



**International Waldenström's Macroglobulinemia Foundation:
Espoir, Entraide, Soutien, Recherche**

QUESTIONS et REPONSES

La Mission de l'IWMF:

Offrir soutien et encouragement mutuels à la communauté des patients atteints de la macroglobulinémie de Waldenström et à d'autres qui s'intéressent à cette maladie.

Fournir de l'information et des programmes éducatifs qui répondent aux préoccupations des patients.

Promouvoir et soutenir une recherche menant à de nouveaux traitements, et finalement à la guérison.

Envisagez s'il vous plaît de rejoindre et/ou contribuer financièrement à l'IWMF pour nous permettre de continuer à offrir des documents comme celui-ci et de soutenir les services aux membres et la recherche.

Vous pouvez nous rejoindre et/ou contribuer sur notre site web, www.iwmf.com, ou vous pouvez adresser votre contribution à l'adresse :

IWMF Business Office
6144 Clark Center Avenue
Sarasota, FL 34328
Phone: 941-927-4963
Fax: 941-927-4467

L'IWMF est une Organisation à but non lucratif
Fed ID #54-1784426

**La publication de cette brochure est financée par une subvention à caractère éducatif d'Idera
Pharmaceuticals**



AVANT PROPOS

Cette édition 2014 de *Questions et Réponses* est publiée par l'*International Waldenström's Macroglobulinemia Foundation* (IWWMF), une organisation à but non lucratif fondée en 1994 par Arnold Smokler. L'IWWMF a été créée pour offrir soutien et encouragement mutuels à la communauté des patients atteints de la macroglobulinémie de Waldenström et à d'autres qui s'intéressent à cette maladie ; pour fournir de l'information et des programmes éducatifs s'adressant aux patients ; et pour promouvoir et soutenir une recherche menant à de nouveaux traitements, et finalement à la guérison. Les contributions déductibles des impôts sont bienvenues et appréciées. L'information concernant la façon de nous contacter est donnée en tête de cette brochure.

Questions et Réponses a été initialement publié en août 2003. Marie Ann Foote, PhD, a aidé à la rédaction du manuscrit initial. L'IWWMF exprime sa reconnaissance à David Agus, MD, Morie Gertz, MD, Robert Kyle, MD, et Alan Saven, MD, pour leur relecture du manuscrit original. La brochure a été mise à jour en 2010 puis de nouveau en 2014 par Suzanne Herms et Guy Sherwood, MD, et relue par Robert Kyle, MD.

Copyright IWWMF, 2003
Revised 2010
Revised 2014

La traduction française a été effectuée par Nicole Bastin et Jean-Claude Fayer (Association Waldenström France). Ils adressent l'un et l'autre leurs remerciements au Docteur Guy Sherwood, Vice-président du Conseil d'Administration d'IWWMF, qui a bien voulu en assurer la relecture finale.

TABLE DES MATIERES

Introduction à la macroglobulinémie de Waldenström ?.....	3
Qu'est-ce que la macroglobulinémie de Waldenström ?.....	3
Les cellules du sang . Comment sont-elles modifiées dans la macroglobulinémie de Waldenström ?.....	3
Quelle est la prévalence de la macroglobulinémie de Waldenström ?.....	5
Quel est le pronostic de la macroglobulinémie de Waldenström ?.....	5
Y a-t-il des facteurs de risque associés au développement de la macroglobulinémie de Waldenström ?.....	5
Quels sont les signes et symptômes ?.....	6
Comment la macroglobulinémie de Waldenström est-elle diagnostiquée et surveillée ?.....	8
Comment la macroglobulinémie de Waldenström est-elle traitée?.....	9
Existe-t-il des traitements émergents ?.....	14
Comment la réponse au traitement est-elle déterminée ?.....	16
Qu'est-ce qu'un essai clinique ? En existe-t-il pour la macroglobulinémie de Waldenström ?.....	16
Que peuvent faire les patients pour s'aider eux-mêmes ?.....	17
Quelles sont les autres ressources disponibles ?.....	18
Glossaire.....	20
Références.....	24

INTRODUCTION

Questions et Réponses est conçu pour répondre aux questions courantes concernant la macroglobulinémie de Waldenström (MW), à l'adresse des patients ayant cette maladie, de leur famille, de leurs amis et d'autres personnes intéressées. Les récents diagnostiqués peuvent désirer lire la totalité de la brochure, du début à la fin, alors que d'autres plus familiarisés avec cette maladie peuvent se concentrer sur une question particulière.

Répondre aux questions sur cette maladie exige l'emploi de termes qui peuvent ne pas être familiers pour certains lecteurs. Les termes relatifs à la MW utilisés pour la première fois sont mis en italiques et définis dans le glossaire placé à la fin de cette brochure. Les lecteurs qui se posent des questions non évoquées ci-après ou qui recherchent des explications plus approfondies devront s'adresser à des professionnels de santé.

QU'EST-CE QUE LA MACROGLOBULINEMIE DE WALDENSTROM ?

La macroglobulinémie de Waldenström (MW) est un cancer rare des *globules blancs du sang* défini par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS - *en anglais WHO : World Health Organization*) et la Classification Européenne et Américaine du lymphome, (*en anglais REAL : Revised European American Lymphoma*) comme un *lymphome lymphoplasmocytaire*, un type de lymphome non-Hodgkinien. Elle est souvent comparée à d'autres cancers des globules blancs, particulièrement la *leucémie lymphoïde chronique* et le *myélome multiple*. Une caractéristique définissant la maladie est la présence d'une *immunoglobuline IgM* élevée, également dénommée *paraprotéine IgM* ou *IgM monoclonale*.¹

Le Dr. Jan Gosta Waldenström fut le premier à décrire la maladie qui porte son nom en 1944. Il décrit l'état de deux patients qui présentaient des saignements de nez, de la bouche et de la rétine. Ils avaient également des ganglions augmentés de volume et des examens de laboratoires anormaux, notamment une hémoglobine basse, des plaquettes diminuées et une protéine inconnue élevée qui devait être identifiée postérieurement comme la « grande » (macro) immunoglobuline M.

En dépit des avancées de la recherche, une guérison de la MW est encore hors d'atteinte. A la différence de nombreux cancers, pour lesquels une détection et un traitement précoce sont importants, la MW est habituellement un cancer indolent (progressant lentement) qui peut être géré efficacement durant des années avec un traitement approprié et qui donne le temps au patient de rechercher un avis médical compétent, incluant une seconde opinion. De multiples options de traitement sont disponibles, mais il n'existe actuellement aucun « traitement de référence ». Les traitements sont plutôt ajustés en fonction des symptômes particuliers de la maladie de l'urgence de la contrôler, de l'âge et de l'état de santé général du patient.

LES CELLULES DU SANG. COMMENT SONT-ELLES MODIFIEES DANS LA MACROGLOBULINEMIE DE WALDENSTROM ?

Afin de comprendre cette maladie rare, il est nécessaire de connaître les composants sanguins, qui sont brièvement résumés dans ce paragraphe. Des informations plus complètes sur le sang, ses composants et les tests sanguins peuvent être trouvées dans les brochures *Blood Tests* compilée par Barb Hauser et *Medical Tests in Waldenström's Macroglobulinemia Including Glossary of Medical Terms Relating to Tests* par Guy Sherwood, MD, toutes deux disponibles sur le site www.iwvf.com

Le sang possède une partie liquide et une partie solide. La partie liquide (le plasma) contient des protéines comme les immunoglobulines, les facteurs de coagulation, les hormones et l'*albumine*, ainsi que des électrolytes comme le sodium, le chlore, le potassium, le calcium et le magnésium. Lorsque le plasma coagule, le liquide restant s'appelle le sérum. La partie solide du sang contient des cellules sanguines comme les *globules rouges* (érythrocytes), les *globules blancs* (leucocytes) et les *plaquettes* (thrombocytes).

Les différentes cellules du sang ont des fonctions différentes. Les globules rouges livrent l'oxygène des poumons aux autres parties du corps. L'hémoglobine est une grande protéine contenant du fer qui se trouve dans les globules rouges. C'est la molécule transporteur d'oxygène. Les plaquettes aident le sang à coaguler. Quand un vaisseau sanguin est rompu, les plaquettes s'accrochent à la surface du vaisseau endommagé, elles s'agglomèrent en bloc et arrêtent le saignement. Les globules rouges et les plaquettes sont trouvés essentiellement dans le sang, tandis que certains leucocytes sont trouvés non seulement dans le sang, mais aussi dans d'autres tissus de corps. La fonction principale de tous les leucocytes est d'éliminer du corps les substances étrangères comme les bactéries et les

champignons. Les différents types de leucocytes sont les suivants : *neutrophiles*, *éosinophiles*, *basophiles*, *monocytes*, *macrophages*, *lymphocytes T*, *cellules tueuses NK* et *lymphocytes B*.

Globules rouges, plaquettes sanguines et leucocytes se développent à partir de cellules sanguines primitives appelées *cellules souches hématopoïétiques*. Ces cellules souches sont uniques parce qu'elles sont également capables de produire d'autres cellules souches hématopoïétiques. Le processus de développement des cellules sanguines, appelé *hématopoïèse*, est illustré dans la Figure 1. L'hématopoïèse s'effectue essentiellement dans la moelle osseuse, un tissu spongieux situé à l'intérieur des os. L'hématopoïèse s'effectue dans tous les os à la naissance. A l'âge adulte, cependant, elle n'est plus effective que dans les vertèbres, clavicules, côtes, sternum, bassin et os longs (fémur et humérus).

Les patients MW peuvent voir diminuer leur capacité à produire un ou plusieurs des différents types de cellules sanguines dans la moelle osseuse parce que les cellules *lymphoplasmocytaires* de la MW y interfèrent avec l'hématopoïèse.

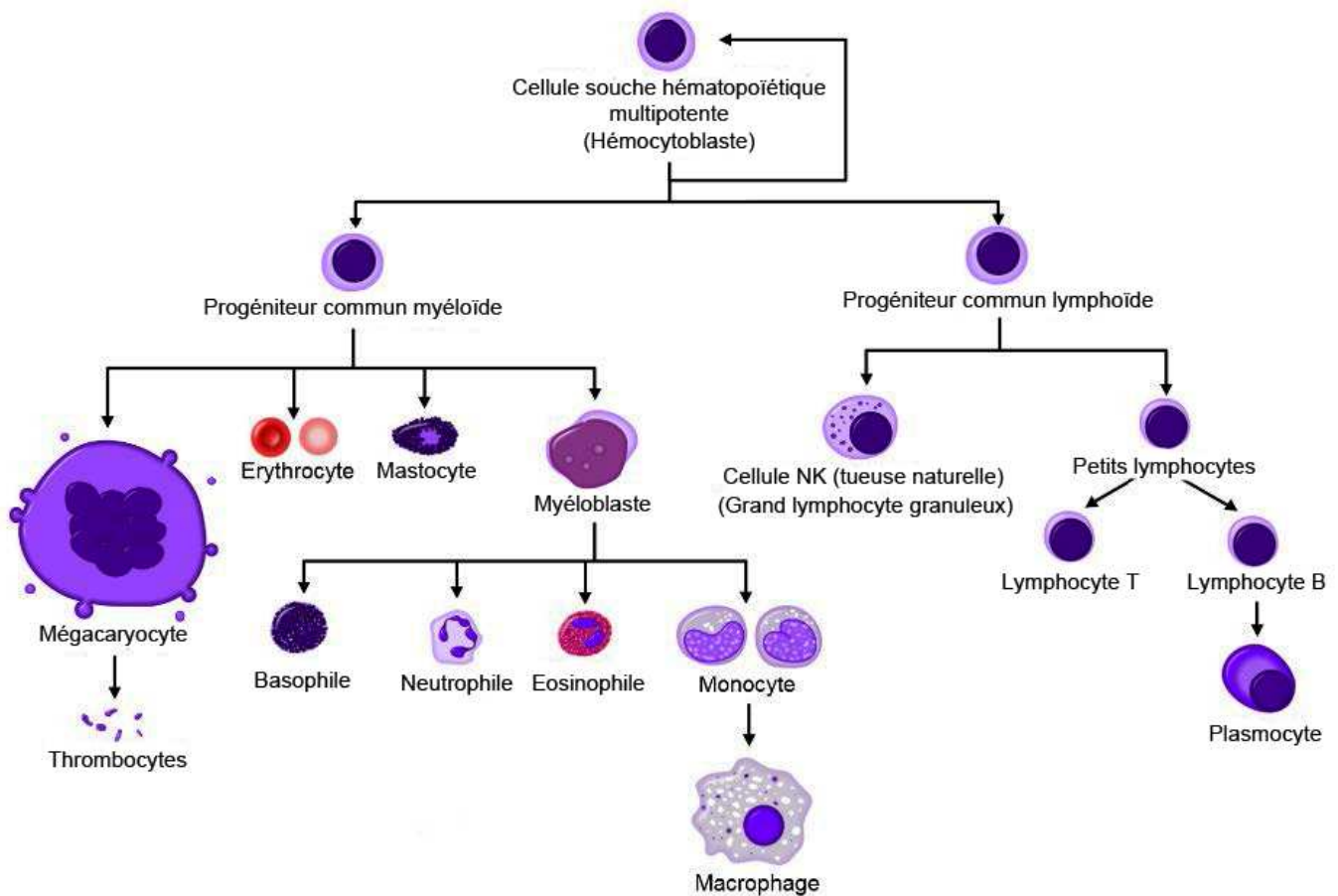


Fig 1 : *Hématopoïèse, le processus de différenciation des cellules du sang*

Normalement, les lymphocytes B se transforment en *plasmocytes*, comme indiqué dans la Figure 1. Le rôle des plasmocytes est de sécréter des immunoglobulines (appelées également *anticorps*) qui sont des protéines produites quand une substance étrangère, ou *antigène*, est détectée dans l'organisme. Les immunoglobulines couvrent la substance étrangère, de telle sorte que d'autres types de leucocytes puissent l'éliminer. Cinq classes d'immunoglobulines ont été identifiées, IgA, IgD, IgE, IgG et IgM.

Dans la MW, le développement normal des lymphocytes B est altéré juste avant d'atteindre le stade plasmocyte, en produisant la cellule lymphoplasmocytaire caractéristique de la MW, qui prolifère alors au lieu d'évoluer vers une mort cellulaire programmée. L'immunoglobuline IgM, qui est produite en excès dans la MW, est l'immunoglobuline qui prédomine habituellement de façon précoce au cours d'une infection. On la qualifie de macroglobuline en raison de ses dimensions – c'est la plus grosse des immunoglobulines – et ceci peut provoquer un épaissement du sang chez les patients MW. Ceux-ci ont fréquemment des niveaux diminués d'immunoglobulines normales pour des raisons encore mal connues.

QUELLE EST LA PREVALENCE DE LA MACROGLOBULINEMIE DE WALDENSTROM ?

La MW est un cancer rare. L'analyse des nouveaux cancers relevés aux Etats-Unis montre que les cancers de cellules sanguines ou hématologiques, comme les leucémies, lymphomes et myélome multiple représentent environ 9,3% de tous les nouveaux cancers et que la MW représente seulement environ 0,1% de tous les cancers. Ces chiffres signifient que chaque année aux Etats-Unis environ 1.700 personnes sont diagnostiquées comme atteints de cette maladie. En comparaison, 235.000 qui l'ont été d'un cancer du sein et 233.000 d'un cancer de la prostate en 2014.²

QUEL EST LE PRONOSTIC DE LA MACROGLOBULINEMIE DE WALDENSTROM ?

Bien que la MW soit incurable, dans la plupart des cas elle peut être traitée efficacement pour offrir une bonne qualité de vie durant de nombreuses années. Bien que la survie médiane ait été indiquée comme 5 à 7 ans dans la littérature la plus ancienne, la durée de survie a régulièrement augmentée avec l'arrivée de meilleurs traitements.

Une étude a porté sur 337 patients MW symptomatiques examinés entre 1960 et 2001 à la Mayo Clinic de Rochester, MN. La survie médiane depuis le diagnostic était de 6,4 ans ; cependant ceci regroupait les décès toutes causes confondues. Seulement 53% étaient décédés de la MW ou de complications thérapeutiques. La survie spécifique à la MW était de 11,2 années.³

Cet allongement de la durée de survie a été confirmé par une analyse plus récente des tendances de survie, s'appuyant sur la base de données SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results ou *Surveillance, Epidémiologie et Résultats Finaux, un programme de l'Institut National du Cancer aux USA, nt*) en examinant 6231 patients MW diagnostiqués entre 1980 et 2010. La survie relative en était l'objectif principal et les périodes analysées visaient à étudier les tendances d'évolution par périodes de cinq ans. Les patients diagnostiqués entre 2001 et 2010 avaient de meilleurs taux de survie à 5 ans et 10 ans que ceux diagnostiqués entre 1980 et 2000. Il est très probable que ces taux de survie plus élevés résultent de thérapies plus efficaces.⁴

Un *pronostic* est une prédiction de l'évolution probable d'un trouble ou d'une maladie. Plusieurs études ont tenté de déterminer les facteurs qui affectent le pronostic des patients MW, et une étude internationale a développé l'International Prognostic Scoring System for Waldenstrom's Macroglobulinemia (ISSWM) (*système international de score pronostique pour la MW, nt*), très largement reconnu. Cette étude n'a pas pris en compte les patients asymptomatiques n'ayant pas encore reçu de traitement, mais seulement les patients qui présentaient les symptômes de la maladie. Cinq facteurs défavorables ont été identifiés : un âge avancé (plus de 65 ans), un niveau d'hémoglobine inférieur ou égal à 11,5 g/dL, une numération plaquettaire inférieure ou égale à 100.000 / μ L, un taux de *beta-2 microglobuline* supérieure à 3mg/L et l'IgM monoclonale sérique supérieure à 70g/L. A partir de ces facteurs, les patients furent classés en trois groupes. Les patients à faible risque ne présentaient qu'un seul facteur défavorable et un âge inférieur ou égal à 65 ans ; ces patients avaient un taux de survie à cinq ans de 87%. Les patients à risque intermédiaire avaient deux facteurs défavorables ou un âge supérieur à 65 ans et un taux de survie à 5 ans de 68%. Les patients à haut risque avaient trois facteurs défavorables ou plus et un taux de survie à 5 ans de 36%.⁵

En 2009 le *Southwest Oncology Group* a identifié la lactate déshydrogénase sérique (LDH) comme autre variable affectant défavorablement le pronostic.⁶ Les valeurs normales de la LDH sont comprises entre 104 et 333 UI/L

Y A-T-IL DES FACTEURS DE RISQUE ASSOCIES AU DEVELOPPEMENT DE LA MACROGLOBULINEMIE DE WALDENSTROM ?

Un facteur de risque est un élément qui augmente les chances de développer une maladie. Les seuls facteurs de risque qui ont été identifiés pour la MW sont : le sexe masculin, l'âge, la race blanche et un diagnostic de *gammopathie monoclonale de signification indéterminée* (GMSI) (*en anglais MGUS*) à IgM. Le risque est significativement plus élevé chez les hommes que chez les femmes, l'incidence de la maladie est aussi plus grande chez les personnes âgées. L'âge médian au diagnostic est de 62 ans bien qu'on ait rapporté des cas chez des jeunes de 18 ans. L'incidence annuelle augmente considérablement avec l'âge. La race semble aussi être un facteur de

risque car l'incidence est plus forte chez les blancs que chez les noirs.⁷ Il n'y a pas de données fiables pour les autres races.

Les personnes qui ont une GMSI (MGUS) à IgM ont un risque augmenté de développer la MW. Dans une étude à sur le long terme de MGUS à IgM, l'incidence de progression vers la MW et d'autres affections lymphoïdes malignes était de 10% par an à échéance de 5ans, de 18 % à 10 ans et 24 % à 15 ans.⁸ Plusieurs rapports suggèrent une relation entre la MW et certains virus ou des facteurs génétiques et environnementaux. Des recherches ont permis de mettre en évidence un facteur de sensibilité familial qui est plus significatif dans la MW que pour les autres affections malignes des lymphocytes B.^{9,10} Certaines constatations rattachent la maladie à la disparition d'une partie du chromosome 6, bien que cette anomalie ne soit pas présente dans tous les cas de MW.¹¹ Des facteurs environnementaux comme l'exposition à des rayonnements, l'exposition professionnelle au cuir, au caoutchouc, aux peintures et aux teintures ont aussi été mis en cause dans différentes études, tout comme des facteurs viraux tels que l'hépatite C et le virus herpès humain. Toutefois aucun de ces facteurs n'a pu être considéré comme augmentant systématiquement le risque.

Des découvertes plus récentes sur la biologie et la génétique de la MW indiquent qu'une mutation particulière dans un gène est prévalente chez environ 90% des patients MW. Le gène impliqué est appelé MYD88, pour *myeloid differentiation primary response 88*. La mutation dans ce gène change un acide aminé pour un autre et s'appelle MYD88 L265P.¹² A ce stade elle n'est pas considérée comme provoquant la MW ; cependant, il apparaît qu'elle joue un rôle important dans la prolifération et la survie des cellules MW, en induisant une surexpression des protéines dans les voies de signalisation cellulaires qui participent au développement et à l'activation des lymphocytes B. Des traitements ont été, et continuent à être développés pour cibler certaines des voies descendantes de ce gène, et ils apparaissent très efficaces.

La recherche continue afin de découvrir des mutations génétiques additionnelles dans la MW et leur signification en tant que facteurs de risques possibles pour développer la maladie ou influencer sa progression. Le gène CXCR4 paraît être un tel candidat, et une mutation dans ce gène peut constituer un facteur pronostic défavorable.

QUELS SONT LES SIGNES ET SYMPTÔMES ?

La MW peut provoquer une grande diversité de signes et symptômes, dont le plus habituel est la fatigue due à l'anémie, causée par une réduction du nombre de globules rouges. Les globules rouges étant produits dans la moelle osseuse, l'infiltration de la moelle par les cellules MW peut affecter défavorablement leur production. Les signes et symptômes caractéristiques de la MW sont listés dans le tableau 1. La plupart d'entre eux sont attribuables à la prolifération des cellules lymphoplasmocytaires de la MW ou à la sécrétion d'IgM.

De nombreux troubles peuvent être associés à la MW, mais ils ne le sont pas nécessairement. Ils peuvent apparaître chez certains patients mais pas chez tous. Ils comprennent le *syndrome d'hyperviscosité*, la *neuropathie périphérique*, la *cryoglobulinémie*, la *maladie des agglutinines froides* et l'*amylose*.

Saignements anormaux des gencives ou du nez	Vertiges
Diminution du nombre des globules rouges	Symptômes neurologiques
Augmentation de volume du foie	Troubles visuels
Augmentation du volume des ganglions	Faiblesse
Augmentation du volume de la rate	Perte de poids
Fatigue	Sueurs nocturnes

Tableau 1. Signes habituels et symptômes dans la macroglobulinémie de Waldenström

Le *syndrome d'hyperviscosité* est rapporté comme survenant chez approximativement 10-30 % des patients et résulte de l'augmentation de la concentration de l'IgM. Comme noté précédemment, les molécules d'IgM sont grandes et contribuent à augmenter l'épaisseur (viscosité) du sang. Les signes et symptômes de l'hyperviscosité incluent : des saignements chroniques du nez et des gencives et, moins souvent, du tractus gastro-intestinal ; des maux de tête, des acouphènes, des vertiges, une diminution de l'audition ; l'apparition de taches ou une perte de la vision, des veines rétiniennes dilatées, en forme de saucisses ; et un gonflement de la tête du nerf optique au fond de l'œil (oedème papillaire). Dans les cas sévères, défaillance cardiaque, somnolence, torpeur et coma peuvent apparaître.

Les symptômes d'hyperviscosité surviennent plus généralement lorsque la concentration en IgM dépasse 40g/L ; cependant de telles concentrations ne sont pas toujours associées à l'hyperviscosité, car il existe des variations individuelles considérables dans la quantité d'IgM qui peuvent produire ce symptôme.

La neuropathie périphérique (NP) est une complication fréquemment rapportée de la MW. Son incidence varie en fonction des études, mais elle est généralement de 20 à 30 %. Les manifestations cliniques de la NP sont à prédominance sensorielles, avec des sensations anormales telles que brûlures, piqûres, démangeaisons, fourmillements ou engourdissement, qu'on remarque habituellement en premier lieu dans les pieds. Les sensations sont habituellement symétriques, affectant les deux pieds de manière égale et progressant lentement vers la partie supérieure des jambes, les mains et les bras. La force musculaire est souvent normale. Dans la MW, la neuropathie périphérique est généralement causée par l'agression d'anticorps spécifiques sur l'enveloppe du nerf (la myéline) par l'IgM circulante, entraînant un dysfonctionnement du nerf.¹³ Les symptômes peuvent être réduits avec gabapentin (Neurontin), pregabalin (Lyrica), amitriptyline (Elavil), des drogues opiacées ou autres. Ces traitements masquent les symptômes mais ne ralentissent pas la progression de la NP. Le traitement de la neuropathie liée à l'IgM vise à réduire l'IgM circulante, habituellement par la plasmaphérèse ou par une thérapie basée sur le rituximab, les détails concernant ces deux traitements figurent un peu plus loin dans cette plaquette dans le chapitre : « Comment la Macroglobulinémie de Waldenström est-elle traitée et surveillée ? ».

Cryoglobulinémie signifie littéralement « anticorps froid dans le sang » et fait référence aux propriétés physiques et chimiques des anticorps impliqués. Les cryoglobulines précipitent à des températures inférieures à la température du corps et se re-dissolvent ensuite en se réchauffant. La cryoglobulinémie est souvent d'origine inconnue, mais elle est parfois associée à une maladie sous-jacente comme la MW. Le plus souvent, le type de cryoglobulinémie associé à la MW ne cause pas de symptômes tant que la concentration de l'anticorps n'atteint pas un certain niveau ; à partir de là il peut déclencher divers symptômes parce que l'anticorps précipité peut obstruer physiquement les petits vaisseaux. Lorsqu'ils existent, ces symptômes peuvent se manifester sous forme d'un bleuissement des mains et des pieds à cause du froid, un phénomène de Raynaud (doigts et orteils blancs et insensibles à cause du froid), purpura (marques pourpres sur la peau), saignements, ulcères et gangrène aux doigts et aux orteils. Il est important que les patients MW soient testés dès le diagnostic pour la cryoglobulinémie, car celle-ci peut compliquer le traitement et fausser le résultat des autres examens de laboratoire.

La Maladie des agglutinines froides est parfois confondue avec la cryoglobulinémie parce que les deux troubles sont provoqués par des anticorps (généralement du type IgM) qui réagissent à une température inférieure à celle du corps. Cependant les anticorps responsables de la maladie des agglutinines froides sont dirigés spécifiquement contre des protéines trouvées dans les propres globules rouges de l'individu. C'est cette caractéristique qui est responsable de l'une de ses manifestations principales l'anémie hémolytique. Les agglutinines froides sont présentes chez presque tout le monde, mais à des niveaux faibles qui causent rarement des problèmes. Des concentrations élevées peuvent provoquer une anémie parce que les globules rouges sont détruits plus rapidement que la moelle osseuse ne peut les remplacer. Les signes cliniques et symptômes de la maladie des agglutinines froides varient en fonction de la sévérité de cette maladie. Ils peuvent comprendre les syndromes de Raynaud, des doigts et orteils douloureux, une anémie, la fatigue, l'essoufflement, la jaunisse et des urines foncées à cause de la présence d'hémoglobine. Quelques-uns des symptômes, comme le phénomène de Raynaud sont similaires à ceux de la cryoglobulinémie, mais l'anémie hémolytique n'est en aucun cas, une conséquence des cryoglobulines.

L'Amylose est un groupe de maladies causées par l'accumulation d'une protéine anormale appelée amyloïde, dans divers tissus et organes du corps. La protéine amyloïde forme des fibres anormales qui peuvent nuire à certains tissus ou organes ou compromettre leur fonctionnement normal. La protéine peut se déposer dans un secteur localisé ou être systémique (concerner tout le corps). Les tissus et organes les plus souvent impliqués sont : les reins, le coeur, le tractus gastro-intestinal, les nerfs périphériques et le foie. Les symptômes peuvent être très variés suivant les tissus ou les organes où se dépose la protéine anormale. Les signes cliniques et les symptômes de l'amylose peuvent être flous comme : une faiblesse, de la fatigue, une perte de poids, l'essoufflement, des sensations anormales dans les pieds, l'augmentation de volume du foie ou de la rate, des hématomes, de l'anémie. Des signes et des symptômes plus spécifiques peuvent comporter : un oedème des extrémités, l'augmentation du volume de la langue, le syndrome du canal carpien, une malabsorption alimentaire, un épaississement de la peau, une insuffisance cardiaque congestive ou une insuffisance rénale non expliquée. Les patients MW peuvent avoir les reins, le système gastro-intestinal, l'oeil ou la peau concernés par l'amylose. Les lésions osseuses sont peu fréquentes et rapportées dans moins de 5% des cas.² Le rein est assez fréquemment concerné. Dans de rares cas, des tumeurs avec des cellules identiques aux cellules MW peuvent être rencontrées dans d'autres parties du corps : colonne vertébrale, seins, extrémités, etc.

Une autre complication peu fréquente de la MW est le **syndrome de Bing-Neel**, qui se manifeste lors d'une infiltration du système nerveux central (cerveau et moelle épinière) par des cellules MW ou par la paraprotéine IgM. Les complications du syndrome de Bing-Neel peuvent inclure une dégradation mentale, de la confusion, des perturbations visuelles, de l'irritabilité, une modification de la personnalité, des convulsions ou un coma.

COMMENT LA MACROGLOBULINEMIE DE WALDENSTROM EST-ELLE DIAGNOSTIQUEE ET SURVEILLEE ?

Le diagnostic de MW est posé lorsqu'on constate une infiltration de la moelle osseuse par des cellules lymphoplasmocytaires ainsi que la présence d'une protéine monoclonale IgM, indépendamment de sa concentration et avec la confirmation d'une *analyse immunophénotypique* (*cytométrie en flux* ou *immunohistochimie*) qui recherche des protéines superficielles spécifiques, appelées clusters de différenciation (CD), sur les cellules lymphoplasmocytaires de la moelle osseuse.¹³ Chaque type de cancer, y compris les cancers des lymphocytes B comme la MW, possède son propre schéma d'identification par des marqueurs CD et ce modèle aide à confirmer le diagnostic. Le schéma typique des CD pour la WM est CD19 +, CD20 +, CD5-, CD10-, CD22 +, CD23-, et CD79 + (+ signifie que le marqueur est présent sur la cellule, tandis que - signifie qu'il est absent) bien qu'une certaine variation de ce modèle habituel puisse exister.¹⁴

La présence de cellules lymphoplasmocytaires dans la moelle osseuse est déterminée à partir d'une *aspiration* et d'une *biopsie* de la moelle osseuse. Cette procédure nécessite de façon classique l'insertion d'une aiguille dans l'os et l'extraction d'un échantillon d'os et d'un peu de moelle osseuse, généralement sur l'arrière de la crête iliaque. Alors qu'une aspiration de moelle osseuse et une biopsie sont essentielles pour un diagnostic, elles ne sont pas souvent pratiquées pour surveiller la maladie en raison de leur nature invasive, à part dans certaines circonstances comme un protocole d'essai clinique. Des tests de laboratoire portant sur le sang, le sérum et l'urine sont également pratiqués lors d'un diagnostic. Des examens d'imagerie (radiographies, *CT scans* et *PET scans*) du thorax, de l'abdomen, du bassin ou d'autres régions peuvent mettre en évidence une augmentation du volume des ganglions, ou de la rate, ou des tumeurs des tissus mous.

Le Tableau 2 regroupe les examens de laboratoire habituels qui peuvent être utilisés pour diagnostiquer ou surveiller la MW, ainsi que les valeurs de référence normales. Les valeurs de référence des laboratoires ne sont pas complètement standardisées au niveau national et peuvent donc varier légèrement d'un laboratoire à l'autre. Certaines de ces valeurs varient en fonction de l'âge et du sexe. En général, les patients devraient plutôt prendre en compte la tendance de leurs examens de laboratoire dans la durée. Tous les laboratoires ont un degré inhérent d'imprécision, certains plus que d'autres et dépendent de leur propre série de témoins, des techniques utilisées et de la façon dont ils interprètent la précision des résultats. Si un résultat d'examen de laboratoire est incertain, on doit le recommencer.

On trouvera plus d'information sur les examens de laboratoire dans le document *Analyses de sang* de Barb Hauser et dans le livret de l'IWMF intitulé *Medical Tests in Waldenstrom's Macroglobulinemia Including Glossary of Medical Terms Relating to Tests* par Guy Sherwood, MD, tous deux disponibles auprès de l'IWMF sur son site www.iwmf.com

Examen de sang	Unité	Valeur normale	Anormalité liée à la MW
Leucocytes (globules blancs)	milliers/mm ³	4-10	peuvent être diminués
Polynucléaires neutrophiles	milliers/mm ³	2-7,5	peuvent être diminués
Polynucléaires éosinophiles	milliers/mm ³	0,04-0,5	peuvent être diminués
Polynucléaires basophiles	milliers/mm ³	0-0,2	peuvent être diminués
Lymphocytes	milliers/mm ³	1,5-4	normaux ou diminués
Monocytes	milliers/mm ³	0,2-1	peuvent être diminués
Hématies (globules rouges)	millions/mm ³	4,5-5,5	peuvent être diminués
Hémoglobine	g/dL	13-17	peut être diminuée
Hématocrite	g/dL	37-54	peut être diminué
Plaquettes	milliers/mm ³	150-500	peuvent être diminuées
Vitesse de sédimentation	mm/heure	0-20	augmentée
IgM	g/L	0,60-2,80	augmentée
Viscosité du sérum	n.e	n.e	peut être augmentée
Béta2 microglobuline	mg/L	< 2,5	peut être augmentée

g = gramme, mg = milligramme, mm = millimètre, mm³ = millimètre cube, L = litre, dL = décilitre
 ne = examen non effectué en France.

Tableau 2. Examens de laboratoire habituellement utilisés pour diagnostiquer et suivre l'évolution de la macroglobulinémie de Waldenström

COMMENT LA MACROGLOBULINEMIE DE WALDENSTROM EST-ELLE TRAITÉE ?

Approche thérapeutique

Intervenir précocement dans le cours de la maladie en traitant un patient asymptomatique ne prolonge pas la survie ; en conséquence, le traitement est différé jusqu'à l'apparition d'une maladie symptomatique. Certains patients ayant une augmentation de l'IgM ou du nombre de cellules lymphoplasmocytaires dans la moelle osseuse (mesurées en % de l'infiltration médullaire) peuvent rester stables et continuer à être longtemps asymptomatiques. Ces patients sont considérés comme ayant une MW indolente et sont en situation *watch and wait* (*observer et attendre*, nt), qui signifie que le statut de leur maladie et leur santé sont surveillées régulièrement pour repérer des changements, parfois durant des années, avant qu'un traitement soit entrepris. Les signes et les symptômes qui peuvent exiger le commencement du traitement sont les suivants: faiblesse, fatigue, fièvre, sueurs nocturnes, perte de poids, ganglions lymphatiques volumineux, forte augmentation du volume de foie ou de la rate, infiltration symptomatique d'un organe ou d'un tissu, hémoglobine inférieure à 10g/dL, numération plaquettaire inférieure à 100.000 / μ L, hyperviscosité, neuropathie périphérique sévère, cryoglobulinémie symptomatique, maladie des agglutinines froides, maladie hépatique liée à l'IgM et amylose.¹⁵ Voir le paragraphe intitulé « Quels sont les signes et symptômes » pour la description de plusieurs de ces troubles.

Le traitement peut comporter un seul médicament (monothérapie) ou deux, ou plus (traitement en combinaison). La plupart des études semble indiquer que les thérapies combinées sont plus efficaces, donnant des réponses meilleures et/ou durant plus longtemps. Le traitement peut généralement être administré en hôpital de jour ou à domicile, par voie orale, en injections intramusculaire ou sous cutanée, ou en perfusions Certains traitement exigent une prémédication la veille ou le jour du traitement de manière à minimiser les effets secondaires de son administration. Le traitement peut aboutir à une suppression temporaire de la moelle osseuse et du système immunitaire, entraînant une diminution des éléments figurés du sang et une vulnérabilité accrue aux infections. Un traitement de soutien peut s'avérer nécessaire pour réduire ces effets secondaires qui peut inclure transfusions et médicaments telles que des facteurs de croissance pour augmenter la production des globules rouges et blancs, des antibiotiques, des antiviraux et des antifongiques. Les options de traitement disponibles comprennent : chimiothérapie ; thérapie par anticorps monoclonaux ; inhibiteurs du protéasome ; agents immunomodulateurs ; corticostéroïdes ; des procédés tels que des plasmaphèreses, *splénectomie* (*ablation de la rate*, nt), radiations, ou greffe de cellules souches ; et de nouvelles thérapies émergentes. Chacune d'entre elles est présentée plus loin en détail. Etant donné qu'il n'existe actuellement aucun traitement de la MW approuvé par la FDA, la plupart des traitements pratiqués a déjà été approuvée pour des cancers similaires comme la leucémie lymphoïde chronique, le lymphome, et le myélome multiple. Lorsque des essais cliniques ont établi que les traitements ont un profil de sécurité acceptable et sont efficaces pour les patients MW, ils peuvent être prescrits pour un usage « hors indication » (*aux E.U...* nt) dans la MW. Les considérations individuelles des patients sont importantes lorsque l'on décide d'un traitement – c'est-à-dire : tenir compte d'une numération globulaire faible, de la nécessité d'un contrôle rapide de la maladie, de l'âge, de l'état général et des préférences du patient, et de l'éventualité d'une future greffe de cellules souches.

Les thérapies basées sur rituximab sont préférées en traitement initial (de première ligne) pour beaucoup de patients MW. Elles comprennent les traitements avec cyclophosphamide comme DRC (dexaméthazone, rituximab et cyclophosphamide). La thérapie combinée R-CHOP (rituximab, cyclophosphamide, *doxorubicine*, *vincristine* et prednisone) n'est plus considérée comme le choix de première ligne. Bendamustine et rituximab (BR) est maintenant une option principale, particulièrement pour les patients avec tumeur volumineuse, et bortezomib seul ou en combinaison avec rituximab est appropriée pour les patients à hauts risque spécifiques comme l'hyperviscosité, ou les patients plus jeunes qui peuvent vouloir éviter une thérapie avec agent alkylant. Les combinaisons à base d'analogues de nucléoside ne sont pas recommandées en traitement de première intention mais demeurent une option pour les patients ayant une maladie en rechute ou réfractaire. Pour les patients qui peuvent être candidats à une thérapie avec agent oral unique, fludarabine oral (si disponible) est recommandée plutôt que chlorambucil.¹⁶ La neuropathie est un symptôme pour un pourcentage significatif de patients MW ; en conséquence les patients et leurs médecins doivent être informés que la neuropathie peut également être un effet secondaire significatif de certains schémas de traitement, y compris ceux incluant bortezomib et thalidomide. La nécessité d'un examen approfondi des patients en regard du risque de développement ou d'aggravation d'une neuropathie doit être soulignée. Les patients MW non traités ou en rechute peuvent souhaiter participer à des essais cliniques explorant de nouveaux agents ou de nouvelles stratégies de traitement. Hors essais cliniques, le choix

d'une thérapie après rechute (appelée thérapie de sauvetage) dépend du traitement de première ligne utilisé, de la qualité et de la durée de la réponse obtenue, et d'autres variables comme l'âge, la tolérance à ce traitement initial, l'éligibilité à une greffe de cellules souches, etc. Le réemploi d'une thérapie de première ligne avec un agent unique ou en combinaison est raisonnable si ce patient a obtenu une réponse d'une durée d'au moins 12 mois ; pour les patients ayant eu de brèves réponses ou une résistance à la thérapie initiale, une thérapie de sauvetage peut utiliser des agents de classes différentes, utilisés seuls ou en combinaison.¹⁷ Le recours à une greffe de cellules souches pour la MW impose une évaluation plus étendue et une sélection individuelle des patients, visant prioritairement les patients avec une maladie à haut risque ou les patients jeunes ayant une maladie agressive. Les patients qui pourraient dans l'avenir être éligibles à une greffe autologue de cellules souches doivent être attentifs à ne pas utiliser des traitements pouvant endommager leurs cellules souches, comme les analogues de nucléoside, avant que leurs cellules souches n'aient été collectées et conservées. Les agents convenant à des thérapies de première ligne peuvent être le rituximab seul ou combiné à cyclophosphamide, alors que les combinaisons à base de bortezomib peuvent convenir à des thérapies de sauvetage.¹⁸ Un résumé des options de traitement convenant aux patients MW est donné ci-après. Pour un examen plus approfondi, consulter la brochure *Treatment Options* de Guy Sherwood, MD, rédigée principalement à l'attention des patients, ou *Review of Therapy* par Morie A.Gertz, MD, qui a été rédigée pour les professionnels de santé. Les deux sont disponibles auprès de l'IWMF.

Chimiothérapie

L'une des options les plus courantes utilisées dans le traitement de la MW a été la chimiothérapie, et le tableau 3 en énumère les médicaments sélectionnés. Les agents alkylants comprennent chlorambucil, cyclophosphamide et bendamustine. Les agents alkylants constituent l'une des premières classes de médicaments utilisés pour traiter le cancer, à partir des années 1940. Ce sont des médicaments non spécifiques qui ciblent les cellules à croissance rapide dans tout l'organisme, endommageant l'ADN à n'importe quel moment du cycle cellulaire. Ils n'affectent pas seulement les cellules malignes mais également les cellules à division rapide de la moelle osseuse, la paroi de l'estomac et les follicules pileux de la chevelure, provoquant fréquemment *cytopénies*, nausées et chutes capillaires. Les agents alkylants sont fréquemment utilisés en combinaison avec d'autres médicaments, tels que les analogues de nucléoside, les corticostéroïdes, et/ou les anticorps monoclonaux.

Le chlorambucil (Chloraminophène) est l'un des plus anciens agents alkylants employés pour la MW. Il a provoqué des réponses mineures et partielles chez environ 60% des patients ; cependant, les réponses complètes sont rares. Les réponses à une thérapie chlorambucil sont lentes et peuvent prendre de plusieurs mois à un an. Le médicament est administré oralement soit à faible dose journalière, soit de façon cyclique, à doses plus élevées administrées quotidiennement durant 7 jours et répétées toutes les 6 semaines. Le traitement est généralement administré jusqu'à ce que la diminution de l'IgM soit maximale et à un plateau de concentration stable. Le traitement est repris dès que les symptômes l'exigent. Son administration prolongée est associée à une augmentation du risque de développer des complications telles que la production de globules sanguins anormaux ou l'arrêt de leur production (*myélodysplasie*), ou une leucémie secondaire.

Cyclophosphamide (Cytosan) est un traitement de base et a été utilisé dans différentes combinaisons avec d'autres agents tels que les analogues de nucléoside, vincristine, doxorubicine, corticostéroïdes, et/ou rituximab. Cyclophosphamide en thérapie combinée est très efficace dans la MW, avec des taux de réponses variant de 75 à 90%, et paraît entraîner un risque moindre de développer une myélodysplasie ou une leucémie secondaire que chlorambucil. En combinaison avec rituximab et dexaméthasone (DRC) il est maintenant considéré comme une option principale du traitement de la MW.

Bendamustine (Treanda ou Levact), bien que classé dans les agents alkylants, possède aussi quelques caractéristiques d'un analogue de nucléoside. Il a été développé dans l'ex-Allemagne de l'Est au cours des années 1960 mais ne fut pas approuvé aux USA pour les cancers des lymphocytes B avant 2008. Il est maintenant l'une des options utilisées pour la MW, habituellement en combinaison avec rituximab, et s'avère très efficace, avec des taux de réponses de 85-95%. Actuellement on sait encore peu de chose concernant les effets à long terme de bendamustine sur les cellules souches de la moelle osseuse ou sur le risque de développer une myélodysplasie ou une leucémie secondaire. En conséquence il convient de l'utiliser avec prudence chez les patients pour qui une greffe de cellules souches peut être considérée comme une option possible de futur traitement.

Les analogues de nucléosides puriques imitent les constructions de base de l'ADN et, lorsqu'ils sont incorporés dans l'ADN de cellules cancéreuses qui se développent rapidement, ils stopperont leur duplication. Les plus habituellement utilisés pour traiter la MW sont : fludarabine (Fludara) et cladribine ou 2CdA (Leustatin). Les analogues de nucléosides puriques sont aussi utilisés dans diverses combinaisons avec d'autres agents, comme les alkylants, les corticostéroïdes et/ou les anticorps monoclonaux. Fludarabine et cladribine ont chacun leurs

champions parmi les cliniciens qualifiés, et il n'y a pas d'indication claire sur celui qui serait supérieur pour le traitement de la MW. La plupart des médecins se tournent vers les médicaments qui leur sont les plus familiers. Fludarabine est plus généralement utilisé en Europe où il peut être commodément donné sous forme orale. Les réponses différées sont très fréquentes avec fludarabine, et il n'est pas inhabituel de voir les IgM d'un patient continuer à diminuer dans les 6-12 mois suivant le traitement ; cladribine procure généralement une diminution globale de l'IgM plus rapidement que fludarabine, mais provoque plus de myélosuppressions et n'est généralement pas utilisé aujourd'hui. Les analogues de nucléosides puriques, particulièrement en thérapie combinée, procurent aux patients des taux de réponses de 60-95%, et les réponses ont tendance à durer. L'un de leurs effets secondaires fréquent est l'arrêt de production des cellules sanguines par la moelle osseuse, en développant le risque de contracter une infection. Généralement la production des cellules sanguines reprend avec l'arrêt du traitement, bien qu'il puisse exister une prolongation de suppression des lymphocytes T. Le risque est plus élevé de développer une myélodysplasie ou une leucémie secondaire chez les patients MW traités avec les analogues de nucléosides puriques. Il peut y avoir aussi une augmentation des *transformations* en un lymphome plus agressif après traitement avec ces agents.

Si une greffe autologue de cellules souches est envisagée, il convient de ne pas traiter auparavant avec des analogues de nucléosides puriques en raison de leur effet sur la possibilité de collecter un nombre suffisant de cellules souches hématopoïétiques nécessaires pour la réussite d'une greffe.

Nom générique (Nom commercial)	Mode d'administration	Effets secondaires habituels
Agents alkylants		
chlorambucil (Chloraminophène)	orale	nausées, diminution des cellules sanguines, fatigue, éruption cutanée
cyclophosphamide (Cytosan, Endoxan)	orale ou perfusion	nausées, vomissements, diminution des cellules sanguines, fatigue, perte de cheveux, décoloration des ongles ou de la peau, irritation de la vessie
Bendamustine (Treanda ou Levact)	Perfusion	nausées, vomissements, diminution des cellules sanguines, augmentation de la bilirubine, fatigue, diarrhée, éruptions cutanées
Analogues de nucléoside		
fludarabine (Fludara)	orale ou perfusion	nausées, diminution des cellules sanguines, fatigue, neurotoxicité, infections, éruptions cutanées
Cladribine ou 2CdA (Leustatin)	Perfusion	Nausées, diminution des cellules sanguines, fatigue, infections, éruptions cutanées

Tableau 3. Sélection d'agents de chimiothérapie utilisés dans le traitement de la macroglobulinémie de Waldenström

Thérapie par anticorps monoclonaux

La thérapie par anticorps monoclonaux est basée sur l'emploi d'anticorps identiques fabriqués en grandes quantités et qui sont dirigés contre un antigène spécifique se trouvant à la surface d'une cellule cible. Une fois que l'anticorps monoclonal s'est accroché à la surface de la cellule cible, il peut soit détruire directement la cellule soit activer le système immunitaire de l'organisme pour la détruire. Les anticorps monoclonaux utilisés dans le traitement de la MW sont énumérés dans le tableau 4.

Alemtuzumab (Campath) est un anticorps qui cible l'antigène CD52 exprimé sur les cellules MW et sur les mastocytes qu'on trouve souvent associés aux cellules MW dans la moelle osseuse. Les résultats initiaux ont montré que ce traitement peut être utile dans la MW, bien que sa toxicité soit un problème majeur. Cette thérapie est très immunosuppressive et il en résulte de sérieuses infections. Alemtuzumab est rarement utilisé pour la MW.

Rituximab (Rituxan ou Mabthera) est un anticorps monoclonal ciblant l'antigène CD20 situé sur de nombreuses cellules lymphoïdes cancéreuses (ainsi que sur les lymphocytes B normaux) et il est efficace dans le traitement de plusieurs types de lymphomes. Il est maintenant utilisé dans presque tous les traitements de la MW, soit seul soit en combinaison avec d'autres agents. Des réponses à la thérapie rituximab seul pour la MW ont été rapportées chez plus de 40% de patients, et une administration plus étendue est associée à des taux de réponses plus élevés. Rituximab est utilisé comme traitement de première ligne dans la MW parce qu'il est moins toxique que les agents alkylants et les analogues de nucléoside. L'effet secondaire le plus caractéristique de rituximab survient durant la première perfusion du produit, lorsque les patients peuvent éprouver des frissons ou de la fièvre. Les perfusions suivantes causent habituellement moins d'effets secondaires.

Si un patient MW ayant des IgM élevés et/ou une hyperviscosité choisit de suivre un traitement rituximab, son médecin doit être informé de l'existence d'un phénomène connu sous le terme « flare » rituximab, qui provoque une augmentation rapide mais temporaire d'IgM, pouvant conduire à un accroissement de la viscosité sérique ou à d'autres complications liées à l'IgM.¹⁹ Ceci ne signifie pas un échec du traitement. Un patient à risque pour cette complication devrait être suivi de très près lorsqu'il entreprend un traitement rituximab ou devrait envisager de recourir à une plasmaphérèse auparavant pour réduire son taux d'IgM.

Rituximab seul peut être envisagé en première intervention pour des patients ayant une faible neuropathie liée à l'IgM. Chez les patients ayant une neuropathie modérée à sévère, les combinaisons à bases de rituximab peuvent être envisagées.

Quelques études ont suggéré qu'une *thérapie de maintenance* rituximab puisse prolonger la *survie sans progression* et augmenter la durée avant le prochain traitement chez les patients avec certains lymphomes à lymphocytes B, en particulier le lymphome folliculaire. A ce jour elle n'apparaît pas augmenter la *survie globale*.^{20,21} Bien que les protocoles varient, la maintenance habituelle correspond à une perfusion de rituximab seul, tous les deux ou trois mois, durant un à deux ans ou plus, succédant au premier schéma thérapeutique. Alors que quelques médecins se font les avocats de l'emploi de la maintenance rituximab pour la MW, il n'existe pour le moment aucune étude clinique qui confirme une augmentation de la survie sans progression ou de la survie globale chez les patients MW. Il existe plusieurs anticorps de seconde et troisième génération similaires à rituximab qui ciblent également l'antigène CD20 sur les lymphocytes B mais qui ont été conçus pour améliorer l'efficacité ou réduire les effets secondaires associés à rituximab. Récemment, ofatumumab (Arzerra) et obinutuzumab (Gazyva) ont été approuvés pour certains cancers des lymphocytes B ; Ofatumumab est utilisé chez les patients MW qui ne peuvent tolérer rituximab, mais il présente les mêmes risques de « flare » que rituximab.

Des anticorps monoclonaux ciblant les antigènes de surface, tels que CD19, CD38, CD40 et CD70, sont également en cours de développement pour emploi dans les lymphomes à lymphocytes B et le myélome multiple, et certains d'entre eux sinon tous pourront un jour être utilisés dans le traitement de la MW.

Nom générique (Nom commercial)	Forme d'administration	Effets secondaires habituels
alemtuzumab (Campath)	Perfusion ou injection	Essoufflement, frissons, rougeurs faciales, fatigue, fièvre, maux de tête, chute de tension, nausées, vomissements, démangeaisons, chute de la numération globulaire, infections
rituximab (Rituxan ou Mabthéra)	Perfusion	Essoufflement, frissons, rougeurs faciales, fièvre, maux de tête, chute de tension, nausées, vomissements, démangeaisons
Ofatumumab (Arzerra)	Perfusion	Essoufflement, frissons, rougeurs faciales, fatigue, fièvre, maux de tête, chute de tension, nausées, démangeaisons, infections

Tableau 4. Sélection d'agents biologiques utilisés dans le traitement de la macroglobulinémie de Waldenström

Inhibiteurs du protéasome

Bortezomib (Velcade) est le premier d'une nouvelle classe de médicaments appelés inhibiteurs du protéasome et donne des taux de réponse d'environ 40% en agent utilisé seul, et 65-85% en thérapie combinée. Il donne également des réponses rapides. Un protéasome est une grosse protéine interne complexe, présente dans la plupart des cellules, qui dégrade les protéines inutiles ou endommagées. La dégradation de telles protéines est un processus cellulaire normal, nécessaire et rationnel. L'interruption de la dégradation normale des protéines par un inhibiteur

du protéasome permet à certaines d'entre elles de s'accumuler en « déchets » jusqu'au point d'interférer avec les fonctions cellulaires et de conduire à la mort de la cellule (apoptose). Les cellules normales s'avèrent plus aptes que les cancéreuses à tolérer le médicament sans difficulté significative. Les effets secondaires de Bortezomib comprennent des dépressions médullaires temporaires, des vertiges, diarrhées et en particulier des neuropathies périphériques.²² Une *prophylaxie* contre le zona est particulièrement recommandée durant le traitement. Des essais cliniques utilisant des schémas de dosages modifiés (une fois par semaine au lieu de deux) de Bortezomib avec rituximab et/ou dexaméthasone ont réduit l'incidence et la sévérité de la neuropathie périphérique.^{23,24} Bortezomib administré en injection sous-cutanée plutôt qu'intraveineuse a provoqué moins de neuropathies chez des patients à myélome multiple,²⁵ mais aucun essai clinique n'a été conduit pour confirmer ce résultat chez les patients MW. Carfilzomib est un nouvel inhibiteur du protéasome qui a été évalué en combinaison avec rituximab et dexaméthasone (CaRD) dans des essais cliniques avec patients MW et représente une nouvelle option de thérapie pour la MW, basée sur un inhibiteur de protéasome qui ne provoque pas de neuropathie périphérique. Des inhibiteurs du protéasome oraux, comprenant ixazomib et oprozomib sont également développés et testés.

Médicaments immunomodulateurs (IMiDs)

Les médicaments immunomodulateurs (IMiDs) détruisent les cellules tumorales par quatre mécanismes d'action : ils « affament » les cellules tumorales en interdisant le développement de vaisseaux sanguins qui pourraient les alimenter; ils augmentent les propriétés qu'ont les lymphocytes T et les cellules tueuses naturelles de détruire les cellules tumorales; ils bloquent certaines des interactions entre les cellules tumorales et d'autres cellules de l'environnement de la moelle osseuse; et finalement ils semblent tuer directement les cellules tumorales par un mécanisme non encore entièrement compris.

Le médicament immunomodulateur le mieux connu est thalidomide (Thalomid) qui a été à l'origine développé dans les années 1950 en tant que sédatif, mais qui a été retiré du marché quand on a découvert qu'il était responsable de malformations congénitales. On a découvert plus tard qu'il était efficace dans le traitement du myélome multiple, une maladie étroitement apparentée à la MW. Il a montré un taux de réponse de 70 % quand il était utilisé en combinaison avec Rituximab pour la MW, mais son effet indésirable principal est la neuropathie périphérique. Il n'est pas un choix pour un premier traitement, sauf chez les patients qui ont une cytopénie grave.

Plusieurs médicaments de type thalidomide plus récents ont été développés, comme lenalidomide (Revlimid) et pomalidomide (Actimid). Ceux-ci donnent lieu à moins de neuropathies périphériques; cependant, une étude a indiqué que le traitement avec lenalidomide (en combinaison avec rituximab) semblait causer un début d'anémie rapide chez les patients MW²⁶. Pomalidomide a reçu l'agrément pour les patients avec un myélome multiple qui se sont avérés réfractaires à deux schémas de traitement par chimiothérapie.

Corticostéroïdes

Les corticostéroïdes comme prednisone ou dexaméthasone sont rarement utilisés seuls dans le traitement de la MW. Les corticostéroïdes ou une combinaison agent alkylant et corticostéroïde peuvent se révéler bénéfiques chez les gens qui ont également ou qui développent certaines complications hématologiques telles que l'anémie hémolytique auto-immune, qui peut être associée à la MW. Les effets secondaires sont courants et sont dépendants du dosage et la longueur du traitement. Malgré les effets secondaires potentiels d'un traitement à long terme, leur utilisation dans une thérapie à court terme en combinaison avec des anticorps monoclonaux ou des agents de chimiothérapie est une pratique répandue.

Plasmaphérèse

La plasmaphérèse implique la soustraction du sang, la séparation et le retrait de la partie liquide du sang (plasma), le remplacement du plasma (habituellement par de l'albumine et des solutions de chlorure de sodium) et la restitution des composants restants du sang à l'organisme. La plasmaphérèse peut être vue comme une forme de dialyse dont le but primaire est "d'exfiltrer" ou extraire l'IgM (qui est dans le plasma) de la circulation. La plasmaphérèse est largement utilisée pour réduire les symptômes associés au syndrome d'hyperviscosité. En général, on la met en oeuvre juste avant ou en même temps que la chimiothérapie; cependant, quelques patients ont été traités avec succès avec seulement des plasmaphérèses, particulièrement s'ils ne peuvent pas tolérer des traitements plus toxiques. Si elle est le seul traitement, la plasmaphérèse doit être répétée fréquemment pour maintenir des niveaux d'IgM acceptables, parce que la procédure n'a aucun effet sur la croissance et la survie des cellules MW.

Le traitement de la neuropathie liée à l'IgM peut aussi comporter une séance de plasmaphérèse suivie par un autre traitement.

Splenectomie

L'exérèse chirurgicale de la rate (splénectomie) a été parfois utile pour réduire la concentration en IgM dans des cas particuliers après l'échec de la chimiothérapie. Habituellement la splénectomie n'est envisagée que pour soulager les symptômes d'une rate significativement augmentée de volume et pour traiter certaines anomalies de l'hémogramme (numération et formule sanguine), notamment des plaquettes sanguines particulièrement basses (thrombocytopénie).

Radiothérapie

Le traitement par radiothérapie a été utilisé dans la MW, principalement pour la réduction sélective et ciblée de ganglions hypertrophiés et dans des cas rares de tumeurs se développant dans d'autres sites, telle la colonne vertébrale. L'irradiation corporelle totale n'est pas utilisée dans la gestion de la MW.

Greffe de cellules souches

La greffe de cellules souches est réalisable dans la MW et elle s'est montrée efficace chez les patients les plus jeunes avec une maladie en rechute ou quand la maladie n'a pas répondu à plusieurs lignes précédentes de traitement. Cependant, il y a des risques associés à la greffe.³⁰

La greffe autologue ré-infuse au patient ses propres cellules souches hématopoïétiques collectées avant qu'il ait reçu la chimiothérapie à haute dose destinée à détruire les cellules tumorales de sa moelle osseuse. La greffe allogénique de cellules souches utilise les cellules souches d'un donneur qui peut être un membre de sa famille (habituellement) ou qui ne lui est pas apparenté. Un type plus récent de greffe allogénique de cellules souches dite non-myéloablatrice ou greffe "mini-allo" ne débarrasse pas complètement la moelle osseuse du receveur des cellules tumorales avant l'infusion des cellules souches; on estime que les cellules souches du donneur reconnaîtront toute les cellules tumorales restantes dans la moelle comme si elles étaient des cellules étrangères et les détruiront. La mini-allo greffe est moins toxique qu'une greffe allogénique classique et le temps de récupération a tendance à être moindre.

Les principaux effets toxiques d'une greffe de cellules souches surviennent parce que le système immunitaire du patient est sévèrement diminué pendant le processus et pendant un certain temps après. Parce qu'une greffe allogénique utilise des cellules souche de donneur, il y a aussi un risque de complications sérieuses avec la *maladie du greffon contre l'hôte (GVHD)*, qui survient quand les cellules immunitaire du donneur perçoivent les cellules du receveur comme étant étrangères et les attaquent. La maladie du greffon contre l'hôte peut être aiguë ou chronique. La GVHD tant aiguë que chronique entraîne un risque accru de plusieurs complications, à cause de la GVHD elle-même ou des médicaments immunosuppresseurs qu'on utilise pour la traiter.

La greffe de cellule souche est actuellement sous-utilisée. La greffe allogénique de cellules souches est rarement recommandée pour la MW.²⁷

Une option suggérée, à envisager pour les plus jeunes patients : la collecte de leurs cellules et "les opérations de banque" de leurs propres cellules souches pour une future greffe possible, Parce qu'elles peuvent être préservées sans risque pendant 20 ans ou plus. Les patients qui envisagent de conserver leurs cellules souches dans une banque ou qui envisagent une greffe devraient éviter de prendre certains traitements auparavant, tout spécialement les analogues de nucléoside, qui peuvent nuire au recueil d'un nombre suffisant de cellules souches.

EXISTE-T-IL DES TRAITEMENTS EMERGENTS ?

Un certain nombre de schémas thérapeutiques et traitements nouveaux sont actuellement à l'étude, dont quelques-uns seront traités ici. Reste à savoir comment ceux-ci pourront faire partie du protocole de traitement pour la MW dans l'avenir.

Thérapies ciblées - Inhibiteurs de voie cellulaire

Il existe un certain nombre de voies de signalisation cellulaires dans les lymphocytes B qui peuvent influencer leur croissance et leur survie. Certaines protéines dans ces voies peuvent être sur- ou sous-exprimées dans les cellules malignes et cette expression anormale peut avoir un impact sur le développement et la croissance des cellules malignes. Parce que les inhibiteurs de voies cellulaires sont plus ciblés, ils ont tendance à avoir moins d'effets secondaires systémiques que la chimiothérapie et ne sont pas toxiques pour les cellules souches. La plupart sont des traitements par voie orale.

Un des traitements les plus nouveaux de ce type est ibrutinib (Imbruvica), une thérapie orale qui cible la voie tyrosine kinase de Bruton (BTK), importante dans le développement et l'activation du lymphocyte B. Ibrutinib a été homologué par la FDA comme traitement pour le lymphome du manteau en rechute et la leucémie lymphoïde chronique, respectivement en 2013 et 2014. Il s'est révélé également très efficace dans des essais de recherche pour la MW en rechute et il a été ajouté aux Recommandations du National Comprehensive Cancer Network (NCCN) comme traitement pour les patients MW en rechute²⁸. Ibrutinib devient maintenant disponible dans un contexte clinique pour ces patients.

Plusieurs autres agents, relativement nouveaux qui modifient d'autres voies de signalisation du lymphocyte B ont été ou seront évalués dans des essais cliniques pour des patients MW. Certains ont obtenu des résultats prometteurs. Everolimus ou RAD001 (Afinitor) qui ciblent la voie mTOR ont été ajoutés aux recommandations du NCCN comme traitements pour les patients MW en rechute²⁹. Panobinostat est un inhibiteur d'histone désacétylases (HDAC), perifosine³² cible la voie Akt/PI3K, idelalisib (Zydelig) est un inhibiteur de PI3K, ABT-199 est un inhibiteur de Bcl-2 et IMO-8400 est un antagoniste des récepteurs de type Toll (*Toll-like receptors*). Peu de données sont disponibles quant à leur utilisation dans la MW.

Comme les voies cellulaires sont complexes et souvent redondantes, il est possible que des schémas thérapeutiques futurs consistent en un ou plus de ces agents plus récents combinés avec des agents plus anciens comme les anticorps monoclonaux et les corticostéroïdes.

Radioimmunothérapie

La *Radioimmunothérapie* combine un anticorps monoclonal, comme rituximab ou un agent semblable, avec une particule radioactive, appelée radio-isotope. Cet anticorps radio-isotope cible et se lie à l'antigène CD20 présent sur les lymphocytes B, et délivre une dose de radiation aux cellules ciblées. Zevalin et Bexxar sont deux traitements par radioimmunothérapie de ce type, bien que les ventes de Bexxar aient cessé en 2014. De très bons résultats ont été réalisés en utilisant la radioimmunothérapie dans certains lymphomes, y compris un nombre significatif de réponses complètes. La difficulté d'utilisation de ces agents est liée au fait que les patients qui ont un envahissement très important de la moelle osseuse ne peuvent pas les recevoir sans aboutir à une suppression significative de la moelle osseuse. Cela survient parce que les particules radioactives détruisent aussi les cellules normales environnantes dans la moelle osseuse. Actuellement, on ne recommande pas la radioimmunothérapie pour le traitement de la MW.

Thérapie vaccinale

La plupart des personnes sont familiarisées avec les vaccins qui sont utilisés pour prévenir des maladies infectieuses telles que la rougeole, les oreillons, la poliomyélite, etc. Les vaccins qui sont développés pour les lymphomes diffèrent en ce qu'ils sont conçus pour traiter une maladie établie plutôt que pour la prévenir. Un vaccin de lymphome est fait individuellement à partir des propres cellules tumorales du patient et il est ciblé vers un ensemble particulier d'antigènes, ou *idiotypic*, trouvé seulement sur la surface des cellules tumorales. Le vaccin stimule alors les lymphocytes T du système immunitaire du patient pour qu'ils cherchent et détruisent les cellules tumorales. Le vaccin est habituellement administré après le traitement conventionnel; une fois que le volume tumoral a été réduit et que le patient a obtenu une réponse, le vaccin est administré chaque mois pendant une période pouvant atteindre six mois pour prévenir un retour de la maladie. Les expérimentations cliniques réalisées avec quelques lymphomes indolents sont en cours qui incitent à un optimisme prudent quant à leur efficacité.

Transfert Adoptif de lymphocytes T

Le transfert adoptif de lymphocytes T est une thérapie très nouvelle qui est maintenant étudiée dans la MW et qui est le résultat de recherches montrant que les lymphocytes T (ou cellules T) du système immunitaire peuvent reconnaître et éliminer les cellules cancéreuses. Les individus ont des milliards de lymphocytes T *cytotoxiques* spécialisés (appelé lymphocytes T CD8 +), dont chacun reconnaît un antigène étranger différent et le cible pour le détruire. Par exemple, un lymphocyte T peut reconnaître le virus de la grippe tandis qu'une autre peut reconnaître la varicelle. Cette spécificité est transmise par le récepteur de cellule T trouvé sur la surface de chaque cellule T. Dans le cas de la MW, les chercheurs ont récemment identifié un récepteur de cellule T CD8 + qui reconnaît la mutation MYD88 L265 anormale trouvée dans une grande majorité des tumeurs MW. Les lymphocytes T de patients MW seront conçus pour exprimer ce récepteur de cellule T particulier. Si ce processus remporte un succès en laboratoire, on prévoit que les expérimentations cliniques suivront, avec des patients MW. Ces patients recevront des perfusions de grandes quantités de lymphocytes T modifiées, dans l'espoir qu'ils reconnaissent et ciblent les cellules tumorales, ce qui amènerait à un meilleur contrôle de la tumeur et peut-être à un remède curatif.

COMMENT LA REPONSE AU TRAITEMENT EST-ELLE DETERMINEE?

Les recommandations suivantes ont été développées par un groupe de consensus d'experts de la MW pour déterminer le niveau de réponse au traitement. Ces recommandations fournissent une méthode uniforme pour mesurer les réponses et annoncer les résultats des expérimentations cliniques.

- la maladie en progression est caractérisée par une augmentation de l'IgM monoclonale sérique de 25 % ou plus et confirmée par une deuxième mesure, et/ou par la progression de signes ou symptômes cliniquement significatifs.
- la maladie stable est définie comme : présence d'une protéine IgM monoclonale détectable, moins de 25 % de réduction ou moins de 25 % d'augmentation de l'IgM monoclonale du sérum par rapport au dosage de base, aucune augmentation du volume des ganglions ou de la rate s'ils étaient présents au départ et aucun nouveau signe ou symptôme cliniquement significatif.
- une réponse mineure est définie en présence d'une protéine IgM monoclonale détectable, une réduction de l'IgM monoclonale du sérum égale ou supérieure à 25 %, mais inférieure à 50 % et aucun nouveau signe ou symptômes d'activité de la maladie.
- une réponse partielle est définie en présence d'une protéine IgM monoclonale détectable, une réduction de l'IgM monoclonale sérique égale ou supérieure à 50 %, mais inférieure à 90 %, une diminution du volume des ganglions ou de la rate s'ils étaient présents au départ et aucun nouveau signe ou symptôme d'activité de la maladie.
- une très bonne réponse partielle est définie en présence d'une protéine IgM monoclonale détectable, une réduction égale ou supérieure à 90 % de l'IgM du sérum, la disparition complète de l'augmentation de volume des ganglions ou de la rate, si elles existaient au départ, et aucun nouveau signe ou symptômes d'activité de la maladie.
- une réponse complète est déterminée par l'absence d'IgM monoclonale dans le sérum, un niveau normal d'IgM sérique, un myélogramme et une biopsie de moelle normale et la disparition de l'augmentation de volume des ganglions ou de la rate, si elles existaient à la base.³⁰

QU'EST-CE QU'UN ESSAI CLINIQUE ? EN EXISTE-T-IL POUR LA MACROGLOBULINÉMIE DE WALDENSTRÖM?

Les essais cliniques sont des travaux de recherche conçus pour répondre aux questions concernant les maladies et les nouveaux moyens pour les traiter. Plusieurs types différents d'expérimentations cliniques pour le cancer sont disponibles, y compris le traitement, la prévention, le dépistage et la qualité de la vie ou des essais de soins de soutien. Les essais de traitement sont conçus pour évaluer de nouveaux traitements comme de nouveaux médicaments ou de nouvelles combinaisons de médicaments. Les tests de prévention sont conçus pour évaluer les façons de diminuer le risque de développer le cancer. Les essais de dépistage sont faits pour trouver la meilleure

façon de diagnostiquer le cancer. Enfin, les essais sur la qualité de la vie et soins de soutien identifient les façons d'améliorer le confort et la qualité de vie des personnes qui ont un cancer.

Les essais de phase I constituent la première étape pour tester un nouveau traitement chez l'humain. Les chercheurs évaluent quels dosages sont sûrs, comment les nouveaux agents devraient être administrés (par la bouche, en perfusion dans une veine, en injection par voie sous-cutanée ou dans un muscle) et combien de fois les médicaments doivent être donnés au patient. Les chercheurs contrôlent principalement des effets secondaires nuisibles. La dose du nouveau traitement ou la nouvelle technique sont augmentée un peu à la fois. La dose la plus haute avec un niveau acceptable d'effets secondaires est choisie comme appropriée aux futures investigations. Les essais de phase I n'engagent habituellement qu'un nombre limité de patients et sont souvent effectués dans quelques grands centres médicaux universitaires.

Les essais de phase II essaient de déterminer si le nouvel agent ou la nouvelle technique fonctionne pour un type spécifique de cancer et continuent à étudier sa sécurité et son efficacité.

Les essais de phase III comparent les résultats de traitement de patients prenant le nouveau traitement avec les résultats d'autres qui prennent le traitement standard. Les participants sont affectés de façon aléatoire au groupe de traitement standard (aussi appelé groupe contrôle) ou au groupe avec le nouveau traitement. Cette méthode, appelée randomisation, aide à éviter les biais et apporte l'assurance que des choix humains ou d'autres facteurs n'affectent pas les résultats de l'étude. Dans la plupart des cas les tests de phase III ne sont engagés que si les phases I et II se sont révélées prometteuses. Les essais de phase III incluent souvent un grand nombre de participants.

Les essais de phase IV se situent après qu'un traitement a été approuvé et est commercialisé. Le fabricant du médicament continue à l'étudier pour en évaluer les effets secondaires, les risques et les bénéfices sur une plus longue période de temps et chez un plus grand nombre de gens que dans la phase III d'expérimentation clinique. À cause de la petite population de patients MW, les essais de phase III et de phase IV concernant la MW sont très rares.

Les détails de l'essai clinique, y compris les avantages, les inconvénients et des effets secondaires possibles concernant le traitement, doivent être compris par le participant avant qu'il ou elle s'engage dans une expérimentation clinique. Une personne engagée dans une expérimentation clinique peut se retirer de l'essai à tout moment.

Plus on en apprend sur la biologie et la génétique de la maladie plus le nombre d'essais cliniques accessibles aux patients MW augmente et plus les essais ciblés se développent. Donc, il est important d'obtenir l'information la plus actuelle à partir de ressources régulièrement mises à jour. L'information spécifique sur des essais cliniques qui recrutent des patients MW peut être trouvée sur le site des Instituts nationaux de Santé :

Pour les Etats-Unis :

www.clinicaltrials.gov.

Pour l'Europe et la France : essais cliniques sur les maladies rares : le registre Orphanet

<http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/ResearchTrials.php?lng=FR>

Pour la France : essais cliniques sur le cancer :

<http://www.e-cancer.fr/recherche/recherche-clinique/registre-des-essais-cliniques>

QUE PEUVENT FAIRE LES PATIENTS POUR S'AIDER EUX-MÊMES ?

Dans la mesure où elle ou il en est capable, tout patient MW devrait essayer de devenir compétent sur la maladie, partenaire avec son médecin dans la gestion de sa maladie et prendre des initiatives dans le signalement des problèmes. Cela signifie que, au minimum, les patients nouvellement diagnostiqués devraient essayer d'être vigilants quant aux signes et symptômes et surveiller les analyses de sang qui pourraient indiquer une progression de la maladie. Les patients en traitement devraient être attentifs aux effets secondaires possibles liés au traitement. Les patients devraient absolument se familiariser avec certains des termes médicaux, des tests et des traitements qui s'appliquent à la MW.

Une des décisions les plus importantes qu'un patient MW peut prendre est de choisir un médecin pour gérer sa maladie. Cette personne devrait être diplômée en hématologie-oncologie et, dans l'idéal, avoir quelques connaissances sur la MW. Un patient et son médecin devraient partager une philosophie de traitement identique. Certains médecins sont plus agressifs en matière de traitement tandis que d'autres peuvent être plus conservateurs dans leur approche et pencher vers les traitements plus anciens, mieux connus. L'attitude d'un patient envers la maladie et envers le traitement devrait être semblable à celle de son médecin traitant.

Notamment dans les premiers moments après le diagnostic ou compte tenu du traitement, un patient devrait mettre ses questions et ses préoccupations par écrit pour pouvoir les aborder pendant les rendez-vous. Il peut être utile

d'avoir un accompagnant présent qui pourra enregistrer les réponses, parce qu'il peut être difficile pour un patient d'absorber et se rappeler toute la nouvelle information qui lui a été communiquée.

Beaucoup de patients trouvent utile de garder l'historique de leurs résultats d'analyse de sang dans le temps, dans la mesure où les tendances sont très importantes dans le contrôle de l'état de la maladie. Cela pourrait être sous forme d'un dossier de fichiers, un bloc-note, ou d'un tableau informatique.

Les patients peuvent trouver utile de demander un deuxième avis d'un expert MW, particulièrement à l'occasion d'un traitement. Étant donné la rareté de la MW, il n'est pas rare de voir des médecins locaux qui n'ont jamais traité la maladie et beaucoup n'ont pas le temps pour faire toute la recherche nécessaire pour se tenir informés sur les derniers traitements. L'IWMF met à disposition sur son site Web www.iwmf.com une liste d'experts internationaux. Après avoir obtenu un deuxième avis, un patient MW peut choisir d'être traité par son oncologue local, si il ou elle est d'accord, pour suivre les recommandations fournies par l'expert consulté.

Il n'y a aucun régime spécial ou substances diététiques qui puissent être utilisées pour traiter la MW. Au lieu de cela, les patients devraient suivre des recommandations pour une santé optimale, à savoir un régime équilibré sain, riche en fruits et légumes et restreint en produits gras et viande rouge; adoptez un programme régulier d'exercices, en concertation avec un médecin; et tenez compte du fait que vous avez un risque d'infections augmenté, particulièrement pendant un traitement; prenez les mesures appropriées pour en réduire les risques. C'est important aussi pour les patients de dormir suffisamment.

Les patients qui recherchent des médicaments complémentaires et alternatifs devraient être très prudents dans leur utilisation. L'utilisation des méga-vitamines, des médicaments en vente libre et des prétendus aliments remèdes naturels devraient toujours être discutée avec son médecin. Certaines de ces substances peuvent changer l'efficacité de traitements conventionnels pour la maladie ou peuvent empirer des effets secondaires de traitement. Alors que certaines thérapies complémentaires et alternatives, comme le yoga ou la méditation, sont utiles en traitant les questions psychologiques associées à un problème de santé chronique, d'autres thérapies prétendument alternatives peuvent se révéler potentiellement nuisibles. Pour plus d'information sur les traitements complémentaires et alternatifs, visitez le site des *National Institutes of Health National Center for Complementary and Alternative Medicine* <http://nccam.nih.gov>.

Les patients peuvent chercher l'information et le soutien d'autres personnes qui ont la maladie et l'IWMF a un réseau de groupes de soutien et des groupes affiliés tant aux Etats-Unis qu'au niveau international. L'IWMF soutient un réseau d'assistance téléphonique appelé *la Ligne de sauvetage*, qui traite des sujets qui intéressent spécialement les patients MW et elle soutient un site de discussion sur Internet pour les patients et ceux qui les aident. L'IWMF organise aussi un Forum Éducatif annuel qui se déroule dans des lieux différents des Etats-Unis. Pendant ce Forum, patients et aidants ont l'occasion de recevoir de l'information et d'interagir avec des experts de la recherche et du traitement de la MW.

Une information détaillée sur ces programmes est disponible en allant à www.iwmf.com.

La section suivante de ce livret intitulée «Quelles sont les autres ressources disponibles ? » offre diverses voies où les patients peuvent obtenir plus d'information et des ressources pour les aider à faire face à la MW.

QUELLES SONT LES AUTRES RESSOURCES DISPONIBLES ?

En plus de ce livret, de l'information pour vivre avec un cancer (et plus spécifiquement avec la MW) peut être obtenue de plusieurs organisations sur l'Internet. La liste suivante est un échantillon de ressources disponibles. L'information peut aussi être obtenue auprès des centres de traitement du cancer et des professionnels de santé.

Organisations

International Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation

La Fondation Internationale pour la Macroglobulinémie de Waldenstrom (IWMF) est une organisation à but non lucratif fondée en 1994 par Arnold Smokler. L'IWMF fournit de nombreux services pour les personnes qui ont une MW, notamment les groupes de soutien patients et aidants, la diffusion d'information et la promotion de la recherche. L'IWMF dispense l'information aux membres par son bulletin *Torch*, des livrets, un Forum Éducatif annuel et un site de discussion sur Internet. L'adhésion à l'IWMF est basée sur les contributions volontaires qui soutiennent l'administration, la sensibilisation, l'éducation et les programmes de recherche.

International Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation

6144 Clark Center Avenue

Sarasota, FL 34238

Numéro de téléphone : 941-927-4963

Adresse électronique : info@iwmf.com

Adresse Internet : www.iwmf.com

The Leukemia & Lymphoma Society

La mission de la Société pour la Leucémie et le Lymphome (LLS) est de guérir la leucémie, le lymphome et le myélome et d'améliorer la vie des patients et de leurs familles.

The Leukemia & Lymphoma Society

1311 Avenue Mamaroneck, Suite 310

White Plains, NEW YORK 10605

Numéro de téléphone : 914-949-5213

Adresse Internet : www.lls.org

Lymphoma Research Foundation

La mission de la Fondation de Recherche sur le Lymphome (LRF) est d'éradiquer le lymphome et de fournir des services à ceux qui sont touchés par la maladie.

Lymphoma Research Foundation

115 Broadway, Suite 1301

New York, NEW YORK 10006

Numéro de téléphone : 212-349-2910

Adresse Internet : www.lymphoma.org

National Cancer Institute

L'Institut National du Cancer (NCI) fait partie des Instituts Nationaux de Santé. L'Institut National du Cancer est l'agence principale du gouvernement fédéral pour la cancérologie et la formation. L'Institut National du Cancer fournit de l'information sur beaucoup de sujets, y compris les types spécifiques de cancer, la prévention du cancer, la prédisposition génétique au cancer et faire face au cancer.

National Cancer Institute

BG 9609 MSC 9760

9609 Medical Center Drive

Bethesda, MD 20892-9760

Numéro de téléphone : 800-422-6237

Adresse Internet : www.cancer.gov

National Coalition of Cancer Survivorship

La Coalition nationale de Survie au Cancer (NCCS) est une organisation dirigée par des patients qui se consacre à assurer des soins de qualité pour le cancer à tous les américains. Le NCCS fournit de l'information pour vivre avec et survivre au diagnostic du cancer.

National Coalition for Cancer Survivorship

1010 Avenue Wayne, Suite 315

Silver Spring, MD 20910

Numéro de téléphone : 877-622-7937

Adresse électronique : info@canceradvocacy.org

Adresse Internet : www.canceradvocacy.org

Sites Web d'Internet

www.clinicaltrials.gov

- Ce website des Instituts Nationaux Américains de Santé fournit l'information générale et spécifique sur les essais cliniques et on peut y chercher les expérimentations cliniques qui recrutent actuellement des gens qui ont la MW.

www.lymphomation.org

- Fondée par des patients pour les patients, la mission de ce site Web est de fournir un soutien et de l'information scientifiquement fondée sur le lymphome et ses traitements, indépendant du financement par les industriels de santé
- avec l'accent mis sur l'aide aux patients pour qu'ils s'informent régulièrement sur toutes les possibilités d'essais cliniques.

www.msmaart.org

- Développé selon un consensus d'experts de la *Mayo Clinic*, mSMART inclut des recommandations pour la gestion des maladies du plasmocyte, y compris myélome multiple, amylose et MW.

www.nccn.org

- Ce site Web, soutenu par une alliance de Centres d'excellence du cancer, appelé le Réseau National Exhaustif du Cancer, est consacré au soin du patient, à la recherche et à la formation. Sa mission est d'améliorer la qualité, l'efficacité et l'efficience des soins du cancer pour que les patients puissent vivre mieux.

www.nlm.nih.gov

- le site Web de la Bibliothèque nationale de Médecine américaine permet l'accès aux divers types d'information de santé tant pour les professionnels de la santé que pour les consommateurs. PubMed contient des références et des résumés des journaux biomédicaux où on peut rechercher l'information sur des maladies spécifiques et des traitements. Medline Plus offre une excellente information de santé pour les consommateurs.

Pour la France :

Waldenström France est une association créée par des patients pour les patients. Ses objectifs sont d'apporter information et soutien aux patients et à leurs aidants, de créer des liens entre les personnes concernées par la maladie de Waldenström et de contribuer aux recherches sur cette pathologie. Elle ne reçoit aucun financement des industriels de la santé.

Elle propose sur son site Web un volume important d'information en français dont une grande partie est constituée par des documents récents publiés par l'IWMF.

<http://portail.waldenstromfrance.org/>

Elle offre aussi un site de discussion sur internet

<http://www.medicalistes.org/waldenstrom>

France Lymphome Espoir :

Association de malades atteints d'un lymphome ou cancer des ganglions, une forme de cancer du sang touchant certains globules blancs, les lymphocytes.

1 avenue Claude Vellefaux

75475 Paris cedex 10 – France

mail : infos@francelymphomeespoir.fr

<http://www.francelymphomeespoir.fr>

GLOSSAIRE

Agent alkylant - un composé chimiothérapeutique comme chlorambucil ou cyclophosphamide, qui cible les cellules à croissance rapide où qu'elles se trouvent dans l'organisme, endommageant l'ADN à n'importe quel moment du cycle cellulaire.

Albumine - la protéine la plus abondante du plasma, elle est produite dans le foie et elle est importante dans la régulation du volume sanguin et le transport de molécules telles que les hormones, les acides gras, le calcium et certains médicaments.

Amylose – un groupe de maladies causées par la présence d'une protéine anormale, dite substance amyloïde, dans divers tissus et organes du corps. La protéine amyloïde forme les fibres anormales qui peuvent endommager certains tissus et organes ou compromettre leur fonction normale.

Analogie de nucléoside purique - partie d'une plus grande classe de médicaments anti-cancer nommé antimétabolites, qui imite plusieurs des composantes normales de l'ADN et, qui, incorporé dans l'ADN de cellules cancéreuses qui se divisent rapidement, arrêtera leur reproduction.

Anémie - une diminution dans le nombre des globules rouges.

Anémie hémolytique - anémie due à l'hémolyse, qui est la rupture anormale des globules rouges, soit dans les vaisseaux, soit ailleurs dans l'organisme.

Anticorps - un autre nom pour immunoglobulines.

Antigène - une substance qui provoque une réaction immunitaire.

Basophile - un type de leucocyte qui est impliqué dans les réactions allergiques.

Beta-2 microglobuline - une protéine trouvée sur toutes les cellules qui ont un noyau; elle est souvent élevée dans le myélome multiple et le lymphome.

Bing-Neel syndrome - un état qui implique l'infiltration du système nerveux central (le cerveau et la moelle épinière) par des cellules MW; les complications du syndrome Bing-Neel peuvent provoquer la détérioration de l'état mental, la confusion, des perturbations visuelles, l'irritabilité, des changements de personnalité, des convulsions et le coma.

Biopsie de moelle osseuse (BMO) - une procédure pour collecter et examiner la moelle osseuse à la recherche d'anormalités.

Cellules lymphoplasmocytaires - les cellules cancéreuses qui ont à la fois les caractéristiques des lymphocytes B et celles des plasmocytes.

Cellules souches hématopoïétiques - les cellules primitives du sang dans la moelle osseuse qui peuvent se reproduire indéfiniment ou se développer en types différents de cellules du sang matures.

Cellules tueuses naturelles (NK: naturel killer) - un type de lymphocyte qui tue directement des cellules tumorales et des cellules infectées par les virus au moyen d'enzymes contenus dans des granules qui se trouvent dans son cytoplasme.

Chimiothérapie - un composé chimique utilisé pour traiter le cancer. La chimiothérapie traditionnelle agit en détruisant les cellules qui se divisent rapidement, une des propriétés principales des cellules cancéreuses; cependant, cela signifie qu'il peut détruire aussi les cellules normales qui se divisent rapidement, telles que : les cellules de la moelle osseuse, celles du tractus gastro-intestinal et les follicules des cheveux.

Corticostéroïdes - des médicaments synthétiques qui ressemblent de près au cortisol, une hormone stéroïde; les corticostéroïdes habituellement utilisés dans la MW sont prednisone, prednisolone et dexaméthasone.

Cryoglobulinémie - un état caractérisé par la présence d'immunoglobulines qui précipitent aux températures inférieures à la température du corps et se re-dissolvent avec le réchauffement; le plus souvent les causes en sont inconnues, mais elles peuvent parfois être associées à une maladie sous-jacente comme la MW; les signes et les symptômes se manifestent en raison de l'obstruction de petits vaisseaux sanguins dans les extrémités et comprennent la pâleur, l'engourdissement, le saignement, des ulcères et la gangrène.

CT ou CAT Scan (tomodensitométrie) - une procédure d'imagerie qui utilise des faisceaux étroits de rayons X pour examiner une section du corps à partir d'angles différents et produit une image précise de ce secteur. Il peut être réalisé avec ou sans moyen de contraste (colorant radiographique).

Cytométrie en flux - processus permettant de faire défiler des particules, molécules ou cellules à grande vitesse dans le faisceau d'un laser en les comptant et en les caractérisant (taille et structure intérieure par exemple); la cytométrie en flux peut aussi utiliser des anticorps marqués avec des colorants fluorescents qui se lient à des antigènes spécifiques sur la surface des cellules - dans les cas de leucémie et de lymphome, ces anticorps fluorescents étiquetés se lient avec et identifient les marqueurs des protéines de surface sur les cellules immunitaires.

Cytopénie - un état dans lequel les cellules du sang sont en nombre inférieur à la normale.

Cytotoxique - toxique pour les cellules.

Doxorubicine - un agent utilisé dans la chimiothérapie du cancer qui bloque la division cellulaire; il est connu sous son nom commercial Adriamycine.

Eosinophile - un type de leucocyte qui est impliqué dans les réactions allergiques et qui est chargé de combattre les parasites.

Gammopathie monoclonale de signification indéterminée (GMSI, en anglais MGUS) - un état caractérisé par une surproduction d'un clone de lymphocytes B ou de plasmocytes qui produisent un immunoglobuline, mais non associée à la présence d'une malignité sous-jacente; la GMSI à IgM est associée à une augmentation du risque de développer la MW.

Globule blanc - un type de cellule qui élimine les substances étrangères ou antigènes de l'organisme. Également appelé leucocyte.

Globule rouge (RBC) - un type de cellule de sang qui contient l'hémoglobine et porte l'oxygène des poumons à d'autres secteurs du corps. Aussi appelé érythrocyte.

Grefe de cellules souches (en anglais *SCT : stem cell transplantation*) - une procédure utilisée pour reconstituer une moelle osseuse fonctionnelle en détruisant intentionnellement la moelle osseuse malade du patient par chimiothérapie et/ou irradiation et en la remplaçant par des cellules souches provenant du patient ou d'un donneur.

Hématopoïèse - le processus de développement des cellules du sang.

Hémoglobine - la molécule portant l'oxygène dans un globule rouge.

Idiotype - un jeu unique d'antigènes trouvé sur la surface d'une cellule.

IgM (immunoglobuline M) - une immunoglobuline produite par les lymphocytes B; c'est la plus grande des immunoglobulines et la première qui apparaît en réponse à l'exposition initiale à l'antigène.

Immunoglobuline (Ig) - une protéine produite par les lymphocytes b et les plasmocytes en réponse à une substance étrangère ou antigène; les classes d'immunoglobulines sont IgA, IgD, IgE, IgG et IgM. Elles sont également appelées anticorps.

Immunohistochimie - se réfère à l'utilisation de colorants spéciaux pour identifier les antigènes dans les cellules d'une section de tissu en vue d'identification, fondée sur le principe que les anticorps marqués (colorés) se lient spécifiquement aux antigènes; la coloration immunohistochimique est largement utilisée dans le diagnostic des cellules anormales comme celles trouvées dans le cancer.

Immunomodulateurs (agents) ou (IMiDs) - une classe de médicaments s'appuyant sur la structure de thalidomide.

Immunophénotypique (analyse) - une méthode pour diviser le lymphome et la leucémie en sous-groupes sur la base des différences dans les antigènes de surface de la cellule. Ces différences sont détectées au moyen d'anticorps monoclonaux et de la cytométrie en flux.

Inhibiteur du protéasome - un agent qui se fixe sur le cœur d'une structure cellulaire appelée protéasome et bloque son activité d'enzyme, interférant ainsi sur sa capacité à dégrader les protéines; la rupture de ce processus normal de destruction des protéines permet que certaines protéines dans la cellule s'accumulent jusqu'au point où elles interfèrent avec la reproduction de la cellule et d'autres fonctions et mènent à la mort cellulaire.

Lactate déshydrogénase (LDH) - une enzyme trouvée largement dans les tissus comme les cellules du sang et le muscle du coeur; elle est libérée lorsque les tissus sont endommagés et peut ainsi être un marqueur de blessures courantes et de la maladie.

Leucémie lymphoïde chronique (LLC) - le type le plus commun de leucémie, c'est un cancer des lymphocytes B qui survient habituellement chez les adultes et qui est caractérisé par une augmentation des lymphocytes B dans le sang.

Lymphocyte B (cellule B) - un type de leucocyte évoluant en plasmocyte qui fabrique l'immunoglobuline quand une substance étrangère est détectée.

Lymphocyte T (ou cellule T) - un type de leucocyte qui mature dans la glande thymus et qui est important dans la réaction immunitaire.

Lymphome lymphoplasmocytaire (LPL) - un type rare de lymphome indolent à lymphocytes B non-Hodgkinien dont les cellules ont les caractéristiques tant des lymphocytes B que des plasmocytes. La MW est le type le plus commun de LPL et il est de plus caractérisé par la sécrétion d'IgM monoclonale.

Macrophage - un type de leucocytes, trouvés dans les tissus, qui englobent les substances étrangères et aident à stimuler la réaction immunitaire.

Maintenance (thérapie de) - un traitement donné à intervalles réguliers après une maladie qui a répondu précédemment à ce traitement; on donne la thérapie de maintenance pour aider à prévenir la diffusion ou la répétition de la tumeur.

Maladie des agglutinines froides (MAF) - une maladie qui est due à la présence d'immunoglobulines (habituellement de type IgM) qui réagissent aux températures basses; ces immunoglobulines sont spécifiquement dirigées contre des protéines (antigènes) qui se trouvent sur les propres globules rouges de l'individu et peuvent causer l'anémie, parmi d'autres symptômes.

Maladie du greffon contre l'hôte (GVHD) - une complication qui peut survenir après une greffe de cellules souches allogénique (utilisant les cellules souches d'un donneur); les cellules immunitaires du donneur identifient les cellules du receveur comme étrangères et peuvent les attaquer, causant différents symptômes.

Mastocyte - une cellule qui se situe à proximité des vaisseaux sanguins dans la plupart des tissus, y compris dans la moelle osseuse. Les mastocytes sont souvent associées aux réactions allergiques et on croit qu'elles servent de soutien aux cellules malignes de la MW.

Moelle osseuse - le tissu spongieux à l'intérieur des grands os qui est le site primaire pour la production des cellules sanguines.

Monoclonales - un groupe de cellules, produites à partir d'une cellule héréditaire unique par reproduction répétée et qui partagent les caractéristiques de la cellule originale; se réfère aussi à la protéine simple produite par les cellules clonales.

Monocyte - un type de leucocyte qui circule dans le sang et peut se développer en macrophage quand il se déplace dans les tissus.

Myélodysplasie (MDS) - un groupe de troubles liés de la moelle osseuse qui se caractérisent par la production d'un nombre faible de cellules sanguines qui se différencient anormalement; la myélodysplasie peut précéder le développement d'une leucémie aiguë.

Myélome multiple (MM) - cancer des plasmocytes; le plus généralement le clone malin produit l'immunoglobuline IgG, ou IgA, ou seulement les chaînes légères (kappa ou le lambda) de ces immunoglobulines.

Neuropathie périphérique (PN) - une manifestation assez fréquente de la MW, habituellement causée par le fait que les antigènes de l'IgM circulante ciblent la gaine des nerfs (myéline); les manifestations cliniques sont principalement sensorielles, avec des sensations anormales telles que brûlures, picotements, démangeaisons éprouvantes, un engourdissement; ces manifestations sont symétriques et commencent le plus souvent dans les pieds, mais peuvent progresser jusqu'aux mains et aux bras.

Neutrophile - le type le plus abondant de leucocytes et un des premiers répondeurs à l'infection; c'est la cellule prédominante dans le pus.

Observer et attendre (Watch and Wait) - période de temps après le diagnostic quand un patient n'est pas traité de manière active mais reste sous contrôle pour déceler une éventuelle progression de la maladie.

Paraprotéine - un autre terme pour immunoglobuline monoclonale.

PET Scan (Tomographie par Émission de Positons ou TEP en français) - une procédure de médecine nucléaire qui utilise des rayons gamma pour produire les images tridimensionnelles de processus fonctionnels dans le corps.

Plaquette sanguine - un type de cellule de sang qui aide à arrêter les saignements. Aussi appelé thrombocyte.

Plasmaphérèse (PP) - une procédure qui implique l'extraction du sang de l'organisme, la séparation de la partie liquide (plasma) du sang, son remplacement habituellement avec de l'albumine et des solutions de chlorure de sodium et le retour dans la circulation des composants restants. Est aussi appelée échange plasmatique.

Plasmocyte - une cellule qui se développe à partir des lymphocytes B lors de l'identification d'une substance étrangère ou antigène; les plasmocytes sécrètent des anticorps pour éliminer la substance étrangère ou antigène.

Pronostic - une prédiction du cours d'une maladie et son résultat.

Prophylaxie - un traitement pour empêcher la maladie.

Radioimmunothérapie (RIT) - une classe de médicaments utilisant un anticorps marqué par une particule radioactive pour cibler une cellule cancéreuse et la tuer.

Splénectomie - ablation chirurgicale de la rate.

Survie complète (OS) - une indication de la proportion des gens dans un groupe atteint de cancer dont on attend qu'ils soient vivants après un temps indiqué. Il tient compte des décès quelle qu'en soit la cause - tant liés que sans rapport avec le cancer en question.

Survie sans progression (PFS) - le temps qui succède au traitement du cancer quand la maladie d'un patient demeure stable sans montrer de signes de progression.

Syndrome d'hyperviscosité - survient à la suite d'une concentration accrue d'IgM; les signes et les symptômes sont les saignements chroniques du nez, des gencives, du tractus gastro-intestinal, le mal de tête, des bourdonnements d'oreilles, le vertige, des troubles de l'audition, des taches sur la vue ou des pertes de vision, des veines en forme de saucisse sur la rétine et un œdème de la papille optique à l'arrière de l'œil (œdème papillaire).

Thérapie par anticorps monoclonal - utilisation d'anticorps qui se lient spécifiquement à une cible sur des cellules afin de stimuler le système immunitaire du patient pour qu'il attaque ces cellules.

Thrombocytopénie - une diminution du nombre des plaquettes sanguines.

Transfert adoptif de lymphocytes T - un traitement du cancer utilisant des lymphocytes T qui ont une réactivité naturelle ou modifiée génétiquement au cancer d'un patient. Un grand nombre de ces lymphocytes T sont produits en laboratoire et restitués au patient cancéreux.

Transformation - le développement d'un lymphome plus agressif chez un patient avec un lymphome indolent ou croissant lentement; cela peut se produire avec le temps, lorsque les lymphocytes B malins acquièrent des mutations complémentaires qui font que les caractéristiques de la maladie changent; plusieurs études suggèrent que certains traitements de chimiothérapie puissent aussi causer une transformation.

Vincristine - un médicament utilisé dans la chimiothérapie du cancer qui bloque la division cellulaire; le nom commercial sous lequel il est connu est Oncovin.

REFERENCES

1. Owen, et al. Clinicopathological definition of Waldenstrom's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. *Semin Oncol.* 2003 Apr; 30(2): 110-5.
2. American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2014. www.cancer.org/downloads.
3. Ghobrial, et al. Prognostic model for disease-specific and overall mortality in newly diagnosed symptomatic patients with Waldenstrom macroglobulinemia. *Br J Haematol.* 2006 Apr; 133(2): 158-64.
4. Castillo, et al. Survival trends in Waldenström macroglobulinemia: an analysis of the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Blood* 2014; Vol. 23, No 25: 3999.
5. Morel, et al. International prognostic scoring system for Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood* 2009; 113: 4163-4170.
6. Dhodapkar, et al. Long-term survival in Waldenstrom macroglobulinemia: 10-year follow-up of Southwest Oncology Group-directed intergroup trial S9003. *Blood* 2009; 113(4): 793-796.
7. Dimopoulos, et al. Waldenstrom's macroglobulinemia: clinical features, complications, and management. *J Clin Oncol.* 2000; 18(1): 214-226.
8. Kyle, et al. Long-term follow-up of IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 2003; 102: 3759.
9. McMaster. Familial Waldenstrom's macroglobulinemia. *Semin Oncol.* 2003 Apr; 30(2): 145-52.
10. Treon, et al. Characterization of familial Waldenstrom's macroglobulinemia. *Ann Oncol.* 2006 Mar; 17(3): 488-94.
11. Schop, et al. Waldenstrom macroglobulinemia neoplastic cells lack immunoglobulin heavy chain locus translocations but have frequent 6q deletions. *Blood* 2002; 100(8): 2996-3001.
12. Treon, et al. MYD88 L265P somatic mutation in Waldenström's macroglobulinemia. *N Engl J. Med.* 2012 Aug 30; 367(9): 826-33.
13. Op. cit., see note 1.
14. Ibid.
15. Owen, et al. Response assessment in Waldenstrom macroglobulinaemia: update from the Sixth International Workshop. *Br J Haematol.* Jan 2013; 160(2): 171-176.
16. Dimopoulos, et al. Treatment recommendations for patients with Waldenstrom's Macroglobulinemia (WM) and related disorders: consensus from the Seventh International Workshop on WM. Prepublished online July 15, 2014; doi: 10.1182/blood-2014-03-565135.
17. Ibid.
18. Ibid.
19. Treon, et al. Paradoxical increases in serum IgM and viscosity levels following rituximab in Waldenstrom's macroglobulinemia. *Ann Oncol.* 2004 Oct; 15(10): 1481-3.
20. Hainsworth. Prolonging remission with rituximab maintenance therapy. *Semin Oncol.* 2004 Feb; 31(1 Suppl 2): 17-21.

21. Nastoupil, et al. The use and effectiveness of rituximab maintenance in patients with follicular lymphoma diagnosed between 2004 and 2007 in the United States. *Cancer* 2014 Jun 15; 120(12): 1830-7.
22. Treon, et al. Multicenter clinical trial of bortezomib in relapsed/refractory Waldenstrom's macroglobulinemia: results of WMCTG Trial 03-248. *Clin Cancer Res.* 2007 Jun 1; 13(11): 3320-5.
23. Ghobrial, et al. Phase II trial of weekly bortezomib in combination with rituximab in relapsed or relapsed and refractory Waldenstrom macroglobulinemia. *J Clin Oncol.* 2010 Mar 10; 28(8): 1422-8.
24. Ghobrial, et al. Phase II trial of weekly bortezomib in combination with rituximab in untreated patients with Waldenstrom macroglobulinemia. *Am J Hematol.* 2010 Sep; 85(9): 670-4.
25. Moreau, et al. Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomized, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Oncol.* 2011 May; 12(5): 431-40.
26. Treon, et al. Lenalidomide and rituximab in Waldenstrom's macroglobulinemia. *Clin Cancer Res.* 2009 Jan 1; 15(1): 355-60.
27. Dimopoulos, et al. Update on treatment recommendations from the Fourth International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. *J Clin Oncol.* 2009 Jan 1; 27(1): 120-6.
28. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/waldenstroms.pdf.
29. Ibid.
30. Op. cit., see note 16.