

Skuteczność schematu rytuksymab–cyklofosfamid– –deksametazon w leczeniu makroglobulinemii Waldenströma mimo niepowodzenia kilku wcześniejszych linii leczenia

The effectiveness of combination of rituximab–
–cyclophosphamide–dexamethasone in the treatment
of Waldenstrom’s macroglobulinemia despite of the failure
of several earlier lines of treatment

Anna Waszczuk-Gajda¹, Jadwiga Dwilewicz-Trojaczek¹, Piotr Boguradzki¹,
Jolanta Wieczorek¹, Grzegorz Hensler¹, Małgorzata Paszkowska-Kowalewska¹,
Bogna Ziarkiewicz-Wróblewska², Laretta Grabowska-Derlatka³,
Wiesław Wiktor Jędrzejczak¹

¹Katedra i Klinika Hematologii, Onkologii i Chorób Wewnętrznych,
Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

²Zakład Anatomii Patologicznej, Samodzielny Publiczny Centralny Szpital Kliniczny, Warszawa

³II Zakład Radiologii Klinicznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

Streszczenie

Przedstawiono opis przypadku 45-letniego mężczyzny chorego na makroglobulinemię Waldenströma z pośredniej grupy ryzyka według *International Prognostic Scoring System for Waldenström’s macroglobulinemia*. Pacjent był leczony w latach 2005–2008 kilkoma liniami chemioterapii, to znaczy chlorambucylem z prednizonem, fludarabiną, cyklami cyklofosfamid–winkrystyna–prednizon, za pomocą których uzyskano jedynie czasową stabilizację choroby. W 2008 roku doszło do dynamicznej, potwierdzonej histopatologicznie progresji choroby. Pacjenta zakwalifikowano do immunochemioterapii według schematu rytuksymab–deksametazon–cyklofosfamid (RDC). Leczenie immunochemioterapią przebiegło bezpiecznie, nie obserwowano istotnej toksyczności. W styczniu 2009 roku, po 6 kursach RDC, uzyskano całkowitą remisję choroby, która utrzymuje się do dziś.

Słowa kluczowe: makroglobulinemia Waldenströma, rytuksymab, schemat rytuksymab–deksametazon–cyklofosfamid (RDC)

Hematologia 2011; 2, 2: 209–213

Abstract

A 45-year-old man presented with diagnosis of Waldenstrom’s macroglobulinemia, *International Prognostic Scoring System for Waldenström’s macroglobulinemia intermediate*, is

described. Between 2005 and 2008 he was treated with chlorambucil and prednisone then with fludarabine, and later with cyclofosamid–vincristine–prednisone regimens but only temporary stabilization of disease was achieved. In 2008 the dynamic, histologically confirmed progression of the disease was observed. The high tumor burden and aggressive clinical features prompted the initiation of rituximab–dexamethasone–cyclophosphamide (RDC) therapy. The treatment course was uneventful and without toxicity. Following 6 courses of RDC a complete response (CR) was achieved in January 2009 and the patient remains in CR so far.

Key words: Waldenström's macroglobulinemia, rituximab, rituximab–dexamethasone–cyclophosphamide (RDC) schedule

Hematologia 2011; 2, 2: 209–213

Wprowadzenie

Makroglobulinemia Waldenströma (MW) jest rzadkim nowotworem z dojrzałych komórek B, którego roczna zachorowalność wynosi 6 osób na 1 mln, co stanowi około 2% nowotworów krwi [1, 2].

Choroba jest definiowana jako współwystępowanie chłoniaka limfoplazmocytoowego (LPL, *lymphoplasmacytic lymphoma*) i gammapatii monoklonalnej IgM. Chłoniak limfoplazmocytowy to nowotwór z małych limfocytów B, komórek limfoplazmatycznych i plazmocytoów, przebiegający z zajęciem szpiku kostnego oraz często węzłów chłonnych i śledziony, niespełniający kryteriów rozpoznania innego rozrostu limfoidalnego z małych komórek B, które również mogą się charakteryzować plazmocytoowym zróżnicowaniem komórkowym (definicja *World Health Organization* [3, 4]). Choroba ma z reguły powolny przebieg, jednak zdarzają się przypadki o przebiegu agresywnym [5].

Wskazania do rozpoczęcia leczenia obejmują obecność objawów klinicznych z grupy B, postępującą limfadenopatię i splenomegalię, niedokrwistość (< 10 g/dl), małopłytkowość (< 100 G/l), zespół nadlepkości, neuropatię, amyloidozę, niewydolność nerek lub krioglobulinemię [2, 6–8]. Stężenie białka monoklonalnego IgM nie zawsze koreluje z nasileniem objawów klinicznych.

Opis przypadku

Czterdziestopięcioletni mężczyzna z rozpoznaną w 2005 roku i leczoną MW zgłosił się w sierpniu 2008 roku do Kliniki Hematologii, Onkologii i Chorób Wewnętrznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego z powodu zmiany guzowatej szyi, która pojawiła się około 2 tygodni przed przyjęciem.

Makroglobulinemię Waldenströma rozpoznano na podstawie obrazu klinicznego, badania szpiku, obecności białka monoklonalnego IgM z towarzyszącym pogorszeniem parametrów morfologii krwi.

Chory wcześniej nie leczył się z powodu innych chorób przewlekłych. Początkowo zastosowano u niego 7 kursów chemioterapii według schematu chlorambucyl + prednizon (08.2005–03.2006 r.), po których uzyskano jedynie niewielki spadek stężenia białka monoklonalnego IgM, a następnie podano 6 kursów fludarabiny (04–10.2006 r.), bez istotnego efektu. W kolejnej linii leczenia, w okresie od stycznia do marca 2007 roku, chory otrzymał chemioterapię według schematu COP (cyklofosamid–winkrystyna–prednizon), po której stężenie białka monoklonalnego IgM zmniejszyło się o niecałe 50% w stosunku do wartości wyjściowych, czyli nie zostały spełnione kryteria częściowej remisji (PR, *partial remission*) choroby. W okresie od kwietnia do września 2007 roku chory był osłabiony, utrzymywały się nieprawidłowe wartości morfologii krwi obwodowej oraz obserwowano stopniowe zwiększanie się stężenia białka całkowitego i monoklonalnego w surowicy. W okresie od października 2007 roku do lutego 2008 roku chory ponownie otrzymał 4 kursy chemioterapii według schematu COP.

W maju 2008 roku chory zgłosił się do Kliniki Hematologii, Onkologii i Chorób Wewnętrznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego z powodu nawrotu objawów z grupy B oraz pojawienia się guza szyi o wymiarach 4 × 3 cm. W badaniu przedmiotowym z odchylen od stanu prawidłowego stwierdzono bladeść powłok skórnych, masę guzowatą szyi i powiększenie śledziony do 5 cm poniżej lewego łuku żebrowego. W badaniach dodatkowych stwierdzono: niedokrwistość ze stężeniem hemoglobiny (Hb) 9,6 g/dl, odczyn Biernackiego (OB) 130 mm/h, aktywność dehydrogenazy kwasu mlekowego 740 j./l (norma < 423 j./l), stężenie białka całkowitego 9,6 g/dl, w tym stężenie IgM 5,3 g/dl, stężenie β_2 -mikroglobuliny 3,5 mg/l. Nie obserwowano laboratoryjnych cech hemolizy ani niewydolności nerek. W tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*) szyi opisano nieprawidłową masę guzowatą o wymiarach

43 × 27 mm w prawej przestrzeni przygardłowej, przylegającą do mięśnia zwieracza górnego gardła i mięśnia żwacza; nie stwierdzono naciekania na wyrostek haczykowaty. W CT jamy brzusznej uwidoczono splenomegalię 180 × 130 mm oraz powiększone pojedyncze węzły chłonne okołoaortalne. Chory został skierowany na pobranie operacyjne masy patologicznej z okolicy podżuchwowej w Klinice Laryngologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w czerwcu 2008 roku. W badaniu histopatologicznym węzła chłonnego szyjnego po stronie prawej obraz morfologicznie odpowiadał LPL, a w badaniu immunohistochemicznym wykazano ekspresję: CD20(+), CD79a(+), CD5(-), IgM(+), Vs38c i CD38(-) w większości komórek, CD3(-), MIB(+) w 15% komórek. Badanie ekspresji antygeny CD23 uwidoczniło liczne komórki dendrytyczne małych ośrodków rozmnażania. Otrzymano też nietypową dla LPL słabo dodatnią reakcję z CD23 w części komórek chłonia. W badaniu cytologicznym szpiku obserwowano rulonizację erytrocytów, nacieki limfocytów (3,6%), komórek limfoplazmatycznych (8%) i plazmatycznych (1,6%). W badaniu immunofenotypowym komórek szpiku wykazano obecność limfocytów o fenotypie B CD19(słabo+), CD5(-), CD20(+), CD10(-), CD22(słabo+), CD23(+) z ekspresją łańcuchów lekkich lambda i domieszką komórek plazmatycznych, które stanowiły około 50% jądrowych komórek szpiku. W puli komórek limfoidalnych w szpiku chorego dominowała monoklonalna populacja komórek chłonia B o fenotypie jak wyżej. W badaniu histopatologicznym szpiku około połowy utkania szpiku zajmował nacieki z limfocytów B. Morfologicznie obraz odpowiadał LPL. Na podstawie przeprowadzonych badań potwierdzono u chorego rozpoznanie MW z pośredniej grupy ryzyka (stężenie Hb ≤ 11,5 g/dl, stężenie β_2 -mikroglobuliny > 3 mg/l) według IPS-SWM (*International Prognostic Scoring System for Waldenström's macroglobulinemia*). Mimo wysokiego stężenia białka monoklonalnego, u chorego nie występowały nieprawidłowe objawy w badaniu neurologicznym i okulistycznym. Pacjenta zakwalifikowano do chemioterapii według schematu: rytuksymab 375 mg/m² w 1. dniu, deksametazon 20 mg w dniach 1.–5., cyklofosfamid 200 mg/m² w dniach 1.–5. (schemat RDC). Chory otrzymał 6 cykli RDC co 21 dni do stycznia 2009 roku. Po zakończeniu chemioterapii RDC uzyskano całkowitą remisję (CR, *complete remission*) choroby stwierdzoną na podstawie badania szpiku kostnego (bez nacieku chłonia), braku białka monoklonalnego, prawidłowej morfologii krwi obwodowej oraz prawidłowych wyników badań biochemicznych. Całkowita remisja utrzymuje się do dziś.

Omówienie

Przedstawiono przypadek chorego leczonego w kolejnej linii według schematu RDC [9–11], u którego uzyskano CR trwającą do tej pory, czyli prawie 2 lata. Zwraca uwagę młody wiek pacjenta w momencie rozpoznania choroby. Mimo wysokich stężeń białka monoklonalnego u chorego nie występowały objawy zespołu nadlepkości i nie wymagał on zabiegów plazmaferezy [12], co potwierdza obserwacje, że wysokość stężenia IgM nie zawsze koreluje z nasileniem objawów klinicznych [2, 6].

Leczenie MW obejmuje stosowanie między innymi leków alkilujących [13–16], analogów puryn [17], przeciwciał monoklonalnych w monoterapii [18, 19] i w połączeniu z chemioterapią [19–21], a także autologiczne lub allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych [1, 9–11, 13]. Przed „erą” rytuksymabu w standardowej terapii MW stosowano takie leki, jak chlorambucyl [14, 22], melfalan [15, 22], analogi puryn (kladrybina, fludarabina), cyklofosfamid, alkaloidy *vinca* [22]. Najczęściej stosowany był chlorambucyl, który pozwalał na uzyskanie PR u większości chorych [14–16]. Dodanie rytuksymabu do tych schematów chemioterapii było dobrze tolerowane i wiązało się z niewielką toksycznością [23]. Wyniki ostatnich badań wykazały, że również inhibitory proteasomów w skojarzeniu z rytuksymabem charakteryzują się dużą skutecznością [24]. W obliczu wielu nowych, efektywnych schematów leczenia i niewielu badań porównujących je ze sobą panel ekspertów zarekomendował, że stosowanie zarówno leków alkilujących, analogów puryn, jak i rytuksymabu jest uzasadnione w leczeniu pierwszego rzutu MW [25–27]. Następnie wytyczne te uaktualniono i obecnie rekomenduje się skojarzenia rytuksymabu z analogami puryn i ewentualnie leki alkilujące oraz skojarzenie rytuksymabu z talidomidem [28].

Z uwagi na zwykle długoletni naturalny przebieg MW, wybór leczenia pierwszego rzutu może mieć kluczowe znaczenie dla uniknięcia ograniczeń potencjalnych możliwości terapii w przyszłości [12]. Na przykład niektórzy badacze stwierdzili, że użycie analogów puryn może się wiązać z trudnościami w mobilizacji krwiotwórczych komórek macierzystych i powinno się go unikać u chorych mogących w przyszłości skorzystać z tej opcji leczenia. Stosowanie analogów puryn może być też związane między innymi ze zwiększonym ryzykiem mielodysplazji szpiku.

U większości pacjentów z MW dochodzi do nawrotu choroby, z powodu którego wymagają oni dalszego leczenia. Wybór tego leczenia zależy od rodzaju terapii pierwszego rzutu, jakości i czasu

trwania odpowiedzi, tolerancji wcześniejszego leczenia, a także możliwości przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych. Wyboru schematu leczenia można także dokonać na podstawie wskaźnika IPSSWM [5, 7, 29–33], który uwzględnia takie niekorzystne prognostyczne parametry, jak wiek powyżej 65 lat, stężenie Hb poniżej lub równe 11,5 g/dl, liczba płytek krwi poniżej lub równa 100 G/l, stężenie β_2 -mikroglobuliny powyżej 3 mg/l, stężenie białka monoklonalnego ponad 7,0 g/dl. Niskie ryzyko jest definiowane jako obecność co najwyżej jednego niekorzystnego czynnika (z wyjątkiem wieku), pośrednie jako obecność dwóch czynników lub wiek powyżej 65 lat, a wysokie ryzyko określa obecność więcej niż dwóch niekorzystnych czynników. Prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia wynosi 87%, 68% oraz 36% odpowiednio w grupach niskiego, pośredniego i wysokiego ryzyka [7]. W opublikowanych wynikach badań większość chorych włączonych do analizy mającej na celu ustalenie czynników prognostycznych dla MW była początkowo poddana terapii lekami alkilującymi lub analogami puryn [5]. Wykazano, że IPSSWM może być także wykorzystywany w kwalifikacji do leczenia rytuksymabem [5, 34] oraz w identyfikacji chorych, którzy z dużym prawdopodobieństwem skorzystają z tej terapii. U pacjentów z wysokim wskaźnikiem IPSSWM zarówno terapia lekami alkilującymi, analogami puryn, jak i rytuksymabem może być suboptymalna [25], natomiast w przypadku omawianego chorego obciążonego pośrednim wskaźnikiem ryzyka było ono optymalne [4, 12, 13, 18].

Zarówno u chorych wcześniej nieleczonych, jak i leczonych z powodu MW [12] zastosowanie rytuksymabu umożliwia uzyskanie odpowiedzi na leczenie u 29–65% z nich [12, 35]. Efekty terapii rytuksymabem są obserwowane niekiedy dopiero kilka miesięcy po zakończeniu leczenia [23]. Opisano również występowanie po podaniu rytuksymabu paradoksalnego wzrostu stężenia białka monoklonalnego (*tumour flare syndrome*), który nie oznacza braku efektów leczenia i nie trwa dłużej niż 4 miesiące [12, 36]. U opisywanego chorego nie obserwowano tego zjawiska.

Wykazano, że za pomocą schematu RDC u chorych wcześniej nieleczonych z objawową MW udało się uzyskać obiektywną odpowiedź u 83%, w tym 7% CR, 67% PR i 9% odpowiedzi mniejszych niż PR [37]. Dwuletni czas wolny od progresji choroby wynosił 90%, a jedynie u 9% chorych obserwowano występowanie toksyczności hematologicznej. Pomimo braku danych z randomizowanych badań klinicznych, wykazujących przewagę schematu RDC nad innymi rodzajami terapii zawierającymi analogi puryn, antra-

cykliny czy inhibitory proteasomów, wyniki przeprowadzonych do tej pory nierandomizowanych badań wskazują na skuteczność RDC, niewielki profil toksyczności, a także niskie ryzyko związane z ograniczeniem możliwości zebrania krwiotwórczych komórek macierzystych [37]. Dlatego w opinii grupy badaczy z *Mayo Clinic* schemat RDC powinien być leceniem z wyboru u chorych z objawową MW [12].

Przedstawiony przypadek jest interesujący, ponieważ potwierdza, że zastosowanie schematu RDC także w kolejnej linii leczenia u chorego na MW obciążonego pośrednim wskaźnikiem IPSSWM jest bezpieczne, mało toksyczne i pozwala uzyskać CR również u młodych osób z nawrotem choroby [12].

Piśmiennictwo

1. Anagnostopoulos A., Hari P.N., Pérez W.S. i wsp. Autologous or allogeneic stem cell transplantation in patients with Waldenström's macroglobulinemia. *Median. Biol. Blood Marrow Transplant.* 2006; 12: 845–854.
2. Dimopoulos M.A., Kyle R.A., Anagnostopoulos A., Treon S.P. Diagnosis and management of Waldenström's macroglobulinemia. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 1564–1577.
3. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L i wsp. (red.). World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC Press, Lyon 2008.
4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Waldenström's Macroglobulinemia/Lymphoplasmacytic Lymphoma. Version 2.2011. National Comprehensive Cancer Network.
5. Dimopoulos M.A., Kastritis E., Delimpassi S., Zomas A., Kyrtsonis M.C., Zervas K. The International Prognostic Scoring System for Waldenström's macroglobulinemia is applicable in patients treated with rituximab-based regimens. *Haematologica* 2008; 93: 1420–1422.
6. Jurczyszyn A., Wolska-Smołek T., Skotnicki A.B. Makroglobulinemia Waldenströma — nowe wskaźniki diagnostyczne, czynniki rokownicze oraz kryteria rozpoczęcia terapii. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2004; 13: 327–336.
7. Morel P., Monconduit M., Jacomy D. i wsp. Prognostic factors in Waldenström macroglobulinemia: a report on 232 patients with the description of a new scoring system and its validation on 253 other patients. *Blood* 2000; 96: 852–858.
8. Kyle R.A., Treon S.P., Alexanian R. i wsp. Prognostic markers and criteria to initiate therapy in Waldenström's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia. *Semin. Oncol.* 2003; 30: 116–120.
9. Dreger P., Schmitz N. Autologous stem cell transplantation as part of first-line treatment of Waldenström's macroglobulinemia. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2007; 13: 623–624.
10. Anagnostopoulos A., Aleman A., Giralt S. Autologous and allogeneic stem cell transplantation in Waldenström's macroglobulinemia: review of the literature and future directions. *Semin. Oncol.* 2003; 30: 286–290.
11. Kyriakou C., Canals C., Cornelissen J.J. i wsp. Allogeneic stem-cell transplantation in patients with Waldenström macroglobulinemia: report from the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 4926–4934.

12. Ansell S.M., Kyle R.A., Reeder C.B. i wsp. Diagnosis and management of Waldenström macroglobulinemia: Mayo stratification of macroglobulinemia and risk-adapted therapy (mSMART) guidelines. *Mayo Clin. Proc.* 2010; 85: 824–833.
13. Treon S.P. How I treat Waldenström macroglobulinemia. *Blood* 2009; 114: 2375–2385.
14. Kyle R.A., Greipp P.R., Gertz M.A. i wsp. Waldenström's macroglobulinaemia: a prospective study comparing daily with intermittent oral chlorambucil. *Br. J. Haematol.* 2000; 108: 737–742.
15. Annibaldi O., Petrucci M.T., Martini V. i wsp. Treatment of 72 newly diagnosed Waldenström macroglobulinemia cases with oral melphalan, cyclophosphamide, and prednisone: results and cost analysis. *Cancer* 2005; 103: 582–587.
16. Petrucci M.T., Avvisati G., Tribalto M., Giovangrossi P., Mandelli F. Waldenström's macroglobulinaemia: results of a combined oral treatment in 34 newly diagnosed patients. *J. Intern. Med.* 1989; 226: 443–447.
17. Tam C.S., Wolf M.M., Westerman D., Januszewicz E.H., Prince H.M., Seymour J.F. Fludarabine combination therapy is highly effective in first-line and salvage treatment of patients with Waldenström's macroglobulinemia. *Clin. Lymphoma Myeloma* 2005; 6: 136–139.
18. Weide R., Heymanns J., Köppler H. Induction of complete haematological remission after monotherapy with anti-CD20 monoclonal antibody (RITUXIMAB) in a patient with alkylating agent resistant Waldenström's macroglobulinaemia. *Leuk. Lymphoma* 1999; 36: 203–206.
19. Treon S.P., Hunter Z., Barnagan A.R. CHOP plus rituximab therapy in Waldenström's macroglobulinemia. *Clin. Lymphoma* 2005; 5: 273–277.
20. Ioakimidis L., Patterson C.J., Hunter Z.R. i wsp. Comparative outcomes following CP-R, CVP-R, and CHOP-R in Waldenström's macroglobulinemia. *Clin. Lymphoma Myeloma* 2009; 9: 62–66.
21. Treon S.P., Branagan A.R., Ioakimidis L. i wsp. Long-term outcomes to fludarabine and rituximab in Waldenström macroglobulinemia. *Blood* 2009; 113: 3673–3678.
22. Garcia-Sanz R., Montoto S., Torrequibrada A. i wsp. Waldenström macroglobulinaemia: presenting features and outcome in a series with 217 cases. *Br. J. Haematol.* 2001; 115: 575–582.
23. Treon S.P., Emmanouilides C., Kimby E. i wsp. Extended rituximab therapy in Waldenström's macroglobulinemia. *Ann. Oncol.* 2005; 16: 132–138.
24. Treon S.P., Ioakimidis L., Soumerai J.D. i wsp. Primary therapy of Waldenström macroglobulinemia with bortezomib, dexamethasone, and rituximab: WMCTG clinical trial 05-180. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 3830–3835.
25. Treon S.P., Gertz M.A., Dimopoulos M. i wsp. Update on treatment recommendations from the Third International Workshop on Waldenström's macroglobulinemia. *Blood* 2006; 107: 3442–3446.
26. Gertz M.A., Anagnostopoulos A., Anderson K. i wsp. Treatment recommendations in Waldenström's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenström's macroglobulinemia. *Semin. Oncol.* 2003; 30: 121–126.
27. Treon S.P., Gertz M.A., Dimopoulos M. i wsp. Update on treatment recommendations from the Third International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia. *Blood* 2006; 107: 3442–3446.
28. Dimopoulos M.A., Gertz M.A., Kastritis E. i wsp. Update on treatment recommendations from the Fourth International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 120–126.
29. Gobbi P.G., Bettini R., Montecucco C. i wsp. Study of prognosis in Waldenström's macroglobulinemia: a proposal for a simple binary classification with clinical and investigational utility. *Blood* 1994; 83: 2939–2945.
30. Merlini G., Baldini L., Brogna C. i wsp. Prognostic factors in symptomatic Waldenström's macroglobulinemia. *Semin. Oncol.* 2003; 30: 211–215.
31. Ghobrial I.M., Fonseca R., Gertz M.A. i wsp. Prognostic model for disease specific and overall mortality in newly diagnosed symptomatic patients with Waldenström macroglobulinaemia. *Br. J. Haematol.* 2006; 133: 158–164.
32. Facon T., Brouillard M., Duhamel A. i wsp. Prognostic factors in Waldenström's macroglobulinemia: a report of 167 cases. *J. Clin. Oncol.* 1993; 11: 1553–1558.
33. Morel P., Duhamel A., Gobbi P. i wsp. International Prognostic Scoring System for Waldenström's Macroglobulinemia. XIth International Myeloma Workshop & IVth International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia 25–30 June 2007 Kos Island, Greece. *Haematologica* 2007; 92 (6 supl. 2): 1–229.
34. Dimopoulos M.A., Anagnostopoulos A., Zervas C. i wsp. Predictive factors for response to rituximab in Waldenström's macroglobulinemia. *Clin. Lymphoma* 2005; 5: 270–272.
35. Ise M., Sakai C., Kumagai K. Complete response achieved after rituximab plus CHOP therapy in a patient with rapidly progressing Waldenström's macroglobulinemia. *Rinsho Ketsueki* 2009; 50: 34–38.
36. Ghobrial I.M., Fonseca R., Greipp P.R. i wsp. Initial immunoglobulin M 'flare' after rituximab therapy in patients diagnosed with Waldenström macroglobulinemia: an Eastern Cooperative Oncology Group Study. *Cancer* 2004; 101: 2593–2598.
37. Dimopoulos M.A., Anagnostopoulos A., Kyrtonis M.C. i wsp. Primary treatment of Waldenström macroglobulinemia with dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 3344–3349.