

À PROPOS DE L'AUTEUR



Diego Villa, MD, MPH, FRCPC

Dr Diego Villa est professeur agrégé de clinique à l'Université de la Colombie-Britannique (UBC) et oncologue médical au BC Cancer – Vancouver Cancer Center. Il participe aux soins des patients atteints de tumeurs malignes lymphoïdes et de cancer du sein. Ses recherches portent sur la prise en charge des lymphomes transformés, la gestion des lymphomes à cellules du manteau, les lymphomes primaires et secondaires du système nerveux central et le rôle de la TEP/CT dans les lymphomes agressifs. Le Dr Villa a des collaborations de recherche en cours avec des groupes de lymphomes du Canada, des États-Unis, d'Europe et d'Australie. Il est également le chercheur principal local pour divers essais cliniques internationaux, sur le lymphome et le cancer du sein, qui sont en cours à Vancouver. Il participe activement à l'enseignement des étudiants en médecine, des résidents et des boursiers postdoctoraux au BCCA et au VGH. Il est aussi le coordonnateur pour les stages en oncologie médicale au BCCA pour le programme de résidence en médecine interne de l'UBC. Dr Villa est membre du comité du programme de formation de la résidence en oncologie médicale de l'UBC et de son sous-comité Competence by Design.

MODULER LE TRAITEMENT DANS LA MACROGLOBULINÉMIE DE WALDENSTRÖM

Introduction

La macroglobulinémie de Waldenström (MW) est une néoplasie des cellules B matures, catégorisée comme un lymphome lymphoplasmocytaire (LLP) avec production d'immunoglobuline monoclonale M (IgM)¹. La MW comprend un spectre de manifestations cliniques qui sont reliées à, (a) une infiltration excessive de la moelle osseuse ou d'autres organes (ganglions lymphatiques, rate, organes extraganglionnaires) par le LLP, et (b), l'impact de l'excès d'IgM sur les systèmes circulatoire et immunitaire, et sur les organes cibles. Ce dernier point comprend l'hyperviscosité sérique, les infections liées à la suppression des autres immunoglobulines, les cytopénies auto-immunes, la cryoglobulinémie, la production d'anticorps anti-glycoprotéine associée à la myéline entraînant de la neuropathie périphérique, et parfois une amylose AL, avec des dépôts affectant les organes.

Évaluation de la WM

L'évaluation d'un patient atteint de la MW requiert 6 étapes (**Tableau 1**). La première étape est de confirmer le diagnostic, en particulier chez les patients dont la maladie est nouvellement diagnostiquée. Le diagnostic requiert une confirmation de LLP avec ses caractéristiques morphologiques et un profil immunophénotypique, combinés à une IgM monoclonale sérique. La mutation *MYD88 L265P*, typiquement identifiée en utilisant l'amplification en chaîne par polymérase ou d'autres formes de séquençage sur un échantillon de moelle osseuse, est présente chez plus de 90 % des patients atteints de la MW². La présence de cette mutation peut aider à différencier la MW d'autres néoplasies lymphoïdes et elle a une valeur tant pronostique que prédictive de la réponse au traitement^{3,4}. L'impact de plusieurs autres mutations récurrentes dans la MW (y compris la *CXCR4*) sur le diagnostic, le pronostic et le choix des traitements pour la pratique clinique de routine, n'a pas encore été établi^{3,5}.

Étapes	Description
1	Confirmer le diagnostic de la MW.
2	Évaluer l'envahissement des composantes hématologiques et non hématologiques par la MW.
3	Déterminer s'il y a une indication pour amorcer un traitement.
4	Déterminer s'il y a une indication pour une plasmaphérèse immédiate.
5	Choisir un traitement systémique qui tient compte des objectifs de soins, des résultats génomiques et (si applicable) des traitements antérieurs.
6	Quantifier la réponse au traitement en utilisant les critères établis ¹² (Tableau 2).

Tableau 1. Étapes de l'évaluation d'un patient atteint d'une MW jamais traitée auparavant ou récidivante/réfractaire; avec l'aimable autorisation de Diego Villa, MD

Catégorie de réponse pour le groupe		Catégorie de réponse individuelle	IgM monoclonale (sérique)	Variation de l'IgM totale (sérique) par rapport aux valeurs initiales	Réponse des adénopathies et de la splénomégalie (si présente)	Autres paramètres
TRG	TRM	RC	Absente	Normalisation	Résolution	Morphologie normale de la MO
		TBRP	Détectable	Réduction $\geq 90\%$	Résolution	Absence de nouveau symptôme ou signe de maladie active
		RP		Réduction $\geq 50\%$ mais $< 90\%$	Réduction	
		RM		Réduction $\geq 25\%$ mais $< 50\%$	Réduction ou absence de progression	
		MS		Réduction $< 25\%$ et une augmentation $< 25\%$	Absence de progression	Progression
		MP		Augmentation $\geq 25\%$ (à partir du nadir)	Progression	

Tableau 2. Critères actuels de l'évaluation de la réponse dans la MW. Tableau adapté de la publication du sixième International Workshop on WM (IWWM)¹²; avec l'aimable autorisation de Diego Villa, MD

MO : moelle osseuse, MP : maladie en progression, MS : maladie stable, RC : réponse complète, RM : réponse mineure, RP : réponse partielle, TBRP : très bonne réponse partielle, TRG : taux de réponse global; TRM : taux de réponse majeure.

La deuxième étape dans l'évaluation d'un patient avec une MW est une étude approfondie des différentes composantes qui peuvent être impliquées, directement ou indirectement. Une telle évaluation requiert une histoire complète du patient, un examen physique, des analyses sanguines exhaustives qui comprennent des mesures de l'IgM totale/monoclonale et de la viscosité sérique, une biopsie de moelle osseuse et des examens d'imagerie. Les patients avec des signes et symptômes neurologiques nécessitent une imagerie cérébrale et une analyse du liquide céphalo-rachidien car la MW peut parfois impliquer le système nerveux central (SNC) sous la forme du syndrome de Bing-Neel, dans lequel les cellules malignes lymphoplasmocytaires envahissent le SNC^{6,7}. Les patients avec une haute viscosité sérique ou de hauts taux d'IgM sériques nécessitent une consultation en ophtalmologie car l'hyperviscosité peut endommager les vaisseaux sanguins de la rétine et altérer la vision.

Principes de la prise en charge de la MW

La troisième étape dans l'évaluation d'un patient avec la MW est de déterminer s'il y a une indication d'amorce de traitement. Les objectifs du traitement de la MW sont de pallier les symptômes, de prévenir ou réduire les dommages aux organes, et d'améliorer à la fois la qualité et la quantité de vie. L'observation est une option de prise en charge valide pour une groupe de patients sans symptôme, ni découverte clinique significative, lors de l'investigation initiale. Ce principe est valable à la fois dans le contexte des patients n'ayant jamais reçu de traitement et dans le contexte récidivant/réfractaire. Cependant, la plupart des patients atteints de la MW ont besoin d'un traitement lorsque la maladie est symptomatique ou en présence de résultats de laboratoires qui suggèrent des complications imminentes (i. e. des cytopénies), même sans symptôme.

L'International Workshop on WM (IWWM) a établi des critères précis pour l'amorce du traitement⁸.

La quatrième étape dans l'évaluation initiale d'un patient avec la MW est de déterminer si une plasmaphérèse est nécessaire avant de débiter le traitement systémique. Une trop grande quantité d'IgM circulantes peut mener au syndrome d'hyperviscosité (SHV) qui se présente classiquement par des saignements des muqueuses, de la rétinopathie et des symptômes neurologiques. Le SHV, particulièrement lorsqu'il est associé à des complications oculaires et neurologiques, est considérée comme une urgence médicale et nécessite une plasmaphérèse urgente. Chez les patients avec des IgM et une viscosité élevées, l'administration du rituximab peut provoquer une augmentation rapide (*flare*) d'hyperviscosité⁹. La plasmaphérèse et/ou l'omission du rituximab pour le premier cycle de chimiothérapie peut réduire le risque de cette complication et doit généralement être considérée chez les patients qui ont une IgM sérique > 50 g/L ou une viscosité $> 3,5$ centipoise, bien qu'il n'y ait pas de seuil bien défini. La plasmaphérèse est une intervention temporaire et doit toujours être suivi d'un traitement systémique¹⁰.

La cinquième étape dans l'évaluation d'un patient avec la MW est de déterminer le choix du traitement le plus approprié. L'interaction entre le profil génomique de la MW et les options thérapeutiques disponibles, guide progressivement le choix du traitement. Plus précisément, les recommandations consensuelles du plus récent IWWM suggèrent de tester la mutation *MYD88* avant de débiter le traitement, car les patients sans cette mutation sont moins susceptibles de répondre à l'ibrutinib en monothérapie. Les mêmes lignes directrices ne recommandent pas à l'heure

actuelle de tester la mutation *CXCR4*, pour éclairer le choix du traitement, en dehors d'un cadre de recherche⁵. Les sections suivantes de cette revue décrivent les options thérapeutiques pour la MW.

La sixième étape dans l'évaluation d'un patient avec la MW est de déterminer la réponse clinique à une ligne de traitement en particulier. L'évaluation de la réponse au traitement pour la MW ne suit pas les critères traditionnels utilisés pour les autres lymphomes telle que la classification de Lugano pour l'évaluation initiale, la stadification et l'évaluation de la réponse¹¹ en raison de la biologie et de la cinétique de la réponse au traitement qui sont spécifiques à la MW. Les critères de l'IWWM pour l'évaluation de la réponse incorporent des catégories additionnelles qui quantifient le niveau de la réponse pour les IgM et qualifient la réponse dans les organes ganglionnaires et extraganglionnaires, de même que d'autres paramètres cliniques, incluant les symptômes¹² (**Tableau 2**).

Traitement à base de rituximab

Au cours des 1 - 2 dernières décennies, le traitement de première intention pour la MW comprenait le rituximab seul ou en association avec une chimiothérapie cytotoxique. Les combinaisons avec des agents alkylants tels que la bendamustine ont été associées à des taux de réponse élevés, un profil d'innocuité généralement acceptable et des rémissions prolongées chez plusieurs

patients (**Tableau 3**). Un autre avantage de ces régimes est leur durée fixe, qui améliore la qualité de vie des répondeurs et offre la possibilité d'un retraitement chez ceux qui rechutent après un long intervalle sans traitement¹³⁻¹⁶. L'utilisation du rituximab en entretien après une chimio-immunothérapie, particulièrement après le BR, n'est pas indiquée puisqu'elle prolonge l'immunosuppression et n'améliore pas significativement la survie sans progression (SSP)¹⁵.

Les inhibiteurs du protéasome sont également actifs contre la MW, avec des essais de phase 2 démontrant des hauts taux de réponse en association avec le rituximab (**Tableau 3**). Il est difficile d'évaluer si les résultats obtenus à long terme avec les inhibiteurs du protéasome sont comparables à ceux obtenus avec le BR, compte tenu de la taille limitée de l'échantillon dans ces études et du manque d'essais comparatifs¹⁷⁻²⁰. Les risques et bénéfices à utiliser les inhibiteurs du protéasome doivent être soigneusement soupesés chez les patients qui ont des neuropathies périphériques, ce qui est fréquent dans la MW. De plus, l'accès à ces agents, surtout dans le contexte de la première ligne, a toujours été limité.

Inhibiteurs de la tyrosine kinase de Bruton

Les inhibiteurs covalents de la tyrosine kinase de Bruton (BTK) ont été étudiés en première ligne de traitement et dans le contexte récidivant/réfractaire²¹⁻²⁵ (**Tableau 4**).

Référence	n	Thérapie	Taux de réponse (%)			SSP médiane (mois)	SG médiane (mois)
			TRG	TRM	TBRP		
Rituximab en association avec des agents cytotoxiques							
Rummel, Blood 2019 ¹⁵	109	BR	91	90	s.o.	83*	NA
	109	BR+RE				101*	NA
Kastritis, Blood 2015 ¹³	72	CDR	83	74	7	35	95
Laribi, BJH 2019 ¹⁴	69	BR	97	96	37	NA 87 % à 2 ans	NA 97 % à 2 ans
Rummel, Lancet 2013 ¹⁶	22	BR	s.o.	s.o.	s.o.	70^	NA
	19	R-CHOP	s.o.	s.o.	s.o.	28^	NA
Rituximab en association avec des inhibiteurs du protéasome							
Dimopoulos, Blood 2013 ¹⁸	59	VDR	85	68	7	42	s.o. 82 % à 3 ans
Treon, Blood 2014 ²⁰	31	KDR	87	68	35	46	NA
Castillo, CCR 2018 ¹⁷	26	IDR	96	77	15	NA	s.o.
Treon, JCO 2009 ¹⁹	23	VDR	96	83	13	66	s.o.

Tableau 3. Études prospectives de thérapies à base de rituximab en première ligne de traitement; avec l'aimable autorisation de Diego Villa, MD

* La différence n'était pas statistiquement significative (RRI à 0,80 [IC à 95 % : 0,51 à 1,25], $p = 0,32$).

^ La différence n'était pas statistiquement significative (RRI à 0,33 [IC à 95 % : 0,11 à 0,64], $p = 0,003$).

B : bendamustine, C : cyclophosphamide, CHOP : cyclophosphamide + doxorubicine + vincristine + prednisone,

D : dexaméthasone, I : ixazomib, K : carfilzomib, NA : non atteinte, R : rituximab, RE : rituximab en entretien, RRI : rapport des risques instantanés (HR), s.o. : sans objet, TBRP : très bonne réponse partielle, TRM : taux de réponse majeure, TRG : taux de réponse global, V : bortézomib.

Référence	n		Thérapie	Taux de réponse (%)			SSP	SG
	JT	R/R		TRG	TRM	TBRP		
Treon, JCO 2018 ²⁴	31	0	Ibrutinib	100	83	20	Médiane NA 92 % à 18 mois	Médiane NA 100 % à 15 mois
Treon, NEJM 2015 ²⁵	0	63	Ibrutinib	91	73	16	Médiane NA 69 % à 2 ans	Médiane NA 95 % à 2 ans
Tam, Blood 2020 ²³	18	81	Ibrutinib	93	78	19	Médiane NA 84 % à 18 mois*	Médiane NA 93 % à 18 mois
	19	83	Zanubrutinib	94	77	28	Médiane NA 85 % à 18 mois*	Médiane NA 97 % à 18 mois
Dimopoulos, NEJM 2018 ²¹	34	41	Ibrutinib + rituximab	93	73	23	Médiane NA 82 % à 30 mois^	Médiane NA 94 % à 30 mois
	34	41	Rituximab	47	32	4	Médiane 20 mois 28 % à 30 mois^	Médiane NA 92 % à 30 mois
Owen, Lancet Haem 2020 ²²	14	92	Acalabrutinib	93	80	9 (R/R)	Médiane NA 90 % JT, 82 % R/R à 2 ans	Médiane NA 92 % JT, 89 % R/R à 2 ans

Tableau 4. Études prospectives des inhibiteurs de la BTK chez les patients avec une MW jamais traitée et récidivante/réfractaire; avec l'aimable autorisation de Diego Villa, MD

* La différence n'était pas statistiquement significative (RRI à 0,85 [IC à 95 % : 0,43 à 1,76], $p = 0,687$).

^ La différence n'était pas statistiquement significative (RRI à 0,20 [IC à 95 % : 0,11 à 0,38], $p < 0,001$).

JT : jamais traité, NA : non atteinte, R/R : récidivant/réfractaire, SG : survie globale, SSP : survie sans progression, TBRP : très bonne réponse partielle, TRG : taux de réponse global, TRM : taux de réponse majeure.

Les deux plus grands essais randomisés faits à ce jour dans la MW évaluaient le rôle des inhibiteurs de la BTK. L'étude iNNOVATE a démontré que l'association ibrutinib et rituximab, chez les patients atteints d'une MW jamais traitée et récidivante/réfractaire, était associée à une amélioration significative de la SSP comparativement au rituximab seul²¹. Ces résultats ont mené à l'approbation réglementaire de l'ibrutinib pour la MW. Dans l'étude ASPEN, le zanubrutinib a été associé à un taux plus élevé de très bonne réponse partielle (TBRP) comparativement à l'ibrutinib (28 % c. 19 %), bien que cette différence n'était pas statistiquement significative et que les taux de SSP à 18 mois étaient semblables avec les deux agents. Le zanubrutinib est associé à une plus faible incidence des toxicités connues des inhibiteurs de la BTK, notamment la fibrillation auriculaire, l'hypertension, la diarrhée et les saignements²³. Les inhibiteurs de la BTK sont reconnus pour traverser la barrière hémato-encéphalique; ils représentent donc le traitement de choix pour les patients avec un syndrome de Bing-Neel²⁶.

Thérapies potentiellement disponibles au Canada et avec une activité contre la MW

Plusieurs agents classiques et nouveaux, utilisés actuellement dans d'autres hémopathies malignes, démontrent une activité contre la MW dans des essais de phase 2 (Tableau 5). Certains agents sont associés à des toxicités qui limitent leur utilisation future dans la MW, notamment la fludarabine (cytopénies prolongées et infections^{27,28}, le lénalidomide (anémie sévère et d'apparition rapide)²⁹ et l'idélalisib (cytopénies, diarrhée et

toxicité hépatique)³⁰. D'autres agents qui ont une activité en agent seul et avec un profil d'innocuité connu tels que l'évérolimus, le vénétoclax et le daratumumab, peuvent être plus appropriés lorsqu'utilisés hors-indication, bien que leur l'accès au Canada reste limité³¹⁻³³. La greffe autologue et l'allogreffe de cellules souches peuvent être bénéfiques pour certains patients sélectionnés avec une MW R/R qui répond encore aux traitements, mais cela se fait au détriment d'une toxicité significative, incluant un taux élevé de mortalité sans rechute avec la greffe allogénique de cellules souches³⁴.

Conclusions et orientations futures

La MW est une lymphopathie maligne avec une biologie, une histoire naturelle et une prise en charge uniques. Le traitement de la MW devient de plus en plus complexe à mesure que plus d'options de traitement sont disponibles et que le profil génomique joue un rôle pronostique et prédictif de plus en plus important. Malgré ces progrès, la MW demeure incurable. Les patients qui ont une maladie réfractaire aux chimio-immunothérapies et aux inhibiteurs de la BTK sont confrontés à des options limitées et ont un mauvais pronostic. Les inhibiteurs non covalents de la BTK³⁵, les nouvelles combinaisons d'agents et les thérapies immunitaires sont actuellement à l'étude et pourraient fournir des opportunités supplémentaires pour améliorer les résultats dans la MW.

Référence	Traitement et données probantes	Taux de réponse	Résultats	Commentaires
Analogues nucléosidiques				
Treon, Blood 2009 ²⁸	Fludarabine + rituximab Essai de phase 2, n = 43*	TRG 95 % TRM 86 % TBRP 33 %	Délai médian avant la progression 51 mois ^y	Des toxicités hématologiques et infectieuses attendues et significatives.
Tedeschi, Cancer 2012 ²⁷	Fludarabine + rituximab + cyclophosphamide Essai de phase 2, n = 43*	TRG 79 % TRM 74 % TBRP 21 %	SSEm 50 mois	
Les agents immunomodulateurs (IMiD)				
Treon, Blood 2008 ³⁶	Thalidomide + rituximab Essai de phase 2, n = 25*	TRG 72 % TRM 64 %	Délai médian avant la progression 35 mois ^y	Des réductions de doses sont nécessaires chez tous les patients et des neuropathies sont très fréquentes.
Treon, CCR 2009 ²⁹	Lénalidomide + rituximab Essai de phase 2, n = 16*	TRG 50 % TRM 25 %	Délai médian avant la progression 19 mois ^y	Étude arrêtée précocement en raison d'apparition aiguë d'une anémie sévère.
Inhibiteurs de la mTOR				
Ghobrial, AJH 2014 ³³	Évérolimus Essai de phase 2, n = 60	TRG 73 % TRM 23 %	Délai médian avant la progression 25 mois ^y , SSPm 21 mois	Profil de toxicités hématologiques et non hématologiques attendu.
Inhibiteurs de la PI3K				
Tomowiak, Blood Adv 2021 ³⁰	Idélalisib + obinutuzumab Essai de phase 2, n = 48	TRG 71 % TRM 65 % TBRP 10 %	SSPm 25 mois	Taux d'abandon élevé dû aux toxicités
Inhibiteurs de BCL2				
Castillo, JCO 2022 ³¹	Vénétoclax (24 mois) Essai de phase 2, n = 32	TRG 84 % TRM 81 % TBRP 19 %	SSPm 30 mois	PM fréquente après l'arrêt du vénétoclax à 24 mois
Anticorps monoclonaux anti-CD38				
Castillo, Blood Adv 2020 ³²	Daratumumab Essai de phase 2, n = 13	TRG 23 % TRM 15 %	SSPm 2 mois	Génère l'hypothèse que le daratumumab en association serait préférable
Greffe de cellules souches hématopoïétiques				
Parrondo, CLML 2020 ³⁴	Autogreffe de cellules souches Méta-analyse de 8 études rétrospectives, n = 278	TRG 85 % RC 22 %	SSPr 55 % SGr 76 %	Mortalité sans rechute de 4 % à 1 an
	Greffe allogénique de cellules souches Méta-analyse de 7 études rétrospectives, n = 311	TRG 81 % RC 26 %	SSPr 49 % SGr 57 %	~ 50 % myéloablative. Mortalité sans rechute de 29 % à 1 an. MGVH aiguë de 71 % (10 % de grade 3 +)

Tableau 5. Études incluant d'autres thérapies chez les patients avec une MW récidivante/réfractaire; avec l'aimable autorisation de Diego Villa, MD

* Inclus également une proportion de patients jamais traités

‡ Délai médian avant la progression (calculé seulement chez les répondeurs) (mTTP)

JT : jamais traité, MGVH : maladie du greffon contre l'hôte, NA : non atteinte, PM : progression de la maladie, RC : réponse complète, R/R : récidivant/réfractaire, SGm : survie globale médiane, SGr : survie globale regroupée (estimée entre 3-5 ans considérant les différences rapportées entre les études), SSEm : survie sans événement médiane, SSPm : survie sans progression médiane, SSPr : survie sans progression regroupée (estimée entre 3-5 ans considérant les différences rapportées entre les études), TBRP : très bonne réponse partielle, TRG : taux de réponse global, TRM : taux de réponse majeure.

Références

1. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127(20):2375-90.
2. Treon SP, Xu L, Yang G, Zhou Y, Liu X, Cao Y, et al. MYD88 L265P somatic mutation in Waldenstrom's macroglobulinemia. *N Engl J Med*. 2012;367(9):826-33.
3. Treon SP, Xu L, Guerrero ML, Jimenez C, Hunter ZR, Liu X, et al. Genomic Landscape of Waldenstrom Macroglobulinemia and Its Impact on Treatment Strategies. *J Clin Oncol*. 2020;38(11):1198-208.
4. Castillo JJ, Treon SP. Management of Waldenstrom macroglobulinemia in 2020. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2020;2020(1):372-9.
5. Castillo JJ, Advani RH, Branagan AR, Buske C, Dimopoulos MA, D'Sa S, et al. Consensus treatment recommendations from the tenth International Workshop for Waldenstrom Macroglobulinaemia. *Lancet Haematol*. 2020;7(11):e827-e37.
6. Nanah A, Al Hadidi S. Bing-Neel Syndrome: Update on the Diagnosis and Treatment. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2022;22(3):e213-e9.
7. Simon L, Fitsiori A, Lemal R, Dupuis J, Carpentier B, Boudin L, et al. Bing-Neel syndrome, a rare complication of Waldenstrom macroglobulinemia: analysis of 44 cases and review of the literature. A study on behalf of the French Innovative Leukemia Organization (FILO). *Haematologica*. 2015;100(12):1587-94.
8. Dimopoulos MA, Kastritis E, Owen RG, Kyle RA, Landgren O, Morra E, et al. Treatment recommendations for patients with Waldenstrom macroglobulinemia (WM) and related disorders: IWWM-7 consensus. *Blood*. 2014;124(9):1404-11.
9. Treon SP, Branagan AR, Hunter Z, Santos D, Tournhilac O, Anderson KC. Paradoxical increases in serum IgM and viscosity levels following rituximab in Waldenstrom's macroglobulinemia. *Ann Oncol*. 2004;15(10):1481-3.
10. Gertz MA. Acute hyperviscosity: syndromes and management. *Blood*. 2018;132(13):1379-85.
11. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol*. 2014;32(27):3059-68.
12. Owen RG, Kyle RA, Stone MJ, Rawstron AC, Leblond V, Merlini G, et al. Response assessment in Waldenstrom macroglobulinaemia: update from the VIth International Workshop. *Br J Haematol*. 2013;160(2):171-6.
13. Kastritis E, Gavriatopoulou M, Kyrtonis MC, Roussou M, Hadjiharissi E, Symeonidis A, et al. Dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide as primary treatment of Waldenstrom macroglobulinemia: final analysis of a phase 2 study. *Blood*. 2015;126(11):1392-4.
14. Laribi K, Poulain S, Willems L, Merabet F, Le Colloch R, Eveillard JR, et al. Bendamustine plus rituximab in newly-diagnosed Waldenstrom macroglobulinaemia patients. A study on behalf of the French Innovative Leukaemia Organization (FILO). *Br J Haematol*. 2019;186(1):146-9.
15. Rummel MJ, Lerchenmueller C, Hensel M, Goerner M, Buske C, Schultz H, et al. Two years rituximab maintenance vs. observation after first line treatment with bendamustine plus rituximab (B-R) in patients with Waldenstrom's macroglobulinemia (MW): results of a prospective, randomized, multicenter phase 3 study (the StiL NHL7-2008 MAINTAIN trial). *Blood*. 2019;134(Suppl 1):343.
16. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, Banat GA, von Grunhagen U, Losen C, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2013;381(9873):1203-10.
17. Castillo JJ, Meid K, Gustine JN, Dubeau T, Severns P, Hunter ZR, et al. Prospective Clinical Trial of Ixazomib, Dexamethasone, and Rituximab as Primary Therapy in Waldenstrom Macroglobulinemia. *Clin Cancer Res*. 2018;24(14):3247-52.
18. Dimopoulos MA, Garcia-Sanz R, Gavriatopoulou M, Morel P, Kyrtonis MC, Michalis E, et al. Primary therapy of Waldenstrom macroglobulinemia (WM) with weekly bortezomib, low-dose dexamethasone, and rituximab (BDR): long-term results of a phase 2 study of the European Myeloma Network (EMN). *Blood*. 2013;122(19):3276-82.
19. Treon SP, Ioakimidis L, Soumerai JD, Patterson CJ, Sheehy P, Nelson M, et al. Primary therapy of Waldenstrom macroglobulinemia with bortezomib, dexamethasone, and rituximab: WMCTG clinical trial 05-180. *J Clin Oncol*. 2009;27(23):3830-5.
20. Treon SP, Tripsas CK, Meid K, Kanan S, Sheehy P, Chuma S, et al. Carfilzomib, rituximab, and dexamethasone (CaRD) treatment offers a neuropathy-sparing approach for treating Waldenstrom's macroglobulinemia. *Blood*. 2014;124(4):503-10.
21. Dimopoulos MA, Tedeschi A, Trotman J, Garcia-Sanz R, Macdonald D, Leblond V, et al. Phase 3 Trial of Ibrutinib plus Rituximab in Waldenstrom's Macroglobulinemia. *N Engl J Med*. 2018;378(25):2399-410.
22. Owen RG, McCarthy H, Rule S, D'Sa S, Thomas SK, Tournhilac O, et al. Acalabrutinib monotherapy in patients with Waldenstrom macroglobulinemia: a single-arm, multicentre, phase 2 study. *Lancet Haematol*. 2020;7(2):e112-e21.
23. Tam CS, Opat S, D'Sa S, Jurczak W, Lee HP, Cull G, et al. A randomized phase 3 trial of zanubrutinib vs ibrutinib in symptomatic Waldenstrom macroglobulinemia: the ASPEN study. *Blood*. 2020;136(18):2038-50.
24. Treon SP, Gustine J, Meid K, Yang G, Xu L, Liu X, et al. Ibrutinib Monotherapy in Symptomatic, Treatment-Naive Patients With Waldenstrom Macroglobulinemia. *J Clin Oncol*. 2018;36(27):2755-61.
25. Treon SP, Tripsas CK, Meid K, Warren D, Varma G, Green R, et al. Ibrutinib in previously treated Waldenstrom's macroglobulinemia. *N Engl J Med*. 2015;372(15):1430-40.
26. Castillo JJ, Itchaki G, Paludo J, Varettoni M, Buske C, Eyre TA, et al. Ibrutinib for the treatment of Bing-Neel syndrome: a multicenter study. *Blood*. 2019;133(4):299-305.
27. Tedeschi A, Benevolo G, Varettoni M, Battista ML, Zinzani PL, Visco C, et al. Fludarabine plus cyclophosphamide and rituximab in Waldenstrom macroglobulinemia: an effective but myelosuppressive regimen to be offered to patients with advanced disease. *Cancer*. 2012;118(2):434-43.
28. Treon SP, Branagan AR, Ioakimidis L, Soumerai JD, Patterson CJ, Turnbull B, et al. Long-term outcomes to fludarabine and rituximab in Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood*. 2009;113(16):3673-8.
29. Treon SP, Soumerai JD, Branagan AR, Hunter ZR, Patterson CJ, Ioakimidis L, et al. Lenalidomide and rituximab in Waldenstrom's macroglobulinemia. *Clin Cancer Res*. 2009;15(1):355-60.
30. Tomowiak C, Poulain S, Herbaux C, Perrot A, Mahe B, Morel P, et al. Obinutuzumab and idelalisib in symptomatic patients with relapsed/refractory Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood Adv*. 2021;5(9):2438-46.
31. Castillo JJ, Allan JN, Siddiqi T, Advani RH, Meid K, Leventoff C, et al. Venetoclax in Previously Treated Waldenstrom Macroglobulinemia. *J Clin Oncol*. 2022;40(1):63-71.
32. Castillo JJ, Libby EN, Ansell SM, Palomba ML, Meid K, Flynn CA, et al. Multicenter phase 2 study of daratumumab monotherapy in patients with previously treated Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood Adv*. 2020;4(20):5089-92.
33. Ghobrial IM, Witzig TE, Gertz M, LaPlant B, Hayman S, Camoriano J, et al. Long-term results of the phase II trial of the oral mTOR inhibitor everolimus (RAD001) in relapsed or refractory Waldenstrom Macroglobulinemia. *Am J Hematol*. 2014;89(3):237-42.
34. Parrondo RD, Reljic T, Iqbal M, Ayala E, Tun HW, Kharfan-Dabaja MA, et al. Efficacy of Autologous and Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Waldenstrom Macroglobulinemia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2020;20(10):e694-e711.
35. Mato AR, Shah NN, Jurczak W, Cheah CY, Pagel JM, Woyach JA, et al. Pirtobrutinib in relapsed or refractory B-cell malignancies (BRUIN): a phase 1/2 study. *Lancet*. 2021;397(10277):892-901.
36. Treon SP, Soumerai JD, Branagan AR, Hunter ZR, Patterson CJ, Ioakimidis L, et al. Thalidomide and rituximab in Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood*. 2008;112(12):4452-7.