

À propos des autrices



Inna Y. Gong, M.D.

La D^{re} Inna Gong est boursière postdoctorale (fellow) en lymphome et effectue un stage combiné postdoctoral et clinique axé sur les thérapies avancées pour les tumeurs malignes lymphoïdes au *Princess Margaret Hospital*. Elle est inscrite au *Eliot Philipson Clinician-Scientist Training Program* et au programme de chercheur clinique de l'Université de Toronto. Elle est titulaire d'un doctorat en pharmacologie clinique de l'Université Western et d'un doctorat en médecine de l'Université de Toronto. Elle a récemment obtenu ses certificats du Collège royal de médecine interne et en hématologie. Ses recherches se concentrent sur la délimitation des variations immuno-métabolomiques chez les patients atteints de tumeurs malignes lymphoïdes, ainsi que sur l'identification de nouveaux biomarqueurs immunologiques permettant de prédire les résultats thérapeutiques.

Établissement : Département d'oncologie médicale et d'hématologie, *Princess Margaret Cancer Centre*, Toronto, Ontario, Canada
Département de médecine, Université de Toronto, Ontario, Canada



John Kuruvilla, M.D.

Le Dr John Kuruvilla est professeur de médecine à l'Université de Toronto et hématologue au Département d'oncologie médicale et d'hématologie au *Princess Margaret Cancer Center* de Toronto. Il est membre des programmes de lymphome, de greffe autologue et de thérapie de cellules effectrices immunitaires. Les champs d'intérêt en recherche du Dr Kuruvilla sont : le développement de nouveaux agents thérapeutiques dans les lymphopathies malignes et l'intégration de la recherche translationnelle dans les essais cliniques. Il est coprésident du volet lymphome au sein du Groupe canadien des essais sur le cancer (CCTG), de même que président du comité consultatif scientifique de Lymphome Canada.

Établissement : Département d'oncologie médicale et d'hématologie, *Princess Margaret Cancer Centre*, Toronto, Ontario, Canada
Département de médecine, Université de Toronto, Ontario, Canada



Michael Crump, M.D.

Le Dr Michael Crump est un hématologue au Département d'oncologie médicale et d'hématologie au *Princess Margaret Cancer Centre*, et professeur de médecine à l'Université de Toronto. Il était le coprésident pour plusieurs années du Groupe de l'hématologie pour le Groupe canadien des essais sur le cancer (CCTG) et le coprésident du Groupe de travail sur le lymphome. Ses intérêts de recherche portent sur le développement de nouvelles thérapies pour les lymphomes, notamment les anticorps bispécifiques et les cellules T à récepteur antigénique chimérique (CAR), ainsi que sur la place de la greffe de cellules souches autologues.

Établissement : Département d'oncologie médicale et d'hématologie, *Princess Margaret Cancer Centre*, Toronto, Ontario, Canada
Département de médecine, Université de Toronto, Ontario, Canada

Le lymphome à cellules du manteau : l'évolution des stratégies de traitement de première intention

Inna Y. Gong, M.D.
John Kuruvilla, M.D.
Michael Crump, M.D.

Introduction

Le lymphome à cellules du manteau (LCM) est un lymphome non hodgkinien (LNH) à cellules B matures qui représente 3 à 10 % des nouveaux cas de LNH au Canada¹. L'évolution clinique du LCM est hétérogène, allant d'un comportement indolent ne nécessitant pas de traitement pendant des années à une maladie très agressive au pronostic limité^{2,3}. C'est pourquoi la classification internationale de consensus (ICC) de 2022 et la classification de l'Organisation mondiale de la santé (OMS-WHO) subdivisent le LCM en deux catégories : 1) le LCM indolent, qui se caractérise par une atteinte sanguine, une splénomégalie sans atteinte ganglionnaire ou une atteinte ganglionnaire faible (région variable des chaînes lourdes des immunoglobulines [*IGHV*] muté, un *SOX11* négatif, un indice de prolifération Ki67 faible); et 2) le LCM agressif, qui se caractérise par un aspect morphologique pléomorphe et blastoïde, une anomalie de *TP53*, un indice Ki67 élevé et un *IGHV* non muté^{4,5}.

Traditionnellement, la survie globale (SG) médiane des patients atteints de LCM n'était que de 3 à 5 ans, mais elle s'est considérablement améliorée au cours des deux dernières décennies, grâce à la chimio-immunothérapie avec le rituximab, aux régimes d'induction à base de cytarabine, à l'ajout d'une autogreffe de cellules souches consolidée, à l'entretien avec le rituximab et à l'avènement de nouvelles thérapies ciblées (notamment les inhibiteurs de la kinase de Bruton [BTK], le vénétoclax et la lénalidomide) dans le contexte de la rechute⁶. En dépit de ces progrès, le LCM reste incurable, même avec un traitement agressif, et la plupart des patients rechuteront invariablement⁷. C'est pourquoi des études prospectives sont en cours, qui intègrent de nouvelles thérapies à un support

de chimiothérapie ou évaluent des schémas sans chimiothérapie, dans le but d'améliorer les résultats et de réduire les toxicités. Cette revue résume les connaissances actuelles sur le pronostic de la maladie, les options thérapeutiques et les nouvelles stratégies thérapeutiques qui remodeleront le paradigme du traitement du LCM dans un avenir proche.

Les facteurs pronostics dans le cadre de la première ligne

Bien que plusieurs facteurs pronostiques aient été identifiés, notamment l'indice pronostique international pour le lymphome à cellules du manteau (MIPI-c)⁸, l'index Ki67⁸, l'altération génétique du gène *TP53*^{9,10} et d'autres aberrations moléculaires, y compris le profilage de l'expression génique (*NOTCH*, *KMT2D* et *MYC* par exemple)¹¹⁻¹³, l'expression de *SOX11*¹⁴ et un caryotype complexe¹⁵, aucun n'ayant fait l'objet d'une étude prospective pour guider le choix d'un traitement. Le rôle pronostique de la dernière version du MIPI, le MIPI-c qui intègre le Ki67, a été validé principalement dans le cadre d'essais⁸ et il est important de souligner que le statut de la mutation *TP53* n'est pas inclus dans ce modèle⁹. Bien qu'une mutation *TP53* semble être un marqueur pronostique plus fort que la del17p, son rôle est limité par un accès à un test *TP53* qui n'est pas largement répandu¹⁶. Les études sont contradictoires en ce qui concerne la corrélation entre l'expression de p53 par immunohistochimie et la mutation de *TP53*¹⁷⁻¹⁹. En raison des limites diagnostiques actuelles, la mutation *TP53* et l'expression de p53 par immunohistochimie ont été recommandées pour l'évaluation du risque⁹.

Observation ou traitement initial

Les patients atteints de LCM non ganglionnaire et un sous-ensemble de patients atteints de LCM ganglionnaire avec une maladie indolente lors de la présentation ne nécessitent pas de traitement immédiat et peuvent être observés en toute sécurité; mais la plupart des patients finissent par nécessiter un traitement. Il n'y a pas d'études prospectives comparant l'observation au traitement immédiat, mais les données rétrospectives du monde réel (RWD) suggèrent la sécurité (sans impact sur les résultats de survie) de cette approche pour les patients présentant une maladie asymptomatique, un bon état de performance, une maladie non ganglionnaire, une lactate déshydrogénase (LDH) normale et un faible taux de Ki67²⁰⁻²². Puisqu'il n'existe actuellement aucun critère de sélection standardisé pour identifier les patients

susceptibles de bénéficier d'une observation initiale, on adopte souvent une approche similaire à celle du lymphome folliculaire qui se présente sans aucun symptôme, et dont la charge tumorale est faible et n'évolue pas sur les résultats d'imagerie de suivi à intervalle court (3 à 4 mois).

Approche standard actuelle dans le traitement de première intention

La figure 1 présente un algorithme de traitement actuel pour la prise en charge de du LCM en première ligne de traitement. Les patients qui nécessitent un traitement sont globalement classés en deux cohortes : ceux qui subissent une chimio-immunothérapie intensive suivie d'une autogreffe de cellules souches (AGCS) de consolidation et ceux qui ne sont pas admissibles à une greffe et pour lesquels des schémas de chimio-immunothérapie moins intensifs sont appropriés. Bien que les études

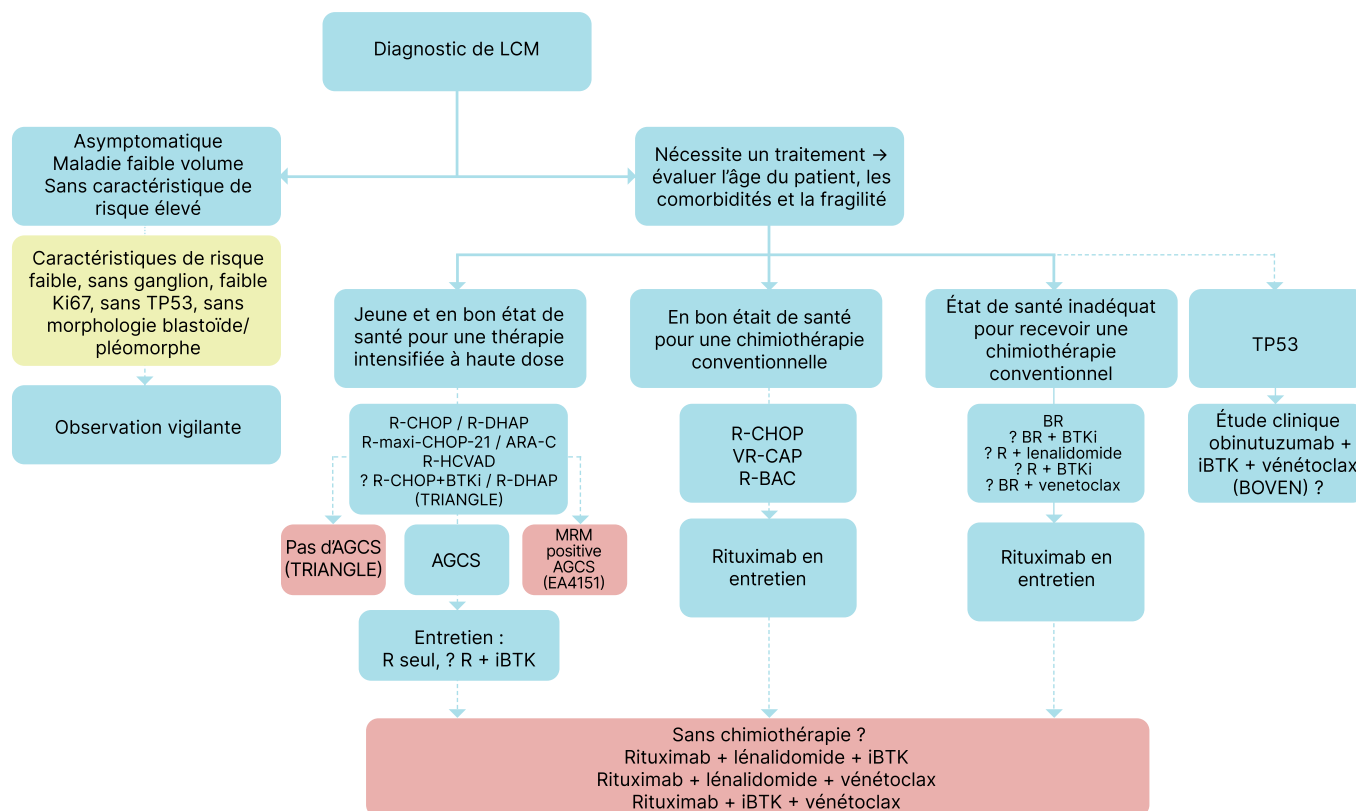


Figure 1 : Diagramme de flux illustrant l'algorithme de traitement actuel pour la prise en charge du lymphome à cellules du manteau en 1^{re} intention, incluant les essais pivots récents qui intègrent de nouveaux agents ciblés. Les lignes en pointillé représentent les zones d'incertitude et les domaines d'investigation en cours; avec l'aimable autorisation de Inna Y. Gong, M.D., John Kuruvilla, M.D. et Michael Crump, M.D.

Abréviations : AGCS, autogreffe de cellules souches; BR, bendamustine/rituximab; iBTK, inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton; LCM, lymphome à cellules du manteau; MRM, maladie résiduelle minimale; R, rituximab; R-BAC, BR/cytarabine à faible dose; R-CHOP, rituximab/cyclophosphamide/vincristine/doxorubicine/prednisone; R-DHAP, rituximab/dexaméthasone/ARA-C/cisplatine; R-HCVAD, rituximab/cyclophosphamide/vincristine/doxorubicine/dexaméthasone; VR-CAP, bortézomib/rituximab/cyclophosphamide/doxorubicine/prednisone.

prospectives aient utilisé un âge limite de 65 ans pour déterminer l'admissibilité à l'AGCS, il n'existe pas de limite d'âge définitive, et les personnes âgées de 70 ans ou plus, à condition qu'elles soient par ailleurs en bonne santé, peuvent toujours être considérées comme des candidats adéquats pour l'AGCS.

Patients admissibles à la greffe

L'AGCS a été la norme de soins pour les patients plus jeunes nécessitant un traitement lors de la première rémission^{23,24}. Le bénéfice de l'AGCS a été établi par l'étude du *MCL European Network*, qui a randomisé les patients traités par CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone) avec ou sans rituximab (R), suivi d'une AGCS ou un traitement d'entretien à l'IFN- α ²⁴. Lors d'un suivi médian à 14 ans, un bénéfice de SG est apparu avec une survie sans progression (SSP) médiane de 3,3 ans contre 1,5 an en faveur de l'AGCS; et une SG médiane 7,5 ans contre 4,8 ans chez tous les patients. Cet avantage de SG a toutefois été observé principalement chez les patients qui n'ont pas reçu de rituximab, comme l'a confirmé l'analyse de sous-groupe²⁵, suggérant que le régime d'induction joue vraisemblablement un rôle important dans les résultats.

Pour les patients jeunes et en bon état de santé général, divers schémas d'induction par chimio-immunothérapie intensive ont été étudiés, les schémas à base de cytarabine étant l'approche privilégiée. L'importance de l'induction à base de cytarabine a été établie par l'étude *MCL YOUNGER*, qui a comparé R-CHOP à une alternance de R-CHOP et de R-DHAP (rituximab, dexaméthasone, ARA-C, cytarabine à haute dose, cisplatine), suivie d'un conditionnement basé sur l'irradiation corporelle totale et d'une AGCS. Bien que le traitement R-CHOP/R-DHAP ait plus que doublé le délai avant l'échec du traitement (109 mois c. 47 mois) et la SG, il a été associé à une augmentation de la toxicité de grade 3-4²⁶. Le suivi à long terme de l'essai Nordie MCL2, qui a évalué l'alternance de CHOP à dose intensifiée et de cytarabine à haute dose avant l'AGCS, a montré une SSP médiane de 8,5 ans et une SG de 12,7 ans, suggérant des rémissions à long terme dans un sous-ensemble de patients^{7,27}. Le protocole R-hyper-CVAD (cyclophosphamide à dose intense hyperfractionnée, vincristine, doxorubicine en continu et dexaméthasone)²⁸ a permis d'obtenir un taux de réponse complète (RC) de 87 %, une SSP médiane de 4,8 ans (5,5 ans pour les patients âgés de $\leq$ 65 ans) et une SG médiane de 6,8 ans²⁹.

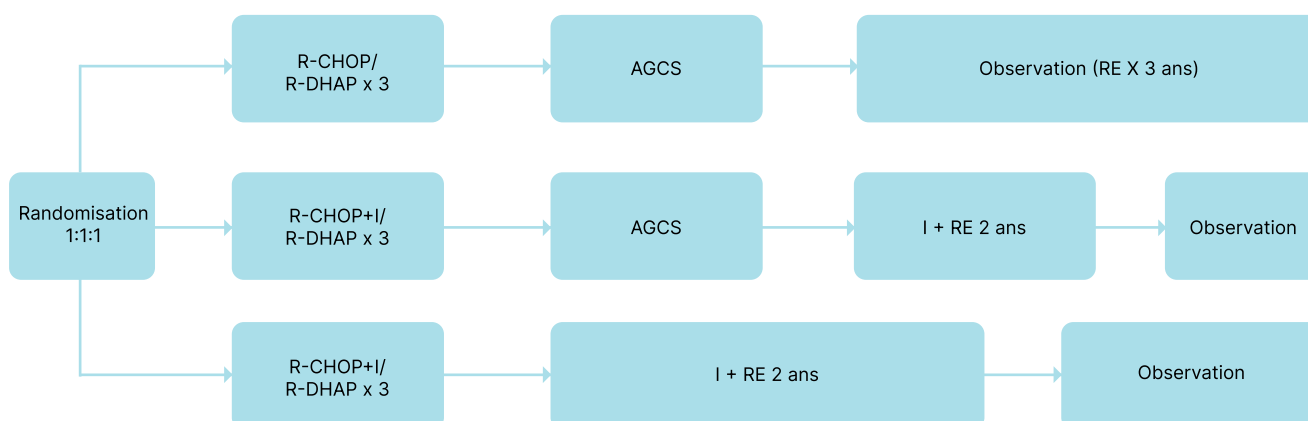
Les thérapies à base de bendamustine avant l'AGCS sont de plus en plus étudiées en tant qu'alternative aux régimes d'induction à agents multiples qui nécessitent souvent une administration en milieu hospitalier. La combinaison bendamustine-rituximab (BR) a été comparée au R-hyper-CVAD dans l'étude randomisée de phase II S1106, qui a été fermée prématurément en raison d'un taux élevé d'échec de mobilisation des cellules souches dans le bras R-hyper-CVAD^{30,31}, limitant les conclusions qui peuvent être tirées concernant l'efficacité du BR en pré-greffe.

Le rôle du rituximab en entretien (RE) après une AGCS chez les jeunes patients était incertain jusqu'à la publication des résultats de l'essai de phase III LyMa, qui a montré une survie sans événement (SSE) à 4 ans de 79 % dans le groupe RE contre 61 % dans le groupe observation, et une SG à 4 ans de 89 % et 80 %, respectivement³². Le bénéfice de l'entretien au rituximab après l'AGCS a également été rapporté dans des études d'observationnelles³³ et reste la norme de soins.

Patients non admissibles à une greffe

Pour les patients qui ne sont pas candidats à une induction intensive et à l'AGCS, le traitement consiste à choisir l'un des nombreux schémas de chimio-immunothérapie, avec ou sans RE. Dans le suivi à long terme de l'étude *MCL ELDERLY* (suivi médian de 7,6 ans), le R-CHOP suivi du RE était supérieur au FCR (fludarabine, cyclophosphamide, rituximab)³⁴, avec une SG médiane de 6,4 et 3,9 ans, respectivement³⁵. L'essai LYM-3002 a comparé la substitution du bortézomib à la vincristine (VR-CAP) au R-CHOP et a rapporté la supériorité de ce régime, avec de meilleurs taux de réponse et un bénéfice de SG (SG médiane de 90 mois pour le VR-CAP par rapport à 55 mois pour le R-CHOP)^{36,37}. Son utilisation généralisée dans cette population de patients a toutefois été limitée dans le contexte canadien par des contraintes de financement, et en plus, par l'adoption dans la plupart des provinces du BR comme norme de soins préférée dans ce contexte, sur la base des essais BRIGHT et STiL. Ces études randomisées de phase III ont mis en évidence un avantage significatif de SSP et un meilleur profil de toxicité du BR par rapport au R-CHOP. Ces résultats ont été corroborés par les résultats d'une étude récente basée sur la population en Ontario^{38,39}. L'ajout d'une dose plus faible de cytarabine au BR (R-BAC) a donné d'excellents résultats chez les patients plus âgés, avec des taux de SSP et de SG

A. Plan de l'étude TRIANGLE



B. Plan de l'étude EA4151

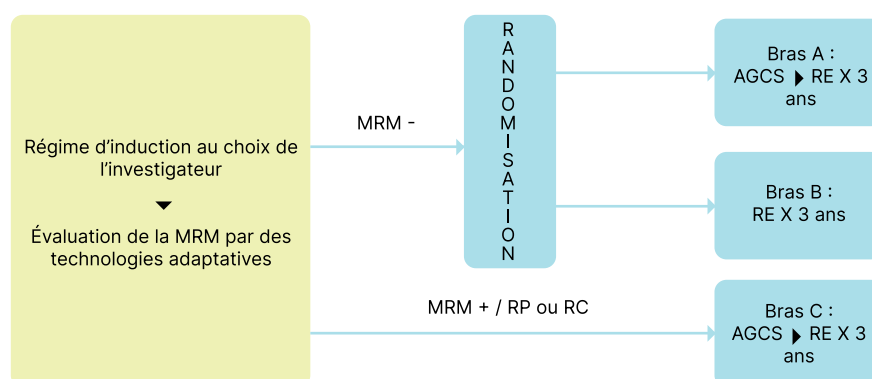


Figure 2 : Schéma simplifié de l'essai TRIANGLE qui intègre un inhibiteur de la BTK en 1^{re} ligne de traitement et de l'essai EA4151 qui évalue le rôle l'AGCS adapté à la réponse chez les patients qui obtiennent une négativité de la MRM après l'induction; avec l'aimable autorisation de Inna Y. Gong, M.D., John Kuruvilla, M.D. et Michael Crump, M.D.

Abréviations : AGCS, autogreffe de cellules souches; BTK, tyrosine kinase de Bruton; I, ibrutinib; MRM, maladie résiduelle minimale; RC, réponse complète; R-CHOP, rituximab/cyclophosphamide/vincristine/doxorubicine/prednisone; R-DHAP, rituximab/dexaméthasone/ARA-C/cisplatine; RE, rituximab en entretien; RP, réponse partielle.

à 7 ans de 55 % et 62 %, respectivement^{40,41}. Ces résultats sont encourageants, mais la composition de l'étude à un seul bras limite l'adoption de ce traitement en routine clinique.

Le RE après une chimio-immunothérapie est soutenue par l'essai MCL ELDERLY, qui a comparé le RE à l'IFN-α en entretien. Chez les patients ayant répondu au R-CHOP, le RE a permis d'allonger la médiane de la SSP (51 contre 24 mois) et de la SG (9,8 contre 7,1 ans)³⁵. L'amélioration des résultats grâce au RM a également été confirmée par des études rétrospectives du monde réel^{42,43}. L'entretien au rituximab après le BR est bien

accepté en tant que pratique standard au Canada, malgré l'absence de données prospectives.

L'évolution du paysage du traitement de première intention

L'intégration d'agents ciblés à la chimio-immunothérapie

L'intégration de nouveaux agents en première ligne pour améliorer la chimio-immunothérapie est activement étudiée. L'essai TRIANGLE visait à déterminer si l'inclusion de l'ibrutinib dans le traitement d'induction et d'entretien pouvait remplacer l'AGCS. Cet essai mené par

le *European MCL Network* a réparti les patients dans l'un des trois groupes suivants : Induction par R-CHOP/R-DHAP, suivie d'une AGCS et de 3 ans de RE (cohorte A); ajout de l'inhibiteur de la BTK, ibrutinib, à l'induction avant l'AGCS et aux 2 premières années d'entretien (cohorte B); et ajout de l'ibrutinib à l'induction et à l'entretien avec omission de l'AGCS (cohorte C) (**Figure 2A**)⁴⁴. Les résultats, rapportés dans l'article publié récemment, font état de taux de survie sans échec (SSE) et de SG à 3 ans de 72 % et 86 % dans la cohorte A, de 88 % et 91 % dans la cohorte B, et 86 % et 92 % dans la cohorte C, respectivement. Ces résultats ne laissent pas indifférent et montrent une amélioration de la SSP à 3 ans dans les deux bras qui ont intégré l'inhibiteur de la BTK en première ligne par rapport au bras A, qui ne l'a pas fait. Un suivi supplémentaire est nécessaire pour déterminer si l'omission de l'AGCS sera non inférieure ou inférieure à l'AGCS (voir discussion ci-dessous). L'étude de phase II Rectangle (acalabrutinib associé au R-CHOP, suivi d'une AGCS et d'un entretien au R et à l'acalabrutinib pendant 2 ans) a montré des résultats prometteurs avec un taux de réponse objective (TRO) de 100 % (rémission complète [RC] 91 %) et des taux de SSP et de SG d'environ 95 %⁴⁵. Ces résultats viennent étayer l'intégration des inhibiteurs de la BTK dans le contexte de la première ligne. Les résultats combinés de ces études pourraient permettre d'établir le rôle des inhibiteurs de BTK en première ligne chez les jeunes patients.

L'ajout de l'ibrutinib a également été étudié chez les patients non admissibles à une greffe. Dans l'essai randomisé de phase III SHINE, l'ibrutinib a été ajouté au BR, suivi du RE chez les patients ayant obtenu une réponse partielle ou complète, tandis que les patients dont la maladie était stable ont continué à recevoir de l'ibrutinib avec du rituximab⁴⁶. Bien qu'un avantage de SSP ait été observé dans le groupe ibrutinib par rapport au BR seul (SSP médiane de 81 mois [6,8 ans] contre 53 mois [4,4 ans]), aucun avantage de survie n'a été rapporté après un suivi médian de 85 mois. Dans les analyses de sous-groupe, il a été constaté que le bénéfice était également limité aux patients avec un MIPI à risque faible ou intermédiaire et aux patients avec un *TP53* non muté. Le groupe ibrutinib a notamment présenté une incidence plus élevée d'événements indésirables (EI) de grade 3 +, à savoir la fibrillation auriculaire et l'hypertension. Bien qu'il y ait eu une incidence de décès dus à la progression de la maladie plus faible dans le groupe ibrutinib, elle a

été contrebalancée par une incidence plus élevée de décès dus aux EI (11 % contre 6 %) et des décès survenus durant le suivi (18 % contre 14 %). Parmi les décès attribuables aux EI, le bras ibrutinib (p/r au bras BR) a enregistré plus de décès liés aux infections (9 p/r à 5 patients, respectivement) et à la COVID-19 (3 p/r à 0 patient), suivis par les décès liés aux maladies cardiovasculaires (3 p/r à 0 patient).

Plusieurs essais en cours explorent l'ajout d'un inhibiteur de la BTK de 2^e génération à la chimio-immunothérapie. Cela permettra de savoir si un inhibiteur de la BTK plus sélectif pourrait atténuer la toxicité observée dans l'essai SHINE. L'étude EA4181 (NCT04115631) randomise les patients dans l'un des trois bras : 1) BR pendant 3 cycles suivis de rituximab et de cytarabine pendant 3 cycles; 2) ajout de l'acalabrutinib avec BR pendant 3 cycles suivis de R-cytarabine; et 3) BR avec acalabrutinib pendant 6 cycles. L'étude ECHO (NCT02972840) compare, de façon similaire, l'association de l'acalabrutinib au BR par rapport au BR seul.

Des approches sans chimiothérapie dans le LCM?

Bien que les résultats se soient améliorés avec les stratégies de chimiothérapie intensive, les approches sans chimiothérapie dans la maladie en rechute ou réfractaire sont devenues la norme de soins^{47,48}, mais leur rôle en première ligne fait l'objet d'une recherche continue afin d'améliorer les résultats. Ces régimes comprennent l'association d'un inhibiteur de BTK (ibrutinib, acalabrutinib ou zanubrutinib) avec un anticorps monoclonal anti-CD20 (rituximab ou obinutuzumab), la lénalidomide avec le rituximab (R2), une trithérapie composée d'un inhibiteur de BTK, du vénétoclax et d'un anticorps anti-CD20, ou une thérapie à cellules T (thérapie à cellules T à récepteur antigénique chimérique [CAR] ou traitement par anticorps bispécifiques). Certains de ces schémas thérapeutiques sont présentés ci-dessous. Toutefois, un examen approfondi de tous les essais menés dans ce contexte n'entre pas dans le cadre de cet article, et un résumé des études en cours est fourni dans le **tableau 1**.

L'étude de phase II menée par Jain *et al.* a évalué l'ibrutinib avec le rituximab pendant 2 ans, suivi d'un traitement d'entretien à l'ibrutinib chez des patients avec un Ki67 < 50 % et sans morphologie blastoïde. Les résultats ont montré des taux de réponse élevés et les médianes de SSP et de SG n'ont pas encore été atteintes⁴⁹. La

Essai	Phase	Principaux critères d'inclusion	Détails du schéma	N ^{bre} de patients	Paramètre principal	TRG	Résultats	Principaux événements indésirables
Patients admissibles à l'AGCS								
TRIANGLE	III	Âge ≤ 65 ans, admissible à l'AGCS	A) R-CHOP/ R-DHAP → AGCS → RE B) R-CHOP + I/R-DHAP → AGCS + R/I entretien x 2 ans C) R-CHOP + I/R-DHAP (pas d'AGCS) → R/I entretien x 2 ans	870	Survie sans échec	A) 94 % (RC : 36 %) B) et C) 98 % (RC : 45 %)	Suivi médian de 31 mois Survie sans échec à 3 ans : A) 72 % B) 86 % C) 88 % SG à 3 ans : A) 86 % B) 92 % C) 91 %	Aucune différence lors de l'induction : neutropénie de grade 3 + (47 à 49 %), neutropénie fébrile (9 à 12 %), infection (9 à 12 %) Bras entretien A vs B vs C : Grade 3 + neutropénie (17 %, 44 %, 23 %), neutropénie fébrile (3 %, 6 %, 3 %), infections (13 %, 25 %, 19 %), cardiaque (1 %, 3 %, 4 %)
WINDOW-1 ⁶⁷	II	Âge ≤ 65 ans	Partie A : R + I en induction Partie B : Si RC → R-HCVAD et R-HD-MTX-ARA-C en alternance x 4 Si RP/MS → R-HCVAD et R-HD-MTX-ARA-C en alternance x 2 → réévaluer → R-HCVAD jusqu'à 8 cycles (arrêter si MS/PM durant le R-HCVAD)	131	TRG	Partie A : TRG de 89 % (RC 14 %)	SSP à 3 ans 79 %	Grade 3 + Partie A : lymphopénie 14 %, éruption cutanée 12 %, infection 8 % Partie B : Lymphopénie (73 %), neutropénie (19 %), thrombocytopénie (30 %), anémie (17 %), myalgie (9 %), enzymes hépatiques élevés (9 %)
ECOG-ACRIN EA4181	III	Âge 18 à 70 ans Admissible à l'AGCS	A) BR + ARA-C B) BR + ARA-C + A C) BR + A	ND	RC par TEP/ TDM et négativité MRM SP	ND	ND	ND
BR + A suivis par R + A + ARA-C (préliminaire) ⁶⁸	Étude pilote	Âge 18 à 70 ans Admissible à l'AGCS	BR + A cycle 1-3 → R + A + ARA-C cycle 4-6 → aphérèse	12	Taux de succès mobilisation	TRG de 83 % (RC 75 %)	9/12 traitement complété	Grade 3 + thrombocytopénie 100 %, neutropénie 83 %

Essai	Phase	Principaux critères d'inclusion	Détails du schéma	N ^{bre} de patients	Paramètre principal	TRG	Résultats	Principaux événements indésirables
Patients admissibles à l'AGCS								
BO + vén (préliminaire) ⁶⁹	II	Âge ≥ 18 ans, plan d'AGCS permis	BO + vén jusqu'à 6 cycles	23	RC à fin de l'induction	86 % (RC 81 %)	NA	Grade 3 + neutropénie (26 %), anémie (9 %), thrombocytopénie (17 %), lyse tumorale (9 %), infection (9 %), réaction à la perfusion (9 %)
EA4151 (NCT03 267433)	III	Âge 18 à 70 ans Admissible à l'AGCS	RE p/r AGCS + RE chez patients avec RC MRM-négative après l'induction (au choix du chercheur)	689 planifiés	SG SSP	ND	ND	ND
Rectangle ⁴⁵	II	Âge 18 ans et + Admissible à l'AGCS	R-CHOP + A x maximum 6 cycles → AGCS → R + A x 2 ans	54	RC	100 % (RC 91 %)	SSP à 12 mois 94 % SG à 12 mois 95 %	Grade 3 + neutropénie (22 %), infection pulmonaire (7 %)
Pas de greffe de consolidation chez les patients admissibles à l'AGCS								
ECOG-ACRIN E1411 BR +/- bortézomib (V) → R +/- lén (préliminaire) ^{70,71}	II	Âge ≥ 18 ans, SP ECOG 0 à 2	A) BR x 6 → RE x 2 ans B) BR + V → RE C) BR → RE + lén D) BR + V → RE + lén	373	SSP induction SSP consolidation	BR 90 % (RC 61 %) BR + V 89 % (RC 66 %)	SSP induction: 64 mois pour BR ou BR + V (paramètre principal non atteint) SSP à 2 ans consolidation: 78 % pour RE vs 86 % pour RE + lén (p = 0,42)	Grade 3 + neutropénie (BR 21 %, BR + V 28 %), neuropathie (BR 0 %, BR + V 4 %), éruption cutanée (BR 6 %, BR + V 5 %)
R-CHOP + lén, R-HiDAC, R + lén ⁷²	II	Stade II à IV	A) R-CHOP + lén x 4 B) R-HiDAC x 2 C) R tous les mois + lén x 6	47	SSP à 3 ans	88 % (RC 88 %)	SSP à 3 ans 63 % SG à 3 ans 85 % (TP53 avait des SSP et SG inférieures)	Grade 3 + neutropénie (37 % R-CHOP + lén, 70 % R-HiDAC, 42 % R + lén), thrombocytopénie (22 %, 83 %, 9 %) 42% R + lén)

Essai	Phase	Principaux critères d'inclusion	Détails du schéma	N ^{bre} de patients	Paramètre principal	TRG	Résultats	Principaux événements indésirables
Sans greffe de consolidation chez les patients admissibles à l'AGCS								
R + A + vén (AVR) (NCT05 951959)	II	≥ 18 ans	AVR en induction x 13 → RC après 13 cycles → randomisé à A jusqu'à PM vs observation	100 planifiés	RC, négativité MRM	ND	ND	ND
R2 + vén (VLR) (NCT03 523975)	I	Âge ≥ 18 ans	Vén J8 à 28, lén J1 à 21, R J1	30	TRG, DMT	ND	ND	ND
R2 + A (ALR) (NCT03 863184)	II	Âge ≥ 18 ans	A en continu, lén J1 à 21, R J1	35	RC, négativité MRM	ND	ND	ND
Non admissible à l'AGCS								
SHINE BR + I vs BR ⁴⁶	III	Âge ≥ 65 ans, non admissible AGCS, SP ECOG 0 à 1	BR + I vs BR x 6 → RE x 2 ans et I ou placebo jusqu'à progression	523	SSP	BR + I : 90 % BR : 89 % (RC 66 % vs 58 %, $p = 0,06$)	SSP médiane 81 mois vs 53 mois SG à 7 ans 55 % vs 57 % (RRI : 1,1; 0,8 à 1,4)	BR + I vs BR : Grade 3 + éruption cutanée (12 % vs 1,9 %), pneumonie (20 % vs 14 %), FA (4 % vs 0,8 %), décès en raison de EI (11 % vs 6 %)
BR + lén ⁷³	I/II	Incapacité à tolérer chimio. intensive, stade II à IV	BR + lén (10 mg) x 6 → lén cycles 7 à 13	50	Phase I : DMT Phase II : SSP	À 3 mois : 88 % (RC 48 %)	Au suivi médian de 31 mois : SSP médiane 42 mois SG médiane 53 mois SG à 3 ans 73 %	Grade 3 + infection (42 %), neutropénie (76 %), second cancer (16 %)
BR + lén + bortézomib (V) ⁷⁴	II	Âge ≥ 65 ans ou < 65 ans si non admissible AGCS	BR + lén + V + dex jusqu'à 6 cycles	74	SSP à 18 mois > 65 %	Après 4 cycles : 87 % (RC 76 %)	SSP à 24 mois 70 % SG à 4 ans 71 %	Grade 3 + neutropénie (51 %), thrombocytopénie (35 %), anémie (19 %), fatigue (19 %), neuropathie (15 %)
BR + vén (préliminaire) ⁷⁵	II	Âge ≥ 60 ans, non admissible AGCS	BR + vén x 6 cycles	33	RC	97 % (RC 85 %)	SSP à 2 ans 70 % SG à 2 ans 81 %	ND

Essai	Phase	Principaux critères d'inclusion	Détails du schéma	Nbre de patients	Paramètre principal	TRG	Résultats	Principaux événements indésirables
Non admissible à l'AGCS								
R + I (préliminaire) ⁴⁹	II	Âge ≥ 65 ans, histologie non blastoïde ou pléomorphique, Ki67 < 50 %	Cycle de 28 jours : R chaque semaine x 4 au cycle 1 → un cycle sur 2, 1 journée; pour un maximum de 2 ans	50	TRG	96 % (RC 71 %)	96 % (RC 71 %)	Grade 3 + FA (22 %), fatigue (18 %), diarrhée (14 %), myalgie (14 %), neutropénie (8 %), anémie (4 %), thrombocytopénie (2 %)
R + lén (R2) ⁵¹	II	Incapacité à recevoir la chimiothérapie	Cycle de 28 jours : R chaque semaine x 4 au cycle 1 → 1 cycle sur 2, lén 20 mg cycle 1 J1-21 → 15 mg cycle 2+ J1-21	38	TRG	92 % (RC 64 %)	SSP à 5 ans 64 % SG à 5 ans 77 %	Grade 3 + neutropénie (42 %), anémie (8 %), thrombocytopénie (11 %), éruption cutanée (29 %), flambée tumorale (11 %)
ACE-LY-308 BR + A vs BR ⁷⁶	III	Âge ≥ 65 ans, non admissible AGCS	A) BR + A B) BR + placebo	546 planifiés	SSP	ND	ND	ND
Recrutement en cours								
BR vs R + zanu (NCT040 02297)	III	Âge > 60 ans, non admissible AGCS	BR x 6 vs R + zanu à 80 mg 2 f.p.j. x 6	510 planifiés	SSP	ND	ND	ND
ENRICH	III	Âge > 60 ans, non admissible AGCS	BR/R-CHOP x 6 à 8 → RE x 2 ans vs R + I → I + R entretien x 2 ans	400 planifiés	SSP	ND	ND	ND
ECHO	III	Âge ≥ 65 ans, non admissible AGCS	A)BR + A B)BR + placebo	635	SSP	ND	ND	ND

Tableau 1 : Résumé des principaux essais dans le traitement de 1^{re} intention du lymphome à cellules du manteau; avec l'aimable autorisation de Inna Y. Gong, M.D., John Kuruvilla, M.D. et Michael Crump, M.D.

Abréviations : A, acalabrutinib; AGCS, autogreffe de cellules souches; ARA-C, cytarabine haute dose; BO, bendamustine/obinutuzumab; BR, bendamustine/rituximab; DMT, dose maximale tolérée; FA, fibrillation auriculaire; f.p.j., fois par jour; I, ibrutinib; lén, lénalidomide; MRM, maladie résiduelle minimale; MS, maladie stable; MTX, méthotrexate; NCT, U.S. National Clinical Trials; ND, non disponible; NR, non rapporté; PM, progression de la maladie; R, rituximab; RC, réponse complète; R-CHOP, rituximab/cyclophosphamide/vincristine/doxorubicine/prednisone; R-DHAP, rituximab/dexaméthasone/ARA-C/cisplatine; RE, rituximab en entretien; R-HCVAD, rituximab/cyclophosphamide/vincristine/doxorubicine/dexaméthasone; R-HiDAC, rituximab/ARA-C; RP, réponse partielle, SG, survie globale; SP, sang périphérique; SSP, survie sans progression; TRG, taux de réponse globale; vén, vénétoclax; zanu, zanubrutinib.

toxicité a été un sujet de préoccupation, puisque 42 % des patients ont interrompu le traitement pour cause de toxicité. Un vaste essai randomisé de phase III portant sur le zanubrutinib associé au rituximab par rapport au BR est actuellement en cours de recrutement⁵⁰.

Un essai de phase II portant sur une induction par la lénalidomide et le rituximab (R2) pendant 12 mois, suivie d'un traitement indéfini par la lénalidomide, a fait état d'une SSP à 3 ans de 80 %, mais a été associé à une neutropénie de grade 3 + et à des éruptions cutanées⁵¹. La lénalidomide n'est cependant pas largement disponible au Canada pour le traitement des lymphomes. Le triplet d'association de R2 et de vénétoclax est également à l'étude⁵². Cette approche présente l'avantage potentiel de réserver l'inhibiteur de la BTK pour le traitement de la rechute. Des trithérapies associant un inhibiteur de la BTK, le vénétoclax et un anticorps anti-CD20 sont actuellement à l'étude (**Tableau 1**), en raison de la synergie entre l'ibrutinib et le vénétoclax en phase précoce⁵³.

Les résultats prometteurs des régimes sans chimiothérapie sont encourageants, mais des études comparatives de phase III sont nécessaires avant que ces nouvelles combinaisons puissent être adoptées comme traitement standard. De plus, le LCM reste un lymphome rémittent et récidivant, et la question est de savoir si la chimiothérapie sera efficace en deuxième intention après les schémas sans chimiothérapie à base d'inhibiteur de la BTK. Ceci n'a pas été évalué.

Le traitement d'entretien peut-il être optimisé?

Un essai de phase III a évalué le traitement d'entretien avec la lénalidomide par rapport au choix de l'investigateur après une AGCS, et a montré une amélioration de la SSP à 3 ans de 80 % par rapport à 64 %⁵⁵. La lénalidomide a aussi montré une activité dans la maladie en rechute ou réfractaire⁵⁴. Cette stratégie d'entretien n'a probablement pas de rôle à jouer dans ce contexte, en raison du profil de toxicité de la lénalidomide.

Le traitement d'entretien par ibrutinib plutôt que par rituximab est également exploré mais dans une petite étude dans laquelle l'ibrutinib est administré à 560 mg par jour après une chimio-immunothérapie. Il y a eu une incidence élevée d'infections et 15/36 patients (42 %) ont dû interrompre le traitement en raison de la toxicité⁵⁶.

À l'heure actuelle, aucune conclusion définitive ne peut être tirée en raison de

l'hétérogénéité des devis d'étude, de la petite taille des échantillons et des devis à un seul bras dans les études disponibles. Le traitement d'entretien est un domaine important pour les recherches futures, et des essais prospectifs randomisés sur les stratégies d'entretien sont nécessaires compte tenu de la possibilité de ne plus utiliser de greffe.

Les études portant sur la thérapie adaptée au risque

Les approches thérapeutiques actuelles peuvent conduire à un surtraitement ou à un traitement sous optimal chez certains patients atteints de LCM compte tenu de l'hétérogénéité importante de l'évolution clinique du LCM. Des essais adaptés au risque sont essentiels pour déterminer l'intensité et la durée du traitement. Une anomalie du gène *TP53* est observée chez 11 % des patients atteints de LCM. Les régimes intensifs pour les patients jeunes atteints de LCM ne permettent pas de surmonter les résultats médiocres associés aux mutations de *TP53*, avec une durée de vie médiane de 1,8 an, contre 12 ans pour les cas *TP53* non mutés¹⁶. BOVEN est la première étude dédiée aux patients porteurs de mutations *TP53* qui évalue le zanubrutinib, le vénétoclax et l'obinutuzumab avec une durée de traitement guidée par la maladie résiduelle minimale (MRM)⁵⁷. L'étude WINDOW-2 examine l'ibrutinib, le vénétoclax et le rituximab chez les patients jeunes atteints de LCM. Les patients seront assignés à la consolidation ou l'observation sur la base des caractéristiques de la maladie (Ki67 < 30 %, taille de la tumeur < 3 cm, MIPI faible, absence de *TP53*/del17p/morphologie blastoïde ou pléomorphe)⁵⁸.

La MRM est un biomarqueur potentiel pour améliorer les résultats prédictifs des patients atteints de LCM⁵⁹⁻⁶², mais son intégration dans la pratique clinique de routine est actuellement limitée. Les contraintes de l'évaluation de la MRM dans le LCM comprennent la difficulté de détecter de manière fiable la maladie résiduelle à de faibles niveaux, la variabilité des techniques utilisées pour mesurer la MRM (réaction en chaîne par polymérase [PCR] quantitative en temps réel, *nested*-PCR, PCR à double gouttelette et séquençage de nouvelle génération [SNG]). De plus, l'absence d'un étalon-or, le manque de consensus sur les seuils normalisés et l'interprétation des données de la MRM, ainsi que l'incertitude concernant le moment optimal et la fréquence de l'évaluation de la MRM pendant et après le traitement. Sont d'autres obstacles

à considérer. La signification pronostique de la MRM dans la LCM reste un domaine de recherche important qui suit son cours. Des études prospectives actives évaluent effectivement son rôle dans une approche adaptée au risque et elles qui détermineront si la MRM peut guider l'intensification du traitement chez les patients présentant un risque de rechute ou la désescalade du traitement chez d'autres. Le plan de l'étude EA4151, présenté à la **figure 2B**, intègre l'omission de la greffe guidée selon la MRM.

Le rôle futur de l'AGCS

Au cours des deux dernières décennies, l'AGCS après une induction intensive a été la pierre angulaire du traitement de consolidation pour les patients jeunes et en bon état de santé atteints de LCM. Les résultats à long terme des essais cliniques prospectifs ont démontré d'excellents résultats avec une SSP allant de 8 à 12 ans, avec possiblement une guérison pour un sous-groupe de patients^{7,26,32}. La contribution indépendante de l'autogreffe aux résultats favorables obtenus avec des schémas d'induction intensifs (c'est-à-dire à base de cytarabine) est cependant incertaine. Plusieurs publications rétrospectives tentant de répondre à cette question n'ont pas abouti à des résultats cohérents. La plus grande étude rétrospective dans le LCM utilisant la base de données *Flatiron Health* par Martin *et al.* n'a indiqué aucun bénéfice en termes de SSP en utilisant le temps jusqu'au prochain traitement (un substitut commun pour la SSP dans de tels ensembles de données), alors que Gerson *et al.* ont montré une amélioration de la SSP (6 ans c. 4 ans) sans bénéfice de SG dans l'analyse ajustée^{43,63}.

La récente remise en question du rôle de l'AGCS en 1^{re} ligne du LCM reflète les progrès continus des approches thérapeutiques. L'omission possible de la greffe est souhaitable, compte tenu de la toxicité qui lui est associée, car le domaine évolue vers des approches de désescalade (d'optimisation) et sans chimiothérapie, visant à identifier la stratégie de traitement la plus efficace (à court et à long terme) et la moins toxique.

Tout d'abord, l'émergence de nouvelles thérapies ciblées, en particulier les inhibiteurs de la BTK qui peuvent transformer le paysage thérapeutique du traitement de 1^{re} intention du LCM, car ils font l'objet d'une recherche active. Comme souligné précédemment, les résultats préliminaires de l'étude TRIANGLE ont montré que l'ajout de l'ibrutinib permettait d'obtenir une

survie sans échec similaire sans AGCS et était associé à une toxicité réduite. Ces résultats sont prometteurs, mais un suivi prolongé est nécessaire pour répondre de manière définitive à la question de l'omission de l'AGCS. De plus, des réserves subsistent quant à savoir si l'omission de la greffe en première ligne se traduit réellement par un meilleur contrôle de la maladie et une survie plus longue qu'une utilisation des inhibiteurs de BTK en 2^e ligne, après l'AGCS. L'AGCS devrait rester l'approche standard de soins jusqu'à ce que les données soient plus matures.

Deuxièmement, la décision adaptée selon le risque de poursuivre vers une greffe en fonction de la positivité de la MRM sera évaluée dans le cadre de l'essai nord-américain EA4151, en cours. Cette étude randomisera les patients qui ont une MRM-négative par séquençage de nouvelle génération d'immunoglobulines, soit à une AGCS et 3 ans de rituximab en entretien (RE), soit à un RE seul. L'étude répondra non seulement à la question du rôle de l'AGCS chez les patients avec une MRM positive à la fin de l'induction, mais pourra également fournir une estimation du bénéfice de l'AGCS chez les patients MRM-négatifs.

L'émergence d'approches sans chimiothérapie visant à réduire ou à éliminer la chimiothérapie pourrait annoncer un nouveau changement de paradigme, alors que les études sur le rôle de l'AGCS sont en cours. Des essais de phase III sont toutefois nécessaires pour déterminer si ces approches sont supérieures aux stratégies d'induction intensive. Si les approches sans chimiothérapie démontrent leur supériorité, les paradigmes de traitement pourraient converger vers une approche similaire, indépendamment de l'âge ou de la capacité à tolérer un traitement intensif.

Conclusions

Au cours de la dernière décennie, des progrès rapides ont été réalisés dans les options thérapeutiques pour le LCM, une maladie dont les présentations cliniques et l'agressivité sont hétérogènes. La norme de soins actuelle pour les patients admissibles à une greffe est la chimio-immunothérapie intensive d'induction à base de cytarabine suivie d'une AGCS et d'un entretien au rituximab. Pour les patients non admissibles à une greffe, l'approche sera la chimio-immunothérapie avec BR suivie d'un entretien au R. L'arrivée de nouveaux agents ciblés, qui ont inspiré la conception de récents essais pivots prospectifs,

remet en question le rôle traditionnel de l'AGCS et de la chimiothérapie, et devrait annoncer un changement dans le traitement de première ligne du LCM.

L'intégration de nouveaux agents dans un schéma de chimio-immunothérapie peut éliminer la nécessité d'une AGCS, ce qui sera bientôt clarifié par un suivi plus long de l'essai TRIANGLE. De plus, lorsque les résultats de l'étude EA4151 sur l'omission de l'AGCS guidée par la MRM seront disponibles, la décision concernant la greffe deviendra encore plus complexe avec l'analyse des implications des résultats de l'étude TRIANGLE.

Des approches sans chimiothérapie sont actuellement explorées dans des essais de phase II, mais des comparaisons prospectives de phase III de ces protocoles avec la chimio-immunothérapie, ainsi qu'avec la chimio-immunothérapie combinée à de nouveaux agents, sont nécessaires pour déterminer le régime d'induction le plus efficace.

Des recherches plus approfondies sur la biologie et les biomarqueurs pronostiques du LCM seront probablement essentielles pour développer des stratégies de traitement personnalisées. Pour conclure, l'évolution du paysage des traitements de première ligne influencera sans aucun doute la séquence des nouveaux agents, y compris la place de la thérapie cellulaire CAR-T^{64,65} et les anticorps bispécifiques⁶⁶ dans les lignes de traitement ultérieures. Le défi sera de taille pour déterminer le meilleur traitement, la meilleure séquence et la meilleure combinaison de ces traitements innovants.

Auteur correspondant :

Michael Crump, M.D.

Courriel : michael.crump@uhn.ca

Divulgations des liens financiers :

I.Y.G. : Aucun.

J.K. : Financement de la recherche : Astra Zeneca, Kite, Merck, Novartis, Roche; Consulting/ Honoraria: Abbvie, Amgen, Astra Zeneca, BMS, Gilead, Incyte, Janssen, Karyopharm, Merck, Novartis, Pfizer, Roche, Seattle Genetics; DSMB: Karyopharm

M.C. : Honoraires de consultation : Kite-Gilead, Novartis, Epizyme/Epson; **Soutien à l'établissement pour la recherche :** Roche, Epizyme/Epson

Références :

1. WHO. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Hematolymphoid tumors: International Agency for Research on Cancer.
2. Maddocks K. Update on mantle cell lymphoma. *Blood*. 2018;132(16):1647-1656.
3. Armitage JO, Longo DL. Mantle-Cell Lymphoma. *New England Journal of Medicine*. 2022;386(26):2495-2506.
4. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1720-1748.
5. Campo E, Jaffe ES, Cook JR, et al. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. *Blood*. 2022;140(11):1229-1253.
6. Bock AM, Gile JJ, Larson MC, et al. Evolving treatment patterns and improved outcomes in relapsed/refractory mantle cell lymphoma: a prospective cohort study. *Blood Cancer Journal*. 2023;13(1):169.
7. Eskelund CW, Kolstad A, Jerkeman M, et al. 15-year follow-up of the Second Nordic Mantle Cell Lymphoma trial (MCL2): prolonged remissions without survival plateau. *Br J Haematol*. 2016;175(3):410-418.
8. Hoster E, Rosenwald A, Berger F, et al. Prognostic Value of Ki-67 Index, Cytology, and Growth Pattern in Mantle-Cell Lymphoma: Results From Randomized Trials of the European Mantle Cell Lymphoma Network. *J Clin Oncol*. 2016;34(12):1386-1394.
9. Scheubeck G, Jiang L, Hermine O, et al. Clinical outcome of Mantle Cell Lymphoma patients with high-risk disease (high-risk MIPI-c or high p53 expression). *Leukemia*. 2023;37(9):1887-1894.
10. Obr A, Procházka V, Jirkuvová A, et al. TP53 Mutation and Complex Karyotype Portends a Dismal Prognosis in Patients With Mantle Cell Lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2018;18(11):762-768.
11. Bea S, Valdés-Mas R, Navarro A, et al. Landscape of somatic mutations and clonal evolution in mantle cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(45):18250-18255.
12. Ferrero S, Rossi D, Rinaldi A, et al. KMT2D mutations and TP53 disruptions are poor prognostic biomarkers in mantle cell lymphoma receiving high-dose therapy: a FIL study. *Haematologica*. 2020;105(6):1604-1612.
13. Kridel R, Meissner B, Rogic S, et al. Whole transcriptome sequencing reveals recurrent NOTCH1 mutations in mantle cell lymphoma. *Blood*. 2012;119(9):1963-1971.
14. Ek S, Dictor M, Jerkeman M, Jirström K, Borrebaeck CA. Nuclear expression of the non B-cell lineage Sox11 transcription factor identifies mantle cell lymphoma. *Blood*. 2008;111(2):800-805.
15. Jain P, Tang G, Yin CC, et al. Complex Karyotype Is a Significant Predictor for Worst Outcomes in Patients with Mantle Cell Lymphoma (MCL) Treated with BTK Inhibitors - Comprehensive Analysis of 396 Patients. *Blood*. 2020;136(Supplement 1):32-33.
16. Eskelund CW, Dahl C, Hansen JW, et al. TP53 mutations identify younger mantle cell lymphoma patients who do not benefit from intensive chemoimmunotherapy. *Blood*. 2017;130(17):1903-1910.
17. Aukema SM, Hoster E, Rosenwald A, et al. Expression

- of TP53 is associated with the outcome of MCL independent of MIPI and Ki-67 in trials of the European MCL Network. *Blood*. 2018;131(4):417-420.
18. Rodrigues JM, Hassan M, Freiburghaus C, et al. p53 is associated with high-risk and pinpoints TP53 missense mutations in mantle cell lymphoma. *Br J Haematol*. 2020;191(5):796-805.
 19. Nolan J, Murphy C, Dinneen K, et al. p53 immunohistochemistry must be confirmed by TP53 next generation sequencing for accurate risk stratification of patients with mantle cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2022;63(14):3504-3507.
 20. Kumar A, Ying Z, Alperovich A, et al. Clinical presentation determines selection of patients for initial observation in mantle cell lymphoma. *Haematologica*. 2019;104(4):e163-e166.
 21. Martin P, Chadburn A, Christos P, et al. Outcome of deferred initial therapy in mantle-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2009;27(8):1209-1213.
 22. Abrisqueta P, Scott DW, Slack GW, et al. Observation as the initial management strategy in patients with mantle cell lymphoma. *Ann Oncol*. 2017;28(10):2489-2495.
 23. Mangel J, Leitch HA, Connors JM, et al. Intensive chemotherapy and autologous stem-cell transplantation plus rituximab is superior to conventional chemotherapy for newly diagnosed advanced stage mantle-cell lymphoma: a matched pair analysis. *Ann Oncol*. 2004;15(2):283-290.
 24. Dreyling M, Lenz G, Hoster E, et al. Early consolidation by myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission significantly prolongs progression-free survival in mantle-cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the European MCL Network. *Blood*. 2005;105(7):2677-2684.
 25. Zoellner AK, Unterhalt M, Stilgenbauer S, et al. Long-term survival of patients with mantle cell lymphoma after autologous haematopoietic stem-cell transplantation in first remission: a post-hoc analysis of an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 2021;8(9):e648-e657.
 26. Hermine O, Jiang L, Walewski J, et al. High-Dose Cytarabine and Autologous Stem-Cell Transplantation in Mantle Cell Lymphoma: Long-Term Follow-Up of the Randomized Mantle Cell Lymphoma Younger Trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network. *J Clin Oncol*. 2023;41(3):479-484.
 27. Geisler CH, Kolstad A, Laurell A, et al. Nordic MCL2 trial update: six-year follow-up after intensive immunochemotherapy for untreated mantle cell lymphoma followed by BEAM or BEAC + autologous stem-cell support: still very long survival but late relapses do occur. *Br J Haematol*. 2012;158(3):355-362.
 28. Romaguera JE, Fayad L, Rodriguez MA, et al. High rate of durable remissions after treatment of newly diagnosed aggressive mantle-cell lymphoma with rituximab plus hyper-CVAD alternating with rituximab plus high-dose methotrexate and cytarabine. *J Clin Oncol*. 2005;23(28):7013-7023.
 29. Bernstein SH, Epner E, Unger JM, et al. A phase II multicenter trial of hyperCVAD MTX/Ara-C and rituximab in patients with previously untreated mantle cell lymphoma; SWOG 0213. *Ann Oncol*. 2013;24(6):1587-1593.
 30. Chen RW, Li H, Bernstein SH, et al. RB but not R-HCVAD is a feasible induction regimen prior to auto-HCT in frontline MCL: results of SWOG Study S1106. *Br J Haematol*. 2017;176(5):759-769.
 31. Kamdar M, Li H, Chen RW, et al. Five-year outcomes of the S1106 study of R-hyper-CVAD vs R-bendamustine in transplant-eligible patients with mantle cell lymphoma. *Blood Adv*. 2019;3(20):3132-3135.
 32. Le Gouill S, Thieblemont C, Oberic L, et al. Rituximab after Autologous Stem-Cell Transplantation in Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2017;377(13):1250-1260.
 33. Falcone U, Jiang H, Bashir S, et al. Effectiveness and tolerability of first-line autologous stem cell transplant and maintenance rituximab for mantle cell lymphoma. *Bone Marrow Transplant*. 2018;53(3):347-351.
 34. Kluin-Nelemans HC, Hoster E, Hermine O, et al. Treatment of Older Patients with Mantle-Cell Lymphoma. *New England Journal of Medicine*. 2012;367(6):520-531.
 35. Kluin-Nelemans HC, Hoster E, Hermine O, et al. Treatment of Older Patients With Mantle Cell Lymphoma (MCL): Long-Term Follow-Up of the Randomized European MCL Elderly Trial. *J Clin Oncol*. 2020;38(3):248-256.
 36. Robak T, Huang H, Jin J, et al. Bortezomib-Based Therapy for Newly Diagnosed Mantle-Cell Lymphoma. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(10):944-953.
 37. Robak T, Jin J, Pylypenko H, et al. Frontline bortezomib, rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone (VR-CAP) versus rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) in transplantation-ineligible patients with newly diagnosed mantle cell lymphoma: final overall survival results of a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2018;19(11):1449-1458.
 38. Flinn IW, van der Jagt R, Kahl BS, et al. Randomized trial of bendamustine-rituximab or R-CHOP/R-CVP in first-line treatment of indolent NHL or MCL: the BRIGHT study. *Blood*. 2014;123(19):2944-2952.
 39. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2013;381(9873):1203-1210.
 40. Tisi MC, Moia R, Patti C, et al. Long-term follow-up of rituximab plus bendamustine and cytarabine in older patients with newly diagnosed MCL. *Blood Adv*. 2023;7(15):3916-3924.
 41. Visco C, Tisi MC, Evangelista A, et al. Time to progression of mantle cell lymphoma after high-dose cytarabine-based regimens defines patients risk for death. *British Journal of Haematology*. 2019;185(5):940-944.
 42. Hill BT, Switchenko JM, Martin P, et al. Maintenance Rituximab Improves Outcomes in Mantle Cell Lymphoma Patients Who Respond to Induction Therapy with Bendamustine + Rituximab without Autologous Transplant. *Blood*.

- 2019;134(Supplement_1):1525-1525.
43. Martin P, Cohen JB, Wang M, et al. Treatment Outcomes and Roles of Transplantation and Maintenance Rituximab in Patients With Previously Untreated Mantle Cell Lymphoma: Results From Large Real-World Cohorts. *J Clin Oncol*. 2023;41(3):541-554.
44. Dreyling M, Doorduijn J, Giné E, et al. Ibrutinib combined with immunochemotherapy with or without autologous stem-cell transplantation versus immunochemotherapy and autologous stem-cell transplantation in previously untreated patients with mantle cell lymphoma (TRIANGLE): a three-arm, randomised, open-label, phase 3 superiority trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network. *Lancet*. 2024;403(10441):2293-2306.
45. Villa D, Larouche J-F, Cheung MC, et al. Rituximab Combined with Chemotherapy and Acalabrutinib Prior to Autologous Stem Cell Transplantation in Mantle Cell Lymphoma: The Rectangle Trial. *Blood*. 2023;142:3042.
46. Wang ML, Jurczak W, Jerkeman M, et al. Ibrutinib plus Bendamustine and Rituximab in Untreated Mantle-Cell Lymphoma. *New England Journal of Medicine*. 2022;386(26):2482-2494.
47. Rule S, Dreyling M, Goy A, et al. Ibrutinib for the treatment of relapsed/refractory mantle cell lymphoma: extended 3.5-year follow up from a pooled analysis. *Haematologica*. 2019;104(5):e211-e214.
48. Wang ML, Blum KA, Martin P, et al. Long-term follow-up of MCL patients treated with single-agent ibrutinib: updated safety and efficacy results. *Blood*. 2015;126(6):739-745.
49. Jain P, Zhao S, Lee HJ, et al. Ibrutinib With Rituximab in First-Line Treatment of Older Patients With Mantle Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2022;40(2):202-212.
50. Dreyling M, Tam CS, Wang M, et al. A Phase III study of zanubrutinib plus rituximab versus bendamustine plus rituximab in transplant-ineligible, untreated mantle cell lymphoma. *Future Oncol*. 2021;17(3):255-262.
51. Ruan J, Martin P, Christos P, et al. Five-year follow-up of lenalidomide plus rituximab as initial treatment of mantle cell lymphoma. *Blood*. 2018;132(19):2016-2025.
52. Phillips TJ, Bond D, Takiar R, et al. Adding venetoclax to lenalidomide and rituximab is safe and effective in patients with untreated mantle cell lymphoma. *Blood Adv*. 2023;7(16):4518-4527.
53. Zhao X, Bodo J, Sun D, et al. Combination of ibrutinib with ABT-199: synergistic effects on proliferation inhibition and apoptosis in mantle cell lymphoma cells through perturbation of BTK, AKT and BCL2 pathways. *Br J Haematol*. 2015;168(5):765-768.
54. Trněný M, Lamy T, Walewski J, et al. Lenalidomide versus investigator's choice in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (MCL-002; SPRINT): a phase 2, randomised, multicentre trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(3):319-331.
55. Ladetto M, Cortelazzo S, Ferrero S, et al. Lenalidomide maintenance after autologous haematopoietic stem-cell transplantation in mantle cell lymphoma: results of a Fondazione Italiana Linfomi (FIL) multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 2021;8(1):e34-e44.
56. Karmali R, Abramson JS, Stephens DM, et al. Ibrutinib maintenance after frontline treatment in patients with mantle cell lymphoma. *Blood Adv*. 2023;7(23):7361-7368.
57. Kumar A, Soumerai J, Abramson JS, et al. A Multicenter Phase 2 Trial of Zanubrutinib, Obinutuzumab, and Venetoclax (BOVen) in Patients with Treatment-Naïve, TP53-Mutant Mantle Cell Lymphoma. *Blood*. 2023;142(Supplement 1):738-738.
58. Wang M, Jain P, Lee HJ, et al. Ibrutinib Plus Rituximab and Venetoclax (IRV) Followed By Risk-Stratified Observation or Short Course R-Hypercvad/MTX in Young Patients with Previously Untreated Mantle Cell Lymphoma - Phase-II Window-2 Clinical Trial. *Blood*. 2021;138(Supplement 1):3525-3525.
59. Blombery P, Cheah CY. Predicting the future in MCL with MRD. *Blood*. 2022;140(12):1332-1333.
60. Hoster E, Delfau-Larue M-H, Macintyre E, et al. Predictive Value of Minimal Residual Disease for Efficacy of Rituximab Maintenance in Mantle Cell Lymphoma: Results From the European Mantle Cell Lymphoma Elderly Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2024;42(5):538-549.
61. Hoster E, Pott C. Minimal residual disease in mantle cell lymphoma: insights into biology and impact on treatment. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016;2016(1):437-445.
62. Jung D, Jain P, Yao Y, Wang M. Advances in the assessment of minimal residual disease in mantle cell lymphoma. *Journal of Hematology & Oncology*. 2020;13(1):127.
63. Gerson JN, Handorf E, Villa D, et al. Survival Outcomes of Younger Patients With Mantle Cell Lymphoma Treated in the Rituximab Era. *J Clin Oncol*. 2019;37(6):471-480.
64. Wang M, Munoz J, Goy A, et al. Three-Year Follow-Up of KTE-X19 in Patients With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma, Including High-Risk Subgroups, in the ZUMA-2 Study. *J Clin Oncol*. 2023;41(3):555-567.
65. Wang Y, Jain P, Locke FL, et al. Brexucabtagene Autoleucel for Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma in Standard-of-Care Practice: Results From the US Lymphoma CAR T Consortium. *Journal of Clinical Oncology*. 2023;41(14):2594-2606.
66. Phillips TJ, Dickinson M, Morschhauser F, et al. Glofitamab Monotherapy Induces High Complete Response Rates in Patients with Heavily Pretreated Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. *Blood*. 2022;140(Supplement 1):178-180.
67. Wang ML, Jain P, Zhao S, et al. Ibrutinib-rituximab followed by R-HCVAD as frontline treatment for young patients (≤ 65 years) with mantle cell lymphoma (WINDOW-1): a single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2022;23(3):406-415.
68. Guy D, Watkins M, Wan F, et al. A Pilot Study of Acalabrutinib with Bendamustine/Rituximab Followed By Cytarabine/Rituximab (R-ABC) for Untreated Mantle Cell Lymphoma. *Blood*. 2020;136:8-9.
69. Greenwell IB, Switchenko JM, Craig AFM, et al. Bendamustine, Obinutuzumab and Venetoclax Results in High Complete Response Rates in Untreated Mantle Cell Lymphoma. *Blood*. 2022;140(Supplement 1):9373-9374.

70. Smith MR, Jegede O, Martin P, et al. Randomized Phase 2 Trial of First-Line Bendamustine-Rituximab (BR)-Based Induction Followed By Rituximab (R) ± Lenalidomide (L) Consolidation for Mantle Cell Lymphoma ECOG-ACRIN E1411. *Blood*. 2022;140(Supplement 1):186-188.
71. Smith MR, Jegede O, Martin P, et al. ECOG-ACRIN E1411 randomized phase 2 trial of bendamustine-rituximab (BR)-based induction followed by rituximab (R) ± lenalidomide (L) consolidation for Mantle cell lymphoma: Effect of adding bortezomib to front-line BR induction on PFS. *Journal of Clinical Oncology*. 2021;39(15_suppl):7503-7503.
72. Epstein-Peterson ZD, Drill E, Aypar U, et al. Immunochemotherapy plus lenalidomide for high-risk mantle cell lymphoma with measurable residual disease evaluation. *Haematologica*. 2023.
73. Albertsson-Lindblad A, Kolstad A, Laurell A, et al. Lenalidomide-bendamustine-rituximab in patients older than 65 years with untreated mantle cell lymphoma. *Blood*. 2016;128(14):1814-1820.
74. Gressin R, Daguindau N, Tempescul A, et al. A phase 2 study of rituximab, bendamustine, bortezomib and dexamethasone for first-line treatment of older patients with mantle cell lymphoma. *Haematologica*. 2019;104(1):138-146.
75. Portell CA, Jegede O, Bennani NN, et al. Primary Analysis and Results of Bendamustine, Rituximab, and Venetoclax (BR-VEN) for Initial Treatment of Mantle Cell Lymphoma in Subjects over 60 Years of Age (PrE0405). *Blood*. 2023;142(Supplement 1):733-733.
76. Wang M, Belada D, Cheah C, et al. A PHASE 3 STUDY OF ACALABRUTINIB PLUS BENDAMUSTINE AND RITUXIMAB IN ELDERLY (AGED ≥65 Years) TREATMENT-NAIVE PATIENTS WITH MANTLE CELL LYMPHOMA. *Hematological Oncology*. 2019;37(S2):554-555.