

QUESTIONS SPÉCIALES DE MÉDECINE INTERNE

PLACE DE LA CHIMIOTHÉRAPIE À HAUTE DOSE ET DE L'AUTOGREFFE DANS LE TRAITEMENT DES LYMPHOMES FOLLICULAIRES

L. D'HONDT et A. BOSLY¹

Mots clefs : lymphome folliculaire, autogreffe, chimiothérapie intensive, cellules souches périphériques

INTRODUCTION

Les lymphomes non hodgkiniens (LNH) constituent une part importante de la pathologie néoplasique de l'adulte. Ils représentent en effet 3 % des cancers (1). Leur incidence a doublé depuis 1960 (2). Les LNH sont classés, dans la formulation à usage clinique (3), selon leur type histologique en trois classes de malignité croissante. Dans la première catégorie dite de faible degré de malignité, on trouve les lymphomes à petits lymphocytes, les lymphomes folliculaires à petites cellules et les folliculaires mixtes (à petites et à grandes cellules). Dans la catégorie à degré de malignité intermédiaire on trouve les LNH folliculaires à grandes cellules. Ce travail concerne l'ensemble des LNH folliculaires.

Il n'existe pas d'unanimité quant au traitement des LNH folliculaires, surtout dans les formes disséminées qui sont de loin les plus fréquentes (4). La place des différentes modalités thérapeutiques (expectative, chimiothérapie et/ou radiothérapie) reste à préciser. A celles-ci est venu s'ajouter récemment la chimiothérapie intensive avec autogreffe. Elle est fréquemment utilisée dans le traitement des LNH de haut degré de malignité (5). La place et le rôle de cette nouvelle modalité thérapeutique dans les LNH folliculaires fait l'objet de ce travail.

CARACTÉRISTIQUES
DES LYMPHOMES FOLLICULAIRES

Les LNH folliculaires représentent 25 % des LNH en Europe et aux USA (5). C'est une maladie qui touche la personne d'âge mûr. L'âge moyen lors du décès est de 64 ans (5). La survie médiane varie de 3 à 72 ans (6). Elle n'est pas modifiée depuis 100 ans (5). Le LNH folliculaire est disséminé dans 80 à 90 % des cas, la moelle osseuse est envahie dans 60 à 85 % des cas (7). Dans 85 % des LNH folliculaires il existe une anomalie cytogénétique du clone malin (7). Il s'agit d'une translocation entre le chromosome 14 et le 18 : t (14;18) (q32;q21).

Lors de cette translocation le proto-oncogène bcl-2 est juxtaposé à un gène des chaînes lourdes des immunoglobulines. Une des protéines chimères transcrite (bcl-2) inhibe l'apoptose cellulaire. L'apoptose signifie la mort programmée de la cellule, sorte de suicide, qui permet de maintenir en permanence un nombre limité de cellules. La protéine bcl-2 est enchâssée dans la membrane de la mitochondrie, sa distribution topographique au niveau des tissus sains est caractéristique. On la retrouve notamment au niveau des couches basales de l'épiderme et dans le fond des cryptes intestinales. Ces

¹ Service d'Hématologie, Cliniques Universitaires de Mont-Godinne (UCL), 5530 Yvoir.

deux zones correspondent à un endroit de haut renouvellement cellulaire. Elle est absente des couches supra-basales de l'épiderme et du sommet des villosités intestinales qui sont des lieux de mort cellulaire. La protéine bcl-2 a donc un rôle physiologique. Dans le follicule lymphoïde secondaire, elle n'est pas présente dans la zone sombre ni dans la portion basale de la zone claire où les lymphocytes meurent d'apoptose. Par contre la protéine bcl-2 se trouve en grande quantité au niveau de la zone du manteau folliculaire et dans une moindre mesure à l'apex de la zone claire. C'est à cet endroit que sont localisées les sous-populations de lymphocytes B à mémoire. Il faut souligner que la répartition du bcl-2 dans le LNH folliculaire est exactement l'inverse de celle retrouvée dans un follicule lymphoïde normal. La protéine bcl-2 est la représentante d'une nouvelle catégorie d'oncogènes que sont les régulateurs de la mort cellulaire (8). La cellule qui acquiert cette protéine suite à une t (14-18) obtient un gain de fonction, étape nécessaire de l'oncogenèse.

Une autre caractéristique des LNH folliculaires est de se transformer après un temps variable en une forme histologique plus agressive. Cette transformation survient dans 40 à 70 % des cas (6) et s'accompagne d'un pronostic très sombre, la survie moyenne n'étant que de douze mois.

TRAITEMENT CLASSIQUE DES LNH FOLLICULAIRES

Les LNH folliculaires sont radio et chimiosensibles (4). La plupart des patients traités par chimiothérapie obtiennent une rémission complète (RC), mais vont rechuter (4, 6). La chimiothérapie conventionnelle ne guérit pas ce type de LNH, elle n'augmente même pas la survie (4). Le pronostic des LNH folliculaires dépend, outre l'âge inférieur à 60 ans, de la réponse au traite-

ment initial et à la durée de celle-ci. L'ECOG a établi un pronostic en terme de survie chez les patients en rechute en se basant sur la durée de la réponse au traitement initial. Si une RC de plus d'un an est obtenue, la survie médiane est de 5,9 ans. Elle n'est que de 4,2 ans en cas de rémission partielle (RP) de plus d'un an. Elle est de 2,4 ans si la RC ou la RP est inférieure à un an (9). Le LNH folliculaire est donc une affection néoplasique à croissance lente, certains patients vont survivre longtemps malgré l'absence de RC ; tous néanmoins en décéderont. Ceci a fait dire à certains auteurs que les LNH folliculaires sont des maladies incurables (10). Le traitement des LNH folliculaires reste controversé (mono, polychimiothérapie comportant une anthracycline, radiothérapie, abstention thérapeutique, immunothérapie,...). Pour les patients d'âge avancé parfois en mauvais état général ou souffrant d'affection intercurrente, l'abstention thérapeutique est justifiée (11). Ceci surtout si la maladie est peu symptomatique ou présente des caractères de bon pronostic (petite masse tumorale, absence de syndrome inflammatoire). L'abstention thérapeutique ne diminue pas la survie et il n'y a aucun inconvénient à différer le traitement. Dans les formes localisées (stades 1 et 2) qui ne constituent que 10 à 20 % des LNH folliculaires un traitement doit être entrepris. Ce traitement consiste classiquement en de la radiothérapie. Dans la série de Stanford, 80 % des patients de moins de 40 ans atteints d'une forme localisée traités par la radiothérapie sont sans évolution de la maladie à 5 ans. La survie actuelle à 20 ans est de 40 % (11).

La monochimiothérapie est largement utilisée dans les formes étendues, elle permet d'obtenir un taux élevé de RC au prix d'une toxicité faible. Le chlorambucil est le médicament le plus utilisé, il permet d'obtenir jusqu'à 65 % de RC avec une durée de rémission de près de 30 mois (11). Il existe actuellement de nombreux schémas de polychimio-

thérapie comprenant ou non une anthracycline. Ils permettent globalement d'obtenir jusqu'à plus de 80 % de RC. Certains auteurs ont associé la chimiothérapie à la radiothérapie (12). La radiothérapie est centrée sur les organes lymphoïdes dans l'espoir de diminuer les rechutes ganglionnaires. Ces études n'ont pas pu démontrer la supériorité de l'association thérapeutique par rapport à la chimiothérapie seule, excepté dans un sous-groupe de patients de stade III.

Plus récemment l'interferon alpha a prouvé son efficacité dans le traitement du LNH folliculaire surtout lorsqu'il est associé à une polychimiothérapie comportant une anthracycline (13). Une autre indication de l'interferon est probablement le traitement d'entretien d'une RC obtenue lors d'une chimiothérapie agressive (13, 14).

Actuellement une nouvelle génération d'analogues des purines tend à se développer dans le traitement des LNH folliculaires. Il s'agit de la 2'chlorodéoxyadénosine, de la fludarabine et de la 2'déoxycoryformycine. Si les premiers résultats sont encourageants, la place exacte de ces agents reste à déterminer (15). La chimiothérapie intensive avec sauvetage médullaire par autogreffe vient actuellement s'ajouter à ces différentes modalités thérapeutiques.

CHIMIOTHÉRAPIE INTENSIVE ET GREFFE DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES

Globalement seul un nombre restreint de patients souffrant de LNH folliculaires ont jusqu'à présent été greffés. Ceci s'explique par l'âge habituellement élevé des malades, le caractère incurable de la maladie qui pousse souvent le clinicien au traitement conservateur, l'envahissement médullaire fréquent et enfin, vu la longue évolution de la maladie, la difficulté d'estimer le gain de survie lié au traitement.

Pratiquement l'autogreffe de moelle se réalise par infusion de la moelle osseuse préalablement prélevée sous anesthésie générale. Elle se pratique après une chimiothérapie myéloablatrice (dite de conditionnement) comprenant une ou plusieurs drogues à forte dose (dont un agent alkylant) associée ou non à une irradiation corporelle totale. Elle se déroule dans un environnement protégé (chambre isolée à air filtré ou à flux laminaire), le patient bénéficie pour favoriser la reprise granulocytaire, de facteur de croissance hématopoïétique. Le malade reçoit une prophylaxie anti-virale et une immunothérapie passive. Le délai moyen pour obtenir la reprise médullaire varie selon les études, mais il faut en moyenne 21 jours pour atteindre 500 granulocytes et 28 jours pour dépasser 50 000 plaquettes (16). La procédure n'est pas sans risque, le taux de mortalité oscillant entre 5 et 10 % (10).

Les résultats de l'autogreffe de moelle semblent encourageants. L'analyse de quatre études permet de colliger 115 patients souffrant de LNH folliculaire en rechute qui ont été autogreffés (5, 6, 17-19). Septante-cinq malades soit 65 % sont en RC prolongée (9). Un des obstacles majeurs à la réalisation d'une autogreffe est l'envahissement médullaire par le processus lymphomateux. Il existe de ce fait un risque lors de la greffe de réinfuser des cellules néoplasiques. Il existe au moins deux moyens d'éviter ce problème. Certains auteurs (7) se sont attachés à purger les moelles *in vitro* grâce aux anticorps monoclonaux (anti-CD 10, anti-CD 20, anti-B 5). Les cellules néoplasiques peuvent être détectées par microscopie optique et de manière beaucoup plus fine par la technique d'amplification génique (polymérase chain reaction ou PCR) avant et après purge. La PCR détecte la t (14-18) et permet d'isoler une cellule porteuse de cette anomalie cytogénétique isolée au sein d'un million de cellules normales (20). Gribben a pu mettre en évidence une destruction de trois à six loga-

rythmes de cellules néoplasiques par les traitements *in vitro*. Il a obtenu une purge complète, confirmée par la PCR chez près de la moitié de ses patients. Le facteur pronostic lié à la capacité de purger la moelle reste controversé. Gribben affirme que la possibilité de purger complètement la moelle (confirmée par PCR) est le facteur principal conditionnant le taux de rechute après autogreffe. Cette affirmation n'est pas partagée par tous les auteurs, certains faisant remarquer que souvent le LNH rechute après greffe à l'endroit où il préexistait et non au niveau médullaire (5, 18, 21, 22). Il est donc impossible de déterminer actuellement si la rechute après autogreffe résulte d'un échec de la chimiothérapie de conditionnement ou de l'infusion de cellules néoplasiques présentes dans la moelle (21). Dans d'autres tumeurs (neuroblastome de l'enfant) la preuve de la rechute provenant de la réinfusion de cellules néoplasiques a été apportée par le marquage génique (23).

Un autre moyen permettant de contourner l'envahissement lymphomateux de la moelle osseuse est l'utilisation pour la greffe de cellules souches hématopoïétiques prélevées dans le sang périphérique. Une étude a montré que seul un patient sur vingt ayant une moelle envahie a aussi des cellules lymphomateuses au niveau des prélèvements périphériques (21). D'autres auteurs donnent des résultats moins favorables, 49 à 75 % des patients ayant des cellules lymphomateuses dans le sang circulant détectées par PCR (24, 25). Le taux de contamination des échantillons de leucaphérèses évalué par PCR oscille autour de 50 % (26, 27). Le potentiel clonogénique des cellules mises en évidence par PCR reste à démontrer. La survie des patients ayant une moelle osseuse envahie, greffés au moyen de cellules souches périphériques, est identique à celle des malades autogreffés avec une moelle osseuse normale (28, 29).

On sait qu'à l'état basal circulent dans le sang une petite quantité de cellules hématopoïétiques très immatures. Ces cellules totipotentes représentent environ 5 à 20 % des cellules sanguines portant l'antigène de surface CD34 qui elles-mêmes constituent 0,5 à 4 % des cellules nucléées sanguines (30). Lors de la reprise médullaire qui fait suite à l'administration d'une chimiothérapie (dite de mobilisation), le nombre de ces cellules totipotentes présentes dans le sang périphérique est multiplié par 100. Ceci peut encore être majoré d'un facteur 10 si on administre après la chimiothérapie un ou des facteurs de croissance hématopoïétiques (30-32). Durant une courte période on peut prélever ces cellules souches dans le sang périphérique. Les leucaphérèses (ou prélèvement des cellules mononucléées) sont réalisées par le passage du sang dans un appareil de tri cellulaire identique à celui utilisé pour les prélèvements de plaquettes. Quand le nombre de cellules souches collectées est suffisant (plusieurs dizaines de milliers de cellules par kilo) en moyenne après deux cycles de deux leucaphérèses, la chimiothérapie d'intensification est commencée et l'autogreffe réalisée. Il est possible actuellement grâce à des systèmes d'immunoabsorption ou d'immunomagnétisme de purifier les produits de cytophérèses en ne conservant que les cellules exprimant l'antigène CD34. Ces techniques permettent de réduire l'éventuelle contamination tumorale de trois logarithmes. L'infusion de ces cellules CD34 positives purifiées autorise une reprise hématopoïétique tout à fait normale (33).

Les indications de la greffe de cellules souches périphériques sont outre l'envahissement médullaire, la présence de métastases médullaires, une irradiation pelvienne antérieure ou une moelle osseuse hypocellulaire (28). Plusieurs études se sont attachées à démontrer l'efficacité de la greffe de cellules souches périphériques dans les LNH folliculaires. Kessinger a traité 57 patients souffrant

de maladie de Hodgkin ou de LNH réfractaires ou en rechute par des chimiothérapies à haute dose avec sauvetage par greffe de cellules souches périphériques (29). Les résultats obtenus sont comparables à ceux de l'autogreffe de moelle. Soixante-cinq pour cent des patients ont une réponse complète, 30 % une survie sans événement à quatre ans avec une survie globale de 51 % à quatre ans. Signalons néanmoins l'extrême disparité de ce groupe de patients, les malades atteints de maladie de Hodgkin en rechute ayant un pronostic bien plus défavorable. Si on s'intéresse aux résultats ne concernant que les LNH folliculaires on obtient une survie actuarielle sans progression à quatre ans de 46 %, avec une survie globale de 65 % (34).

La greffe de cellules souches périphériques, outre ceux précédemment décrits, possède des avantages sur la greffe de moelle autologue. Elle ne nécessite pas d'anesthésie générale pour les prélèvements, les traitements de mobilisation et les leucaphérèses se font de façon ambulatoire, le risque de contamination par des cellules néoplasiques est plus faible (28). Son avantage le plus important semble être néanmoins la reprise hématopoïétique significativement plus précoce (28, 29). Le temps nécessaire pour atteindre les 500 granulocytes varie selon les auteurs entre 11 et 20 jours (28, 29, 35). La différence au niveau de la reprise plaquettaire est moins significative (16 à 22 jours). Il semble en plus que le coût de la greffe de cellules souches est moindre (16) et les complications plus rares (21). Le taux de mortalité lié à la procédure est identique à celui de l'autogreffe de moelle (10).

Le groupe du Dana Farber Cancer Institute (17) a greffé 69 patients en première RP ou en rechute chimiosensible au moyen de moelles autologues purgées *in vitro*. Il n'y a pas de différence de survie entre les patients dont le LNH s'est transformé et ceux dont le

type histologique est resté identique. Il existe par contre une différence significative en terme de survie sans rechute si le patient est transplanté en RC plutôt qu'en RP. Ceci s'estompe avec deux années de suivi supplémentaires (36). Certains ont essayé de façon prospective la chimiothérapie à haute dose avec autogreffe de moelle en consolidation d'une première RC ou RP. Freedman (37) a ainsi traité 66 patients, 53 (80 %) restent en RC après neuf mois de suivi en moyenne (de 3 à 26 mois). Fouillard (38) a traité neuf patients qui restent tous en RC après en moyenne 19 mois (de 15 à 43 mois).

Signalons pour terminer que la greffe de moelle allogénique possède une place dans le traitement des LNH folliculaires. Il existe peu de littérature à ce sujet. Lundberg a publié une série de quatre patients (39). Sur ceux-ci trois sont en vie et sans signe de maladie lors de la publication du manuscrit. L'allogreffe pourrait être envisagée lors d'une rechute survenant après autogreffe chez un malade possédant dans sa fratrie un donneur HLA compatible. L'espoir chez ces patients est de bénéficier d'un effet du greffon contre le lymphome décrit par Jones (40). On sait en effet que le taux de rechute après allogreffe est plus faible (18 % contre 46 %) qu'après autogreffe, vraisemblablement lié à un effet immunitaire du greffon contre le lymphome. Néanmoins il n'y a pas de gain en terme de survie sans progression à long terme entre les deux types de greffe ce qui reflète la mortalité plus importante liée à la technique de l'allogreffe (41).

CONCLUSIONS

La chimiothérapie à haute dose avec sauvetage médullaire par autogreffe semble être un traitement efficace des LNH folliculaires. Elle permet d'obtenir des RC de longue durée dans plus de 50 % des cas (5, 6, 17-19,

21, 42, 43). Néanmoins des conclusions définitives sont difficiles à tirer vu le nombre relativement restreint de patients traités, l'évolution naturelle de la maladie et l'absence d'études randomisées. De nombreuses questions restent en suspens. Quels patients greffer ? Quand ? Il semble que l'on puisse proposer la greffe à des patients jeunes atteints de LNH folliculaire non transformé de mauvais pronostic (stade 4, symptômes de type B, sexe masculin, taux élevé de LDH,...). Il existe un début de consensus pour réaliser la greffe après la première rechute (10). L'intérêt de l'autogreffe lors des transformations histologiques ou comme traitement de consolidation d'une première RC reste à démontrer.

De nombreux points sont encore à investiguer. Il faut d'abord confirmer l'effet bénéfique de la chimiothérapie intensive avec autogreffe de moelle osseuse dans le traitement des LNH folliculaires par des études randomisées. Ensuite comparer autogreffe de moelle osseuse et greffe de cellules souches périphériques. La place de l'allogreffe devra être précisée. Le facteur pronostic lié à la présence dans la moelle osseuse ou dans le sang circulant de cellules cytogénétiquement anormales révélées par PCR devra être confirmé. L'effet des purges de moelle et éventuellement de cellules souches devra être évalué. Tous les moyens utilisés pour réduire la durée de l'aplasie post-greffe seront testés (facteurs de croissance, techniques de mobilisation des cellules souches,...). Finalement les traitements adjuvants (interferon alpha,...) seront essayés.

RÉSUMÉ

L'article a pour but de tenter de situer la place de la chimiothérapie à haute dose avec sauvetage médullaire par autogreffe dans le traitement des LNH folliculaires. Malgré le faible nombre de patients traités de cette manière il semble que l'intensification avec autogreffe soit bénéfique chez certains patients jeunes avec un LNH folliculaire de mauvais pronostic en première rechute chimiosensible. Les différentes modalités d'autogreffe sont décrites avec leurs avantages respectifs. Des questions actuellement sans réponse sont effleurées et les perspectives futures évoquées.

SUMMARY

Role of High Dose Chemotherapy and Autologous Transplantation in the Treatment of Follicular Lymphomas

The purpose of the article is to situate the place of high dose chemotherapy with medullary rescue by autograft in the treatment of follicular non-Hodgkin's lymphomas. Despite of the small number of patients treated by this way, it seems that marrow autograft is benefic for young patients with poor prognostic non-Hodgkin's lymphoma in first relapse. Different modalities of autograft are described with their own advantages. Some currently unanswered questions are described and future perspectives evocated.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. American Cancer Society — Cancer statistics. *Cancer* 37 : 2, 1987.
2. BERARD C.W., GREENE M.H., JAFFE E.S. — A multidisciplinary approach to non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Intern Med* 94 : 218, 1981.
3. GALLAGHER C.J., GREGORY D., JONES J. — Follicular lymphoma : Prognostic factors for response and survival. *J Clin Oncol* 4 : 1470-1480, 1986.
4. GISSELBRECHT B. — Traitement des lymphomes non-hodgkiniens de faible malignité. In SOLAL-CÉLIGNY P., BROUSSE

- N. (eds) — Lymphomes non hodgkiniens. Editions Frison-Roche : Paris 313-331, 1991.
5. ROHATINER A., LISTER T. — Myeloablative therapy for follicular lymphoma. *Hematology/Oncology Clinics of North America* 5 : 1003-1011, 1991.
 6. SCHOUTEN H., BIERMAN P., VAUGHAN W., KESSINGER A., VOSE J., WEISENBURGER D., ARMITAGE J. — Autologous bone marrow transplantation in follicular non-Hodgkin's lymphoma before and after histologic transformation. *Blood* 74 : 2579-2584, 1989.
 7. GRIBBEN J., FREEDMAN A., NEUBERG D., ROY D., BLAKE K., WOO S., GROSSBARD M., RABINOWE S., CORAL F., FREEMAN G., RITZ J., NADLER L. — Immunologic purging of marrow assessed by P.C.R. before autologous bone marrow transplantation for B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 325 : 1525-1533, 1991.
 8. KORSMEYER S. — Bcl-2 initiates a new category of oncogenes: regulators of cell death. *Blood* 80 : 879-886, 1992.
 9. BOSLY A. — Le traitement des rechutes de lymphomes. *Rev Prat* 43 : 1669-1673, 1993.
 10. MC MILLAN A.K., GOLDSTONE A.H. — Autologous bone marrow transplantation for non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Haematol* 46 : 129-135, 1991.
 11. HORNING S. — Natural history of and therapy for the indolent non-hodgkin's lymphomas. *Semin Oncol* 20, suppl 5 : 75-88, 1993.
 12. PORTLOCK C., ROSENBERG S., GLATSTEIN E. — Treatment of advanced non-hodgkin's lymphomas with favorable histologies: preliminary results of a prospective trial. *Blood* 47 : 747-756, 1976.
 13. SOLAL-CELIGNY P., LEPAGE E., BROUSSE N., REYES F., HAIOUN C., LEPORRIER M., PEUCHMAUR M., BOSLY A., PARLIER Y., BRICE P., COIFFIER B., GISSELBRECHT C. — Recombinant interferon alpha-2b combined with a regimen containing doxorubicin in patients with advanced follicular lymphoma. *N Engl J Med* 329 : 1608-1614, 1993.
 14. PARKINSON D., SZNOL M., CHESON B. — Biologic therapies for low-grade lymphomas. *Semin Oncol* 20, suppl 5 : 111-117, 1993.
 15. CHESON B. — New chemotherapeutic agents for the treatment of low-grade non-hodgkin's lymphomas. *Semin Oncol* 20, suppl 5 : 96-110, 1993.
 16. AGER S., BORAKS P., MARCUS R.E. — Autologous peripheral stem cell transplantation in patients with malignant lymphoma: A cost comparison with ABMT. Abstr. of the third international symposium on peripheral blood stem cell autografts. Bordeaux 1993.
 17. FREEDMAN A., RITZ J., NEUBERG D., ANDERSON K., RABINOWE S., MAUCH P., TAKVORIAN T., SOIFFIER R., BLAKE K., YEAP B., CORAL F., NADLER L. — Autologous bone marrow transplantation in 69 patients with a history of low grade B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 77 : 2524-2529, 1991.
 18. FREEDMAN A., TAKVORIAN T., ANDERSON K., MAUCH P., RABINOWE S., BLAKE K., YEAP B., SOIFFIER R., CORAL F., HEFLIN L., RITZ J., NADLER L. — Autologous bone marrow transplantation in B-cell non-Hodgkin's lymphoma: very low treatment mortality in 100 patients in sensitive relapse. *J Clin Oncol* 8 : 784-791, 1990.
 19. COLOMBAT P., GORIN N., LEMONNIER M., BINET C., LAPORTE J., DOUAY L., DESBOIS I., LOPER M., LAMAGNERE J., NAJMAN A. — The role of autologous bone marrow transplantation in 46 adult patients with non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 8 : 630-637, 1990.
 20. GRIBBEN J., NEUBERG D., FREEDMAN A., GIMMI C., PESEK K., BARBER M., SAPORITO L., WOO S., CORAL F., SPECTOR N., RABINOWE S., GROSSBARD M., RITZ J., NADLER L. — Detection by polymerase chain reaction of residual cells with the bcl-2 translocation is associated with increased risk of relapse after autologous bone marrow transplantation for B-cell lymphoma. *Blood* 81 : 3449-3457, 1993.
 21. BISHOP M., BIERMAN P., VOSE J., ARMITAGE J. — The role of high dose therapy with hematopoietic stem cell rescue in low grade non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 4 (suppl. 1) : 1-6, 1993.
 22. BOSLY A., GISSELBRECHT C., COIFFIER B. — Intensive chemotherapy plus hematopoietic stem cells transplantation for relapsing non-Hodgkin's lymphoma: the GELA experience. *Nouv Rev Fr Hematol* 35 : 21-23, 1993.
 23. RILL D., SANTANA V., ROBERTS M., NILSON T., BOWMAN L., KRANCE R., HESLOP H., MOEN R., IHLE J., BRENNER M. — Direct demonstration that autologous bone marrow transplantation for solid tumors can return a multiplicity of tumorigenic cells. *Blood* 84 : 380-383, 1994.
 24. GRIBBEN J., NEUBERG D., BARBER M., MOORE J., PESEK K., FREEDMAN A., NADLER L. — Detection of residual lymphoma cells by polymerase chain reaction in peripheral blood is significantly less predictive for relapse than detection in bone marrow. *Blood* 83 : 3800-3807, 1994.
 25. LAMBRECHTS A., HUPKES P., DORSSERS L., VANT VEER M. — Clinical significance of t(14;18)-positive cells in the circulation of patients with stage III or IV follicular non-hodgkins lymphoma during first remission. *J Clin Oncol* 12 : 1541-1546, 1994.
 26. HARDINGHAM J., KOTASEK D., SAGE R., DOBROVIC A., GOOLEY T., DALE B. — Molecular detection of residual lymphoma cells in peripheral blood stem cell harvests and following autologous transplantation. *Bone Marrow Transplant* 11 : 15-20, 1993.
 27. CRAIG J., LANGLANDS K., PARKER A., ANTHONY R. — Molecular detection of tumor contamination in peripheral blood stem cell harvests. *Exp Hematol* 898-902, 1994.
 28. KESSINGER A., ARMITAGE J., SMITH D., LANDMARK J., BIERMAN P., WEISENBURGER D. — High dose therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation for patients with lymphoma. *Blood* 74 : 1260-1265, 1989.
 29. KESSINGER A., VOSE J., BIERMAN P., ARMITAGE J. — High dose therapy and autologous peripheral stem cell transplantation for patients with bone marrow metastases and relapsed lymphoma: An alternative to bone marrow purging. *Exp Hematol* 19 : 1013-1016, 1991.
 30. HÉNON P. — Peripheral blood stem cell transplantations: Past, present and future. *Stem Cells* 11 : 154-172, 1993.
 31. D'HONDT V., GUILLAUME T., HUMBLET Y., DOYEN C., CHATELAIN B., FEYENS A., STAQUET P., OSSELAER J., MÜLL B., SYMANN M. — Tolerance of sequential or simultaneous administration of IL-3 and G-CSF in improving peripheral blood stem cells harvesting following multi-agent chemotherapy: a pilot study. *Bone Marrow Transplant* 13 : 261-264, 1994.
 32. GUILLAUME T., D'HONDT V., SYMANN M. — IL-3 and peripheral blood stem cell harvesting. *Stem Cells* 11 : 173-181, 1993.
 33. BRUGGER W., HENSCHLER R., HEIMFELD S., BERENSON R., MERTELSMANN R., KANZ L. — Positively selected autologous blood CD34+ cells and unseparated peripheral blood progenitor cells mediate identical hematopoietic engraftment after high-dose VP16, ifosfamide, carboplatin, and epirubicin. *Blood* 84 : 1421-1426, 1994.

34. ARMITAGE J., BIERMAN P., VOSE J., BISHOP M., KESSINGER M. — Long term follow up of patients after peripheral stem cell transplantation for non-Hodgkin's lymphoma. Abstr. of the third international symposium on peripheral blood stem cell autografts Bordeaux 1993.
35. HAAS R., MOOS M., FIEHN C., WITT B., HUNSTEIN W. — Autografting with cytokine-mobilized blood stem cells in low grade non-Hodgkin's lymphoma. Abstr. of the third international symposium on peripheral blood stem cell autografts. Bordeaux 1993.
36. FREEMAN A., NADLER L. — Which patients with relapsed non-Hodgkin's lymphoma benefit from high dose therapy and hematopoietic stem-cell transplantation ? *J Clin Oncol* 10 : 1841-1843, 1993.
37. FREEMAN A., NADLER L. — Bone marrow transplantation in low grade non-Hodgkin's lymphoma. *Marrow Transplant Rev* 2 : 33-38, 1992.
38. FOUILLARD L., GORIN N., LAPORTE J. — Feasibility of autologous bone marrow transplantation for early consolidation of follicular non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Haematol* 46 : 279-284, 1991.
39. LUNDBERG J., HANSEN R., CHITAMBAR C. — Allogenic bone marrow transplantation for relapsed and refractory lymphoma using genotypically H.L.A.-identical and alternative donors. *J Clin Oncol* 9 : 1848-1859, 1991.
40. JONES R., AMBINDER R., PINTADOSE S. — Evidence of a graft-versus-lymphoma effect associated with allogenic bone marrow transplantation. *Blood* 77 : 649-653, 1991.
41. ARMITAGE J. — Bone marrow transplantation for indolent lymphomas. *Semin Oncol* 20, suppl 5 : 136-142, 1993.
42. VOSE J., ARMITAGE J., BIERMAN P., WEISENBURGER D., HUTCHINS M., DOWLING M., MORAVEC D., SORENSEN S., OKERBLOOM J., BASCOM G., HOWE D., JOHNSON S., LANGDON R., MAILLARD J., PEVNICK W., WESTBERG M., KESSINGER A. — Salvage therapy for relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma utilizing autologous bone marrow transplantation. *Am J Med* 87 : 285-288, 1989.
43. GRIBBEN J., GOLDSTONE A., LINCH D., TAGHIPOUR G., MC MILLAN A., SOUHAMI R., EARL H., RICHARDS J. — Effectiveness of high dose combination chemotherapy and autologous bone marrow transplantation for patients with non-Hodgkin's lymphomas who are still responsive to conventional dose therapy. *J Clin Oncol* 7 : 1621-1629, 1989.