

La macroglobulinémie de Waldenström

Informations essentielles :
guide à destination des médecins



International Waldenström's
Macroglobulinemia Foundation

En partenariat avec :





International Waldenstrom's
Macroglobulinemia Foundation

La macroglobulinémie de Waldenström

Informations essentielles : guide à destination des médecins

Dr Shayna Sarosiek

Bing Center for Waldenstrom Macroglobulinemia
Division des hémopathies malignes, Dana-Farber Cancer Institute
Professeure assistante, Harvard Medical School

Dr Jorge J. Castillo

Directeur clinique, Bing Center for Waldenstrom Macroglobulinemia
Division des hémopathies malignes, Dana-Farber Cancer Institute
Professeur assistant, Harvard Medical School

Cette publication est cofinancée par :



Avis de non-responsabilité médicale : Les renseignements présentés ici sont fournis à titre d'information uniquement. Ils ne peuvent en aucun cas se substituer à l'avis d'un professionnel de santé. Les patients doivent utiliser les informations fournies en concertation avec, et sous la supervision de, leur médecin ayant une expérience dans le traitement de la MW. Nous déconseillons aux patients d'utiliser les informations contenues ici sans en parler à leur médecin spécialiste.

Qu'est-ce que la macroglobulinémie de Waldenström (MW) ?

La macroglobulinémie de Waldenström (MW) est un lymphome indolent qui se caractérise par la présence de cellules lymphoplasmocytaires sécrétant une paraprotéine monoclonale IgM.¹ Présentes dans la moelle osseuse à diverses concentrations, les cellules lymphoplasmocytaires clonales associées à la MW sont parfois également observées dans les ganglions lymphatiques, la rate, le foie et d'autres sites extramédullaires. Lorsque les patients présentent une IgM monoclonale sérique, mais pas de clone détectable dans la moelle osseuse et aucun signe clinique associé à la paraprotéine IgM, on parle de gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS). Une mutation L265P de MYD88 est détectable chez jusqu'à 50 % des patients qui présentent une MGUS à IgM, et chez plus de 90 % des patients atteints d'une MW. La présence d'une mutation de MYD88 permet de diagnostiquer une MW plutôt que d'autres hémopathies, comme le myélome multiple, qui n'est associé à aucune mutation de MYD88.²⁻⁵

La MW est-elle fréquente et qui est à risque ?

La MW est un lymphome rare qui touche 3 à 4 personnes sur 1 million.⁶ Cette pathologie est plus fréquente chez les hommes que chez les femmes, mais aussi chez les patients blancs, particulièrement d'origine européenne, comparativement à d'autres origines ethniques.⁷ La MW concerne les personnes âgées : l'âge moyen au moment du diagnostic est de 70 ans.⁸ À noter que la MGUS à IgM est associée à un risque cumulé de MW de 1 % par an.⁹

Pourquoi mon patient a-t-il développé une MW ?

L'étiologie exacte de la MW n'est pas claire. Dans la plupart des cas, la maladie apparaît spontanément, sans facteur de prédisposition ni cause connue. Ceci dit, des données ont établi un lien entre la MW et une inflammation chronique sous-jacente ou une

maladie auto-immune.^{10,11} Par ailleurs, des clusters familiaux ont été observés : chez environ 19 % des patients, un parent au premier degré présente une MW ou un autre trouble des lymphocytes B.¹¹

Les enfants de mon patient risquent-ils de développer une MW ?

La macroglobulinémie de Waldenström n'est généralement pas directement héréditaire. S'il est vrai que la présence d'une MW chez un membre de la famille augmente le risque de développer cette maladie, un autre lymphome non hodgkinien ou une MGUS, le risque relatif reste bas.^{11,12} Malgré cette légère augmentation du risque d'hémopathie chez les enfants de patients porteurs d'une MW, en l'absence de signes inquiétants, il n'est généralement pas recommandé de pratiquer un dépistage chez la famille des patients.¹⁰

Quelle est l'espérance de vie en cas de MW ?

La plupart des patients survivent pendant plusieurs années, voire plusieurs dizaines d'années. Souvent, lorsque les patients sont jeunes, l'espérance de vie concorde avec le sexe et l'âge, et le décès est dû à une cause autre que la MW.¹³ Le score IPSSWM (International Prognostic Scoring System for WM) permet de quantifier plus précisément le risque des patients en fonction de leur âge, de leur taux d'hémoglobine, de leur numération plaquettaire, de leur β -2-microglobuline et de leur IgM.¹⁴ Ce score a récemment été mis à jour (rIPSSWM) pour inclure l'âge, la β -2-microglobuline, le lactate déshydrogénase (LDH) et l'albumine.¹⁵ Dans les deux versions, l'âge est le premier facteur de risque. Si vous utilisez l'IPSSWM et le rIPSSWM, n'oubliez pas que ces deux systèmes ont été créés à une époque où les traitements standards actuels, plus efficaces, n'existaient pas encore. Entre-temps, le pronostic associé à la MW s'est donc amélioré. Par ailleurs, ces scores sont conçus pour estimer l'espérance de vie à partir de la mise en place du traitement de première ligne, et non à partir du diagnostic.

Comment confirme-t-on le diagnostic de MW et quelles analyses faut-il réaliser avant de débuter un traitement ?

Les critères pour confirmer le diagnostic de MW comprennent la présence d'une paraprotéine IgM monoclonale (qui est détectée par électrophorèse d'immunofixation sérique) et d'un infiltrat lymphoplasmocytaire dans la moelle osseuse.¹⁶ Les IgM, CD19, CD20, CD25 et CD27 sont généralement exprimés à la surface de l'infiltration clonale dans la moelle osseuse.¹⁷ Bien qu'habituellement pas exprimés, CD5, CD10 et CD23 sont parfois présents chez une minorité de patients. En plus de l'utilité diagnostique d'une biopsie de la moelle osseuse, un prélèvement de moelle osseuse est également à réaliser chez les patients présentant une suspicion de MW afin d'évaluer la mutation de MYD88, en plus d'évaluer la mutation de CXCR4. En effet, une mutation de MYD88 est détectée chez plus de 90 % des patients atteints d'une MW.^{2,3} Une mutation de CXCR4 est observée chez environ 30 à 40 % des patients présentant une MW. La présence ou non d'une mutation de MYD88 et de CXCR4 peut avoir un impact sur les signes cliniques de la maladie, mais aussi sur les traitements possibles.¹⁸⁻²²

Des analyses de référence supplémentaires peuvent être utiles pour une évaluation complète de la maladie, par exemple l'hémogramme, le bilan métabolique complet, l'électrophorèse d'immunofixation sérique, les immunoglobulines et la viscosité sérique (en cas de problème potentiel d'hyperviscosité symptomatique). Avant d'instaurer un traitement, il est également important de réaliser des TDM de référence afin de détecter la présence éventuelle d'une atteinte extramédullaire et d'une splénomégalie. Chez les patients asymptomatiques, cette imagerie n'est pas requise au moment du diagnostic.

À noter que dans un contexte où la recherche évolue rapidement, il peut être utile d'obtenir l'avis d'un spécialiste qui comprendra en profondeur d'une part les nuances et complexités du tableau clinique très varié associé à la MW, et d'autre part

les caractéristiques génétiques et moléculaires de la maladie. Aux États-Unis et ailleurs, de multiples médecins sont spécialisés dans la MW et acceptent d'évaluer les patients, puis de participer à leur prise en charge dans le cadre d'une collaboration continue. Vous trouverez les coordonnées de certains de ces spécialistes dans le répertoire de l'International Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation (IWMF).

Pourquoi est-il important de vérifier la mutation de CXCR4 ?

Les patients qui présentent une mutation de CXCR4 ont plus souvent des taux supérieurs d'IgM sérique, une atteinte supérieure de la moelle osseuse, et un risque supérieur d'hyperviscosité et de syndrome de Willebrand acquis.²³ Le dépistage de la mutation de CXCR4 permet par ailleurs de prédire la réponse au traitement. En effet, le délai d'obtention d'une réponse, la profondeur de la réponse hématologique et la durée de la survie sans progression sont inférieurs sous inhibiteurs de BTK comme l'ibrutinib.²⁴ Les données montrent également que le taux de réponses majeures est inférieur chez les patients qui présentent une mutation de CXCR4 et sont traités par ibrutinib ou zanubrutinib, comparativement aux patients présentant un CXCR4 de type sauvage.²⁵

Faut-il systématiquement initier un traitement dès le diagnostic ?

Les patients qui se voient diagnostiquer une MW n'ont pas systématiquement besoin d'un traitement. Dans les deux ans qui suivent le diagnostic, environ 30 % des patients nécessitent un traitement, mais environ 20 à 30 % n'ont pas besoin de traitement 10 ans après le diagnostic.^{26,27} Il peut être utile de mesurer le taux d'albumine et d'IgM sérique, le pourcentage d'infiltration de la moelle osseuse et la κ -2-microglobuline, afin de calculer le délai médian avant la progression de la maladie, et ainsi aider les patients asymptomatiques à comprendre quand un traitement deviendra peut-être nécessaire. (awmrisk.com)

Quels sont les critères de traitement de la MW ?

La mise en place du traitement est régie par des directives précises : apparition d'une anémie symptomatique avec hémoglobine ≤ 10 g/dl (secondaire à la MW), plaquettes $< 100\ 000$ mm³, hyperviscosité symptomatique, neuropathie modérée à sévère, atteinte extramédullaire symptomatique, ou autres complications symptomatiques comme les agglutinines froides, les cryoglobulinémies ou l'amyloïdose.^{28,29}

Il est par ailleurs important de reconnaître que malgré un risque supérieur d'hyperviscosité quand l'IgM atteint ou dépasse 4 000 mg/dl, il n'est pas nécessaire de traiter les patients asymptomatiques uniquement sur la base de l'IgM sérique ou de la viscosité sérique. En effet, le risque d'hyperviscosité augmente avec le taux d'IgM ; en cas d'IgM $> 6\ 000$ mg/dl au moment du diagnostic, le délai médian avant l'hyperviscosité symptomatique est d'environ 3 mois, contre 3 ans en cas d'IgM égal à 5 000-6 000 mg/dl.³⁰

Quel bilan faut-il prescrire en cas d'aggravation de l'anémie chez les patients atteints d'une MW ?

Lorsqu'un patient atteint d'une MW développe une anémie significative, avant de proposer un traitement contre la MW, il est important de vérifier que l'anémie n'est pas due à une autre cause. À cette fin, le bilan prescrit évaluera les autres étiologies de l'anémie, comme les carences en vitamine B12, folate et fer. En cas de carence en fer, la présence de saignements, notamment gastro-intestinaux, est vérifiée. Si aucune autre cause n'est identifiée, il est possible que la carence en fer soit due à la MW. Environ 25 % des patients atteints d'une MW développent une carence en fer liée à la production d'hepcidine dans les cellules cancéreuses.^{31,32} Il est alors possible de prescrire du fer en intraveineuse afin d'améliorer le taux d'hémoglobine de ces patients. Cause rare d'anémie chez les patients

atteints d'une MW, l'hémolyse peut être associée à des auto-anticorps chauds ou à des agglutinines froides.

Quels signes cliniques mes patients et moi-même devons-nous surveiller ?

L'anémie symptomatique est le signe le plus fréquent de la MW. Néanmoins, les autres signes et symptômes, très variables, peuvent être les suivants :³³

- symptômes constitutionnels (fatigue, perte de poids, sueurs nocturnes et fièvre inexplicée) ;
- splénomégalie (satiété précoce, douleurs dans la partie supérieure gauche de l'abdomen) ;
- hyperviscosité (saignements de nez, céphalées, troubles de la vision) ;
- neuropathie périphérique (bilatérale, symétrique, longueur-dépendante, sensitive) ;
- maladie des agglutinines froides (anémie et urine sombre en cas d'exposition à des températures basses) ;
- cryoglobulinémie (livedo reticularis, décoloration des mains, des pieds, du bout du nez ou des oreilles en cas d'exposition à des températures basses) ;
- amyloïdose (syndrome néphrotique, cardiomyopathie, neuropathie d'évolution rapide) ;
- syndrome de Bing-Neel (céphalées, convulsions, paralysie faciale, faiblesse dans les membres).

La neuropathie est-elle fréquente en cas de MW et comment faut-il l'évaluer ?

La neuropathie concerne environ 25 % des patients au moment du diagnostic.³⁴ En règle générale, la neuropathie liée à l'IgM est bilatérale et symétrique, d'évolution lente (sur plusieurs années), longueur-dépendante et principalement sensitive. La neuropathie est souvent liée à la présence d'un anticorps anti-MAG (anti-glycoprotéines associées

à la myéline) ; des anticorps anti-gangliosides et anti-sulfatides ont également été observés. La neuropathie à anticorps anti-MAG se manifeste généralement par une polyneuropathie sentivo-motrice démyélinisante à l'électromyographie et aux études de conduction nerveuse (EMG/NCS). Plus rarement, la neuropathie peut être liée à une amyloïdose ou à une cryoglobulinémie. En cas de neuropathie d'évolution rapide ou nuisant significativement à la qualité de vie du patient, il est important de réaliser une évaluation approfondie par un neurologue, notamment une EMG/NCS, le recueil des antécédents et un examen physique, afin de confirmer l'étiologie de la neuropathie avant de mettre en place un traitement de la MW.

Quels sont les signes les plus fréquents de l'hyperviscosité ?

Les signes de l'hyperviscosité comprennent les saignements (souvent des saignements de nez ou des saignements buccaux spontanés), des troubles de la vision ou des symptômes au niveau du système nerveux central, par exemple des céphalées, des vertiges ou des convulsions. Les troubles de la vision sont généralement liés à un engorgement des vaisseaux rétiniens ou à des saignements au niveau de la rétine. En cas de risque, il est recommandé d'examiner les yeux une ou deux fois par an pour vérifier si des signes d'hyperviscosité sont présents, par exemple des hémorragies rétiniennes, des œdèmes des nerfs de la rétine et du nerf optique, ou une dilatation des vaisseaux rétiniens.³⁵

Comment procéder si je suspecte une hyperviscosité symptomatique chez un patient ?

En cas de suspicion d'hyperviscosité, il est possible de prescrire une analyse du taux d'IgM sérique et de la viscosité sérique. En règle générale, une viscosité ≤ 4 centipoises ne donne pas lieu à des signes cliniques d'hyperviscosité. Certains laboratoires ne pratiquent pas l'analyse de la viscosité sérique.

Ceci dit, le taux d'IgM sérique suffit généralement pour déterminer le risque d'hyperviscosité, en sachant qu'une IgM $\geq 6\ 000$ mg/dl est associée à une incidence d'environ 67 % d'hyperviscosités.³⁰ En cas d'IgM sérique élevée, il est recommandé d'examiner les patients et leurs antécédents afin de détecter les signes cliniques d'hyperviscosité.

Face à l'hyperviscosité symptomatique, une plasmaphérese est prescrite afin de réduire l'IgM sérique et de soulager les signes cliniques. Il est possible de programmer 1 ou 2 séances d'échanges plasmatiques en tant que traitement de transition en attendant la mise en place du traitement définitif.

Quels sont les traitements possibles ?

Face à la MW, les options thérapeutiques varient et sont à choisir en fonction du tableau clinique et des facteurs de chaque patient, par exemple l'âge, le score de performance, les comorbidités et les préférences.

Depuis que les thérapies ciblées sont privilégiées dans le traitement du cancer, les inhibiteurs de BTK s'imposent davantage dans le traitement de première ligne de la MW. La FDA américaine a approuvé à la fois l'ibrutinib (+/- rituximab) et le zanubrutinib pour le traitement de première ligne de la MW, car ces molécules présentent des taux de réponses élevés et un profil de tolérance acceptable.^{25,36,37} Il existe également des données en faveur de l'acalabrutinib, qui n'a toutefois pas reçu l'aval de la FDA dans le traitement de la MW.³⁸ S'il est vrai que les inhibiteurs de BTK sont privilégiés chez de nombreux patients, d'autres traitements peuvent être envisagés, notamment en cas de MYD88 de type sauvage ou de mutation de CXCR4. Les effets indésirables associés aux inhibiteurs de BTK sont les suivants : risques de saignements, infections, symptômes gastro-intestinaux, cytopénie, arthralgie ou myalgie, et fibrillation atriale. Les données récentes confirment que les nouveaux inhibiteurs de BTK, comme le zanubrutinib, sont aussi efficaces que l'ibrutinib, tout en réduisant les effets indésirables.²⁵

L'association bendamustine-rituximab est souvent prescrite en traitement de première ligne à durée déterminée (4-6 cycles) et s'avère efficace, qu'il y ait ou non une mutation de CXCR4.³⁹⁻⁴¹ L'association rituximab-bortézomib-dexaméthasone est une autre option thérapeutique, tout comme d'autres protocoles à base d'inhibiteurs du protéasome. Il convient toutefois de prendre en compte le risque de neuropathie, notamment chez les patients qui présentent initialement une neuropathie associée à leur MW.^{42,43} En cas d'IgM > 4 000 mg/dl, le rituximab est déconseillé en raison d'un risque d'augmentation de l'IgM.^{44,45} Il est alors possible de prescrire de la bendamustine ou un inhibiteur du protéasome pendant 1 ou 2 cycles, avant d'ajouter ultérieurement du rituximab. À noter qu'environ 10 % des patients atteints d'une MW développent une intolérance au rituximab, qui peut être remplacé par de l'ofatumumab, conformément aux directives du NCCN.⁴⁶

En cas de récurrence, tous les traitements ci-dessus peuvent être envisagés lorsqu'ils n'ont pas déjà été utilisés.⁴⁷⁻⁴⁹ Par ailleurs, le vénétoclax peut être prescrit pendant deux ans en traitement de la MW récidivante ou réfractaire.⁵⁰

Surtout, les essais cliniques compatibles sont à envisager en cas de MW nouvellement diagnostiquée ou récidivante, la participation des patients à ces études étant primordiale pour l'élaboration de traitements nouveaux face aux maladies rares comme celle-ci.

Comment le syndrome de Bing-Neel est-il diagnostiqué et traité ?

Le syndrome de Bing-Neel (BNS) est une manifestation rare de la MW, présente chez environ 1 % des patients. Caractérisée par l'infiltration de cellules cancéreuses dans le système nerveux central^{51,52}, ce syndrome peut apparaître dès le diagnostic de la MW ou ultérieurement. Le tableau clinique associé au syndrome de Bing-Neel varie considérablement. Néanmoins, les signes fréquents sont les suivants : changements

cognitifs et comportementaux, convulsions, céphalées, troubles de la marche / de l'équilibre, déficits au niveau des nerfs crâniens ou parésie. Le dépistage du syndrome de Bing-Neel passe par une analyse du liquide cébro-spinal (LCS) et une IRM du cerveau et du rachis (avec gadolinium), en incluant les régions cervicale, thoracique et lombaire. Sur l'IRM, le BNS se traduit souvent par une atteinte tumorale ou une zone leptoméningée plus claire. Il est recommandé de pratiquer une ponction lombaire pour une analyse complète ; le LCS est soumis à une cytométrie en flux, une cytologie, une analyse du réarrangement d'IGH et une analyse de MYD88. En cas de diagnostic d'un syndrome de Bing-Neel, les inhibiteurs de BTK sont à privilégier en première ligne. Les données les plus solides sont en faveur de l'ibrutinib, mais d'après les données préliminaires, le zanubrutinib pourrait lui aussi constituer un traitement potentiel.⁵³ En cas de BNS récidivant ou réfractaire, d'autres protocoles à base de chimiothérapie, par exemple bendamustine / rituximab, fludarabine / rituximab ou un traitement intrathécal peuvent être envisagés.

International Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation

Site Internet : iwmmf.com

E-mail : info@iwmmf.com

Téléphone: 941-927-4963 • International : 001-941-927-4963



L'IWMMF, unique association internationale dédiée exclusivement à la macroglobulinémie de Waldenström, est une organisation à but non lucratif. Fondée par les patients et pour les patients, elle s'est dotée d'une vision et d'une mission très claires...

VISION : un monde sans macroglobulinémie de Waldenström.

MISSION : soutenir et informer toute personne atteinte d'une macroglobulinémie de Waldenström afin d'améliorer l'issue de la prise en charge pour les patients, tout en faisant progresser la recherche en vue d'une guérison.

L'IWMMF s'efforce de créer un monde sans MW en trouvant un remède à cette maladie. C'est ainsi que l'IWMMF a investi plus de 23 millions de dollars dans la recherche à travers le monde depuis 1999. Grâce aux études qui ont été financées, les patients vivent désormais plus longtemps et disposent d'options thérapeutiques meilleures, permettant des rémissions prolongées, tout en réduisant les effets indésirables.

Rendez-vous sur le site Internet de l'IWMMF :

- Téléchargez la documentation pour les patients nouvellement diagnostiqués.
- Apprenez à mieux comprendre la MW et téléchargez des publications gratuites dans diverses langues.
- Trouvez des ressources pour vous aider sur les plans psychologique, physique et financier.
- Trouvez un groupe de soutien de l'IWMMF près de chez vous ou une filiale internationale de l'IWMMF.
- Consultez le répertoire de l'IWMMF pour trouver un médecin disponible pour une consultation ou un deuxième avis.
- Abonnez-vous à l'IWMMF Torch, notre newsletter trimestrielle gratuite.
- Participez au forum d'information annuel de l'IWMMF ou à nos webinaires.
- Rejoignez IWMMF Connect, communauté Internet proposant tout un éventail d'échanges par e-mail concernant la MW, ou retrouvez-nous dans notre groupe de discussion Facebook.
- Trouvez les coordonnées des associations avec lesquelles nous avons noué un partenariat.

L'IWMMF dépend de dons pour poursuivre sa mission ; votre soutien sera le bienvenu. Vous pouvez soutenir notre association en visitant notre site Internet ou en adressant un chèque à l'adresse ci-dessous :

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

L'IWMMF est une organisation à but non lucratif de type 501(c)(3) exonérée d'impôts, sous le numéro d'identification fiscale 54-1784426.

CancerCare

cancercare.org

Téléphone : +1 800 813 HOPE (4673)



CANCERCARE®

Fondée en 1944, CancerCare est la plus grande association américaine de lutte contre le cancer. Elle propose des informations et des services d'assistance professionnelle gratuits pour surmonter les difficultés émotionnelles, pratiques et financières associées au cancer. CancerCare propose notamment de la gestion de dossiers, du conseil et des groupes de soutien par téléphone, Internet ou en personne, des ateliers pédagogiques, des publications et une aide financière / de copaiement. Tous ces services sont préparés par des professionnels de l'assistance sociale formés en oncologie et des spécialistes du cancer de renommée mondiale.

Cancer Support Community (CSC)

CancerSupportCommunity.org

Téléphone : +1 888-793-9355



Plus grand réseau d'aide face au cancer, à but non lucratif et dirigé par des professionnels du secteur, Cancer Support Community (CSC) (et ses filiales du Gilda's Club) œuvrent pour que toutes les personnes touchées par le cancer possèdent les connaissances nécessaires sur le sujet, puisent de la force dans l'action et s'appuient sur la communauté qui les entoure. Pour accomplir cette mission, CSC agit dans trois domaines : les services directement aux patients, la recherche et le plaidoyer. L'Institut pour l'excellence dans les soins psychosociaux (Institute for Excellence in Psychosocial Care) regroupe un réseau international de filiales qui proposent une assistance sociale et émotionnelle de la plus haute qualité aux personnes touchées par le cancer. Cet institut a par ailleurs mis en place des groupes de soutien sur Internet et par téléphone. Parallèlement, l'Institut de recherche et de formation (Research and Training Institute) mène des études extrêmement pertinentes dans les domaines psychosocial, comportemental et de la survie. Enfin, l'Institut de politique du cancer (Cancer Policy Institute) du CSC n'a de cesse de défendre les intérêts des patients en éclairant les politiques publiques adoptées à Washington et dans les différents États des États-Unis.

Leukemia & Lymphoma Society® (LLS)

lls.org

Téléphone : +1 800-955-4572



La Leukemia & Lymphoma Society® (LLS) est la plus grande association mondiale de lutte contre les cancers du sang. Sa mission : trouver un remède contre la leucémie, le lymphome, le lymphome de Hodgkin et le myélome, et améliorer la qualité de vie des patients et de leurs proches. Dans cette optique, la LLS finance des études concernant le cancer du sang qui sauvent des vies dans le monde entier. La LLS fournit par ailleurs gratuitement des informations et des services d'assistance, tout en représentant tous les patients atteints d'un cancer du sang qui veulent avoir accès à des soins coordonnés, abordables et de qualité.

Fondée en 1949 et basée à Rye Brook, dans l'État de New York, la LLS est présente aux quatre coins des États-Unis et du Canada. Pour plus d'informations, rendez-vous sur lls.org. Les patients peuvent appeler le Centre de ressources et d'informations au +1 (800) 955-4572, du lundi au vendredi, de 9h à 21h, heure de New York.

Pour plus d'informations, rendez-vous sur lls.org/lls-newsnetwork.

Lymphoma Coalition

lymphomacoalition.org

La Lymphoma Coalition est un réseau mondial d'associations d'aide aux patients qui soutiennent les personnes touchées par le lymphome. La LC s'efforce de centraliser des informations fiables et actualisées, tout en réclamant une prise en charge équitable dans le monde entier. Sa mission : avoir un impact mondial en créant un écosystème de lutte contre le lymphome porteur de changements à l'échelle locale et d'actions reposant sur des données probantes. À l'heure actuelle, la LC regroupe plus de 80 associations dans plus de 50 pays.



Lymphoma Research Foundation (LRF)

lymphoma.org

Numéro d'assistance de la LRF : +1 800-500-9976

La Lymphoma Research Foundation (LRF) est la plus grande association à but non lucratif des États-Unis dans le domaine du lymphome. Elle a pour unique objectif de financer la recherche sur le lymphome et d'aider les acteurs de la lutte contre le lymphome grâce à des informations factuelles, des services d'assistance et des ressources.



RÉFÉRENCES

- Owen RG, et al. Clinicopathological definition of Waldenstrom's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. *Seminars in oncology*. 2003;30(2):110-115.
- Treon SP, et al. MYD88 L265P somatic mutation in Waldenstrom's macroglobulinemia. *N Engl J Med*. 2012;367(9):826-833.
- Xu L, et al. MYD88 L265P in Waldenstrom macroglobulinemia, immunoglobulin M monoclonal gammopathy, and other B-cell lymphoproliferative disorders using conventional and quantitative allele-specific polymerase chain reaction. *Blood*. 2013;121(11):2051-2058.
- Correa JG, et al. Prevalence and prognosis implication of MYD88 L265P mutation in IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance and smouldering Waldenstrom macroglobulinaemia. *Br J Haematol*. 2017;179(5):849-851.
- Varettoni M, et al. MYD88 (L265P) mutation is an independent risk factor for progression in patients with IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood*. 2013;122(13):2284-2285.
- Sekhar J, et al. Waldenstrom macroglobulinemia: a Surveillance, Epidemiology, and End Results database review from 1988 to 2005. *Leuk Lymphoma*. 2012;53(8):1625-1626.
- Benjamin M, Reddy S, Brawley OW. Myeloma and race: a review of the literature. *Cancer Metastasis Rev*. 2003;22(1):87-93.
- Castillo JJ, et al. Overall survival and competing risks of death in patients with Waldenstrom macroglobulinaemia: an analysis of the Surveillance, Epidemiology and End Results database. *Br J Haematol*. 2015;169(1):81-89.
- Kyle RA, et al. Long-term follow-up of IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood*. 2003;102(10):3759-3764.
- Manasanch EE, Kristinsson SY, Landgren O. Etiology of Waldenstrom macroglobulinemia: genetic factors and immune-related conditions. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2013;13(2):194-197.
- Treon SP, et al. Characterization of familial Waldenstrom's macroglobulinemia. *Ann Oncol*. 2006;17(3):488-494.
- Kristinsson SY, et al. Risk of lymphoproliferative disorders among first-degree relatives of lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenstrom macroglobulinemia patients: a population-based study in Sweden. *Blood*. 2008;112(8):3052-3056.
- Varettoni M, et al. Younger patients with Waldenstrom Macroglobulinemia exhibit low risk profile and excellent outcomes in the era of immunotherapy and targeted therapies. *Am J Hematol*. 2020;95(12):1473-1478.
- Morel P, et al. International prognostic scoring system for Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood*. 2009;113(18):4163-4170.
- Kastritis E, et al. A revised international prognostic score system for Waldenstrom's macroglobulinemia. *Leukemia*. 2019;33(11):2654-2661.
- Owen RG, et al. Clinicopathological definition of Waldenstrom's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. *Semin Oncol*. 2003;30(2):110-115.
- Paiva B, et al. Multiparameter flow cytometry for the identification of the Waldenstrom's clone in IgM-MGUS and Waldenstrom's Macroglobulinemia: new criteria for differential diagnosis and risk stratification. *Leukemia*. 2014;28(1):166-173.
- Hunter ZR, et al. The genomic landscape of Waldenstrom macroglobulinemia is characterized by highly recurring MYD88 and WHIM-like CXCR4 mutations, and small somatic deletions associated with B-cell lymphomagenesis. *Blood*. 2014;123(11):1637-1646.
- Treon SP, et al. MYD88 wild-type Waldenstrom Macroglobulinaemia: differential diagnosis, risk of histological transformation, and overall survival. *Br J Haematol*. 2018;180(3):374-380.
- Castillo JJ, et al. CXCR4 mutation subtypes impact response and survival outcomes in patients with Waldenstrom macroglobulinaemia treated with ibrutinib. *Br J Haematol*. 2019;187(3):356-363.
- Castillo JJ, Moreno DF, Arbelaez MI, Hunter ZR, Treon SP. CXCR4 mutations affect presentation and outcomes in patients with Waldenstrom macroglobulinemia: A systematic review. *Expert Rev Hematol*. 2019;12(10):873-881.
- Xu L, et al. Clonal architecture of CXCR4 WHIM-like mutations in Waldenstrom Macroglobulinaemia. *Br J Haematol*. 2016;172(5):735-744.
- Treon SP, et al. Somatic mutations in MYD88 and CXCR4 are determinants of clinical presentation and overall survival in Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood*. 2014;123(18):2791-2796.
- Treon SP, et al. Long-Term Follow-Up of Ibrutinib Monotherapy in Symptomatic, Previously Treated Patients With Waldenstrom Macroglobulinemia. *J Clin Oncol*. 2021;39(6):565-575.
- Tam CS, et al. A Randomized Phase 3 Trial of Zanubrutinib Versus Ibrutinib in Symptomatic Waldenstrom Macroglobulinemia: The Aspen Study. *Blood*. 2020.
- Bustoros M, et al. Progression Risk Stratification of Asymptomatic Waldenstrom Macroglobulinemia. *J Clin Oncol*. 2019;37(16):1403-1411.
- Kyle RA, et al. Progression in smoldering Waldenstrom macroglobulinemia: long-term results. *Blood*. 2012;119(19):4462-4466.
- Kyle RA, et al. Prognostic markers and criteria to initiate therapy in Waldenstrom's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. *Semin Oncol*. 2003;30(2):116-120.

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



**International Waldenstrom's
Macroglobulinemia Foundation**

6144 Clark Center Avenue, Sarasota, FL 34238, États-Unis
Téléphone : 941-927-4963
International : 001-941-927-4963
iwmf.com