



RÉFÉRENTIEL NATIONAL POUR LES CANCERS HEMATOLOGIQUES

Le Conseil scientifique du domaine de la santé valide le référentiel suivant pour les cancers hématologiques, élaboré par l'Institut national du cancer (INC):

REFERENTIEL NATIONAL POUR LES CANCERS HEMATOLOGIQUES

Note: La dernière version publiée par l'INC fait référence.

Le référentiel (« guideline ») national pour les cancers hématologiques

MEMBRES DU GROUPE DE TRAVAIL : Dr Javier ALVES FERREIRA (Anatomo-pathologie, LNS) ; Dr Sigrïd CHERRIER DE WILDE (Hématologie, CHL) ; Dr Cristiana LOPES DA SILVA (Soins de support, CHL) ; Dr Isabelle KIEFFER (Onco-pédiatrie, CHL) ; Dr Raphaël LA SCHIAZZA (Pharmacien biologiste, CHEM) ; Dr Geneviève LEFORT (Génétique médicale, LNS) ; Dr Françoise LE MOINE (Oncologie-hématologie, CHEM) ; Mme Anaïs MEULEMANS (Onco-psychologie, CHL) ; Dr Alain NCHIMI LONGANG (Radiologie, CHL) ; Dr Sven PHILIPPI (Radiothérapie, CFB) ; Dr Laurent PLAWNY (Hématologie, CHL) ; Dr Fernand RIES (Oncologie médicale, CHL/ FC) ; Dr Roland SELIGMANN (Pédiatre, FKK) ; M. Marc TAPP (Laborantin Hémato-Oncologie, LNS) ; M. Abdelaziz TEWFIK (Infirmier spécialisé/ case manager, HRS).

REUNION DE CONCERTATION : HARMONISATION DES PRATIQUES POUR LE SUIVI BIOLOGIQUE DES GAMMAPATHIES MONOCLONALES : Mme Isabelle BERTRAND (Spécialiste de laboratoire, Laboratoires Ketterhill) ; Dr Fatiha BOULMERKA (Médecin biologiste, CHdN) ; M. Pol BROUART (Médecine de laboratoire/ microbiologie, Laboratoires Réunis) ; Dr Sigrïd CHERRIER DE WILDE (Hématologie, CHL) ; M. Jean-Luc DOURSON (Directeur, Bionext Lab) ; M. Nawfal FAIK (Pharmacien-biologiste, HRS) ; M. Jean-Hugues FRANCOIS (Spécialiste de laboratoire, CHL) ; Dr Beata GOLINSKA (Médecin biologiste, LNS) ; Mme Linda KRAOUL (Spécialiste de laboratoire, CHEM) ; Dr Raphaël LA SCHIAZZA (Pharmacien biologiste, CHEM) ; Dr Françoise LE MOINE (Oncologie-hématologie, CHEM) ; Dr Martine TAMISE (Médecin biologiste, CHEM).

GESTION, COORDINATION ET SYNTHÈSE : Dr Guy BERCHEM, Mme Anne DROCHON, Dr Nikolaiï GONCHARENKO.

1. Table des matières

1.	Table des matières	2
2.	Dispositions (remarques) générales	3
3.	Le myélome	3
4.	MGUS (gammopathie monoclonale de signification indéterminée)	5
5.	Leucémie lymphoïde chronique (CLL)	6
6.	Leucémies aigües	7
7.	Lymphome non Hodgkinien (NHL) « low grade »	7
8.	Maladie de Hodgkin	8
9.	Les lymphomes B diffus à grandes cellules	9
10.	Lymphome du manteau	11
11.	L'oncohématologie pédiatrique au Luxembourg	13
	ANNEXE – Recommandations du groupe de travail pour l'harmonisation du suivi biologique des gammopathies monoclonales (hors amyloses)	14

2. Dispositions (remarques) générales

- Les référentiels suivants sont directement applicables au Luxembourg dans leurs dernières éditions :
 - « ESMO Clinical Practice Guidelines : Haematological Malignancies »¹ (*principales*),
 - « NCCN Guidelines »^{2,3} (*alternatives*).

Les recommandations de ces guidelines sont généralement applicables sous réserve des spécificités luxembourgeoises reprises ci-dessous.

En dehors de ces cas particuliers, les guidelines sont d'application.

- Les recommandations spécifiques convenues par le groupe d'experts sont fournies dans ce document en indiquant leur niveau de preuve scientifique :
 - *Niveau de preuve A* : Données scientifiques à partir d'études cliniques randomisées multiples et / ou méta analyses,
 - *Niveau de preuve B* : Données scientifiques à partir d'une seule étude clinique randomisée ou de larges études non randomisées,
 - *Niveau de preuve C* : Consensus d'opinion d'experts et / ou petites études, études rétrospectives etc.
- Les exigences minimales souhaitables de qualification suivantes sont essentielles pour les médecins traitant des cancers hématologiques:
 - Le médecin doit avoir l'habitude du traitement de patients atteints d'un cancer et plus particulièrement de cancers hématologiques,
 - le médecin doit assister régulièrement à des conférences et réunions locales et internationales spécialisées dans ce domaine,
 - le médecin doit traiter régulièrement une quantité significative de patients atteints de cette même pathologie pour maintenir sa qualification.

3. Le myélome⁴

- Le congrès IMWG (International Myeloma Working Group) permet de redéfinir les critères de diagnostics, les nouveaux traitements, et les réponses⁵.

¹ <https://www.esmo.org/Guidelines/Haematological-Malignancies>

² National Comprehensive Cancer Network, www.nccn.org.

³ https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#site

⁴ <http://imwg.myeloma.org/category/imwg-publications/>

⁵ <http://imwg.myeloma.org>

- On différencie les myélomes « multiple myeloma » et les cas de smoldering myeloma». Ces cas de « smoldering myeloma » à haut risque cytogénétique (t(4;14), Del 17p, t(14;16), t(14;20)) sont traités depuis peu car on dispose maintenant de données suffisantes^{1, 2}.

- Au niveau du traitement, comme il s'agit de personnes âgées, il est important de distinguer des patients qui sont aptes à faire une greffe de moelle. Le « frailty score » permet d'évaluer le patient.⁶

(Niveau de preuve scientifique : Niveau A)

- Les référentiels actuels préconisent de faire une thérapie basée sur 3 médicaments : la cortisone, l'inhibiteur de protéasome bortezomib, et un immunomodulateur (IMiD) ± les anticorps. Cette thérapie peut être adaptée en fonction du risque cytogénétique.

(Niveau de preuve scientifique : Niveau A)

- Pour la suspicion de myélome, les recommandations suivantes sont validées :

- Un myélogramme doit être réalisé,
- Faire éventuellement une biopsie (à l'appréciation du clinicien),
- Faire une imagerie whole body : IRM, PET ou CT,
- Faire une analyse cytogénétique afin de distinguer les patients à haut risque et de mieux choisir le traitement.
- Traitements parallèles/ Traitement de myélome avéré : bisphosphonates (Acide Zoledronique)

(Niveau de preuve scientifique : Niveau A)

- ou RANK Ligand inhibitor (denosumab)

(Niveau de preuve scientifique : Niveau B)

- + radiothérapie antalgique, en lien avec RANK Ligand inhibitor (denosumab) (cf. référentiel de Bonnes Pratiques du CFB en cours de préparation).

- Il faut conseiller au patient d'avoir un bilan dentaire initial et lui expliquer que le soin dentaire quotidien sera nécessaire. Le traitement peut être mensuel pendant 6 mois et selon l'activité de la maladie. Ensuite, faire une dose tous les 3 mois jusqu'à deux ans selon rechute ou ostéoporose.

(Niveau de preuve scientifique : Niveau C)

- Suivi : imagerie en fonction biologie et des symptômes.

(Niveau de preuve scientifique : Niveau C)

- Thérapie primaire en 2017 : induction-greffes-consolidation-maintenance.

(Niveau de preuve scientifique : Niveau C)

- Il convient de collecter les cellules souches après un 3ème cycle.

(Niveau de preuve scientifique : Niveau C)

⁶ <http://imwg.myeloma.org>

- Il est recommandé de proposer un suivi psychologique et diététique avant l'autogreffe.
(Niveau de preuve scientifique : Niveau C)
- Concernant les risques d'effets indésirables liés au traitement : infection, évènements thromboemboliques, les recommandations suivantes sont validées :
 - Inhibiteurs du protéasome : antiviral indispensable,
 - Imids : définir l'anticoagulation en fonction des antécédents personnels et familiaux,
 - Vaccin contre la grippe / pneumocoque,
 - Suivi PNP⁷ : hématologues, neurologues...*(Niveau de preuve scientifique : Niveau C)*
- Un passage en RCP (Réunion de Concertation Pluridisciplinaire) nationale hématologie lourde est proposé pour tous les patients avant la collecte CSP (Cellules Souches Périphériques) en vue de l'intensification avec ré-infusion de cellules souches (autogreffe), au diagnostic des patients, afin de ne pas prélever trop tard (échec de la collecte).
(Niveau de preuve scientifique : Niveau C)
- Le meilleur traitement de la rechute est défini en fonction de la durée de la première rémission, du « frailty score », du traitement de 1ère ligne et des effets secondaires liés au traitement de 1ère ligne.
 - Si le patient est fit, on applique à nouveau une trithérapie.
 - Une deuxième (troisième) autogreffe et une allogreffe doivent être discutées.*(Niveau de preuve scientifique : Niveau C)*

4. MGUS (gammopathie monoclonale de signification indéterminée)

- Les critères de diagnostic du MGUS sont basées sur les données de l'IMWG⁸.
- Dans le cadre de la gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS), il n'est plus fait de ponction de moelle dans la pratique.
(Niveau de preuve scientifique : Niveau C)
- Suivi des MGUS :
 - Évolutivité : plus de 25% d'évolution du pic monoclonal sur 6 mois ,
(Niveau de preuve scientifique : Niveau C)
 - Suivi : 1er contrôle clinique et biologique à 3 mois, ensuite selon l'importance de l'élément monoclonal.
(Niveau de preuve scientifique : Niveau C)

⁷ PNC (Polyneuropathies).

⁸ <http://imwg.myeloma.org>



➤ Analyse des FLC (« free light chains ») : immunofixation urines de 24h et dosage pondéral dans le sérum :

- Un ratio de chaînes légères sériques anormal entraîne un risque plus grand d'évoluer vers un myélome.

(Niveau de preuve scientifique : Niveau C)

5. Leucémie lymphoïde chronique (CLL)⁹

- **Biologie (Diagnostic) :**

- Lymphocytose > 3 mois.

- **Immunophénotypage :**

- Lymphocytose B monoclonale (MBL) de phénotype CLL : < 5.000 μ /l :
 - Isolée, sans cytopénie, sans adénopathie ou organomégalie, non évolutive en 3 mois, suivi annuel,
 - sinon : bilan de SLL (small lymphocytic lymphoma).
- Leucémie Lymphoïde Chronique (CLL) « small lymphocytic lymphoma », SLL : > 5.000 μ /l,
- Autre clone B monoclonal (phénotype non-CLL) : Bilan de Lymphome Non Hodgkinien (NHL).

- Lactate déshydrogénase (LDH), Bêta 2 Microglobuline, Numération sanguine.

- Électrophorèse protéines sériques + immunofixation, éventuellement / dosage pondéral des immunoglobulines.

- Bilan hémolyse.

- Sérologies virales.

- Examen clinique : rate, foie, adénopathies.

- Imagerie selon stade, symptomatologie.

- Suivi tous les 6 mois, clinique et biologique si pas d'argument de progression.

- Évaluer besoin substitution immunoglobulines intraveineuses (IVIG).

(Niveau de preuve scientifique : Niveau C)

- **Traitement CLL :**

- Le traitement de la leucémie lymphoïde chronique (CLL) dépend de différents critères :

- Cytopénies non auto-immunes, temps de doublement des lymphocytes.

- Masses ganglionnaires / CT.

⁹ <https://www.esmo.org/Guidelines/Haematological-Malignancies/Chronic-Lymphocytic-Leukaemia>



- Moelle/ génétique/ Délétion du chromosome 17p (Del 17p) + / -
- Age <65 ans ou >65 ans.
- FIT/ UNFIT :
 - Thérapie FCR (fludarabine, cyclophosphamide et rituximab) pour les patients <65 ans, pas de Del 17p, FIT.
 - Si Del 17p : ibrutinib.
- Si >65 ans : obinutuzumab-chlorambucil, ibrutinib, rituximab-bendamustine.

- **Suivi :**
 - Suivi clinique et biologique, éventuellement radiologique :
 - Numération,
 - Immunophénotypage sang (recherche de MRD).
 - Progression : si critère de retraitement, deuxième ligne (dépendant de la 1ère ligne).

6. Leucémies aigües

- Pour les leucémies aigües (leucémie myéloïde aigüe, leucémie lymphoblastique aigüe), le groupe recommande de suivre le référentiel NCCN¹⁰.

7. Lymphome non Hodgkinien (NHL) « low grade »

(Niveau de preuve scientifique : Niveau B)

Référence des 4 bullet points ci-dessous¹¹ :

- Clinique – anamnèse.
- Biologie : immunophénotypage sur sang.
- Masse tumorale/ ganglionnaire :
 - Masse ganglionnaire : éventuellement biopsie ganglionnaire si pas de clone circulant ou diagnostic douteux.
- Masse médullaire : Biopsie, immunophénotypage, génétique et moléculaire.
 - Les critères et le suivi sont les mêmes que pour la leucémie lymphoïde chronique (CLL).

¹⁰ https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#site

¹¹ https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#site



- **Traitement selon l'âge, le staging, la cytogénétique et la biologie moléculaire :**
 - Anticorps +/- Chimiothérapie puis maintenance anti CD20 sur 2 ans,
 - Radiothérapie pour les formes localisées (cf. référentiel de Bonnes Pratiques du CFB en cours de préparation).

8. Maladie de Hodgkin¹²

- Degré d'urgence dépendant de la symptomatologie.
- **Le diagnostic :**
 - Biopsie ganglionnaire.
 - Clinique : Perte de poids, sida, âge >45 ans, prurit, sueurs nocturnes.
 - Biologie : NFS (Leucocytose >15 000g/l, Hémoglobine <10,5g/dl, Lymphopénie < 0,6g/l).
 - Albumine, Bêta 2, LDH, sérologie virale, VS, bilan martial, VGM (volume globulaire moyen).
 - Imagerie : PET Scan obligatoire.
 - Épreuves respiratoires fonctionnelles.
 - Conservation de la fertilité : consultation systématique (contexte âge et désirs du patient) en vue d'une conservation de sperme pour les hommes ou cryoconservation pour les femmes. Recours à la Procréation Médicalement Assistée (PMA) si besoin.
- **Classification et traitement :**
 - Hodgkin classique
 - Classification : Stade I/II, les biopsies de moelle ne sont plus nécessaires.
 - Les deux protocoles de traitement sont ABVD et BEACOPP. ABVD est le standard dans les maladies de stades I/II.
 - Nécessité de PET précoce après deux cycles pour évaluation de la réponse.
 - En fonction du PET, on peut choisir d'escalader ou désescalader (poursuivre ABVD ou changer en BEACOPP).
 - +/- Radiothérapie (20 versus 30 Gy involved field) – cf. référentiel de Bonnes Pratiques du CFB en cours de préparation.
 - +/- prélèvement de cellules souches, si stade III / IV.

¹² Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Eichenauer DA, Aleman BMP, André M, Federico M, Hutchings M, Illidge T, Engert A, Ladetto M; ESMO Guidelines Committee. Ann Oncol. 2018 May 23. doi: 10.1093/annonc/mdy080.



- +/- rituximab si CD20+ pour maladie de Hodgkin non classique (Nodular lymphocyte prédominant).
- **Pour patient pédiatrique :**
 - Inclusion protocole Européen.
- **Suivi :**
 - Consultation tous les 3 mois : clinique/ biologie + PET 3 mois après la fin du traitement, CT à 9 mois post fin de traitement, puis dernier PET 6-12 mois après scan.
 - Clinique long cours : cardiaque, poumons, seins, thyroïde.
 - Soins dentaires.
- **Relapse/ réfractaire :**
- Il convient de faire une nouvelle biopsie ganglionnaire.
 - Rattrapage chimiothérapie,
 - Greffe de moelle autologue,
 - Anticorps (AntiCD30, 16 cycles max),
 - Radiothérapie (cf. référentiel de Bonnes Pratiques du CFB en cours de préparation),
 - Immunothérapie-PD1 PDL1.

9. Les lymphomes B diffus à grandes cellules¹³

- **Systématique sur ganglion entier :**
 - Immunohistochimie : CD20, CD790, K167, Cyclin D1, CD5, CD23, CD30.
 - *myc* expression.
 - BCL2/BCL6 expression.
 - CD10 expression.
 - Expression MUM1, dès suspicion de diagnostic de lymphome agressif.
 - (Dans le futur : gène expression profiling).

¹³ Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, Jack A, Meignan M, Lopez-Guillermo A, Walewski J, André M, Johnson PW, Pfreundschuh M, Ladetto M; ESMO Guidelines Committee. Ann Oncol. 2015 Sep;26 Suppl 5:v116-25. doi: 10.1093/annonc/mdv304.



- **Biologie sanguine :**
 - NFS, LDH, bêta 2.
 - Sérologies virales.
 - Électrophorèse de protéines.
 - Acide urique et biochimie complète.
 - Si masse importante : réaliser dosage G6PD (déficit en phosphate déshydrogénase) dans une population à risque, avant d'administrer le rasburicase.

- **Imagerie :**
 - PET-CT (si possible) sinon scan thoraco-abdominopelvien.
 - Échographie cardiaque.
 - Imagerie cérébrale si risque d'atteinte système nerveux central.
 - Bilan ostéo-médullaire avec cytogénétique et biologie moléculaire.
 - Conservation de la fertilité : consultation systématique (contexte âge et désirs du patient) en vue d'une conservation de sperme pour les hommes ou cryoconservation pour les femmes. Recours à la Procréation Médicalement Assistée (PMA) si besoin.

- **Traitement :**
 - Il est distingué le cas des patients :
 - « fit » (apte),
 - et des patients « unfit » (inapte).

 - Pour les patients « fit », le groupe valide les recommandations suivantes :
 - Standard : 6R-CHOP +2 R. Selon facteurs de risques additionnels :
 - Etoposide,
 - Intensification,
 - Radiothérapie (cf. référentiel de Bonnes Pratiques du CFB en cours de préparation),
 - Prophylaxie méningée (avec recherche de cellules lymphomateuses sur LCR).

 - Pour les patients « unfit », le groupe valide les recommandations suivantes :
 - Anthracycline, à faible risque de cardiotoxicité comme doxorubicine liposomale,
 - A dose adaptée (R-miniCHOP),
 - Selon facteurs de risques additionnels :
 - radiothérapie.

- Pas de maintenance anti-CD20.
- Protocole pédiatrique si moins de 15 ans.

- Évaluation de réponse :
 - PET-CT, imagerie,
 - Bilan de fin de traitement 3 mois post chimio,
 - Ne plus faire de suivi par imagerie au-delà de 24 mois.

- Relapse :
 - Re-biopsier,
 - Rattrapage chimiothérapie,
 - Greffe moelle autologue,
 - Anticorps monoclonaux,
 - Radiothérapie (cf. référentiel de Bonnes Pratiques du CFB en cours de préparation),
 - Allogreffe.

10. Lymphome du manteau¹⁴

- **Le diagnostic**
 - Le lymphome de manteau est une présentation relativement hétérogène d'une famille de maladies, qui vont de formes indolentes jusqu'à des formes agressives.
 - Le diagnostic doit être chirurgical (adénectomie).
 - Anatomopathologie : il est important de disposer du Ki67.
 - En cas d'invasion médullaire, la biopsie médullaire peut être suffisante. Dans les critères du diagnostic, un immunophénotypage doit objectiver un CD5 positif et une translocation t(11;14).
 - Il faut également disposer d'une surexpression cyclin D1.
 - Si la cyclin D1 est négative dans le cadre d'un immunophénotypage suspect, il convient de faire la détection de SOX11.

¹⁴ Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Dreyling M, Campo E, Hermine O, Jerkeman M, Le Gouill S, Rule S, Shpilberg O, Walewski J, Ladetto M; ESMO Guidelines Committee. Ann Oncol. 2017 Jul 1;28(suppl_4):iv62-iv71. doi: 10.1093/annonc/mdx223.



- **Le staging**
 - Anamnèse, examen clinique et analyse sanguine classique avec numération sanguine LDH, Acide Urique...
 - PET ± scan.
 - Réalisation de sérologie HBV-HCV-HIV avant instauration du traitement.
 - En cas de symptomatologie digestive, les patients doivent réaliser une endoscopie.
 - MIPI score (âge, LDH, leucocytose, ECOG, Ki-67) : afin d'estimer le pronostic.

- **Le traitement**
 - Le référentiel de l'ESMO différencie en première ligne, les stades I/II (localisés) et les stades III/IV (stades étendus).
 - Dans les stades I/II, le référentiel de l'ESMO recommande d'utiliser la radiothérapie (cf. référentiel de Bonnes Pratiques du CFB en cours de préparation). Le groupe utilise la chimiothérapie pour les stades localisés et conseille d'utiliser la radiothérapie en consolidation. Décision finale prise selon discussion RCP.
 - Chez les jeunes patients de stades III/IV, il est recommandé de faire un chimiotype R-CHOP et quelques cycles de cytarabine (ou DHAP) ainsi qu'une intensification avec autogreffe.
(Niveau de preuve scientifique : Niveau B)
 - Pour les patients plus âgés (+ de 65 ans) mais encore FIT, les traitements conventionnels comme R-CHOP ou rituximab-bendamustine sont conseillés éventuellement avec bortezomib.
 - La maintenance par rituximab se poursuit pendant deux ans.

- **Relapse**
 - Le groupe recommande d'aller soit vers des approches ciblées (par ex. ibrutinib) soit vers un protocole qui utilise bendamustine.
 - Il faut également discuter de l'allogreffe chez un patient jeune.
 - Pour les patients âgés, on peut ajouter la radiothérapie en consolidation (cf. référentiel de Bonnes Pratiques du CFB en cours de préparation).

- **Réponse/ évaluation**
 - Le PET Scan est un bon outil de suivi.
 - Le suivi peut également se faire par CT Scan.
 - S'il y a une population circulante, il convient de faire une MRD (Minimum Residual Disease).

- Au niveau du suivi à long terme, il est recommandé sur ce type de lymphomes de faire une imagerie régulière jusqu'à 5 ans post traitement.

11. L'oncohématologie pédiatrique au Luxembourg

- Le Plan National Cancer a recommandé la création d'une filière unique pour tous les enfants atteints de pathologies oncologiques dans le cadre du Service National d'Oncohématologie Pédiatriques (SNOHP) en cours de structuration. La centralisation des patients pédiatriques au sein du SNOHP a pour finalité d'améliorer la prise en charge. Les liens avec des centres étrangers ont été renforcés. Les jeunes patients sont inclus dans des protocoles spécifiques pédiatriques.
- Les soins de supports peuvent être apportés au Luxembourg, au plus près des besoins des jeunes patients (distance, différences culturelles prises en compte, temps et soins consacrés aux jeunes patients).
- Les directives Européennes recommandent que les enfants soient traités dans des centres d'oncopédiatrie. Il existe un réseau entre le SNOHP et des centres étrangers. Les fondations au Luxembourg facilitent la prise en charge des jeunes patients et de leurs familles.

ANNEXE – Recommandations du groupe de travail pour l’harmonisation du suivi biologique des gammopathies monoclonales (hors amyloses)

Le groupe recommande l’application des guidelines IMWG (International Myeloma Working Group) de 2014, concernant le diagnostic, ainsi que des guidelines IMWG de 2016, concernant le suivi du myélome traité.

Le groupe recommande également de suivre les recommandations IFM (Intergroupe Francophone du Myélome) publiées en 2016 dans les Annales de Biologie Clinique, concernant les examens biochimiques.

Le groupe évoque les points suivants, pour une mise en œuvre au niveau national :

1. Calcémie

- Limiter le risque de sous-estimation de la calcémie totale en présence d’une paraprotéinémie : calcémie corrigée par l’albumine ou calcémie ionisée.

2. Quantification des composés monoclonaux

- La quantification des Ig monoclonales complètes sériques est réalisée en première intention par intégration orthogonale du pic monoclonal à l’électrophorèse et cela à chaque fois que techniquement possible. Le mode de quantification du pic est précisé sur le compte-rendu biologique. Un même patient doit bénéficier du même mode de quantification tout au long du suivi biologique. En cas de présence de plusieurs pics, le laboratoire applique les recommandations IFM pour la quantification. IMWG recommande de disposer de la quantité du « composé monoclonal global » (sérum et urines) sur le compte-rendu biologique.
- En cas de suivi par dosage pondéral des Ig, il est recommandé d’avoir recours à la même technique de dosage pour un même patient, la technique est spécifiée sur le compte-rendu biologique.
- Les laboratoires éditent les tracés à échelle interprétable, p.ex. tels que édités par l’imprimante du fournisseur en cas de présence d’une gammopathie.
- Le seul dosage pondéral de chaînes légères libres (FLC) actuellement validé par rapport aux cut-offs de IMWG est le test FreeLite (Binding Site).
- Au regard des limites des techniques d’immuno-analyse, IFM recommande de confronter la plausibilité de tout dosage pondéral (FLC ou Ig complète) au tracé de l’EP sérique, surtout en cas de discordance avec la clinique.

- L'expression des concentrations urinaires des composés monoclonaux se fait en mg/24 heures (cut-offs validés par IMWG).

3. L'harmonisation des renseignements clinico-thérapeutiques nécessaires

- Le groupe propose que les informations cliniques minimales fournies par les cliniciens soient les suivantes :
 - Suspicion clinique de myélome ;
 - Suivi de myélome ;
 - Suspicion de rechute.

4. Le choix des examens biologiques

- Les guidelines IMWG et IFM précisent les examens biologiques nécessaires en fonction du contexte clinico-biologique. IFM précise notamment les situations dans lesquelles la recherche d'une IgD/E monoclonale est recommandée.
- Pour optimiser le suivi biologique des myélomes, le calcul automatique de la dFLC (différence entre FLC impliquée et non impliquée) est mis en place dans les différents laboratoires.
- IMWG recommande de confirmer chaque type de réponse biologique sur deux prélèvements différents, prélevés à n'importe quel moment. Ceci est particulièrement important pour la documentation d'une réponse complète immunochimique, pour laquelle IFM recommande un délai de 6 semaines entre les prélèvements.
- En présence d'une EP sérique normale, la réalisation d'un dosage de FLC est recommandée :
 - au cours du suivi chez un patient connu pour une réponse complète immunochimique confirmée (IF n'est pas nécessaire dans ce cas),
 - en plus de IF sérique ou urinaire, chez un patient pour lequel une rechute est suspectée, indépendamment du type de maladie mesurable initial.
- La recherche d'un composé monoclonal doit obligatoirement se faire par technique IF et non par immunosoustraction (manque de sensibilité) :
 - en présence d'une EP normale ou douteuse chez un patient pour lequel on suspecte un myélome ou une rechute ,
 - en cas de normalisation de l'EP sérique au cours du suivi.
- En cas de suspicion clinique d'un myélome mais absence de tout argument biologique sur sang/urines, un myélogramme doit être réalisé afin d'évaluer la plasmocytose médullaire.

5. Recherche d'une MRD par cytométrie de flux

- Harmonisation en cours (CHEM et CHL).
- Place de la MRD : chez les patients qui ont obtenu une RC immunochimique confirmée et RC stringente (si évaluable).

Références pour les recommandations sur les gammopathies monoclonales :

1. Multiple Myeloma, Version 3.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Kumar SK, Callander NS, Alsina M, Atanackovic D, Biermann JS, Chandler JC, Costello C, Faiman M, Fung HC, Gasparetto C, Godby K, Hofmeister C, Holmberg L, Holstein S, Huff CA, Kassim A, Liedtke M, Martin T, Omel J, Raje N, Reu FJ, Singhal S, Somlo G, Stockerl-Goldstein K, Treon SP, Weber D, Yahalom J, Shad DA, Kumar R. J Natl Compr Canc Netw. 2017 Feb;15(2):230-269.
2. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, Mateos MV, Zamagni E, Avet-Loiseau H, Hajek R, Dimopoulos MA, Ludwig H, Einsele H, Zweegman S, Facon T, Cavo M, Terpos E, Goldschmidt H, Attal M, Buske C; ESMO Guidelines Committee. Ann Oncol. 2017 Jul 1;28(suppl_4):iv52-iv61.
3. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, Kumar S, Hillengass J, Kastritis E, Richardson P, Landgren O, Paiva B, Dispenzieri A, Weiss B, LeLeu X, Zweegman S, Lonial S, Rosinol L, Zamagni E, Jagannath S, Sezer O, Kristinsson SY, Caers J, Usmani SZ, Lahuerta JJ, Johnsen HE, Beksac M, Cavo M, Goldschmidt H, Terpos E, Kyle RA, Anderson KC, Durie BG, Miguel JF ; Lancet Oncol. 2014 Nov;15(12):e538-48.
4. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, Durie B, Landgren O, Moreau P, Munshi N, Lonial S, Bladé J, Mateos MV, Dimopoulos M, Kastritis E, Boccadoro M, Orłowski R, Goldschmidt H, Spencer A, Hou J, Chng WJ, Usmani SZ, Zamagni E, Shimizu K, Jagannath S, Johnsen HE, Terpos E, Reiman A, Kyle RA, Sonneveld P, Richardson PG, McCarthy P, Ludwig H, Chen W, Cavo M, Harousseau JL, Lentzsch S, Hillengass J, Palumbo A, Orfao A, Rajkumar SV, Miguel JS, Avet-Loiseau H; Lancet Oncol. 2016 Aug;17(8):e328-e346.
5. IFM (Interroupe francophone du myélome) recommendations for uniform interpretation of serum and urine protein electrophoresis in multiple myeloma diagnosis and follow-up. Dejoie T, Lakomy D, Caillon H, Pegourié B, Decaux O. Ann Biol Clin (Paris). 2016 Aug 1;74(4):429-41.
6. Next Generation Flow for highly sensitive and standardized detection of minimal residual disease in multiple myeloma. Flores-Montero J, Sanoja-Flores L, Paiva B, Puig N, García-Sánchez O, Böttcher S, van der Velden VHJ, Pérez-Morán JJ, Vidriales MB, García-Sanz R, Jimenez C, González M, Martínez-López J, Corral-Mateos A, Grigore GE, Fluxá R, Pontes R, Caetano J Sedek L1 Del Cañizo MC, Bladé J, Lahuerta JJ, Aguilar C, Báez A, García-Mateo A, Labrador J, Leoz P, Aguilera-Sanz C, San-Miguel J, Mateos MV, Durie B, van Dongen JJM, Orfao A. Leukemia. 2017 Oct;31(10):2094-2103.
7. Consensus guidelines for myeloma minimal residual disease sample staining and data acquisition. Stetler-Stevenson M, Paiva B, Stoolman L, Lin P, Jorgensen JL, Orfao A, Van Dongen J, Rawstron AC. Cytometry B Clin Cytom. 2016 Jan;90(1):26-30.

8. **Calcémie « corrigée » : sous-estimation** du statut calcique des patients sans hypoalbuminémie et des patients hypercalcémiques. Ann Biol Clin 2009 ; 67 (4) : 411-8.