

La Macroglobulinemia di Waldenström

Rassegna dei Possibili Trattamenti

a cura di Morie A. Gertz, M.D., Mayo Clinic





La Macroglobulinemia di Waldenström

Rassegna dei possibili trattamenti

A cura di Morie A. Gertz, M.D., Mayo Clinic

Dichiarazione di vision di IWMF

Supportare chiunque abbia a che fare con la Macroglobulinemia di Waldenström mentre si accrescono i progressi della ricerca per ottenerne la guarigione.

Dichiarazione di mission di IWMF

Offrire mutuo supporto e incoraggiamento alla comunità della Macroglobulinemia di Waldenström e ad altri che abbiano un interesse riguardo alla patologia.

Fornire informazioni e programmi educazionali utili a indirizzare le preoccupazioni dei pazienti.

Promuovere e supportare la ricerca che conduce a migliori terapie e, in ultimo, alla guarigione.

Publicato da International Waldenström's Macroglobulinemia Foundation (IWMF)

Queste informazioni sono fornite gratuitamente. Ti chiediamo di prendere in considerazione di aderire e/o dare un contributo a IWMF per permetterci di continuare a fornire materiali come questo e di promuovere la ricerca al fine di ottenere sempre migliori trattamenti e la guarigione per Macroglobulinemia di Waldenström. Puoi aderire e/o dare un contributo sul nostro sito web, www.iwmf.com, oppure puoi spedire un'offerta a: 6144 Clark Center Avenue, Sarasota, FL 34328.

Revisione 2013



Traduzione in italiano validata da Annamaria Nosari
per il Gruppo di Supporto Pazienti WM-Italy

Associazione Malattie del Sangue Onlus
Ematologia Grande Ospedale Metropolitano Niguarda
Piazza Ospedale Maggiore 3 - 20162 Milano
wm_it@malattiedelsangue.org
www.malattiedelsangue.org

INDICE

INTRODUZIONE	5
OSSERVAZIONE (WATCH & WAIT)	5
TERAPIA CON AGENTI ALCHILANTI.....	9
ANALOGHI NUCLEOSIDICI DELLE PURINE	12
RITUXIMAB	19
CORTICOSTEROIDI	23
TALIDOMIDE	23
RADIOTERAPIA	24
TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI	24
TERAPIA DI COMBINAZIONE	30
SPLENECTOMIA	32
INTERFERONE	33
PLASMAFERESI.....	34
BORTEZOMIB	35
NUOVI FARMACI	37
CONCLUSIONI	40
NOTE BIBLIOGRAFICHE.....	41

INTRODUZIONE

La Macroglobulinemia di Waldenström è un raro disturbo delle immunoglobuline, caratterizzato dalla produzione di una proteina IgM monoclonale, un infiltrato linfoplasmocitico nel midollo osseo e da sintomi correlati all'anemia, alla epatosplenomegalia, alla linfadenopatia e all'iperviscosità. Si stima che negli Stati Uniti la sua incidenza sia di circa due casi su un milione di persone all'anno. Ciò significa che ogni anno negli Stati Uniti questa patologia viene diagnosticata a 1500 pazienti.

In questa monografia verrà passata in rassegna la letteratura pubblicata sul trattamento della Macroglobulinemia di Waldenström. Dovrebbe risultare evidente che la popolazione dei pazienti è eterogenea e, di conseguenza, non esiste un'unica risposta giusta per tutti. Le decisioni relative al trattamento devono basarsi sull'età, le condizioni generali di salute e la natura delle manifestazioni cliniche del paziente. È ingenuo pensare che possa essere messo a punto un semplice algoritmo sul trattamento di questa patologia, data la miriade di possibili presentazioni cliniche. In questa monografia saranno passate in rassegna tutte le terapie consolidate e saranno raccolti i dati di letteratura disponibili su questo argomento. I progressi nell'ambito di questa malattia sono orientati dalla partecipazione alle sperimentazioni cliniche e ciò rappresenta l'opzione terapeutica di gran lunga preferita.

OSSERVAZIONE (WATCH & WAIT)

Waldenström stesso ha sollevato la questione della necessità di una terapia per il disturbo che porta il suo nome.¹ Attualmente, la Macroglobulinemia di Waldenström è una malattia non "guaribile" e l'obiettivo, in mancanza di una sperimentazione clinica progettata per valutare nuove terapie, dovrebbe essere quello di fornire una riduzione o scomparsa dei sintomi o la prevenzione di questi. In assenza di sintomi, può essere opportuno monitorare il paziente in un atteggiamento di attesa. Tutte le terapie hanno effetti collaterali, quindi è possibile che il trattamento dei soggetti asintomatici possa ridurre la qualità della vita. Persino i pazienti con significativi incrementi del valore delle IgM possono risultare asintomatici.

La Macroglobulinemia generalmente è una malattia indolente e lentamente progressiva. Spesso i pazienti asintomatici possono essere osservati

in modo sicuro per molti anni, senza il timore di complicanze successive. Abbiamo visto pazienti con valori di IgM superiori a 5.000 mg/dl rimanere asintomatici, con minime modificazioni della proteina monoclonale o del livello di IgM monitorati trimestralmente. In un paziente asintomatico, occorre essere cauti nel dare il via ad interventi basati sul presupposto dell'imminenza delle complicanze. I pazienti spesso tollerano valori elevati di IgM e gradi lievi di anemia senza un corrispondente peggioramento delle condizioni generali di salute o una compromissione della qualità della vita. Generalmente viene considerato più sicuro monitorare la proteina monoclonale mediante elettroforesi, piuttosto che il livello di IgM mediante nefelometria, ma spesso vengono monitorate entrambe simultaneamente.

Una maggiore percentuale di pazienti presenta una forma asintomatica della malattia. Questo fatto è principalmente dovuto al maggiore riconoscimento degli aumenti di concentrazione delle proteine sieriche da parte dei medici di medicina generale. Abitualmente, in occasione di visite di controllo, viene eseguita anche una serie di esami ematochimici di routine e il riscontro di un aumento delle proteine totali induce ad approfondire le indagini con una elettroforesi proteica, che rileva la presenza di una proteina IgM monoclonale.

In queste circostanze, se il paziente non presenta uno qualsiasi dei sintomi associati ad anemia, iperviscosità, linfadenopatia o epatosplenomegalia, si opta per un periodo di osservazione prima di stabilire la necessità di un intervento terapeutico.² L'età mediana nella macroglobulinemia è 68 anni e il sintomo più comune è l'astenia correlata all'anemia. L'iperviscosità sintomatica è rara, a meno che la viscosità relativa all'acqua non superi i 4 cp.³

Nel 2012, al 7° Workshop internazionale sulla Macroglobulinemia di Waldenström nel Rhode Island, si è tentato di definire i criteri relativi ad un inizio uniforme della terapia della Macroglobulinemia di Waldenström. Questo gruppo di esperti ha convenuto che l'inizio della terapia era appropriato nei pazienti con sintomi sistemici o con linfadenopatia o splenomegalia sintomatiche, anemia o piastrinopenia progressive a causa dell'infiltrazione midollare. L'iperviscosità, la neuropatia periferica, l'insufficienza renale, la crioglobulinemia e l'amiloidosi sono state tutte considerate un'indicazione alla terapia.⁴

Un esempio della grande variabilità dei criteri per iniziare la terapia è stato descritto in uno studio di confronto tra pazienti inglesi e pazienti svedesi affetti da Macroglobulinemia di Waldenström presso centri accademici. Il 56% dei pazienti inglesi è stato sottoposto alla chemioterapia subito dopo la diagnosi, rispetto a solo il 14% dell'istituto svedese. La sopravvivenza globale

mediana dei pazienti era di 4,2 anni in un centro e di 11 nell'altro. Questo mostra l'eterogeneità clinica di questa malattia e le importanti differenze negli schemi di riferimento.⁵

Sono stati fatti diversi tentativi per sviluppare sistemi che permettano di prevedere con precisione il rischio di progressione da forme asintomatiche a forme di Waldenström sintomatiche che richiedono una terapia sistemica. In uno studio italiano, il 41% dei pazienti asintomatici progrediva fino alla forma sintomatica della patologia. I predittori di trasformazione a malattia sintomatica erano livelli di proteina monoclonale iniziali superiori a 3 g/dl ed emoglobina inferiore a 12,5 g/dl.⁶

Al MD Anderson Cancer Center, sono stati seguiti 31 pazienti con Macroglobulinemia di Waldenström asintomatica non in trattamento. In tutti i pazienti con la forma asintomatica della patologia la componente IgM era pari a 3,6 g/dl, o inferiore. Il tempo medio di progressione della malattia era di 6,9 anni. I fattori legati ad una progressione precoce che sono stati individuati erano: emoglobina inferiore a 11,5 g/dl, livelli sierici di microglobulina beta-2 maggiori o uguali a 3 mg/l e proteina IgM monoclonale superiore a 3 g/dl. Nei pazienti trattati immediatamente alla diagnosi non vi era alcuna differenza in termini di decorso della malattia dopo il trattamento, rispetto a quelli in cui questo era stato rimandato fino alla comparsa dei sintomi.⁷ È stato sviluppato un modello statistico per identificare i predittori di progressione della malattia tra 452 pazienti con questa diagnosi. In un follow-up mediano di quattro anni, in solo il 9% dei casi la Waldenström si è evoluta in una forma sintomatica, con un intervallo mediano di 53 mesi prima della progressione. All'analisi multivariata, il livello della proteina monoclonale, il livello di emoglobina e la linfocitosi del sangue periferico predicavano in modo indipendente l'evoluzione maligna.⁸ In uno studio del Southwest Oncology Group sulla fludarabina, con informazioni raccolte in dieci anni di follow-up, 48 pazienti sui 231 arruolati nello studio non richiedevano ancora alcuna forma di terapia al passaggio dei dieci anni, e ciò riflette la natura sostanzialmente indolente della malattia e il fatto che molti pazienti possano essere osservati in modo sicuro per periodi prolungati di tempo.

Il Sistema Internazionale di Classificazione Prognostica per la Macroglobulinemia di Waldenström comprende cinque criteri. L'età influenza profondamente la prognosi. I pazienti di età superiore ai 65 anni, per definizione, non possono essere inseriti in una categoria a basso rischio, a indicare l'impatto dell'età sull'outcome. In secondo luogo, anche se i livelli di proteina IgM sono importanti in termini prognostici, non entrano nel

sistema di stadiazione finché il livello di IgM non supera i 7000 mg/dl, cosa che avviene solo in una minoranza dei pazienti al momento della diagnosi. A differenza dell'Indice Prognostico Internazionale (IPI) o dell'IPI modificato per il linfoma follicolare (FLIPI), l'LDH non viene considerato nel modello.

Occasionalmente, la Macroglobulinemia di Waldenström deve essere differenziata dal rarissimo mieloma multiplo IgM. La mutazione L265P del gene MYD88 sarebbe molto specifica per escludere il mieloma IgM, ma non è ancora disponibile su larga scala. In alternativa, per distinguere i due disturbi può essere utilizzata l'immunofenotipizzazione delle cellule maligne. Le cellule linfoplasmocitiche di Waldenström esprimono costantemente le immunoglobuline monoclonali di superficie CD19+ e CD20+. I pazienti affetti da mieloma multiplo mostrano una morfologia delle cellule simile a quella delle plasmacellule ed esprimono i marcatori CD38+/CD138+.⁹ Le lesioni osteolitiche sono rare nella Macroglobulinemia di Waldenström e rappresentano una caratteristica tipica del mieloma IgM.¹⁰ L'associazione dell'amiloidosi con la Macroglobulinemia di Waldenström determina una prognosi sfavorevole, con una drammatica riduzione della sopravvivenza, mediana 12 mesi.¹¹ Esistono numerose sindromi associate alla presenza di IgM monoclonali che non costituiscono una vera e propria Macroglobulinemia di Waldenström, ma che entrano nella diagnosi differenziale ed includono la crioglobulinemia di tipo II (mista), l'anemia emolitica da agglutinine fredde e le neuropatie periferiche associate alle proteine IgM monoclonali.

**ISSWM: Sistema internazionale
di classificazione prognostica per la WM**

Fattori associati alla prognosi nel ISSWM

- Età > 65 anni
- Emoglobina < 11,5 g/dl
- Conta piastrinica < 100.000/ml
- Microglobulina β_2 > 3 mg/dl
- Concentrazione di IgM monoclonale > 7 g/dl

Categoria di rischio	Fattori	Sopravvivenza mediana (mesi)
Basso	0 o 1 (esclusa l'età)	142,5
Intermedio	Età > 65 anni o 2	98,6
Elevato	>2	43,5

TERAPIA CON AGENTI ALCHILANTI

Agenti alchilanti in monoterapia

La somministrazione orale di agenti alchilanti è utilizzata nel trattamento della Macroglobulinemia di Waldenström da 40 anni. In uno studio in cui in cui 167 pazienti nell'arco di 19 anni sono stati trattati con clorambucile per via orale, la sopravvivenza mediana per tutti i pazienti è risultata di 60 mesi. Il clorambucile è stato somministrato ad un dosaggio di 0,1 mg/kg/die. L'età, il sesso e i valori dell'emoglobina hanno influenzato tutti l'outcome. La presenza di un elevato carico tumorale, indicato dalla presenza di organomegalia e da un'elevata percentuale di cellule linfoidi nel midollo, non è risultata predittiva di una ridotta sopravvivenza, in quanto il carico tumorale non è predittivo della sensibilità alla chemioterapia.¹² Anche la ciclofosfamide per via orale è stata utilizzata nel trattamento della Macroglobulinemia di Waldenström, ma non era prevedibile che i due farmaci risultassero significativamente differenti in termini di outcome.¹³

È stata descritta l'utilità del clorambucile nel trattamento della neuropatia associata alla gammopatia monoclonale IgM e alla Macroglobulinemia di Waldenström. Con la terapia a base di clorambucile sono stati documentati sia un miglioramento prolungato dei sintomi neurologici che una riduzione dei linfociti B.¹⁴

È stato pubblicato uno studio prospettico randomizzato sull'uso del clorambucile nel trattamento della Macroglobulinemia di Waldenström. I pazienti sono stati suddivisi in maniera casuale in un braccio dove veniva somministrato clorambucile per via orale (0,1 mg/kg/die) e uno in cui veniva somministrato clorambucile a intervalli (0,3 mg/kg/die), per via orale, per 7 giorni, con cicli ripetuti ogni 6 settimane. La risposta, definita in termini di riduzione della proteina IgM, aumento dell'emoglobina o riduzione dell'organomegalia, è stata osservata nel 79% dei soggetti che assumevano la terapia continuativa e nel 68% di quelli che assumevano la terapia a intervalli (non significativa). La sopravvivenza mediana dall'inizio della chemioterapia era 5,4 anni e risultava identica nei due bracci. Una caratteristica importante era che le risposte si ottenevano piuttosto lentamente. Era necessario un periodo di almeno 6 mesi per essere certi di ottenere una risposta.¹⁵

In uno studio monocentrico su 60 pazienti con Macroglobulinemia di Waldenström, 50 di questi sono stati trattati inizialmente con clorambucile per via orale in maniera intermittente e il 92% ha risposto, con una sopravvivenza globale mediana nella coorte di 108 mesi. I fattori associati ad

una prognosi infausta nella terapia con clorambucile erano: età superiore a 65 anni, linfadenopatia, infiltrazione del midollo superiore al 50% e un punteggio, maggiore o uguale a 3 nel Sistema di Punteggio Internazionale (International Scoring System, ISS).¹⁶

In Spagna sono stati esaminati 217 pazienti. All'81% di questi sono stati somministrati clorambucile/prednisone e clorambucile intermittente o continuo. Nel 50% dei casi sono state osservate risposte complete e parziali, risposte minori sono state invece osservate nel 10% dei casi. La sopravvivenza libera da progressione di malattia a 5 anni è stata del 43%. Predittivi di una ridotta sopravvivenza globale sono stati gli elevati livelli di microglobulina beta-2 e l'iperviscosità. Questo studio ha favorito l'utilizzo della terapia a base di clorambucile come trattamento standard nella macroglobulinemia di Waldenström.¹⁷ In uno studio retrospettivo britannico su 40 pazienti con macroglobulinemia di Waldenström, al 58% di questi è stato somministrato clorambucile già all'inizio con un tasso di risposta del 74%. Venti pazienti sono stati trattati con clorambucile alla progressione e, di questi, il 50% ha mostrato di nuovo una risposta. Questa analisi retrospettiva ha confermato che il clorambucile rappresenta un farmaco di prima linea efficace nella Macrolobulinemia di Waldenström e che questo agisce anche quando viene utilizzato nelle recidive successive.¹⁸

In uno studio randomizzato sul confronto tra clorambucile e fludarabina, in soggetti con Macrolobulinemia di Waldenström non trattata, sono stati arruolati 414 pazienti eleggibili, poi suddivisi casualmente in un gruppo trattato con clorambucile e uno trattato con fludarabina. Quest'ultima ha migliorato significativamente la sopravvivenza libera da progressione di malattia (Progression Free Survival, PFS) rispetto al clorambucile, 36,3 mesi rispetto a 27,1 mesi ($P = 0,012$) e ha migliorato la sopravvivenza globale (Overall Survival, OS), non ottenuta nel braccio della fludarabina, rispetto ai 69,8 mesi nel braccio del clorambucile (IC al 95%, da 61,6 a 79,8 mesi; $P = 0,014$).

L'incidenza cumulativa di una neoplasia secondaria a 6 anni è stata rispettivamente del 4% e del 21% ($P < 0,001$).¹⁹

Agenti alchilanti in combinazione

Una volta stabilita l'efficacia della terapia con clorambucile, sono stati fatti diversi tentativi per migliorare il tasso di risposta, combinando tra di loro più agenti alchilanti. Nel 1966, è stato descritto un paziente trattato con successo con una combinazione di ciclofosfamide e clorambucile

per via orale.²⁰ Venti anni fa, fu riportato l'uso di vincristina, carmustina, melfalan, ciclofosfamide e prednisone nel trattamento della Macroglobulinemia di Waldenström. Questo regime, detto VBMCP o M-2, era stato inizialmente descritto in 14 pazienti, dopo essersi dimostrato efficace nel trattamento del mieloma multiplo.²¹ Nel resoconto iniziale tutti i pazienti avevano risposto alla terapia, con 2 risposte complete. Dopo l'inizio del trattamento, in nessun caso è stata necessaria la plasmaferesi. Questi risultati sono stati aggiornati 9 anni più tardi²²: la combinazione VBMCP è stata somministrata ogni 5 settimane per 2 anni ed è stato poi effettuato un ciclo di mantenimento ogni 10 settimane. Dei 33 pazienti trattati, 21 hanno mostrato una risposta parziale e 6 una risposta minore. La sopravvivenza prevista a 10 anni è stata del 58%. Le complicanze osservate sono state la neuropatia e la batteriemia da vincristina in 2 casi.

La combinazione orale di melfalan, ciclofosfamide e prednisone è stata somministrata ciclicamente a 34 pazienti con Macroglobulinemia di Waldenström. Dopo 12 cicli, i responder erano stati inseriti nel gruppo della terapia continuativa con clorambucile, fino alla progressione. Il tasso di risposta agli agenti alchilanti combinati è stato del 74%, di cui il 26% aveva ottenuto una risposta completa, con una sopravvivenza globale mediana libera da eventi di 66 mesi. La tossicità era risultata minima.²³

Complicanze della terapia con agenti alchilanti

È ben noto che gli agenti alchilanti causano rotture cromosomiche. Lo sviluppo di mielodisplasia e di leucemia non linfatica acuta è ben documentato nei pazienti con mieloma multiplo dopo esposizione agli agenti alchilanti. Subito dopo l'introduzione di questi farmaci nel trattamento della macroglobulinemia, sono stati descritti casi di eritroleucemia acuta (M6).^{24,25} In uno studio su 46 pazienti, 4 hanno manifestato una leucemia acuta o un'anemia refrattaria.²⁶ Sono stati descritti altri 3 pazienti trattati con agenti alchilanti che hanno manifestato una leucemia mieloide acuta.²⁷ Quando la ciclofosfamide viene somministrata per via orale, il suo metabolita, l'acroleina, viene escreto attraverso il rene e risulta tossico a livello vescicale. Il carcinoma della vescica è stato documentato nei pazienti trattati con ciclofosfamide per via orale (da 50 a 100 mg/die). Inoltre, un paziente ha presentato sia una leucemia mieloide acuta che un carcinoma vescicale risultato fatale.²⁸ È stata documentata anche la leucemia mielomonocitica acuta in corso di terapia con clorambucile.²⁹

ANALOGHI NUCLEOSIDICI DELLE PURINE

Fludarabina

È stato dimostrato che gli analoghi nucleosidici delle purine sono efficaci nel trattamento dei linfomi a basso grado di malignità e nella leucemia linfatica cronica. Ci si aspetta perciò che essi risultino efficaci nel trattamento della macroglobulinemia di Waldenström. Dieci anni fa è stato descritto l'utilizzo della fludarabina nel trattamento di 11 pazienti con macroglobulinemia, 10 dei quali erano stati trattati precedentemente. Cinque pazienti avevano risposto, con una durata di risposta mediana superiore a un anno. Come nel caso del clorambucile, l'inizio della remissione è stato lento, con un tempo mediano per una riduzione del 50% della concentrazione della proteina M di 5,2 mesi. Ciò sottolinea la necessità di una somministrazione continuativa e di un periodo di attesa prima di determinare il fallimento della terapia.³⁰

Ventotto pazienti sono stati successivamente trattati con fludarabina: in 26 di questi la terapia convenzionale era precedentemente fallita. Il trattamento era proseguito fino alla risposta massimale. Il tasso di risposta è stato del 36% per tutti i pazienti e del 31% nei casi in cui le precedenti terapie erano fallite. I responder hanno mostrato una durata mediana di risposta di 38 mesi. Ciò ha dimostrato che la fludarabina era un farmaco di salvataggio efficace nei pazienti trattati precedentemente.³¹

In uno studio europeo su 12 pazienti trattati in precedenza, 5 hanno mostrato una risposta parziale. Con un follow-up medio della durata di 10 mesi, solo uno dei responder aveva avuto una recidiva.³² Il Macroglobulinemia French Cooperative Group ha esaminato 71 pazienti precedentemente trattati cui era stata successivamente somministrata fludarabina. Il numero mediano di cicli di fludarabina era 6; 21 pazienti avevano risposto e la sopravvivenza globale mediana di tutti i pazienti trattati è stata di 23 mesi. Il tempo per determinare il fallimento della terapia nei responder è stato di 32 mesi. I valori di emoglobina e la conta piastrinica prima del trattamento sono risultati associati alla sopravvivenza.³³

Come osservato nella sezione sugli agenti alchilanti, un confronto randomizzato tra fludarabina per via orale e clorambucile è risultato fortemente a favore della prima, con una sopravvivenza a 90 mesi del 65%. A 7 pazienti con macroglobulinemia, di cui 6 non trattati in precedenza e 1 trattato blandamente, è stata somministrata fludarabina 25 mg/m² /die per 5 giorni,

ripetuta mensilmente. Il tempo mediano tra il riconoscimento della proteina monoclonale e l'inizio della chemioterapia è stato di 32,6 mesi. Ciò sottolinea che molti pazienti mostrano un lungo periodo asintomatico prima che si renda necessaria una terapia sistemica. Alla maggior parte dei pazienti sono stati somministrati 6 cicli di fludarabina. Sei dei 7 hanno mostrato una netta riduzione dei valori di IgM e la normalizzazione della concentrazione di emoglobina. Il tempo mediano della risposta è stato 5,4 mesi dall'inizio della terapia. Da notare che la risposta massima è stata osservata 17,3 mesi dopo la conclusione del trattamento. In 6 pazienti le risposte sono risultate di durata compresa tra i 20,8 e i 55,2 mesi.³⁴

Uno studio su 78 pazienti non trattati, che avevano assunto fludarabina ad un dosaggio di 25 mg/m²/die per 5 giorni, ogni 4 settimane, ha mostrato un tasso di risposta del 79%. Il tasso di risposta completa è stato del 15%. La durata di risposta mediana è stata di 2,5 anni. La mortalità legata al trattamento è stata del 5% a causa della pancitopenia e delle infezioni indotte dalla fludarabina nei pazienti con ridotta riserva midollare.³⁵

Il French Cooperative Group ha condotto uno studio prospettico randomizzato sul confronto tra ciclofosfamide/doxorubicina/prednisone e fludarabina. Sebbene non sia stato riscontrato alcun beneficio in termini di sopravvivenza, gli indici relativi alla qualità della vita hanno mostrato che la fludarabina consentiva una sopravvivenza superiore, aggiustata in termini di qualità.³⁶

È stato pubblicato uno studio³⁷ sull'uso della fludarabina in pazienti sia precedentemente trattati che non. In questo studio nazionale intergruppo sono stati arruolati 231 pazienti in un periodo di 6 anni; 49 sono stati in osservazione per la mancanza di sintomi e 182 hanno assunto da 4 a 8 cicli di fludarabina ad un dosaggio di 30mg/m²/die per 5 giorni, ripetuto mensilmente. I pazienti asintomatici che non necessitavano di terapia all'inizio hanno mostrato più spesso valori sierici di microglobulina beta-2 inferiori a 3 mg/l e un valore di emoglobina superiore a 12 g/dl. Il tasso di risposta complessivo alla fludarabina è stato del 36%, con remissioni complete nel 2% dei casi. L'età ha influenzato il tasso di risposta. I pazienti di età superiore a 70 anni hanno risposto meno frequentemente alla terapia con fludarabina. Le analisi hanno dimostrato che valori di microglobulina beta-2 sierica superiori a 3 mg/l o valori di emoglobina inferiori a 12 g/dl e un valore di IgM sierica inferiore a 4 g/dl costituivano fattori prognostici negativi in termini di sopravvivenza. È stato messo a punto un semplice sistema di stadiazione per la macroglobulinemia di Waldenström con 3 distinti sottogruppi di pazienti trattati: 1) i pazienti

con valori di microglobulina beta-2 inferiori a 3 mg/l all'inizio della terapia hanno mostrato una sopravvivenza a 5 anni del 70% e a 8 anni del 62%; 2) i pazienti i cui valori di microglobulina beta-2 erano superiori a 3 mg/l e i valori di IgM superiori a 4 g/dl hanno mostrato una sopravvivenza a 5 anni del 51% e a 8 anni del 46%, e 3) i pazienti con valori di microglobulina beta-2 superiori a 3 mg/l e di IgM inferiori a 4 g/dl hanno mostrato una sopravvivenza mediana di 24 mesi con una sopravvivenza a 8 anni del 6%. Il valore della microglobulina beta-2 sierica era il predittore principale della necessità di un trattamento. Non vi erano differenze nel tasso di risposta tra i 118 pazienti che non erano stati trattati in precedenza e i 64 che erano stati precedentemente sottoposti ad una terapia sistemica.

Questo studio è stato recentemente aggiornato.^{38,39} Il tasso di risposta complessivo è stato del 38%. La sopravvivenza mediana dall'arruolamento nello studio è stata di 88 mesi con una sopravvivenza a 10 anni del 36%. La sopravvivenza libera da progressione di malattia dei pazienti trattati con fludarabina è stata di 59 mesi in quelli precedentemente non trattati e di 30 mesi nei pazienti trattati in precedenza. La sopravvivenza libera da eventi e quella globale a 5 anni sono state rispettivamente del 48% e del 69%, con valori di microglobulina beta-2 inferiori a 3 mg/l.

Sei pazienti con macroglobulinemia di Waldenström resistente alla cladribina sono stati successivamente trattati con fludarabina. È stata ottenuta una risposta parziale in 2 di questi e la stabilizzazione della malattia nei rimanenti 4, con un cambiamento mediano della concentrazione di IgM compreso fra 2,9 e 1,6 g/dl. Nei pazienti con macroglobulinemia di Waldenström resistente alla cladribina, la stabilizzazione della malattia o la risposta possono essere ottenute con la fludarabina.⁴⁰ I pazienti che erano andati incontro a fallimento della terapia con clorambucile sono stati assegnati casualmente al gruppo trattato con fludarabina o a quello trattato con ciclofosfamide/ /doxorubicina/prednisone. Il braccio della fludarabina ha mostrato un tasso di risposta significativamente maggiore e una maggiore durata della risposta rispetto a quello trattato con ciclofosfamide/ /doxorubicina/prednisone. Nei casi di fallimento del clorambucile, la fludarabina ha offerto benefici nel 30% dei pazienti, con una durata di risposta mediana di 19 mesi, in confronto a solo l'11% di risposta nel gruppo ciclofosfamide/ /doxorubicina/prednisone.⁴¹

Peinert e colleghi hanno descritto l'outcome dopo terapia con fludarabina nei pazienti con Macroglobulinemia di Waldenström. Le risposte sono state osservate nel 90% dei casi e nel 100% di quelli non trattati in prece-

denza. Le risposte sono risultate durature, con una sopravvivenza mediana libera da progressione di malattia di 43,1 mesi, ma solo 2 su 12 pretrattati e nessuno degli 8 non trattati in precedenza hanno mostrato un punteggio corrispondente a rischio elevato nel Sistema Internazionale di Classificazione Prognostica, e ciò potrebbe aver contribuito agli outcome eccellenti.

Tossicità della fludarabina

In generale gli analoghi nucleosidici delle purine determinano riduzioni significative del numero di linfociti T CD4+. L'effetto soppressivo sui linfociti T determina una compromissione dell'immunità cellulo-mediata e di conseguenza si possono osservare infezioni inusuali. In uno studio su soli 9 pazienti, uno è deceduto a causa di una polmonite da *Pneumocystis carinii* e uno per sepsi.⁴² I pazienti con Macroglobulinemia di Waldenström non solo vanno incontro ad un'alterazione dei linfociti T dopo terapia con fludarabina, ma spesso presentano una condizione di granulocitopenia di base, a causa dell'infiltrazione midollare, e non possiedono immunoglobuline normalmente funzionanti a causa della produzione clonale di immunoglobulina M. In un paziente è insorta una massiva enterite da astrovirus dopo 3 cicli di fludarabina, che ha risposto alla sospensione del farmaco e alla somministrazione di immunoglobuline per via endovenosa.⁴³ Sono stati descritti anche casi di meningite criptococcica dopo terapia con fludarabina. Questi tipi di microorganismi intracellulari si osservano comunemente nei pazienti con alterazione dei linfociti T (es. pazienti con infezione da virus dell'immunodeficienza umana).⁴⁴

La macroglobulinemia di Waldenström è un linfoma a basso grado di malignità con potenziale rischio di trasformazione in linfoma di grado intermedio (sindrome di Richter). Vi è inoltre il rischio di insorgenza di mielodisplasia o di leucemia acuta tra i pazienti con forme indolenti di neoplasie maligne dei linfociti B esposti a fludarabina. L'incidenza approssimativa della trasformazione a grandi cellule o mielodisplasia è stata riportata in 165 pazienti affetti da macroglobulinemia di Waldenström, trattati con 3 regimi terapeutici a base di fludarabina. L'incidenza approssimativa della sindrome di Richter variava dal 6,6 all'8% e non differiva nei vari studi. Tuttavia, l'incidenza riportata nei pazienti trattati solo con agenti alchilanti varia dall'1,4 all'1,8%. La fludarabina può aumentare il rischio di trasformazione a grandi cellule, sebbene questo fatto debba ancora essere confermato da studi prospettici più ampi. L'incidenza approssimativa della mielodisplasia variava dall'1,4 all'8,9% ed era pari al 6% nei pazienti

trattati con fludarabina associata a ciclofosfamide. In altri tumori a basso grado di malignità dei linfociti B, è stata riportata una maggiore incidenza di mielodisplasia nei pazienti trattati con una combinazione di analoghi nucleosidici e alchilanti, rispetto ai singoli farmaci. L'impatto di questi effetti tardivi, in particolare i tumori maligni secondari, devono essere tenuti ben a mente quando vengono trattati pazienti giovani con agenti alchilanti e analoghi nucleosidici delle purine.

È stata indagata l'incidenza di questi eventi in 439 pazienti con macroglobulinemia. Tra quelli trattati con analoghi nucleosidici, 12 (6,2%) sono andati incontro a trasformazione ($n = 9$; 4,7%) o hanno presentato t-MDS/AML ($n = 3$; 1,6%), rispetto a un solo paziente (0,4%) andato incontro a trasformazione nel gruppo di quelli trattati con analoghi non nucleosidici ($P < 0,001$). Trasformazione e t-MDS/AML si sono verificate mediamente a distanza di 5 anni dall'inizio della terapia con analoghi nucleosidici. La sopravvivenza mediana dei pazienti trattati con analoghi nucleosidici andati incontro a trasformazione non differiva da quella di altri pazienti trattati con questi farmaci, grazie all'efficace terapia di salvataggio utilizzata in caso di malattia dovuta alla trasformazione. Tuttavia, tutti i pazienti trattati con analoghi nucleosidici andati incontro a t-MDS/AML sono morti mediamente a distanza di 5 mesi.⁴⁵

Inoltre, la fludarabina impedisce l'adeguata mobilitazione delle cellule staminali e pertanto non è consigliabile nei pazienti candidati al trapianto di cellule staminali.

Cladribina (2CdA)

L'analogo nucleosidico delle purine, cladribina, è strutturalmente simile alla fludarabina ed è stato introdotto per il trattamento della leucemia a cellule capellute. Subito dopo la sua introduzione, sono comparsi i dati relativi al suo utilizzo nella macroglobulinemia di Waldenström. A 29 pazienti consecutivi affetti da macroglobulinemia, di cui 9 non trattati precedentemente, è stata somministrata cladribina in infusione endovenosa continua ad un dosaggio di 0,1 mg/kg di peso corporeo/die per 7 giorni. Sono stati effettuati solo 2 cicli.

Il 59% dei pazienti ha mostrato una risposta, inclusi tutti quelli con nuova diagnosi e il 40% di quelli in cui era fallita la precedente terapia. Un paziente con grave pancitopenia è deceduto a causa del trattamento.⁴⁶

Questi risultati sono stati confermati successivamente in 18 pazienti, 13 dei quali erano stati trattati in precedenza. Ancora una volta è stata

effettuata un'infusione endovenosa continua ad un dosaggio di 4 mg/m²/die per 7 giorni o un'infusione endovenosa in due ore di 5,6 mg/m²/die per 5 giorni in 13 pazienti. È stata osservata una risposta parziale in 7 pazienti su 18, risultati non significativamente diversi da quelli ottenuti con fludarabina. Quattro pazienti sono andati incontro a neutropenia di grado 4, e 6 pazienti a piastrinopenia di grado 4.⁴⁷ Studi di farmacocinetica successivi hanno dimostrato che la cladribina poteva essere somministrata mediante infusione endovenosa di due ore per 5 giorni consecutivi, ovviando alla necessità di una pompa a infusione continua portatile.

A 20 pazienti è stata somministrata cladribina, ad un dosaggio di 0,12 mg/kg/die, in due ore, per 5 giorni, per 3 mesi consecutivi. Sono state osservate una risposta completa (Complete Response, CR) e 10 risposte parziali (Partial Response, PR): il tasso di risposta globale è stato del 55%. La durata della risposta mediana è stata di 28 mesi. La mielosoppressione è stata significativa, infatti il 60% dei pazienti ha mostrato neutropenia di grado 3 o 4. L'infezione da Herpes Zoster è stata osservata in 2 pazienti, presumibilmente a causa della ridotta funzionalità dei linfociti T. Questi tassi di risposta suggeriscono che la cladribina in bolo determina risposte simili a quelle dell'infusione continua, ma la prima risulta più conveniente in quanto non richiede il posizionamento di un catetere centrale e di dispositivi per l'infusione.⁴⁸

Ventidue pazienti con macroglobulinemia sono stati trattati con infusione di cladribina in 2 ore e, di questi, 9 non erano stati trattati in precedenza. Sono stati tentati 3 cicli. Non sono state osservate CR dopo i 3 cicli. Il tasso di risposta globale per tutti i pazienti è stato del 41%; il 45% di questi è stato considerato stabile. Non è stata riscontrata alcuna differenza tra quelli precedentemente trattati e quelli non precedentemente trattati. La mielosoppressione è risultata prominente, con comparsa di neutropenia nel 77% dei casi e piastrinopenia nel 32% dei casi.⁴⁹ In 6 pazienti è stata necessaria l'interruzione della terapia a causa di una grave pancitopenia. In un paziente è stata riscontrata una piastrinopenia dovuta al trattamento, e un'emorragia fatale. Sembra che il piano iniziale che prevede la somministrazione di 3 cicli di cladribina non sia applicabile ai pazienti con macroglobulinemia e, qualora questa venga scelta, si ritiene che il massimo tollerabile siano 2 cicli.

In uno studio su pazienti precedentemente non trattati, a 10 pazienti è stata somministrata cladribina ad un dosaggio di 0,12 mg/kg in 2 ore per 5 giorni, ripetuta mensilmente per 4 cicli, seguita da terapia di mantenimento con interferone. Tutti i 10 pazienti hanno risposto: 1 CR, 8 PR e 1

una risposta minore. Si è verificata una significativa immunosoppressione e in due sono insorte delle infezioni.⁵⁰

Nel tentativo di rendere sempre più praticabile la somministrazione di cladribina a lungo termine, è stato pubblicato uno studio multicentrico in cui tale farmaco veniva somministrato tramite iniezione sottocutanea. Sono stati reclutati 25 pazienti trattati in precedenza, cui sono stati somministrati fino a 6 cicli mensili di farmaco al dosaggio di 0,1 mg/kg/die per via sottocutanea, per 5 giorni al mese per un massimo di 6 cicli. Il numero mediano di cicli somministrati è stato 3. Il 40% ha ottenuto una risposta parziale. La durata mediana di remissione è stata di 8 mesi. Il 16% dei pazienti è andato incontro a infezioni di grado 2 o più gravi.⁵¹

È stata pubblicata una ricerca condotta per stabilire se la cladribina e la fludarabina presentavano una resistenza crociata.⁵² In 14 pazienti che non avevano risposto alla fludarabina sono stati somministrati due cicli di cladribina. Solo 1 paziente su 10, con una forma di malattia resistente alla cladribina, ha ottenuto una risposta. Tre pazienti su 4 di quelli che erano andati incontro ad una progressione dopo remissione non mantenuta, a seguito di una precedente risposta a fludarabina, hanno ottenuto una risposta alla cladribina. Ciò suggerisce che la cladribina offra alcuni benefici ai pazienti resistenti a fludarabina. Non vi sono informazioni sufficienti per raccomandare un analogo nucleosidico delle purine piuttosto che un altro.

Nell'aggiornamento più recente del MD Anderson Cancer Center, 90 pazienti sono stati trattati con cladribina da sola o in combinazione con prednisone, ciclofosfamide o rituximab. La risposta globale è stata del 94% alla cladribina da sola, del 60% a cladribina e prednisone, e del 84% a cladribina e ciclofosfamide e del 94% a cladribina, ciclofosfamide e rituximab. I regimi a base di cladribina determinano tassi di risposta eccellenti a dosaggi minimi, per uno o due cicli e con tossicità minima. La sopravvivenza globale mediana è stata di 73 mesi nel gruppo della cladribina.⁵³

Complicanze della terapia con cladribina

La tossicità della cladribina è piuttosto simile a quella della fludarabina. La cladribina interferisce con la proliferazione dei linfociti, inibendo la riparazione del DNA. I principali effetti tossici della cladribina, che ne limitano il dosaggio, sono la mielosoppressione, la febbre e l'immunosoppressione. Sono stati documentati effetti a livello renale, neurologico e, localmente, a livello cutaneo.⁵⁴ Chiaramente l'effetto collaterale più co-

mune è la febbre, con emocolture negative, a causa della granulocitopenia; la comparsa di infezioni fatali limita il numero di cicli consecutivi di cladribina che possono essere somministrati.⁵⁵ In 2 pazienti sono state riscontrate una sindrome mielodisplastica e alterazioni cromosomiche quali monosomia 5 e 7, senza una precedente esposizione ad agenti alchilanti.⁵⁶ Da notare che, a seguito della soppressione della funzionalità dei linfociti T, nei pazienti esposti a cladribina è possibile aspettarsi la comparsa di fenomeni autoimmunitari. In 4 pazienti con macroglobulinemia è stata documentata la comparsa di emolisi immunomediata a seguito della terapia con cladribina (mediana, 40 mesi dopo la prima somministrazione). Un paziente ha risposto ai corticosteroidi per via orale e 2 sono deceduti.⁵⁷ Altri autori hanno descritto la comparsa di neoplasie secondarie e di patologie autoimmuni dopo esposizione a cladribina.⁵⁸

È stato osservato un marcato aumento delle IgM sieriche durante il trattamento della Waldenström con cladribina. Questo “flare” delle IgM non indica una progressione della malattia, ma, probabilmente, è secondario al rilascio di IgM nel siero dopo efficace citoriduzione delle cellule linfoplasmocitiche contenenti le IgM.⁵⁹ Ciò potrebbe determinare la sindrome da iperviscosità successiva all’inizio della terapia con cladribina.

RITUXIMAB

Dato che nella macroglobulinemia di Waldenström i linfociti esprimono l’antigene di superficie CD20, è ragionevole considerare l’uso di anticorpi contro il CD20 (rituximab) nel trattamento di questa patologia.

Un paziente con marcata infiltrazione midollare, resistente alla chemioterapia e dipendente dalle trasfusioni di globuli rossi e piastrine, è stato trattato con rituximab e ha raggiunto una remissione ematologica completa per almeno 6 mesi.⁶⁰ Un secondo paziente trattato con rituximab, al dosaggio di 375 mg/m², per 4 settimane consecutive, ha ottenuto una risposta ematologica e la remissione della sintomatologia neurologica della macroglobulinemia. Quindici mesi dopo la terapia, ha continuato a non manifestare sintomi neurologici.⁶¹ In uno studio,⁶² i linfociti B CD20+ nel midollo osseo e nel sangue periferico di un paziente con macroglobulinemia sono scomparsi dopo terapia con rituximab. Questa risposta è perdurata a 19 mesi. Sette pazienti con macroglobulinemia di Waldenström sono stati trattati con 4 o 8 infusioni settimanali di rituximab. A tutti i pazienti è stata somministrata terapia con agenti alchilanti e a 4 di questi è stata somministrata fludarabina. Non sono state osservate infezioni. In

3 pazienti è stata osservata una risposta parziale, con una sopravvivenza mediana libera da progressione di malattia di 6,6 mesi.⁶³

A differenza delle terapie citotossiche, il rituximab non determina mielosoppressione. In alternativa all'anticorpo da solo, i pazienti che non presentano un'infiltrazione midollare diffusa (inferiore al 25%) possono essere trattati con anti-CD20 radioimmunocongiugato marcato con ittrio (IDEC-Y2B8), potenzialmente più efficace, sebbene possieda un effetto mielosoppressore.⁶⁴

Dato che il CD20 viene espresso sulle cellule linfoplasmocitiche maligne della maggior parte dei pazienti affetti da macroglobulinemia di Waldenström, l'uso del rituximab si è diffuso e attualmente fa parte di tutti i protocolli terapeutici negli Stati Uniti. Dato che il rituximab non possiede un effetto mielosoppressore, non comporta i rischi associati alla terapia con agenti alchilanti e non risulta neanche tossico come la fludarabina o la cladribina, esso viene uniformemente utilizzato nel trattamento della macroglobulinemia di Waldenström. I principali effetti tossici del rituximab sono correlati all'infusione durante il primo trattamento. Questi effetti collaterali di solito possono essere tenuti sotto controllo mediante corticosteroidi a basso dosaggio e antistaminici, e di solito consistono in brividi, febbre e ipotensione. Dopo la prima infusione, i cicli successivi risultano relativamente ben tollerati. I protocolli attualmente adottati includono: 1) la combinazione del rituximab con un analogo nucleosidico delle purine o con un analogo nucleosidico delle purine e un agente alchilante, 2) la monoterapia nei pazienti trattati in precedenza e non,⁶⁵ e 3) la combinazione del rituximab con farmaci più recenti che saranno descritti più avanti, tra cui bendamustina, bortezomid, lenalidomide, carfilzomib ed everolimus, che attualmente vengono utilizzati attivamente negli interventi con elevata priorità. In un'analisi retrospettiva dell'outcome su 30 pazienti affetti da macroglobulinemia di Waldenström, cui era stato somministrato rituximab in monoterapia (età mediana 60 anni; range 32-83 anni), il numero mediano dei trattamenti precedenti era 1 e 14 pazienti avevano assunto un analogo nucleosidico prima del rituximab. Il numero mediano delle infusioni di rituximab era 4. Il valore mediano di IgM per tutti i pazienti si era ridotto da 2,403 a 1,525 mg/dl dopo terapia con rituximab. Otto dei 30 pazienti (27%) aveva mostrato una riduzione superiore al 50% delle proteine IgM monoclonali. Diciotto pazienti su 30 (60%) avevano presentato una riduzione superiore al 25% delle proteine IgM. L'infiltrazione linfoplasmocitica midollare mediana si era ridotta dal 60 al 15% in 17 pazienti, nei quali era stata effettuata una biopsia midollare prima e dopo

il trattamento. Diciannove pazienti su 30 avevano mostrato un aumento dell'ematocrito. Quindici su 30 avevano mostrato un aumento della conta piastrinica. Sette pazienti erano dipendenti dalle trasfusioni prima del trattamento. Solo 1 su 30 lo era ancora dopo il rituximab. Complessivamente, il 27% dei pazienti aveva raggiunto una risposta parziale; il 33% una risposta minore e il 30% una malattia stabile. Non sono state osservate risposte complete. Il tempo mediano per stabilire il fallimento della terapia nei pazienti che rispondevano era 8 mesi (5 nei pazienti stabili).⁶⁶ Dimopoulos e colleghi⁶⁷ hanno studiato la terapia con rituximab in 12 pazienti con macroglobulinemia e in 5 di questi è stata osservata una riduzione del 50% o maggiore del numero di IgM.

Treon e colleghi⁶⁸ hanno inoltre mostrato che la presenza di CD 59 sulla superficie delle cellule tumorali è associata a resistenza al rituximab. I dati raccolti da due gruppi hanno suggerito che il tasso di risposta alla monoterapia con rituximab si riduce qualora i livelli di IgM prima del trattamento superino i 5000 mg/dl. Questo dato non è stato confermato dallo studio ECOG, più ampio, e le decisioni in merito alla terapia non risultano guidate solo dai livelli di IgM.

In uno studio prospettico su 17 pazienti non trattati in precedenza cui era stato somministrato rituximab per 4 settimane, ai pazienti che non mostravano evidenza di progressione della malattia è stato somministrato un ciclo ripetuto di 4 settimane; il 35% dei pazienti ha ottenuto una risposta parziale con la terapia prolungata. Il tempo mediano per la risposta è stato di 3 mesi.⁶⁹ Questo gruppo di ricercatori ha aggiornato i suoi risultati con 27 pazienti in trattamento prolungato con rituximab. Il tasso di PR è stato del 44%, il tempo mediano per la risposta 3,3 mesi. È stato osservato che i pazienti con valori di IgM inferiori a 4 mg/dl mostravano un tasso di risposta più elevato. È stato inoltre ipotizzato che un secondo ciclo di 4 settimane potesse prolungare la durata della risposta.⁷⁰

Nel più ampio studio pubblicato, l'Eastern Cooperative Oncology Group ha trattato 69 pazienti (34 non trattati in precedenza e 35 sì) con 4 cicli di rituximab. In questo protocollo, tutti i pazienti dovevano avere valori di emoglobina inferiori a 11 g/dl per essere eleggibili, ad indicare una più estesa massa tumorale. Sono state osservate 36 risposte (52%). Il tasso di risposta nei pazienti non trattati in precedenza è stato del 52,9% e in quelli trattati precedentemente del 51,4%. La durata della risposta nei pazienti non trattati è stata di 27 mesi. Questo dato non è stato a favore di un possibile secondo ciclo di rituximab o di una terapia di mantenimento. La risposta non risultava influenzata dai valori di emoglobina o di IgM

prima del trattamento.⁷¹ I tassi di risposta globali al rituximab in monoterapia non sono molto superiori al 45-60%, quindi inferiori rispetto alle terapie di combinazione, e il rituximab in monoterapia non può essere raccomandato, eccetto che nei pazienti troppo fragili per essere sottoposti ad una chemioterapia di combinazione.

È stato descritto un aumento improvviso delle IgM in seguito al trattamento con rituximab (“flare” delle IgM).^{72,73} Il 42% dei pazienti con macroglobulinemia va incontro ad un aumento transitorio delle IgM e spesso anche della viscosità sierica dopo il trattamento. Questo fenomeno è seguito da una riduzione delle IgM entro il range di risposta.^{74,75} L’apoptosi delle cellule tumorali indotta dal rituximab può essere associata al rilascio di IgM intracellulari, determinando un aumento transitorio dei livelli di IgM sieriche. Sono necessari uno stretto monitoraggio e una valutazione del ritardo nella risposta per evitare di classificare erroneamente un paziente potenzialmente sensibile alla terapia come un fallimento terapeutico. Il rituximab in combinazione con una chemioterapia citotossica standard sembra ridurre il rischio di “flare” delle IgM, e questo sembra costituire un problema maggiore quando il rituximab viene utilizzato in monoterapia. È stata documentata una grave anemia emolitica autoimmune dopo terapia con rituximab.⁷⁶ La leucoencefalopatia multifocale progressiva è stata descritta come rara complicanza tardiva della terapia con rituximab. È stato dimostrato che l’uso di una terapia di mantenimento con rituximab per il linfoma follicolare migliora la sopravvivenza libera da recidive.

Il ruolo del rituximab di mantenimento è stato documentato in uno studio retrospettivo monocentrico, con risultati incoraggianti in termini di sopravvivenza libera da recidiva e potenzialmente anche di quella globale.⁷⁷

Gli anticorpi monoclonali (mAb) di seconda generazione, che includono l’ofatumumab, il veltuzumab e l’ocrelizumab, vengono umanizzati o sono di origine umana al fine di ridurre l’immunogenicità, mantenendo la regione Fc invariata. L’ofatumumab è un mAb IgG1 anti-CD20 di origine umana utilizzato in ambito clinico per trattare alcuni tumori maligni ematologici e alcune patologie autoimmuni. Questo farmaco riconosce specificamente un epitopo che comprende sia lo small che il large loop extracellulare della molecola CD20 ed è più efficace del rituximab nell’induzione della citotossicità complemento mediata (Complement-Dependent Cytotoxicity, CDC) e nella distruzione delle cellule target. È approvato nel trattamento della leucemia linfatica cronica (LLC). L’ofatumumab è risultato efficace in monoterapia nei pazienti con linfoma follicolare (LF) recidivante/refrattario, con un effetto meno evidente nei pazienti veramente refrattari al rituximab.

CORTICOSTEROIDI

Sebbene la macroglobulinemia storicamente non venga considerata una neoplasia maligna sensibile agli steroidi, esistono studi che descrivono alcuni casi in cui gli steroidi da soli sono risultati efficaci, in particolare nei pazienti con pancitopenia grave non candidabili alla terapia citotossica.

La vincristina, ad un dosaggio di 0,25 mg/m², e la bleomicina, 5 unità, sono state somministrate per 4 giorni consecutivi insieme al prednisone, 1000 mg/m², per via orale a giorni alterni. Due pazienti affetti da macroglobulinemia su 2 hanno mostrato una riduzione della proteina IgM maggiore del 50%. L'infiltrazione midollare da parte delle cellule tumorali è risultata ridotta della metà in entrambi i pazienti. La durata della remissione variava da 4 a 35 settimane e oltre. In un paziente è insorta una sintomatologia psicotica, ma non vi è stato riscontro di neurotossicità.⁷⁸ Gli steroidi sono risultati particolarmente utili nei pazienti affetti da macroglobulinemia con associata crioglobulina, in quanto, in questi pazienti, gli steroidi possono avere un impatto notevole sulle vasculiti da immunocomplessi.⁷⁹ Sono stati descritti due pazienti con macroglobulinemia di Waldenström resistente, che, dopo brevi periodi di trattamento con desametasone ad alto dosaggio, hanno mostrato riduzioni significative della proteina monoclonale totale e della viscosità.⁸⁰

Nei pazienti affetti da questa patologia, che presentano pancitopenia grave e non possono essere sottoposti ad altre terapie, può essere utile fare un tentativo con i corticosteroidi. Questi risultano utili anche nei rari pazienti con anemia emolitica o piastrinopenia di origine autoimmune.

TALIDOMIDE

Dimopoulos e colleghi⁸¹ hanno descritto 20 pazienti trattati con talidomide in monoterapia, ad un dosaggio mediano di 200 mg/die. Cinque pazienti su 20 hanno ottenuto una riduzione del 50% della proteina IgM monoclonale nel siero. Tuttavia, in questa popolazione più anziana la tossicità del farmaco è stata maggiore.

Coleman e colleghi⁸² hanno documentato l'uso di claritromicina, talidomide e desametasone (BLT-D) nel trattamento della macroglobulinemia. Sei pazienti sono stati trattati con questo regime (claritromicina 500 mg due volte al giorno, talidomide 50 mg fino ad un massimo di 200 mg/die e desametasone 40 mg ogni 2 settimane). I tassi di risposta glo-

bali sono stati elevati (83%), ma non hanno distinto le risposte ottenute nel mieloma da quelle ottenute nella macroglobulinemia.

Coleman et al. hanno successivamente aggiornato il loro studio con 12 pazienti affetti da Macroglobulinemia di Waldenström in trattamento con BLT-D. Tutti avevano assunto in precedenza un analogo delle purine o un agente alchilante: 5 avevano citopenia, di cui 3 correlata alla malattia; 10 hanno risposto, di cui 3 hanno ottenuto una risposta quasi completa, 3 una risposta maggiore e 4 una risposta parziale. Il tempo mediano di trattamento è stato di 7 mesi. La neurotossicità ha costituito un fattore limitante la dose.⁸³ Dimopoulos e colleghi hanno successivamente valutato lo stesso regime in 12 pazienti precedentemente trattati. Cinque di questi hanno mostrato una riduzione delle proteine M maggiore del 25%. Questa combinazione può costituire un utile regime di salvataggio in quei pazienti con macroglobulinemia già pesantemente trattata.⁸⁴ Non è stato osservato un effetto mielosoppressivo.

RADIOTERAPIA

La radioterapia è stata utilizzata come cura palliativa e come ultima chance nella terapia della macroglobulinemia. Due pazienti con macroglobulinemia associata a lesioni ossee sono stati sottoposti a radioterapia palliativa locale con effettivo beneficio.^{85,86} In questa patologia è stata effettuata anche l'irradiazione di un emisoma.⁸⁷

Trenta pazienti non trattati in precedenza sono stati sottoposti a irradiazione corporea totale. La terapia è stata ben tollerata.⁸⁸ Sebbene meritino una considerazione, l'irradiazione corporea totale o di un solo emisoma attualmente sono scarsamente utilizzate nel trattamento della macroglobulinemia. In quei rari casi di macroglobulinemia di Waldenström che presentano un interessamento del sistema nervoso centrale, la cosiddetta sindrome di Bing-Neel, è stata utilizzata la radioterapia a fasci esterni per le masse tumorali a livello del SNC, nonché per il trattamento della meningite linfomatosa.⁸⁹

TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI

A seguito del successo e del documentato beneficio del trapianto autologo di cellule staminali nel mieloma multiplo, questa tecnica è stata applicata anche ai pazienti affetti da macroglobulinemia di Waldenström.

Sono stati descritti 6 pazienti con un'età mediana di 52 anni,⁹⁰ di cui

due trattati in maniera molto blanda e 4 con recidiva dopo terapia con analoghi nucleosidici delle purine. Due dei pazienti, entrambi precedentemente trattati con fludarabina, inizialmente hanno fallito la mobilitazione ed hanno richiesto 2 tentativi. Tutti e 6 successivamente sono stati sottoposti a trapianto, 5 condizionati con melfalan, 200 mg/m², incluso un doppio trapianto (tandem), e 1 trattato con melfalan, 140 mg/m², con irradiazione corporea totale. Non è stata riscontrata mortalità legata al trattamento. In 5 pazienti su 6 l'attecchimento è avvenuto rapidamente e tutti e 6 hanno ottenuto una risposta parziale. Cinque su 6 sono sopravvissuti e 4 sono rimasti liberi da eventi per un periodo compreso tra 2 e 52 mesi. Ciò suggerisce che i pazienti possono essere mobilitati in sicurezza e possono ricevere trapianti autologhi. Qualora venga preso in considerazione il trapianto di cellule staminali, si sconsiglia una precedente esposizione agli analoghi nucleosidici delle purine e agli agenti alchilanti.

In uno studio successivo,⁹¹ 7 pazienti sono stati sottoposti a 2-3 cicli di chemioterapia con Dexa-BEAM (desametasone, BCNU, etoposide, ARA-C, melfalan) e raccolta delle cellule staminali e successivamente sono stati trattati con ciclofosfamide ad alti dosaggi e ad irradiazione corporea totale.

L'attecchimento è stato immediato e non vi sono stati decessi correlati al trattamento. In tutti i pazienti valutabili è stata riscontrata una riduzione dei valori sierici delle IgM, ma, in 5 pazienti, l'immunofissazione ha evidenziato la persistenza della proteina monoclonale. Tutti i pazienti erano ancora vivi dopo un follow-up di 3-30 mesi senza progressione della malattia. Il trapianto di cellule staminali può essere effettuato in sicurezza ma non determina di solito risposte complete, a differenza di quanto avviene in caso di mieloma multiplo. È stato descritto un solo paziente che aveva ottenuto una risposta completa per più di 12 mesi dopo trapianto di cellule staminali.⁹² A seguito di una precedente chemioterapia, perché si ripristinasse la sua attività ematopoietica sono state necessarie 5 settimane dopo il trapianto. Sono stati descritti due pazienti che non avevano risposto alle terapie precedenti e che sono stati sottoposti a trapianto allogenico di antigene leucocitario umano da fratello identico. È stato documentato che entrambi sono sopravvissuti, liberi da malattia, a 3 e 9 anni.⁹³ Presso l'MD Anderson Cancer Center, sono stati sottoposti a trapianto 7 pazienti affetti da macroglobulinemia di Waldenström: 4 autologhi e 3 allogenici. Sono state osservate 4 remissioni parziali e 3 pazienti sono sopravvissuti per almeno 2 anni.⁹⁴

In uno studio retrospettivo multicentrico, sono stati documentati 19 trapianti autologhi e 10 allogenici; il 66% dei pazienti è stato sottoposto a 3 o

più regimi terapeutici precedenti. Il tasso di risposta al trapianto autologo è stato del 95%. Con un follow-up mediano di 18 mesi, 12 dei 19 pazienti erano ancora vivi e 8 non avevano presentato una progressione della malattia da 10 a 34 mesi. La mortalità correlata al trattamento ha riguardato il 6% dei casi. Il tasso di risposta nei 10 trapianti allogenici è stato dell'80%; 6 pazienti erano ancora vivi dopo un periodo mediano di 20,5 mesi. Quattro pazienti sono deceduti, tutti per complicanze legate al trattamento (mortalità correlata al trattamento 40%).⁹⁵

Una revisione della letteratura ha identificato 24 casi pubblicati di macroglobulinemia trattata con chemioterapia ad alti dosaggi e con trapianti autologhi di cellule staminali. La metà dei pazienti presentava una forma refrattaria di malattia; sono state osservate 9 risposte complete e 14 parziali, con un solo decesso precoce. Quindici pazienti erano ancora vivi nei follow-up di durata compresa fra 1 e 32 mesi. In questo studio sono stati identificati anche 6 pazienti, con un'età mediana di 45 anni, sottoposti a trapianto allogenico di cellule staminali. Il tempo mediano tra la diagnosi e il trapianto è stato di 3,1 anni. Due pazienti sono deceduti per complicanze legate al trattamento, uno per la progressione della malattia e 3 su 6 erano ancora vivi a distanza di 5-112 mesi.⁹⁶

Il trapianto di cellule staminali è praticabile in caso di macroglobulinemia. Il controllo della malattia a lungo termine può essere ottenuto anche nei pazienti con forme refrattarie. Un resoconto dell'European Bone Marrow Transplant Registry ha descritto 202 pazienti trattati con trapianto autologo di cellule staminali e 106 trattati con trapianto allogenico di cellule staminali.⁹⁷ L'età mediana per il trapianto autologo era di 53 anni, e il tempo mediano tra la diagnosi e il trapianto era 18 mesi. In un follow-up mediano di 26 mesi, 112 pazienti risultavano ancora vivi e liberi da malattia; 73 avevano avuto una recidiva mediamente 14 mesi dopo il trapianto; 52 sono deceduti, di cui 36 per la progressione della malattia e 16 per tossicità legata al regime terapeutico. Il tasso complessivo di mortalità correlata alla malattia è stato dell'8% a 3 anni. A 5 anni, la sopravvivenza globale è stata del 61%, il tasso di recidiva del 55% e la sopravvivenza libera da progressione di malattia del 33%. Il fattore prognostico più importante per la mortalità non legata a recidiva, il tasso di risposta, la sopravvivenza libera da progressione e la sopravvivenza globale è stata la presenza di una malattia chemiosensibile al momento del trapianto. L'età mediana al momento del trapianto nei 106 riceventi di trapianto allogenico era di 49 anni, il tempo mediano tra la diagnosi e il trapianto allogenico è stato di 34 mesi. In 19 pazienti era già fallito in precedenza il trapianto auto-

logo. In 44 pazienti è stato effettuato un trapianto mieloablativo e in 62 un trapianto allogenico con condizionamento a intensità ridotta. Con un follow-up mediano di 31 mesi, 59 pazienti erano vivi e liberi da malattia, 48 avevano presentato una forma acuta della malattia del trapianto contro l'ospite (Graft Versus Host Disease, GVHD), 16 in forma limitata e 11 in forma cronica estesa. Diciassette pazienti sono andati incontro a recidiva; 35 sono deceduti, 5 per la malattia, la recidiva o la progressione, e 30 per la tossicità legata al regime terapeutico. A 3 anni, la mortalità non legata a recidiva era del 33%, quella legata a recidiva del 18%. A 5 anni la sopravvivenza libera da malattia e quella globale erano rispettivamente del 48 e del 63%. La forma chemiosensitiva della malattia e il condizionamento tramite irradiazione corporea totale si sono associati ad un minor tasso di recidive. Il trapianto autologo di cellule staminali è associato ad una minore mortalità non legata a recidiva, ma ad un tasso di recidive più elevate. Il trapianto allogenico comporta una mortalità non legata a recidiva più elevata, ma un minor tasso di recidive. A 5 anni, il 33 e il 48% dei pazienti erano vivi e liberi da malattia, rispettivamente con il trapianto di cellule staminali autologo e quello allogenico.

Tredici pazienti con un'età mediana di 58 anni sono stati sottoposti a trapianto non mieloablativo presso il Fred Hutchinson Cancer Center di Washington. Cinque erano trapianti da donatore non consanguineo. Il follow-up mediano dei 7 sopravvissuti è stato di 33 mesi. Nel 60% dei pazienti è stata osservata un'estesa malattia del trapianto contro l'ospite cronica. Sei pazienti hanno ottenuto una risposta completa. Degli 8 trapianti correlati a fratelli, 5 hanno ottenuto una risposta completa, 3 erano vivi, 3 avevano ottenuto una risposta parziale e 1 era deceduto. Nei 5 trapianti da donatore non consanguineo, è stata ottenuta una risposta completa, una quasi completa e due decessi. Il tempo mediano tra la diagnosi di macroglobulinemia di Waldenström e il trapianto non mieloablativo è stato di 5,5 anni. La mortalità non legata a recidiva al giorno 100 è stata dell'8%. La mortalità complessiva non legata a recidiva è stata del 31%, e comprendeva la sindrome di Richter, la mielodisplasia ospite-relata e l'anemia emolitica refrattaria, tutte presenti prima del trapianto. Una risposta complessiva al trattamento è stata osservata in 11 dei 12 pazienti valutabili. Il tempo mediano per il raggiungimento di una risposta completa è stato di 11,7 mesi. La sopravvivenza globale e libera da progressione di malattia a 4 anni è stata del 60%. La sopravvivenza è stata maggiore nei pazienti con diffusa malattia del trapianto contro l'ospite cronica. Ad oggi solo 1 responder su 11 ha mostrato una progressione della malattia.

I francesi hanno descritto la loro esperienza su 32 pazienti sottoposti a trapianto autologo. La mortalità correlata al trattamento è stata del 12,5% e la sopravvivenza mediana libera da eventi è stata di 32 mesi. Tra gli 11 pazienti sottoposti a trapianto allogenico mieloablativo, la mortalità correlata al trattamento è stata del 36%, la sopravvivenza libera da eventi del 36%. Tra gli 11 pazienti sottoposti a trapianto allogenico ad intensità ridotta, la sopravvivenza libera da eventi non è stata ottenuta, mentre la mortalità correlata al trattamento è stata pari al 27%.

Un uomo di 52 anni sottoposto a trapianto allogenico non mieloablativo è andato incontro ad un notevole miglioramento della citopenia. Il suo midollo osseo, dopo il trapianto, ha mostrato una concomitante presenza di cellule del donatore e del ricevente, detta chimerismo misto, poi soppiantato completamente da cellule del donatore, dopo comparsa di malattia del trapianto contro l'ospite.⁹⁸

Sia gli agenti alchilanti che gli analoghi nucleosidici delle purine possono avere un significativo effetto sulla capacità di ottenere cellule staminali autologhe per il trapianto e questo dato deve essere considerato in caso di pazienti affetti da macroglobulinemia di Waldenström giovani, che successivamente potrebbero essere candidati al trapianto di cellule staminali.

Il bortezomib sembra non avere alcun effetto sulla capacità di ottenere cellule staminali per il successivo trapianto.

Il trapianto di cellule staminali è risultato in grado di determinare risposte durature, con una ridotta mortalità correlata al trattamento, pari al 3,8%. Buoni outcome sono stati osservati con trattamenti a dosaggi elevati; la sopravvivenza libera da progressione e quella globale a 5 anni sono stati rispettivamente del 39,7 e del 68,5%. Gli outcome favorevoli osservati con la terapia ad elevati dosaggi in parte sono legati al basso tasso di proliferazione di queste cellule maligne e alla mancanza di anomalie citogenetiche sfavorevoli, come le alterazioni del braccio corto del cromosoma 17 (-17p). Le caratteristiche biologiche della patologia rendono un solo ciclo di terapia mieloablativa capace di determinare profonde risposte durature.

Sembra che il trapianto autologo possa essere effettuato nella Macroglobulinemia di Waldenström, con una mortalità non legata a recidiva molto bassa anche in pazienti di 75 anni. La raccolta di cellule staminali, dopo intensa terapia precedente, rappresenta una sfida. Questa non dovrebbe essere rimandata a dopo che il paziente è stato esposto a 3 regimi terapeutici, che spesso prevedono gli analoghi nucleosidici delle purine, che possono compromettere la mobilizzazione delle cellule staminali, o la massiccia esposizione agli agenti alchilanti, che possono causare danni a

livello cromosomico e determinare mielodisplasia. Dati gli eccellenti outcome che si ottengono con la chemioterapia di induzione standard, non riteniamo che il trapianto autologo possa essere raccomandato come terapia di prima linea nella macroglobulinemia di Waldenström. Tuttavia, riteniamo che il concetto di raccolta “per i tempi difficili”, dopo che il paziente ha ottenuto una prima risposta e una minima massa tumorale, consenta l’effettiva raccolta di cellule staminali senza che sia necessaria una mobilitazione con chemioterapia o plerixafor [*la tempistica di questa procedura non è usualmente praticata in Italia presso il nostro SSM*]. Queste cellule possono essere raccolte e crioconservate per poi essere utilizzate al momento della progressione. Ci si può ragionevolmente aspettare che il trapianto autologo possa essere effettuato nella popolazione dei pazienti con recidive, in mancanza di una valutazione della sensibilità alla chemioterapia, come richiesto nei linfomi di grado intermedio. Sulla base dei dati pubblicati, ci si può attendere una sopravvivenza mediana libera da recidiva di 3,5-4 anni e ciò può essere ottenuto ad un minor costo rispetto a quello legato alle terapia di salvataggio con i nuovi farmaci come il bortezomib e la bendamustina. Riteniamo quindi che sia appropriato considerare i pazienti al primo plateau, di età inferiore a 70 anni, per la raccolta e lo stoccaggio di cellule staminali da utilizzare in un momento successivo.

Nel tentativo di sfruttare al meglio gli elevati tassi di risposta ottenuti con gli analoghi nucleosidici, preservando la possibilità di raccogliere con successo le cellule staminali nei pazienti con WM sintomatica non precedentemente trattati, un regime con bortezomib-rituximab (B-R) è stato seguito dalla raccolta delle cellule staminali e dal consolidamento con cladribina/ciclofosfamide/rituximab. Dopo un follow-up mediano di 48 mesi, 35 pazienti (92%) sono sopravvissuti, con un tempo mediano prima della terapia successiva, in 27 pazienti valutabili, di 65,5 mesi. Tre pazienti hanno ricevuto un trapianto autologo (SCT) di salvataggio. Di questi, 2 hanno ottenuto una risposta parziale molto buona (Very Good Partial Response, VGPR) e hanno mostrato una remissione duratura rispettivamente a 14 e 12 mesi dopo SCT. Quello con bortezomib-rituximab costituisce un efficace trattamento di prima linea ben tollerato nei pazienti con WM nei quali è possibile effettuare successivamente un trapianto. In 12 (48%) dei 25 pazienti che hanno completato il ciclo della terapia pianificata, il consolidamento con 1 ciclo di 2CdA-Cy-Rit ha consentito di migliorare il grado di risposta ottenuta con B-R da soli.⁹⁹

Il trapianto allogenico comporta una mortalità correlata al trattamento

che, ovunque, varia dal 15 al 40% e non risulta appropriato considerarlo un trattamento di seconda scelta nei pazienti con numerose possibilità in termini di chemioterapia.

Tuttavia vi sono pazienti in cui le opzioni relative alla chemioterapia convenzionale sono esaurite e nei quali la raccolta di cellule staminali autologhe non è praticabile. Qualora le alternative siano limitate, nei pazienti con forme multiresistenti di malattia, può essere giustificata l'infusione di cellule staminali allogeniche, mediante condizionamento non mieloablativo. In teoria, ciò dovrebbe essere fatto nel contesto di una sperimentazione clinica. Nella macroglobulinemia di Waldenström, data la sua rarità, non sempre gli studi clinici sono disponibili.

TERAPIA DI COMBINAZIONE

Sono stati fatti diversi tentativi di combinare gli agenti alchilanti con gli analoghi nucleosidici delle purine. La cladribina (0,1 mg/kg/die per via sottocutanea, per 3 giorni consecutivi), la ciclofosfamide per via endovenosa (500 mg/m²) e il prednisone per via orale sono stati somministrati mensilmente per 6 cicli. Il tasso di risposta complessivo è stato dell'88%. In 2 pazienti su 19 è stata osservata una granulocitopenia di grado 4. Non vi sono stati decessi legati al trattamento. Questo era uno studio di fattibilità sulla combinazione tra cladribina, ciclofosfamide e prednisone.¹⁰⁰

Successivamente è stato condotto uno studio di dose-escalation con ciclofosfamide e cladribina. La cladribina è stata somministrata ad un dosaggio di 5,6 mg/m²/die, mediante un'infusione endovenosa di 2 ore, seguita da un'infusione di ciclofosfamide della durata di un'ora per 3 giorni. La dose iniziale di ciclofosfamide era di 200 mg/m² ed è stata aumentata con incrementi di 100 mg/m². La dose massima tollerata di ciclofosfamide, dopo cladribina al dosaggio di 5,6 mg/m², era di 300 mg/m². L'effetto tossico limitante la dose era la comparsa di granulocitopenia. Nel 31% dei pazienti non è stato possibile somministrare cicli ripetuti a causa della prolungata piastrinopenia. Nel 4% dei cicli sono comparse infezioni gravi. È stato riscontrato un tasso di risposta complessivo del 58%.¹⁰¹ Secondo l'MD Anderson Cancer Center la combinazione di cladribina e ciclofosfamide per via sottocutanea rappresenta un possibile metodo di trattamento per la macroglobulinemia di Waldenström.¹⁰² Il tasso di risposta è stato dell'89%.

In 11 pazienti, di cui 9 precedentemente trattati, la fludarabina e la ciclofosfamide sono state combinate con un dosaggio della prima pari a 25 mg/m² per 3 giorni e della seconda pari a 250 mg/m² per 3 giorni. La

risposta è stata ottenuta in 6 di questi (55%). Il tempo mediano di comparsa della risposta è stato di 4 mesi. Il tempo mediano per la progressione in tutti i pazienti è stato di 24 mesi. La sopravvivenza a 2 anni è stata del 70%. In 3 pazienti è stata osservata una neutropenia di grado 3 o superiore e, in 2, una piastrinopenia di grado 3 o superiore.¹⁰³

Treon e colleghi hanno descritto la combinazione del rituximab e della fludarabina.¹⁰⁴ Il rituximab è stato somministrato alle settimane 1, 5, 9 e 13. La fludarabina è stata somministrata ad un dosaggio di 25 mg/m² per 5 giorni, alle settimane 17 e 18. Dodici dei 14 pazienti valutabili hanno ottenuto 1 risposta completa, 8 parziali e 3 minori, variabili tra 3 e 11 mesi e oltre. Sembra che il rituximab e la fludarabina combinati determinino tassi di risposta globale maggiori rispetto a quelli descritti con i farmaci somministrati isolatamente.

L'Eastern Cooperative Oncology Group ha effettuato uno studio di fase 2 sulla combinazione rituximab-ciclofosfamide-doxorubicina-vincristina-prednisone (R-CHOP). Lo studio è stato chiuso per lo scarso numero di pazienti arruolati. Nonostante ciò, il tasso di risposta globale è stato del 91% con un tempo mediano prima della risposta di 1,6 mesi e un tempo di risposta mediano massimo di 2,1 mesi, indicando che la terapia R-CHOP costituisce un regime estremamente efficace nel trattamento della Waldenström. Il regime R-CHOP è stato descritto da 2 gruppi con un tasso di risposta di almeno il 90%.

Il Greek Waldenström Study Group ha esaminato la combinazione desametasone-rituximab-ciclofosfamide, che ha determinato un tasso di risposta oggettivo dell'83%, comprendente un 7% di risposte complete, un 7% di risposte parziali e un 9% di risposte minori.¹⁰⁵ La sopravvivenza libera da progressione di malattia a 2 anni è stata pari al 67%, la sopravvivenza specifica per la malattia a 2 anni è stata pari al 90%. Il regime DRC è attualmente lo standard terapeutico della Mayo Clinic per i pazienti sintomatici di nuova diagnosi, al di fuori degli studi clinici.

Presso l'MD Anderson, è stata somministrata la terapia di combinazione standard, cladribina-ciclofosfamide-rituximab, di solito in due cicli. Il tasso di risposta è stato del 78% e la durata mediana di risposta 59 mesi.

Presso il Dana-Farber Cancer Institute, 43 pazienti affetti da Waldenström sono stati trattati con fludarabina e rituximab nell'ambito di una sperimentazione clinica. La fludarabina è stata somministrata per 6 cicli, al dosaggio di 25 mg/m² per 5 giorni, e sono state effettuate 8 infusioni di rituximab in 31 settimane. Vi sono state 2 risposte complete, 14 risposte parziali molto buone, 21 risposte parziali e 4 risposte minori, per un tasso di risposta

globale e di risposta maggiore rispettivamente del 95 e dell'86%. Il tempo mediano per la progressione in tutti i pazienti è stato di 51,2 mesi e di 77,6 mesi nei pazienti non trattati precedentemente, rispetto a 38,4 mesi in quelli trattati in precedenza. Tre pazienti sono andati incontro a trasformazione della malattia in una forma aggressiva di linfoma, un paziente ha presentato mielodisplasia e 2 hanno presentato leucemia acuta.

Anche il German Low-Grade Lymphoma Study Group ha descritto l'uso del regime R-CHOP nei pazienti con Waldenström precedentemente trattati. Questo regime è stato somministrato a 34 pazienti affetti da Waldenström non trattati in precedenza. Nella maggior parte dei casi è stato somministrato interferone alfa di mantenimento, come terapia post-induzione. Il tasso di risposta complessivo è stato del 91%, praticamente identico a quello riportato dall'Eastern Cooperative Oncology Group. Il tempo mediano prima del fallimento della terapia è stato di 63 mesi, confermando di nuovo che il regime R-CHOP risulta profondamente efficace nel trattamento della Waldenström. I due gruppi hanno riportato un tasso di risposta a questo regime terapeutico di almeno il 90%.

SPLENECTOMIA

Sebbene la splenectomia non sia rivolta all'infiltrazione midollare associata alla macroglobulinemia, alcuni pazienti che presentano sindromi iperspleniche, o patologie con prevalente interessamento della milza, possono trarre beneficio dalla splenectomia. In un paziente nel quale la macroglobulinemia si associava al deficit di fattore VIII della coagulazione, la splenectomia ha consentito una normalizzazione della coagulazione.¹⁰⁶ È stato descritto un paziente in cui una enorme splenomegalia nell'ambito della macroglobulinemia era stata trattata con la splenectomia e aveva consentito una risposta ematologica.¹⁰⁷

Due pazienti affetti da macroglobulinemia e da splenomegalia massiva, refrattarie alla chemioterapia, sono stati sottoposti a splenectomia, seguita dalla scomparsa della IgM monoclonale nel siero: un paziente era libero da malattia a 12 anni e l'altro a 13. È stato ipotizzato che la milza faciliti la secrezione di IgM e che la splenectomia nei pazienti con splenomegalia massiva rappresenti un'opzione fattibile, in particolare per quelli che mostrano progressione della malattia durante la chemioterapia.¹⁰⁸ Un paziente affetto da macroglobulinemia, che presentava splenomegalia massiva, è stato sottoposto a irradiazione splenica, la quale ha ridotto in maniera transitoria i livelli di IgM. Dopo la splenectomia, i valori sierici

di IgM si sono ridotti e la conta delle cellule ematiche periferiche si è normalizzata.¹⁰⁹ Il paziente era in remissione 6 anni dopo la splenectomia. È stato descritto un paziente, andato incontro alla trasformazione di Richter della macroglobulinemia, localizzata alla milza. La splenectomia ha consentito un controllo della malattia durato 45 mesi.¹¹⁰

Un uomo di 41 anni affetto da Waldenström, splenomegalia massiva e con valori di IgM pari a 10 g/dl è stato sottoposto a splenectomia 14 mesi dopo la diagnosi. Questo intervento ha reso il paziente un responder completo, con scomparsa della proteina IgM-kappa monoclonale all'immunofissazione. La milza è stata considerata sede di malattia residua. Il paziente era ancora in vita dopo 18 anni.¹¹¹

INTERFERONE

Tre pazienti con macroglobulinemia sono stati trattati con 2 tipi di interferone alfa purificato, incluso l'interferone alfa A ricombinante. Combinando le risposte minori con quelle parziali, un totale pari al 31% ha ottenuto una risposta. Gli effetti collaterali tipici dell'interferone, tra cui febbre, malessere, anoressia e mielosoppressione, sono stati osservati nei 2/3 dei pazienti.¹¹² È stato pubblicato un case report su un paziente che ha risposto all'interferone alfa.¹¹³ Tre pazienti affetti da macroglobulinemia di Waldenström sono stati trattati con interferone alfa-2b ricombinante umano (3.000.000 di unità 3 volte a settimana). Dopo 4 mesi di trattamento, in tutti i pazienti è stata osservata una riduzione superiore al 50% dei livelli sierici di IgM. La tolleranza era buona quando l'interferone veniva somministrato a giorni alterni.¹¹⁴

A causa della tossicità dell'interferone, specialmente negli anziani, è stato avviato uno studio su 14 pazienti affetti da macroglobulinemia Waldenström trattati con interferone a bassi dosaggi (1.000.000 di unità 3 volte a settimana), con una durata mediana del trattamento di 10,3 mesi. Sei pazienti su 14 hanno mostrato un aumento della concentrazione di emoglobina maggiore o uguale a 0,9 g/dl; 4 pazienti su 14 hanno mostrato una sostanziale riduzione della componente M maggiore al 20%. È stata osservata una durata mediana di risposta di 6 mesi. Il trattamento è stato interrotto in 3 pazienti a causa della tossicità. Si è giunti alla conclusione che l'interferone a bassi dosaggi può essere somministrato ad alcuni pazienti affetti da macroglobulinemia di Waldenström.¹¹⁵

È stata pubblicata una sperimentazione di Fase 2 utilizzando l'interferone in 88 pazienti i cui livelli di proteina IgM monoclonale erano superiori a

1 g/dl. Trentotto pazienti mostravano una componente M superiore a 3 g/dl ed erano classificati come affetti da macroglobulinemia di Waldenström. Il trattamento consisteva in 3.000.000 di unità di interferone al giorno, per un mese, e poi 3 volte a settimana come terapia di mantenimento. Dodici dei 38 pazienti hanno presentato una riduzione della componente M superiore al 50%, e 6 pazienti hanno mostrato una riduzione della componente M compresa fra il 25 e il 50%, con un tasso di risposta globale del 50%. Nei pazienti sono scomparsi i sintomi legati all'iperviscosità, è aumentata la concentrazione di emoglobina ed è diminuita l'infiltrazione linfoplasmocitica midollare. Il 15% dei pazienti ha abbandonato lo studio a causa degli effetti collaterali. Si è giunti alla conclusione che i pazienti la cui componente monoclonale M superava i 3 g/dl possono ottenere significativi benefici con l'interferone.¹¹⁶

In 21 pazienti con macroglobulinemia di nuova diagnosi è stata effettuata induzione con clorambucile, prednisone e 3 milioni di unità/m² di interferone, 3 volte a settimana. I pazienti che rispondevano hanno ricevuto interferone di mantenimento fino alla recidiva o al decesso. Una risposta obiettiva è stata raggiunta nel 57% dei casi, incluso un 19% di risposte complete. Il tempo mediano dall'inizio della terapia alla risposta è stato di 8 mesi. La sopravvivenza mediana libera da progressione di malattia è stata di 70 mesi. La sopravvivenza globale è stata di 91 mesi. L'interferone è stato considerato un farmaco efficace come terapia di induzione e mantenimento nei pazienti con macroglobulinemia.¹¹⁷ Attualmente l'interferone viene utilizzato raramente.

PLASMAFERESI

Nella macroglobulinemia la plasmateresi non influisce sul carico tumorale o sulle cellule che producono immunoglobuline. Tuttavia, vi sono pazienti le cui manifestazioni sono quelle della sindrome da iperviscosità, conseguenza delle grandi quantità di proteina M. Nei pazienti di nuova diagnosi che necessitano urgentemente di terapia, o nei pazienti che non hanno ulteriori opzioni per la chemioterapia sistemica, la plasmateresi svolge un ruolo importante. Nei pazienti con macroglobulinemia di Waldenström, il sanguinamento rappresenta la manifestazione più comune dell'iperviscosità.

La plasmateresi d'urgenza risulta necessaria per il controllo della malattia, in quanto sono stati descritti casi di cecità dovuta a emorragia retinica e distacco maculare.¹¹⁸

In un'indagine canadese svoltasi tra il 1981 e il 1997, la macroglobulinemia di Waldenström risultava tra le 5 principali indicazioni alla plasmateresi.¹¹⁹ Due pazienti con macroglobulinemia, diventati resistenti ai farmaci citotossici, sono stati trattati mediante plasmateresi, ripetuta per un periodo compreso fra 28 e 36 mesi. Dopo 4 iniziali plasmateresi settimanali, la procedura è stata effettuata ogni 4-6 settimane. In un paziente la viscosità del siero è rimasta ai valori normali ed entrambi sono rimasti liberi da sintomi. Questo dato ha suggerito che l'uso della plasmateresi di mantenimento a lungo termine dovrebbe essere preso in considerazione nei pazienti intolleranti alla chemioterapia sistemica, o in quelli in cui questa era fallita.¹²⁰ Quando compaiono i sintomi acuti dell'iperviscosità, di solito con valori di viscosità superiori a 4 cp, la plasmateresi con piccoli volumi è in grado di determinare ampie riduzioni della viscosità sierica in quanto questa non è direttamente correlata alle IgM.

Riduzioni delle IgM pari al 20% possono determinare una corrispondente riduzione della viscosità del 50%.¹²¹ La plasmateresi rimane una possibile tecnica aggiuntiva nel trattamento della macroglobulinemia.

Esistono centri che nei pazienti con elevata viscosità considerano la plasmateresi prima dell'inizio della terapia con rituximab, qualora un "flare" delle IgM determini iperviscosità sintomatica e sanguinamento. Alla Mayo Clinic la plasmateresi preventiva non viene utilizzata, ma questi pazienti vengono strettamente monitorati per l'eventuale comparsa di sanguinamento dopo l'inizio della terapia, specialmente se i valori di IgM prima del trattamento superano i 5000 mg/dl.

BORTEZOMIB (VELCADE)

Il bortezomib è uno dei più recenti composti disponibili in commercio da studiare nel trattamento della macroglobulinemia di Waldenström.

Il National Cancer Institute in Canada ha trattato 27 pazienti, sottoposti precedentemente a trattamento e non, con una mediana di 8 cicli di bortezomid. In 26 pazienti sono state ottenute risposte parziali, inclusa una completa, una riduzione delle IgM nel 78% dei casi, inclusa una riduzione del 50% nel 44% dei casi e una riduzione del 25% in un ulteriore 33%, con un 23% di malattia stabile.

Il tasso di risposta globale è stato del 78%. Il numero mediano di cicli

somministrati è stato di 6. Non è stato osservato un “flare” della proteina IgM monoclonale. Nel 74% dei casi è stata osservata la neuropatia, di tutti i gradi. La sopravvivenza libera da progressione di malattia è stata di 14,2 mesi. In questo studio, il bortezomid non è stato combinato con nessun altro farmaco.

Al Dana Farber Cancer Institute sono stati trattati 23 pazienti che hanno ricevuto una mediana di 7 cicli di rituximab, ad un dosaggio di 375 mg/m² al giorno 11 del ciclo, desametasone 40 mg ai giorni 1, 4, 8 e 11 e bortezomid 1,3 mg/m² ai giorni 1, 4, 8 e 11. I tassi di risposta globale e maggiore (> 50%) sono stati rispettivamente del 96% e dell’83%. Sono state anche osservate 3 risposte minori. Il tempo mediano di risposta è stato di 1,4 mesi; 18 pazienti su 23 sono rimasti liberi da malattia a un follow-up mediano di 22,8 mesi. La neuropatia periferica ha rappresentato l’effetto tossico più comune. È stata riscontrata un’elevata incidenza di infezioni da Herpes Zoster che richiedevano la profilassi con valacyclovir. I pazienti hanno ricevuto una terapia di mantenimento ogni 3 mesi, con singola dose di bortezomid-desametasone-rituximab. Un “flare” delle IgM è stato osservato nel 9% dei casi.¹²²

Il Greek Study Group ha trattato con bortezomid 10 pazienti già trattati in precedenza e ha osservato una risposta parziale nel 60% dei casi e una risposta minore nel 20% dei casi. Nel Regno Unito è stato condotto uno studio multicentrico sul bortezomid da solo e in combinazione con il rituximab. Una risposta parziale è stata osservata in 12 dei 17 pazienti (71%), in 4 dei 7 pazienti trattati con bortezomid da solo e in 8 su 10 di quelli trattati con la combinazione bortezomid-rituximab.

L’European Myeloma Network ha esaminato l’attività di bortezomid, rituximab e desametasone nei pazienti con WM di nuova diagnosi. All’analisi intent-to-treat (ITT), l’85% ha risposto (3% risposta completa, 7% risposta parziale molto buona, 58% risposta parziale). Dopo il rituximab, nell’11% dei pazienti è stato osservato un aumento delle IgM superiore o uguale al 25%; in nessun paziente è stata necessaria la plasmaferesi. Dopo un follow-up minimo di 32 mesi, la sopravvivenza mediana libera da progressione di malattia è stata di 42 mesi, la durata della risposta a 3 anni nei pazienti con PR è stata del 70% e la sopravvivenza a 3 anni dell’81%. La neuropatia periferica si è verificata nel 46% dei casi (di grado ≥ 3 nel 7% dei casi).¹²³ La neurotossicità è stata osservata nel 46% dei casi ed era reversibile. Nel 56% dei casi è comparsa diarrea. Sono stati studiati due schemi terapeutici con bortezomid, uno settimanale e uno bisettimanale; il primo, somministrando 1,6 mg/m² ai giorni 1, 8, 15, e 22 ogni 5

settimane, è risultato più conveniente e altrettanto efficace di quello bisettimanale, ma non maggiormente tossico.

Il bortezomib è risultato molto efficace nel trattamento della macroglobulinemia di Waldenström, sia nello schema bisettimanale, che in quello che prevede il trattamento 2 settimane su 3, e in quello settimanale, per 4 settimane su 5, con tassi di risposta variabili tra l'81 e il 96%.

NUOVI FARMACI

Bendamustina

La bendamustina è un farmaco messo a punto nella Germania dell'Est più di 30 anni fa, che possiede una struttura chimica ibrida di un agente alchilante e di un analogo nucleosidico delle purine. In uno studio randomizzato di confronto tra il rituximab a 375 mg/m² al giorno 1, associato a bendamustina 90 mg/m² ai giorni 1 e 2, ogni 28 giorni, e il regime R-CHOP nel linfoma a basso grado di malignità, l'analisi per sottogruppi ha identificato 41 pazienti con macroglobulinemia di Waldenström di cui 22 trattati con bendamustina/rituximab e 19 con R-CHOP. In entrambi i gruppi, il tasso di risposta è stato del 95%, ma la sopravvivenza mediana libera da progressione di malattia nel braccio della R-CHOP è stata di 36 mesi, mentre non è stata raggiunta nel braccio della bendamustina con rituximab ($p < 0,0001$). Al momento dell'analisi, sono state osservate 4 recidive (18%) nel gruppo bendamustina/rituximab e 11 recidive (58%) nel gruppo R-CHOP.

La terapia con bendamustina e rituximab risultava meglio tollerata senza comparsa di alopecia, ridotta ematotossicità, ridotta frequenza delle infezioni, ridotta incidenza di neuropatia e riduzione delle stomatiti.¹²⁴ Il ruolo della bendamustina resta indefinito nel trattamento della macroglobulinemia di Waldenström, ma costituisce chiaramente un regime efficace.

Radioimmunoterapia

Data l'efficacia del rituximab nel trattamento della Macroglobulinemia di Waldenström, è stato ragionevole indagare il ruolo della radioimmunoterapia mediante anti-CD20 marcato con ittrio (Zevalin®). La difficoltà nell'uso di questo farmaco è data dal fatto che i pazienti che mostrano un interessamento del midollo osseo superiore al 25% non possono assumerlo

senza incorrere in una mielosoppressione significativa e spesso potenzialmente mortale.

Nel tentativo di migliorare il profilo di sicurezza degli anti CD20 radio-marcanti, sono in corso studi di Fase 1 che cercano di utilizzare dosi molto piccole di farmaci, nei pazienti con interessamento del midollo osseo fino al 50%.¹²⁵ La ripetizione del trattamento con questo protocollo è consentita qualora non compaia una mielosoppressione limitante la dose. Nello stesso gruppo è stato descritto un paziente di 53 anni precedentemente trattato con clorambucile e prednisone, che non ha ottenuto una risposta. Dopo il fallimento della terapia con rituximab e desametasone, il paziente è stato trattato con ciclofosfamide, mitoxantrone e rituximab. Sei mesi dopo, è stato trattato con ibritumomab tiuxetano marcato con ittrio al dosaggio di 0,4 mCi/kg. Non è stata riscontrata una mielosoppressione pericolosa, e i livelli relativi alla conta ematica sono tornati nella norma.¹²⁶

Nuovi IMiD

Data l'efficacia della talidomide nel trattamento della Macroglobulinemia di Waldenström, ci si aspetterebbe che gli agenti immunomodulatori di seconda generazione possano avere un'attività simile alla talidomide con un miglior profilo di sicurezza. I farmaci inibitori selettivi delle citochine sono potenti inibitori della fosfodiesterasi 4 che inibiscono la produzione di TNF-alfa e risultano altamente antiangiogenici. Ci si potrebbe quindi aspettare che questi farmaci inibitori selettivi delle citochine (SelCIDS o IMiD) siano efficaci nella Macroglobulinemia di Waldenström e risultino meritevoli di ulteriori indagini.¹²⁷

Come notato in precedenza, la talidomide combinata al rituximab è efficace nella macroglobulinemia di Waldenström, determinando elevati tassi di risposta e remissioni durature. Tuttavia, la metà dei pazienti con Macroglobulinemia di Waldenström presentano neuropatia, richiedendo per questo una riduzione della dose o l'interruzione della terapia.

La lenalidomide risulta meno neurotossica ed è stata descritta in combinazione con il rituximab in 16 pazienti con Macroglobulinemia di Waldenström sintomatica, $\frac{3}{4}$ dei quali non era stato trattato. Dodici erano valutabili per la risposta, 4 (33%) hanno ottenuto una PR e 4 (33%) una risposta minore. Quattro degli 8 pazienti responder hanno mostrato una progressione di malattia ad una mediana di 17 mesi. La combinazione era associata ad anemia in 13 dei 16 pazienti entro 2 settimane dall'inizio del trattamento. L'ematocrito è risalito dopo interruzione della terapia. L'anemia si è verifi-

cata a dosaggi di partenza inferiori, anche pari a 5 mg/die. La lenalidomide combinata col rituximab mostra tassi di risposta e durata di risposta inferiori rispetto a quelli osservati in caso di talidomide e rituximab.¹²⁸

Nei casi di WM di nuova diagnosi, il trattamento consisteva in rituximab ev 375 mg/m² al giorno 1, lenalidomide per via orale 20 mg ai giorni 1-21, ciclofosfamide 250 mg/ m² ai giorni 1, 8 e 15, e desametasone 40 mg ai giorni 1, 8, 15 e 22 in un ciclo di 28 giorni (LR-CD). Il tasso di risposta globale migliore è stato dell'80%, 1 paziente ha ottenuto una CR e 11 una PR. Gli effetti collaterali più comuni di grado 3 o 4 sono stati la neutropenia (13% grado 3 e 33% grado 4); l'anemia (27% grado 3 e 13% grado 4); e la leucopenia (13% grado 3 e 20% grado 4).¹²⁹

Everolimus

Recentemente è stato osservato che l'inibitore di mTOR, everolimus, somministrato per via orale al dosaggio di 5-10 mg/die, determina un tasso di risposta del 70% nei pazienti affetti da Macroglobulinemia di Waldenström precedentemente trattati, sebbene le lesioni del cavo orale e la tossicità polmonare si verificano in una significativa percentuale di pazienti. In uno studio condotto su pazienti di nuova diagnosi, 22 erano valutabili per la risposta, sia mediante la biopsia del midollo osseo (BOM) che mediante la determinazione dei livelli di IgM a 6 mesi. La terapia prevista dallo studio consisteva in 10 mg/die di everolimus per via orale, con possibilità di ridurre sequenzialmente a 7,5 mg/die, 5 mg/die e 5 mg ogni 2 giorni in caso di tossicità. Il miglior tasso di risposta globale secondo i criteri di consenso è stato del 72,2% (2 risposte parziali molto buone, 18 risposte parziali, 4 risposte minori e 9 stabilizzazioni di malattia) e il tasso di risposta maggiore (PR o migliore) è stato del 60,6%.¹³⁰

Inibitori di AKT e di HDAC

L'inibitore di AKT, perifosina, ha mostrato un tasso di risposta del 35%, ma elevati livelli di tossicità gastrointestinale. Anche gli inibitori della deacetilasi degli istoni sono risultati efficaci. Il panobinostat al dosaggio di 30 mg, 3 volte a settimana, è stato somministrato ai pazienti con WM refrattaria e recidivante. È stata ottenuta una risposta minore (Minor Response, MR) o migliore nel 47% dei casi (PR o migliore nel 22% dei casi). La PFS mediana è stata di 6,6 mesi. Sembra che gli inibitori della deacetilasi degli istoni svolgano un ruolo nel trattamento della WM.¹³¹

Carfilzomib

Carfilzomib, rituximab e desametasone (CaRD) sono stati utilizzati in 31 pazienti con WM sintomatica, mai trattati con inibitori dei proteosomi e rituximab. Il migliore tasso di risposta globale è stato pari all'81% (1 CR, 8 VGPR, 12 PR e 4 risposte minori). Il regime CaRD è molto efficace e costituisce un approccio che non comporta neuropatia.¹³²

Ibrutinib

I pazienti con WM sintomatica, sottoposti ad almeno un trattamento precedente, sono stati arruolati in uno studio clinico prospettico. La terapia prevista dallo studio consisteva in 420 mg/die di ibrutinib per via orale per 2 anni. Il miglior tasso di risposta globale, ovvero risposta minore (MR) o migliore secondo i criteri di consenso adattati secondo il 3° Workshop Internazionale sulla WM, è pari all'81% (4 VGPR, 32 PR, 15 MR), con un tasso di risposta maggiore (PR o migliore) del 57,1% e un tempo mediano di risposta di 4 settimane.

CONCLUSIONI

Non è possibile definire linee guida univoche per tutti i pazienti a causa della mancanza di studi randomizzati di Fase 3.¹³³ I pilastri della terapia rimangono gli agenti alchilanti e gli analoghi nucleosidici delle purine, generalmente somministrati singolarmente e in sequenza. Il ruolo definitivo del rituximab nel trattamento di questa malattia resta da definire. Non esistono dati che permettano di preferire una modalità ad un'altra. Non è noto se in futuro le terapie di combinazione si dimostreranno superiori ai singoli farmaci in sequenza. Le linee guida della Mayo Clinic per il trattamento della macroglobulinemia di Waldenström di nuova diagnosi e recidivante sono disponibili all'indirizzo: *msmart.org*.

NOTE BIBLIOGRAFICHE

1. Waldenstrom J. To treat or not to treat, this is the real question. *Leuk Res* 1991; 15:407-408.
2. Gertz MA, Fonseca R, Rajkumar SV. Waldenstrom's macroglobulinemia. *Oncologist* 2000; 5:63-67.
3. Kyle RA, Garton JP. The spectrum of IgM monoclonal gammopathy in 430 cases. *Mayo Clin Proc* 1987; 62:719-731.
4. Kyle RA, Treon SP, Alexanian R, et al. Prognostic markers and criteria to initiate therapy in Waldenstrom's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. *Semin Oncol* 2003; 30: 116- 120.
5. Bjorkholm M, Johansson E, Papamichael D, et al. Patterns of clinical presentation, treatment, and outcome in patients with Waldenstrom's macroglobulinemia: a two-institution study. *Semin Oncol* 2003; 30:226-230.
6. Cesana C, Miqueleiz S, Bernuzzi P et al. Smouldering Waldenstrom's macroglobulinemia: factors predicting evolution to symptomatic disease. *Semin Oncol* 2003; 30:231-235.
7. Alexanian R, Weber D, Delasalle K, Cabanillas F, Dimopoulos M. Asymptomatic Waldenstrom's macroglobulinemia. *Semin Oncol* 2003; 30:206-2 10.
8. Morra E, Cesana C, Klersy C, et al. Predictive variables for malignant transformation in 452 patients with asymptomatic IgM monoclonal gammopathy. *Semin Oncol* 2003; 30:172-177.
9. Remstein ED, Hanson CA, Kyle RA, Hodnefield JM, Kurtin PJ. Despite apparent morphologic and immunophenotypic heterogeneity, Waldenstrom's macroglobulinemia is consistently composed of cells along a

morphologic continuum of small lymphocytes, plasmacytoid lymphocytes, and plasma cells. *Semin Oncol* 2003; 30:182-186.

10. Nordquist LT, Saba HI, Moscinski LC. IgM myeloma: An IgM gammopathy distinct from Waldenstrom's macroglobulinemia. *Hematology* 2001; 6:53-58.

11. Gertz MA, Kyle RA. Amyloidosis with IgM monoclonal gammopathies. *Semin Oncol* 2003; 30:325-328.

12. Facon T, Brouillard M, Duhamel A, et al. Prognostic factors in Waldenstrom's macroglobulinemia: a report of 167 cases. *J Clin Oncol* 1993; 11:1553-1558.

13. Cass RM, Anderson BR, Vaughan JH. Waldenstrom's macroglobulinemia with increased serum IgG levels treated with low doses of cyclophosphamide. *Ann Intern Med* 1969; 71:971-977.

14. Dalakas MC, Flaum MA, Rick M, Engel WK, Gralnick HR. Treatment of polyneuropathy in Waldenstrom's macroglobulinemia: role of paraproteinemia and immunologic studies. *Neurology* 1983; 33:1406-1410.

15. Kyle RA, Greipp PR, Gertz MA, et al. Waldenstrom's macroglobulinaemia: a prospective study comparing daily with intermittent oral clorambucil. *Br J Haematol* 2000; 108:737-742.

16. Kyrtsolis MC, Vassilakopoulos TP, Angelopoulou MK, et al. Waldenstrom's macroglobulinemia: clinical course and prognostic factors in 60 patients. Experience from a single hematology unit. *Ann Hematol* 2001; 80:722-727.

17. Garcia-Sanz R, Montoto S, Torrequibrada A, et al. Waldenstrom macroglobulinaemia: presenting features and outcome in a series with 217 cases. *Br J Haematol* 2001; 115:575-582.

18. Ngan S, Rohatiner AZ, Matthews J, et al. Waldenstrom's macroglobulinemia: a retrospective analysis of 40 patients from 1972 to 2001. *Semin Oncol* 2003; 30:236-238.

19. Leblond V, Johnson S, Chevret S, et al. Results of a randomized trial of clorambucil versus fludarabine for patients with untreated Waldenstrom macroglobulinemia, marginal zone lymphoma, or lymphoplasmacytic lymphoma. *Journal of Clinical Oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2013; 31(3):301-307. Prepublished on 2012/12/13 as DOI 10.1200/JCO.2012.44.7920.
20. Buckle RM, Jenkins GC, Mills GL. Waldenstrom's macroglobulinaemia treated with cylophosphamide and clorambucil. *J Clin Pathol* 1966; 19:55-59.
21. Case DC, Jr. Combination chemotherapy (M-2) protocol (BCNU, cyclophosphamide, vincristine, melfalan, and prednisone) for Waldenstrom macroglobulinemia: preliminary report. *Blood* 1982; 59:934-937.
22. Case DC, Jr, Ervin TJ, Boyd MA, Redfield DL. Waldenstrom's macroglobulinemia: long-term results with the M-2 protocol. *Cancer Invest* 1991; 9:1-7.
23. Petrucci MT, Avvisati G, Tribalto M, Giovangrossi P, Mandelli F. Waldenstrom's macroglobulinaemia: results of a combined oral treatment in 34 newly diagnosed patients. *J Intern Med* 1989; 226:443-447.
24. Cardamone JM, Kimmerle RI, Marshall EY. Development of acute erythroleukemia in B-cell immunoproliferative disorders after prolonged therapy with alkylating drugs. *Am J Med* 1974; 57:836-842.
25. Petersen HS. Erythroleukaemia in a melfalan-treated patient with primary macroglobulinaemia. *Scand J Haematol* 1973; 10:5-11.
26. Kyle RA, Greipp PR, Gertz MA, et al. Waldenstrom's macroglobulinaemia: a prospective study comparing daily with intermittent oral clorambucil. *Br J Haematol* 2000; 108:737-742.
27. Horsman DE, Card RT, Skinnider LF. Waldenstrom macroglobulinemia terminating in acute leukemia: a report of three cases. *Am J Hematol* 1983; 15:97-101.
28. Siddiqui A, Melamed MR, Abbi R, Ahmed T. Mucinous (colloid)

carcinoma of urinary bladder following long-term cyclophosphamide therapy for Waldenstrom's macroglobulinemia. *Am J Surg Pathol* 1996; 20:500-504.

29. Rodriguez JN, Fernandez-Jurado A, Martino ML, Prados D. Waldenstrom's macroglobulinemia complicated with acute myeloid leukemia. Report of a case and review of the literature. *Haematologica* 1998; 83:91-92.

30. Kantarjian HM, Alexanian R, Koller CA, Kurzrock R, Keating MJ. Fludarabine therapy in macroglobulinemic lymphoma. *Blood* 1990; 75:1928-1931.

31. Dimopoulos MA, O'Brien S, Kantarjian H, et al. Fludarabine therapy in Waldenstrom's macroglobulinemia. *Am J Med* 1993; 95:49-52.

32. Zinzani PL, Gherlinzoni F, Bendandi M, et al. Fludarabine treatment in resistant Waldenstrom's macroglobulinemia. *Eur J Haematol* 1995; 54:120-123.

33. Leblond V, Ben-Othman T, Deconinck E, et al. Activity of fludarabine in previously treated Waldenstrom's macroglobulinemia: a report of 71 cases. Groupe Cooperatif Macroglobulinemie. *J Clin Oncol* 1998; 16:2060-2064.

34. Thalhammer-Scherrer R, Geissler K, Schwarzingler I, et al. Fludarabine therapy in Waldenstrom's macroglobulinemia. *Ann Hematol* 2000; 79:556-559.

35. Foran JM, Rohatiner AZ, Coiffier B, et al. Multicenter phase II study of fludarabine phosphate for patients with newly diagnosed lymphoplasmacytoid lymphoma, Waldenstrom's macroglobulinemia, and mantle-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 1999; 17:546-553.

36. Levy V, Porcher R, Leblond V. Evaluating treatment strategies in advanced Waldenstrom macroglobulinemia: use of quality adjusted survival analysis (Abstract 760a). *Blood* 2000; 96.

37. Dhodapkar MV, Jacobson JL, Gertz MA, et al. Prognostic factors and response to fludarabine therapy in patients with Waldenstrom macro-

globulinemia: results of United States intergroup trial (Southwest Oncology Group S9003). *Blood* 2001; 98:41-48.

38. Dhodapkar MV, Jacobson JL, Gertz MA, Crowley JJ, Barlogie B. Prognostic factors and response to fludarabine therapy in Waldenstrom's macroglobulinemia: an update of a US intergroup trial (SWOG S9003). *Semin Oncol* 2003; 30:220-225.

39. Fassas A, Dhodapkar M, Barlogie B, et al. Fludarabine for Waldenstrom's Macroglobulinemia: Update of Southwest Oncology Intergroup S9003 Trial. *Blood* 2002; 100: Abstract 1540.

40. Lewandowski K, Halaburda K, Hellmann A. Fludarabine therapy in Waldenstrom's macroglobulinemia patients treated previously with 2-chlorodeoxyadenosine. *Leuk Lymphoma* 2002; 43:361-363.

41. Leblond V, Levy V, Maloisel F, et al. Multicenter, randomized comparative trial of fludarabine and the combination of cyclophosphamide-doxorubicin-prednisone in 92 patients with Waldenstrom macroglobulinemia in first relapse or with primary refractory disease. *Blood* 2001; 98:2640-2644.

42. Fenchel K, Wijermans P, Mitrou PS. Fludarabine is an effective agent in immunocytic lymphoma. *Onkologie* 1994; 17:508-513.

43. Bjorkholm M, Celsing F, Runarsson G, Waldenstrom J. Successful intravenous immunoglobulin therapy for severe and persistent astrovirus gastroenteritis after fludarabine treatment in a patient with Waldenstrom's macroglobulinemia. *Int J Hematol* 1995; 62:117-120.

44. Costa P, Luzzati R, Nicolato A, et al. Cryptococcal meningitis and intracranial tuberculoma in a patient with Waldenstrom's macroglobulinemia treated with fludarabine. *Leuk Lymphoma* 1998; 28:617-620.

45. Leleu X, Soumerai J, Roccaro A, et al. Increased incidence of transformation and myelodysplasia/acute leukemia in patients with Waldenstrom's macroglobulinemia treated with nucleoside analogs. *JCO* January 10, 2009 vol 27 no 2 250-255.

46. Dimopoulos MA, Kantarjian H, Estey E, et al. Treatment of Waldenstrom macroglobulinemia with 2-chlorodeoxy adenosine. *Ann Intern Med* 1993; 118:195-198.
47. Delannoy A, Ferrant A, Martiat P, Bosly A, Zenebergh A, Michaux JL. 2-Chlorodeoxyadenosine therapy in Waldenstrom's macroglobulinaemia. *Nouv Rev Fr Hematol* 1994; 36:317-320.
48. Liu ES, Burian C, Miller WE, Saven A. Bolus administration of cladribine in the treatment of Waldenstrom macroglobulinaemia. *Br J Haematol* 1998; 103:690-695.
49. Hellmann A, Lewandowski K, Zaucha JM, Bieniaszewska M, Halaburda K, Robak T. Effect of a 2-hour infusion of 2-chlorodeoxyadenosine in the treatment of refractory or previously untreated Waldenstrom's macroglobulinemia. *Eur J Haematol* 1999; 63:35-41.
50. Fridrik MA, Jager G, Baldinger C, Krieger O, Chott A, Bettelheim P. First-line treatment of Waldenstrom's disease with cladribine. *Arbeitsgemeinschaft Medikamentöse Tumortherapie. Ann Hematol* 1997; 74:7-10.
51. Betticher DC, Hsu Schmitz SE, Ratschiller D, et al. Cladribine (2-CDA) given as subcutaneous bolus injections is active in pretreated Waldenstrom's macroglobulinaemia. Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK). *Br J Haematol* 1997; 99:358-363.
52. Dimopoulos MA, Weber DM, Kantarjian H, Keating M, Alexanian R. 2-Chlorodeoxyadenosine therapy of patients with Waldenstrom macroglobulinemia previously treated with fludarabine. *Ann Oncol* 1994; 5:288-289.
53. Weber DM, Dimopoulos MA, Delasalle K, Rankin K, Gavino M, Alexanian R. 2-Chlorodeoxyadenosine alone and in combination for previously untreated Waldenstrom's macroglobulinemia. *Semin Oncol* 2003; 30:243-247.
54. Baltz JK, Montello MJ. Cladribine for the treatment of hematologic malignancies. *Clin Pharm* 1993; 12:805-813; quiz 860-802.

55. Bryson HM, Sorkin EM. Cladribine. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential in haematological malignancies. *Drugs* 1993; 46:872-894.
56. Van Den Neste E, Louviaux I, Michaux JL, et al. Myelodysplastic syndrome with monosomy 5 and/or 7 following therapy with 2-chloro-2'-deoxyadenosine. *Br J Haematol* 1999; 105:268-270.
57. Tetreault SA, Saven A. Delayed onset of autoimmune hemolytic anemia complicating cladribine therapy for Waldenstrom macroglobulinemia. *Leuk Lymphoma* 2000; 37:125-130.
58. Van Den Neste E, Delannoy A, Feremans W, Ferrant A, Michaux L. Second primary tumors and immune phenomena after fludarabine or 2-chloro-2'-deoxy adenosine treatment. *Leuk Lymphoma* 2001; 40:541-550.
59. Krishna VM, Carey RW, Bloch KJ. Marked increase in serum IgM during treatment of Waldenstrom's macroglobulinemia with cladribine. *N Engl J Med* 2003; 348:2045-2046.
60. Weide R, Heymanns J, Koppler H. Induction of complete haematological remission after monotherapy with anti-CD20 monoclonal antibody (RITUXIMAB) in a patient with alkylating agent resistant Waldenstrom's macroglobulinaemia. *Leuk Lymphoma* 1999; 36:203-206.
61. Weide R, Heymanns J, Koppler H. The polyneuropathy associated with Waldenstrom's macroglobulinaemia can be treated effectively with chemotherapy and the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab. *Br J Haematol* 2000; 109:838-841.
62. Treon SP, Shima Y, Preffer FI, et al. Treatment of plasma cell dyscrasias by antibody-mediated immunotherapy. *Semin Oncol* 1999; 26:97-106.
63. Byrd JC, White CA, Link B, et al. Rituximab therapy in Waldenstrom's macroglobulinemia: preliminary evidence of clinical activity. *Ann Oncol* 1999; 10:1525-1527.

64. White CA. Rituximab immunotherapy for non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Biother Radiopharm* 1999; 14:241-250.

65. Treon SP, Anderson KC. The use of rituximab in the treatment of malignant and nonmalignant plasma cell disorders. *Semin Oncol* 2000; 27:79-85.

66. Treon SP, Agus TB, Link B, et al. CD20-directed antibody-mediated immunotherapy induces responses and facilitates hematologic recovery in patients with Waldenstrom's macroglobulinemia. *J Immunother* 2001; 24:272-279.

67. Dimopoulos M, Kiamouris C, Karkantaris C. Prospective evaluation of rituximab for the treatment of Waldenstrom macroglobulinemia (Abstract 169a). *Blood* 2000; 96.

68. Treon SP, Mitsiades CS, Mitsiades NS. Tumor cell expression of CD59 is associated with resistance to CD20 serotherapy in B-cell malignancies (Abstract 99a). *Blood* 2000; 96.

69. Dimopoulos MA, Zervas C, Zomas A, et al. Extended rituximab therapy for previously untreated patients with Waldenstrom's macroglobulinemia. *Clin Lymphoma* 2002; 3:163-166.

70. Dimopoulos MA, Zervas C, Zomas A, et al. Treatment of Waldenstrom's macroglobulinemia with rituximab. *J Clin Oncol* 2002; 20:2327-2333.

71. Gertz MA, Rue M, Blood E, Kaminer LS, Vesole DH, Greipp PR. Rituximab for Waldenstrom's Macroglobulinemia (WM) (E3A98): An ECOG Phase II Pilot Study for Untreated or Previously Treated Patients. Session Type: Oral Session. *Blood* 2003; 102: Abstract 508.

72. Donnelly Gerard B, Bober-Sorcinelli K, Jacobson R, Portlock Carol S. Abrupt IgM rise following treatment with rituximab in patients with Waldenstrom's macroglobulinemia (WM). *Blood* 2001; 98:240b-241b.

73. Gertz MA, Anagnostopoulos A, Anderson K, et al. Treatment recommendations in Waldenstrom's macroglobulinemia: consensus panel

recommendations from the Second International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. *Semin Oncol* 2003; 30:12 1-126.

74. Ghobrial IM, Fonseca R, Greipp PR, et al. The initial "flare" of IgM level after rituximab therapy in patients diagnosed with Waldenstrom macroglobulinemia (WM): An Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) study. Session type: Poster session 749-I. *Blood* 2003; 102: Abstract #1637.

75. Owen RG, Barrans SL, Richards SJ, et al. Waldenstrom macroglobulinemia. Development of diagnostic criteria and identification of prognostic factors. *Am J Clin Pathol* 2001; 116: 420-428.

76. Jourdan E, Topart D, Richard B, Jourdan J, Sotto A. Severe autoimmune hemolytic anemia following rituximab therapy in a patient with a lymphoproliferative disorder. *Leuk Lymphoma* 2003; 44:889-890.

77. 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. *British journal of haematology*. 2011; 154(3):357-362. Pre-published on 2011/05/28 as DOI 10.1111/j.1365- 2141.2011.08750.x.

78. Gomez GA, Han T, Ozer H, Henderson ES. Treatment of refractory lymphoproliferative diseases with daily, low-dose vincristine, continuous infusion of bleomycin, and high-dose prednisone. *Med Pediatr Oncol* 1984; 12:239-243.

79. O'Reilly RA, MacKenzie MR. Primary macrocryoglobulinemia. Remission with adrenal corticosteroid therapy. *Arch Intern Med* 1967; 120:234-238.

80. Jane SM, Salem HH. Treatment of resistant Waldenstrom's macroglobulinemia with high dose glucocorticosteroids. *Aust N Z J Med* 1988; 18:77-78.

81. Dimopoulos MA, Zomas A, Viniou NA, et al. Treatment of Waldenstrom's macroglobulinemia with thalidomide. *J Clin Oncol* 2001; 19:3596-360 1.

82. Coleman M, Leonard J, Nahum K. Non-myelosuppressive therapy with BLT-D (Biixin, low-dose thalidomide and dexamethasone) is highly active in Waldenstrom macroglobulinemia and myeloma (Abstract 167a). *Blood* 2000; 96.

83. Coleman M, Leonard J, Lyons L, Szelenyi H, Niesvizky R. Treatment of Waldenstrom's macroglobulinemia with clarithromycin, low-dose thalidomide, and dexamethasone. *Semin Oncol* 2003; 30:270-274.

84. Dimopoulos MA, Tsatalas C, Zomas A, et al. Treatment of Waldenstrom's macroglobulinemia with single-agent thalidomide or with the combination of clarithromycin, thalidomide and dexamethasone. *Semin Oncol* 2003; 30:265-269.

85. Schlesinger N, Neustadter L, Schumacher HR. Lytic bone lesions as a prominent feature in Waldenstrom macroglobulinemia. *J Clin Rheumatol* 2000; 6:150-153.

86. Shehata WM. Report of a case of Waldenstrom macroglobulinemia treated and controlled by radiotherapy. *Blood* 1977; 49:1023-1024.

87. Richards JD, Coates PB, Closs SP, Tobias JS, Joannides T. Case of macroglobulinaemia treated with hemibody irradiation. *Lancet* 1983; 2:844.

88. Richaud P, Hoerni-Simon G, Denepoux R, Durand M, Hoerni B, Lagarde C. Total body irradiation (T.B.I.). Preliminary results of a new technique in 30 patients with hematologic malignancy. *Strahlentherapie* 1979; 155:736-739.

89. Grewal JS, Brar PK, Sahijdak WM, Tworek JA, Chottiner EG. Bing-Neel syndrome: a case report and systematic review of clinical manifestations, diagnosis, and treatment options. *Clinical lymphoma & myeloma*. 2009; 9(6):462- 466. Prepublished on 2009/12/03 as DOI 10.3816/CLM.2009.n.091.

90. Desikan R, Dhodapkar M, Siegel D, et al. High-dose therapy with autologous haemopoietic stem cell support for Waldenstrom's macroglobulinaemia. *Br J Haematol* 1999; 105:993-996.

91. Dreger P, Glass B, Kuse R, et al. Myeloablative radiochemotherapy followed by reinfusion of purged autologous stem cells for Waldenstrom's macroglobulinaemia. *Br J Haematol* 1999; 106:115-118.
92. Yang L, Wen B, Li H, et al. Autologous peripheral blood stem cell transplantation for Waldenstrom's macroglobulinemia. *Bone Marrow Transplant* 1999; 24:929-930.
93. Martino R, Shah A, Romero P, et al. Allogeneic bone marrow transplantation for advanced Waldenstrom's macroglobulinemia. *Bone Marrow Transplant* 1999; 23:747-749.
94. Anagnostopoulos A, Dimopoulos M, Aleman A. High-dose chemotherapy followed by stem cell transplantation in patients with resistant Waldenstrom macroglobulinemia (Abstract). *Bone Marrow Transplant* 2001; 27:1027-1029.
95. Tournilhac O, Leblond V, Tabrizi R, et al. Transplantation in Waldenstrom's macroglobulinemia – the French experience. *Semin Oncols* 2003; 30:29 1-296.
96. Anagnostopoulos A, Giral S. Stem cell transplantation (SCT) for Waldenstrom's macroglobulinemia (WM). *Bone Marrow Transplant* 2002; 29:943-947.
97. Kyriakou H, on behalf of the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Bone Marrow Transplantation. Haematopoietic stem cell transplantation for Waldenstrom's macroglobulinemia. Proceedings of the 5th International Workshop on WM, Stockholm Sweden 2008 (Abstract 146).
98. Ueda T, Hatanaka K, Kosugi S, Kishino BI, Tamaki T. Successful non-myeloablative allogeneic peripheral blood stem cell transplantation (PBSCT) for Waldenstrom's macroglobulinemia with severe pancytopenia. *Bone Marrow Transplant* 2001; 28:609-611.
99. Haygood TM, Qazilbash MH, Melendez AG, et al. A Phase II Trial of Bortezomib-Rituximab Followed By Autologous Stem Cell Harvest (SCH) and Cladribine- Cyclophosphamide-Rituximab (2CdA-Cy-Rit)

Consolidation as Primary Therapy Of Waldenström's Macroglobulinemia (WM). *Blood*. 2013; 122(21):4396.

100. Laurencet FM, Zulian GB, Guetty-Alberto M, Iten PA, Betticher DC, Alberto P Cladribine with cyclophosphamide and prednisone in the management of low-grade lymphoproliferative malignancies. *Br J Cancer* 1999; 79:1215-1219.

101. Van Den Neste E, Louviaux I, Michaux JL, et al. Phase I/II study of 2-chloro-2'-deoxyadenosine with cyclophosphamide in patients with pre-treated B cell chronic lymphocytic leukemia and indolent non- Hodgkin's lymphoma. *Leukemia* 2000; 14:1136-1142.

102. Weber D, Delasalle K, Gavino M. Primary treatment of Waldenstrom macroglobulinemia (WM) with subcutaneous 2-chlorodeoxyadenosine (2-CdA) and oral cyclophosphamide (Abstract 357a). *Blood* 1997; 90.

103. Dimopoulos MA, Hamios G, Efstathiou E, et al. Treatment of Waldenstrom's macroglobulinemia with the combination of fludarabine and cyclophosphamide. *Leuk Lymphoma* 2003; 44:993-996.

104. Treon SP, Wasi P, Emmanouilides CA, et al. Combination therapy with rituximab and fludarabine is highly active in Waldenstrom's macroglobulinemia. *Blood* 2002; 100: Abstract 794.

105. Dimopoulos MA, Anagnostopoulos A, et al. Primary treatment of Waldenstrom macroglobulinemia with dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide. *Journal of Clinical Oncology* 2007; Volume 25, No. 22:3344-3349.

106. Brody JI, Haidar ME, Rossman RE. A hemorrhagic syndrome in Waldenstrom's macroglobulinemia secondary to immunoabsorption of factor VIII. Recovery after splenectomy. *N Engl J Med* 1979; 300:408-410.

107. Nagai M, Ikeda K, Nakamura H, et al. Splenectomy for a case with Waldenstrom macroglobulinemia with giant splenomegaly. *Am J Hematol* 1991; 37: 140.

108. Humphrey JS, Conley CL. Durable complete remission of macro-

globulinemia after splenectomy: a report of two cases and review of the literature. *Am J Hematol* 1995; 48:262-266.

109. Takemori N, Hirai K, Onodera R, Kimura S, Katagiri M. Durable remission after splenectomy for Waldenstrom's macroglobulinemia with massive splenomegaly in leukemic phase. *Leuk Lymphoma* 1997; 26:387-393.

110. Winter AJ, Obeid D, Jones EL. Long survival after splenic immunoblastic transformation of Waldenstrom's macroglobulinaemia. *Br J Haematol* 1995; 91:412-414.

111. Cavanna L, Berte R, Lazzaro A, Vallisa D, Moroni CF, Civardi G. Advanced waldenstrom's macroglobulinemia: a case of possible cure after systemic chemotherapy, splenic radiation and splenectomy. *Acta Haematol* 2002; 108:97-101.

112. Ohno R, Koderu Y, Ogura M, et al. Treatment of plasma cell neoplasm with recombinant leukocyte A interferon and human lymphoblastoid interferon. *Cancer Chemother Pharmacol* 1985; 14:34-37.

113. Bhavnani M, Marples J, Yin JA. Treatment of Waldenstrom's macroglobulinemia with alpha interferon. *J Clin Pathol* 1990; 43:437.

114. De Rosa G, De Renzo A, Buffardi S, Rotoli B. Treatment of Waldenstrom's macroglobulinemia with interferon. *Haematologica* 1989; 74:313-315.

115. Legouffe E, Rossi JF, Laporte JP, et al. Treatment of Waldenstrom's macroglobulinemia with very low doses of alpha interferon. *Leuk Lymphoma* 1995; 19:337-342.

116. Rotoli B, De Renzo A, Frigeri F, et al. A phase II trial on alpha-interferon (alpha IFN) effect in patients with monoclonal IgM gammopathy. *Leuk Lymphoma* 1994; 13:463-469.

117. Vela-Ojeda J, Garcia-Ruiz Esparza MA, Padilla-Gonzalez Y, et al. IFN-alpha as induction and maintenance treatment of patients newly diagnosed with Waldenstrom's macroglobulinemia. *J Interferon Cytokine Res* 2002; 22:1013-1016.

118. Thomas EL, Olk RJ, Markman M, Braine H, Patz A. Irreversible visual loss in Waldenstrom's macroglobulinaemia. *Br J Ophthalmol* 1983; 67:102-106.

119. Clark WF, Rock GA, Buskard N, et al. Therapeutic plasma exchange: an update from the Canadian Apheresis Group. *Ann Intern Med* 1999; 131:453-462.

120. Buskard NA, Galton DA, Goldman JM, et al. Plasma exchange in the long-term management of Waldenstrom's macroglobulinemia. *Can Med Assoc J* 1977; 117:135-137.

121. Avnstorp C, Nielsen H, Drachmann O, Hippe E. Plasmapheresis in hyperviscosity syndrome. *Acta Med Scand* 1985; 217:133-137.

122. Treon SP. Proteasome inhibitors in Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood*. 2013; 122(19):3243- 3244. Prepublished on 2013/11/10 as DOI 10.1182/ blood-2013-09-526335.

123. Dimopoulos MA, Garcia-Sanz R, Gaviatopoulou M, et al. Primary therapy of Waldenstrom macroglobulinemia (WM) with weekly bortezomib, low-dose dexamethasone, and rituximab (BDR): long-term results of a phase 2 study of the European Myeloma Network (EMN). *Blood*. 2013; 122(19):3276-3282. Prepublished on 2013/09/06 as DOI 10.1182/ blood-2013-05-503862.

124. Rummel, MJ, Al-Batran, SE, et al. Bendamustine plus rituximab is effective and has a favorable toxicity profile in the treatment of mantle cell and low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Journal of Clinical Oncology* 2005; Volume 23, No. 15:3383-3389.

125. Emmanouilides C. Radioimmunotherapy for Waldenstrom's macroglobulinemia. *Semin Oncol* 2003; 30:258-261.

126. Emmanouilides C, Silverman D, Leigh B, Territo M. Successful treatment of Waldenstrom's macroglobulinemia with Zevalin-based therapy: A case report. *Blood* 2001; 98:241b.

127. Zeldis JB, Schafer PH, Bennett BL, Mercurio F, Stirling DI. Poten-

tial new therapeutics for Waldenstrom's macroglobulinemia. *Semin Oncol* 2003; 30:275-281.

128. Treon SP, Soumerai JD, Branagan AR, et al. Lenalidomide and rituximab in Waldenstrom's macroglobulinemia. *Clin Cancer Res* 2009 Jan 1; 15(1):355-60.

129. Dueck AC, Gano K, Ansell SM, et al. A Phase 2 Study of Lenalidomide, Rituximab, Cyclophosphamide and Dexamethasone (LR-CD) For Untreated Low Grade Non- Hodgkin Lymphoma Requiring Therapy: Waldenström's Macroglobulinemia Cohort Results. *Blood*. 2013; 122(21):4352.

130. Kantarjian HM, Goswami T, Wang F, Ibrahim R. Design Of a Phase 1/2 Study Of Moxetumomab Pasudotox In Adult Patients With Relapsed and/Or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). *Blood*. 2013; 122(21):5021.

131. Ghobrial IM, Campigotto F, Murphy TJ, et al. Results of a phase 2 trial of the single-agent histone deacetylase inhibitor panobinostat in patients with relapsed/refractory Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood*. 2013; 121(8):1296- 1303. Prepublished on 2013/01/05 as DOI 10.1182/blood-2012-06-439307.

132. Tripsas CK, Meid K, Cropper SJ, et al. Carfilzomib, Rituximab and Dexamethasone (CaRD) Is Highly Active and Offers a Neuropathy Sparing Approach for Proteasome-Inhibitor Based Therapy in Waldenstrom's Macroglobulinemia. *Blood*. 2013; 122(21):757.

133. Gertz MA. Waldenstrom's macroglobulinemia: a review of therapy. *Leuk Lymphoma* 2002; 43:15 17-152.

Dichiarazione di vision di IWMF

Supportare chiunque abbia a che fare con la Macroglobulinemia di Waldenström mentre si accrescono i progressi della ricerca per ottenerne la guarigione.

Dichiarazione di mission di IWMF

Offrire mutuo supporto e incoraggiamento alla comunità della Macroglobulinemia di Waldenström e ad altri che abbiano un interesse riguardo alla patologia.

Fornire informazioni e programmi educazionali utili a indirizzare le preoccupazioni dei pazienti.

Promuovere e supportare la ricerca che conduce a migliori terapie e, in ultimo, alla guarigione.

Publicato da International Waldenström's Macroglobulinemia Foundation (IWMF)

Queste informazioni sono fornite gratuitamente. Ti chiediamo di prendere in considerazione di aderire e/o dare un contributo a IWMF per permetterci di continuare a fornire materiali come questo e di promuovere la ricerca al fine di ottenere sempre migliori trattamenti e la guarigione per Macroglobulinemia di Waldenström. Puoi aderire e/o dare un contributo sul nostro sito web, www.iwmf.com, oppure puoi spedire un'offerta a: 6144 Clark Center Avenue, Sarasota, FL 34328.



6144 Clark Center Avenue
Sarasota, FL 34238
Ph: 941-927-4963 Fax: 941-927-4467
www.iwmf.com
Email: info@iwmf.com

IWMF è un'Organizzazione Non Profit esente da tassazione, Fed ID # 54-1784426.