LES ANTICORPS MONOCLONAUX EN HÉMATOLOGIE EN 2009

C. BONNET (1), Y. BEGUIN (1), B. DE PRIJCK (1), N. WITVROUW (2), R. HUSTINX (2), G. FILLET (1)

RÉSUMÉ : Dirigé contre l'antigène CD20 présent à la surface des lymphocytes de phénotype B, le rituximab (MabThera®) fait actuellement partie du traitement de première ligne des lymphomes non-Hodgkiniens folliculaires symptomatiques ainsi que des lymphomes diffus à grandes cellules B. Il permet une amélioration considérable des taux de réponse thérapeutique et de survie. Administré en monothérapie, l'⁹⁰Y ibritumomab tiuxetan (Zevalin®) combine la spécificité de l'anticorps monoclonal à l'encontre de l'antigène CD20 avec le pouvoir thérapeutique des radiations β et constitue une alternative thérapeutique pour les lymphomes folliculaires en deuxième rechute. L'alemtuzumab (MabCampath®) reconnaît l'antigène CD52 et offre des résultats encourageants lors du traitement de la leucémie lymphoïde chronique devenue résistante à la chimiothérapie classique.

MOTS-CLÉS : LNH - LLC - Rituximab - ⁹⁰Y ibritumomab tiuxetan - Alemtuzumab

INTRODUCTION

Pathologie hématologique cancéreuse la plus fréquente chez l'adulte, le lymphome non-Hodgkignien (LNH) regroupe différentes entités d'évolution clinique et de pronostic très différents. Quatre-vingt-cinq pour cent des LNH proviennent de cellules lymphoïdes d'immunophénotype B. Avec une incidence annuelle de 3 à 5 nouveaux cas par 100.000 habitants, la leucémie lymphoïde chronique (LLC) constitue quant à elle la leucémie de l'adulte la plus fréquente en Europe et aux Etats-Unis (1).

La disponibilité des anticorps monoclonaux, depuis 1997, constitue, pour les lymphomes, l'avancée thérapeutique la plus importante de ces vingt dernières années. Véritable révolution thérapeutique, ces molécules, utilisées seules ou en association avec la chimiothérapie conventionnelle, ont permis une amélioration considérable des taux de réponse thérapeutique et un allongement important de la survie des malades.

Outre le rituximab (MabThera®, Roche), anticorps monoclonal le plus ancien et le mieux connu, nous passerons en revue l'⁹⁰Y ibritumomab tiuxetan (Zevalin®, Bayer) ainsi que l'alemtuzumab (MabCampath®, Bayer). Pour chacune de ces trois molécules, les indications, le mode d'administration ainsi que les principaux effets indésirables seront revus.

MONOCLONAL ANTIBODIES IN HEMATOLOGY IN 2009

SUMMARY : Directed against the CD20 antigen on B lymphocytes, rituximab (MabThera®) is now incorporated in the first line therapy of symptomatic follicular as well as diffuse large B cell non-Hodgkin's lymphoma and offers superior response and survival rates. ⁹⁰Y ibritumomab tiuxetan (Zevalin®) combines the specificity of rituximab for the CD20 antigen and the therapeutic effect of β irradiation. Given in monotherapy, it constitutes an interesting alternative therapy for follicular lymphomas in second relapse. Alemtuzumab (MabCampath®) recognizes the CD52 antigen and offers encouraging results in chronic lymphocytic leukemia resistant to classical chemotherapy.

KEYWORDS : NHL - CLL - Rituximab - ⁹⁰Y ibritumomab tiuxetan - Alemtuzumab

LE RITUXIMAB, MABTHERA®

Approuvé par la Food and Drug Association (FDA) le 26 novembre 1997, le rituximab constitue le premier anticorps monoclonal utilisé en cancérologie hématologique. Il est dirigé contre la molécule CD20, canal calcique transmembranaire présent à la surface des lymphocytes B au cours de leur différenciation depuis le stade «pré-B», mais absent à la surface des plasmocytes. Administré par voie intra-veineuse à la posologie de 375 mg/m², cet anticorps permet de tuer la cellule tumorale grâce à trois mécanismes différents : cytotoxicité dépendante des anticorps et du complément et induction de l'apoptose (2). Fièvre, frissons, vertiges, nausées, prurit, toux, œdème laryngé, fatigue, hypotension et bronchospasme transitoires sont les effets secondaires principaux, le plus souvent rencontrés lors de la première administration. Ceux-ci justifient une prémédication par prednisone, anti-histaminique et paracétamol et la surveillance étroite des paramètres vitaux lors de la perfusion.

Initialement remboursé dans les lymphomes folliculaires en rechute, le rituximab est actuellement utilisé quotidiennement en association avec la chimiothérapie de première ligne tant pour les lymphomes folliculaires (LF) que pour les lymphomes B diffus à grandes cellules (DLBCL) (3).

LE RITUXIMAB DANS LE TRAITEMENT DES LYMPHOMES FOLLICULAIRES

Sauf chez des patients porteurs d'une maladie localisée pouvant être guéris grâce à la radiothérapie, le lymphome folliculaire reste incurable.

(1) Service d'Hématologie clinique (2) Service de Médecine nucléaire, CHU de Liège, Université de Liège.

Lors du traitement de ce lymphome, l'association du rituximab à la chimiothérapie permet d'améliorer les taux de réponse thérapeutique, de prolonger la survie sans progression et de retarder le recours à une nouvelle ligne thérapeutique (4-7) (Tableau I). Suite à cette avancée thérapeutique, le bien-fondé de l'autogreffe réalisée en première ligne chez les patients porteurs d'un stade avancé reste indéterminé. L'autre question restant sans réponse à ce jour est l'intérêt d'un traitement de maintenance par rituximab après immuno-chimiothérapie de première ligne (Tableau I).

LE RITUXIMAB DANS LE TRAITEMENT DES LYMPHOMES B DIFFUS À GRANDES CELLULES (DLBCL)

Suite aux résultats prometteurs du rituximab dans le traitement des lymphomes folliculaires, l'association de cet anticorps à la chimiothérapie de référence des DLBCL, le CHOP (cyclophosphamide, adriamycine, vincristine et prednisone) a été testée. Pas moins de sept essais cliniques confirment la supériorité de cette association par rapport à la chimiothérapie conventionnelle (8-14) (Tableau II), avec un gain en réponse thérapeutique, survie sans rechute et survie globale pour les patients de moins ou de plus de 60 ans, atteints de maladies localisées ou avancées. Cette association thérapeutique permet une amélioration de survie à 5 ans de l'ordre de 15%. Après immuno-chimiothérapie de première ligne, l'intérêt d'une maintenance par rituximab semble moins probant. Les essais cliniques futurs devront se focaliser sur les modalités de prise en charge des patients jeunes porteurs d'une maladie de pronostic plus sombre (index pronostique international élevé) pour lesquels les résultats

TABLEAU I. COMPARAISON DE LA CHIMIOTHÉRAPIE AVEC L'ASSOCIATION RITUXIMAB-CHIMIOTHÉRAPIE LORS DU TRAITEMENT DE PREMIÈRE LIGNE DES LYMPHOMES FOLLICULAIRES

Auteurs	Traitement	Résultats
Marcus et al. (7)	R-CVP vs CVP	TTF : 27 mois vs 7 mois, p < ,001
Hidderman et al. (6)	R-CHOP vs CHOP	Echec thérapeutique : 12% vs 30%, p < ,001
Salles et al. (4)	R-CHVP vs CHVP + INF.	Survie sans événement à 5 ans : 53% vs 37%, p=0,001
Herold et al. (5)	R-MCP vs MCP	Survie globale à 4 ans : 87% vs 74%, p=0,01

R- : rituximab; CVP : cyclophosphamide, vincristine et prednisone; CHOP : cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone; CHVP : cyclophosphamide, adriamycine, étoposide et prednisolone; INF. : interféron; MCP : mitoxantrone, chlorambucil et prednisone. TTF : «time to treatment failure», survie sans nouvelle thérapeutique.

actuels restent décevants. Pour ces derniers, à l'ère du rituximab, la réalisation de l'autogreffe de cellules souches après traitement de première ligne doit être réévaluée (15).

LE RITUXIMAB DANS LE TRAITEMENT D'AUTRES PROLIFÉRATIONS LYMPHOÏDES

Hormis les deux histologies décrites ci-dessus, qui constituent les deux indications dans lesquelles le rituximab est actuellement remboursé en Belgique, d'autres pathologies hématologiques malignes peuvent être traitées efficacement par cette molécule qui, cependant, n'est accessible que dans le cadre d'études cliniques ou de programmes compassionnels. Parmi ces derniers, citons le lymphome du manteau, le lymphome de BURKITT, le lymphome de la Zone

TABLEAU II. COMPARAISON DE LA CHIMIOTHÉRAPIE AVEC L'ASSOCIATION RITUXIMAB-CHIMIOTHÉRAPIE LORS DU TRAITEMENT DE PREMIÈRE LIGNE DES LYMPHOMES B DIFFUS À GRANDES CELLULES

Auteurs	N	Chimiothérapie	Réponse (%)	Bénéfices du rituximab (valeur de p)	
				EFS / PFS	OS
Feugier et al. (8)	399	CHOP 21 X 8	76 vs 63 *	0,0002	0,0073
Pfreundschuh et al. (9)	1222	CHOP 14 X 6	78 vs 68	< 0,01	0,003
		CHOP 14 X 8	76 vs 72	< 0,001	NS
Sonneveld et al. (13)	199	CHOP 14 X 8	NF	< 0,01	0,03
Habermann et al. (10)	632	CHOP 21 X 6 à 8	77 vs 76	0,003	0,05
Pfreundschuh et al. (11)	824	CHOP 21	86 vs 68 **	< 0,0001	0,0001
Sehn et al. (12)	292	CHOP-like	NF	0,002	< 0,0001
Trneny et al. (14)	376	CHOP-like	NF	0,0001	0,0007

R- : rituximab; CHOP : cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone; CHOP «14» : 14 jours d'intervalle entre deux cures; CHOP «21» : 21 jours d'intervalle entre deux cures; EFS : «Event-Free Survival», Survie Sans Événement; PFS : «Progression Free Survival», Survie Sans Progression; OS : «Overall Survival», Survie Globale; NF : Non Fait; * : p=0,005; ** : p<0,0001 .

Marginale, la leucémie lymphoïde chronique ou les lymphomes EBV-induits survenant dans le décours d'une immuno-suppression sévère, après allogreffe de moelle par exemple.

LE RITUXIMAB DANS LE TRAITEMENT DE PATHOLOGIES HÉMATOLOGIQUES NON TUMORALES

De par son rôle immuno-modulateur, le rituximab peut être d'un grand secours, après échec des traitements conventionnels, dans le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT), le purpura thrombocytopénique idiopathique (PTI) ou maladie de WERLHOF ou l'aplasie acquise de la lignée rouge (érythroblastopénie).

DIRECTIONS FUTURES

De nouveaux anticorps anti-CD20 (16), comme l'ofatumomab ou le keltuzumab sont actuellement testés lors du traitement de patients porteurs de LLC ou de LNH réfractaires au rituximab. Ces anti-CD20 de deuxième et troisième générations, humanisés, ne s'accompagnent pas d'effets secondaires lors de la perfusion. Leur mode d'action, davantage axé sur l'induction de l'apoptose et la cytotoxicité non liée aux anticorps, explique leur efficacité même en présence d'une résistance au rituximab.

L⁹⁰Y IBRITUMOMAB TIUXETAN, ZEVALIN®

L⁹⁰Y ibritumomab tiuxetan est composé d'un anticorps dirigé contre le CD20 (ibratumomab) et d'un radio-isotope émetteur de rayonnement β (⁹⁰Yttrium), stabilisés ensemble par un chélateur (tiuxetan). Il combine les propriétés anti-tumorales ciblées du rituximab à l'encontre du CD20 avec l'effet thérapeutique des radiations ionisantes β de l⁹⁰Yttrium (17). Cette radioimmunothérapie (RIT), grâce à l'action locale de l'émission β , permet d'obtenir une action en profondeur et d'atteindre les cellules tumorales inaccessibles au rituximab «froid». L'administration de cette molécule se fait en deux phases. Sept jours, puis quatre heures, avant l'administration du Zevalin®, deux perfusions de rituximab froid permettent de saturer les antigènes CD20 des lymphocytes circulants et permettent à la molécule active d'atteindre sa cible. L'administration du ⁹⁰Y ibritumomab tiuxetan se fait en collaboration avec le service de médecine nucléaire qui assure la préparation du produit et l'injection intraveineuse d'une dose unique de 11 ou 15 MBq/kg, posologie adaptée à la numération plaquettaire. L'ensemble du traitement se déroule en ambulatoire et ne nécessite que quelques mesures élémentaires de radioprotection. En effet, le parcours de ce rayonnement β

n'excède pas quelques mm. Outre les effets secondaires attendus lors de l'utilisation du rituximab, le Zevalin® est myélotoxique, nécessitant un contrôle régulier de l'hémogramme à la recherche d'une hypoplaquettose et/ou neutropénie s'installant dès la quatrième semaine et maximale aux alentours des 7-9^{èmes} semaines. Cette myélotoxicité contre-indique l'utilisation de ce médicament en présence d'une infiltration médullaire supérieure à 25%.

Actuellement remboursé dans le traitement des lymphomes folliculaires en deuxième rechute (troisième ligne thérapeutique), l'utilité du Zevalin® est en cours d'évaluation dans le traitement des DLBCL et des lymphomes du manteau. Plusieurs essais publiés ou en cours étudient l'intérêt de ce médicament lors du conditionnement précédant les greffes autologues ou allogéniques de cellules souches.

L⁹⁰Y IBRITUMOMAB TIUXETAN DANS LE TRAITEMENT DES LYMPHOMES FOLLICULAIRES

Depuis 1999, plusieurs études ont confirmé la sécurité et l'efficacité de l'immuno-radiothérapie lors du traitement de patients porteurs d'un lymphome folliculaire en rechute (18-21), (Tableau III) avec des taux de réponse de 65 à 80% et des durées de réponse de plus d'un an. L'avantage principal de cette molécule est le maintien de son efficacité lorsque le lymphome est devenu résistant au rituximab.

L⁹⁰Y IBRITUMOMAB TIUXETAN DANS LE TRAITEMENT DES LYMPHOMES B DIFFUS À GRANDES CELLULES

Le Zevalin® est également actif lors du traitement des DLBCL. Une étude récente rapportée dans Blood par Morschhauser et al. évalue l'intérêt de la molécule administrée en consolidation après (immuno-)chimiothérapie chez des malades porteurs d'un DLBCL en première rechute ou réfractaire (22). Le taux de réponse globale est de 44% et la survie globale moyenne varie entre 4,5 et plus de 22,5 mois suivant la précocité de la progression et l'association éventuelle de rituximab à la chimiothérapie de première ligne.

L⁹⁰Y IBRITUMOMAB TIUXETAN LORS DU CONDITIONNEMENT PRÉCÉDANT L'AUTO-GREFFE DE CELLULES SOUCHES

Le Zevalin® peut être associé à la polychimiothérapie de type BEAM (BCNU, Etoposide, Aracytine, Melphalan) administrée avant greffe de cellules souches lors du traitement de seconde ligne des lymphomes non-Hodgkiniens de faible malignité. Ce conditionnement constitue une alternative au conditionnement associant

TABLEAU III. EFFICACITÉ DU ZEVALIN® LORS DU TRAITEMENT DE LNH DE BAS GRADE EN RECHUTE OU RÉFRACTAIRES

Auteurs	N	Histologie	Réponse (%)	Durée de réponse
Witzig et al. (18)	51	LNH bas grade / intermédiaires CD20+ réfractaires ou en rechute	ORR : 67 CRR : 26	10,8 - 14,4 mois
Witzig et al. (19)	143	LNH folliculaires réfractaires ou en transformation	ORR : 80 CR(u)R : 34	14,2 - 16,7 mois
Wiseman et al. (20)	30	LNH folliculaires réfractaires ou en transformation	ORR : 83 CR(u)R : 43	11,7 mois
Witzig et al. (21)	53	LNH folliculaires réfractaires au rituximab	ORR : 74 CRR : 15	11,5 mois

ORR : Taux de réponse globale; CR(u)R : Taux de rémission complète (incertaine)

TABLEAU IV. EFFICACITÉ DU MABCAMPATH® LORS DU TRAITEMENT DES LLC-B EN RECHUTE OU RÉFRACTAIRES

Auteurs	N	Schéma thérapeutique	Réponse (%)	Durée de réponse
Keating et al. (26)	93	Alemtuzumab 30 mg IV, 3X/sem. pendant 12 sem.	ORR : 33 CRR : 2	8,9 mois (2,5 - 22,6)
Ferrajoli et al. (24)	42	Alemtuzumab 30 mg IV, 3X/sem. pendant 4-12 sem.	ORR : 31 CRR : 5	PR : 7 mois CR : 18 mois
Rawstron et al. (27)	49	Alemtuzumab 30 mg IV, 3X/sem. pendant 12 sem.	ORR : 33 CRR : 9	NR
Moreton et al. (25)	91	Alemtuzumab 30 mg IV, 3X/sem. pendant 12 sem.	ORR : 55 CRR : 36	NR

ORR : Taux de réponse globale ; CRR : Taux de rémission complète ; NR : non renseigné.

chimiothérapie et irradiation corporelle totale et permet d'éviter les effets secondaires de la radiothérapie (17).

DIRECTIONS FUTURES

Plusieurs études suggèrent une efficacité plus grande de la radio-immunothérapie lorsque celle-ci est appliquée plus précocement dans l'algorithme thérapeutique des lymphomes folliculaires.

L'ALEMTUZUMAB, MABCAMPATH®

Pathologie généralement indolente mais incurable, la leucémie lymphoïde chronique touche surtout la population âgée avec un âge médian au diagnostic situé entre 65 et 70 ans (2). Les classifications de Rai et de Binet stadifient la maladie et servent de référence pour poser les indications thérapeutiques. Interviennent également d'autres données comme la présence de signes généraux (fièvre, sudations nocturnes ou perte de poids), certaines données biologiques (taux d'hémoglobine, cinétique de croissance tumorale). Certaines anomalies cytogénétiques ou moléculaires conditionnent également le

pronostic. Le chlorambucil (Leukeran®), administré oralement, de manière continue ou sous forme de cures intermittentes, permet d'obtenir des taux de réponse globale allant de 50 à 90% et complète allant de 5 à 20%. Ce traitement de première ligne est particulièrement adapté aux malades âgés porteurs de comorbidités. La fludarabine (Fludara®), administrée en intra-veineuse à la posologie de 25 mg/m², 5 jours de suite, mensuellement, offre des taux de réponse globale et complète significativement supérieurs à ceux obtenus grâce au chlorambucil sans modifier cependant la survie médiane. L'association de ce premier médicament au cyclophosphamide (Endoxan®) et au rituximab constitue le traitement de première ligne actuellement recommandé chez les patients jeunes, avec des taux de réponse globale et complète de 95% et 72% (1).

L'alemtuzumab (MabCampath®) est un anticorps humanisé dirigé contre l'antigène CD52, protéine glycosylée présente à la surface des lymphocytes B et T tant normaux que tumoraux, mais aussi des monocytes et des macrophages. Cet antigène n'est pas exprimé par les cellules souches hématopoïétiques, les érythroblastes ni

les plaquettes. A ce jour, son rôle physiologique reste peu clair (23).

L'ALEMTUZUMAB LORS DU TRAITEMENT DE TROISIÈME LIGNE DE LA LLC

Seule indication actuellement remboursée, l'alemtuzumab est particulièrement actif lors du traitement de troisième ligne de la LLC et permet d'obtenir des taux de réponse thérapeutique de 30 à 55% chez des malades lourdement prétraités (24-27) (Tableau IV). La posologie de cette molécule, administrée en sous-cutané, est de 3 mg au jour 1, 10 mg au jour 2, puis 30 mg trois fois par semaine pour une durée maximale de traitement de 12 semaines. Lors de l'administration, fièvre, nausées, vomissements et rash cutané sont les effets secondaires les plus fréquemment rencontrés. Leur sévérité diminue généralement lors des injections successives. Effet secondaire le plus redoutable, l'alemtuzumab est responsable d'infections chez près de 50% des patients traités. La moitié de celles-ci sont sévères. Cela justifie donc une prévention antimicrobienne par acyclovir, fluconazole et sulfaméthoxazole-triméthoprim, ainsi qu'un screening régulier des réactivations du cytomegalovirus.

DIRECTIONS FUTURES

L'association alemtuzumab-fludarabine est en cours d'évaluation. L'alemtuzumab pourrait aussi avoir une place dans le conditionnement précédant la transplantation de cellules souches, mais également dans le traitement des lymphomes de phénotype T.

CONCLUSION

Les anticorps monoclonaux occupent une place de plus en plus importante en hématologie. Anticorps le plus utilisé actuellement, le rituximab fait partie du traitement de première ligne des lymphomes de phénotype B, diffus à grandes cellules et folliculaires. L'utilisation de l'⁹⁰Y ibritumomab tiuxetan est actuellement réservée aux patients porteurs d'un lymphome folliculaire en deuxième rechute et celle de l'alemtuzumab aux malades atteints de leucémie lymphoïde chronique en troisième ligne thérapeutique. Agissant différemment de la chimiothérapie, l'immunothérapie permet une amélioration des résultats thérapeutiques grâce à sa synergie avec la chimiothérapie et au maintien de son efficacité lorsque les traitements conventionnels deviennent impuissants.

BIBLIOGRAPHIE

1. Robak T.— Alemtuzumab for B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2008, **8**, 1033-1051.
2. Cheson BD, Leonard JP.— Monoclonal antibody therapy for B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*, 2008, **359**, 613-626.
3. Coiffier B.— Monoclonal antibodies in the treatment of malignant lymphomas. *Adv Exp Med Biol*, 2008, **610**, 155-176.
4. 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**, 4824-4831.
5. Herold M, Haas A, Srock S, et al.— Rituximab added to first-line mitoxantrone, chlorambucil, and prednisolone 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**, 1986-1992.
6. Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M, et al.— Frontline 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**, 3725-3732.
7. 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**, 4579-4586.
8. Feugier P, van Hoof A, Sebban C, et al.— Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol*, 2005, **23**, 4117-4126.
9. Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M, et al.— Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60). *Lancet Oncol*, 2008, **9**, 105-116.
10. Habermann TM, Weller EA, Morrison VA, et al.— Rituximab-CHOP versus CHOP alone or with maintenance rituximab in older patients with diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*, 2006, **24**, 3121-3127.
11. Pfreundschuh M, Trumper L, Osterborg A, et al.— CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol*, 2006, **7**, 379-391.
12. Sehn LH, Donaldson J, Chhanabhai M, et al.— Introduction of combined CHOP plus rituximab therapy dramatically improved outcome of diffuse large B-cell lymphoma in British Columbia. *J Clin Oncol*, 2005, **23**, 5027-5033.
13. Sonneveld P, van Putten W, Biesma D, et al.— Phase III Trial of 2-Weekly CHOP with Rituximab for Aggressive B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma in Elderly Patients [abstract]. *Blood*, 2006, **108**, #210.
14. Trnny M, Belada D, Vasova I, et al.— Rituximab Combination with Anthracyclin Based Chemotherapy Significantly Improved the Outcome of Young Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma in Low as Well in High Risk Subgroups [abstract]. *Blood*, 2005, **106**, #2444.

15. Haioun C, Mounier N, Emile JF, et al.— Rituximab vs Observation after High-Dose Consolidative First-Line Chemotherapy (HDC) with Autologous Stem Cell Transplantation in Poor Risk Diffuse Large B-Cell Lymphoma [abstract]. *Blood*, 2005, **106**, 200a.
16. Coiffier B, Lepage S, Pedersen LM, et al.— Safety and efficacy of ofatumumab, a fully human monoclonal anti-CD20 antibody, in patients with relapsed or refractory B-cell chronic lymphocytic leukemia : a phase 1-2 study. *Blood*, 2008, **111**, 1094-1100.
17. Zinzani PL, d'Amore F, Bombardieri E, et al.— Consensus conference : implementing treatment recommendations on yttrium-90 immunotherapy in clinical practice - report of a European workshop. *Eur J Cancer*; 2008, **44**, 366-373.
18. Witzig TE, White CA, Wiseman GA, et al.— Phase I/II trial of IDEC-Y2B8 radioimmunotherapy for treatment of relapsed or refractory CD20(+) B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*, 1999, **17**, 3793-3803.
19. Witzig TE, Gordon LI, Cabanillas F, et al.— Randomized controlled trial of yttrium-90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*, 2002, **20**, 2453-2463.
20. Wiseman GA, Gordon LI, Multani PS, et al.— Ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy for patients with relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma and mild thrombocytopenia: a phase II multicenter trial. *Blood*, 2002, **99**, 4336-4342.
21. Witzig TE, Flinn IW, Gordon LI, et al.— Treatment with ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy in patients with rituximab-refractory follicular non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*, 2002, **20**, 3262-3269.
22. Morschhauser F, Illidge T, Huglo D, et al.— Efficacy and safety of yttrium-90 ibritumomab tiuxetan in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma not appropriate for autologous stem-cell transplantation. *Blood*, 2007, **110**, 54-58.
23. Lin TS.— Novel agents in chronic lymphocytic leukemia: efficacy and tolerability of new therapies. *Clin Lymphoma Myeloma*, 2008, **8**, Suppl 4, S137-S143.
24. Ferrajoli A, O'Brien SM, Cortes JE, et al.— Phase II study of alemtuzumab in chronic lymphoproliferative disorders. *Cancer*, 2003, **98**, 773-778.
25. Moreton P, Kennedy B, Lucas G, et al.— Eradication of minimal residual disease in B-cell chronic lymphocytic leukemia after alemtuzumab therapy is associated with prolonged survival. *J Clin Oncol*, 2005, **23**, 2971-2979.
26. Keating MJ, Flinn I, Jain V, et al.— Therapeutic role of alemtuzumab (Campath-1H) in patients who have failed fludarabine: results of a large international study. *Blood*, 2002, **99**, 3554-3561.
27. Rawstron AC, Kennedy B, Moreton P, et al.— Early prediction of outcome and response to alemtuzumab therapy in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 2004, **103**, 2027-2031.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. G. Fillet, Service d'Hématologie et d'Oncologie médicale, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique.