Furman RR, Tam CS, Salem JE, Flowers CR, Cohen A, *et al.* Cardiovascular events reported in patients with B-cell malignancies treated with zanubrutinib. *Blood Adv* 2024.
35. Kyriakou C, Canals C, Sibon D, Cahn JY, Kazmi M, Arcese W, *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.
36. Kyriakou C, Canals C, Cornelissen JJ, Socie G, Willemze R, Ifrah N, *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**: 4926-4934.
37. Owen RG, McCarthy H, Rule S, D'Sa S, Thomas SK, Tournilhac O, *et al.* Acalabrutinib monotherapy in patients with Waldenstrom macroglobulinemia: a single-arm, multicentre, phase 2 study. *Lancet Haematol* 2020; **7**: e112-e121.
38. D'Sa S, Matous JV, Advani R, Buske C, Castillo JJ, Gatt M, *et al.* Report of consensus panel 2 from the 11th international workshop on Waldenstrom's macroglobulinemia on the management of relapsed or refractory WM patients. *Semin Hematol* 2023; **60**: 80-89.
39. Mato AR, Shah NN, Jurczak W, Cheah CY, Pagel JM, Woyach JA, *et al.* Pirtobrutinib in relapsed or refractory B-cell malignancies (BRUIN): a phase 1/2 study. *Lancet* 2021; **397**: 892-901.

40. Palomba ML PM, Eyre T, et al. Efficacy of pirtobrutinib, a highly selective, non-covalent (reversible) BTK inhibitor in relapsed /refractory Waldenström macroglobulinemia: results from the phase 1/2 BRUIN study. *Blood* (2022) 140 (Supplement 1): 557 2022;140(1):557–60.
41. Owen RG, Kyle RA, Stone MJ, Rawstron AC, Leblond V, Merlini G, et al. Response assessment in Waldenstrom macroglobulinaemia: update from the VIth International Workshop. *Br J Haematol* 2013; **160**: 171-176.
42. Leblond V, Johnson S, Chevret S, Copplestone A, Rule S, Tournilhac O, 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.
43. 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**: 1032-1035.
44. Leleu X, Soumerai J, Roccaro A, Hatjiharissi E, Hunter ZR, Manning R, 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**: 250-255.
45. 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**: 2230-2236.