

Waldenström's Macroglobulinemia 14례의 임상양상

대구가톨릭대학교 의과대학 내과학교실¹, 경북대학교 의과대학 내과학교실², 계명대학교 의과대학 내과학교실³,
동국대학교 의과대학 내과학교실⁴, 영남대학교 의과대학 내과학교실⁵

배성화¹ · 류현모¹ · 김동완² · 김종광² · 손상균² · 이규보²
도영록³ · 송홍석³ · 권기영³ · 박건욱⁴ · 이재련⁵ · 이경희⁵ · 현명수⁵

Waldenström's Macroglobulinemia : Clinical Course and Outcome of 14 Cases

Sung Hwa Bae, M.D.¹, Hun Mo Ryoo, M.D.¹, Dong Hwan Kim, M.D.²,
Jong Kwang Kim, M.D.², Sang Kyun Sohn, M.D.², Kyu Bo Lee, M.D.²,
Young Rok Do, M.D.³, Hong Suk Song, M.D.³, Ki Young Kwon, M.D.³,
Gun Wook Park, M.D.⁴, Jae Lyun Lee, M.D.⁵,
Kyung Hee Lee, M.D.⁵, and Myung Soo Hyun, M.D.⁵

¹Department of Internal Medicine, Daegu Catholic University College of Medicine, Daegu
²Department of Internal Medicine, Kyungpook National University College of Medicine, Daegu
³Department of Internal Medicine, Keimyung University College of Medicine, Daegu
⁴Department of Internal Medicine, Dongguk University College of Medicine, Kyongju
⁵Department of Internal Medicine, Yeungnam University College of Medicine, Daegu, Korea

Background : Waldenström's Macroglobulinemia (WM) is a low grade lymphoproliferative disorder that produces monoclonal immunoglobulin M (IgM). Information on the clinical feature and outcome of Korean patients with WM is scanty.

Methods : Patients with WM newly diagnosed at 5 university hospitals in Daegu and Gyeongju from 1990 to 2002 were enrolled. Data on 14 patients were retrospectively analyzed.

Results : The median age at diagnosis was 66 years (range: 48~77) and the male/female ratio was 6:1. All patients except one were symptomatic at presentation. Anemia was observed in all patients and β_2 microglobulin was elevated in 90% of patients. Overall response rate was 45% in the patients treated with alkylating agent and steroid. The median survival of our patients was 39 months (95% confidence interval: 13.7~64.3 months) and the only factor associated with poor survival was albumin level by univariate analysis.

Conclusion : Incidence of WM was lower and the median survival of our patients was shorter than that of Western reports. Further studies are needed to confirm prognostic factors and risk adapted treatment guideline of Korean WM patients. (*Korean J Hematol* 2003;38:234~239)

Key Words : Waldenström's macroglobulinemia, Clinical course, Korea

접수 : 2003년 11월 14일, 수정 : 2003년 11월 24일
승인 : 2003년 11월 24일
본 논문은 2003학년도 대구가톨릭대학교 연구비 지원에 의한 것임
교신저자 : 류현모, 대구가톨릭대학교 의과대학 내과학교실
Tel : 053)650-4034, Fax : 053)622-6062
E-mail : rhmrhm@cataegu.ac.kr

서 론

Waldenström's Macroglobulinemia (WM)는 단클론성 immunoglobulin M (IgM)을 생성하는 림프형질세포 (lymphoplasmocyte)가 증식하여 발생하는 저도 (low grade)의 림

프증식성 질환이다. 1944년 Waldenström이 비출혈, 빈혈, 림프절 종대, 혈구침강속도 증가, 혈청에서 고분자량의 gamma globulin의 증가가 있으면서 골수에서 림프구와 형질세포의 특징을 가지는 세포의 증식을 보이는 2례를 처음으로 보고하였고,¹⁾ B 세포 림프종의 세계보건기구 분류에 따르면 조직학적으로 lymphoplasmacytic lymphoma로 분류된다.²⁾

WM은 비교적 드문 질환으로 미국에서는 매년 1500명의 환자가 발생하고, 매년 백만명당 백인 남자에서 3.6명, 백인 여자에서 1.7명, 흑인 남자에서 1.7명, 흑인 여자에서 1.3명의 환자가 발생하여 백인 남자에서 다른 군보다 3배 정도 많다.³⁾

WM의 진단에 단클론성 IgM과 골수에 림프형질세포의 증식정도가 사용되는데 보고자에 따라 진단 범주가 차이가 있다. WM 진단을 위한 단클론성 IgM 양은 0.5g/dL,⁴⁾ 1g/dL,⁵⁾ 또는 3g/dL⁶⁾으로 보고에 따라 다르고 골수에서 림프형질세포가 차지하는 비율도 25%⁴⁾ 또는 30%⁵⁾로 차이가 있다. 이는 무증상의 WM와 IgM gammopathy of unknown significance (IgM-MGUS)의 감별이 쉽지 않다는 것을 의미한다.

미국과 유럽에서는 WM의 임상양상, 예후인자에 대한 보고가 있지만, 우리나라에서는 아직 증례보고⁷⁻⁹⁾ 이외의 연구는 없어 저자들은 대구경북지역의 WM 환자의 자료를 후향적으로 모아 진단 당시 임상 소견, 검사실 소견, 경과, 치료에 대한 반응, 예후인자 등을 조사하여 보고하고자 한다.

대상 및 방법

1990년부터 2002년까지 대구경북지역의 5개 대학병원에서 진단되었던 14명의 WM 환자를 대상으로 하였다. WM의 진단은 단클론성 IgM이 3g/dL 이상과 골수에 림프형질세포가 30% 이상으로 하였고 WM과 유사한 양상을 보이는 저도의 B세포 림프종은 제외하였다.

의무기록을 후향적으로 분석하여 진단 당시의 증상과 진찰 소견, 검사실 소견, 치료 방법, 치료에 대한 반응, 생존 기간 등을 알아보았다. 검사실 소견은 백혈구, 혈색소, 혈소판을 포함한 말초혈액검사, 간기능 검사, 신기능 검사, 혈청 단백전기영동검사, 정량적 면역글로불린 측정, 알부민, LDH, 적혈구침강속도, β_2 -microglobulin (β_2 -MG), B, C형 간염바이러스 검사와 골수 흡인 및 생검 결과를 포함하였다.

치료에 대한 반응은 치료 시작 후 6개월에서 24개월 사이에 시행한 신체 검사, 혈청의 단클론성 IgM, 골수의 림프형질세포의 증식 정도로 판독하였다. 반응 정도는 완전 관해, 부분관해, 안정병변, 진행으로 나누었고 완전관해는

혈청과 소변에 단클론성 단백질이 모두 없어지고 림프절 종대, 장기 종대가 없고 골수의 림프형질세포가 20% 미만인 경우로 하였다. 부분관해는 치료 직전보다 단클론성 단백질이 50% 이상 감소하고, 골수의 림프형질세포가 50% 이상 감소하고 림프절, 장기 종대가 감소한 경우로 하였고, 진행성 질환은 단클론성 단백질이 25% 이상 증가하거나 골수의 림프형질세포가 증가 또는 림프절 종대의 증가, 커진 림프절 수의 증가, 장기 종대의 증가로 하였다. 위의 범주에 해당하지 않는 경우 안정병변으로 판정하였다.

전체 생존기간은 진단일로부터 사망일까지로 하였고, 무진행 기간은 진단일로부터 진행이 확인된 날까지로 하였다. 생존 곡선은 Kaplan-Meier 곡선으로 나타내었고, 예후인자를 보기위한 두 군간의 생존율의 비교는 log-rank test로 하였다. 유의수준은 $P < 0.05$ 로 정하였다.

결 과

1. 진단 당시 임상소견과 검사실소견

14명의 환자의 나이의 중앙값은 66세 (범위 : 48~77세) 이었고 남녀 비는 6:1이었다. 1명을 제외하고 모든 환자에서 증상이 있었고, 전신쇠약감이 9명 (64%), 식욕 감퇴와 어지러움이 각각 6명 (43%), 호흡곤란이 5명 (36%)에서 있었다. 시력 장애가 3명 (21%), 말초신경증상이 2명 (14%), 출혈이 3명 (21%) 있었다. 신체 검사에서 간비대가 6명 (43%), 비장종대가 5명 (36%), 림프절 종대가 3명 (21%)에서 관찰되었다. 2명의 환자가 비구강출혈을 보였고 1명의 환자가 상부위장관출혈이 있었다. 2명의 환자가 늑막염이 있었는데 모두에서 후에 림프형질세포의 늑막 침범이 조직학적으로 증명되었다.

말초혈액검사서 14명의 혈색소, 백혈구, 혈소판치의 중앙값은 각각 7.55g/dL (범위 : 2.9~11.7), $4.6 \times 10^9/L$ (범위 : 2.7~17.5), $112 \times 10^9/L$ (범위 : 46~605) 이었고, 모든 환자에서 빈혈이 있었으며, 혈색소치가 8g/dL 이하인 경우가 71%이었고, 반 수에서 혈소판이 $100 \times 10^9/L$ 이하였다. 단클론성 IgM의 중앙값은 4.9g/dL (범위 : 3.1~11.6) 이었고 7명의 환자에서는 5g/dL 이상이였다. 적혈구 침강속도의 중앙값은 76mm/h (범위 : 9~16) 이었다. 신기능은 모두 정상이었고, LDH는 1명을 제외하고 정상이었다. 혈청 알부민의 중앙값은 3.0g/dL (범위 : 2.1~3.6) 이었으며 3.0 g/dL 이하가 8명으로 57%였다. β_2 -MG는 10례에서 확인되었는데, 중앙값은 4.64mg/dL (범위 2.0~14.45) 이었고 4mg/dL 이상이 6명이였다. 모든 환자가 골수검사를 하였고 골수의 림프형질세포의 중앙값은 46.4% (범위 : 31~75) 이었고 50% 이상의 침범이 있었던 경우가

6명으로 43%를 차지하였다. 간염바이러스에 대한 검사에서는 1명이 HbsAg 양성, 1명이 anti-HCV가 양성이었다 (Table 1, 2).

2. 치료와 치료에 대한 반응

환자가 치료를 거부한 1명을 제외하고는 모두에서 진단

Table 1. Clinical features and physical findings at diagnosis in 14 patients with Waldenström's macroglobulinemia

No. Case	Age	Sex	Symptoms	Physical Findings
1	66	M	Weakness, neuropathy, DOE	Pleural effusion
2	76	M	Dyspnea	Hepatosplenomegaly, LAP
3	77	M	Weakness, bleeding	Hemorrhage
4	77	M	Visual disturbance, bleeding	Hemorrhage
5	52	F	Weakness, dizziness	Hepatomegaly, LAP
6	68	M	Arthralgia, DOE	NS
7	66	M	Dyspnea, headache	NS
8	60	M	Weakness, visual disturbance	Hepatosplenomegaly
9	65	M	Weakness, dyspnea	Hepatosplenomegaly, pleural effusion
10	67	M	Incidentally found	NS
11	48	F	Weakness, weight loss	NS
12	70	M	Weakness	NS
13	64	M	Dizziness, visual disturbance	Hepatosplenomegaly, LAP
14	60	M	Weakness	Hepatosplenomegaly

Abbreviations: DOE, dypnea on exertion; LAP, lymphadenopathy; NS, non specific

시점부터 치료를 하였는데, 초치료로 cyclophosphamide 또는 chlorambucil과 스테로이드를 3~6주 간격으로 4~7일간 간헐적으로 사용한 경우가 11례, chlorambucil만 사용한 경우가 1례, fludarabine을 사용한 경우가 1례 있었다. Alkylating agent와 스테로이드 치료로 완전 관해는 없었고 부분 관해가 5명에서 있어서 전체관해율은 45%이었다. 초치료로 fludarabine을 사용한 환자는 추적 골수검사를 시행하지않아 관해 여부를 판단할 수 없었고, 2차 치료로 2명에서 fludarabine을 사용하였는데 1명이 완전관해, 1명이 부분관해를 보였다. 2차 치료로 fludarabine을 쓰고 완전관해를 보인 환자는 6개월간 말초혈액검사가 정상이었으나 다시 빈혈이 생겨 골수검사를 하였고, 골수검사서 림프형질세포를 발견할 수 없었으나 골수이형성증 소견을 보였다. 1차 치료로 부분관해를 보였던 5명에서 진행이 증명된 때까지의 기간의 중앙값은 17개월이었다.

3. 생존율과 예후인자

14명 환자의 추적기간의 중앙값은 42개월이었고 생존 기간의 중앙값은 39개월 (95% 신뢰구간 13.7~64.3개월)이었으며 5년 추정 생존율은 36%이었다 (Fig. 1). 사망 환자는 6명이었는데 사망원인은 감염이 3명, 심혈관계질환이 2명, 원인 미상이 1명이었다. 단변량분석에서 진단 당시 간 비대, 비장종대, 림프절 종대의 유무, 혈색소치, 백혈구치, 혈소판치, 단클론성 단백질의 양, 혈청 알부민, 적혈구 침강속도, LDH, β_2 -MG, 골수검사 소견과 치료 반응 정도의 차이는 혈청 알부민만이 의미가 있어 혈청 알부민이 3g/dL 이하에서 생존율이 유의하게 낮았다 ($P=0.046$, Fig. 2).

Table 2. Laboratory findings at diagnosis in 14 patients with Waldenström's macroglobulinemia

No. Case	Hgb(g/dL)	WBC($\times 10^3$ /L)	Platelet($\times 10^3$ /L)	Albumin(g/dL)	IgM(mg/L)	β_2 MG(mg/L)	Lymphoplasmacytic cell in BM(%)
1	4.7	5.1	146	2.1	6930	3.9	36.2
2	8.0	3.0	52	2.5	5065	11.8	78
3	7.3	3.6	69	3.2	6580	2.0	47.7
4	8.0	4.3	55	3.0	11600	4.9	34
5	8.9	3.4	146	3.6	4300	4.4	42
6	6.8	5.0	70	2.7	5200	2.2	72.9
7	6.9	3.7	46	2.9	3500	ND	60
8	2.9	39.7	69	2.8	7580	ND	65
9	7.7	7.6	309	3.3	3150	11.3	45
10	11.1	2.7	78	3.2	8920	14.5	57.8
11	7.4	7.1	605	3	4160	3.22	39
12	9.4	18.6	305	3.4	4700	4.9	39.5
13	6.9	6.5	330	3.3	4440	ND	31
14	11.7	17.5	300	2.2	3440	ND	55.5

Abbreviation: ND, not done

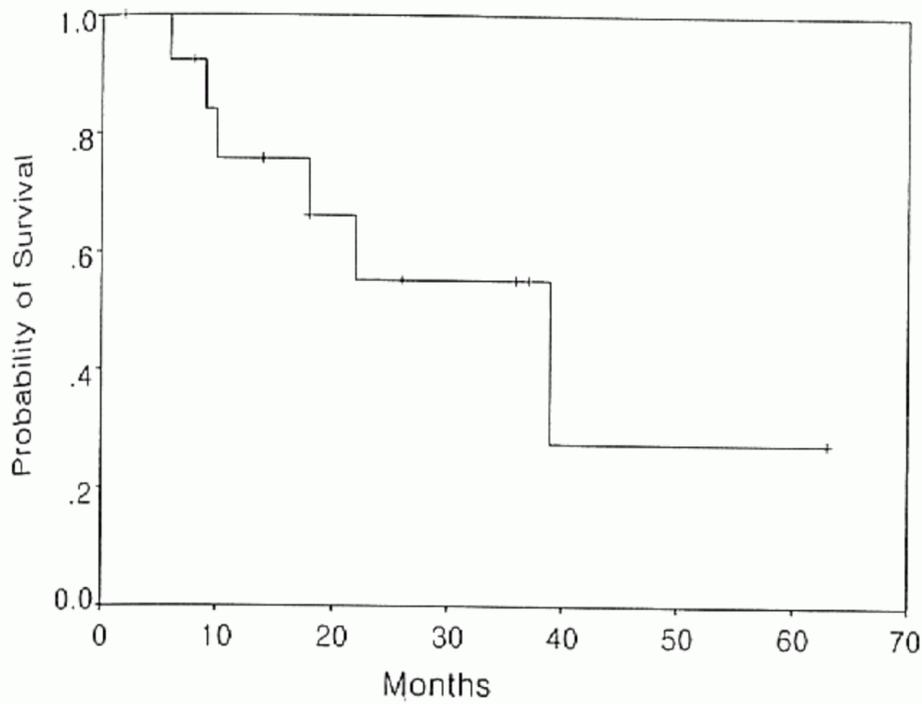


Fig. 1. Survival from diagnosis (median survival 39 months, 95% confidence interval 13.7~64.3 months).

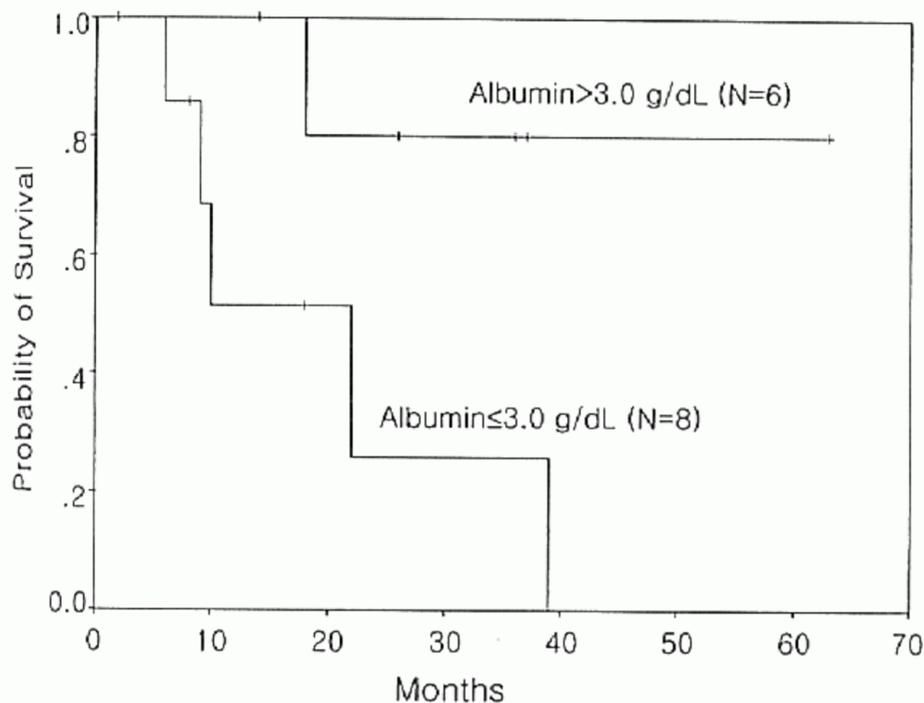


Fig. 2. Survival according to the level of albumin ($P=0.046$)

고찰

대구경북지역의 5개 기관에서 12년 동안 WM으로 진단된 환자가 14명으로 많지 않은 수가 등록되었는데, 이는 이 연구가 후향적 연구이고, WM의 진단에 골수검사를 포함시켰다는 점, 조기 진단이 안 된다는 이유 등이 있겠지만 인종적인 차이로 우리나라에서 WM의 빈도가 백인에서 보다 적을 가능성이 높다. 우리나라에서는 WM의 빈도에 대한 직접적인 연구는 없지만 고영혜 등¹⁰⁾의 보고에서 1994년 11월부터 1996년 10월까지 전국의 23개의 대학병원 또는 암센터에서 진단된 림프종 환자 1548례 중 lymphoplasmacytoid lymphoma로 진단된 환자가 11례로 전체 림프종의 0.8%를 차지하여 WM이 B 세포 림프증식성질환의 6%로 보고된 미국에서보다 발생 빈도가 낮은 빈도이다.¹¹⁾

WM의 원인은 분명하지 않지만 C형 간염바이러스와의 관련성도 제안되고 있다. 이탈리아의 연구에서는 13명의 WM 환자 중 8명(61.5%)이 C형 간염바이러스 양성으로 대조군에 비해 유의하게 높은 빈도가 높았으나¹²⁾ 본 연구에서는 1명만이 양성을 보여 이 관계를 확인할 수 없었다.

본 연구의 환자 중 2명이 골수와 림프조직뿐 아니라 폐에 림프형질세포의 침윤이 있었는데, 드물지만 폐,¹³⁾ 신장,¹⁴⁾ 위장관¹⁵⁾ 침범된 증례 보고가 있다. 폐의 침범은 세계적으로 34례 이상이 보고되어 있는데, 대부분의 경우가 WM의 첫 진단에 발견되었고, 호흡기 증상이 동반되어 있고, 34례에 대한 문헌 고찰을 보면 폐침윤 양상이 24례, 종괴가 16례, 늑막액이 15례였다.¹³⁾ 폐 침범된 2명은 호흡곤란을 주소로 내원하였고, 전신무력감이 동반되었으며 흉부 X선 촬영에서 늑막액이 있었다. 늑막액은 삼출액이었고 늑막 조직 검사에서 림프형질세포의 침윤이 증명되었다. 1명은 치료 후 골수와 폐가 호전되었고, 한 명은 큰 변화가 없었다.

전체 14명의 환자 중 1명을 제외하고는 모두에서 증상이 있었다. 실제 증상이 없으면서 말초혈액검사에서 정상을 보이는 WM을 발견하기는 쉽지 않을 것으로 생각되나 혈청전기영동검사를 기본 검사로 시행하지 않는 우리나라에서 진단 시기가 외국에 비해 늦을 가능성이 있다. SWOG intergroup trial¹⁶⁾에 포함된 환자와 본 연구의 환자의 임상 소견, 검사실 소견을 비교하면 림프절 종대가 19%와 21%, 간비대가 8%와 43%, 비장 종대가 17%와 43%, 빈혈이 69%와 100%, 혈소판 감소가 21%와 64%로 우리 환자에서 간비장 종대와 혈구 감소의 빈도가 더 높다. 뿐만 아니라 chlorambucil과 steroid를 사용한 스페인의 10년 예측 생존율이 55%¹⁷⁾인데 비해 5년 생존율이 36% 밖에 되지 않아 외국의 보고보다는 예후가 나쁘다.

WM의 예후를 예측하는 인자로 나이, 진단 당시의 혈중 LDH 값(정상 또는 증가), 골수의 lymphoplasmacytic cell 침범 정도, 치료에 대한 반응을 거론하였고, 악성림프종에서 사용되는 IPI(international prognostic index)가 WM에서도 중요한 예후인자라 하였다.¹⁸⁾ 무진행 생존기간에 나쁜 영향을 미치는 인자는 COP 치료, 나이가 65세 이상, 진단 당시 B 증상, 10년 전체 생존율에 영향을 미치는 인자는 hyperviscosity, β_2 -MG였다.¹⁷⁾ WM에 대한 유일한 전향적 연구인 SWOG 연구¹⁶⁾에서는 초치료로 fludarabine을 사용, 혈청 β_2 -MG가 3mg/L 이상, 혈색소치가 12g/dL 미만, 혈청 IgM이 4g/dL 미만인 경우 예후가 나쁘다 하여 예후인자에 바탕을 둔 WM의 병기 체계를 제안하였다. 병기를 A, B, C, D 네 가지로 나누고 β_2 -MG가 3mg/L 미만이고 혈색소가 12g/dL 이상인 경우를 stage A, β_2 -MG가 3mg/L 미만이고 혈색소가 12g/dL 미만인

경우를 stage B, β_2 -MG가 3mg/L 이상이고 IgM이 4g/dL 이상인 경우를 stage C, β_2 -MG가 3mg/L 이상이고 IgM이 4g/dL 미만인 경우를 stage D로 하여 각각의 5년 전체 생존율을 87%, 63%, 53%, 21%로 보고하였다. 본 연구에서는 진단 당시 간비대, 비장종대, 림프절 종대의 유무와 혈색소치, 백혈구치, 혈소판치, 단클론성 단백질 양, 혈청 알부민, 적혈구침강속도, LDH, β_2 -MG, 골수 검사 소견, 치료 반응 정도에 따른 생존율의 차이를 본 결과 혈청 알부민만이 생존율에 영향을 미치는 인자였다. SWOG에서 제안한 병기 구분은 10례에서 가능하였는데 stage B가 3명, stage C가 6명, stage D가 1명이었다.

본 연구는 후향적 연구이지만 12년간 대구지역에서 WM으로 진단된 환자가 14명으로 서구에서의 빈도와는 상당히 차이가 있고 예후가 좋지 않았다. 적은 수의 환자를 대상으로 예후인자를 추정하는 것은 무리가 있지만 본 연구에서는 혈청 알부민이 중요한 예후인자였다. 향후 전향적 연구 또는 전국 규모의 연구를 통해 우리나라의 WM의 빈도와 특징이 밝혀져서 치료 방침이 결정되어야겠다.

요 약

배 경 : Waldenström's macroglobulinemia (WM)는 단클론성 immunoglobulin M을 생성하는 저도의 림프증식성 질환이다. 비교적 드문 질환으로 우리나라에서의 WM의 임상상과 예후에 대한 연구는 없다.

방 법 : 대구경북지역 5개 병원에서 1990년부터 2002년까지 WM으로 진단받았던 환자 14명의 임상양상과 치료반응을 후향적으로 조사하였다.

결 과 : 남녀 비는 6:1이었고 중앙 연령은 66세(범위: 48~77)이었다. 13명이 내원 당시 증상이 있었다. 모든 환자가 빈혈이 있었고, 90%의 환자에서 β_2 -microglobulin이 증가되어 있었다. Alkylating agent와 steroid로 치료받은 환자의 전체 관해율은 45%이었다. 전체 환자의 중앙 생존기간은 39개월(95% 신뢰구간 : 13.7~64.3개월)이었고 단변량 분석에서 예후에 영향을 미치는 유일한 인자는 혈청 알부민치였다.

결 론 : 우리나라의 WM은 외국의 보고보다 발생 빈도가 낮으며 중앙생존기간이 짧았다. 좀더 많은 증례를 분석하여 우리나라의 WM의 특징과 예후인자가 밝혀져야겠고 적극적인 치료가 생존율에 미치는 영향이 있는지 전향적으로 연구되어야겠다

참 고 문 헌

1) Waldenström J: *Incipient myelomatosis or "essen-*

- tial" hyperglobulinemia with fibrinogenopenia: A new syndrome? Acta Med Scand 117:216-222, 1944*
- 2) Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J, Lister TA, Bloomfield CD: *The World Health Organization classification of neoplastic disease of the hematopoietic and lymphoid tissue: Report of the Clinical Advisory Committee Meeting, Airlie House, Virginia, November 1997. Histopathology 36:69-86, 2000*
- 3) Groves FD, Travis LB, Devesa SS, Ries LA, Fraumeni JF Jr: *Waldenström's macroglobulinemia: Incidence patterns in the United States, 1988-1994. Cancer 82:1078-1081, 1998*
- 4) Facon T, Brouillard M, Duhamel A, Morel P, Simon M, Jouet JP, Bauters F, Fenoux P: *Prognostic factors in Waldenström's macroglobulinaemia: A report of 167 cases. J Clin Oncol 11:1553-1558, 1993*
- 5) Gobbi PG, Bettini R, Montecucco C, Cavanna L, Pieresca C, Merlini G, Bertoloni D, Grignani G, Pozetti U, Caporali R, Ascarì E: *Study of prognosis in Waldenström's macroglobulinaemia: A proposal for a simple binary classification with clinical and investigational utility. Blood 83:2939-2945, 1994*
- 6) Kyle RA: *Monoclonal gammopathy of undetermined significance and solitary plasmacytoma. Hematol Oncol Clin North Am 11:71-87, 1997*
- 7) Ju KT, Bang SM, Song KS, Lee JS, Ahn JY, Cho EK, Shin DB, Lee JH: *A case of Waldenström's macroglobulinaemia presented as a compression fracture of spine. Korean J Hematol 36:257-261, 2001*
- 8) Jang JH, Hahn JS, Han SH, Ko WK, Lee ST, Min YH, Ko YW, Kim SK: *A case of pleural involvement in patient with Waldenström's macroglobulinaemia. Korean J Hematol 34:630-635, 1999*
- 9) Kim SY, Yoo JY, Kim WI, Song DS, Shim SI: *A case of Waldenström's macroglobulinaemia with multiple punched-out, osteolytic lesions. Korean J Hematol 32:481-486, 1997*
- 10) Ko YH, Kim CW, Park CS, Jang HK, Lee SS, Kim SH, Ree HJ, Lee JD, Kim SW and the Hematolymphoreticular Study Group of the Korean Society of Pathologists: *REAL classification of malignant lymphomas in the republic of Korea. Cancer 83:806-812, 1998*
- 11) Dimopoulos MA, Alexanian R: *Waldenström's macroglobulinaemia. Blood 83:1452-1459, 1994*
- 12) De Rosa G, Gobbo ML, De Renzo A, Notaro R, Garofalo S, Grimaldi M, Apuzzo A, Chiurazzi F, Picardi M, Matarazzo M, Rotoli B: *High prevalence of hepatitis C virus infection in patients with B-cell lymphoproliferative disorders in Italy. Am J Hematol 55:77-82, 1997*
- 13) Fadil A, Taylor DE: *The lung and Waldenström's macroglobulinaemia. South Med J 91:681-685, 1998*

- 14) Moore DF, Mouloupoulos LA, Dimopoulos MA: *Waldenström's macroglobulinaemia presenting as renal or perirenal mass: Clinical and radiographic features. Leuk Lymphoma 14:331-334, 1995*
- 15) Rosenthal JA, Curran WJ, Schuster SJ: *Waldenström's macroglobulinaemia resulting from localized gastric lymphoplasmacytoid lymphoma. Am J Hematol 58:244-245, 1998*
- 16) Dhodapkar MV, Jacobson JL, Gertz MA, Rivkin SE, Roodman GD, Tuscano JM, Shurafa M, Kyle RA, Crowley JJ, Barlogie B: *Prognostic factors and response to fludarabine therapy in patients with Waldenström's macroglobulinaemia: Results of United States intergroup trial (Southwest Oncology Group S9003). Blood 98:41-48, 2001*
- 17) Garcia-Sanz R, Montoto S, Torrequebrada A, de Coca AG, Petit J, Sureda A, Rodriguez-Garcia JA, Masso P, Perez-Aliaga A, Monteagudo MD, Navarro I, Moreno G, Toledo C, Alonso A, Besses C, Besalduch J, Jarque I, Salama P, Rivas JA, Navarro B, Blade J, Miguel JF: *Spanish Group for the Study of Waldenström Macroglobulinaemia and PETHEMA (Programme for the Study and Treatment of Haematological Malignancies): Waldenström's macroglobulinaemia: Presenting features and outcome in a series with 217 cases. Br J Haematol 115:575-582, 2001*
- 18) Kyrtsolis MC, Vassilakopoulos TP, Angelopoulou MK, Siakantaris P, Kontopidou FN, Dimopoulou MN, Boussiotis V, Gribabis A, Konstantopoulos K, Vaiopoulos GA, Fessas P, Kittas C, Pangalis GA: *Waldenström's macroglobulinaemia: Clinical course and prognostic factors in 60 patients. Experience from a single hematology unit. Ann Hematol 80:722-727, 2001*