

Waldenstrøms makroglobulinemi

Essensiell informasjon:
Sykepleierveiledning



International Waldenström's
Macroglobulinemia Foundation

I samarbeid med:





International Waldenstrom's
Macroglobulinemia Foundation

Waldenstrøms makroglobulinemi

Essensiell informasjon: Sykepleierveiledning

Shayna Sarosiek, doktor i medisin

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

Catherine A. Flynn, sykepleier

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 og hvordan er det diagnostisert?

Waldenstrøms makroglobulinemi (WM) er et indolent non-Hodgkin lymfom karakterisert ved tilstedeværelsen av lymfoplasmacytiske celler som utskiller et monoklonalt IgM-paraprotein.¹ De ondartede cellene i WM kan ligge i benmargen, lymfeknuter, milten, leveren eller andre steder utenfor benmargen.

Vanligvis stilles en diagnose av WM ved å oppnå en serumimmunfikseringselektroforese (for å bekrefte tilstedeværelsen av en IgM-klon), og en benmargsbiopsi for å bekrefte tilstedeværelsen av et lymfoplasmacytisk lymfom. Benmargsprøven bør også testes for MYD88 L265P- og CXCR4-mutasjoner, som ofte påvises i WM. En MYD88-mutasjon finnes hos >90 % av pasientene med WM og kan hjelpe til med å skille WM fra andre hematologiske lidelser, slik som multippelt myelom, der MYD88-mutasjoner ikke finnes.²⁻⁵ CXCR4-mutasjoner kan finnes hos omtrent 30–40 % av pasienter med WM. MYD88- og CXCR4-mutasjonsstatus kan påvirke de kliniske manifestasjonene og behandlingsoalternativene.⁶⁻¹⁰

Pasienter med en klon av IgM i blodet, men uten en påvisbar benmargssklon og uten assosierte kliniske tegn eller symptomer relatert til IgM karakteriseres som å ha en monoklonal gammopati av ubestemt betydning (MGUS). En MYD88-mutasjon kan påvises hos opptil 50 % av pasientene med IgM MGUS. Pasienter med IgM MGUS har en liten sjanse for å utvikle seg til WM i løpet av mange år.

Hvor vanlig er WM og hvem er i faresonen?

WM er et sjeldent lymfom som rammer 3–4 personer per million.¹¹ Det er mer vanlig hos menn enn kvinner og hos hvite pasienter, spesielt

av europeisk avstamning, sammenlignet med andre raser/etnisiteter.¹² Gjennomsnittsalderen for diagnose er omtrent 70 år.¹³ Hos de fleste pasienter er etiologien til WM ikke godt forstått. Imidlertid har omtrent 19 % av alle pasienter med WM en førstegradsslekting med WM eller en annen B-cellelidelse.¹⁴ Til tross for denne noe økte risikoen for hematologiske lidelser hos familiemedlemmer til pasienter med WM, i fravær av bekymringsfulle tegn eller symptomer, anbefales det generelt ikke at andre familiemedlemmer blir screenet for WM.¹⁵

Hva er den forventede levealderen for en pasient med WM?

De fleste pasienter med WM vil leve i mange år og potensielt til og med flere tiår. I mange tilfeller matches forventet levealder med kjønns- og aldersspesifikke, matchede kohorter, og pasienter vil sannsynligvis dø av noe som ikke er relatert til WM.¹⁶

Trenger alle behandling ved diagnosetidspunktet?

Ikke alle som får diagnosen WM trenger behandling. Innen to år etter diagnosen vil ca. 30 % av pasientene trenge behandling, men ca. 20–30 % vil ikke trenge behandling selv ti år etter diagnosen WM.^{17,18} Det kan være nyttig å bruke albuminserum IgM-nivå, prosent av benmargsinfiltrasjon og β -2-mikroglobulin for å beregne mediantiden til sykdomsprogresjon for å hjelpe asymptomatiske pasienter med å forstå når de kan trenge behandling (<https://awmrisk.com>).

Hvorfor ikke behandle alle som har WM?

Vi har for tiden ingen behandling som kurerer WM, og oppstart av behandling kan føre til bivirkninger som påvirker en pasients

livskvalitet negativt. Hos pasienter med WM som er asymptomatiske og forblir uten WM-relaterte symptomer eller sykdomsprogresjon, er det best å ha en «vaksom venting»-tilnærming og overvåke pasienten nøye uten behandling. Disse pasientene kan være i stand til å leve i mange år, og noen pasienter for resten av livet, uten behov for behandling.

Hva er kriteriene for behandlingen av WM?

Det er offisielle retningslinjer for oppstart av behandling, inkludert utvikling av symptomatisk anemi med hemoglobin ≤ 10 g/dL (sekundært til WM), blodplater $< 100\ 000$ mm³, symptomatisk hyperviskositet, moderat til alvorlig nevropati, symptomatisk ekstramedullær sykdom eller andre symptomatiske komplikasjoner av sykdommen som kald agglutinin syndrom, kryoglobulinemi eller amyloidose.^{19,20} Disse retningslinjene, i tillegg til pasientspesifikke faktorer som laboratorieresultater og symptomer, brukes til å bestemme når behandling skal startes.

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 anemien før du tilbyr WM-rettet behandling. Det bør utføres utredning for å evaluere andre årsaker, 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 overproduksjon av hepcidin fra

de ondartede cellene.^{21,22} I slike tilfeller kan intravenøst jern gis for å forbedre pasientens hemoglobin.

Hvilke symptomer bør jeg og pasienten min overvåke for?

Selv om symptomatisk anemi er den vanligste presentasjonen av WM, kan ytterligere tegn og symptomer på sykdommen variere mye og kan omfatte:²³

- 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 syndrom (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 og behandles?

Nevropati er til stede hos omtrent 25 % av pasientene med WM ved diagnose.²⁴ 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 antistoff mot myelinassosiert glykoprotein (anti-MAG).

Likevel er en grundig evaluering av en nevrolog, inkludert en EMG/NCS, samt historie, fysisk undersøkelse og laboratorier viktig hos pasienter med raskt progressiv nevropati eller nevropati som påvirker en pasients livskvalitet. Det er viktig å bekrefte etiologien til nevropatien og bekrefte dens forhold til IgM-paraproteinet før du starter behandling for WM-rettet behandling for å forbedre nevropatien.

Utover definitiv behandling av det underliggende IgM-paraproteinet, er symptomatisk behandling av nevropati viktig. Mange pasienter bruker medisiner som gabapentin, pregabalin eller amitriptylin for smertekontroll. Andre pasienter kan ha nytte av tilleggsbehandlinger, for eksempel akupunktur, fysioterapi, aktuelle smertestillende midler eller massasje.

Hva er hyperviskositet og når trenger det behandling?

Et forhøyet IgM-nivå i serum kan forårsake hyperviskositet eller fortykket blod, noe som kan ha kliniske konsekvenser hos enkelte pasienter. Det er viktig å erkjenne at selv om pasienter har en økt risiko for hyperviskositet når IgM når ≥ 4000 mg/dL, er det ikke noe spesifikt IgM-nivå i serum som krever behandling.

I stedet er behandlingsbeslutninger basert på kliniske symptomer assosiert med hyperviskositet, inkludert blødning (vanligvis neseblod eller spontan oral blødning), synsforandringer eller symptomer på sentralnervesystemet som hodepine, svimmelhet, anfall eller kognitive endringer. Tåkesyn kan være relatert til opphopning av netthinnekar eller netthinneblødning. Pasienter med risiko for hyperviskositet bør ha årlige eller halvårlige øyeundersøkelser med pupillutvidelse hos en øyelege for å sikre at det ikke finnes tegn på hyperviskositet, som netthinneblødninger, ødem i netthinnen eller synsnerven eller utvidelse

av netthinnevenen.²⁵ Slike funn kan berettige oppstart av WM-behandling.

Hos de pasientene med en IgM >4000 mg/dL, spesielt de med blødning, er det rimelig å evaluere for ervervet von Willebrands sykdom for å bestemme pasientens risiko for blødning.

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 ≤ 4 centipoise til kliniske symptomer på hyperviskositet. Serumviskositet er ofte ikke lettest tilgjengelig. I de fleste tilfeller er et IgM-nivå i serum tilstrekkelig for å bestemme risikoen for hyperviskositet med en IgM ≥ 6000 mg/dl med en forekomst av hyperviskositet på ca. 67 %.²⁶ 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 umiddelbart med plasmaferese for midlertidig 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 de mest vanlige behandlingsoalternativene for WM?

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

Kjemoimmunterapi, som DRC (deksametason, rituximab, cyklofosamid) eller BR (rituximab, bendamustin), er vanlige behandlingsregimer hos behandlingsnaive pasienter eller de med residiverende eller refraktær sykdom. Proteasomhemmere, som bortezomib eller ixazomib, kan også brukes i kombinasjon med rituximab hos noen pasienter, selv om disse midlene brukes sjeldnere på grunn av økt risiko for perifer nevropati forbundet med disse medisinene.

De siste årene har BTK-hemmere blitt en bærebjelke i førstelinje- eller residivbehandling av WM. FDA har godkjent både ibrutinib (+/- rituximab) og zanubrutinib som alternativer for førstelinjebehandling av WM på grunn av høy responsrate og akseptabel sikkerhetsprofil.²⁷⁻²⁹ Det finnes også data for bruk av acalabrutinib for WM, selv om det ikke er FDA-godkjent for WM.³⁰ BTK-hemmere er brukt på mange pasienter, selv om andre alternativer kan vurderes spesielt hos pasienter med MYD88-villtype eller CXCR4-mutert sykdom.

I tillegg kan en to-årig kur med venetoclax også brukes til å behandle residiverende eller refraktær WM.³¹ Mange pågående kliniske studier utforsker bruken av nye medisiner eller nye kombinasjoner av behandlinger ved WM, og deltakelse i kliniske studier bør alltid oppmuntres for kvalifiserte pasienter. Pasientregistrering i kliniske studier er utrolig viktig for å utvikle nye behandlinger for sjeldne sykdommer som WM.

Hvilke behandlingsbivirkninger kan jeg se hos pasientene mine?

Hos de fleste pasienter tolereres BTK-hemmere godt, men bivirkninger kan utvikles hos noen pasienter. Vanlige symptomer på BTK-hemmere er lette blåmerker/blødninger, diaré, artralgi og myalgier.³² Ytterligere uønskede effekter

inkluderer infeksjon, arytmier (oftest atrieflimmer), hypertensjon og cytopenier som nøytropeni eller trombocytopeni.

Når bivirkninger utvikles, brukes støttende tiltak i utgangspunktet før behandlingsskifte.³³ Ved diaré kan pasienter starte kostfibertilskudd, probiotika eller medisiner mot diaré. Hvis hjertebank rapporteres, bør hjertemonitorer brukes for å evaluere for arytmier, og passende kardiologisk henvisning og medisinsk eller prosedyrebehandling bør forekomme dersom en arytmi er dokumentert. For artralgi kan pasienter kreve bruk av acetaminofen eller prednison. Utslett kan behandles med aktuelle steroider eller orale antihistaminer. Hvis støttebehandling er ineffektiv, kan midlertidige opphold eller dosereduksjoner benyttes. Henvisning til egnet spesialist bør vurderes for å vurdere symptomene ytterligere før en permanent dosereduksjon av BTK-hemmeren.

BR og DRC er behandlinger gitt for en begrenset varighet (4–6 sykluser) og er typisk effektive og godt tolerert. Noen vanlige bivirkninger kan oppstå med disse regimene, slik som infusjonsreaksjoner, gastrointestinale symptomer, cytopenier og infeksjoner.^{34,35}

Rituximab-bortezomib-deksametason, i tillegg til andre proteasomhemmerbaserte regimer, er også potensielle behandlingsalternativer. Imidlertid må det tas hensyn til den potensielle bivirkningen av nevropati, spesielt hos pasienter med baseline-nevropati relatert til deres WM.^{36,37}

De vanligste bivirkningene av venetoclax inkluderer cytopenier (oftest nøytropeni, etterfulgt av anemi, lymfopeni og trombocytopeni), kvalme, diaré, øvre luftveisinfeksjon, bihulebetennelse og hodepine.³¹

Hva er rituximab-intoleranse, hvor vanlig er det, og hvordan kan det håndteres?

Det monoklonale antistoffet rituximab er kjent for å ha en risiko for infusjonsreaksjoner. Infusjonsreaksjoner forekommer hos opptil 77 % av pasientene, hvorav de fleste oppstår under den første infusjonen.³⁸ Vanligvis vil disse reaksjonene avta med tiden, men hos noen pasienter med WM kan reaksjonene vedvare etter den første infusjonen eller kan gjenta seg under senere infusjoner.³⁹

Noen pasienter kan reagere på ytterligere støttende medisiner (som antihistaminer eller steroider), langsommere infusjonshastigheter eller delt rituximab-dosering. Likevel kan reaksjonene hos andre pasienter forverres over tid og forhindre sikker bruk av rituximab hos disse pasientene. I slike tilfeller kan ofatumumab erstattes med rituximab i henhold til NCCNs retningslinjer.³⁹

Hva er Bing Neel-syndrom og hvordan behandles det?

Bing Neel-syndrom (BNS) er en sjelden manifestasjon av WM som forekommer hos omtrent 1 % av pasientene og er karakterisert ved infiltrasjon av kreftcellene i sentralnervesystemet.^{40,41} BNS kan oppstå på tidspunktet for den første WM-diagnosen eller senere i sykdomsforløpet. Den kliniske presentasjonen av BNS kan variere mye, men vanlige symptomer inkluderer kognitive endringer, atferdsendringer, anfall, hodepine, unormal gange/balanse, mangler i kranienerven eller pareser. Evaluering for BNS 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. CSF-analyse kan vise tilstedeværelsen av WM-celler, og definitivt diagnostisere BNS. Lumbalpunksjonen bør alltid planlegges etter MR for å sikre at endringer på MR som er relatert til selve prosedyren ikke forstyrrer tolkningen av MR.

Hvis BNS blir diagnostisert, er den foretrukne førstelinjehbehandlingen en BTK-hemmer. De mest robuste dataene i denne settingen støtter bruk av ibrutinib, selv om tidlige data tyder på at zanubrutinib også kan være en potensiell behandling.⁴² I tilfelle av residiverende eller refraktær BNS, kan andre kjemoterapibaserte regimer som bendamustin/rituximab eller fludarabin/rituximab vurderes. Det er viktig å vite at pasienter ikke vil ha umiddelbar lindring fra symptomene sine fra BNS, og at det kan ta uker til måneder å forbedre symptomene. Oppfølgings-MR kan utføres for å vurdere forbedring fra baseline.

International Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation

Nettsted: iwmf.com

E-post: info@iwmf.com

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



IWMF, den eneste internasjonale organisasjonen utelukkende viet til Waldenstrøms makroglobulinemi, er en pasientgrunnet 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 lengre 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

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 masterforberedte onkologiske sosialarbeidere og verdensledende krefteksperter.

Cancer Support Community (CSC)

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

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. 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.

Lymphoma Coalition

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

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.
- 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.
- 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.
- Treon SP, et al. Characterization of familial Waldenstrom's macroglobulinemia. *Ann Oncol*. 2006;17(3):488-494.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Cicarelli 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.
- 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.
- 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 Waldenstrom Macroglobulinemia Patients At Diagnosis. *Blood*. 2011;118(21):3692.
- Menke MN, et al. Hyperviscosity-related retinopathy in Waldenstrom macroglobulinemia. *Arch Ophthalmol*. 2006;124(11):1601-1606.
- 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. Acabrutinib 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.
 40. 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.



**International Waldenstrom's
Macroglobulinemia Foundation**

6144 Clark Center Avenue, Sarasota, FL 34238
Telefon: 941-927-4963
Internasjonal: 001-941-927-4963
iwmf.com