

# Macroglobulinemia di Waldenström

---

Informazioni essenziali:  
una guida per il medico



International Waldenström's  
Macroglobulinemia Foundation

*In collaborazione con:*





International Waldenström's  
Macroglobulinemia Foundation

# Macroglobulinemia di Waldenström

---

## Informazioni essenziali: una guida per il medico

### Shayna Sarosiek, MD

Bing Center for Waldenström Macroglobulinemia  
Divisione neoplasie ematologiche, Dana-Farber Cancer Institute  
Professore assistente, Harvard Medical School

### Jorge J. Castillo, MD

Direttore Clinico, Bing Center for Waldenström Macroglobulinemia  
Divisione neoplasie ematologiche, Dana-Farber Cancer Institute  
Professore associato, Harvard Medical School

Questa pubblicazione è stata realizzata con il supporto di:



**Esclusione di responsabilità medica:** le informazioni qui contenute sono fornite esclusivamente a fini informativi e non sono da intendersi come sostitutive di un consulto medico professionale. I pazienti devono utilizzare le informazioni qui fornite in combinazione con il consulto e la supervisione di un medico specializzato esperto nel trattamento della WM. Invitiamo caldamente i pazienti a non utilizzare le informazioni contenute nel presente documento senza prima aver consultato uno specialista.

## Che cos'è la macroglobulinemia di Waldenström (WM)?

La macroglobulinemia di Waldenström (WM) è un linfoma indolente caratterizzato dalla presenza di cellule linfoplasmocitiche che secernono una paraproteina monoclonale IgM.<sup>1</sup> Le cellule linfoplasmocitiche clonali della WM possono essere presenti nel midollo osseo a qualsiasi concentrazione, ma possono essere rilevate anche nei linfonodi, nella milza, nel fegato o in altre sedi extramidollari. I pazienti con IgM monoclonali sieriche in assenza di un clone di midollo osseo rilevabile e senza segni o sintomi clinici associati correlati alla paraproteina IgM sono caratterizzati come affetti da gammapatia monoclonale di incerto significato (MGUS). La presenza della mutazione MYD88 L265P si riscontra nel 50% dei pazienti con MGUS IgM, ma è presente in oltre il 90% dei pazienti affetti da WM. La presenza di una mutazione MYD88 può aiutare a distinguere la WM da altre patologie ematologiche, come il mieloma multiplo, in cui non si riscontrano mutazioni MYD88.<sup>2-5</sup>

## Quanto è comune la WM e chi è a rischio?

La WM è un linfoma raro che colpisce 3-4 persone su un milione.<sup>6</sup> È più frequente negli uomini che nelle donne ed è più comune nei pazienti bianchi, in particolare di origine europea, rispetto ad altre razze/etnie.<sup>7</sup> È una malattia che si manifesta nei pazienti più anziani, con un'età media alla diagnosi di circa 70 anni.<sup>8</sup> Avere una MGUS IgM comporta un rischio cumulativo di sviluppare la WM pari all'1% annuo.<sup>9</sup>

## Perché il mio paziente si è ammalato di WM?

L'esatta eziologia della WM non è chiara. Nella maggior parte dei casi si sviluppa spontaneamente senza fattori o cause predisponenti noti, sebbene esistano dati che collegano lo sviluppo della WM a un'inflammatione cronica sottostante o a disturbi autoimmuni.<sup>10,11</sup> Inoltre, la clusterizzazione familiare è stata segnalata nella WM con circa il 19% di

tutti i pazienti affetti da WM che hanno un parente di primo grado affetto da WM o altra malattia delle cellule B.<sup>11</sup>

## I figli del mio paziente corrono il rischio di sviluppare la WM?

La macroglobulinemia di Waldenström non è tipicamente ereditaria. Avere un familiare affetto da WM aumenta il rischio di sviluppare la WM, un altro linfoma non-Hodgkin o la MGUS, ma il rischio relativo rimane basso.<sup>11,12</sup> Nonostante questo lieve aumento del rischio di disturbi ematologici nei familiari di pazienti affetti da WM, in assenza di segni o sintomi preoccupanti, non è generalmente raccomandato che gli altri membri della famiglia si sottopongano a screening per la WM.<sup>10</sup>

## Qual è l'aspettativa di vita di una persona affetta da WM?

La maggior parte dei pazienti affetti da WM vivrà per molti anni e potenzialmente anche per decenni. In molti casi, soprattutto nei pazienti giovani con WM, l'aspettativa di vita corrisponde a coorti abbinate per sesso ed età e il decesso dei pazienti avverrà probabilmente per cause non correlate alla WM.<sup>13</sup> Il sistema di punteggio prognostico internazionale IPSSWM (International Prognostic Scoring System for WM) può essere utilizzato per definire ulteriormente il gruppo di rischio di un paziente servendosi di parametri come età, emoglobina, piastrine,  $\beta$ -2-microglobulina e IgM.<sup>14</sup> Questo sistema di punteggio è stato rivisto (rIPSSWM) negli ultimi anni e ora include età,  $\beta$ -2-microglobulina, lattato deidrogenasi (LDH) e albumina.<sup>15</sup> L'età è il fattore di rischio più importante in entrambi questi sistemi di punteggio. IPSSWM o rIPSSWM vanno usati tenendo conto che questi sistemi sono stati sviluppati prima che le attuali terapie più efficaci ora standard divenissero ampiamente disponibili e che quindi è da attendersi una prognosi migliore rispetto a quanto era prevedibile al momento della loro messa a punto. Inoltre, questi strumenti prognostici mirano a stimare la sopravvivenza dall'inizio della terapia di prima linea e non dalla diagnosi.

## Come posso confermare una diagnosi di WM e quali esami vanno condotti prima del trattamento?

I criteri per confermare una diagnosi di WM comprendono la presenza di una paraproteina IgM monoclonale (che può essere rilevata mediante immunofissazione sierica) e di un infiltrato linfoplasmocitico nel midollo osseo.<sup>16</sup> L'infiltrazione clonale nel midollo osseo è tipicamente positiva per l'espressione di superficie di IgM, CD19, CD20, CD25 e CD27.<sup>17</sup> Sebbene CD5, CD10 e CD23 non siano tipicamente espressi, possono essere presenti in una minoranza di casi. Oltre all'utilità diagnostica della biopsia del midollo osseo, nei pazienti con sospetta WM dovrebbe essere ottenuto anche un aspirato midollare per valutare lo stato mutazionale di MYD88, oltre a valutare lo stato mutazionale di CXCR4. La mutazione di MYD88 viene rilevata in oltre il 90% dei pazienti con WM.<sup>2,3</sup> Le mutazioni di CXCR4 sono riscontrate in circa il 30-40% dei pazienti con WM. Lo stato mutazionale di MYD88 e CXCR4 può influenzare le manifestazioni cliniche della malattia e le opzioni di trattamento.<sup>18-22</sup>

Ulteriori esami di base, come emocromo completo, pannello metabolico completo, immunofissazione sierica, elettroforesi sieroproteica, immunoglobuline, viscosità sierica (se vi sono preoccupazioni di iperviscosità sintomatica),  $\kappa$ -2-microglobulina, crioglobuline e agglutinine fredde possono essere utili per una valutazione completa della malattia. Prima di iniziare la terapia, è anche importante ottenere una TC di base per valutare la presenza di sedi di malattia extramidollare e di splenomegalia. La diagnostica per immagini non è necessaria al momento della diagnosi per i pazienti asintomatici.

Da notare che, in un'epoca di rapida evoluzione della ricerca, può essere utile disporre del contributo di uno specialista che conosca a fondo le sfumature e le complessità della presentazione clinica estremamente variabile della WM, come delle caratteristiche genetiche e molecolari della malattia. Negli Stati Uniti e in altri paesi sono

numerosi i medici specializzati nella WM che possono essere contattati per avere una valutazione clinica del vostro paziente e sono disponibili per collaborare con voi nella sua assistenza. Le informazioni di contatto di molti specialisti di WM sono reperibili nell'elenco dei medici della International Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation (IWMF).

## Perché è necessario valutare lo stato di CXCR4?

I pazienti con mutazioni di CXCR4 hanno maggiori probabilità di presentare livelli sierici di IgM più alti, un maggior carico di malattia nel midollo osseo, un maggior rischio di iperviscosità e un maggior rischio di sindrome di Von Willebrand acquisita.<sup>23</sup> Conoscere lo stato mutazionale di CXCR4 può aiutare a prevedere la risposta alla terapia, poiché è stato osservato che il tempo alla risposta, la profondità della risposta ematologica e la durata della sopravvivenza libera da progressione sono inferiori con gli inibitori di BTK come ibrutinib.<sup>24</sup> È stato inoltre dimostrato che il tasso di risposta maggiore è più basso nei pazienti con mutazioni di CXCR4 trattati con ibrutinib o zanubrutinib rispetto ai pazienti con CXCR4 wild-type.<sup>25</sup>

## Tutti hanno bisogno di trattamento al momento della diagnosi?

Non tutti i pazienti a cui viene diagnosticata la WM richiedono trattamento al momento della diagnosi. Il 30% circa dei pazienti dovrà iniziare la terapia entro due anni dalla diagnosi, ma nel 20-30% dei casi non ci sarà bisogno di alcun trattamento nemmeno 10 anni dopo la diagnosi di WM.<sup>26,27</sup> Può essere utile utilizzare il livello IgM di albumina sierica, la percentuale di infiltrazione del midollo osseo e la  $\kappa$ -2-microglobulina per calcolare il tempo mediano alla progressione della malattia per aiutare i pazienti asintomatici a capire quando potrebbero aver bisogno di un trattamento. ([awmrisk.com](http://awmrisk.com))

## Quali sono i criteri per il trattamento della WM?

Esistono linee guida specifiche per l'inizio della terapia, tra cui lo sviluppo di anemia sintomatica con emoglobina  $\leq 10$  g/dL (secondaria alla WM), piastrine  $< 100.000$  mm<sup>3</sup>, iperviscosità sintomatica, neuropatia da moderata a grave, malattia extramidollare sintomatica o altre complicanze sintomatiche della malattia come crioagglutinemia, crioglobulinemia o amiloidosi.<sup>28,29</sup>

È inoltre importante riconoscere che, sebbene i pazienti abbiano un rischio maggiore di iperviscosità quando le IgM raggiungono  $\geq 4000$  mg/dL, non è necessario trattare i pazienti asintomatici basandosi solo sul livello sierico delle IgM o sulla viscosità sierica. Il rischio di iperviscosità aumenta con il livello delle IgM e per i pazienti con IgM  $> 6000$  mg/dL alla diagnosi il tempo mediano all'iperviscosità sintomatica è di circa 3 mesi rispetto ai pazienti con IgM di 5000-6000 mg/dL che hanno un tempo mediano di 3 anni fino allo sviluppo di iperviscosità sintomatica.<sup>30</sup>

## Qual è il work-up da seguire in caso di peggioramento dell'anemia in un paziente con WM?

Nei pazienti con WM che sviluppano anemia significativa, prima di proporre una terapia mirata alla WM è importante assicurarsi che non vi siano altre cause all'origine dell'anemia. È necessario seguire un controllo diagnostico per valutare le altre eziologie dell'anemia, come la carenza di vitamina B12, folato o ferro. Se si riscontra una carenza di ferro, è necessario eseguire un'indagine approfondita per le emorragie, soprattutto gastrointestinali. Se non viene scoperta nessuna causa alternativa per la carenza di ferro, questa potrebbe essere conseguenza della WM. Circa il 25% dei pazienti con WM sviluppa una carenza di ferro legata alla produzione di epocidina da parte delle cellule neoplastiche.<sup>31,32</sup> In tali casi, è possibile ricorrere al ferro per via endovenosa per

migliorare il livello di emoglobina del paziente. L'emolisi è una causa rara di anemia nei pazienti con WM e potrebbe essere associata ad auto-anticorpi caldi o agglutinine fredde.

## Quali sono i sintomi che io e i miei pazienti dovremmo monitorare?

Sebbene l'anemia sintomatica sia la manifestazione più comune della WM, la malattia può presentare una serie ulteriore di segni e sintomi ampiamente variabili che possono includere:<sup>33</sup>

- Sintomi costituzionali (affaticamento, perdita di peso, sudorazione notturna e febbri inspiegabili)
- Splenomegalia (sazietà precoce, dolore o senso di pienezza nel quadrante superiore sinistro)
- Iperviscosità (epistassi, mal di testa, visione offuscata)
- Neuropatia periferica (bilaterale, simmetrica, dipendente dalla lunghezza, deficit sensoriale)
- Malattia da agglutinine fredde (anemia e urine di colore scuro se esposte a temperature fredde)
- Crioglobulinemia (livedo reticularis, decolorazione di mani, piedi, punta del naso o orecchie a seguito di esposizione a temperature fredde)
- Amiloidosi (sindrome nefrosica, cardiomiopatia, neuropatia a rapida progressione)
- Sindrome di Bing-Neel (mal di testa, convulsioni, paralisi facciale, debolezza degli arti)

## Quanto è comune la neuropatia nella WM e come va valutata?

La neuropatia è presente in circa il 25% dei pazienti affetti da WM al momento della diagnosi.<sup>34</sup> La neuropatia IgM-correlata è in genere bilaterale e simmetrica, lentamente progressiva (anni), dipendente dalla lunghezza e prevalentemente sensoriale. In molti casi, la neuropatia è legata alla presenza di un anticorpo anti-glicoproteina associata alla mielina (anti-MAG), ma sono stati segnalati anche anticorpi anti-ganglioside e anti-solfatidi.

La neuropatia mediata da un anticorpo anti-MAG si presenta tipicamente come polineuropatia sensorimotoria con caratteristiche demielinizzanti all'elettromiografia e agli studi di conduzione nervosa (EMG/NCS). Meno comunemente, la neuropatia può essere correlata all'amiloidosi o alla crioglobulinemia. Una valutazione approfondita da parte di un neurologo, comprensiva di EMG/NCS, anamnesi ed esame fisico, è importante nei pazienti con neuropatia a rapida progressione o che influisce significativamente sulla qualità di vita, per confermare l'eziologia della neuropatia prima di iniziare la terapia per la WM.

### Quali sono i sintomi più comuni dell'iperviscosità?

I sintomi dell'iperviscosità possono includere sanguinamento (comunemente epistassi o sanguinamento orale spontaneo), alterazioni della vista o sintomi del sistema nervoso centrale come cefalea, vertigini o convulsioni. Può verificarsi un offuscamento della vista, di solito legato a una congestione dei vasi retinici o a emorragia retinica. I pazienti a rischio di iperviscosità dovrebbero sottoporsi a esami oculistici annuali o semestrali per verificare che non vi siano segni di iperviscosità, come emorragie dei vasi retinici, edema della retina o della testa del nervo ottico o dilatazione delle vene retiniche.<sup>35</sup>

### Cosa fare se si teme che il paziente abbia un'iperviscosità sintomatica?

Se si sospetta un'iperviscosità, è possibile misurare il livello di IgM nel siero e la viscosità del siero. Una viscosità sierica  $\leq 4$  centipoise non comporta in genere sintomi clinici di iperviscosità. La viscosità sierica spesso non è facilmente disponibile e nella maggior parte dei casi un livello di IgM sieriche è sufficiente per determinare il rischio di iperviscosità, con un IgM  $\geq 6000$  mg/dL corrispondente a un'incidenza di iperviscosità di circa il 67%.<sup>30</sup> Nei pazienti con IgM sieriche elevate è necessario eseguire esame e anamnesi approfondita per valutare la presenza di segni clinici o sintomi di iperviscosità.

In caso di iperviscosità sintomatica, i pazienti devono essere trattati con plasmaferesi per ridurre le IgM sieriche e alleviare i segni/sintomi clinici di iperviscosità. Almeno 1-2 sessioni di plasmaferesi possono essere somministrate come terapia ponte mentre si inizia il trattamento definitivo.

### Quali sono le opzioni di trattamento?

Le opzioni terapeutiche per la WM variano e devono essere scelte in base alle caratteristiche della malattia e a fattori specifici del paziente, come l'età, il performance status, le comorbilità e le preferenze terapeutiche.

Negli ultimi anni, con lo spostamento delle terapie oncologiche verso trattamenti mirati, gli inibitori di BTK sono diventati un pilastro della terapia di prima linea della WM. La FDA ha approvato sia ibrutinib (+/- rituximab) che zanubrutinib come opzioni terapeutiche di prima linea nella WM grazie al forte tasso di risposta e al profilo di sicurezza accettabile.<sup>25,36,37</sup> Esistono anche dati sull'utilizzo di acalabrutinib nella WM, sebbene questo non sia al momento approvato dalla FDA per tale uso.<sup>38</sup> Gli inibitori di BTK sono spesso l'opzione terapeutica preferenziale, ma è possibile valutare anche opzioni alternative, soprattutto nei pazienti con malattia MYD88 wild-type o con mutazione CXCR4. Gli effetti avversi associati agli inibitori di BTK includono rischi di sanguinamento, infezioni, sintomi gastrointestinali, citopenie, artralgie o mialgie e fibrillazione atriale. Dati recenti confermano che i nuovi inibitori di BTK, come zanubrutinib, hanno la stessa efficacia contro la malattia di ibrutinib, ma con meno effetti fuori bersaglio.<sup>25</sup>

Bendamustina-rituximab è un'altra opzione terapeutica di prima linea comune con durata di trattamento limitata (4-6 cicli) ed efficacia indipendente dallo stato mutazionale di CXCR4.<sup>39-41</sup> Rituximab-bortezomib-dexametasone, oltre ad altri regimi basati su inibitori del proteasoma, sono anch'essi possibili opzioni terapeutiche, sebbene sia necessario valutare il potenziale effetto collaterale della neuropatia, soprattutto

nei pazienti con neuropatia al basale correlata alla WM.<sup>42,43</sup> Nei pazienti con IgM >4000 mg/dL, rituximab non dovrebbe essere somministrato a causa del rischio di flare delle IgM.<sup>44,45</sup> In questi casi, bendamustina o l'inibitore del proteasoma possono essere somministrati per 1-2 cicli con l'aggiunta di rituximab in un secondo momento. Da notare che circa il 10% dei pazienti con WM sviluppa intolleranza al rituximab e in questo caso ofatumumab può essere sostituito al rituximab secondo le linee guida NCCN.<sup>46</sup>

In caso di recidiva, è possibile prendere in considerazione una qualsiasi delle terapie sopra indicate ancora non utilizzate.<sup>47-49</sup> Per il trattamento della WM recidivante o refrattaria si può inoltre far ricorso anche a un ciclo di due anni con venetoclax.<sup>50</sup>

È infine opportuno, quando possibile, prendere in considerazione la fattibilità della partecipazione a trial clinici per i pazienti con malattia di nuova diagnosi o con recidiva, poiché l'arruolamento dei pazienti negli studi clinici è estremamente importante per lo sviluppo di nuove terapie per malattie rare come la WM.

## Come viene diagnosticata e trattata la sindrome di Bing-Neel?

La sindrome di Bing-Neel (BNS) è una manifestazione rara della WM che interessa circa l'1% dei pazienti ed è caratterizzata dall'infiltrazione di cellule maligne nel sistema nervoso centrale.<sup>51,52</sup>

La sindrome di Bing-Neel può manifestarsi al momento della diagnosi iniziale di WM o più tardi nel corso della malattia. La presentazione clinica della sindrome di Bing-Neel può variare notevolmente, ma i sintomi comuni includono alterazioni cognitive, variazioni comportamentali, convulsioni, cefalee, anomalie dell'andatura e dell'equilibrio, deficit dei nervi cranici o paresi. La presenza della sindrome di Bing-Neel va confermata tramite valutazione del liquido cerebrospinale (CSF) e risonanza magnetica (con gadolinio) del cervello e della colonna vertebrale, comprese le regioni cervicale, toracica e lombare. I risultati tipici della BNS alla RM

possono includere un coinvolgimento tumorale o l'enhancement leptomeningeo. La puntura lombare è necessaria per una valutazione completa e il liquido cerebrospinale deve essere inviato per citometria a flusso, citologia, riarrangiamento IGH e test MYD88. In caso di diagnosi positiva della sindrome di Bing-Neel, la terapia di prima linea preferita è un inibitore di BTK. I dati più robusti in questo contesto supportano l'uso di ibrutinib, sebbene i primi dati suggeriscano che anche zanubrutinib possa essere un potenziale trattamento.<sup>53</sup> In caso di BNS recidivante o refrattaria, possono essere presi in considerazione altri regimi basati sulla chemioterapia, come bendamustina/rituximab, fludarabina/rituximab o terapia intratecale.

## International Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation

Sito web: [iwmmf.com](http://iwmmf.com)

Email: [info@iwmmf.com](mailto:info@iwmmf.com)

Telefono: 941-927-4963 • Internazionale: 001-941-927-4963



L'IWMMF, l'unica organizzazione internazionale dedicata esclusivamente alla macroglobulinemia di Waldenström, è un'organizzazione no-profit fondata e guidata dai pazienti con una visione e una missione semplici ma fondamentali.

**VISIONE:** un mondo senza la macroglobulinemia di Waldenström.

**MISSIONE:** sostenere e informare chiunque si trovi ad affrontare la macroglobulinemia di Waldenström mentre continuano i progressi della ricerca per pervenire a una cura.

L'IWMMF lavora per trovare una cura a questa malattia e creare un mondo senza WM. Dal 1999, l'IWMMF ha investito oltre 23 milioni di dollari in progetti di ricerca sulla WM in tutto il mondo. Grazie a questa ricerca, i pazienti affetti da WM vivono oggi più a lungo e dispongono di opzioni terapeutiche migliori che possono portare a remissioni più durature e meno effetti collaterali.

### Visitate il sito dell'IWMMF per:

- Scaricare un pacchetto informativo gratuito per i pazienti di nuova diagnosi.
- Scoprire di più sulla WM e scaricare pubblicazioni gratuite disponibili in più lingue.
- Trovare risorse curate per sostenere la vostra salute mentale, fisica e finanziaria.
- Unirsi a uno dei gruppi di sostegno locale dell'IWMMF o uno dei nostri affiliati nel mondo.
- Consultare l'elenco dei medici dell'IWMMF disponibili per consulti o secondi pareri.
- Iscrivere a IWMMF Torch, la nostra newsletter trimestrale gratuita.
- Partecipare allo IWMMF Educational Forum annuale o ai nostri webinar online.
- Unirsi a IWMMF Connect, una comunità online con una vasta scelta di gruppi di discussione email con moderatore oppure al nostro gruppo di discussione su Facebook.
- Trovare le informazioni di contatto per le nostre organizzazioni partner.

L'IWMMF dipende dai contributi dei donatori per realizzare la sua missione e per questo il vostro aiuto è più che apprezzato. Potete contribuire visitando il nostro sito internet o inviando un assegno all'indirizzo:

International Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation  
6144 Clark Center Avenue  
Sarasota, FL 34238

L'IWMMF è un'organizzazione non-profit esentasse 501(c)(3), Fed ID #54-1784426



## CancerCare

[cancercare.org](http://cancercare.org)

Telefono: 800 813 HOPE (4673)



CANCERCare®

Fondata nel 1944, CancerCare è la principale organizzazione che negli Stati Uniti fornisce informazioni e servizi di supporto gratuiti e professionali per aiutare le persone a gestire le sfide emotive, pratiche e finanziarie del cancro. Offriamo una serie completa di servizi che comprendono case management, consulenza e gruppi di sostegno telefonici, online e di persona, seminari educativi, pubblicazioni e assistenza finanziaria e per il co-payment. Tutti i servizi di CancerCare sono forniti da assistenti sociali oncologi laureati e da esperti in oncologia leader a livello mondiale.

## Cancer Support Community (CSC)

[CancerSupportCommunity.org](http://CancerSupportCommunity.org)

Telefono: 888-793-9355



La Cancer Support Community (CSC), che comprende i suoi affiliati del Gilda's Club, è la più grande rete no-profit a livello mondiale a supporto dei malati oncologici e lavora per garantire che tutti coloro che devono affrontare il cancro siano fortificati dalla conoscenza, rafforzati dall'azione e sostenuti dalla comunità. La CSC realizza la sua missione in tre aree: erogando servizi diretti e attraverso la ricerca e il patrocinio. L'Institute for Excellence in Psychosocial Care dell'organizzazione include una rete internazionale di affiliati che offrono supporto sociale ed emotivo della massima qualità per le persone colpite dal cancro, oltre a una comunità di supporto raggiungibile online e telefonicamente. Il Research and Training Institute conduce ricerche all'avanguardia in ambito psicosociale, comportamentale e di sopravvivenza. La CSC tutela inoltre gli interessi dei pazienti attraverso l'opera esercitata dal Cancer Policy Institute al fine di informare le politiche pubbliche governative a Washington e nel resto degli Stati Uniti.

## Leukemia & Lymphoma Society® (LLS)

[lls.org](http://lls.org)

Telefono: 800-955-4572



La Leukemia & Lymphoma Society® (LLS) è il leader globale nella lotta contro le neoplasie ematologiche. La missione della LLS: curare la leucemia, il linfoma, il morbo di Hodgkin e il mieloma e migliorare la qualità della vita dei pazienti e delle loro famiglie. La LLS finanzia la ricerca sui tumori del sangue a livello internazionale, fornisce informazioni e servizi di supporto gratuiti e si fa portavoce di tutti i pazienti affetti da tumori ematici che desiderano accedere a cure coordinate, accessibili e di qualità.

Fondata nel 1949 e con sede a Rye Brook, New York, la LLS ha sedi in tutti gli Stati Uniti e in Canada. Per saperne di più, visitate il sito [lls.org](http://lls.org). I pazienti possono contattare il Centro Risorse Informative al numero (800) 955-4572, dal lunedì al venerdì, dalle 9:00 alle 21:00, ora di New York.

Per ulteriori informazioni, visitare il sito [lls.org/lls-newsnetwork](http://lls.org/lls-newsnetwork).

## Lymphoma Coalition

[lymphomacoalition.org](http://lymphomacoalition.org)



La Lymphoma Coalition è una rete mondiale di organizzazioni di pazienti che sostengono le persone affette da linfoma. La LC funge da centro di raccolta di informazioni affidabili e aggiornate, oltre a promuovere un'assistenza equa a livello globale. La sua missione è quella di creare un impatto globale promuovendo un ecosistema del linfoma che garantisca un cambiamento locale e un'azione basata sull'evidenza. Sono più di 80 le organizzazioni che oggi ne fanno parte, da oltre 50 Paesi.

## Lymphoma Research Foundation (LRF)

[lymphoma.org](http://lymphoma.org)

Linea telefonica LRF: 800-500-9976



La Lymphoma Research Foundation (LRF) è la più grande organizzazione no-profit a livello nazionale negli Stati Uniti dedicata esclusivamente al finanziamento della ricerca sui linfomi e al sostegno della comunità dei linfomi attraverso risorse, servizi di supporto e divulgazione basata sull'evidenza.

## FONTI

- Owen RG, et al. Clinicopathological definition of Waldenstrom's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. *Seminars in oncology*. 2003;30(2):110-115.
- Treon SP, et al. MYD88 L265P somatic mutation in Waldenstrom's macroglobulinemia. *N Engl J Med*. 2012;367(9):826-833.
- Xu L, et al. MYD88 L265P in Waldenstrom macroglobulinemia, immunoglobulin M monoclonal gammopathy, and other B-cell lymphoproliferative disorders using conventional and quantitative allele-specific polymerase chain reaction. *Blood*. 2013;121(11):2051-2058.
- Correa JG, et al. Prevalence and prognosis implication of MYD88 L265P mutation in IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance and smouldering Waldenstrom macroglobulinaemia. *Br J Haematol*. 2017;179(5):849-851.
- Varettoni M, et al. MYD88 (L265P) mutation is an independent risk factor for progression in patients with IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood*. 2013;122(13):2284-2285.
- Sekhar J, et al. Waldenstrom macroglobulinemia: a Surveillance, Epidemiology, and End Results database review from 1988 to 2005. *Leuk Lymphoma*. 2012;53(8):1625-1626.
- Benjamin M, Reddy S, Brawley OW. Myeloma and race: a review of the literature. *Cancer Metastasis Rev*. 2003;22(1):87-93.
- Castillo JJ, et al. Overall survival and competing risks of death in patients with Waldenstrom macroglobulinaemia: an analysis of the Surveillance, Epidemiology and End Results database. *Br J Haematol*. 2015;169(1):81-89.
- Kyle RA, et al. Long-term follow-up of IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood*. 2003;102(10):3759-3764.
- Manasanch EE, Kristinsson SY, Landgren O. Etiology of Waldenstrom macroglobulinemia: genetic factors and immune-related conditions. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2013;13(2):194-197.
- Treon SP, et al. Characterization of familial Waldenstrom's macroglobulinemia. *Ann Oncol*. 2006;17(3):488-494.
- Kristinsson SY, et al. Risk of lymphoproliferative disorders among first-degree relatives of lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenstrom macroglobulinemia patients: a population-based study in Sweden. *Blood*. 2008;112(8):3052-3056.
- Varettoni M, et al. Younger patients with Waldenstrom Macroglobulinemia exhibit low risk profile and excellent outcomes in the era of immunotherapy and targeted therapies. *Am J Hematol*. 2020;95(12):1473-1478.
- Morel P, et al. International prognostic scoring system for Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood*. 2009;113(18):4163-4170.
- Kastritis E, et al. A revised international prognostic score system for Waldenstrom's macroglobulinemia. *Leukemia*. 2019;33(11):2654-2661.
- Owen RG, et al. Clinicopathological definition of Waldenstrom's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. *Semin Oncol*. 2003;30(2):110-115.
- Paiva B, et al. Multiparameter flow cytometry for the identification of the Waldenstrom's clone in IgM-MGUS and Waldenstrom's Macroglobulinemia: new criteria for differential diagnosis and risk stratification. *Leukemia*. 2014;28(1):166-173.
- Hunter ZR, et al. The genomic landscape of Waldenstrom macroglobulinemia is characterized by highly recurring MYD88 and WHIM-like CXCR4 mutations, and small somatic deletions associated with B-cell lymphomagenesis. *Blood*. 2014;123(11):1637-1646.
- Treon SP, et al. MYD88 wild-type Waldenstrom Macroglobulinaemia: differential diagnosis, risk of histological transformation, and overall survival. *Br J Haematol*. 2018;180(3):374-380.
- Castillo JJ, et al. CXCR4 mutation subtypes impact response and survival outcomes in patients with Waldenstrom macroglobulinaemia treated with ibrutinib. *Br J Haematol*. 2019;187(3):356-363.
- Castillo JJ, Moreno DF, Arbelaez MI, Hunter ZR, Treon SP. CXCR4 mutations affect presentation and outcomes in patients with Waldenstrom macroglobulinemia: A systematic review. *Expert Rev Hematol*. 2019;12(10):873-881.
- Xu L, et al. Clonal architecture of CXCR4 WHIM-like mutations in Waldenstrom Macroglobulinaemia. *Br J Haematol*. 2016;172(5):735-744.
- Treon SP, et al. Somatic mutations in MYD88 and CXCR4 are determinants of clinical presentation and overall survival in Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood*. 2014;123(18):2791-2796.
- Treon SP, et al. Long-Term Follow-Up of Ibrutinib Monotherapy in Symptomatic, Previously Treated Patients With Waldenstrom Macroglobulinemia. *J Clin Oncol*. 2021;39(6):565-575.
- Tam CS, et al. A Randomized Phase 3 Trial of Zanubrutinib Versus Ibrutinib in Symptomatic Waldenstrom Macroglobulinemia: The Aspen Study. *Blood*. 2020.
- Bustoros M, et al. Progression Risk Stratification of Asymptomatic Waldenstrom Macroglobulinemia. *J Clin Oncol*. 2019;37(16):1403-1411.
- Kyle RA, et al. Progression in smoldering Waldenstrom macroglobulinemia: long-term results. *Blood*. 2012;119(19):4462-4466.
- Kyle RA, et al. Prognostic markers and criteria to initiate therapy in Waldenstrom's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. *Semin Oncol*. 2003;30(2):116-120.

29. Castillo JJ, et al. Recommendations for the diagnosis and initial evaluation of patients with Waldenstrom Macroglobulinaemia: A Task Force from the 8th International Workshop on Waldenstrom Macroglobulinaemia. *Br J Haematol.* 2016;175(1):77-86.
30. Gustine JN, et al. Serum IgM level as predictor of symptomatic hyperviscosity in patients with Waldenstrom macroglobulinaemia. *Br J Haematol.* 2017;177(5):717-725.
31. Ciccarelli BT, et al. Hepcidin is produced by lymphoplasmacytic cells and is associated with anemia in Waldenstrom's macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2011;11(1):160-163.
32. Treon SP, et al. Patients with Waldenstrom macroglobulinemia commonly present with iron deficiency and those with severely depressed transferrin saturation levels show response to parenteral iron administration. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2013;13(2):241-243.
33. Dimopoulos MA, Kastiris E. How I treat Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood.* 2019;134(23):2022-2035.
34. Paba-Prada C, Banwait R, Treon S, Ghobrial I. Incidence of Peripheral Neuropathy in Waldenström Macroglobulinemia Patients At Diagnosis. *Blood.* 2011;118(21):3692.
35. Menke MN, et al. Hyperviscosity-related retinopathy in waldenstrom macroglobulinemia. *Arch Ophthalmol.* 2006;124(11):1601-1606.
36. Dimopoulos MA, et al. Ibrutinib for patients with rituximab-refractory Waldenstrom's macroglobulinaemia (iNNOVATE): an open-label substudy of an international, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(2):241-250.
37. Treon SP, et al. Ibrutinib Monotherapy in Symptomatic, Treatment-Naive Patients With Waldenstrom Macroglobulinemia. *J Clin Oncol.* 2018;36(27):2755-2761.
38. Owen RG, et al. Acalabrutinib monotherapy in patients with Waldenstrom macroglobulinemia: a single-arm, multicentre, phase 2 study. *Lancet Haematol.* 2020;7(2):e112-e121.
39. Flinn IW, et al. First-Line Treatment of Patients With Indolent Non-Hodgkin Lymphoma or Mantle-Cell Lymphoma With Bendamustine Plus Rituximab Versus R-CHOP or R-CVP: Results of the BRIGHT 5-Year Follow-Up Study. *J Clin Oncol.* 2019;37(12):984-991.
40. Laribi K, et al. Bendamustine plus rituximab in newly-diagnosed Waldenstrom macroglobulinaemia patients. A study on behalf of the French Innovative Leukaemia Organization (FILO). *Br J Haematol.* 2019;186(1):146-149.
41. Rummel MJ, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet.* 2013;381(9873):1203-1210.
42. Buske C, et al. Bortezomib in Combination with Dexamethasone, Rituximab and Cyclophosphamide (B-DRC) As First-Line Treatment of Waldenstrom's Macroglobulinemia: Results of a Prospectively Randomized Multicenter European Phase II Trial. *Blood.* 2020;136(Suppl 1):26.
43. Dimopoulos MA, et al. Primary therapy of Waldenstrom macroglobulinemia (WM) with weekly bortezomib, low-dose dexamethasone, and rituximab (BDR): long-term results of a phase 2 study of the European Myeloma Network (EMN). *Blood.* 2013;122(19):3276-3282.
44. Ghobrial IM, et al. Initial immunoglobulin M 'flare' after rituximab therapy in patients diagnosed with Waldenstrom macroglobulinemia: an Eastern Cooperative Oncology Group Study. *Cancer.* 2004;101(11):2593-2598.
45. Treon SP, et al. Paradoxical increases in serum IgM and viscosity levels following rituximab in Waldenstrom's macroglobulinemia. *Ann Oncol.* 2004;15(10):1481-1483.
46. Castillo JJ, et al. Rituximab intolerance in patients with Waldenstrom macroglobulinaemia. *Br J Haematol.* 2016;174(4):645-648.
47. Tedeschi A, et al. Bendamustine and rituximab combination is safe and effective as salvage regimen in Waldenstrom macroglobulinemia. *Leuk Lymphoma.* 2015;56(9):2637-2642.
48. Ghobrial IM, et al. Phase II trial of weekly bortezomib in combination with rituximab in relapsed or relapsed and refractory Waldenstrom macroglobulinemia. *J Clin Oncol.* 2010;28(8):1422-1428.
49. Treon SP, et al. Bendamustine therapy in patients with relapsed or refractory Waldenstrom's macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2011;11(1):133-135.
50. Castillo JJ, et al. Venetoclax in Previously Treated Waldenstrom Macroglobulinemia. *J Clin Oncol.* 2022;40(1):63-71.
51. Minnema MC, et al. Guideline for the diagnosis, treatment and response criteria for Bing Neel syndrome. *Haematologica.* 2017;102(1):43-51.
52. Castillo JJ, Treon SP. How we manage Bing Neel syndrome. *Br J Haematol.* 2019;187(3):277-285.
53. Wong J, et al. Efficacy of Zanubrutinib in the Treatment of Bing Neel Syndrome. *Hemasphere.* 2018;2(6):e155.

**NOTE**

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---





**NOTE**

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---



**International Waldenstrom's  
Macroglobulinemia Foundation**

6144 Clark Center Avenue, Sarasota, FL 34238  
Telefono: 941-927-4963  
Internazionale: 001-941-927-4963  
[iwmf.com](http://iwmf.com)