

Macroglobulinemia de Waldenström

Informações essenciais:
Guia do Enfermeiro



International Waldenström's
Macroglobulinemia Foundation

Em parceria com:





International Waldenstrom's
Macroglobulinemia Foundation

Macroglobulinemia de Waldenström

Informações essenciais: Guia do Enfermeiro

Shayna Sarosiek, MD

Bing Center for Waldenstrom Macroglobulinemia
Divisão de Malignidades Hematológicas, Dana-Farber Cancer Institute
Professora Assistente, Faculdade de Medicina de Harvard

Catherine A. Flynn, NP

Bing Center for Waldenstrom Macroglobulinemia
Divisão de Malignidades Hematológicas, Dana-Farber Cancer Institute
Professora Assistente, Faculdade de Medicina de Harvard

Jorge J. Castillo, MD

Diretor Clínico, Bing Center for Waldenstrom Macroglobulinemia
Divisão de Malignidades Hematológicas, Dana-Farber Cancer Institute
Professor Assistente, Faculdade de Medicina de Harvard

Esta publicação é apoiada por:



Declaração de escusa de responsabilidade médica: as informações aqui apresentadas servem meramente para fins educativos. Não se destinam a substituir qualquer aconselhamento médico profissional. Os doentes devem usar as informações fornecidas mediante o total acompanhamento, e sob o cuidado, de um médico com experiência no tratamento de MW. Desencorajamos o uso das informações aqui contidas por parte de um doente sem que este informe o seu médico.

O que é a macroglobulinemia de Waldenström e como é diagnosticada?

A macroglobulinemia de Waldenström (WM) é um linfoma não Hodgkin indolente caracterizado pela presença de células linfoplasmocíticas que segregam uma paraproteína IgM monoclonal.¹ As células malignas na MW podem residir na medula óssea, nos gânglios linfáticos, no baço, no fígado ou noutras localizações fora da medula óssea.

Por norma, o diagnóstico da MW é feito através da obtenção de uma eletroforese de imunofixação sérica (para confirmar a presença de um clone de IgM) e de uma biópsia da medula óssea para confirmar a presença de um linfoma linfoplasmocítico. A amostra da medula óssea também deve ser testada quanto às mutações de MYD88 L265P e CXCR4, que são frequentemente detetadas na MW. Uma mutação de MYD88 está presente em >90% dos doentes com MW e pode ajudar a distinguir a MW de outras perturbações hematológicas, como mieloma múltiplo, no qual as mutações de MYD88 não estão presentes.²⁻⁵ As mutações de CXCR4 podem estar presentes em aproximadamente 30-40% dos doentes com MW. O estado mutacional de MYD88 e CXCR4 pode afetar as manifestações clínicas e as opções de tratamento.⁶⁻¹⁰

Os doentes com um clone de IgM no sangue, mas sem um clone na medula óssea detetável e sem sinais clínicos associados ou sintomas relacionados com a IgM, caracterizam-se como portadores de uma gamopatia monoclonal de significado indeterminado (MGUS). Uma mutação de MYD88 é detetável em até 50% dos doentes com MGUS IgM. Os doentes com MGUS IgM têm uma pequena probabilidade de progredir para MW ao longo de muitos anos.

Quão comum é a MW e quem está em risco?

A MW é um linfoma raro que afeta 3 a 4 pessoas num milhão.¹¹ É mais comum nos homens do que nas mulheres e em doentes caucasianos, particu-

larmente de descendência europeia, em comparação com outras raças/etnias.¹² A idade média de diagnóstico é de aproximadamente 70 anos.¹³ Na maioria dos doentes, a etiologia da MW não é bem compreendida. No entanto, aproximadamente 19% de todos os doentes com MW têm um familiar de primeiro grau com MW ou outra perturbação da célula B.¹⁴ Apesar deste risco ligeiramente acrescido de perturbações hematológicas em familiares de doentes com MW, na ausência de sinais ou sintomas preocupantes, geralmente não é recomendado que outros familiares sejam submetidos a rastreio de MW.¹⁵

Qual é a esperança de vida dos doentes com MW?

A maioria dos doentes com MW viverá muitos anos e, potencialmente, até décadas. Em muitos casos, a esperança de vida corresponde a coortes específicas de género e de idade e os doentes provavelmente morrerão de algo não relacionado com a MW.¹⁶

Todos os doentes necessitam de tratamento no momento do diagnóstico?

Nem todos os doentes diagnosticados com MW necessitam de tratamento. Num prazo de dois anos após o diagnóstico, aproximadamente 30% dos doentes necessitarão de tratamento, mas cerca de 20 a 30% não necessitarão de tratamento mesmo dez anos após o diagnóstico de MW.^{17,18} Pode ser útil utilizar a albumina, o nível sérico de IgM, a percentagem de infiltração na medula óssea e a β -2-microglobulina para calcular o tempo médio até à progressão da doença, de modo a ajudar os doentes assintomáticos a compreender quando poderão necessitar de tratamento (<https://awmrisk.com>).

Porque não tratar todos os doentes com MW?

Atualmente, não dispomos de qualquer terapia curativa para a MW e o início do tratamento pode

provocar efeitos adversos que afetam a qualidade de vida de um doente. Em doentes com MW que são assintomáticos e não apresentam sintomas associados à MW ou progressão da doença, é melhor adotar uma abordagem de "espera vigilante" e monitorizar de perto o doente sem tratamento. Estes doentes podem viver muitos anos e alguns doentes durante toda a vida sem necessidade de terapia.

Quais são os critérios para o tratamento da MW?

Existem diretrizes oficiais para o início de terapia, incluindo o desenvolvimento de anemia sintomática com hemoglobina ≤ 10 g/dl (derivada da MW), plaquetas $< 100\,000$ mm³, hiperviscosidade sintomática, neuropatia moderada a grave, doença extramedular sintomática ou outras complicações sintomáticas da doença, como síndrome de aglutininas a frio, crioglobulinemia ou amiloidose.^{19,20} Estas diretrizes, além de fatores específicos do doente, como resultados laboratoriais e sintomas, são utilizadas para determinar quando é que o tratamento deve ser iniciado.

Que exames devem ser realizados num cenário de agravamento da anemia num doente com MW?

Se um doente com MW tiver desenvolvido uma anemia significativa, é importante garantir que não existe outra causa para a anemia antes de oferecer terapia direcionada para a MW. Devem ser efetuados exames para avaliar a existência de outras etiologias, como deficiência de B12, folato ou ferro.

Se for descoberta uma deficiência de ferro, devem ser feitos exames completos para deteção de hemorragias, especialmente gastrointestinais. Se não for descoberta qualquer origem alternativa da deficiência de ferro, esta pode ser um resultado da MW. Aproximadamente 25% dos doentes com MW desenvolvem deficiência de ferro associada à sobreprodução de hepcidina por parte das células malignas.^{21,22} Nestes casos, pode ser administrado

ferro por via intravenosa para melhorar a hemoglobina do doente.

Que sintomas é que eu e o meu doente devemos monitorizar?

Embora a anemia sintomática seja a apresentação mais comum da MW, os sinais e sintomas adicionais da doença podem variar bastante e podem incluir:²³

- Sintomas constitucionais (fadiga, perda de peso, suores noturnos e febre de causa desconhecida)
- Esplenomegalia (saciedade precoce, dor no quadrante superior esquerdo ou sensação de plenitude)
- Hiperviscosidade (hemorragias nasais, dores de cabeça, visão turva)
- Neuropatia periférica (bilateral, simétrica, dependente do comprimento, défices sensoriais)
- Síndrome de aglutininas a frio (anemia e urina de cor escura quando exposta a temperaturas baixas)
- Crioglobulinemia (livedo reticular, descoloração das mãos, pés, ponta do nariz ou orelhas quando expostos a temperaturas baixas)
- Amiloidose (síndrome nefrótica, cardiomiopatia, neuropatia de progressão rápida)
- Síndrome de Bing-Neel (dores de cabeça, convulsões, paralisia facial, fraqueza nos membros)

Quão comum é a neuropatia na MW e como deve ser avaliada e tratada?

A neuropatia está presente em aproximadamente 25% dos doentes com MW aquando do diagnóstico.²⁴ Por norma, a neuropatia associada à IgM é bilateral e simétrica, de progressão lenta (anos), dependente do comprimento e predominantemente sensorial. Em muitos casos, a neuropatia está relacionada com a presença de um anticorpo antiglicoproteína associada à mielina (anti-MAG).

Ainda assim, uma avaliação completa por um neurologista, incluindo EMG/NCS, bem como historial, exame físico e testes laboratoriais, são importantes em doentes com neuropatia de progressão rápida ou neuropatia que afeta a qualidade de vida de um doente. É importante confirmar a etiologia da neuropatia e confirmar a sua relação com a paraproteína IgM antes de iniciar a terapia direcionada para a MW com o objetivo de melhorar a neuropatia.

Além do tratamento definitivo da paraproteína IgM subjacente, o tratamento sintomático da neuropatia é importante. Muitos doentes utilizam medicamentos como a gabapentina, pregabalina ou amitriptilina para controlo da dor. Outros doentes podem beneficiar de terapias adicionais, como acupuntura, fisioterapia, analgésicos tópicos ou massagens.

O que é a hiperviscosidade e quando é que necessita de tratamento?

Um nível sérico elevado de IgM pode causar hiperviscosidade ou espessamento do sangue, o que pode ter consequências clínicas em alguns doentes. É importante reconhecer que, embora os doentes tenham um risco acrescido de hiperviscosidade quando a IgM atinge ≥ 4000 mg/dl, não existe um nível sérico específico de IgM que necessite de terapia.

Em vez disso, as decisões de tratamento baseiam-se em sintomas clínicos associados à hiperviscosidade, incluindo hemorragias (frequentemente hemorragias nasais ou hemorragia oral espontânea), alterações na visão ou sintomas do sistema nervoso central, como dores de cabeça, tonturas, convulsões ou alterações cognitivas. A visão turva pode estar associada à congestão dos vasos retinianos ou a hemorragia retiniana. Os doentes com risco de hiperviscosidade devem ser submetidos a um exame de olho dilatado anual ou semestral com um oftalmologista para garantir que não existem sinais de hiperviscosidade, como hemor-

ragias nos vasos retinianos, edema na retina ou na cabeça do nervo ótico, ou dilatação das veias retinianas.²⁵ Tais evidências poderiam justificar o início do tratamento da MW.

Nos doentes com uma IgM >4000 mg/dl, especialmente nos que apresentam hemorragias, é razoável avaliar a presença de doença de von Willebrand adquirida para ajudar a determinar o risco de hemorragia do doente.

O que devo fazer se estiver preocupado com a hipótese de o meu doente ter hiperviscosidade sintomática?

Em caso de preocupação com a hipótese de hiperviscosidade, é possível medir o nível sérico de IgM e a viscosidade sérica. Por norma, uma viscosidade sérica de ≤ 4 centipoise não provoca sintomas clínicos de hiperviscosidade. Frequentemente, a viscosidade sérica não está imediatamente disponível. Na maioria dos casos, o nível sérico de IgM é suficiente para determinar o risco de hiperviscosidade, sendo que uma IgM ≥ 6000 mg/dl apresenta uma incidência de hiperviscosidade de aproximadamente 67%.²⁶ Em doentes com níveis séricos de IgM elevados, deve ser realizado um exame e um historial completo para avaliar a existência de sinais clínicos ou sintomas de hiperviscosidade.

No caso da hiperviscosidade sintomática, os doentes devem ser tratados urgentemente com plasmáfese para reduzir temporariamente a IgM sérica e aliviar os sinais clínicos/sintomas de hiperviscosidade. Podem ser realizadas, pelo menos, 1 a 2 sessões de troca de plasma como terapia de ponte enquanto o tratamento definitivo é iniciado.

Quais são as opções de tratamento da MW mais comuns?

As opções de tratamento variam e devem ser escolhidas com base nas características da doença de cada doente e em fatores específicos do doente,

como a idade, o estado de desempenho, comorbidades e preferências de tratamento.

A quimioimunoterapia, como DRC (dexametasona, rituximab, ciclofosfamida) ou BR (rituximab, bendamustina) são regimes de tratamento comuns em doentes que nunca receberam tratamento ou nos que apresentam doença recidivante ou refratária. Os inibidores de proteassoma, como o bortezomib ou ixazomib, também podem ser utilizados em combinação com o rituximab em alguns doentes, embora estes agentes sejam utilizados com menor frequência devido ao aumento do risco de neuropatia periférica associado a estes medicamentos.

Nos últimos anos, os inibidores da BTK tornaram-se um pilar fundamental na terapia de primeira linha ou após recidiva da MW. A FDA aprovou o ibrutinib (+/- rituximab) e o zanubrutinib como opções de terapia de primeira linha na MW devido à elevada taxa de resposta e perfil de segurança aceitável.²⁷⁻²⁹ Também existem dados para a utilização do acalabrutinib na MW, embora não tenha sido aprovado pela FDA para a MW.³⁰ Os inibidores da BTK são utilizados em muitos doentes, embora seja possível considerar opções alternativas, especialmente em doentes com doença do gene MYD88 de tipo selvagem ou do CXCR4 mutado.

Além disso, um curso de dois anos de venetoclax também pode ser utilizado para tratar a MW recidivante ou refratária.³¹ Muitos ensaios clínicos em curso estão a explorar a utilização de novos medicamentos ou novas combinações de terapias na MW e a participação em ensaios clínicos deve ser sempre incentivada para os doentes elegíveis. A inscrição de doentes em ensaios clínicos é de extrema importância para desenvolver novas terapias para doenças raras como a MW.

Que efeitos secundários do tratamento poderei observar nos meus doentes?

Na maioria dos doentes, os inibidores da BTK são bem tolerados, mas podem ocorrer efeitos adversos

em alguns doentes. Os sintomas comuns dos inibidores da BTK são o aparecimento fácil de hematomas/hemorragias, diarreia, artralrias e mialgias.³² Outros efeitos adversos a destacar incluem infeção, arritmias (mais frequentemente fibrilação auricular), hipertensão e citopenias, como neutropenia ou trombocitopenia.

Quando surgem efeitos secundários, antes de mudar de terapia são inicialmente implementadas medidas de apoio.³³ Para a diarreia, os doentes podem iniciar a suplementação de fibra alimentar, probióticos ou medicamentos antidiarreicos. Se forem comunicadas palpitações, devem ser utilizados monitores cardíacos para avaliar a existência de arritmias e, caso seja documentada uma arritmia, deve ter lugar um encaminhamento adequado para um cardiologista e a gestão médica ou processual. No caso de artralrias, os doentes podem necessitar de acetaminofeno ou prednisona. As erupções cutâneas podem ser tratadas com esteroides tópicos ou anti-histamínicos orais. Se o tratamento de apoio não for eficaz, podem ser utilizadas interrupções temporárias ou reduções da dose. Deve ser considerado o encaminhamento para um especialista adequado que possa avaliar melhor os sintomas antes de recorrer a uma redução permanente da dose do inibidor da BTK.

BR e DRC são terapias administradas durante um período limitado (4 a 6 ciclos) e são geralmente eficazes e bem toleradas. Alguns efeitos secundários comuns podem ocorrer com estes regimes, como reações à perfusão, sintomas gastrointestinais, citopenias e infeção.^{34,35}

A combinação rituximab-bortezomib-dexametasona, além de outros regimes baseados em inibidores de proteassoma, também é uma potencial opção de tratamento. No entanto, é necessário ter em consideração o potencial efeito secundário da neuropatia, especialmente em doentes com neuropatia inicial associada à MW.^{36,37}

Os efeitos secundários mais comuns do venetoclax incluem citopenias (mais frequentemente neutropenia, seguida de anemia, linfopenia e trombocito-

penia), náuseas, diarreia, infecção do trato respiratório superior, sinusite e dores de cabeça.³¹

O que é a intolerância ao rituximab, quão comum é e como pode ser controlada?

Sabe-se que o anticorpo monoclonal rituximab apresenta risco de reações à perfusão. As reações à perfusão ocorrem em até 77% dos doentes, sendo que a maioria das quais ocorrem durante a perfusão inicial.³⁸ Por norma, estas reações diminuirão com o tempo, mas em alguns doentes com MW as reações podem persistir após a perfusão inicial ou voltar a surgir durante perfusões posteriores.³⁹

Alguns doentes podem responder a medicamentos de apoio adicionais (como anti-histamínicos ou esteroides), velocidades de perfusão inferiores ou dosagem dividida do rituximab. Ainda assim, em outros doentes, as reações podem agravar-se com o tempo e impedir a utilização segura do rituximab nestes doentes. Nesses casos, o rituximab pode ser substituído por ofatumumab de acordo com as diretrizes da NCCN.³⁹

O que é a síndrome de Bing-Neel e como é tratada?

A síndrome de Bing-Neel (SBN) é uma manifestação rara da MW que ocorre em aproximadamente 1% dos doentes e caracteriza-se pela infiltração das células cancerígenas no sistema nervoso central.^{40,41} A SBN pode ocorrer no momento do diagnóstico inicial de MW ou mais tarde, no decurso da doença. A apresentação clínica da SBN pode variar bastante, mas os sintomas comuns incluem alterações cognitivas, alterações comportamentais, convulsões, dores de cabeça, anomalias na marcha/equilíbrio, défices nos nervos cranianos ou paresia. A avaliação da SBN deve incluir a avaliação do líquido cefalorraquidiano (LCR) por punção lombar e ressonância magnética (com gadolínio) ao cérebro e coluna, incluindo as regiões cervical, torácica e lombar. Os resultados típicos da SBN na ressonância magnética podem

incluir envolvimento tumoral ou realce leptomeníngeo. A análise do LCR pode revelar a presença de células de MW, diagnosticando definitivamente a SBN. A punção lombar deve ser sempre agendada após a ressonância magnética para garantir que as alterações na ressonância magnética associadas ao próprio procedimento não interferem na interpretação da mesma.

Se a SBN for diagnosticada, a terapia de primeira linha preferível é um inibidor da BTK. Os dados mais sólidos neste cenário apoiam a utilização do ibrutinib, embora dados iniciais sugiram que o zanubrutinib também pode ser um potencial tratamento.⁴² No caso de SBN recidivante ou refratária, outros regimes à base de quimioterapia, como bendamustina/rituximab ou fludarabina/rituximab podem ser considerados. É importante saber que os doentes não terão um alívio imediato dos sintomas da SBN e que os sintomas podem demorar semanas ou meses a melhorar. Pode ser realizada uma ressonância magnética de acompanhamento para avaliar a melhoria desde a avaliação inicial.

International Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation

Site: iwmf.com

E-mail: info@iwmf.com

Telefone: 941-927-4963 • Internacional: 001-941-927-4963



A IWMF, a única organização internacional exclusivamente dedicada à macroglobulinemia de Waldenström, é uma organização sem fins lucrativos fundada por doentes e centrada nos doentes, com uma visão e missão simples, mas convincente.

VISÃO: um mundo sem macroglobulinemia de Waldenström.

MISSÃO: apoiar e educar todas as pessoas afetadas pela macroglobulinemia de Waldenström para melhorar o resultado dos doentes, enquanto se avança com a descoberta de uma cura.

A IWMF está empenhada em criar um mundo sem MW, através da descoberta de uma cura. Desde 1999, a IWMF investiu mais de 23 milhões de dólares em projetos de investigação sobre a MW no mundo inteiro. Graças a esta investigação, os doentes com MW vivem mais tempo e contam com melhores opções de tratamento que podem conduzir a remissões mais duradouras, com efeitos secundários menores.

Visite o site da IWMF para:

- Descarregar um Pacote de Informação aos Recentemente Diagnosticados gratuito.
- Saber mais sobre a MW e descarregar publicações gratuitas disponíveis em diversos idiomas.
- Encontrar recursos selecionados para ajudar a apoiar a sua saúde mental, física e financeira.
- Aderir a um Grupo de Apoio local ou Associado Internacional da IWMF.
- Consultar o Diretório de Médicos da IWMF disponíveis para consultas ou uma segunda opinião.
- Subscrever a IWMF Torch, o nosso boletim informativo trimestral gratuito.
- Participar no Fórum Pedagógico anual da IWMF ou nos nossos webinários online.
- Aderir à IWMF Connect, uma comunidade online que oferece uma grande variedade de debates por e-mail relacionados com a MW, ou ao Grupo de Debate do Facebook da IWMF.
- Encontrar dados de contacto das nossas organizações parceiras.

A IWMF depende das contribuições dos doadores para cumprir a sua missão e, nesse sentido, agradecemos o seu apoio. Para contribuir para a organização, visite o nosso site ou envie um cheque por correio para:

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

A IWMF é uma organização sem fins lucrativos 501(c)(3) isenta de impostos, com o n.º de identificação fiscal 54-1784426

CancerCare

cancercare.org

Telefone: 800 813 HOPE (4673)



CANCERCare®

Fundada em 1944, a CancerCare é a principal organização nacional que presta serviços de apoio profissional gratuitos e fornece informações para ajudar as pessoas a lidar com os desafios emocionais, práticos e financeiros do cancro. Os nossos serviços abrangentes incluem gestão de casos, aconselhamento e grupos de apoio por telefone, online e presencialmente, workshops pedagógicos, publicações e assistência financeira e de participação. Todos os serviços da CancerCare são prestados por assistentes sociais em oncologia com mestrado e especialistas em cancro líderes a nível mundial.

Cancer Support Community (CSC)

CancerSupportCommunity.org

Telefone: 888-793-9355



Na qualidade de maior rede sem fins lucrativos conduzida por profissionais de apoio aos doentes de cancro a nível mundial, a Cancer Support Community (CSC), incluindo as suas afiliadas Gilda's Club, dedica-se a garantir que todas as pessoas afetadas pelo cancro são capacitadas pelo conhecimento, fortalecidas pela ação e apoiadas pela comunidade. A CSC cumpre a sua missão através de três áreas: prestação direta de serviços, investigação e defesa. O Institute for Excellence in Psychosocial Care da organização inclui uma rede internacional de afiliados que oferecem apoio social e emocional da mais alta qualidade a pessoas afetadas pelo cancro, bem como uma comunidade de apoio disponível online e por telefone. O Research and Training Institute efetua investigação de ponta nas áreas psicossocial, comportamental e de sobrevivência. A CSC promove o seu foco na defesa dos doentes através do seu Cancer Policy Institute, que fornece informação para as políticas públicas em Washington, D.C. e em todo o país.

Leukemia & Lymphoma Society® (LLS)

lls.org

Telefone: 800-955-4572



A Leukemia & Lymphoma Society® (LLS) é líder a nível mundial na luta contra o cancro do sangue. A missão da LLS: curar a leucemia, o linfoma, a doença de Hodgkin e o mieloma e melhorar a qualidade de vida dos doentes e das suas famílias. A LLS financia investigação sobre o cancro do sangue que salva vidas em todo o mundo, disponibiliza informação gratuita e serviços de apoio e é a voz de todos os doentes com cancro do sangue que procuram acesso a cuidados de qualidade, acessíveis e coordenados.

Fundada em 1949 e sediada em Rye Brook, Nova Iorque, a LLS está presente em várias regiões nos Estados Unidos e Canadá. Para saber mais, visite lls.org. Os doentes devem entrar em contacto com o Centro de Recursos de Informação através do número (800) 955-4572, de segunda a sexta-feira, das 9h00 às 21h00 (horário da Costa Leste dos EUA).

Para mais informações, visite lls.org/lls-newsnetwork.

Lymphoma Coalition

lymphomacoalition.org

A Lymphoma Coalition é uma rede mundial de organizações de doentes que apoiam as pessoas afetadas pelo linfoma. A LC atua como uma plataforma central de informações fiáveis e atualizadas, além de defender cuidados equitativos a nível mundial. A sua missão é viabilizar o impacto global através da promoção de um ecossistema do linfoma que garanta mudanças locais e ações baseadas em evidências. Atualmente, existem mais de 80 organizações aderentes de mais de 50 países.



Lymphoma Research Foundation (LRF)

lymphoma.org

Linha de apoio da LRF: 800-500-9976

A Lymphoma Research Foundation (LRF) é a maior organização sem fins lucrativos do país dedicada exclusivamente ao financiamento da investigação do linfoma e ao apoio à comunidade do linfoma por meio de educação baseada em evidências, serviços de apoio e recursos.



REFERÊNCIAS

- 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.

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.
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
Telephone: 941-927-4963
Internacional: 001-941-927-4963
iwmf.com