

Puntos clave

- La macroglobulinemia de Waldenström (WM, por sus siglas en inglés) es un subtipo de linfoma no Hodgkin de bajo grado de malignidad (de progresión lenta) que afecta los linfocitos (glóbulos blancos) pequeños. La WM es poco común, con una tasa de incidencia de aproximadamente 6 casos por millón de personas por año en los Estados Unidos.
- La WM comienza con uno o más cambios adquiridos (mutaciones) del ADN de un solo linfocito B. El cáncer causa la superproducción de una proteína monoclonal llamada “inmunoglobulina M” (IgM), lo que puede resultar en un espesamiento de la sangre conocido como “hiperviscosidad”. Esta proteína monoclonal IgM puede conducir a muchos síntomas, incluyendo fatiga, pérdida de peso sin explicación, agrandamiento de ganglios linfáticos o bazo, debilidad y sangrado sin explicación.
- La causa exacta de la WM se desconoce, aunque se cree que la genética puede contribuir al desarrollo de la enfermedad. El cáncer se presenta más comúnmente en personas mayores de 60 años de edad, más frecuentemente en hombres que en mujeres, y más en personas caucásicas que en las personas afroamericanas.
- Algunos pacientes con WM no tienen síntomas en el momento del diagnóstico y tal vez no requieran tratamiento hasta años después. En estos casos, los pacientes se observan atentamente en busca de síntomas con un enfoque de tratamiento conocido como “observar y esperar”. El tratamiento activo se inicia solamente cuando aparecen los síntomas.
- No hay una cura para la WM, pero la enfermedad es tratable. Se han mostrado resultados prometedores con regímenes de terapia que incluyen una combinación de fármacos biológicos (un tratamiento que estimula el sistema inmunitario para luchar contra el cáncer) y quimioterapia. En ensayos clínicos actuales se están investigando la seguridad y la eficacia de nuevas terapias para los pacientes con WM, incluido el uso de nuevos fármacos y combinaciones de fármacos.

Introducción

“Linfoma” es el nombre de muchos tipos diferentes de cáncer que surgen en los linfocitos (glóbulos blancos). Existen tres tipos de linfocitos: linfocitos B (células B), linfocitos T (células T) y células citolíticas naturales. Los linfocitos B forman anticuerpos para combatir las infecciones; los linfocitos T tienen muchas funciones, incluso ayudar a los linfocitos B a producir anticuerpos para combatir las infecciones; y las células citolíticas naturales atacan a las células del cáncer y a los virus. Los linfocitos pasan por varias etapas de desarrollo. La etapa final del desarrollo del linfocito B es una célula plasmática madura, productora de inmunoglobulina. El linfoma puede surgir en cualquiera de estos tipos de linfocitos. En general, los linfomas de las células B son más comunes que los linfomas de las células T.

El linfoma se divide en dos categorías principales: linfoma de Hodgkin (HL, por sus siglas en inglés) y linfoma no Hodgkin (NHL, por sus siglas en inglés). La macroglobulinemia de Waldenström (WM) es un tipo de cáncer poco común de las células B que la Organización Mundial de la Salud ha clasificado como un subtipo de NHL. La WM también se conoce como “enfermedad linfoproliferativa de las células B” y representa aproximadamente del 1 al 2 por ciento de los tipos de cáncer hematológico (de la sangre).

Esta hoja de información ofrece información específica sobre el diagnóstico, el tratamiento y los resultados esperados de la WM, así como información sobre nuevos tratamientos en estudio en ensayos clínicos y recursos de apoyo. Para obtener más información sobre la WM, consulte el librito gratuito titulado *Linfoma no Hodgkin*, de La Sociedad de Lucha contra la Leucemia y el Linfoma (LLS, por sus siglas en inglés).

Acerca de la macroglobulinemia de Waldenström

La macroglobulinemia de Waldenström (WM), que también se llama “linfoma linfoplasmácico” es un cáncer de la sangre muy poco común y de bajo grado de malignidad (de progresión lenta). Es tratable con los tratamientos disponibles, pero no es curable. Se producen grandes cantidades de una proteína monoclonal anormal llamada “inmunoglobulina M” (IgM o “macroglubulina”). Las inmunoglobulinas, llamadas a veces “gammaglobulinas”, son proteínas que ayudan al cuerpo a combatir las infecciones. Las principales clases de inmunoglobulinas (Ig) son IgG, IgA, IgM, IgD e IgE. Un nivel bajo de Ig puede causar infecciones reiteradas en algunos pacientes.

La WM probablemente comienza con uno o más cambios (mutaciones) en el ADN de un linfocito B (célula B), que luego se multiplica en forma descontrolada. Estas mutaciones tienen lugar durante la etapa de maduración de la célula, de modo que continúa reproduciendo más células malignas (cancerosas). El resultado es la sobreproducción del anticuerpo IgM por parte de las células B malignas.

Las células anormales de WM proliferan principalmente en la médula ósea. Como resultado, los glóbulos rojos sanos (que transportan el oxígeno), los glóbulos blancos (que combaten las infecciones), y las plaquetas (que ayudan a coagular la sangre), son desplazados y la producción de sangre normal se ve trastornada. Los niveles bajos de glóbulos rojos pueden provocar la anemia, haciendo que las personas se sientan cansadas y débiles; un conteo bajo de glóbulos blancos hace que le resulte difícil al cuerpo combatir las infecciones; y un conteo bajo de plaquetas puede provocar un aumento de sangrado y moretones.

Al momento del diagnóstico, la WM afecta más comúnmente a la sangre y la médula ósea; sin embargo, la WM puede comenzar prácticamente en cualquier momento y propagarse prácticamente a cualquier parte del cuerpo, afectando los ganglios linfáticos, el hígado o el bazo así como el estómago, los intestinos o los pulmones. La WM rara vez afecta la piel o la glándula tiroides.

Linfoma linfoplasmacítico

El linfoma linfoplasmacítico (LPL, por sus siglas en inglés) y la WM son tipos de linfoma estrechamente relacionados, de progresión lenta, que se originan en un precursor de linfocito B.

En el LPL, los ganglios linfáticos generalmente se ven más afectados que en la WM. Ambos trastornos exhiben células linfoplasmáticas malignas. El LPL generalmente se diagnostica mediante una biopsia de ganglio linfático y a menudo no tiene un nivel medible de la proteína monoclonal IgM en el suero; si está presente la proteína, se encuentra en bajas cantidades. La WM se diagnostica mediante un examen de la médula ósea y casi siempre está presente una proteína IgM, generalmente en niveles más altos.

Causas y factores de riesgo

La WM es poco común, con una tasa de incidencia de aproximadamente 6 casos por millón de personas por año en los Estados Unidos. De 1,000 a 1,500 personas aproximadamente se diagnostican con WM cada año en los Estados Unidos.

La WM es el resultado de la acumulación, principalmente en la médula ósea, de linfocitos clonales, células linfoplasmáticas y células plasmáticas que secretan una proteína IgM monoclonal; menos del 5 por ciento de los demás casos de LPL son del tipo secretor de IgA, secretor de IgG o LPL no secretor. La WM representa aproximadamente del 1 al 2 por ciento de todos los casos de cáncer hematológico (de la sangre).

Ciertos factores de riesgo pueden tener un papel en el desarrollo de la WM. Factor de riesgo implica cualquier factor

que aumente las probabilidades de una persona de tener cáncer. Actualmente, no existe una forma conocida de prevenir este cáncer, ni tampoco se conocen las causas exactas. En la WM, los siguientes factores pueden aumentar el riesgo de una persona de tener este cáncer, aunque la mayoría de las personas con estos factores de riesgo nunca presentarán la enfermedad:

- Edad: el riesgo de WM aumenta con la edad; la edad promedio en el momento del diagnóstico es de 63 años.
- Sexo: los hombres tienen más probabilidades que las mujeres de presentar el cáncer.
- Raza: la incidencia de WM es más alta entre los caucásicos y es muy poco común en otros grupos de la población.
- Gammapatía monoclonal de significado incierto (MGUS, por sus siglas en inglés): la MGUS es una anomalía de las células productoras de anticuerpos que está relacionada con la WM y otro tipo de cáncer de las células B de la sangre llamado mieloma; en la mayoría de los casos, la MGUS no causa problemas médicos, pero hasta un 25 por ciento de las personas con MGUS, especialmente aquellos con una proteína IgM monoclonal, presentarán la WM, otro tipo de NHL o el mieloma.
- Herencia: los factores genéticos parecen tener un papel en la aparición de la WM, y los estudios muestran una indicación de múltiples ocurrencias de WM u otro tipo de linfoma en familias, en aproximadamente el 20 por ciento de los casos examinados.
- Factores ambientales: se desconoce el papel del medioambiente en la aparición de WM.

Factores de riesgo adicionales que se están estudiando:

- Los científicos han logrado avances recientemente en la comprensión de cómo determinados cambios en el ADN pueden provocar que linfocitos normales se conviertan en células de linfoma. Los científicos también están logrando una mayor comprensión del modo en que los cambios en el ADN de algunas células de linfoma hacen que las células produzcan niveles altos de IgM, un motivo clave para muchos de los síntomas de WM.
- En la WM, el defecto cromosómico más común es una delección de parte del cromosoma 6 (“delección” es el término usado cuando todo o parte del cromosoma está ausente). Uno de los genes asociados con el cromosoma 6, conocido como *BLIMP 1*, es un gen supresor de tumores (gen que suprime la formación del cáncer). Una pérdida parcial o completa de este gen podría dar como resultado una predisposición para presentar la WM.
- Los investigadores médicos han determinado que algunos pacientes con WM presentan cambios o defectos importantes en otras células de la médula ósea que también pueden causar una proliferación excesiva de las células del cáncer. Ciertas células en la médula ósea llamadas “células dendríticas” liberan una proteína que cambia la función normal de la célula. La proteína, llamada “interleucina-6”

(IL-6), ayuda a que se multipliquen células plasmáticas normales y linfocitos plasmacitoides. La producción excesiva de IL-6 parece ser un factor importante en el desarrollo de la WM.

- Una presentación en la reunión anual de la Sociedad Estadounidense de Hematología en 2011 describió hallazgos de investigación que sugieren que la mutación en el gen *MYD88* se relaciona con la mayoría de los casos de WM, y puede ser un objetivo de las terapias nuevas para la enfermedad.

Síntomas y complicaciones

Por lo menos el 25 por ciento de las personas con WM son asintomáticas (no tienen síntomas) y el cáncer se diagnostica debido a resultados anormales de las pruebas de sangre que se han ordenado, generalmente durante un examen físico de rutina.

Algunos pacientes son sintomáticos (tienen signos y síntomas). Los signos y síntomas pueden ser similares a los de las personas con otros tipos de NHL. Los síntomas de WM se asocian mayormente con los efectos de

- Las células de WM en la médula ósea
- IgM monoclonal en la sangre.

Los síntomas más comunes en las primeras etapas de la WM son fatiga y debilidad debido a la anemia.

Otros síntomas comunes incluyen

- Fiebre
- Sudoración nocturna
- Disminución de peso
- Aumento del tamaño de los ganglios linfáticos
- Aumento del tamaño del bazo e hígado
- Neuropatía periférica (adormecimiento o sensación dolorosa de “hormigueo” en los pies, las piernas y las manos).

Una reducción lenta y progresiva de la función renal puede ocurrir a causa de la WM. Sin embargo, la insuficiencia renal aguda es poco común.

Las siguientes son algunas de las características distintivas de la WM que se encuentran en algunos pero no en todos los pacientes.

Síndrome de hiperviscosidad es una gran acumulación de proteínas IgM en la sangre. Estas proteínas hacen que la sangre se vuelva más espesa y se impida el flujo sanguíneo. Cuando la sangre se vuelve demasiado espesa, tiene problemas para circular a través de los vasos sanguíneos más pequeños. Esto provoca una mala circulación en el cerebro, lo que puede llevar a problemas similares a un derrame cerebral, incluido hablar arrastrando las palabras y debilidad en un lado del cuerpo. También puede dificultar el funcionamiento del corazón y así causar insuficiencia cardíaca congestiva. El síndrome de hiperviscosidad ocurre en alrededor del 10 al 30 por ciento de los pacientes con WM. Los pacientes con niveles de IgM en el suero mayores de 50

gramos por litro (g/L) se consideran en mayor riesgo de tener el síndrome de hiperviscosidad. Un caso no tratado y de larga duración del síndrome de hiperviscosidad puede causar complicaciones que amenacen la vida. Los síntomas del síndrome de hiperviscosidad generalmente no se presentan a menos que la viscosidad del suero del paciente esté especialmente elevada. Por lo tanto, los pacientes necesitan ser examinados periódicamente para detectar indicios de la progresión del síndrome de hiperviscosidad.

Los problemas asociados con el síndrome de hiperviscosidad incluyen

- Anomalías de coagulación y sangrado que pueden ser resultado de la interacción de la IgM con los factores de coagulación de la sangre
- Sangrado que puede producirse cuando la IgM monoclonal recubre las plaquetas, interfiriendo con su función.

Algunos de los síntomas más comunes asociados con el síndrome de hiperviscosidad son

- Sangrados anormales, especialmente de la nariz, las encías y la membrana del tracto gastrointestinal
- Fatiga
- Dolor de cabeza
- Infecciones
- Vértigo
- Discapacidad visual (visión borrosa)
- Cambios en el estado mental (que van desde deterioro del pensamiento hasta demencia)
- Dificultad para respirar.

El síndrome de hiperviscosidad sintomática se considera una emergencia médica y requiere tratamiento con plasmaféresis, el cual reduce de forma rápida la concentración de proteínas de IgM en la sangre. También es posible que se necesite un tratamiento adecuado para la WM a fin de reducir la cantidad de células que producen estas proteínas anormales. Si el síndrome no se trata, las proteínas se volverán a acumular en niveles altos y los síntomas reaparecerán.

Síndrome de aglutininas frías. Alrededor del 10 por ciento de los pacientes con WM presentan un tipo de anemia hemolítica adquirida llamada “síndrome de aglutininas frías”.

Una característica de esta enfermedad es que la IgM monoclonal destruye los glóbulos rojos cuando un paciente está en un ambiente a baja temperatura.

Crioglobulinemia. Hasta un 20 por ciento de los pacientes con WM pueden presentar un trastorno llamado “crioglobulinemia”, aunque menos del 5 por ciento de los pacientes tienen los síntomas. Como resultado de este problema médico, la IgM monoclonal en la sangre se vuelve espesa y semejante a un gel cuando se expone a temperaturas frías, lo que provoca problemas circulatorios en áreas expuestas directamente al frío, como la yema de los dedos, las orejas y la nariz; dolor articular; problemas renales; lesiones en la piel; y púrpura (decoloración púrpura o marrón rojiza de la piel).

El *síndrome de Raynaud* (también llamado “fenómeno de Raynaud”) está asociado con el síndrome de aglutininas frías y la crioglobulinemia. Este síndrome se caracteriza por signos de mala circulación de los glóbulos rojos por los vasos sanguíneos próximos a la nariz, las orejas, los dedos de las manos y de los pies en respuesta a temperaturas frías. Las características del síndrome de Raynaud incluyen sensación de frío, adormecimiento, cosquilleo, decoloración de las áreas afectadas y dolor en las manos y los pies con temperaturas frías.

Se puede usar una terapia de apoyo para ayudar a manejar la WM.

La *plasmaféresis* se usa cuando los niveles de IgM llegan a ser muy altos y la sangre se vuelve muy espesa. La plasmaféresis reduce la viscosidad (espesor) de la sangre usando una máquina que separa el plasma (la parte líquida de la sangre) que contiene la proteína anormal de las células sanguíneas. Las células se le devuelven a la persona que recibe el tratamiento, mientras que el plasma que contiene los anticuerpos se descarta y reemplaza con otros fluidos. Durante el procedimiento, un medicamento para prevenir la coagulación de la sangre (un anticoagulante) se administra por la vena. El tratamiento con plasmaféresis sola puede indicarse si el único síntoma del paciente es la hiperviscosidad. Los problemas de función renal generalmente pueden revertirse y se pueden aliviar los síntomas de hiperviscosidad mediante la eliminación de la proteína anormal a través de la plasmaféresis. En algunos casos, la plasmaféresis se utiliza cuando la WM de un paciente no se puede controlar con quimioterapia, terapia biológica u otros tratamientos.

Las *transfusiones de glóbulos rojos* para tratar la anemia pueden beneficiar a los pacientes con WM. Sin embargo, los pacientes también pueden tener un flujo reducido de la sangre capilar después de las transfusiones debido a la hiperviscosidad. Por lo tanto, los pacientes no deberían recibir una transfusión a menos que se haya implementado primero el tratamiento para la hiperviscosidad para reducir los niveles de IgM en el suero.

Esplenectomía, la extirpación quirúrgica del bazo, puede ser necesaria en pacientes con WM, pero es poco común. Sin embargo, este procedimiento está indicado en algunos pacientes con WM que presentan un agrandamiento doloroso del bazo y para quienes la farmacoterapia no ha sido útil. Además, la esplenectomía también puede beneficiar a personas con bazos agrandados que presentan disminuciones graves de la cantidad de células sanguíneas.

Complicaciones de la enfermedad

Transformación. Alrededor del 10 al 15 por ciento de los pacientes con WM tienen una enfermedad que se transforma en linfoma no Hodgkin agresivo. Esta complicación generalmente está asociada con un marcado agrandamiento de los ganglios linfáticos y/o el bazo, un aumento en el nivel de la deshidrogenasa láctica en el suero (LDH, por sus siglas en inglés) y disminución de peso, fiebre y sudores nocturnos. Las anomalías citogenéticas se encuentran frecuentemente en

los tejidos afectados en el momento de la transformación, por ejemplo en los ganglios linfáticos y/o la médula ósea.

Otras complicaciones poco comunes. Otras complicaciones poco comunes pueden incluir lesiones en la piel (incluidas ronchas, úlceras y protuberancias del color de la piel llamadas “pápulas”), complicaciones renales, afectación de los huesos, así como el desarrollo de masas de células de WM fuera de la médula ósea. Grandes cantidades de una proteína monoclonal anormal insoluble (amiloide) pueden acumularse en los tejidos y los órganos, causando daño. Si se acumulan amiloides en el músculo cardíaco (un trastorno llamado “amiloidosis primaria”), esto puede debilitar al corazón. Además, la investigación médica muestra un riesgo potencial de cáncer secundario en pacientes con WM.

Diagnóstico

Un diagnóstico de WM tal vez se sospeche si los resultados de las pruebas de sangre muestran bajos conteos sanguíneos o niveles de proteína inusualmente altos. Para determinar la presencia y la cantidad de proteínas monoclonales IgM, se realizará una prueba adicional llamada “electroforesis de proteína en el suero” (SPEP, por sus siglas en inglés). La SPEP se utiliza para identificar la presencia de proteínas anormales, a fin de identificar la ausencia de proteínas normales y para determinar los aumentos y disminuciones de los diferentes grupos de proteína en el suero. Estas pruebas suelen realizarse para detectar e identificar la producción excesiva de proteínas específicas (inmunoglobulinas). Esta prueba mide los cinco tipos de inmunoglobulinas (IgG, IgA, IgM, IgE o IgD). Una producción excesiva de una inmunoglobulina monoclonal puede mostrarse en los resultados de laboratorio como un pico en una gráfica. Por lo general, los niveles de proteína IgM superiores a 3 gramos por decilitro (g/dL) son una indicación de la WM.

Otros hallazgos típicos de las pruebas de sangre pueden incluir

- Glóbulos rojos
 - La mayoría de los pacientes tienen anemia (niveles bajos de glóbulos rojos) en el momento del diagnóstico.
 - Los niveles de hemoglobina y hematocrito (mediciones de la concentración de glóbulos rojos en la sangre) a menudo son bajos, aunque las cantidades absolutas pueden ser normales o casi normales, debido a que existe un aumento del plasma (la porción líquida de la sangre).
- Glóbulos blancos. Es posible que haya una reducción de la cantidad total de glóbulos blancos (leucopenia) en el momento del diagnóstico. Sin embargo, la cantidad de linfocitos (un tipo de glóbulo blanco) está generalmente aumentada.
- Beta₂-microglobulina. Muchos pacientes presentan un nivel elevado de beta₂-microglobulina (B₂M) en el suero, en el momento del diagnóstico. La B₂M es una proteína que se encuentra en la superficie de muchas células, incluidos los linfocitos, y es un marcador de carga tumoral. Su nivel también aumenta en los pacientes con función renal anormal.

- Inmunoglobulinas. Es posible que haya una disminución de la cantidad de inmunoglobulinas no afectadas (IgG, IgA, IgD e IgE).

Debido a que los síntomas de la WM también pueden ser causados por problemas no relacionados con el cáncer, tales como infecciones, o por otros tipos de cáncer, un diagnóstico de WM sólo se puede confirmar realizando una aspiración de médula ósea y una biopsia de médula ósea, en la que se extrae una pequeña cantidad de hueso y médula ósea y un patólogo (un médico que se especializa en la evaluación de células, tejidos y órganos para diagnosticar enfermedades) la examina al microscopio para determinar si hay células de linfoma presentes. Una biopsia de médula ósea se puede realizar en el consultorio del médico o en el hospital, y el paciente generalmente regresa pronto a su casa después del procedimiento. Rara vez se puede utilizar una biopsia de ganglio linfático, en la que se extirpa tejido de un ganglio linfático para diagnosticar la WM, aunque este método es más útil para otros tipos de linfoma.

Otras pruebas de laboratorio utilizadas en el diagnóstico de la WM incluyen

- Inmunofenotipificación. Este es un método utilizado para identificar un tipo específico de célula en una muestra de sangre o de células de la médula ósea, a fin de determinar si los linfocitos anormales son células B o células T. Los linfocitos asociados con la WM son las células B y también son caracterizados por los marcadores celulares (antígenos en la superficie de la célula) CD19, CD20, CD22, CD79 y FMC7. Las expresiones de CD5, CD10 y CD23 se pueden encontrar entre el 10 y el 20 por ciento de los casos de la WM.
- Citometría de flujo. En esta prueba, se miden las propiedades de la célula utilizando una tinción fotosensible y un rayo láser u otro tipo de luz. Con frecuencia la prueba se utiliza para observar los marcadores en la superficie de las células o dentro de los linfocitos. La citometría de flujo se ha vuelto cada vez más importante para ayudar a los médicos a determinar el tipo exacto de linfoma en un paciente.
- Un análisis de orina recolectada durante un período de 24 horas para detectar niveles elevados de proteína en la orina.

Pruebas de diagnóstico por imágenes

Las pruebas de diagnóstico por imágenes pueden incluir una tomografía computarizada (“CT” o “CAT scan” en inglés), la cual puede usarse para evaluar el tórax, el abdomen y la pelvis a fin de detectar inflamación de los ganglios linfáticos y agrandamiento del hígado y/o bazo. Un estudio del esqueleto (radiografías del esqueleto) puede ayudar a distinguir entre la WM y un cáncer de las células plasmáticas similar llamado “mieloma”. En contraste al mieloma, en la WM no se observan lesiones osteolíticas. La resonancia magnética (“MRI” en inglés) y/o la tomografía por emisión de positrones (“PET” en inglés) pueden ser útiles para determinar dónde se encuentra el linfoma en el cuerpo.

Para obtener más información, consulte el librito gratuito de LLS titulado *Información sobre las pruebas de laboratorio y de imágenes*.

Planificación del tratamiento

La situación médica de cada paciente es diferente y debe ser evaluada individualmente por un oncólogo que se especialice en el tratamiento de NHL. Es importante para usted y para los miembros de su equipo de profesionales médicos hablar sobre todas las opciones de tratamiento, incluyendo tratamientos que se están estudiando en ensayos clínicos.

Los planes de tratamiento para la WM se desarrollan para cada paciente individual basándose en varios factores, que incluyen

- Las características y la extensión de los síntomas
- La necesidad de un control más rápido de la enfermedad
- La edad del paciente y si cumple las condiciones para recibir un trasplante de células madre (generalmente un trasplante de células madre se reserva para los pacientes menores de 70 años de edad)
- El estado de salud y la calidad de vida general del paciente
- La necesidad potencial de un trasplante de células madre en el futuro.

Para obtener más información sobre cómo seleccionar a un médico o a un centro de tratamiento, consulte la hoja informativa gratuita de LLS titulada *Selección de un especialista en cáncer de la sangre o de un centro de tratamiento*.

Tratamiento

Hay varias opciones de tratamiento disponibles para prevenir o controlar los síntomas de la WM y mejorar la calidad de vida de los pacientes. No todos los pacientes recién diagnosticados con WM necesitarán tratamiento inmediato. El 25 por ciento de los pacientes con WM son asintomáticos (no tienen síntomas) en el momento del diagnóstico, y el 50 por ciento de esos pacientes no requerirá terapia dentro de 3 años del diagnóstico.

Los pacientes asintomáticos se observan desde el punto de vista médico en un enfoque conocido como “esperar en observación” u “observar y esperar”. El tratamiento activo para estos pacientes comienza únicamente cuando se desarrollan síntomas. En el pasado, los aumentos en los niveles de IgM se utilizaban como punto de referencia para comenzar el tratamiento. Sin embargo, se determinó que el nivel de IgM por sí solo no refleja con precisión la carga tumoral ni el pronóstico en la WM. A la fecha, no existe evidencia que sugiera que el tratamiento de pacientes con WM asintomático proporcione mayores beneficios de sobrevivencia que el tratamiento que comienza una vez que aparecen los síntomas.

Para identificar a los pacientes sintomáticos que necesitan recibir tratamiento de inmediato, el Segundo Foro Internacional sobre la Macroglobulinemia de Waldenström determinó que es apropiado comenzar el tratamiento cuando los pacientes tienen los siguientes síntomas:

- Fiebre recurrente
- Sudoración nocturna
- Fatiga debido a la anemia con un valor de hemoglobina de 10 gramos por decilitro (g/dL) o menor; o un conteo de plaquetas menor de 100 gramos por litro (g/L) debido a la infiltración de la médula ósea; o fatiga debido a una disminución de peso
- Neuropatía periférica grave debido a la proteína de IgM
- Problemas de la función renal debido a la proteína IgM anormal
- Amiloidosis sistémica con daño a los órganos relacionado con la proteína IgM.

Estas complicaciones también pueden ser indicaciones para comenzar el tratamiento:

- Síndrome de hiperviscosidad
- Crioglobulinemia sintomática
- Enfermedad sintomática de aglutininas frías
- Adenopatía sintomática (agrandamiento de los ganglios linfáticos) y/o hepatosplenomegalia (agrandamiento simultáneo del hígado y el bazo).

Hay varias terapias que son eficaces para la WM, pero hay pocos estudios en los que se han comparado diferentes tratamientos para determinar si uno es mejor que otro. Actualmente, no hay ningún tratamiento estándar que se usa solo ni en combinación para todos los pacientes. Se recomienda a los pacientes que hablen con sus médicos sobre el tratamiento más adecuado para su situación.

El tratamiento para los pacientes con WM que no han recibido tratamiento previo incluye fármacos alquilantes y otros fármacos de quimioterapia, análogos de los nucleósidos de purina, anticuerpos monoclonales, corticosteroides, fármacos inmunomoduladores e inhibidores de proteasoma. Estos fármacos se pueden usar solos como fármacos únicos o combinados con otros fármacos o tratamientos.

Los tratamientos específicos incluyen

Farmacoterapia

- **Fármacos alquilantes:** esta clase de fármacos de quimioterapia incluye clorambucil (Leukeran®), ciclofosfamida (Cytosan®), melfalán (Alkeran®) y bendamustina (Treanda®). Treanda está aprobada por la FDA para tratar la leucemia linfocítica crónica (CLL, por sus siglas en inglés) y el linfoma no Hodgkin (NHL, por sus siglas en inglés) de bajo grado de malignidad que haya evolucionado durante o dentro de un plazo de 6 meses, de tratamiento con rituximab (Rituxan®) o un régimen que contiene rituximab. Estos fármacos dañan directamente el ADN de las células. Las personas que son candidatas para el trasplante de células madre no deberían tratarse con fármacos alquilantes, con la excepción de la ciclofosfamida, porque es probable que estos fármacos disminuyan la producción de glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas que funcionan correctamente.

- **Análogos de los nucleósidos de purina:** esta categoría de fármacos incluye la pentostatina (Nipent®), fludarabina (Fludara®) y cladribina (Leustatin®). Se ha determinado que la pentostatina es eficaz para pacientes que son candidatos para recibir altas dosis de quimioterapia con un autotrasplante de células madre. La fludarabina está aprobada por la FDA para tratar la CLL en pacientes que no han respondido a por lo menos un régimen estándar que contiene un fármaco alquilante, o cuya enfermedad ha progresado durante el tratamiento con dicho régimen. Los pacientes que son candidatos para un trasplante de células madre no deberían ser tratados con fludarabina ni cladribina hasta que no se pueda recolectar una cantidad adecuada de células madre. Además, un informe ha indicado que las combinaciones de fármacos con base de análogos de nucleósidos tal vez se asocien con un mayor riesgo de transformación de la enfermedad o mielodisplasia (una enfermedad en la que la médula ósea no produce células sanguíneas eficazmente).
- **Terapia biológica (anticuerpos monoclonales):** terapias biológicas que son un tipo de terapia dirigida a proteínas específicas. Rituximab (Rituxan®) se dirige a una proteína llamada “CD20” que se encuentra en la superficie de las células B, incluidas las células de WM; está aprobada por la FDA para usarse sola o con otros fármacos para el tratamiento de ciertos tipos de NHL. El Rituxan también se considera una opción eficaz para tratar a pacientes con neuropatías relacionadas con la IgM. Alemtuzumab (Campath®) se dirige a una proteína diferente, llamada “CD52”, en la membrana de las células de linfoma. Campath está aprobado por la FDA para tratar la CLL, pero también se encontró que ayuda a algunos pacientes con WM y se está estudiando actualmente en ensayos clínicos (vea la sección *Tratamientos en fase de investigación médica* en la página 8).
- **Corticosteroides:** esteroides tales como la dexametasona y la prednisona, así como otros glucocorticoides pueden ser útiles en el tratamiento de la WM, especialmente en pacientes con una cantidad gravemente baja de células sanguíneas que no son candidatas para tratamientos con fármacos que afectan la producción de células sanguíneas normales. Los corticosteroides también ayudan a disminuir las náuseas y los vómitos que se producen algunos otros fármacos de quimioterapia.
- **Fármacos inmunomoduladores:** la talidomida (Thalomid®) es un fármaco aprobado en el tratamiento del mieloma y ha demostrado ser eficaz en algunos pacientes con WM, aunque aún se está investigando en ensayos clínicos. Los mejores resultados con talidomida en pacientes con WM han tenido lugar cuando se utilizó en combinación con otros fármacos, como por ejemplo Rituxan o dexametasona.
- **Inhibidores de la proteasoma:** esta clase de fármaco bloquea la acción de las proteasomas (complejos celulares que descomponen proteínas). El bortezomib (Velcade®) está aprobado por la FDA para tratar a pacientes con mieloma y pacientes con linfoma de células del manto que han recibido al menos un tratamiento anterior. Velcade induce la apoptosis (muerte celular) de las células linfoplasmáticas de la WM primaria.

Terapias de combinación

Basándose en los resultados favorables reportados en estudios recientes, cada vez se prefiere más el uso de la terapia de combinación (tratamiento con dos o más fármacos) para el tratamiento de pacientes que no han sido tratados previamente o para aquellos con una recaída de WM.

Algunos ejemplos de terapias de combinación usadas actualmente en el tratamiento de pacientes con WM incluyen

- BDR: bortezomib (Velcade), dexametasona y rituximab (Rituxan)
- RCD: ciclofosfamida (Cytosan), dexametasona y rituximab (Rituxan)
- R-CHOP: ciclofosfamida (Cytosan), doxorubicina (Adriamycin®), vincristina (Oncovin®), prednisona y rituximab (Rituxan)
- CPR: ciclofosfamida (Cytosan), prednisona y rituximab (Rituxan)
- VR: bortezomib (Velcade) y rituximab (Rituxan)
- FR: fludarabina (Fludara) y rituximab (Rituxan)
- TR: talidomida (Thalomid) y rituximab (Rituxan).

Existen ensayos clínicos actuales para determinar los resultados a largo plazo y los efectos secundarios adversos de las estrategias de terapias de combinación en el tratamiento de la WM.

Se han asociado ciertos efectos tardíos o a largo plazo con el uso de fármacos alquilantes y análogos de los nucleósidos de purina, como la transformación a una forma más agresiva del WM y el desarrollo de un síndrome mielodisplásico o leucemia mieloide aguda. Los pacientes deberían hablar con sus médicos acerca de los beneficios y riesgos de cualquier tratamiento. Consulte la hoja de información gratuita de LLS titulada *Efectos a largo plazo y tardíos del tratamiento en adultos* para obtener más información sobre los posibles efectos a largo plazo de estos y otros tratamientos con fármacos.

Radioterapia

La radioterapia se usa con poca frecuencia para tratar a pacientes con WM debido a los efectos tóxicos de este tratamiento en pacientes de mayor edad. Puede usarse en casos poco comunes de lesiones óseas.

Trasplante de células madre

El trasplante de células madre se está estudiando en ensayos clínicos para el tratamiento de la WM. Esta terapia se usa rara vez para pacientes recién diagnosticados a menos que presenten varias características de alto riesgo, pero el tratamiento con dosis altas de quimioterapia junto con un trasplante de células madre es una opción para algunos pacientes que sufren una recaída de la enfermedad o con una enfermedad resistente al tratamiento, especialmente para pacientes más jóvenes que han sufrido varias recaídas y que tienen una enfermedad primaria resistente al tratamiento. Existen dos tipos principales de trasplante de células madre: autotrasplante y alotrasplante.

El autotrasplante de células madre es el tipo que se usa con más frecuencia para pacientes con WM. Este procedimiento usa las células madre del paciente mismo para restaurar la producción de células sanguíneas después de una quimioterapia. Basándose en los datos obtenidos de varios ensayos clínicos, los autotrasplantes de células madre muestran altas tasas de respuesta incluso en pacientes que tienen resistencia al tratamiento con varios regímenes de quimioterapia estándar. El alotrasplante de células madre (infusión de las células de un donante en el paciente) presenta más riesgos y efectos secundarios que el autotrasplante de células madre y generalmente se reserva para pacientes más jóvenes con una enfermedad avanzada que no han respondido, o ya no responden, a otras opciones de tratamiento.

Un enfoque más nuevo para el alotrasplante de células madre, llamado “trasplante de intensidad reducida” o “trasplante no mieloablativo”, utiliza dosis menores de quimioterapia o radioterapia. Este tipo de trasplante puede ser una opción para pacientes mayores y más enfermos que no responden a otros tratamientos.

Hable con su médico para saber si el trasplante de células madre es una opción de tratamiento para usted. Para obtener más información sobre el trasplante de células madre, consulte el librito gratuito de LLS titulado *Trasplante de células madre sanguíneas y de la médula ósea*.

Efectos secundarios del tratamiento para pacientes con WM

Los efectos secundarios del tratamiento dependerán de varios factores, incluido el tipo y la dosis del tratamiento, la edad del paciente y los problemas médicos coexistentes. La terapia puede inducir fatiga, náuseas, fiebre, escalofríos, mareos, falta de aliento, confusión, caída temporal de cabello y otros efectos. El manejo de los efectos secundarios es importante. Si tiene preocupaciones sobre sus efectos secundarios, hable con su médico para obtener ayuda. La mayoría de los efectos secundarios son temporales y se resuelven una vez completado el tratamiento. Para obtener información sobre fármacos específicos, consulte el librito gratuito de LLS titulado *Farmacoterapia y manejo de los efectos secundarios*.

Tratamiento para pacientes con WM en recaída o resistente al tratamiento

Debido a que la WM no es curable y la enfermedad avanza lentamente, casi todos los pacientes sufrirán una recaída (regreso del cáncer) y/o presentarán una enfermedad resistente al tratamiento (el cáncer resiste el tratamiento) después de la terapia inicial, requiriendo tratamiento adicional. Se han probado muchas combinaciones de tratamientos para la WM en recaída y/o resistente al tratamiento, pero no se han realizado ensayos clínicos comparativos para identificar el enfoque de tratamiento más eficaz.

La selección de tratamiento para un paciente con WM en recaída y/o resistente al tratamiento depende de varios factores, incluidos

- El tratamiento inicial utilizado
- La calidad y la duración de la respuesta al tratamiento inicial
- La tolerancia del tratamiento inicial
- La posibilidad de un trasplante de células madre.

Las recomendaciones del Cuarto Foro Internacional sobre la Macroglobulinemia de Waldenström en cuanto al tratamiento de recaídas y/o resistencias al tratamiento incluyen la reutilización de terapias anteriores, si el paciente logró una respuesta de al menos 12 meses de duración. Para pacientes con WM que lograron una breve remisión o presentaron una resistencia al tratamiento inicial, la recomendación es usar diferentes clases de fármacos, ya sea solos o en combinación.

Algunas terapias para usarse solas o en combinación incluyen

- Fludarabina (Fludara®)
- Bortezomib (Velcade®)
- Alemtuzumab (Campath®)
- Bendamustina (Treanda®), ya sea sola o en combinación con rituximab (Rituxan®)
- Talidomida (Thalomid®).

Tratamientos en fase de investigación médica

LLS invierte fondos para la investigación médica sobre la WM y otros tipos de cáncer de la sangre. LLS financia estudios relacionados con la producción de nuevas líneas celulares, permitiendo que investigadores prueben la eficacia de nuevos fármacos y nuevos tratamientos mientras todavía están en el laboratorio.

Los ensayos clínicos son estudios de investigación médica cuidadosamente controlados y realizados según rigurosas pautas para ayudar a los investigadores a determinar los efectos beneficiosos y los posibles efectos secundarios adversos de los nuevos tratamientos. También se llevan a cabo estudios para evaluar indicaciones nuevas de terapias que ya han sido aprobadas para otros tipos de cáncer y otras enfermedades.

La participación de pacientes en ensayos clínicos es importante para el desarrollo de nuevos y más efectivos tratamientos para la WM, y puede contribuir a que los pacientes tengan más opciones de tratamiento. Se anima a los pacientes interesados en participar en ensayos clínicos a que hablen con sus médicos para saber si un ensayo clínico es una opción de tratamiento adecuada para ellos. Para obtener más información sobre los ensayos clínicos, consulte la publicación gratuita de LLS titulada *Los ensayos clínicos para el cáncer de la sangre*, o visite www.LLS.org/clinicaltrials (en inglés).

Algunas clases de terapias y fármacos nuevos en fase de investigación médica incluyen

- Anticuerpos monoclonales. Alemtuzumab (Campath®) se dirige al CD52 en la superficie de las células de WM, pero el CD52 también está presente en las células T normales y, por lo tanto, puede hacer que los pacientes queden más sensibles a ciertos tipos de infecciones. Campath se ha mostrado prometedor para los pacientes con WM que ya no responden a otras opciones de tratamiento, y se está investigando en combinación con la quimioterapia seguida por un alotrasplante de células madre. Ofatumumab (Arzerra®, también llamado “HuMax-CD20”) se dirige a la molécula CD20 en la membrana celular de las células B, y se está investigando como un tratamiento para usarse solo o en combinación con Velcade® para pacientes en recaída. Arzerra está aprobado para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica resistente al tratamiento.
- Inhibidor de la proteasoma. Bortezomib (Velcade) está aprobado para el tratamiento del mieloma. Se está estudiando en ensayos clínicos para pacientes con WM no tratada anteriormente o en recaída. Carfilzomib (PR-171) se está estudiando para el tratamiento de otras formas de NHL y de mieloma en recaída y/o resistente al tratamiento.
- Regulador inmunomodulador. La talidomida (Thalomid®) está aprobada para el tratamiento del mieloma y los síndromes mielodisplásicos. Se está estudiando para el tratamiento de la WM con uso solo o en combinación con otros fármacos, como el rituximab (Rituxan®). La talidomida puede ser una opción beneficiosa para los pacientes con WM en recaída o resistente al tratamiento, para los pacientes que no son candidatos para una terapia de alquilantes o análogos de los nucleósidos, o para los pacientes con un conteo muy bajo de células sanguíneas.
- Fármaco alquilante. La bendamustina (Treanda®) ataca el ADN de las células cancerosas y trastorna el ciclo de división celular. Treanda se está estudiando tanto para uso solo como en combinación con otras terapias, tales como Rituxan, tanto en pacientes recién diagnosticados con WM como en aquellos con WM en recaída.
- Inhibidor de mTOR. Everolimus (Afinitor®, Zortress®; conocido también como “RAD001”) funciona evitando que las células proliferen y se dividan. Se está estudiando para determinar su seguridad y eficacia tanto en pacientes recién diagnosticados como en pacientes que han sufrido una recaída de WM y/o que presentan una enfermedad resistente al tratamiento.
- Vacuna. BiovaxID® es una vacuna individualizada para el cáncer cuyo objetivo es extender la supervivencia sin enfermedad. Este tratamiento involucra al sistema inmunitario para combatir las células B malignas de linfoma, y se usa después de un tratamiento con regímenes estándar tales como la quimioterapia y los anticuerpos monoclonales anti-CD20. Se está estudiando para el tratamiento de la WM.

Terapias de combinación

- Una terapia de combinación con dexametasona, Rituxan y ciclofosfamida (Cytoxan®) ha mostrado resultados prometedores en estudios clínicos como un tratamiento bien tolerado en pacientes sintomáticos. Los estudios han indicado que además de lograr un control de la enfermedad, esta combinación no produce una disminución grave del conteo de células sanguíneas, que es un efecto secundario común de los análogos de los nucleósidos como la fludarabina (Fludara®) y la cladribina (Leustatin®).

Resultados del tratamiento

El pronóstico para los pacientes con WM depende de varios factores, entre ellos la edad del paciente, la velocidad de la progresión de la enfermedad y la respuesta al tratamiento. Algunos pacientes pueden tener una enfermedad estable o de progresión lenta, y pueden vivir por muchos años con una buena calidad de vida si reciben atención médica para controlar la WM. Otros pacientes pueden tener una forma de WM de progresión rápida.

El Sistema Internacional de Puntaje Pronóstico para la Macroglobulinemia de Waldenström (IPSSWM, por sus siglas en inglés) se acepta internacionalmente como un modelo predictivo de los resultados a largo plazo en los pacientes recién diagnosticados.

Según el IPSSWM, los factores que se usan para estimar la supervivencia incluyen

- Edad mayor de 65 años
- Nivel de hemoglobina menor a 11.5 gramos por decilitro (g/dL)
- Conteo de plaquetas menor de 100 x 10⁹ por litro (L)
- Beta₂-microglobulina mayor de 3 miligramos por litro (mg/L)
- Concentración de proteína monoclonal en el suero mayor de 70 g/L (7 g/dL)
- Nivel elevado de deshidrogenasa láctica en suero (LDH, por sus siglas en inglés). Un valor típico es de 104 a 333 unidades internacionales por litro (UI/L)

De acuerdo a la mayoría de los estudios, los niveles de IgM tienen muy poco valor para predecir los resultados del paciente.

Excepto por la edad, cada uno de estos factores vale un solo punto. Los puntos se suman para obtener un puntaje. El puntaje se usa para agrupar a los pacientes con WM en uno de tres grupos de riesgo.

- Bajo: pacientes menores de 65 años que no tienen más que un punto
- Intermedio: pacientes que tienen al menos 65 años de edad y/o tienen dos puntos
- Alto: pacientes que tienen al menos tres puntos.

Los grupos de riesgo del IPSSWM se utilizan para ayudar a estimar la “mediana de la supervivencia”. La mediana de la supervivencia se define como el tiempo después del cual el 50 por ciento de las personas con una condición específica aún viven y el otro 50 por ciento han muerto. Tenga en cuenta que las estadísticas de supervivencia más recientes para la WM¹ tal vez subestimen la supervivencia, porque estos datos no incorporan los resultados de las opciones de tratamiento actuales. También es importante saber que los datos de resultados pueden mostrar cómo los grupos de personas con WM respondieron al tratamiento, pero no pueden determinar cómo una sola persona específica responderá al mismo. Por estos motivos, se recomienda que los pacientes hablen con sus médicos sobre la supervivencia.

¹La mediana de la supervivencia estimada para la WM es de 5 años (riesgo más alto) a 12 años (riesgo más bajo) después de comenzado el tratamiento.

Agradecimiento

LLS expresa su gratitud a

Guido J. Tricot, MD, PhD

Director del Programa de Mieloma
The University of Utah, División de Hematología,
Salt Lake City, UT

por su revisión de la versión en inglés de *Información sobre la macroglobulinemia de Waldenström* y sus importantes contribuciones al material presentado en esta publicación.

LLS también reconoce con mucho agradecimiento al Consejo Administrativo y al personal de la **Fundación Internacional de Macroglobulinemia de Waldenström** por sus importantes aportes al material presentado en esta publicación.

Estamos aquí para ayudar

LLS es la organización voluntaria de salud más grande del mundo, dedicada a financiar la investigación médica, la educación y los servicios al paciente sobre el cáncer de la sangre. LLS tiene oficinas en las comunidades de todo el país y en Canadá. Para localizar la oficina en su comunidad, ingrese su código postal donde dice “Find Your Chapter” en www.LLS.org o póngase en contacto con

La Sociedad de Lucha contra la Leucemia y el Linfoma (The Leukemia & Lymphoma Society)

1311 Mamaroneck Ave.
White Plains, NY 10605

Especialistas en información al (800) 955-4572

Correo electrónico: infocenter@LLS.org

Las personas que llaman pueden hablar directamente con un especialista en información de lunes a viernes, de 9 a.m. a 6 p.m., hora del Este. También es posible comunicarse con un especialista en información de 10 a.m. a 5 p.m., hora del Este, haciendo clic en “Live Chat” en www.LLS.org, o enviando un correo

electrónico. Los especialistas en información pueden responder a preguntas generales sobre los diagnósticos y las opciones de tratamiento, ofrecer orientación y apoyo, y ayudar con búsquedas de ensayos clínicos sobre la leucemia, el linfoma, el mieloma, los síndromes mielodisplásicos y las neoplasias mieloproliferativas. LLS ofrece información sobre cómo encontrar un ensayo clínico en www.LLS.org/clinicaltrials (en inglés), incluyendo un enlace para tener acceso a “TrialCheck”, un servicio de búsqueda de ensayos clínicos por Internet.

LLS también ofrece hojas de información y libritos gratuitos, que se pueden pedir llamando al (800) 955-4572 o por Internet en www.LLS.org/espanol/materiales.

Otros recursos

Fundación Internacional de Macroglobulinemia de Waldenström (International Waldenström's Macroglobulinemia Foundation, o IWMF)

(941) 927-4963

www.iwmf.com (en inglés)

Ofrece apoyo, información, recursos y una red comunitaria de personas con macroglobulinemia de Waldenström.

Instituto Nacional del Cáncer (The National Cancer Institute, o NCI)

(800) 422-6237

www.cancer.gov/espanol

El Instituto Nacional del Cáncer, que forma parte de los Institutos Nacionales de la Salud, es un centro nacional para recursos de información y educación sobre todas las formas de cáncer, incluida la macroglobulinemia de Waldenström (WM). El NCI también ofrece un servicio de búsqueda de ensayos clínicos, el Registro de Ensayos Clínicos para el Cáncer del PDQ®, en www.cancer.gov/clinicaltrials (en inglés), donde los pacientes con WM pueden buscar ensayos clínicos.

Referencias

American Cancer Society. Waldenström Macroglobulinemia. www.cancer.org/Cancer/WaldenströmMacroglobulinemia/DetailedGuide/index. Consultado el 1 de diciembre de 2011.

American Cancer Society. What are the key statistics about Waldenström macroglobulinemia? Disponible en www.cancer.org/Cancer/WaldenströmMacroglobulinemia/DetailedGuide/waldenström-macroglobulinemia-key-statistics-w-m. Consultado el 1 de diciembre de 2011.

American Society of Clinical Oncology. Waldenström's Macroglobulinemia. www.cancer.net/patient/cancer+types/Waldenström's+Macroglobulinemia. Consultado el 1 de diciembre de 2011.

Ansell SM, Kyle RA, Reeder CB, et al. Diagnosis and management of Waldenström macroglobulinemia: Mayo stratification of macroglobulinemia and risk-adapted therapy (mSMART) guidelines. *Mayo Clinic Proceedings* 2010;85(9):824-833.

Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Waldron W, Altekruse SF, Kosary CL, Ruhl J, Tatalovich Z, Cho H, Mariotto A, Eisner MP, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA, Edwards BK (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2008, National Cancer Institute. Bethesda, MD, www.seer.cancer.gov/csr/1975_2008/, basado en la presentación de datos del SEER en noviembre de 2010, publicados en el sitio web del SEER en 2011.

Hunter, Z, et al. Whole-genome sequencing results from 30 patients with Waldenström's Macroglobulinemia. ASH 2011. Abstract 434.

Mullen EC, Wang M. Recognizing hyperviscosity syndrome in patients with Waldenström macroglobulinemia. *Clinical Journal of Oncology Nursing*. 2007;11(1):87-95.

National Cancer Institute Waldenström Macroglobulinemia: Questions & Answers. www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Sites-Types/WM. Consultado el 1 de diciembre de 2011.

Treon SP. How I treat Waldenström macroglobulinemia. *Blood*. 2009;114(12):2375-2385. Epub 2009 17 de jul. Review.

Treon SP, et al. Whole genome sequencing reveals a widely expressed mutation (*MYD88 L265P*) with oncogenic activity in Waldenström's Macroglobulinemia. ASH 2011. Abstract 300.

Treon SP, Hanzis C, Tripsas C, et al. Bendamustine therapy in patients with relapsed or refractory Waldenström's macroglobulinemia. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*. 2011;11(1):133-135.

Treon SP, Merlini G. Chapter 111. Macroglobulinemia. Lichtman MA, Kipps TJ, Seligsohn U, Kaushansky K, Prchal JT, eds.: *Williams Hematology*. 8th ed. Disponible en Access Medicine. Consultado el 1 de diciembre de 2011.

Yang G, et al. Disruption of MYD88 pathway signaling leads to loss of constitutive *IRAK1*, *NF-κB* and *JAK/STAT* signaling and induces apoptosis of cells expressing the *MYD88 L265P* mutation in Waldenström's Macroglobulinemia. ASH 2011. Abstract 597.

Esta publicación tiene como objetivo ofrecer información precisa y fidedigna relacionada con el tema en cuestión. Es distribuida por La Sociedad de Lucha contra la Leucemia y el Linfoma (LLS, por sus siglas en inglés) como un servicio público, entendiéndose que LLS no se dedica a prestar servicios médicos ni otros servicios profesionales.