

Tratamiento de la macroglobulinemia de Waldenström con R-CHOP. A propósito de un caso

Luis G Ramón-Rodríguez, Gelquin Mustelier-Celza, Onel Ávila-Cabrera, Leslie González-Pinedo, Adys Gutiérrez-Díaz, Carlos Hernández-Padrón

RESUMEN

La macroglobulinemia de Waldenström es un linfoma linfoplasmocítico que produce una inmunoglobulina monoclonal IgM. Es un padecimiento de poca frecuencia y comprende 2% de las hemopatías malignas. Se reporta el caso de un paciente masculino de 42 años, blanco, que acudió por astenia, fatiga y disnea de esfuerzo. Al examen físico se observaron palidez cutáneo-mucosa y adenopatías inguinales. El paciente padecía: anemia, leucopenia, hiperproteinemia, hipoalbuminemia y una banda monoclonal en la electroforesis de proteínas que correspondió con una inmunoglobulina monoclonal IgM lambda en la inmunofijación. En la médula ósea se observó infiltración por linfoplasmocitos atípicos y se estableció el diagnóstico de macroglobulinemia de Waldenström. Se inició tratamiento con R-CHOP 21 por seis ciclos y se obtuvo una respuesta parcial. Enseguida se comenzó tratamiento de mantenimiento con rituximab y al año se alcanzó la remisión completa. El tratamiento fue bien tolerado y demostró ser efectivo en este paciente. Se hacen algunas consideraciones acerca de la terapéutica actual de esta enfermedad.

Palabras clave: macroglobulinemia de Waldenström, rituximab, agentes alquilantes, fludarabina.

ABSTRACT

Waldenström's macroglobulinemia is a lymphoplasmacytic lymphoma which produces monoclonal immunoglobulin M (IgM). This disorder is rare and it accounts for 2% of all hematologic malignancies. Here we present a 42-year-old male who was referred to the clinic complaining of asthenia, fatigue and shortness of breath on exertion. Pallor and inguinal lymph nodes were detected on physical examination. The patient presented with anemia, leucopenia, hyperproteinemia, and hypoalbuminemia. Serum electrophoresis and immunofixation showed lambda clonal immunoglobulin M (IgM) paraproteinemia. Bone marrow biopsy revealed infiltration by atypical plasmacytic lymphocytes and the diagnosis of Waldenström's macroglobulinemia was made. Then 6 cycles of R-CHOP 21 were started and a partial response was achieved. A complete response was achieved after one year of maintenance therapy with rituximab. No significant toxicity was observed and the treatment was successful. Some comments about the current therapy of this disorder are made in this article.

Key words: Waldenström's macroglobulinemia, rituximab, alkylating agents, fludarabine.

La macroglobulinemia de Waldenström es una enfermedad de células B que resulta de la acumulación, predominantemente en la médula ósea, de células linfoplasmocitoides clonales que secretan una proteína IgM monoclonal¹. Según la clasificación Euro-

pea-Americana revisada para los linfomas y la clasificación de la Organización Mundial de la Salud, corresponde al linfoma linfoplasmocítico. La mayoría de los linfomas linfoplasmocíticos son macroglobulinemia de Waldenström, solamente menos del 5% de los casos son IgA, IgG o linfomas linfoplasmocíticos no secretores^{2,3}.

La edad media al diagnóstico es de aproximadamente 65 años. Al menos el 25% de los pacientes son asintomáticos al diagnóstico y el 50% de estos pueden no requerir tratamiento durante los primeros 3 años. Uno de cada 10 casos no lo requerirá por 10 años, de ahí la importancia de elegir cuidadosamente quien lo necesita⁴.

Las manifestaciones clínicas de la macroglobulinemia de Waldenström son muy variables. Los pacientes sintomáticos se presentan con manifestaciones secundarias a la infiltración tumoral tales como anemia, síntomas

Instituto de Hematología. La Habana, Cuba.

Correspondencia: Dr. Luis G Ramón Rodríguez. Correo electrónico: ihidir@hemato.sid.cu

Recibido: agosto 2012. Aceptado: septiembre 2012.

Este artículo debe citarse como: Ramón-Rodríguez LG, Mustelier-Celza G, Ávila-Cabrera O, González-Pinedo L, Gutiérrez-Díaz A, Hernández-Padrón C. Tratamiento de la macroglobulinemia de Waldenström con R-CHOP. A propósito de un caso. Rev Hematol Mex 2012;13(4):201-206.

www.nietoeditores.com.mx

generales, hepatomegalia (20%), esplenomegalia (15%) y adenopatías (15%). Una proporción importante de casos se presentan con síntomas y signos atribuibles a las características físico-químicas de la paraproteína IgM que pueden incluir el síndrome de hiperviscosidad (SHV), la crioglobulinemia y fenómenos autoinmunes como la neuropatía y la enfermedad por aglutininas frías. La amiloidosis por IgM es menos frecuente ⁵.

El tratamiento de la macroglobulinemia de Waldenström ha pasado por varias etapas desde el uso de agentes alquilantes hasta agentes más novedosos. Inicialmente puede estar encaminado al control del síndrome de hiperviscosidad donde la plasmaféresis junto al tratamiento onco-específico suelen ser efectivos. Históricamente, el uso de esteroides junto a la monoterapia con alquilantes ha dado buenos resultados. Otras variantes han sido efectivas como la poliquimioterapia de tipo CHOP, o las combinaciones con análogos de las purinas como la fludarabina, cladribina, así como el empleo de los anticuerpos monoclonales como el rituximab como monoterapia inicial o como mantenimiento, o en esquemas combinados. Otro anticuerpo monoclonal que ha demostrado su efectividad es el alemtuzumab. Actualmente se han sumado agentes inmunomoduladores como la talidomida y la lenalomida, o inhibidores de proteosomas como el bortezomib. Otro agente que se está ensayando con buenos resultados es el everolimus que es un inhibidor del mTOR (del inglés mammalian target of rapamycin) ⁶.

Se presenta a un paciente con macroglobulinemia de Waldenström diagnosticado y seguido en el Instituto de Hematología e Inmunología, que recibió tratamiento con 6 ciclos de poliquimioterapia de tipo R-CHOP 21 y alcanzó una respuesta parcial. Con posterioridad se continuó el rituximab durante el mantenimiento y al año se observó una respuesta completa.

PRESENTACION DEL CASO

Paciente de 42 años, masculino, blanco, que acudió en julio de 2010 por fatiga, astenia y disnea a los esfuerzos. En los antecedentes personales se recogió una historia de cifras bajas de hemoglobina por lo cual había sido transfundido recientemente con glóbulos rojos en su centro asistencial. Al examen físico se destacó una palidez cutáneo-mucosa marcada, sin hepatomegalia o esplenomegalia y pequeñas adenopatías de aproximadamente 1 cm en ambas regiones inguinales.

En el hemograma se evidenciaron una hemoglobina (Hb) de 8.1 g/dL y una leucopenia moderada con un conteo de leucocitos de $2.8 \times 10^9/L$ a predominio de neutrófilos. Las plaquetas estaban dentro de la normalidad y la eritrosedimentación se encontraba en 119 mm/h. En el estudio de la química sanguínea no hubo alteraciones de la función renal ni hepática, con cifras de calcio y fósforo normales, una hiperproteinemia con las proteínas totales (PT) en 99.7 g/L y una hipoalbuminemia con cifras de albúmina en 34 g/L. La LDH se encontraba en niveles normales (238.1 UI/LS). El coagulograma fue normal con una hiperfibrinogenemia (7.66 g/L). La proteína C reactiva y el factor reumatoide fueron positivos. En la electroforesis de proteínas del suero se apreció una hipergammaglobulinemia de aspecto monoclonal que correspondió a una IgM lambda en la inmunofijación. La cuantificación de IgM se encontraba en 48.5 g/L.

En la radiografía de tórax, el ecocardiograma y la ecografía abdominal fueron normales. La tomografía axial computada de tórax y abdomen fue normal. El estudio radiográfico del esqueleto no reveló lesiones óseas.

En el medulograma se observó un marcado aumento de mastocitos (Figura 1 y 2) y una infiltración por 50% de linfoplasmocitos y algunas células plasmáticas de aspecto tumoral (Figura 3). La biopsia de médula ósea confirmó una infiltración difusa por un síndrome linfoproliferativo de bajo grado. En el estudio del inmunofenotipo del aspirado medular se realizaron los siguientes marcadores: CD2:7%; CD5:21%; CD19:33%; CD20:42%; CD22:33%; CD25:2%; CD38:5%; CD138:46%; Kappa:3%; Lambda:35%.

Con todos estos elementos se llegó a la conclusión de que el paciente presentaba una macroglobulinemia de Waldenström y se decidió iniciar poliquimioterapia de tipo CHOP en combinación con rituximab. Se administraron seis ciclos de R-CHOP 21 que se iniciaron en septiembre de 2010 y finalizaron en febrero de 2011. El tratamiento fue bien tolerado por el paciente y sólo se presentaron fiebre, escozor laríngeo, rash cutáneo e inyección conjuntival durante la primera administración del rituximab, que cedieron con la medicación habitual y no se repitieron en administraciones subsecuentes. Luego del tercer ciclo el paciente fue admitido en el hospital por una neumopatía inflamatoria que cedió con el tratamiento con antibióticos.

Después de finalizado el tratamiento se realizó la evaluación de la respuesta. Las cifras de Hb ascendieron

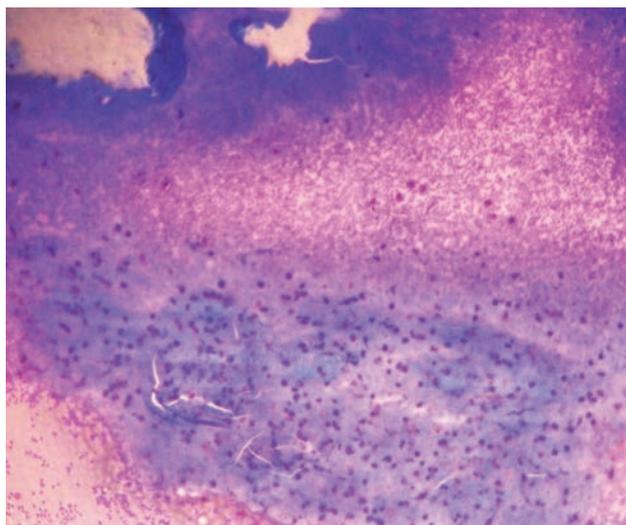


Figura 1. Mastocitos en el médula ósea del paciente con Macroglobulinemia de Waldenström. (Tinción de May-Grünwald/Giemsa. 10x)

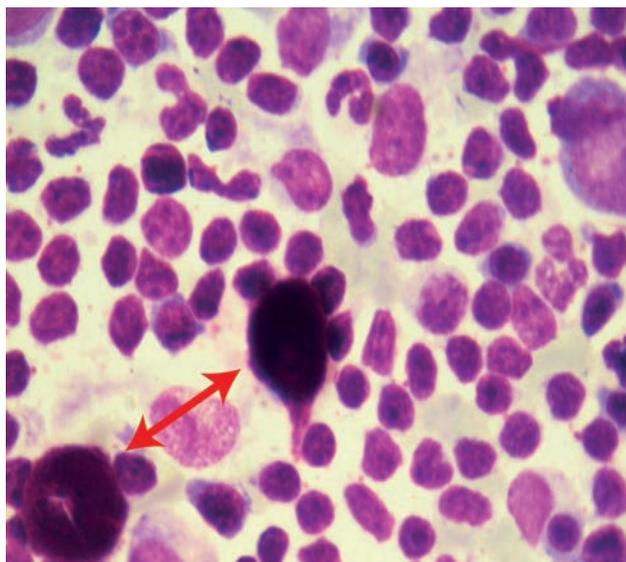


Figura 2. Mastocitos en el médula ósea del paciente con Macroglobulinemia de Waldenström. (Tinción de May-Grünwald/Giemsa. 100x)

a 14.1 g/dL, la cifra de leucocitos se normalizó, las PT descendieron a 89.5 g/L, la IgM descendió a 21.6 g/L y la albúmina alcanzó cifras normales. En la electroforesis de proteínas se apreció una pequeña banda monoclonal. En el medulograma la infiltración por linfoplasmocitos descendió a 20% y en la macroglobulinemia de Waldenström esta infiltración pasó a ser intersticial. Con estos elementos y la mejoría clínica del paciente se planteó una remisión

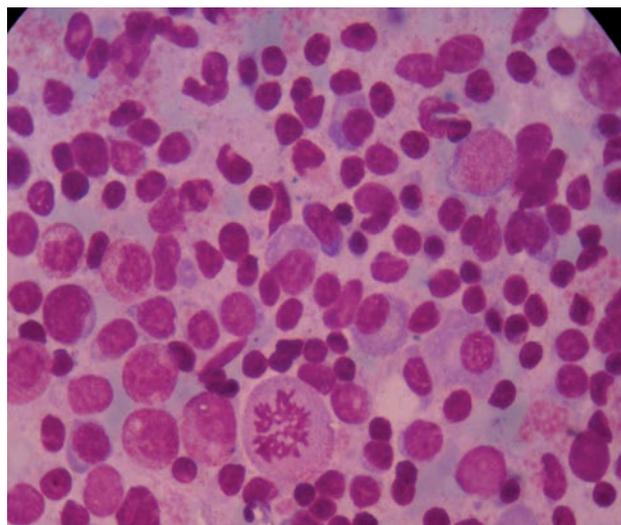


Figura 3. Infiltración de la médula ósea del paciente por linfoplasmocitos, linfocitos maduros y algunas células plasmáticas al diagnóstico. (Tinción de May-Grünwald/Giemsa. 100x)

parcial y se inició esquema de mantenimiento con rituximab a la misma dosis recibida de 375mg/m², pero con una frecuencia trimestral durante dos años.

Alcanzado el primer año del mantenimiento las cifras de Hb ascendieron a 16.3 g/dL, las PT descendieron a cifras normales de 79 g/L, la IgM se normalizó (14.8 g/L), no se evidenció la banda monoclonal en la electroforesis de proteínas y la inmunofijación fue negativa. En la medulograma (Figura 4) y en la biopsia de médula ósea no se observó infiltración por la enfermedad. Con estos elementos se planteó la remisión completa y se continuó con el rituximab hasta alcanzar los dos años de mantenimiento planificados.

DISCUSIÓN

La macroglobulinemia de Waldenström es una enfermedad linfoproliferativa rara, representa aproximadamente 2% de las hemopatías malignas con una incidencia anual de 0.3 por 100 000 habitantes. Es más frecuente en hombres blancos y es una enfermedad cuya incidencia aumenta con la edad. La supervivencia global se estima en 65 meses con una supervivencia global a los cinco años de 52%.⁷

El índice pronóstico internacional para la macroglobulinemia de Waldenström (IPSSMW por sus siglas en inglés) recoge los factores pronósticos adversos que influyen en la supervivencia global y comprenden los siguientes elementos: edad mayor de 65 años, Hb menor o

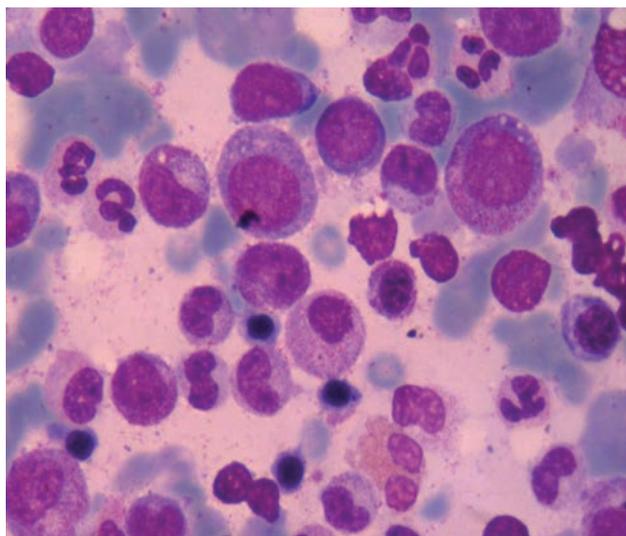


Figura 4. Recuperación de la hematopoyesis normal en el paciente después de la quimioterapia y al año de mantenimiento con rituximab. (Tinción de May-Grünwald/Giemsa. 100x)

igual a 11.5 g/dL, conteo de plaquetas igual o menor de $100 \times 10^9/L$, β_2 microglobulina mayor de 3 mg/L y una concentración del componente monoclonal mayor de 7.0 g/dL. Se definen tres grupos de riesgo con este sistema y a pesar de la inclusión de nuevas terapias que han influido en el curso de la enfermedad, su utilidad y aplicación se mantienen vigente, no solo para decidir que esquema de primera línea iniciar, sino para futuras terapias de rescate en caso de recaídas.⁴

Los pacientes con macroglobulinemia de Waldenström asintomáticos no deben recibir tratamiento. El inicio del mismo está indicado en los casos que presenten síntomas y signos debidos a la infiltración tumoral, a los efectos de la IgM circulante y a su depósito en los tejidos. Su inicio no debe estar condicionado a los niveles de la paraproteína ya que sus niveles no se correlacionan con las manifestaciones clínicas, sin embargo, cifras de IgM superiores a 50 g/L representan un alto riesgo de SHV para el paciente. Por lo general los siguientes elementos son indicativos para iniciar la terapia: síntomas B (fiebre, sudores nocturnos, pérdida de peso), grandes adenopatías (masa Bulky), organomegalia sintomática, síntomas y signos de hiperviscosidad, crioglobulinemia sintomática, neuropatía periférica, anemia por aglutininas frías, anemia hemolítica autoinmune, trombocitopenia inmune, Hb < 10g/dL, conteo de plaquetas menor de $100 \times 10^9/L$, amiloidosis y evidencias de transformación de la enfermedad.⁸

TRATAMIENTO

Plasmaféresis

El 80% de la IgM es intravascular por lo que la plasmaféresis es muy efectiva para reducir rápidamente la paraproteína y de esa manera controlar los síntomas y signos de hiperviscosidad. Por lo general 2 o 3 sesiones son suficientes, junto al tratamiento específico de la enfermedad. Como proceder único solo se justifica en aquellos pacientes resistentes al tratamiento sistémico.^{1,5,9}

Agentes alquilantes

El tratamiento estándar de primera línea se ha basado por largo tiempo en los agentes alquilantes como el clorambucil, el melfalán y la ciclofosfamida. El clorambucil como monoterapia ha sido el más utilizado en las grandes series y aproximadamente el 50% de los pacientes alcanzan una respuesta parcial, la respuesta completa es rara. No hay evidencias de que el uso adicional de esteroides mejore la sobrevida, sin embargo su empleo se justifica cuando existen citopenias autoinmunes. En la mayor parte de los estudios los alquilantes se han administrado por uno o dos años y han expuesto al paciente al riesgo de mielodisplasia o leucemia secundaria. Estos agentes deben ser evitados si el paciente es elegible para trasplante de progenitores hematopoyéticos.^{1,5,9}

Nucleósidos análogos de las purinas

La fludarabina se ha utilizado como primera línea con buenos resultados y respuestas que llegan al 79%. La cladribina también ha sido administrada a pacientes no tratados previamente con respuestas desde 64 hasta 90%. Ambos han sido efectivos en pacientes que han recibido agentes alquilantes previamente. Al igual que los agentes alquilantes, el uso de la fludarabina debe ser evitado si el paciente es candidato a un trasplante.⁹

Anticuerpos monoclonales

El rituximab es uno de los medicamentos más utilizados en la actualidad en la macroglobulinemia de Waldenström. La carencia de efectos tóxicos a largo plazo, de impacto en la movilización de progenitores hematopoyéticos periféricos y de efecto mieloablativo ha contribuido a su inclusión en el tratamiento de esta enfermedad. Sin embargo, el rituximab como agente único, por lo general no es una opción óptima cuando

se necesita tratar urgentemente al paciente para reducir la masa tumoral inicial y evitar las complicaciones derivadas de las altas concentraciones de la paraproteína. La respuesta no rebaza 55% y no es superior a los otros tratamientos empleados.⁶ El rituximab, como agente simple, puede conllevar al riesgo de un fenómeno conocido como “llamarada” en el cual se produce un incremento transitorio de las concentraciones de IgM que puede conducir al SHV y requerir plasmaféresis de urgencia. Este fenómeno es raro cuando se combina con otros medicamentos citotóxicos y no debe ser atribuido a fallo en la respuesta.¹⁰ El alemtuzumab fue utilizado en pacientes resistentes a otras terapias con resultados satisfactorios con una respuesta de 76%.¹¹

Tratamiento de mantenimiento con rituximab

El uso de terapia de mantenimiento con rituximab en la MW es controversial. Sin embargo, un estudio retrospectivo que comparó dos grupos de pacientes, demostró que en el grupo en que se utilizó el mantenimiento la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global mejoraron, aunque se observó un mayor número de infecciones.¹²

Típicamente el rituximab se emplea en el mantenimiento en los pacientes que responden a esquemas que lo contienen. Aunque no existen estudios prospectivos con asignación al azar que apoyen su utilidad en el mantenimiento, la lección aprendida en relación con los linfomas indolentes parece ser aplicable a los pacientes con MW que responden a los esquemas iniciales que lo incluyen. Se recomienda la dosis de 375 mg/m² cada tres meses durante dos años y se debe tener en cuenta que el fenómeno de “llamarada” puede producirse y el incremento transitorio de la IgM no debe confundirse con una progresión de la enfermedad.¹ En que paciente que se presenta, la reducción de la masa tumoral fue lograda con el R-CHOP hasta alcanzar la remisión parcial, sin embargo la remisión completa fue alcanzada al año de mantenimiento con el rituximab lo que apoya, en este caso en particular, las consideraciones mencionadas anteriormente sobre su efecto beneficioso luego de un control inicial de la enfermedad.

Tratamientos combinados

Algunas combinaciones utilizadas con anterioridad tienen como base los agentes alquilantes dentro de las que se destacan el uso de la ciclofosfamida, el melfalán y la pred-

nisona; la ciclofosfamida, la doxorubicina, la vincristina y la prednisona (CHOP); la vincristina, la carmustina, el melfalán, la ciclofosfamida y la prednisona; y la ciclofosfamida, la doxorubicina y la prednisona.¹¹

En la actualidad la mayoría de los pacientes con macroglobulinemia de Waldenström son tratados con quimioterapia combinada con rituximab. La ciclofosfamida, la doxorubicina, la vincristina y la prednisona junto al rituximab (R-CHOP) es un esquema que ha reportado rangos de respuesta de hasta 90%.¹³ La combinación de rituximab con ciclofosfamida oral y dexametasona (RCD) ha tenido respuestas de un 83% con una baja toxicidad. La combinación de estos tres agentes es en la actualidad el tratamiento estándar para los pacientes con MW sintomáticos recomendado por la Clínica Mayo. El rituximab se ha combinado también con la fludarabina con buenos resultados, aunque a largo plazo se ha reportado la mielodisplasia, sobre todo cuando se añade mitoxantrone, y no debe emplearse en pacientes candidatos a trasplante.⁶

Otras combinaciones comprenden la cladribina y el rituximab; la cladribina, la ciclofosfamida y el rituximab; la fludarabina, la ciclofosfamida y el rituximab; el pentostatin, la ciclofosfamida y el rituximab¹¹; y la azacitidina y el rituximab.¹⁴

Interferón alfa

Se ha evaluado en un número limitado de pacientes con macroglobulinemia de Waldenström. Se han reportado respuestas parciales en un tercio de los casos.⁸

Trasplante de progenitores hematopoyéticos

Los resultados observados con el uso de altas dosis de quimioterapia seguidos por el trasplante de progenitores hematopoyéticos han sido favorables, con baja tasa de mortalidad. Sin embargo, con los resultados obtenidos con otras modalidades de tratamiento, el trasplante debe ser considerado como una terapia experimental y se debe usar solamente en el contexto de ensayos clínicos o cuando otros tratamientos han fracasado.⁶

Esplenectomía

En un número escaso de pacientes con macroglobulinemia de Waldenström resistentes se ha descrito un descenso marcado de la paraproteína luego de la esplenectomía. Algunas de estas remisiones han durado años. La eliminación de esta fuente de células productoras de IgM y la eliminación del hiperesplenismo pueden expli-

car, en parte, la ventaja de la esplenectomía, aunque la esplenomegalia masiva es rara en la macroglobulinemia de Waldenström y el posible papel de este proceder requiere mayor investigación.⁸

Nuevos agentes terapéuticos

Se han introducido nuevos tratamientos con resultados alentadores dentro de los que destacan la combinación de la talidomida o la lenalidomida con el rituximab. Otros medicamentos novedosos en el tratamiento de la macroglobulinemia de Waldenström son: bortezomib, everolimus, perofosina y los inhibidores de las desacetilasas de las histonas. Los oligonucleótidos antisentido, como el oblimersen, también son efectivos.^{1,6,11} Hace poco se realizó un estudio comparativo entre el R-CHOP y la combinación de rituximab y bendamustina. Aunque la respuesta fue similar en ambos grupos de pacientes, fue más duradera en los casos tratados con bendamustina y rituximab.¹⁵

La evolución de los pacientes con macroglobulinemia de Waldenström mejoró de manera muy importante durante la pasada década debido a la introducción de nuevos agentes terapéuticos, mejor entendimiento e indicación más segura de agentes clásicos, como la fludarabina en combinación con anticuerpos monoclonales y agentes alquilantes. Con estos excelentes resultados se ha centralizado más la atención en la calidad de vida y en la reducción de la morbilidad. Los agentes recetados con anterioridad no deben descartarse del arsenal terapéutico sólo porque han surgido nuevos medicamentos.^{16, 17}

Según los criterios de respuesta al tratamiento en la macroglobulinemia de Waldenström,⁸ el caso reportado tuvo una remisión parcial luego de seis ciclos de R-CHOP 21. El esquema fue bien tolerado y sólo hubo reacciones adversas leves durante la primera administración del rituximab. La sepsis respiratoria intercurrente fue bien controlada y luego de un año de mantenimiento con rituximab se alcanzó la respuesta completa. Estos resultados demostraron la efectividad del R-CHOP y la utilidad del rituximab en el tratamiento de mantenimiento.

REFERENCIAS

1. Treon SP. How I treat Waldenström macroglobulinemia. *Blood* 2009;114:2375-2385.
2. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994;84:1361-1392.
3. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al. The World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: Report of the Clinical Advisory Committee meeting, Airlie House, Virginia, November, 1997. *J Clin Oncol* 1999;155: 257-265.
4. Morel P, Merlini G. Risk stratification in Waldenström macroglobulinemia. *Expert Rev Hematol* 2012;5:87-99.
5. Johnson SA, Birchall J, Luckie C, Oscier DG, Owen RG. Guidelines on the management of Waldenström Macroglobulinaemia. *Br J Haematol* 2006;132:683-697.
6. Gertz MA. Waldenström Macroglobulinemia: 2012 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2012;87:504-510.
7. Sekhar J, Sanfilippo K, Zhang Q, Trinkaus K, Vij R, Morgensztern D. Waldenström's macroglobulinemia: a Surveillance, Epidemiology, and End Results database review from 1988 to 2005. *Leuk Lymphoma* 2012;53:1625-1626.
8. Dimopoulos MA, Anagnostopoulos A. Waldenström's macroglobulinemia. *Best Prac Res Clin Haematol* 2005;18:747-765.
9. Dimopoulos MA, Merlini G, Leblond V, Anagnostopoulos A, Alexanian R. How we treat Waldenström's macroglobulinemia. *Haematologica* 2005;90:117-125.
10. Ghobrial IM, Fonseca R, Greipp PR. Eastern Cooperative Oncology Group. Initial immunoglobulin M 'flare' after rituximab therapy in patients diagnosed with Waldenström's macroglobulinemia: An Eastern Cooperative Oncology Group Study. *Cancer* 2004;101:2593-2598.
11. Vijay A, Gertz MA. Current Treatment Options for Waldenström Macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma* 2008;8:219-229.
12. Treon SP, Hanzis C, Manning RJ, et al. Maintenance rituximab is associated with improved clinical outcome in rituximab naive patients with Waldenström Macroglobulinaemia who respond to a rituximab-containing regimen. *Br J Haematol* 2011;154:357-362.
13. Buske C, Hoster E, Dreyling M, et al. German Low-Grade Lymphoma Study Group. The addition of rituximab to front-line therapy with CHOP (R-CHOP) results in a higher response rate and longer time to treatment failure in patients with lymphoplasmacytic lymphoma: Results of a randomized trial of the German Low-Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *Leukemia* 2009;23:153-161.
14. Weiss L, Melchardt T, Neureiter D, Kemmerling R, Moshir S, Pleyer L, et al. Complete Remission of Waldenström's Macroglobulinemia With Azacitidine and Rituximab. *J Clin Oncol* 2011;29:696-98.
15. Rummel MJ, Niederle N, von Grunhagen U. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line-treatment in patients with indolent lymphomas and Waldenström's macroglobulinemia [abstract]. The Sixth International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia, Oct 6-10, 2010, Venice, Italy.
16. Gertz MA. Waldenström's macroglobulinemia: is newer really better? *Leuk Lymphoma* 2010;51:2152-2153.
17. Ruiz-Argüelles GJ, Ramírez-Cisneros FJ, Flores-Martínez J, Cernuda-Graham MC. Waldenström's macroglobulinemia is infrequent in Mexican mestizos: Experience of a Hematological diseases referral center. *Rev Invest Clín Méx* 2000;52:497-499.