

# Waldenstrøms makroglobulinemi

---

Essensiell informasjon:  
Legeveiledning



International Waldenström's  
Macroglobulinemia Foundation

*I samarbeid med:*





International Waldenstrom's  
Macroglobulinemia Foundation

# Waldenstrøms makroglobulinemi

---

## Essensiell informasjon: Legeveiledning

### Shayna Sarosiek, doktor i medisin

Bing Center for Waldenstrom Macroglobulinemia  
Avdeling for hematologiske maligniteter, Dana-Farber Cancer Institute  
Assisterende professor, Harvard Medical School

### Jorge J. Castillo, doktor i medisin

Klinisk direktør, Bing Center for Waldenstrom Macroglobulinemia  
Avdeling for hematologiske maligniteter, Dana-Farber Cancer Institute  
Førsteamanuensis, Harvard Medical School

Denne publikasjonen er støttet av:



**Medisinsk ansvarsfraskrivelse:** Informasjonen som presenteres her, er kun ment til opplæringsformål. Den er ikke ment som en erstatning for profesjonelle medisinske råd. Pasienter bør bruke informasjonen i full forståelse med, og under veiledning av, en lege med erfaring i behandling av WM. Vi fraråder at pasienter bruker denne informasjonen heri uten å formidle dette til sin medisinske spesialist.

## Hva er Waldenstrøms makroglobulinemi (WM)?

Waldenstrøms makroglobulinemi (WM) er et indolent lymfom karakterisert ved tilstedeværelsen av lymfoplasmacytiske celler som utskiller et monoklonalt IgM-paraprotein.<sup>1</sup> De klonale lymfoplasmacytiske cellene i WM kan være tilstede i benmargen i alle konsentrasjoner, men kan også finnes i lymfeknutene, milten, leveren eller andre ekstramedullære steder. Pasienter med monoklonalt IgM i serum i fravær av en påvisbar benmargklon og uten assosierte kliniske tegn eller symptomer relatert til IgM-paraproteinet karakteriseres som å ha en monoklonal gammopati av ubestemt betydning (MGUS). En MYD88 L265P-mutasjon kan påvises hos opptil 50 % av pasientene med IgM MGUS, men finnes hos > 90 % av pasientene med WM. Tilstedeværelsen av en MYD88-mutasjon kan bidra til å skille WM fra andre hematologiske lidelser, for eksempel multippelt myelom, der MYD88-mutasjoner ikke finnes.<sup>2-5</sup>

## Hvor vanlig er WM og hvem er i faresonen?

WM er et sjeldent lymfom som rammer 3–4 personer per million.<sup>6</sup> Det er mer vanlig hos menn enn kvinner, og er også mer vanlig hos hvite pasienter, spesielt av europeisk avstamning, sammenlignet med andre raser/etnisiteter.<sup>7</sup> Dette er en sykdom som forekommer hos eldre pasienter med en gjennomsnittlig diagnosealder på omtrent 70 år.<sup>8</sup> Å ha IgM MGUS utgjør en kumulativ risiko for å utvikle WM på 1 % per år.<sup>9</sup>

## Hvorfor fikk pasienten min WM?

Den nøyaktige etiologien til WM er uklar. Det utvikler seg i de fleste tilfeller spontant uten kjente predisponerende faktorer eller årsaker, selv om det finnes data som relaterer utviklingen av WM

til underliggende kronisk betennelse eller autoimmune lidelser.<sup>10,11</sup> I tillegg er familiær opphopning rapportert i WM, hvor omtrent 19 % av alle pasienter med WM har en førstegrads slektning med WM eller en annen B-celle lidelse.<sup>11</sup>

## Er pasientens barn i fare for å utvikle WM?

Waldenstrøms makroglobulinemi er normalt ikke direkte arvelig. Å ha et familiemedlem med WM øker risikoen for å utvikle WM, et annet non-Hodgkin lymfom eller MGUS, men den relative risikoen er fortsatt lav.<sup>11,12</sup> Til tross for denne litt økte risikoen for hematologiske lidelser hos familiemedlemmer til WM-pasienter anbefales det, i fravær av bekymringsfulle tegn eller symptomer, generelt ikke at andre familiemedlemmer blir screenet for WM.<sup>10</sup>

## Hva er den forventede levealderen for en person med WM?

De fleste pasienter med WM vil leve i mange år og potensielt til og med tiår. I mange tilfeller, spesielt hos unge pasienter med WM, samsvarer forventet levealder med kjønns-spesifikke, alders-spesifikke samsvarende kohorter, og pasienten vil sannsynligvis dø av noe som ikke er relatert til WM.<sup>13</sup> International Prognostic Scoring System for WM (IPSSWM) kan brukes til å videre definere en pasients risikogruppe ved å bruke alder, hemoglobin, blodplater,  $\beta$ -2-mikroglobulin og IgM.<sup>14</sup> I de senere årene ble dette poengsystemet revidert (rIPSSWM) og inkluderer nå alder,  $\beta$ -2-mikroglobulin, laktatdehydrogenase (LDH) og albumin.<sup>15</sup> I begge disse poengsystemene veies alder tyngst som risikofaktor. Ved bruk av IPSSWM eller rIPSSWM må det tas i betraktning at disse systemene ble utviklet på et tidspunkt før de nåværende, mest effektive standardbehandlingene var allment tilgjengelige, så det forventes at prognosen har forbedret seg siden utviklingen av disse poengsystemene. I tillegg

tar disse prognostiske verktøyene sikte på å estimere overlevelse fra start av førstelinjehandling og ikke ved diagnose.

## Hvordan kan jeg bekrefte en WM-diagnose og hvilke tester bør utføres før behandling?

Kriteriene for å bekrefte en WM-diagnose inkluderer tilstedeværelsen av et monoklonalt IgM-paraprotein (som kan påvises ved serumimmunfikseringselektroforese) og et lymfoplasmacytisk infiltrat i benmargen.<sup>16</sup> Den klonale infiltrasjonen i benmargen er typisk positiv for ekspresjon av overflate-IgM, CD19, CD20, CD25 og CD27.<sup>17</sup> Selv om CD5, CD10 og CD23 ikke er typisk uttrykt, kan de være til stede i et mindretall av tilfellene. I tillegg til den diagnostiske nytten av en benmargsbiopsi, bør et benmargsaspirat også innhentes hos pasienter med mistenkt WM for å evaluere MYD88-mutasjonsstatusen, i tillegg til å evaluere mutasjonsstatusen til CXCR4. En MYD88-mutasjon vil bli oppdaget hos mer enn 90 % av pasientene med WM.<sup>2,3</sup> CXCR4-mutasjoner finnes hos ca. 30–40 % av pasientene med WM. Mutasjonsstatus for MYD88 og CXCR4 kan påvirke kliniske manifestasjoner av sykdommen, samt behandlingsalternativer.<sup>18-22</sup>

Ytterligere grunnlinjemålinger, for eksempel komplette blodtelling, omfattende metabolsk panel, serumimmunfikseringselektroforese, serumproteinelektroforese, immunglobuliner, serumviskositet (hvis bekymring for symptomatisk hyperviskositet),  $\kappa$ -2-mikroglobulin, kryoglobuliner og kuldeagglutiner kan være nyttige for full sykdomsvurdering. Før behandlingen startes, er det også viktig å innhente grunnlinje CT-skanninger for å evaluere for steder med ekstramedullær sykdom og splenomegali. Denne avbildningen er ikke nødvendig ved diagnose-tidspunktet for asymptomatiske pasienter.

Merk at i en tid med raskt utviklende forskning kan det være nyttig å få innspill fra en spesia-

list med en grundig forståelse av nyansene og kompleksiteten til den svært varierende kliniske presentasjonen av WM, så vel som de genetiske og molekylære egenskapene til sykdommen. Det er flere leger i USA og i andre land som spesialiserer seg på WM og vil være villige til å evaluere pasienten din og fortsette å samarbeide med deg for pågående pasientbehandling. Kontaktinformasjonen til mange WM-spesialister kan bli funnet i legekatalogen til International Waldenströms Macroglobulinemia Foundation (IWMF).

## Hvorfor bør CXCR4-status evalueres?

Pasienter med CXCR4-mutasjoner har større sannsynlighet for å presentere høyere IgM-nivåer i serum, økt benmargsbyrde av sykdom, økt risiko for hyperviskositet og økt risiko for ervervet von Willebrands syndrom.<sup>23</sup> Å kjenne til CXCR4-mutasjonsstatusen kan bidra til å forutsi responser på behandling, ettersom det har blitt lagt merke til at tiden til respons, dybden av hematologisk respons og lengden på progresjonsfri overlevelse er dårligere med BTK-hemmere som ibrutinib.<sup>24</sup> Frekvensen av hovedrespons ble også vist å være lavere hos pasienter med CXCR4-mutasjoner behandlet med enten ibrutinib eller zanubrutinib sammenlignet med pasienter som har villtype CXCR4.<sup>25</sup>

## Trenger alle behandling ved diagnosetidspunktet?

Ikke alle som får diagnosen WM trenger behandling på diagnosetidspunktet. Innen to år etter diagnosen vil ca. 30 % av pasientene trenge behandling, men det er ca. 20–30 % av pasientene som ikke vil trenge behandling selv 10 år etter diagnosen WM.<sup>26,27</sup> Det kan være nyttig å bruke albumin serum IgM-nivå, prosent av benmargsinfiltrasjon og  $\kappa$ -2-mikroglobulin for å beregne mediantiden til sykdomsprog-

sjon for å hjelpe asymptomatiske pasienter med å forstå når de kan trenge behandling. ([awmrisk.com](http://awmrisk.com))

## Hva er kriteriene for behandling av WM?

Det er spesifikke retningslinjer for oppstart av behandling, inkludert utvikling av symptomatisk anemi med hemoglobin  $\leq 10$  g/dl (sekundært til WM), blodplater  $< 100\ 000$  mm<sup>3</sup>, symptomatisk hyperviskositet, moderat til alvorlig nevropati, symptomatisk ekstramedullær sykdom eller andre symptomatiske komplikasjoner av sykdommen som kald agglutininemi, kryoglobulinemi eller amyloidose.<sup>28,29</sup>

Det er også viktig å erkjenne at selv om pasienter har en økt risiko for hyperviskositet når IgM når  $\geq 4000$  mg/dl, er det ikke nødvendig å behandle asymptomatiske pasienter kun basert på IgM-nivået i serum eller serumviskositeten. Risikoen for hyperviskositet øker med IgM-nivået, og for de pasientene med IgM  $> 6000$  mg/dl ved diagnostidspunktet er mediantiden til symptomatisk hyperviskositet ca. 3 måneder sammenlignet med de pasientene med IgM på 5000–6000 mg/dl som har en mediantid på 3 år til utvikling av symptomatisk hyperviskositet.<sup>30</sup>

## Hvilken utredning bør gjøres ved forverring av anemi hos en pasient med WM?

Hvis en pasient med WM har utviklet betydelig anemi, er det viktig å sikre at det ikke er noen annen årsak til anemi før du tilbyr WM-rettet behandling. Det bør utføres utredning for å evaluere andre årsaker til anemi, som B12, folat eller jernmangel. Hvis det oppdages jernmangel, bør det utføres en grundig utredning for blødning, spesielt gastrointestinal. Hvis det ikke oppdages noen alternativ årsak til jernmangel, kan jernmangelen være et resultat av WM. Omtrent 25 % av pasientene med WM utvikler

jernmangel relatert til produksjon av hepcidin fra ondartede celler.<sup>31,32</sup> I slike tilfeller kan intravenøst jern brukes for å forbedre pasientens hemoglobin. Hemolyse er en sjelden årsak til anemi hos pasienter med WM og kan være assosiert med varme autoantistoffer eller kalde agglutininere.

## Hvilke symptomer bør jeg og pasientene mine overvåke for?

Selv om symptomatisk anemi er den vanligste presentasjonen av WM, kan ytterligere tegn og symptomer på sykdommen variere mye og kan omfatte:<sup>33</sup>

- Konstitusjonelle symptomer (tretthet, vekttap, nattesvette og uforklarlig feber)
- Splenomegali (tidlig metthetsfølelse, smerte eller fullhetsfølelse i øvre venstre kvadrant)
- Hyperviskositet (neseblod, hodepine, tåkesyn)
- Perifer nevropati (bilaterale, symmetriske, lengdeavhengige, sensoriske mangler)
- Kald agglutinin sykdom (anemi og mørkfarget urin ved utsettelse for kalde temperaturer)
- Kryoglobulinemi (livedo reticularis, misfarging av hender, føtter, nesetipp eller ører ved utsettelse for kalde temperaturer)
- Amyloidose (nefrotisk syndrom, kardiomyopati, raskt progressiv nevropati)
- Bing Neel-syndrom (hodepine, anfall, ansiktslammelser, svakhet i lemmer)

## Hvor vanlig er nevropati hos personer med WM og hvordan bør det evalueres?

Nevropati er tilstede hos omtrent 25 % av pasientene med WM på diagnostidspunktet.<sup>34</sup> Typisk er IgM-relatert nevropati bilateral og symmetrisk, sakte progressiv (år), lengdeavhengig og overveiende sensorisk. I mange tilfeller er nevropatien relatert til tilstedeværelsen av et anti-mye-

lin-assosiert glykoprotein (anti-MAG)-antistoff, men anti-gangliosid- og anti-sulfatid-antistoffer er også rapportert. Nevropati mediert av et anti-MAG-antistoff viser seg vanligvis som en sensor-motorisk polynevropati med demyeliniserende trekk ved elektromyografi og nerveledningsstudier (EMG/NCS). Mindre vanlig kan nevropati være relatert til amyloidose eller kryoglobulinemi. En grundig evaluering av en nevrolog, inkludert en EMG/NCS, anamnese og fysisk undersøkelse, er viktig hos pasienter med raskt progressiv nevropati eller nevropati som i betydelig grad påvirker en pasients livskvalitet for å bekrefte etiologien til nevropatien før oppstart av behandling for WM.

### Hva er de vanligste symptomene på hyperviskositet?

Symptomer på hyperviskositet kan inkludere blødning (vanligvis neseblod eller spontan oral blødning), synsforandringer eller symptomer fra sentralnervesystemet som hodepine, svimmelhet eller anfall. Tåkesyn kan oppstå, vanligvis relatert til opphopning av netthinnekar eller netthinneblødning. Pasienter med risiko for hyperviskositet bør ha årlige eller halvårslige øyeundersøkelser for å sikre at det ikke finnes tegn på hyperviskositet, som netthinneblødninger, ødem i netthinnen eller synsnerven eller utvidelse av netthinnevenen.<sup>35</sup>

### Hva bør gjøres hvis jeg er bekymret for at pasienten min har symptomatisk hyperviskositet?

Hvis det er bekymring for hyperviskositet, kan IgM-nivået i serum og serumviskositet måles. Vanligvis fører ikke en serumviskositet på  $\leq 4$  centipoise til kliniske symptomer på hyperviskositet. Serumviskositet er ofte ikke lett tilgjengelig, og i de fleste tilfeller er et IgM-nivå i serum tilstrekkelig for å bestemme risikoen for hyperviskositet med en IgM  $\geq 6000$  mg/dl med en fore-

komst av hyperviskositet på ca. 67 %.<sup>30</sup> En undersøkelse og en grundig anamnese bør utføres hos pasienter med forhøyet IgM-nivå i serum for å evaluere for kliniske tegn eller symptomer på hyperviskositet.

Ved symptomatisk hyperviskositet bør pasienter behandles med plasmaferese for å redusere IgM i serum og lindre kliniske tegn/symptomer på hyperviskositet. Minst 1–2 økter med plasmautveksling kan utføres som en brobehandling mens endelig behandling igangsettes.

### Hva er behandlingsalternativene?

Behandlingsalternativene for WM varierer og bør velges basert på hver pasients sykdomskarakteristikk og pasientspesifikke faktorer som alder, prestasjonsstatus, komorbiditeter og behandlingspreferanser.

De siste årene, ettersom kreftrettet behandling har beveget seg mer mot målrettede behandlinger, har BTK-hemmere blitt en bærebjelke i førstelinjebehandling av WM. FDA har godkjent både ibrutinib (+/- rituximab) og zanubrutinib som alternativer for førstelinjebehandling av WM på grunn av høy responsrate og akseptabel sikkerhetsprofil.<sup>25,36,37</sup> Det finnes også data for bruk av acalabrutinib for WM, selv om det ikke er FDA-godkjent for WM.<sup>38</sup> BTK-hemmere er et foretrukket behandlingsalternativ hos mange pasienter, selv om andre alternativer kan vurderes spesielt hos pasienter med MYD88-villtype eller CXCR4-mutert sykdom. Bivirkningene forbundet med BTK-hemmere inkluderer risiko for blødning, infeksjon, gastrointestinale symptomer, cytopenier, artralgi eller myalgier og atrieflimmer. Nyere data bekrefter at nyere BTK-hemmere, som zanubrutinib, har samme sykdomseffekt som ibrutinib, men med mindre effekter utenfor målet.<sup>25</sup>

Bendamustin-rituximab er også et vanlig førstelinjebehandlingsalternativ som har

en begrenset behandlingsvarighet (4–6 sykluser) og har effekt, uavhengig av CXCR4-mutasjonsstatus.<sup>39-41</sup> Rituximab-bortezomib-deksametason, i tillegg til andre inhibitor-baserte proteasomregimer, er også potensielle behandlingsalternativer, selv om det må tas hensyn til den potensielle bivirkningen av nevropati, spesielt hos pasienter med grunnlinjenevropati relatert til sin WM.<sup>42,43</sup> Hos pasienter med en IgM > 4000 mg/dl bør rituximab vanligvis ikke gis på grunn av risikoen for IgM-oppblussing.<sup>44,45</sup> I de tilfellene kan bendamustin- eller proteasomhemmeren gis i 1–2 sykluser med rituximab tilsatt på et senere tidspunkt. Merk at omtrent 10 % av pasientene med WM vil utvikle intoleranse mot rituximab, og i dette tilfellet kan ofatumumab brukes istedenfor rituximab i henhold til NCCN-retningslinjene.<sup>46</sup>

I en residiv setting kan en hvilken som helst av de ovennevnte behandlingene vurderes hvis de ikke tidligere er brukt.<sup>47-49</sup> I tillegg kan en to-årig kur med venetoclax også brukes til behandling av residiverende eller refraktær WM.<sup>50</sup>

Når det er gjennomførbart, er det viktig å vurdere kliniske studier for pasienter med nylig diagnostisert eller residiverende sykdom, ettersom pasientregistrering i kliniske studier er utrolig viktig for utviklingen av nye behandlinger for sjeldne sykdommer som WM.

## Hvordan diagnostiseres og behandles Bing Neel-syndrom?

Bing Neel-syndrom (BNS) er en sjelden manifestasjon av WM som forekommer hos omtrent 1 % av pasientene og er karakterisert ved infiltrasjon av ondartede celler i sentralnervesystemet.<sup>51,52</sup> Bing Neel-syndrom kan oppstå på tidspunktet for den første WM-diagnosen eller senere i sykdomsforløpet. Den kliniske presentasjonen av Bing Neel-syndrom kan variere mye, men vanlige symptomer inkluderer kogni-

tive endringer, atferdsendringer, anfall, hodepine, unormal gange/balanse, mangler i kranienerven eller pareser. Evaluering for potensielt Bing Neel-syndrom bør inkludere evaluering av cerebral spinalvæske (CSF) og MR (med gadolinium) av hjernen og ryggraden, inkludert cervikale, thorax- og lumbale områder. Typiske funn av BNS på MR kan inkludere enten tumorinvolvering eller leptomeningeal forsterkning. Lumbalpunktur bør utføres for fullstendig evaluering og CSF bør sendes for flowcytometri, cytologi, IGH-omorganisering og MYD88-testing. Hvis Bing Neel-syndrom blir diagnostisert, er den foretrukne førstelinjebehandlingen en BTK-hemmer. De mest robuste dataene i denne settingen støtter bruken av ibrutinib, selv om tidlige data tyder på at zanubrutinib også kan være en potensiell behandling.<sup>53</sup> I tilfelle av residiverende eller refraktær BNS, kan andre kjemoterapibaserte regimer som bendamustin/rituximab, fludarabin/rituximab eller intratekal behandling vurderes.

## International Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation

Nettsted: [iwmf.com](http://iwmf.com)

E-post: [info@iwmf.com](mailto:info@iwmf.com)

Telefon: 941-927-4963 • Internasjonalt: 001-941-927-4963



IWMF, den eneste internasjonale organisasjonen utelukkende viet til Waldenstrøms makroglobulinemi, er en pasientgrunnlagt og pasientdrevet ideell organisasjon med en enkel, men effektiv, visjon og misjon.

**VISJON:** En verden uten Waldenstrøms makroglobulinemi.

**MISJON:** Støtte og opplyse alle som er berørt av Waldenstrøms makroglobulinemi for å forbedre pasientutfall, mens vi fremmer letingen etter en kur.

IWMF engasjerer seg for å skape en verden uten WM ved å finne en kur. Siden 1999 har IWMF investert mer enn 23 millioner amerikanske dollar i WM-forskningsprosjekter globalt. Takket være denne forskningen lever WM-pasienter lenger og har bedre behandlingsalternativer som kan føre til remisjonsperioder som varer lengre, med færre bivirkninger.

### Besøk IWMF-nettstedet for å:

- Laste ned en gratis informasjonspakke for nylig diagnostiserte.
- Lære om WM og laste ned gratis publikasjoner tilgjengelig på flere språk.
- Finne utvalgte ressurser for å støtte din mentale, fysiske og økonomiske helse.
- Bli med i en lokal IWMF-støttegruppe eller et internasjonalt tilknyttet selskap til IWMF.
- Se legekatalogen til IWMF for leger som er tilgjengelig for konsultasjoner eller fornyet vurdering.
- Abonnere på IWMF Torch, vårt gratis nyhetsbrev som kommer ut fire ganger i året.
- Delta i det årlige IWMF-utdanningsforumet eller våre nettseminarer.
- Bli med i IWMF Connect, et nettsamfunn som dekker et bredt mangfold av modererte WM-relaterte e-postdiskusjoner, eller IWMF-diskusjonsgruppen på Facebook.
- Finne kontaktinformasjon til våre partnerorganisasjoner.

IWMF er avhengig av donasjoner for å kunne utføre sin misjon, og vi er takknemlige for din støtte. Du kan bidra til organisasjonen ved å besøke nettstedet vårt eller ved å sende en sjekk til:

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

IWMF er en 501(c)(3) skattefri ideell organisasjon, Fed-ID #54-1784426



## CancerCare

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

Telefon: 800 813 HOPE (4673)



CANCERcare®

CancerCare ble grunnlagt i 1944, og er den ledende nasjonale organisasjonen som tilbyr gratis, profesjonell støttetjeneste og informasjon for å hjelpe mennesker med å håndtere de følelsesmessige, praktiske og økonomiske utfordringene ved kreft. Våre omfattende tjenester inkluderer saksbehandling, rådgivning og støttegrupper over telefon, på nett og personlig, pedagogiske seminarer, publikasjoner og økonomisk assistanse og hjelp med egenandel. Alle CancerCare-tjenester leveres av master-forberedte onkologiske sosialarbeidere og verdensledende krefteksperter.

## Cancer Support Community (CSC)

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

Telefon: 888-793-9355



Som det største profesjonelt ledede ideelle nettverket for kreftstøtte over hele verden, er Cancer Support Community (CSC), inkludert dets tilknyttede selskap Gilda's Club, dedikert til å sikre at alle mennesker som er påvirket av kreft blir utrustet med kunnskap, styrket av handling og støttet av fellesskapet. CSC oppnår sin misjon gjennom tre områder: direkte levering av tjenester, forskning og påvirkning. Organisasjonens Institute for Excellence in Psychosocial Care inkluderer et internasjonalt nettverk av tilknyttede selskaper som tilbyr sosial og emosjonell støtte av høyeste kvalitet for mennesker som er rammet av kreft, samt et fellesskap av støtte tilgjengelig på nettet og over telefon. Forsknings- og opplæringsinstituttet driver banebrytende psykososial, atferds- og overlevelsesforskning. CSC fremmer sitt fokus på pasientstøtte gjennom sitt Cancer Policy Institute, og informerer offentlig politikk i Washington, D.C. og over hele landet.

## Leukemia & Lymphoma Society® (LLS)

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

Telefon: 800-955-4572



Leukemia & Lymphoma Society® (LLS) er verdensledende i kampen mot blodkreft. Misjonen til LLS: Kurere leukemi, lymfom, Hodgkins sykdom og myelom, og forbedre livskvaliteten til pasienter og deres familier. LLS finansierer livreddende blodkreftforskning over hele verden, gir gratis informasjon og støttetjenester og er stemmen for alle blodkreftpasienter som søker tilgang til rimelig, koordinert behandling av høy kvalitet.

LLS ble grunnlagt i 1949, har hovedkontor i Rye Brook, NY, og har kontorer rundt om i hele USA og Canada. For å lære mer, kan du besøke [lls.org](http://lls.org). Pasienter kan kontakte informasjonsressurscenteret på (800) 955-4572, mandag til fredag, kl. 9.00 til 21.00. ET.

For mer informasjon, kan du besøke [lls.org/lls-newsnetwork](http://lls.org/lls-newsnetwork).

## Lymphoma Coalition

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

Lymphoma Coalition er et verdensomspennende nettverk av pasientorganisasjoner som støtter personer som er rammet av lymfom. LC fungerer som et sentralt knutepunkt for pålitelig og aktuell informasjon, i tillegg til at de er forkjempere for rettferdig omsorg globalt. Nettverkets misjon er å muliggjøre global påvirkning ved å fremme et lymfomøkosystem som sikrer lokal endring og evidensbasert handling. I dag er det mer enn 80 medlemsorganisasjoner fra over 50 land.



## Lymphoma Research Foundation (LRF)

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

LRF sin hjelpetelefon: 800-500-9976

Lymphoma Research Foundation (LRF) er landets største ideelle organisasjon som utelukkende er viet til å finansiere lymfomforskning og støtte lymfomsamfunnet gjennom evidensbasert utdanning, støttetjenester og ressurser.



## KILDER

- 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.

27. Kyle RA, et al. Progression in smoldering Waldenstrom macroglobulinemia: long-term results. *Blood*. 2012;119(19):4462-4466.
28. 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, Kastritis 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.









**International Waldenstrom's  
Macroglobulinemia Foundation**

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