

Macroglobulinémie de Waldenström

S. Poulain^{a, 1}, M. Wemeau^{b, 1}, S. Balkaran^b, B. Hivert^b, A. Hautecoeur^a, J. Rossignol^b, J. Fernandez^a, A. Daudignon^a, C. Roumier^b, V. Soenen^b, P. Lepelley^b, J.-L. Lai^b, P. Morel^c et X. Leleu^b

a Service d'hématologie-immunologie-cytogénétique, centre hospitalier, CHR, avenue Désandrouin, 59300 Valenciennes, France

b Service des maladies du sang, hôpital Huriez, CHRU, rue Michel-Polonovski, 59037 Lille cedex, France

c Service d'hématologie, centre hospitalier, CHR, 99, route de La-Bassée, 62300 Lens, France

Résumé

La macroglobulinémie de Waldenström (MW) est un syndrome lymphoprolifératif B caractérisé par une infiltration médullaire lymphoplasmocytaire et la présence d'un pic monoclonal IgM circulant. Cette hémopathie reste à l'heure actuelle incurable. La médiane de survie globale est de huit ans pour les patients symptomatiques. Il n'y a pas d'indication de traitement habituellement reconnue pour les patients asymptomatiques. Un traitement est le plus souvent initié en raison de l'aggravation d'une anémie. Les principales options thérapeutiques comprennent les agents alkylants, les analogues nucléosidiques et le rituximab, en monothérapie ou en association. Les résultats préliminaires des études testant de nouvelles combinaisons de chimiothérapies sont encourageants, mais aucune association thérapeutique n'a fait la preuve de sa supériorité. De plus, une réponse complète est très rarement obtenue et la survie sans traitement reste courte pour la plupart des patients. Il faut donc développer de nouveaux agents thérapeutiques dans la MW. Les travaux de plusieurs équipes de recherche ont permis récemment de mieux comprendre la biologie de cette maladie, de définir de nouvelles cibles et de développer de nouveaux agents thérapeutiques, tels que les inhibiteurs du protéasome, dont le bortézomib et les inhibiteurs de la voie Akt/mTor comme la périfosine et Rad001. De nombreuses autres molécules et des anticorps monoclonaux sont en cours d'expérimentation et semblent prometteurs. Cette revue présente les dernières études cliniques et différents résultats précliniques de nouveaux agents thérapeutiques en cours de développement dans la MW.

Plan

1. Épidémiologie
 2. Physiopathologie
 - 2.1. Les lymphoplasmocytes de la MW : quelle origine ?
 - 2.2. Existe-t-il une signature de la MW : les leçons des « -omiques »
 - 2.3. Microenvironnement médullaire et MW
 3. Signes et symptômes
 - 3.1. Diagnostic clinicobiologique
 - 3.1.1. Circonstances de découverte
 - 3.1.2. Signes attribuables à l'infiltration tumorale
 - 3.1.3. Signes attribuables aux propriétés physiques de l'IgM monoclonale
 - 3.1.4. Signes attribuables au dépôt de l'IgM monoclonale dans les tissus
 - 3.1.5. Signes attribuables à l'activité auto-anticorps de l'IgM monoclonale
 - 3.2. Myélogramme et biopsie ostéomédullaire
 - 3.3. Immunophénotype du clone
 - 3.4. Anomalies chromosomiques : cytogénétique conventionnelle et hybridation in situ fluorescente (FISH)
 4. Diagnostic différentiel
 5. Pronostic
 6. Traitement
 - 6.1. Indications de traitement et critères de réponse
 - 6.2. Traitements conventionnels
 - 6.2.1. Chloraminophène
 - 6.2.2. Combinaisons avec les analogues nucléosidiques
 - 6.2.2.1. Autres combinaisons sans les analogues nucléosidiques
 - 6.2.2.2. Combinaisons avec un inhibiteur du protéasome
 - 6.3. Autres options
 - 6.3.1. Rituximab
 - 6.3.2. Chimiothérapie intensive avec support par autogreffe de cellules souches hématopoïétiques
 - 6.3.3. Les greffes allogéniques
 - 6.3.4. Les échanges plasmatiques
 - 6.3.5. La splénectomie
 - 6.3.6. L'alemtuzumab
 - 6.3.7. La radioimmunothérapie
 - 6.3.8. L'épratuzumab
 - 6.3.9. Les agents immunomodulateurs (IMiD)
 - 6.3.10. Les inhibiteurs spécifiques des voies de signalisation
 7. Conclusion
- Conflit d'intérêt
- References

En 1944, Jan Waldenström rapportait les observations de deux patients présentant des épistaxis, des adénopathies, une anémie, une thrombopénie, une infiltration médullaire par des cellules lymphoïdes, une augmentation de la vitesse de sédimentation et une hyperviscosité, plus tard attribuée à une immunoglobuline monoclonale de type IgM [1]. La macroglobulinémie de Waldenström (MW) est actuellement définie comme une infiltration lymphoplasmocytaire envahissant la moelle osseuse (MO) associée à un pic monoclonal sérique d'isotype IgM. Au sein de la classification WHO, la MW appartient à la classe des hémopathies lymphoïdes de bas grade de phénotype B, de type lymphomes lymphoplasmocytaires [2]. Les critères diagnostiques en ont été longtemps discutés. Lors du *second International workshop on Waldenström macroglobulinemia*, les critères suivants ont été validés pour définir la MW (Tableau 1) : présence d'une immunoglobuline sérique de type IgM de taux variable, infiltration de la MO par des lymphocytes présentant une différenciation plasmocytaire ou plasmacytoïde, appelées lymphoplasmocytes, infiltration intertrabéculaire de la moelle osseuse à la biopsie ostéoméduillaire (BOM) et des critères immunophénotypiques [3].

Tableau 1. Critères diagnostiques de la maladie de Waldenström (*second International workshop on Waldenström macroglobulinemia*).

Composant monoclonal sérique d'isotype IgM quelle que soit la concentration sérique
Infiltration de la moelle osseuse par une population clonale de lymphoplasmocytes constituée de lymphocytes, de lymphoplasmocytes à différenciation plasmocytaires ou plasmacytoïdes et de plasmocytes
Infiltration intertrabéculaire sur la biopsie de la moelle osseuse
Expression des marqueurs de surface : IgM+, CD19+, CD20+, CD22+, FMC7+, mais aussi : CD38+ (pas systématique), CD25+, CD27+, CD5 ± , CD23 ± , CD10-, CD103-, CD138-

1. Épidémiologie

La MW est considérée comme une hémopathie maligne dysglobulinémique rare représentant 1 % à 2 % des hémopathies malignes, avec une incidence annuelle estimée à 3,4 cas par million d'habitants. Cependant, cette incidence ne tient vraisemblablement compte que des patients symptomatiques et l'incidence réelle de la MW est probablement sous-estimée surtout chez des sujets âgés et asymptomatiques [4]. La réalisation d'une électrophorèse des protéines sériques (EPS) plus systématique en routine chez de nombreux patients contribue probablement à l'augmentation de cette incidence. La fréquence de la MW est plus élevée dans la population de race blanche, seuls 5 % des patients sont de race noire. La MW peut se développer chez un patient présentant une *monoclonal gammopathy of undetermined significance* (MGUS) d'isotype IgM. L'existence d'une MGUS d'isotype IgM augmente de 46 fois le risque de développer une MW [5]. L'importance du composant monoclonal au diagnostic et lors du suivi des patients avec une MGUS IgM est aussi corrélée au risque de survenue de MW [6]. Les formes sporadiques sont les plus fréquentes bien que des formes familiales aient été décrites [7]. Les patients qui ont des antécédents familiaux de MW ou de MGUS IgM pourraient être plus jeunes au diagnostic et avoir un niveau d'infiltration médullaire plus important. L'existence d'une MW ou d'un autre syndrome lymphoprolifératif chez les apparentés du premier degré est observée dans environ 20 % des cas de MW [8]. L'existence de facteurs génétiques a été évoquée par les études génétiques de déséquilibres de liaisons qui ont

montré l'implication de locus en 1q et 4q dans les formes familiales de MW [7]. Le rôle d'une stimulation antigénique chronique a aussi été évoquée, toutefois l'implication du virus de l'hépatite C ou du virus HHV-8 reste discutée [9].

2. Physiopathologie

La meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques des hémopathies malignes a permis de nombreuses avancées thérapeutiques qui ciblent les défauts moléculaires sous-jacents, avec moins de toxicité que les chimiothérapies traditionnelles. Il s'agit donc d'un préalable clé de la mise au point de nouvelles thérapies ciblées dans la MW. À ce jour, trois domaines de recherche des mécanismes physiopathologiques de la MW ont fait l'objet d'une attention particulière :

- la compréhension de l'origine de la cellule tumorale de la MW ;
- la recherche d'une signature particulière de la MW pour isoler les voies de signalisation moléculaires et protéiques utilisées par les cellules tumorales ;
- l'analyse du lien étroit entre les cellules tumorales et le microenvironnement médullaire dans la MW.

2.1. Les lymphoplasmocytes de la MW : quelle origine ?

L'origine de la cellule tumorale (du clone malin) de la MW pourrait être un lymphocyte B arrêté dans son processus de développement après son passage dans le centre germinatif, mais avant le stade de plasmocyte [10]. La MW pourrait ainsi avoir pour origine une cellule mémoire IgM+ et/ou IgM+IgD+ qui présenterait un déficit dans le processus d'initiation du *switch* isotypique [11]. En effet :

- l'analyse du statut mutationnel des gènes des chaînes lourdes des immunoglobulines (Vh) a montré dans 90 % des cas une hypermutation des gènes Vh (avec une prédominance des réarrangements de la famille Vh3 et en particulier Vh3-23) suggérant l'existence d'un processus de sélection antigénique ;
- il n'est pas retrouvé dans les cellules de MW d'immunoglobuline (Ig) G ni A, traduisant l'absence d'initiation du *switch* isotypique ;
- il semble que la machinerie du *switch* soit fonctionnelle ;
- des anomalies dans l'expression de gènes impliqués dans la différenciation terminale des lymphocytes B en plasmocytes, en particulier XBP1-ERN1(ont été récemment décrites [12]

2.2. Existe-t-il une signature de la MW : les leçons des « -omiques »

Les analyses des profils d'expression génique par les techniques de microarrays et les nouvelles techniques pangénomiques ont mis en évidence une « signature moléculaire » qui caractérise les MW par rapport au myélome multiple (MM) et à la leucémie lymphoïde

chronique (LLC) [13] and [14]. Les études de protéomique ont confirmé, dans une certaine mesure, la dérégulation de nombreuses voies de signalisation intracellulaire, telles que les voies Ras/MAPK, PI3K/Akt/mTOR, PKC, NFκB et ont mis en évidence une dérégulation de l'expression de protéines de la famille Rho/rac/cdc42 (très impliquées dans le *homing* et la migration), de différentes cyclines (impliquées dans la régulation du cycle cellulaire) et d'histones désacétylases (impliquées dans la régulation de l'accessibilité de facteurs de transcription dans le nucléosome lors du processus de transcription) [15]. Plus récemment, l'analyse des profils d'expression des micro-ARN (miARN appartenant à la famille des ARN non codant dont un des rôles est de réguler l'expression de gènes en agissant au stade post-transcriptionnel) a également identifié une signature des MW qui se caractérise par une dérégulation de l'expression du miARN155, qui contribuerait in vitro et in vivo à la régulation de la prolifération et de la croissance cellulaire dans la MW [16].

Ces études permettent ainsi de confirmer que la MW est une entité à part entière. Ces études ont aussi permis de commencer à démembrer les voies de signalisation principales utilisées par les cellules tumorales pour permettre le développement du clone malin. Il a été ainsi montré une dérégulation de nombreux gènes et protéines impliqués dans certaines voies de signalisation. Des thérapies ciblées spécifiques de ces voies de signalisation sont en cours d'essai thérapeutique et sont évoquées dans la Section [6.3.10](#).

2.3. Microenvironnement médullaire et MW

Plusieurs études ont montré des anomalies de régulation ou d'expression des différents acteurs du microenvironnement médullaire dans la MW, ce qui pourrait expliquer, pour partie, le tropisme/la domiciliation médullaire des cellules tumorales de MW. Par ailleurs, il a été aussi montré que l'angiogenèse médullaire dans la MW était modifiée avec une augmentation de la densité vasculaire [17], ainsi que l'expression de récepteurs de chimiokines (telle que CXCR4) et de molécules d'adhésion au niveau médullaire (comme VLA4/CD49d) [18]; mais également une dérégulation de l'expression des hyaluronane synthases qui jouent un rôle clé dans la migration des cellules tumorales.

Certains travaux sont très préliminaires et n'ont pas encore trouvé leur place dans le schéma global de compréhension de la physiopathologie de la MW. Il a été montré un dialogue entre les mastocytes et les cellules tumorales dans la MW, via la voie du CD40/CD40L [19]. L'interaction de la forme soluble du CD27 produite par des cellules tumorales avec le CD70, un membre de la famille TNF exprimé par les mastocytes, pourrait aussi contribuer à la dérégulation de l'expression du CD40L et d'APRIL dans la MW [20]. Enfin, une élévation des taux sériques de HLA-I soluble dans la MW, marqueurs à fonction immunomodulatrice, a été rapportée dans la MW [21].

L'interaction des cellules tumorales avec les cellules du microenvironnement médullaire de même que l'immunité antitumorale semblent donc jouer un rôle essentiel dans la physiopathologie de la MW. Une meilleure compréhension de ces mécanismes ouvrira la perspective de nouvelles thérapies ciblées dans la MW.

3. Signes et symptômes

3.1. Diagnostic clinicobiologique

3.1.1. Circonstances de découverte

L'âge moyen des patients au diagnostic est compris entre 63 et 68 ans, et 55 % à 70 % sont des hommes [2] and [22]. La MW est une maladie hétérogène et les symptômes à l'origine de la découverte de la maladie sont très variés [3] and [23]. Les patients sont fréquemment diagnostiqués avec une forme asymptomatique en lien avec la réalisation d'une EPS en routine ou dans le bilan d'une vitesse de sédimentation élevée. De nombreux patients présentent des signes non spécifiques, le plus fréquemment une asthénie. La présence de signes d'évolutivité, tels que sueurs nocturnes, fièvre ou fébricule vespérale, amaigrissement supérieur à 10 % de poids du corps est rare. Les autres signes peuvent être soit une conséquence de l'infiltration tumorale, notamment médullaire, soit une manifestation de l'immunoglobuline monoclonale IgM, les deux mécanismes pouvant coexister.

3.1.2. Signes attribuables à l'infiltration tumorale

L'infiltration médullaire tumorale est fréquemment responsable de cytopénies, même si l'hémogramme peut être normal. L'anémie, d'intensité modérée ou sévère, constitue l'indication de traitement la plus fréquente. Son origine peut être liée à une insuffisance médullaire mais aussi être expliquée, d'une part, par l'hémodilution en cas de taux élevé d'IgM et par l'hyperviscosité, d'autre part, qui entraîne une diminution de la sécrétion d'érythropoïétine [24]. Dans environ 20 % des cas il existe une thrombopénie dont le mécanisme est principalement lié à l'insuffisance médullaire. L'existence d'une lymphocytose sanguine est rarement décrite (inférieure à 15 % des patients). Des neutropénies peuvent être présentes au diagnostic, mais un tableau de pancytopénie est plus rare. Seuls 20 % des patients présentent une hépatomégalie et 15 % une splénomégalie. L'atteinte hépatique n'est habituellement pas symptomatique et n'interfère pas avec le traitement. Les adénopathies sont présentes chez 15 % à 20 % des patients. D'autres localisations tumorales ont été décrites, mais elles restent très rares : infiltrats ou nodules pulmonaires ou épanchements pleuraux, infiltrats du tube digestif, atteintes oculaires, infiltrats rénaux et lésions ostéolytiques.

3.1.3. Signes attribuables aux propriétés physiques de l'IgM monoclonale

La taille importante et la concentration élevée de l'IgM monoclonale entraînent une augmentation des résistances vasculaires et de la viscosité sanguine. Le syndrome d'hyperviscosité est une manifestation classique de la maladie de Waldenström, mais seuls 15 % des patients présentent ce syndrome au diagnostic. Dans ce cas, le taux d'IgM monoclonal est souvent supérieur à 30 g/L, même si une importante variabilité interindividuelle est observée. Les symptômes les plus fréquents sont des céphalées, des épistaxis, des troubles visuels. D'autres signes, cardiaques ou neurologiques, sont possibles. Une défaillance cardiaque peut survenir, en raison de l'expansion du volume plasmatique, par augmentation de la pression oncotique. Le syndrome de Bing-Neel, établi peu après la description initiale de la MW, se définit par des céphalées, des vertiges, une hypoacousie, une ataxie, un nystagmus, une diplopie et des troubles de conscience pouvant mener au coma [25]. Sur le plan ophtalmologique, l'examen du fond d'œil peut révéler des dilatations veineuses, des hémorragies rétinienne et des exsudats cotonneux [26]. Le traitement de référence est la plasmaphérèse en urgence, puis la prise en charge spécifique de la MW. Les transfusions de concentrés érythrocytaires doivent être limitées en cas de taux d'IgM élevé ou de syndrome d'hyperviscosité. L'interaction de l'IgM avec les plaquettes et les facteurs de coagulation peut entraîner des thrombopathies et des anomalies de la coagulation, de type hémophilie ou maladie de Willebrand acquise ou des défauts de la fibrinof ormation. La précipitation de l'immunoglobuline monoclonale au froid

est responsable d'une cryoglobulinémie de type I constatée chez 20 % des patients, mais moins de 5 % des patients sont symptomatiques : syndrome de Raynaud, arthralgies, purpura, ulcères cutanés.

3.1.4. Signes attribuables au dépôt de l'IgM monoclonale dans les tissus

L'IgM monoclonale peut se déposer dans les glomérules rénaux, l'intestin, la peau (nodules et papules cutanés « macroglobulinémiques »). La MW peut s'accompagner, bien que rarement (2 %), d'amylose AL [27]. Des diarrhées et un syndrome néphrotique sont les manifestations les plus fréquentes pouvant faire suspecter cette complication. Bien qu'une chaîne légère soit détectable dans les urines chez la plupart des patients, l'insuffisance rénale est rare. Quand elle survient, il s'agit le plus souvent d'une dégradation progressive de la fonction rénale, plus que d'une insuffisance rénale aiguë.

3.1.5. Signes attribuables à l'activité auto-anticorps de l'IgM monoclonale

Diverses atteintes auto-immunes ont été décrites au cours de la MW. Les anémies hémolytiques auto-immunes (AHA) sont observées dans 10 % à 15 % des cas au diagnostic ou au cours de l'évolution [28]. Une hémolyse chronique survenant pour des températures de moins de 37 °C survient chez environ 10 % des patients, avec des titres élevés d'agglutinine froide. Il existe aussi des AHA qui ne sont pas liées à l'activité auto-anticorps de l'IgM monoclonale, mais comme dans la LLC sont des AHA à anticorps chauds de type IgG, dépendant d'une stimulation des cellules T auto-réactives par les lymphocytes tumoraux qui interviennent directement comme cellules présentatrices d'antigène. Une neuropathie périphérique est rapportée chez 15 % à 30 % des MGUS IgM et des MW [29]. La forme la plus fréquente est une polyneuropathie chronique, symétrique et démyélinisante avec anticorps anti-*myelin associated glycoprotein* (MAG). Des biopsies nerveuses réalisées chez ces patients montrent la co-localisation de dépôts d'IgM et d'anticorps anti-MAG. Des atteintes des nerfs crâniens sont également décrites, de même que des mononeuropathies et multineuropathies. Il existe d'autres activités anticorps, telles que anti-GM1 dans les neuropathies motrices avec bloc de conduction et anti-gangliosides disialosylés dans le syndrome *chronic ataxic neuropathy with ophthalmoplegia M-protein, agglutination and disialosyl antibodies* (CANOMAD). L'IgM monoclonale peut également avoir une activité anti-membrane basale glomérulaire, à l'origine de la survenue de glomérulonéphrites. Une atteinte systémique incluant une fièvre, des lésions d'urticaire et des arthralgies, associée à une gammopathie monoclonale IgM constituent le syndrome de Schnitzler [30]. Les thrombopénies auto-immunes (PTAI) sont rares. L'IgM monoclonale peut avoir une activité anticorps contre des IgG polyclonales avec activité facteur rhumatoïde. La précipitation de l'immunoglobuline monoclonale au froid est alors responsable d'une cryoglobulinémie de type II, constatée chez 20 % des patients, mais peu de patient sont symptomatiques (comme précédemment décrit avec la cryoglobulinémie de type I).

3.2. Myélogramme et biopsie ostéomédullaire

Une BOM est recommandée pour poser le diagnostic de MW et permet une meilleure quantification de l'infiltration médullaire qui est classiquement de type intratrabéculaire (diffuse, interstitielle ou nodulaire). En revanche, un profil paratrabéculaire est rare dans la MW. Une myélofibrose de type réticulinique peut être mise en évidence dans certains cas. La présence de mastocytes est observée dans un quart des cas. Chez de nombreux

patients la BOM n'est pas faite (âge, refus du patient, absence de traitement envisagé). Pour ces patients, la réalisation du myélogramme couplé à un immunophénotypage constitue une étape importante dans la démarche diagnostic de la MW. La richesse de la moelle osseuse peut être normale ou diminuée, avec une infiltration par un clone lymphoplasmocytaire constitué de lymphocytes, de lymphoplasmocytes à différenciation plasmocytaires ou plasmacytoïdes et de plasmocytes caractérise la MW.

3.3. Immunophénotype du clone

L'immunophénotypage des cellules de MW en cytométrie en flux ou en immunohistochimie sur la BOM caractérise la nature lymphoïde B et la clonalité des cellules tumorales ([Tableau 2](#)) [31] and [32]. Une expression modérée à forte des Ig de surface est observée, ainsi que des marqueurs pan-B. Le score de Matutes est dans la majorité des cas inférieur à 3. Les marqueurs CD5, CD23 et le CD10 sont rarement exprimés. Une hétérogénéité intraclonale immunophénotypique a été rapportée dans la MW. Dans environ un tiers à deux tiers des cas, le CD38 est faiblement exprimé par les cellules B dans le MW. Le composant plasmocytaire du clone peut présenter un phénotype aberrant (CD38+, CD19+, CD56-, CD45+ et parfois CD20+). À la BOM, un immunomarquage de la tryptase peut confirmer la présence de mastocytes qui présentent un immunophénotype normal.

Tableau 2. Profil immunophénotypique dans la maladie de Waldenström.

Marqueurs	Protéines	%	Remarques
Clonalité	IgM surface +++ Chaîne légère Ig	100	Niveau d'expression élevé kappa > lambda
Phénotype B	CD19/CD20	100	
	CD22	100	De faible intensité
	CD79	100	
	FMC7	> 85	
	CD5/CD19	10 à 27	De faible intensité
	CD23	14 à 33	De faible intensité
	CD10	< 10	
Plasmocytaires	CD38	0 à 60	Variabilité importante selon les études
	CD138	< 10	

Marqueurs	Protéines	%	Remarques
Lymphocytes mémoires	CD27	42	
Autres	CD25	90 à 100	Expression homogène
	CD103	0	Constamment négatif
	CD43	< 20	Faible niveau d'expression
	CD11c	0 à 31	Faible niveau d'expression
	CD52	100	Constamment positif

3.4. Anomalies chromosomiques : cytogénétique conventionnelle et hybridation in situ fluorescente (FISH)

Une anomalie cytogénétique est détectée chez environ 40 % à 50 % des malades [33], mais aucune anomalie spécifique de cette maladie n'a pu être identifiée jusqu'à présent (Tableau 3). Le développement des techniques de FISH a favorisé l'amélioration de la caractérisation cytogénétique des MW. En effet, le faible index mitotique des cellules tumorales entraîne des taux d'échecs élevés en cytogénétique conventionnelle en l'absence de protocole de stimulation. La fréquence de certaines anomalies telles que la délétion du bras long du chromosome 6 en q21-25 (del 6q) et la trisomie 4 est plus élevée dans la MW que dans les autres hémopathies lymphoïdes B chroniques [34]. La délétion du bras long du chromosome 6 est en fréquence partielle, c'est-à-dire monoallélique, (les monosomies du chromosome 6 sont rares) et varie de 21 à 63 % des cas en FISH [35]. La valeur pronostique de la délétion 6q n'est pas confirmée [36]. BLIMP1 est un gène suppresseur de tumeur localisé en 6q21 qui participe à la différenciation plasmocytaire, dont la dérégulation n'a pas été démontrée chez les patients porteurs d'une del6q21. La trisomie 4, totale ou plus rarement partielle, est une anomalie numérique de description récente dont l'incidence varie entre 12 et 20 % des cas de MW et dont la valeur pronostique clinique de la trisomie 4 reste aussi à définir [37]. Cette anomalie n'est pas associée à une dérégulation du gène c-Kit localisé en 4q12. Les délétions en 11q, 13q et 17p et la trisomie 12 retrouvées dans la LLC sont observées chez moins de 15 % des MW [38]. Les réarrangements en 14q32, locus des gènes des chaînes lourdes des immunoglobulines, retrouvés dans de nombreux lymphomes de phénotype B sont rares dans la MW [39] and [40]. Initialement, il a été rapporté une fréquence élevée de t(9;14) impliquant le gène PAX5, qui participe également à la différenciation plasmocytaire, dans les lymphomes lymphoplasmocytaires, fréquence que les études plus récentes n'ont pas confirmé. Les caryotypes complexes sont observés chez près de 30 % des MW.

Tableau 3. Anomalies cytogénétiques dans la maladie de Waldenström.

Anomalies	Technique	Fréquences (%)
Anomalies clonales	CC	35 à 58
Délétion 6q	CC / FISH	20 à 60
Monosomie 6	FISH	1
Trisomie 4 partielle ou totale	CC / FISH	12 à 20
Délétion 13q14	CC / FISH	2 à 16
Délétion 11q23 (ATM)	FISH	8
Délétion 17p (P53)	CC / FISH	7 à 15
Translocation / Réarrangement en 14q32 / IgH	CC / FISH	0 à 5
Trisomie 12	CC / FISH	0 à 10
Trisomie 5 ; 18 ; 3q ; 14	CC / FISH	0 à 10
Monosomie 7	CC / FISH	0

CC : cytogénétique conventionnelle avec différents protocoles de stimulation in vitro utilisés ; FISH : *interphase hybridation in situ fluorescence*.

4. Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel principal est la MGUS IgM ([Tableau 4](#)) [3] and [41]. L'existence d'un pic monoclonal sérique de type IgM associé à une infiltration lymphoïde peut être observée dans différentes hémopathies lymphoïdes chroniques B telles que la LLC, les lymphomes du manteau, le lymphome de type folliculaire ou les lymphomes de la zone marginale. La cytologie et l'analyse histologique de la BOM, les techniques d'immunophénotypage ainsi que la cytogénétique des cellules tumorales constituent des outils indispensables pour établir le diagnostic différentiel entre la MW et les autres hémopathies lymphoïdes chroniques B. La présence d'un composant lymphoplasmocytaire sur l'histologie de la moelle osseuse reste un argument fortement en faveur de la MW. Le diagnostic différentiel le plus proche à l'examen anatomopathologique de la moelle osseuse reste le lymphome des zones marginales.

Tableau 4. Diagnostic différentiel de la maladie de Waldenström.

Diagnostic différentiel	Caractéristiques
IgM MGUS	Les critères de MW ne sont pas remplis
	Absence d'anomalie cytogénétique avec 6q-
Lymphome des zones marginales (surtout la forme splénique)	CD22, CD11c fortement exprimé, CD43 et CD103 possibles
	CD25 plus rarement exprimé par rapport à la MW
	Anomalie cytogénétique avec 7q-, +3, +18, et +5
B-LLC	Fréquence des adénopathies plus élevée
	Lymphocytose constante. Aspect cytologique des lymphocytes, classiquement petit, mature, sans nucléole Présence de noyaux nus
	Lymphocytes CD19/CD5+ et CD23+, score de Matutes = 4 ou 5
	Faible niveau d'expression de l'Ig de surface
	Anomalie cytogénétique avec 13q14- et +12 fréquente, 6q- rare
	Absence d'hypermuation des gènes Vh (30 % des cas)
Myélome multiple IgM	Aspect cytologique du clone constitue seulement de plasmocytes
	Présence d'autres signes de myélome, tels que lésions osseuses lytiques
	Marqueur CD38+ et CD138+ positif sur les plasmocytes
	Anomalie cytogénétique avec t(11;14) et 13q- plus fréquent
Lymphome du manteau	Localisations ganglionnaires et existence de localisations tumorales extranodales, ORL, tube digestif, cutané
	L'examen de la biopsie ganglionnaire ou autre matériel tumoral posera le diagnostic. Les cellules tumorales sont

Diagnostic différentiel	Caractéristiques
	CD5+
	Cytogénétique t(11;14)(q13;q32) ; hyperexpression de BCL1
Lymphome folliculaire	L'examen de la biopsie de la moelle osseuse ou autre matériel tumoral posera le diagnostic, infiltrat paratrabéculaire
	Infiltration par de petits lymphocytes, au rapport nucléocytoplasmique élevé, aux noyaux clivés, expression du CD10+
	Cytogénétique t(14;18)(q32;q21) ; hyperexpression de BCL2

MW : macroglobulinémie de Waldenström ; MGUS : *monoclonal gammopathy of undetermined significance*.

5. Pronostic

La pertinence pronostique des critères de mise en route du traitement est démontrée par la différence de survie entre les patients asymptomatiques et les patients symptomatiques [42]. La médiane de survie des patients asymptomatiques est de 15 ans à partir du diagnostic, celle des patients nécessitant un traitement de huit ans, cependant la médiane de survie à partir du traitement est identique dans les deux groupes [43]. Trois principaux facteurs pronostiques sont retrouvés dans la plupart des études pronostiques : l'âge, avec un seuil compris entre 60 et 70 ans, la baisse du taux d'hémoglobine, l'élévation du taux de β -2 microglobuline. Les autres facteurs de mauvais pronostic sont les cytopénies, l'albumine basse, un amaigrissement, l'existence de symptômes B, un mauvais *performance status*, une élévation de la CRP et du taux de LDH [22].

Un index pronostique international a été établi pour les patients symptomatiques [44] and [45] : il prend en compte l'âge (supérieur à 65 ans), la baisse du taux d'hémoglobine (moins de 11,5 g/dl), l'élévation du taux de β -2 microglobuline (supérieur à plus de 3 mg/l) (Tableau 5). En plus de ces trois éléments, il prend en compte l'importance du composant monoclonal à plus de 70 g/l et l'apparition d'une thrombopénie à moins de 100 000 par millimètre cube. Traités par monochimiothérapie (alkylants ou analogue des purines), les patients âgés de moins de 65 ans avec au plus un seul critère de gravité sont à risque favorable. Les patients avec trois critères défavorables ou plus sont à haut risque. Les autres patients sont à risque intermédiaire. Les médianes de survie correspondantes sont indiquées dans le Tableau 4. Cette étude souligne les significations différentes des critères de mise en route du traitement et des facteurs pronostiques : certains facteurs pronostiques comme l'âge ou l'élévation de la β -2 microglobuline ne sont pas des critères thérapeutiques, et au contraire, certains critères de mise en route du traitement, comme le syndrome tumoral ou l'hyperviscosité n'ont pas une forte valeur pronostique. En situation

de rechute traitée par une association comportant de la fludarabine, ce système pronostique reste pertinent pour identifier des patients à haut risque. Néanmoins ce système pourra être amélioré à l'avenir par l'apport de nouveaux facteurs pronostiques biologiques.

Tableau 5. Index pronostique international pour les patients porteurs d'une maladie de Waldenström nécessitant la mise en route d'un traitement de première ligne [44].

Risque	Nombre de facteur de risque	% de patient	Médiane de survie (mois)
Faible	0 ou 1 (sauf l'âge)	27	142,5
Intermédiaire	Âge ou 2	38	98,6
Élevé	≥ 3	35	43,5

6. Traitement

La maladie de Waldenström reste à l'heure actuelle une maladie incurable [46]. Les stratégies thérapeutiques ont évolué depuis l'ère du chloraminophène, combinant maintenant plusieurs produits de chimiothérapie, principalement les alkylants aux analogues des purines et aux anticorps monoclonaux anti-CD20. L'utilisation de nouveaux agents, actuellement en cours d'études cliniques ou en phase de développement, devrait permettre d'améliorer encore les réponses et peut-être la survie des patients.

6.1. Indications de traitement et critères de réponse

Selon les recommandations du second *international workshop* sur la MW, un traitement ne doit être initié que chez les patients qui présentent des symptômes ou des anomalies biologiques liés à la MW [47]. La décision de traitement ne peut être fondée uniquement sur le taux sérique de la protéine monoclonale. La présence d'une anémie est l'indication la plus fréquemment retrouvée. Les autres indications sont le syndrome d'hyperviscosité, les cytopénies, la présence d'adénopathies ou d'une hépatosplénomégalie, une neuropathie invalidante ou une autre manifestation clinique sévère des complexes immuns formés par les IgM. Les principaux critères de réponse sont présentés dans le [Tableau 6](#) [48]. La réponse globale (ORR) comprend les réponses mineures et mieux, mais une catégorie supplémentaire a été introduite, la réponse majeure (réduction d'au moins 50 % du pic monoclonal), qui inclut les réponses partielles (RP) et complètes (RC). L'objectif principal le plus souvent recherché dans les études thérapeutiques était l'obtention d'une réponse majeure, mais l'objectif des essais dans le futur sera d'essayer d'augmenter le taux des RC, qui reste faible dans la majorité des essais thérapeutiques dans la MW. L'utilisation du pic d'IgM comme marqueur de la réponse au traitement peut être prise en défaut : son taux peut croître en dépit de la mort des cellules tumorales, particulièrement avec le rituximab (effet *flare*) ou faussement décroître comme avec le bortézomib [49]. D'autres marqueurs de réponse sont à l'étude tels que le dosage sérique des chaînes légères libres et le dosage du CD27 soluble. Il est recommandé quand le patient atteint la RC (immunofixation négative) de contrôler la moelle osseuse par BOM pour confirmer la disparition de l'infiltration tumorale.

Tableau 6. Critères de réponses de la macroglobulinémie de Waldenström (MW) [47].

<i>Réponse majeure</i>	
Réponse complète (RC)	Disparition de la protéine monoclonale en immunofixation, absence d'envahissement de la moelle osseuse sur un prélèvement histologique, disparition de toute adénopathie ou organomégalie. La rémission complète doit être confirmée après 6 semaines.
Réponse partielle (RP)	Au moins 50 % de réduction de la concentration sérique de l'IgM monoclonale sur l'électrophorèse des protéines sériques et au moins 50 % de régression des adénopathies et des organomégalies
<i>Réponse mineure (RM)</i>	Au moins 25 % de réduction de la concentration sérique de l'IgM monoclonale à l'électrophorèse

6.2. Traitements conventionnels

Les options thérapeutiques dans la MW sont largement basées sur les résultats des traitements des autres syndromes lymphoprolifératifs, principalement le myélome multiple et la LLC. Il est difficile de mener des études nécessitant des grandes cohortes de patients du fait de la relative rareté des patients symptomatiques, il y a donc peu d'études comparatives et beaucoup de résultats sont issus de phase 2. Il n'y a pas à l'heure actuelle de traitement standard communément admis dans la MW. Trois grandes familles d'agents thérapeutiques sont utilisées en première ligne comme à la rechute et en situation d'échec [47], les alkylants, les analogues nucléosidiques et l'anticorps monoclonal anti-CD20 (surtout le rituximab). Il est aussi recommandé d'utiliser ces agents thérapeutiques en combinaison pour améliorer les taux de réponse.

Le premier constat est que le taux d'ORR a augmenté avec les combinaisons thérapeutiques les plus récentes, mais les RC restent faible, inférieures à 10 %. Le second constat est que certains patients très âgés et présentant de nombreuses comorbidités doivent pouvoir se voir proposer des options thérapeutiques qui respectent leur qualité de vie. Enfin, la meilleure connaissance des effets secondaires à moyen et long terme de certains régimes thérapeutiques encourage à prendre des précautions particulières chez les sujets de moins de 65 ans pour ne pas grever la survie par une toxicité dans cette hémopathie chronique.

6.2.1. Chloraminophène

Il a été le premier agent utilisé, le plus souvent en monothérapie, avec des taux de réponse variant entre 31 et 92 %. La tolérance est excellente, même si la toxicité médullaire peut rendre difficile l'utilisation de ce traitement et un recueil de cellules souches hématopoïétiques. Cependant, le risque de développer une myélodysplasie varie de 3 à 9 % et son utilisation devrait être limitée aux patients très âgés ou présentant des comorbidités majeures. Des études sont en cours pour tester l'association du rituximab au chloraminophène (CR) dans d'autres lymphomes de bas grade.

6.2.2. Combinaisons avec les analogues nucléosidiques

De nombreuses études ont été menées testant la cladribine et la fludarabine dans le traitement de la MW chez des patients non traités ou antérieurement traités, avec des taux d'ORR approchant les 100 % et des durées de survie prolongée ([Tableau 7](#)) [\[51\]](#), [\[53\]](#), [\[59\]](#) and [\[60\]](#). Il existe une résistance croisée entre ces deux substances. L'expérience est en revanche limitée quant à l'utilisation des analogues des purines en rattrapage après rechute de patients antérieurement traités par fludarabine ou cladribine. Les principales toxicités limitantes des analogues des purines sont la myélotoxicité et l'immunosuppression. Celle-ci est à l'origine de complications infectieuses et d'une mortalité liée au traitement pouvant s'élever jusqu'à 5 % dans certaines séries. De plus, l'exposition prolongée aux analogues des purines peut compromettre un recueil de cellules souches hématopoïétiques. Plusieurs études récentes ont montré un risque augmenté de transformation en un lymphome malin non-hodgkinien de phénotype B agressif ou d'évolution vers une myélodysplasie induite chez les patients traités par analogues des purines [\[61\]](#). Si le pronostic de la transformation peut ne pas être péjoratif après traitement par le protocole R-CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone), le développement d'une myélodysplasie reste en revanche de pronostic sombre à court ou moyen terme.

Tableau 7. Combinaisons thérapeutiques dans la macroglobulinémie de Waldenström (MW).

Étude	Protocole	n	Phase	Fl ou R	ORR (%)	CR (%)
Leblond et al. [50]	F vs CAP	92	3	Fl et R	30 vs 11	0
WMCTG [51]	FR	43	2	R	95,3	4,6
Tam et al. [52]	FC	9	2	Fl et R	88	0
Tamburini et al. [53]	FC	49	2	Fl et R	78	0
Tam et al. [54]	FCR	9	2	Fl et R	56	0
Weber et al. [55]	CICR	17	2	Fl	94 ^a	18
Dimopoulos et al. [56]	DCR	72	2	Fl	83	7
WMCTG [57]	R-CHOP	13	2	Fl et R	92	23
Buske et al. [58]	R-CHOP vs CHOP	48	3	Fl	91 vs 60 ^a	9 vs 4

n : nombre de patients ; phase : phase de développement des essais thérapeutiques ; Fl : première ligne ; R : rechute ; ORR : taux de réponse globale incluant les réponses mineures et mieux ; CR : réponse complète ; F : fludarabine ; C : cyclophosphamide ; R : rituximab ; Cl : cladribine ; P : pentostatine ; D : dexaméthasone ; CHOP : cyclophosphamide – doxorubicine – oncovin – prednisone.

^a ORR = RP + RC.

Différentes combinaisons (parentérales ou orales) à base d'analogues nucléosidiques ont été étudiées : fludarabine ou cladribine avec le rituximab et le cyclophosphamide (FCR-CICR) [55]. Les taux d'ORR approchent les 100 % au diagnostic comme en rechute avec des durées médianes de réponse pouvant aller jusqu'à cinq ans [60], mais avec un taux de RC inférieur à 10 %. Une réponse décalée (quatre à dix mois) était observée dans certaines séries. Une toxicité, essentiellement hématologique et gastroentérologique était fréquemment observée. La prévention primaire de la pneumocystose et de l'HSV/VZV est recommandée.

6.2.2.1. Autres combinaisons sans les analogues nucléosidiques

D'autres combinaisons ont été étudiées, toujours en association avec le rituximab, mais sans les analogues nucléosidiques, telles que le régime dexaméthasone, rituximab, cyclophosphamide (DRC) [56] ou en combinaison avec les anthracyclines dans le protocole CHOP avec rituximab (R-CHOP) [57] and [58]. Là encore, les taux d'ORR varient entre 70 et 95 %, mais les taux de RC sont faibles (< 10 %). Ces traitements sont globalement bien tolérés et la principale toxicité observée était une neutropénie de grade 3–4 pour approximativement 20 % des patients. L'évaluation comparative de ces combinaisons reste nécessaire.

6.2.2.2. Combinaisons avec un inhibiteur du protéasome

La recherche de nouveaux agents thérapeutiques, moins myélotoxiques, est également une priorité pour la prise en charge de la MW. Le bortézomib (Velcade[®]) se lie spécifiquement au domaine catalytique du protéasome et inhibe son activité [62]. La dégradation de I κ B (inhibiteur de NF κ B) est ainsi réprimée lors de l'inhibition du protéasome par le bortézomib. En se fondant sur l'efficacité du bortézomib dans le myélome multiple et de l'implication de NF κ B dans la physiopathologie de la MW, deux études de phase II et une étude rétrospective ont été menées pour définir le profil de tolérance et l'efficacité du bortézomib (selon le schéma 1,3 mg/m² aux jours 1, 4, 8 et 11 de cycles de 21 jours) en monothérapie dans la MW [63], [64] and [65]. Les taux d'ORR approchaient 78 % avec environ 40 % de réponses majeures. Les réponses survenaient rapidement après un délai médian de 1,4 mois. Le temps médian avant progression pour les patients répondeurs était en médiane de moins d'un an. La principale toxicité était la survenue d'une neuropathie périphérique chez plus de la moitié des patients, de grade 3 ou 4 chez 5 % à 20 % des patients. La majorité des neuropathies régresaient à l'arrêt du bortézomib. Une prophylaxie antivirale contre les récurrences herpétiques et le zona est nécessaire. Il est intéressant de noter qu'une discordance pouvait survenir chez certains patients entre les réponses sur l'envahissement médullaire et le taux d'IgM sérique. Le bortézomib pourrait inhiber la sécrétion d'IgM indépendamment de la destruction directe des cellules tumorales. D'autres inhibiteurs du protéasome sont en cours de développement dans la MW.

L'association du rituximab au bortézomib a fait l'objet d'investigations précliniques dans la MW [66]. Le premier essai de combinaison du bortézomib à la dexaméthasone et au rituximab (BDR) en première ligne dans la MW a été interrompu du fait de la survenue de neuropathies périphériques chez près de la moitié des patients [67]. Les essais cliniques en cours sont menés avec le bortézomib utilisé selon le schéma de 1,6 mg/m² une fois par semaine aux jours 1, 8, 15, 22 de cycles de cinq ou six semaines. L'incidence des neuropathies périphériques est nettement diminuée et les taux d'ORR préliminaires en

association au rituximab sont de plus de 80 %. Les taux de réponse majeure et de RC ne sont pas encore connus car les essais sont encore en cours.

6.3. Autres options

6.3.1. Rituximab

Les taux de réponse au rituximab semblent plutôt bas en monothérapie, variant de 20 à 50 % [68] and [69], mais la tolérance est acceptable quel que soit l'âge ou les facteurs de comorbidités. La réponse au rituximab est décalée dans le temps pour la plupart des patients, avec un délai médian pour l'obtention d'une réponse partielle de quatre mois et de la meilleure réponse de 17 mois [70] and [71]. Les polymorphismes du gène du FcRγIIIa (CD16), récepteur aux fragment constant des IgG, peut influencer la réponse au rituximab [72] and [73]. Il faut savoir que des croissances transitoires du taux de l'IgM sont possibles au début du traitement par rituximab, effet *flare* rapporté chez 54 % des patients. Les taux peuvent rester élevés jusqu'à quatre mois et ne signent pas un échec du traitement. Toutefois, une plasmaphérèse peut s'avérer nécessaire pour réduire les signes d'hyperviscosité [49]. Les patients qui présentent une augmentation initiale du taux d'IgM ont tout de même des taux de réponse inférieurs aux patients avec des taux d'IgM en décroissance dès le début du traitement (28 % versus 80 %). L'impact d'une maintenance par rituximab n'a pas été déterminé spécifiquement dans le cadre de la MW [74], mais le temps à la progression a été prolongé chez des patients recevant ce traitement pour d'autres lymphomes de bas grade dans des études comparatives [75]. Le rituximab semble être une option intéressante pour traiter les patients qui souffrent d'une neuropathie liée à l'activité auto-immune de l'IgM.

6.3.2. Chimiothérapie intensive avec support par autogreffe de cellules souches hématopoïétiques

Elle peut être envisagée chez des patients réfractaires primaires ou en rechute. Peu d'études sont en fait disponibles [76] and [77]. Différents conditionnements ont été proposés mais n'ont pas démontré de supériorité. Cette procédure semble donner les meilleurs taux de réponse complète et de survie sans rechute, mais il n'est pas encore établi qu'elle permette de prolonger la survie.

6.3.3. Les greffes allogéniques

Les greffes allogéniques, à conditionnement standard ou atténué, devraient être réservées à des évaluations dans le cadre d'essais cliniques, compte tenu du haut risque de morbidité et de mortalité chez ces patients [78] and [79]. Après une médiane de trois lignes de traitement antérieures, la survie médiane sans progression pour les patients évaluables non progressifs était de 31 mois. Trois décès étaient imputés au traitement. Dans une autre série rétrospective de greffe allogénique chez des patients atteints de MW en rechute, le taux de rechute à trois ans était de 29 % dans le groupe allogreffé, avec cependant une mortalité non liée à la rechute de 40 % dans ce même groupe.

6.3.4. Les échanges plasmatiques

Les échanges plasmatiques constituent un traitement symptomatique qui peut s'avérer nécessaire en phase aiguë devant des symptômes d'hyperviscosité (80 % de l'IgM monoclonale est intravasculaire).

6.3.5. La splénectomie

La splénectomie est rarement indiquée ; elle pourrait parfois être utile dans la prise en charge d'une splénomégalie douloureuse ou de l'hypersplénisme.

6.3.6. L'alemtuzumab

L'alemtuzumab (MabCampath®) est un anticorps monoclonal humanisé qui cible le CD52, un antigène largement exprimé à la surface des cellules lymphoplasmocytaires médullaires. Une seule étude de phase II de l'alemtuzumab en monothérapie a été menée chez 25 patients avec MW en rechute ou nouvellement diagnostiquée [80]. Les taux de réponse globale étaient de 76 %, avec 32 % de réponse majeure, mais les toxicités hématologiques et non hématologiques étaient importantes chez les patients antérieurement traités (moindre en première ligne). La toxicité liée au traitement rend difficile l'utilisation de l'alemtuzumab, particulièrement en traitement de rattrapage chez des MW déjà lourdement traités avec des agents immunosuppresseurs, dont la plupart ont déjà reçu des analogues nucléosidiques.

6.3.7. La radioimmunothérapie

Les essais de radioimmunothérapie, utilisant les anticorps anti-CD20 couplés à l'yttrium ou à l'iode 131 sont assez limités, l'envahissement médullaire important dans la MW contre-indiquant souvent cette thérapeutique. Les patients avec envahissement médullaire inférieur à 25 % pourraient quand même bénéficier de la radioimmunothérapie, comme cela a été proposé.

6.3.8. L'épratuzumab

L'épratuzumab est un nouvel anticorps monoclonal humanisé radio-conjugué anti-CD22 en cours d'étude dans la MW.

6.3.9. Les agents immunomodulateurs (IMiD)

Les IMiD ont montré leur efficacité dans le traitement du myélome [81] and [82]. L'expérience en est encore limitée dans la prise en charge de la MW. Le thalidomide est une substance immunomodulatrice et anti-angiogénique, non myélosuppressive. Plusieurs études ont testé l'utilisation du thalidomide, seul ou en association à la clarythromycine [83], au rituximab [84] ou aux corticoïdes, avec des taux de RP intéressants, variant de 25 à 83 %. Mais les effets indésirables étaient fréquents, particulièrement la neurotoxicité périphérique, empêchant l'escalade de dose chez 75 % des patients, voire imposant la réduction de la dose initialement prévue chez presque tous les patients. Il a été montré que le thalidomide augmentait significativement l'*antibody dependent cell mediated cytotoxicity* (ADCC) contre les cellules lymphoplasmocytaires dans la MW, pourtant les taux de réponse n'étaient pas significativement augmentés en association au rituximab. Il est peu probable que le développement du thalidomide se poursuive dans la MW.

Le lénalidomide (Revlimid[®]) est un IMiD plus récent et dont le profil de toxicité est nettement plus acceptable. Une étude de phase II a été conduite testant le lénalidomide à la dose de 25 mg/j en combinaison au rituximab, chez des patients présentant une MW en rechute ou réfractaires [85]. Une chute brutale de l'hématocrite en médiane de 4,4 % était observée au cours des deux premières semaines de traitement pour cinq des 13 patients, non résolutif malgré la baisse de la posologie de lénalidomide. Le mécanisme de cette anémie sévère n'a pas été élucidé. À ce stade, le développement de lénalidomide dans la MW a été suspendu en attendant les résultats d'un deuxième essai clinique d'escalade de dose en monothérapie mené en France dans la MW en rechute.

6.3.10. Les inhibiteurs spécifiques des voies de signalisation

La voie de signalisation PI3Kinase, incluant Akt, mTOR et PKC, est impliquée dans la survie et la prolifération de plusieurs types de cancer, dont la MW [86] and [87], et pourrait donc constituer une cible thérapeutique dans la MW. La périfosine est un nouvel inhibiteur de Akt, de la classe des alkylphospholipides. Son activité a été démontré in vitro et in vivo dans la MW. Une étude de phase II est en cours en monothérapie chez 36 patients avec MW en rechute et réfractaire. Le traitement semble généralement bien toléré avec principalement une toxicité gastro-intestinale, mais il y a peu de réponse et de courtes durées.

Une étude de phase II est en cours chez des patients présentant une MW en rechute ou réfractaire avec un inhibiteur de mTOR par voie orale, RAD001 (évérolimus). La tolérance semble bonne et les résultats préliminaires sont très encourageants.

L'enzastaurin est un inhibiteur de PKC β également en cours de phase II dans la MW. La tolérance est acceptable et certaines réponses sont observées.

D'autres nouveaux agents thérapeutiques sont à un stade très débutant du développement clinique, anticorps monoclonaux ou petites molécules inhibitrices. L'anticorps anti-CD70 pourrait devenir une option thérapeutique de la MW dans le futur. Il a également été développé une protéine de fusion entre le domaine extracellulaire de TACI et le fragment Fc des IgG humaines, TACI-Ig Atacicept qui se lie à *A proliferation-inducing ligand* (APRIL) et *B-lymphocyte stimulator* (BLYS), deux membres de la famille du TNF qui favorisent la survie des lymphocytes B.

7. Conclusion

La compréhension de la pathogénie et des altérations moléculaires qui surviennent dans la MW ont réellement progressé ces dernières années. De nouveaux traitements ciblés et des anticorps monoclonaux ont été testés dans des essais de phase II précoces. D'autres essais sont nécessaires pour pouvoir établir une utilisation optimale de ces nouveaux agents, en monothérapie ou en combinaison. D'autres molécules, encore en phase préclinique, devront être évaluées. Le défi actuel est d'identifier la combinaison de traitements qui permettra d'obtenir des taux de rémission élevés et une survie prolongée chez les patients atteints de MW.

Conflit d'intérêt

XL a reçu des financements pour des projets de recherche de la part des laboratoires pharmaceutiques Celgène, Janssen Cilag, Chugai, Novartis, Amgen et Roche, et des rémunérations pour des présentations scientifiques de la part de Celgène, Janssen Cilag, Amgen, Novartis et Roche. Les autres auteurs n'ont pas de conflits d'intérêt.

References

- [1] R.G. Owen, S.P. Treon, A. Al-Katib, R. Fonseca, P.R. Greipp and M.L. McMaster *et al.*, Clinicopathological definition of Waldenstrom's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia, *Semin Oncol* **30** (2003), pp. 110–115. [Abstract](#) | [View Record in Scopus](#) | [Cited By in Scopus \(198\)](#)
- [2] I.M. Ghobrial, M.A. Gertz and R. Fonseca, Waldenstrom macroglobulinaemia, *Lancet Oncol* **4** (2003), pp. 679–685. [Article](#) |  [PDF \(488 K\)](#) | [View Record in Scopus](#) | [Cited By in Scopus \(73\)](#)
- [3] A. Vijay and M.A. Gertz, Waldenstrom macroglobulinemia, *Blood* **109** (12) (2007), pp. 5096–5103. [Full Text via CrossRef](#) | [View Record in Scopus](#) | [Cited By in Scopus \(64\)](#)
- [4] X. Leleu, A.M. Roccaro, A.S. Moreau, S. Dupire, D. Robu and J. Gay *et al.*, Waldenstrom macroglobulinemia, *Cancer Lett* **270** (2008), pp. 95–107. [Article](#) |  [PDF \(194 K\)](#) | [View Record in Scopus](#) | [Cited By in Scopus \(8\)](#)
- [5] E. Morra, C. Cesana, C. Klersy, L. Barbarano, M. Varettoni and L. Cavanna *et al.*, Clinical characteristics and factors predicting evolution of asymptomatic IgM monoclonal gammopathies and IgM-related disorders, *Leukemia* **18** (2004), pp. 1512–1517. [Full Text via CrossRef](#) | [View Record in Scopus](#) | [Cited By in Scopus \(18\)](#)
- [6] R.A. Kyle, T.M. Therneau, S.V. Rajkumar, J.R. Offord, D.R. Larson and M.F. Plevak *et al.*, Long-term follow-up of IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance, *Semin Oncol* **30** (2003), pp. 169–171. [Abstract](#) | [View Record in Scopus](#) | [Cited By in Scopus \(17\)](#)
- [7] M.L. McMaster and N. Caporaso, Waldenstrom macroglobulinaemia and IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance: emerging understanding of a potential precursor condition, *Br J Haematol* **139** (2007), pp. 663–671. [Full Text via CrossRef](#) | [View Record in Scopus](#) | [Cited By in Scopus \(12\)](#)
- [8] S.Y. Kristinsson, M. Bjorkholm, L.R. Goldin, M.L. McMaster, I. Turesson and O. Landgren, Risk of lymphoproliferative disorders among first-degree relatives of lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenstrom macroglobulinemia patients: a population-based study in Sweden, *Blood* **112** (2008), pp. 3052–3056. [Full Text via CrossRef](#) | [View Record in Scopus](#) | [Cited By in Scopus \(32\)](#)
- [9] X. Leleu, K. O'Connor, A.W. Ho, D.D. Santos, R. Manning and L. Xu *et al.*, Hepatitis C viral infection is not associated with Waldenstrom's macroglobulinemia, *Am J Hematol* **82**

(2007), pp. 83–84. [Full Text via CrossRef](#) | [View Record in Scopus](#) | [Cited By in Scopus \(9\)](#)

[10] J. Kriangkum, B.J. Taylor, E. Strachan, M.J. Mant, T. Reiman and A.R. Belch *et al.*, Impaired class switch recombination (CSR) in Waldenstrom macroglobulinemia (WM) despite apparently normal CSR machinery, *Blood* **107** (2006), pp. 2920–2927. [Full Text via CrossRef](#) | [View Record in Scopus](#) | [Cited By in Scopus \(12\)](#)

[11] G. Babbage, M. Townsend, N. Zojer, I.C. Mockridge, R. Garand and B. Barlogie *et al.*, IgM-expressing Waldenstrom's macroglobulinemia tumor cells reveal a potential for isotype switch events in vivo, *Leukemia* **21** (2007), pp. 827–830. [View Record in Scopus](#) | [Cited By in Scopus \(7\)](#)

[12] X. Leleu, Z.R. Hunter, L. Xu, A.M. Roccaro, A.S. Moreau and D.D. Santos *et al.*, Expression of regulatory genes for lymphoplasmacytic cell differentiation in Waldenstrom Macroglobulinemia, *Br J Haematol* **145** (2009), pp. 59–63. [Full Text via CrossRef](#) | [View Record in Scopus](#) | [Cited By in Scopus \(3\)](#)

[13] W.J. Chng, R.F. Schop, T. Price-Troska, I. Ghobrial, N. Kay and D.F. Jelinek *et al.*, Gene-expression profiling of Waldenstrom macroglobulinemia reveals a phenotype more similar to chronic lymphocytic leukemia than multiple myeloma, *Blood* **108** (2006), pp. 2755–2763. [Full Text via CrossRef](#) | [View Record in Scopus](#) | [Cited By in Scopus \(56\)](#)

[14] N.C. Gutierrez, E.M. Ocio, J. de Las Rivas, P. Maiso, M. Delgado and E. Ferminan *et al.*, Gene expression profiling of B lymphocytes and plasma cells from Waldenstrom's macroglobulinemia: comparison with expression patterns of the same cell counterparts from chronic lymphocytic leukemia, multiple myeloma and normal individuals, *Leukemia* **21** (2007), pp. 541–549. [Full Text via CrossRef](#) | [View Record in Scopus](#) | [Cited By in Scopus \(38\)](#)

[15] E. Hatjiharissi, H. Ngo, A.A. Leontovich, X. Leleu, M. Timm and M. Melhem *et al.*, Proteomic analysis of waldenstrom macroglobulinemia, *Cancer Res* **67** (2007), pp. 3777–3784. [Full Text via CrossRef](#) | [View Record in Scopus](#) | [Cited By in Scopus \(28\)](#)

[16] A.M. Roccaro, A. Sacco, C. Chen, J. Runnels, X. Leleu and F. Azab *et al.*, microRNA expression in the biology, prognosis, and therapy of Waldenstrom macroglobulinemia, *Blood* **113** (2009), pp. 4391–4402. [Full Text via CrossRef](#) | [View Record in Scopus](#) | [Cited By in Scopus \(17\)](#)

[17] A. Anagnostopoulos, V. Eleftherakis-Papaiakovou, E. Kastritis, K. Tsionos, A. Bamias and J. Meletis *et al.*, Serum concentrations of angiogenic cytokines in Waldenstrom macroglobulinaemia: the ration of angiopoietin-1 to angiopoietin-2 and angiogenin correlate with disease severity, *Br J Haematol* **137** (2007), pp. 560–568. [Full Text via CrossRef](#) | [View Record in Scopus](#) | [Cited By in Scopus \(11\)](#)

[18] H.T. Ngo, X. Leleu, J. Lee, X. Jia, M. Melhem and J. Runnels *et al.*, SDF-1/CXCR4 and VLA-4 interaction regulates homing in Waldenstrom macroglobulinemia, *Blood* **112** (2008), pp. 150–158. [Full Text via CrossRef](#) | [View Record in Scopus](#) | [Cited By in Scopus \(15\)](#)

- [19] O. Tournilhac, D.D. Santos, L. Xu, J. Kutok, Y.T. Tai and S. Le Gouill *et al.*, Mast cells in Waldenstrom's macroglobulinemia support lymphoplasmacytic cell growth through CD154/CD40 signaling, *Ann Oncol* **17** (2006), pp. 1275–1282. [Full Text via CrossRef](#) | [View Record in Scopus](#) | [Cited By in Scopus \(39\)](#)
- [20] A.W. Ho, E. Hatjiharissi, B.T. Ciccarelli, A.R. Branagan, Z.R. Hunter and X. Leleu *et al.*, CD27-CD70 interactions in the pathogenesis of Waldenstrom macroglobulinemia, *Blood* **112** (2008), pp. 4683–4689. [Full Text via CrossRef](#) | [View Record in Scopus](#) | [Cited By in Scopus \(17\)](#)
- [21] A.S. Moreau, Y. Sebti, A. Duhamel, A.M. Roccaro, V. Coiteux and T. Gastinne *et al.*, Clinical relevance of soluble HLA class I molecules in Waldenstrom Macroglobulinemia, *Eur J Haematol* **80** (2008), pp. 503–509. [Full Text via CrossRef](#) | [View Record in Scopus](#) | [Cited By in Scopus \(2\)](#)
- [22] M.A. Dimopoulos, P. Panayiotidis, L.A. Moulopoulos, P. Sfikakis and M. Dalakas, Waldenstrom's macroglobulinemia: clinical features, complications, and management, *J Clin Oncol* **18** (2000), pp. 214–226. [View Record in Scopus](#) | [Cited By in Scopus \(184\)](#)
- [23] R. Fonseca and S. Hayman, Waldenstrom macroglobulinaemia, *Br J Haematol* **138** (2007), pp. 700–720. [Full Text via CrossRef](#) | [View Record in Scopus](#) | [Cited By in Scopus \(30\)](#)
- [24] A. Singh, K.U. Eckardt, A. Zimmermann, K.H. Gotz, M. Hamann and P.J. Ratcliffe *et al.*, Increased plasma viscosity as a reason for inappropriate erythropoietin formation, *J Clin Invest* **91** (1993), pp. 251–256. [Full Text via CrossRef](#) | [View Record in Scopus](#) | [Cited By in Scopus \(44\)](#)
- [25] T. Civit, S. Coulbois, F. Baylac, L. Taillandier and J. Auque, Waldenstrom's macroglobulinemia and cerebral lymphoplasmocytic proliferation: Bing and Neel syndrome. A propos of a new case, *Neurochirurgie* **43** (1997), pp. 245–249. [View Record in Scopus](#) | [Cited By in Scopus \(21\)](#)
- [26] M.N. Menke, G.T. Fekke, J.W. McMeel, A. Branagan, Z. Hunter and S.P. Treon, Hyperviscosity-related retinopathy in waldenstrom macroglobulinemia, *Arch Ophthalmol* **124** (2006), pp. 1601–1606. [Full Text via CrossRef](#) | [View Record in Scopus](#) | [Cited By in Scopus \(17\)](#)
- [27] B. Terrier, A. Jaccard, J.L. Harousseau, R. Delarue, O. Tournilhac and M. Hunault-Berger *et al.*, The clinical spectrum of IgM-related amyloidosis: a French nationwide retrospective study of 72 patients, *Medicine (Baltimore)* **87** (2008), pp. 99–109. [Full Text via CrossRef](#) | [View Record in Scopus](#) | [Cited By in Scopus \(12\)](#)
- [28] S. Poulain, I. Dervite, X. Leleu, J. Fernandes, L. Stalnikiewicz and A.S. Moreau *et al.*, Autoimmune hemolytic anemias and IgG antierythrocyte autoantibodies in Waldenstrom's macroglobulinemia: association with FcγRIIIa polymorphism, *Leukemia* **20** (2006), pp. 1179–1181. [Full Text via CrossRef](#) | [View Record in Scopus](#) | [Cited By in Scopus \(2\)](#)
- [29] E. Nobile-Orazio, IgM paraproteinaemic neuropathies, *Curr Opin Neurol* **17** (2004), pp. 599–605. [Full Text via CrossRef](#) | [View Record in Scopus](#) | [Cited By in Scopus \(39\)](#)

- [30] E. Kastritis, A. Katoulis, E. Terpos, I. Panayiotides, M. Gavriatopoulou and M.A. Dimopoulos, Schnitzler's syndrome: increased levels of bone formation and angiogenesis factors are reduced after successful pefloxacin treatment, *Clin Lymphoma Myeloma* **8** (2008), pp. 359–362. [Full Text via CrossRef](#) | [View Record in Scopus](#) | [Cited By in Scopus \(4\)](#)
- [31] G.A. Pangalis, M.C. Kyrtonis, F.N. Kontopidou, M.P. Siakantaris, M.N. Dimopoulou and T.P. Vassilakopoulos *et al.*, Differential diagnosis of Waldenstrom's macroglobulinemia and other B-cell disorders, *Clin Lymphoma* **5** (2005), pp. 235–240. [Full Text via CrossRef](#) | [View Record in Scopus](#) | [Cited By in Scopus \(12\)](#)
- [32] E.M. Ocio, J.M. Hernandez, G. Mateo, M.L. Sanchez, B. Gonzalez and B. Vidriales *et al.*, Immunophenotypic and cytogenetic comparison of Waldenstrom's macroglobulinemia with splenic marginal zone lymphoma, *Clin Lymphoma* **5** (2005), pp. 241–245. [Full Text via CrossRef](#) | [View Record in Scopus](#) | [Cited By in Scopus \(15\)](#)
- [33] J.F. San Miguel, M.B. Vidriales, E. Ocio, G. Mateo, F. Sanchez-Guijo and M.L. Sanchez *et al.*, Immunophenotypic analysis of Waldenstrom's macroglobulinemia, *Semin Oncol* **30** (2003), pp. 187–195. [Abstract](#) | [View Record in Scopus](#) | [Cited By in Scopus \(62\)](#)
- [34] S. Quijano, A. Lopez, A. Rasillo, S. Barrena, M. Luz Sanchez and J. Flores *et al.*, Association between the proliferative rate of neoplastic B cells, their maturation stage, and underlying cytogenetic abnormalities in B-cell chronic lymphoproliferative disorders: analysis of a series of 432 patients, *Blood* **111** (2008), pp. 5130–5141. [Full Text via CrossRef](#) | [View Record in Scopus](#) | [Cited By in Scopus \(5\)](#)
- [35] E.M. Ocio, R.F. Schop, B. Gonzalez, S.A. Van Wier, J.M. Hernandez-Rivas and N.C. Gutierrez *et al.*, 6q deletion in Waldenstrom macroglobulinemia is associated with features of adverse prognosis, *Br J Haematol* **136** (2007), pp. 80–86. [Full Text via CrossRef](#) | [View Record in Scopus](#) | [Cited By in Scopus \(29\)](#)
- [36] H. Chang, X. Qi, W. Xu, J.C. Reader and Y. Ning, Analysis of 6q deletion in Waldenstrom macroglobulinemia, *Eur J Haematol* **79** (2007), pp. 244–247. [Full Text via CrossRef](#) | [View Record in Scopus](#) | [Cited By in Scopus \(8\)](#)
- [37] C. Terre, F. Nguyen-Khac, C. Barin, M.J. Mozziconacci, V. Eclache and C. Leonard *et al.*, Trisomy 4, a new chromosomal abnormality in Waldenstrom's macroglobulinemia: a study of 39 cases, *Leukemia* **20** (2006), pp. 1634–1636. [Full Text via CrossRef](#) | [View Record in Scopus](#) | [Cited By in Scopus \(11\)](#)
- [38] H. Chang, S. Samiee, D. Li, B. Patterson, C.I. Chen and A.K. Stewart, Analysis of IgH translocations, chromosome 13q14 and 17p13.1(p53) deletions by fluorescence in situ hybridization in Waldenstrom's macroglobulinemia: a single center study of 22 cases, *Leukemia* **18** (2004), pp. 1160–1162. [Full Text via CrossRef](#) | [View Record in Scopus](#) | [Cited By in Scopus \(19\)](#)
- [39] R.F. Schop, W.M. Kuehl, S.A. Van Wier, G.J. Ahmann, T. Price-Troska and R.J. Bailey *et al.*, Waldenstrom macroglobulinemia neoplastic cells lack immunoglobulin heavy chain locus translocations but have frequent 6q deletions, *Blood* **100** (2002), pp. 2996–3001. [Full Text via CrossRef](#) | [View Record in Scopus](#) | [Cited By in Scopus \(83\)](#)

- [40] H. Avet-Loiseau, R. Garand, L. Lode, N. Robillard and R. Bataille, 14q32 Translocations discriminate IgM multiple myeloma from Waldenstrom's macroglobulinemia, *Semin Oncol* **30** (2003), pp. 153–155. [Abstract](#) | [View Record in Scopus](#) | [Cited By in Scopus \(34\)](#)
- [41] X. Leleu, J. Gay, A.M. Roccaro, A.S. Moreau, S. Poulain and R. Dulery *et al.*, Update on therapeutic options in Waldenstrom macroglobulinemia, *Eur J Haematol* **82** (2009), pp. 1–12. [Full Text via CrossRef](#) | [View Record in Scopus](#) | [Cited By in Scopus \(7\)](#)
- [42] V. Leblond, O. Tournilhac and P. Morel, Waldenstrom's macroglobulinemia: prognostic factors and recent therapeutic advances, *Clin Exp Med* **3** (2004), pp. 187–198. [Full Text via CrossRef](#) | [View Record in Scopus](#) | [Cited By in Scopus \(10\)](#)
- [43] P.G. Gobbi, L. Baldini, C. Broglia, M. Goldaniga, M. Comelli and P. Morel *et al.*, Prognostic validation of the international classification of immunoglobulin M gammopathies: a survival advantage for patients with immunoglobulin M monoclonal gammopathy of undetermined significance?, *Clin Cancer Res* **11** (2005), pp. 1786–1790. [Full Text via CrossRef](#) | [View Record in Scopus](#) | [Cited By in Scopus \(23\)](#)
- [44] P. Morel, A. Duhamel, P. Gobbi, M.A. Dimopoulos, M.V. Dhodapkar and J. McCoy *et al.*, International prognostic scoring system for Waldenstrom macroglobulinemia, *Blood* **113** (2009), pp. 4163–4170. [Full Text via CrossRef](#) | [View Record in Scopus](#) | [Cited By in Scopus \(0\)](#)
- [45] P. Morel, A. Duhamel, P. Gobbi, M.A. Dimopoulos, M.V. Dhodapkar and J. McCoy *et al.*, International prognostic scoring system for Waldenstrom's macroglobulinemia, *Blood* **113** (2009), pp. 4163–4170. [Full Text via CrossRef](#) | [View Record in Scopus](#) | [Cited By in Scopus \(45\)](#)
- [46] I.M. Ghobrial, R. Fonseca, M.A. Gertz, M.F. Plevak, D.R. Larson and T.M. Therneau *et al.*, Prognostic model for disease-specific and overall mortality in newly diagnosed symptomatic patients with Waldenstrom macroglobulinaemia, *Br J Haematol* **133** (2006), pp. 158–164. [Full Text via CrossRef](#) | [View Record in Scopus](#) | [Cited By in Scopus \(51\)](#)
- [47] M.A. Dimopoulos, M.A. Gertz, E. Kastiris, R. Garcia-Sanz, E.K. Kimby and V. Leblond *et al.*, Update on treatment recommendations from the Fourth International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia, *J Clin Oncol* **27** (2009), pp. 120–126. [View Record in Scopus](#) | [Cited By in Scopus \(44\)](#)
- [48] E. Kimby, S.P. Treon, A. Anagnostopoulos, M. Dimopoulos, R. Garcia-Sanz and M.A. Gertz *et al.*, Update on recommendations for assessing response from the Third International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia, *Clin Lymphoma Myeloma* **6** (2006), pp. 380–383. [Full Text via CrossRef](#) | [View Record in Scopus](#) | [Cited By in Scopus \(34\)](#)
- [49] I.M. Ghobrial, R. Fonseca, P.R. Greipp, E. Blood, M. Rue and D.H. Vesole *et al.*, Initial immunoglobulin M 'flare' after rituximab therapy in patients diagnosed with Waldenstrom macroglobulinemia: an Eastern Cooperative Oncology Group Study, *Cancer* **101** (2004), pp. 2593–2598. [Full Text via CrossRef](#) | [View Record in Scopus](#) | [Cited By in Scopus \(53\)](#)

- [50] V. Leblond, V. Levy, F. Maloisel, B. Cazin, J.P. Femand and J.L. Harousseau *et al.*, Multicenter, randomized comparative trial of fludarabine and the combination of cyclophosphamide-doxorubicin-prednisone in 92 patients with Waldenstrom macroglobulinemia in first relapse or with primary refractory disease, *Blood* **98** (2001), pp. 2640–2644. [Full Text via CrossRef](#) | [View Record in Scopus](#) | [Cited By in Scopus \(59\)](#)
- [51] S.P. Treon, A.R. Branagan, L. Ioakimidis, J.D. Soumerai, C.J. Patterson and B. Turnbull *et al.*, Long term outcomes to fludarabine and rituximab in Waldenstrom macroglobulinemia, *Blood* **16** (113) (2009), pp. 3673–3678. [Full Text via CrossRef](#) | [View Record in Scopus](#) | [Cited By in Scopus \(0\)](#)
- [52] C.S. Tam, M.M. Wolf, D. Westerman, E.H. Januszewicz, H.M. Prince and J.F. Seymour, Fludarabine combination therapy is highly effective in first-line and salvage treatment of patients with Waldenstrom's macroglobulinemia, *Clin Lymphoma Myeloma* **6** (2005), pp. 136–139. [Full Text via CrossRef](#) | [View Record in Scopus](#) | [Cited By in Scopus \(19\)](#)
- [53] J. Tamburini, V. Levy, C. Chaletteix, J.P. Femand, A. Delmer and L. Stalniewicz *et al.*, Fludarabine plus cyclophosphamide in Waldenstrom's macroglobulinemia: results in 49 patients, *Leukemia* **19** (2005), pp. 1831–1834. [Full Text via CrossRef](#) | [View Record in Scopus](#) | [Cited By in Scopus \(30\)](#)
- [54] C.S. Tam, M. Wolf, H.M. Prince, E.H. Januszewicz, D. Westerman and K.I. Lin *et al.*, Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab for the treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia or indolent non-Hodgkin lymphoma, *Cancer* **106** (2006), pp. 2412–2420. [Full Text via CrossRef](#) | [View Record in Scopus](#) | [Cited By in Scopus \(43\)](#)
- [55] D.M. Weber, M.A. Dimopoulos, K. Delasalle, K. Rankin, M. Gavino and R. Alexanian, 2-Chlorodeoxyadenosine alone and in combination for previously untreated Waldenstrom's macroglobulinemia, *Semin Oncol* **30** (2003), pp. 243–247. [Abstract](#) | [View Record in Scopus](#) | [Cited By in Scopus \(59\)](#)
- [56] M.A. Dimopoulos, A. Anagnostopoulos, M.C. Kyrtonis, K. Zervas, C. Tsatalas and G. Kokkinis *et al.*, Primary treatment of Waldenstrom macroglobulinemia with dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide, *J Clin Oncol* **25** (2007), pp. 3344–3349. [Full Text via CrossRef](#) | [View Record in Scopus](#) | [Cited By in Scopus \(37\)](#)
- [57] S.P. Treon, Z. Hunter and A.R. Barnagan, CHOP plus rituximab therapy in Waldenstrom's macroglobulinemia, *Clin Lymphoma* **5** (2005), pp. 273–277. [Full Text via CrossRef](#) | [View Record in Scopus](#) | [Cited By in Scopus \(24\)](#)
- [58] C. Buske, E. Hoster, M. Dreyling, H. Eimermacher, H. Wandt and B. Metzner *et al.*, The addition of rituximab to front-line therapy with CHOP (R-CHOP) results in a higher response rate and longer time to treatment failure in patients with lymphoplasmacytic lymphoma: results of a randomized trial of the German Low-Grade Lymphoma Study Group (GLSG), *Leukemia* **23** (2009), pp. 153–161. [Full Text via CrossRef](#) | [View Record in Scopus](#) | [Cited By in Scopus \(22\)](#)
- [59] V. Leblond and S. Choquet, Fludarabine in Waldenstrom's macroglobulinemia, *Semin Oncol* **30** (2003), pp. 239–242. [Abstract](#) | [View Record in Scopus](#) | [Cited By in Scopus \(10\)](#)

- [60] S.P. Treon, A.R. Branagan, L. Ioakimidis, J.D. Soumerai, C.J. Patterson and B. Turnbull *et al.*, Long-term outcomes to fludarabine and rituximab in Waldenstrom macroglobulinemia, *Blood* **113** (2009), pp. 3673–3678. [Full Text via CrossRef](#) | [View Record in Scopus](#) | [Cited By in Scopus \(25\)](#)
- [61] X. Leleu, J. Soumerai, A. Roccaro, E. Hatjiharissi, Z.R. Hunter and R. Manning *et al.*, Increased incidence of transformation and myelodysplasia/acute leukemia in patients with Waldenstrom macroglobulinemia treated with nucleoside analogs, *J Clin Oncol* **27** (2009), pp. 250–255. [Full Text via CrossRef](#) | [View Record in Scopus](#) | [Cited By in Scopus \(33\)](#)
- [62] T. Hideshima, C. Mitsiades, G. Tonon, P.G. Richardson and K.C. Anderson, Understanding multiple myeloma pathogenesis in the bone marrow to identify new therapeutic targets, *Nat Rev Cancer* **7** (2007), pp. 585–598. [View Record in Scopus](#) | [Cited By in Scopus \(162\)](#)
- [63] M.A. Dimopoulos, A. Anagnostopoulos, M.C. Kyrtsonis, E. Castritis, A. Bitsaktsis and G.A. Pangalis, Treatment of relapsed or refractory Waldenstrom's macroglobulinemia with bortezomib, *Haematologica* **90** (2005), pp. 1655–1658. [View Record in Scopus](#) | [Cited By in Scopus \(47\)](#)
- [64] C.I. Chen, C.T. Kouroukis, D. White, M. Voralia, E. Stadtmauer and A.K. Stewart *et al.*, Bortezomib is active in patients with untreated or relapsed Waldenstrom's macroglobulinemia: a phase II study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group, *J Clin Oncol* **25** (2007), pp. 1570–1575. [Full Text via CrossRef](#) | [View Record in Scopus](#) | [Cited By in Scopus \(57\)](#)
- [65] S.P. Treon, Z.R. Hunter, J. Matous, R.M. Joyce, B. Mannion and R. Advani *et al.*, Multicenter clinical trial of bortezomib in relapsed/refractory Waldenstrom's macroglobulinemia: results of WMCTG Trial 03-248, *Clin Cancer Res* **13** (2007), pp. 3320–3325. [Full Text via CrossRef](#) | [View Record in Scopus](#) | [Cited By in Scopus \(43\)](#)
- [66] X. Leleu, J. Eeckhoute, X. Jia, A.M. Roccaro, A.S. Moreau and M. Farag *et al.*, Targeting NF-kappaB in Waldenstrom macroglobulinemia, *Blood* **111** (2008), pp. 5068–5077. [Full Text via CrossRef](#) | [View Record in Scopus](#) | [Cited By in Scopus \(23\)](#)
- [67] S.P. Treon, L. Ioakimidis, J.D. Soumerai, C.J. Patterson, Z.R. Hunter and A. Feiner *et al.*, Primary therapy of Waldenstrom's macroglobulinemia with bortezomib, dexamethasone and rituximab: results of WMCTG clinical trial 05-180 (abs 8519), *J Clin Oncol* **26** (15S) (2008), p. 458s.
- [68] M.A. Dimopoulos, C. Zervas, A. Zomas, C. Kiamouris, N.A. Viniou and V. Grigoraki *et al.*, Treatment of Waldenstrom's macroglobulinemia with rituximab, *J Clin Oncol* **20** (2002), pp. 2327–2333. [Full Text via CrossRef](#) | [View Record in Scopus](#) | [Cited By in Scopus \(118\)](#)
- [69] S.P. Treon, C. Emmanouilides, E. Kimby, A. Kelliher, F. Preffer and A.R. Branagan *et al.*, Extended rituximab therapy in Waldenstrom's macroglobulinemia, *Ann Oncol* **16** (2005), pp. 132–138. [Full Text via CrossRef](#) | [View Record in Scopus](#) | [Cited By in Scopus \(58\)](#)

[70] M.A. Dimopoulos, A. Anagnostopoulos, C. Zervas, M.C. Kyrtsionis, A. Zomas and C. Bourantas *et al.*, Predictive factors for response to rituximab in Waldenstrom's macroglobulinemia, *Clin Lymphoma* **5** (2005), pp. 270–272. [Full Text via CrossRef](#) | [View Record in Scopus](#) | [Cited By in Scopus \(9\)](#)

[71] M.A. Dimopoulos, E. Kastiris, S. Delimpassi, A. Zomas, M.C. Kyrtsionis and K. Zervas, The International Prognostic Scoring System for Waldenstrom's macroglobulinemia is applicable in patients treated with rituximab-based regimens, *Haematologica* **93** (2008), pp. 1420–1422. [Full Text via CrossRef](#) | [View Record in Scopus](#) | [Cited By in Scopus \(16\)](#)

[72] S.P. Treon, M. Hansen, A.R. Branagan, S. Verselis, C. Emmanouilides and E. Kimby *et al.*, Polymorphisms in FcγRIIIA (CD16) receptor expression are associated with clinical response to rituximab in Waldenstrom's macroglobulinemia, *J Clin Oncol* **23** (2005), pp. 474–481. [View Record in Scopus](#) | [Cited By in Scopus \(104\)](#)

[73] E. Hatjiharissi, M. Hansen, D.D. Santos, L. Xu, X. Leleu and E.W. Dimmock *et al.*, Genetic linkage of FcγRIIa and FcγRIIIa and implications for their use in predicting clinical responses to CD20-directed monoclonal antibody therapy, *Clin Lymphoma Myeloma* **7** (2007), pp. 286–290. [Full Text via CrossRef](#) | [View Record in Scopus](#) | [Cited By in Scopus \(13\)](#)

[74] M.A. Dimopoulos, C. Zervas, A. Zomas, G. Hamilos, D. Gika and E. Efstathiou *et al.*, Extended rituximab therapy for previously untreated patients with Waldenstrom's macroglobulinemia, *Clin Lymphoma* **3** (2002), pp. 163–166. [Full Text via CrossRef](#) | [View Record in Scopus](#) | [Cited By in Scopus \(30\)](#)

[75] M.H. Van Oers, R. Klasa, R.E. Marcus, M. Wolf, E. Kimby and R.D. Gascoyne *et al.*, Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin lymphoma in patients both with and without rituximab during induction: results of a prospective randomized phase 3 intergroup trial, *Blood* **108** (2006), pp. 3295–3301. [Full Text via CrossRef](#) | [View Record in Scopus](#) | [Cited By in Scopus \(271\)](#)

[76] O. Tournilhac, V. Leblond, R. Tabrizi, R. Gressin, D. Senecal and N. Milpied *et al.*, Transplantation in Waldenstrom's macroglobulinemia – the French experience, *Semin Oncol* **30** (2003), pp. 291–296. [Abstract](#) | [View Record in Scopus](#) | [Cited By in Scopus \(31\)](#)

[77] M.H. Gilleece, R. Pearce, D.C. Linch, M. Wilson, K. Towilson and S. Mackinnon *et al.*, The outcome of haemopoietic stem cell transplantation in the treatment of lymphoplasmacytic lymphoma in the UK: a British Society Bone Marrow Transplantation study, *Hematology* **13** (2008), pp. 119–127. [Full Text via CrossRef](#) | [View Record in Scopus](#) | [Cited By in Scopus \(4\)](#)

[78] A. Anagnostopoulos, P.N. Hari, W.S. Perez, K. Ballen, A. Bashey and C.N. Bredeson *et al.*, Autologous or allogeneic stem cell transplantation in patients with Waldenstrom's macroglobulinemia, *Biol Blood Marrow Transplant* **12** (2006), pp. 845–854. [Abstract](#) | [View Record in Scopus](#) | [Cited By in Scopus \(23\)](#)

[79] J.C. Meniane, J. El-Cheikh, C. Faucher, S. Furst, R. Bouabdallah and D. Blaise *et al.*, Long-term graft-versus-Waldenstrom macroglobulinemia effect following reduced intensity

conditioning allogeneic stem cell transplantation, *Bone Marrow Transplant* **40** (2007), pp. 175–177. [Full Text via CrossRef](#) | [View Record in Scopus](#) | [Cited By in Scopus \(2\)](#)

[80] R.G. Owen, P. Hillmen and A.C. Rawstron, CD52 expression in Waldenstrom's macroglobulinemia: implications for alemtuzumab therapy and response assessment, *Clin Lymphoma* **5** (2005), pp. 278–281. [Full Text via CrossRef](#) | [View Record in Scopus](#) | [Cited By in Scopus \(16\)](#)

[81] P.G. Richardson, E. Blood, C.S. Mitsiades, S. Jagannath, S.R. Zeldenrust and M. Alsina *et al.*, A randomized phase 2 study of lenalidomide therapy for patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma, *Blood* **108** (2006), pp. 3458–3464. [Full Text via CrossRef](#) | [View Record in Scopus](#) | [Cited By in Scopus \(229\)](#)

[82] M. Dimopoulos, A. Spencer, M. Attal, H.M. Prince, J.L. Harousseau and A. Dmoszynska *et al.*, Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma, *N Engl J Med* **357** (2007), pp. 2123–2132. [Full Text via CrossRef](#) | [View Record in Scopus](#) | [Cited By in Scopus \(340\)](#)

[83] M.A. Dimopoulos, C. Tsatalas, A. Zomas, G. Hamilos, P. Panayiotidis and D. Margaritis *et al.*, Treatment of Waldenstrom's macroglobulinemia with single-agent thalidomide or with the combination of clarithromycin, thalidomide and dexamethasone, *Semin Oncol* **30** (2003), pp. 265–269. [Abstract](#) | [View Record in Scopus](#) | [Cited By in Scopus \(34\)](#)

[84] S.P. Treon, J.D. Soumerai, A.R. Branagan, Z.R. Hunter, C.J. Patterson and L. Ioakimidis *et al.*, Thalidomide and rituximab in Waldenstrom macroglobulinemia, *Blood* **112** (2008), pp. 4452–4457. [Full Text via CrossRef](#) | [View Record in Scopus](#) | [Cited By in Scopus \(35\)](#)

[85] S.P. Treon, J.D. Soumerai, A.R. Branagan, Z.R. Hunter, C.J. Patterson and L. Ioakimidis *et al.*, Lenalidomide and rituximab in Waldenstrom's macroglobulinemia, *Clin Cancer Res* **15** (2009), pp. 355–360. [Full Text via CrossRef](#) | [View Record in Scopus](#) | [Cited By in Scopus \(17\)](#)

[86] A.S. Moreau, X. Jia, H.T. Ngo, X. Leleu, G. O'Sullivan and Y. Alsayed *et al.*, Protein kinase C inhibitor enzastaurin induces in vitro and in vivo antitumor activity in Waldenstrom macroglobulinemia, *Blood* **109** (2007), pp. 4964–4972. [Full Text via CrossRef](#) | [View Record in Scopus](#) | [Cited By in Scopus \(51\)](#)

[87] X. Leleu, X. Jia, J. Runnels, H.T. Ngo, A.S. Moreau and M. Farag *et al.*, The Akt pathway regulates survival and homing in Waldenstrom macroglobulinemia, *Blood* **110** (2007), pp. 4417–4426. [Full Text via CrossRef](#) | [View Record in Scopus](#) | [Cited By in Scopus \(42\)](#)