

# Macroglobulinemia de Waldenström

---

Informações essenciais:  
Guia do Médico



International Waldenström's  
Macroglobulinemia Foundation

*Em parceria com:*





International Waldenstrom's  
Macroglobulinemia Foundation

# Macroglobulinemia de Waldenström

---

## Informações essenciais: Guia do Médico

### Shayna Sarosiek, MD

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 (MW)?

A Macroglobulinemia de Waldenström (MW) é um linfoma indolente caracterizado pela presença de células linfoplasmocíticas que segregam uma paraproteína IgM monoclonal.<sup>1</sup> As células linfoplasmocíticas clonais na MW podem estar presentes na medula óssea em qualquer concentração, mas também podem ser encontradas nos gânglios linfáticos, no baço, no fígado ou noutras localizações extramedulares. Os doentes com uma IgM monoclonal sérica, na ausência de um clone na medula óssea detetável e sem sinais clínicos associados ou sintomas relacionados com a paraproteína IgM, caracterizam-se como portadores de uma gamopatia monoclonal de significado indeterminado (MGUS). Uma mutação de MYD88 L265P é detetável em até 50% dos doentes com MGUS IgM, mas está presente em >90% dos doentes com MW. A presença de uma mutação de MYD88 pode ajudar a distinguir a MW de outras perturbações hematológicas, como mieloma múltiplo, no qual as mutações de MYD88 não estão presentes.<sup>2-5</sup>

## Quão comum é a MW e quem está em risco?

A MW é um linfoma raro que afeta 3 a 4 pessoas num milhão.<sup>6</sup> É mais comum nos homens do que nas mulheres e é também mais comum em doentes caucasianos, particularmente de descendência europeia, em comparação com outras raças/etnias.<sup>7</sup> Esta é uma doença que ocorre em doentes mais velhos, com uma idade média de diagnóstico de aproximadamente 70 anos.<sup>8</sup> Ter uma MGUS IgM apresenta um risco cumulativo de desenvolver MW de 1% por ano.<sup>9</sup>

## Porque é que o meu doente contraiu a MW?

A etiologia exata da MW não é clara. Desenvolve-se espontaneamente sem causas ou fatores de predisposição conhecidos na maioria dos casos, embora existam dados que relacionam o desenvolvimento

da MW com a inflamação crónica subjacente ou com doenças autoimunes.<sup>10,11</sup> Além disso, foi registada uma agregação familiar na MW, com aproximadamente 19% de todos os doentes com MW a terem um familiar de primeiro grau com MW ou outra perturbação da célula B.<sup>11</sup>

## Os filhos do meu doente correm o risco de desenvolver MW?

Em geral, a macroglobulinemia de Waldenström não é herdada diretamente. Ter um familiar com MW aumenta efetivamente o risco de desenvolver MW, outro linfoma não Hodgkin ou MGUS, mas o risco relativo permanece baixo.<sup>11,12</sup> 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.<sup>10</sup>

## Qual é a esperança de vida de uma pessoa com MW?

A maioria dos doentes com MW viverá muitos anos e, potencialmente, até décadas. Em muitos casos, especialmente doentes jovens com MW, 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.<sup>13</sup> O Sistema Internacional de Pontuação Prognóstica para a MW (IPSSWM) pode ser utilizado para definir mais pormenorizadamente o grupo de risco de um doente através da idade, hemoglobina, plaquetas,  $\beta$ -2-microglobulina e IgM.<sup>14</sup> Nos últimos anos, este sistema de pontuação foi revisto (rIPSSWM) e inclui agora a idade,  $\beta$ -2-microglobulina, lactato desidrogenase (LDH) e albumina.<sup>15</sup> Em ambos estes sistemas de pontuação, a idade é o fator de risco mais significativo. Ao utilizar o IPSSWM ou o rIPSSWM, deve ter-se em conta que estes sistemas foram desenvolvidos numa altura em que as terapias padrão atuais e mais eficazes estavam amplamente disponíveis, pelo que se espera que o prognóstico tenha melhorado desde o desenvolvimento destes sistemas de pontuação.

Além disso, estas ferramentas de prognóstico destinam-se a calcular a sobrevivência desde o início da terapia de primeira linha e não aquando do diagnóstico.

## Como posso confirmar um diagnóstico de MW e que testes devem ser realizados antes do tratamento?

Os critérios para confirmar um diagnóstico de MW incluem a presença de uma paraproteína IgM monoclonal (que pode ser detetada numa eletroforese de imunofixação sérica) e um infiltrado linfoplasmocítico na medula óssea.<sup>16</sup> A infiltração clonal na medula óssea é normalmente positiva para a expressão de IgM, CD19, CD20, CD25 e CD27 na superfície.<sup>17</sup> Embora CD5, CD10 e CD23 não sejam normalmente expressos, podem estar presentes numa minoria de casos. Além da utilidade diagnóstica de uma biópsia da medula óssea, deve também ser obtido um aspirado da medula óssea em doentes com suspeita de MW para avaliar o estado mutacional de MYD88, para além de avaliar o estado mutacional de CXCR4. Uma mutação de MYD88 será detetada em mais de 90% dos doentes com MW.<sup>2,3</sup> As mutações de CXCR4 estão presentes em aproximadamente 30 a 40% dos doentes com MW. O estado mutacional de MYD88 e CXCR4 pode influenciar as manifestações clínicas da doença, assim como as opções de tratamento.<sup>18-22</sup>

Exames laboratoriais iniciais adicionais, como hemograma completo, painel metabólico abrangente, eletroforese de imunofixação sérica, eletroforese de proteínas séricas, imunoglobulinas, viscosidade sérica (em caso de preocupação com a hipótese de hiperviscosidade sintomática),  $\kappa$ -2-microglobulina, crioglobulinas e aglutininas a frio, podem ser úteis para a avaliação completa da doença. Antes de iniciar a terapia, é igualmente importante obter tomografias computadorizadas iniciais para avaliar os locais de doença extramedular e esplenomegalia. Esta imagiologia não é necessária no momento do diagnóstico para os doentes assintomáticos.

É de salientar que, numa era de investigação

em rápida evolução, pode ser útil contar com o contributo de um especialista com conhecimentos aprofundados das subtilidades e complexidades da apresentação clínica altamente variável da MW, bem como das características genéticas e moleculares da doença. Existem vários médicos nos EUA e noutros países especializados em MW que estariam dispostos a avaliar o seu doente e a continuar a colaborar consigo para prestar cuidados contínuos ao doente. As informações de contacto de muitos especialistas de MW podem ser consultadas no Diretório de Médicos da International Waldenström's Macroglobulinemia Foundation (IWMF).

## Porque é que o estado de CXCR4 deve ser avaliado?

Os doentes com mutações de CXCR4 têm maior probabilidade de apresentar níveis séricos de IgM mais elevados, maior carga de doença na medula óssea, risco acrescido de hiperviscosidade e risco acrescido de síndrome de von Willebrand adquirida.<sup>23</sup> O conhecimento do estado mutacional de CXCR4 pode ajudar a prever a resposta à terapia, uma vez que se constatou que o tempo de resposta, a profundidade da resposta hematológica e a duração da sobrevida livre de progressão são inferiores com inibidores da BTK, como o ibrutinib.<sup>24</sup> Foi também demonstrado que a taxa de resposta significativa é inferior em doentes com mutações de CXCR4 tratados com ibrutinib ou zanubrutinib em comparação com doentes com CXCR4 de tipo selvagem.<sup>25</sup>

## Todos os doentes necessitam de tratamento no momento do diagnóstico?

Nem todos os doentes diagnosticados com MW necessitam de tratamento no momento do diagnóstico. Num prazo de dois anos após o diagnóstico, aproximadamente 30% dos doentes necessitarão de tratamento, mas há cerca de 20 a 30% dos doentes que não necessitarão de tratamento mesmo 10 anos após o diagnóstico de MW.<sup>26,27</sup> Pode

ser útil utilizar a albumina, o nível sérico de IgM, a percentagem de infiltração na medula óssea e a  $\kappa$ -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. ([awmrisk.com](http://awmrisk.com))

## Quais são os critérios para o tratamento da MW?

Existem diretrizes específicas para o início da terapia, incluindo o desenvolvimento de anemia sintomática com hemoglobina  $\leq 10$  g/dl (derivada da MW), plaquetas  $< 100\ 000$  mm<sup>3</sup>, hiperviscosidade sintomática, neuropatia moderada a grave, doença extramedular sintomática ou outras complicações sintomáticas da doença, como síndrome de aglutininas a frio, crioglobulinemia ou amiloidose.<sup>28,29</sup>

É importante reconhecer que, embora os doentes tenham um risco acrescido de hiperviscosidade quando a IgM atinge  $\geq 4000$  mg/dl, não há necessidade de tratar os doentes assintomáticos com base apenas no nível sérico de IgM ou na viscosidade sérica. O risco de hiperviscosidade aumenta com o nível de IgM e para os doentes com uma IgM  $> 6000$  mg/dl no momento do diagnóstico, o tempo médio até à hiperviscosidade sintomática é de aproximadamente 3 meses em comparação com os doentes com uma IgM de 5000-6000 mg/dl, que têm um tempo médio de 3 anos até ao desenvolvimento de hiperviscosidade sintomática.<sup>30</sup>

## 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, antes de oferecer terapia direcionada para a MW, é importante garantir que não existe outra causa para a anemia. Devem ser efetuados exames para avaliar a existência de outras etiologias de anemia, como deficiência de B12, folato ou ferro. Se for descoberta uma deficiência de ferro, devem ser feitos exames completos para a 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 produção de hepcidina por parte das células malignas.<sup>31,32</sup> Nestes casos, pode ser utilizado ferro por via intravenosa para melhorar a hemoglobina do doente. A hemólise é uma causa rara de anemia em doentes com MW e pode estar associada a autoanticorpos a quente ou a aglutininas a frio.

## Que sintomas é que eu e os meus doentes 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:<sup>33</sup>

- 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)
- Doença 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?

A neuropatia está presente em aproximadamente 25% dos doentes com MW no momento do diagnóstico.<sup>34</sup> 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), mas também foram observados anticorpos antigangliosídeos e anti-sulfatídeos. A neuropatia mediada por um anticorpo anti-MAG apresenta-se normalmente como uma polineuropatia sensório-motora com características desmielinizantes na eletromiografia e nos exames de condução dos nervos (EMG/NCS). Menos frequentemente, a neuropatia pode estar associada a amiloidose ou crioglobulinemia. Uma avaliação completa por um neurologista, incluindo EMG/NCS, bem como historial e exame físico, são importantes em doentes com neuropatia de progressão rápida ou neuropatia que afeta significativamente a qualidade de vida de um doente, para confirmar a etiologia da neuropatia antes de iniciar a terapia para a MW.

## Quais são os sintomas mais comuns da hiperviscosidade?

Os sintomas de hiperviscosidade podem incluir hemorragias (frequentemente hemorragias nasais ou hemorragia oral espontânea), alterações na visão ou sintomas do sistema nervoso central, como dores de cabeça, tonturas ou convulsões. Pode ocorrer visão turva, geralmente associada à congestão dos vasos retinianos ou a hemorragia retiniana. Os doentes com risco de hiperviscosidade devem ser submetidos a exames oftalmológicos anuais ou semestrais para garantir que não existem sinais de hiperviscosidade, como hemorragias nos vasos retinianos, edema na retina ou na cabeça do nervo ótico, ou dilatação das veias retinianas.<sup>35</sup>

## 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  $\leq 4$  centipoise não provoca sintomas clínicos de hiperviscosidade. Frequentemente, a viscosidade sérica não está imediatamente disponível e, na maioria dos casos, o nível sérico de IgM é suficiente para determinar o risco de hiperviscosidade, sendo que uma IgM  $\geq 6000$  mg/dl apresenta uma incidência de hiperviscosidade de aproximadamente 67%.<sup>30</sup> Em doentes com uma IgM sérica elevada, 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 com plasmaférese para reduzir 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?

As opções de tratamento para a MW 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, comorbilidades e preferências de tratamento.

Nos últimos anos, à medida que as terapias direcionadas para o cancro assumiram uma abordagem para os tratamentos dirigidos, os inibidores da BTK tornaram-se um pilar fundamental na terapia de primeira linha 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.<sup>25,36,37</sup> Também existem

dados para a utilização do acalabrutinib na MW, embora não tenha sido aprovado pela FDA para a MW.<sup>38</sup> Os inibidores da BTK são uma opção de tratamento preferível em muitos doentes, embora seja possível considerar opções alternativas, especialmente em doentes com doença do gene MYD88 de tipo selvagem ou do CXCR4 mutado. Os efeitos adversos associados aos inibidores da BTK incluem riscos de hemorragias, infeções, sintomas gastrointestinais, citopenias, artralgias ou mialgias e fibrilhação auricular. Dados recentes confirmam que os novos inibidores da BTK, como o zanubrutinib, têm a mesma eficácia que o ibrutinib, mas com menos efeitos fora do alvo.<sup>25</sup>

A combinação bendamustina-rituximab é também uma opção comum de tratamento de primeira linha, que tem uma duração limitada de tratamento (4 a 6 ciclos) e demonstra eficácia, independentemente do estado mutacional de CXCR4.<sup>39-41</sup> A combinação rituximab-bortezomib-dexametasona, além de outros regimes baseados em inibidores de proteassoma, também é uma potencial opção de tratamento, embora se deva ter em consideração o potencial efeito secundário da neuropatia, especialmente em doentes com neuropatia inicial relacionada com a MW.<sup>42,43</sup> Em doentes com uma IgM >4000 mg/dl, não deve ser normalmente administrado rituximab devido ao risco de surto de IgM.<sup>44,45</sup> Nesses casos, é possível administrar bendamustina ou inibidores de proteassoma durante 1 a 2 ciclos com rituximab adicionado numa data posterior. É de salientar que aproximadamente 10% dos doentes com MW desenvolverão intolerância ao rituximab e, neste caso, o ofatumumab pode ser substituído pelo rituximab de acordo com as diretrizes da NCCN.<sup>46</sup>

No cenário de recidiva, qualquer uma das terapias acima mencionadas pode ser considerada se não tiver sido utilizada anteriormente.<sup>47-49</sup> Além disso, também pode ser utilizado um curso de dois anos de venetoclax para o tratamento da MW recidivante ou refratária.<sup>50</sup>

É importante referir que, sempre que possível, os ensaios clínicos devem ser considerados para os doentes com doença recentemente diagnosticada ou com recidiva, uma vez que a inscrição dos doentes em ensaios clínicos é extremamente importante para o desenvolvimento de novas terapias em doenças raras como a MW.

## De que forma é diagnosticada e tratada a síndrome de Bing-Neel?

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 malignas no sistema nervoso central.<sup>51,52</sup> A síndrome de Bing-Neel pode ocorrer no momento do diagnóstico inicial de MW ou mais tarde, no decurso da doença. A apresentação clínica da síndrome de Bing-Neel 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 parestesia. A avaliação da síndrome de Bing-Neel deve incluir a avaliação do líquido cefalorraquidiano (LCR) 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. Para uma avaliação completa, deve ser realizada uma punção lombar e deve ser enviado LCR para uma citometria de fluxo, citologia, rearranjos do IGH e testes de MYD88. Se for diagnosticada a síndrome de Bing-Neel, 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.<sup>53</sup> No caso de SBN recidivante ou refratária, outros regimes à base de quimioterapia, como bendamustina/rituximab, fludarabina/rituximab ou terapia intratecal, podem ser considerados.

## International Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation

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

E-mail: [info@iwmf.com](mailto: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](http://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](http://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](http://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](http://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](http://lls.org/lls-newsnetwork).

## Lymphoma Coalition

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

27. Kyle RA, et al. Progression in smoldering Waldenstrom macroglobulinemia: long-term results. **Blood.** 2012;119(19):4462-4466.
28. Kyle RA, et al. Prognostic markers and criteria to initiate therapy in Waldenstrom's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. **Semin Oncol.** 2003;30(2):116-120.
29. Castillo JJ, et al. Recommendations for the diagnosis and initial evaluation of patients with Waldenstrom Macroglobulinaemia: A Task Force from the 8th International Workshop on Waldenstrom Macroglobulinaemia. **Br J Haematol.** 2016;175(1):77-86.
30. Gustine JN, et al. Serum IgM level as predictor of symptomatic hyperviscosity in patients with Waldenstrom macroglobulinaemia. **Br J Haematol.** 2017;177(5):717-725.
31. Ciccarelli BT, et al. Hepcidin is produced by lymphoplasmacytic cells and is associated with anemia in Waldenstrom's macroglobulinemia. **Clin Lymphoma Myeloma Leuk.** 2011;11(1):160-163.
32. Treon SP, et al. Patients with Waldenstrom macroglobulinemia commonly present with iron deficiency and those with severely depressed transferrin saturation levels show response to parenteral iron administration. **Clin Lymphoma Myeloma Leuk.** 2013;13(2):241-243.
33. Dimopoulos MA, Kastritis E. How I treat Waldenstrom macroglobulinemia. **Blood.** 2019;134(23):2022-2035.
34. Paba-Prada C, Banwait R, Treon S, Ghobrial I. Incidence of Peripheral Neuropathy in Waldenström Macroglobulinemia Patients At Diagnosis. **Blood.** 2011;118(21):3692.
35. Menke MN, et al. Hyperviscosity-related retinopathy in waldenstrom macroglobulinemia. **Arch Ophthalmol.** 2006;124(11):1601-1606.
36. Dimopoulos MA, et al. Ibrutinib for patients with rituximab-refractory Waldenstrom's macroglobulinaemia (iNOVATE): an open-label substudy of an international, multicentre, phase 3 trial. **Lancet Oncol.** 2017;18(2):241-250.
37. Treon SP, et al. Ibrutinib Monotherapy in Symptomatic, Treatment-Naive Patients With Waldenstrom Macroglobulinemia. **J Clin Oncol.** 2018;36(27):2755-2761.
38. Owen RG, et al. Acabrutinib monotherapy in patients with Waldenstrom macroglobulinemia: a single-arm, multicentre, phase 2 study. **Lancet Haematol.** 2020;7(2):e112-e121.
39. Flinn IW, et al. First-Line Treatment of Patients With Indolent Non-Hodgkin Lymphoma or Mantle-Cell Lymphoma With Bendamustine Plus Rituximab Versus R-CHOP or R-CVP: Results of the BRIGHT 5-Year Follow-Up Study. **J Clin Oncol.** 2019;37(12):984-991.
40. Laribi K, et al. Bendamustine plus rituximab in newly-diagnosed Waldenstrom macroglobulinaemia patients. A study on behalf of the French Innovative Leukaemia Organization (FILO). **Br J Haematol.** 2019;186(1):146-149.
41. Rummel MJ, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. **Lancet.** 2013;381(9873):1203-1210.
42. Buske C, et al. Bortezomib in Combination with Dexamethasone, Rituximab and Cyclophosphamide (B-DRC) As First - Line Treatment of Waldenstrom's Macroglobulinemia: Results of a Prospectively Randomized Multicenter European Phase II Trial. **Blood.** 2020;136(Suppl 1):26.
43. Dimopoulos MA, et al. Primary therapy of Waldenstrom macroglobulinemia (WM) with weekly bortezomib, low-dose dexamethasone, and rituximab (BDR): long-term results of a phase 2 study of the European Myeloma Network (EMN). **Blood.** 2013;122(19):3276-3282.
44. Ghobrial IM, et al. Initial immunoglobulin M 'flare' after rituximab therapy in patients diagnosed with Waldenstrom macroglobulinemia: an Eastern Cooperative Oncology Group Study. **Cancer.** 2004;101(11):2593-2598.
45. Treon SP, et al. Paradoxical increases in serum IgM and viscosity levels following rituximab in Waldenstrom's macroglobulinemia. **Ann Oncol.** 2004;15(10):1481-1483.
46. Castillo JJ, et al. Rituximab intolerance in patients with Waldenstrom macroglobulinaemia. **Br J Haematol.** 2016;174(4):645-648.
47. Tedeschi A, et al. Bendamustine and rituximab combination is safe and effective as salvage regimen in Waldenstrom macroglobulinemia. **Leuk Lymphoma.** 2015;56(9):2637-2642.
48. Ghobrial IM, et al. Phase II trial of weekly bortezomib in combination with rituximab in relapsed or relapsed and refractory Waldenstrom macroglobulinemia. **J Clin Oncol.** 2010;28(8):1422-1428.
49. Treon SP, et al. Bendamustine therapy in patients with relapsed or refractory Waldenstrom's macroglobulinemia. **Clin Lymphoma Myeloma Leuk.** 2011;11(1):133-135.
50. Castillo JJ, et al. Venetoclax in Previously Treated Waldenstrom Macroglobulinemia. **J Clin Oncol.** 2022;40(1):63-71.
51. Minnema MC, et al. Guideline for the diagnosis, treatment and response criteria for Bing Neel syndrome. **Haematologica.** 2017;102(1):43-51.
52. Castillo JJ, Treon SP. How we manage Bing Neel syndrome. **Br J Haematol.** 2019;187(3):277-285.
53. Wong J, et al. Efficacy of Zanubrutinib in the Treatment of Bing Neel Syndrome. **Hemasphere.** 2018;2(6):e155.









**International Waldenstrom's  
Macroglobulinemia Foundation**

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