

LE LYMPHOME DU MANTEAU

A. JASPERS (1*), F. BARON (2*), C. BONNET (3), B. DE PRIJCK (3), M.F. FASSOTTE (3), Y. BEGUIN (4)

RÉSUMÉ : Le lymphome du manteau représente 3 à 10% des lymphomes non hodgkiniens (LNH). Il est caractérisé par la translocation chromosomique t(11;14) (q13;32), qui est responsable d'une surexpression de la cycline D1. Cette dernière participe à l'oncogenèse en favorisant la progression du cycle cellulaire. L'âge médian au moment du diagnostic est compris entre 60 et 70 ans et le pronostic est assez sombre puisque la survie médiane est estimée à 4 ans. Chez la plupart des patients, le diagnostic est posé à un stade avancé de la maladie. Des sites extra-ganglionnaires sont souvent atteints. Le traitement actuel de première ligne est basé sur de la poly-chimiothérapie suivie, chez les patients jeunes, par une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques. L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques après un conditionnement non-myéloblateur pourrait jouer un rôle chez les patients en rechute après autogreffe.

MOTS-CLÉS : Lymphome du manteau - Chimiothérapie - Greffe de cellules souches hématopoïétiques.

MANTLE CELL LYMPHOMA

SUMMARY : Mantle cell lymphoma comprises 3 to 10% of non-Hodgkin's lymphomas. Cyclin D1 expression due to t(11;14) (q13;32) is considered as a hallmark of this lymphoma and plays a pivotal role in the pathophysiology of lymphoma transformation. Median age at diagnosis ranges from 60 to 70 years, and diagnosis is often made at an advanced stage with widespread lymphadenopathy and extranodal (particularly bone marrow and gastrointestinal) infiltration. First line treatment consists of combination chemotherapy followed with autologous hematopoietic cell transplantation (HCT) in younger patients, while allogeneic HCT following non-myeloablative conditioning might have a role in patients relapsing after autologous HCT.

KEYWORDS : Mantle cell lymphoma - Chemotherapy - Hematopoietic cell transplantation

INTRODUCTION

Le lymphome du manteau est un sous-type de lymphome non-Hodgkinien (LNH) qui représente 3 à 10 % de tous les LNH (1). Malgré une réponse initiale aux traitements, il récidive souvent et parfois rapidement, et est donc un véritable challenge pour la prise en charge et le traitement. Le lymphome du manteau apparaît essentiellement chez des individus âgés, avec un âge médian au diagnostic compris entre 60 et 70 ans (1). Cette tumeur a une prédominance masculine avec un ratio homme/femme d'environ 2:1 et est plus fréquente chez les caucasiens que chez les africains. Son incidence annuelle chez les caucasiens est de 2-3 cas/100 000 habitants / an (1, 2).

PHYSIOPATHOLOGIE

HISTOLOGIE

Le terme lymphome «du manteau» provient du modèle de croissance de ce lymphome dans les stades précoces, lorsque les cellules néoplasiques entourent les centres germinatifs réactionnels résiduels et remplacent le manteau folliculaire normal.

Dans la majorité des cas, au moment du diagnostic, la tumeur est composée exclusivement de cellules lymphoïdes de petite à moyenne taille, généralement légèrement plus grandes que des lymphocytes normaux. Elles présentent un noyau irrégulier ou clivé, une chromatine très dispersée, un cytoplasme pâle et réduit, et des nucléoles discrets (3).

Il existe cinq variants morphologiques de lymphome du manteau : la forme classique (\approx 87% des cas), le variant à petites cellules (\approx 4%), le variant blastique (aussi dénommé blastoïde; \approx 3%) dont les cellules présentent un noyau plus gros avec une chromatine encore plus dispersée et une prolifération plus importante, le variant pléiomorphe (\approx 6%), et le variant ressemblant au lymphome de la zone marginale (3).

La prolifération tumorale peut être évaluée soit par l'index mitotique, soit par l'index Ki-67, qui est un antigène présent sur les cellules en division. L'index Ki-67 est fortement corrélé à l'index mitotique. Son expression varie entre 1 et 70%, avec une moyenne de 17% (3). Il est souvent bas dans les formes classiques, et élevé en cas de variants blastiques ou pléiomorphiques (3).

IMMUNO-PHÉNOTYPAGE

Le diagnostic histologique pouvant être difficile, le recours à l'immuno-phénotypage est généralement nécessaire pour établir le diagnostic différentiel avec les autres lymphomes à petites cellules (Tableau I) (2). En effet, les lymphomes du manteau expriment les mar-

(1) Etudiante, 4^{ème} master, Université de Liège.

(2) Maître de recherche du FNRS.

(3) Chef de clinique, (4) Chef du service d'hématologie, CHU de Liège.

(*) les 2 premiers auteurs ont contribué de manière identique dans la réalisation de ce travail.

TABLEAU I. DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL DES PRINCIPAUX LNH EN FONCTION DE L'IMMUNO-PHÉNOTYPAGE ET D'AUTRES MARQUEURS IMMUNO-HISTOCHIMIQUES (2)

Sous-type histologique	CD20	CD5	CD23	CD43	CD10	BCL-6	Cycline D1
Lymphome du manteau	+	+	-	+	-	-	+
Lymphome folliculaire	+	-/+	-/+	-	+/-	+	-
Leucémie lymphocytaire chronique	+	+	+	+	-	-	-
Lymphome lymphoplasmocytaire	+	-	-	-/+	-	-	-
Maltome	+	-	-/+	-/+	-	-	-
Lymphome de la zone marginale	+	-	-	-	-	-	-

+, >90% positif; +/-, > 50% positif; -/+, < 50% positif; -, < 10% positif.

queurs des cellules B matures naïves, à savoir CD19, CD20, CD22, CD79-A, et de nombreuses immunoglobulines (Ig) de surface IgM et/ou IgD. Ces cellules sont également CD5+, CD10-, CD23- et CD43+, et BCL6 négatifs. Certains lymphomes du manteau présentent néanmoins des variants phénotypiques; ainsi des tumeurs CD5-, CD10+ et/ou BCL6+ ont été rapportées, essentiellement parmi les formes blastiques.

CYTOGÉNÉTIQUE

L'altération génétique caractéristique responsable de la pathogenèse du lymphome du manteau est la translocation chromosomique t(11;14)(q13;32) qui juxtapose le locus *CCDN1* (parfois dénommé BCL-1) du chromosome 11q13, à la région de jonction de la chaîne lourde des Ig du chromosome 14q32 (4). Cette translocation détermine l'expression ectopique et dysrégulée de la cycline D1, codée par le gène *CCDN1*. Normalement non exprimée dans les lymphocytes normaux, la cycline D1 régule le cycle cellulaire par la transition de la phase G1 à la phase S (4). Se liant aux protéines CDK4 et CDK6, elle forme un complexe CDK/cycline capable de phosphoryler le gène suppresseur de tumeur rétinoblastome (RB1), facilitant ainsi la progression du cycle cellulaire.

La surexpression de la cycline D1 peut être détectée par immuno-histochimie. La translocation t(11;14)(q13;32) est, quant à elle, mise en évidence par cytogénétique, mais au vu de la faible sensibilité de cette technique (65%), la technique de choix est l'hybridation fluorescente *in situ* (FISH) (1, 4). Néanmoins, plusieurs cas confirmés de lymphome du manteau avec

absence de surexpression de la cycline D1 et absence de la translocation correspondante ont été décrits. La pathogenèse du lymphome du manteau s'explique alors par la surexpression de cycline D2 ou de cycline D3. Par ailleurs, des altérations génétiques additionnelles contribuent également à l'oncogenèse, soit par perte de gènes suppresseurs de tumeurs (notamment ATM, CDKN2A, TP53), soit par gain d'oncogènes (par exemple MYC, SYK, BCL-2) (4).

Les recommandations actuelles de l'OMS pour le diagnostic de lymphome du manteau reposent donc sur l'examen histologique et l'immuno-phénotypage, avec la démonstration de la surexpression de la cycline D1 et/ou de la translocation t(11;14)(q13;32).

CLINIQUE

La plupart des patients atteints d'un lymphome du manteau (75%) présentent au moment du diagnostic une maladie au stade avancé (stade Ann Arbor III-IV, annexe Tableau II) (1, 4). La maladie est avant tout ganglionnaire, les ganglions cervicaux et aortiques étant le plus souvent atteints. Cependant, l'invasion extra-ganglionnaire est souvent présente, primaire dans 25% des cas et apparaissant dans plus de deux sites dans 30 à 50% des cas. Les sites extra-ganglionnaires les plus couramment envahis sont la moelle hématopoïétique (60-70%), la rate (35%), le foie, l'anneau de Waldeyer et le tractus gastro-intestinal. La présence histologique du lymphome dans le tube digestif, prédominante dans sa partie basse, est ainsi retrouvée dans neuf cas sur dix lorsque des biopsies systématiques sont réalisées, alors que la plupart des examens endoscopiques réalisés chez ces patients sont macroscopiquement normaux. Des symptômes digestifs ne sont signalés cependant que dans 26% des cas. Le

TABLEAU II : STADES SELON LA CLASSIFICATION D'ANN ARBOR POUR LES LYMPHOMES DE HODGKIN ET LES LNH (17)

Stade I : envahissement d'une région ganglionnaire (I) ou d'un seul organe ou site extra-ganglionnaire (IE)
Stade II : envahissement de deux régions ganglionnaires ou plus du même côté du diaphragme, seules (II) ou avec envahissement limité en continuité d'un tissu ou d'un organe extra-ganglionnaire (IIE)
Stade III : envahissement de régions ganglionnaires des deux côtés du diaphragme (III), qui peut comprendre la rate (IIIS), un organe extra-ganglionnaire contigu (IIIE) ou les deux (IIIES)
Stade IV : envahissement diffus ou focalement disséminé d'un ou plusieurs organes ou tissus extra-ganglionnaires, avec ou sans envahissement ganglionnaire associé.
Tous les stades sont subdivisés pour indiquer l'absence (A, ex : stade IA) ou la présence (B, ex : stade IIB) de symptômes B.

sang périphérique est souvent atteint : la détection de cellules tumorales dans le sang par des techniques conventionnelles varie entre 20 et 70% des cas alors que la cytométrie de flux permet de démontrer des cellules lymphomateuses sanguines chez la majorité des patients (5). De plus, plus d'un tiers des patients présentent une anémie, alors que les lactates déshydrogénases (LDH) sont élevées dans 25% à 40% des cas.

L'envahissement du système nerveux central (SNC) est rencontré dans 5-10% des cas, souvent lors de la progression de la maladie. Il est plus fréquent dans les formes blastiques.

Le décours clinique est souvent indolent ou modérément agressif au moment du diagnostic, avec peu de symptômes; des symptômes B (à savoir une fièvre inexplicable supérieure à 38°C, des sudations nocturnes ou une perte de poids inexplicable de plus de 10% sur une période de six mois) sont présents dans 25 à 50% des cas (1, 4). Mais, par la suite, la maladie devient généralement plus agressive et réfractaire à la chimiothérapie, ce qui explique que le lymphome du manteau soit associé à un des plus sombres pronostics parmi les LNH à cellules B. En effet, la médiane de survie des patients atteints de lymphome du manteau non blastique est de 3-5 ans, sans phase de plateau (1, 4). Toutefois, des études récentes ont identifié un sous-groupe de patients gardant une prolifération lymphoïde indolente avec une survie plus longue (5-12 ans), parfois même sans traitement (6). Ce groupe de patients n'est malheureusement pas encore identifiable au moment du diagnostic.

EVALUATION DE LA MALADIE

L'évaluation avant traitement apprécie l'extension de la maladie et sert de référence pour le suivi des patients (efficacité des traitements, rechute éventuelle, toxicité, etc.). En plus d'une anamnèse et d'un examen clinique, plusieurs examens complémentaires sont recommandés. Les examens doivent comprendre, au minimum, une biologie sanguine (souvent avec un typage lymphocytaire), une double ponction-biopsie de la moelle osseuse avec analyse cytogénétique (et FISH) et typage lymphocytaire, un scanner thoraco-abdomino-pelvien avec injection de produit de contraste, de même qu'une tomographie par émission de positons (TEP) (7). Enfin, une gastroscopie et une colonoscopie avec biopsies seront réalisées, surtout si le patient présente des symptômes digestifs, alors qu'une ponction lombaire ne sera réalisée que chez les patients avec des symptômes neurologiques ou qui présentent une forme blastique.

Avant de débuter un traitement comportant des anthracyclines, il est nécessaire de réaliser une échographie cardiaque afin d'évaluer la frac-

tion d'éjection du ventricule gauche. Enfin, les patients en âge de procréer doivent être informés des risques importants de la thérapie sur leur fertilité et des mesures de cryopréservation leur seront proposées.

FACTEURS PRONOSTIQUES

De nombreuses études ont pour objet la détermination de facteurs pronostiques pertinents dans l'identification des patients qui développeront une maladie plus agressive.

Plusieurs indices pronostiques ont été appliqués au lymphome du manteau : le plus prometteur étant le MIPI (pour Mantle cell lymphoma International Prognosis Index; Tableau III) (8). Ce dernier a néanmoins un point faible : la taille de la population à partir duquel il a été développé était relativement limitée (455 patients).

De nombreux autres paramètres cliniques et biologiques influencent négativement le pronostic (1, 2, 4) : un stade avancé, la présence de symptômes B, un envahissement médullaire, une splénomégalie, une anémie, une morphologie blastique, un index mitotique élevé (>2,5), et un index Ki-67 élevé. L'index de prolifération Ki-67 semble être le plus prédictif pour la survie dans les cas de lymphome du manteau et ce, même si les patients sont traités par immunothérapie (anti-CD20), et prédit la survie indépendamment du MIPI (9).

Quant à la splénomégalie, des données récentes ont montré qu'associée à une absence de maladie ganglionnaire, elle peut indiquer un sous-groupe de lymphomes du manteau avec un comportement particulièrement indolent. Certaines formes avec croissance nodulaire montraient également un pronostic plus favorable.

TABLEAU III. INDEX PRONOSTIQUE INTERNATIONAL SIMPLIFIÉ POUR LES LYMPHOMES DU MANTEAU (MANTLE CELL LYMPHOMA INTERNATIONAL PRONOSTIC INDEX, MIPI) (8)

Points	Âge en années	Performance status (ECOG)	LDH en UI/l	Nombre de leucocytes / μ L
0	<50	0-1	<360	<6,7
1	50-59	-	360-480	6,7-9,999
2	60-69	2-4	481-719	1,0-14,999
3	\geq 70	-	\geq 720	\geq 15.000

Ce score pronostique est valable pour les stades avancés (Ann Arbor III ou IV).

Pour chaque facteur, 0 à 3 points sont donnés à chaque patient et les points sont additionnés avec un maximum de 11. Les patients ayant de 0 à 3 points sont classés à bas risque (survie globale d'environ 6 ans), ceux avec 4 ou 5 points en risque intermédiaire (survie globale d'environ 4 ans) et ceux avec un score entre 6 et 11 points sont considérés à haut risque (survie totale d'environ 2 ans).

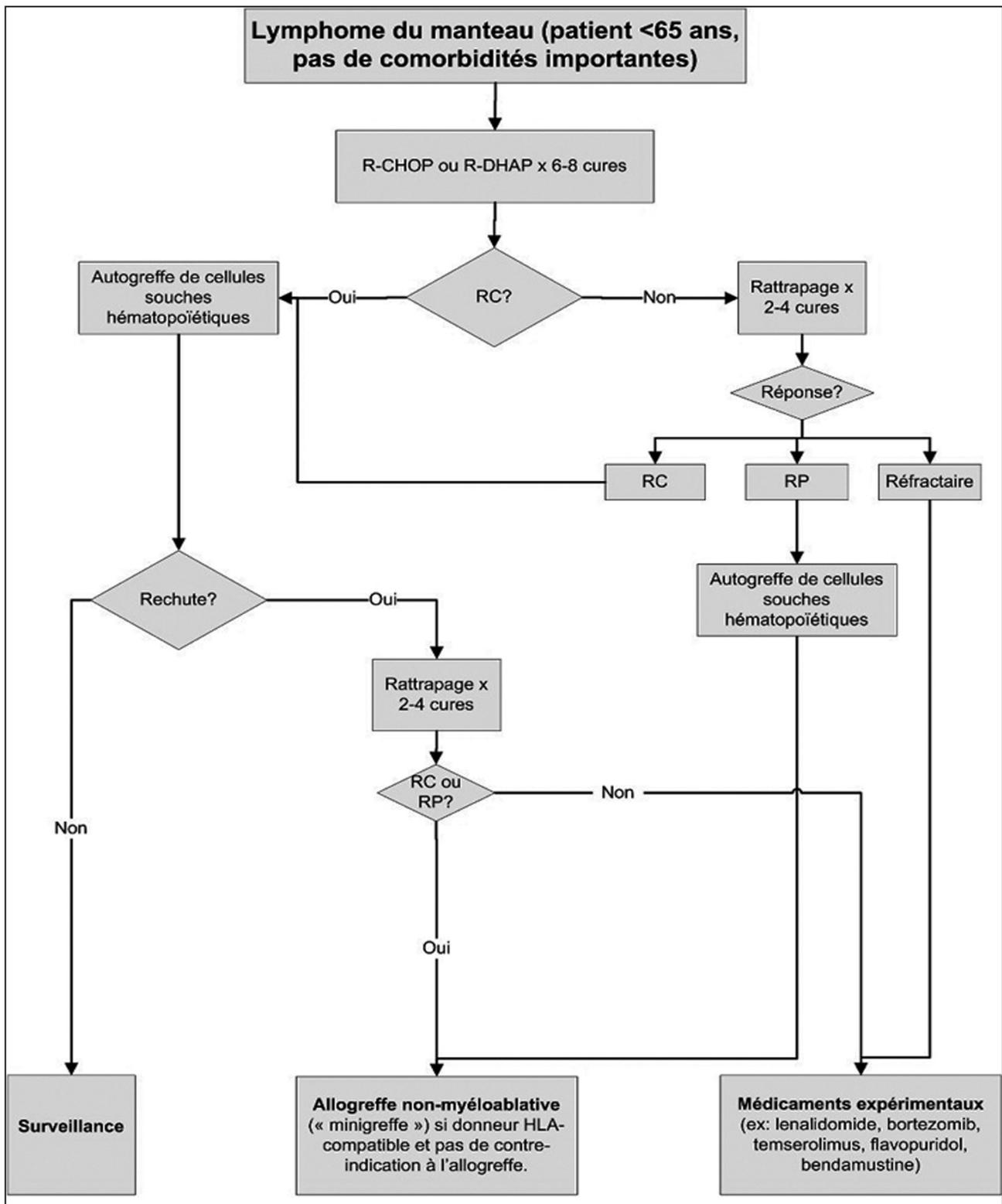


Figure 1. Traitement du patient jeune (<65 ans) avec un lymphome du manteau. RC, rémission complète ; RP, rémission partielle ; R, rituximab ; DHAP, dexaméthasone, cytarabine à fortes doses et cisplatine ; CHOP, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone

TRAITEMENT

TRAITEMENT DE PREMIÈRE LIGNE

Étant donné que le lymphome du manteau a un comportement généralement agressif et vu que les groupes à moindre risque ne sont pas

encore clairement reconnaissables au moment du diagnostic, l'attitude thérapeutique est souvent intensive, particulièrement chez les sujets plus jeunes (Fig. 1). Malgré cela, la rechute est inéluctable pour la grande majorité des patients.

La chimiothérapie habituelle en première ligne est le CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone) associé au rituximab (un anticorps monoclonal anti CD20, R-CHOP) (2). Le R-CHOP est associée à un taux de réponse > 90% (dont approximativement 35% de réponse complète), et des survies globales et sans progression d'approximativement 75% et 25%, respectivement. Comme mentionné ci-dessus, l'expression du KI-67 prédit la survie des patients traités par CHOP ou par R-CHOP. En cas de traitement par CHOP, la survie à 3 ans est de 81%, 75% et 46%, respectivement, chez les patients ayant un index KI-67 < 10%, de 10-30%, ou > 30%, respectivement, alors qu'en cas de traitement par R-CHOP, ces taux sont 93%, 74% et 66%, respectivement (9).

Des polychimiothérapies plus intensives peuvent être administrées aux patients les plus jeunes (<60-65 ans) et sans comorbidités significatives (2). Celles-ci contiennent de fortes doses de cytarabine, et sont associées actuellement au rituximab. Une première combinaison, le DHAP, plus fréquemment employée dans notre pratique, est composée de dexaméthasone, de cytarabine à fortes doses et de cisplatine ; une seconde, le R-hyper-CVAD/MA, préférée chez les anglosaxons, comporte du rituximab, du cyclophosphamide, de la vincristine, de l'adriamycine, de la dexaméthasone administrée de façon hyperfractionnée, en alternance avec de fortes doses de méthotrexate et de cytarabine. Cette dernière permet d'obtenir un taux de réponse supérieur à 95%, avec des probabilités de survie globale et sans progression à 3 ans d'approximativement 80 et 60%, respectivement (2).

D'autres groupes alternent 3 cures de CHOP et 3 de DHAP (avec ou sans rituximab) qui permettent d'obtenir un taux de réponse de 90-95% et un taux de réponse complète de 60-85% (2).

Chez le patient âgé ou avec des comorbidités importantes, une immuno-chimiothérapie à doses plus faibles, comme le R-mini-CHOP, ou une monothérapie, par exemple à base de chlorambucil, peuvent être proposées (2).

AUTOGREFFE DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES (AUTO-HCT)

Même si les chimiothérapies intensives montrent de bons taux de réponse, les rechutes se produisent rapidement et on n'observe pas de plateau sur la courbe de survie. Ces observations ont conduit l'«European MCL network» à randomiser 132 patients âgés de moins de 65 ans et qui avaient obtenu une réponse complète ou partielle après chimiothérapie de type CHOP, à

recevoir : soit 2 cures supplémentaires de polychimiothérapie suivie d'une maintenance par interféron, soit une cure de mobilisation (dexa-BEAM) suivie d'une autogreffe de cellules souches du sang périphérique après un conditionnement combinant une irradiation corporelle totale à fortes doses (TBI) et de fortes doses de chimiothérapie (10). La survie sans progression était décevante dans les 2 bras de l'étude, mais était néanmoins significativement supérieure dans le bras autogreffe (54% *versus* 25% à 3 ans, P=0,01).

ALLOGREFFE DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES (ALLO-HCT)

La greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (allo-HCT) après conditionnement myéloablatif n'a, quant à elle, que peu de place dans le traitement du lymphome du manteau : en effet, la mortalité associée à ce traitement est d'autant plus forte que l'âge du patient est avancé. Néanmoins, vu l'existence d'un effet «greffe-contre-lymphome» dans le lymphome du manteau, l'allogreffe précédée d'un régime de conditionnement non-myéloablateur (mini-allogreffe) apparaît manifeste et est en cours d'étude actuellement (11-13). Cette approche est basée presque exclusivement sur l'effet immunologique de la greffe contre le lymphome (médiée par les lymphocytes T et les cellules NK du donneur contenues dans le greffon) comme action anti-tumorale (14, 15). Ce traitement, proposé aux patients en rechute ou réfractaires à la chimiothérapie traditionnelle, montre des résultats encourageants (11, 12, 16). Spécifiquement, nous avons récemment analysé les résultats des minigreffe après un conditionnement par fludarabine et faibles doses de TBI chez 14 patients atteints de lymphome du manteau ayant rechuté après auto-HCT (16). Les survies globale et sans progression 3 ans après minigreffe étaient de 64% et 57%, respectivement, avec des réponses anti-tumorales spectaculaires observées chez certains patients ayant une masse tumorale importante au moment de la minigreffe (11, 16).

PERSPECTIVES

Récemment, de nouveaux agents sont apparus suite à la découverte de nouvelles cibles thérapeutiques : le bortézomib (un inhibiteur du protéasome), le temsirolimus (un inhibiteur des cibles de la rapamycine chez les mammifères (mTor)), le lénalidomide (forme lévogyre de la thalidomide), et enfin le flavopiridol (un inhibiteur des CDK, notamment 4 et 6) (1, 2).

Ces nouvelles molécules ont montré des résultats préliminaires prometteurs chez les patients atteints de lymphome du manteau avancé, et sont actuellement en cours d'évaluation dans de larges études prospectives multicentriques.

CONCLUSION

Le lymphome du manteau est un lymphome agressif avec une survie limitée. Son diagnostic repose sur l'histologie, l'immuno-phénotypage et la cytogénétique. Les sites extra-ganglionnaires, et en particulier l'invasion du tractus gastro-intestinal, sont plus fréquemment rencontrés que dans les autres lymphomes. Actuellement, le traitement se compose essentiellement de polyimmuno-chimiothérapie, suivies d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques chez les patients relativement jeunes en bon état général. L'allogreffe après conditionnement atténué donne des résultats encourageants chez les patients en rechute.

BIBLIOGRAPHIE

- Weigert O, Unterhalt M, Hiddemann W, Dreyling M.— Mantle cell lymphoma : state-of-the-art management and future perspective. *Leuk Lymphoma*, 2009, **50**, 1937-1950.
- Ghielmini M, Zucca E.— How I treat mantle cell lymphoma. *Blood*, 2009, **114**, 1469-1476.
- Tiemann M, Schrader C, Klapper W, et al.— Histopathology, cell proliferation indices and clinical outcome in 304 patients with mantle cell lymphoma (MCL): a clinicopathological study from the European MCL Network. *Br J Haematol*, 2005, **131**, 29-38.
- Obrador-Hevia A, Fernandez dM, Villalonga P, Rodriguez J.— Molecular biology of mantle cell lymphoma: from profiling studies to new therapeutic strategies. *Blood Rev*, 2009, **23**, 205-216.
- Ferrer A, Salaverria I, Bosch F, et al.— Leukemic involvement is a common feature in mantle cell lymphoma. *Cancer*, 2007, **109**, 2473-2480.
- Martin P, Chadburn A, Christos P, et al.— Outcome of deferred initial therapy in mantle-cell lymphoma. *J Clin Oncol*, 2009, **27**, 1209-1213.
- Jerusalem G, Hustinx R, Beguin Y, Fillet G.— Positron emission tomography imaging for lymphoma. *Curr Opin Oncol*, 2005, **17**, 441-445.
- Hoster E, Dreyling M, Klapper W, et al.— A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood*, 2008, **111**, 558-565.
- Determann O, Hoster E, Ott G, et al.— Ki-67 predicts outcome in advanced-stage mantle cell lymphoma patients treated with anti-CD20 immunochemotherapy: results from randomized trials of the European MCL Network and the German Low Grade Lymphoma Study Group. *Blood*, 2008, **111**, 2385-2387.
- Dreyling M, Lenz G, Hoster E, et al.— Early consolidation by myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission significantly prolongs progression-free survival in mantle-cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the European MCL Network. *Blood*, 2005, **105**, 2677-2684.
- Maris MB, Sandmaier BM, Storer BE, et al.— Allogeneic hematopoietic cell transplantation after fludarabine and 2 Gy total body irradiation for relapsed and refractory mantle cell lymphoma. *Blood*, 2004, **104**, 3535-3542.
- Khouri IF, Lee MS, Saliba RM, et al.— Nonablative allogeneic stem-cell transplantation for advanced/recurrent mantle-cell lymphoma. *J Clin Oncol*, 2003, **21**, 4407-4412.
- Willems E, Baron F, Baudoux E, et al.— Non-myeloablative transplantation with CD8-depleted or unmanipulated peripheral blood stem cells : a phase II randomized trial. *Leukemia*, 2009, **23**, 608-610.
- Baron F, Maris MB, Sandmaier BM, et al.— Graft-versus-tumor effects after allogeneic hematopoietic cell transplantation with nonmyeloablative conditioning. *J Clin Oncol*, 2005, **23**, 1993-2003.
- Baron F, Petersdorf EW, Gooley T, et al.— What is the role for donor natural killer cells after nonmyeloablative conditioning? *Biol Blood Marrow Transplant*, 2009, **15**, 580-588.
- Baron F, Storb R, Storer BE, et al.— Factors associated with outcomes in allogeneic hematopoietic cell transplantation with nonmyeloablative conditioning after failed myeloablative hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol*, 2006, **24**, 4150-4157.
- Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, et al.— Report of the committee on Hodgkin's disease staging classification. *Cancer Res*, 1971, **31**, 1860-1861.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr F. Baron, Service d'Hématologie, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique.
Email : F.Baron@ulg.ac.be