



# Traitements actuels du lymphome folliculaire

Lymphome le plus fréquent après le lymphome B diffus à grandes cellules, le lymphome folliculaire de stade avancé reste incurable. Les formes avancées ne doivent être traitées qu'en présence de signes cliniques et/ou biologiques signant l'agressivité de la maladie. Le traitement de première ligne associe le rituximab (MabThera) à la polychimiothérapie à base de cyclophosphamide, vincristine et prednisone. Après ce traitement, le bénéfice du rituximab en maintenance doit être validé. L'autogreffe de moelle est réservée au traitement des rechutes des patients jeunes. L'allogreffe de moelle est une option intéressante pour les patients éligibles. Les autres options thérapeutiques disponibles en cas de rechute comprennent l'immuno-radiothérapie par  $^{90}\text{Y}$ -ibritumomab tiuxétan (Zevalin) et, plus récemment, le bortézomib (Velcade).

## INTRODUCTION

Deuxième lymphome le plus fréquent après le lymphome B diffus à grandes cellules (LBDC), le lymphome folliculaire (LF) représente 22% des lymphomes non hodgkinien (LNH). À l'exception des maladies localisées guérissables par radiothérapie, cette pathologie reste incurable. Son diagnostic repose sur la biopsie ganglionnaire. Le bilan initial permet de stadifier la maladie, mais aussi de déterminer s'il y a indication thérapeutique. Ce lymphome est sensible aux thérapeutiques administrées, mais la rechute est inévitable. Celle-ci survient dans un

délai de plus en plus court lorsque les thérapeutiques antérieures sont nombreuses. Les options thérapeutiques actuellement disponibles sont revues et leurs indications discutées selon le stade de la maladie, la symptomatologie, l'âge du patient, son état général, ses antécédents ainsi que, en cas de rechute, les traitements reçus précédemment.

## HISTOLOGIE

Le diagnostic de LF repose sur la biopsie d'un ganglion pathologique. Typiquement, le lymphome folliculaire se présente sous forme d'une prolifération dont le pattern est majoritairement folliculaire. Les follicules néoplasiques, sustentés par un réseau de cellules folliculaires dendritiques, renferment une population tumorale constituée d'un mélange de centrocytes (généralement majoritaires) et de centroblastes. Une composante diffuse dépourvue de réseau dendritique est parfois présente, le plus souvent minoritaire, parfois prédominante, exceptionnellement exclusive. Le grade histologique, élément pronostique important, est défini par le nombre de centroblastes évalué par comptage sur une dizaine de champs microscopiques au fort grossissement (tableau 1). Lorsque le compte moyen est inférieur à 5 centroblastes par champ, il s'agit d'un grade I; les tumeurs contenant de 5 à 15 centroblastes par champ sont de grade II et celles renfermant plus de 15 centroblastes par champ de grade III. Les LF de grade III sont catégorisés en IIIa et IIIb selon qu'il persiste un contingent de centrocytes (IIIa) ou que

Rev Med Suisse 2009; 5: 1663-7

C. Bonnet  
Y. Beguin  
B. Deprijck  
L. de Leval  
G. Fillet

Drs Christophe Bonnet  
et Bernard Deprijck  
Prs Yves Beguin et Georges Fillet  
Service d'hématologie clinique  
Dr Laurence de Leval  
Service d'anatomie pathologie  
CHU Sart-Tilman  
4000 Liège, Belgique

### Current treatment of follicular lymphoma

After diffuse large B-cell lymphoma, follicular lymphoma is the most frequent non-Hodgkin's lymphoma. It remains incurable, except for localized diseases. Advanced disease has to be treated only in the presence of clinical and/or biology aggressiveness. These patients should be treated by rituximab (Mab-Thera) associated to polychemotherapy comprising cyclophosphamide, vincristine and prednisone. After this therapy, the benefit of rituximab in maintenance has to be confirmed. Autologous stem cell transplantation is now reserved for young patients in first relapse. Allogeneic stem cell transplantation is also an interesting option. The other therapeutic options comprise radio-immunotherapy with  $^{90}\text{Y}$  ibritumomab tiuxetan (Zevalin) and bortezomib (Velcade).

**Tableau 1. Grades histologiques du lymphome folliculaire**

Centrocytes	Centroblastes	Grade histologique	Evolution
+++ / ++	0 à 15/champ	I-II	Indolente
+	> 15/champ	IIIa	Agressive
0	> 15/champ	IIIb	Agressive

la tumeur est exclusivement constituée de cellules blastiques (IIIb). Les grades I et II, généralement associés à des maladies peu évolutives, tendent à être regroupés. Dans le cas des LF de grade III, la présence de zones diffuses est assimilée à un lymphome diffus à grandes cellules B.

L'immunophénotypage permet le diagnostic différentiel du LF avec les autres LNH de phénotype B à petites cellules. Les cellules sont porteuses des antigènes de surface classiquement associés à la lignée B: CD19+, CD20+, CD22+, CD79a+; elles sont typiquement négatives pour CD5 et sont souvent positives pour les immunoglobulines de surface (slgM ± slgD, moins souvent slgG, rarement slgA). Dans la majorité des cas les cellules lymphomateuses expriment les marqueurs de différenciation CD10 et BCL6 qui sont normalement associés aux cellules B des centres germinatifs. La surexpression de BCL2, en conséquence le plus souvent de la translocation t(14;18) (q32;q21), est observée dans 85-90% des tumeurs de grade I-II et moins fréquemment dans les tumeurs de grade III (environ 50% des cas). Cette translocation n'est généralement pas retrouvée dans les LF cutanés primitifs. Des réarrangements de BCL6, moins fréquents, se rencontrent surtout dans le LF de grade III. D'autres anomalies cytogénétiques, très nombreuses, peuvent être retrouvées. Parmi celles-ci, les anomalies des régions 6q, 17p ainsi que la délétion 9p signent une transformation agressive.

En biologie moléculaire, une monoclonalité pour le locus IgH (V-D-J) peut être mise en évidence.

## BILAN INITIAL

Le bilan initial comporte un examen clinique rigoureux à la recherche d'adénopathies ou d'une hépato-splénomégalie. Les tests de laboratoire comprennent l'héogramme, le bilan de coagulation, l'ionogramme, la fonction rénale, l'enzymologie hépatique avec mesure des lactates déshydrogénases (LDH), le protéinogramme avec immuno-électrophorèse, la  $\beta_2$ -microglobuline, un test de Coombs et un bilan auto-immunitaire, un immunophénotypage, un typage érythrocytaire et HLA. Une double ponction-biopsie osseuse doit être réalisée (cytologie, immunophénotypage, caryotype et biologie moléculaire). La réalisation de scanners cervical, thoracique et abdomino-pelvien permet de décrire les atteintes ganglionnaires profondes non accessibles à l'examen clinique. Le PET-scan permet de découvrir des sites envahis supplémentaires mais, actuellement, ne fait pas partie du bilan initial en dehors d'études cliniques dont l'objectif primaire est l'évaluation du taux de réponses thérapeutiques.<sup>1</sup> La stadification d'Ann Arbor permet de déterminer l'étendue de la maladie. L'évaluation post-thérapeu-

que nécessite la répétition des examens anormaux lors du bilan initial. Par la suite, les mêmes examens sont réalisés à un intervalle de trois à six mois selon l'évolution clinique.

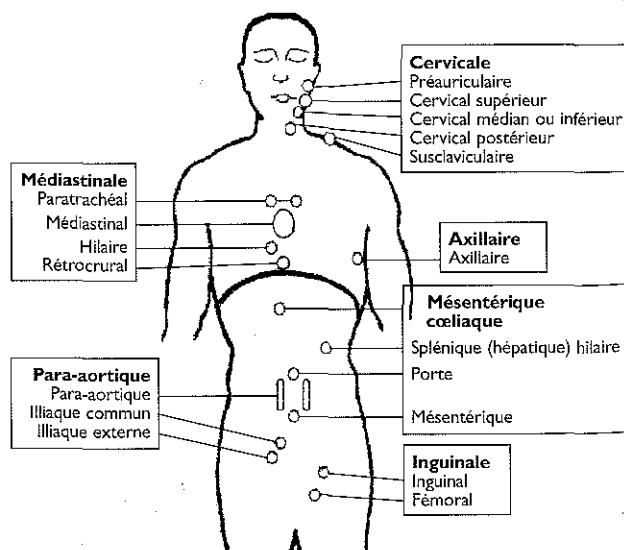
## FACTEURS PRONOSTIQUES

Fruit de l'analyse rétrospective de la survie de plus de 4000 patients porteurs d'un LF et inclus au sein d'essais de grands groupes coopérateurs entre 1985 et 1992, l'Index pronostique international des lymphomes folliculaires ou *Follicular lymphoma international prognostic index* (FLIPI, tableau 2) tient compte de l'âge du malade, de ses taux d'hémoglobine et de lactate déshydrogénase (LDH), du stade de la maladie et du nombre d'aires ganglionnaires atteintes (figure 1).<sup>2</sup> Il permet une stratification des malades en cohortes de pronostic homogène, rendant plus aisée la comparaison des essais publiés. Actuellement, il ne permet pas, contrairement à l'Index pronostique international

**Tableau 2. Index pronostique international des lymphomes folliculaires (FLIPI)<sup>2</sup>**

LDH: lactate déshydrogénase

Paramètres	Facteurs défavorables
• Age	≥ 60 ans
• Stade	≥ III
• LDH	> Normale
• Hémoglobine	< 120 g/l
• Nombre de sites ganglionnaires	≥ 4
Groupes de risque	Nombre de facteurs défavorables
• Faible	0-1
• Intermédiaire	2
• Elevé	3-5



**Figure 1. Aires ganglionnaires prises en compte lors de l'établissement du score selon le FLIPI<sup>2</sup>**

Une aire atteinte compte pour un point (deux si bilatéral).

FLIPI: index pronostique international des lymphomes folliculaires.

(IPI) utilisé lors du traitement des LBDGC, le choix de stratégies thérapeutiques plus ou moins agressives.

## MODALITÉS THÉRAPEUTIQUES

Les LF peuvent être soignés à l'aide de nombreuses modalités thérapeutiques, seules ou en association. Par le passé, seules la chimiothérapie et la radiothérapie étaient disponibles. L'immunothérapie, la radio-immunothérapie, l'interféron et la transplantation de cellules souches hématologiques se sont ajoutés à l'arsenal thérapeutique. De nouvelles modalités thérapeutiques, comme le bortézomib, et les nouveaux anticorps monoclonaux sont prometteurs. Dans certaines situations, l'abstention thérapeutique peut également être retenue.

## INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES

La décision de traiter un patient atteint d'un LF et le choix du traitement dépendent du stade de la maladie, de la symptomatologie, de critères biologiques, du statut de la maladie (non traitée versus en rechute), de la chimiosensibilité du lymphome et de critères tumoraux tels que décrits par le Groupe d'étude des lymphomes folliculaires (GELF) et le Groupe ouest-est d'étude des leucémies aiguës et autres maladies du sang (GOELAMS) (tableau 3).<sup>3</sup> De nombreuses lignes de conduite ont été établies suite à des études réalisées à une époque où le rituximab (MabThera) n'était pas encore disponible et doivent être validées à l'ère des anticorps monoclonaux. Il convient, dès lors, de distinguer les thérapeutiques utilisées en routine de celles faisant partie de protocoles de recherche clinique.

## TRAITEMENT

### Lymphome folliculaire localisé (stade I, petit II)

Les LF localisés peuvent être guéris par radiothérapie *involved field* appliquée à la dose conventionnelle de 40 Gy. Après ce type de traitement, quatre grands groupes coopérateurs rapportent des survies sans rechute et globale à dix ans allant de 40 à 55% et de 60 à 80% respectivement chez

des malades porteurs de LF de stades I ou II (tableau 4).<sup>4</sup> Haas et coll. obtiennent une réponse globale de 92% et complète de 61% au sein d'une population de 109 patients atteints de LF localisés traités par une double irradiation de 2 grays. Le temps de progression médian est de 25 mois pour les 67 patients en rémission complète.<sup>5</sup> Enfin, dans la série d'Advani et coll., 43 patients en stades I ou II ont bénéficié d'une attitude attentiste procurant une survie globale à dix ans de 85%.<sup>6</sup> Dès lors, pour les patients porteurs d'un stade localisé de faible masse tumorale, l'abstention thérapeutique ou l'irradiation *involved field* constituent les meilleures modalités de traitement. Pour ces patients, la radio-immunothérapie est une option thérapeutique en cours d'évaluation.

**Tableau 4. Résultats d'études représentatives de la radiothérapie seule comme traitement de lymphomes de bas grade localisés<sup>4</sup>**

BNLI: British national lymphoma investigation.

Centre	Patients (n)	Stades	Survie sans rechute	Survie globale
Princess Margaret Hospital	190	I et II	53% à 12 ans	58% à 12 ans
BNLI	208	I	49% à 10 ans	64% à 10 ans
Stanford	177	I et II	44% à 10 ans	64% à 10 ans
Royal Marsden Hospital	58	I et II	43% à 10 ans	79% à 10 ans

### Lymphome folliculaire indolent (stade >I, pas de critère tumoral)

L'étude GELF 86 compare l'abstention thérapeutique à un traitement par interféron ou par predmistine comme traitement de patients porteurs d'un LF sans critère tumoral. Avec un suivi médian de près de quatre ans, aucune différence en survie globale n'est observée entre les trois bras thérapeutiques.<sup>7</sup> Les études du National Cancer Institut et du British National Lymphoma Investigation comparent l'abstention thérapeutique à un traitement par ProMACE-MOPP (prednisone, méthotrexate, leucovorine, doxorubicine, cyclophosphamide, étoposide et méchloréthamine, vincristine, procarbazine, prednisone) ou par chlorambucile, respectivement.<sup>8,9</sup> L'abstention thérapeutique procure d'aussi bons résultats que ceux offerts par la chimiothérapie et constitue le traitement recommandé pour ces malades. Depuis ces études historiques, de nouveaux protocoles utilisant le rituximab ont vu le jour. Celle de Hainsworth et coll. démontre une survie sans progression à cinq ans de 40% chez des malades en stade II à IV, sans critères «tumoraux», traités par rituximab en monothérapie. Dans cet essai, l'anticorps monoclonal est administré à la dose de 375 mg/m<sup>2</sup>, à raison d'une cure hebdomadaire pour un total de quatre cures. Les patients répondeurs bénéficient d'un traitement d'entretien à raison d'une cure tous les six mois pour un total de quatre cures.<sup>10</sup> L'essai, toujours en cours actuellement, mené au sein du National Cancer Research Institute par D. Linch, compare l'utilisation du rituximab, avec et sans consolidation, à l'abstention thérapeutique et

**Tableau 3. Critères caractérisant les grosses masses tumorales<sup>3</sup>**

ECOG: Eastern cooperative oncology group; LDH: lactate déshydrogénase.

#### Grosse masse tumorale définie par:

- Diamètre tumoral  $\geq 7$  cm
- Splénomégalie (plus grand diamètre  $\geq 20$  cm)
- Plus de trois ganglions d'un diamètre de plus de 3 cm dans trois aires ganglionnaires différentes
- Epanchement pleural/ascite
- Syndrome compressif

#### Symptômes B

Indice performance (ECOG) > I

LDH > normale

$\beta_2$ -microglobuline > 3 mg/l

**Tableau 5. Etudes randomisées de patients porteurs d'un lymphome folliculaire traités par chimiothérapie et rituximab<sup>3</sup>**

Traitement	Répartition selon le score FLIPI* (%)	Age médian (ans)	PFS pour le bras expérimental (%)	PFS médian (mois)		Survie globale (%)	
				Bras contrôle	Bras expérimental	Bras contrôle	Bras expérimental
(R-)CVP	19/41/40	52	50 (à 3 ans)	15	34	77 (à 4 ans)	83** (à 4 ans)
(R-)CHOP***	14/41/45	55	80 (à 2 ans)	31	Non atteint	90 (à 2 ans)	95** (à 2 ans)
(R-)MCP****	7/37/56	59	71 (à 4 ans)	26	Non atteint	74 (à 4 ans)	87** (à 4 ans)
(R-)CHVP + Inf.*****	19/35/46	61	53 (à 5 ans)	35	Non atteint	79 (à 5 ans)	84 (à 5 ans)

R-: rituximab; CVP: cyclophosphamide, vincristine, prednisone; CHOP: cyclophosphamide, adriamycine, vincristine, prednisone; MCP: mitoxantrone, chlorambucil, prednisone; CHVP: cyclophosphamide, adriamycine, étoposide, prednisone, Inf: interféron; FLIPI: index pronostique international des lymphomes folliculaires; PFS: progression free survival (survie sans progression); \*: faible/intermédiaire/élevé; \*\*: différence significative entre les deux bras thérapeutiques; \*\*\*: (R-)CHOP était suivi d'une autogreffe ou d'interféron; \*\*\*\*: (R-)MCP était suivi d'interféron; \*\*\*\*\*: douze cures dans le bras R- vs six cures dans le bras R+.

permettra de vérifier le bien-fondé de l'attitude attentiste pour ces malades. L'immuno-radiothérapie à l'aide d'<sup>90</sup>Y-ibritumomab tiuxétan (Zevalin) ou d'<sup>131</sup>Iodine-tositumomab (Bexxar) offre des résultats encourageants.<sup>11,12</sup> En Belgique cependant, en 2009, ni le rituximab ni la radio-immunothérapie ne sont remboursés dans cette indication si bien que, dans ce cas de figure, le standard thérapeutique reste l'abstention thérapeutique.

### Lymphome folliculaire symptomatique (stade > I, critères tumoraux présents)

Quatre études randomisées démontrent la supériorité éclatante de l'immuno-chimiothérapie par rapport à la chimiothérapie pour les patients porteurs d'un lymphome non localisé et présentant des critères tumoraux (tableau 5).<sup>3,13-15</sup> Dans ces quatre études, l'adjonction de rituximab à la chimiothérapie améliore significativement les taux de réponses thérapeutiques globales et complètes ainsi que la survie sans progression. L'adjonction de rituximab améliore également la survie globale sauf dans l'étude FL2000. L'immuno-chimiothérapie constitue donc le traitement de référence pour ces patients. Après chimiothérapie par CVP (cyclophosphamide, vincristine, prednisone), une maintenance par rituximab permet d'améliorer la survie sans progression.<sup>16</sup> Le rôle de ce traitement de maintenance après immuno-chimiothérapie doit être validé. L'étude PRIMA (Primary Rituximab MAintenance), menée par le GELA et le GOELAMS, qui évalue l'impact d'une maintenance par rituximab après immuno-chimiothérapie (R-CHOP (rituximab, cyclophosphamide, adriamycine, vincristine, prednisone) ou R-FCM (rituximab, fludarabine, mitoxantrone) ou R-CVP (rituximab, cyclophosphamide, vincristine, prednisone)) permettra de répondre à cette question. En outre, cet essai permettra de déterminer la supériorité éventuelle d'un des trois traitements d'induction. Après un tel traitement, la radio-immunothérapie semble également prometteuse, notamment par la conversion de rémissions partielles en rémissions complètes, état indispensable pour améliorer les chances de survie prolongée.<sup>17,18</sup> Trois études évaluant le rôle d'une consolidation par autogreffe après chimiothérapie de première ligne ne sont pas parvenues à démontrer un avantage en survie globale pour les patients greffés.<sup>19,20</sup> En outre, la question de l'utilité de la consolidation par autogreffe après

immuno-chimiothérapie reste, à ce jour, sans réponse.

### Lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire

Lors de la rechute, les critères de traitements décrits lors du traitement de première ligne restent d'application. Le choix de l'une ou l'autre des modalités thérapeutiques dépend du stade de la maladie lors de la rechute, des traitements antérieurement administrés, de la sensibilité du lymphome et de l'âge du patient. Les rechutes localisées peuvent être soignées par une dose limitée de radiothérapie.<sup>5</sup> Lors du traitement de LF en rechute ou réfractaire,

**Tableau 6. Traitements de première ligne**

#### Lymphome folliculaire (LF) localisés (stade I, petit II)

- Abstention thérapeutique
- Radiothérapie involved field de 40 Gy ou 2 x 2 Gy

#### LF indolents (stade > I, pas de critère tumoral)

- Abstention thérapeutique

#### LF symptomatiques (stade > I, critères tumoraux présents)

- Six à huit cures de R-CHOP21 ou R-CVP21 ou R-FM21 + huit cures de rituximab 375 mg/m<sup>2</sup>

#### LF en rechute ou réfractaire

Selon âge, stade et symptomatologie: plusieurs options possibles

- Abstention thérapeutique
- Radiothérapie involved field (4 Gy vs 40 Gy)
- Six cures de R-CHOP21 ou quatre cures de R-DHAP21 ou quatre cures de R-ICE21 + rituximab 375mg/m<sup>2</sup>, 1 cure/3 mois, pour une durée maximale de 2 ans
- Autogreffe conditionnée par Endoxan-TBI ou Z-Beam
- Mini-allogreffe
- Zevalin 0,4 mCi/kg
- Quatre cures hebdomadaires de rituximab 375 mg/m<sup>2</sup>

R-CHOP21: rituximab, cyclophosphamide, adriamycine, vincristine, prednisone, une cure toutes les trois semaines; R-CVP21: rituximab, cyclophosphamide, vincristine, prednisone, une cure toutes les trois semaines; R-FM21: rituximab, fludarabine, mitoxantrone, une cure toutes les trois semaines; R-DHAP21: rituximab, dexaméthasone, aracytine haute dose, cisplatine, une cure toutes les trois semaines; R-ICE21: rituximab, ifosfamide, carboplatine, étoposide, une cure toutes les trois semaines; TBI: total body irradiation (irradiation corporelle totale); Z-Beam: Zevalin, BCNU, étoposide, aracytine, melphalan.

l'adjonction du rituximab à la chimiothérapie de réinduction améliore les taux de réponses globales et complètes. La maintenance par cet anticorps monoclonal prolonge significativement les survies sans progression et globales.<sup>15</sup> La transplantation médullaire reste l'option thérapeutique de choix pour les patients jeunes de par l'intensification des doses de chimiothérapie délivrées et, en cas de greffe allogénique, l'effet antitumoral du greffon. Cet aspect immunologique du traitement peut être offert aux patients d'âge avancé depuis l'avènement des greffes allogéniques avec conditionnements non myéloablateurs (mini-greffes). Le Zevalin procure de meilleurs taux de réponses et une survie sans traitement plus prolongée que le rituximab en cas de rechute après traitement préalable par ce dernier anticorps.<sup>21</sup> Administrée à dose plus importante, cette dernière molécule peut aussi être associée au conditionnement utilisé lors d'une transplantation autologue de cellules souches du sang périphérique.<sup>22</sup> Enfin, le bortézomib (Velcade), dont l'efficacité est toujours à l'étude actuellement, semble être une molécule prometteuse dans cette pathologie.

## CONCLUSION

### Options thérapeutiques actuelles (tableau 6)

De grandes avancées ont été réalisées ces dernières années dans la thérapeutique du LF. Les formes localisées peuvent être guéries par irradiation *involved field*. Une attitude attentiste peut être adoptée pour les formes avan-

cées asymptomatiques. Pour les formes cliniquement parlantes, l'immuno-chimiothérapie permet une amélioration des taux de réponses et de survie. Lors de la rechute, la greffe de cellules souches garde sa place chez les patients jeunes. Les autres options thérapeutiques doivent être discutées selon l'âge du patient, son état général, l'étendue de la rechute et les traitements reçus antérieurement. Les nouvelles armes thérapeutiques combattent les cellules tumorales par des mécanismes distincts dénués de résistance croisée et permettent de garder une efficacité chez les patients lourdement prétraités.

## Implications pratiques

- Le lymphome folliculaire reste incurable à l'exception des formes localisées guérissables par radiothérapie
- Les malades porteurs d'une maladie avancée asymptomatiques doivent bénéficier d'une attitude attentiste
- Le traitement de première ligne des formes avancées symptomatiques fait appel à l'immuno-chimiothérapie
- Lors de la rechute, l'autogreffe de cellules souches du sang périphérique doit être proposée aux patients jeunes
- L'immuno-radiothérapie, l'allogreffe et le bortézomib sont des options thérapeutiques intéressantes en cas de rechute

## Bibliographie

- 1 \* Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25:579-86.
- 2 \*\* Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P, et al. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood* 2004;104:1258-65.
- 3 \* Salles G, Mounier N, de Guibert S, et al. Rituximab combined with chemotherapy and interferon in follicular lymphoma patients: Results of the GELA-GOELAMS FL2000 study. *Blood* 2008;112:4824-31.
- 4 MacManus MP, Seymour JF. Management of localized low-grade follicular lymphomas. *Australas Radiol* 2001;45:326-34.
- 5 Haas RL, Poortmans P, de Jong D, et al. High response rates and lasting remissions after low-dose involved field radiotherapy in indolent lymphomas. *J Clin Oncol* 2003;21:2474-80.
- 6 Advani R, Rosenberg SA, Horning SJ. Stage I and II follicular non-Hodgkin's lymphoma: Long-term follow-up of no initial therapy. *J Clin Oncol* 2004;22:1454-9.
- 7 Brice P, Bastion Y, Lepage E, et al. Comparison in low-tumor-burden follicular lymphomas between an initial no-treatment policy, prednisone, or interferon alpha: A randomized study from the Groupe d'étude des lymphomes folliculaires. *Groupe d'étude des lymphomes de l'adulte*. *J Clin Oncol* 1997;15:110-7.
- 8 \* Cheson BD, Leonard JP. Monoclonal antibody therapy for B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2008;359:613-26.
- 9 Ardeshta KM, Smith P, Norton A, 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;362:516-22.
- 10 Hainsworth JD, Litchy S, Burris HA 3rd, et al. Rituximab as first-line and maintenance therapy for patients with indolent non-hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2002;20:4261-7.
- 11 Zelenetz AD. Radioimmunotherapy for lymphoma. *Curr Opin Oncol* 1999;11:375-80.
- 12 \*\* Kaminski MS, Tuck M, Estes J, et al. 131I-tositumomab therapy as initial treatment for follicular lymphoma. *N Engl J Med* 2005;352:441-9.
- 13 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;26:4579-86.
- 14 Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M, et al. Front-line therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: Results of a prospective randomized study of the German low-grade lymphoma study group. *Blood* 2005;106:3725-32.
- 15 Herold M, Haas A, Srock S, et al. Rituximab added to first-line mitoxantrone, chlorambucil, and prednisone chemotherapy followed by interferon maintenance prolongs survival in patients with advanced follicular lymphoma: An East German study group hematology and oncology study. *J Clin Oncol* 2007;25:1986-92.
- 16 Hochster H, Weiler E, Gascoyne RD, et al. Maintenance rituximab after cyclophosphamide, vincristine, and prednisone prolongs progression-free survival in advanced indolent lymphoma: Results of the randomized phase III ECOG1496 Study. *J Clin Oncol* 2009;27:1607-14.
- 17 Morschauer F, Radford J, Van Hoof A, et al. Phase III trial of consolidation therapy with Yttrium-90-ibritumomab Tiuxetan compared with to additional therapy after first remission in advanced follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2008;26:5156-64.
- 18 Sebban C, Mounier N, Brousse N, et al. Standard chemotherapy with interferon compared with CHOP followed by high-dose therapy with autologous stem cell transplantation in untreated patients with advanced follicular lymphoma: tTe GELF-94 randomized study from the Groupe d'étude des lymphomes de l'adulte (GELA). *Blood* 2006;108:2540-4.
- 19 Hiddemann W, Unterhalt M, Wandt H, et al. Myeloablative radiochemotherapy followed by blood stem cell transplantation significantly prolongs the disease-free interval in patients with low-grade lymphomas as compared to standard maintenance with interferon alpha: results of a prospective randomized comparison by the German low-grade lymphoma study group. [abstract]. *Blood* 1999;96:610a.
- 20 Gyan E, Foussard C, Bertrand P, et al. High-dose therapy followed by autologous purged stem cell transplantation and doxorubicin-based chemotherapy in patients with advanced follicular lymphoma: A randomized multicenter study by the GOELAMS with final results after a median follow-up of 9 years. *Blood* 2009;113:995-1001.
- 21 Gordon LI, Witzig T, Molina A, et al. Yttrium 90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy produces high response rates and durable remissions in patients with previously treated B-cell lymphoma. *Clin Lymphoma* 2004;5:98-101.
- 22 \* Gisselbrecht C, Bethge W, Duarte RF, et al. Current status and future perspectives for yttrium-90 ((90)Y)-ibritumomab tiuxetan in stem cell transplantation for non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2007;40:1007-17.

\* à lire

\*\* à lire absolument