



CHB RECHERCHE

L'ACTUALITÉ RECHERCHE DU CENTRE HENRI-BECQUEREL > SEPTEMBRE 2013

RECHERCHE CLINIQUE ET INNOVATIONS THÉRAPEUTIQUES

Un séquenceur de nouvelle génération au CHB

Directeur Délégué à la Recherche

Pr Pierre Vera

Conseil Scientifique 2013

Dr Christian Bastard
Dr Mikael Daouphars
Dr Frédéric Di Fiore
Dr Brigitte Diolgent
Pr Bernard Dubray
Pierre Bohn
Isabelle Gardin
Pr Fabrice Jardin
Dr Stéphane Leprêtre
Dr Cristian Moldovan
Dr Louis-Ferdinand Pépin
Dr Jean-Michel Picquenot
Dr Olivier Rigal
Pr Hervé Tilly
Pr Pierre Vera
Dr Corinne Veyret

CHB Recherche

Coordinateurs de la publication

Dr Stéphane Leprêtre
Dr Mikael Daouphars

Secrétariat Affaires Scientifiques

Céline Breton

Le centre s'est équipé en 2013 d'un séquenceur de nouvelle génération, de type Ion Torrent/ PGM® (Personnal genome Machine, de la société Life technologies). Cet équipement a pu être acquis grâce au soutien financier de la Ligue contre le Cancer de Seine-Maritime, de l'INSERM et aux fonds propres du CHB. Il permet au Centre d'être partie prenante de la grande révolution en matière de génétique et de technologie de ces 5 dernières années, connue sous l'acronyme NGS (pour Next/New Generation Sequencing)*.

Le PGM permettra :

- ▶ l'analyse rapide (le séquençage lui-même dure moins de 3 heures) d'un grand nombre de gènes dont les mutations (encore appelés variants) pourraient avoir un impact dans la stratégie thérapeutique de certaines pathologies: myélodysplasies, leucémies aiguës, lymphomes, mais aussi nombreuses tumeurs solides.
- ▶ Un gain de temps par rapport aux approches traditionnelles de

type Sanger et qui seront, à terme remplacées progressivement pour le diagnostic en génétique oncologique.

- ▶ la détection avec une très grande sensibilité (on parle de profondeur, deep sequencing) des variants acquis par la tumeur.
- ▶ un screening de mutations qui peuvent faire l'objet d'une thérapie ciblée (druggable/targetable) notamment pour les patients réfractaires aux traitements conventionnels.
- ▶ de développer des programmes de recherche basés sur l'étude de l'architecture clonale des tumeurs et de la maladie résiduelle.
- ▶ d'envisager à terme son développement dans d'autres domaines comme par exemple le diagnostic microbiologique ou la pharmacogénomique.

Si l'investissement financier est important, l'investissement humain pour faire fonctionner cette « Rolls » des séquenceurs l'est tout autant :

- ▶ Un Ingénieur de recherche (Philippe Bertrand) et une technicienne hautement qualifiée (Catherine Maingonnat) ont effectué une formation de 4 jours avant de pouvoir lancer les premières expériences.
- ▶ L'équipe informatique, sous la houlette de Pierre Lainé et d'Emmanuel Poisson, a été largement mise à contribution (et le sera encore dans les années à venir). Le stockage, la sauvegarde et la circulation des téraoctets

générés par le PGM constituent, en effet, une problématique très spécifique à cette technologie.

- ▶ Mr Reeck et son équipe ont permis l'aménagement d'une pièce dédiée climatisée indispensable au bon fonctionnement des appareils très sensibles.
- ▶ Enfin, et ce n'est pas le point le plus simple, la mise en place d'outils informatiques à l'aide de bioinformaticiens (Sylvain Mareschal, thésard U918), permettra d'interpréter et d'intégrer les résultats des analyses NGS dans le dossier de nos patients.

Le PGM vient aussi compléter l'équipement déjà présent au CHU (GAIIX, Illumina®, Equipe U1079, T Frebours), plus adapté au séquençage d'exomes complets (totalité de la partie codante du génome) ou à des analyses de variants constitutionnels. Des projets de recherche sont en cours d'élaboration et, pour certains, déjà assurés d'un financement dans le cadre de réponses à des appels d'offres (génétique des lymphomes, maladie résiduelle...).

Parions que, à l'instar du PET-scan arrivé il y a une dizaine d'années au CHB, ce type d'appareils s'intégrera très vite dans le paysage quotidien du médecin, du pharmacien ou du chercheur, pour le plus grand bénéfice de nos patients.

Pr Fabrice Jardin



Groupe des Centres de Lutte Contre le Cancer

* Pour les amateurs de nanotechnologies, les principes de fonctionnement du séquenceur sont accessibles vers le lien suivant : <http://www.biorigami.com/wp-content/uploads/2011/10/nature10242.pdf>

Unité de Recherche Clinique

Bilan du 1er janvier au 30 juin 2013

Oncologie-Chirurgie	Essais loi Huriet	Nombre inclusions
Cérébral	1	0
Gynécologie	6	1
ORL	3	10
Sarcome	10	6
Sein	13	30
Autre	1	4
Primitif inconnu	1	0
Total	35	45

Hématologie	Essais loi Huriet	Nombre inclusions
LAL	2	0
LAM	7	8
LLC	6	1
LMC	3	0
Lymphomes Hodgkiniens	3	8
Lymphomes Non Hodgkiniens	27	44
Myélodysplasies	7	5
Myélomes	4	6
Autres	3	3
Total	62	75

Médecine Nucléaire-Imagerie	Essais loi Huriet	Nombre inclusions
Digestif (RTEP3/CHU)	1	2
Gynécologie	1	0
ORL	1	4
Sein	0	0
Poumon	1	4
Total	4	10

Radiothérapie	Essais loi Huriet	Nombre inclusions
Gynécologie	1	0
Sarcome	1	0
ORL	1	0
Poumons / bronches	1	0
Prostate	3	3
Sein	3	22
Autre	1	2
Total	11	27

Essais hors loi Huriet

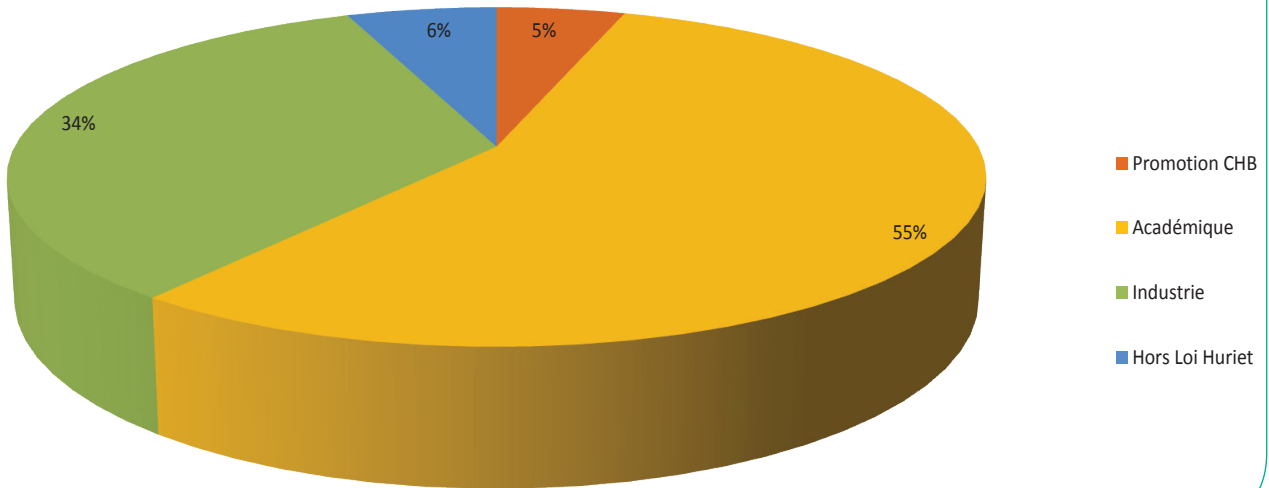
Oncologie-Chirurgie	Essais Hors Loi Huriet + STIC	Nombre inclusions
ORL	1	4
Sarcome	1	14
Autre	1	8
Hématologie		
LAM	1	2
LMC	1	4
Myélodysplasies	1	0
Médecine Nucléaire-Imagerie		
Sein	1	0

Essais Cliniques promus par le CHB janvier - juin 2013

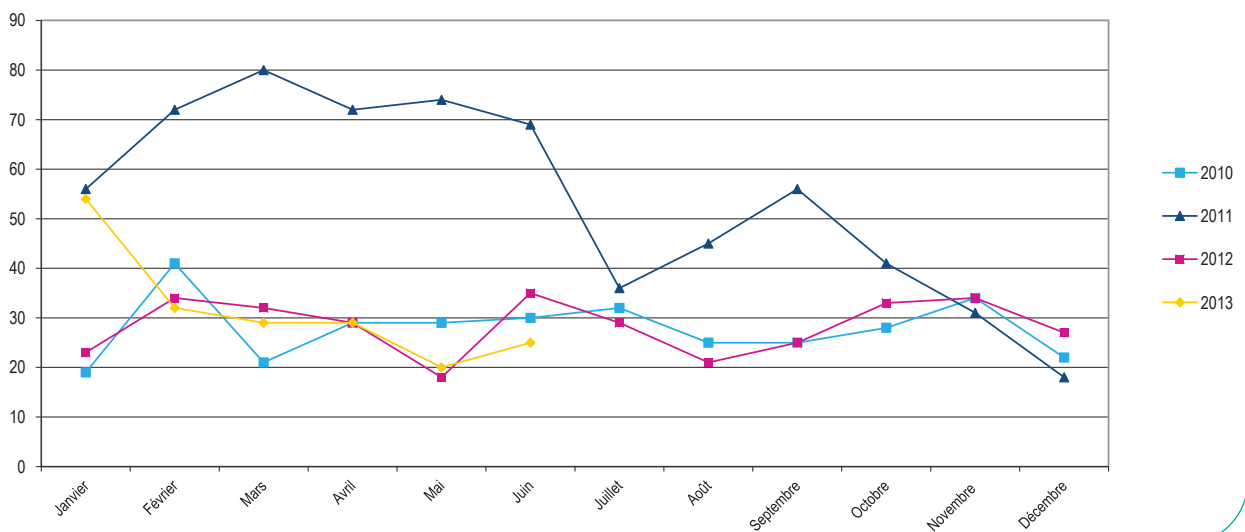
Pathologies	Essais	Nombre inclusions
Lymphomes Hodgkiniens	CYTOKINES-LH	2
Lymphomes Non Hodgkiniens	SARCOPENIE	6
Digestif	RTEP3	2
Poumon	RTEP5	4
Gynécologie	COPEDI	0
ORL	THYRIRMTPEP	4

Unité de Recherche Clinique

119 essais ouverts aux inclusions
entre le 1er janvier et le 30 juin 2013



Comparaisons 2010-2011-2012-2013



Les résumés des articles

Lanic H, Kraut-Tauzia J, Modzelewski R, Clatot F, Mareschal S, Picquenot JM, Stamatoullas A, Leprêtre S, Tilly H, Jardin F. Sarcopenia is an Independent Prognostic Factor in Elderly Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated with Immunochemotherapy. *Leuk Lymphoma*. 2013 Jun 19. [Epub ahead of print].

Dans cette étude rétrospective, nous montrons pour la première fois l'impact pronostic d'une diminution de la masse musculaire squelettique (définissant la sarcopénie) dans les lymphomes B diffus à grandes cellules traités par immunochimiothérapie. L'existence d'une sarcopénie a été déterminée chez 82 patients âgés de plus de 70 ans avant tout traitement grâce à la mesure de la surface musculaire sur coupes tomographiques passant par la troisième vertèbre lombaire. Dans cette population âgée en moyenne de 78 ans nous avons ainsi identifié 45/82 (55%) patients sarcopéniques. Après traitement par Rituximab (R)-CHOP ou R-miniCHOP, la survie globale à 2 ans était de 84% pour les patients sans déficit musculaire, atteignant seulement 46% en cas de sarcopénie (HR=3,22; IC95% 1,73-5,98; p=0,0002). Dans cette cohorte, la sarcopénie constitue un facteur pronostique indépendant de l'âge, de l'index de masse corporelle (BMI) et de l'index pronostique international (IPI). Cette étude est le résultat d'un travail collégial impliquant cliniciens, radiologues et informaticiens. Elle constitue le point de départ d'une étude prospective multicentrique évaluant la pertinence de ces mesures anthropométriques et de l'évaluation gériatrique ou nutritionnelle dans la prise en charge des lymphomes.

Pr Fabrice Jardin

Doyeux K, Vauclin S, Hapley S, Daouk J, Edet-Sanson A, Vera P, Gardin I. Reproducibility of the adaptive thresholding calibration procedure for the delineation of 18F-FDG-PET-positive lesions. *Nucl Med Commun*. 2013 May;34(5):432-8.

L'utilisation de l'imagerie TEP au 18F-FDG dans la délimitation du volume tumoral à visée de radiothérapie externe nécessite un contourage automatique et reproductible de la lésion. Dans un précédent article (Vauclin et al. *Phys Med Biol* 2009), nous avons proposé une méthode de segmentation basée sur le seuillage adaptatif. L'inconvénient de ce genre d'algorithme est la nécessité de réaliser une calibration a priori propre à chaque imageur TEP. Cet article a étudié les conditions de reproductibilité de cette phase de calibration et a proposé des solutions pour optimiser et faciliter cette tâche. Nous avons pu montrer que la calibration de l'imageur TEP n'était pas sensible à la gamme de contrastes et de sphères utilisés. L'étude réalisée sur l'appareil TEP du CHB et le même type de machine du CHU d'Amiens a donné la même courbe de calibration. Ces résultats nous ont permis de proposer qu'une calibration unique soit d'emblée réalisée par le fabricant de la machine facilitant ainsi le travail de calibration sur les différents sites utilisateurs. **Isabelle Gardin**

Vera P, Modzelewski R, Hapley S, Gouel P, Tilly H, Jardin F, Ruan S, Gardin I. Does enhanced CT influence the biological GTV measurement on FDG-PET images? *Radiother Oncol*. 2013 Jul;108(1):86-90.

La mesure du volume tumoral fonctionnel est de plus en plus utilisée en tomographie par émission de positons (TEP) au fluoro-deoxy-D-glucose (FDG) comme (i) paramètre fonctionnel et/ou (ii) pour la définition du Gross Tumor Volume (GTV) en radiothérapie. En radiothérapie, la précision de cette mesure de volume a une influence directe sur la balistique qui va être proposée aux patients. De nombreuses méthodes de mesure des volumes fonctionnels ont été proposées, mais aucune n'a pour l'instant montré son caractère universel, pouvant être utilisé pour tout type de tumeur (poumon, œsophage, rectum,...), ou avant et pendant la thérapeutique,... La mesure du volume fonctionnel en TEP est un des thèmes importants de l'équipe QuantIF. Parmi les méthodes de mesure de volume fonctionnel, plu-

sieurs méthodes utilisent un contour basé sur un pourcentage du SUVmax intra tumoral.

Par ailleurs, plusieurs équipes utilisent désormais en routine l'injection de produit de contraste iodé en TEP-FDG. Notre groupe a montré dans l'étude prospective TEP-TDM+ (Vera EJNMMI 2007 ; Ouvrier QJNMMI 2011) que l'injection de produit de contraste iodé en scanner augmentait la valeur du SUVmax intratumoral, de manière faible, mais significative (+5%).

Dans la mesure où certains groupes proposent de mesurer le GTV sur des TEP-TDM dont le scanner est injecté en produit de contraste iodé, nous avons voulu savoir si cette injection de produit de contraste iodé pouvait modifier significativement la mesure du volume fonctionnel sur la TEP corrigée de l'atténuation par le scanner injecté.

Nous avons repris les examens TEP-FDG (non injec-

tés en produit de contraste iodé, puis injectés en produit de contraste iodé) de l'étude TEP-TDM+ (33 patients ayant une TEP-FDG en pré-thérapeutique d'un lymphome, soit 56 volumes tumoraux). Nous avons comparé les volumes fonctionnels obtenus par 5 méthodes (2 absolues : 2.5 de SUV, 40% du SUVmax et 3 adaptatives : Vauclin, Black, Schaefer) sur les TEP-TDM corrigées de l'atténuation par le scanner injecté ou non. Nos résultats ont montré que le volume fonctionnel pouvait être mesuré sur une TEP-FDG dont le scanner est injecté en produit de contraste iodé, mais uniquement pour les méthodes de délimitation adaptative ou utilisant le pourcentage du SUVmax. Les méthodes de délimitation du volume fonctionnel utilisant les méthodes avec valeur absolue du SUV entraînaient une surestimation artéfactuelle du volume et était donc à proscrire en cas de réalisation d'un PET-FDG avec scanner injecté. Une explication du phénomène physique est donnée dans l'article.

Pr Pierre Vera

Daouphars M, Ouvry M, Lenain P, Rouvet J, Jardin F, Bubenheim M, Varin R. Preliminary validation of self-assessment tool to measure imatinib adherence in patients with chronic myeloid leukemia. *Pharmacotherapy*. 2013 Feb;33(2):152-6.

Avec l'avènement des inhibiteurs de tyrosine kinase, qui ont fortement amélioré la survie des patients atteints de leucémie myéloïde chronique, l'adhésion au traitement médicamenteux est devenue un sujet de préoccupation dans la prise en charge de cette maladie. En effet l'observance est un facteur clé pour obtenir une réponse moléculaire. Les patients potentiellement non adhérents doivent être identifiés le plus précocement possible pour anticiper tout échec du traitement. Nous avons élaboré un questionnaire d'auto-évaluation par le patient de son adhésion au traitement, sur la base de 10 questions. Ce questionnaire a été validé chez les patients traités par imatinib, à l'aide d'une mesure objective de l'adhésion : le renouvellement des dispensations de traitement auprès des pharmaciens d'officine, exprimé par le rapport MPR (Medication Possession Ratio). Un MPR inférieur à 90% est associé dans la littérature à un risque de perte de réponse moléculaire à l'imatinib. Dans notre travail, un score inférieur à 8/10 au questionnaire d'auto-évaluation de l'adhésion est associé à une valeur prédictive positive de 0,83 d'avoir un MPR inférieur à 90%. L'utilisation de ce questionnaire permettrait d'identifier près de la moitié des patients non adhérents à l'imatinib. La spécificité du questionnaire étant de 0,97, peu de patients adhérents à leur traitement seraient identifiés à tort comme non adhérents. Ce questionnaire d'auto-évaluation de l'adhésion permet d'estimer l'adhésion à l'imatinib de façon simple en pratique clinique. Les patients identifiés comme potentiellement non adhérents pourront se voir proposer de participer à un programme d'éducation thérapeutique. **Mikaël Daouphars**

Communications orales et posters

Molecular Imaging in Radiation Oncology (MIRO), 29-31 mars 2012, Vienne

► Communication orale

Assessment of different tumor volume delineation methods with 18FDG-PET/CT in comparison to histopathologic reference volume in breast cancer.

Martin B, Poullias X, Hapdey S, Laberge-Le-Couteux S, Baron M, Berghian A, Georgescu D, Edet-Sanson A, Gardin I, Vera P.

Reproducibility of uptake intensity scoring and comparison of segmentation methods on 18F-misonidasole (F-miso) and 18fluorothymidine (FLT) PET-CT images in patients with non small cell lung cancer (NSCLC).

Thureau S, Chaumet-Riffaud P, Fernandez P, Bridji B, Houzard C, Tessonnier L, Cachin F, Storez A, Gardin I, Modzelewski R, Dubray B, Vera P.

► Poster

Parametric imaging for assessing tumor response follow-up with PET/CT during radiotherapy in patients with non-small cell lung cancer.

Maisonobe JA, Hapdey S, Edet-Sanson A, Dubray B, Gardin I, Vera P, Buvat I.

CNO Axe 2 - Colloque «Initiation et évolution des hémopathies malignes», 6 avril 2012, Rouen

► Communication orale

Mécanismes de contrôle de la signalisation du BCR dans les lymphomes B diffus à grandes cellules (LBDGC) - Déséquilibre d'expression des isoformes du FcγRIIB.

E. Bohers, P. Ruminy, V. Rainville, S. Mareschal, P. Etancelin, C. Bastard, H. Tilly, F. Jardin.

50ème Colloque de Médecine Nucléaire, 20-22 avril 2012, Montpellier

► Poster

Analyse quantitative d'images de TEP FDG, FMISO et FLT chez des patients suivis pour un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC).

Thureau S, Chaumet-Riffaud P, Modzelewski R, Storez A, Gardin I, Dubray B, Vera P.

Valeur pronostique de la TEP-FDG à J21 de la radio-chimiothérapie dans le carcinome épidermoïde de l'œsophage. Résultats préliminaires de l'étude multicentrique RTEP3.

Palie O, Bridji B, Benyoucef A, Meyer ME, Bardet S, Olivier P, Itti E, Houzard C, Michel P, Vera P.

MULTISEG : logiciel de comparaison d'algorithmes de segmentation d'images TEP/TDM.

Mageride B, Gardin I, Vera P, Modzelewski R.

► Communication orale

Etude phénotypique par TEMP de perfusion cérébrale des différentes formes génétiques

de démence fronto-temporale, et de leur lien avec la sclérose latérale amyotrophique.

Guedj E, Kas A, Vera P, Decousus M, Lotterie JA, Magne C, Le Jeune F, Namer I, Kelly A, Zanca M, Le Ber I, Habert MO.

European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO), 9-13 mai 2012, Barcelone

► Poster

Reproducibility and volume segmentation methods on F-miso and FLT- PET-CT images in patients with lung cancer.

Thureau S, Chaumet-Riffaud P, Fernandez P, Bridji B, Houzard C, Tessonnier L, Cachin F, Modzelewski R, Vera P, Dubray B.

Journées scientifiques CNO, 10-11 mai 2012, Deauville

► Communication orale

L'existence de mutations somatiques du gène FCGR2B suggère un nouveau mécanisme d'activation de la voie du BCR dans les lymphomes B diffus à grandes cellules.

E. Bohers, P. Ruminy, V. Rainville, S. Mareschal, P. Etancelin, C. Bastard, H. Tilly, F. Jardin.

Journée de l'IRIB, 1er juin 2012, Rouen

► Poster

L'existence de mutations somatiques du gène FCGR2B suggère un nouveau mécanisme à l'origine d'une activation de la voie du BCR dans les lymphomes B diffus à grandes cellules.

E. Bohers, P. Ruminy, V. Rainville, S. Mareschal, P. Etancelin, C. Bastard, H. Tilly, F. Jardin.

Society Nuclear Medicine (SNM) 59th Annual Meeting, 9-13 juin 2012, Miami

► Communication orale

An international validation study of the prognostic role of interim FDG PET/CT in diffuse large B-cell lymphoma.

Itti E, Meignan M, Berriolo-Riedinger A, Biggi A, Cashen AF, Vera P, Siegel BA, Gallamini A, Casasnovas RO, Haioun C.

European Society for Medical Oncology (ESMO), 28 septembre- 2 Octobre 2012, Vienne

► Abstract

Hypoxia and metabolism gene expression profile predicts poor survival in head and neck carcinoma.

Gouerant, S. Mareschal, J.M. Picquenot, A. Berghian, M. Cornic, O. Choussy, M. Benard, F. Di Fiore, F. Jardin, F. Clatot

European Association of Nuclear Medicine (EANM), 27-31 octobre 2012, Milan

► Communication orale

In vitro and in vivo assessment of a new SPECT tracer of apoptosis.

F. Mouchard, A. de Boisgrollier, P. Vera, P. Bohn

► Poster

Synthesis of Technidazole: a potential new 99mTc ligand for imaging tumor hypoxia.

Y. M. Joyard, P. Bohn, C. Papamicael, V. Levacher, P. Vera

Society Nuclear Medicine (SNM) 60th Annual Meeting, 8-12 juin 2013, Vancouver

► Communication orale

Impact of 90Y-PET reconstruction parameters on dose volume histograms in post-implantation dosimetry of selective intravascular radionuclide therapy (SIRT).

Chastan M, Edet-Sanson A, Baron M, Callonnet F, Becker S, Calais J, Hapdey S, Diologent B, Vera P.

Prospective comparison of FDG PET/CT and diffusion-weighted MRI for para-aortic metastases detection in cancer of the uterine cervix.

Carlter T, Eugène T, Faivre-Chauvet A, Kraeber-Bodéré F, Lebtahi R, Gardin I, Dieudonné A.

► Poster

Value of SPECT-CT lymphoscintigraphy for preoperative detection and anatomic location of sentinel lymph nodes in vulvar cancer.

Chastan M, Baron M, Edet-Sanson A, Becker S, Picquenot J, Bohn P, Hapdey S, Le Cloirec J, Vera P.

Similarity of absorbed doses distributions from 99mTc-MAA-SPECT and 90Y-PET in selective intravascular radionuclide therapy (SIRT) : a phantom study.

Carlter A, Eugène T, Faivre-Chauvet A, Kraeber-Bodéré F, Lebtahi R, Gardin I, Dieudonné A.

2ème journée de l'IRIB, 21 juin 2013, Rouen

► Poster

Mutations activatrices dans les lymphomes diffus à grandes cellules : description et implications cliniques.

E. Bohers, S. Mareschal, Abdelilah Bouzefen, V. Rainville, P. Ruminy, C. Maingonnat, P. Etancelin, C. Bastard, H. Tilly, F. Jardin.

Congrès international de bio-informatique : ISMB / ECCB, 21-23 juillet 2013, Berlin

► Poster

Rgb : a native genome browser for R».

S. Mareschal, P. Ruminy, F. Jardin, H. Tilly

Les publications du 1er semestre 2013

Bachelot T, Romieu G, Campone M, Diéras V, Cropet C, Dalenc F, Jimenez M, Le Rhun E, Pierga JY, Gonçalves A, **Leheurteur M**, Domont J, Gutierrez M, Curé H, Ferrero JM, Labbe-Devilliers C. Lapatinib plus capecitabine in patients with previously untreated brain metastases from HER2-positive metastatic breast cancer (LANDSCAPE): a single-group phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2013 Jan;14(1):64-71.

Havelange V, Aমেy G, Théate I, Callet-Bauchu E, Mugneret F, Michaux L, Dastugue N, **Penther D**, Barin C, Collonge-Rame MA, Baranger L, Terré C, Nadal N, Lippert E, Lai JL, Cabrol C, Tigaud I, Herens C, Hagemeijer A, Raphael M, Libouton JM, Poirel HA, GFCH (Groupe Francophone de Cytogénétique Hématologique). Patterns of genomic aberrations suggest that Burkitt lymphomas with complex karyotype are distinct from other aggressive B-cell lymphomas with MYC rearrangement. *Genes Chromosomes Cancer*. 2013 Jan;52(1):81-92.

Perdrix A, Travers A, **Clatot F**, Sibert L, Mitchell V, Jumeau F, Macé B, Rives N. Modification of chromosomal architecture in human spermatozoa with large vacuoles. *Andrology*. 2013 Jan;1(1):57-66.

Le Fel J, Daireaux A, Vandenbosshé S, Heutte N, **Rigal O**, Rovira K, Joly F, Roy V. Impact of cancer treatments on cognitive functions: the patients' view, their expectation and their interest in participating to cognitive rehabilitation workshops. *Bull Cancer*. 2013 Mar;100(3):223-9.

Boelens J, Jais JP, Vanhoecke B, Beck I, Van Melckebeke H, Philippé J, Bracke M, **Jardin F**, Brière J, Leroy K, Offner F, Lust S. ER stress in diffuse large B cell lymphoma: GRP94 is a possible biomarker in germinal center versus activated B-cell type. *Leuk Res*. 2013 Jan;37(1):3-8.

Perrier L, Lefranc A, Pérol D, Quittet P, Schmidt-Tanguy A, Siani C, de Peretti C, Favier B, Biron P, Moreau P, Bay JO, Lissandre S, **Jardin F**, Espinouse D, Sebban C. Cost Effectiveness of Pegfilgrastim Versus Filgrastim After High-Dose Chemotherapy and Autologous Stem Cell Transplantation in Patients with Lymphoma and Myeloma: An Economic Evaluation of the PALM Trial. *Appl Health Econ Health Policy*. 2013 Apr;11(2):129-38.

Tilly H, Morschhauser F, Salles G, Casasnovas O, Feugier P, Molina TJ, **Jardin F**, Terriou L, Haioun C, Coiffier B. Phase 1b study of lenalidomide in combination with rituximab-CHOP (R2-CHOP) in patients with B-cell lymphoma. *Leukemia*. 2013 Jan;27(1):252-5.

Delarue R, Haioun C, Ribrag V, Brice P, Delmer A, **Tilly H**, Salles G, Van Hoof A, Casasnovas O, Brousse N, Lefrère F, Hermine O. CHOP and DHAP plus rituximab

followed by autologous stem cell transplantation (ASCT) in mantle cell lymphoma (MCL): a phase II study from the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *Blood*. 2013 Jan 3;121(1):48-53.

de Masson A, Bouaziz JD, de Latour RP, Benhamou Y, Moluçon-Chabrot C, Bay JO, Laquerrière A, **Picquet JM**, Michonneau D, Leguy-Seguín V, Rybojad M, Bonnotte B, **Jardin F**, Lévesque H, Bagot M, Socié G. Severe Aplastic Anemia Associated With Eosinophilic Fasciitis: Report of 4 Cases and Review of the Literature. *Medicine (Baltimore)*. 2013 Mar;92(2):69-81.

Ghesquières H, **Stamatoullas A**, Casasnovas O, Morschhauser F, Gyan E, Gabarre J, Malphettes M, Clément L, Ferlay C, Brice P. Clinical experience of bendamustine in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: a retrospective analysis of the French compassionate use program in 28 patients. *Leuk Lymphoma*. 2013 Mar 13. [Epub ahead of print].

Lansoy-Kuhn C, **Picquet JM**, **Edet-Sanson A**, Mechken F, **Laberge-Le Couteux S**, **Cornic M**, **Vera P**. Relationship between the immunohistochemistry of the primary tumour and 18F-FDG-PET/CT at recurrence in patients with well-differentiated thyroid carcinoma. *Nucl Med Commun*. 2013 Apr;34(4):340-6.

Kelaidi C, Park S, Sapena R, Beyne-Rauzy O, Coiteux V, Vey N, **Stamatoullas A**, Choufi B, Delaunay J, Gourin MP, Cheze S, Ravoet C, Ferrant A, Escoffre-Barbe M, Aljasseem L, Raffoux E, Itzykson R, Adès L, Dreyfus F, Fenaux P. Long-term outcome of anemic lower-risk myelodysplastic syndromes without 5q deletion refractory to or relapsing after erythropoiesis-stimulating agents. *Leukemia*. 2013 Jun;27(6):1283-90.

Daouphars M, Ouvre M, **Lenain P**, **Rouvet J**, **Jardin F**, Bubenheim M, Varin R. Preliminary validation of self-assessment tool to measure imatinib adherence in patients with chronic myeloid leukemia. *Pharmacotherapy*. 2013 Feb;33(2):152-6.

Kelaidi C, Beyne-Rauzy O, Braun T, Sapena R, Cougoul P, Adès L, Pillard F, Lambert C, Charniot JC, Guerci A, Choufi B, **Stamatoullas A**, Slama B, De Renzis B, Ame S, Damaj G, Boyer F, Chaury MP, Legros L, Cheze S, Testu A, Gyan E, Béné MC, Rose C, Dreyfus F, Fenaux P. High response rate and improved exercise capacity and quality of life with a new regimen of darbepoetin alfa with or without filgrastim in lower-risk myelodysplastic syndromes: a phase II study by the GFM. *Ann Hematol*. 2013 May;92(5):621-31.

Bohn P, Mouchard F, **Rouvet J**, de Boisgrollier AC, **Vera P**. (99m)Tc-(Me)FGCDEVD, a potential tracer for apoptosis detection. *Bioorg Med Chem Lett*.

2013 Mar 1;23(5):1375-8.

Zucca E, Conconi A, Laszlo D, López-Guillermo A, Bouabdallah R, Coiffier B, Sebban C, **Jardin F**, Vitolo U, Morschhauser F, Pileri SA, Copie-Bergman C, Campo E, Jack A, Floriani I, Johnson P, Martelli M, Cavalli F, Martinelli G, Thieblemont C. Addition of rituximab to chlorambucil produces superior event-free survival in the treatment of patients with extranodal marginal-zone B-cell lymphoma: 5-year analysis of the IELSG-19 Randomized Study. *J Clin Oncol*. 2013 Feb 10;31(5):565-72.

Ribrag V, **Tilly H**, Casasnovas O, Bosly A, Bouabdallah R, Delarue R, Boue F, Bron D, Feugier P, Haioun C, Offner F, Coiffier B. Efficacy and toxicity of two schedules of bortezomib in patients with recurrent or refractory follicular lymphoma: a randomised phase II trial from the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA). *Eur J Cancer*. 2013 Mar;49(4):904-10.

Dieudonné A, Hobbs RF, Lebtahi R, Maurel F, Baechler S, Wahl RL, Boubaker A, Le Guludec D, Sgouros G, **Gardin I**. Study of the impact of tissue density heterogeneities on 3-dimensional abdominal dosimetry: comparison between dose kernel convolution and direct Monte Carlo methods. *J Nucl Med*. 2013 Feb;54(2):236-43.

Ketterer N, Coiffier B, Thieblemont C, Fermé C, Brière J, Casasnovas O, Bologna S, Christian B, Connerotte T, Récher C, Bordsessoule D, Fruchart C, Delarue R, Bonnet C, Morschhauser F, Anglaret B, Soussain C, Fabiani B, **Tilly H**, Haioun C. *Ann Oncol*. 2013 Apr;24(4):1032-7.

Joyard Y, Papamicaël C, **Bohn P**, Bischoff L. Synthesis of Sulfonic Acid Derivatives by Oxidative Deprotection of Thiols Using tert-Butyl Hypochlorite. *Org Lett*. 2013 May 3;15(9):2294-7.

Ivanoff S, Gruson B, Chantepie SP, **Lemasle E**, Merlusca L, Harnivel V, Charbonnier A, Votte P, Royer B, Marolleau JP. 5-azacytidine treatment for relapsed or refractory acute myeloid leukemia after intensive chemotherapy. *Am J Hematol*. 2013 Apr 26. [Epub ahead of print]

Vera P, **Modzelewski R**, **Hapdey S**, **Gouel P**, **Tilly H**, **Jardin F**, Ruan S, **Gardin I**. Does enhanced CT influence the biological GTV measurement on FDG-PET images? *Radiother Oncol*. 2013 Jul;108(1):86-90

Doyeux K, Vauclin S, **Hapdey S**, Daouk J, **Edet-Sanson A**, **Vera P**, **Gardin I**. Reproducibility of the adaptive thresholding calibration procedure for the delineation of 18F-FDG-PET-positive lesions. *Nucl Med Commun*. 2013 May;34(5):432-8.

Les publications du 1er semestre 2013

Mounier N, El Gnaoui T, **Tilly H**, Canioni D, Sebban C, Casasnovas RO, Delarue R, Sonet A, Beaussart P, Petrella T, Castaigne S, Bologna S, Salles G, Rahmouni A, Gaulard P, Haioun C. Rituximab plus gemcitabine and oxaliplatin in refractory/relapsed patients with diffuse large B-cell lymphoma who are not candidates for high-dose therapy. A phase II Lymphoma Study Association trial. *Haematologica*. 2013 Jun 10. [Epub ahead of print].

Morschhauser F, Radford J, Van Hoof A, Botto B, Rohatiner AZ, Salles G, Soubeyran P, **Tilly H**, Bischof-Delaloye A, van Putten WL, Kysstra JW, Hagenbeek A. 90Yttrium-Ibritumomab Tiuxetan Consolidation of First Remission in Advanced-Stage Follicular Non-Hodgkin Lymphoma: Updated Results After a Median Follow-Up of 7.3 Years From the International, Randomized, Phase III First-Line Indolent Trial. *J Clin Oncol*. 2013 Jun 1;31(16):1977-83.

Pettengell R, Schmitz N, Gisselbrecht C, Smith G, Patton WN, Metzner B, Caballero D, **Tilly H**, Walewski JA, Bence-Bruckler I, To B, Geisler CH, Schots R, Kimby E, Taverna CJ, Kozák T, Dreger P, Uddin R, Ruiz de Elvira C, Goldstone AH. Rituximab purging and/or maintenance in patients undergoing autologous transplantation for relapsed follicular lymphoma: a prospective randomized trial from the lymphoma working party of the European group for blood and marrow transplantation. *J Clin Oncol*. 2013 May 1;31(13):1624-30.

Roos-Weil D, Dietrich S, Boumendil A, Polge E, Bron D, Carreras E, Iriando Atienza A, Arcese W, Beelen DW, Cornelissen JJ, Kröger N, Milone G, Rossi G, **Jardin F**, Peters C, Rocha V, Sureda A, Mohty M, Dreger P. Stem cell transplantation can provide durable disease control in Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm (BPDCN). *Blood*. 2013 Jan 17;121(3):440-6.

Lanic H, Kraut-Tauzia J, **Modzelewski R**, **Clatot F**, **Mareschal S**, **Picquenot JM**, **Stamatoullas A**, **Leprêtre S**, **Tilly H**, **Jardin F**. Sarcopenia is an Independent Prognostic Factor in Elderly Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated with Immunochemotherapy. *Leuk Lymphoma*. 2013 Jun 19. [Epub ahead of print].

Jardin F, Coiffier B. TP53 and outcome in DLBCL: not only the coding region. *Blood*. 2013 May 30;121(22):4433-4.

Schwarzinger M, Sagaon-Teyssier L, Cabaret O, Bretagne S, Cordonnier C; PREVERT Investigators, Pautas C, Maury S, Hicheri Y, Botterel F, Foulet F, Vekhoff A, Chaoui D, Cornet M, Agnamey P, Farhat H, Castaigne S, Eloy O, Suarez F, Buzyn A, Delarue R, Challier S, Dhedin N, Aljijakli A, Delabesse E, Datry A, Isnard F, Fouillard L, Poirot JY, Meliani L, Adès L, Bouges-Michel C, Deniau M, Kuhnowski F, Dreyfus F, Paugam A, Baixench MT, Leclercq R, Reman O, Duhamel C, Bourrhis JH, Chehata S, Chachati I,

Foissaud V, Macnab C, **Tilly H**, **Leprêtre S**, Gray C, Raffoux E, Lacroix C, Goldhaber-Fiebert JD, Bendauid E, Farley BJ. Performance of serum biomarkers for the early detection of invasive aspergillosis in febrile, neutropenic patients: a multi-state model. *PLoS One*. 2013 Jun 14;8(6):e65776.

Robinson SP, Canals C, Luang JJ, **Tilly H**, Crawley C, Cahn JY, Pohreich D, Le Guillou S, Gilleece M, Milpied N, Attal M, Biron P, Maury S, Rambaldi A, Maertens J, Capria S, Colombat P, Montoto S, Sureda A. The outcome of reduced intensity allogeneic stem cell transplantation and autologous stem cell transplantation when performed as a first transplant strategy in relapsed follicular lymphoma: an analysis from the Lymphoma Working Party of the EBMT. *Bone Marrow Transplant*. 2013 Jun 17. [Epub ahead of print].

Delarue R, **Tilly H**, Mounier N, Petrella T, Salles G, Thieblemont C, Bologna S, Ghesquière H, Hacini M, Fruchart C, Ysebaert L, Fermé C, Casasnovas O, Van Hoof A, Thyss A, Delmer A, Fitoussi O, Molina TJ, Haioun C, Bosly A. Dose-dense rituximab-CHOP compared with standard rituximab-CHOP in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (the LNH03-6B study): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013 May;14(6):525-33.

Krouchi L, **Callonnec F**, Bouchetembé P, Tollard E, Dehesdin D, Marie JP. Preoperative computed tomography scan may fail to predict perilymphatic gusher. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2013 Jun;122(6):374-7.

Chapiro E, Radford-Weiss I, Cung HA, Dastugue N, Nadal N, Taviaux S, Barin C, Struski S, Talmant P, Vandenberghe P, Mozziconacci MJ, Tigaud I, Lefebvre C, **Penther D**, **Bastard C**, Lippert E, Mugneret F, Romana S, Bernard OA, Harrison CJ, Russell LJ, Nguyen-Khac F; Groupe Francophone de Cytogénétique Hématologique. Chromosomal translocations involving the IGH@ locus in B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: 29 new cases and a review of the literature. *Cancer Genet*. 2013 May;206(5):162-73.

Launay E, Henry C, Meyer C, Chappé C, Taqé S, Boulland ML, Abdelali RB, Dugay F, Marschalek R, **Bastard C**, Fest T, Gandemer V, Belaud-Rotureau MA. MLL-SEPT5 Fusion Transcript in Infant Acute Myeloid Leukemia with t(11;22)(q23;q11). *Leuk Lymphoma*. 2013 Jun 3. [Epub ahead of print].

Cutuli B, Lemanski C, Le Blanc-Onfroy M, de Lafontan B, Cohen-Solal-Le-Nir C, Fondrinier E, Mignotte H, Giard S, Charra-Brunaud C, **Auvray H**, Gonzague-Casabianca L, Quélin P, Fay R. Local recurrence after ductal carcinoma in situ breast conserving treatment. Analysis of 195 cases. *Cancer Radiother*. 2013 Jun;17(3):196-201.

Marcais A, Porcher R, Robin M, Mohty M, Michalet M, Blaise D, Tabrizi R, Clement L, Ceballos P, Daguindau E, Bilger K, Dhedin N, Lapusan S, Bay JO, Pautas CE, Garban F, Ifrah N, Guillemin G, **Contentin N**, Bourhis JH, Yakoub Agha I, Bernard M, Cornillon J, Milpied N. Disease status and stem cell source impact on the results of reduced intensity conditioning transplant for Hodgkin lymphoma: a retrospective study from the French Society of Bone Marrow Graft Transplantation and Cellular Therapy. *Haematologica*. 2013 Mar 28. [Epub ahead of print].

Alcantara M, Bennani O, Verdure P, **Leprêtre S**, **Tilly H**, **Jardin F**. Voltage-gated potassium channel antibody paraneoplastic limbic encephalitis associated with acute myeloid leukemia. *Case Rep Oncol*. 2013 May 29;6(2):289-92.