

À propos des auteurs



Samantha Hershenfeld, M.D., FRCPC

La Dre Samantha Hershenfeld a fait ses études de médecine, de médecine interne et d'hématologie à l'Université de Toronto. Elle termine actuellement un fellowship en hématologie oncologie, axé sur les lymphomes et le myélome au *Odette Cancer Centre* et au *Sunnybrook Health Sciences Centre*. Elle effectue présentement une maîtrise en épidémiologie clinique au *Institute of Health Policy, Management and Evaluation* de l'Université de Toronto. Elle s'intéresse à la recherche sur les services de santé dans les hémopathies malignes.

Affiliation de l'autrice : Département d'hématologie et d'oncologie, *Odette Sunnybrook Cancer Centre* à Toronto, Ontario.
Université de Toronto.



Jennifer Teichman, M.D., FRCPC

La Dre Teichman est spécialiste en hématologie maligne au *Odette Cancer Centre* du *Sunnybrook Health Science Centre*. Elle est professeure de clinique à l'Université de Toronto, avec une spécialité clinique dans les lymphomes et une spécialisation académique dans l'éducation et le développement du programme d'étude en hématologie. Elle a suivi une formation avancée sur les lymphomes, y compris les lymphomes à cellules T périphériques et cutanés au *Odette Cancer Centre*. Elle a été lauréate en 2023 du prix *Sunnybrook Education Advisory Council Innovative Curriculum Award* pour le développement d'une clinique d'enseignement des habiletés techniques en hématologie.

Affiliation de l'autrice : Département d'hématologie et d'oncologie, *Odette Sunnybrook Cancer Centre* à Toronto, Ontario.
Université de Toronto.



Neil L. Berinstein, M.D., FRCPC

Le Dr Neil Berinstein est hématologue et chercheur affilié au *Odette Cancer Centre* de l'hôpital Sunnybrook à Toronto (Ontario) et professeur de médecine à l'Université de Toronto. Il a obtenu son diplôme de médecine à l'Université du Manitoba (1978), puis a complété sa médecine interne (1982) et son oncologie médicale (1984) du Collège royal des médecins du Canada, avant d'effectuer un fellowship de recherche postdoctorale à l'Université de Stanford (1988). Les recherches du Dr Berinstein se concentrent sur les nouvelles approches de traitement des hémopathies malignes, notamment les combinaisons d'immunothérapie et les nouveaux agents ciblés. Il a dirigé plusieurs essais cliniques translationnels multicentriques portant sur de nouvelles thérapies et sur l'identification de nouveaux biomarqueurs.

Affiliation de l'auteur : Département d'hématologie et d'oncologie, *Odette Sunnybrook Cancer Centre* à Toronto, Ontario. *Université de Toronto.*
Professeur de médecine, Université de Toronto.
Sunnybrook and Women's Health Sciences Centre

La prise en charge du **lymphome folliculaire** en première ligne de traitement

Samantha Hershenfeld, M.D., FRCPC

Jennifer Teichman, M.D., FRCPC

Neil L. Berinstein, M.D., FRCPC

Introduction

Le lymphome folliculaire (LF) est le 2^e type de lymphome non hodgkinien (LNH) le plus fréquent dans les pays occidentaux. La plupart des patients ont une maladie indolente et la survie à 10 ans est estimée à 80 % pour l'ensemble des patients à l'ère du rituximab¹. Un schéma de stratification des risques peut cependant permettre d'identifier des sous-groupes de patients ayant un risque plus élevé de décès et/ou de progression précoce après un traitement de première ligne. Il faut également considérer la transformation histologique vers un LNH agressif qui survient chez environ 2 % des patients par an¹. De nombreux patients peuvent être observés initialement, mais la plupart d'entre eux seront finalement traités avec plusieurs lignes de thérapie au cours de leur vie. Les options de traitement systémique actuellement

approuvées par Santé Canada comprennent la chimio-immunothérapie et l'association lénalidomide et rituximab. Les inhibiteurs de la phosphoinositide 3-kinase (PI3K) avaient d'abord été approuvés, mais ont ensuite été retirés pour des raisons de toxicité. Les nouvelles thérapies qui auront sans doute le plus d'impact sur les soins au Canada comprennent les anticorps bispécifiques mobilisateurs de lymphocytes T (BiTE) et la thérapie par cellules T à récepteur antigénique chimérique (CAR-T).

La biologie en relation avec les thérapies ciblées

Plusieurs nouvelles thérapies ciblées ont été développées pour les LNH à cellules B (**Tableau 1**). Ces thérapies ciblées ont été développées sur la base d'une compréhension

Endroit	Cible	Agent	Approuvé par Santé Canada	Remboursement
Surface de la cellule	CD20	Rituximab	Oui	Remboursement étendu pour l'induction et l'entretien IV et SC
		Obinutuzumab	Oui	Obinutuzumab + chimiothérapie et Obinutuzumab en entretien pour LF grade II (tumeur volumineuse), III ou IV
		AcM radiomarqués	Oui	Non remboursés pour le LF
	ABS CD20 x CD3	Mosunétuzumab Glofitamab Épcoritamab	Non approuvé pour le LF	Non remboursés
			Glofitamab et Épcoritamab sont approuvés par SC pour le LDGCB R/R	
	CD19	CAR-T	Axi-cel : approuvé pour le LF R/R	Remboursement recommandé en Ontario
Intracellulaire	MYD88	Inhibiteurs de la BTK	Non approuvés pour le LNH	Non remboursés pour le LF
	PI3K	Idélalisib	Non approuvé pour le LNH	Non remboursé pour le LF
	EZH2	Tazémétostat	Non approuvé pour le LF	Non remboursé pour le LF
	Céréblon	Lénalidomide	Non approuvé pour le LF	Non remboursé pour le LF
	BCL2	Vénétoclax	Non approuvé pour le LF	Non remboursé pour le LF
Microenvironnement	Système immunitaire adaptatif	Lénalidomide	Non approuvé pour le LF	Non remboursé pour le LF
	Cellules T	Anticorps bispécifiques Cellules CAR-T	axi-cel : approuvé pour le LF R/R	Remboursement recommandé en Ontario

Tableau 1. Cibles biologiques et traitements associés pour le LF; avec l'aimable autorisation de Jennifer Teichman, M.D., FRCPC, Samantha Hershenfeld, M.D., FRCPC et Neil L. Berinstein, M.D., FRCPC.

Abréviations : **AcM** : anticorps monoclonal; **ABS** : anticorps bispécifiques; **BTK** : *Bruton's tyrosine kinase* (tyrosine kinase de Bruton); **CAR** : *chimeric antigen receptor* (récepteur antigénique chimérique); **IV** : intraveineux; **LDGCB** : lymphome diffus à grandes cellules B; **LF** : lymphome folliculaire; **R/R** : récidivant/réfractaire; **SC** : Santé Canada; **SC** : sous-cutanée.

du rôle de plusieurs voies intracellulaires dans la pathogenèse des lymphomes à cellules B. Plusieurs agents ont été explorés dont ceux qui ciblent la voie NF-Kb, tels que les inhibiteurs de la PI3K ou les inhibiteurs de la tyrosine kinase de Bruton (BTK), et d'autres qui ciblent les voies anti-apoptotiques, telles que le *B cell lymphoma 2* (BCL2) ou le facteur de méthylation d'*Enhancer of Zeste Homolog 2* (EZH2). De plus, des agents non spécifiques qui renforcent l'activation du système immunitaire inné, tels que les médicaments immunomodulateurs (IMiD) - qui peuvent également avoir des effets cytotoxiques directs - et les anticorps monoclonaux ciblant les antigènes spécifiques des lymphocytes B, ont également été étudiés. Nous commençons à voir des combinaisons de plusieurs de ces agents qui sont examinées.

Le grade, la stadification, les indices pronostiques et les issues

Dans la plus récente mise à jour de la classification des lymphomes de l'Organisation mondiale de Santé (OMS), il n'est plus obligatoire de déterminer le grade du LF parce que les issues cliniques des grades 1, 2 et 3A ne sont pas substantiellement différentes dans notre ère moderne². Ces trois grades sont désormais appelés le « LF classique », alors que le grade 3B est appelé le « lymphome folliculaire à grandes cellules B » et est généralement traité comme un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB).

La survie des patients atteints de LF étant prolongée, il est pertinent d'identifier les patients présentant un risque plus élevé de progression après un traitement de première ligne, de transformation histologique et de décès précocement. L'indice pronostique international pour le LF (FLIPI) a été développé à l'ère pré-rituximab pour prédire la survie globale (SG). Il est composé de l'âge, du stade, des taux d'hémoglobine et de lactate déshydrogénase ainsi que de l'atteinte de plus de 4 aires ganglionnaires. Il stratifie les patients en LF à risque faible, intermédiaire et élevé, caractérisé par une SG estimée à 10 ans de 71 %, 51 % et 36 %, respectivement³. Le FLIPI a été validé dans une cohorte contemporaine de patients traités par chimio-immunothérapie (p. ex., bendamustine et rituximab), même si les résultats actuels se sont numériquement améliorés par rapport au modèle original⁴. Le modèle plus récent, le FLIPI2, a été développé pour prédire la survie sans progression (SSP) dans une cohorte

de patients traités par rituximab. Il intègre l'âge, le taux d'hémoglobine, l'atteinte médullaire, le diamètre le plus long du plus grand ganglion lymphatique atteint et la β 2-microglobuline. Selon le FLIPI2, les patients à risque faible, intermédiaire et élevé avaient une SSP à 5 ans de 79 %, 51 % et 20 %, et une SG à 5 ans de 98 %, 88 % et 77 %, respectivement. Il est intéressant de noter que la β 2-microglobuline, qui est absente du modèle FLIPI, a été considérée comme la covariable ayant le plus grand poids pronostique dans le modèle FLIPI2⁵.

Des mutations génétiques récurrentes coopèrent avec les translocations de BCL2 pour stimuler l'oncogenèse du LF. Le M7-FLIPI a donc été développé pour intégrer les facteurs de risque cliniques et moléculaires afin d'améliorer le pronostic chez les patients à risque élevé⁶. Il a été élaboré à partir d'une cohorte de patients atteints d'une maladie de stade avancé et traités par R-CHOP/R-CVP (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, prednisone et vincristine/rituximab, cyclophosphamide, vincristine et prednisone). Le M7-FLIPI comprend le score FLIPI, le statut de performance selon l'*Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) et sept gènes mutés récurrents (EZH2, ARID1A, MEF2B, EP300, FOXO1, CREBBP et CARD11). Le modèle a identifié un groupe à risque élevé et un groupe à risque faible, avec une survie sans échec au traitement à cinq ans de 38 % contre 77 %, respectivement. Le M7-FLIPI a permis de reclasser environ la moitié des patients ayant un score FLIPI de risque élevé dans la catégorie M7-FLIPI à faible risque en raison de la présence de mutations à risque favorable, en particulier dans EZH2. Dans une analyse distincte de l'essai GALLIUM, le M7-FLIPI n'avait cependant pas de valeur pronostique chez les patients traités par la bendamustine, probablement en raison d'une inversion de l'impact pronostique des mutations EZH2 dans ce contexte⁷. À la lumière de cette donnée et des limites de l'accès au séquençage de l'ADN, le M7-FLIPI n'est pas actuellement utilisé dans la pratique clinique courante au Canada.

Aucun de ces modèles n'a été validé en tant qu'outil pour sélectionner ou adapter le traitement dans le LF. Par ailleurs, ils ne sont pas utilisés de manière dynamique tout au long de l'évolution de la maladie d'un patient. Une progression de la maladie dans les 24 mois suivant la chimio-immunothérapie de première ligne (POD24) est un facteur de mauvais pronostic qui prédit une SG inférieure⁸. Actuellement, le FLIPI et le FLIPI2 sont couramment utilisés pour établir un

Stade	Traitement recommandé	Traitements alternatifs	Commentaires
1 ou 2 contiguës et tumeur faible volume	IFRT	Observation Rituximab	24 Gy en 12 fractions ont un taux de guérison plus élevé ¹⁰ , mais 4 Gy en 2 fractions est efficace en palliation ¹¹
Stade 2 non contigu ou fort volume (> 3 cm)	Observation	IFRT palliative Rituximab monothérapie	Entretien au rituximab peut être ajouté
Stade 3, 4 asymptomatique	Observation ¹⁴	Rituximab monothérapie ¹⁵	L'entretien peut être ajouté mais le retraitement à la rechute est acceptable ¹⁷
Stade 3, 4 symptomatique (critères du GELF)	BR ¹⁸	R-CHOP, R-CVP O-chimio et O en entretien est plus actif mais plus toxique ²³	Lénalidomide + rituximab n'est pas remboursé, option tout aussi efficace ²⁷
	Entretien au rituximab ²⁰	Entretien à l'obinutuzumab	Chez les patients présentant un risque élevé d'infections ou une RC en première ligne, ou en cas de pandémie, l'entretien peut être raccourci ou supprimé L'obinutuzumab est une option non remboursée qui ne peut pas être administrée en SC

Tableau 2. Thérapies de première intention acceptables au Canada; avec l'aimable autorisation de Jennifer Teichman, M.D., FRCPC, Samantha Hershenfeld, M.D., FRCPC et Neil L. Bernstein, M.D., FRCPC.

Abréviations : BR : bendamustine + rituximab; IFRT : *involved-field radiation therapy* (radiothérapie du champ atteint); GELF : Groupe d'étude des lymphomes folliculaires; O : obinutuzumab; RC : réponse complète; R-CHOP : rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone; R-CVP : rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, prednisone; SC : sous-cutanée.

pronostic dans des contextes du monde réel, mais de nouveaux modèles dynamiques et adaptables au traitement sont nécessaires.

Approche thérapeutique globale

a. La maladie localisée :

Les rares patients qui se présentent avec un lymphome folliculaire localisé peuvent être traités par radiothérapie du champ atteint (IFRT) avec une visée curative. Toutefois, le suivi à long terme de ces patients a mis en évidence des rechutes tardives (≥ 10 ans) chez près de

50 % d'entre eux. Les récides se produisent généralement en dehors des champs d'irradiation, chez les patients dont les tumeurs initiales étaient plus volumineuses, et sont plus susceptibles de se produire chez les patients de stade 2 comparativement au stade 1 de la maladie⁹. Une stadification par tomographie par émission de positons (TEP) avant le traitement permet de surclasser certains patients et de mieux identifier ceux dont la maladie est localisée. Des taux de réponse élevés et des rémissions durables peuvent être obtenus avec une faible dose d'IFRT (4 Gy en deux fractions); mais des données randomisées suggèrent que 24 Gy en 12 fractions

pourraient être plus efficaces pour prévenir les rechutes^{10,11}. Les alternatives comprennent une observation pour les patients asymptomatiques, en particulier pour les patients plus âgés, ou l'amorce d'une chimiothérapie pour les patients symptomatiques à un stade précoce avec une maladie volumineuse ou non contiguë.

b. La maladie avancée avec une faible masse tumorale :

Ces patients peuvent faire l'objet d'une surveillance vigilante sans traitement. Trois essais contrôlés randomisés n'ont montré aucun avantage de survie entre une amorce précoce et une amorce tardive du traitement chez les patients asymptomatiques¹²⁻¹⁴. La surveillance vigilante a été comparée au rituximab en monothérapie, avec ou sans entretien au rituximab¹⁵. Le temps avant le prochain traitement (chimiothérapie ou radiothérapie) a été retardé dans les deux groupes ayant reçu du rituximab et la qualité de vie s'est améliorée dans le groupe ayant reçu le rituximab en entretien. Dans le contexte canadien, l'induction au rituximab chez les patients asymptomatiques est plus rentable que l'observation vigilante ou l'induction au rituximab suivi de l'entretien¹⁶; mais on peut se demander si le fait de retarder le temps au prochain traitement est cliniquement important. L'essai RESORT a montré que le retraitement au rituximab chez les patients atteints d'une maladie de stade avancé et de faible volume préalablement traitée au rituximab est aussi efficace pour retarder le moment de la chimiothérapie que le rituximab en entretien, mais qu'il nécessite beaucoup moins de rituximab¹⁷.

c. La maladie avancée avec masse tumorale volumineuse :

Le traitement de la maladie avancée avec une masse tumorale volumineuse est souvent retardé jusqu'à ce que l'un des critères du Groupe d'étude des lymphomes folliculaires (GELF) soit rempli¹³. La chimiothérapie de référence pour les patients atteints d'une maladie avancée symptomatique est la bendamustine en association avec le rituximab (BR), dans la plupart des territoires géographiques. Dans les essais StiL et BRIGHT, le BR a été plus performant que le R-CHOP avec un profil de toxicité plus favorable^{18,19}. La lymphopénie et la propension aux infections sont accrues avec le BR. L'essai PRIMA a démontré un bénéfice de SSP pour le rituximab en entretien après le CVP ou le CHOP. En effet, 51 % des patients ayant reçu un entretien étaient toujours en vie sans progression

à 10 ans^{20,21}. On ne sait pas si le rituximab en entretien améliore la SSP après un traitement par le BR. Le rituximab en monothérapie suivi de quatre autres perfusions en entretien tous les deux mois peut produire des rémissions durables chez un sous-ensemble de patients naïfs de chimiothérapie et dont la maladie ne progresse pas rapidement²².

L'obinutuzumab, un anticorps monoclonal anti-CD20 modifié par glyco-ingénierie, a été comparé au rituximab en association avec la bendamustine, le CVP ou le CHOP, comme traitement de première ligne dans l'essai de phase III GALLIUM²³. L'obinutuzumab a démontré une amélioration modeste de la SSP (SSP à 3 ans de 80 % contre 73,3 %, $p = 0,66$), des taux plus élevés de maladie résiduelle minimale (MRM) et de négativité de la TEP, ainsi qu'une diminution de la progression de la maladie dans les deux ans (POD24), comparativement au rituximab. Dans cet essai, la SG n'était pas différente entre les deux groupes. L'obinutuzumab a été associé à plus d'effets indésirables de grade ≥ 3 plus fréquents (76 % contre 67,8 %), d'effets indésirables graves (46,1 % contre 39,9 %) et de réactions liées à la perfusion (59 % contre 48,9 %, $p = 0,001$). Le remboursement de l'obinutuzumab n'a pas été recommandé pour une utilisation dans le traitement de première ligne du LF au Canada en raison de ces avantages différentiels modestes et de son profil de toxicité plus élevé.

Les résultats pharmacocinétiques et cliniques sont comparables entre le rituximab intraveineux et le rituximab sous-cutané, mais une formulation sous-cutanée de l'obinutuzumab n'existe pas.

Le rituximab a également été utilisé en monothérapie chez des patients atteints de LF symptomatique de stade avancé. Dans l'étude SAKK, 64 patients n'ayant jamais reçu de chimiothérapie ont été répartis aléatoirement à quatre doses de rituximab en monothérapie, sans ou avec quatre doses supplémentaires administrées à des intervalles de deux mois²². La survie sans événement était plus longue dans le bras rituximab à 8 doses; 45 % des patients ne présentaient aucune progression de la maladie à 8 ans, ce qui suggère que cette thérapie pourrait être proposée aux patients atteints de LF de stade avancé dans les cas où une réponse rapide à la thérapie n'est pas nécessaire.

La radio-immunothérapie a été étudiée comme traitement de première ligne du LF, à la fois en monothérapie et comme traitement

adjuvant après une chimiothérapie initiale pour une maladie symptomatique avancée. Le Bexxar (tositumomab-¹³¹I) n'a pas amélioré la SSP par rapport au rituximab après la chimiothérapie R-CHOP. Le Zévalin (ibritumomab tiuxétan-⁹⁰Y) a permis d'améliorer la SSP de 36 mois par rapport au placebo après une chimiothérapie d'association, mais la plupart des patients n'ont pas reçu de chimiothérapie combinée au rituximab initialement. Compte tenu des limites des résultats mentionnés ci-dessus, la radio-immunothérapie n'a pas été largement utilisée²⁵.

Bien qu'une longue SSP ait été observée après une thérapie de première ligne à haute dose et une autogreffe de cellules souches - 50 % des patients étaient exempts de la maladie à 10 ans - aucun plateau dans la courbe de survie n'a été documenté²⁶. Une incidence relativement élevée de seconds cancers, y compris des syndromes myélodysplasiques (SMD), des leucémies aiguës myéloïdes (LAM) et des tumeurs solides, ont en outre refroidi l'enthousiasme pour cette approche.

d. Des thérapies ciblées exemptes de chimiothérapie :

L'essai RELEVANCE a comparé le rituximab et la lénalidomide (R2) à la R-chimiothérapie (au choix du chercheur : CHOP [72 %], bendamustine [23 %] ou CVP [5 %])²⁷. La SSP à 6 ans était de 60 % pour le R2 et de 59 % pour la R-chimiothérapie, et la SG à 6 ans était identique, soit de 59 %, dans les deux groupes. On a observé davantage de cytopénies, de fatigue, de nausées, de vomissements et de neuropathies périphériques dans le groupe traité par R-chimiothérapie, tandis que le groupe R2 présentait davantage de diarrhées, d'éruptions cutanées et de réactions cutanées. Ces résultats suggèrent que le R2 est une option sans chimiothérapie avec des résultats similaires à ceux de la chimiothérapie et qu'il pourrait bien convenir aux patients plus fragiles ou plus âgés. L'association de la lénalidomide et du rituximab a également été comparée au rituximab en monothérapie dans l'étude SAKK35/10 pour les patients symptomatiques de stade avancé²⁸. Une dernière mise à jour présentée à la réunion annuelle 2023 de l'*American Society of Hematology* (ASH) a montré une SSP médiane de 9,3 ans dans le groupe lénalidomide-rituximab contre 2,3 ans dans le groupe rituximab en monothérapie²⁹. Bien qu'il n'ait pas fait l'objet d'une randomisation, l'essai de phase Ib/II GALEN, portant sur le traitement par lénalidomide et obinutuzumab, a donné des résultats

impressionnants, avec un taux de réponse globale (TRG) de 92 % et une réponse complète (RC) à 30 mois de 63 %, comparativement à 48 % dans l'essai RELEVANCE³⁰.

Les inhibiteurs de la BTK ont été étudiés en association avec des anticorps monoclonaux anti-CD20 en première ligne, bien qu'ils aient obtenu une activité limitée en monothérapie dans la maladie récidivante. Dans l'essai de phase II PCYC-1125-CA, l'association ibrutinib et rituximab a été comparée à un traitement initial de deux mois d'ibrutinib suivi de l'association ibrutinib et rituximab³¹. Dans le bras en association dès le départ, le TRG était de 85 % (RC de 40 %), avec une SSP à 30 mois de 67 %, ce qui est inférieur à la SSP observée dans l'essai RELEVANCE avec le R2. Les effets indésirables des inhibiteurs de la BTK comprenaient des saignements chez 40 % des patients, bien que des saignements de grade 3-4 ne soient survenus que chez 2,5 % d'entre eux, et des événements cardiaques chez 14 % des patients.

Des essais sont en cours portant sur différentes durées de traitement avec le rituximab et l'ibrutinib, ainsi qu'avec l'obinutuzumab associé au vénétoclax.

e. De nouveaux agents ciblés en première ligne de traitement :

Une tentative a été faite pour intensifier le traitement avec des thérapies ciblées chez les patients à risque élevé en première ligne. Le tazémétostat a montré une activité dans le LF récidivant et réfractaire - en particulier chez les patients atteints d'une maladie avec *EZH2* muté³². Un résumé récent présenté à la réunion annuelle de l'ASH 2023 a examiné le R-CHOP et le tazémétostat (un inhibiteur d'*EZH2*), suivi d'un entretien avec le tazémétostat et le rituximab en première ligne pour le LF à risque plus élevé. Soixante-dix-neuf pour cent des patients ont obtenu une réponse métabolique complète après le traitement d'induction, et les taux de SSP et de SG à 18 mois étaient respectivement de 89,3 % et 98,3 %³³.

Des essais de phase I et II précoces examinent actuellement de nouvelles immunothérapies telles que les anticorps bispécifiques mobilisateurs de lymphocytes T (BiTE) en première ligne de traitement. Le mosunétuzumab sous-cutané a été administré en monothérapie pendant 8 cycles à des patients atteints de LF de stade II à IV et dont les indications de traitement sont basées sur les critères du GELF. Sur les 26 patients dont

Classe de médicament	Régime (nom de l'essai)	Contexte	Type d'étude
Immunomodulateurs Lénalidomide	Lénalidomide + rituximab (RELEVANCE) Lénalidomide + obinutuzumab	Première ligne Première ligne	Phase III Phase II
Inhibiteurs de la BTK - Ibrutinib - Acalabrutinib - Zanubrutinib	Ibrutinib + rituximab (PERSPECTIVE) Acalabrutinib +/- rituximab Zanubrutinib	Première ligne R/R ≥ 1 tx antérieur R/R ≥ 1 tx antérieur	Phase III Phase Ib Phase I/II
Inhibiteurs de la PI3K - Idélalisib - Duvélisib - Copanlisib - Umbralisisb	Idélalisib Duvélisib (DYNAMO) Copanlisib (CHRONOS-I) Copanlisib + rituximab (CHRONOS-3) Umbralisisb (UNITY-NHL)	R/R ≥ 1 tx antérieur R/R ≥ 1 tx antérieur R/R ≥ 2 tx antérieurs R/R ≥ 1 tx antérieur R/R ≥ 2 tx antérieurs	Phase II Phase II Phase II Phase III Phase Ib
Inhibiteurs de BCL2 Vénétoclax	Vénétoclax + BO (PRECOG-0403) Vénétoclax + obinutuzumab (LEVERAGE) Vénétoclax + R-CHOP ou G-CHOP (CAVALLI) Vénétoclax + BR (CONTRALTO) Vénétoclax	Première ligne Première ligne Première ligne ou 1 tx antérieur R/R ≥ 1 tx antérieur R/R	Phase II Phase I/II Phase Ib Phase II Phase I
Inhibiteurs de EZH2 Tazémétostat	Tazémétostat Tazémétostat + rituximab (SYMPHONY-1)	R/R ≥ 2 tx antérieurs R/R ≥ 1 tx antérieur	Phase II Phase III
Anticorps monoclonaux - Tafasitamab (anti-CD19) - Magrolimab (anti-CD47)	Tafasitamab + lénalidomide + rituximab Magrolimab + rituximab Magrolimab + vénétoclax + obinutuzumab (VENOM)	R/R ≥ 1 tx antérieur R/R R/R ≥ 2 tx antérieurs	Phase III Phase 1b/II Phase I
Conjugués anticorps-médicaments - Polatuzumab védotine (anti-CD79b) - Loncastuximab tésirine (anti-CD19)	Polatuzumab védotine + rituximab Polatuzumab védotine + lénalidomide + obinutuzumab Loncastuximab tésirine Loncastuximab tésirine + rituximab	R/R R/R ≥ 1 tx antérieur R/R R/R	Phase II Phase Ib/II Phase I Phase II

Classe de médicament	Régime (nom de l'essai)	Contexte	Type d'étude
Anticorps bispécifiques • Ciblant le CD19 • Ciblant le CD20	Blinatumomab	R/R ≥ 1 tx antérieur	Phase I
	Mosunétuzumab + polatuzumab védotine	Première ligne	Phase II
	Mosunétuzumab	R/R ≥ 2 tx antérieurs	Phase II
	Glofitamab +/- obinutuzumab	R/R ≥ 1 tx antérieur	Phase I
Thérapie par cellules CAR-T	Épcoritamab + rituximab +/- lénalidomide (EPCORE NHL-2)	Première ligne	Phase Ib/II
	Odronextamab (ELM-1)	R/R ≥ 1 tx antérieur	Phase I
Inhibiteurs de point de contrôle immunitaire	Axicabtagène ciloleucel (ZUMA-5)	R/R ≥ 2 tx antérieurs	Phase II
	Tisagenlecleucel (ELARA)	R/R ≥ 2 tx antérieurs	Phase II
	Lisocabtagène maraleucel (TRANSCEND)	R/R	Phase II
Inhibiteurs de point de contrôle immunitaire	Pembrolizumab + rituximab	R/R ≥ 1 tx antérieur	Phase II

Tableau 3. Traitements futurs prometteurs; essais cliniques terminés ou en cours en première ligne, et études sélectionnées en rechute/réfractaire; avec l'aimable autorisation de *Jennifer Teichman, M.D., FRCPC, Samantha Hershenfeld, M.D., FRCPC et Neil L. Berlinstein, M.D., FRCPC*.

Abréviations : **BO** : bendamustine + obinutuzumab; **BR** : bendamustine + rituximab; **BTk** : Bruton's tyrosine kinase (tyrosine kinase de Bruton); **G-CHOP** : obinutuzumab, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone; **PI3K** : phosphoinositide 3-kinase; **R-CHOP** : rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone; **R/R** : récidivant/réfractaire; **tx** : traitement.^{42,43}

la réponse a pu être évaluée jusqu'à présent, le meilleur TRG était de 96 % et la RC de 81 %³⁴. Une étude similaire est actuellement en cours sur le mosunétuzumab en association avec la lénalidomide pour 12 cycles. Chez 27 patients évaluable à ce jour, le TRG était de 88,9 % et le taux de RC de 81,5 %³⁵. Environ la moitié des patients ont développé un syndrome de libération de cytokines (SLC) dans les deux essais, mais tous les cas étaient de faible gravité. Malgré ces résultats prometteurs, le suivi actuel est court et les anticorps bispécifiques ne sont pas encore approuvés en première ligne par Santé Canada. Le **Tableau 3** résume les essais cliniques en cours et terminés pour les nouveaux agents en première ligne de traitement, ainsi que les traitements prometteurs pour le LF en rechute/réfractaire.

f. La thérapie d'entretien :

Le LF de stade avancé étant incurable, des stratégies visant à retarder la rechute ont été mises en œuvre, principalement avec des anticorps monoclonaux anti-CD20. Plusieurs essais ont montré que le rituximab en entretien améliorait les résultats des patients atteints de LF symptomatique avec une forte masse tumorale après diverses combinaisons de R-chimiothérapie. Le suivi à plus long terme de l'essai PRIMA a montré une SSP médiane de 10,5 ans contre 4,1 ans en faveur du rituximab en entretien. La SG n'a pas été améliorée. Une méta-analyse portant sur 2 315 patients issus de 11 essais randomisés a montré un bénéfice de SG pour le traitement d'entretien³⁶. Le bénéfice de SG était le plus important chez les patients ayant reçu un traitement d'entretien au rituximab après un traitement de deuxième intention. Toutefois, des toxicités sont associées au traitement d'entretien par le rituximab, notamment la déplétion des lymphocytes B, l'hypogammaglobulinémie et, rarement, la neutropénie et la pneumonite liée à l'immunité. La déplétion des cellules B réduit la réponse immunitaire à la vaccination active, et seuls 10 % des patients ont présenté une réponse primaire à la vaccination contre la COVID-19 ou la grippe³⁷.

Le traitement d'entretien, adapté selon le risque, a été évalué dans l'essai FOLL12³⁸. Plus de 800 patients atteints de LF avec une forte charge tumorale et ayant reçu soit R-CHOP ou BR ont été évalués par TEP. Les patients ayant obtenu une réponse métabolique complète ont été randomisés pour recevoir quatre doses de rituximab en entretien si la maladie résiduelle

minimale était positive par test moléculaire pour *BCL2/IGH*, ou pour ne plus recevoir de traitement si la MRM était négative. Ceux qui n'ont pas obtenu de réponse métabolique complète ont été traités par radio-immunothérapie, puis par rituximab en entretien. La SSP était inférieure chez ceux qui n'avaient pas reçu de rituximab en entretien.

g. La prise en charge de l'hypogammaglobulinémie :

L'exposition à un traitement à base d'anti-CD20 augmente le risque d'hypogammaglobulinémie et d'infections, et ce risque est encore accru par un traitement d'entretien³⁹. Ceci est particulièrement pertinent à l'ère de la COVID-19, où l'utilisation récente d'anti-CD20 et la présence d'hypogammaglobulinémie ont été associées à de moins bons résultats après l'infection par le virus de la COVID-19^{40,41}. Des taux faibles de toutes les immunoglobulines peuvent être observés après le traitement. Le traitement par immunoglobulines intraveineuses ou sous-cutanées (IgIV/IgSC) n'est disponible que pour des taux faibles d'IgG et n'aura pas d'effet sur les IgA ou les IgM. L'hypogammaglobulinémie asymptomatique ne nécessite pas de traitement. Le traitement de reconstitution par immunoglobulines est recommandé en cas d'hypogammaglobulinémie symptomatique, définie comme des patients ayant deux infections graves ou plus en l'espace d'un an⁴². La dose initiale typique est de 400 à 600 mg/kg par mois pour les IgIV, ou de 100 à 200 mg/kg par semaine pour les IgSC. Il existe peu de données concernant la durée du traitement, certaines sources suggérant que le traitement de reconstitution par immunoglobulines peut être interrompu 9 à 12 mois après l'arrêt du traitement par anti-CD20, avec une réévaluation des IgG et de l'état clinique 3 à 4 mois plus tard⁴³.

h. La réponse vaccinale après une thérapie entraînant une déplétion des lymphocytes B :

L'altération de la réponse au vaccin est une considération importante et doit être discutée avec les patients lorsqu'une thérapie anti-CD20 leur est proposée. Une méta-analyse portant sur 905 patients ayant reçu un traitement anti-CD20 a mis en évidence des taux de séroconversion médiocres, allant de 0 à 25 %, pour toutes les vaccinations étudiées, y compris les vaccinations contre la grippe saisonnière et le pneumocoque⁴⁴. Perry *et al.* ont montré que les patients atteints

de lymphome qui avaient reçu un traitement anti-CD20 au cours des six mois précédents présentaient un taux de réponse aux vaccins à ARNm contre la COVID-19 (mesuré par les titres d'anticorps) de seulement 7 %. En revanche, ceux qui avaient reçu un traitement anti-CD20 > 6 mois auparavant avaient un taux de réponse de 67 %; l'augmentation du temps écoulé depuis le dernier traitement anti-CD20 était associée à une amélioration de la réponse. Bien que la réponse des lymphocytes B soit altérée, il est possible que la vaccination contre la COVID-19 induise une réponse des lymphocytes T⁴⁵. Ainsi, bien qu'un traitement d'entretien à base d'anti-CD20 soit généralement administré lors d'un LF symptomatique de stade avancé afin de prolonger la SSP, une faible réponse au vaccin et le risque ultérieur d'infections doivent être discutés avec le patient, et le profil de risque individuel du patient doit être pris en compte, en particulier à l'ère de la COVID-19.

Conclusion

Bien que le lymphome folliculaire soit un lymphome indolent avec une excellente survie à long terme, la majorité des patients auront besoin de plusieurs lignes de traitement au cours de l'évolution de leur maladie. Les modèles pronostiques tels que le FLIPI ou le FLIPI-2 permettent d'identifier les personnes dont le pronostic est favorable ou défavorable, et celles dont l'issue est très défavorable sont identifiées par la POD24. Le BR suivi d'un entretien au

rituximab est la norme de soins pour les patients symptomatiques à un stade avancé de la maladie, mais une approche thérapeutique individualisée doit inclure une évaluation du risque d'infection. Pour les patients fragiles ne pouvant tolérer la bendamustine, le rituximab, avec ou sans la lénalidomide est une option à envisager. De nouveaux agents, dont les inhibiteurs d'EZH2 et les anticorps bispécifiques, pourraient jouer un rôle de premier plan à l'avenir, mais les données randomisées de phase III font actuellement défaut. Le suivi à long terme des patients traités en première intention doit inclure la surveillance des signes et symptômes de transformation histologique et des complications de l'hypogammaglobulinémie. Il est peu probable que les patients traités par des anticorps monoclonaux anti-CD20 développent des réponses immunitaires protectrices contre les vaccins antimicrobiens pendant au moins 6 mois après la dernière dose de traitement.

Auteur correspondant :

Neil Berinstein, M.D., FRCPC, ABIM

Courriel : neil.berinstein@sunnybrook.ca

Divulgations des liens financiers :

N.B. : Financement à la recherche : AstraZeneca.

S.H. : Aucun.

J.T. : Aucun.

Références

- Batlevi CL, Sha F, Alperovich A, Ni A, Smith K, Ying Z, et al. Follicular lymphoma in the modern era: survival, treatment outcomes, and identification of high-risk subgroups. *Blood Cancer J*. 2020;10(7):74.
- Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IBO, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1720-48.
- Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P, White J, Armitage JO, Arranz-Saez R, et al. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood*. 2004;104(5):1258-65.
- Bachy E, Maurer MJ, Habermann TM, Gelas-Dore B, Maucourt-Boulch D, Estell JA, et al. A simplified scoring system in de novo follicular lymphoma treated initially with immunochemotherapy. *Blood*. 2018;132(1):49-58.
- Federico M, Bellei M, Marcheselli L, Luminari S, Lopez-Guillermo A, Vitolo U, et al. Follicular lymphoma international prognostic index 2: a new prognostic index for follicular lymphoma developed by the international follicular lymphoma prognostic factor project. *J Clin Oncol*. 2009;27(27):4555-62.
- Pastore A, Jurinovic V, Kridel R, Hoster E, Staiger AM, Szczepanowski M, et al. Integration of gene mutations in risk prognostication for patients receiving first-line immunochemotherapy for follicular lymphoma: a retrospective analysis of a prospective clinical trial and validation in a population-based registry. *Lancet Oncol*. 2015;16(9):1111-22.
- Julia E, Salles G. EZH2 inhibition by tazemetostat: mechanisms of action, safety and efficacy in relapsed/refractory follicular lymphoma. *Future Oncol*. 2021;17(17):2127-40.
- Casulo C, Dixon JG, Le-Rademacher J, Hoster E, Hochster HS, Hiddemann W, et al. Validation of POD24 as a robust early clinical end point of poor survival in FL from 5225 patients on 13 clinical trials. *Blood*. 2022;139(11):1684-93.
- Wilder RB, Jones D, Tucker SL, Fuller LM, Ha CS, McLaughlin P, et al. Long-term results with radiotherapy for Stage I-II follicular lymphomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;51(5):1219-27.
- Hoskin PJ, Kirkwood AA, Popova B, Smith P, Robinson M, Gallop-Evans E, et al. 4 Gy versus 24 Gy radiotherapy for patients with indolent lymphoma (FORT): a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(4):457-63.
- Haas RL, Poortmans P, de Jong D, Aleman BM, Dewit LG, Verheij M, et al. High response rates and lasting remissions after low-dose involved field radiotherapy in indolent lymphomas. *J Clin Oncol*. 2003;21(13):2474-80.
- Ardeschna KM, Smith P, Norton A, Hancock BW, Hoskin PJ, MacLennan KA, et al. Long-term effect of a watch and wait policy versus immediate systemic treatment for asymptomatic advanced-stage non-Hodgkin lymphoma: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;362(9383):516-22.
- Brice P, Bastion Y, Lepage E, Brousse N, Haioun C, Moreau P, et al. Comparison in low-tumor-burden follicular lymphomas between an initial no-treatment policy, prednimustine, or interferon alfa: a randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires. *Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte*. *J Clin Oncol*. 1997;15(3):1110-7.
- Young RC, Longo DL, Glatstein E, Ihde DC, Jaffe ES, DeVita VT, Jr. The treatment of indolent lymphomas: watchful waiting v aggressive combined modality treatment. *Semin Hematol*. 1988;25(2 Suppl 2):11-6.
- Ardeschna KM, Qian W, Smith P, Braganca N, Lowry L, Patrick P, et al. Rituximab versus a watch-and-wait approach in patients with advanced-stage, asymptomatic, non-bulky follicular lymphoma: an open-label randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(4):424-35.
- Prica A, Chan K, Cheung M. Frontline rituximab monotherapy induction versus a watch and wait approach for asymptomatic advanced-stage follicular lymphoma: A cost-effectiveness analysis. *Cancer*. 2015;121(15):2637-45.
- Kahl BS, Hong F, Williams ME, Gascoyne RD, Wagner LI, Krauss JC, et al. Rituximab extended schedule or re-treatment trial for low-tumor burden follicular lymphoma: eastern cooperative oncology group protocol e4402. *J Clin Oncol*. 2014;32(28):3096-102.
- Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, Banat GA, von Grunhagen U, Losem 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.
- Flinn IW, van der Jagt R, Kahl BS, Wood P, Hawkins TE, Macdonald D, 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):2944-52.
- Salles G, Seymour JF, Offner F, Lopez-Guillermo A, Belada D, Xerri L, et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet*. 2011;377(9759):42-51.
- Bachy E, Seymour JF, Feugier P, Offner F, Lopez-Guillermo A, Belada D, 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):2815-24.
- Martinelli G, Schmitz SF, Utiger U, Cerny T, Hess U, Bassi S, et al. Long-term follow-up of patients with follicular lymphoma receiving single-agent rituximab at two different schedules in trial SAKK 35/98. *J Clin Oncol*. 2010;28(29):4480-4.
- Marcus R, Davies A, Ando K, Klapper W, Opat S, Owen C, et al. Obinutuzumab for the First-Line Treatment of Follicular Lymphoma. *N Engl J Med*. 2017;377(14):1331-44.

24. Davies A, Merli F, Mihaljevic B, Mercadal S, Siritanaratkul N, Solal-Celigny P, et al. Efficacy and safety of subcutaneous rituximab versus intravenous rituximab for first-line treatment of follicular lymphoma (SABRINA): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 2017;4(6):e272-e82.
25. Goldsmith SJ. Radioimmunotherapy of lymphoma: Bexxar and Zevalin. *Semin Nucl Med*. 2010;40(2):122-35.
26. Bhatt VR, Armitage JO. Autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in follicular lymphoma. *Expert Opin Biol Ther*. 2016;16(1):57-66.
27. Morschhauser F, Nastoupil L, Feugier P, Schiano de Colella JM, Tilly H, Palomba ML, et al. Six-Year Results From RELEVANCE: Lenalidomide Plus Rituximab (R(2)) Versus Rituximab-Chemotherapy Followed by Rituximab Maintenance in Untreated Advanced Follicular Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2022;40(28):3239-45.
28. Zucca E, Rondeau S, Vanazzi A, Ostensstad B, Mey UJM, Rauch D, et al. Short regimen of rituximab plus lenalidomide in follicular lymphoma patients in need of first-line therapy. *Blood*. 2019;134(4):353-62.
29. Zucca E, Schaer S, Vanazzi A, Østensstad B, Mey U, Rauch D, et al. Long-Term Efficacy of a 6-Month Regimen of Rituximab and Lenalidomide in Follicular Lymphoma Patients in Need of First Therapy: Updated Analysis of the SAKK 35/10 Randomized Trial. *Blood*. 2023;142(Supplement 1):295.
30. Bachy E, Houot R, Feugier P, Bouabdallah K, Bouabdallah R, Virelizier EN, et al. Obinutuzumab plus lenalidomide in advanced, previously untreated follicular lymphoma in need of systemic therapy: a LYSA study. *Blood*. 2022;139(15):2338-46.
31. Fowler NH, Nastoupil L, De Vos S, Knapp M, Flinn IW, Chen R, et al. The combination of ibrutinib and rituximab demonstrates activity in first-line follicular lymphoma. *Br J Haematol*. 2020;189(4):650-60.
32. Morschhauser F, Tilly H, Chaidos A, McKay P, Phillips T, Assouline S, 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):1433-42.
33. Ysebaert L, Lemonnier F, Brisou G, Casasnovas O, Pica GM, Bachy E, et al. Tazemetostat in Combination with R-CHOP in Patients with High-Risk, Frontline Follicular Lymphoma (Epi-RCHOP): A Phase II Study from the Lysa. *Blood*. 2023;142(Supplement 1):297.
34. Falchi L, Okwali M, Ghione P, Owens C, Hamlin PA, Lue JK, et al. Subcutaneous (SC) Mosunetuzumab (mosun) As First-Line Therapy for Patients (pts) with High Tumor-Burden Follicular Lymphoma (FL): First Results of a Multicenter Phase 2 Study. *Blood*. 2023;142(Supplement 1):604-.
35. Morschhauser F, Patel K, Bobillo S, Cordoba R, Eyre TA, Bishton M, et al. Preliminary Findings of a Phase Ib/II Trial Indicate Manageable Safety and Promising Efficacy for Mosunetuzumab in Combination with Lenalidomide (M+Len) in Previously Untreated (1L) Follicular Lymphoma (FL). *Blood*. 2023;142(Supplement 1):605-.
36. Chu Y, Liu Y, Yu Z, Zhan L, Lu T, Jiang Y, et al. Maintenance and consolidation strategies for patients with untreated advanced follicular lymphoma: A systematic review and network meta-analysis of randomized trials. *Cancer*. 2023.
37. Diefenbach C, Caro J, Koide A, Grossbard M, Goldberg JD, Raphael B, et al. Impaired Humoral Immunity to SARS-CoV-2 Vaccination in Non-Hodgkin Lymphoma and CLL Patients. *medRxiv*. 2021.
38. Luminari S, Manni M, Galimberti S, Versari A, Tucci A, Boccomini C, et al. Response-Adapted Postinduction Strategy in Patients With Advanced-Stage Follicular Lymphoma: The FOLL12 Study. *J Clin Oncol*. 2022;40(7):729-39.
39. Fischer T, Ni A, Bantilan KS, Soumerai JD, Alperovich A, Batlevi C, et al. The impact of anti-CD20-based therapy on hypogammaglobulinemia in patients with follicular lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2022;63(3):573-82.
40. Scarpa R, Dell'Edera A, Felice C, Buso R, Muscianisi F, Finco Gambier R, et al. Impact of Hypogammaglobulinemia on the Course of COVID-19 in a Non-Intensive Care Setting: A Single-Center Retrospective Cohort Study. *Front Immunol*. 2022;13:842643.
41. Dulery R, Lamure S, Delord M, Di Blasi R, Chauchet A, Hueso T, et al. Prolonged in-hospital stay and higher mortality after Covid-19 among patients with non-Hodgkin lymphoma treated with B-cell depleting immunotherapy. *Am J Hematol*. 2021;96(8):934-44.
42. Ueda M, Berger M, Gale RP, Lazarus HM. Immunoglobulin therapy in hematologic neoplasms and after hematopoietic cell transplantation. *Blood Rev*. 2018;32(2):106-15.
43. Otani IM, Lehman HK, Jongco AM, Tsao LR, Azar AE, Tarrant TK, et al. Practical guidance for the diagnosis and management of secondary hypogammaglobulinemia: A Work Group Report of the AAAAI Primary Immunodeficiency and Altered Immune Response Committees. *J Allergy Clin Immunol*. 2022;149(5):1525-60.
44. Vijenthira A, Gong I, Betschel SD, Cheung M, Hicks LK. Vaccine response following anti-CD20 therapy: a systematic review and meta-analysis of 905 patients. *Blood Adv*. 2021;5(12):2624-43.
45. Fabris M, De Marchi G, Domenis R, Caponnetto F, Guella S, Dal Secco C, et al. High T-cell response rate after COVID-19 vaccination in belimumab and rituximab recipients. *J Autoimmun*. 2022;129:102827.
46. Gordon MJ, Smith MR, Nastoupil LJ. Follicular lymphoma: The long and winding road leading to your cure? *Blood Rev*. 2023;57:100992.
47. Rivero A, Mozas P, Magnano L, Lopez-Guillermo A. Novel targeted drugs for follicular and marginal zone lymphoma: a comprehensive review. *Front Oncol*. 2023;13:1170394.