

À PROPOS DE L'AUTEUR



Robert Kridel, MD

Le Dr Kridel est spécialiste du lymphome au Princess Margaret Cancer Centre de Toronto, après avoir effectué sa formation médicale en Europe (Suisse) et au Canada (Vancouver). Ses recherches se concentrent sur la délimitation de populations distinctes de patients grâce à un profilage génomique intégral des biopsies des tumeurs. Le but est d'identifier les vulnérabilités qui conduiront à des approches thérapeutiques adaptées à la biologie. De plus, son groupe de recherche explore les moyens de surmonter la résistance aux traitements par des approches génomiques fonctionnelles.

LA PRISE EN CHARGE DU LYMPHOME FOLLICULAIRE, AU-DELÀ DE LA CHIMIOTHÉRAPIE

Le lymphome folliculaire (LF) est le lymphome indolent le plus fréquent. On estime qu'environ 2000 Canadiens reçoivent chaque année un nouveau diagnostic de LF; mais, il s'agit d'une sous-estimation du fardeau de la maladie en raison de la nature indolente du LF. En effet, l'espérance de vie de la plupart des patients se mesure en décennies, avec une amélioration lente, mais constante des estimations de survie au fil du temps.

Traditionnellement, le LF a été considéré comme une maladie chimiosensible, et au cours des 15 dernières années, les anticorps ciblant l'épitope de surface CD20 sur les lymphocytes B sont devenus un complément indispensable pour induire une rémission de longue durée en première ligne de traitement¹. Les résultats sont favorables pour la plupart des patients. Un suivi à long terme de l'étude de référence PRIMA a montré que la survie médiane sans progression (SSP) était de 10,5 ans chez les patients traités par immunochimiothérapie dans le cadre d'un régime d'induction initial suivi d'un traitement d'entretien par rituximab, contre un peu plus de 4 ans dans le groupe témoin (régime d'induction initial suivi d'une observation)². En ce qui concerne la chimiothérapie de base, la bendamustine s'est établie comme le standard préféré au Canada et elle induit des réponses durables chez la majorité des patients³.

Cet article se concentre sur les patients atteints d'une maladie à forte charge tumorale nécessitant un traitement, par opposition aux patients atteints d'une maladie à un stade limité qui peuvent bénéficier d'une radiothérapie localisée ou aux patients atteints d'une maladie à un stade avancé à faible charge tumorale qui peuvent bénéficier d'une observation ou du rituximab en monothérapie

Raisons pour aller au-delà de la chimiothérapie

La phrase « sans chimiothérapie » (*chemotherapy-free*) a gagné en popularité ces dernières années pour évoquer une nouvelle ère moderne de traitement du LF. Il est important de noter que l'expression « sans chimiothérapie » n'est pas synonyme

d'absence d'effets secondaires, car les nouvelles thérapies peuvent avoir leurs propres effets indésirables. De plus, ces thérapies ne doivent pas être considérées comme « naturelles », étant donné qu'il s'agit soit de sondes chimiques, soit de thérapies immunitaires hautement modifiées qui n'existent pas en tant que telles à l'état naturel.

Il existe de multiples raisons d'aller au-delà de la chimiothérapie. Environ 20 % des patients connaissent une progression précoce après une immunochimiothérapie et présentent un risque accru de mortalité liée au lymphome⁴. En particulier avec les traitements à base de bendamustine, la majorité des événements de progression sont dus à une transformation histologique⁵. Un objectif important avec l'utilisation de nouvelles thérapies est de prévenir la progression et/ou la transformation précoce.

Deuxièmement, le LF a tendance à devenir de moins en moins sensible à la chimiothérapie à chaque récurrence et les lignes directrices de traitement ne sont pas bien définies en cas de rechute⁶.

Troisièmement, la chimiothérapie est indubitablement associée à une toxicité aiguë et à long terme. Par exemple, l'étude GALLIUM a démontré que l'obinutuzumab prolongeait significativement la survie sans progression (SSP) chez les patients atteints d'un lymphome folliculaire non traité auparavant, par rapport au rituximab (R), lorsqu'il est associé à la cyclophosphamide (C), la doxorubicine, la vincristine (V) et à la prednisone (P; CHOP); au CVP ou à la bendamustine. Cependant, un risque inattendu d'effets indésirables mortels associés à l'utilisation de la bendamustine a été observé; ce qui pourrait refléter une différence dans le profil de risque initial des patients⁷. L'utilisation de la bendamustine et du rituximab est également devenue plus controversée au cours des deux dernières années, car en altérant à la fois les deux immunités, humorale et cellulaire, les patients sont plus à risque d'une COVID-19 sévère⁸.

Enfin, il est important de dire que la chimiothérapie est associée à des complications à long terme, comprenant un risque accru d'événements cardiovasculaires et de cancers secondaires, et plus généralement, de vieillissement prématuré⁹. Par conséquent, il existe des raisons incontestables d'étudier de nouveaux agents thérapeutiques susceptibles d'améliorer les issues des patients atteints de LF. Les résultats de certains essais sur le LF récidivant ou réfractaire (R/R) sont résumés dans le **Tableau 1**.

Chimiothérapies alternatives

Le schéma thérapeutique exempt de chimiothérapie le plus étudié, tant en première ligne qu'en rechute, est l'association de rituximab et de lénalidomide (R2). Ce dernier est un agent ciblé, qui entraîne la dégradation des facteurs de transcription lymphoïdes, *Ikaros* et *Aiolos*¹⁰. En dépit de son mode d'action sélectif au niveau moléculaire, la lénalidomide a des effets pléiotropiques, notamment des effets antitumoraux directs et des effets immunomodulateurs. Une étude déterminante

Agent thérapeutique	Phase	N	TRG	TRC	SSP médiane (mois)
Base d'immunomodulateur					
Lénalidomide + rituximab (R2) vs placebo + rituximab ¹³	III	147 c. 148	80 % c. 55 %	35 % c. 20 %	39 c. 14
Inhibiteur de PI3K					
Idélalisib ¹⁶	II	72	56 %	17 %	11
Duvélisib ¹⁷	II	83	42 %	1 %	10*
Umbralisib ²⁰	IIb	117	45 %	5 %	11
Copanlisib ¹⁸	II	104	59 %	20 %	13 [#]
Copanlisib + rituximab vs placebo + rituximab ¹⁹	III	184 c. 91	85 % c. 54 %	37 % c. 21 %	22 c. 19
Inhibiteur de la BTK					
Ibrutinib ³⁴	II	110	21 %	11 %	5
Épigénétique					
Tazémétostat ²⁴	II	99	69 % (<i>EZH2</i> ^{mut}) 35 % (<i>EZH2</i> ^{ts})	13 % (<i>EZH2</i> ^{mut}) 4 % (<i>EZH2</i> ^{ts})	14 (<i>EZH2</i> ^{mut}) 11 (<i>EZH2</i> ^{ts})
Antagoniste du BCL2					
Vénétoclax ¹⁴	I	29	38 %	14 %	11
Inhibiteurs de la mTOR					
Évérolimus ³⁵	II	23	61 %	non rapporté	7*
Temsirolimus ³⁶	II	39	54 %	26 %	13
Inhibiteur de point de contrôle					
Nivolumab ³⁷	II	92	4%	1 %	2
Anticorps bispécifique :					
Mosunétuzumab ²⁸	I	65	69 %	51 %	12*
Glofitamab ²⁹	I	44	71 %	48 %	12
Epcoritamab ³⁰	I	11	82 %	45 %	non rapporté
Odronextamab ³¹	I	40	78 %	63 %	17 ^{&}
Thérapie à cellules CAR-T					
Axicabtagène ciloleucl ³⁸	II	86 ^{\$}	94 %	79 %	non atteinte
Tisagenlecleucl ³⁹	II	94 [^]	86 %	69 %	non atteinte
Bloqueur du CD47					
Magrolimab (précédemment nommé le 5F9) ³³	Ib/II	28	66 %**	24 %**	non rapporté

Tableau 1 : Résultats d'essais cliniques sélectionnés incluant des thérapies novatrices dans le LF R/R

mut, muté; N, nombre; SSP, survie sans progression; TRG, taux de réponse globale; TRC, taux réponse complète; ts, type sauvage.

La colonne avec le nombre de patients fait spécifiquement référence aux patients atteints de LF. Il est important de noter que les populations de patients peuvent varier entre les essais et que les comparaisons directes peuvent être trompeuses. Seuls des essais contrôlés peuvent répondre, par comparaison directe, à la question de l'efficacité.

* ces résultats de SSP incluent les patients atteints de lymphome à petits lymphocytes (LPL) et de lymphome de la zone marginale (LZM); #, ces résultats de SSP incluent les patients atteints de LPL, LZM et de lymphome lymphoplasmocytaire/macroglobulinémie de Waldenström; &, la SSP concerne les patients ayant reçu des doses d'odronextamab de 5 mg ou plus; \$, évaluable pour l'activité (sur 127 patients atteints de LF inscrits); ^, ensemble pour l'efficacité (sur 98 patients inscrits); **, résultats combinés pour 28 patients atteints de LF et 1 patient atteint de LZM.

de phase III (RELEVANCE) a comparé le régime R2 à l'immunochimiothérapie (rituximab et chimiothérapie) chez plus de 1 000 patients¹¹. Bien que cette étude ait été conçue comme une étude de supériorité, les paramètres principaux d'évaluation soit la réponse complète (RC) à 120 semaines et la survie sans progression ont finalement été similaires dans les deux groupes de patients. Les résultats de l'étude ont montré que les taux de réponse complète confirmée ou non confirmée à 120 semaines étaient de 48 % dans le groupe rituximab-lénalidomide et de 53 % dans le groupe rituximab-chimiothérapie ($p = 0,13$). Le taux intermédiaire de survie sans progression à 3 ans, mesuré à la fois par un comité d'examen indépendant et par l'investigateur, était de 77 % et 78 %, respectivement. L'immunochimiothérapie a entraîné un taux plus élevé de neutropénie et de neutropénie fébrile, tandis que le R2 a été associé à un taux plus élevé d'éruptions cutanées. Donc dans l'ensemble, le R2 peut être considéré comme une alternative non supérieure à l'immunochimiothérapie, mais malheureusement, il n'est pas remboursé au Canada.

Une étude de phase II plus récente (GALEN) a étudié la lénalidomide en association avec l'obinutuzumab et a montré que cette association était bien tolérée et efficace chez les patients atteints de LF R/R¹². Bien que l'obinutuzumab puisse être plus efficace que le rituximab pour de nombreux lymphomes indolents, dont le LF, une comparaison directe contre l'obinutuzumab-chimiothérapie est nécessaire pour tirer des conclusions quant à l'efficacité relative d'une association obinutuzumab-lénalidomide.

Le R2 est également un régime utile dans le contexte de la rechute, où il a été étudié en comparaison avec le rituximab en monothérapie, dans une étude de phase III (AUGMENT)¹³. Le R2 s'est avéré supérieur, avec une durée médiane de la réponse de 39,4 mois contre 11,4 mois pour le rituximab en monothérapie. Malheureusement, le R2 n'est généralement pas remboursé au Canada dans le cadre d'une rechute.

Étant donné que la translocation t(14;18), qui entraîne une régulation à la hausse de l'anti-apoptotique BCL2, se retrouve dans ~ 85 % de tous les cas de LF, il est intéressant d'émettre l'hypothèse que la dégradation de BCL2 pourrait avoir des avantages thérapeutiques dans le LF, semblables à ceux observés dans les leucémies chroniques et aiguës. Malheureusement, le taux de réponse au vénétoclax a été plus faible que prévu dans un essai de phase I portant sur 106 patients atteints de LNH récidivant ou réfractaire. Les patients recevaient le vénétoclax une fois par jour jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. Seulement 38 % des patients atteints de LF ont obtenu une réponse et la SSP médiane était de 11 mois¹⁴. Dans l'étude CONTRALTO, le traitement exempt de chimiothérapie comprenant le vénétoclax et le rituximab, n'a permis d'obtenir une réponse complète que chez 17 % des patients atteints de LF récidivant/réfractaire, et l'ajout du vénétoclax à la bendamustine et au rituximab a été associé à un taux élevé d'effets indésirables de grades 3 et 4¹⁵. Il est toutefois possible qu'une association judicieuse avec d'autres thérapies ciblées puisse améliorer ces résultats.

Le LF usurpe les voies de signalisation des lymphocytes B normaux et leur inhibition a été étudiée en ciblant par exemple, la voie PI3K à l'aide de l'idélalisib¹⁶, du duvélisib¹⁷, du copanlisib^{18,19} et de l'umbralisib²⁰, avec des taux de réponse compris entre 42 et 59 % et une SSP médiane de 10 à 13 mois²¹. Bien que les profils d'effets

secondaires respectifs de ces agents diffèrent, certains des effets secondaires tels que l'hépatotoxicité, la colite et la pneumonie peuvent être graves, ce qui a freiné l'enthousiasme pour cette classe d'agents. Les cliniciens doivent noter qu'aucune molécule PI3K n'est actuellement remboursée pour le LF au Canada.

Approche pathogénétique de la thérapie

La génétique de base du LF est caractérisée par des mutations dans les modificateurs épigénétiques (c'est-à-dire les enzymes qui catalysent la modification post-traductionnelle des histones) qui entraînent des programmes transcriptionnels anormaux. Historiquement, le LF a été parmi les premiers types de cancer dans lesquels des mutations de modificateurs épigénétiques ont été décrites²². Les mutations affectant l'amplificateur de l'homologue 2 de Zeste (*EZH2*) sont observées dans ~ 20 à 25 % des cas de LF et entraînent un gain de fonction de son activité méthyltransférase²³. Conséquemment, le *EZH2* a rapidement émergé comme cible pour une inhibition pharmacologique.

Les données disponibles les plus solides concernent le traitement par le tazémétostat avec des taux de réponse de 69 % et 35 %, et une SSP médiane de 13,8 mois contre 11,1 mois dans les LF *EZH2*-mutés et les LF *EZH2*-type sauvage, respectivement²⁴. Bien que les résultats de SSP observés dans cette étude puissent être perçus comme décevants par rapport à d'autres schémas thérapeutiques, l'approche consistant à inhiber l'*EZH2* présente des avantages évidents. Tout d'abord, le tazémétostat est généralement bien toléré, ce qui est important pour la qualité de vie de nos patients et parce que cela peut laisser présager une combinaison sûre avec d'autres agents thérapeutiques. Deuxièmement, les mutations d'*EZH2* représentent le premier biomarqueur prédictif en LF, permettant d'identifier les patients ayant la plus forte probabilité d'un bénéfice clinique.

Approche immunocentrique de la thérapie

Les cellules du LF se développent dans un écosystème cellulaire dans lequel elles interagissent étroitement avec leur micro-environnement, s'appuyant sur les signaux des cellules immunitaires et stromales pour se développer, pour s'échapper du système immunitaire et pour induire un micro-environnement favorable à la tumeur²⁵. Les cellules du LF peuvent être conceptuellement considérées comme des colonisateurs parasites du centre germinal. Par conséquent, une perturbation thérapeutique de ces interactions tumeur-immunité devrait réduire la croissance du LF.

Le taux de réponse à une inhibition de point de contrôle immunitaire s'est malheureusement avéré très faible²⁶. Cette réponse clinique plus faible n'exclut pas que les réponses immunitaires puissent avoir d'effets thérapeutiques. Par exemple, il a été démontré que la vaccination *in situ* avec un agoniste du *TLR9*, associée à une radiation à faible dose, entraîne des réponses tumorales dans les sites non traités. Ceci suggère que le renforcement de la surveillance immunitaire par des réponses immunitaires spécifiques à l'antigène peut être bénéfique²⁷.

Les avancées les plus prometteuses dans le domaine du LF proviennent cependant du développement de thérapies immunitaires basées sur la reconnaissance des épitopes des lymphocytes B, couplée à l'activation des lymphocytes T dans l'environnement immédiat des cellules malignes. L'efficacité d'au moins 4 anticorps bispécifiques dirigés contre CD20 et CD3 différents (le mosunétuzumab²⁸, le glofitamab²⁹, l'epcoritamab³⁰

et l'odronextamab³¹) a été rapportée dans des essais de phase précoce, avec des taux de RC prometteurs allant de 69 à 82 %³². Un suivi plus long de ces études est nécessaire afin de déterminer pleinement la durabilité de la réponse. Les profils de toxicité de ces agents comprennent le syndrome de relargage des cytokines (SRC), qui est souvent de faible intensité et se limite essentiellement à la période d'initiation du traitement : il peut donc être atténué par un plan d'ajustements appropriés.

Les lymphocytes T modifiés à récepteur antigénique chimérique (cellules CAR-T) ont également été étudiés dans le traitement du LF R/R, avec des taux élevés de RC (79 % avec l'axicabtagène ciloleucl dans l'étude ZUMA-5 et 69 % avec le tisagenlecleucl dans l'étude ELARA) et des résultats de SSP médianes de 18 et 12 mois, respectivement³². Ces thérapies ne sont pas actuellement remboursées au Canada pour les patients atteints de LF.

En plus des thérapies immunitaires qui dépendent ultimement des cellules T pour leurs effets antitumoraux, il a été démontré que le blocage des signaux « do-not-eat-me » (ne-pas-me-manger) produits par les cellules du LF, améliore la fonction phagocytaire des macrophages. Un essai de phase précoce a montré un taux de réponse globale de 66 % et un taux de RC de 24 % chez des patients atteints de lymphomes indolents en rechute/réfractaires³³.

Ces résultats soulignent le potentiel des nouvelles thérapies immunitaires à induire des taux de réponse élevés dans les LF R/R et les données nouvelles apporteront des réponses quant à la durabilité de ces réponses.

Conclusion

En résumé, le rôle des options de traitement exempt de chimiothérapie pour les patients atteints de LF évolue rapidement, avec un nombre croissant de nouvelles thérapies faisant l'objet d'essais cliniques, en monothérapie ou dans le cadre de traitements d'associations. Simultanément, notre compréhension des fondements pathobiologiques du LF progresse aussi rapidement. Idéalement, les biomarqueurs prédictifs faciliteront à l'avenir la prise de décision, au-delà des critères actuels de prise de décision individualisée impliquant des facteurs tels que la fragilité ou les comorbidités. Même si le coût des nouvelles thérapies approuvées sera probablement important, une approche coût-efficacité du traitement du LF peut être rationalisée en donnant la priorité à la thérapie la plus efficace pour un patient donné, améliorant ainsi les résultats pour ce patient. Pour évaluer pleinement l'efficacité relative des nouvelles thérapies, des essais cliniques comparatifs sont cependant nécessaires et urgents.

Références

- Marcus R, Imrie K, Solal-Celigny P, et al. Phase III Study of R-CVP Compared With Cyclophosphamide, Vincristine, and Prednisone Alone in Patients With Previously Untreated Advanced Follicular Lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2008;26(28):4579–4586.
- Bachy E, Seymour JF, Feugier P, et al. Sustained Progression-Free Survival Benefit of Rituximab Maintenance in Patients With Follicular Lymphoma: Long-Term Results of the PRIMA Study. *J. Clin. Oncol.* 2019;37(31):JCO.19.01073.
- Kuruvilla J, Assouline S, Hodgson D, et al. A Canadian evidence-based guideline for the first-line treatment of follicular lymphoma: Joint consensus of the lymphoma Canada scientific advisory board. *Clin. Lymphoma, Myeloma Leuk.* 2015;15(2):59–74.
- Mozelesohn L, Cheung MC, Crump M, et al. Chemoimmunotherapy resistant follicular lymphoma: predictors of resistance, association with transformation and prognosis. *Leuk. Lymphoma.* 2014;55(11):2502–7.
- Freeman CL, Kridel R, Moccia AA, et al. Early progression after BR is associated with high risk of transformation in advanced stage follicular lymphoma. *Blood.* 2019;134(9):blood.2019000258.
- Batlevi CL, Sha F, Alperovich A, et al. Follicular lymphoma in the modern era: survival, treatment outcomes, and identification of high-risk subgroups. *Blood Cancer J.* 2020;10(7):.
- Hiddebrand W, Barbui AM, Canales MA, et al. Immunochemotherapy With Obinutuzumab or Rituximab for Previously Untreated Follicular Lymphoma in the GALLIUM Study: Influence of Chemotherapy on Efficacy and Safety. *J. Clin. Oncol.* 2018;JCO2017768960.
- Lamure S, Duléry R, Di Blasi R, et al. Determinants of outcome in Covid-19 hospitalized patients with lymphoma: A retrospective multicentric cohort study. *EClinicalMedicine.* 2020;27:.
- Cupit-Link MC, Kirkland JL, Ness KK, et al. Biology of premature ageing in survivors of cancer. *ESMO Open.* 2017;2(5):1–8.
- Krönke J, Udeshi ND, Narla A, et al. Lenalidomide causes selective degradation of IKZF1 and IKZF3 in multiple myeloma cells. *Science.* 2014;343(6168):301–5.
- Morschhauser F, Fowler NH, Feugier P, et al. Rituximab plus Lenalidomide in Advanced Untreated Follicular Lymphoma. *N. Engl. J. Med.* 2018;379(10):934–947.
- Morschhauser F, Salles G, Le Gouill S, et al. An open-label, phase Ib study of obinutuzumab plus lenalidomide in relapsed/refractory follicular B-cell lymphoma. *Blood.* 2018;132(11):blo.od-2018-05-853499.
- Leonard JP, Trnemy M, Izutsu K, et al. AUGMENT: A Phase III Study of Lenalidomide Plus Rituximab Versus Placebo Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Indolent Lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2019;37(14):1188–1199.
- Davids MS, Roberts AW, Seymour JF, et al. Phase I First-in-Human Study of Venetoclax in Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2017;35(8):826–833.
- Zinzani PL, Flinn IW, Yuen SLS, et al. Venetoclax-rituximab with or without bendamustine vs bendamustine-rituximab in relapsed/refractory follicular lymphoma. *Blood.* 2020;136(23):2628–2637.
- Wagner-Johnston ND, Schuster SJ, deVos S, et al. Outcomes of patients with up to 6 years of follow-up from a phase 2 study of idelalisib for relapsed indolent lymphomas. *Leuk. Lymphoma.* 2021;62(5):1077–1087.
- Flinn IW, Miller CB, Ardeshta KM, et al. DYNAMO: A Phase II study of duvelisib (IP1-145) in patients with relapsed indolent non-hodgkin lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2019;37(11):912–922.
- Dreyling M, Santoro A, Mollica L, et al. Long-term safety and efficacy of the PI3K inhibitor copanlisib in patients with relapsed or refractory indolent lymphoma: 2-year follow-up of the CHRONOS-1 study. *Am. J. Hematol.* 2020;95(4):362–371.
- Matasar MJ, Capra M, Özcan M, et al. Copanlisib plus rituximab versus placebo plus rituximab in patients with relapsed indolent non-Hodgkin lymphoma (CHRONOS-3): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(5):678–689.
- Fowler NH, Samaniego F, Jurczak W, et al. Umbralisib, a dual PI3K/CK1ε inhibitor in patients with relapsed or refractory indolent lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2021;39(15):1609–1618.
- Phillips TJ, Michot JM, Ribrag V. Can Next-Generation PI3K Inhibitors Unlock the Full Potential of the Class in Patients With B-Cell Lymphoma? *Clin. Lymphoma, Myeloma Leuk.* 2021;21(1):8–20.e3.
- Morin RD, Johnson NA, Severson TM, et al. Somatic mutations altering EZH2 (Tyr641) in follicular and diffuse large B-cell lymphomas of germinal-center origin. *Nat. Genet.* 2010;42(2):181–5.
- Yap DB, Chu J, Bers T, et al. Somatic mutations at EZH2 Y641 act dominantly through a mechanism of selectively altered PRC2 catalytic activity, to increase H3K27 trimethylation. *Blood.* 2011;117(8):2451–9.
- Morschhauser F, Tilly H, Chaidos A, et al. Tazemetostat for patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: an open-label, single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(11):1433–1442.
- Lackraj T, Goswami R, Kridel R. Pathogenesis of follicular lymphoma. *Best Pract. Res. Clin. Haematol.* 2018;31(1):2–14.
- Lesokhin AM, Ansell SM, Armand P, et al. Nivolumab in patients with relapsed or refractory hematologic malignancy: Preliminary results of a phase Ib study. *J. Clin. Oncol.* 2016;34(23):2698–2704.
- Frank MJ, Reagan PM, Bartlett NL, et al. In Situ Vaccination with a TLR9 Agonist and Local Low-Dose Radiation Induces Systemic Responses in Untreated Indolent Lymphoma. *Cancer Discov.* 2018;8(10):1258–1269.
- Budde LE, Assouline S, Sehn LH, et al. Single-Agent Mosunetuzumab Shows Durable Complete Responses in Patients with Relapsed or Refractory B-Cell Lymphomas: Phase I Dose-Escalation Study. *J. Clin. Oncol.* 2022;40(5):481–491.
- Hutchings M, Morschhauser F, Jacoboni G, et al. Glofitamab, a Novel, Bivalent CD20-targeting t-cell-engaging bispecific antibody, induces durable complete remissions in relapsed or refractory B-Cell Lymphoma: A phase I trial. *J. Clin. Oncol.* 2021;39(18):1959–1970.
- Hutchings M, Mous R, Clausen MR, et al. Dose escalation of subcutaneous epcoritamab in patients with relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma: an open-label, phase 1/2 study. *Lancet.* 2021;398(10306):1157–1169.
- Bannerji R, Arnason JE, Advani RH, et al. Odronextamab, a human CD20×CD3 bispecific antibody in patients with CD20-positive B-cell malignancies (ELM-1): results from the relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma cohort in a single-arm, multicentre, phase 1 trial. *Lancet Haematol.* 2022;9(5):e327–e339.
- Qualls D, Salles G. Prospects in the management of patients with follicular lymphoma beyond first-line therapy. *Haematologica.* 2022;107(1):19–34.
- Advani R, Bartlett NL, Smith SM, et al. The First-in-Class Anti-CD47 Antibody HUSF9-G4 + Rituximab Induces Durable Responses in Relapsed/Refractory DLBCL and Indolent Lymphoma: Interim Phase 1B/2 Results. *Hematol. Oncol.* 2019;37:89–90.
- Gopal AK, Schuster SJ, Fowler NH, et al. Ibrutinib as treatment for patients with relapsed/refractory follicular lymphoma: Results from the open-label, multicenter, phase II DAWN study. *J. Clin. Oncol.* 2018;36(25):2405–2412.
- Bennani NN, LaPlant BR, Ansell SM, et al. Efficacy of the oral mTORC1 inhibitor everolimus in relapsed or refractory indolent lymphoma. *Am. J. Hematol.* 2017;92(5):448–453.
- Smith SM, Van Besien K, Karrison T, et al. Temsirolimus has activity in non-mantle cell non-Hodgkin's lymphoma subtypes: The University of Chicago phase II consortium. *J. Clin. Oncol.* 2010;28(31):4740–4746.
- Armand P, Janssens A, Gritti G, et al. Efficacy and safety results from CheckMate 140, a phase 2 study of nivolumab for relapsed/refractory follicular lymphoma. *Blood.* 2021;137(5):637–645.
- Jacobson CA, Chavez JC, Sehgal AR, et al. Axicabtagene ciloleucl in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet. Oncol.* 2022;23(1):91–103.
- Fowler NH, Dickinson M, Dreyling M, et al. Tisagenlecleucl in adult relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase 2 ELARA trial. *Nat. Med.* 2022;28(2):325–332.