

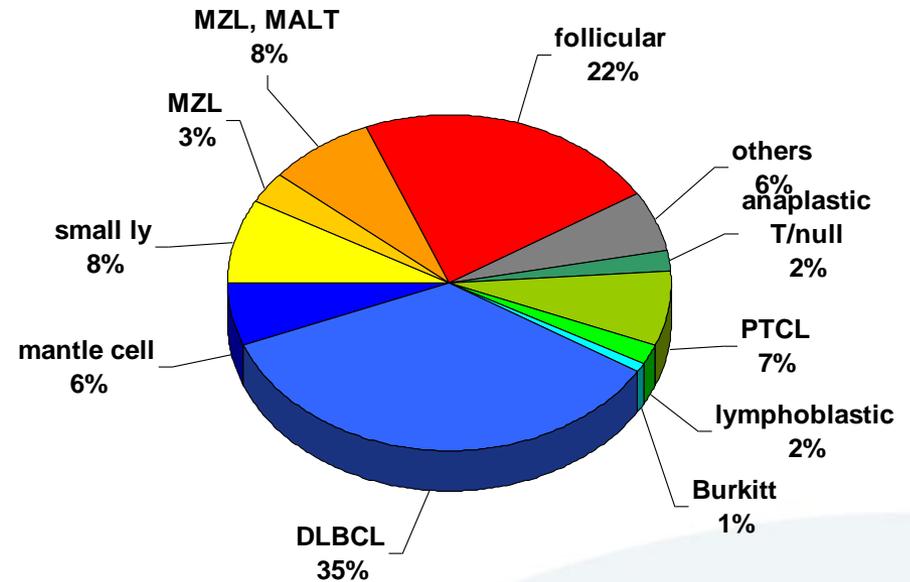
# Lymphomes Indolents non Folliculaires

ETAT DES LIEUX EN 2013

*Réda Bouabdallah,  
Marseille, le 29 Septembre 2013*

# DEFINITION

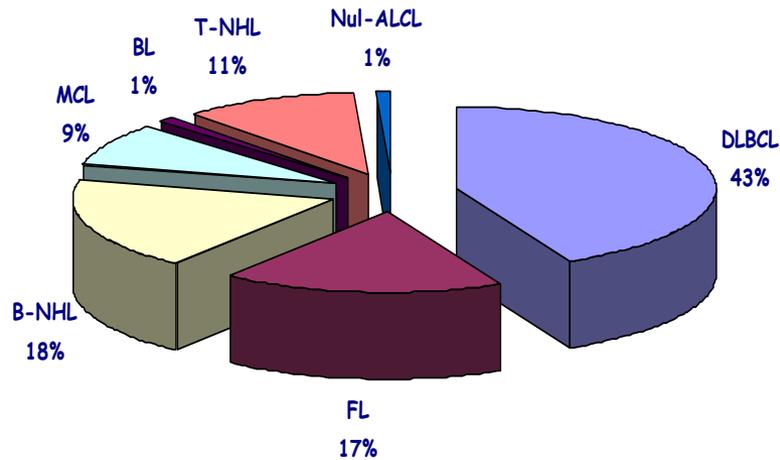
« *Tends to grow and spread slowly and has few symptoms* »



Frequencies of Indolent lymphomas according to the WHO Classification System. <sup>3</sup>	Frequency, %
Follicular lymphoma	<b>22</b>
Small lymphocytic lymphoma	<b>8</b>
Marginal zone B-cell lymphoma, mucosa-associated lymphoid tissue type	<b>8</b>
Marginal zone B-cell lymphoma, nodal type	<b>3</b>
Lymphoplasmacytic lymphoma	<b>1</b>

# LNH: WHO classification

## Répartition



DLBCL
  FL
  B-NHL
  MCL
  BL
  T-NHL
  Nu1-ALCL

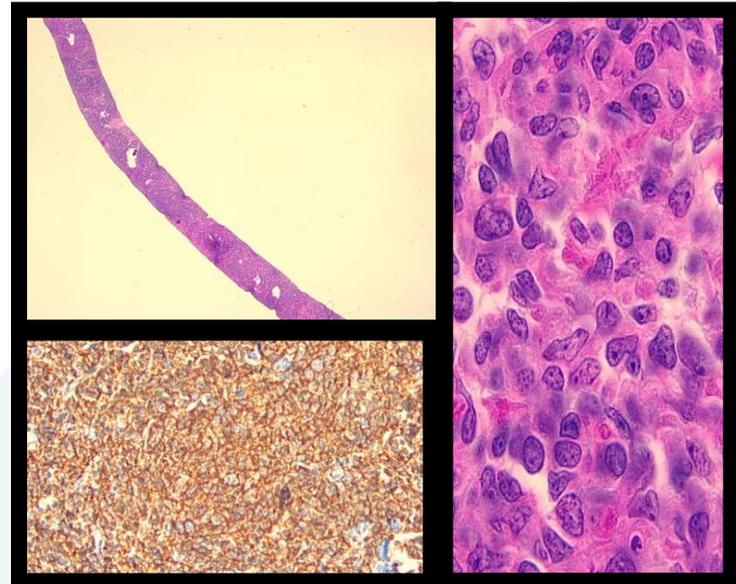
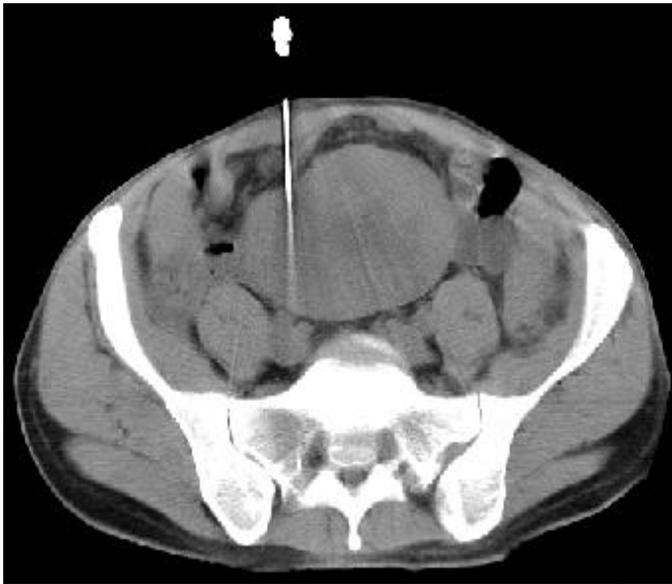
	2012
DLBCL	118
FL	48
MCL	24
B-NHL	50
MZL	19
MALT	11
SLL	6
WM	4
PCBCL	4
HCL	3
SAI	3
<b>BL</b>	<b>3</b>
<b>T-NHL</b>	<b>30</b>
LBL	9
PTCL	5
ALCL T	10
LAI	4
SEZARY/MF	2
T/NK	2
<b>ALCL Nu1</b>	<b>2</b>
<b>TOTAL</b>	<b>275</b>

} 15%

## DEFINITION

**Groupe hétérogène de lymphomes B rendant le diagnostic parfois difficile**

**Morphologie complète : histologie, immunophénotype, cytogénétique & biologie moléculaire**



	LPL	NMZL	MALT	SMZL	CLL	MCL
slgD	+	+/-	-	+	+	+
CD20	+	+	+	+	+	+
CD5	-	-	-	-	+	+
CD23	-	-	-	-	+	-
CD43	-	+/-	+/-	-	+	+
bcl2	+	+	+	+	+	+

# LNH LYMPHOPLASMOCYTAIRE Ou M. de WALDENSTROM

# LNH LYMPHOPLASMOCYTAIRE WALDENSTRÖM

**1%-2% % des LNH**  
**Age médian 63 ans**  
**OS: 60% à 5 ans**

**Définition Owen RG (Second International workshop) Semin Oncol  
30:110-1150 2003**

**IgM monoclonal protein of any concentration**

**BM infiltration by small lymphocytes showing plasmacytoid/plasma-  
cell differentiation**

**Intertrabecular pattern of BM infiltration (not necessary)**

**sIgM+, CD5-/+ , CD10-, CD19+, CD20+, CD22+, CD23-, CD25+,  
CD27+, FMC7+, CD103-, CD138 (not necessary)**

# LNH LYMPHOPLASMOCYTAIRE WALDENSTRÖM

**t(9;14)(p13;q32) dans 50% des cas**

**Gène PAX-5 dans 50% des cas, codant pour la B-cell  
Specific Activation Protein (BSAP).**

**del 6q : 30% non spécifique**

# LNH LYMPHOPLASMOCYTAIRE WALDENSTRÖM

**Critères de traitement (*groupe français LLC*):**

**Signes B, PS>1, 1 cytopénie,**

**Liés à l'IgM:**

**augmentation de 25% après 20 g/l,  
cryoglobulinémie,**

**hyperviscosité, troubles de l'hémostase,**

**Autres:**

**age, anémie,  $\beta$ 2 microglobuline, albumine, amylose**

**Nécessité d'étude prospective, incluant l'aspect moléculaire**

# LNH LYMPHOPLASMOCYTAIRE WALDENSTRÖM

## International Prognostic Index (ISSWM)

Risk Group	Low	Intermediate	High
<b>Score</b>	<b>0-1 (except age)</b>	<b>Age or 2</b>	<b>≥ 3</b>
<b>% 5y-OS</b>	<b>87</b>	<b>68</b>	<b>36</b>
Risk Factors		Score	
<b>Age ≥ 65</b>			<b>1</b>
<b>Other</b>			
<b>Hb ≤ 115 g/L</b>			<b>1</b>
<b>PQT ≤ 100 G/L</b>			<b>1</b>
<b>β2M &gt; 3 mg/L</b>			<b>1</b>
<b>IgM &gt; 70 g/L</b>			<b>1</b>

# LNH LYMPHOPLASMOCYTAIRE WALDENSTRÖM

Table 3. Frontline therapeutic options for Waldenström macroglobulinemia

Therapeutic class and agents*	Evidence for efficacy <sup>21</sup>	Level of recommendation <sup>21</sup>
<b>Alkylator agents</b>		
Chlorambucil	IIa	B
<b>Nucleoside analogs</b>		
Cladribine or fludarabine	IIa	B
<b>Monoclonal antibody</b>		
Rituximab (standard or extended schedule)	IIa	B
<b>Nucleoside analogs plus alkylators</b>		
Cladribine or fludarabine plus cyclophosphamide	IIa	B
<b>Nucleoside analogs plus rituximab</b>		
Fludarabine plus rituximab	IIa	B
<b>Nucleoside analogs plus alkylators and rituximab</b>		
Cladribine, cyclophosphamide, and rituximab	IIa	B
Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab	III	C
Pentostatin, cyclophosphamide, and rituximab	III	C
<b>Combination chemotherapy plus rituximab</b>		
CHOP and rituximab	IIa	B
Cyclophosphamide, dexamethasone, and rituximab	IIa	B

Information has been updated from the original consensus panel recommendations of the Second International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia.<sup>4</sup>

\*The choice of appropriate therapy should take into account the candidacy of a patient for high-dose chemotherapy since prolonged use of both alkylating agents and nucleoside analogs can deplete hematopoietic stem cells.

# LNH LYMPHOPLASMOCYTAIRE WALDENSTRÖM

Table 4. Salvage therapeutic options for Waldenström macroglobulinemia

Therapeutic class and agents	Evidence for efficacy <sup>21</sup>	Level of recommendation <sup>21</sup>
<b>Alkylator agents*†</b>		
Chlorambucil	IIa	B
<b>Nucleoside analogs*†</b>		
Cladribine or fludarabine	IIb	A
<b>Monoclonal antibody†</b>		
Rituximab (standard or extended schedule)	IIa	B
Alemtuzumab	III	C
<b>Nucleoside analogs plus alkylators*†</b>		
Cladribine or fludarabine plus cyclophosphamide	IIa	B
<b>Nucleoside analogs plus rituximab*†</b>		
Fludarabine plus rituximab	IIa	B
<b>Nucleoside analogs plus alkylators and rituximab*†</b>		
Cladribine, cyclophosphamide, and rituximab	IIb	B
Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab	III	C
Pentostatin, cyclophosphamide, and rituximab	III	C
<b>Combination chemotherapy plus rituximab</b>		
CHOP and rituximab	III	C
<b>Thalidomide</b>		
Thalidomide alone or in combination with dexamethasone	IIa	B
<b>Stem cell transplantation‡</b>		
High-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation	IIa	B

Information has been updated from the original consensus panel recommendations of the Second International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia.<sup>3</sup>

# LNH LYMPHOPLASMOCYTAIRE WALDENSTRÖM

## Recommandations (age, évolutivité)

### Première ligne

- Essai
- Alkylant
- Nucléosidique
- Rituximab
- Combinaison (R-CT)

### Seconde ligne

- Essai
- Alternative 1° ligne
- Polychimiothérapie
- Auto SCT
- (Imids)

### A développer:

- Zevalin (1° ligne ?) (+ BEAM)?
- Allo SCT (non myélo-ablative)  
(patient jeune, réfractaire)

# LNH LYMPHOPLASMOCYTAIRE

## RCD: Gold Standard 1<sup>ère</sup> Ligne

- Etude publiée en 2007 (Dimopoulos et al., J Clin Oncol 2007;25:3344)
- **Juin 2012**: Mise à jour pour analyser le temps de progression, le TTNT, la nature du traitement de 2<sup>ème</sup> ligne et la réponse au traitement, la survie globale et la CSS (cause-specific survival), chez les patients dont la maladie a progressé.

*Dimopoulos M. et al. ASH 2012 Abstract 438*

# Primary Treatment of Waldenstrom's Macroglobulinemia with Dexamethasone, Rituximab and Cyclophosphamide (DRC): Final Analysis of a Phase II Study – First line treatment

**72 patients with Waldenstrom's Macroglobulinemia (WM)**

**DRC:** dexamethasone 20mg IV + rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> IV D1 and oral cyclophosphamide 100 mg/m<sup>2</sup> bid on D1 to 5 . Every 21 days for six courses.

**ORR: 83% including 7% CR, 67% PR and 9% minor responses**

Minimum FU: 6 years

**Median time to progression: 35 months**

**Median time to next treatment: 51 months.**

**40 patients received a second line treatment:**

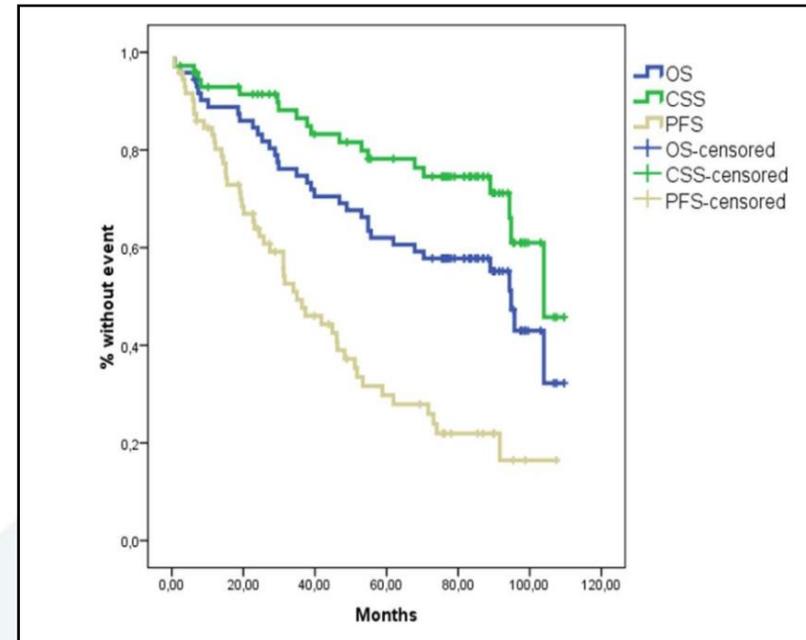
-28 (70%) with rituximab [alone (n=7), DRC (n=11), other chemo (n=10)]

→ 23 /28 (82%) achieved a minor response or better.

-12 with alkylating agents (n=5), nucleoside analogues (n=4), bortezomib (n=2) or high dose therapy (n=1),

→ 8 /12 (66%) achieved a minor response or better.

- 35 (49%) patients died including 15 patients from unrelated causes



*Dimopoulos M. et al. ASH 2012 Abstract 438*

# LNH LYMPHOPLASMOCYTAIRE

## RCD: Gold Standard 1<sup>ère</sup> Ligne

### Analyse à long terme:

- Le traitement par DRC a permis un **délai de progression médian** de **3 ans** environ.
  - Les patients ayant progressé répondent à des traitements associés au R.
  - Tolérance après traitement par DRC (n=11): survenue d'un cas de DLBCL.
  - Le traitement par DRC ne semble pas générer de myélodysplasie.
- DRC: traitement efficace et bien toléré dans la maladie de Waldenström.

*Dimopoulos M. et al. ASH 2012 Abstract 438*

Bendamustin-Rituximab Induction Followed by Observation or Rituximab Maintenance  
for Newly Diagnosed Patients with Waldenström's Macroglobulinemia:  
Results From a Prospective, Randomized, Multicenter Study  
(StiL NHL 7-2008 –MAINTAIN-; ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00877214)

- 57 centers included a total of **162 pts with newly diagnosed WM**.  
Median age of 67 years (31% < 60 years, 69% > 60 years).  
Median baseline values:
  - b<sub>2</sub>-microglobulin (b<sub>2</sub>M) 3.3 mg/L
  - hemoglobin 10.1 g/dL
  - IgM 2110 mg/dL (max. 13400 mg/dL) to date (Aug 2012)
- **Treatment with 6 cycles of B-R** (bendamustine 90 mg/m<sup>2</sup>, rituximab 375 mg/m<sup>2</sup>) **plus 2 cycles of rituximab** every 4 weeks.
- Responding pts (≥ PR) were eligible for **randomization between observation or maintenance rituximab every 2 months for 2 years**.

*Rummel M. et al. ASH 2012 Abstract 2739*

Bendamustin-Rituximab Induction Followed by Observation or Rituximab Maintenance  
for Newly Diagnosed Patients with Waldenström's Macroglobulinemia:  
Results From a Prospective, Randomized, Multicenter Study  
(StiL NHL 7-2008 –MAINTAIN-; ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00877214)

**116 pts evaluable for response** (43 women [37%] and 73 men [63%]).

100 pts have responded to B-R: **ORR = 86%**.

At the time of response evaluation, the median Hb was 12.6 g/dl and the median IgM was 380 mg/dl.

To date: **90 pts randomized**, 43 to observation and 47 to maintenance.  
Results of R maintenance are pending.

*Rummel M. et al. ASH 2012 Abstract 2739*

Results of a Phase II Study of Lenalidomide in Combination with Rituximab for the Treatment of Indolent Non Follicular Non Hodgkin Lymphoma (NHL) Relapsed after at least 2 regimen (less than 4)

Indolent non follicular B-cell lymphoma relapsed after at least 2 but less than 4 prior lines of R-containing immuno-chemotherapy

**Lenalidomide 20 mg/d on days 1-21.**

**Rituximab: 375 mg/m<sup>2</sup> at day 14 of every course. D1 = D28. 6 Cycles**

**39 patients:** 19 SLL, 11 LPL, 4 SMZL, 3 extranodal MZL and 2 NMZL

- **27 assessable pts:**

- 18 pts received 6 cycles (67%)

- 9 pts did not complete the treatment (Hematological toxicity n=5, progression n = 4)

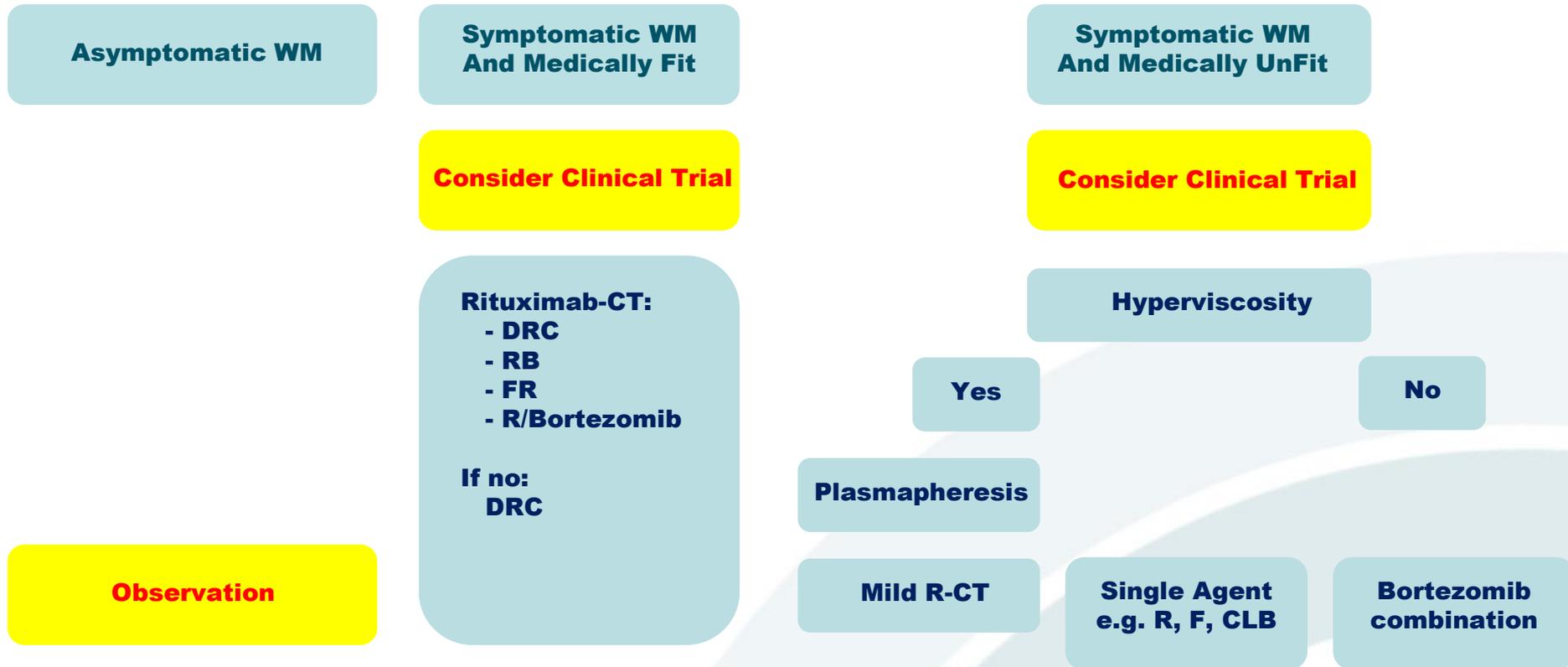
- **CR n=5 (19%), PR n= 9 : ORR = 52%**

- **50% Grade 3-4 hematological events** included neutropenia

*Sacchi S. et al. ASH 2012 Abstract 1645*

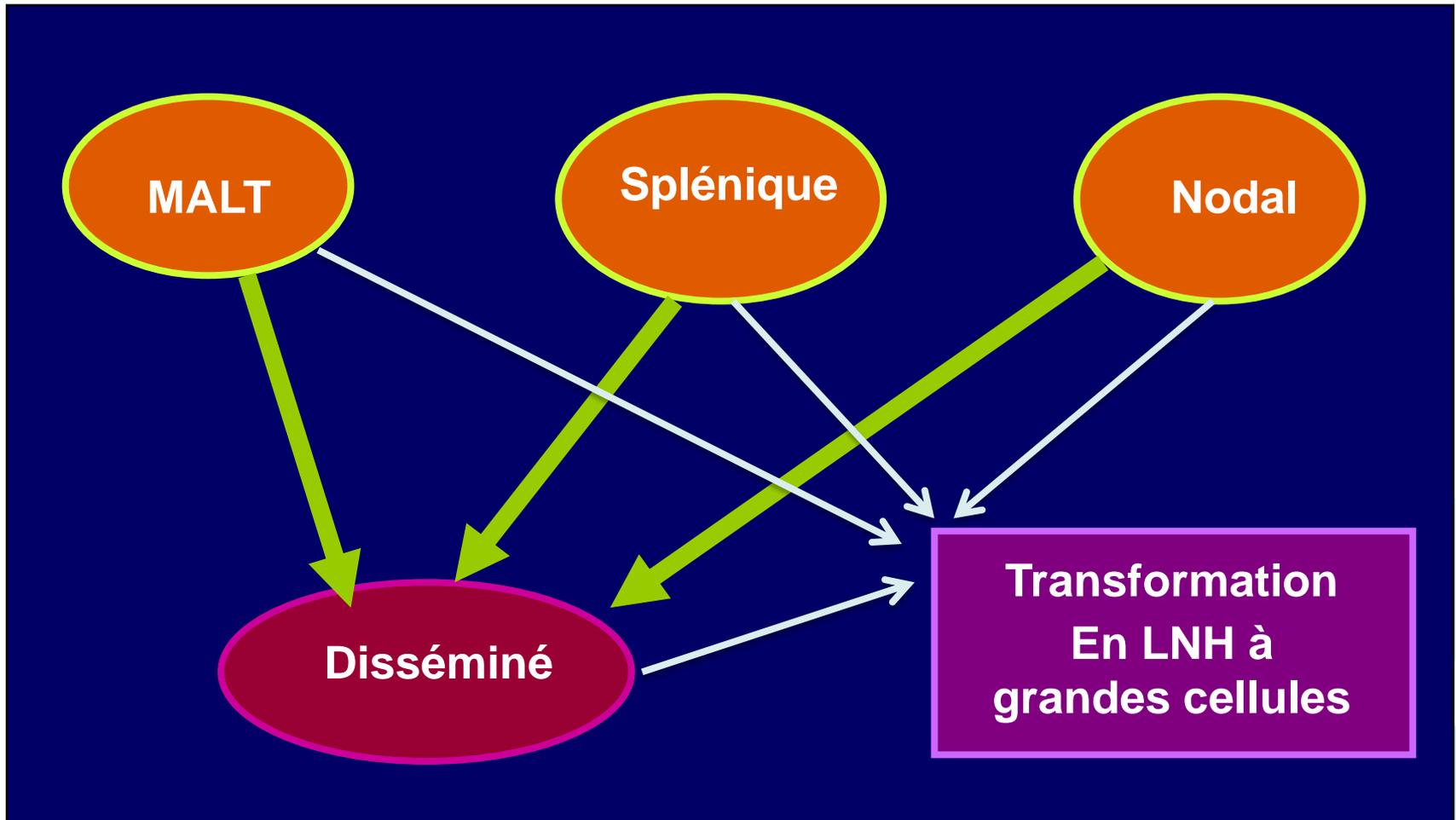
# LNH LYMPHOPLASMOCYTAIRE

## Algorithme de traitement: 1<sup>ère</sup> Ligne



*C. Buske and V. Leblond, Leukemia, Feb 2013*

# LNH de la zone marginale (MZL) Un groupe de maladies



# LNH de la zone marginale (MZL)

## Une Stimulation Antigénique Chronique

MALT

Splenic MZL

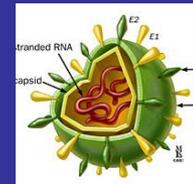
### 1. Auto-Antigènes

- Thyroid: Hashimoto thyroiditis
- Salivary gland: Sjögren
- Lung: Lymphoid interstitial pneumopathy

### 2. Pathogènes microbiens

- Stomac: *Helicobacter pylori*
- Intestin: *Campylobacter jejuni*
- Ocular adnexa: *Chlamydia psittaci*
- Skin: *Borrelia burgdorferi*

+ Hepatite C Virus



# LNH Splénique de la zone marginale (SLVL)

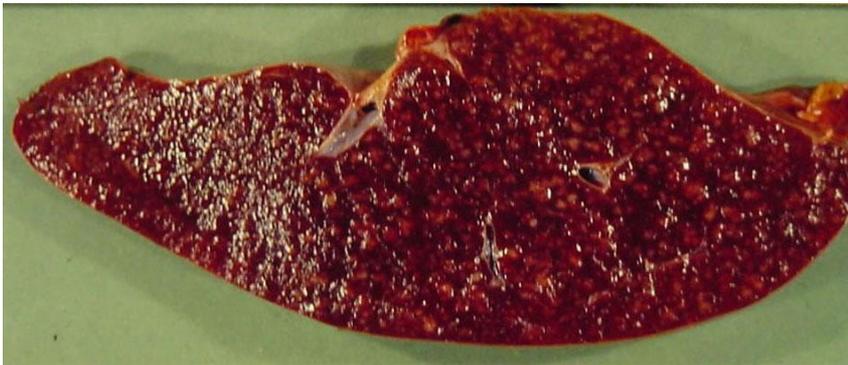
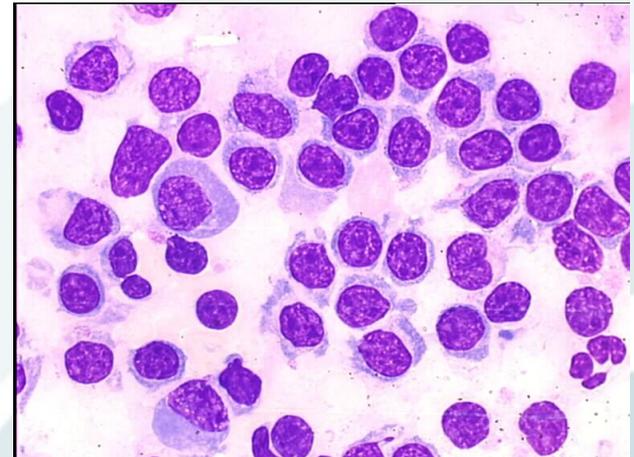
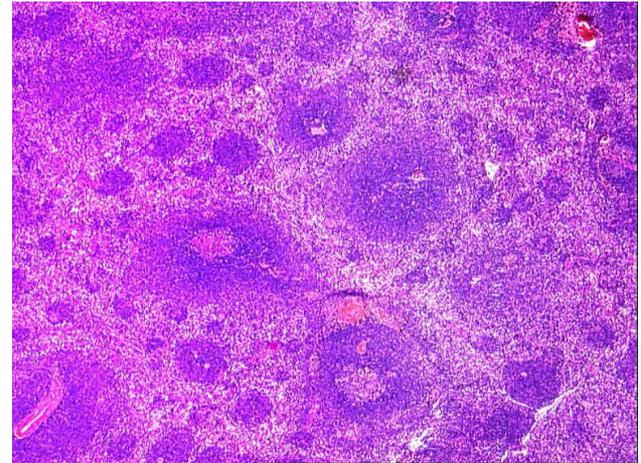
**Rare**

**20% des MZL**

**3% des lymphomes**

**Survie: 50% à 5-8 ans**

**Progression vers ADP ou  
extranodal: 3,7 ans**



# LNH Splénique de la zone marginale (SLVL)

**del 7q21-36:**

- plus de 40% des cas
- assez spécifiques
- 7q21: gène CDK6 dysrégulé
- plus agressifs

**trisomie 3 et t(11;18): 10% (+ freq dans MALT)**

**t(11;14): 10-15% (bcl1 en 11q13 et IgH en 14p32)**

**t(2;7)(p12;q22): CDK6**

**t(6;14)(p12;p32): cyclin D3**

**Gain ou perte de chromosome dans 83% des cas, en moyenne 4 anomalies/cas: +3; +5; +9q; +12q; +18; +20q; -17p**

# LNH Splénique de la zone marginale

## Présentation Clinique

La majorité des patients :

- Asymptomatique
- Performance status <2: 85%
- Symptômes B rares
- Age médian: 65 ans
- Ex Clinique: Splénomégalie Isolée
- Hémogramme anormal
  - **Hyperlymphocytose**
  - Cytopenie (autoimmune or by hypersplenism)
- IgM fréquente
- Envahissement médullaire > 90% des cas

# LNH Splénique de la zone marginale

## Facteurs Pronostiques

### Décrits:

**GB > 30 G/L, lymphocytes < 4 ou > 20,  $\beta$ 2-microglobuline, composant monoclonal, IgVH non muté, p53**

***Arcaini et al blood 2006 (232 patients), multivariée:***

**Hb < 12 g/dl, LDH élevées, et albumine < 35 g/l.**

	OS 5 years %	CSS 5 years %
0 facteur	83	88
1 facteur	72	73
2 ou plus	56	50

**Pas d'analyse sur les facteurs moléculaires**

# LNH Splénique de la zone marginale

## Traitement

**Asymptomatique clinico-biologique: « watch and wait »**

**Inclusion essai thérapeutique: BRISMA**

**Recommandations de traitement: *Thieblemont 2005; Mollejo 2005; Oscier 2005***

- si HCV: pegIFN $\alpha$ 2b + ribavirin
- si non: splénectomie
- si Cl: alkylants, rituximab, fludarabine
- si > 20% grandes cellules: polychimiothérapie (R-CHOP) + auto SCT

**Intérêt de l'immuno-chimiothérapie si facteurs pronostiques?  
Intérêt du rituximab?**

**Nécessité de cohortes prospectives, exhaustives**

# LNH Splénique de la zone marginale Rituximab Vs Splénectomie

- **Analyse sur le long terme des patients atteints de LNH splénique de la zone marginale traité par rituximab monothérapie en 1<sup>ère</sup> ligne**
- **Comparer les taux de réponses, PFS, OS, des patients traités par rituximab ou splénectomisés (contrôle historique)**

*C. Kalpadakis et al, Oncologist 2013; 18(2):190-7*

# LNH Splénique de la zone marginale

## Rituximab Vs Splénectomie

- **85 patients inclus**
  - 58 traités prospectivement par rituximab monothérapie entre sept 2003 et 2010
  - 27 patients diagnostiqués avant l'ère du rituximab et traités par splénectomie
- **Critères de traitements : bulky, ou splénomégalie symptomatique, symptômes B, cytopénies.**
- **Traitement par rituximab**
  - Induction :  $375\text{mg}/\text{m}^2$  /semaine pendant 6 semaines
  - Entretien :  $375\text{mg}/\text{m}^2$  / 2 mois pendant 1 à 2 ans chez les patients répondeurs (PR/CR)

*C. Kalpadakis et al, Oncologist 2013; 18(2):190-7*

# LNH Splénique de la zone marginale

## Rituximab Vs Splénectomie

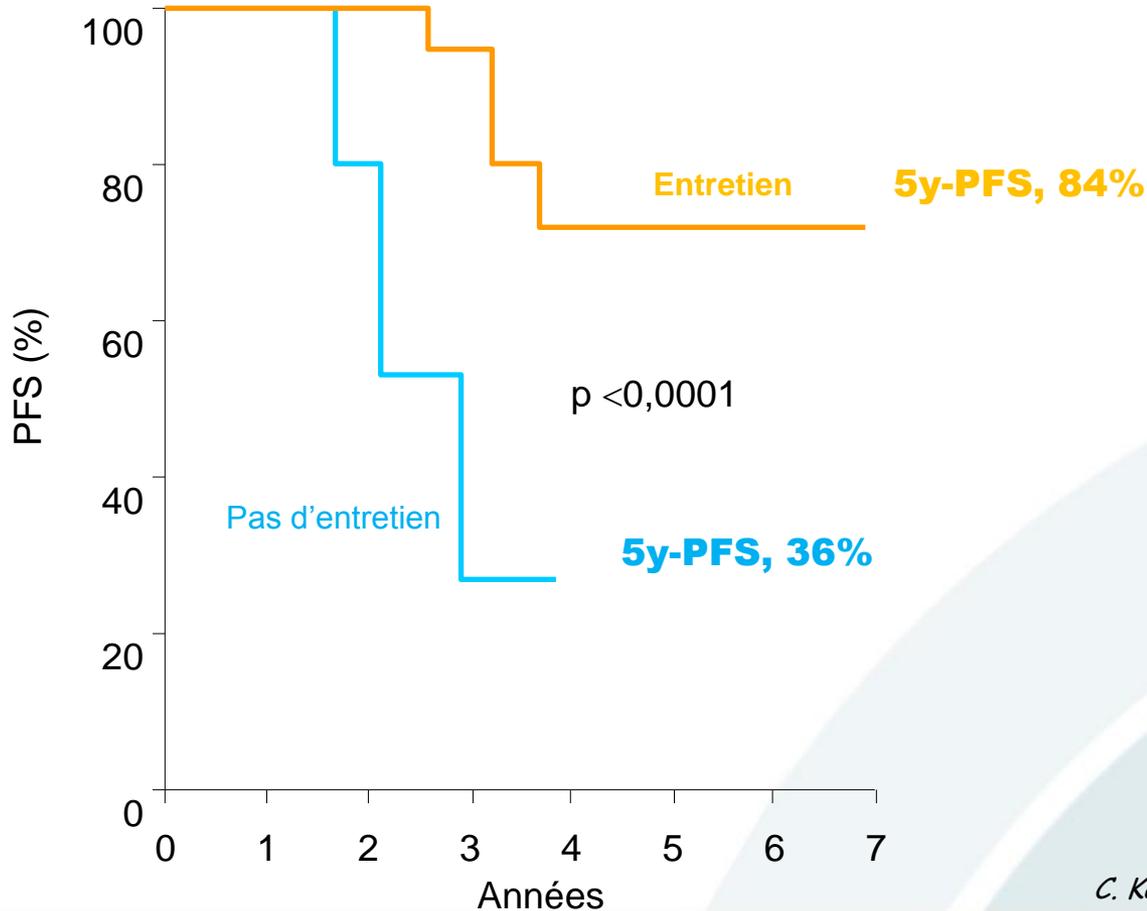
Traitement	n	ORR	CR	CRu	PR	RR	5y-PFS	5y-OS
Rituximab	53	95	45	26	24	17	73	92
Splénectomie	27	85	7	0	0	39	58	77

- Taux de réponses élevés avec les 2 traitements (95% vs 85%,  $p < 0,20$ )
- La qualité de la réponse était meilleure avec rituximab :
  - Les pts répondeurs présentent une normalisation de leur lymphocytose avec une disparition des cellules lymphomateuses en cytométrie en flux
  - Les pts splénectomisés ont présenté une lymphocytose persistante, et dans 5 cas une augmentation du pourcentage d'infiltration médullaire

*C. Kalpadakis et al, Oncologist 2013; 18(2):190-7*

# LNH Splénique de la zone marginale

## Rituximab Vs Splénectomie



*C. Kalpadakis et al, Oncologist 2013; 18(2):190-7*

# LNH Splénique de la zone marginale

## Rituximab Vs Splénectomie

**Rituximab en monothérapie peut être recommandé comme choix de traitement pour les pts SMZL**

**Le retraitement par rituximab à la rechute semble être efficace**

**Le bénéfice du traitement d'entretien reste à évaluer sur un plus grand nombre de patients avec un plus long suivi**

- **Une autre présentation en poster *A. Marin-Niebla et al, Abstract 0379, EHA 2011* a étudié 29 patients atteints d'un SMZL dans 2 centres. Le taux de RC était significativement meilleur sous traitement par R comparé aux autres traitements, avec une toxicité mineure**

**Données pouvant challenger la splénectomie qui reste encore aujourd'hui une option thérapeutique largement utilisée dans ce type de lymphome**

*C. Kalpadakis et al, Oncologist 2013; 18(2):190-7*

# LNH Splénique de la zone marginale Rituximab Vs Splénectomie

**Recommandations si rechute: aucune**

**1° ligne alternative**

**Étude de l'Auto SCT (+ Zevalin), combiné à une  
polychimiothérapie de seconde ligne**

**Étude de l'allo SCT chez les réfractaires primaires**

**Questions:**

# Lymphome splénique de la zone marginale associé à une infection HCV

- **Presentation clinique identique**
- + sérologie HCV +**
- + Cytolyse hépatique**
- +/- cryoglobulinémie**

• **Traitement par IFN  $\alpha$  or IFN  $\alpha$  + ribavarin**

➤ **Réduction de la lymphocytose et splénomégalie**

*O Hermine NEJM 2002*

# LNH extra-ganglionnaire de la zone marginale MALT

**7 à 8 % des LNH**

**50% des cas, touchent le tube digestif (estomac dans 85%)**

**Risque augmenté si auto-immunité (Hashimoto, Gougerot-Sjögren)**

# LNH extra-ganglionnaire de la zone marginale MALT

**Trisomie 3: 60%**

**t(11;18) (p22;q14): 18-50%. Fusion API2 (11q21) avec  
MLT (18q21): NFκB; bcl10**

**t(1;14)(p22;q14): bcl10**

**trisomie 18; c-myc, p53 (grandes cellules)**

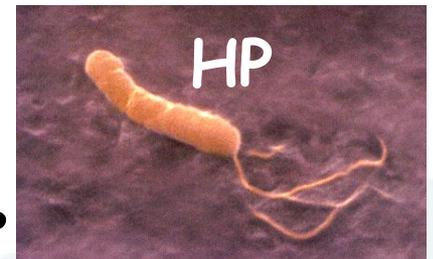
# LNH extra-ganglionnaire de la zone marginale MALT

Lymphome MALT – **DEPENDANT** d'un pathogène microbien



Traitement du pathogène

Réponse complète : 60% - 80%



*Lecuit M. NEJM 2004;350:239  
Hussel Lancet 1993 Wotherspoon Lancet 1993; Wündisch JCO 2005*

Lymphome MALT – **INDEPENDANT** d'un pathogène microbien



Selon le site

*Pinotti et al; 1997; Thieblemont et al; 2003;  
Hammel et al 1995; Levy et al; 2002*

# LNH extra-ganglionnaire de la zone marginale MALT

Lymphome MALT – **INDEPENDANT** d'un pathogène microbien

## Maladie localisée mais souvent multifocale

- chirurgie
- Radiothérapie
- Single agent:     Rituximab  
                          R-Chlorambucil  
                          R-Cyclophosphamide

## Maladie disséminée

- Monochimiothérapie : Ritux, R-clb, R-Cyclophosphamide, R-fluda
- Polychimiothérapie: R-CHOP, R-FC (forte masse tumorale)

# LNH extra-ganglionnaire de la zone marginale MALT

**Recommandations: maladie infectio-dépendante**

*Cavalli 2001; Thieblemond 2005*

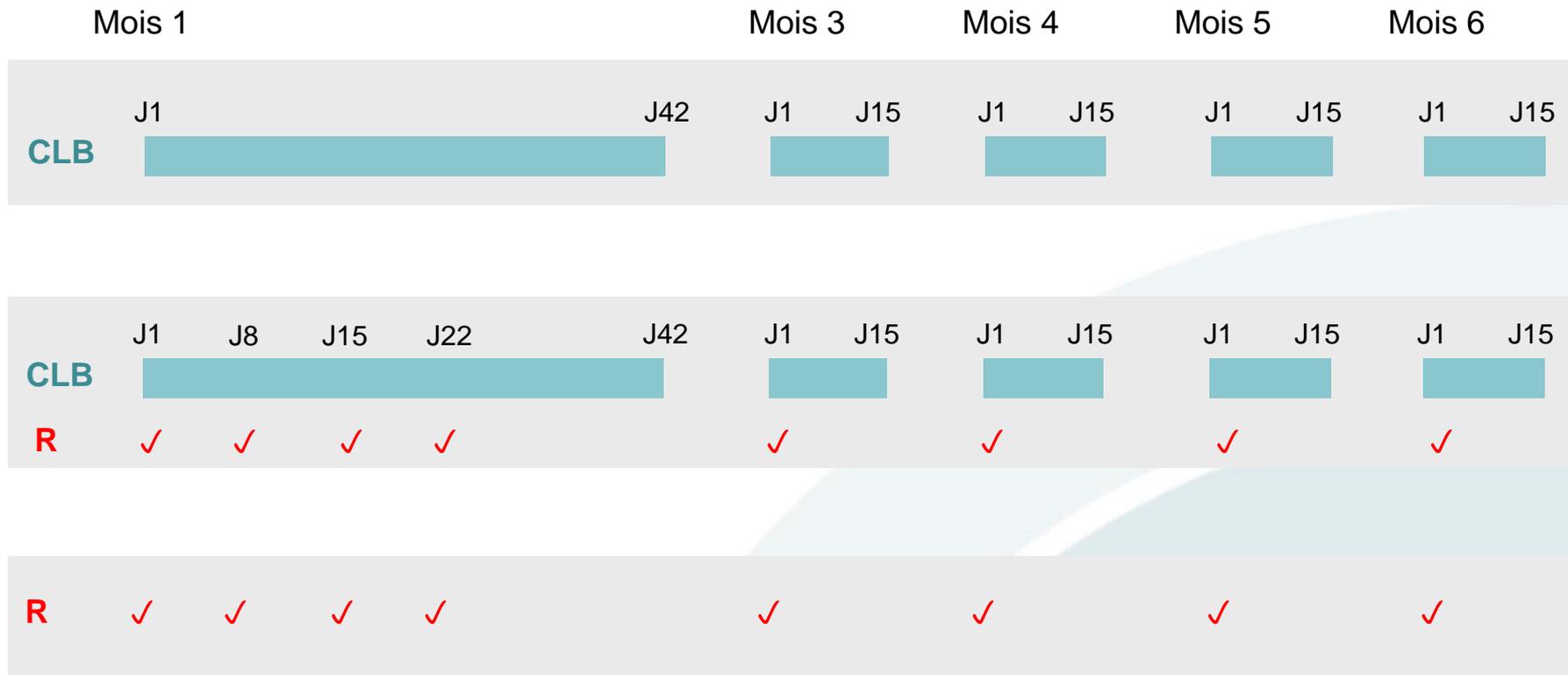
**Antibiothérapie: 67-80% de RC; OS: 85% à 5 ans. Guérison ?**  
**Si échec, vérifier l'absence de grandes cellules**

**R-CLB traitement de référence?**

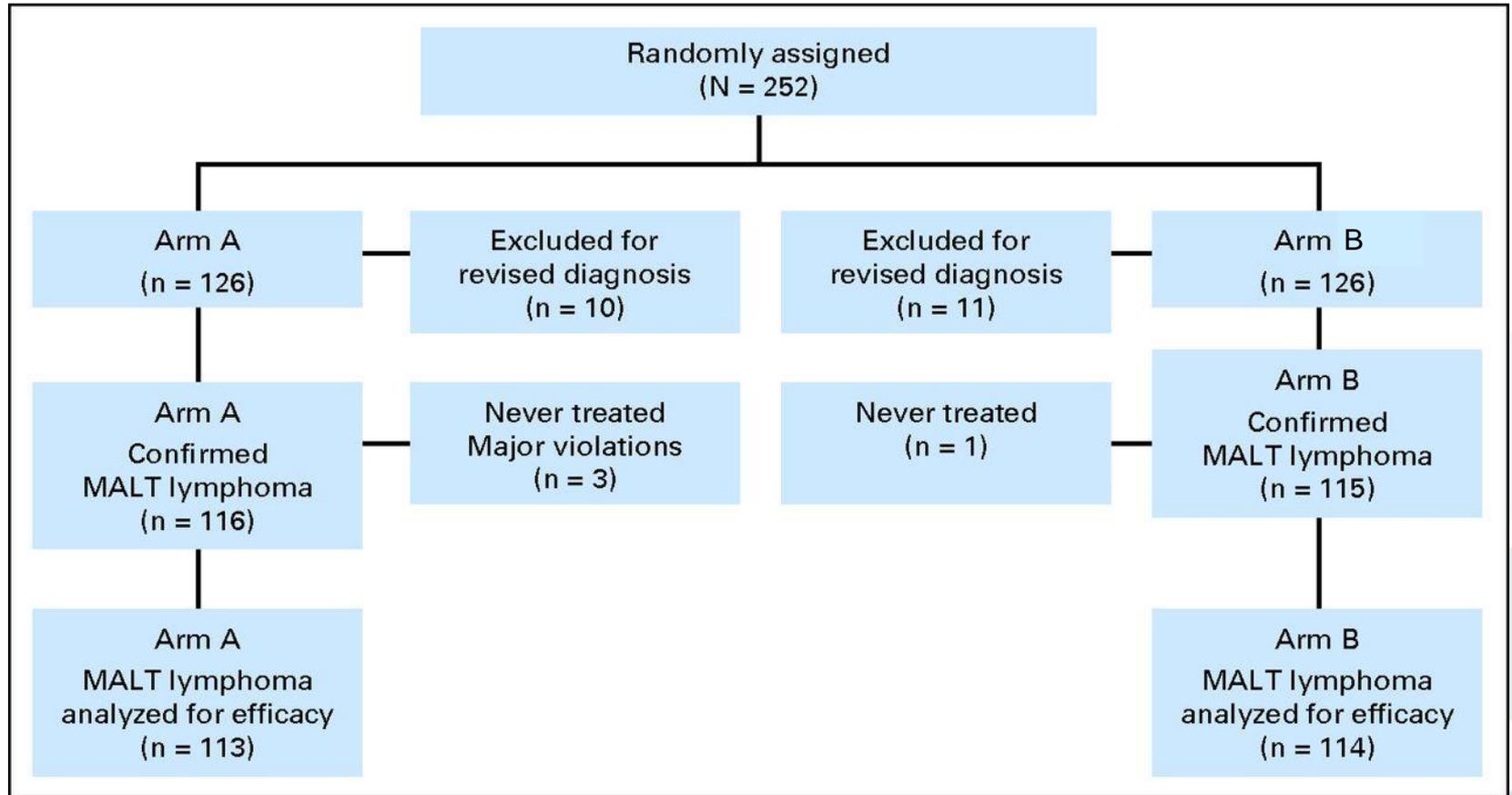
# LNH extra-ganglionnaire de la zone marginale

## MALT

### Protocole IELSG 19



**CONSORT diagram of study profile and patient flow.**



*Zucca E et al. JCO 2013;31:565-572*

# LNH extra-ganglionnaire de la zone marginale

## MALT

### Protocole IELSG 19: Response

RESPONSE	ALL PATIENTS N= 227	CLB N= 113	R-CLB N= 114
<b>ORR</b>	<b>205 -90%-</b>	<b>98 -87%-</b>	<b>107 -94%- (p .069)</b>
<b>CR</b>	<b>162 -71%-</b>	<b>73 -65%-</b>	<b>89 -78%- (p .025)</b>
<b>PR</b>	<b>43 -19%-</b>	<b>25 -22%-</b>	<b>18 -16%-</b>
<b>SD</b>	<b>8 -3%-</b>	<b>8 -7%-</b>	
<b>PD</b>	<b>10 -5%-</b>	<b>6 -5%-</b>	<b>4 -4%-</b>
<b>NA</b>	<b>4</b>	<b>1</b>	<b>3</b>

- Median Time to best response: 6 months (No difference between the two arms)
- Median duration of response not reached
  - 86% still in response in CLB arm at two years
  - 95% still in response in R-CLB arm at two years

Zucca E et al. JCO 2013;31:565-572

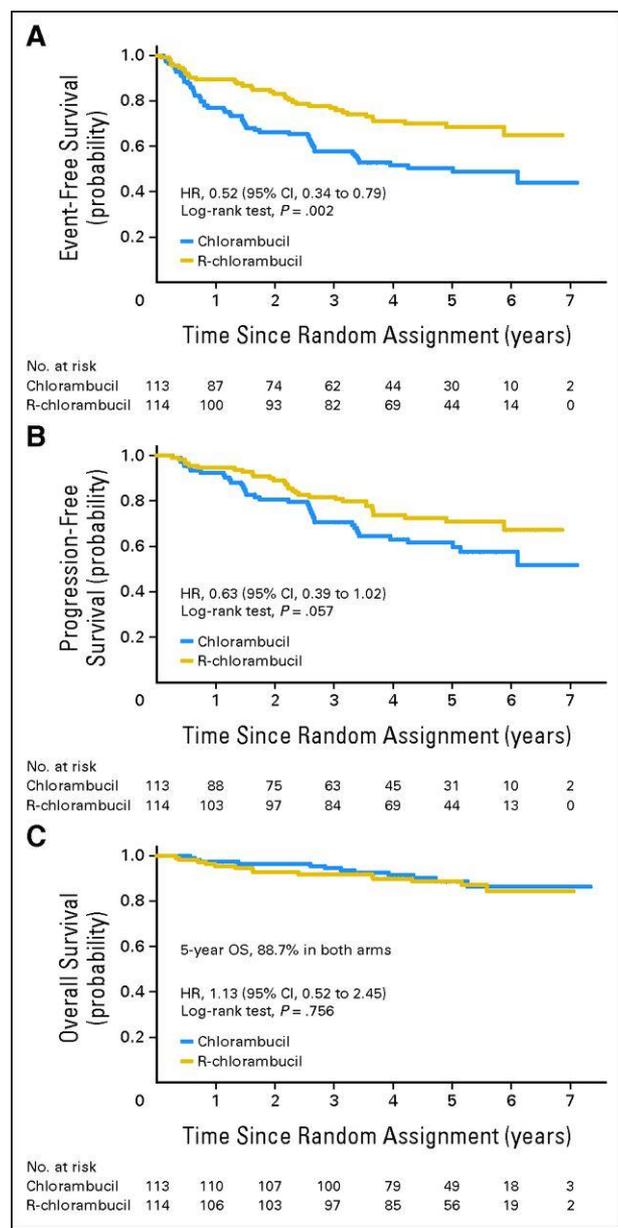
# LNH extra-ganglionnaire de la zone marginale

## MALT

### Protocole IELSG 19: Safety

RESPONSE	CLB N= 113	R-CLB N= 114
<b>Leukopenia</b>	<b>G1 + G2: 6%</b> <b>G3 + G4: 1,7%</b>	<b>G1 + G2: 7%</b> <b>G3 + G4: 4,4%</b>
<b>Neutropenia</b>	<b>G1 + G2: 5,3%</b> <b>G3 + G4: 1,7%</b>	<b>G1 + G2: 6%</b> <b>G3 + G4: 14%</b>
<b>Anemia</b>	<b>G1 + G2: 2,6%</b> <b>G3 + G4: 0,9%</b>	<b>G1 + G2: 1,7%</b> <b>G3 + G4: 0%</b>
<b>Thrombocytopenia</b>	<b>G1 + G2: 4,4%</b> <b>G3 + G4: 0,9%</b>	<b>G1 + G2: 2,6%</b> <b>G3 + G4: 1,7%</b>
<b>Infection</b>	<b>G1 + G2: 9,7%</b> <b>G3 + G4: 2,6%</b>	<b>G1 + G2: 5,2%</b> <b>G3 + G4: 3,5%</b>

## Median Follow-up: 62 months



	CLB	R-CLB	
<b>5y-EFS</b>	<b>50%</b>	<b>68%</b>	<b>.002</b>
<b>5y-PFS</b>	<b>62%</b>	<b>71%</b>	<b>.057</b>
<b>5y-OS</b>	<b>89%</b>	<b>89%</b>	<b>NS</b>

Zucca E et al. JCO 2013;31:565-572

# LNH ganglionnaire de la zone marginale

**dilemme, trop récent, pas de facteur pronostic établi  
essai (groupe français des LLC)**

**attitude « watch and wait »**

**Traitement de l'hépatite C**

**calquer sur celui des spléniques MZL**

**rechute: association zevalin/ASCT BEAM en cours**

# CONCLUSION 1

**Peu de données publiées de « haut niveau d'évidence »  
Nécessité d'inclusion dans les protocoles d'études**

**Possibilité toutefois d'établir des guides de traitement  
(échelon local, locorégional, national, européen)**

**Homogénéisation des pratiques**

# CONCLUSION 2

**Pathologies rares, nécessité de groupes coopératifs de travail (nationaux?)**

**Descriptif: biologie standard, moléculaire, fondamental**

**Applicatif: outils pronostiques, stratégies thérapeutiques, cibles thérapeutiques (rituximab, bcl2 antisens, autres..)**

# CONCLUSION 3

***In absence of cure, the goal of therapy is***  
***« To maintain the best quality of life and***  
***treat only when patients develop symptoms »***

*J. Gribben Blood 2007*

# Au total, pour ces lymphomes indolents

**Amélioration du pronostic depuis ces dernières années**

**Les AC monoclonaux, seuls ou associés à la chimiothérapie semblent avoir modifié l'histoire naturelle du lymphome folliculaire**

**Il est encore trop tôt pour savoir si on avance vers une curabilité de la maladie**

Au total, pour ces lymphomes indolents

Amélioration du pronostic depuis ces  
dernières années

**INCLUSION** dans les essais  
cliniques randomisés