

UNIVERSITÉ DE NANTES

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année : 2021

N° 2021-91

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Hématologie clinique

par

Domitille COSTES

Présentée et soutenue publiquement le 28/06/2021 à 14h30

Etude rétrospective comparant Bendamustine-EAM versus R-BEAM après aracytine forte dose dans le Lymphome à cellules du manteau.

Président : Monsieur le Professeur Philippe MOREAU

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Steven LE GOUILL

Membres du jury : Monsieur le Professeur Patrice CHEVALLIER
Monsieur le Docteur Thomas GASTINNE

Remerciements

A Monsieur le Professeur Philippe MOREAU,

de m'avoir reçue dans votre service en 2017, d'avoir accepté d'être président de mon jury.

A Monsieur le Professeur Steven LE GOUILL,

de m'avoir accompagnée au long de mon internat,

de m'avoir guidée dans l'élaboration de ce premier travail de recherche et l'écriture de ma thèse.

A Monsieur le Professeur Patrice CHEVALLIER,

de m'avoir accueillie et fait découvrir l'allogreffe au secteur stérile pour mon premier semestre,

d'avoir continué à me former aux pathologies myéloïdes à l'hôpital de jour.

A Monsieur le Docteur Thomas GASTINNE,

de m'avoir enseigné ton sens clinique au secteur conventionnel,

pour ton aide, ta présence et ta disponibilité lors de mon passage en unité de recherche clinique.

Merci à chacun d'avoir accepté de participer au jury de ma thèse.

Merci à Patrick FOGARTY pour son aide précieuse, sa disponibilité et sa patience pour la réalisation des analyses statistiques de l'article.

Merci au docteur Pascal WOAYE de m'avoir initiée à Zotero.

Merci à ma cointernne Sarah de la Roche/ Yon pour les lames d'anatomopathologie de LCM.

Merci à ma chère amie et coloc Marie pour tes astuces dans l'utilisation de Word, ton soutien et tes encouragements dans la réalisation de ce travail de thèse.

Merci à Charlotte pour ton amitié, ton humour et ton allégorie du lymphome à cellules du manteau.

Un grand merci également à ceux qui m'ont accompagné au cours de mon aventure médicale :

Aux patients et à leurs familles, pour leur courage, leur confiance et certaines paroles d'espoir qui donnent du sens à mon métier.

Aux équipes paramédicales, particulièrement d'hématologie, pour leur confiance et leur collaboration dans la mise en œuvre des soins.

Au docteur MAURATILLE et Anne-Victoire Franc qui m'ont aidé à discerner et choisir entre médecine et sage-femme.

Aux médecins et internes qui ont jalonné mon externat avec bienveillance, particulièrement au docteur Thomas HANSLIK qui m'a enseigné son sens clinique et la nécessaire humilité d'un médecin, au docteur Sylvie GLAISNER qui m'a donné le goût de l'hématologie clinique et encouragée dans ce choix de spécialité, au Professeur Philippe ROUSSELOT qui m'a accueillie dans son service pour mon stage de « super externe » après l'ECN.

Aux hématologues qui m'ont accompagnée dans l'apprentissage théorique et pratique de ma spécialité, particulièrement Pierre, Alice, Thierry, Amandine et Cyrille au CHU de Nantes et Bruno, Nadine et Monsieur MAISONNEUVE à l'hôpital de la Roche/ Yon.

Aux équipes de néphrologie et de médecine intensive et réanimation du CHU de Nantes et d'oncologie à la Roche/ Yon qui m'ont fait découvrir leur spécialité et m'ont appris à affiner certains aspects de la prise en charge des patients d'hématologie.

A mes co-internes d'hématologie : pour leur accueil joyeux en 2017, spécialement Sophie pour la visite en avant-première du service. Pour les astuces et conseils du quotidien, leur humour, le café à l'internat. Merci à Baptiste, Jumax, Louise et particulièrement à Chloé, Clara pour leur amitié, leur aide pour les dossiers de master 2 et leurs encouragements pour la thèse.

A Thomas de m'avoir guidée pour mes premiers pas au CHU de Nantes, à mes co-internes des autres spécialités, spécialement Dahna alliée de mon premier semestre au stérile, Tanguy, Ferida et Alexandre.

Aux amis si précieux qui m'ont accompagnée et motivée dans mon travail au long de mon parcours et permis de trouver un juste équilibre avec ma vie personnelle :

-ceux du marathon de la P1 particulièrement Guillaume pour sa méthodologie géniale et efficace, Claire, Domitille, Agnès, Micka, Hélène, Florence et Alice pour les réservations de place en amphithéâtre, partages de prise de notes et révisions. A tante Sylvie et oncle Thierry pour les escapades détente au cours de cette année intense.

-ceux de la course de fond jusqu'à l'ECN : Mélanie ma coloc de « Boulbi », Agnès pour l'année de foyer et de danse, Edouard et Jules pour les sous-colles, Pascale pour la gym suédoise de la D4, les confs et concours blancs à Dauphine, Pauline pour ta dynamique positive « à l'américaine ». Merci aux chers amis non médecins, spécialement Cécile pour nos déjeuners, la chorale Gaudete, la route chantante Sitio et l'équipe de la Loire à vélo.

-ceux de mon internat nantais : Alix pour ton accueil à la courgeonnette et tes conseils à mes débuts d'interne, Marie pour ton amitié fidèle, simple et joyeuse, Cécile pour nos discussions et trajets à la Roche, Charlotte pour les fou-rires, Luc pour les soirées des talents, les Dom' pour la gym, Arnaud pour ta franchise parfois déconcertante.

-et tous les autres que je ne peux citer ici !

Merci à ma famille pour son affection, son soutien et sa confiance indéfectibles depuis le début de ces années de médecine et sans qui je ne serai pas (bientôt) docteur et particulièrement à ma famille proche :

A Mammick pour votre gaieté et votre joie de vivre incomparable ;

A Daddy de m'avoir confié certains souvenirs de médecin notamment votre squelette Alfred ;

A Grand-Père qui était fier de m'appeler « docteur » depuis ma P1 ;

A Mayou, bercé par les enregistrements d'anatomie de P1 ;

A Amélie, Grégoire et leur joyeuse bande ;

A Nico pour la découverte de Sitio ;

A Olivier et Etienne, supporters de la P1 ;

A mes parents pour tout ce qu'ils m'ont donné ;

A François-Xavier pour ta présence aimante et ton écoute bienveillante ;

A Celui sans qui rien n'aurait été possible.

Table des matières

| | |
|--|----|
| Remerciements | 2 |
| Liste des abréviations et acronymes | 7 |
| Liste des Illustrations..... | 9 |
| Introduction | 10 |
| I. Généralités sur le LCM | 11 |
| 1. Epidémiologie | 11 |
| 2. Classification du LCM | 11 |
| 3. Oncogenèse du LCM..... | 12 |
| 3.1. Oncogenèse du LCM classique | 12 |
| 3.1.1. 1 ^{er} évènement oncogénique : la t(11 ;14)..... | 13 |
| 3.1.2. Anomalies géniques secondaires | 14 |
| 3.1.2.1. Régulation du cycle cellulaire | 15 |
| 3.1.2.2. Voies de réparation de l'ADN | 16 |
| 3.1.2.3. Régulation épigénétique | 17 |
| 3.1.2.4. Voies de signalisation de survie | 17 |
| 3.1.2.5. Dérégulation de l'apoptose | 18 |
| 3.1.2.6. Sox11 | 18 |
| 3.1.3. Mutations d'introns..... | 19 |
| 3.1.4. Rôle de l'environnement tumoral | 19 |
| 3.1.4.1. Rôle des cellules stromales mésenchymateuses et cytokines | 19 |
| 3.1.4.2. Rôle de l'infiltrat de cellules immunes | 20 |
| 3.2. Spécificités du LCM leucémique non ganglionnaire..... | 20 |
| 4. Anatomopathologie | 22 |
| 4.1. Le LCM classique..... | 22 |
| 4.1.1. Histologie commune..... | 22 |
| 4.1.2. Immunohistochimie commune | 22 |
| 4.1.3. Variants histologiques | 23 |
| 4.2. Cas particuliers | 24 |

| | | |
|----------|--|----|
| 5. | Présentation clinique et paraclinique au diagnostic..... | 25 |
| 5.1. | LCM classique..... | 25 |
| 5.1.1. | Présentation clinique..... | 25 |
| 5.1.2. | Examens paracliniques au diagnostic | 25 |
| 5.1.2.1. | Examens biologiques..... | 25 |
| 5.1.2.2. | Examens d'imagerie | 26 |
| 5.2. | LCM leucémique non ganglionnaire | 27 |
| 6. | Facteurs pronostiques | 27 |
| 6.1. | Au diagnostic..... | 27 |
| 6.1.1. | Caractéristiques anatomopathologique | 27 |
| 6.1.2. | Scores clinico-biologiques..... | 28 |
| 6.1.3. | Anomalies géniques..... | 29 |
| 6.1.4. | Imagerie | 30 |
| 6.2. | Au cours du traitement | 30 |
| 6.2.1. | Imagerie..... | 30 |
| 6.2.2. | Maladie résiduelle minimale (MRD)..... | 31 |
| II. | Prise en charge thérapeutique du sujet jeune au diagnostic : place de l'autogreffe..... | 33 |
| 1. | Principes de traitement | 33 |
| 2. | Conditionnement d'autogreffe..... | 34 |
| 2.1. | Conditionnement avec ICT..... | 34 |
| 2.2. | Conditionnement par BEAM..... | 35 |
| 3. | Bendamustine et ACSH..... | 35 |
| III. | Etude rétrospective comparant Bendamustine-EAM versus R-BEAM après aracytine forte dose dans le Lymphome à cellules du manteau | 39 |
| 1. | Article (en cours de relecture pour soumission)..... | 39 |
| 2. | Principaux résultats | 51 |
| IV. | Perspectives | 53 |
| | Bibliographie | 55 |

Liste des abréviations et acronymes

| | |
|---|--|
| ACSH : autogreffe de cellules souches hématopoïétiques | c-Myc : c-myelocytomatosis |
| ADN : acide déoxyribonucléique | csf1 : colony stimulating factor 1 |
| AKI KDIGO : Acute Kidney Injury Kidney Disease: Improving Global Outcomes classification | CSM : cellule stromale mésenchymateuse |
| akt : protein kinase B | CTCAE : Common Terminology Criteria for Adverse Events |
| ARF : ADP Ribosylation Factor | cxcr4/5 : C-X-C chemokine receptor type 4/5 |
| ARNm : acide ribonucléique messager | del(17p) : délétion du bras court du chromosome 17 |
| ATM : ataxia telangiectasia mutated | ECN : examen classant national |
| ATR : ataxia telangiectasia and Rad3 related | ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group |
| bad : BCL2 associated agonist of cell death | e2f : facteur de transcription E2 |
| baff : B-cell activating factor | ESMO : European society for Medical Oncology |
| bcl2/6 : B-cell lymphoma 2/6 | 18F-FDG : fluorodésoxyglucose marqué au fluor 18 |
| BCL2L11 : Bcl-2-like protein 11. | FAK : focal adhesion kinase |
| BCR : B-cell receptor | FISH : fluorescent in situ hybridization |
| BeEAM : Bendamustine, Etoposide, Aracytine, Melphalan | FLIPI2 : follicular lymphoma international prognostic index 2 |
| BIRC3 : Baculoviral IAP repeat containing three mutations | Gy : gray |
| b7-h1 : B7 homolog 1 | HES : hématoxyline-éosine-safran |
| bim : protéine issue du gène Bcl2L11 | HNRNPH1 : heterogenous nuclear ribonucleoprotein H1 |
| BMI-1 : B lymphoma Mo-MLV insertion region 1 homolog | IC : intervalle de confiance |
| BOM : biopsie ostéo-médullaire | ICT : irradiation corporelle totale |
| BTK : Bruton-Tyrosine Kinase | Ig : immunoglobuline |
| CAPP-Seq : CAncer Personalized Profiling by deep Sequencing | IGH : immunoglobulin heavy chain |
| ccl4/5 : C-C chemokine ligand 4/5 | IGHV : immunoglobulin heavy chain variable region genes |
| CCND1/2/3 : gène de la Cycline D1 /D2/ D3 | INK4a : inhibitor of CDK4 |
| CD : cluster de différenciation | IL-6 : interleukine 6 |
| cdk 2/4/6 : cyclin-dependant kinase 2/4/6 | IL-10 : interleukine 10 |
| CDKN2A : cyclin-dependant kinase inhibitor 2 | jak : janus kinase |
| CG : centre germinatif | LBDGC : lymphome B diffus à grande cellules |
| chk1/2 : checkpoint kinase 1/2 | LCM : lymphome à cellules du manteau |
| CMF : cytométrie en flux | LCMc : lymphome à cellule du manteau classique |
| | LDH : lactate déshydrogénase |
| | LH : lymphome de Hodgkin |

LLC : leucémie lymphoïde chronique

LNH : Lymphome non Hodgkinien

Lymphocyte Treg : lymphocyte T régulateur

LYSA : Lymphoma Study Association

MCL : Mantle Cell Lymphoma (=LCM en français)

mcl1 : induced myeloid leukemia cell differentiation protein 1

mdm2 : murine double minute 2

MEF2B : myocyte enhancer factor 2B

MIPI : Mantle cell lymphoma International Prognostic Index

MIPI-c : MIPI combiné

MLL2 : mixed-lineage leukemia 2

MP : maladie en progression

MR : maintenance par Rituximab

MRD : maladie résiduelle minimale

MS : maladie stable

mTOR : mammalian target of rapamycin

MVO : maladie veino-occlusive

NFκB : nuclear factor-kappa B

NFS : numération formule sanguine

NGS : next-generation sequencing

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

pax5 : paired box 5

PCR : polymerase chain reaction

PDGFA : platelet derived growth factor subunit A

PTK2 : protein tyrosine kinase 2

PI3K : phosphoinositide-3- kinase

PTEN : phosphatase and tensin homolog

rb1 : retinoblastoma 1

R-BEAM : Rituximab, Carmustine (=BCNU), Etoposide, Aracytine, Melphalan

RC : réponse complète

RCnc : réponse complète non confirmée

R-CHOP : Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, Prednisone

R-DHAP : Rituximab, Dexamethasone, High dose Aracytine, Platinum derivative

REAL : Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasm

R-hyperCVAD : rituximab, cyclophosphamide hyperfractionné, vincristine, doxorubicine et dexaméthasone

R-MA : rituximab, méthotrexate haute dose et aracytine

RP : réponse partielle

SG : survie globale

SSP : survie sans progression

sox11 : SRY-Box Transcription Factor 11

stat3 : Signal transducer and activator of transcription 3

SUVmax : standard uptake value maximal

syk : spleen associated tyrosine kinase

TDM : tomodensitométrie

TEP-TDM : tomographie par émission de positons-tomodensitométrie

TNF : Tumor Necrosis Factor

TP53 : tumor protein of 53 kilodaltons

V(D)J : variable (diversity) joining region

VHB : virus de l'hépatite B

VHC : virus de l'hépatite C

VIH : virus de l'immunodéficience humaine

VLA4 : very late antigen 4

WHO : World Health Organization

WHSCI : Wolf-Hirschhorn syndrome candidate 1

WIFI : WNT inhibitory factor 1

WNT : wingless-type MMTV integration site family

Liste des Illustrations

| | |
|--|-----------|
| FIGURE 1 : SYNTHÈSE DES PRINCIPAUX MÉCANISMES DE L'ONCOGÈNE DU LCM CLASSIQUE. . | 13 |
| FIGURE 2: RÉGULATION DU CYCLE CELLULAIRE PAR LA CYCLINE D1 | 14 |
| FIGURE 3 : DÉRÉGULATION DE LA RÉPONSE AUX DOMMAGES DE L'ADN DANS LE LCM..... | 16 |
| FIGURE 4: RÔLE DE SOX11 DANS LA DISSEMINATION LYMPHATIQUE ET MÉDULLAIRE DU LCM. | 19 |
| FIGURE 5 : DIFFÉRENCE DANS L'ONCOGÈNE DU LCM CLASSIQUE ET DU LCM LEUCÉMIQUE NON GANGLIONNAIRE..... | 21 |
| FIGURE 6 : SCHEMA DE L'ÉTUDE « TRIANGLE » | 54 |
| | |
| IMAGE 1: CYTOLOGIE DU LCM CLASSIQUE FORME COMMUNE. HESx40 | 23 |
| IMAGE 2 : CYTOLOGIE DU LCM CLASSIQUE FORME PLEÏOMORPHE (A) ET BLASTOÏDE (B). HESx40..... | 24 |
| | |
| TABLEAU 1 : CLASSIFICATION DE LUGANO | 27 |
| TABLEAU 2 : SCORE MIPI..... | 29 |
| TABLEAU 3 : SCORE MIPI-C (MIPI COMBINÉ) | 29 |
| TABLEAU 4 : ÉTUDES EXPLORANT L'EFFICACITÉ D'UN CONDITIONNEMENT PAR BEEAM DANS LE LYMPHOME..... | 37 |
| TABLEAU 5 : ÉTUDES EXPLORANT LE PROFIL DE TOXICITÉ DU CONDITIONNEMENT PAR BEEAM DANS LE LYMPHOME..... | 38 |

Introduction

Le lymphome à cellules du manteau (LCM) est un lymphome non Hodgkinien (LNH) issu du manteau du ganglion. Il représente 3 à 10% des LNH (1) dans les pays occidentaux soit une incidence en Europe d'environ 0.45/100000 (2) avec 659 nouveaux cas/an en France (3). L'histoire naturelle de du LCM est hétérogène avec 10 à 20% de formes indolentes peu ou pas symptomatiques et 80% de formes agressives symptomatiques de pronostic plus sombre. La prise en charge est adaptée à la présentation initiale avec une simple surveillance pour les formes indolentes et des stratégies d'immunochimiothérapie systémique adaptées à l'âge et à l'état général du patient pour les formes agressives incluant si possible une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Malgré les innovations thérapeutiques récentes, le LCM reste incurable avec un pronostic réservé. La survie globale (SG) est variable selon le score pronostique MIPI au diagnostic, allant de 60% à 5ans pour les patients du groupe MIPI faible à seulement 29mois de survie médiane pour les patients du groupe MIPI élevé (4). L'optimisation et la combinaison des molécules disponibles ainsi que le développement de nouvelles approches thérapeutiques demeurent donc un enjeu majeur pour le traitement des patients atteints de LCM. La prise en charge des patients jeunes et en bonne santé comporte actuellement une immunochimiothérapie d'induction suivie d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ACSH) puis d'une maintenance par Rituximab (MR). Il est maintenant bien établi que cette induction doit allier une chimiothérapie à base d'Aracytine comme le DHAP (Dexaméthasone, High dose of Aracytine and Platinum derivative) et une immunothérapie par antiCD20 (5). Concernant la polychimiothérapie de conditionnement de l'autogreffe, les recommandations ont varié. Les conditionnements comprenant une irradiation corporelle totale sont de moins en moins utilisés. La combinaison la plus souvent utilisée (connue sous l'acronyme « BEAM ») associe du BCNU (aussi appelé carmustine), de l'étoposide, de l'aracytine et du melphalan. Une alternative est d'utiliser de la Bendamustine à la place du BCNU (BeEAM), proposée notamment en raison d'épisodes de rupture de stock de BCNU(6). Plus particulièrement dans le LCM, une étude récente publiée par Hueso dans BMT (7) suggère que le sous-groupe de patients jeunes avec un nouveau diagnostic de LCM ayant eu une induction par R-DHAP aurait un bénéfice en survie sans progression (SSP) à recevoir un conditionnement par BeEAM plutôt que par BEAM.

Afin d'explorer cette hypothèse, nous avons comparé de manière rétrospective une cohorte issue de l'étude de Hueso (n=35) regroupant les patients traités par R-DHAP seul en induction puis ayant reçu un conditionnement d'autogreffe par BeEAM et une cohorte prospective issue du LyMa de patients ayant reçus du R-DHAP seul en induction puis une autogreffe conditionnée par Rituximab et BEAM (R-BEAM).

I. Généralités sur le LCM

1. Epidémiologie

Le LCM représente 3 à 10% des lymphomes B non Hodgkiniens dans les pays occidentaux.

L'incidence du LCM en Europe et aux Etats-Unis était à peu près identique au début des années 2000 entre 0.45 et 0.55/100 000 habitants (2,8,9). En France, l'incidence était de 659 nouveaux cas/an en 2012 (3). L'âge médian au diagnostic est de 68 ans (10) et l'incidence augmente avec l'âge avec 0.07/100 000 habitants chez les moins de 50ans versus 2.97/100 000 habitants aux Etats-Unis dans les années 2000 (8,9). L'incidence globale a également augmenté depuis les dernières années, passant de 0.34 à 0.79/100 000 habitants aux Etats-Unis entre 1992 et 2009 (11). Le LCM est plus fréquent chez les hommes avec un sex ratio allant de 2.5 à 4 :1 selon les études et les zones géographiques (2,3,8,11).

Les facteurs de risque de LCM ne sont pas clairement identifiés notamment en raison de sa faible prévalence par rapport aux autres lymphomes, ne permettant pas d'étudier facilement les facteurs risque spécifiques. Il existe néanmoins une prédominance dans les populations blanches caucasiennes avec un risque 2 à 3 fois supérieur par rapport aux populations asiatiques ou africaines (8,11,12). Un antécédent d'infection par *Borrelia burgdorferi* a été décrit comme multipliant le risque par 2.5 à 3.5 de développer un LCM dans une étude cas-contrôle menée dans une large population scandinave, mais ce résultat n'a jamais été confirmé ou infirmé par la suite (13). La consommation d'alcool (14,15), le tabagisme (15,16) et l'obésité (15,17) ne semblent pas être des facteurs de risque dans la limite d'analyses colligeant des cas de différentes études avec de faibles effectifs. Concernant les facteurs environnementaux, notamment les pesticides, leur rôle dans la survenue du LCM n'a pas été déterminé. Une étude cas-contrôle rétrospective menée en Europe et aux Etats-Unis montre une augmentation significative de 40% du risque de LCM chez les gens ayant toujours habité dans une ferme (OR=1.40, 95% CI [1.03 ;1.90]) sans pour autant que ceux ayant toujours travaillé dans une ferme aient un risque augmenté. Cette même étude signale un effet protecteur pour les personnes atteintes du rhume des foins (OR=0.67, 95% CI [0.49 ; 0.93]). L'existence d'un antécédent familial d'hémopathie au premier degré multiplierait par 2 le risque de développer un LCM avec un risque d'autant plus élevé si l'ascendant est un homme (15,18) mais sous réserve d'études faites à partir d'antécédents familiaux rapportés par les patients. La présence de certains polymorphismes homozygotes du TNF ou de l'IL-10 multiplierait par 2 à 3 le risque de développer un LCM (19,20).

2. Classification du LCM

Le LCM est un des sous-types de LNH identifié le plus récemment. Au début des années 1980 il était classé selon Kiel avec les lymphomes centrocytiques ou selon Berard comme un lymphome lymphocytaire de différenciation intermédiaire et considéré comme un lymphome de bas grade de

pronostic plutôt favorable. Le terme « lymphome de la zone du manteau » apparaît en 1982 suite à l'observation d'une prolifération de petites cellules lymphocytaires B anormales formant un manteau autour d'un centre germinatif composé lui de cellules non tumorales (21). Ce n'est qu'avec l'avènement de la classification REAL (Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasm) en 1994 puis de celle de l'OMS (ou WHO en anglais pour World Health Organization) que le LCM est individualisé comme un sous-type de LNH plutôt agressif (22). La dernière actualisation de la classification WHO en 2016 (quatrième édition)(23) reconnaît 2 grands sous-types de LCM différenciés par leur présentation clinico-biologique et leur profil moléculaire :

- **le LCM « classique »** est la forme la plus fréquente représentant 80% des cas. Il est caractérisé par des lymphocytes B tumoraux ayant peu ou pas réarrangés leurs *IGHV* (immunoglobulin heavy chain variable region genes) et exprimant *sox11*. Il est habituellement très tumoral avec des adénopathies et/ou des atteintes extra-ganglionnaires. L'évolution est agressive particulièrement pour les formes blastoïdes et pléiomorphes.
- **Le LCM « leucémique non ganglionnaire »** représente 10 à 20% des LCM et évolue de manière généralement indolente. Les lymphocytes tumoraux ont des *IGHV* mutées et sont négatifs pour *sox11*. Il existe une lymphocytose tumorale circulante importante mais pas de syndrome tumoral sauf éventuellement une splénomégalie.

L'oncogénèse que nous allons aborder dans la partie suivante diffère en partie entre LCM classique et leucémique non ganglionnaire.

3. Oncogénèse du LCM

3.1. Oncogénèse du LCM classique

La cellule tumorale à l'origine du développement d'un LCM est généralement considérée comme provenant d'un lymphocyte B mûre naïf pré-centre germinatif et ayant colonisé le manteau du follicule. En plus de la t(11 ;14) acquise au stade pré-B, l'instabilité génétique de la cellule tumorale lui permet d'acquérir d'autres mutations dans les gènes de la régulation du cycle cellulaire, de la réparation de l'ADN et des voies de la survie cellulaire. Le lymphocyte B mûre naïf ne va pas entrer dans le centre germinatif (CG) mais proliférer dans la zone du manteau expliquant l'absence de mutation de ses *IGHV*.

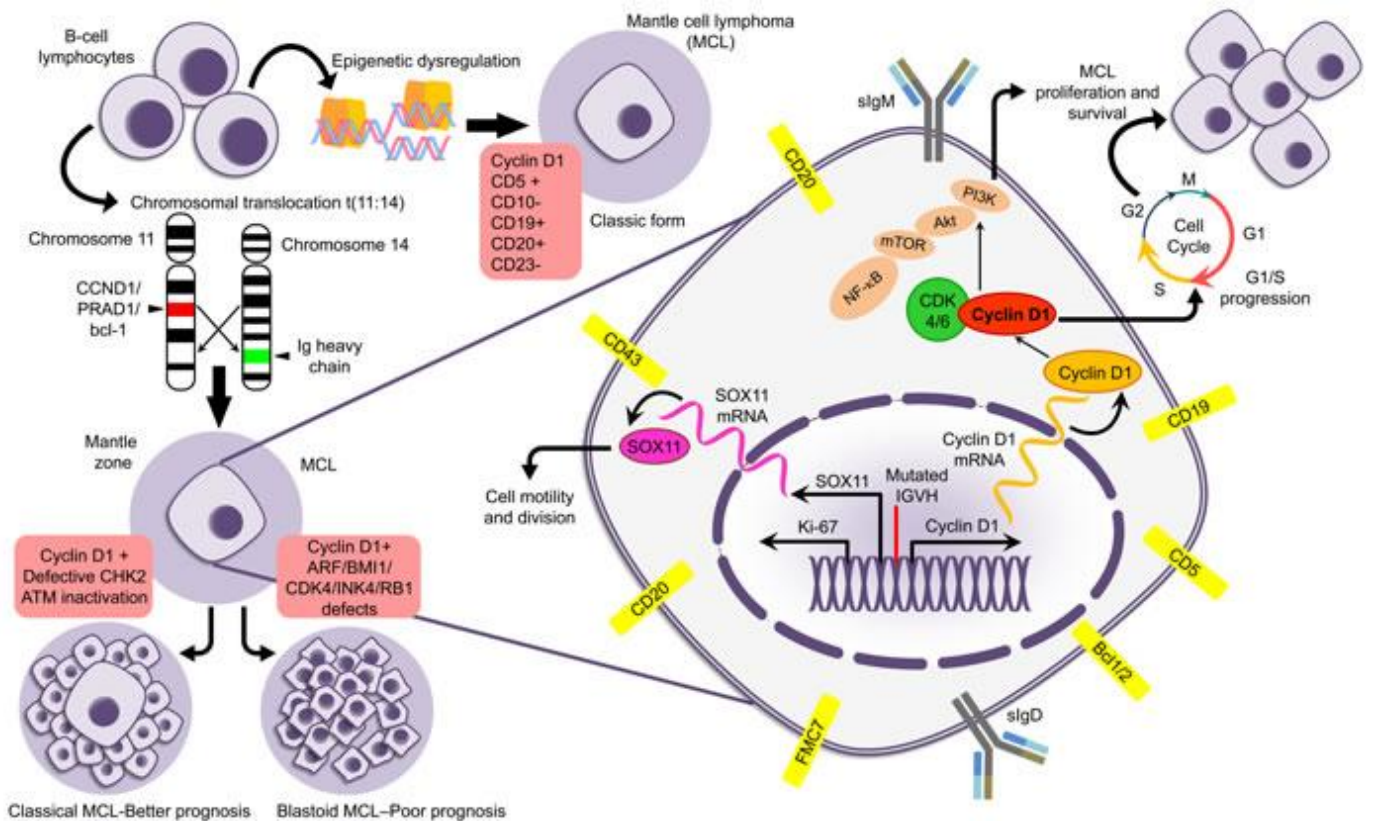


Figure 1 : Synthèse des principaux mécanismes de l'oncogenèse du LCM classique.

D'après Inamdar, A. et al. Oncotarget, 2016(23).

3.1.1. 1^{er} évènement oncogénique : la t(11 ;14)

L'évènement oncogénique primaire du LCM, quel que soit le sous-type, semble être l'acquisition de la translocation chromosomique t(11 ;14) (q13 ;q32) caractéristique (mais non spécifique) de ce type de NHL (24–27). La translocation place le régulateur du cycle cellulaire *CCND1* (gène codant la Cycline D1) situé en 11q13 sous le contrôle du promoteur du gène *IGH* du locus 14q32, fortement exprimé dans le lymphocyte B mûre, conduisant à une surexpression de la cycline D1 (habituellement peu exprimée dans ces lymphocytes). Les complexes formés par la cycline D1 avec *cdk4/6* lèvent l'inhibition du facteur de transcription *E2F* en phosphorylant son inhibiteur la protéine suppresseur de tumeur rétinoblastome 1 (*rb1*). Par suite, l'activation de la cycline *E/cdk2* autorise le passage de la phase G1 à S du cycle cellulaire (28). La protéine p16 inhibe les complexes cycline D1-*cdk4*. La t(11 ;14) est un évènement oncogénique précoce qui survient au cours de la différenciation d'une cellule pré-B dans la moelle osseuse, lors de la recombinaison des segments V(D)J de la partie variable des chaînes lourdes des immunoglobulines (29,30).

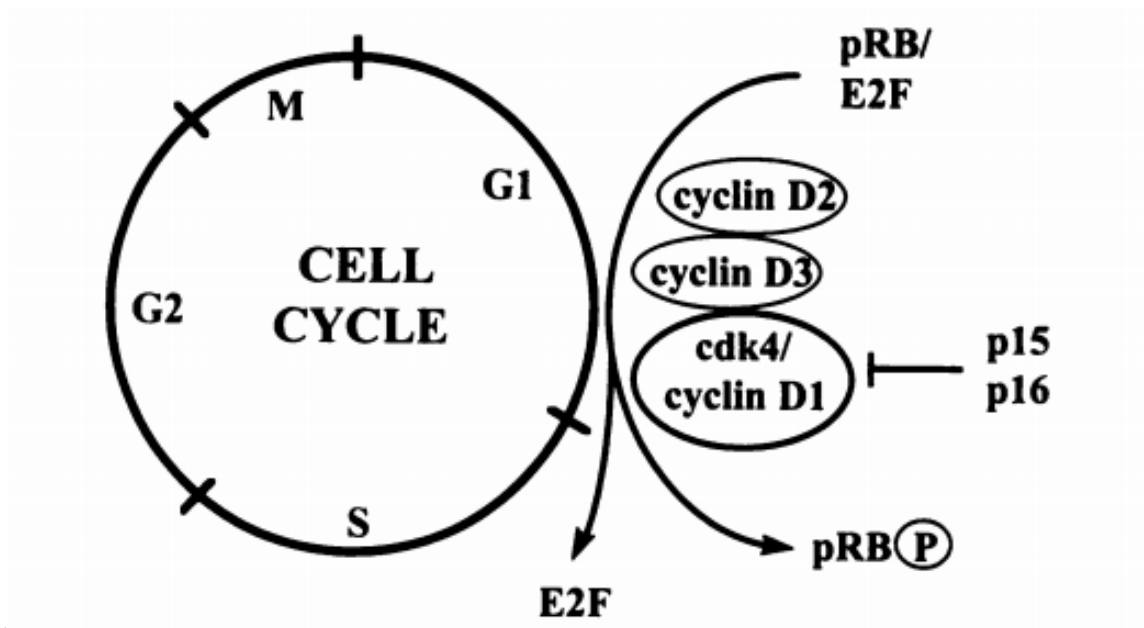


Figure 2: Régulation du cycle cellulaire par la cycline D1

Pour passer de la phase G1 à S du cycle cellulaire, la protéine rb est phosphorylée par le complexe cyclineD1/cdk4. Cela permet de libérer le facteur de transcription E2F. La protéine p16 inhibe Cycline D1/cdk4.
D'après Dreyling, M. et al. Cancer Research, 1997.(28)

Quelques rares LCM (<5%) ne surexpriment pas la cycline D1 et n'ont pas la t(11 ;14) mais ont des réarrangements des gènes *CCND2* ou *CCND3* conduisant à la surexpression de la cycline D2 ou D3 (31–33) ou bien des dérégulations de la cycline E (formes agressives) (34,35).

Certains variants exprimant la Cycline D1 n'ont pas la t(11 ;14) mais d'autres anomalies cytogénétiques comme la t(11 ;22) qui juxtapose le gène *CCND1* et celui de la chaîne légère d'immunoglobuline lambda(36,37).

La t(11 ;14) ne suffit pas au développement du LCM mais favorise l'instabilité génomique de la cellule. D'autres évènements mutationnels surviennent à des stades plus tardifs du développement et de la maturation du lymphocyte B (38), notamment lorsque celui-ci colonise la zone du manteau du follicule secondaire constituant une néoplasie à cellules du manteau in situ.

3.1.2. Anomalies géniques secondaires

Après l'acquisition de la t(11 ;14) de multiples mutations supplémentaires surviennent dans le lymphocyte B tumoral touchant la régulation du cycle cellulaire, la voie de réparation de l'ADN (principalement *ATM*), la régulation épigénétique et les voies de signalisation intracellulaire de survie(39). Il est intéressant de noter que les LCM cycline D1 positifs et ceux cycline D1 négatifs présentent globalement le même profil d'anomalies et d'expression géniques secondaires(35,40).

3.1.2.1. Régulation du cycle cellulaire

Des mutations secondaires altèrent le cycle cellulaire notamment par perte de gènes suppresseurs de tumeurs tels que le locus *CDKN2A*, *RBI*, *TP53* ou l'activation d'oncogènes comme c-Myc.

- Des mutations surajoutées de *CCND1* majorent la surexpression de cycline D1 secondaire à la t(11 ;14)(38). Il a été observé qu'un taux plus élevé de Cycline D1 était associé à un pronostic plus défavorable(31,38) .
- Les voies *INK4a/ cdk4/ rb1* et *ARF/ mdm2/p53* régulant le cycle cellulaire sont souvent le lieu de mutations secondaires. Les deux voies ont en commun le locus *CDKN2A* (9p21), délété dans 20-25% des cas, qui code pour *INK4a* (suppresseur de tumeur inhibiteur de cdk) et *ARF* (régulateur positif de p53). Les complexes cycline D1- cdk4/6 ont une activation majorée car ils ne sont plus inhibés par la protéine p16 codée par *INK4a*. Le gène de cdk4 peut aussi être activé par mutation ponctuelle. La protéine p53 n'est plus stabilisée par la protéine p14 codée par le gène *ARF*, qui la protège de la dégradation par mdm2. La baisse de p53 peut aussi être secondaire à un gain de fonction du gène codant pour mdm2 sans altération du gène *ARF* (41). Les mutations d'*INK4a* et *ARF* sont associées à des formes blastoïdes de LCM. Certains LCM ont un locus *CDKN2A* sauvage mais une amplification du gène *BMI-1* situé en 10p qui agit en réprimant la transcription du locus *CDKN2A*(42).
- Des mutations ponctuelles ou délétions des suppresseurs de tumeur *RBI* (26% des cas) ou *TP53* (20-30% des cas) peuvent également survenir (43,44). La perte de la protéine rb1 permet au facteur de transcription e2f de ne plus être séquestré et à la cellule de passer de la phase G1 à S. La protéine p53 codée par le gène *TP53* est un facteur de transcription clef de régulation du cycle cellulaire et de l'apoptose en réponse notamment à des dommages de l'ADN. Le gène *TP53* situé en 17p13 peut être le siège de mutations ou bien être perdu par délétion du bras court du chromosome 17 dite del(17p). Dans 20 à 50% des cas, il existe à la fois la mutation d'un des allèles de *TP53* et une del(17p) sur l'autre allèle. La mutation du gène *TP53*, présente dans environ 20% des LCM, entraîne une perte de fonction de la protéine p53, une surexpression de protéine p53 mutante voire parfois un gain de fonction oncogénique et est fortement associée à un mauvais pronostic, notamment par chimiorésistance(44–47). Le rôle de la del(17p) dans le pronostic reste ambivalent(46).
- Une expression aberrante de l'oncogène c-Myc (gain 8q24, amplification, translocation) est trouvée dans environ 18% des cas. Elle active la transcription de différents gènes impliqués dans la régulation du cycle cellulaire, la réponse au stress cellulaire, la réparation de l'ADN, la synthèse protéique(48,49). Cette anomalie est associée à une cytologie blastoïde de mauvais pronostic(50).

3.1.2.2. Voies de réparation de l'ADN

La voie de réparation de l'ADN peut elle aussi être altérée principalement par des mutations du gène *ATM* ou de *TP53*, plus rarement par une baisse d'expression des protéines *chk2* et *chk1*.

- Le gène *ATM* est muté dans 40 à 75% des cas. Il peut aussi y avoir des délétions de la région chromosomique 11q22-23 où est situé *ATM*. La délétion d'un des allèles est souvent associée à une mutation de l'autre allèle (51). Les mutations affectent souvent le domaine PI3K d'*ATM* ou bien amènent à la production d'une protéine tronquée et instable(52). Suite à des dommages de l'ADN, la protéine mutée ne peut plus exercer son rôle d'activateur de *p53*. L'altération d'*ATM* conduit donc à l'instabilité du génome de la cellule avec l'accumulation de mutations non réparées. Cet événement est probablement précoce dans l'oncogenèse du LCM et n'est pas associé au pronostic(53–55).
- L'expression des protéines *chk2* et *chk1* peut être réprimée, notamment par mutation du gène codant la protéine pour *chk2*. *chk1* et *chk2* sont des kinases qui empêchent la progression du cycle cellulaire suite à l'activation d'*ATM* en réponse à des dommages de l'ADN (53,54).

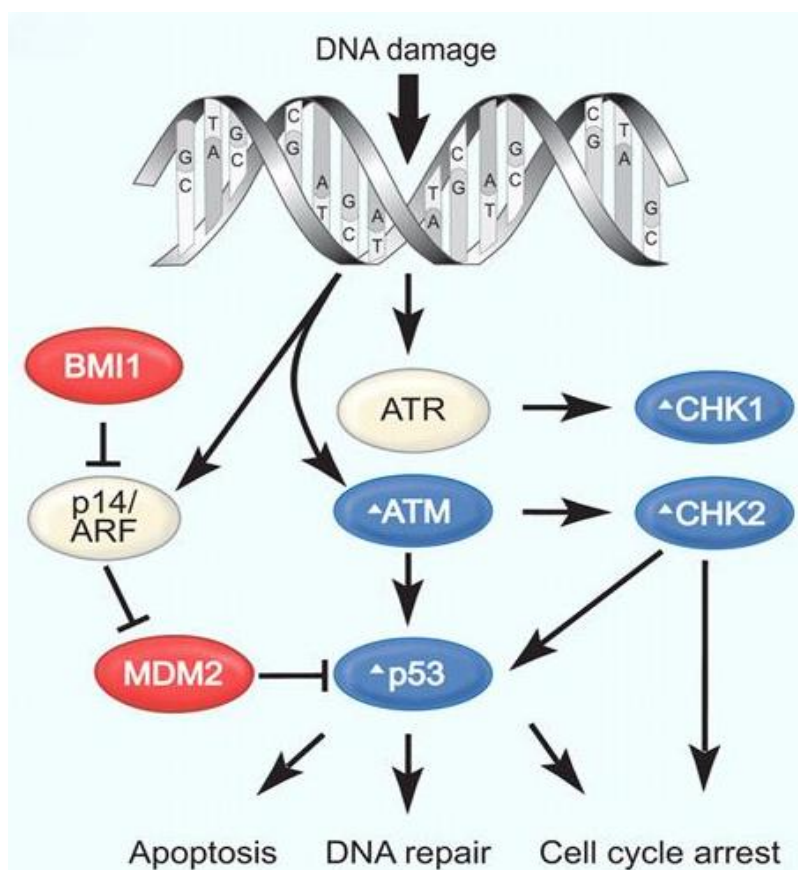


Figure 3 : Dérégulation de la réponse aux dommages de l'ADN dans le LCM
Les protéines dont la fonction est diminuée dans le LCM sont en bleu, celle qui sont activées sont en rouge.

D'après Pérez-Galan, P. et al. Blood, 2011(54).

3.1.2.3. Régulation épigénétique

Certains régulateurs de l'épigénétique sont mutés de manière récurrente dans le LCM tels que *WHSC1* (10%), *MLL2* (14%) et *MEF2B* (3%). Ils modifient l'état de la chromatine et la méthylation de l'ADN et donc l'expression de certains gènes. Par exemple le gène *WIFI*, dont le rôle est d'inhiber la voie WNT, se retrouve activé constitutionnellement et favorise la croissance cellulaire.(38,56–58)

3.1.2.4. Voies de signalisation de survie

Les voies de signalisation régulant la survie cellulaire le plus souvent activées dans le LCM sont la voie PI3K/akt, la voie NFκB, la voie de *NOTCH*, la voie jak/stat3 et la voie WNT.

- **La voie PI3K/akt** joue un rôle fondamental dans l'homéostasie cellulaire par la détection de signaux extracellulaires et leur transduction intracellulaire pour réguler la survie, la prolifération et la progression du cycle cellulaire. Elle est très souvent activée dans différents cancers et notamment dans le LCM, particulièrement dans les formes blastoïdes(59–61). L'activation constitutive de la voie PI3K/akt dans le LCM pourrait être liée à la perte d'expression d'un inhibiteur d'akt : PTEN. La voie PI3K/akt, suite à une cascade d'effecteurs, induit l'activation de mTOR qui favorise la prolifération cellulaire(60). La voie PI3K/akt/mTOR participe à la résistance de la cellule à l'apoptose en inhibant la protéine anti-apoptotique bad. Elle serait également responsable de l'activation de la voie NFκB.
- **Des activations constitutives du facteur NFκB** ont été retrouvées dans certains LCM conduisant à l'expression de différents gènes impliqués dans la survie cellulaire et la voie de l'apoptose. Cet événement est rare mais associé à un plus mauvais pronostic(62). L'activation de cette voie est souvent associée à une amplification ou surexpression du gène *syk* situé en 9q22(63), responsable de l'activation constitutive de la voie du BCR en amont de la voie classique de NFκB(64–66). L'activation de cette voie est très dépendante du microenvironnement tumoral ganglionnaire(65). Des délétions de *BIRC3* (10-15% des cas), gène situé comme *ATM* en 11q21-23, provoquent une activation anormale de la voie alterne de NFκB(67,68).
- **On retrouve des mutations de *NOTCH1*** dans environ 12% des LCM, conduisant à l'expression d'une protéine tronquée plus stable et plus active promouvant la survie cellulaire et la prolifération tumorale(69). *NOTCH2* peut également être muté. L'altération de *NOTCH1* ou 2 est associée à un mauvais pronostic(56).
- **L'activation constitutive de la protéine stat3** contribue à la prolifération et à la survie tumorale mais également à l'angiogenèse. Stat3 est une protéine activée par phosphorylation par jak. Elle migre ensuite dans le noyau cellulaire où elle induit la transcription de différents gènes, notamment ceux de c-Myc, de la cycline D1 et de l'IL-10(70,71). Dans le LCM, la

phosphorylation de stat3 serait induite soit de manière autocrine par des cytokines du microenvironnement comme l'IL-6 et l'IL-10, soit par la voie du BCR. L'activation de cette voie serait principalement retrouvée dans les formes leucémiques non ganglionnaires de LCM (64,72).

- **L'activation constitutive de la voie WNT** existe dans environ 50% des LCM et participe à la croissance et à la survie cellulaire(60,73). L'activation de la voie WNT est secondaire à une perte d'expression de la protéine inhibitrice wif1 par méthylation de son gène(58).

3.1.2.5. *Dérégulation de l'apoptose*

Une dérégulation de certaines protéines anti- et pro-apoptotiques de la famille bcl2 a été observée. La protéine anti-apoptotique bcl2 est surexprimée par amplification de son gène situé en 18q21(74), particulièrement dans les variants blastoïdes. Cela conduit à une augmentation de la survie cellulaire et à l'instabilité du génome (résistance à l'apoptose). A l'inverse, l'expression de la protéine pro-apoptotique bim qui antagonise bcl2 peut être perdue par délétion homozygote du gène *BCL2L1* situé en 2q13 (54,75,76). L'expression élevée de la protéine anti-apoptotique mcl-1 est parfois observée (77).

3.1.2.6. *Sox11*

Sox11 est un oncogène fréquemment surexprimé (78 à 93% des cas) dans le LCM classique et aide au diagnostic lorsque la cycline D1 est négative (78). Il n'est pas exprimé dans les cellules B non tumorales ni dans les autres lymphomes issus de cellules B matures suggérant son rôle important dans l'oncogenèse du LCM. Il aide au diagnostic. Il est en revanche négatif dans le LCM leucémique non ganglionnaire ce qui participerait à sa moindre agressivité (10,79). Sox11 est un facteur de transcription neuronal impliqué dans la prolifération, la différenciation et l'apoptose cellulaire. La transcription du gène de sox11 serait induite par la cycline D1(80). Il permet de bloquer la différenciation terminale du lymphocyte B en plasmocyte par l'activation de pax5 (81,82). Sox11 a également un rôle important dans la progression et l'agressivité du LCM en favorisant l'angiogenèse de celui-ci via l'expression du facteur pro-angiogénique PDGFA(79,83). Enfin, sox11 régule des gènes tels que *CXCR4*, *PTK2* et *FAK* impliqués dans la constitution d'un microenvironnement tumoral protecteur et dans l'attraction vers la moelle osseuse et les ganglions lymphatiques des cellules lymphomateuses (83–85). L'absence d'expression de sox11 dans le LCM leucémique non ganglionnaire explique donc l'absence de dissémination des cellules tumorales dans les ganglions.

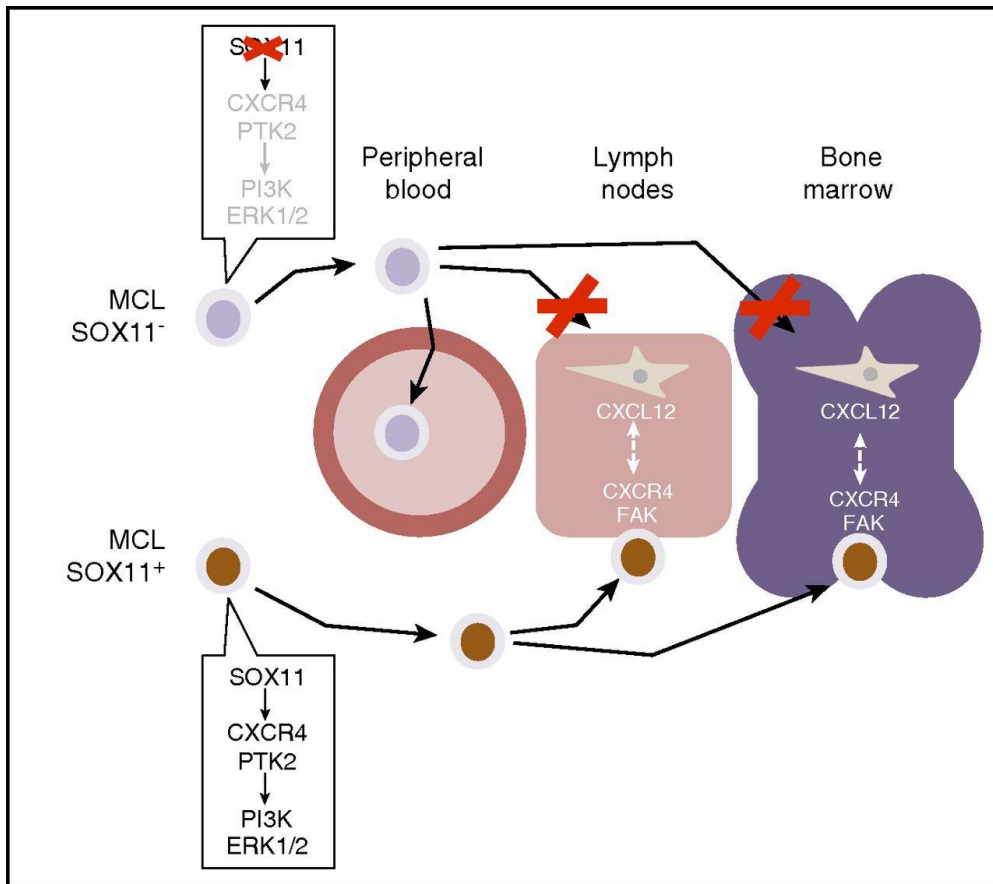


Figure 4: Rôle de Sox11 dans la dissémination lymphatique et médullaire du LCM.

D'après Dominguez-Sola, D. et al. Blood, 2017.(85)

3.1.3. Mutations d'introns

L'analyse récente du génome par séquençage semble indiquer également des mutations dans les régions non-codantes (introns) de certains gènes conduisant à un épissage différent des ARNm traduits en protéines mutantes, pouvant avoir un rôle oncogénique. C'est le cas par exemple du gène *HNRNPH1* dans lequel il a été trouvé dans environ 15% des cas des mutations à proximité de l'exon 4. L'épissage alternatif de l'ARNm transcrit provoque la production d'une protéine mutante et en plus grande quantité. L'altération du gène *HNRNPH1* dans une région non codante serait de mauvais pronostic(86).

3.1.4. Rôle de l'environnement tumoral

3.1.4.1. Rôle des cellules stromales mésenchymateuses et cytokines

En plus des anomalies géniques intrinsèques à la cellule lymphomateuse, il existe des interactions avec le microenvironnement tumoral qui jouent un rôle essentiel dans la survie cellulaire et la dissémination du LCM, notamment au niveau du tractus digestif. L'expression des récepteurs *cxcr4* et *cxcr5* avec leur chimiokine respective *ccl4* et *ccl5* ainsi que celle de *vla4* permet une adhésion et une

migration des cellules du LCM dans le réseau lymphatique(87,88). Par ailleurs, les cellules de LCM persistent dans des niches situées dans la moelle osseuse ou dans les organes lymphoïdes entourées de cellules stromales mésenchymateuses (CSM). Les CSM protègent les cellules tumorales de l'apoptose et leur confèrent une résistance à certaines chimiothérapies(10,60). L'effet protecteur des CSM serait médié par deux mécanismes : l'activation de la voie NFκB par sécrétion du facteur baf (65,89) et la sécrétion de taux élevés d'IL-6. L'IL-6 est une cytokine capable d'activer les voies de survie cellulaires jak/stat3 et PI3K/akt (90). La sécrétion autocrine d'IL-6 est secondaire à l'activité de la voie du BCR(91).

3.1.4.2. *Rôle de l'infiltrat de cellules immunes*

Le microenvironnement tumoral du LCM est infiltré par des cellules immunes, principalement des lymphocytes T et des macrophages(92). Un des mécanismes facilitant la survie et la progression du LCM est l'inhibition de l'immuno-surveillance anticancéreuse par les lymphocytes T. La surexpression de la protéine b7-h1 serait responsable de l'inhibition des cellules T. Elle protège ainsi la cellule tumorale de la reconnaissance puis de la cytolysse par les lymphocytes T(93). La sécrétion de cytokines inflammatoires par le microenvironnement, comme l'IL-10 et l'IL-6, majore l'expression de la protéine b7-h1 (également appelée pdl-1) et inhibe directement la réponse cellulaire T (94). Par ailleurs, la sécrétion des chimiokines ccl4 et ccl5 est responsable du chimiotactisme des lymphocytes Treg (88). Une augmentation du nombre de lymphocytes Treg dans le microenvironnement est un facteur de mauvais pronostic par leur activité immunosuppressive(95). Il a également été observé que les formes agressives de LCM avaient un plus faible infiltrat ganglionnaire lymphocytaire T, notamment en CD4+, que les formes indolentes. Un taux sanguin de lymphocytes T CD4+ et un ratio CD4+/CD8+ bas étaient significativement associés à un moins bon pronostic. (96–98). Les macrophages présents dans le microenvironnement participeraient à la sécrétion de b7-h1 ainsi que les monocytes circulants. Un taux sanguin élevé de monocytes est associé à un moins bon pronostic(99). Les macrophages associés au microenvironnement sont plutôt polarisés M2 grâce aux cytokines IL-10 et csf1. Ils interagissent avec les cellules du LCM pour favoriser la survie et la prolifération tumorale(100).

3.2. *Spécificités du LCM leucémique non ganglionnaire*

Le LCM leucémique non ganglionnaire constitue 10 à 20% des LCM et présente une évolution le plus souvent indolente associée à un bon pronostic. Il est constitué par la prolifération tumorale d'un lymphocyte B mémoire ayant fait l'expérience du centre germinatif et donc ayant des *IGHV* mutés(1,101). Le plus souvent, la t(11 ;14) est présente et elle survient au même stade précoce que dans le LCM classique, c'est-à-dire dans une cellule pré-B immature(102). Mais contrairement au LCM classique, probablement suite à une régulation épigénétique différente et à l'absence de surexpression de sox11(103), le caryotype est stable et il y a peu -voire pas- de mutations secondaires(104). Il n'y a notamment pas d'inactivation des gènes *TP53*, *CDKN2A* et *ATM* (105). La voie jak/stat3 est

fréquemment activée, expliquant la négativité de *sox11*. En effet, la protéine *stat3* phosphorylée serait responsable de la répression de la transcription du gène de *sox11* dans le noyau cellulaire(80). Cependant, des mutations de *TP53* peuvent survenir au cours de l'évolution d'un LCM indolent et le faire évoluer vers une forme agressive(106,107).

Récemment, des études de biologie moléculaire ont tenté de définir un profil d'expression génique permettant de distinguer le LCM classique du LCM leucémique non ganglionnaire(104). Le test le plus récent appelé L-MCL16 est réalisé sur des lymphocytes tumoraux circulants et basé sur l'expression de 16 gènes : 13 gènes surexprimés dans le LCM classique et 3 gènes surexprimés dans le LCM leucémique non ganglionnaire. L'association de ce type de test avec d'autres marqueurs pronostiques pourrait aider aux décisions de traitement ou au contraire d'abstention thérapeutique dans les prochaines années(108).

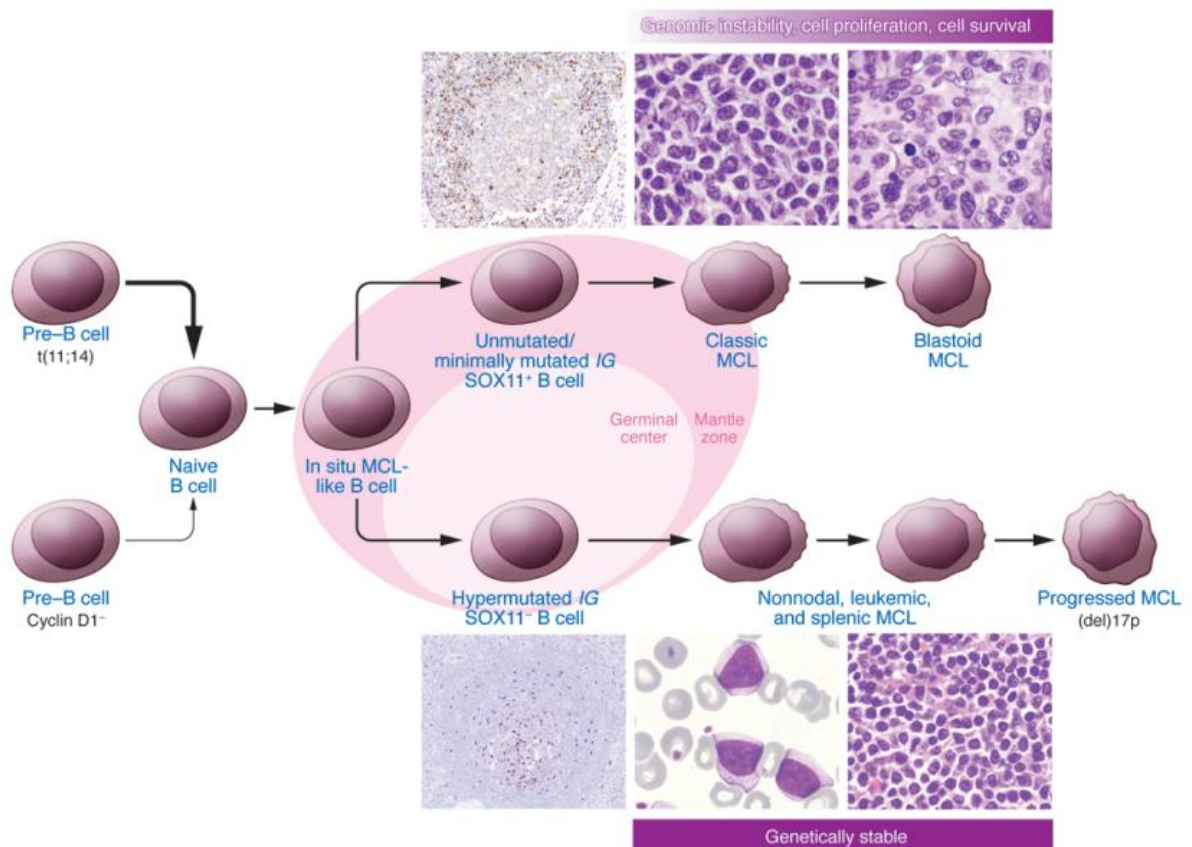


Figure 5 : Différence dans l'oncogénèse du LCM classique et du LCM leucémique non ganglionnaire.

D'après Jares, P. et al. The Journal of Clinical Investigation, 2012(30).

4. Anatomopathologie

Le diagnostic de LCM repose toujours sur l'analyse anatomopathologique d'une biopsie de l'organe atteint : le plus souvent une adénopathie mais aussi une biopsie ostéomédulelle ou de tout autre organe atteint notamment digestif. La biopsie doit si possible être chirurgicale pour éviter le risque de faux-négatif et obtenir un prélèvement de meilleure qualité. Comme pour tous les lymphomes, le diagnostic nécessite une deuxième lecture des lames, réalisée dans le cadre du réseau Lymphopath. Dans le cas du LCM leucémique non ganglionnaire, le diagnostic est le plus souvent fait via un immunophénotypage des cellules anormales circulantes étant donné l'absence de syndrome tumoral, complété parfois à l'aide de l'analyse anatomopathologique d'une biopsie ostéo-médulelle.

L'analyse cytogénétique avec recherche de la t(11;14) en FISH peut être réalisée en complément pour aider au diagnostic.

4.1. Le LCM classique

4.1.1. *Histologie commune*

Le LCM classique de forme commune se présente sous la forme d'une prolifération tumorale diffuse, parfois d'architecture nodulaire faite de cellules lymphoïdes monomorphes de petite à moyenne taille. Les cellules ont souvent des noyaux irréguliers, ressemblant à des centrocytes. Le cytoplasme est clair et peu abondant. Quelques centres germinatifs résiduels peuvent être observés.

4.1.2. *Immunohistochimie commune*

Le phénotype classique de LCM comporte des marqueurs B comme CD19, CD20, CD22 et CD79a mais également un marqueur T aberrant le CD5. Il existe une forte expression des immunoglobulines de surface, principalement IgM et IgD. Le marquage pour la cycline D1 est positif dans la très grande majorité des cas, pour sox11 dans 90% des cas. Les marqueurs bcl2, IgD sont classiquement positifs et les marqueurs CD10, bcl6 et, CD23 négatifs. Le Ki67 est quantifié comme indicateur de prolifération tumorale (> ou < 30%).

Dans 5 à 18% des cas, malgré un aspect histologique évocateur de LCM, l'immunohistochimie retrouve un profil aberrant avec notamment CD5 négatif et/ou CD10, bcl6 et CD23 positifs.

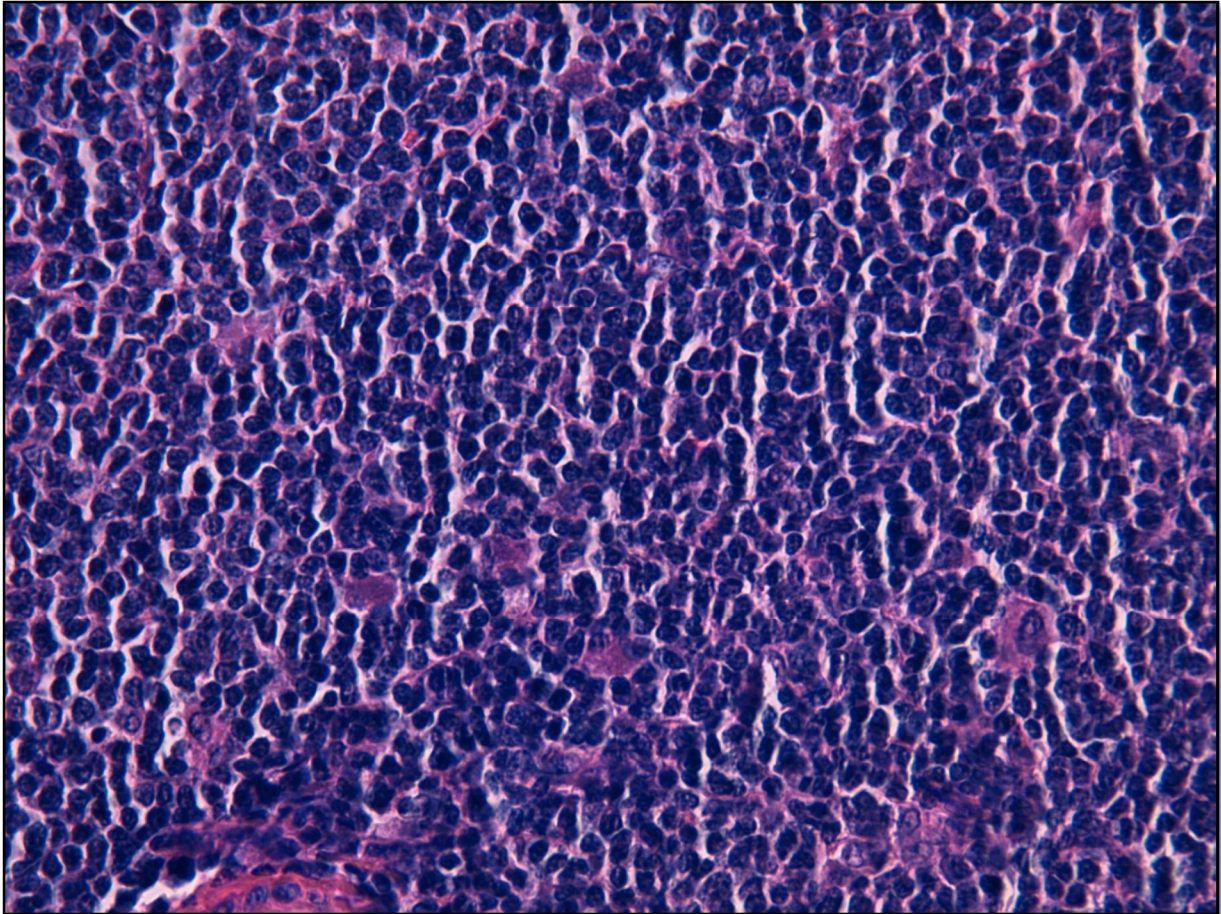


Image 1: Cytologie du LCM classique forme commune. HESx40
(Professeur C. Bossard, service d'hématologie, CHU de Nantes)

4.1.3. Variants histologiques

A partir de la forme commune du LCM classique décrite ci-dessus, différents variants histologiques de LCM ont été identifiés : les variants blastoïdes et pléïomorphes dits « agressifs » et deux variants peu agressifs : les LCM « pseudo LLC » et les LCM « zone marginale ».

Les variants blastoïdes et pléïomorphes (environ 10% des LCM) se distinguent par leur aspect cytologique (109):

- **Le LCM blastoïde** (2 à 6% des cas) est composé de cellules de taille moyenne avec des noyaux ronds à chromatine fine et dispersée donnant un aspect de pseudo-blastes. L'architecture est diffuse (rarement nodulaire). L'immunohistochimie permet le diagnostic différentiel avec un lymphome lymphoblastique.
- **Le LCM pléïomorphe** (5 à 9% des cas) est constitué de cellules de grande taille à noyaux irréguliers et à chromatine dense avec un nucléole bien visible. L'immunohistochimie aide au diagnostic différentiel de Lymphome B diffus à grandes cellules.

Il existe quelques particularités immunohistochimiques par rapport à la forme commune : le Ki67 est souvent très élevé (autour de 80-90%), le CD5 peut être négatif et la protéine c-Myc positive (110).

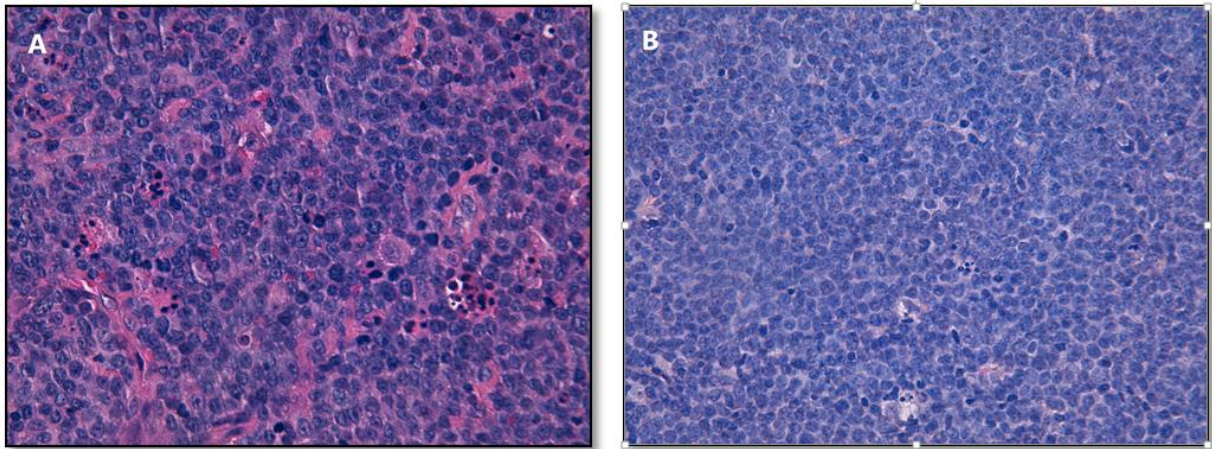


Image 2 : Cytologie du LCM classique forme pléiomorphe (A) et blastoïde (B). HESx40.
(Professeur C. Bossard, service d'hématologie, CHU de Nantes)

Les variants « pseudo LLC et « zone marginale » ont un profil immunohistochimique comparable à celui du LCM classique forme commune ce qui permet de les distinguer respectivement d'une LLC ou d'un lymphome de la zone marginale. En revanche, leur aspect histologique est différent du LCM forme commune (111) :

- **Le LCM « pseudo LLC »** (3 à 6% des cas) présente une architecture diffuse avec un envahissement par de petites cellules à noyaux ronds et chromatine dense. En revanche il n'y a pas de centre de prolifération contenant des para-immunoblastes.
- **Le LCM « zone marginale »** ressemble au lymphome de la zone marginale splénique par la présence de regroupement de cellules monocytoides (cellules avec un cytoplasme clair d'abondance moyenne).

4.2. Cas particuliers

Sur le plan histologique, on distingue 4 cas particuliers de LCM :

- **La polypose lymphomateuse** : il s'agit d'une atteinte digestive (intestin grêle, colon) sous la forme de multiples polypes tumoraux. Elle est soit primitive isolée, soit associée à un LCM avec atteinte ganglionnaire. L'aspect histologique et immunohistochimique est classique(112).
- **Le LCM cycline D1 négatif** : il est rare (5% des cas). L'aspect histologique et immunohistochimique sont identiques au LCM de forme classique commune mais la cycline D1 est négative et il n'y a pas de t(11 ;14). Un marquage cycline D2 ou D3 surexprimée est souvent trouvé. Il est fréquent d'avoir une délétion 17p et un Ki67 élevé associés. Dans 55%

des cas il y a un réarrangement chromosomique du locus *CCND2* avec un gène d'Ig (souvent chaîne légère) (113,114).

- **Le LCM indolent (23)**: appelé aussi LCM leucémique non ganglionnaire, il se présente sous une forme leucémique peu agressive avec envahissement de la rate et de la moelle osseuse (BOM). Les *IGHV* sont hypermutés et sox11 négatif. Le Ki67 est souvent faible (<10%) et les Ig de surface ont préférentiellement des chaînes légères lambda(115,116).
- **La néoplasie à cellules du manteau in situ (23)**: elle est rare et généralement de découverte fortuite. L'analyse histologique montre plusieurs follicules d'aspects normaux avec des cellules du manteau CD5 négatives mais cycline D1 positives. Il n'y a pas de plage lymphomateuse entre les follicules. Elle peut évoluer vers un LCM classique ou un LCM leucémique non ganglionnaire.

5. Présentation clinique et paraclinique au diagnostic

5.1. LCM classique

5.1.1. *Présentation clinique*

Le LCM classique se présente habituellement (>75% des cas) par un syndrome tumoral ganglionnaire volumineux et diffus pouvant être accompagné de « symptômes B » (fièvre>38°C pendant une semaine sans infection documentée, sueurs nocturnes profuses, perte de poids involontaire >10% sur les 6 derniers mois). L'atteinte ganglionnaire peut toucher tous les territoires notamment la rate (dans 50% des cas) et l'anneau de Waldeyer. Il est fréquent qu'il existe une atteinte digestive (>80% des cas), une infiltration médullaire (60 à 80% des cas) ainsi qu'une lymphocytose circulante anormale (25 à 50% des cas) (117–119). Une atteinte de plus de 2 sites extra-ganglionnaires est retrouvée dans 30 à 50% des cas (32,118,120). Les symptômes faisant découvrir le LCM varient selon la localisation et la taille des masses tumorales. La masse tumorale peut-être superficielle visible ou plus profonde et révélée par la compression ou l'infiltration d'organes (syndrome cave supérieur, insuffisance rénale par compression urétérale, infiltration digestive...). Le LCM négatif pour la t(11 ;14) ainsi que les variants blastoïdes seraient plus à risque d'atteinte du système nerveux central (34), cette atteinte reste rare au diagnostic (1%)(121,122).

5.1.2. *Examens paracliniques au diagnostic*

5.1.2.1. *Examens biologiques*

Sur le plan biologique, les examens requis sont une NFS, un bilan d'hémostase, un ionogramme avec créatininémie et évaluation de la fonction rénale, un bilan hépatique, un dosage des LDH, de la β_2 -microglobuline et des sérologies VIH, VHB, VHC. En cas de lymphocytose à la NFS, il faudra réaliser un immunophénotypage des lymphocytes circulants à la recherche d'une phase leucémique du LCM.

L'évaluation de la fonction rénale et hépatique peut détecter une atteinte d'organe ou sert simplement d'évaluation pré-thérapeutique. Le dosage des LDH participe au calcul du score pronostique MIPI (détaillé plus loin). Les différentes sérologies sont requises en pré-thérapeutique, notamment dans l'éventualité d'une procédure de préservation de la fertilité. La réalisation d'une biopsie ostéo-médullaire est recommandée pour rechercher un envahissement de la moelle osseuse. Elle peut être complétée par un myélogramme (lames pour l'analyse cytologique et tubes pour l'immunophénotypage et la cytogénétique). En cas de suspicion d'atteinte du système nerveux central une ponction lombaire avec immunophénotypage des lymphocytes est requise. Des études de cytogénétiques peuvent être réalisées pour confirmer le diagnostic anatomopathologique comme la recherche de la t(11;14), notamment en l'absence de surexpression de cycline D1 en immunohistochimie. D'autres analyses cytogénétiques sont faites au diagnostic à visée pronostique comme le caryotype, la recherche de mutation TP53, de del(17p) ou de mutation des *IGHV*.

5.1.2.2. Examens d'imagerie

Concernant l'imagerie, il est recommandé de réaliser au diagnostic un scanner cervico-thoraco-abdomino-pelvien afin de stratifier le LCM au diagnostic mais également d'avoir une référence pour évaluer la réponse au traitement par la suite. Le LCM étant avide de glucose, de plus en plus de littérature montre l'intérêt de compléter par une TEP-TDM au 18F-FDG, particulièrement pour confirmer un stade localisé I-II selon Lugano (Tableau 1) et ne pas passer à côté d'une forme disséminée (123–125). La TEP-TDM peut guider la biopsie diagnostique (choix de l'adénopathie la plus fixante). Malgré une bonne spécificité, la TEP-TDM au 18F-FDG garde une mauvaise sensibilité pour la détection de l'envahissement médullaire ou de l'atteinte du tractus gastro-intestinal (126–128). La BOM reste donc nécessaire à l'heure actuelle. Et en cas de suspicion clinique d'atteinte digestive sans atteinte scannographique ou bien d'atteinte digestive seule, un examen endoscopique avec biopsies est requis. La réalisation d'endoscopies systématiques pour dépister une atteinte digestive asymptomatique n'a pas d'intérêt car peu voire pas de retentissement sur la prise en charge (129,130). Les examens d'imagerie complètent l'examen clinique pour permettre de stratifier le LCM. Pendant de nombreuses années, la classification d'Ann Arbor a été utilisée (131). Des travaux récents ont cherché à la perfectionner aboutissant à la classification de Lugano (132)(Tableau 1). La définition du terme « bulky » (ou forte masse tumorale) est actuellement non consensuelle pour les LNH. La limite de 6cm est parfois retenue comme dans les recommandations ESMO 2017(133)- par extrapolation du score pronostique FLIPI2 du lymphome folliculaire(134).

| Stade | Atteinte ganglionnaire |
|----------------------|--|
| <u>Limité</u> | |
| I | Atteinte d'un seul site ganglionnaire ou d'une seule structure extra-ganglionnaire sans atteinte ganglionnaire associée (IE). |
| II | Atteinte de 2 aires ganglionnaires ou plus mais situées du même côté du diaphragme, possiblement associée à une seule atteinte extra-ganglionnaire de contiguïté (IIE). |
| II « bulky » | Stade II avec une masse tumorale >10cm ou rapport médiastin/tumeur>0.33 au scanner. |
| <u>Avancé</u> | |
| III | Atteinte ganglionnaire de part et d'autre du diaphragme ou bien atteinte ganglionnaire sus-diaphragmatique avec envahissement splénique. |
| IV | Atteinte extra-ganglionnaire non contiguë. |
| E | Une seule atteinte extra-ganglionnaire sans aucune autre atteinte ganglionnaire ou Stade limité avec l'atteinte d'un seul viscère contigu à un territoire ganglionnaire atteint. |

Tableau 1 : Classification de Lugano

D'après Cheson, B. et al. Journal of Clinical Oncology, 2014. (132)

5.2.LCM leucémique non ganglionnaire

Le LCM leucémique non ganglionnaire se présente de manière beaucoup moins bruyante que le LCM classique. Il est parfois de découverte fortuite sur une NFS. Le tableau initial associe le plus souvent une lymphocytose tumorale importante et une splénomégalie isolée, sans autre syndrome tumoral. Il n'est pas rare de trouver également des cytopénies en lien avec un envahissement médullaire. Le diagnostic repose sur l'immunophénotypage des lymphocytes circulants et l'analyse anatomopathologique de la BOM lorsque la moelle osseuse est envahie. Le bilan paraclinique est similaire à celui du LCM classique, notamment en termes d'imagerie afin de confirmer l'absence de syndrome tumoral profond.

6. Facteurs pronostiques

6.1.Au diagnostic

6.1.1. Caractéristiques anatomopathologique

Sur le plan anatomopathologique, il existe des caractéristiques histologiques et immunohistochimiques porteuses d'une valeur pronostique.

- **Sur le plan histologique**, il est classiquement admis que les variants blastoïdes et péïomorphes sont de moins bon pronostic(109). Le poids pronostique des variants histologiques semble atténué par la valeur prédictive du Ki67 et des anomalies génétiques(135,136). Ces deux variants sont très fréquemment associés à un Ki67 élevé (>30%) et à une forte expression de c-Myc qui sont deux facteurs de mauvais pronostic(110). Les formes de Néoplasie à cellules du manteau in situ et le LCM à petites cellules (LCM leucémique non ganglionnaire) sont en revanche de meilleur pronostic.
- **Sur le plan immunohistochimique**, un Ki67 élevé (>30%) est un indicateur de mauvais pronostic quelle que soit la forme histologique sous-jacente (commune, blastoïde,...)(136). Un Ki67<10% est plutôt associé aux formes indolentes de LCM. Une expression histochimique de p53>50% est de mauvais pronostic(137,138). Il a été suggéré que la négativité de sox11 serait de meilleur pronostic (115) mais elle peut être associée à la mutation de *TP53* qui grève le pronostic(107).

6.1.2. Scores clinico-biologiques

Les éléments clinico-biologiques les plus pertinents pour déterminer le pronostic d'un LCM au diagnostic ont été regroupés dans le score MIPI(4) (Tableau 2). Il classe les patients selon 3 groupes de risque : risque faible (44% des patients, survie à 5ans >60%), risque intermédiaire (35% des patients, survie médiane de 51mois) et haut risque (21% des patients, médiane de survie de 29mois). Les paramètres cliniques participant au MIPI sont l'âge et l'état général. L'état général est évalué à l'aide de l'échelle ECOG de performans status allant de 0 à 5 : 0 est attribué à un patient en parfait état général ; 1 à un patient sans limitation mais asthénique ; 2 à un patient ne pouvant plus travailler, nécessitant de s'aliter moins de 50% de la journée ; 3 à un patient alité >50% de la journée mais qui peut prendre soin de lui-même ; 4 à un patient grabataire, complètement dépendant pour les actes de la vie quotidienne et 5 correspond au décès. Les antécédents du patient sont également à prendre en compte dans l'évaluation initiale, notamment les antécédents cardiaques et néphrologiques en vue d'une chimiothérapie. Les éléments biologiques retenus pour le calcul du MIPI sont le compte de lymphocytes et les LDH au diagnostic. Un MIPI « combiné » (MIPI-c) a été récemment développé par l'ajout du Ki67 au score MIPI. Le MIPI-c sépare les patients en 4 groupes : risque bas, risque intermédiaire-bas, risque intermédiaire-haut et haut risque (Tableau 3)(136). Les scores MIPI et MIPI-c ne participent pas à la décision thérapeutique.

| Points | Age (ans) | ECOG | LDH* | GB (G/l) |
|----------|-----------|------|-----------|-----------|
| 0 | <50 | 0-1 | <0.67 | <6.7 |
| 1 | 50-59 | - | 0.67-0.99 | 6.7-9.999 |
| 2 | 60-69 | 2-4 | 1-1.49 | 10-14.999 |
| 3 | ≥70 | - | ≥1.50 | ≥15 |

Tableau 2 : Score MIPI

GB : Globules Blancs. *rapport du taux de LDH du patient et de la valeur supérieure de la normale.

D'après Hoster, E. et al. Blood, 2018 (4)

| Groupe de risque MIPI (poids dans le MIPIc) | Index Ki67 (poids dans le MIPI-c) | Groupe de risque MIPI-c (total du poids) |
|--|--------------------------------------|---|
| Bas (0) | <30% (0) | Bas (0) |
| Bas (0) | ≥30% (1) | Intermédiaire-bas (1) |
| Intermédiaire (1) | <30% (0) | Intermédiaire-bas (1) |
| Intermédiaire (1) | ≥30% (1) | Intermédiaire-haut (2) |
| Haut (2) | <30% (0) | Intermédiaire-haut (2) |
| Haut (2) | ≥30% (1) | Haut (3) |

Tableau 3 : score MIPI-c (MIPI combiné)

D'après Hoster, E. et al. Journal of Clinical Oncology, 2016. (136)

A noter que l'envahissement neuro-méningé au diagnostic est de mauvais pronostic.

D'autres anomalies biologiques pouvant avoir un impact pronostique nécessitent d'être mieux évaluées telles que le compte de monocytes sanguins ou le rapport CD4/CD8 évoqués dans la partie « rôle de l'environnement tumoral ».

6.1.3. Anomalies géniques

Il existe de nombreuses anomalies géniques dans le LCM classique et certaines ont un poids pronostique. Les principaux éléments utilisés dans la pratique courante et considérés de mauvais pronostic sont :

- **le caryotype complexe**(139,140) défini par la présence de 3 ou plus anomalies chromosomiques. L'étude la plus récente menée par Greenwell et al. montre une différence significative de survie médiane : 11.6 ans versus 4.5ans selon que le caryotype est normal ou complexe respectivement, indépendamment du MIPI et du Ki67 (141).

- **la présence d'une mutation ou délétion *TP53***, facteur de mauvais pronostic commun avec de nombreuses autres hémopathies (47,86,142,143). Certaines études suggèrent que la del(17p) n'ait pas de poids pronostique (46,139,141).
- **le statut *IGHV* non muté** par opposition aux LCM avec *IGHV* mutées qui sont souvent des formes leucémiques non ganglionnaires(101,144).
- **la translocation ou surexpression de c-Myc**(110,145).

De nombreuses autres anomalies ont un potentiel poids pronostique et pourraient à l'avenir participer à l'évaluation pronostique initiale ou même jouer un rôle dans les choix thérapeutiques(143). Le locus *CDKN2A*(142), les mutations de *CCND1*(146), les mutations de *NOTCH1* et 2(56,86) seraient de bons candidats. Avec les progrès de la biologie moléculaire, différentes équipes cherchent à développer un profil génomique permettant de prédire le pronostic du LCM par l'analyse de certains gènes sélectionnés (9q21-22, 17p13,...) (40,143) et par l'analyse d'exons(86). D'autres proposent d'établir un profil de prolifération tumorale ou « signature de prolifération » par évaluation de l'expression d'ARN d'un certains nombres de gènes comme le test MCL35. Le test MCL35 classe les patients selon 3 groupes pronostiques (bas, intermédiaire et haut risque) grâce à l'évaluation de l'expression de 17 gènes de prolifération (31,147,148).

6.1.4. Imagerie

Les études récentes sur la TEP au 18F-FDG suggèrent une valeur pronostique de cette dernière au diagnostic(126,149). Une SUVmax élevée (>10.3) serait bien corrélée aux variants blastoïdes/pléïomorphes et à un Ki67>30% (128,150). L'avantage d'une telle technique, hormis son caractère non invasif, est d'avoir une évaluation corps entier (impossible pour l'histologie ou le Ki67).

6.2. Au cours du traitement

L'évaluation du pronostic au cours du traitement est surtout basée sur la réponse au traitement. Elle peut se faire par TDM, TEP-TDM et quantification de la maladie résiduelle (MRD). Lors d'une rechute, on peut être amené à chercher de nouveau une mutation *TP53* si celle-ci n'était pas présente (ou si l'information n'était pas disponible) au diagnostic. Certaines anomalies géniques décrites dans la partie oncogénèse seront sûrement amenées à être recherchées pour prédire la réponse à certains traitements ciblés.

6.2.1. Imagerie

La réponse au traitement est évaluée par TDM et classée selon les critères de Cheson modifiés(151) en réponse complète (RC), réponse partielle (RP), maladie stable (MS) et maladie en progression (MP). L'obtention d'une rémission complète, notamment après la première ligne de traitement est de bon pronostic.

Depuis plusieurs années la valeur pronostique de la TEP au 18F-FDG au cours du traitement a été démontrée dans différents lymphomes comme le lymphome de Hodgkin et le lymphome B diffus à grandes cellules (152) mais son intérêt dans le LCM, bien que suggéré par différentes études, est plus difficile à prouver (123,126,127,153). Des études récentes renforcent l'intérêt de la TEP au 18F-FDG pour évaluer la réponse au traitement, à la fois en première ligne(128) mais également lors de la rechute(154). Les critères d'évaluation de la réponse restent à déterminer car l'évaluation visuelle selon la classification de Deauville en 5 points, utilisés dans d'autres lymphomes, ne semble pas optimale dans le LCM(128,149,152).

6.2.2. *Maladie résiduelle minimale (MRD)*

La maladie résiduelle minimale (MRD) consiste à détecter et quantifier les cellules tumorales résiduelles. Elle tend à être utilisée dans de nombreuses hémopathies malignes, notamment les LNH, à la fois pour évaluer la réponse à un traitement et pour détecter le plus précocement possible un signe prédictif de rechute(155). Concernant le LCM, il a été montré depuis plusieurs années que la détection d'une MRD positive après la fin d'une première ligne de traitement était prédictive de la rechute et de la durée de réponse, aussi bien chez les sujets jeunes traités intensivement que chez les sujets âgés(156–160). Il semble notamment que l'obtention d'une MRD négative après induction et avant autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ASCH) chez le sujet jeune soit un marqueur pronostique important(156,161,162). Plusieurs questions restent ouvertes concernant les modalités d'évaluation de cette MRD.

La première question est celle de la technique à utiliser pour détecter la MRD. La principale technique actuellement validée utilise la détection par PCR quantitative en temps réel du fragment clonospécifique V(D)J des *IGH* (PCR-IGH) ou de la t(11 ;14) (163,164). Elle permet d'évaluer environ 85% des patients avec une sensibilité allant jusqu'à 10^{-5} . Des techniques de CMF ont également été développées, initialement avec 4 puis 8 couleurs. Leur sensibilité au diagnostic est correcte, à 10^{-4} pour les 8 couleurs, mais la sensibilité au cours du suivi reste inférieure à celle de la PCR-IGH avec jusqu'à 20% de faux-négatifs(165,166). La CMF a pourtant l'avantage d'être rapide à réaliser et peu coûteuse par rapport à la PCR-IGH. Des techniques de biologie moléculaire sont en cours d'étude pour une évaluation de la MRD par méthode de NGS à partir de cellules tumorales de la moelle osseuse ou circulantes mais également sur de l'ADN circulant tumoral (concept de « biopsie liquide ») comme le CAPP-Seq ou le Clonoseq(167–169). Les techniques de biologie moléculaire permettraient d'évaluer les patients échappant aux techniques de PCR-IGH et de CMF et de mieux suivre les patients au cours de l'évolution de leur LCM grâce à la technique de l'ADN tumoral circulant (sensibilité allant jusqu'à 10^{-6}).

La deuxième interrogation concerne le site d'analyse : sang ou moelle osseuse. L'analyse sur sang a l'avantage d'être facilement accessible par technique non invasive ; cependant, certaines études

trouvent jusqu'à 20% de faux-négatifs par rapport à l'analyse sur moelle osseuse(158) tandis que d'autres trouvent une meilleure sensibilité de la MRD sur sang périphérique(161,163).

Enfin, il reste à déterminer quels sont les moments opportuns pour évaluer cette MRD et les implications thérapeutiques à proposer selon les résultats(159).

II. Prise en charge thérapeutique du sujet jeune au diagnostic : place de l'autogreffe

Le choix du traitement d'un patient au diagnostic de LCM dépend principalement de son âge et de son état général. Dans ce document, je ne traiterai que la prise en charge du patient jeune et en bonne santé c'est-à-dire de moins de 65ans et capable de recevoir une chimiothérapie intensive au vu de son état général et de ses comorbidités. Dans tous les cas, le choix de la stratégie proposée au patient est discuté et arrêté en réunion de concertation pluridisciplinaire.

1. Principes de traitement

La stratégie thérapeutique des patients jeunes dépend du stade de la maladie et de son agressivité.

Les LCM considérés comme indolents sont pris en charge par une surveillance active appelée « Wait-and-watch ». La stratégie « Wait-and-watch » évite d'exposer à la toxicité des traitements des patients ayant un LCM d'évolution lente et peu agressive. Elle s'applique aux LCM leucémiques non ganglionnaires et à certains LCM classiques de stade limité avec un ensemble de facteurs de bon pronostic qui ne sont pas clairement définis(1,50,170–172). Elle consiste en une surveillance clinique avec calcul du score MIPI généralement tous les 3 mois et parfois accompagnés d'imagerie. Le temps médian d'observation avant de débiter un traitement va de 12 à 35 mois selon les cohortes(173–176).

Certains LCM de stade limité (stades I et II, non bulky, selon Lugano) requièrent un traitement immédiat. Cela représente très peu de cas de LCM et la prise en charge est mal codifiée. La radiothérapie (30-36Gy sur les champs atteints) permettrait l'obtention de rémissions prolongées, voire aurait tendance à être supérieure à la combinaison radio-chimiothérapie selon certaines études (177–180). Cependant, il s'agissait d'études rétrospectives réalisées sur de faibles effectifs et les chimiothérapies utilisées dans les groupes contrôles sont désormais désuètes. Une autre étude rétrospective montre que l'association radio-chimiothérapie améliore la survie globale par rapport à une monothérapie par radiothérapie ou chimiothérapie (181). Les recommandations de l'ESMO 2017 proposent de favoriser une chimiothérapie sans ACSH, consolidée par de la radiothérapie (133).

Le schéma thérapeutique des LCM de stade avancé (II bulky, III et IV selon Lugano) est désormais assez bien codifié. Il s'agit d'un traitement intensif débuté dès le diagnostic. Il associe une immunochimiothérapie d'induction comprenant de l'aracytine à forte dose (par ex un schéma R-DHAP seul soit alternance de cycles de R-CHOP), consolidée par une ACSH et clôturée par une maintenance par Rituximab (MR). Il a récemment été établi que la présence d'aracytine haute dose ($>4\text{g/m}^2/\text{cycle}$) dans l'immunochimiothérapie d'induction améliore la survie (5,182). Le bénéfice de l'administration d'un anticorps antiCD20 tel que le rituximab a été démontré lors de la l'induction (183–186) mais surtout

en maintenance tous les 2 mois pendant 3ans (187,188). La consolidation par ACSH garde son intérêt après une immunochimiothérapie contenant de l'aracytine(12,158,189,190). La survie globale à 4ans de la fin de la séquence thérapeutique est supérieure 80%. Un autre schéma d'induction parfois proposé (surtout aux Etats-Unis) alterne des cycles de polychimiothérapie R-hyperCVAD avec des cycles de rituximab, méthotrexate haute dose et aracytine (R-MA)(191). L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques n'est pas recommandée (ESMO 2017) en première ligne de traitement, en raison du peu de données dans la littérature (seulement deux études prospectives sur 24 et 25 patients, sans groupe contrôle) et de la toxicité relative au traitement (196–198).

2. Conditionnement d'autogreffe

Malgré le bénéfice démontré de l'ACSH en première ligne de traitement, la chimiothérapie de conditionnement d'autogreffe dans les lymphomes a été peu évaluée. Les deux principaux conditionnements utilisés sont soit basés sur l'irradiation corporelle totale (ICT) soit sur une polychimiothérapie type BEAM (carmustine, etoposide, cytarabine, melphalan).

2.1. Conditionnement avec ICT

Le LCM étant une hémopathie radiosensible, différents types de conditionnements d'autogreffe comportant une ICT ont été élaborés. Certains sont basés uniquement sur l'ICT et d'autres y associent une ou plusieurs chimiothérapies (185,199,200). La dose d'irradiation varie de 10 à 14Gy (selon l'association ou non à une chimiothérapie) délivrée en plusieurs fractions sur 3 jours. La chimiothérapie la plus souvent associée à l'ICT est le cyclophosphamide. Une étude rétrospective monocentrique avait suggéré un bénéfice à l'ICT dans le conditionnement par rapport à une polychimiothérapie type BEAM (200). Cependant, il s'agit d'une étude ancienne, réalisées sur 17 patients et avec un suivi court. Des études plus récentes réalisées sur un plus grand nombre de patients ne trouvent pas de différence entre un conditionnement par radiochimiothérapie ou chimiothérapie seule (201,202). Une étude de registre conduite par l'EBMT (European group for Blood and Marrow Transplantation) sur 418 patients montre tout de même un bénéfice à l'utilisation d'un conditionnement contenant une ICT par rapport au BEAM pour limiter les rechutes des LCM en réponse partielle après une ACSH (RR=0.409, p=0.007 en analyse multivariée). Il n'y avait pas de différence de survie globale (203). Une méta-analyse des études prospectives Nordic MCL2, HOVON-45 et European MCL Younger trials menée par E. Hoster trouve un résultat similaire chez des patients en première ligne de traitement d'un LCM après induction par chimiothérapie contenant de hautes doses d'aracytine (204). Les différentes études comparant conditionnement avec ICT ou sans n'ont pas trouvé de différence significative de toxicité dans le LCM, notamment en terme de cancer secondaire ou de myélodysplasie, contrairement à ce qui a été observé dans d'autres LNH (205–207).

2.2. Conditionnement par BEAM

La polychimiothérapie la plus couramment utilisée comme conditionnement d'autogreffe est le BEAM (182,208); il est souvent le conditionnement de comparaison dans les études évaluant les conditionnements contenant une ICT. Le BEAM est utilisé depuis de nombreuses années(209) et son profil de toxicité est bien connu et acceptable. Un conditionnement par polychimiothérapie offre l'avantage d'être simple à mettre en place dans un service clinique. Par opposition, le recours à une ICT nécessite la disponibilité d'un service de radiothérapie et sa coordination avec le service d'hématologie ce qui rend ce conditionnement moins accessible. Le BEAM est devenu le standard de conditionnement d'ACSH et peu de nouvelles combinaisons visant à améliorer ses performances ont été élaborées. La survenue de ruptures de stock itératives en carmustine, associées à un coût croissant de la molécule ces dernières années, ont poussé les chercheurs à imaginer des alternatives. De nombreuses alternatives ont été évoquées pour les LNH dans la revue de la littérature faite par Damaj en 2015 mais avec peu voire pas de données sur le LCM(210). Cependant plusieurs études récentes ont noté un intérêt de la bendamustine dans le traitement des LNH et notamment du LCM.

3. Bendamustine et ACSH

La bendamustine est une drogue de la famille des alkylants utilisés depuis de nombreuses années dans différentes hémopathies. *In vitro*, elle induit l'apoptose par blocage du cycle cellulaire mais sa cytotoxicité semble indépendante du statut *TP53* altérée ou non (211). L'efficacité de la bendamustine est amplifiée *in vitro* par l'association avec de l'aracytine (212). Des combinaisons alliant la bendamustine et l'aracytine ont donc été étudiées dans le LCM du sujet jeune à la fois en induction avant ACSH (213–215) et à la fois comme conditionnement de l'ACSH. En 2011, Visani et al ont montré dans une étude phase I/II la faisabilité d'un conditionnement par BeEAM (216). La seule différence entre le BeEAM et le classique BEAM est le remplacement de la carmustine par de la bendamustine administrée aux jours 7 et 6 avant la réinjection des cellules souches hématopoïétiques. Les 43 patients traités avaient soit un LNH, soit un lymphome de Hodgkin (LH) en rechute. Après une médiane de suivi de 18mois, 81% des patients étaient en rémission complète (RC), attestant de l'efficacité du BeEAM. La mise à jour des résultats après 3ans de suivi a trouvé 72% des patients en rémission complète(217). Concernant la sécurité du BeEAM, aucun décès par toxicité n'a été observé ; la principale toxicité rapportée est muqueuse (23% de mucite de grade III/IV selon la classification CTCAE et 35% de gastroentérite de grade II/III), aucune toxicité cardiaque ni rénale. Plusieurs études rétrospectives sont venues conforter les résultats de Visani (218–221). L'utilisation sur un plus grand nombre de patients du conditionnement par BeEAM a permis de mettre en évidence une toxicité rénale significative, passée inaperçue dans l'étude de Visani (221,222). Dans la cohorte du LYSA, 28% des 474 patients ayant reçu un conditionnement par BeEAM avant ACSH ont présenté une insuffisance rénale parmi lesquels 3 patients ont eu besoin de dialyse. Les facteurs favorisant la survenue d'une défaillance rénale sont l'âge

(>55ans), une insuffisance rénale chronique préalable, des doses élevées de bendamustine (>160mg/m²) et un défaut d'hydratation(221). Une seule étude rétrospective comparant 17 patients traités par BeEAM à 43 patients traités par BEAM avant ACSH pour un lymphome a attiré l'attention sur un sur-risque de décès par sepsis dans le groupe BeEAM(223). En 2019 et 2021 deux études prospectives de phase 2 ont été publiées sur l'évaluation du conditionnement par BeEAM avant ACSH (6,224). La première conduite par Redondo(224) sur 60 patients atteints de lymphomes agressifs en rechute confirme la faisabilité et le profil de toxicité déjà observé avec le BeEAM (mucite, insuffisance rénale). En revanche, l'étude de Ghesquière (6) qui incluait 20 patients traités pour un lymphome folliculaire en rechute montre une efficacité médiocre du BeEAM avec une toxicité hépatique inattendue (deux patients transplantés hépatiques en urgence suite à une maladie veino-occlusive). Trois études rétrospectives plus récentes ont comparé BeEAM versus BEAM avant ACSH, trouvant une efficacité et toxicité similaires entre les deux régimes (7,225,226). La plus récente publiée en 2020 par Hueso et al. a porté spécifiquement sur le LCM. Elle comprenait 168 patients, 60 dans le groupe BeEAM et 108 dans le groupe BEAM. Tous les patients étaient en première ligne de traitement d'un LCM et avaient reçu une chimiothérapie d'induction soit par R-DHAP seul, soit par alternance R-DHAP/ R-CHOP. Une plus grande proportion du groupe BeEAM avaient significativement reçu du R-DHAP seul en induction et un entretien par rituximab. A 3ans de l'ACSH, il n'y avait pas de différence de SG entre les deux groupes mais un avantage en SSP en faveur du groupe BeEAM, confirmé en analyse multivariée (HR=0.377, [95%IC : 0.146 ; 0.970], p=0.43). Il n'y avait pas de surmortalité dans le groupe BeEAM malgré un taux élevé (32%) d'insuffisance rénale aiguë stade III selon KDIGO et de mucite grade III/ IV (47%). L'analyse du sous-groupe de patients ayant eu une induction par R-DHAP seul a trouvé une différence significative de SSP entre un conditionnement par BeEAM versus par BEAM avec un bénéfice en faveur du BeEAM : 84% [95%IC : 71-100] versus 56% [95%IC : 24-100] respectivement, p=0.04. Il n'y avait pas de différence en SG après 3ans de suivi. Il n'y avait pas de bénéfice à utiliser un conditionnement plutôt que l'autre dans l'analyse du sous-groupe traité en induction par une alternance R-DHAP/ R-CHOP. Une analyse de sous-groupe reste limitée avec un risque de biais importants : les patients du groupe BeEAM étaient plus souvent en RC avant ACSH (82% versus 60%, p=0.001) et un plus grand nombre a bénéficié d'une MR (57% versus 4%). Le statut avant ACSH et recevoir une MR sont deux facteurs pronostiques établis dans le LCM. D'autres investigations sont donc nécessaires pour démontrer l'éventuel bénéfice d'un conditionnement par BeEAM plutôt que BEAM chez les patients traités par R-DHAP seul en induction. L'élaboration d'une étude prospective randomisée testant l'hypothèse de la supériorité du conditionnement par BeEAM versus BEAM chez les patients jeunes et en bonne santé en première ligne de traitement d'un LCM après induction par R-DHAP seul ne sera probablement jamais conduite. En effet, l'émergence de nouvelles molécules posent plutôt la question de la pertinence de la réalisation d'une ACSH systématique en première ligne du traitement du LCM. Nous avons donc opté pour une étude rétrospective comparant une cohorte historique issue de l'essai clinique LyMa où les patients ont reçu un conditionnement par Rituximab-BEAM (R-BEAM) après une induction par R-

DHAP(188) et les patients issus de l'étude de Hueso et al. qui avaient reçus du BeEAM après induction par R-DHAP seul. Pour tenter de limiter au maximum les biais liés au caractère rétrospectif de l'étude, nous avons eu recours à un score de propension lors des analyses statistiques.

| Références | Type d'étude | Pathologie ciblée | Nombre patients | SSP | SG |
|---|---------------------------------------|---|-----------------|-----------------------------------|--------------------------|
| Visani et al., Blood, 2011 et 2014 (216,217) | Prospective, Phase I/II, unicentrique | LH et LNH en rechute ou réfractaire | 43 | 72% à 3ans | 84% à 3ans |
| Redondo et al., BJH, 2019 (224) | Prospective, Phase II, multicentrique | LNH en 1 ^o ligne, rechute ou réfractaire | 60 | 58% à 3ans | 75% à 3ans |
| Ghesquières et al., BJH, 2021(6) | Prospective, Phase II, multicentrique | Lymphome folliculaire en rechute | 20 | 70% à 2ans | 90% à 2ans |
| Gilli et al., Annals of Haem, 2017(219) | Rétrospective | LH et LNH | 39 | 69% à 2ans | 72% à 2ans |
| Noesslinger et al., Europ. J. of Haem, 2018 (220) | Rétrospective | LH et LNH en 1 ^o ligne ou en rechute | 41 | 55.6% à 4ans | 72.6% à 4ans |
| Hueso et al., BMT, 2020 (7) | Rétrospective, BeEAM versus BEAM | LCM en 1 ^o ligne | 60 vs 108 | 84% vs 63% à 3 ans, p=0.03 | 93% vs 84% à 3ans, p=0.2 |

Tableau 4 : Etudes explorant l'efficacité d'un conditionnement par BeEAM dans le lymphome.

| Référence | Type d'étude | Nombre patients | Décès à J100 | Toxicité Grade \geq III selon CTCAE |
|---|--|-----------------|------------------------------------|---|
| Visani et al., Blood, 2011 et 2014 (216,217) | Prospective, Phase I/II, Unicentrique, LH et LNH | 43 | 0% | -35% mucite |
| Redondo et al., BJH, 2019 (224) | Prospective, Phase II, Multicentrique, LNH | 60 | 3.3% (sepsis) | -43.3% de mucite -3.3% IRA -20% sepsis |
| Ghesquières et al., BJH, 2021(6) | Prospective, Phase II, Multicentrique, Lymphome folliculaire | 20 | 0% | -60% de mucite -10% IRA -75% sepsis -10% MVO |
| Garciaz et al., BMT, 2016 (222) | Rétrospective BeEAM versus BEAM LBDGC et LCM en 1 ^o ligne | 29 versus 58 | 0% | -89% vs 76% mucite (p=0.06) -17% vs 5% IRA, p<0.001 -35% vs 45% sepsis (p=0.27) |
| Gilli et al., Annals of Haem, 2017(219) | Rétrospective, LH et LNH | 39 | 2.5% (sepsis) | -69% mucite |
| Noesslinger et al., Europ. J. of Haem, 2018 (220) | Rétrospective, LH et LNH | 41 | 0% | -15% mucite -22% sepsis -7% de toxicité cardiaque |
| Chantepie et al., AJH, 2018 (221) | Rétrospective, LH et LNH | 474 | 3.3% | -12.3% IRA |
| Lucijanac et al., AJH, 2018 (223) | Rétrospective BeEAM versus BEAM, LH et LNH | 17 vs 43 | 17.6% vs 0% p=0.004 (sepsis) | ND |
| Saleh et al., Leukemia and Lymphoma, 2018 (226) | Rétrospective BeEAM versus BEAM LH et LNH | 34 vs 68 | 0% | -50% vs 38% mucite, p=0.29 -44% vs 15% diarrhées, p=0.002 |
| Hueso et al., BMT, 2020 (7) | Rétrospective, BeEAM versus BEAM LCM en 1 ^o ligne | 60 vs 108 | 3.3% vs 3.7% | -47% vs ND mucite -32% vs ND IRA |

Tableau 5 : Etudes explorant le profil de toxicité du conditionnement par BeEAM dans le lymphome.

III. Etude rétrospective comparant Bendamustine-EAM versus R-BEAM après aracytine forte dose dans le Lymphome à cellules du manteau

1. Article (en cours de relecture pour soumission)

Bendamustine-EAM is not superior to R-BEAM after high-dose cytarabine-based induction in newly diagnosed patients with Mantle Cell lymphoma, a LYSA retrospective study

Costes D, Hueso T, Gastinne T, Garcia S, Tchermog E, Delette C, Casasnovas RO, Durot E, Houot R, Tournilhac O, Malak S, Gyan E, Fomecker LM, Abraham J, Delapierre B, Peyrade F, Lemal R, Gressin R, Chantepie S, Borel C, Morello R, Bouabdallah K, Ibrahim A, Fogarty P, Bouabdallah R, Damaj G, Le Gouill S

Abstract (238) :

Cytarabine-based immuno-chemotherapy induction followed by autologous stem cell transplantation (ASCT) consolidation is standard of care for young and fit patients with Mantle Cell Lymphoma (MCL). BEAM (Carmustine, etoposide, cytarabine, melphalan) is among the most frequently used conditioning regimen. Some studies have compared BEAM versus Bendamustine –EAM (BeEAM) and suggested a better progression-free survival (PFS) in favor of BeEAM. We performed a cross study analysis to better evaluate BeEAM in MCL. Thirty-five patients from a recent retrospective published study who have received R-DHAP/BeEAM were compared to 245 patients included in the prospective LyMa trial (NCT00921414) and who all received R-DHAP followed by R-BEAM with or without rituximab maintenance (RM). PFS and Overall Survival (OS) were estimated using Kaplan and Meier methods. At 2 years there was no difference between R-BEAM and BeEAM (84.9% versus 87.9% ; p=0.95) in PFS nor OS (91.8% versus 94.2% ; p=0.30). We used a propensity-score to reduce biases. Each patient from the BeEAM cohort was matched to 3 patients from the R-BEAM cohort (n=90) for age, sex, MIPI score, pre-transplant disease status and RM. PFS and OS at 2 years were also similar between R-BEAM and BeEAM, respectively 82.1% versus 89.4%, (p=0.61) and 88.8 % versus 96.6 % (p=0.09). There was no difference for treatment-related mortality but BeEAM was associated with more renal toxicity. In conclusion, MCL patients who received R-DHAP induction before ASCT have similar outcome regardless the conditioning regimen, R-BEAM or BeEAM.

Keywords :

Mantle cell lymphoma, Bendamustine-EAM, autologous stem-cell transplantation

Background

Mantle cell Lymphoma (MCL) represents 3 to 6% of non-Hodgkin lymphoma (NHL) in adults. MCL is more frequent in male, elderly (median age at diagnosis is 68 years old) and caucasian patients.(1,2). MCL is characterized by the translocation (11;14) that is responsible for overexpression of cycline D1 and MCL cells proliferation.

The standard of care for newly diagnosed young and fit MCL patients includes a cytarabine-containing immuno-polychemotherapy induction followed by autologous stem cell transplantation (ASCT) consolidation (3) plus Rituximab maintenance (RM) (4). The most used conditioning regimen for ASCT contains carmustine, etoposide, cytarabine and melphalan (so-called BEAM). It has been shown that Bendamustine can be substitute to carmustine in the conditioning regimen. This new conditioning regimen (so-called BeEAM) has been evaluated in different NHLs, including MCL (5–7). However, the question of the best conditioning regimen in MCL (BeEAM or BEAM) remains open. A recent multicenter real-life retrospective study conducted by the LYSA group (8) compared BEAM versus BeEAM. The study suggested that progression-free survival (PFS) was better in the BeEAM than in the BEAM group without increase of toxicity. The PFS benefice was preferentialy reported in the subgroup of patients who received R-DHAP (rituximab, dexamethasone, high-dose aracytine and platinum derivative) as induction regimen. Due to the limitations of this initial work and in order to confirm or not the superiority of BeEAM over BEAM, we performed a complementary analysis to investigate the impact of BeEAM in the subgroup of patients receiving a cytarabine-based induction before transplantation plus RM. We thus compared patients enrolled in the LyMa trial (NCT00921414) who all received R-DHAP plus R-BEAM conditioning regimen versus the group of patients who received R-DHAP plus BeEAM in the Hueso's work.

Method

Patient selection

The present work included two groups of patients. The first group consisted of all transplanted patients included in the LyMa trial (NCT00921414) who received only R-DHAP and not R-CHOP plus R-DHAP as induction. Final result of the LyMa trial has been published (4). In brief, newly diagnosed MCL patients younger than 66 years received four courses of R-DHAP followed by ASCT consolidation. The conditioning regimen was R-BEAM ((rituximab (500mg/m²), carmustine (300mg/m²) on day-6, etoposide (100mg/m²/12h) daily from day-6 to day -3, aracytine (200mg/m²/12h) daily from day-6 to day-3 and melphalan (140mg/m²) on day-2)). After ASCT, patients were randomly assigned between observation versus RM. The final analysis showed that PFS and OS were better in the RM arm.

The second group of patients included all patients enrolled in Hueso's work (8) and who received R-DHAP only (and not R-DHAP plus R-CHOP) followed by BeEAM (same as BEAM but bendamustine (200mg/m²) on day -8 and day -7 was used instead of carmustine, and no rituximab was added) (8). In this last group, all patients have a previously untreated, histological proven MCL and were more than 18 years old at diagnosis and were fit for an intensive treatment with ASCT. General and prognostic data at diagnosis (such as sex, age, Ann Arbor stage and MIPI score) were collected by local clinicians. Treatment response (progression, stable disease (SD), partial remission (PR), unconfirmed complete response (CRu) or complete response (CR)) was assessed before and after ASCT according to the Cheson's criteria 1999(9). All patients from the LyMa trial provided written informed consent and all patients from the BeEAM cohort signed a non-opposition form for the use of their data.

Statistical analyses

PFS was measured from the date of transplant (date of stem cells reinjection) to the date of death from any cause, disease relapse or progression. OS was measured from the date of transplant to the date of death from any cause. Follow-up was censored at date of last contact. Survival durations were calculated by Kaplan-Meier estimates, and comparison between the R-BEAM and BeEAM cohorts using the log-rank test. Characteristics of populations were compared by using Fisher's exact test for discrete variables. An hypothetical trial designed with similar characteristics (35 BeEAM patients with median follow-up of 37 months compared against 245 R-BEAM patients with median follow-up of 52 months and PFS at 24 months of 85%) would require a Hazard Ratio greater than 2.3 to have 80% power to detect a survival difference at a 5% alpha level assuming exponential survival and loss functions. Further analyses to account for confounding due to the MIPI imbalance between the groups were performed excluding 5 of the BeEAM patients with no MIPI recorded, further reducing the power to detect a difference. We conducted subgroup analyses according to the MIPI score (high, intermediate, low), analyses stratified by MIPI, and Cox model with MIPI as a covariate. Propensity scores were derived using a logistic model to determine the probability of each patient receiving BeEAM or BEAM based on potentially confounding covariates: MIPI score, age, sex, disease status prior to transplant and Rituximab use. In the propensity-matched analysis, each BeEAM patient was matched with 3 R-BEAM patients with the closest propensity score according to the sex, age, MIPI score, disease status prior to transplant, and rituximab use. The aim of this analysis is to account for confounding factors, especially the MIPI score. Overall response rates (ORR) are calculated including patients with PR, CRu or CR.

Results

Patients characteristics

In the LyMa trial, 257 patients underwent ASCT. Among them, 12 patients received R-CHOP before ASCT. The R-DHAP/R-BEAM cohort (group A) included therefore 245 patients. Patients were

transplanted between February 2009 and December 2012. The R-DHAP/BeEAM cohort (group B) included 35 patients who were transplanted between May 2014 and October 2015. Patients' characteristics are shown in table [1]. The median age was similar between the 2 groups. 91.2% of the patients had stage III-IV disease at diagnosis. 218 (89.0%) patients were in CR/CRu before ASCT in group A versus 29 (87.9%) in group B. Post-transplant ORR were also similar in both cohorts, 96.3% in group A vs 94.1% in group B. A low MIPI score was significantly more frequent (53.5% versus 26.7%; $p = 0.014$) in group A. Patients in group A had also a longer median follow up (52 months) than in group B (37 months).

Toxicity

Toxicities during transplantation are shown in Table [2]. Patients in group A had significantly more mucosal toxicity (53.1% versus 31.4%, $p=0.019$) while patients in group B had more renal toxicity (31.4% versus 2.4%, $p<0.001$). Infections and transfusion rates (red blood cell units (RBC) and platelet) appear to be comparable in the two groups. Other reported toxicities were similar between the 2 groups.

Patients' outcome

Eight patients (3.3%) in group A died as compared to 2 (5.9%) in group B ($p=0.624$) during ASCT. Causes of death were treatment toxicity ($n=5$), sepsis ($n=2$) and acute respiratory distress ($n=1$) in group A and sepsis ($n=1$) and cardiac arrest ($n=1$) in group B. During the follow-up period in group A, 43 patients (17.6%) died among whom 12 were in the RM arm and 51 patients relapsed (20.8%) among whom 14 received RM. During the follow-up period for patients in group B, no patient died. Five patients who were in PR before ASCT progressed but there was no progression nor death among the 27 patients in CR after ASCT. Among the 5 patients who were in PR post ASCT and who relapsed any received RM. Causes of death are reported in Table [3].

At 24 months post-ASCT, PFS were similar between the 2 groups : 84.9% [95% CI : 79.7-88.8] in group A versus 87.9% [95% CI : 70.9-95.3] in group B; ($p=0.95$). OS was also similar: 91.8% [95% CI : 87.6-94.6] versus 94.2% [95% CI : 78.7-98.5] ($p=0.30$), respectively. Median PFS was not reached in both groups. [Figures 1.A and 1.B]. In both groups, there was a trend for a longer PFS and OS for patients with low MIPI versus intermediate and high without a difference between groups A and B. PFS in low MIPI subgroup were 90.8% [95% CI : 84.4-94.7] in group A and 100% in group B and, $p=0.30$. PFS in intermediate MIPI subgroup were 83.1% [95% CI : 72.2-90.0] and 85.1% [95% CI : 52.3-96.1], $p=0.81$; and 69.8% [95% CI: 53.7-81.2] and 85.7% [95% CI : 33.4-97.9], $p=0.66$ in the high MIPI subgroup, respectively in groups A and B. PFS ($p=0.61$) and OS ($p=0.07$) in survival analyses stratified by MIPI score were comparable between the 2 groups.

We then compared the two groups using a propensity-matched analysis. MIPI score was not reported in 5 patients from group B. These patients were thus excluded. In all, 90 patients from group A were compared to the 30 patients from group B. We found no difference in PFS ($p=0.61$) nor in OS ($p=0.09$) between the two groups [Figure 2.A and 2.B].

Discussion

The present retrospective study compared two conditioning regimen R-BEAM versus BeEAM in newly diagnosed fit MCL patients in response after R-DHAP induction. We show that there is no difference between the two regimen. PFS and OS are comparable with more mucocutaneous toxicity after R-BEAM and more renal toxicity after BeEAM conditioning regimen. These results do not confirm the previous work from Hueso et al. that suggested a benefice in favor of BeEAM. Two main reasons might explain the discrepancies between the two studies. Patients in the BeEAM cohort were more in CR before ASCT (82% versus 60%) and more receive RM (57% versus 4%) which are two established factors improving the PFS. In our study, CR rate before ASCT were similar in the two groups (89.7% in R-BEAM versus 87.9% in BeEAM regarding all patients) and the propensity score abrogated the RM impact (37.8% in R-BEAM cohort received RM versus 33.3% in BeEAM). Our study has also its own limits. It is a retrospective comparison based on cross studies comparison between a large prospective cohort (R-BEAM) and a retrospective one with limited number of patients (BeEAM). The median follow-up is also different between the two studies. The small effective of BeEAM cohort ($n=35$) can also induce a lack of power for statistical analyses but the risk of bias has been limited by the use of a propensity score.

Regarding toxicity, data are limited and were not collected with the same criteria in the two different cohorts. Concerning renal toxicity, CTCAE v4. were used in the LyMa trial whereas it was the AKI KDIGO in BeEAM cohort. However, accepting some equivalence, our study reflects the usual toxicity profile of bendamustine with an increased rate of renal failure (31.4% versus 2.4%) without death imputed. Those results are similar with Hueso's study regarding all patients ($n=60$) receiving BeEAM before ASCT with 32% presenting acute kidney injury KDIGO III. Garcia et al (10) showed also a significative ($p<0.001$) higher rate of renal toxicity grade 3 or 4 in BeEAM patients (17%) versus BEAM patients (5%). By contrast, Chantepie et al.(6) found only 5.5% of acute kidney injury KDIGO III after BeEAM conditioning in a large multicentric retrospective study including 474 patients with a lymphoma. In the phase 2 study from Ghesquieres (7), among 20 patients treated by BeEAM conditioning regimen before ASCT for a relapsing follicular lymphoma, 4 patients (20%) have a renal failure (one grade 1 (5%), one grade 2 (5%) and two grade 3 (10%) according to CTCAE) without death-related to treatment or sequelae. Taken together our study confirms bendamustine safety and manageable side effects of BeEAM in MCL as previously suggested in Hueso's study(8).

In conclusion, our study shows that R-BEAM and BeEAM conditioning regimens provide similar disease control in MCL patients who received R-DHAP induction before transplantation. The safety profile seems acceptable in the two cohorts. In our opinion, the interest of a prospective study evaluating R-BEAM and BeEAM is limited, due to the absence of strong signals in favour of BeEAM and considering promising combination of novel agents (such as Ibrutinib) and chemotherapy without ASCT (TRIANGLE, NCT02858258). Our study also show that bendamustine can be substitute to carmustine if needed which does not jeopardize patients' outcome.

Figures

Figure 1

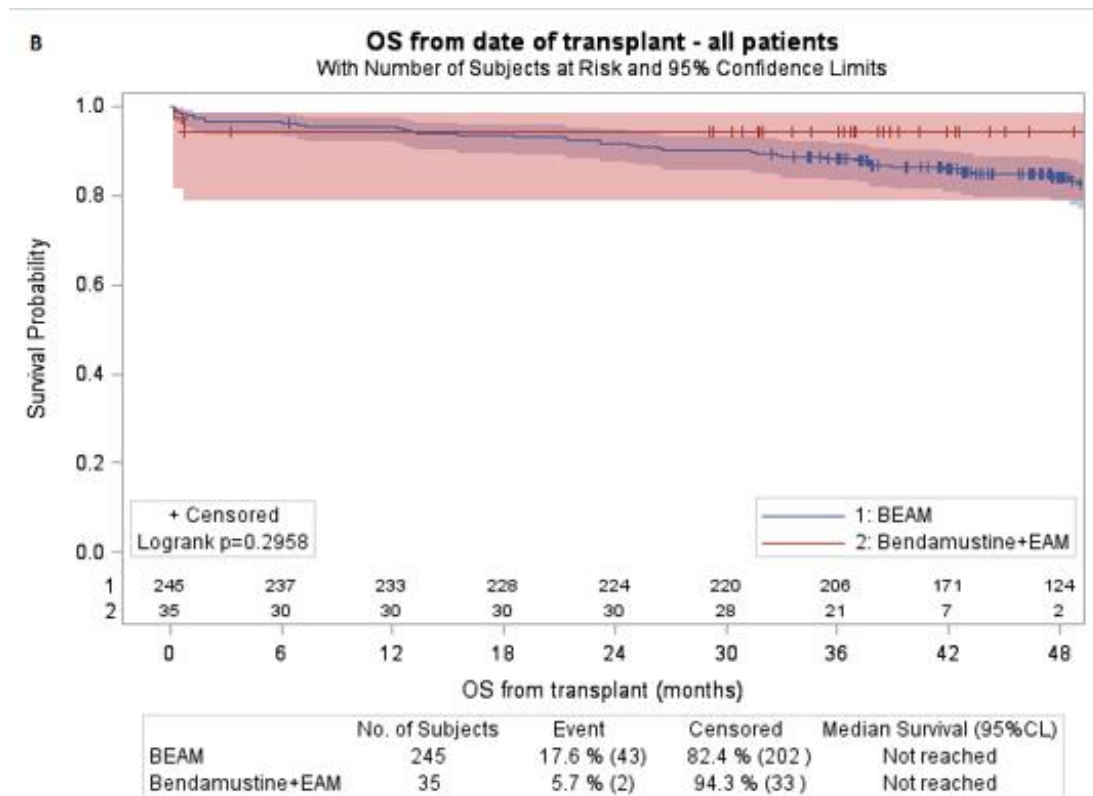
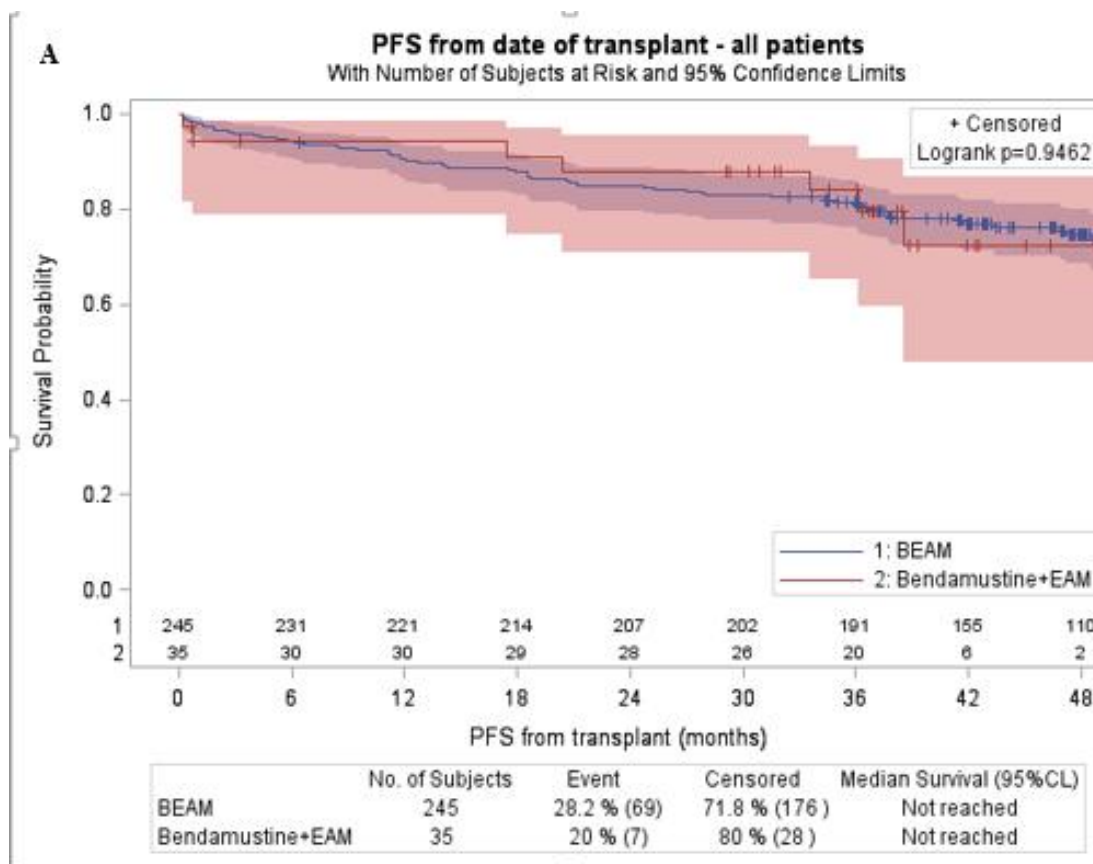
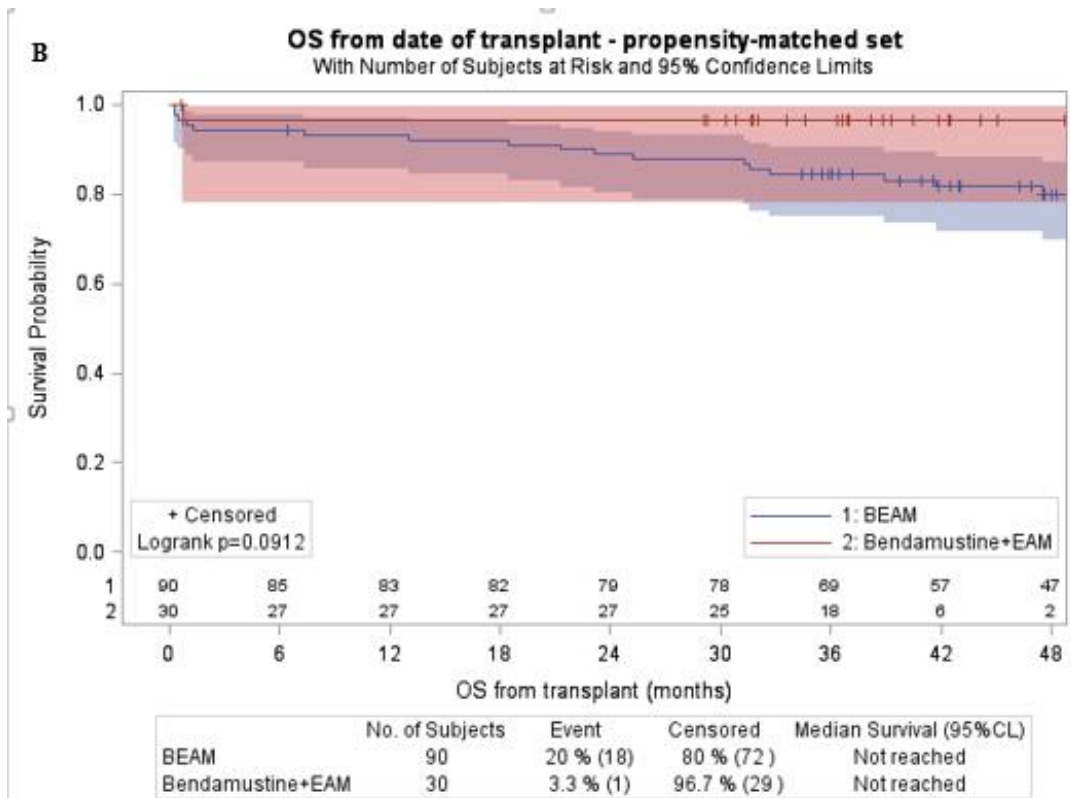
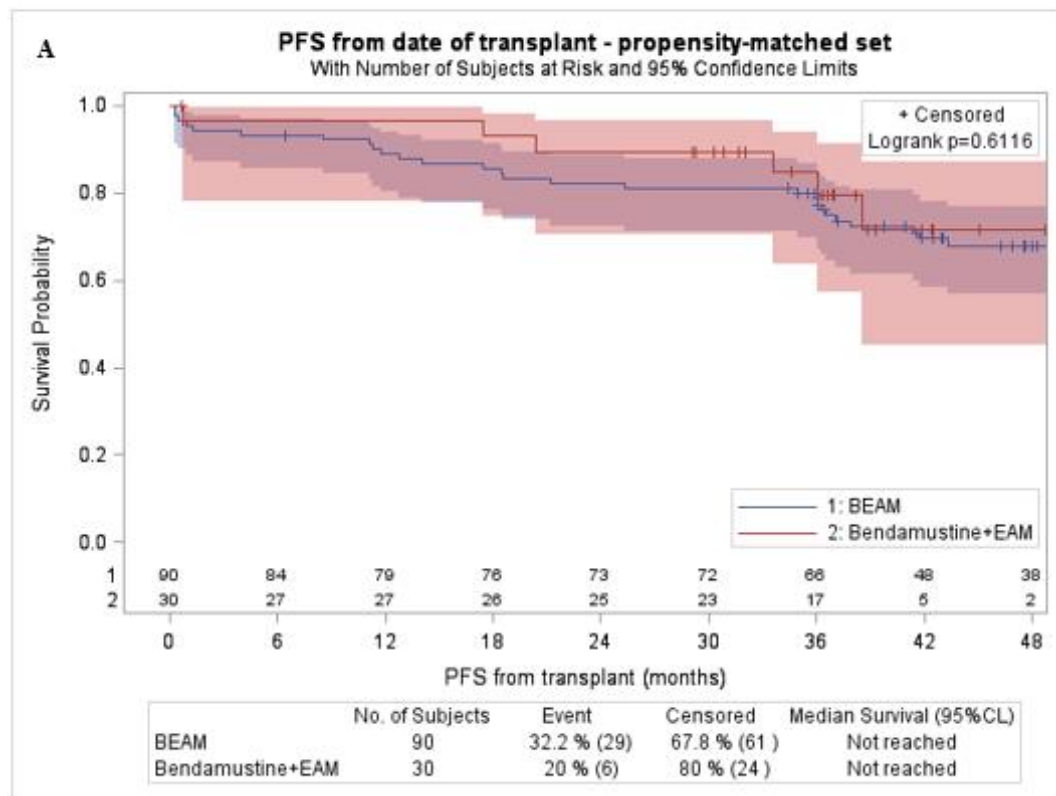


Figure 2



Tables

Table 1

| Patients' Characteristics at baseline | | | | | |
|--|-----------------------------|----------|------------------|----------|--|
| | Conditioning regimen | | | | Test Fisher Exact |
| | R-BEAM (A) | | BeEAM (B) | | |
| | N=245 | | N=35 | | |
| Sex | | | | | |
| M | 192 | (78.4%) | 25 | (71.4%) | |
| F | 53 | (21.6%) | 10 | (28.6%) | |
| Age at transplant | | | | | |
| N | 245 | | 35 | | |
| Median | 57.7 | | 59.0 | | |
| Min ; Max | 27.9 ; 66.2 | | 46.2 ; 70.3 | | |
| pre-transplant Status | | | | | |
| CR/CRu | 218 | (89.0%) | 29 | (87.9%) | P=0.773 |
| PR | 27 | (11.0%) | 4 | (12.1%) | |
| Missing | 0 | | 2 | | |
| MIPI | | | | | |
| Low | 131 | (53.5%) | 8 | (26.7%) | P=0.014 |
| Int | 71 | (29.0%) | 15 | (50.0%) | |
| High | 43 | (17.6%) | 7 | (23.3%) | |
| Missing | 0 | | 5 | | |
| Ann Arbor stage | | | | | |
| 1-2 | 21 | (8.8%) | 3 | (8.8%) | P=0.928 |
| 3-4 | 219 | (91.2%) | 31 | (91.2%) | |
| Missing | 5 | | 1 | | |
| Induction regimen | | | | | |
| R-DHAP | 245 | (100.0%) | 35 | (100.0%) | |
| Rituximab maintenance | | | | | |
| No | 113 | (46.1%) | 21 | (60.0%) | P=0.309 |
| Yes | 116 | (47.3%) | 12 | (34.3%) | |
| NA | 16 | (6.5%) | 2 | (5.7%) | |

Table 2

| Toxicities in R-BEAM versus BeEAM cohorts - all patients | | | | |
|--|----------------------|-------------------|-----------------|--------------------------|
| | Conditioning regimen | | All N=280 | Test Fischer Exact |
| | R-BEAM (A) N=245 | BeEAM (B) N=35 | | |
| Infection - any grade | 174 (70.9%) | 26 (74.3%) | 200 (71.4%) | p=0.842 |
| Cutaneous toxicity - grade 3/4 | 25 (10.2%) | 1 (2.9%) | 26 (9.3%) | p=0.220 |
| Mucositis/Mucosal toxicity - grade 3/4 | 130 (53.1%) | 11 (31.4%) | 141 (50.4%) | p=0.019 |
| Digestive/Nausea/Diarrhea toxicity - grade 3/4 | 57 (23.3%) | 6 (17.1%) | 63 (22.5%) | p=0.519 |
| Elevated Creatinine CTCAE grade - 3/4 | 6 (2.4%) | 11 (31.4%) | 17 (6.1%) | <0.001 |
| RBC transfusion = 0 | 50 (20.4%) | 5 (14.3%) | 55 (19.6%) | p=0.500 |
| RBC transfusion number | | | | |
| Median (IQR) | 4.0 [2.0 ; 5.0] | 4.0 [2.0 ; 4.0] | 4.0 [2.0 ; 5.0] | |
| Platelet transfusion = 0 | 7 (2.9%) | 0 (0.0%) | 7 (2.5%) | p=1.000 |
| Platelet transfusion | | | | |
| Median (IQR) | 5.0 [3.0 ; 7.0] | 4.0 [2.0 ; 5.0] | 5.0 [3.0 ; 7.0] | |

Table 3

| Events and causes of death from date of transplant | | | | | | | |
|--|------------------------------|---------------|--------------|------------------------------|--------------|-------------|--------------|
| | R-BEAM (group A) N=245 | | | BeEAM (group B) N=35 | | | All N=280 |
| Events for PFS | | | | | | | |
| | Rituximab Maintenance | | | Rituximab Maintenance | | | |
| | Yes (N=116) | No (N=113) | NK (N=16) | Yes (N=12) | No (N=21) | NK (N=2) | |
| No event | 98 (84.5%) | 72 (63.7%) | 6 (37.5%) | 12 (100%) | 14 (66.7%) | 2 (100.0%) | 204 (72.9%) |
| Progression without death | 6 (5.2%) | 20 (17.7%) | 0 (0.0%) | 0 | 5 (23.8%) | 0 | 31 (11.1%) |
| Death | 12 (10.3%) | 21 (18.6%) | 10 (62.5%) | 0 | 2 (9.5%) | 0 | 45 (16.0%) |
| Causes of death | | | | | | | |
| MCL | | 21 | | | 0 | | 21 |
| Sepsis | | 5 | | | 1 | | 6 |
| Treatment Toxicity | | 5 | | | 0 | | 5 |
| Other Cancer | | 4 | | | 0 | | 4 |
| Complication of allo-SCT | | 2 | | | 0 | | 2 |
| ARDS | | 1 | | | 0 | | 1 |
| Cardiac arrest | | 1 | | | 1 | | 2 |
| Other | | 4 | | | 0 | | 4 |

Legends

Figure 1 : Survival curves of Progression Free Survival (A) and Overall Survival (B) for All Patients in R-BEAM and BeEAM cohorts.

Figure 2 : Survival curves of Progression Free Survival (A) and Overall Survival (B) for All Patients in R-BEAM and BeEAM cohorts.

Table 1 : Patients' Characteristics at baseline

Table 2 : Toxicities in R-BEAM versus BeEAM cohorts - all patients

Table 3 : Events and Causes of death from date of transplant

List of abbreviations :

AKI KDIGO : Acute Kidney Injury Kidney Disease: Improving Global Outcomes classification

Allo-SCT : allo-stem cell transplantation

ARDS : acute respiratory distress syndrome

ASCT : Autologous Stem Cell Transplantation

R-BEAM : Rituximab, Carmustine (=BCNU), Etoposide, Aracytine, Melphalan

BeEAM : Bendamustine, Etoposide, Aracytine, Melphalan

CR : Complete Response

CRu : unconfirmed Complete Response

CTCAE : Common Terminology Criteria for Adverse Events

ECOG status : Eastern Cooperative Oncology Group status

IQR : Inter Quartile Range

LYSA : the Lymphoma Study Association

MCL : Mantle Cell Lymphoma

MIPI : Mantle cell lymphoma International Prognostic Index

N : number of patients

NHL : Non-Hodgkin Lymphoma

NK : not known

ORR : Overall Response Rate

OS : Overall Survival

PFS : Progression Free Survival

PR : Partial Remission

RBC : Red Blood Cell units

R-DHAP : Rituximab, Dexamethasone, High dose Aracytine, Platinum derivative

R-CHOP : Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, Prednisone

RM : Rituximab Maintenance

SD : Stable Disease

References

1. Smedby KE, Hjalgrim H. Epidemiology and etiology of mantle cell lymphoma and other non-Hodgkin lymphoma subtypes. *Semin Cancer Biol.* 2011 Nov;21(5):293–8.
2. Wang Y, Ma S. Risk Factors for Etiology and Prognosis of Mantle Cell Lymphoma. *Expert Rev Hematol.* 2014 Apr;7(2):233–43.
3. Hermine O, Hoster E, Walewski J, Bosly A, Stilgenbauer S, Thieblemont C, et al. Addition of high-dose cytarabine to immunochemotherapy before autologous stem-cell transplantation in patients aged 65 years or younger with mantle cell lymphoma (MCL Younger): a randomised, open-label, phase 3 trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network. *The Lancet.* 2016 Aug;388(10044):565–75.
4. Le Gouill S, Thieblemont C, Oberic L, Moreau A, Bouabdallah K, Dartigeas C, et al. Rituximab after Autologous Stem-Cell Transplantation in Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2017 28;377(13):1250–60.
5. Visani G, Malerba L, Stefani PM, Capria S, Galienucci P, Gaudio F, et al. BeEAM (bendamustine, etoposide, cytarabine, melphalan) before autologous stem cell transplantation is safe and effective for resistant/relapsed lymphoma patients. *Blood.* 2011 Sep 22;118(12):3419–25.
6. Chantepie SP, Garcia S, Tchernonog E, Peyrade F, Larcher M-V, Diouf M, et al. Bendamustine-based conditioning prior to autologous stem cell transplantation (ASCT): Results of a French multicenter study of 474 patients from Lymphoma Study Association (LYSA) centers. *Am J Hematol.* 2018 Jun;93(6):729–35.
7. Ghesquière H, Dalban C, Nicolas-Virelizier E, Jardin F, Le Bras F, Le Gouill S, et al. BeEAM (bendamustine, etoposide, cytarabine, melphalan) prior to autologous stem cell transplant for chemosensitive relapses in patients with follicular lymphoma: a prospective multicentre phase II study in Lymphoma Study Association centres†. *Br J Haematol.* 2021 Feb;192(3):e94–8.
8. Hueso T, Gastinne T, Garcia S, Tchernonog E, Delette C, Casasnovas R-O, et al. Bendamustine-EAM versus BEAM regimen in patients with mantle cell lymphoma undergoing autologous stem cell transplantation in the frontline setting: a multicenter retrospective study from Lymphoma Study Association (LYSA) centers. *Bone Marrow Transplant.* 2020 Jun;55(6):1076–84.
9. Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, Shipp MA, Fisher RI, Connors JM, et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1999 Apr;17(4):1244.
10. Garcia S, Coso D, Schiano de Collella J-M, Broussais F, Stoppa A-M, Aurran T, et al. Bendamustine-based conditioning for non-Hodgkin lymphoma autologous transplantation: an increasing risk of renal toxicity. *Bone Marrow Transplant.* 2016 Feb;51(2):319–21.

2. Principaux résultats

Notre étude a comparé de manière rétrospective deux groupes. Le groupe A est constitué des patients issus de l'essai du LyMa (188) ayant bénéficié d'une induction contenant uniquement du R-DHAP (pas de R-CHOP) puis d'une consolidation par ACSH conditionnée par Rituximab-BEAM (R-BEAM). 257 patients ont été autogreffés dans l'essai du LyMa. Parmi eux, 12 patients qui avaient reçu du R-CHOP au cours de l'induction ont été exclus. Le groupe A comprenait donc 245 patients, autogreffés entre février 2009 et décembre 2012. Le groupe B est constitué des patients issus de l'étude de Hueso(7) ayant reçu une induction par R-DHAP seul suivi d'une ACSH conditionnée par Bendamustine-EAM (BeEAM). Il incluait 35 patients ayant reçu une ACSH entre mai 2014 et octobre 2015. L'âge médian au moment de l'ACSH était similaire entre le groupe A et B (57.7 et 59.0 ans respectivement). 91.2% des patients avaient un LCM stade III ou IV selon Ann Arbor au diagnostic. 218 patients (89.0%) étaient en rémission complète (RC) ou en rémission complète non confirmée (RCnc) dans le groupe A versus 29 (87.9%) dans le groupe B. Le taux de réponse global après ACSH était comparable entre les deux groupes, 96.3% versus 94.1%. En revanche, il y avait significativement plus de patients avec un score MIPI bas dans le groupe A (53.5% versus 26.7%, $p=0.014$). Le suivi médian était plus long dans le groupe A (25 mois) que dans le groupe B (37 mois).

Concernant la toxicité des deux conditionnements, les patients du groupe A avaient significativement plus de toxicité muqueuse (53.1% versus 31.4%, $p=0.019$) tandis les patients du groupe B avaient plus de toxicité rénale (31.4% versus 2.4%, $p<0.001$). Les nombres d'infections et de transfusions (en concentrés de globules rouges et en plaquettes) étaient comparables dans les deux groupes.

Au cours de la procédure d'ACSH, 8 patients (3.3%) sont décédés dans le groupe A et 2 (5.9%) dans le groupe B ($p=0.624$). Dans le groupe A, 5 patients sont décédés suite à la toxicité du traitement, 2 d'un sepsis et 1 d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë. Dans le groupe B les causes de décès étaient un sepsis et un arrêt cardio-respiratoire. Au cours du suivi du groupe A, 43 patients sont morts (17.6%), dont 12 qui étaient dans le bras « maintenance par Rituximab » (MR) et 51 patients ont présenté une rechute (20.8%), parmi lesquels 14 avaient reçu une MR. Aucun décès n'a été observé au cours du suivi du groupe B et aucun des 27 patients qui étaient en RC avant ACSH n'a rechuté. 5 patients du groupe B en réponse partielle avant ACSH ont présenté une rechute et aucun n'avait reçu de MR.

Au bout de 24 mois de suivi post ACSH, il n'y avait pas de différence de SSP entre les deux groupes : 84.9% [95% CI : 79.7-88.8] dans le groupe A versus (87.9% [95% CI : 70.9-95.3]) dans le groupe B ($p=0.95$). La SG était également comparable : 91.8% [95% CI : 87.6-94.6] versus 94.2% [95% CI : 78.7-98.5] ; ($p=0.30$). La médiane de survie n'était pas atteinte dans les deux groupes. Dans un second temps, nous avons comparé les deux groupes en appliquant un score de propension. Dans cette analyse, chaque patient du groupe B a été apparié à trois patients du groupe A sur le sexe, l'âge, le score

MIPI, le statut de la maladie avant ACSH et la présence ou non du MR. Le score MIPI n'était pas connu pour 5 patients du groupe B qui ont été exclus. Au total, 90 patients du groupe A ont été comparés à 30 patients du groupe B. Aucune différence n'a été retrouvée à 24 mois entre les groupes A et B, ni en SSP (82.1% versus 89.4%, $p=0.61$) ni en SG (88.8% versus 96.6%, $p=0.09$).

Cette étude rétrospective a comparé deux conditionnements d'ACSH - R-BEAM et BeEAM- après une induction par R-DHAP chez des patients jeunes et en bonne santé, au diagnostic d'un LCM. Aucune différence de survie n'a été retrouvée entre les deux groupes contrairement aux résultats suggérant un bénéfice au BeEAM dans le sous-groupe de l'étude de Hueso. Notre étude présente plusieurs limites : la comparaison d'une cohorte prospective (patients du groupe A issus du LyMa) et d'une cohorte rétrospective (patients du groupe B), une durée de suivi médian différente entre les deux groupes (52 versus 37 mois) et le faible effectif du groupe B ($n=35$). Le risque de biais est en revanche limité grâce à l'utilisation du score de propension. Le sur-risque de toxicité rénale trouvé dans le groupe B est celui attendu avec l'utilisation de la Bendamustine. Au vu de l'ensemble des résultats, notre étude confirme la possibilité d'utiliser un conditionnement par BeEAM, avec une efficacité similaire au R-BEAM et un profil de tolérance acceptable.

IV. Perspectives

La bendamustine s'avère être une drogue intéressante dans le traitement du LCM du sujet jeune en première ligne comme l'a récemment montré Merryman en proposant une induction par alternance R-bendamustine/ R-aracytine(214). La bendamustine a aussi montré son intérêt en association avec le Rituximab et l'aracytine (R-BAC) en induction des LCM inéligibles à l'ACSH(227,228) ou bien en cas de LCM réfractaire(229). Peu d'études s'intéressent actuellement aux alternatives au BEAM comme conditionnement d'ACSH dans le LCM. Notre étude montre que la bendamustine apporte finalement peu d'intérêt dans le conditionnement et que cette drogue ne peut servir que comme alternative notamment en cas de rupture d'approvisionnement en BCNU.

Actuellement, la réalisation systématique d'une ACSH en première ligne de traitement chez le sujet jeune est remise en question notamment par le perfectionnement des techniques de MRD. Une MRD négative après chimiothérapie d'induction et avant ACSH semble être un marqueur de bon pronostic (156,160–162). La MRD pourrait devenir un outil pour guider la prise en charge thérapeutique. Par exemple, l'étude de phase 3 EA4151 (NCT03267433) évalue actuellement aux Etats-Unis une stratégie d'ACSH guidée par la MRD en fin d'immunochimiothérapie d'induction. 689 patients jeunes et en bonne santé en première rémission complète moléculaire (MRD ClonoSeq négative) d'un LCM seront inclus et randomisés pour recevoir : soit une consolidation par ACSH suivie d'une MR, soit pour recevoir une MR seule. Le critère de jugement principal est la survie globale. La dernière inclusion est prévue pour 2027.

En plus de la MRD, la place des thérapies ciblées dès la première ligne de traitement est également en cours d'évaluation. L'étude TRIANGLE (NCT02858258) est un essai de phase 3 multicentrique européen qui propose d'intégrer l'ibrutinib (560mg/jour) en première ligne de traitement et en alternative au Rituximab en maintenance. Elle pose également la question de la nécessité d'une ACSH dans une telle stratégie. Les patients inclus doivent avoir moins de 65ans et être éligibles pour une ACSH. Il est prévu que 870 patients soient randomisés en trois bras :

- le bras contrôle reçoit 6 cycles de R-CHOP/ R-DHAP consolidés par ACSH sans maintenance (mais possibilité de MR à la discrétion de l'investigateur).
- 1 bras intervention reçoit 6 cycles de R-CHOP-ibrutinib/ R-DHAP consolidés par ACSH et une maintenance par ibrutinib de 2ans.
- 1 deuxième bras intervention reçoit 6 cycles de R-CHOP-ibrutinib/ R-DHAP puis une maintenance par ibrutinib de 2ans sans ACSH préalable.

Le critère de jugement principal est la survie sans progression. Le dernier patient devrait être inclus en mai 2021.

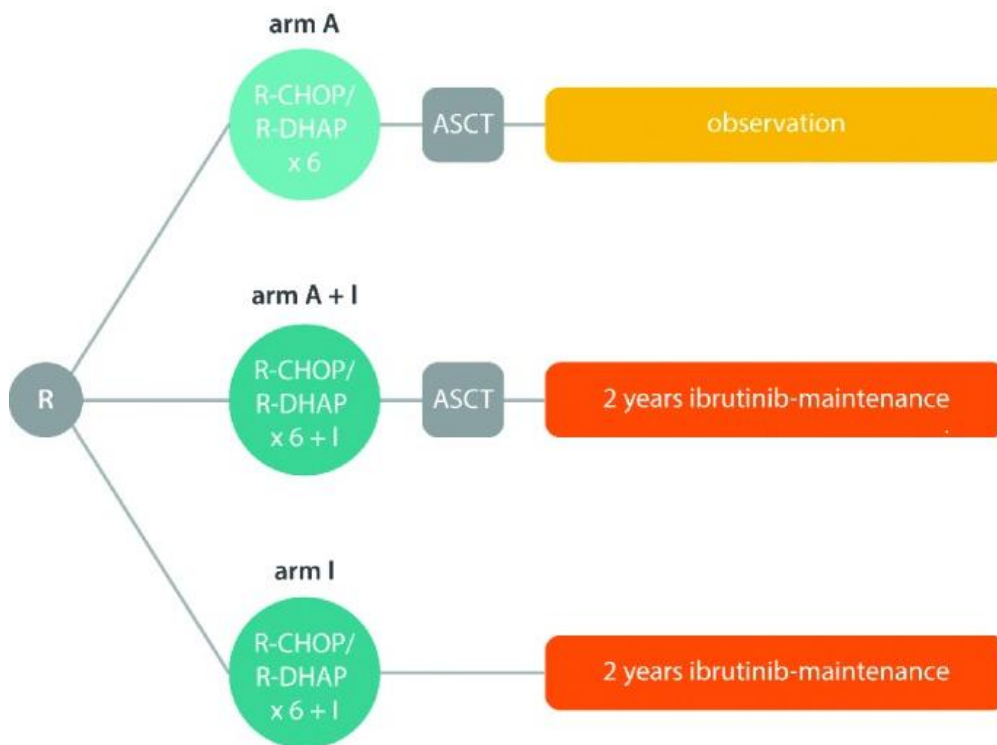


Figure 6 : Schéma de l'étude « TRIANGLE »
 D'après Dreyling et al., Haematologica, 2016 (230)

Parmi les patients atteints de LCM, le sous-groupe présentant une mutation *TP53* au diagnostic de LCM semble garder un pronostic défavorable malgré un traitement intensif avec une induction par immunochimiothérapie contenant de l'aracytine et une consolidation par ACSH(47,142,231). Le recours à des thérapies ciblées (ibrutinib, venetoclax, ...) pourrait alors s'envisager à la place ou en complément de l'immunochimiothérapie intensive. Par exemple, l'essai de phase I/II OASIS a étudié la combinaison ibrutinib (inhibiteur de BTK), venetoclax (inhibiteur de bcl2) et obinutuzumab (anticorps anti CD20) chez des patients atteints de LCM au diagnostic et en rechute. 15 patients ont reçu la triplette comme première ligne de traitement avec une tolérance acceptable et une efficacité prometteuse (86.6% de RC en TEP après 6 cycles, 100% de MRD indétectable après 3 cycles, 93.3% de SSP à 1an)(232). Il serait intéressant d'évaluer le bénéfice de la triplette ibrutinib, venetoclax et obinutuzumab chez les patients mutés pour *TP53*. De plus, il serait intéressant de chercher à optimiser le conditionnement de l'ACSH dans ce sous-groupe de patients.

Pour conclure, l'ACSH reste pour l'instant recommandée en première ligne chez le sujet jeune en bonne santé et gardera probablement son intérêt au moins pour les patients n'ayant pas atteints une rémission complète moléculaire à la fin de l'induction. La question du conditionnement optimal continue donc de se poser mais il faut l'envisager dans une perspective plus large qui est celle de la place de l'autogreffe elle-même en première ligne dans le LCM pour s'orienter de plus en plus vers une médecine personnalisée.

Bibliographie

1. Jain P, Wang M. Mantle cell lymphoma: 2019 update on the diagnosis, pathogenesis, prognostication, and management. *Am J Hematol*. 2019 Jun;94(6):710–25.
2. Sant M, Allemani C, Tereanu C, De Angelis R, Capocaccia R, Visser O, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood*. 2010 Nov 11;116(19):3724–34.
3. Le Guyader-Peyrou S, Belot A, Maynadié M, Binder-Foucard F, Remontet L, Troussard X, et al. Cancer incidence in France over the 1980-2012 period: Hematological malignancies. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2016 Apr;64(2):103–12.
4. Hoster E, Network for the GLGLSG (GLSG) and the EMCL, Dreyling M, Network for the GLGLSG (GLSG) and the EMCL, Klapper W, Network for the GLGLSG (GLSG) and the EMCL, et al. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood*. 2008 Jan 15;111(2):558–65.
5. Hermine O, Hoster E, Walewski J, Bosly A, Stilgenbauer S, Thieblemont C, et al. Addition of high-dose cytarabine to immunochemotherapy before autologous stem-cell transplantation in patients aged 65 years or younger with mantle cell lymphoma (MCL Younger): a randomised, open-label, phase 3 trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network. *The Lancet*. 2016 Aug;388(10044):565–75.
6. Ghesquières H, Dalban C, Nicolas-Virelizier E, Jardin F, Le Bras F, Le Gouill S, et al. BeEAM (bendamustine, etoposide, cytarabine, melphalan) prior to autologous stem cell transplant for chemosensitive relapses in patients with follicular lymphoma: a prospective multicentre phase II study in Lymphoma Study Association centres†. *Br J Haematol*. 2021 Feb;192(3):e94–8.
7. Hueso T, Gastinne T, Garcia S, Tchernonog E, Delette C, Casasnovas R-O, et al. Bendamustine-EAM versus BEAM regimen in patients with mantle cell lymphoma undergoing autologous stem cell transplantation in the frontline setting: a multicenter retrospective study from Lymphoma Study Association (LYSA) centers. *Bone Marrow Transplant*. 2020 Jun;55(6):1076–84.
8. Zhou Y, Wang H, Fang W, Romaguer JE, Zhang Y, Delasalle KB, et al. Incidence trends of mantle cell lymphoma in the United States between 1992 and 2004. *Cancer*. 2008 Aug 15;113(4):791–8.
9. Morton LM, Wang SS, Devesa SS, Hartge P, Weisenburger DD, Linet MS. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. *Blood*. 2006 Jan 1;107(1):265–76.
10. Cheah CY, Seymour JF, Wang ML. Mantle Cell Lymphoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2016 Apr 10;34(11):1256–69.
11. Aschebrook-Kilfoy B, Caces DBD, Ollberding NJ, Smith SM, Chiu BC-H. An upward trend in the age-specific incidence patterns for mantle cell lymphoma in the USA. *Leuk Lymphoma*. 2013 Aug;54(8):1677–83.
12. Abrahamsson A, Albertsson-Lindblad A, Brown PN, Baumgartner-Wennerholm S, Pedersen LM, D'Amore F, et al. Real world data on primary treatment for mantle cell lymphoma: a Nordic Lymphoma Group observational study. *Blood*. 2014 Aug 21;124(8):1288–95.
13. Schöllkopf C, Melbye M, Munksgaard L, Smedby KE, Rostgaard K, Glimelius B, et al. Borrelia infection and risk of non-Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2008 Jun 15;111(12):5524–9.

14. Morton LM, Zheng T, Holford TR, Holly EA, Chiu BCH, Costantini AS, et al. Alcohol consumption and risk of non-Hodgkin lymphoma: a pooled analysis. *Lancet Oncol*. 2005 Jul;6(7):469–76.
15. Smedby KE, Sampson JN, Turner JJ, Slager SL, Maynadié M, Roman E, et al. Medical History, Lifestyle, Family History, and Occupational Risk Factors for Mantle Cell Lymphoma: The InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2014 Aug;2014(48):76–86.
16. Morton LM, Hartge P, Holford TR, Holly EA, Chiu BCH, Vineis P, et al. Cigarette smoking and risk of non-Hodgkin lymphoma: a pooled analysis from the International Lymphoma Epidemiology Consortium (interlymph). *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. 2005 Apr;14(4):925–33.
17. Willett EV, Morton LM, Hartge P, Becker N, Bernstein L, Boffetta P, et al. Non-Hodgkin lymphoma and obesity: a pooled analysis from the InterLymph Consortium. *Int J Cancer*. 2008 May 1;122(9):2062–70.
18. Wang SS, Slager SL, Brennan P, Holly EA, De Sanjose S, Bernstein L, et al. Family history of hematopoietic malignancies and risk of non-Hodgkin lymphoma (NHL): a pooled analysis of 10 211 cases and 11 905 controls from the International Lymphoma Epidemiology Consortium (InterLymph). *Blood*. 2007 Apr 15;109(8):3479–88.
19. Fernberg P, Chang ET, Duvefelt K, Hjalgrim H, Eloranta S, Sørensen KM, et al. Genetic variation in chromosomal translocation breakpoint and immune function genes and risk of non-Hodgkin lymphoma. *Cancer Causes Control*. 2010 May 1;21(5):759–69.
20. Skibola CF, Bracci PM, Nieters A, Brooks-Wilson A, de Sanjosé S, Hughes AM, et al. Tumor necrosis factor (TNF) and lymphotoxin-alpha (LTA) polymorphisms and risk of non-Hodgkin lymphoma in the InterLymph Consortium. *Am J Epidemiol*. 2010 Feb 1;171(3):267–76.
21. Weisenburger DD, Kim H, Rappaport H. Mantle-zone lymphoma: a follicular variant of intermediate lymphocytic lymphoma. *Cancer*. 1982 Apr 1;49(7):1429–38.
22. Harris N, Jaffe E, Stein H, Banks P, Chan J, Cleary M, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group [see comments]. *Blood*. 1994 Sep 1;84(5):1361–92.
23. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016 May 19;127(20):2375–90.
24. Campo E, Raffeld M, Jaffe ES. Mantle-cell lymphoma. *Semin Hematol*. 1999 Apr;36(2):115–27.
25. Raffeld M, Jaffe ES. bcl-1, t(11;14), and mantle cell-derived lymphomas. *Blood*. 1991 Jul 15;78(2):259–63.
26. Swerdlow SH, Williams ME. From centrocytic to mantle cell lymphoma: a clinicopathologic and molecular review of 3 decades. *Hum Pathol*. 2002 Jan;33(1):7–20.
27. Dd W, Jo A. Mantle cell lymphoma-- an entity comes of age [Internet]. Vol. 87, *Blood*. *Blood*; 1996 [cited 2021 Mar 4]. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.proxy.insermbiblio.inist.fr/8639814/>

28. Dreyling MH, Bullinger L, Ott G, Stilgenbauer S, Müller-Hermelink HK, Bentz M, et al. Alterations of the cyclin D1/p16-pRB pathway in mantle cell lymphoma. *Cancer Res.* 1997 Oct 15;57(20):4608–14.
29. Bertoni F, Rinaldi A, Zucca E, Cavalli F. Update on the molecular biology of mantle cell lymphoma. *Hematol Oncol.* 2006;24(1):22–7.
30. Jares P, Colomer D, Campo E. Molecular pathogenesis of mantle cell lymphoma. *J Clin Invest.* 2012 Oct;122(10):3416–23.
31. Rosenwald A, Wright G, Wiestner A, Chan WC, Connors JM, Campo E, et al. The proliferation gene expression signature is a quantitative integrator of oncogenic events that predicts survival in mantle cell lymphoma. *Cancer Cell.* 2003 Feb;3(2):185–97.
32. Jares P, Campo E. Advances in the understanding of mantle cell lymphoma. *Br J Haematol.* 2008;142(2):149–65.
33. Yatabe Y, Suzuki R, Tobinai K, Matsuno Y, Ichinohasama R, Okamoto M, et al. Significance of cyclin D1 overexpression for the diagnosis of mantle cell lymphoma: a clinicopathologic comparison of cyclin D1-positive MCL and cyclin D1-negative MCL-like B-cell lymphoma. *Blood.* 2000 Apr 1;95(7):2253–61.
34. I W, D D, V V, K VR, H P, F M, et al. Translocations targeting CCND2, CCND3, and MYCN do occur in t(11;14)-negative mantle cell lymphomas [Internet]. Vol. 111, *Blood.* *Blood*; 2008 [cited 2021 Mar 5]. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.proxy.insermbiblio.inist.fr/18391076/>
35. Martín-García D, Navarro A, Valdés-Mas R, Clot G, Gutiérrez-Abril J, Prieto M, et al. CCND2 and CCND3 hijack immunoglobulin light-chain enhancers in cyclin D1- mantle cell lymphoma. *Blood.* 2019 Feb 28;133(9):940–51.
36. Komatsu H, Iida S, Yamamoto K, Mikuni C, Nitta M, Takahashi T, et al. A variant chromosome translocation at 11q13 identifying PRAD1/cyclin D1 as the BCL-1 gene. *Blood.* 1994 Aug 15;84(4):1226–31.
37. Rocha CK, Praulich I, Gehrke I, Hallek M, Kreuzer K-A. A rare case of t(11;22) in a mantle cell lymphoma like B-cell neoplasia resulting in a fusion of IGL and CCND1: case report. *Mol Cytogenet.* 2011 Apr 1;4(1):8.
38. Wiestner A, Tehrani M, Chiorazzi M, Wright G, Gibellini F, Nakayama K, et al. Point mutations and genomic deletions in CCND1 create stable truncated cyclin D1 mRNAs that are associated with increased proliferation rate and shorter survival. *Blood.* 2007 Jun 1;109(11):4599–606.
39. Ruan J. Molecular profiling and management of mantle cell lymphoma. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program.* 2019 Dec 6;2019(1):30–40.
40. Salaverria I, Zettl A, Beà S, Moreno V, Valls J, Hartmann E, et al. Specific Secondary Genetic Alterations in Mantle Cell Lymphoma Provide Prognostic Information Independent of the Gene Expression-Based Proliferation Signature. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2007 Apr 1;25(10):1216–22.
41. Hernández L, Beà S, Pinyol M, Ott G, Katzenberger T, Rosenwald A, et al. CDK4 and MDM2 gene alterations mainly occur in highly proliferative and aggressive mantle cell lymphomas with wild-type INK4a/ARF locus. *Cancer Res.* 2005 Mar 15;65(6):2199–206.

42. Jacobs JJ, Kieboom K, Marino S, DePinho RA, van Lohuizen M. The oncogene and Polycomb-group gene *bmi-1* regulates cell proliferation and senescence through the *ink4a* locus. *Nature*. 1999 Jan 14;397(6715):164–8.
43. Pinyol M, Bea S, Plà L, Ribrag V, Bosq J, Rosenwald A, et al. Inactivation of *RB1* in mantle-cell lymphoma detected by nonsense-mediated mRNA decay pathway inhibition and microarray analysis. *Blood*. 2007 Jun 15;109(12):5422–9.
44. Hernandez L, Fest T, Cazorla M, Teruya-Feldstein J, Bosch F, Peinado MA, et al. *p53* gene mutations and protein overexpression are associated with aggressive variants of mantle cell lymphomas. *Blood*. 1996 Apr 15;87(8):3351–9.
45. Greiner TC, Moynihan MJ, Chan WC, Lytle DM, Pedersen A, Anderson JR, et al. *p53* mutations in mantle cell lymphoma are associated with variant cytology and predict a poor prognosis. *Blood*. 1996 May 15;87(10):4302–10.
46. Halldórsdóttir AM, Lundin A, Murray F, Mansouri L, Knuutila S, Sundström C, et al. Impact of *TP53* mutation and *17p* deletion in mantle cell lymphoma. *Leukemia*. 2011 Dec;25(12):1904–8.
47. Eskelund CW, Dahl C, Hansen JW, Westman M, Kolstad A, Pedersen LB, et al. *TP53* mutations identify younger mantle cell lymphoma patients who do not benefit from intensive chemoimmunotherapy. *Blood*. 2017 26;130(17):1903–10.
48. Dang CV, O'Donnell KA, Zeller KI, Nguyen T, Osthus RC, Li F. The *c-Myc* target gene network. *Semin Cancer Biol*. 2006 Aug;16(4):253–64.
49. Aukema SM, Siebert R, Schuurin E, van Imhoff GW, Kluin-Nelemans HC, Boerma E-J, et al. Double-hit B-cell lymphomas. *Blood*. 2011 Feb 24;117(8):2319–31.
50. Sander B, Quintanilla-Martinez L, Ott G, Xerri L, Kuzu I, Chan JKC, et al. Mantle cell lymphoma--a spectrum from indolent to aggressive disease. *Virchows Arch Int J Pathol*. 2016 Mar;468(3):245–57.
51. Schaffner C, Idler I, Stilgenbauer S, Döhner H, Lichter P. Mantle cell lymphoma is characterized by inactivation of the *ATM* gene. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000 Mar 14;97(6):2773–8.
52. Camacho E, Hernández L, Hernández S, Tort F, Bellosillo B, Beà S, et al. *ATM* gene inactivation in mantle cell lymphoma mainly occurs by truncating mutations and missense mutations involving the phosphatidylinositol-3 kinase domain and is associated with increasing numbers of chromosomal imbalances. *Blood*. 2002 Jan 1;99(1):238–44.
53. Fernández V, Hartmann E, Ott G, Campo E, Rosenwald A. Pathogenesis of mantle-cell lymphoma: all oncogenic roads lead to dysregulation of cell cycle and DNA damage response pathways. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2005 Sep 10;23(26):6364–9.
54. Jares P, Colomer D, Campo E. Genetic and molecular pathogenesis of mantle cell lymphoma: perspectives for new targeted therapeutics. *Nat Rev Cancer*. 2007 Oct;7(10):750–62.
55. Greiner TC, Dasgupta C, Ho VV, Weisenburger DD, Smith LM, Lynch JC, et al. Mutation and genomic deletion status of ataxia telangiectasia mutated (*ATM*) and *p53* confer specific gene expression profiles in mantle cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006 Feb 14;103(7):2352–7.
56. Beà S, Valdés-Mas R, Navarro A, Salaverria I, Martín-García D, Jares P, et al. Landscape of somatic mutations and clonal evolution in mantle cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013 Nov 5;110(45):18250–5.

57. Ahmed M, Zhang L, Nomie K, Lam L, Wang M. Gene mutations and actionable genetic lesions in mantle cell lymphoma. *Oncotarget*. 2016 Jul 19;7(36):58638–48.
58. Alshareef A, Peters AC, Gélébart P, Chen W, Lai R. Gene Methylation and Silencing of WIF1 Is a Frequent Genetic Abnormality in Mantle Cell Lymphoma. *Int J Mol Sci*. 2021 Jan 18;22(2).
59. Rudelius M, Pittaluga S, Nishizuka S, Pham TH-T, Fend F, Jaffe ES, et al. Constitutive activation of Akt contributes to the pathogenesis and survival of mantle cell lymphoma. *Blood*. 2006 Sep 1;108(5):1668–76.
60. Pérez-Galán P, Dreyling M, Wiestner A. Mantle cell lymphoma: biology, pathogenesis, and the molecular basis of treatment in the genomic era. *Blood*. 2011 Jan 6;117(1):26–38.
61. Tabe Y, Jin L, Konopleva M, Shikami M, Kimura S, Andreeff M, et al. Class IA PI3K inhibition inhibits cell growth and proliferation in mantle cell lymphoma. *Acta Haematol*. 2014;131(1):59–69.
62. Camara-Clayette V, Lecluse Y, Schrader C, Klapper W, Vainchenker W, Hermine O, et al. The NF- κ B pathway is rarely spontaneously activated in mantle cell lymphoma (MCL) cell lines and patient's samples. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. 2014 Jan;50(1):159–69.
63. Rinaldi A, Kwee I, Taborelli M, Largo C, Uccella S, Martin V, et al. Genomic and expression profiling identifies the B-cell associated tyrosine kinase Syk as a possible therapeutic target in mantle cell lymphoma. *Br J Haematol*. 2006;132(3):303–16.
64. Vogt N, Dai B, Erdmann T, Berdel WE, Lenz G. The molecular pathogenesis of mantle cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2017 Jul 3;58(7):1530–7.
65. Saba NS, Liu D, Herman SEM, Underbayev C, Tian X, Behrend D, et al. Pathogenic role of B-cell receptor signaling and canonical NF- κ B activation in mantle cell lymphoma. *Blood*. 2016 Jul 7;128(1):82–92.
66. Pighi C, Gu T-L, Dalai I, Barbi S, Parolini C, Bertolaso A, et al. Phospho-proteomic analysis of mantle cell lymphoma cells suggests a pro-survival role of B-cell receptor signaling. *Cell Oncol Dordr*. 2011 Apr;34(2):141–53.
67. Rahal R, Frick M, Romero R, Korn JM, Kridel R, Chan FC, et al. Pharmacological and genomic profiling identifies NF- κ B-targeted treatment strategies for mantle cell lymphoma. *Nat Med*. 2014 Jan;20(1):87–92.
68. Balaji S, Ahmed M, Lorence E, Yan F, Nomie K, Wang M. NF- κ B signaling and its relevance to the treatment of mantle cell lymphoma. *J Hematol Oncol* *J Hematol Oncol* [Internet]. 2018 Jun 15 [cited 2021 Mar 26];11. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6002979/>
69. Kridel R, Meissner B, Rogic S, Boyle M, Telenius A, Woolcock B, et al. Whole transcriptome sequencing reveals recurrent NOTCH1 mutations in mantle cell lymphoma. *Blood*. 2012 Mar 1;119(9):1963–71.
70. Yu H, Lee H, Herrmann A, Buettner R, Jove R. Revisiting STAT3 signalling in cancer: new and unexpected biological functions. *Nat Rev Cancer*. 2014 Nov;14(11):736–46.
71. Lai R, Rassidakis GZ, Medeiros LJ, Leventaki V, Keating M, McDonnell TJ. Expression of STAT3 and its phosphorylated forms in mantle cell lymphoma cell lines and tumours. *J Pathol*. 2003;199(1):84–9.

72. Baran-Marszak F, Boukhiar M, Harel S, Laguillier C, Roger C, Gressin R, et al. Constitutive and B-cell receptor-induced activation of STAT3 are important signaling pathways targeted by bortezomib in leukemic mantle cell lymphoma. *Haematologica*. 2010 Nov;95(11):1865–72.
73. Gelebart P, Anand M, Armanious H, Peters AC, Dien Bard J, Amin HM, et al. Constitutive activation of the Wnt canonical pathway in mantle cell lymphoma. *Blood*. 2008 Dec 15;112(13):5171–9.
74. Beà S, Salaverria I, Armengol L, Pinyol M, Fernández V, Hartmann EM, et al. Uniparental disomies, homozygous deletions, amplifications, and target genes in mantle cell lymphoma revealed by integrative high-resolution whole-genome profiling. *Blood*. 2009 Mar 26;113(13):3059–69.
75. Hartmann EM, Campo E, Wright G, Lenz G, Salaverria I, Jares P, et al. Pathway discovery in mantle cell lymphoma by integrated analysis of high-resolution gene expression and copy number profiling. *Blood*. 2010 Aug 12;116(6):953–61.
76. Tagawa H, Karnan S, Suzuki R, Matsuo K, Zhang X, Ota A, et al. Genome-wide array-based CGH for mantle cell lymphoma: identification of homozygous deletions of the proapoptotic gene BIM. *Oncogene*. 2005 Feb 17;24(8):1348–58.
77. Khoury JD, Medeiros LJ, Rassidakis GZ, McDonnell TJ, Abruzzo LV, Lai R. Expression of Mcl-1 in mantle cell lymphoma is associated with high-grade morphology, a high proliferative state, and p53 overexpression. *J Pathol*. 2003 Jan;199(1):90–7.
78. Mozos A, Royo C, Hartmann E, De Jong D, Baró C, Valera A, et al. SOX11 expression is highly specific for mantle cell lymphoma and identifies the cyclin D1-negative subtype. *Haematologica*. 2009 Nov;94(11):1555–62.
79. Palomero J, Vegliante MC, Rodríguez ML, Eguileor Á, Castellano G, Planas-Rigol E, et al. SOX11 promotes tumor angiogenesis through transcriptional regulation of PDGFA in mantle cell lymphoma. *Blood*. 2014 Oct 2;124(14):2235–47.
80. Mohanty A, Sandoval N, Phan A, Nguyen TV, Chen RW, Budde E, et al. Regulation of SOX11 expression through CCND1 and STAT3 in mantle cell lymphoma. *Blood*. 2019 Jan 24;133(4):306–18.
81. Vegliante MC, Palomero J, Pérez-Galán P, Roué G, Castellano G, Navarro A, et al. SOX11 regulates PAX5 expression and blocks terminal B-cell differentiation in aggressive mantle cell lymphoma. *Blood*. 2013 Mar 21;121(12):2175–85.
82. Ferrando AA. SOX11 is a mantle cell lymphoma oncogene. *Blood*. 2013 Mar 21;121(12):2169–70.
83. Annese T, Ingravallo G, Tamma R, De Giorgis M, Maiorano E, Perrone T, et al. Inflammatory Infiltrate and Angiogenesis in Mantle Cell Lymphoma. *Transl Oncol* [Internet]. 2020 Feb 29 [cited 2021 Mar 19];13(3). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7052512/>
84. Balsas P, Palomero J, Eguileor Á, Rodríguez ML, Vegliante MC, Planas-Rigol E, et al. SOX11 promotes tumor protective microenvironment interactions through CXCR4 and FAK regulation in mantle cell lymphoma. *Blood*. 2017 Jul 27;130(4):501–13.
85. Dominguez-Sola D. SOX11 holds mantle cell lymphoma's key to home. *Blood*. 2017 Jul 27;130(4):389–91.

86. Pararajalingam P, Coyle KM, Arthur SE, Thomas N, Alcaide M, Meissner B, et al. Coding and noncoding drivers of mantle cell lymphoma identified through exome and genome sequencing. *Blood*. 2020 Jul 30;136(5):572–84.
87. Kurtova AV, Tamayo AT, Ford RJ, Burger JA. Mantle cell lymphoma cells express high levels of CXCR4, CXCR5, and VLA-4 (CD49d): importance for interactions with the stromal microenvironment and specific targeting. *Blood*. 2009 May 7;113(19):4604–13.
88. Ek S, Björck E, Högerkorp C-M, Nordenskjöld M, Porwit-MacDonald A, Borrebaeck CAK. Mantle cell lymphomas acquire increased expression of CCL4, CCL5 and 4-1BB-L implicated in cell survival. *Int J Cancer*. 2006;118(8):2092–7.
89. Medina DJ, Goodell L, Glod J, Gélinas C, Rabson AB, Strair RK. Mesenchymal stromal cells protect mantle cell lymphoma cells from spontaneous and drug-induced apoptosis through secretion of B-cell activating factor and activation of the canonical and non-canonical nuclear factor κ B pathways. *Haematologica*. 2012 Aug;97(8):1255–63.
90. Zhang L, Yang J, Qian J, Li H, Romaguera JE, Kwak LW, et al. Role of the microenvironment in mantle cell lymphoma: IL-6 is an important survival factor for the tumor cells. *Blood*. 2012 Nov 1;120(18):3783–92.
91. Bernard S, Danglade D, Gardano L, Laguillier C, Lazarian G, Roger C, et al. Inhibitors of BCR signalling interrupt the survival signal mediated by the micro-environment in mantle cell lymphoma. *Int J Cancer*. 2015;136(12):2761–74.
92. Mulder TA, Wahlin BE, Österborg A, Palma M. Targeting the Immune Microenvironment in Lymphomas of B-Cell Origin: From Biology to Clinical Application. *Cancers* [Internet]. 2019 Jun 29 [cited 2021 Mar 19];11(7). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6678966/>
93. Wilcox RA, Feldman AL, Wada DA, Yang Z-Z, Comfere NI, Dong H, et al. B7-H1 (PD-L1, CD274) suppresses host immunity in T-cell lymphoproliferative disorders. *Blood*. 2009 Sep 3;114(10):2149–58.
94. Wang L, Qian J, Lu Y, Li H, Bao H, He D, et al. Immune evasion of mantle cell lymphoma: expression of B7-H1 leads to inhibited T-cell response to and killing of tumor cells. *Haematologica*. 2013 Sep;98(9):1458–66.
95. Assis-Mendonça GR, Fattori A, Rocha RM, Lourenço GJ, Delamain MT, Nonogaki S, et al. Single nucleotide variants in immune-response genes and the tumor microenvironment composition predict progression of mantle cell lymphoma. *BMC Cancer*. 2021 Mar 1;21(1):209.
96. Nygren L, Wasik AM, Baumgartner-Wennerholm S, Jeppsson-Ahlberg Å, Klimkowska M, Andersson P, et al. T-Cell Levels Are Prognostic in Mantle Cell Lymphoma. *Clin Cancer Res*. 2014 Dec 1;20(23):6096–104.
97. Papin A, Gouill SL, Chiron D. Rationale for targeting tumor cells in their microenvironment for mantle cell lymphoma treatment. *Leuk Lymphoma*. 2018 May 4;59(5):1064–72.
98. Zhang X-Y, Xu J, Zhu H-Y, Wang Y, Wang L, Fan L, et al. Negative prognostic impact of low absolute CD4+ T cell counts in peripheral blood in mantle cell lymphoma. *Cancer Sci*. 2016 Oct;107(10):1471–6.
99. Koh YW, Shin S-J, Park C, Yoon DH, Suh C, Huh J. Absolute monocyte count predicts overall survival in mantle cell lymphomas: correlation with tumour-associated macrophages. *Hematol Oncol*. 2014;32(4):178–86.

100. Papin A, Tessoulin B, Bellanger C, Moreau A, Le Bris Y, Maisonneuve H, et al. CSF1R and BTK inhibitions as novel strategies to disrupt the dialog between mantle cell lymphoma and macrophages. *Leukemia*. 2019 Oct;33(10):2442–53.
101. Orchard J, Garand R, Davis Z, Babbage G, Sahota S, Matutes E, et al. A subset of t(11;14) lymphoma with mantle cell features displays mutated IgVH genes and includes patients with good prognosis, nonnodal disease. *Blood*. 2003 Jun 15;101(12):4975–81.
102. Nadeu F, Martin-Garcia D, Clot G, Díaz-Navarro A, Duran-Ferrer M, Navarro A, et al. Genomic and epigenomic insights into the origin, pathogenesis, and clinical behavior of mantle cell lymphoma subtypes. *Blood*. 2020 Sep 17;136(12):1419–32.
103. Vilarrasa-Blasi R, Soler-Vila P, Verdaguer-Dot N, Russiñol N, Di Stefano M, Chapaprieta V, et al. Dynamics of genome architecture and chromatin function during human B cell differentiation and neoplastic transformation. *Nat Commun* [Internet]. 2021 Jan 28 [cited 2021 Mar 20];12. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7844026/>
104. Fernández V, Salamero O, Espinet B, Solé F, Royo C, Navarro A, et al. Genomic and gene expression profiling defines indolent forms of mantle cell lymphoma. *Cancer Res*. 2010 Feb 15;70(4):1408–18.
105. Royo C, Salaverria I, Hartmann EM, Rosenwald A, Campo E, Beà S. The complex landscape of genetic alterations in mantle cell lymphoma. *Semin Cancer Biol*. 2011 Nov;21(5):322–34.
106. Sakhdari A, Ok CY, Patel KP, Kanagal-Shamanna R, Yin CC, Zuo Z, et al. TP53 mutations are common in mantle cell lymphoma, including the indolent leukemic non-nodal variant. *Ann Diagn Pathol*. 2019 Aug;41:38–42.
107. Highly sensitive and specific in situ hybridization assay for quantification of SOX11 mRNA in mantle cell lymphoma reveals association of TP53 mutations with negative and low SOX11 expression - PubMed [Internet]. [cited 2021 Mar 5]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov.proxy.insermbiblio.inist.fr/31296581/>
108. Clot G, Jares P, Giné E, Navarro A, Royo C, Pinyol M, et al. A gene signature that distinguishes conventional and leukemic nonnodal mantle cell lymphoma helps predict outcome. *Blood*. 2018 Jul 26;132(4):413–22.
109. Dreyling M, Klapper W, Rule S. Blastoid and pleomorphic mantle cell lymphoma: still a diagnostic and therapeutic challenge! *Blood*. 2018 Dec 27;132(26):2722–9.
110. Choe J-Y, Yun JY, Na HY, Huh J, Shin S-J, Kim H-J, et al. MYC overexpression correlates with MYC amplification or translocation, and is associated with poor prognosis in mantle cell lymphoma. *Histopathology*. 2016 Feb;68(3):442–9.
111. Swerdlow SH, Zukerberg LR, Yang WI, Harris NL, Williams ME. The morphologic spectrum of non-Hodgkin's lymphomas with BCL1/cyclin D1 gene rearrangements. *Am J Surg Pathol*. 1996 May;20(5):627–40.
112. Ruskoné-Fourmestraux A, Audouin J. Primary gastrointestinal tract mantle cell lymphoma as multiple lymphomatous polyposis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010 Feb;24(1):35–42.
113. Gesk S, Klapper W, Martín-Subero JI, Nagel I, Harder L, Fu K, et al. A chromosomal translocation in cyclin D1–negative/cyclin D2–positive mantle cell lymphoma fuses the CCND2 gene to the IGK locus. *Blood*. 2006 Aug 1;108(3):1109–10.

114. Salaverria I, Royo C, Carvajal-Cuenca A, Clot G, Navarro A, Valera A, et al. CCND2 rearrangements are the most frequent genetic events in cyclin D1(-) mantle cell lymphoma. *Blood*. 2013 Feb 21;121(8):1394–402.
115. Xu J, Wang L, Li J, Saksena A, Wang SA, Shen J, et al. SOX11-negative Mantle Cell Lymphoma: Clinicopathologic and Prognostic Features of 75 Patients. *Am J Surg Pathol*. 2019 May;43(5):710–6.
116. Ondrejka SL, Lai R, Smith SD, Hsi ED. Indolent mantle cell leukemia: a clinicopathological variant characterized by isolated lymphocytosis, interstitial bone marrow involvement, kappa light chain restriction, and good prognosis. *Haematologica*. 2011 Aug;96(8):1121–7.
117. Inamdar AA, Goy A, Ayoub NM, Attia C, Oton L, Taruvai V, et al. Mantle cell lymphoma in the era of precision medicine-diagnosis, biomarkers and therapeutic agents. *Oncotarget*. 2016 Jul 26;7(30):48692–731.
118. Argatoff LH, Connors JM, Klasa RJ, Horsman DE, Gascoyne RD. Mantle Cell Lymphoma: A Clinicopathologic Study of 80 Cases. *Blood*. 1997 Mar 15;89(6):2067–78.
119. Hou WH, Wei P, Xie JL, Zheng YY, Zhang YL, Zhou XG. [Clinicopathologic features and prognosis of mantle cell lymphoma: an analysis of 349 cases]. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*. 2018 Jun 8;47(6):417–22.
120. Weisenburger D, Armitage J. Mantle cell lymphoma-- an entity comes of age. *Blood*. 1996 Jun 1;87(11):4483–94.
121. Gill S, Seymour JF. What is the real risk of central nervous system involvement in mantle cell lymphoma? *Leuk Lymphoma*. 2008 Jan 1;49(12):2237–9.
122. Cheah CY, George A, Giné E, Chiappella A, Kluin-Nelemans HC, Jurczak W, et al. Central nervous system involvement in mantle cell lymphoma: clinical features, prognostic factors and outcomes from the European Mantle Cell Lymphoma Network†. *Ann Oncol*. 2013 Aug 1;24(8):2119–23.
123. Bailly C, Carlier T, Touzeau C, Arlicot N, Kraeber-Bodéré F, Le Gouill S, et al. Interest of FDG-PET in the Management of Mantle Cell Lymphoma. *Front Med*. 2019;6:70.
124. Albano D, Ferro P, Bosio G, Fallanca F, Re A, Tucci A, et al. Diagnostic and Clinical Impact of Staging 18F-FDG PET/CT in Mantle-Cell Lymphoma: A Two-Center Experience. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2019 Aug;19(8):e457–64.
125. Albano D, Treglia G, Gazzilli M, Cerudelli E, Giubbini R, Bertagna F. 18F-FDG PET or PET/CT in Mantle Cell Lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2020 Jul;20(7):422–30.
126. Bodet-Milin C, Touzeau C, Leux C, Sahin M, Moreau A, Maisonneuve H, et al. Prognostic impact of 18F-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography in untreated mantle cell lymphoma: a retrospective study from the GOELAMS group. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010 Aug;37(9):1633–42.
127. Albano D, Laudicella R, Ferro P, Allocca M, Abenavoli E, Buschiazzo A, et al. The Role of 18F-FDG PET/CT in Staging and Prognostication of Mantle Cell Lymphoma: An Italian Multicentric Study. *Cancers* [Internet]. 2019 Nov 21 [cited 2021 Mar 22];11(12). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6966583/>

128. Bailly C, Carlier T, Berriolo-Riedinger A, Casasnovas O, Gyan E, Meignan M, et al. Prognostic value of FDG-PET in patients with mantle cell lymphoma: results from the LyMa-PET Project. *Haematologica*. 2020 Jan;105(1):e33–6.
129. Romaguera JE, Medeiros LJ, Hagemester FB, Fayad LE, Rodriguez MA, Pro B, et al. Frequency of gastrointestinal involvement and its clinical significance in mantle cell lymphoma. *Cancer*. 2003 Feb 1;97(3):586–91.
130. Lamm W, Dolak W, Kiesewetter B, Simonitsch-Klupp I, Pühr H, Raderer M. Gastrointestinal Involvement in Patients with Mantle Cell Lymphoma: A Single Center Experience of Eighty-Five Patients. *Dig Dis Basel Switz*. 2019;37(3):194–200.
131. Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer Res*. 1971 Nov;31(11):1860–1.
132. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification. *J Clin Oncol*. 2014 Sep 20;32(27):3059–67.
133. Dreyling M, Campo E, Hermine O, Jerkeman M, Gouill SL, Rule S, et al. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol*. 2017 Jul 1;28:iv62–71.
134. Federico M, Bellei M, Marcheselli L, Luminari S, Lopez-Guillermo A, Vitolo U, et al. Follicular lymphoma international prognostic index 2: a new prognostic index for follicular lymphoma developed by the international follicular lymphoma prognostic factor project. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2009 Sep 20;27(27):4555–62.
135. Hoster E, Rosenwald A, Berger F, Bernd H-W, Hartmann S, Loddenkemper C, et al. Tumor Cell Proliferation (Ki-67 Index) Overcomes Cytology and Growth Pattern As Prognostic Factor in Mantle-Cell Lymphoma – Results from Randomized Trials of the European MCL Network. *Blood*. 2014 Dec 6;124(21):2977–2977.
136. Hoster E, Rosenwald A. Prognostic Value of Ki-67 Index, Cytology, and Growth Pattern in Mantle-Cell Lymphoma: Results From Randomized Trials of the European Mantle Cell Lymphoma Network | *Journal of Clinical Oncology*. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2016 Apr 22;34(12):1386–95.
137. Hernandez L, Fest T, Cazorla M, Teruya-Feldstein J, Bosch F, Peinado MA, et al. p53 gene mutations and protein overexpression are associated with aggressive variants of mantle cell lymphomas. *Blood*. 1996 Apr 15;87(8):3351–9.
138. Aukema SM, Hoster E, Rosenwald A, Canoni D, Delfau-Larue M-H, Rymkiewicz G, et al. Expression of TP53 is associated with the outcome of MCL independent of MIPI and Ki-67 in trials of the European MCL Network. *Blood*. 2018 Jan 25;131(4):417–20.
139. Sarkozy C, Terré C, Jardin F, Radford I, Roche-Lestienne C, Penther D, et al. Complex karyotype in mantle cell lymphoma is a strong prognostic factor for the time to treatment and overall survival, independent of the MCL international prognostic index. *Genes Chromosomes Cancer*. 2014 Jan;53(1):106–16.
140. Cohen JB, Ruppert AS, Heerema NA, Andritsos LA, Jones JA, Porcu P, et al. Complex karyotype is associated with aggressive disease and shortened progression-free survival in patients with newly diagnosed mantle cell lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2015 May;15(5):278-285.e1.

141. Greenwell IB, Staton AD, Lee MJ, Switchenko JM, Saxe DF, Maly JJ, et al. Complex karyotype in patients with mantle cell lymphoma predicts inferior survival and poor response to intensive induction therapy. *Cancer*. 2018 Jun 1;124(11):2306–15.
142. Delfau-Larue M-H, Klapper W, Berger F, Jardin F, Briere J, Salles G, et al. High-dose cytarabine does not overcome the adverse prognostic value of CDKN2A and TP53 deletions in mantle cell lymphoma. *Blood*. 2015 Jul 30;126(5):604–11.
143. Rubio-Moscardo F, Climent J, Siebert R, Piris MA, Martín-Subero JI, Niëländer I, et al. Mantle-cell lymphoma genotypes identified with CGH to BAC microarrays define a leukemic subgroup of disease and predict patient outcome. *Blood*. 2005 Jun 1;105(11):4445–54.
144. Navarro A, Clot G, Royo C, Jares P, Hadzidimitriou A, Agathangelidis A, et al. Molecular subsets of mantle cell lymphoma defined by the IGHV mutational status and SOX11 expression have distinct biologic and clinical features. *Cancer Res*. 2012 Oct 15;72(20):5307–16.
145. Yi S, Zou D, Li C, Zhong S, Chen W, Li Z, et al. High incidence of MYC and BCL2 abnormalities in mantle cell lymphoma, although only MYC abnormality predicts poor survival. *Oncotarget*. 2015 Dec 8;6(39):42362–71.
146. Le Bris Y, Magrangeas F, Moreau A, Chiron D, Guérin-Charbonnel C, Theisen O, et al. Whole genome copy number analysis in search of new prognostic biomarkers in first line treatment of mantle cell lymphoma. A study by the LYSA group. *Hematol Oncol*. 2020 Oct;38(4):446–55.
147. Scott DW, Abrisqueta P, Wright GW, Slack GW, Mottok A, Villa D, et al. New Molecular Assay for the Proliferation Signature in Mantle Cell Lymphoma Applicable to Formalin-Fixed Paraffin-Embedded Biopsies. *J Clin Oncol*. 2017 May 20;35(15):1668–77.
148. Ramsower CA, Maguire A, Robetorye RS, Feldman AL, Syrbu SI, Rosenthal AC, et al. Clinical laboratory validation of the MCL35 assay for molecular risk stratification of mantle cell lymphoma. *J Hematop*. 2020 Dec;13(4):231–8.
149. Albano D, Bosio G, Bianchetti N, Pagani C, Re A, Tucci A, et al. Prognostic role of baseline 18F-FDG PET/CT metabolic parameters in mantle cell lymphoma. *Ann Nucl Med*. 2019 Jul;33(7):449–58.
150. Brepoels L, Stroobants S, De Wever W, Dierickx D, Vandenberghe P, Thomas J, et al. Positron emission tomography in mantle cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2008 Sep;49(9):1693–701.
151. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2007 Feb 10;25(5):579–86.
152. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, Meignan M, Hutchings M, Müller SP, et al. Role of Imaging in the Staging and Response Assessment of Lymphoma: Consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J Clin Oncol*. 2014 Sep 20;32(27):3048–58.
153. Mato AR, Svoboda J, Feldman T, Zielonka T, Agress H, Panush D, et al. Post-treatment (not interim) positron emission tomography-computed tomography scan status is highly predictive of outcome in mantle cell lymphoma patients treated with R-HyperCVAD. *Cancer*. 2012 Jul 15;118(14):3565–70.
154. Lamonica D, Graf DA, Munteanu MC, Czuczman MS. 18F-FDG PET for Measurement of Response and Prediction of Outcome to Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma Therapy with Bendamustine–Rituximab. *J Nucl Med*. 2017 Jan 1;58(1):62–8.

155. Chase ML, Armand P. Minimal residual disease in non-Hodgkin lymphoma - current applications and future directions. *Br J Haematol*. 2018 Jan;180(2):177–88.
156. Pott C, Schrader C, Gesk S, Harder L, Tiemann M, Raff T, et al. Quantitative assessment of molecular remission after high-dose therapy with autologous stem cell transplantation predicts long-term remission in mantle cell lymphoma. *Blood*. 2006 Mar 15;107(6):2271–8.
157. Geisler CH, Kolstad A, Laurell A, Andersen NS, Pedersen LB, Jerkeman M, et al. Long-term progression-free survival of mantle cell lymphoma after intensive front-line immunochemotherapy with in vivo-purged stem cell rescue: a nonrandomized phase 2 multicenter study by the Nordic Lymphoma Group. *Blood*. 2008 Oct 1;112(7):2687–93.
158. Pott C, Hoster E, Delfau-Larue M-H, Beldjord K, Böttcher S, Asnafi V, et al. Molecular remission is an independent predictor of clinical outcome in patients with mantle cell lymphoma after combined immunochemotherapy: a European MCL intergroup study. *Blood*. 2010 Apr 22;115(16):3215–23.
159. Kolstad A, Pedersen LB, Eskelund CW, Husby S, Grønbaek K, Jerkeman M, et al. Molecular Monitoring after Autologous Stem Cell Transplantation and Preemptive Rituximab Treatment of Molecular Relapse; Results from the Nordic Mantle Cell Lymphoma Studies (MCL2 and MCL3) with Median Follow-Up of 8.5 Years. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2017 Mar;23(3):428–35.
160. Zhou Y, Chen H, Tao Y, Zhong Q, Shi Y. Minimal Residual Disease and Survival Outcomes in Patients with Mantle Cell Lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer*. 2021 Jan 1;12(2):553–61.
161. Liu H, Johnson JL, Koval G, Malnassy G, Sher D, Damon LE, et al. Detection of minimal residual disease following induction immunochemotherapy predicts progression free survival in mantle cell lymphoma: final results of CALGB 59909. *Haematologica*. 2012 Apr;97(4):579–85.
162. Cowan AJ, Stevenson PA, Cassaday RD, Graf SA, Fromm JR, Wu D, et al. Pretransplantation Minimal Residual Disease Predicts Survival in Patients with Mantle Cell Lymphoma Undergoing Autologous Stem Cell Transplantation in Complete Remission. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2016 Feb;22(2):380–5.
163. Gimenez E, Chauvet M, Rabin L, Puteaud I, Duley S, Hamaidia S, et al. Cloned IGH VDJ targets as tools for personalized minimal residual disease monitoring in mature lymphoid malignancies; a feasibility study in mantle cell lymphoma by the Groupe Ouest Est d'Etude des Leucémies et Autres Maladies du Sang. *Br J Haematol*. 2012 Jul;158(2):186–97.
164. Hoster E, Pott C. Minimal residual disease in mantle cell lymphoma: insights into biology and impact on treatment. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*. 2016 Dec 2;2016(1):437–45.
165. Böttcher S, Ritgen M, Buske S, Gesk S, Klapper W, Hoster E, et al. Minimal residual disease detection in mantle cell lymphoma: methods and significance of four-color flow cytometry compared to consensus IGH-polymerase chain reaction at initial staging and for follow-up examinations. *Haematologica*. 2008 Apr;93(4):551–9.
166. Cheminant M, Derrieux C, Touzart A, Schmit S, Grenier A, Trinquand A, et al. Minimal residual disease monitoring by 8-color flow cytometry in mantle cell lymphoma: an EU-MCL and LYSA study. *Haematologica*. 2016 Mar;101(3):336–45.

167. Jung D, Jain P, Yao Y, Wang M. Advances in the assessment of minimal residual disease in mantle cell lymphoma. *J Hematol Oncol* [Internet]. 2020 Sep 24 [cited 2021 Mar 24];13. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7513535/>
168. Bratman SV, Newman AM, Alizadeh AA, Diehn M. Potential clinical utility of ultrasensitive circulating tumor DNA detection with CAPP-Seq. *Expert Rev Mol Diagn*. 2015 Jun;15(6):715–9.
169. Herrera AF, Armand P. Minimal Residual Disease Assessment in Lymphoma: Methods and Applications. *J Clin Oncol*. 2017 Dec 1;35(34):3877–87.
170. Cohen JB, Han X, Jemal A, Ward EM, Flowers CR. Deferred therapy is associated with improved overall survival in patients with newly diagnosed mantle cell lymphoma. *Cancer*. 2016 Aug 1;122(15):2356–63.
171. Calzada O, Switchenko JM, Maly JJ, Blum KA, Grover N, Mathews S, et al. Deferred treatment is a safe and viable option for select patients with mantle cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2018 Dec;59(12):2862–70.
172. Ye H, Desai A, Zeng D, Nomie K, Romaguera J, Ahmed M, et al. Smoldering mantle cell lymphoma. *J Exp Clin Cancer Res*. 2017 Dec;36(1):1–10.
173. Abrisqueta P, Scott DW, Slack GW, Steidl C, Mottok A, Gascoyne RD, et al. Observation as the initial management strategy in patients with mantle cell lymphoma. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2017 Oct 1;28(10):2489–95.
174. Martin P, Chadburn A, Christos P, Weil K, Furman RR, Ruan J, et al. Outcome of deferred initial therapy in mantle-cell lymphoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2009 Mar 10;27(8):1209–13.
175. Kumar A, Ying Z, Alperovich A, Dogan A, Hamlin P, Moskowitz C, et al. Clinical presentation determines selection of patients for initial observation in mantle cell lymphoma. *Haematologica*. 2019 Apr;104(4):e163–6.
176. Eve HE, Furtado MV, Hamon MD, Rule SAJ. Time to Treatment Does Not Influence Overall Survival in Newly Diagnosed Mantle-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2009 Oct 5;27(32):e189–90.
177. Leitch HA, Gascoyne RD, Chhanabhai M, Voss NJ, Klasa R, Connors JM. Limited-stage mantle-cell lymphoma. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2003 Oct;14(10):1555–61.
178. Rosenbluth BD, Yahalom J. Highly effective local control and palliation of mantle cell lymphoma with involved-field radiation therapy (IFRT). *Int J Radiat Oncol*. 2006 Jul 15;65(4):1185–91.
179. Guru Murthy GS, Venkitachalam R, Mehta P. Effect of radiotherapy on the survival of patients with stage I and stage II mantle cell lymphoma: analysis of the Surveillance, Epidemiology and End Results database. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2014 Sep;14 Suppl:S90-95.
180. Dabaja BS, Zelenetz AD, Ng AK, Tsang RW, Qi S, Allen PK, et al. Early-stage mantle cell lymphoma: a retrospective analysis from the International Lymphoma Radiation Oncology Group (ILROG). *Ann Oncol*. 2017 Sep 1;28(9):2185–90.
181. Gill BS, Vargo JA, Pai SS, Balasubramani GK, Beriwal S. Management Trends and Outcomes for Stage I to II Mantle Cell Lymphoma Using the National Cancer Data Base: Ascertainning the Ideal Treatment Paradigm. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015 Nov 1;93(3):668–76.

182. Geisler CH, Kolstad A, Laurell A, Jerkeman M, Rätty R, Andersen NS, et al. Nordic MCL2 trial update: six-year follow-up after intensive immunochemotherapy for untreated mantle cell lymphoma followed by BEAM or BEAC + autologous stem-cell support: still very long survival but late relapses do occur. *Br J Haematol*. 2012 Aug;158(3):355–62.
183. Ghilmini M, Schmitz S-FH, 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 2005 Feb 1;23(4):705–11.
184. 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 Apr 30;113(18):4144–52.
185. Delarue R, Haioun C, Ribrag V, Brice P, Delmer A, Tilly H, et al. CHOP and DHAP plus rituximab followed by autologous stem cell transplantation in mantle cell lymphoma: a phase 2 study from the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *Blood*. 2013 Jan 3;121(1):48–53.
186. Rule S, Smith P, Johnson PWM, Bolam S, Follows G, Gambell J, et al. The addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide chemotherapy results in a significant improvement in overall survival in patients with newly diagnosed mantle cell lymphoma: results of a randomized UK National Cancer Research Institute trial. *Haematologica*. 2016 Feb;101(2):235–40.
187. Hilal T, Wang Z, Almader-Douglas D, Rosenthal A, Reeder CB, Jain T. Rituximab maintenance therapy for mantle cell lymphoma: A systematic review and meta-analysis. *Am J Hematol*. 2018;93(10):1220–6.
188. Le Gouill S, Thieblemont C, Oberic L, Moreau A, Bouabdallah K, Dartigeas C, et al. Rituximab after Autologous Stem-Cell Transplantation in Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2017 28;377(13):1250–60.
189. 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 Apr 1;105(7):2677–84.
190. Laurell A, Kolstad A, Jerkeman M, Rätty R, Geisler CH. High dose cytarabine with rituximab is not enough in first-line treatment of mantle cell lymphoma with high proliferation: early closure of the Nordic Lymphoma Group Mantle Cell Lymphoma 5 trial. *Leuk Lymphoma*. 2014 May;55(5):1206–8.
191. 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 2005 Oct 1;23(28):7013–23.
192. Merli F, Luminari S, Ilariucci F, Petrini M, Visco C, Ambrosetti A, et al. Rituximab plus HyperCVAD alternating with high dose cytarabine and methotrexate for the initial treatment of patients with mantle cell lymphoma, a multicentre trial from Gruppo Italiano Studio Linfomi. *Br J Haematol*. 2012 Feb;156(3):346–53.
193. Bernstein SH, Epner E, Unger JM, Leblanc M, Cebula E, Burack R, et al. A phase II multicenter trial of hyperCVAD MTX/Ara-C and rituximab in patients with previously untreated mantle cell lymphoma; SWOG 0213. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2013 Jun;24(6):1587–93.

194. Massaro F, Stepanishyna Y, Manni M, Luminari S, Galimberti S, Marcheselli L, et al. Long-term results of the MCL01 phase II trial of rituximab plus HyperCVAD alternating with high-dose cytarabine and methotrexate for the initial treatment of patients with mantle cell lymphoma. *Br J Haematol.* 2021 Mar;192(6):1011–4.
195. Chihara D, Cheah CY, Westin JR, Fayad LE, Rodriguez MA, Hagemeister FB, et al. Rituximab plus hyper-CVAD alternating with MTX/Ara-C in patients with newly diagnosed mantle cell lymphoma: 15-year follow-up of a phase II study from the MD Anderson Cancer Center. *Br J Haematol.* 2016 Jan;172(1):80–8.
196. Krüger WH, Hirt C, Basara N, Sayer HG, Behre G, Fischer T, et al. Allogeneic stem cell transplantation for mantle cell lymphoma--final report from the prospective trials of the East German Study Group Haematology/Oncology (OSHO). *Ann Hematol.* 2014 Sep;93(9):1587–97.
197. Rule S, Cook G, Russell NH, Hunter A, Robinson S, Morley N, et al. Allogeneic stem cell transplantation as part of front line therapy for Mantle cell lymphoma. *Br J Haematol.* 2019 Mar;184(6):999–1005.
198. Marangon M, Visco C, Barbui AM, Chiappella A, Fabbri A, Ferrero S, et al. Allogeneic Stem Cell Transplantation in Mantle Cell Lymphoma in the Era of New Drugs and CAR-T Cell Therapy. *Cancers.* 2021 Jan 14;13(2).
199. Haas R, Brittinger G, Meusers P, Murea S, Goldschmidt H, Wannemacher M, et al. Myeloablative therapy with blood stem cell transplantation is effective in mantle cell lymphoma. *Leukemia.* 1996 Dec;10(12):1975–9.
200. Milpied N, Gaillard F, Moreau P, Mahé B, Souchet J, Rapp MJ, et al. High-dose therapy with stem cell transplantation for mantle cell lymphoma: results and prognostic factors, a single center experience. *Bone Marrow Transplant.* 1998 Oct;22(7):645–50.
201. Peterlin P, Leux C, Gastinne T, Roland V, Mahé B, Dubruille V, et al. Is ASCT with TBI superior to ASCT without TBI in mantle cell lymphoma patients? *Transplantation.* 2012 Aug 15;94(3):295–301.
202. Tseng YD, Stevenson PA, Cassaday RD, Cowan A, Till BG, Shadman M, et al. Total Body Irradiation Is Safe and Similarly Effective as Chemotherapy-Only Conditioning in Autologous Stem Cell Transplantation for Mantle Cell Lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant.* 2018 Feb;24(2):282–7.
203. Rubio MT, Boumendil A, Luan JJ, Canals C, Lefrère F, Attal M, et al. Is There Still a Place for Total Body Irradiation (TBI) In the Conditioning Regimen of Autologous Stem Cell Transplantation In Mantle Cell Lymphoma?: a Retrospective Study From the Lymphoma Working Party of the EBMT. *Blood.* 2010 Nov 19;116(21):688–688.
204. Hoster E, Geisler CH, Doorduijn J, van der Holt B, Walewski J, Bloehdorn J, et al. Total body irradiation after high-dose cytarabine in mantle cell lymphoma: a comparison of Nordic MCL2, HOVON-45, and European MCL Younger trials. *Leukemia.* 2016 Jun;30(6):1428–30.
205. Salar A, Sierra J, Gandarillas M, Caballero MD, Marín J, Lahuerta JJ, et al. Autologous stem cell transplantation for clinically aggressive non-Hodgkin's lymphoma: the role of preparative regimens. *Bone Marrow Transplant.* 2001 Feb;27(4):405–12.
206. Deconinck E, Foussard C, Milpied N, Bertrand P, Michenet P, Cornillet-LeFebvre P, et al. High-dose therapy followed by autologous purged stem-cell transplantation and doxorubicin-based

- chemotherapy in patients with advanced follicular lymphoma: a randomized multicenter study by GOELAMS. *Blood*. 2005 May 15;105(10):3817–23.
207. Vaxman I, Ram R, Gafter-Gvili A, Vidal L, Yeshurun M, Lahav M, et al. Secondary malignancies following high dose therapy and autologous hematopoietic cell transplantation-systematic review and meta-analysis. *Bone Marrow Transplant*. 2015 May;50(5):706–14.
 208. Veer MBV, Jong DD, MacKenzie M, Kluin-Nelemans HC, Oers MHJV, Zijlstra J, et al. High-dose Ara-C and beam with autograft rescue in R-CHOP responsive mantle cell lymphoma patients. *Br J Haematol*. 2009;144(4):524–30.
 209. Mills W, Chopra R, McMillan A, Pearce R, Linch DC, Goldstone AH. BEAM chemotherapy and autologous bone marrow transplantation for patients with relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1995 Mar;13(3):588–95.
 210. Damaj G, Cornillon J, Bouabdallah K, Gressin R, Vigouroux S, Gastinne T, et al. Carmustine replacement in intensive chemotherapy preceding reinjection of autologous HSCs in Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: a review. *Bone Marrow Transplant*. 2017 Jul;52(7):941–9.
 211. Roué G, López-Guerra M, Milpied P, Pérez-Galán P, Villamor N, Montserrat E, et al. Bendamustine is effective in p53-deficient B-cell neoplasms and requires oxidative stress and caspase-independent signaling. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2008 Nov 1;14(21):6907–15.
 212. Visco C, Castegnaro S, Chieregato K, Bernardi M, Albiero E, Zanon C, et al. The cytotoxic effects of bendamustine in combination with cytarabine in mantle cell lymphoma cell lines. *Blood Cells Mol Dis*. 2012 Jan 15;48(1):68–75.
 213. Armand P, Redd R, Bsai J, Mayuram S, Giardino A, Fisher DC, et al. A phase 2 study of Rituximab-Bendamustine and Rituximab-Cytarabine for transplant-eligible patients with mantle cell lymphoma. *Br J Haematol*. 2016;173(1):89–95.
 214. Merryman RW, Edwin N, Redd R, Bsai J, Chase M, LaCasce A, et al. Rituximab/bendamustine and rituximab/cytarabine induction therapy for transplant-eligible mantle cell lymphoma. *Blood Adv*. 2020 Mar 3;4(5):858–67.
 215. Villa D, Sehn LH, Savage KJ, Toze CL, Song K, den Brok WD, et al. Bendamustine and rituximab as induction therapy in both transplant-eligible and -ineligible patients with mantle cell lymphoma. *Blood Adv*. 2020 Aug 11;4(15):3486–94.
 216. Visani G, Malerba L, Stefani PM, Capria S, Galièni P, Gaudio F, et al. BeEAM (bendamustine, etoposide, cytarabine, melphalan) before autologous stem cell transplantation is safe and effective for resistant/relapsed lymphoma patients. *Blood*. 2011 Sep 22;118(12):3419–25.
 217. Visani G, Stefani PM, Capria S, Malerba L, Galièni P, Gaudio F, et al. Bendamustine, etoposide, cytarabine, melphalan, and autologous stem cell rescue produce a 72% 3-year PFS in resistant lymphoma. *Blood*. 2014 Nov 6;124(19):3029–31.
 218. Noesslinger T, Moestl M, Tinchon C, Koller E, Linkesch W, Keil F. Autologous Stem Cell Transplantation with Benda-BEAM (Bendamustine, Etoposide, Cytarabine, Melphalan) in Aggressive Non Hodgkin and Hodgkin's Lymphoma. *Blood*. 2014 Dec 6;124(21):3982–3982.
 219. Gilli S, Novak U, Taleghani BM, Baerlocher GM, Leibundgut K, Banz Y, et al. BeEAM conditioning with bendamustine-replacing BCNU before autologous transplantation is safe and effective in lymphoma patients. *Ann Hematol*. 2017 Mar;96(3):421–9.

220. Noesslinger T, Panny M, Simanek R, Moestl M, Boehm A, Menschel E, et al. High-dose Bendamustine-EAM followed by autologous stem cell rescue results in long-term remission rates in lymphoma patients, without renal toxicity. *Eur J Haematol*. 2018 Sep;101(3):326–31.
221. Chantepie SP, Garcia S, Tchernonog E, Peyrade F, Larcher M-V, Diouf M, et al. Bendamustine-based conditioning prior to autologous stem cell transplantation (ASCT): Results of a French multicenter study of 474 patients from LYmphoma Study Association (LYSA) centers. *Am J Hematol*. 2018 Jun;93(6):729–35.
222. Garcia S, Coso D, Schiano de Collella J-M, Broussais F, Stoppa A-M, Aurran T, et al. Bendamustine-based conditioning for non-Hodgkin lymphoma autologous transplantation: an increasing risk of renal toxicity. *Bone Marrow Transplant*. 2016 Feb;51(2):319–21.
223. Lucijanac M, Prka Z, Jaksic O, Mitrovic Z, Vrkljan A, Pejisa V. Bendamustine-based conditioning prior to autologous stem cell transplantation is associated with high rate of febrile neutropenia and higher mortality. *Am J Hematol*. 2019;94(2):E42–3.
224. Redondo AM, Valcárcel D, González-Rodríguez AP, Suárez-Lledó M, Bello JL, Canales M, et al. Bendamustine as part of conditioning of autologous stem cell transplantation in patients with aggressive lymphoma: a phase 2 study from the GELTAMO group. *Br J Haematol*. 2019 Mar;184(5):797–807.
225. Frankiewicz A, Saduś-Wojciechowska M, Najda J, Czerw T, Mendrek W, Sobczyk-Kruszelnicka M, et al. Comparable safety profile of BeEAM (bendamustine, etoposide, cytarabine, melphalan) and BEAM (carmustine, etoposide, cytarabine, melphalan) as conditioning before autologous haematopoietic cell transplantation. *Contemp Oncol Poznan Pol*. 2018;22(2):113–7.
226. Saleh K, Danu A, Koscielny S, Legoupil C, Pilorge S, Castilla-Llorente C, et al. A retrospective, matched paired analysis comparing bendamustine containing BeEAM versus BEAM conditioning regimen: results from a single center experience. *Leuk Lymphoma*. 2018 Nov;59(11):2580–7.
227. Visco C, Finotto S, Zambello R, Paolini R, Menin A, Zanotti R, et al. Combination of rituximab, bendamustine, and cytarabine for patients with mantle-cell non-Hodgkin lymphoma ineligible for intensive regimens or autologous transplantation. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2013 Apr 10;31(11):1442–9.
228. Visco C, Chiappella A, Nassi L, Patti C, Ferrero S, Barbero D, et al. Rituximab, bendamustine, and low-dose cytarabine as induction therapy in elderly patients with mantle cell lymphoma: a multicentre, phase 2 trial from Fondazione Italiana Linfomi. *Lancet Haematol*. 2017 Jan;4(1):e15–23.
229. Visco C, Di Rocco A, Evangelista A, Quaglia FM, Tisi MC, Morello L, et al. Outcomes in first relapsed-refractory younger patients with mantle cell lymphoma: results from the MANTLE-FIRST study. *Leukemia*. 2021 Mar;35(3):787–95.
230. Dreyling M, Ferrero S. The role of targeted treatment in mantle cell lymphoma: is transplant dead or alive? *Haematologica*. 2016 Feb;101(2):104–14.
231. Ferrero S, Rossi D, Rinaldi A, Brusca A, Spina V, Eskelund CW, et al. KMT2D mutations and TP53 disruptions are poor prognostic biomarkers in mantle cell lymphoma receiving high-dose therapy: a FIL study. *Haematologica*. 2020 Jun;105(6):1604–12.

232. Le Guill S, Morschhauser F, Chiron D, Bouabdallah K, Cartron G, Casasnovas O, et al. Ibrutinib, obinutuzumab, and venetoclax in relapsed and untreated patients with mantle cell lymphoma: a phase 1/2 trial. *Blood*. 2021 Feb 18;137(7):877–87.

NOM : COSTES

PRENOM : Domitille

Titre de Thèse : Etude rétrospective comparant Bendamustine-EAM versus R-BEAM après aracytine forte dose dans le Lymphome à cellules du manteau.

RESUME (10 lignes)

Pour évaluer l'intérêt d'un conditionnement d'ACSH par Bendamustine-EAM dans le LCM du sujet jeune en première ligne de traitement après induction par R-DHAP, nous avons comparé les 35 patients issus de l'étude rétrospective de Hueso conditionnés par BeEAM aux 245 patients de la cohorte du LyMa ayant reçu un conditionnement standard par R-BEAM. Il n'y avait pas de différence ni en survie globale (91.8% versus 94.2% ; $p=0.30$) ni en survie sans progression (84.9% versus 87.9% ; $p=0.98$) à 2ans, même après application d'un score de propension appariant 1 patient BeEAM avec 3 patients R-BEAM selon le sexe, l'âge, le score MIPI et la présence d'une maintenance par Rituximab. Le BeEAM confère un sur risque de toxicité rénale sans excès de mortalité. Le BeEAM est donc une alternative acceptable au R-BEAM.

MOTS-CLES

LYMPHOME A CELLULES DU MANTEAU, BENDAMUSTINE-EAM, AUTOGREFFE DE CELLULES SOUCHES HEMATOPOÏÉTIQUES

Vu, le Président du Jury,
(tampon et signature)



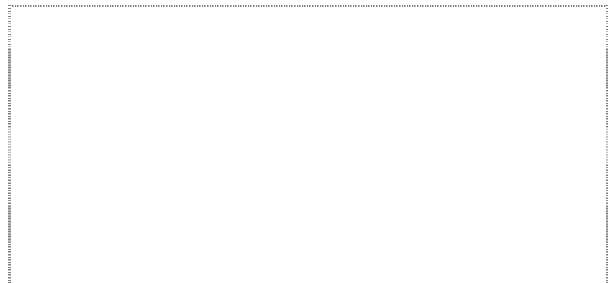
Monsieur le Professeur Philippe MOREAU

Vu, le Directeur de Thèse,
(tampon et signature)



Professeur Steven LE GOUILL

Vu, le Doyen de la Faculté,



Professeur Pascale JOLLIET