Macroglobulinemia di Waldenström

Informazioni essenziali: Guida per il personale infermieristico



In collaborazione con:













Macroglobulinemia di Waldenström

Informazioni essenziali: Guida per il personale infermieristico

Shayna Sarosiek, MD

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

Catherine A. Flynn, NP

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 e come viene diagnosticata?

La macroglobulinemia di Waldenström (WM) è un linfoma non-Hodgkin indolente, caratterizzato dalla presenza di cellule linfoplasmocitiche che secernono una paraproteina monoclonale IgM.¹ Le cellule maligne della WM possono risiedere nel midollo osseo, nei linfonodi, nella milza, nel fegato o in altre sedi al di fuori del midollo osseo.

Di norma, la diagnosi di WM si effettua mediante immunofissazione sierica (per confermare la presenza di IgM monoclonale) e biopsia del midollo osseo per confermare la presenza di un linfoma linfoplasmocitico. Il campione di midollo osseo deve anche essere esaminato per eventuali mutazioni L265P in MYD88 e in CXCR4, che sono frequentemente rilevate nella WM. Una mutazione in MYD88 si riscontra in >90% dei pazienti con WM e può aiutare a distinguere la WM da altre patologie ematologiche, come il mieloma multiplo, in cui non si rilevano mutazioni in MYD88.2-5 Mutazioni in CXCR4 possono essere rilevate nel 30-40% dei pazienti con WM. Lo stato mutazionale di MYD88 e CXCR4 può influire sulle manifestazioni cliniche e sulle opzioni di trattamento. 6-10

I pazienti con IgM monoclonale nel sangue, ma senza clone rilevabile a livello del midollo osseo e senza segni o sintomi clinici correlati all'IgM, si caratterizzano come affetti da gammopatia monoclonale di incerto significato (MGUS). Una mutazione in MYD88 può essere osservata in una percentuale fino al 50% dei pazienti con MGUS IgM. I pazienti con MGUS IgM hanno una ridotta probabilità di progredire a WM nell'arco di molti anni.

Quanto è comune la WM e chi è a rischio?

La WM è un linfoma raro che colpisce 3-4 persone su un milione.¹¹ È più frequente negli uomini rispetto alle donne ed è più comune nei pazienti bianchi, in particolare di origine europea, rispetto

ad altre razze/etnie.¹² L'età media alla diagnosi è di circa 70 anni.¹³ Nella maggior parte dei pazienti, l'eziologia della WM non è ancora del tutto chiara. Tuttavia, circa il 19% di tutti i pazienti con WM hanno un parente di primo grado affetto da WM o altra patologia dei linfociti B.¹⁴ 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.¹⁵

Qual è l'aspettativa di vita dei pazienti affetti da WM?

La maggior parte dei pazienti affetti da WM vivrà per molti anni e potenzialmente per decenni. In molti casi, l'aspettativa di vita è messa in correlazione con coorti abbinate per sesso ed età, e il decesso dei pazienti avverrà probabilmente per cause non correlate alla WM¹⁶

Tutti hanno bisogno di trattamento al momento della diagnosi?

Non tutti i pazienti a cui viene diagnosticata la WM richiedono trattamento. Il 30% circa dei pazienti dovrà iniziare la terapia entro due anni dalla diagnosi, ma circa il 20-30% non necessiterà di trattamento nemmeno a dieci anni di distanza dalla diagnosi di WM. 17,18 Può essere utile considerare il livello di albumina, il livello di IgM nel siero, la percentuale di infiltrazione del midollo osseo e il livello di β -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 (https://awmrisk.com).

Perché non trattare tutti i soggetti affetti da WM?

Al momento non disponiamo di una terapia curativa per la WM e l'avvio del trattamento può causare effetti collaterali in grado di influire sulla qualità di vita di un paziente. Nei pazienti con WM



che sono asintomatici e rimangono senza sintomi correlati alla WM o progressione della malattia, è meglio adottare un approccio di vigile attesa e tenere sotto stretto monitoraggio il paziente senza trattamento. Questi pazienti possono vivere per molti anni, e alcuni pazienti per il resto della loro vita, senza necessità di intraprendere una terapia.

Quali sono i criteri per il trattamento della WM?

Esistono linee guida ufficiali per l'inizio della terapia, tra cui lo sviluppo di anemia sintomatica con emoglobina ≤10 g/dL (secondaria alla WM), piastrine <100.000 mm³, iperviscosità sintomatica, neuropatia da moderata a grave, malattia extramidollare sintomatica o altre complicanze sintomatiche della malattia, come crioagglutinemia, crioglobulinemia o amiloidosi.¹9,20 Queste linee guida, in aggiunta a fattori specifici del paziente come risultati di laboratorio e sintomi, si utilizzano per determinare quando debbia essere avviato il trattamento.

Qual è l'iter diagnostico da seguire in caso di peggioramento dell'anemia in un paziente con WM?

Nei pazienti con WM che sviluppano una significativa anemia, prima di proporre una terapia mirata alla WM è importante assicurarsi che non vi siano altre cause all'origine dell'anemia. È necessario eseguire un controllo diagnostico per valutare eventuali altre eziologie, come la carenza di vitamina B12, folato o ferro.

Se si riscontra una carenza di ferro, è necessario eseguire un'indagine approfondita per eventuali emorragie, in particolare del tratto gastrointestinale. Se non viene rilevata nessuna causa alternativa della carenza di ferro, questa potrebbe essere conseguenza della WM. Circa il 25% dei pazienti con WM sviluppa una carenza di ferro legata alla sovraproduzione di epcidina da parte delle cellule neoplastiche. ^{21,22} In questi casi, è possibile ricorrere alla somministrazione di ferro per via endovenosa per migliorare il livello di emoglobina del paziente.

Quali sono i sintomi che io e il mio paziente 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:²³

- 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 crioagglutinine (anemia e urine di colore scuro a seguito dell'esposizione alle basse temperature)
- Crioglobulinemia (livedo reticularis, decolorazione di mani, piedi, punta del naso o orecchie a seguito dell'esposizione alle basse temperature)
- 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 deve essere valutata e trattata?

La neuropatia è presente in circa il 25% dei pazienti affetti da WM al momento della diagnosi.²⁴ 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).

Tuttavia, una valutazione approfondita da parte di un neurologo, comprensiva di EMG/NCS, anamnesi,



esame fisico ed esami di laboratorio, è importante nei pazienti con neuropatia a rapida progressione o neuropatia che influisce sulla qualità di vita del paziente. È importante confermare l'eziologia della neuropatia e accertare la sua relazione con la paraproteina IgM prima di avviare una terapia mirata alla WM per migliorare la neuropatia.

Al di là della cura definitiva per la paraproteina IgM sottostante, è importante la cura sintomatica della neuropatia. Molti pazienti utilizzano farmaci come gabapentin, pregabalin o amitriptilina per il controllo del dolore. Altri pazienti possono trarre beneficio da terapie aggiuntive come agopuntura, fisioterapia, analgesici per uso topico o massaggio.

Che cos'è l'iperviscosità e quando è necessario trattarla?

Un elevato livello sierico di IgM può causare iperviscosità o un ispessimento del sangue che può avere conseguenze cliniche in alcuni pazienti. È importante riconoscere che, sebbene i pazienti abbiano un rischio maggiore di iperviscosità quando le IgM raggiungono ≥4000 mg/dL, non vi è uno specifico livello sierico delle IgM che renda necessaria la terapia.

Le decisioni relative al trattamento si basano piuttosto sui sintomi clinici associati all'iperviscosità, tra cui sanguinamento (comunemente epistassi o sanguinamento orale spontaneo), alterazioni della vista o sintomi del sistema nervoso centrale come cefalea, vertigini, convulsioni o alterazioni cognitive. Può verificarsi un offuscamento della vista associato a una congestione dei vasi retinici o ad emorragia retinica. I pazienti a rischio di iperviscosità dovrebbero recarsi con cadenza annuale o semestrale presso un oftalmologo per sottoporsi a un esame oculistico con dilatazione della pupilla al fine di 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.25 Tali riscontri potrebbero giustificare l'avvio del trattamento per la WM. Nei pazienti con IgM >4.000 mg/dL, specialmente se presentano sanguinamento, è ragionevole valutare la possibile presenza di una sindrome di von Willebrand acquisita per aiutare a stabilire il rischio di emorragie del paziente.

Cosa fare se si teme che il paziente presenti una iperviscosità sintomatica?

Se si sospetta una iperviscosità, è possibile misurare il livello sierico di IgM e la viscosità del siero. Una viscosità sierica ≤4 centipoise non comporta in genere sintomi clinici di iperviscosità. Spesso, la viscosità sierica non è facilmente disponibile. Nella maggior parte dei casi, il livello di IgM sieriche è sufficiente per determinare il rischio di iperviscosità, con un livello di IgM ≥6000 mg/dL che corrisponde a un'incidenza di iperviscosità di circa il 67%.² Nei pazienti con livelli sierici di IgM elevati è necessario eseguire un esame e un'anamnesi approfondita per valutare la presenza di segni clinici o sintomi di iperviscosità.

In caso di iperviscosità sintomatica, i pazienti devono essere urgentemente trattati con plasmaferesi per ridurre temporaneamente 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 terapeutiche più comuni per la WM?

Le opzioni terapeutiche variano e devono essere scelte in base alle caratteristiche della malattia e a fattori specifici del paziente, come l'età, lo stato fisico generale del paziente, le comorbilità e le preferenze terapeutiche.

Le chemio-immunoterapie, come DRC (desametasone, rituximab, ciclofosfamide) o BR (rituximab, bendamustina), sono regimi terapeutici comuni nei pazienti naìve al trattamento o con malattia recidivante o refrattaria. In alcuni pazienti possono



essere utilizzati anche inibitori del proteasoma come bortezomib o ixazomib in combinazione con rituximab, sebbene tali agenti siano usati meno frequentemente a causa del maggior rischio di neuropatia periferica associato a questi farmaci.

Negli ultimi anni, gli inibitori di BTK sono diventati un pilastro della terapia di prima linea della WM. La FDA ha approvato sia ibrutinib (+/- rituximab) sia zanubrutinib come opzioni terapeutiche di prima linea nella WM, grazie all'elevato tasso di risposta e al profilo di sicurezza accettabile. ²⁷⁻²⁹ Esistono dati anche sull'utilizzo di acalabrutinib nella WM, sebbene non vi sia ancora la sua approvazione da parte della FDA per tale uso. ³⁰ Gli inibitori di BTK sono utilizzati in molti pazienti, ma è possibile valutare anche opzioni alternative, soprattutto nei pazienti con malattia MYD88 wildtype o con mutazione CXCR4.

Per il trattamento della WM recidivante o refrattaria può essere fatto ricorso anche a un ciclo di due anni con venetoclax.³¹ Molte sperimentazioni cliniche in corso stanno esplorando l'uso di nuovi farmaci o nuove combinazioni di terapie nella WM, e la partecipazione alle sperimentazioni cliniche deve sempre essere incoraggiata per i pazienti che sono candidati idonei. L'arruolamento dei pazienti negli studi clinici è estremamente importante per lo sviluppo di nuove terapie per malattie rare come la WM.

Quali effetti collaterali del trattamento potrei osservare nei miei pazienti?

Nella maggior parte dei pazienti gli inibitori di BTK sono ben tollerati, ma in alcuni pazienti si possono sviluppare effetti collaterali. Sintomi comuni degli inibitori di BTK sono facilità alla formazione di ematomi e/o al sanguinamento, diarrea, artralgie e mialgie.³² Ulteriori effetti avversi di rilievo includono infezione, aritmie (più comunemente fibrillazione atriale), ipertensione e citopenie come neutropenia o trombocitopenia.

Quando si sviluppano effetti collaterali, vengono inizialmente adottate misure di supporto prima di cambiare terapia.33 Per la diarrea, i pazienti potrebbero iniziare con l'integrazione di fibre nella dieta, l'assunzione di probiotici o di farmaci antidiarroici. Se vengono riferite palpitazioni, è opportuno il ricorso a monitor cardiaci per rilevare eventuali aritmie e l'invio a visita cardiologica e gestione medica o procedurale appropriata in caso di documentata aritmia. Per le artralgie, i pazienti potrebbero richiedere l'uso di acetaminofene o prednisone. Eventuali eruzioni cutanee possono essere gestite con steroidi per uso topico o antistaminici orali. In caso di inefficacia della terapia di supporto, si può ricorrere a sospensioni temporanee o riduzioni di dose. L'invio ad appropriata visita specialistica deve essere preso in considerazione per valutare i sintomi prima di una riduzione permanente della dose di inibitore BTK.

BR e DRC sono terapie con durata di somministrazione limitata (4-6 cicli) che sono generalmente efficaci e ben tollerate. Alcuni dei comuni effetti collaterali che possono verificarsi con questi regimi comprendono reazioni all'infusione, sintomi gastrointestinali, citopenie e infezione.^{34,35}

Rituximab-bortezomib-desametasone, oltre ad altri regimi basati su inibitori del proteasoma, sono ulteriori opzioni terapeutiche possibili. Tuttavia, è necessario valutare il potenziale effetto collaterale della neuropatia, soprattutto nei pazienti con neuropatia al basale correlata alla WM.^{36,37}

Gli effetti indesiderati più comuni di venetoclax includono citopenie (più comunemente neutropenia, seguita da anemia, linfopenia e trombocitopenia), nausea, diarrea, infezione delle vie respiratorie superiori, sinusite e cefalea.³¹

Che cos'è l'intolleranza a rituximab, quant'è comune e come può essere gestita?

All'anticorpo monoclonale rituximab è associato un rischio di reazioni all'infusione. Reazioni all'in-



fusione si manifestano in una percentuale fino al 77% di pazienti, la maggior parte delle quali emergono durante l'infusione iniziale. In genere, queste reazioni si attenuano con il tempo, ma in alcuni pazienti con WM le reazioni possono persistere dopo l'infusione iniziale o possono rimanifestarsi durante le successive infusioni. Infusione infusioni.

Alcuni pazienti possono rispondere a farmaci di supporto aggiuntivi (come antistaminici o steroidi), velocità di infusione più ridotte o riduzione del dosaggio di rituximab. Tuttavia, in alcuni pazienti le reazioni possono peggiorare nel tempo e impedire un utilizzo sicuro di rituximab in questi soggetti. In questi casi, ofatumumab può essere sostituito a rituximab secondo le linee guida NCCN.³⁹

Che cos'è la sindrome di Bing-Neel e come viene trattata?

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 tumorali nel sistema nervoso centrale. 40,41 La BNS può manifestarsi al momento della diagnosi iniziale di WM o più tardi nel corso della malattia. La presentazione clinica della BNS 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 BNS va confermata attraverso la valutazione del liquido cerebrospinale (CSF) mediante puntura lombare 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. L'analisi del liquido cerebrospinale (CSF) può evidenziare la presenza di cellule WM, permettendo di formulare una diagnosi definitiva di BNS. La puntura lombare deve sempre essere programmata dopo la risonanza magnetica per garantire che le eventuali alterazioni nella risonanza magnetica che sono correlate alla procedura stessa non interferiscano con l'interpretazione della RMI.

In caso di diagnosi positiva di BNS, 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. In caso di BNS recidivante o refrattaria, possono essere presi in considerazione altri regimi basati sulla chemioterapia, come bendamustina/rituximab o fludarabina/rituximab. È importante sapere che i pazienti non trarranno immediato sollievo dai sintomi della BNS e che possono volerci settimane o mesi per rilevare un miglioramento dei sintomi. Può essere eseguita una risonanza di follow-up per valutare il miglioramento dal basale.



International Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation

Sito web: iwmf.com Email: info@iwmf.com

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



L'IWMF, 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'IWMF lavora per trovare una cura a questa malattia e creare un mondo senza WM. Dal 1999, l'IWMF 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'IWMF 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'IWMF o uno dei nostri affiliati nel mondo.
- Consultare l'elenco dei medici dell'IWMF disponibili per consulti o secondi pareri.
- Iscriversi a IWMF Torch, la nostra newsletter trimestrale gratuita.
- Partecipare allo IWMF Educational Forum annuale o ai nostri webinar online.
- Unirsi a IWMF 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'IWMF 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'IWMF è un'organizzazione non-profit esentasse 501(c)(3), Fed ID #54-1784426



CancerCare

cancercare.org

Telefono: 800 813 HOPE (4673)



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

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

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. 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.



Lymphoma Coalition

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

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.
- 2. 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.
- 5. 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.
- 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.
- 7. 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.
- 8. 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.
- 9. 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.
- 10. Xu L, et al. Clonal architecture of CXCR4 WHIM-like mutations in Waldenstrom Macroglobulinaemia. *Br J Haematol.* 2016;172(5):735-744.
- 11. 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.
- 12. Benjamin M, Reddy S, Brawley OW. Myeloma and race: a review of the literature. *Cancer Metastasis Rev.* 2003;22(1):87-93.
- 13. 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.

- 14. Treon SP, et al. Characterization of familial Waldenstrom's macroglobulinemia. *Ann Oncol.* 2006;17(3):488-494.
- 15. 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.
- 16. 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.
- 17. Bustoros M, et al. Progression Risk Stratification of Asymptomatic Waldenstrom Macroglobulinemia. *J Clin Oncol*. 2019;37(16):1403-1411.
- 18. Kyle RA, et al. Progression in smoldering Waldenstrom macroglobulinemia: long-term results. *Blood*. 2012;119(19):4462-4466.
- 19. 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.
- 20. 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.
- 21. 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.
- 22. 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.
- 23. Dimopoulos MA, Kastritis E. How I treat Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood*. 2019;134(23):2022-2035.
- Paba-Prada C, Banwait R, Treon S, Ghobrial I. Incidence of Peripheral Neuropathy in Waldenström Macroglobulinemia Patients At Diagnosis. *Blood.* 2011;118(21):3692.
- 25. Menke MN, et al. Hyperviscosity-related retinopathy in waldenstrom macroglobulinemia. *Arch Ophthalmol.* 2006;124(11):1601-1606.
- 26. 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.
- 27. 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.



- 28. Tam CS, et al. A Randomized Phase 3 Trial of Zanubrutinib Versus Ibrutinib in Symptomatic Waldenstrom Macroglobulinemia:The Aspen Study. *Blood*. 2020;136(18):2038-2050.
- 29. Treon SP, et al. Ibrutinib Monotherapy in Symptomatic, Treatment-Naive Patients With Waldenstrom Macroglobulinemia. *J Clin Oncol.* 2018;36(27):2755-2761.
- 30. 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.
- 31. Castillo JJ, et al. Venetoclax in Previously Treated Waldenstrom Macroglobulinemia. *J Clin Oncol*. 2022;40(1):63-71.
- 32. Sarosiek S, et al. Dose reductions in patients with Waldenstrom macroglobulinaemia treated with ibrutinib. *Br J Haematol.* 2023.
- 33. Munoz J, Sarosiek S, Castillo JJ. Managing Ibrutinib-Intolerant Patients With B-Cell Malignancies. *Oncologist*. 2023;28(4):309-318.
- 34. Buske C, et al. Bortezomib-Dexamethasone, Rituximab, and Cyclophosphamide as First-Line Treatment for Waldenstrom's Macroglobulinemia: A Prospectively Randomized Trial of the European Consortium for Waldenstrom's Macroglobulinemia. *J Clin Oncol.* 2023:JCO2201805.
- 35. 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.

- 36. 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.
- 37. 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.
- 38. Levin AS, Otani IM, Lax T, Hochberg E, Banerji A. Reactions to Rituximab in an Outpatient Infusion Center: A 5-Year Review. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(1):107-113 e101.
- 39. Castillo JJ, et al. Rituximab intolerance in patients with Waldenstrom macroglobulinaemia. *Br J Haematol*. 2016;174(4):645-648.
- Minnema MC, et al. Guideline for the diagnosis, treatment and response criteria for Bing-Neel syndrome. Haematologica. 2017;102(1):43-51.
- 41. Castillo JJ, Treon SP. How we manage Bing-Neel syndrome. *Br J Haematol*. 2019;187(3):277-285.
- 42. Wong J, et al. Efficacy of Zanubrutinib in the Treatment of Bing-Neel Syndrome. *Hemasphere*. 2018;2(6):e155.



NOTE



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