

Waldenströms makroglobulinemi

Viktigt information:
Vägledning för sjuksköterskor



International Waldenström's
Macroglobulinemia Foundation

I samarbete med:





International Waldenstrom's
Macroglobulinemia Foundation

Waldenströms makroglobulinemi

Viktigt information: Vägledning för sjuksköterskor

Shayna Sarosiek, MD

Bing Center for Waldenstrom Macroglobulinemia
Division of Hematological Malignancies, Dana-Farber Cancer Institute
biträdande lektor, Harvard Medical School

Catherine A. Flynn, NP

Bing Center for Waldenstrom Macroglobulinemia
Division of Hematological Malignancies, Dana-Farber Cancer Institute
biträdande lektor, Harvard Medical School

Jorge J. Castillo, MD

Klinikchef, Bing Center for Waldenstrom Macroglobulinemia
Division of Hematological Malignancies, Dana-Farber Cancer Institute
biträdande lektor, Harvard Medical School

Denna skrift sponsras av:



Medicinsk ansvarsfriskrivning: Informationen som presenteras här är endast i utbildningssyfte. Den är inte avsedd att ersätta professionell medicinsk rådgivning. Patienter ska använda den tillhandahållna informationen i fullt samråd med, och under överseende av, en läkare med erfarenhet av att behandla WM. Vi uppmanar inte att patienter använder information i det här informationsbladet utan att nämna det för sin specialistläkare.

Vad är Waldenströms makroglobulinemi och hur diagnosticeras det?

Waldenströms makroglobulinemi (WM) är ett indolent non-Hodgkins-lymfom som kännetecknas av lymfoplasmacytiska celler som utsöndrar ett IgM-monoklonalt paraprotein.¹ De maligna cellerna vid WM kan finnas i benmärgen, lymfkörtlar, mjälten, levern eller andra platser utanför benmärgen.

En diagnosticering av WM görs vanligtvis genom att erhålla en immunfixeringselfores i serum (för att bekräfta förekomst av en IgM-klon) och en biopsi av benmärgen för att bekräfta förekomst av lymfoplasmacytiskt lymfom. Provet från benmärgen ska även analyseras avseende MYD88 L265P- och CXCR4-mutationer som är vanligt förekommande vid WM. En MYD88-mutation finns hos > 90 % av patienter med WM och kan bidra till att urskilja WM från andra hematologiska sjukdomar, såsom multipelt myelom där MYD88-mutationer inte förekommer.²⁻⁵ CXCR4-mutationer finns hos cirka 30–40 % av patienter med WM. Mutationsstatusen för MYD88 och CXCR4 kan påverka kliniska manifestationer och behandlingsalternativ.⁶⁻¹⁰

Patienter med en klon av IgM i blodet, men med avsaknad av en detekterbar benmärgsklon och inga kliniska tecken eller symptom relaterade till IgM, kännetecknas genom att de har en monoklonal gammopati av oklar signifikans (MGUS). En MYD88-mutation förekommer hos 50 % av patienter med IgM MGUS. Patienter med IgM MGUS löper en liten risk att utveckla WM under loppet av flera år.

Hur vanligt är WM och vem löper risk att drabbas?

WM är ett ovanligt lymfom som berör 3–4 personer på varje miljon.¹¹ Det är vanligare hos män än kvinnor och hos vita patienter,

i synnerhet av europeisk härkomst jämfört med andra raser/etniciteter.¹² Medelåldern vid diagnos är runt 70 år.¹³ Hos de flesta patienter kan etiologin hos WM inte förstås fullt ut. Dock har cirka 19 % av alla patienter med WM en anhörig med WM eller annan B-cellssjukdom.¹⁴ Trots den något högre risken för hematologiska sjukdomar hos anhöriga till patienter med WM utan oroande symtom är den allmänna rekommendationen att andra anhöriga inte ska screenas för WM.¹⁵

Vad är den förväntade livslängden för patienter med WM?

De flesta patienter med WM kan leva i många år och potentiellt i tiotal år. I många fall matchas den förväntade livslängden med könsspecifika, åldersspecifika kohorter. Patienterna kommer sannolikt att avlida av något som inte är relaterat till WM.¹⁶

Måste alla få behandling i samband med diagnostiseringen?

Alla som diagnostiseras med WM behöver inte behandling. Drygt 30 % av alla patienter behöver behandling inom två år efter diagnostillfället, men runt 20–30 % kommer inte ens att behöva behandling tio år efter det att de diagnostiserats med WM.^{17,18} Det kan vara till nytta att använda albumin, IgM-nivån i serum, andel benmärgsinfiltration och β -2-mikroglobulin för att beräkna mediantiden för sjukdomsspridningen och få en uppfattning om när asymtomatiska patienter kan behöva behandling (<https://awmrisk.com>).

Varför behandlas inte alla som har WM?

Vi har för närvarande ingen botande behandling för WM och inledning av en behandling kan leda till biverkningar som påverkar en patients livskvalitet negativt. Gällande patienter som har

WM och är asymtomatiska och fortsatt inte har några symtom relaterat till WM eller sjukdomsprevalens är det bäst att avvakta och övervaka patienten noggrant utan behandling. Dessa patienter kan leva i många år, och vissa patienter klarar sig livet ut utan någon behandling.

Vilka kriterier finns för behandlingen av WM?

Det finns officiella riktlinjer för inledande av behandling, inklusive utvecklingen av symtomatisk anemi med hemoglobin på ≤ 10 g/dl (sekundärt till WM), blodplättar på $< 100,000$ mm³, symtomatisk hyperviskositet, måttlig till allvarlig neuropati, symtomatisk extramedullär sjukdom eller symtomatiska sjukdomskomplikationer såsom kallt agglutinsyndrom, kryoglobuliner eller amyloidos.^{19,20} Dessa riktlinjer, förutom patientspecifika faktorer såsom laboratorieresultat och symtom används för att fastställa när behandling ska inledas.

Vilka undersökningar bör genomföras om en patient med WM drabbas av allvarligare anemi?

Om en patient med WM utvecklar en betydande anemi är det viktigt att säkerställa att det inte finns någon annan orsak till anemin innan behandling av WM inleds. Undersökningar bör genomföras för att utvärdera andra etiologier, såsom brist på B12, folat eller järn.

Om järnbrist upptäcks bör noggranna undersökningar genomföras avseende blödningar, i synnerhet mag- och tarmblödningar. Om inga alternativa källor till järnbristen kan upptäckas så kan järnbristen vara orsakad av WM. Ungefär 25 % av alla patienter med WM drabbas av järnbrist med koppling till överproduktion av hepcidin i de maligna cellerna.^{21,22} I sådana fall kan intravenöst järntillskott ges för att förbättra patientens hemoglobin.

Vilka symptom bör jag och min patient vara uppmärksamma på?

Även om asymtomatisk anemi är det vanligaste tecknet på WM så kan övriga tecken och symptom som tyder på sjukdomen variera. Dessa kan innefatta:²³

- allmän sjukdomskänsla (utmattning, viktnedgång, svettningar om natten och feber som inte kan förklaras)
- splenomegali (tidig mättnadskänsla, smärta eller fylldskänsla i den vänstra övre kvadranten)
- hyperviskositet (näsblödningar, huvudvärk, dimsyn)
- perifer neuropati (bilateral, symmetrisk, längdberoende, sensorisk nedsättning)
- kallt agglutinsyndrom (anemi och mörk urin vid vistelse i kalla temperaturer)
- kryoglobuliner (livedo reticularis, missfärgningar på händer, fötter, nästippen eller öronen vid vistelse i kalla temperaturer)
- amyloidos (nefrotiskt syndrom, kardiomyopati, neuropati som utvecklas snabbt)
- Bing-Neels syndrom (huvudvärk, slaganfall, ansiktsförslamning, svaghet i lemmar).

Hur vanligt är neuropati i samband med WM och hur bör den utvärderas och behandlas?

Neuropati förekommer hos ungefär 25 % av alla patienter med WM vid diagnostillfället.²⁴ IgM-relaterad neuropati är vanligtvis bilateral och symmetrisk, sprider sig långsamt (åratal), är längdberoende och huvudsakligen sensorisk. I många fall är neuropatin relaterad till förekomsten av en anti-myelin-associerad glykoproteinantikropp (anti-MAG).

För patienter med snabbt progressiv neuropati eller neuropati som påverkar patientens

livskvalitet är det viktigt att en neurolog genomför en noggrann undersökning, inklusive en EMG/NCS, anamnes, hälsokontroll och labbprover. Det är viktigt att bekräfta neuropatins etiologi och bekräfta dess relation till IgM-paraproteinet innan behandling av WM inleds med riktad behandling för att lindra neuropatin.

Utöver definitiv behandling av det underliggande IgM-paraproteinet är symtomatisk behandling av neuropati också viktigt. Många patienter tar läkemedel som gabapentin, pregabalin, eller amitriptylin mot smärta. Andra patienter kan ha nytta av ytterligare behandling, såsom akupunktur, sjukgymnastik, topikala analgetika eller massage.

Vad är hyperviskositet och varför måste det behandlas?

En förhöjd IgM-nivå i serum kan orsaka hyperviskositet eller förtjockat blod, vilket kan ge kliniska följder för vissa patienter. Det är viktigt att ha i åtanke att även om patienter löper en större risk att drabbas av hyperviskositet när IgM når $\geq 4\ 000$ mg/dl så finns det ingen specifik IgM-nivå i serum som kräver behandling.

Istället ska beslut om behandling baseras på kliniska symtom som förknippas med hyperviskositet, inklusive blödning (vanligtvis näsblod, eller spontan oral blödning), synförändringar eller symtom från centrala nervsystemet, såsom huvudvärk, yrsel, slaganfall eller kognitiva förändringar. Dimsyn kan vara relaterad till svullna blodkärl i näthinnan eller näthinneblödningar. Patienter som löper risk att drabbas av hyperviskositet bör genomgå en synundersökning med dilatation hos en oftalmolog varje eller vartannat år för att säkerställa att det inte finns några tecken på hyperviskositet, såsom blödningar i näthinneblodkärnen, ödem i näthinne- eller synnervvävnaderna eller utvidgning av synhinnevenerna.²⁵ Sådana fynd kan indikera inledande av behandling av WM.

Hos dessa patienter med ett IgM på $> 4\ 000$ mg/dl, i synnerhet de med blödning är det rimligt att undersöka om detta kan härledas till von Willebrands sjukdom för att fastställa patientens blödningsrisk.

Vad ska jag göra om jag misstänker att min patient drabbats av symtomatisk hyperviskositet?

Om hyperviskositet misstänks kan IgM-nivån i serum och serumviskositeten mätas. En serumviskositet på ≤ 4 centipoise leder vanligtvis inte till kliniska symtom på hyperviskositet. Serumviskositet är ofta inte lättillgängligt. I de flesta fall behövs endast IgM-nivån i serum för att avgöra risken för hyperviskositet. En IgM-nivå på $\geq 6\ 000$ mg/dl har en incidensnivå för hyperviskositet på ungefär 67 %.²⁶ En undersökning och noggrann anamnes bör genomföras för patienter med förhöjda IgM-nivåer i serum för att utvärdera de kliniska symptomen på hyperviskositet.

Patienter med symtomatisk hyperviskositet bör behandlas brådskande med plasmaferes för att tillfälligt sänka IgM-nivåerna i serum och lindra de kliniska symptomen på hyperviskositet. Minst en till två omgångar plasmabyten kan utföras som bryggbehandling under tiden som den definitiva behandlingen inleds.

Vilka är de vanligaste behandlingsalternativen för WM?

Behandlingsalternativen kan variera och bör väljas utifrån patientens sjukdomsegenskaper och patientspecifika faktorer, såsom ålder, funktionsstatus, samsjukligheter och behandlingspreferenser.

Cellgiftsbehandling, som DRC (dexametason, rituximab, cyklofosfamid) eller BR (rituximab, bendamustin), är vanliga behandlingar för obehand-

lade patienter eller de med återkommande eller refraktär sjukdom. Proteasom-hämmare, såsom bortezomib eller ixazomib kan även ges i kombination med rituximab till vissa patienter, även om dessa används mer sällan på grund av den ökade risken för perifer neuropati som förknippas med dessa läkemedel.

Under senare år har BTK-hämmare blivit en hörnsten i den första behandlingen av WM, eller vid återfall. Den amerikanska livsmedels- och läkemedelsmyndigheten (FDA) har godkänt ibrutinib (+/- rituximab) och zanubrutinib som första behandlingsalternativ för WM, detta tack vare den höga svarsfrekvensen och acceptabla säkerhetsprofilen.²⁷⁻²⁹ De finns också data för användning av acalabrutinib för att behandla WM. Detta har dock inte godkänts av FDA.³⁰ BTK-hämmare ges till många patienter. Dock kan andra alternativ övervägas för patienter med den vilda sortens MYD88 eller den CXCR4-mute-erade sjukdomsvarianten.

Dessutom kan en tvåårig kur med venetoclax även ges för att behandla återkommande eller refraktär WM.³¹ Många pågående kliniska studier undersöker användningen av nya läkemedel eller nya kombinationer av behandlingar av WM. Patienter som är berättigade ska alltid uppmuntras att delta i kliniska studier. Det är otroligt viktigt att patienter deltar i kliniska studier så att nya behandlingar kan utvecklas för ovanliga sjukdomar som WM.

Vilka biverkningar kan patienterna få av behandlingen?

De flesta patienter tolererar BTK-hämmare väl med en del patienter kan få negativa effekter. Vanliga symtom av BTK-hämmare är blåmärken/blödning, diarré, artralgi och myalgier.³² Ytterligare biverkningar att notera innefattar infektion, arytmier (vanligast är förmaksflimmer), hypertoni och cytopenier som neutropeni eller trombocytopeni.

När biverkningar framträder är den initiala stödjande åtgärden att byta behandling.³³ Vad gäller diarré kan patienter börja med kostfibertillskott, probiotika eller förstoppande läkemedel. Om patienten har hjärtklappning ska hjärtövervakning användas för att undersöka med avseende på arytmier, och lämplig remiss till kardiolog, behandling med läkemedel eller ingrepp ska ske om en arytmia upptäcks. Gällande artralgi kan patienten behöva acetaminofen eller prednison. Utslag kan behandlas med topikala steroider eller oralt antihistamin. Om stödbehandling inte fungerar kan dosen pausas eller reduceras tillfälligt. Remiss till en lämplig specialist ska övervägas för att bedöma symtomen ytterligare innan dosen av BTK-hämmare reduceras permanent.

BR och DCR är behandlingar med begränsad varaktighet (4–6 cykler), de är vanligtvis effektiva och väl tolererade. Vissa vanliga biverkningar kan förekomma vid dessa behandlingar, såsom infusionsreaktioner, gastrointestinala symtom, cytopenier och infektion.^{34,35}

Rituximab-bortezomib-dexametason som tillägg till andra behandlingar med proteasom-hämmare är även möjliga behandlingsalternativ. Dock måste möjliga biverkningar med neuropati övervägas, i synnerhet hos patienter med neuropati vid baslinjen i relation till WM.^{36,37}

De vanligaste biverkningarna av venetoclax innefattar cytopenier (vanligast är neutropeni, följt av anemi, lymfopeni och trombocytopeni), illamående, diarré, övre luftvägsinfektion, sinuit och huvudvärk.³¹

Vad är intolerans mot rituximab, hur vanligt är det och hur kan det behandlas?

Den monoklonala antikroppen rituximab är känd för att ge infusionsreaktioner. Infusionsreaktioner sker hos upp till 77 % av patienterna, oftast under den första infusionen.³⁸ Dessa reaktioner blir oftast

mer sällsynta över tid men hos vissa patienter med WM kan det vara ihållande efter den första infusionen eller kan återkomma vid infusioner längre fram.³⁹

Vissa patienter kan svara på ytterligare stödjande läkemedel (som antihistamin eller steroider), långsammare infusionshastighet eller uppdelad dosering av rituximab. Hos vissa patienter kan dock reaktionerna bli värre över tid och förhindra säker användning av rituximab hos dessa patienter. I de fallen kan ofatumumab ersätta rituximab enligt NCCN-riktlinjerna.³⁹

Vad är Bing Neel-syndrom och hur behandlas det?

Bing–Neel-syndrom (BNS) är en ovanlig manifestation av WM som drabbar ungefär 1 % av alla patienter. Tillståndet karaktäriseras av att cancerceller infiltrerar det centrala nervsystemet.^{40,41} BNS kan uppstå i samband med det ursprungliga diagnostillfället av WM eller i senare sjukdomsstadier. BNS kan ta sig många olika kliniska uttryck, men de vanligaste symptomen innefattar kognitiva förändringar, beteendeförändringar, slaganfall, huvudvärk, onormal gång/balans, hjärnnervsnedsettningar eller pares. Undersökning av BNS bör innefatta en utvärdering av cerebrospinalvätska (CSF) och MRT (med gadolinium) av hjärna och ryggrad, inklusive cervikala, torakala och lumbala områden. Vanliga tecken på BNS vid MRT kan innefatta antingen förekomst av tumörer eller leptomeningeal tillväxt. Analys av CSF kan visa förekomst av WM-celler vilket är en definitiv diagnos av BNS. Lumbalpunktionen ska alltid ske efter MRT för att säkerställa att förändringar på MRT inte kommer av det ingreppet och inte stör tolkningen av MRT.

Om BNS är diagnosticerat är BTK-hämmare den primära behandlingen. De mest robusta fynden på detta område ger stöd åt att ibrutinib kan

användas, samtidigt som tidiga fynd antyder att zanubrutinib också skulle kunna vara ett möjligt behandlingsalternativ.⁴² Vid refraktär BNS eller återfall kan andra cellgiftsbaserade behandlingar såsom bendamustine/ rituximab eller fludarabin/rituximab övervägas. Det är viktigt att känna till att patienten inte kommer att få en omedelbar lindring av sina symtom på BNS, det kan ta veckor eller månader innan symtomen blir bättre. En uppföljande MRT kan utföras för att bedöma förbättring från baslinjen.

International Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation

Webbplats: iwmf.com

E-post: info@iwmf.com

Telefon: (+1) 941-927-4963 • Internationella samtal: 001-941-927-4963



IWMF är den enda internationella organisationen som enbart fokuserar på Waldenströms makroglobulinemi. Denna ideella organisation grundades och drivs av patienter och har en enkel men tilltalade vision och ett lika enkelt och tilltalade uppdrag.

VISION: En värld utan Waldenströms makroglobulinemi.

UPPDRAG: Att stötta och utbilda alla som drabbas av Waldenströms makroglobulinemi för att förbättra patienthälsan och skynda på forskningen för att hitta ett botemedel.

IWMF arbetar för att skapa en värld utan WM genom att hitta ett botemedel. IWMF har sedan 1999 investerat mer än 23 miljoner dollar i WM-relaterade forskningsprojekt runtom i världen. Tack vare denna forskning lever nu WM-patienter längre och har tillgång till bättre behandlingsalternativ som kan leda till långsiktiga remissioner med färre bieffekter.

Besök IWMF:s hemsida för att:

- Ladda ner ett kostnadsfritt informationspaket för nydiagnostiserade patienter.
- Läsa mer om WM och ladda ner kostnadsfria skrifter som finns tillgängliga på flera olika språk.
- Hitta kurerade stödresurser för ditt psykiska, fysiska och ekonomiska välbefinnande.
- Hitta en lokal stödgrupp för IWMF eller en internationell IWMF-dotterorganisation.
- Se IWMF:s läkarregister för att hitta läkare som du kan rådfråga eller för remiss och konsultation.
- Prenumerera på vårt nyhetsbrev IWMF Torch som skickas ut en gång i kvartalet.
- Delta i vårt årliga IWMF-utbildningsforum eller våra webbseminarier.
- Gå med i IWMF Connect, en online-community som erbjuder en rad olika modererade WM-relaterade e-postdiskussioner, eller IWMF-diskussionsgruppen på Facebook.
- Hitta kontaktuppgifter till någon av våra samarbetsorganisationer.

IWMF förlitar sig på donationer för att fortsätta sitt uppdrag och vi välkomnar ditt stöd. Du kan bidra till organisationen genom att besöka vår webbplats eller genom att skicka en check till:

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

CancerCare

cancercare.org

Telefon: (+1) 800 813 HOPE (4673)



CANCERcare®

CancerCare grundades 1944 och är USA:s ledande stödorganisation för cancerpatienter. Vi erbjuder professionella stödtjänster och information för att hjälpa personer att hantera de känslomässiga, praktiska och ekonomiska utmaningarna som cancer innebär, helt utan kostnad. Vårt omfattande utbud av tjänster innefattar fallhantering, rådfrågning och stödgrupper online, via telefon eller fysiska möten, utbildnings-workshops, skrifter samt ekonomisk och medbetalningsassistans. Alla CancerCares tjänster tillhandahålls av socialarbetare med en master-utbildning i onkologi och världsledande cancerexperter.

Cancer Support Community (CSC)

CancerSupportCommunity.org

Telefon: (+1) 888-793-9355



Cancer Support Community (CSC) är världens största professionellt ledda ideella cancersupportnätverk. Nätverket innefattar bland annat dess Gilda's Club-samarbetspartners och arbetar för att säkerställa att alla som drabbas av cancer ska få tillgång till kunskap, en uppfattning om vilka åtgärder som kan vidtas och finna stöd i nätverkets gemenskap. CSC uppnår sina mål genom tre områden: direktleverans av tjänster, forskning och intressebevakning. Organisationens Institute for Excellence in Psychosocial Care innefattar ett globalt nätverk med samarbetspartners som erbjuder bästa möjliga sociala och emotionella stöd till personer som drabbats av cancer, samt en stödförening som går att nå både online och via telefon. CSC:s Research and Training Institute bedriver också högaktuell psykosocial, beteendevetenskaplig och överlevnadsforskning. Organisationen använder också sitt Cancer Policy Institute för att vidare bevaka patienternas intressen genom att tillhandahålla information till lagstiftare i Washington, D.C. och runtom i USA.

Leukemia & Lymphoma Society® (LLS)

lls.org

Telefon: (+1) 800-955-4572



Leukemia & Lymphoma Society® (LLS) är den globala ledaren i kampen mot blodcancer. LLS uppdrag: Bota leukemi, lymfom, Hodgkins sjukdom och myelom, samt förbättra livskvaliteten för patienterna och deras familjer. LLS finansierar livsviktig blodcancerforskning runtom i världen, tillhanda håller gratis information och kostnadsfria stödtjänster, och för talan för blodcancerpatienter som behöver få tillgång till kvalitativ, ekonomiskt hållbar och samordnad vård.

LLS grundades 1949 och har sitt högkvarter i Rye Brook i New York. Organisationen har också flera regioner runtom i USA och Kanada. Besök lls.org för mer information. Patienter kan kontakta informationsresurscentret genom att ringa (800) 955-4572, öppet måndag till fredag 09:00 till 21:00 EST.

För ytterligare information, besök lls.org/lls-newsnetwork.

Lymphoma Coalition

lymphomacoalition.org



Lymphoma Coalition är ett globalt nätverk med patientorganisationer som erbjuder stöd för personer som drabbats av lymfom. LC fungerar som ett centralt nav för pålitlig och aktuell information, samt propagerar för rättvis vård över hela världen. Dess uppdrag är att åstadkomma global påverkan genom att skapa ett lymfomekosystem som säkerställer lokala förändringar och forskningsbaserade åtgärder. I dagsläget har man fler än 80 medlemsorganisationer i fler än 50 länder.

Lymphoma Research Foundation (LRF)

lymphoma.org

LRF:s hjälplinje: (+1) 800-500-9976



Lymphoma Research Foundation (LRF) är USA:s största ideella organisation som exklusivt arbetar med att finansiera lymfomforskning och med att stötta lymfompatienter runtom i världen genom forskningsbaserad utbildning, stödtjänster och resurser.

REFERENSER

- 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.
- 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.
- 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. 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.

ANTECKNINGAR



**International Waldenstrom's
Macroglobulinemia Foundation**

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