

De behandelingen van het mantelcellymfoom: meer is beter, maar niet genoeg

The treatment of mantle cell lymphoma: more is better, but not sufficient

Auteur M.B. van 't Veer

Trefwoorden autologe stamceltransplantatie, hoge dosis Ara-C, mantelcellymfoom, nieuwe middelen

Keywords autologous stem cell transplantation, high dose Ara-C, mantle cell lymphoma, novel agents

Samenvatting

Het mantelcellymfoom behoort tot de lymfomen met de slechtste prognose. Met conventionele chemotherapie is de mediane overleving ongeveer 3 jaar. Verbetering van deze prognose is mogelijk gebleken door intensivering van de inductietherapie en toevoeging van onderhoudsbehandeling. De mediane overleving is hierdoor verlengd naar meer dan 5 jaar, maar een plateau in de overlevingscurves wordt in bijna geen van de studies gezien. Verdere verbetering wordt verwacht door de toepassing van middelen die specifiek gericht zijn tegen de ontregelde mechanismen van de delingscyclus en het apoptoseproces van de lymfoomcel. Verschillende middelen komen hiervoor in aanmerking, zoals proteasoomremmers, 'mammalian target of rapamycine' (mTor)-proteïnekinaseblokkade of middelen die het milieu beïnvloeden, zoals immuunmodulerende middelen of immunotherapie.

(Ned Tijdschr Hematol 2010;7:147-52)

Summary

Mantle cell lymphoma belongs to the lymphomas with the poorest prognosis. With conventional chemotherapy the median overall survival is about three years. This prognosis has been improved by intensification of the induction therapy and the addition of maintenance therapy to a median survival of over 5 years, but in most studies no plateau in the survival curves can be seen. Further improvements are expected of drugs targeted on the defect mechanisms of the cell cycle and apoptosis of the lymphoma cell, i.e. proteasome inhibitors and mammalian target of rapamycine (mTor) protein kinase blocking or therapies that intervene with the environment like immuno-modulating agents or immunotherapy.

Inleiding

Sinds de tijd dat maligne lymfomen niet meer worden ingedeeld op grond van celgrootte, celvorm en groeipatroon, maar op basis van biologische eigenschappen, zoals immuunfenotype en cytogenetische kenmerken (Revised European-American classification of Lymphoid neoplasms, WHO-classificatie), werd duidelijk dat het mantelcellymfoom (MCL) niet is in te delen als lymfoom van lage of intermediaire

maligniteitsgraad.¹ Het heeft van beide de slechtste eigenschappen. Van het laaggradig lymfoom dat het zich meestal presenteert in een gevorderd stadium en met conventionele therapieën niet is te genezen en van het intermediairgradige lymfoom dat het beloop bijna altijd agressief is. De mediane overlevingsduur is ongeveer 3 jaar. Het is daarom niet verwonderlijk dat er vele pogingen ondernomen zijn om therapieën te vinden die de prognose kunnen

verbeteren. De veranderingen in de therapie hebben zich de laatste jaren, afgezien van de toevoeging van rituximab, dat standaard is geworden voor alle B-celmyelomen, langs 3 grote lijnen ontwikkeld, namelijk te weten intensivering van de primaire therapie, door toevoeging van onderhoudstherapie en door het gebruik van nieuwe, niet-chemotherapeutische middelen.

Conventionele therapie

Vanwege het agressieve karakter van MCL wordt voor de inductiebehandeling meestal gekozen voor een anthracycline bevattende combinatie, bijvoorbeeld CHOP (cyclofosfamide, doxorubicine, vincristine en prednison). Met deze behandeling wordt een complete respons (CR) gezien bij 30-50% van de patiënten en een mediane overleving ('overall survival'; OS) van 30-36 maanden. Er zijn evenwel 2 gerandomiseerde studies die aantonen dat een anthracycline slechts weinig winst toevoegt in termen van respons en overleving, maar wel de toxiciteit verhoogt.^{2,3} Fludarabine in combinatie met een alkylenderend middel, bijvoorbeeld cyclofosfamide, geeft ongeveer eenzelfde resultaat.^{4,5} Het voordeel van deze combinatie is dat het oraal kan worden toegediend, het nadeel is dat fludarabine stamceltoxisch is en dat het oogsten van stamcellen voor een toekomstige autologe stamceltransplantatie bemoeilijkt zou kunnen worden. Een oud middel, dat de laatste tijd in de belangstelling is gekomen vanwege zijn goede effectiviteit bij MCL en het gunstige toxiciteitsprofiel is bendamustine, een nitrogeen mosterd, dat chemisch gelijkens vertoont met chloorambucil.^{6,7} Vooral voor oudere patiënten zou dit middel in combinatie met rituximab eerste keus kunnen worden.

Intensivering van de primaire therapie

Intensivering van de therapie is toegepast op 2 fronten: intensivering van de inductiebehandeling met combinaties, waarin vooral de toevoeging van hoge dosis cytarabine (cytosine arabinoside; Ara-C) zeer werkzaam bleek te zijn, en intensivering door middel van een myoablatieve consolidatiebehandeling. Hoge dosis Ara-C kwam in het vizier toen het, voor acute lymfatische leukemie gebruikte, hyper-CVAD/MA-schema (rituximab met cyclofosfamide, vincristine, adriamycine en dexamethason met hoge dosis methotrexaat en Ara-C) werd toegepast bij MCL-patiënten.⁸ Met dit schema werd na 4 kuren een respons bereikt bij 93,5% van de nog niet eerder

behandelde patiënten, 38% bereikte een CR. Een andere combinatie waarin hoge dosis Ara-C voorkomt, is DHAP (dexamethason, hoge dosis Ara-C, en cisplatinum). In een Franse studie werd DHAP gegeven aan patiënten die na 4 kuren CHOP nog geen CR hadden bereikt. Een CR werd alsnog verkregen bij 94%.⁹ De overleving is in deze beide studies beïnvloed door een op deze therapie volgende allogene of autologe transplantatie, maar ook uit latere studies, waarin rituximab (R) is toegevoegd aan deze schema's, blijkt het belang van hoge dosis Ara-C.¹⁰

De effectiviteit van autologe stamceltransplantatie na inductie met CHOP-kuren werd aangetoond in een gerandomiseerde studie, waarbij interferon-alfa als onderhoudstherapie werd gegeven.¹¹ De progressievrije overleving ('progression free survival'; PFS) na 3 jaar was 54% tegen 25% in de controle-arm. Ook in vergelijking met gepaarde historische controles is er een gunstige invloed op de PFS en OS van consolidatie met een autologe transplantatie.^{12,13} Om deze reden zal het niet verbazen dat de beide benaderingen van intensivering zijn gecombineerd in een aantal studieprotocollen. We willen hier 2 studies met name noemen: de HOVON 45-studie en de tweede Nordic MCL Trial. In de HOVON 45-studie werden 3 kuren R-CHOP gevolgd door 1 kuur hoge dosis Ara-C, waarna een autologe stamceltransplantatie volgde na conditionering met BEAM (carmustine, etoposide, Ara-C en melfalan).¹⁴ In de studie werden 87 patiënten geïncludeerd, 66 toonden een respons op R-CHOP en 61 patiënten voltooiden het hele protocol. Een respons werd gezien bij 70% van de patiënten, een CR bij 64%. PFS en OS na 4 jaar waren respectievelijk 36% en 66%. In de huidige HOVON 75-studie, de opvolger van de HOVON 45-studie, zijn 2 veranderingen aangebracht: een tweede hoge dosis Ara-C kuur en een randomisatie na transplantatie tussen onderhoudsbehandeling met bortezomib of expectatief beleid. De Nordic MCL Trial heeft een soortgelijk ontwerp als de HOVON-studie, maar met hogere doses in de 3 maxi-R-CHOP-kuren, die werden gealterneerd met 3 hoge dosis R-Ara-C-kuren.¹⁵ De patiënten werden na behandeling vervolgd voor minimale restziekte en bij verandering van een negatieve naar een positieve polymerasekettingreactie pre-emptief behandeld met rituximab gedurende 4 weken. Een respons werd gezien bij 96% van de patiënten, waarvan 54% CR. De PFS na 6 jaar was 66% en de OS was 70%. De betere respons, vergeleken met de

HOVON-studie, is mogelijk te danken aan de langere duur en de hogere doses van de inductiebehandeling. Bij de betere resultaten voor de overlevingsparameters speelt waarschijnlijk ook de pre-emptieve onderhoudsbehandeling mee.

Hoe het ook zij, de studies met intensieve therapie tonen een duidelijk beter resultaat dan een behandeling met conventionele therapie alleen. Daarom heeft een intensieve behandeling op dit moment de voorkeur voor de jongere patiënt met weinig comorbiditeit. Maar of langs deze weg curatie is af te dwingen, is nog zeer onzeker.

Onderhoudstherapie

Het toevoegen van onderhoudstherapie aan de inductie- en eventueel consolidatiebehandeling is in eerste instantie niet een methode om curatie te bewerkstelligen, maar wel om de PFS en zo mogelijk ook de kwaliteit van leven gunstig te beïnvloeden. Interferon-alfa is één van de eerste middelen die voor onderhoudsbehandeling zijn gebruikt en wordt nu ook nog in de MCL-studie voor ouderen, de HOVON 55, gegeven.¹¹ De effectiviteit is matig en de veelvuldig voorkomende bijwerkingen van depressie, spier- en botpijnen dragen niet bij tot de kwaliteit van leven. Rituximab, als monotherapie bij de inductiebehandeling niet zo werkzaam, is daarentegen in combinatie met chemotherapie wel effectief, hoewel dit voor MCL niet gerandomiseerd is uitgezocht.^{10,12,14-17} De betekenis van deze monoclonale antistof voor onderhoudstherapie is nog onbekend en wordt op dit moment, mede om de geringe toxiciteit die het heeft, thans in verschillende studies bestudeerd (HOVON 55).¹⁵ Andere kandidaten die in aanmerking komen om als onderhoudstherapie te worden toegepast zijn bortezomib (HOVON 75), thalidomide, lenalidomide en andere middelen die hierna zullen worden besproken. Het aantrekkelijke van onderhoudstherapie is dat het zowel na intensieve therapie als bij ouderen kan worden toegepast.

Niet-chemotherapeutische middelen

Chemotherapie alleen lijkt niet de oplossing voor het MCL-probleem. Het is daarom noodzaak dat wordt omgezien naar andere middelen, die hetzij als monoclonale antistof binden aan membraanstructuren, hetzij als klein molecuul ingrijpen op het door overexpressie van cycline-D1 ontspoorde

mechanisme van celdeling en apoptose. In het onderzoek naar de effectiviteit van monoclonale antistoffen tegen CD20 (rituximab, ofatumumab) of andere antigenen (CD19, CD22) is het onderzoek bij MCL niet anders dan bij andere vormen van B-celmyeloom. Vaak vormen MCL-patiënten een klein onderdeel van deze grotere studies en een antistof die specifiek werkzaam zou zijn bij MCL is nog niet gedetermineerd. Dat geldt ook voor antistoffen waarvan de werking gemodificeerd is door binding aan een isotoop of chemotoxine. Een meer immunologische benadering is de idiotype vaccinatie of dendritische celtherapie.¹⁸ In dierexperimenteel onderzoek blijken deze methodes ook te werken in situaties waar de B-cellen in een voorgaande therapie door rituximab zijn gedepleteerd. Ook een hybride antistof dat zowel CD19 als CD3 herkent, blijkt werkzaam bij MCL.¹⁹

Immuunmodulerende geneesmiddelen (IMiDs), zoals thalidomide en lenalidomide, blijken meer effectief bij MCL dan bij andere non-hodgkinlyfomen, hoewel de reden hiervan nog niet duidelijk is. Lenalidomide gaf een respons bij ongeveer 50% van de relaps-patiënten en een PFS van 6 maanden.^{20,21} Het is te verwachten dat deze middelen gecombineerd zullen worden met chemotherapie en monoclonale antistoffen bij de inductie- en onderhoudsbehandeling. Dat geldt ook voor de proteasoomremmer bortezomib. De respons is lager en de PFS ook ongeveer 6 maanden, maar de toxiciteit is laag.^{22,23} De combinatie met hoge dosis Ara-C lijkt zeer effectief.²⁴

Het gebruik van 'mammalian target of rapamycine' (mTOR)-remmers, zoals temserolimus en everolimus, bij MCL is rationeel omdat het naast veel andere werkingsmechanismen de translatie van het cycline-D1-mRNA remt. De effectiviteit is vergelijkbaar met bovengenoemde middelen, maar de toxiciteit - asthenie, immuunsuppressie, misselijkheid, huidreacties - is aanzienlijk.^{25,26} Temserolimus is geïndiceerd bij relaps-MCL-patiënten, wanneer het lymfoom niet op andere behandelingen heeft gereageerd.

Andere middelen die in de toekomst van belang kunnen worden voor de behandeling van MCL zijn antisense-benaderingen van genen betrokken bij de apoptose-inhibitie, zoals Bcl-2 (oblimersen) of stimulatie van de apoptose-inductie met behulp van 'TNF-related apoptosis inducing ligand'/Apo 2-ligand, een lid van de tumornecrosisfactor (TNF)-familie.

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Voor de primaire behandeling van jongere patiënten is rituximab, intensieve chemotherapie met hoge dosis Ara-C en autologe stamceltransplantatie de eerste keus.
2. Bij de primaire behandeling van de oudere patiënt en bij recidiefbehandeling in het algemeen dient de kwaliteit van leven een belangrijke leidraad te zijn voor de therapiekeuze.
3. Voor MCL-behandeling bestaat geen standaardtherapie. Patiënten dienen daarom zoveel mogelijk in HOVON-studies behandeld te worden.
4. Allogene stamceltransplantatie is bij recidief te overwegen bij de jongere patiënt met weinig comorbiditeit.
5. Middelen die specifiek aangrijpen op de verstoorde mechanismen in de MCL-cellen gaan een steeds grotere rol spelen bij de therapie. Er is vooralsnog geen eerste keuze.

Behandeling bij recidief

Het doel van de behandeling van MCL is verlenging van de overleving en verbetering van de kwaliteit van leven. Vooral bij jongere patiënten zal het eerste doel bij de primaire behandeling voorop staan door intensivering van de therapie, ook al gaat dit tijdelijk ten koste van de kwaliteit. Voor de behandeling van het recidief - en (bijna) iedere patiënt zal een recidief krijgen - ligt dat anders. Hier zal de primaire doelstelling meer verschuiven naar verbetering van de kwaliteit van leven. Omdat er geen standaard primaire behandeling bestaat, is het met name voor patiënten behandeld buiten studies, moeilijk een richtlijn te geven voor de latere behandelingen. Het spreekt voor zich dat, als het bevorderen van de kwaliteit van leven een belangrijker doelstelling gaat worden, er zal worden omgezien naar minder toxische therapieën. Omdat de biologische middelen minder toxisch zijn en eenzelfde resultaat geven wat betreft respons en responduur als conventionele chemotherapie (zie boven), ligt het voor de hand dat deze middelen een grotere rol gaan spelen, als monotherapie of in combinatie met chemotherapie of rituximab bij de remissiebehandeling en eventueel onderhoudsbehandeling. Afgezien van deze overwegingen is het van belang dat ook recidiefpatiënten zoveel mogelijk in een protocol worden behandeld.

Voor patiënten met weinig comorbiditeit is een allogene stamceltransplantatie als onderdeel van een tweedelijns therapie te overwegen.

Afstoting van het lymfoom door de lymfocyten van een allogene stamcel donor is voor deze meestal oudere patiënten dichterbij gekomen sinds transplantatie met een non-ablatieve conditionering

mogelijk bleek.^{27,28} De resultaten van deze gepubliceerde studies zijn over het algemeen goed. Hoewel allogene stamceltransplantatie in de eerste lijn is gegeven, lijkt de indicatie, gezien de toch ook ernstige bijwerkingen, zoals graft-versus-hostziekte, beperkt tot de patiënten met een recidief. Bij chemo-refractaire patiënten levert deze benadering nauwelijks winst op.

Conclusie

MCL behoort tot de maligne lymfomen met de slechtste prognose. Door intensivering met hoge dosis Ara-C en autologe stamceltransplantatie en toevoeging van rituximab is de mediane overleving van 3 jaar naar meer dan 5 jaar gestegen. Het bereiken van een plateau in de overlevingscurves wordt in de meeste studies evenwel nog niet bereikt. Chemotherapie, ook met rituximab, lijkt insufficiënt om curatie te bewerkstelligen. De laatste jaren zijn de inzichten in de pathofysiologie van het MCL sterk toegenomen en daarmee zijn nieuwe wegen geopend voor de therapie. De komende jaren zullen gekenmerkt worden door toepassing van middelen die meer specifiek ingrijpen in het verstoorde mechanisme van de delingscyclus, DNA-herstel en apoptose van MCL, al of niet in combinatie met chemotherapie. Het doel daarbij zal vooral zijn verlenging van de levensduur met vermindering van de toxiciteit van de behandeling. En uiteindelijk natuurlijk: curatie.

Referenties

1. Swerdlow SH, Campo E, Seto M, Muller-Hermelink HK,

- Harris NL, Jaffe ES, et al (eds). WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. IARC Press; Lyon, France 2008:229-32.
2. Meusers P, Engelhard M, Bartels H, Binder T, Fülle HH, Görg K, et al. Multicentre randomized therapeutic trial for advanced centrocytic lymphoma: anthracycline does not improve the prognosis. *Haematol Oncol* 1989;7:365-80.
 3. Nickenig C, Dreyling M, Hoster E, Pfreunshuh M, Trumper L, Reiser M, et al. CHOP improves response rates but not survival and has a lower hematologic toxicity as compared to MCP in follicular and mantle cell lymphomas - results of a prospective randomized trial of the german low grade lymphoma study group (GLSG). *Cancer* 2006;107:1014-22.
 4. Foran JM, Rohatiner AZ, Coiffier B, Barbui T, Johnson SA, Hiddemann W, et al. Multicenter phase II study of fludarabine phosphate for patients with newly diagnosed lymphoplasmacytoid lymphoma, Waldenström's macroglobulinemia and mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol* 1999;17:546.
 5. Cohen BJ, Moskowitz C, Straus D, Noy A, Hedrick E, Zelenetz A. Cyclophosphamide/fludarabine (CF) is active in the treatment of mantle cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2001;42:1015-22.
 6. Cheson BD, Rummel MJ. Bendamustine: rebirth of an old drug. *J Clin Oncol* 2009;27:1492-1502.
 7. Koenigsman M, Knauf W, Herold M, Pasold R, Müller G, Eschenburg H, et al. Fludarabine and bendamustine in refractory and relapsed indolent lymphoma- a multicenter phase I/II trial of the East German Society of Haematology and Oncology (OSHO). *Leuk Lymphoma* 2004;45:1821-7.
 8. Khouri IF, Romaguera J, Kantarjian H, Palmer JL, Pugh WC, Korbling M, et al. Hyper-CVAD and high-dose methotrexate/cytarabine followed by stem-cell transplantation: an active regimen for aggressive mantle-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 1998;16:3803-9.
 9. Lefrere F, Delmer A, Suzan F, Levy V, Belanger C, Djabarri M, et al. Sequential chemotherapy by CHOP and DHAP regimens followed by high-dose therapy with stem cell transplantation induces a high rate of complete response and improves event-free survival in mantle cell lymphoma: a prospective study. *Leukemia* 2002;16:587-93.
 10. Romaguera JE, Fayad L, Rodriguez MA, Broglio KR, Hagemeister FB, Pro B, et al. High rate of durable remissions after treatment of newly diagnosed aggressive mantle-cell lymphoma with rituximab plus hyper-CVAD alternating with rituximab plus high-dose methotrexate and cytarabine. *J Clin Oncol* 2005;23:7013-23.
 11. Dreyling M, Lenz G, Hoster E, Van Hoof A, Gisselbrecht C, Schmits R, 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; 105:2677-84.
 12. Gianni AM, Magni M, Martelli M, Di Nicola M, Carlo-Stella C, Pilotti S, et al. Long-term remission in mantle cell lymphoma following high-dose sequential chemotherapy and in vivo rituximab-purged stem cell autografting (R-HDS regimen). *Blood* 2003;102:749-55.
 13. Mangel J, Leitch HA, Connors JM, Buckstein R, Imrie K, Spaner D, et al. Intensive chemotherapy and autologous stem-cell transplantation plus rituximab is superior to conventional chemotherapy for newly diagnosed advanced stage mantle-cell lymphoma: a matched pair analysis. *Ann Oncol* 2004;15:283-90.
 14. Van 't Veer MB, De Jong D, MacKenzie M, Kluin-Nelemans HC, Van Oers MH, Zijlstra J, et al. High-dose Ara-C and BEAM with autograft rescue in R-CHOP responsive mantle cell lymphoma patients. *Br J Haematol* 2008;144:524-30.
 15. Geisler CH, Kolstad A, Laurell A, Andersen NS, Pedersen LB, Jerkeman M, et al. Long-term progression-free survival of mantle cell lymphoma following intensive front line immunotherapy with in vivo purged stem cell rescue: a non-randomised phase II multicenter study by the nordic lymphoma group *Blood* 2008;112:2687-93.
 16. Ghielmini M, Schmitz SF, Cogliatti S, Bertoni F, Waltzer U, Fey MF, et al. Effect of single agent rituximab given at the standard schedule or as prolonged treatment in patients with mantle cell lymphoma: a study of the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK). *J Clin Oncol* 2005;23:705-11.
 17. Ritchie DS, Seymour JF, Grigg AP, Roberts AW, Hoyt R, Thompson S, et al. The hyper-CVAD-rituximab chemotherapy programme followed by high-dose busulphan, melphalan and autologous stem cell transplantation produces excellent event-free survival in patients with previously untreated mantle cell lymphoma. *Ann Hematol* 2007;86:101-5.
 18. Zhou Y, Zhang L, Romaguera J, Delasalle K, Han X, Du X, et al. Immunotherapy in mantle cell lymphoma: anti CD20 based therapy and beyond. *Am J Hematol* 2008;83:144-9.
 19. Bargou R, Leo E, Zugmaier G, Klinger M, Goebeler M, Knops S, et al. Tumor regression in cancer patients by very low doses of a T cell engaging antibody. *Science* 2008; 321:974-7.
 20. Habermann TM, Lossos IS, Justice G, Vose JM, Wiernik PH, McBride K, et al. Lenalidomide oral monotherapy produces a high response rate in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *Br J Haematol* 2009;145:344-9.
 21. Wiernik PH, Lossos IS, Tuscano JM, Justice G, Vose JM, Cole CE, et al. Lenalidomide monotherapy in relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2008;26:4952-7.
 22. Goy A, Bernstein SH, Kahl BS, Djulbegovic B, Robertson MJ, De Vos S, et al. Bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma: updated time-to-event analyses of the multicenter phase 2 Pinnacle study. *Ann Oncol* 2009;20:520-5.

23. O'Connor C, Moskowitz C, Protlock C, Hamlin P, Straus D, Dumitrescu O, et al. Patients with chemotherapy-refractory mantle cell lymphoma experience high response rates and identical progression-free survivals compared with relapsed disease following treatment with single agent bortezomib: results of a multicentre phase 2 clinical trial. *Br J Haematol* 2009;145:34-9.

24. Weigert O, Weidmann E, Mück R, Von Bentz M Scilling C, Rohrberg R, et al. A novel regimen combining high dose cytarabine and bortezomib has cactivity in multiple relapsed and refractory mantle cell lymphoma - long term results of a multicenter observation study. *Leuk Lymphoma* 2009;50:716-22.

25. Hess G, Romaguera J, Verhoef G, Crump M, Gisselbrecht C, Laurell A, et al. Phase 3 study of patients with relapsed, refractory mantle cell lymphoma treated with temserolimus compared with investigator's choice therapy. *J Clin Oncol* 2009;27:3822-9.

26. Coiffier B, Ribrag V. Exploring mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibition for the treatment of mantle cell lymphoma and other malignancies. *Leuk Lymphoma* 2009;50:1916-30.

27. Tam CS, Bassett R, Ledesma C, Korbling M, Alousi A, Hosing C, et al. Mature results of the M.D. Anderson Cancer

Center risk-adapted transplantation strategy in mantle cell lymphoma. *Blood* 2009;113:4144-52.

28. Maloney D. Allogeneic transplantation following non-myelo-ablative conditioning for aggressive lymphoma. *Bone Marrow Transplantation* 2008;42:s35-6.

Ontvangen 24 maart 2010, geaccepteerd 27 april 2010.

Correspondentieadres

Dhr. dr. M.B. van 't Veer, internist-hematoloog

Leids Universitair Medisch Centrum
Afdeling Hematologie
Postbus 9600
2300 RC Leiden
Tel.: 071 526 25 06
E-mailadres: mb.vantveer@lumc.nl

Belangenconflict: geen gemeld.
Financiële ondersteuning: geen gemeld.