

Макроглобулинемия Вальденстрема

Макроглобулинемия Вальденстрема (МВ) - В-клеточная лимфоплазмочитарная лимфома с преимущественным поражением костного мозга и секрецией моноклонального иммуноглобулина М (IgM). В редких случаях (менее 5%) могут встречаться лимфоплазмочитарные лимфомы с секрецией IgA, IgG или несекретирующий вариант болезни. Заболеваемость МВ составляет от 2 до 5 случаев на 1 млн населения в год. Медиана возраста больных – 63 года.

Диагностика

Критерии установления диагноза

При установлении диагноза МВ должны присутствовать следующие критерии:

1. моноклональный IgM (независимо от уровня парапротеина);
2. инфильтрация костного мозга малыми лимфоцитами, плазмочитоидными клетками и плазматическими клетками (диффузная, интерстициальная или нодулярная).

Решающее значение в дифференциальной диагностике имеют клиническая картина (в частности, незначительная лимфоаденопатия при верифицированном поражении костного мозга), наличие и уровень М-протеина.

Обследование

Больным МВ обязательно проведение следующего обследования:

1. Клиническое обследование
 - Сбор анамнеза (в том числе семейного)
 - Физикальный осмотр, в том числе пальпация всех доступных пальпации групп периферических ЛУ, печени, селезенки, осмотр миндалин и полости рта.
2. Лабораторные методы исследования
 - Развернутый клинический анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы.
 - Общий анализ мочи.
 - Биохимический анализ крови (ЛДГ, мочева кислота, мочевины, креатинин, общий белок, альбумины, билирубин, АСТ, АЛТ, щелочная фосфатаза, электролиты, кальций).
 - Определение β 2-микроглобулина в сыворотке.
 - Коагулограмма.
 - Электрофорез и иммунофиксация белков сыворотки крови с количественным определением уровня М-градиента.
 - Определение уровня Ig сыворотки крови.
 - Электрофорез и иммунофиксация белков суточной мочи с количественным определением уровня моноклонального белка.
 - Определение группы крови, резус-фактора.
 - Определение маркеров вирусных гепатитов В и С, ВИЧ.
3. Методы лучевой диагностики

4. Рентгенография легких.
 5. Рентгенография костей таза.
 6. Компьютерная томография брюшной полости, забрюшинного пространства.
- УЗИ всех групп периферических лимфатических, внутрибрюшинных, забрюшинных ЛУ, органов брюшной полости и забрюшинного пространства. Морфологическое исследование аспирата костного мозга с иммунофенотипированием.
 - Исследование лимфоплазмочитарных клеток костного мозга на наличие мутации MYD88 (L265P)
 - Гистологическое и иммуногистохимическое исследование трепанобиоптата костного мозга.

Дополнительно при подозрении на криоглобулинемию необходимо выполнение исследования криоглобулинов сыворотки крови. При подозрении на наличие синдрома гипервязкости необходимо исследование вязкости крови и осмотр глазного дна. Также осмотр глазного дна нужно выполнять при уровне моноклонального IgM ≥ 30 г/л.

Больные рецидивом МВ должны быть обследованы в том же объеме, что и первичные больные.

Факторы прогноза

К основным факторам неблагоприятного прогноза при установлении диагноза МВ относятся: возраст старше 65 лет, уровень Hb $\leq 11,5$ г/дл, уровень тромбоцитов $\leq 100 \times 10^9$ /л, β -2 микроглобулин сыворотки крови > 3 мг/л, концентрация моноклонального IgM > 70 г/л. Эти признаки болезни и возраст больных включены в международную прогностическую систему (International prognostic scoring system for Waldenström's makroglobulinemia). Использование этой системы позволяет прогнозировать продолжительность жизни больных и ответ на терапию, но не являются определяющими при выборе тактика лечения. Пятилетняя выживаемость пациентов МВ в зависимости от количества неблагоприятных признаков составляет от 87 до 36%.

Лечение

Показания к началу лечения

Стратегия лечения определяется на этапе установления диагноза. Выбор программы лечения зависит от возраста больных, особенностей течения МВ, а именно - наличия цитопений, необходимости более быстрой редукции опухоли, сопутствующих заболеваний.

Пациентам с тлеющей (бессимптомной) МВ специфическая терапия не рекомендуется. Показаниями к началу лечения МВ являются:

1. Рецидивирующая лихорадка, ночная потливость, потеря веса, слабость.
2. Синдром гипервязкости.
3. Симптоматическая лимфаденопатия или массивное увеличение л/у (≥ 5 см в диаметре).
4. Симптоматическая гепатомегалия и/или спленомегалия.

5. Симптоматическая органомегалия.
6. Периферическая нейропатия, связанная с МВ.
7. Симптоматическая криоглобулинемия.
8. Анемия с уровнем Нв ≤ 10 г/дл.
9. Тромбоцитопения с уровнем тромбоцитов 100×10^9 /л и менее.
10. Иммунная гемолитическая анемия и/или тромбоцитопения.
11. Почечная недостаточность, связанная с МВ.
12. Амилоидоз, связанный с МВ.
13. Уровень моноклонального IgM > 50 г/л, даже при отсутствии симптомов.

Лечение больных с впервые диагностированной МВ

Согласно рекомендациям IV-го Международного рабочего совещания по МВ для лечения больных с впервые диагностированной болезнью в большинстве случаев показаны программы, включающие ритуксимаб [II, B]. У пациентов с синдромом гипервязкости, большими размерами л/у или селезенки, криоглобулинемией, когда необходима быстрая редукция опухоли, целесообразны программы с включением циклофосфида (R-CHOP, RDC). При синдроме гипервязкости в качестве программы выбора предлагают бортезомиб-содержащий режим BDR [III, C]. Для больных с цитопениями (особенно с тромбоцитопенией) рекомендуют лечение по программе RDC. Сочетание ритуксимаба с аналогами нуклеозидов с циклофосфидом или без него используют у пациентов с генерализованной болезнью. Для отдельных больных с низким уровнем моноклонального белка, медленно прогрессирующей болезнью, а также с сопутствующей патологией используют ритуксимаб в монорежиме или хлорамбуцил.

У пациентов МВ при наличии синдрома гипервязкости, криоглобулинемии лечение следует начинать с плазмафереза для быстрого снижения уровня моноклонального белка [III-IV, C]. Обычно выполняют 2-3 процедуры плазмафереза для снижения уровня IgM на 30-60%. После сеансов плазмафереза в ближайшее время начинают специфическое лечение, так как в течение 4-5 недель уровень парапротеина может возвратиться к исходному уровню.

Так как опухолевые клетки МВ экспрессируют CD20, наиболее широко используемым препаратом для лечения МВ является ритуксимаб, как в монотерапии, так и в комбинациях. Общая эффективность лечения больных с впервые диагностированной МВ составляет от 20 до 50%, медиана продолжительности ответа на лечение от 8 до 27 мес. Противоопухолевый эффект при лечении ритуксимабом наступает в среднем спустя 3 мес. после начала терапии. После начала терапии ритуксимабом у 40-50% пациентов отмечается внезапное транзиторное повышение уровня моноклонального IgM, которое может сопровождаться синдромом гипервязкости, нарастанием полинейропатии, связанной с секрецией IgM, криоглобулинемии. Для снижения уровня моноклонального IgM используют плазмаферез. Сеансы плазмафереза для профилактики развития синдрома гипервязкости необходимо проводить у пациентов с уровнем моноклонального IgM ≥ 50 г/л перед ведением ритуксимаба.

В исследовании II фазы была оценена эффективность бортезомиба в монорежиме у больных как с впервые диагностированной МВ, так и у ранее получавших специфическую терапию. Лечение бортезомибом проводилось в стандартном режиме до прогрессирования болезни или достижения

наилучшего ответа с последующим проведением 2 курсов лечения. Общая эффективность лечения составила 26%, но при этом отмечено развитие сенсорной полинейропатии в 74% случаев.

Комбинация ритуксимаба с кортикостероидами и бортезомибом исследована у пациентов с активной МВ (схема BDR). Противоопухолевый эффект был получен 96% случаев, при этом 22 % больных достигли ПР. При медиане наблюдения 2 года, у 80% больных остаются в ремиссии. Среди нежелательных явлений наиболее частым была полинейропатия, у 30% - 3 степени. Транзиторное повышение моноклонального IgM отмечено только у 2 больных (9%). Таким образом, применение схемы BDR может снизить риск повышения уровня моноклонального IgM в процессе лечения.

Сочетание ритуксимаба с бортезомибом (схема BR) у больных с впервые диагностированной МВ также высоко эффективно. Противоопухолевый эффект, как было показано в исследовании II фазы, составил 88%, у 65% пациентов получены ПР или ЧР. При медиане наблюдения 14 мес. медианы ВБП и ВДП не достигнуты. Полинейропатии 3-4 степени не отмечено, вероятно, из-за назначения бортезомиба 1 раз в неделю. Транзиторное повышение моноклонального IgM отмечено у 31% больных после 1 и 4 курсов лечения (после ритуксимаба).

Таким образом, для лечения больных с впервые диагностированной МВ могут быть рекомендованы программы с включением бортезомиба: BDR, BR, а у пациентов с непереносимостью ритуксимаба – сочетание бортезомиба с дексаметазоном. При лечении бортезомибом необходимо профилактическое назначение валацикловира или ацикловира в связи с увеличением риска развития опоясывающего герпеса, а также своевременное снижение дозы бортезомиба при развитии полинейропатии. Кроме того, подкожное введение бортезомиба вместо внутривенного существенно снижает частоту развития нежелательных явлений.

Терапия первичных больных МВ также может быть начата с программ, сочетающих циклофосфамид, ритуксимаб и кортикостероиды (RDC, R-CHOP, R-CP). Противоопухолевый эффект у больных, получающих режим RDC, достигается у 83% больных, у 7% пациентов может быть получена ПР. Двухлетняя ВБП составляет 67%. Переносимость лечения удовлетворительная: у 9% больных развивается нейтропения 3-4 степени, приблизительно в 20% случаях диагностируются нежелательные явления, связанные с ритуксимабом.

Включение винкристина в программы, содержащие циклофосфамид, сопровождается увеличением риска полинейропатии при МВ. В ретроспективном исследовании проведена оценка эффективности лечения активной МВ по трех схемам: R-CHOP, R-CVP и R-CP. Существенной разницы между группами по общей эффективности не выявлено: противоопухолевый эффект был получен у 96% больных при лечении по схеме R-CHOP, по схеме R-CVP – у 88% пациентов и по схеме R-CP – у 95% больных. Нежелательные явления, связанные с лечением, включая винкристиновую нейропатию, фебрильную нейтропению, а также необходимость госпитализации были значительно выше при лечении по схемам R-CHOP, R-CVP, чем при использовании программы R-CP.

Аналоги нуклеозидов (кладрибин и флударабин) в монорежиме или в сочетании с ритуксимабом и/или циклофосфамидом также эффективны у пациентов с впервые диагностированной МВ. Общая эффективность кладрибина и флударабина составляет от 40 до 100%. Использование этих препаратов при МВ улучшает и выживаемость. Однако длительная

терапия аналогами нуклеозидов обычно сопровождается миелосупрессией, иммуносупрессией с развитием инфекционных осложнений. Кроме того, имеются сообщения, указывающие на увеличение риска трансформации МВ в агрессивные лимфомы, и увеличение развития вторичного острого миелобластного лейкоза и миелодисплазии. Поэтому использование аналогов нуклеозидов следует ограничить.

Алкилирующие препараты в качестве терапии 1 линии в монорежиме или в сочетании с кортикостероидами применяется в основном у пожилых больных. В исследовании по сравнению длительного приема хлорамбуцила по 0,1 мг/кг и курсового лечения по 0,3 мг/кг в течение 7 дней каждые 6 недель существенной разницы в эффективности лечения не выявлено. При длительном лечении хлорамбуцилом общая эффективность лечения составила 79%, при курсовом — 68%, медиана ОВ — 5,4 года. Лечение хлорамбуцилом проводят не менее 6 месяцев, так как противоопухолевый эффект наступает медленно. После достижения плато терапию следует остановить.

В последние годы для лечения больных с впервые диагностированной МВ стали использовать противоопухолевый препарат бендамустин, сочетающий свойства алкилирующего соединения и пуринового аналога. В рандомизированном исследовании проведено сравнение эффективности лечения больных с впервые диагностированными индолентными НХЛ по схемам R-B (ритуксимаб, бендамустин) и R-CHOP. Среди них был 41 пациент с МВ или лимфоплазмочитарной лимфомой. Общая эффективность лечения по схеме RB и длительность сохранения противоопухолевого ответа были подобны результатам использования схемы R-CHOP. При лечении по схеме R-B отмечена низкая частота нейтропении 3 и 4 степени, инфекционных осложнений и алопеции. При медиане наблюдения 45 мес. ВБП была достоверно выше у больных, получавших R-B (69,5 мес. Против 31,2 мес.). Эти данные позволяют думать, что режим R-B может быть предпочтительнее R-CHOP в первой линии лечения МВ.

У молодых больных МВ аналоги нуклеозидов (флударабин, кладрибин), а также бендамустин и хлорамбуцил, не следует использовать в качестве терапии первой линии, так как это может помешать адекватному сбору ГСК в случае принятия решения о проведении высокодозной химиотерапии с ТГСК при рецидиве заболевания.

Поддерживающая терапия

Вопрос о поддерживающей терапии ритуксимабом при МВ обсуждается. В отдельных центрах назначают ритуксимаб пациентам МВ после успешного лечения по программам с включением этого препарата по 375 мг/м² каждые 3 месяца в течение 2 лет. В одном исследовании было показано, что назначение ритуксимаба в качестве поддерживающей терапии улучшает общую эффективность лечения, ВБП и ОВ. Однако при длительном лечении ритуксимабом отмечено увеличение инфекционных осложнений, по сравнению с группой больных, не получавших поддерживающей терапии. Проспективное исследование, проводимое в настоящее время, возможно, позволит ответить на вопрос о целесообразности поддерживающей терапии ритуксимабом при МВ.

Лечение рецидивов МВ

Выбор программы лечения рецидивов МВ зависит от эффективности предшествующей терапии, длительности ремиссии, состояния и возраста пациента, сопутствующей патологии и осложнений, сопровождавших первоначальную терапию. При поздних рецидивах, развившихся через год и более после достижения противоопухолевого ответа, возможно использование применявшихся ранее методов лечения. Для лечения ранних рецидивов МВ (при длительности ремиссии менее 1 года), а также при рефрактерном течении болезни следует использовать альтернативную программу 1-й линии. Эти программы должны включать лекарственные препараты других групп, могут быть использованы как монорежиме, так и в виде комбинации препаратов.

Для лечения рецидивов высоко эффективными являются программы FR, FCR [II, A]. Результаты исследования лечения по схеме FR, используемой как у больных с впервые диагностированной МВ, так и ранее получавших терапию, показали общую эффективность лечения у 95% больных. В 86% случаев получены ПР и ЧР. При длительности наблюдения 40,1 мес. медиана ВДП составила 51,2 мес., медиана ОВ не достигнута. Программа FR включала 6 курсов введения флударабина в стандартной дозе каждые 4 недели, начиная с 5 недели. Ритуксимаб назначали также стандартной дозе с 1 недели. Четыре введения ритуксимаба выполняли 1 раз в неделю, а затем вводили препарат на 17, 18 и на 30, 31 неделях (всего 8 введений). Учитывая частоту развития и длительность цитопений, авторы исследования предлагают использовать 4-дневное введение флударабина и ограничить число курсов до 4.

Использование программ с включением бортезомиба при рецидивах МВ позволяет получить противоопухолевый эффект у 60% больных, при сочетании с дексаметазоном или ритуксимабом в 60-70% случаев. При назначении бортезомиба следует отдать предпочтение схемам с назначением бортезомиба 1 раз в неделю, а также использовать подкожный путь введения препарата вместо внутривенного с целью снижения частоты развития тяжелой полинейропатии.

Программы на основе бендамустина эффективны при рецидивах и рефрактерной МВ как в монорежиме, так и в сочетании с ритуксимабом. Как было показано в исследовании II фазы, противоопухолевый эффект получен у 83,3% больных, медиана ВБП составила 13,2 мес.

В 2015 г. опубликованы результаты исследования II фазы по оценке эффективности ибрутиниба (ингибитор тирозинкиназы Брутона) у больных, получивших не менее одного варианта лечения. Ибрутиниб назначали по 420 мг в день до прогрессирования болезни или развития неприемлемой токсичности. Общая эффективность лечения составила 90,5%, большой ответ получен у 73% больных. Показатели 2-х летней ВБП и ОВ составили 69,1 и 95,2% соответственно.

В настоящее время проводятся исследования по оценке эффективности высокодозной химиотерапии (ВДХТ) с аутоТГСК при МВ. Обсуждается целесообразность использования этого метода лечения у молодых пациентов с множественными рецидивами или первично рефрактерной болезнью. ВДХТ при рецидивах у молодых больных МВ может быть использована в отдельных случаях по согласованию с трансплантационным центром.

Лечение периферической нейропатии

Периферическая полинейропатия при МВ встречается с частотой от 10 до 20%. При сложности механизмов развития полинейропатии в качестве основного обсуждается иммунная активность моноклонального IgM, направленная против миелинаассоциированного гликопротеина (MAG) и других антигенов нервной ткани. Поэтому периферическая полинейропатия при МВ рассматривается в большинстве случаев как IgM-ассоциированная.

Для лечения IgM-ассоциированной периферической полинейропатии используют плазмаферез, программы на основе ритуксимаба. У пациентов с медленно прогрессирующей умеренно выраженной полинейропатией используют ритуксимаб в монорежиме. При тяжелой периферической полинейропатии применяют комбинации R-CP и DRC для более выраженного снижения парапротеина.

Определение эффективности лечения

Оценка эффективности лечения МВ проводится согласно международным критериям, предложенным на 6 международном рабочем совещании по МВ, по изменению уровня моноклонального IgM в сыворотке крови и моче, динамике размеров лимфоузлов и пораженных органов. При ПР необходимо выполнение стеральной пункции и трепанобиопсии подвздошной кости.

ПР: нормальный уровень IgM, отсутствие моноклонального белка в сыворотке крови и моче по данным иммунофиксации; отсутствие инфильтрации костного мозга по данным гистологического исследования, отсутствие лимфаденопатии и органомегалии (если определялись исходно) по данным КТ, отсутствие симптомов МВ. Для подтверждения ПР необходимо повторное исследование М-градиента методом иммунофиксации.

ОХЧР: снижение уровня моноклонального IgM сыворотки крови на 90% и более и уменьшение размеров лимфаденопатии/органомегалии (если определялись исходно), по данным физикального обследования или КТ. Отсутствие новых симптомов активной МВ.

ЧР: снижение уровня моноклонального IgM сыворотки крови на 50% и более и уменьшение размеров лимфаденопатии/органомегалии (если определялись исходно), по данным физикального обследования или КТ. Отсутствие новых симптомов активной МВ.

Минимальный ответ: снижение уровня моноклонального IgM сыворотки крови на 25% и более, но менее 50%. Отсутствие новых симптомов активной МВ.

Ст: снижение менее 25% или увеличение менее 25% уровня моноклонального IgM сыворотки крови менее 25% без признаков нарастания лимфаденопатии/органомегалии, цитопений или клинически значимых симптомов, связанных с МВ.

ПЗ: увеличение уровня моноклонального IgM сыворотки крови на 25% и более при повторном исследовании или прогрессирование клинически значимых симптомов болезни (необъяснимая

лихорадка 38,4 С, ночная потливость, потеря веса тела на 10% и более или синдром гипервязкости, нейропатия, симптоматическая криоглобулинемия или амилоидоз), связанные с МВ.

Динамическое наблюдение

Электрофорез белков сыворотки крови и мочи следует выполнять каждые 3 месяца, при отсутствии М-протеина необходима иммунофиксация белков сыворотки крови и мочи. Исследование уровня иммуноглобулинов следует выполнять каждые 3 месяца. При использовании ритуксимаба во время первых курсов лечения необходимо выполнение электрофореза белков сыворотки крови 1 раз в неделю. Исследование костного мозга, включая трепанобиопсию подвздошной кости, рекомендуется только для подтверждения ПР. УЗИ всех групп периферических ЛУ, ЛУ брюшной полости, забрюшинного пространства, печени, селезенки следует выполнять каждые 3 месяца. Рентгенографию грудной клетки проводят 1 раз в год. Рентгенография костей выполняется по клиническим показаниям. КТ брюшной полости при исходном увеличении ЛУ или поражении органов - для оценки эффективности лечения и по клиническим показаниям.

Приложения

Схемы лекарственного лечения

Монотерапия ритуксимабом

- Ритуксимаб 375 мг/м² в/в кап., 1 раз в неделю в течение 4 недель

Курс повторяют через 12 недель

BR

- Бортезомиб 1,6 мг/м² п/к или в/в, дни 1, 8, 15
- Ритуксимаб
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 введение, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, дни 1, 8, 15, 22 в 1 и 4 циклах
 - или
 - 375 мг/м² в/в кап., дни 1, 8, 15, 22 в 1 и 4 циклах

Лечение возобновляется на 29 день

Проводят 6 циклов

BDR

- Бортезомиб 1,3 мг/м² п/к или в/в, дни 1, 4, 8, 11
- Дексаметазон 40 мг в/в, дни 1, 4, 8, 11
- Ритуксимаб
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 11
 - или
 - 375 мг/м² в/в кап., день 11 все циклы курса

Лечение возобновляется на 22 день (первые 4 цикла), далее проводится 1 раз в 12 недель (дополнительно 4 цикла)

RCD

- Ритуксимаб
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 1 или
 - 375 мг/м² в/в кап., день 1 все циклы курса
- Циклофосфамид 100 мг/м² внутрь 2 раза в день, дни 1-5
- Дексаметазон 20 мг в/в, день 1

Лечение возобновляется на 22 день

Проводят 6 циклов

CPR

1. Ритуксимаб
 - а. 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 1 или
 - б. 375 мг/м² в/в кап., день 1 все циклы курса
2. Циклофосфамид 1 г/м² в/в, день 1
3. Преднизолон 100 мг внутрь, дни 1-5

Лечение возобновляется на 22 день

Проводят 6-8 циклов

Монотерапия ибрутинибом

- Ибрутиниб 420 мг в день внутрь до прогрессирования болезни или развития неприемлемой токсичности.

Бендамустин + ритуксимаб

- Бендамустин 90 мг/м² в/в, дни 1, 2
- Ритуксимаб
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 1 или
 - 375 мг/м² в/в кап., день 1 все циклы курса

Лечение возобновляется на 29 день

Проводят 4-6 циклов

Монотерапия флударабином

- Флударабин 25 мг/м² в/в, дни 1-5

Лечение возобновляется на 29 день

Циклов 4-6 курсов

FR

- Ритуксимаб 375 мг/м² в/в 1 раз в неделю, 8 введений
- Флударабин 25 мг/м² в/в, дни 1-5, лечение возобновляется на 29 день, проводят 4-6 циклов

Монотерапия кладрибином

- Кладрибин 0,1 мг/кг в/в, дни 1-7

Лечение возобновляется на 29 день

Проводят 2 курса

Кладрибин + ритуксимаб

- Кладрибин 0,1 мг/кг в/в, дни 1-5
- Ритуксимаб
 - 375 мг/м² в/в кап. 1 цикл, далее ритуксимаб 1400 мг п/к, день 1 или
 - 375 мг/м² в/в кап., день 1 все циклы курса

Лечение возобновляется на 29 день

Проводят 4 цикла

Монотерапия хлорамбуцилом

- Хлорамбуцил 0,1 мг/кг внутрь длительно под контролем клинического анализа крови до фазы плато

Хлорамбуцил + преднизолон

- Хлорамбуцил 6-8 мг внутрь, дни 1-7
- Преднизолон 50 мг внутрь, дни 1-7

Лечение возобновляется на 29-43 дни

Библиография

1. World Health Organization Classification of Tumours of the Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. IARS Press: Lyon 2008.
2. Treatment of multiple myeloma and related disorders. Ed. Rajkumar SV and Kyle RA. Cambridge University Press, 2009.
3. Jemal A, Murray T, Ward E, et al. Cancer Statistics 2005. CA Cancer J Clin. 2005;55:10-30
4. Owen RG, Treon SP, Al-Katib A, et al. Clinicopathological definition of Waldenstrom's Macroglobulinemia: consensus panel recommendations from Second International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. Semin Oncol. 2003;30:110-115
5. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Waldenstrom's Macroglobulinemia/Lymphoplasmacytic Lymphoma. Version 2.2016 NCCN.org.
6. 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
7. Treon SP, Merlini G, Morra E, et al. Report from Sixth International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. Clin Lymph Myeloma Leukemia. 2011;11:69-73
8. Балакирева Т.В., Андреева Н.Е. Макроглобулинемия Вальденстрема. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2009;2(2):121-136
9. Varghese AM, Ashcroft AJ, et al. Assessment of bone marrow response in Waldenstrom's Macroglobulinemia. Clin Lymph Myeloma Leukemia. 2009;9: 53-55

10. Morel P, Duhamel A, Gobbi P, et al. International prognostic scoring system for Waldenstrom Macroglobulinemia. *Blood*. 2009;113(18): 4163-4170
11. Kyle RA, Greip PR, Gertz MA, et al. Waldenstrom's Macroglobulinemia: a prospective study comparing daily with intermittent oral chlorambucil. *Br J Haematol*. 2000;108:737-742
12. Treon SP. How I treat Waldenstrom Macroglobulinemia. *Blood*. 2009;114:2375-2385
13. Johnson SA, Birchall J, Luckie C, et al. Guidelines on the management of Waldenstrom Macroglobulinemia. *Br J Haematol*. 2006;132:683-697
14. Dimopoulos MA, Anagnostopoulos A, Zervas C, et al. Predictive factors for response to rituximab in Waldenstrom's Macroglobulinemia. *Clin Lymphoma*. 2005;5:270- 272
15. Treon SP, Ioakimi L, Soumerai JD, et al. Primary therapy of Waldenstrom Macroglobulinemia with bortezomib, dexamethasone, and rituximab: WMCTG clinical trial 05-180. *J Clin Oncol*. 2009;27:3830-3835
16. Chen C, Kourouk CT, White D, et al. Bortezomib is active in patients with untreated or relapsed Waldenstrom's Macroglobulinemia: a phase II study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trial Group. *J Clin Oncol*. 2007;25:1570-1575
17. Ghobrial IM, Xie W, Padmanabhan S, et al. Phase II trial of weekly bortezomib in combination with rituximab in untreated patients with Waldenstrom Macroglobulinemia. *Am J Hematol*. 2010;85:670-674
18. Dimopoulos MA, Anagnostopoulos A, Kyrtsolis MC, et al. Primary treatment of Waldenstrom Macroglobulinemia with dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide. *J Clin Oncol*. 2007;25:3344-3349
19. Ioakimidis L, Patterson CJ, Hunter ZR, et al. Comparative outcomes following CP-R, CVP-R, and CHOP-R in Waldenstrom's Macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2009;9:62-66
20. Buske C, Hoster E, Dreyling M, et al. The addition of rituximab to front-line therapy with CHOP (R-CHOP) results in a higher response and longer time to treatment failure in patients with lymphoplasmacytic lymphoma: results of randomized trial of the German Low-Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *Leukemia*. 2009;23:153-161
21. Leleu XP, Manning R, Soumerai JD, et al. Increase incidence of disease transformation and development of MDS/AML in Waldenstrom's Macroglobulinemia patients treated with nucleoside analogues. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2007;25: 445s.
22. Dimopoulos MA, Gertz MA, Kastiris E, et al. Update on treatment recommendations from the Fourth International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. *J Clin Oncol*. 2009;25:120-126
23. Leblond V. Role of purine analogs in front-line treatment of Waldenstrom's Macroglobulinemia. *Haematol*. 2007;92 (s2):85
24. Thomas SK, Delasalle KB, Gavino M, et al. 2-CDA- cyclophosphamide +/- rituximab for symptomatic Waldenstrom's Macroglobulinemia. *Haematol*. 2007(Supplement);92:PO-1227
25. Myeloma: Biology and management. Second Edition. Ed. Malpas JS, Bergsagel DE, Kyle RA, Anderson CA. SAUNDERS 2004
26. Treon SP, Hanzis C, Manning RJ, et al. Maintenance Rituximab is associated with improved clinical outcome in rituximab naïve patients with Waldenstrom Macroglobulinemia who respond to a rituximab-containing regimen. *Br J Haematol*. 2011;154:357-362
27. Treon SP, Branham AR, Ioakimidis L, et al. Long-term outcomes to fludarabine and rituximab in Waldenstrom Macroglobulinemia. *Blood*. 2009;113:3673-2378

28. Rummel MJ, Von Gruenhagen U, Niederle N, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab in the firstline treatment of patients with follicular, indolent and mantle cell lymphomas: result of a randomized phase III study of the StudyGroup Indolent Lymphomas (Stil). Blood. 2008;112:Abstract 2596.
29. Rummel MJ, Von Gruenhagen U, Niederle N, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab in the first line treatment of patients with Waldenstrom s Macroglobulinemia: first interim result of a randomized phase III study of the Study Group Indolent Lymphomas (Stil).Proceeding of the 5th International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia; Stockholm, Sweden 2008; Abstract 139.
30. Rummel MJ, Niederle N., Maschmeyer G. et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomized, phase 3 non-inferiority trial. Lancet 2013; 381: 1203-10.
31. Treon SP, Hanzis C, Tripsas S, et al. Bendamustine therapy in patients with relapsed or refractory Waldenstrom's Macroglobulinemia. Clin Lymphoma Myeloma Leukemia. 2011;11:133-5
32. Treon SP, Tripsas S, Meid K, et al. Ibrutinib in Previously Treated Waldenström's Macroglobulinemia. N Engl J Med. 2015;372:1430-40