

CHB RECHERCHE



ÉDITO

Cette nouvelle « lettre de la recherche » millésimée 2021, se veut, comme chaque année, témoigner du dynamisme de la recherche au CHB.

Malgré des contraintes réglementaires toujours plus prégnantes et un contexte sanitaire particulièrement difficile cette année, l'ensemble des acteurs de la recherche a su se mobiliser pour produire des données scientifiques de qualité, qui in fine, améliorent la prise en charge des patients.

Dans cette lettre vous découvrirez en quelques chiffres l'activité de la recherche clinique. Les données de l'année 2021, encore non consolidées montrent une activité globalement stable mais en augmentation notable pour l'hématologie. Les essais promus par le CHB constituent toujours une proportion significative des inclusions, résultat de la motivation des chercheurs investigateurs et des efforts de promotion notamment via l'appel d'offre interne (4 essais promus en 2021 dont 2 projets para-médicaux). Les essais à promotion industrielle sont de nouveau un point fort de notre recherche clinique, notamment dans le domaine du lymphome qui bénéficie de l'arrivée des nouveaux anticorps « bispécifiques ».

En plus de la liste des publications et des appels d'offres obtenus en 2021, les highlights que vous trouverez dans ce numéro illustrent bien nos domaines de compétence et d'excellence : génomique, ADN circulant, caractérisation moléculaire et recherche clinique dans les lymphomes, imagerie et données radiomiques, mais aussi des thématiques émergentes telle que la neuro-oncologie. Puisque le SARS-COV2 s'est invité dans nos vies professionnelles et personnelles, nous le retrouvons également de manière logique dans certains travaux de recherche dédiés. Soulignons le nombre significatif de thèses et habilitation à diriger des recherches (HDR) soutenues en 2021, témoin d'une implication majeure des jeunes praticiens dans la vie scientifique du CHB.

L'année 2021 a été aussi marquée par la disparition brutale du Pr Frebourg, conduisant à une réorganisation de l'Unité INSERM U1245 qu'il dirigeait jusqu'alors. Celle-ci, évaluée positivement par l'HCERES en 2021 est reconduite pour 6 ans, s'est élargie à 5 équipes. Sous la direction du Pr Gaël Nicolas, une nouvelle dynamique se met en place avec

des projets collaboratifs inter-équipe sur la thématique du cancer.

Cette lettre est également l'occasion de se tourner vers l'avenir de la recherche au CHB. Les nouveaux bâtiments constitueront une immense bouffée d'air pour les équipes de recherche, confinées depuis des années dans des locaux exigus et inadaptés. Les fonds européens sont tombés à point nommé pour financer ce bâtiment qui regroupera en 2022 les équipes de recherche clinique et translationnelle, le pôle enseignement, en connexion étroite avec le département de biopathologie. Ce bâtiment permettra la modernisation du plateau technique et l'acquisition de nouveaux matériels. Il regroupera également des spécialistes en bio-informatique et en Intelligence artificielle sous forme d'une « task force » dédiée. Ses objectifs seront notamment la mise en place d'un entrepôt de données et d'outils informatiques permettant l'exploitation de données structurées et intégrées. Enfin saluons la naissance de l'Institut de Formation (IFHB), dirigé par le Pr Daouphars, et dont les missions et réalisations vous seront désormais détaillées dans la lettre de la recherche et de l'enseignement.

Bonne lecture donc, et au nom du conseil scientifique, je vous souhaite une année 2022 riche en projets et travaux de recherche.



14,6 M€



Pr Fabrice JARDIN

Département d'hématologie clinique
Unité INSERM 1245

Développement de l'offre de formation au Centre Henri-Becquerel



institut de formation
Henri-Becquerel 

Dans le cadre de sa triple mission de Soins, Recherche et Enseignement, le Centre Henri Becquerel a souhaité renforcer il y a deux ans, son offre de formation continue en créant sa Direction de l'Enseignement et son organisme de formation, l'IFHB (Institut de Formation Henri Becquerel).

En 2021, en collaboration avec les référents pédagogiques médicaux et paramédicaux du Centre, l'IFHB a repris l'organisation des formations existantes, notamment Hémopathies malignes, Angiomammographie et Soins sur cathéters PICC. En parallèle nous avons préparé et obtenu la certification Qualiopi permettant aux apprenants et à

leurs établissements, de bénéficier de financements publics par les OPCO. Cette certification Qualiopi vient s'ajouter à l'éligibilité au DPC que nous demandons pour toutes nos formations. L'IFHB a progressivement dématérialisé ses processus administratifs et mis en place une plateforme de e-learning permettant de proposer des formations hybrides combinant des modalités pédagogiques présentes et distancielles. Nous avons ainsi développé une nouvelle formation à destination des infirmières libérales, sur les chimiothérapies injectables, notamment sous-cutanées à domicile, avec des modules e-learning et une session présentielle d'échanges avec les professionnels du CHB. Enfin l'IFHB a organisé le CAMAC21, congrès national des assistantes médico-administratives en cancérologie.

En 2022, nous prévoyons de nouvelles formations à destination des professionnels paramédicaux, notamment sous forme de parcours, et médicaux, qu'il s'agisse de collègues généralistes ou spécialistes. Nous poursuivrons également notre programme de webinaires, initié cette année avec la radiothérapie et l'ORL.



Mikaël DAOUPHARS

Directeur de l'enseignement

Les objets connectés en recherche clinique



L'utilisation du numérique et de l'intelligence artificielle dans la recherche médicale est un des challenges du 21ème siècle. La Commission Européenne considère ainsi que la transformation digitale de la santé et des soins peut améliorer le bien-être de millions de citoyens et

changer radicalement la manière dont les soins médicaux sont délivrés aux patients.

Un objet connecté (OC) peut être défini comme un objet auquel l'ajout d'une connexion internet et/ou d'un algorithme permet d'apporter une valeur supplémentaire en termes de fonctionnalité, d'information ou d'interaction. Par extension, sont intégrées dans cette définition les applications mobiles de santé reliées ou non à un objet.

Ces OC apparaissent dans la recherche clinique depuis une quinzaine d'années, même si proportionnellement ils restent encore peu utilisés dans ce domaine, à l'issue d'une double évolution :

- Les dispositifs médicaux (DM), autrefois analogiques, sont aujourd'hui numériques et deviennent « communicants »,
- Les OC développés au départ sans finalité médicale (pour le sport, le bien-être et le quantified self, permettant à chacun de mesurer, d'analyser et de partager ses données personnelles, telles que poids, activité physique, rythme cardiaque...) rendent disponibles de grandes quantités de données en relation avec des problématiques de santé, potentiellement exploitables en recherche clinique.

Sous certaines conditions (marquage CE, avis de la Haute Autorité de Santé), ces objets, matériels ou logiciels « grand public », peuvent devenir des DM.

Les OC sont utilisés en recherche clinique pour répondre à un objectif de recueil de données, avec une valeur ajoutée en termes de communication ou d'algorithmie d'analyse, ou dans le cadre de leur validation. Cette dernière doit porter sur trois axes : la fiabilité technique et clinique, la protection des données et la cybersécurité. Si l'OC est à l'origine de données pouvant être considérées comme données de santé, le contexte réglementaire applicable est double puisqu'il associe les recherches impliquant la personne humaine (RIPH) et le RGPD & la loi Informatique et Libertés.

Le Centre Henri Becquerel s'implique depuis 2020 dans la recherche clinique sur les objets connectés, avec la mise en place d'un essai sur un dispositif connecté de suivi de la température corporelle en hématologie, dont les résultats seront disponibles en 2022. Par ailleurs, dans le cadre de l'Appel à Manifestation d'Intérêt « Hôpital du futur » porté conjointement par le CHB et le Pôle TES en 2021, deux sociétés proposant des dispositifs connectés, F2D et SIAH, sont lauréates et pourront mettre en place un partenariat avec le CHB pour tester leur solution.

Références :

- A.-M. Duguet. Numérique et intelligence artificielle dans la recherche médicale. Droit, Santé et Société (2021), 2, 66-74
- J.-F. Dhainaut et al. Ateliers de Giens 2017 : Utilisation des objets connectés en recherche clinique. Thérapie (2018), 73, 41-51



Mikaël DAOUPHARS

Directeur de l'enseignement

Réponse immunitaire après vaccination anti-COVID19 chez les patients traités par anticorps monoclonaux anti-CD20

Le rituximab est un anticorps monoclonal ciblant le CD20, molécule exprimée par les lymphocytes B tumoraux et normaux. Le rituximab et de manière générale les anticorps monoclonaux antiCD20 ont amélioré considérablement le pronostic des lymphomes B et font maintenant partie du traitement standard. Il est en revanche bien établi que ces traitements altèrent la réponse immunitaire après vaccination et que les patients recevant ces traitements sont à très haut risque de développer une forme grave de COVID-19.

Dans cette étude* prospective promue par le CHB, réalisée en collaboration avec les laboratoires de virologie et d'immunologie du CHU de Rouen (Pr Candon, Pr Etienne, Pr Plantier), nous avons voulu évaluer la réponse immunitaire après 3 doses du vaccin Pfizer COMIRNATY® (BNT162b2) chez les patients atteints d'un lymphome. Les patients sélectionnés recevaient le rituximab de manière prolongée, tous les 2 ou 3 mois, dans le cadre d'un traitement dit de « maintenance » dans le but de réduire le risque de rechute.

Vingt patients ont été suivis et analysés après avoir reçu un schéma vaccinal complet. 19 d'entre eux (95%) ne produisent aucun anticorps anti-COVID à des taux significatifs, confirmant l'altération de la réponse dite « humorale » post vaccinale, impliquant les lymphocytes B.

En revanche la majorité des patients développent une réponse dite « cellulaire » impliquant une autre variété de lymphocytes, les lymphocytes T, comme en témoigne la positivité du test « Elispot » dans 85% des cas. Ce test permet de quantifier le nombre de cellules T produisant de l'interféron gamma après stimulation antigénique. Ces cellules sont identifiées sous forme de cellules formant des spots (SFC = Spot Forming Cells) (Figure 1)

En effet, le nombre médian de SFC/10⁶ cellules T CD3+ au départ, après une, deux et trois injections est respectivement de 0 [0-20], 112.5 [0-339], 679.0 [202-1551] et 845.0 [243-1305] (figure 2). Au total, 1 mois après V2 et V3, 17/19 patients (89%) ont montré des cellules T productrices d'IFN-γ réagissant au pool de peptides issus de la protéine Spike (S1 + S2).

Une majoration significative de la réponse par les cellules T a été observée tout au long du processus de vaccination jusque V2 en comparaison aux taux de départ. Le taux de réponse des cellules T est majoré après la troisième vaccination chez 8 patients mais apparaît globalement inchangé pour l'entièreté de la cohorte. La réponse des cellules T ne diffère pas après la réalisation complète du schéma vaccinal selon le type d'anticorps anti-CD20 reçu ou selon le nombre de perfusion anti CD20 administrés avant la vaccination. Aucune mémoire immunitaire préexistante, induite par d'autres coronavirus, n'est suggérée par les réponses aux autres pools de peptides dans 19/20 patients.

Si ces données confirment la faible réponse humorale des patients sous anticorps anti-CD20, elles montrent toutefois une réponse cellulaire chez la plupart des patients, ce qui pourrait contribuer à les protéger significativement des formes graves de COVID. A ce jour aucun des patients n'a développé d'infection par le SARS-CoV2.

Cette étude souligne qu'il faut poursuivre les efforts de vaccination chez les patients immunodéprimés, tout en conservant les mesures barrières préventives. Des schémas vaccinaux alternatifs, combinant par exemple deux types de vaccins, un vaccin par virus entier inactivé et un vaccin à ARN, pourraient également être bénéfiques dans cette population à haut risque.

*Article sous presse. Candon, S. et al. Dissociated humoral and cellular immune responses after a three-dose schema of BNT162b2 vaccine in patients receiving anti-CD20 monoclonal antibody maintenance treatment for B-cell lymphomas. *Haematologica* 2021

Fabrice JARDIN
Département d'hématologie clinique
Unité INSERM 1245

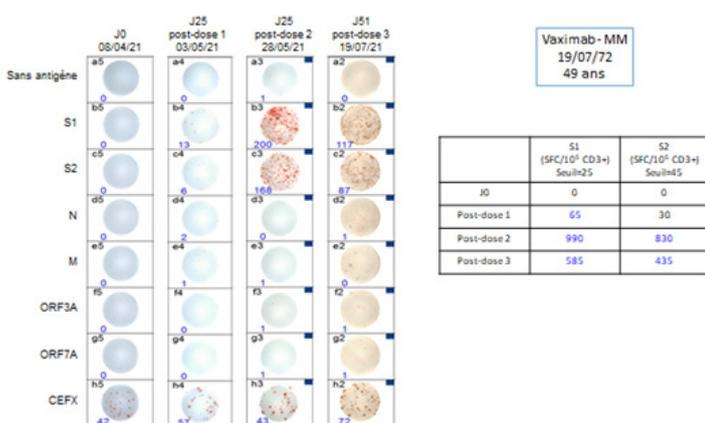


Figure 1. Bonne réponse à la vaccination, visible par la réponse en S1 et S2 après 3 doses de vaccination

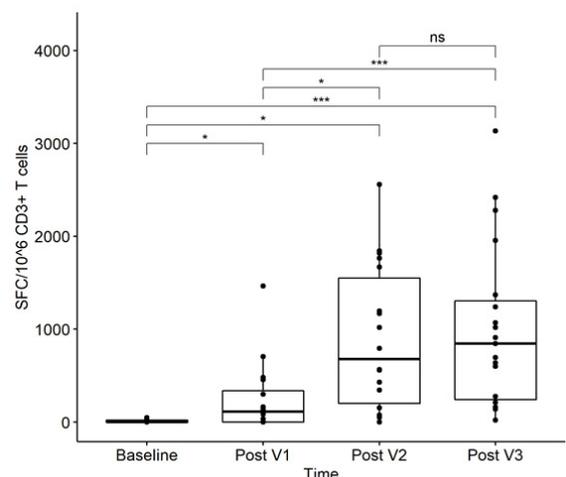


Figure 2. Réponse humorale des lymphocytes T CD3+/10⁶ de SFC (Baseline, post Vaccination 1, post vaccination 2, post Vaccination 3)

Quel apport pour nos patientes des innovations thérapeutiques contre le cancer du sein ?



Tous les ans ou presque, les médias se font l'écho d'avancées spectaculaires en cancérologie. Mais cet enthousiasme cache une réalité plus contrastée, puisque certaines « révolutions » ne sont que conceptuelles, d'autres ne vont concerner que des patientes triées sur le volet. Il est pourtant indispensable de savoir si la survie de nos patientes s'améliore au fil des années. La cohorte ESME s'inscrit justement dans une évaluation « de la vraie vie » en colligeant les données de plus de 20 000 patientes traitées entre 2008 et 2017 pour un cancer du sein métastatique dans 18 centres de lutte contre le cancer, dont le centre Becquerel. Cet ambitieux travail collaboratif a permis de montrer que l'amélioration de la survie en cas de cancer du sein variait selon le sous-type de cancer considéré. Pour les patientes présentant une tumeur hormonosensible (RH+, 66% de la cohorte), la survie médiane était stable tout au long de la période d'analyse, aux alentours de 44 mois. Pour les patientes présentant une tumeur triple négative (16% de la cohorte), la survie était également stable, malheureusement beaucoup plus faible, à hauteur de 14 mois. A noter que sur la période étudiée (2008-2017), la stratégie thérapeutique pour ces 2 sous-types n'a pas été modifiée de façon majeure. A contrario, pour les patientes prises en charge pour une tumeur avec amplification HER2 (tumeur HER2+++ , 18% de la cohorte) une amélioration

spectaculaire de la survie médiane a été observée, passant de 39 mois en 2008, à 58 mois en 2013, et n'étant plus évaluable après 2013, car moins de la moitié des patientes prises en charge en 2014 ou après étaient décédées au moment de l'analyse (avril 2020). Cette évolution favorable est à mettre en parallèle de l'usage du pertuzumab en première ligne depuis 2013, et du TDM-1 en deuxième ligne depuis 2014, largement employé au sein des patientes de l'étude. Ainsi, cette étude rétrospective de vraie vie met en évidence que les médicaments les plus efficaces dans les essais thérapeutiques sont également ceux ayant entraîné le plus grand bénéfice dans la vraie vie. Que donnera la version actualisée de cette cohorte dans quelques années ? L'arrivée depuis 2017 des anti cdk4/6 pour les tumeurs RH+ devrait permettre de voir enfin s'améliorer la survie de nos patientes compte tenu de l'efficacité importante de cette classe thérapeutique. De même, les innovations des derniers mois pour les cancers du sein triple négatifs (ajout de l'immunothérapie et emploi du sacituzumab govitecan) permettent d'espérer enfin une amélioration de la survie. Pour les cancers du sein HER2++, des molécules plus récentes très prometteuses (tucatinib et trastuzumab deruxtecan) sont venues renforcer notre arsenal thérapeutique et nous laissent espérer la poursuite de l'amélioration de la survie des patientes avec une tumeur HER2+++ dans les années à venir.

[Lien vers l'article complet](#)

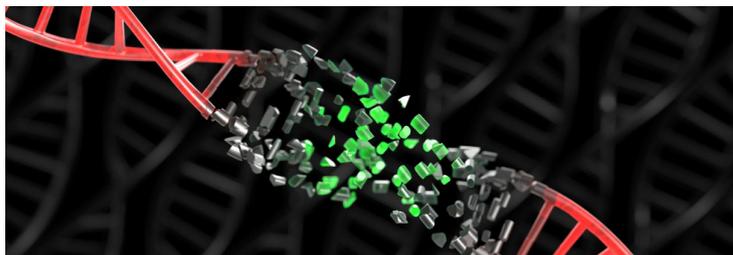


Florian CLATOT

Département d'oncologie clinique

Unité INSERM 1245 - IRON

Une mutation du gène BRCA est-elle associée à une plus faible réserve ovarienne ?



Les mutations BRCA (1 ou 2) sont des mutations héréditaires, rares (1 personne sur 400 dans la population générale) mais associées à un risque important de cancer du sein ou de l'ovaire. Les patientes porteuses de ces mutations sont à risque de survenue précoce de cancer du sein. L'une des questions importantes pour ces populations de femmes jeunes concerne la préservation de la fertilité, en particulier car les chimiothérapies affectent de façon importante la fertilité des femmes en diminuant la réserve ovarienne (nombre de follicules susceptibles de donner des ovules). L'hormone anti-Müllérienne (AMH) est considérée comme le meilleur marqueur de la réserve ovarienne et permet d'orienter les femmes lors d'une infertilité ou d'une préservation de la fertilité. Plusieurs équipes dont la nôtre ont évalué le lien entre statut BRCA et taux d'AMH. Mais

la fréquence des mutations BRCA étant faible, aucune étude n'a permis de déterminer une fois pour toute si les patientes porteuses d'une mutation BRCA présentaient, ou non, un taux d'AMH diminué par rapport au reste de la population. La présente étude a donc colligé les données issues de 5 centres, regroupant près de 824 patientes, dont 246 présentaient une mutation BRCA. La comparaison des taux d'AMH en fonction du statut BRCA, chez des patientes n'ayant pas encore reçu de chimiothérapie, a permis de retrouver une diminution d'environ 25% du taux d'AMH en cas de mutation. Cette différence était nette pour les patientes avec mutation BRCA1 (33% de diminution), mais non significative en cas de mutation BRCA2 (7% de diminution). Ces données originales sont importantes pour mieux informer les patientes porteuses d'une mutation BRCA1 du risque d'une fertilité raccourcie, en particulier en cas de cancer nécessitant l'emploi de chimiothérapie.

[Lien vers l'article complet](#)



Florian CLATOT

Département d'oncologie clinique

Unité INSERM 1245 - IRON

Détection des mutations circulantes PIK3CA au diagnostic des cancers du sein inflammatoires non métastatiques.

Les mutations PIK3CA constituent une des voies de stimulation oncogénique les plus fréquemment activées dans le cancer du sein, et une cible thérapeutique prometteuse comme l'atteste les résultats d'efficacité de l'alpelisib dans l'étude SOLAR-1. Compte-tenu de l'exclusion très fréquente des cancers du sein inflammatoires de la plupart des études, nous manquons notablement de données dans le paysage mutationnel PIK3CA au sein de cette sous-entité de mauvais pronostic. De plus, concernant le cancer du sein inflammatoire, une des problématiques réside en une extension notable locale de la pathologie néoplasique, source d'une potentielle hétérogénéité tumorale, avec à fortiori, une biopsie initiale de représentativité limitée. De ce fait, il nous a semblé intéressant d'étudier la corrélation entre les mutations PIK3CA sur biopsie tumorale initiale et en circulant, afin de ne pas méconnaître, sur une seule biopsie, des tumeurs mutées PIK3CA qui pourraient bénéficier de cette thérapie ciblée. Pour ce faire, nous avons rétrospectivement analysé les données de 55 patientes traitées sur le Centre pour un cancer du sein inflammatoire non métastatique et pour qui des échantillons tumoraux et circulants étaient disponibles.

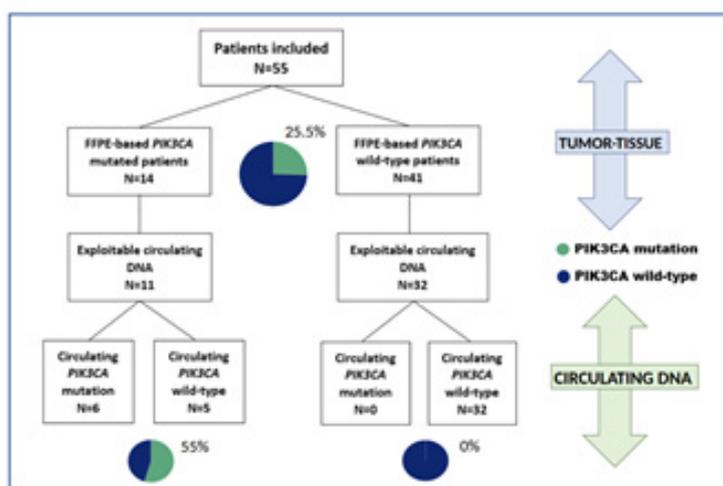
Les résultats de cette étude ont permis de mettre en évidence :

- Des mutations circulantes PIK3CA détectées chez 55% des patientes présentant une mutation PIK3CA sur la biopsie initiale, alors qu'aucune mutation circulante n'a été retrouvée au sein des patientes non mutées sur tissu tumoral. Malgré l'agressivité bien établie du cancer du sein inflammatoire localement avancé, ce relargage tumoral circulant de 55% semble correspondre davantage à celui des cancers du sein localisés non inflammatoires (environ 50%) qu'à celui des cancers métastatiques (environ 80%).
- L'absence de valeur prédictive ou pronostique des

mutations PIK3CA dans notre cohorte

- La valeur pronostique de la réponse pathologique complète après traitement néo-adjuvant dans les cancers du sein inflammatoires localement avancés, avec une différence significative aussi bien en termes de survie sans progression, qu'en terme de survie globale, confirmant ainsi les données de la littérature.
- La valeur pronostique du taux d'ADN libre circulant au diagnostic, nous permettant ainsi de mieux stratifier les patientes selon leur niveau de risque.

Ces résultats suggèrent donc aux futurs essais thérapeutiques s'intéressant au statut mutationnel PIK3CA des cancers du sein inflammatoire non métastatique, de se baser essentiellement sur du matériel tumoral.



[Lien vers l'article complet](#)

 **Violette ALLOUCHERY**
Département d'oncologie médicale

Résultats de l'étude rétrospective LYRA sur le devenir des patients atteints de lymphome B diffus à grandes cellules admis en réanimation

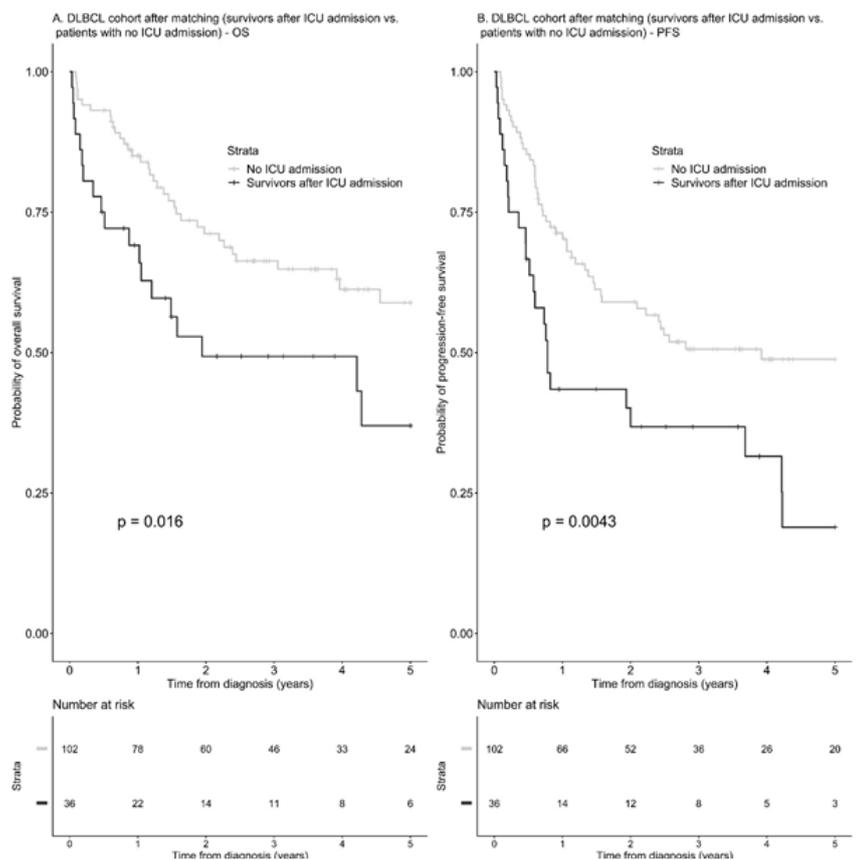
Le lymphome B diffus à grandes cellules (LBDGC) est le sous-type de lymphome non Hodgkinien le plus fréquent. Environ 5% des nouveaux cas de LBDGC requièrent habituellement un transfert en réanimation avant le deuxième cycle de chimiothérapie. Malgré les progrès des techniques de réanimation et des soins de support, le taux de mortalité en réanimation demeure élevé de l'ordre de 34 à 68% suivant les séries. Peu de données ont été publiées à ce jour concernant les facteurs impactant le pronostic des patients atteints de LBDGC suite à une admission en réanimation lors de la première ligne de traitement.

Nous avons donc réalisé une étude rétrospective bicentrique incluant les patients adultes atteints d'un LBDGC en première ligne de traitement (R-CHOP/R-CHOP-like) pris en charge au Centre Henri Becquerel et/ou au CHU de Rouen entre 2008 et 2018. L'objectif principal était de comparer la survie globale à 2 ans à partir du diagnostic

des patients ayant séjourné en réanimation au CHU de Rouen par rapport à une cohorte de patients témoins n'ayant jamais requis de transfert en réanimation à l'aide d'un appariement 1:2 sur l'âge au diagnostic, le traitement reçu et le score IPI. L'un des objectifs secondaires était de déterminer la survie sans progression à 2 ans. Au total, 828 LBDGC ont été diagnostiqués entre 2008 et 2018 dans notre centre et 45 patients ont été admis en réanimation lors de leur première ligne de traitement. L'âge médian des cas à l'admission en réanimation était de 65 ans. Les patients étaient atteints d'un LBDGC de stade majoritairement avancé (III - IV) avec des symptômes B et un score IPI élevé (3-5). Le premier motif d'admission était la survenue d'une détresse respiratoire aigüe (40%). Le taux de mortalité en réanimation était de 33%. La survie globale à 2 ans était plus faible chez les patients ayant requis un transfert en réanimation : 31,6% vs 72,1% ($p < 0.0001$). La survie sans

progression à 2 ans était également inférieure chez les patients ayant requis une admission en réanimation : 21,1% vs 60,8% ($p < 0,0001$). Ces résultats étaient similaires chez les patients ayant survécu au séjour en réanimation (figure ci-dessous).

En conclusion, notre étude a démontré que l'admission en réanimation est un évènement impactant fortement le devenir des patients atteints d'un LBDGC y compris chez les patients ayant survécu au premier séjour qui présentent eux aussi une survie sans progression et globale diminuée à 2 ans. Le pronostic vital en réanimation est davantage lié au degré de gravité initial à l'admission (nombre de défaillances vitales notamment) qu'aux caractéristiques pronostiques propres au lymphome sous-jacent. A l'heure où plusieurs patients suivis dans le cadre d'un LBDGC en rechute ou réfractaire à l'issue de 2 lignes de traitement ont déjà pu bénéficier de la réinjection de CAR-T cells dans notre Centre depuis novembre 2021, la collaboration étroite entre hématologues et réanimateurs est indispensable devant le risque d'effets indésirables spécifiques à cette immunothérapie (syndrome de relargage cytokinique et neurotoxicité). Le développement de la thérapie par cellules CAR-T dans le cadre des hémopathies malignes et notamment l'évolution de leur place dans les lignes de traitement en dehors des indications actuelles pourrait être à l'origine d'une augmentation exponentielle des patients éligibles à recevoir cette thérapie. Si dans la grande majorité des cas les effets indésirables potentiels des cellules CAR-T sont totalement réversibles, ils mobilisent des ressources techniques et médicamenteuses coûteuses ainsi qu'une chaîne de professionnels hospitaliers imposant l'anticipation et l'organisation du parcours de soins du patient.



Survie globale et sans progression des patients atteints de LBDGC admis en réanimation en 1ère ligne de traitement ayant survécu au séjour en comparaison à la population témoin n'ayant jamais requis d'admission en réanimation

[Lien vers l'article complet](#)



Alexandra ZDUNIAK & Vincent CAMUS
Département d'Hématologie

Pertinence de l'analyse de l'ADN tumoral circulant pour la prise en charge du lymphome de Hodgkin

L'étude XPO1 est une étude prospective ouverte au Centre Henri Becquerel qui a inclus des patients atteints de lymphome de Hodgkin classique nouvellement diagnostiqués et qui vise à démontrer la pertinence de l'analyse de l'ADN tumoral circulant (ctDNA) pour la prise en charge de ces lymphomes. L'analyse du ctDNA est un outil de « biopsie liquide » capable de mettre en évidence par une simple prise de sang des mutations au niveau de certains gènes dans les cellules tumorales. Ces cellules de lymphomes relargent en effet du ctDNA dans la circulation sanguine, et grâce à des techniques de biologie moléculaire très sensibles (le séquençage de nouvelle génération), il est possible de détecter et de suivre de façon dynamique la présence de ces mutations, au diagnostic et au cours du traitement. Dans cet article publié dans la revue *Haematologica*, nous avons analysé les 60 premiers patients de l'étude XPO1 et nous avons mis en évidence des mutations dans 70% des cas, avec une excellente concordance entre les résultats de l'analyse de la biopsie tumorale (le ganglion lymphatique) et l'analyse du ctDNA (à partir du sang). De façon intéressante, la quantité de mutations observée était plus importante dans

le ctDNA que dans la biopsie ganglionnaire, probablement en raison de la rareté des cellules lymphomateuses dans ces tumeurs (constitué majoritairement de lymphocytes inflammatoires) ce qui réduit la sensibilité des analyses de biologie moléculaire dans la tumeur. Nous avons observé que la quantité de ctDNA était bien corrélée avec le volume métabolique tumoral au diagnostic, ce qui fait du ctDNA un bon reflet de la masse tumorale des patients.

Dans cette étude, nous avons mis en évidence que tous les patients mutés au diagnostic « négativement » leur ctDNA après 2 cycles de chimiothérapie, avec l'ensemble des mutations qui devenaient indétectables dans le sang, témoignant d'une excellente efficacité de la chimiothérapie. L'étude est encore ouverte aux inclusions au CHB et devrait bientôt atteindre l'effectif prévu de 137 patients qui feront l'objet d'une analyse ultérieure.

[Lien vers l'article complet](#)



Vincent CAMUS
Département d'Hématologie
Unité INSERM 1245

Devenir des patients atteints de lymphomes B primitifs du médiastin



Le Centre Henri Becquerel a mis au point en 2018 une vaste étude rétrospective dans 25 centres volontaires du LYSA en France et en Belgique, s'intéressant au devenir des patients atteints de lymphomes B primitifs du médiastin. Il s'agit d'un lymphome agressif rare, agressif,

caractérisé par une atteinte préférentielle de patients jeunes, avec de fortes masses tumorales au niveau de la région du médiastin, zone anatomique située entre les poumons et le cœur.

Dans cette étude, nous avons comparé l'efficacité et la tolérance des chimiothérapies suivantes :

- R-CHOP délivré tous les 14 jours (R-CHOP14)
- R-CHOP délivré tous les 21 jours (R-CHOP21)
- R-ACVBP délivré tous les 14 jours

Nous avons démontré que ces protocoles de chimiothérapie sont extrêmement efficaces dans le traitement de ce type de lymphome, avec une efficacité semblant plus importante des protocoles R-CHOP14 et R-ACVBP. La toxicité aigüe observée est un peu plus importante avec le R-ACVBP qui occasionne davantage de neutropénies fébriles et de mucite que le R-CHOP14. Les résultats de ce travail soulignent également que la radiothérapie de clôture sur le médiastin, longtemps pratiquée dans ces lymphomes,

ne semble plus nécessaire étant donné les excellents résultats que nous avons observé avec la chimiothérapie seule. Cette radiothérapie de clôture posait des problèmes de toxicité à long terme dans cette population de patients jeunes (autour de 30 ans) à prédominance féminine.

Notre étude met également en lumière l'impact pronostique fort du volume tumoral mesuré sur le PET-scan au diagnostic. En effet, les patients ayant un volume métabolique tumoral important, supérieur à 360mL (ce qui correspond à une « forte masse tumorale ») ont un pronostic plus défavorable, et ceci indépendamment du traitement reçu. Il reste donc un besoin médical non satisfait pour ces patients.

Notre étude confirme également que le PET-scan reste difficile d'interprétation en cours de chimiothérapie et après chimiothérapie dans ces lymphomes. En effet, il persiste fréquemment une fixation résiduelle du médiastin, qui n'est que peu souvent du lymphome actif. Aujourd'hui, les travaux qui ont été initiés par cette étude sont toujours actifs. En effet, nous avons désormais entrepris de caractériser sur le plan biologique cette entité de lymphome très particulier. Des analyses de séquençage d'ADN à haut débit sont notamment envisagées.



Vincent CAMUS

Département d'Hématologie
Unité INSERM 1245

L'étude POLARIX : une avancée dans le traitement des lymphomes à grandes cellules B (LBGC)

Le traitement des lymphomes diffus à grandes cellules B, le plus fréquent des lymphomes, n'a pas beaucoup changé depuis vingt ans et repose sur l'association R-CHOP (R-CHOP = Rituximab, Cyclophosphamide, Hydroxydoxorubicine, Oncovin et Prednisone). De nombreux essais ont été conduits pendant ces années essayant d'introduire de nouveaux médicaments ou de nouvelles stratégies mais aucun n'a permis de changer significativement l'évolution de ces patients. Le polatuzumab-vedotin (Polivy) est un anticorps monoclonal couplé. Cet anticorps se fixe sur le CD79b qui est composant du récepteur B des cellules de lymphome et y apporte une molécule de chimiothérapie, de type poison du fuseau, qui va détruire spécifiquement la cellule cancéreuse.

Le département d'hématologie du CHB a été impliqué dès les premières phases du médicament, seul puis en combinaison, dans les LBGC en rechute et a montré de bons résultats. Il est désormais autorisé dans cette indication, en combinaison, dans de nombreux pays. L'étude POLARIX a été menée par les laboratoires Roche, qui fabrique le médicament, en collaboration avec le LYSA chez des patients qui avaient un LBGC et n'avaient pas reçu encore de traitement. Le but était d'améliorer le traitement de première ligne des LBGC en remplaçant l'Oncovin du R-CHOP par le polatuzumab vedotin, dans

une nouvelle combinaison, le pola-R-CHP. 879 patients ont participé à cet essai dans 23 pays. En France et en Belgique. Cet essai de phase 3 avait pour but de comparer la survie sans progression des patients traités par pola-R-CHP et ceux traités par R-CHOP. Le traitement était randomisé et ni le patient ni son médecin ne savait quel était la combinaison administrée. La première analyse a été publiée très récemment dans le New England Journal of Medicine. Elle montre une diminution de 27% du risque relatif de rechute ou de progression de la maladie. Il n'y a pas, lors de cette analyse, de différence de survie globale entre les deux groupes. Aspect important, cette nouvelle combinaison ne provoque pas plus d'effets secondaires que le traitement standard par R-CHOP. Ces résultats, arrivant après une longue période de stagnation, sont particulièrement intéressants et pourraient changer le traitement de première ligne des patients atteints LBGC. Il faudra attendre cependant quelques mois avant que l'autorisation et le remboursement de ce médicament soient donnés par les agences de santé.

[Lien vers l'article complet](#)



Hervé TILLY

Département d'Hématologie
Unité INSERM 1245

Impact de la sarcopénie dans le carcinome épidermoïde de la tête et du cou

La sarcopénie est fréquente lors du diagnostic d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou (HNSCC). Dans ce contexte, nous avons cherché à évaluer l'impact de la sarcopénie sur la survie des patients atteints de HNSCC traités par radiothérapie (RT) ou radiochimiothérapie (RTCT).

Les patients traités entre 2014 et 2018 par RT ou RTCT à visée curative ont été inclus de manière prospective (NCT02900963). Un suivi nutritionnel optimal, comprenant une consultation hebdomadaire avec une diététicienne et un onco-radiothérapeute ainsi qu'une surveillance quotidienne du poids a été réalisé.

La sarcopénie a été déterminée en mesurant les muscles squelettiques au niveau de la vertèbre L3 sur la TDM de planification de la radiothérapie. Pour chaque groupe de traitement (RT ou RTCT), nous avons évalué la valeur pronostique de la sarcopénie pour la survie sans maladie (DFS) et la survie globale (OS) et son impact sur la toxicité liée au traitement. 243 patients atteints de HNSCC ont été inclus : 116 ont été traités par RT et 127 ont été traités par RTCT.

Avant la radiothérapie, huit (3,3%) patients étaient considérés comme dénutris selon l'albumine, tandis que 88 (36,7%) patients étaient sarcopéniques. Dans

l'ensemble, la sarcopénie était associée à l'OS et à la DFS dans une analyse multivariée (HR 1,9 [1,1-3,25] et 1,7 [1,06-2,71], respectivement). La situation était similaire pour les patients traités par RT (HR 2,49 [1,26-4,9] pour la DFS et 2,24 [1,03-4,86] pour la OS), tandis que pour les patients traités par RTCT, la sarcopénie était significativement associée à la OS et à la DFS dans une analyse univariée uniquement.

La sarcopénie n'était pas liée à une toxicité plus élevée liée au traitement. La sarcopénie préthérapeutique est fréquente et prédit la SG et la DFS chez les patients en bon état général et traités à visée curative pour un HNSCC malgré un soutien nutritionnel adéquat.

Ce travail rentre dans une thématique globale d'analyse de la sarcopénie en cours de radiothérapie (Romain Mallet, Sci Rep, 2021 pour les cancers bronchiques ; Romain Mallet, Rad Oncol, 2020 pour les cancers de l'œsophage) ainsi que des travaux d'optimisation de la prise en charge des cancers de la tête et du cou en cours de radiothérapie ou radio-chimiothérapie (Florian Clatot et Sébastien Thureau, OPTINECK, PHRC inter-régional en cours d'inclusion).



Sébastien THUREAU

Département de radiothérapie et de médecine nucléaire - Equipe QuantIF

Florian CLATOT

Département d'oncologie clinique - Unité INSERM 1245 - IRON

Acquisition d'un logiciel de radiothérapie adaptative quotidienne ETHOS

Le glioblastome est la tumeur cérébrale primitive maligne la plus fréquente et la plus agressive. Environ 3000 à 3500 nouveaux cas par an sont diagnostiqués en France et l'incidence est en augmentation depuis une trentaine d'années.

Malgré une prise en charge initiale extensive comprenant une exérèse tumorale (lorsque celle-ci est réalisable), une radiothérapie associée à une chimiothérapie concomitante et séquentielle, le pronostic des patients demeure sombre avec une récurrence qui reste la règle et une médiane de survie globale de 18 à 20 mois. Au niveau moléculaire le glioblastome est une entité extrêmement complexe tant en termes d'hétérogénéité spatiale intra tumorale, de variabilité interindividuelle que d'évolution temporelle en cours et après traitement.

Une des rares altérations moléculaires communément rencontrées dans 70 à 90% des glioblastomes est une altération de type mutation ponctuelle intéressant deux hotspots de la région promotrice du gène télomérase reverse transcriptase (TERT). Le gène TERT code pour une télomérase. La réplication cellulaire infinie est une des caractéristiques fondamentales de la cellule tumorale gliale.

Les télomères composent la partie terminale des chromosomes et sont des séquences répétées qui

protègent ces derniers de la destruction par le système de réparation des dommages de l'ADN. Le raccourcissement progressif des télomères est un événement naturel permettant d'aboutir à la sénescence cellulaire. Un des mécanismes tumoraux de lutte contre ce mécanisme est le maintien de l'activité des télomérases.

Les télomérases sont des ribonucléoprotéines constituées d'une sous-unité ARN et d'une sous-unité à activité transcriptase inverse. Son rôle est d'ajouter des séquences répétées à la fin des chromosomes et donc de maintenir la longueur des télomères. Les mutations hotspot du promoteur du gène TERT (TERTp) sont situées à -124 paires de base (pb) et -146 pb du site de départ de transcription du gène et communément appelées C228T et C250T.

Ces deux mutations induisent une activation anormale de l'expression des télomérases et donc de blocage de la sénescence cellulaire tumorale. La fréquence élevée de ces deux mutations ainsi que leur association avec un phénotype tumoral de gliomes de haut grade font d'elles un biomarqueur diagnostique et de suivi thérapeutique d'intérêt.

La classification OMS 2021 des tumeurs cérébrales a ainsi proposé de reclasser en tumeur gliale en grade 4 (sur une échelle de 1 à 4) sur la seule présence d'une mutation TERTp et ce, même en présence de caractéristiques histologiques

de gliome de bas grade. La détection ultrasensible des mutations TERTp que ce soit à partir de biopsie cérébrale en zone peritumorale, dans le liquide céphalo-rachidien ou dans le plasma des patients sera probablement très prochainement un outil de routine pour le diagnostic des gliomes de haut grade.

Enfin, le suivi longitudinal de la fréquence allélique mutationnelle (dans le plasma ou le LCR) pourrait devenir

un marqueur de maladie résiduelle et un biomarqueur de récurrence chez les patients atteints d'un glioblastome.

L'ensemble de ces éléments est abordé et détaillé dans la revue de la littérature que nous avons publié cette année dans le journal *Cancers*.

Sébastien THUREAU – Romain MODZELEWSKI
Département de radiothérapie et de médecine nucléaire – Equipe QuantIF

Altérations de TERT dans le glioblastome : la Fontaine de Jouvence tumorale

Le glioblastome est la tumeur cérébrale primitive maligne la plus fréquente et la plus agressive. Environ 3000 à 3500 nouveaux cas par an sont diagnostiqués en France et l'incidence est en augmentation depuis une trentaine d'années.

Malgré une prise en charge initiale extensive comprenant une exérèse tumorale (lorsque celle-ci est réalisable), une radiothérapie associée à une chimiothérapie concomitante et séquentielle, le pronostic des patients demeure sombre avec une récurrence qui reste la règle et une médiane de survie globale de 18 à 20 mois.

Au niveau moléculaire le glioblastome est une entité extrêmement complexe tant en termes d'hétérogénéité spatiale intra tumorale, de variabilité interindividuelle que d'évolution temporelle en cours et après traitement. Une des rares altérations moléculaires communément rencontrées dans 70 à 90% des glioblastomes est une altération de type mutation ponctuelle intéressant deux hotspot de la région promotrice du gène télomérase reverse transcriptase (TERT).

Le gène TERT code pour une télomérase. La réplication cellulaire infinie est une des caractéristiques fondamentales de la cellule tumorale gliale. Les télomères composent la partie terminale des chromosomes et sont des séquences répétées qui protègent ces derniers de la destruction par le système de réparation des dommages de l'ADN. Le raccourcissement progressif des télomères est un événement naturel permettant d'aboutir à la sénescence cellulaire.

Un des mécanismes tumoraux de lutte contre ce mécanisme est le maintien de l'activité des télomérases. Les télomérases sont des ribonucléoprotéines constituées d'une sous-unité ARN et d'une sous-unité à activité transcriptase inverse. Son rôle est d'ajouter des séquences

répétées à la fin des chromosomes et donc de maintenir la longueur des télomères. Les mutations hotspot du promoteur du gène TERT (TERTp) sont situées à -124 paires de base (pb) et -146 pb du site de départ de transcription du gène et communément appelées C228T et C250T.

Ces deux mutations induisent une activation anormale de l'expression des télomérases et donc de blocage de la sénescence cellulaire tumorale. La fréquence élevée de ces deux mutations ainsi que leur association avec un phénotype tumoral de gliomes de haut grade font d'elles un biomarqueur diagnostique et de suivi thérapeutique d'intérêt.

La classification OMS 2021 des tumeurs cérébrales a ainsi proposé de reclasser en tumeur gliale en grade 4 (sur une échelle de 1 à 4) sur la seule présence d'une mutation TERTp et ce, même en présence de caractéristiques histologiques de gliome de bas grade. La détection ultrasensible des mutations TERTp que ce soit à partir de biopsie cérébrale en zone peritumorale, dans le liquide céphalo-rachidien ou dans le plasma des patients sera probablement très prochainement un outil de routine pour le diagnostic des gliomes de haut grade.

Enfin, le suivi longitudinal de la fréquence allélique mutationnelle (dans le plasma ou le LCR) pourrait devenir un marqueur de maladie résiduelle et un biomarqueur de récurrence chez les patients atteints d'un glioblastome. L'ensemble de ces éléments est abordé et détaillé dans la revue de la littérature que nous avons publié cette année dans le journal *Cancers*.

[Lien vers l'article complet](#)

Maxime FONTANILLES
*Département d'oncologie clinique
Unité INSERM 1245*

Développement de la pathologie numérique pour le diagnostic, l'enseignement et la recherche

Le service de Pathologie développe la pathologie numérique grâce au soutien du Centre Henri Becquerel, de la Métropole de Rouen et de l'association AGIR avec Becquerel.

Deux scanners de lames seront mis en place début 2022 :

- Un scanner haut débit, haute résolution en lumière optique de 250 lames.

- Un scanner de lames d'hybridation in situ (FISH).

Le processus implique la préparation et la numérisation des lames de verre portant des coupes très fines de tissu tumoral par les techniciens puis la visualisation, l'interprétation et l'analyse d'images numérisées de haute résolution par les pathologistes sur leurs ordinateurs. Cet équipement permettra une évolution progressive de la

lecture au microscope optique ou fluorescent vers le « tout numérique ».

Il permettra aux pathologistes de produire des images numérisées annotées, de créer une base virtuelle d'images, de développer des outils d'analyses d'images (analyse de paramètres morphologiques, immunohistochimiques et d'hybridation in situ, analyses algorithmiques) pour améliorer le diagnostic en onco-pathologie.

Le partage d'images numérisées en réseaux rendra possible la télé-consultation pour recours et expertise (avis/relecture). Il facilitera notre participation aux réseaux

nationaux de relecture des cancers rares de l'INCa (LYMPHOPATH, REFCORPath, RRePS/NETSARC+).

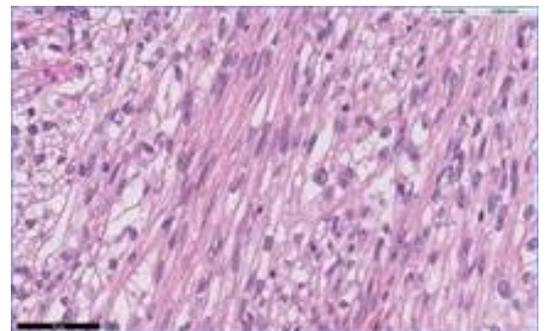
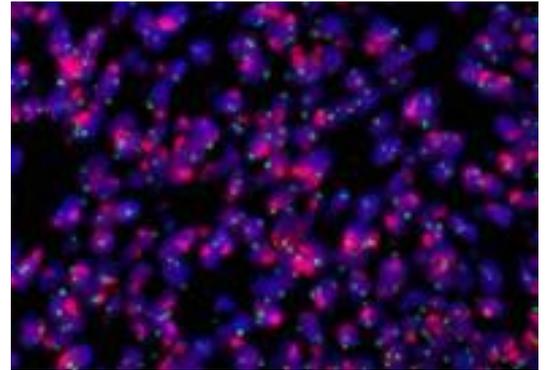
Par ailleurs, ces acquisitions rendront possible la production d'iconographies adéquates pour les publications et l'enseignement. Elles permettront de développer des projets de recherche en pathologie numérique et le déploiement de l'intelligence artificielle en soutien des pathologistes pour le décryptage des lésions tumorales.



Marick LAE

Département d'anatomie pathologie

Unité INSERM 1245



ARC investigateur ou ARC promoteur : Quelles différences ?



L'Attaché de Recherche Clinique, ou plus communément appelé ARC, peut avoir deux rôles : ARC investigateur ou ARC promoteur.

L'ARC investigateur ou Technicien de Recherche Clinique (TEC) assiste le médecin investigateur sur site durant toute la durée de l'essai thérapeutique et participe à assurer la qualité de l'étude avec les investigateurs et tous les intervenants du centre. Pour cela, il participe aux réunions du CRC et aux réunions organisées par le promoteur, réunion de faisabilité et de Mise En Place (MEP), afin d'être formé et informé des détails et des spécificités du protocole.

Lorsque le médecin investigateur estime qu'un patient est potentiellement incluible dans une étude, l'ARC investigateur se charge de screener le dossier du patient (c'est-à-dire s'assurer de l'éligibilité du patient à participer à l'étude) et d'informer le médecin des points qu'il reste à vérifier. Si le patient est éligible, il apporte la note d'information et le formulaire de consentement à l'investigateur qui propose l'étude au patient. Après recueil du consentement signé par les deux parties, l'ARC investigateur fait part à l'investigateur des examens à prévoir pour l'inclusion et/ou le suivi du patient dans l'étude en tenant un calendrier de visites protocolaires (ex. : jours de traitement, visites avec réalisation de bilans biologiques, examens d'imagerie, questionnaires de qualité de vie à compléter, ...). Il tient à jour l'ensemble des documents de l'étude (versions en vigueur du protocole, de la note d'information, ...), s'occupe des documents patients (questionnaires complétés, ordonnances...) et de la gestion des kits de prélèvement (préparation, planification et envoi) et rappelle à l'investigateur, au travers d'« observations » ajoutées dans le dossier du patient, à chaque date des visites protocolaires, les données spécifiques à recueillir dans le cadre de la recherche et les examens à prescrire.

L'ARC investigateur saisit les données médicales du patient inclus dans l'étude dans le cahier d'observation électronique (eCRF). Ce sont ces données qui seront analysées par la suite par le promoteur pour obtenir les résultats de l'étude. En cas d'erreurs, les demandes de corrections sont déposées par le DataManager (DM) (cf « CHB recherche » de mai 2017) via des queries automatiques (requêtes) ou bien par l'ARC promoteur qui réalise son monitoring (contrôle des données). L'ARC investigateur peut donc être amené à vérifier ou corriger les données saisies.

Il intervient dans la déclaration des Evénements Indésirables Graves (EIG) selon le type d'étude. C'est cependant l'investigateur qui définit la relation de l'EIG au traitement.

A la fin de l'étude, une fois le suivi des patients inclus terminé dans tous les sites participants, l'étude est clôturée par le promoteur et l'ARC investigateur procède à l'archivage des documents de l'étude pendant les 15 ans réglementaire (au CHB, nous conservons les archives pendant 2 ans sur site puis nous les externalisons pour les 13 années restantes).

L'ARC promoteur intervient quant à lui, comme son nom l'indique, du côté de la promotion. Il est le représentant du promoteur dans les sites investigateurs.

Avant le début de l'étude, il procède au test de l'eCRF créé par le DM et aide l'ARC manager (faisant fonction de Chef de Projet au CHB) à l'élaboration des documents de l'étude (création des classeurs investigateur, des classeurs promoteur, des fiches de prélèvements, des ordonnances ou des questionnaires si applicable, ...) et à la logistique à prévoir dans le cadre de l'étude (tubes de prélèvement, transporteurs, ...). Il présente l'essai au(x) centre(s) investigateur(s) en réunion de MEP et fait part des spécificités du protocole aux différents intervenants.

Il suit ensuite le déroulement de l'étude dans les centres investigateurs et vérifie l'adéquation des informations du dossier médical (données sources) des patients inclus par les centres avec les données saisies dans l'eCRF par l'ARC investigateur du site lors de ses visites de monitoring. Il veille au respect du protocole, des Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) et de la Pharmacovigilance.

En amont de la MEP, il participe aux aspects financiers en proposant des conventions hospitalières aux centres qui ont accepté de participer et gère ensuite la validation des factures soumises par les centres tout au long de l'étude.

Au cours de la vie d'une étude, l'ARC promoteur peut être amené, par délégation de l'ARC Manager, à effectuer des modifications au protocole, c'est ce qu'on appelle en recherche clinique, des amendements. Il s'agit d'une démarche réglementaire pour laquelle un dossier (comprenant la version du protocole modifié, les justifications de l'amendement, les formulaires CPP/ANSM, l'attestation d'assurance si nécessaire...) est déposé au CPP pour avis ± à l'ANSM pour autorisation. Lorsque l'amendement reçoit l'avis favorable, l'ARC promoteur revoit l'eCRF avec le DM si cela engendre des modifications et prévient les centres participants en leur communiquant la nouvelle version des documents de l'étude.

A la fin de l'étude, il réalise les visites de clôture des centres participants, aide à la rédaction du rapport final dans l'année qui suit la dernière visite du dernier patient (LPLV) et réalise l'archivage des documents du promoteur.

L'ARC tient donc un rôle de soutien et une aide pour le bon déroulement des études et est le garant de la qualité des données recueillies, analysées pour les publications, et du respect de la réglementation, qu'il soit ARC investigateur ou ARC promoteur.



Lucie BUREL

Unité de Recherche Clinique

Projets retenus pour un financement suite aux appels d'offre 2021

ANR

- « HiRisk-HiGain », F.JARDIN

APPEL D'OFFRES INTERNE – CHB

- « Evaluation de l'ADN tumoral Circulant dans les lymphomes B primitifs du médiastin : CAMIL », V.CAMUS
- « Bienfaits d'une séance de Résonance Energétique par Stimulation Cutanée (R.E.S.C) lors de la prise en charge d'une patiente avant la réalisation d'une macro biopsie mammaire : BIORESC », C.LEMAIRE
- « Evaluation de la valeur Pronostique de la détection et du taux d'ADN HPV Circulant dans le cancer du col de l'utérus localement avancé : PACTOL », F.CLATOT
- « Evaluation de l'intérêt d'un accompagnement paramédical organisé auprès d'un aidant de patient opéré d'un cancer ORL invasif : AIRDOL », F. DESMARET
- « DIA-GS : caractérisation moléculaire des tumeurs glandes salivaires », M.LAE

FEDER – REGION NORMANDIE

- « Création d'une plateforme en ligne d'analyse automatique par intelligence artificielle de la composition corporelle de patients pris en charge pour un cancer à partir de scanners réalisés en routine clinique : Anthropometer3DNET », P.DECAZES

GEFLUC – CANCERPOLE NORD-OUEST

- « Evaluation de l'ADN tumoral Circulant dans les

- lymphomes B primitifs du médiastin : CAMIL », V.CAMUS
- « Projet Genexpath », P.Ruminy.

GEFLUC

- Extracteur ARN-ADN Maxwell », P.JARDIN

GIRCI NORD-OUEST

- « Bienfaits d'une séance de Résonance Energétique par Stimulation Cutanée (R.E.S.C) lors de la prise en charge d'une patiente avant la réalisation d'une macro biopsie mammaire : BIORESC », C.LEMAIRE
- « Étude de l'évaluation des mesures réalisées par les manipulateurs d'électroradiologie comparativement à des radiologues pour le suivi oncologique des tumeurs solides : REMAN », P.GOUEL

LIGUE CONTRE LE CANCER

- « Acquisition de 2 nouveaux accélérateurs linéaires », S.THUREAU
- « Evaluation prospective et multicentrique de l'ADN tumoral circulant dans les lymphomes B primitifs du médiastin », P.RUMINY
- « Influence de la composition corporelle, de la masse grasse totale et de l'IMC sur la pharmacocinétique du docétaxel dans le traitement précoce du cancer du sein : FAT TAX », F.CLATOT

Thèses de science et HDR soutenues en 2021

Thèses :

- Vincent SATER, soutenance le 27/09/2021
« Développement de nouvelles méthodes algorithmiques pour le traitement des UMI à partir des données de séquençage haut débit ». Directeur : T.Lecroq, Co-directeur : P.Ruminy.
- Pierre DECAZES, soutenance le 03/12/2021
« Analyses radiomique et antropométrique en imagerie multimodale pour exploration de facteurs prédictifs et pronostiques en oncologie ». Directeur : P.Vera. Co-directeur : I.Gardin.
- Maxime FONTANILLES, soutenance le 13/12/2021
« Marqueurs tumoraux circulants chez les patients atteints d'une tumeur cérébrale primitive ». Directeur : Pr Di Fiore. Co directeur : Pr Clatot.
- Marick LAE, soutenance le 15/12/2021
« Caractérisation moléculaire des tumeurs rares du sein ». Directeur : Pr Fabien Reyal. Co-directeur : Pr Ivan Bièche de l'Institut Curie.
- Pierre-Julien VIAILLY, soutenance le 17/12/2021
« Développement de nouvelles approches bioinformatiques pour l'analyse de l'ADN tumoral libre circulant des lymphomes ». Directeur : F.Jardin.

HdR :

- Sébastien THUREAU, soutenance le 12/11/2021
« Impact de l'imagerie et recherche en onco-radiothérapie ». Directeur : P.Vera.



RECHERCHE CLINIQUE

Chiffres activités des études promues par le CHB

Localisation / diagnostic	Nom de l'étude	Nombre inclusions en 2019		Total des inclusions depuis l'ouverture
		AU CHB	Hors CHB	
Cerveau	Glioplak	29		181
Métastases osseuses	Parabone	Terminé		39
Poumon	RTEP 7 IFCT14-02	3	28	150
	I TEP		18	26
Prostate	Demeter	10		20
ORL	PersoNeck	11	3	36
	RTEP8	4		11
Sein	QualityAge	3	1	13
	CogSportif	4	1	36
Imagerie trimodalité	Trimodal	17		45
Lymphome de Hodgkin	XPO1	21		113
Maladie de Waldenström	DlgiWal	11		33
Syndrome Myélo-dysplasiques	AZABAC	8	4	23
Greffe de Moelle	Tempet	10		18
TOTAL	-	131	55	744

Chiffres globaux Activité URC 2021

	Nombre essais actifs	Nombre inclusions
Promoteur : CHB	15	142
Promoteur : industriel	38	47
Promoteur : académique	90	200
TOTAL estimé	143	389
Dont :		
- Etudes phase précoce	56	82
- Etudes RNIPH et Catégorie 3	11	36

Chiffres activités investigations 2021

Tumeurs solides	Essais	Nombre inclusions
Gynécologie	7	6
ORL	10	13
Sarcome	5	3
Sein	24	44
Autres tumeurs solides	10	22
Médecine nucléaire	3	22
Glioblastomes	1	4
Total	60	114

Hématologie	Essais	Nombre inclusions
LAL LAM	12	47
LNH	25	40
Myélome	3	9
LLC	5	3
Greffe de moelle osseuse	7	7
SMD	10	29
Biologie Génétique et physiopathologique	2	44
Total	64	179

PUBLICATIONS

1. Corbaux P, Lardy-Cleaud A, Alexandre M, **Fontanilles M**, Lévy C, Viansone AA, Mailliez A, Debled M, Goncalves A, Le Du F, Lerebours F, Ferrero JM, Eymard JC, Mouret-Reynier MA, Petit T, Frenel JS, Dalenc F, Courtinard C, Chaix M, Bachelot T. Progression-free survival on endocrine therapy, before or after chemotherapy, in hormone receptor-positive HER2-negative metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2021 Oct 23. doi: 10.1007/s10549-021-06382-6. Epub ahead of print. PMID: 34687411.
2. Gilard V, Ferey J, Marguet F, **Fontanilles M**, Ducatez F, Pilon C, Lesueur C, Pereira T, Basset C, Schmitz-Afonso I, **Di Fiore F**, Laquerrière A, Afonso C, Derrey S, Marret S, Bekri S, Tebani A. Integrative Metabolomics Reveals Deep Tissue and Systemic Metabolic Remodeling in Glioblastoma. *Cancers (Basel).* 2021 Oct 14;13(20):5157. doi: 10.3390/cancers13205157. PMID: 34680306; PMCID: PMC8534284.
3. Sefrioui D, Verdier V, Savoye-Collet C, **Beaussire L**, Ghomadi S, Gangloff A, Gorla O, Riachi G, Montialoux H, Schwarz L, Tuech JJ, Frebourg T, Michel P, Sarafan-Vasseur N, **Di Fiore F**. Circulating DNA changes are predictive of disease progression after transarterial chemoembolization. *Int J Cancer.* 2021 Oct 8. doi: 10.1002/ijc.33829. Epub ahead of print. PMID: 34622951.
4. Nerich V, Guyeux C, Henry-Amar M, Couturier R, Thieblemont C, Ribrag V, **Tilly H**, Haioun C, Casasnovas RO, Morschhauser F, Feugier P, Sibon D, Ysebaert L, Nicolas-Virelizier E, Broussais-Guillaumot F, Damaj GL, Jais JP, Salles G, Woronoff-Lemsi M, Mounier N. Economic burden in non-Hodgkin lymphoma survivors: The French Lymphoma Study Association SIMONAL cross-sectional study. *Cancer.* 2021 Oct 4. doi: 10.1002/cncr.33938. Epub ahead of print. PMID: 34605020.
5. Jullien M, Tessoulin B, Ghesquières H, Oberic L, Morschhauser F, **Tilly H**, Ribrag V, Lamy T, Thieblemont C, Villemagne B, Gressin R, Bouabdallah K, Haioun C, Damaj G, Fornecker LM, Schiano De Colella JM, Feugier P, Hermine O, Cartron G, Bonnet C, André M, Bailly C, Casasnovas RO, Le Gouill S. Deep-Learning Assessed Muscular Hypodensity Independently Predicts Mortality in DLBCL Patients Younger Than 60 Years. *Cancers (Basel).* 2021 Sep 7;13(18):4503. doi: 10.3390/cancers13184503. PMID: 34572728; PMCID: PMC8466314.
6. **Hadj Henni A**, **Gensanne D**, Roge M, **Hanzen C**, Bulot G, **Colard E**, **Thureau S**. Evaluation of inter- and intra-fraction 6D motion for stereotactic body radiation therapy of spinal metastases: influence of treatment time. *Radiat Oncol.* 2021 Aug 30;16(1):168. doi: 10.1186/s13014-021-01892-5. PMID: 34461953; PMCID: PMC8404277.
7. **Camus V**, Rossi C, Sesques P, **Lequesne J**, **Tonnelet D**, Haioun C, Durot E, Willaume A, Gauthier M, Moles-Moreau MP, Antier C, Lazarovici J, Monjanel H, Bernard S, Tardy M, Besson C, Lebras L, Choquet S, Le Du K, Bonnet C, Bailly S, Damaj G, Laribi K, Maisonneuve H, Houot R, Chauchet A, **Jardin F**, Traverse-Glehen A, **Decazes P**, **Becker S**, Berrillo-Riedinger A, **Tilly H**. Outcomes after first-line immunochemotherapy for primary mediastinal B-cell lymphoma: a LYSA study. *Blood Adv.* 2021 Oct 12;5(19):3862-3872. doi: 10.1182/bloodadvances.2021004778. PMID: 34461634.
8. **Thureau S**, Piton N, **Gouel P**, **Modzelewski R**, Dujon A, Baste JM, Melki J, Rinieri P, Peillon C, **Rastelli O**, **Lequesne J**, **Hapdey S**, Sabourin JC, **Bohn P**, **Vera P**. First Comparison between [18f]-FMISO and [18f]-Faza for Preoperative Pet Imaging of Hypoxia in Lung Cancer. *Cancers (Basel).* 2021 Aug 14;13(16):4101. doi: 10.3390/cancers13164101. PMID: 34439254; PMCID: PMC8392878.
9. Verrelle P, Meseure D, Berger F, Forest A, Leclère R, Nicolas A, Fortas E, Sastre-Garau X, **Lae M**, Boudjemaa S, Mbagui R, Calugaru V, Labiod D, De Koning L, Almouzni G, Quivy JP. CENP-A Subnuclear Localization Pattern as Marker Predicting Curability by Chemoradiation Therapy for Locally Advanced Head and Neck Cancer Patients. *Cancers (Basel).* 2021 Aug 4;13(16):3928. doi: 10.3390/cancers13163928. PMID: 34439087; PMCID: PMC8391827.
10. Haaser T, Constantinides Y, Huguet F, De Crevoisier R, Dejean C, Escande A, Ghannam Y, Lahmi L, Le Tallec P, Lecouillard I, Lorchel F, **Thureau S**, Lagrange JL; pour la Commission Éthique de la SFRO. Enjeux éthiques de la pratique des soins à visée palliative en oncologie radiothérapique [Ethical stakes in palliative care in radiation oncology]. *Cancer Radiother.* 2021 Oct;25(6-7):699-706. French. doi: 10.1016/j.canrad.2021.07.004. Epub 2021 Aug 13. PMID: 34400087.
11. Joly F, **Rigal O**, Guittet L, Lefèvre-Arbogast S, Grellard JM, Binarelli G, Lange M, Rieux C, Fernet M, Tron L, Gernier F, Travers R, Morel A, **Richard D**, Griffon B, Leconte A, Bastien E, Quilan F, **Pépin LF**, **Jardin F**, **Leheurteur M**, Clarisse B, **Lequesne J**, Faveyrial A. Post-traumatic stress symptomatology and adjustment of medical oncology practice during the COVID-19 pandemic among adult patients with cancer in a day care hospital. *Cancer.* 2021 Aug 16;10.1002/cncr.33856. doi: 10.1002/cncr.33856. Epub ahead of print. PMID: 34398970; PMCID: PMC8426939.
12. Lee YS, Hong N, Witanto JN, Choi YR, Park J, **Decazes P**, Eude F, Kim CO, Chang Kim H, Goo JM, Rhee Y, Yoon SH. Deep neural network for automatic volumetric segmentation of whole-body CT images for body composition assessment. *Clin Nutr.* 2021 Aug;40(8):5038-5046. doi: 10.1016/j.clnu.2021.06.025. Epub 2021 Jul 15. PMID: 34365038.
13. Vary A, Lebellec L, **Di Fiore F**, Penel N, Cheymol C, Rad E, El Hajbi F, Lièvre A, Edeline J, Bimbai AM, Le Deley MC, Turpin A. FOLFIRINOX relative dose intensity and disease control in advanced pancreatic adenocarcinoma. *Ther Adv Med Oncol.* 2021 Jul 16;13:17588359211029825. doi: 10.1177/17588359211029825. PMID: 34349842; PMCID: PMC8287268.
14. Byrd JC, Hillmen P, Ghia P, Kater AP, Chanan-Khan A, Furman RR, O'Brien S, Yenerel MN, Illés A, Kay N, Garcia-Marco JA, Mato A, Pinilla-Ibarz J, Seymour JF, **Lepretre S**, Stilgenbauer S, Robak T, Rothbaum W, Izumi R, Hamdy A, Patel P, Higgins K, Sohoni S, Jurczak W. Acabrutinib Versus Ibrutinib in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia: Results of the First Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol.* 2021 Nov 1;39(31):3441-3452. doi: 10.1200/JCO.21.01210. Epub 2021 Jul 26. PMID: 34310172; PMCID: PMC8547923.
15. Dupuis HGA, Chebbi A, Surlémont L, **Rigal O**, **Di Fiore F**, Pfister C, Nouhaud FX. Efficacy and

- safety of anti-vascular endothelial growth factor therapies in older patients for first line treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Transl Androl Urol.* 2021 Jun;10(6):2418-2426. doi: 10.21037/tau-20-1481. PMID: 34295728; PMCID: PMC8261413.
16. Eluard B, Nuan-Aliman S, Faumont N, Collares D, Bordereaux D, Montagne A, Martins I, Cagnard N, Caly M, Taoui O, Lordello L, Lehmann-Che J, Tesson B, Martinez-Climent JA, Copie-Bergman C, Haioun C, **Tilly H**, Bonsang B, Vincent-Salomon A, Jais JP, **Jardin F**, Leroy K, Maiuri MC, Kroemer G, Molina TJ, Feuillard J, Baud V. The alternative RelB NF- κ B subunit is a novel critical player in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood.* 2021 Jul 7: blood.2020010039. doi: 10.1182/ blood.2020010039. Epub ahead of print. PMID: 34232979.
 17. Leleu T, Bastit V, Doré M, Kammerer E, Florescu C, Alfonsi M, Troussier I, Bensadoun RJ, Biau J, Blais E, Coutte A, Deberne M, Wiazane N, Dupin C, Faivre JC, Giraud P, Graff P, Guihard S, Huguet F, Janoray G, Liem X, Pointreau Y, Racadot S, Schick U, Servagi-Vernat S, Sun XS, **Thureau S**, Villa J, Vulquin N, Wong S, Patron V, Thariat J. Histological mapping of endoscopic endonasal surgery of sinonasal tumours to improve radiotherapy guidance. *Cancer Radiother.* 2021 Jun 23: S1278-3218(21)00113-X. doi: 10.1016/j.canrad.2021.06.014. Epub ahead of print. PMID: 34175228.
 18. **Lepretre S**, Touboul C, Flinois A, Kutikova L, Giannopoulou C, Makhoulfi K, Chauny JV, Désaméricq G. Quality of life in adults with acute lymphoblastic leukemia in France: results from a French cross-sectional study. *Leuk Lymphoma.* 2021 Jun 24:1-11. doi: 10.1080/10428194.2021.1941924. Epub ahead of print. PMID: 34162314.
 19. Sefrioui D, **Beaussire L**, Gillibert A, Blanchard F, Toure E, Bazille C, **Perdrix A**, Ziegler F, Gangloff A, Hassine M, Elie C, Bignon AL, Parzy A, Gomez P, Thill C, **Clatot F**, Sabourin JC, Frebourg T, Benichou J, Bouhier-Leporrier K, Gallais MP, Sarafan-Vasseur N, Michel P, **Di Fiore F**. CEA, CA19-9, circulating DNA and circulating tumour cell kinetics in patients treated for metastatic colorectal cancer (mCRC). *Br J Cancer.* 2021 Aug;125(5):725-733. doi:10.1038/s41416-021-01431-9. Epub 2021 Jun 10. PMID: 34112948; PMCID: PMC8405627.
 20. **Mallet R, Decazes P, Modzelewski R, Lequesne J, Vera P, Dubray B, Thureau S**. Prognostic value of low skeletal muscle mass in patient treated by exclusive curative radiochemotherapy for a NSCLC. *Sci Rep.* 2021 May 20;11(1):10628. doi: 10.1038/s41598-021-90187-6. PMID: 34017035; PMCID: PMC8137692.
 21. Blay JY, Boucher S, Le Vu B, Cropet C, Chabaud S, Perol D, Barranger E, Campone M, Conroy T, Coutant C, De Crevoisier R, Debreuve-Theresette A, Delord JP, Fumoleau P, Gentil J, Gomez F, Guerin O, Jaffré A, Lartigau E, Lemoine C, Mahe MA, Mahon FX, Mathieu-Daude H, Merrouche Y, Penault-Llorca F, Pivot X, Soria JC, Thomas G, **Vera P, Vermeulin T**, Viens P, Ychou M, Beaupere S. Delayed care for patients with newly diagnosed cancer due to COVID-19 and estimated impact on cancer mortality in France. *ESMO Open.* 2021 Jun;6(3):100134. doi: 10.1016/j.esmoop.2021.100134. Epub 2021 Apr 17. PMID: 33984676; PMCID: PMC8134718.
 22. Carausu M, Carton M, Darlix A, Pasquier D, **Leheurteur M**, Debled M, Mouret-Reynier MA, Goncalves A, Dalenc F, Verret B, Campone M, Augereau P, Ferrero JM, Levy C, Fumet JD, Lefeuvre-Plesse C, Petit T, Uwer L, Jouannaud C, Larrouquere L, Chevrot M, Courtinard C, Cabel L. Breast cancer patients treated with intrathecal therapy for leptomeningeal metastases in a large real-life database. *ESMO Open.* 2021 Jun;6(3):100150. doi: 10.1016/j.esmoop.2021.100150. Epub 2021 May 10. PMID: 33984675; PMCID: PMC8134714.
 23. Tomowiak C, Poulain S, Herbaux C, Perrot A, Mahé B, Morel P, Aurrant T, Tournilhac O, **Leprêtre S**, Assaad S, Villemagne B, Casasnovas O, Nollet D, Roos-Weil D, Chevret S, Leblond V. Obinutuzumab and idelalisib in symptomatic patients with relapsed/refractory Waldenström macroglobulinemia. *Blood Adv.* 2021 May 11;5(9):2438-2446. doi:10.1182/ bloodadvances.202003895. PMID: 33961019; PMCID: PMC8114554.
 24. Faumont N, Taoui O, Collares D, Jais JP, Leroy K, Prévaud L, **Jardin F**, Molina TJ, Copie-Bergman C, Petit B, Gourin MP, Bordessoule D, Troutaud D, Baud V, Feuillard J. c-Rel Is the Pivotal NF- κ B Subunit in Germinal Center Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A LYSA Study. *Front Oncol.* 2021 Apr 20;11:638897. doi:10.3389/ fonc.2021.638897. PMID: 33959502; PMCID: PMC8095348.
 25. Saidak Z, Lailler C, Testelin S, Chauffert B, **Clatot F**, Galmiche A. ASO Visual Abstract: Contribution of Genomics to the Surgical Management and Study of Oral Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2021 May 6. doi: 10.1245/s10434-021-10004-2. Epub ahead of print. Erratum in: *Ann Surg Oncol.* 2021 Jul 13;: PMID: 33956278.
 26. Le Joncour V, Guichet PO, Dembélé KP, Mutel A, Campisi D, Perzo N, Desrues L, **Modzelewski R**, Couraud PO, Honnorat J, Ferracci FX, Marguet F, Laquerrière A, **Vera P, Bohn P**, Langlois O, Morin F, Gandolfo P, Castel H. Targeting the Urotensin II/UT G Protein-Coupled Receptor to Counteract Angiogenesis and Mesenchymal Hypoxia/Necrosis in Glioblastoma. *Front Cell Dev Biol.* 2021 Apr 14;9:652544. doi: 10.3389/ fcell.2021.652544. PMID: 33937253; PMCID: PMC8079989.
 27. Le Cesne A, Blay JY, Cupissol D, Italiano A, Delcambre C, Penel N, Isambert N, Chevreau C, Bompas E, Bertucci F, Chaigneau L, Piperno-Neumann S, Salas S, Rios M, **Guillemet C**, Bay JO, Ray-Coquard I, Haddag L, Bonastre J, Kapso R, Fraslín A, Bouvet N, Mir O, Foulon S. A randomized phase III trial comparing trabectedin to best supportive care in patients with pre-treated soft tissue sarcoma: T-SAR, a French Sarcoma Group trial. *Ann Oncol.* 2021 Aug;32(8):1034-1044. doi: 10.1016/j.annonc.2021.04.014. Epub 2021 Apr 29. PMID: 33932507.
 28. Gilard V, Tebani A, Dabaj I, Laquerrière A, **Fontanilles M**, Derrey S, Marret S, Bekri S. Diagnosis and Management of Glioblastoma: A Comprehensive Perspective. *J Pers Med.* 2021 Apr 1;11(4):258. doi: 10.3390/ jpm11040258. PMID: 33915852; PMCID: PMC8065751.
 29. Csanyi-Bastien M, **Lanic MD, Beaussire L**, Ferric S, François A, Meseure D, **Jardin F**, Wassef M, **Ruminy P, Laé M**. Pan-TRK Immunohistochemistry Is Highly Correlated With NTRK3 Gene Rearrangements in Salivary Gland Tumors. *Am J Surg Pathol.* 2021 Nov 1;45(11):1487-1498. doi: 10.1097/PAS.0000000000001718. PMID: 33899788.
 30. Grinda T, Antoine A, Jacot W, Blaye C, Cottu PH, Diéras V, Dalenc F, Gonçalves A, Debled M, Patsouris A, Mouret-Reynier MA, Mailliez A, **Clatot F**, Levy C, Ferrero JM, Desmoulins I, Uwer L, Petit

- T, Jouannaud C, Lacroix-Triki M, Deluche E, Robain M, Courtinard C, Bachelot T, Brain E, Pérol D, Delaloge S. Evolution of overall survival and receipt of new therapies by subtype among 20 446 metastatic breast cancer patients in the 2008-2017 ESME cohort. *ESMO Open*. 2021 Jun;6(3):100114. doi: 10.1016/j.esmoop.2021.100114. Epub 2021 Apr 23. PMID: 33895695; PMCID: PMC8095121.
31. Turan V, Lambertini M, Lee DY, Wang E, **Clatot F**, Karlan BY, Demeestere I, Bang H, Oktay K. Association of Germline BRCA Pathogenic Variants With Diminished Ovarian Reserve: A Meta-Analysis of Individual Patient-Level Data. *J Clin Oncol*. 2021 Jun 20;39(18):2016-2024. doi: 10.1200/JCO.20.02880. Epub 2021 Apr 23. PMID: 33891474; PMCID: PMC8260903.
32. Di Meglio A, Gbenou AS, Martin E, Pistilli B, Ligibel JA, Crane TE, Flaysakier JD, Minvielle E, Vanlemmens L, Guenancia C, **Rigal O**, Fournier M, Soulie P, Mouret-Reynier MA, Tarpin C, Boiffard F, Guillermet S, Everhard S, Martin AL, Giacchetti S, Petit T, Dalenc F, Rouanet P, Arnaud A, Andre F, Vaz-Luis I. Unhealthy behaviors after breast cancer: Capitalizing on a teachable moment to promote lifestyle improvements. *Cancer*. 2021 Aug 1;127(15):2774-2787. doi: 10.1002/cncr.33565. Epub 2021 Apr 22. PMID: 33887074.
33. Dreyling M, Aurer I, Federico M, Jerkeman M, Kersten MJ, Linton K, Mey U, **Tilly H**, Buske C. EHA/ESMO Clinical Practice Guidelines for the Management of Malignant Lymphoma: Recommendations for the Second Phase of the COVID-19 Pandemic. *Hemasphere*. 2021 Jan 27;5(2):e529. doi: 10.1097/HS9.0000000000000529. PMID: 33880434; PMCID: PMC8051991.
34. Duchmann M, Micol JB, Duployez N, Raffoux E, Thomas X, Marolleau JP, Braun T, Adès L, Chantepie S, **Lemasle E**, Berthon C, Malfuson JV, Pautas C, Lambert J, Boissel N, Celli-Lebras K, Caillot D, Turlure P, Vey N, Pigneux A, Recher C, Terré C, Gardin C, Itzykson R, Preudhomme C, Dombret H, de Botton S. Prognostic significance of concurrent gene mutations in intensively treated patients with IDH-mutated AML: an ALFA study. *Blood*. 2021 May 20;137(20):2827-2837. doi:10.1182/blood.2020010165. PMID: 33881523.
35. Saidak Z, Lailier C, Testelin S, Chauffert B, **Clatot F**, Galmiche A. Contribution of Genomics to the Surgical Management and Study of Oral Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2021 Oct;28(11):5842-5854. doi: 10.1245/s10434-021-09904-0. Epub 2021 Apr 12. PMID: 33846893; PMCID: PMC8460589.
36. **Tonnelet D, Bohn MDP, Becker S, Decazes P, Camus V, Thureau S, Tilly H, Jardin F, Vera P**. Angiogenesis imaging study using interim [¹⁸F] RGD-K5 PET/CT in patients with lymphoma undergoing chemotherapy: preliminary evidence. *EJNMMI Res*. 2021 Apr 12;11(1):37. doi: 10.1186/s13550-021-00776-9. PMID: 33846870; PMCID: PMC8041962.
37. Zhou T, Canu S, **Vera P, Ruan S**. Latent Correlation Representation Learning for Brain Tumor Segmentation With Missing MRI Modalities. *IEEE Trans Image Process*. 2021;30:4263-4274. doi: 10.1109/TIP.2021.3070752. Epub 2021 Apr 14. PMID: 33830924.
38. **Camus V, Jardin F**. Cell-Free DNA for the Management of Classical Hodgkin Lymphoma. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021 Mar 2;14(3):207. doi: 10.3390/ph14030207. PMID: 33801462; PMCID: PMC7998645.
39. **Olympios N, Gilard V, Marguet F, Clatot F, Di Fiore F, Fontanilles M**. *TERT* Promoter Alterations in Glioblastoma: A Systematic Review. *Cancers (Basel)*. 2021 Mar 8;13(5):1147. doi: 10.3390/cancers13051147. PMID: 33800183; PMCID: PMC7962450.
40. Cazelles C, Belhadj K, Vellemans H, **Camus V**, Poullot E, Gaulard P, Veresezan L, Itti E, **Becker S**, Carvalho M, Dupuis J, Le Bras F, Lemonnier F, Roulin L, El Gnaoui T, **Jardin F**, Mounier N, **Tilly H**, Haioun C. Rituximab plus gemcitabine and oxaliplatin (R-GemOx) in refractory/relapsed diffuse large B-cell lymphoma: a real-life study in patients ineligible for autologous stem-cell transplantation. *Leuk Lymphoma*. 2021 Sep;62(9):2161-2168. doi: 10.1080/10428194.2021.1901090. Epub 2021 Mar 25. PMID: 33764240.
41. **Pinochet P, Eude F, Becker S, Shah V, Sibille L, Toledano MN, Modzelewski R, Vera P, Decazes P**. Evaluation of an Automatic Classification Algorithm Using Convolutional Neural Networks in Oncological Positron Emission Tomography. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Feb 26;8:628179. doi: 10.3389/fmed.2021.628179. PMID:33718406; PMCID: PMC7953145.
42. **Viailly PJ, Sater V, Viennot M, Bohers E, Vergne N, Berard C, Dauchel H, Lecroq T, Celebi A, Ruminy P, Marchand V, Lanic MD, Dubois S, Penther D, Tilly H, Mareschal S, Jardin F**. Improving high-resolution copy number variation analysis from next generation sequencing using unique molecular identifiers. *BMC Bioinformatics*. 2021 Mar 12;22(1):120. doi: 10.1186/s12859-021-04060-4. PMID:33711922; PMCID: PMC7971104.
43. Lapidari P, Gbenou A, Havas J, Martin E, Pistilli B, Martin AL, Everhard S, Coutant C, Cottu P, Lesur A, Lerebours F, Tredan O, Vanlemmens L, Jouannaud C, Levy C, **Rigal O**, Fournier M, Andre F, Vaz-Luis I, Di Meglio A. Long-term patient reported outcomes and hematologic toxicity among patients who received Granulocyte-Colony Stimulating Factors during chemotherapy for early breast cancer. *Breast*. 2021 Jun;57:43-48. doi: 10.1016/j.breast.2021.02.014. Epub 2021 Mar 2. PMID: 33711699; PMCID: PMC7970125.
44. Renosi F, Roggy A, Giguelay A, Soret L, **Viailly PJ**, Cheok M, Biichle S, Angelot-Delettre F, Asnafi V, Macintyre E, Geffroy S, Callanan M, Petrella T, Deconinck E, Daguindau E, Harrivel V, Bouyer S, Salaun V, Saussoy P, Feuillard J, Fuseau P, Saas P, Adotévi O, **Jardin F**, Ferrand C, Preudhomme C, Colinge J, Roumier C, Garnache-Ottou F. Transcriptomic and genomic heterogeneity in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasms: from ontogeny to oncogenesis. *Blood Adv*. 2021 Mar 9;5(5):1540-1551. doi: 10.1182/bloodadvances.2020003359. PMID:33687433; PMCID: PMC7948279.
45. **Thureau S, Leuret L, Lequesne J, Cabourg M, Dandoy S, Gouley C, Lefebvre L, Mallet R, Mihailescu SD, Moldovan C, Rigal O, Veresezan O, Modzelewski R, Clatot F**. Prospective Evaluation of Sarcopenia in Head and Neck Cancer Patients Treated with Radiotherapy or Radiochemotherapy. *Cancers (Basel)*. 2021 Feb 11;13(4):753. doi: 10.3390/cancers13040753. PMID: 33670339; PMCID: PMC7917983.
46. Grandal B, Mangiardi-Veltin M, Laas E, **Laé M**, Meseure D, Bataillon G, El-Alam E, Darrigues L, Dumas E, Daoud E, Vincent-Salomon A, Talagrand LS, Pierga JY, Reyat F, Hamy AS. PD-L1 Expression after Neoadjuvant Chemotherapy in Triple-Negative Breast Cancers Is

- Associated with Aggressive Residual Disease, Suggesting a Potential for Immunotherapy. *Cancers (Basel)*. 2021 Feb 11;13(4):746. doi: 10.3390/cancers13040746. PMID: 33670162; PMCID: PMC7916886.
47. Maurer MJ, Jakobsen LH, Mwangi R, Schmitz N, Farooq U, Flowers CR, de Nully Brown P, Thompson CA, Frederiksen H, Cunningham D, Jørgensen J, Poeschel V, Nowakowski G, Seymour JF, Merli F, Haioun C, Ghesquieres H, Ziepert M, **Tilly H**, Salles G, Shi Q, El-Galaly TC, Habermann TM. Relapsed/Refractory International Prognostic Index (R/R-IPi): An international prognostic calculator for relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Am J Hematol*. 2021 May 1;96(5):599-605. doi: 10.1002/ajh.26149. Epub 2021 Mar 18. PMID: 33661547.
48. Merryman RW, Castagna L, Giordano L, Ho VT, Corradini P, Guidetti A, Casadei B, Bond DA, Jaglowski S, Spinner MA, Arai S, Lowsky R, Shah GL, Perales MA, De Colella JMS, Blaise D, Herrera AF, Shouse G, Spilleboudt C, Ansell SM, Nieto Y, Badar T, Hamadani M, Feldman TA, Dahncke L, Singh AK, McGuirk JP, Nishihori T, Chavez J, Serritella AV, Kline J, Mohty M, Dulery R, **Stamatoulas A**, Houot R, Manson G, Moles-Moreau MP, Orvain C, Bouabdallah K, Modi D, Ramchandren R, Lekakis L, Beitinjaneh A, Frigault MJ, Chen YB, Lynch RC, Smith SD, Rao U, Byrne M, Romancik JT, Cohen JB, Nathan S, Phillips T, Joyce RM, Rahimian M, Bashey A, Ballard HJ, Svoboda J, Torri V, Sollini M, De Philippis C, Magagnoli M, Santoro A, Armand P, Zinzani PL, Carlo-Stella C. Allogeneic transplantation after PD-1 blockade for classic Hodgkin lymphoma. *Leukemia*. 2021 Sep;35(9):2672-2683. doi: 10.1038/s41375-021-01193-6. Epub 2021 Mar 3. PMID: 33658659.
49. Tessoulin B, Chiron D, Thieblemont C, Oberic L, Bouadballah K, Gyan E, Damaj G, Ribrag V, Gressin R, Feugier P, Casasnovas O, Zerazhi H, Lemonnier F, Maisonneuve H, Joubert C, Van Den Neste E, Lamy T, **Tilly H**, Moreau A, Hermine O, Le Gouill S. Oxaliplatin before autologous transplantation in combination with high-dose cytarabine and rituximab provides longer disease control than cisplatin or carboplatin in patients with mantle-cell lymphoma: results from the LyMA prospective trial. *Bone Marrow Transplant*. 2021 Jul;56(7):1700-1709. doi:10.1038/s41409-020-01198-2. Epub 2021 Mar 3. PMID: 33658645.
50. **Zduniak A, Mihailescu SD, Lequesne J, Lenain P, Contentin N, Pepin LF, Ménard AL, Leprêtre S, Lemasle E, Lanic H, Stamatoullas-Bastard A, Tilly H, Tamion F, Jardin F, Camus V**. Outcomes after intensive care unit admission in newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma patients: A real-life study. *Eur J Haematol*. 2021 Jun;106(6):788-799. doi: 10.1111/ejh.13606. Epub 2021 Mar 5. PMID: 33624346.
51. Bertho M, Fraise J, Patsouris A, Cottu P, Arnedos M, Pérol D, Jaffré A, Goncalves A, Lebitasy MP, D'Hondt V, Dalenc F, Ferrero JM, Levy C, Dabakuyo S, Rouzier R, Penault-Llorca F, Uwer L, Eymard JC, Breton M, Chevrot M, **Thureau S**, Petit T, Simon G, Frénel JS. Real-life prognosis of 5041 bone-only metastatic breast cancer patients in the multicenter national observational ESME program. *Ther Adv Med Oncol*. 2021 Jan 21;13:1758835920987657. doi:10.1177/1758835920987657. PMID: 33613700; PMCID: PMC7841864.
52. Cluzeau T, Sebert M, Rahmé R, Cuzzubbo S, Lehmann-Che J, Madelaine I, Peterlin P, Bève B, Attalah H, Chermat F, Miekoutima E, Rauzy OB, Recher C, **Stamatoullas A**, Willems L, Raffoux E, Berthon C, Quesnel B, Loschi M, Carpentier AF, Sallman DA, Komrokji R, Walter-Petrich A, Chevret S, Ades L, Fenaux P. Eprenetapopt Plus Azacitidine in *TP53*-Mutated Myelodysplastic Syndromes and Acute Myeloid Leukemia: A Phase II Study by the Groupe Francophone des Myélodysplasies (GFM). *J Clin Oncol*. 2021 May 10;39(14):1575-1583. doi:10.1200/JCO.20.02342. Epub 2021 Feb 18. PMID: 33600210; PMCID: PMC8099409.
53. Mareschal S, Palau A, Lindberg J, **Ruminy P**, Nilsson C, Bengtzen S, Engvall M, Eriksson A, Neddermeyer A, **Marchand V**, Jansson M, Björklund M, **Jardin F**, Rantalainen M, Lennartsson A, Cavelier L, Grönberg H, Lehmann S. Challenging conventional karyotyping by next-generation karyotyping in 281 intensively treated patients with AML. *Blood Adv*. 2021 Feb 23;5(4):1003-1016. doi: 10.1182/bloodadvances.2020002517. PMID: 33591326; PMCID: PMC7903223.
54. Lambertini M, Ceppi M, Hamy AS, Caron O, Poorvu PD, Carrasco E, Grinshpun A, Punie K, Rousset-Jablonski C, Ferrari A, Paluch-Shimon S, Toss A, Senechal C, Puglisi F, Pogoda K, Pérez-Fidalgo JA, De Marchis L, Ponzone R, Livraghi L, Estevez-Diz MDP, Villarreal-Garza C, Dieci MV, **Clatot F**, Duhoux FP, Graffeo R, Teixeira L, Córdoba O, Sonnenblick A, Ferreira AR, Partridge AH, Di Meglio A, Saule C, Peccatori FA, Bruzzone M, t'Kint de Roodenbeke MD, Ameye L, Balmaña J, Del Mastro L, Azim HA Jr. Clinical behavior and outcomes of breast cancer in young women with germline BRCA pathogenic variants. *NPJ Breast Cancer*. 2021 Feb 12;7(1):16. doi: 10.1038/s41523-021-00224-w. PMID: 33579978; PMCID: PMC7880991.
55. Cabel L, Carton M, Pistilli B, Dalenc F, Vanleemans L, Levy C, Jacot W, Debled M, **Loeb A**, Hennequin A, De la Motte Rouge T, Laborde L, Laurent C, Chamorey E, Parent D, Petit T, Mouret-Reynier MA, Campone M, Perrocheau G, Labreuve C, Bachelot T, Robain M, Lerebours F. Outcome beyond third-line chemotherapy for metastatic triple-negative breast cancer in the French ESME program. *Breast*. 2021 Apr;56:18-25. doi: 10.1016/j.breast.2021.01.006. Epub 2021 Jan 30. PMID: 33561617; PMCID: PMC7873471.
56. **Thureau S**, Marchesi V, Vieillard MH, Perrier L, Lisbona A, **Leheurteur M**, Tredaniel J, Culine S, **Dubray B**, Bonnet N, Asselain B, Salleron J, Faivre JC. Efficacy of extracranial stereotactic body radiation therapy (SBRT) added to standard treatment in patients with solid tumors (breast, prostate and non-small cell lung cancer) with up to 3 bone-only metastases: study protocol for a randomised phase III trial (STEREO-OS). *BMC Cancer*. 2021 Feb 4;21(1):117. doi:10.1186/s12885-021-07828-2. PMID: 33541288; PMCID: PMC7863429.
57. Hotton J, Lusque A, Leufflen L, Campone M, Levy C, Honart JF, Mailliez A, Debled M, Gutowski M, **Leheurteur M**, Gonçalves A, Jankowski C, Guillermet S, Bachelot T, Ferrero JM, Eymard JC, Petit T, Pouget N, de La Lande B, Frenel JS, Villacroux O, Simon G, Pons-Tostivint E, Marchal F. Early Locoregional Breast Surgery and Survival in de novo Metastatic Breast Cancer in the Multicenter National ESME Cohort. *Ann Surg*. 2021 Feb 1. doi: 10.1097/SLA.0000000000004767. Epub ahead of print. PMID: 33534229.
58. Eude F, Toledano MN, **Vera P**, **Tilly H**, **Mihailescu SD**, **Becker S**. Reproducibility of Baseline Tumour Metabolic Volume Measurements in Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Is There a Superior Method?

- Metabolites. 2021 Jan 26;11(2):72. doi: 10.3390/metabo11020072. PMID: 33530590; PMCID: PMC7911393.
59. Battipaglia G, Mauff K, Wendel L, Angelucci E, Mohty M, Arcese W, Santarone S, Rubio MT, Kroger N, Fox ML, Blaise D, Iori AP, Fanin R, Chalandon Y, Pioltelli P, Marotta G, Chiusolo P, Sever M, Solano C, **Contentin N**, de Wreede LC, Czerw T, Hernandez-Boluda JC, Hayden P, McLornan D, Yakoub-Agha I. Thiotepa-busulfan-fludarabine (TBF) conditioning regimen in patients undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation for myelofibrosis: an outcome analysis from the Chronic Malignancies Working Party of the EBMT. *Bone Marrow Transplant.* 2021 Jul;56(7):1593-1602. doi: 10.1038/s41409-021-01222-z. Epub 2021 Feb 1. PMID: 33526919.
60. Lemonnier F, Safar V, Beldi-Ferchiou A, Cottreau AS, Bachy E, Cartron G, Fataccioli V, Pelletier L, Robe C, Letourneau A, Missiaglia E, Fourati S, Moles-Moreau MP, Delmer A, Bouabdallah R, Voillat L, **Becker S**, Bossard C, Parrens M, Casasnovas O, Cacheux V, Régnier C, **Camus V**, Delfau-Larue MH, Meignan M, de Leval L, Gaulard P, Haioun C. Integrative analysis of a phase 2 trial combining lenalidomide with CHOP in angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Blood Adv.* 2021 Jan 26;5(2):539-548. doi: 10.1182/bloodadvances.2020003081. PMID: 33496747;PMCID: PMC7839364.
61. Piton N, **Lanic MD**, Marguet F, Lamy A, Blanchard F, Guisier F, **Viennot M**, Salaün M, Thiberville L, **Jardin F**, Sabourin JC, **Ruminy P**. An improved assay for detection of theranostic gene translocations and MET exon 14 skipping in thoracic oncology. *Lab Invest.* 2021 May;101(5):648-660. doi: 10.1038/s41374-021-00536-2. Epub 2021 Jan 25. PMID: 33495574.
62. Bachelot T, Filleron T, Bieche I, Arnedos M, Campone M, Dalenc F, Coussy F, Sablin MP, Debled M, Lefeuvre-Plesse C, Goncalves A, Reynier MM, Jacot W, You B, Barthelemy P, Verret B, Isambert N, Tchiknavorian X, Levy C, **Thery JC**, L'Haridon T, Ferrero JM, Mege A, Del Piano F, Rouleau E, Tran-Dien A, Adam J, Lusque A, Jimenez M, Jacquet A, Garberis I, Andre F. Durvalumab compared to maintenance chemotherapy in metastatic breast cancer: the randomized phase II SAFIRO2-BREAST IMMUNO trial. *Nat Med.* 2021 Feb;27(2):250-255. doi: 10.1038/s41591-020-01189-2. Epub 2021 Jan 18. PMID: 33462450.
63. Oberic L, Peyrade F, Puyade M, Bonnet C, Dartigues-Cuillères P, Fabiani B, **Ruminy P**, Maisonneuve H, Abraham J, Thieblemont C, Feugier P, Salles G, Bijou F, Pica GM, Damaj G, Haioun C, Casasnovas RO, Farhat H, Le Calloch R, Waultier-Rascalou A, Malak S, Paget J, Gat E, **Tilly H**, **Jardin F**. Subcutaneous Rituximab-MiniCHOP Compared With Subcutaneous Rituximab-MiniCHOP Plus Lenalidomide in Diffuse Large B-Cell Lymphoma for Patients Age 80 Years or Older. *J Clin Oncol.* 2021 Apr 10;39(11):1203-1213. doi: 10.1200/JCO.20.02666. Epub 2021 Jan 14. PMID:33444079.
64. Laot L, Laas E, Girard N, Dumas E, Daoud E, Grandal B, Pierga JY, Coussy F, Kirova Y, El-Alam E, Bataillon G, **Lae M**, Llouquet F, Rey F, Hamy AS. The Prognostic Value of Lymph Node Involvement after Neoadjuvant Chemotherapy Is Different among Breast Cancer Subtypes. *Cancers (Basel).* 2021 Jan 6;13(2):171. doi: 10.3390/cancers13020171. PMID: 33418983; PMCID: PMC7825348.
65. Anderson RA, **Clatot F**, Demeestere I, Lambertini M, Morgan A, Nelson SM, Peccatori F, Cameron D. Cancer survivorship: Reproductive health outcomes should be included in standard toxicity assessments. *Eur J Cancer.* 2021 Feb;144:310-316. doi: 10.1016/j.ejca.2020.11.032. Epub 2020 Dec 29. PMID:33385947.
66. Taïeb J, André T, El Hajbi F, Barbier E, Toullec C, Kim S, Bouche O, **Di Fiore F**, Chauvenet M, Perrier H, Evesque L, Laurent-Puig P, Emile JF, Bez J, Lepage C, Tougeron D. Avelumab versus standard second line treatment chemotherapy in metastatic colorectal cancer patients with microsatellite instability: The SAMCO-PRODIGE 54 randomised phase II trial. *Dig Liver Dis.* 2021 Mar;53(3):318-323. doi: 10.1016/j.dld.2020.11.031. Epub 2020 Dec 25. PMID:33359404.
67. Tedbirt B, Duval-Modeste AB, Courville P, Dominique S, **Vera P**, **Regaieg H**. Panniculitis in a Woman With Opportunistic Pulmonary Coinfection by *Pneumocystis jirovecii* and *Cryptococcus neoformans*: 18F-FDG PET/CT Revealing the Infection and Assessing Treatment Response. *Clin Nucl Med.* 2021 Apr 1;46(4):e210-e211. doi: 10.1097/RLU.0000000000003420. PMID: 33315665.
68. Saleh K, Carton M, Dieras V, Heudel PE, Brain E, D'Hondt V, Mailliez A, Patsouris A, Mouret-Reynier MA, Goncalves A, Ferrero JM, Petit T, Emile G, Uwer L, Debled M, Dalenc F, Jouannaud C, Ladoire S, **Leheurteur M**, Cottu P, Veron L, Savignoni A, Courtinard C, Robain M, Delalogue S, Deluche E. Impact of body mass index on overall survival in patients with metastatic breast cancer. *Breast.* 2021 Feb;55:16-24. doi: 10.1016/j.breast.2020.11.014. Epub 2020 Dec 1. PMID:33307392; PMCID: PMC7725947.
69. Hirschbühl K, Labopin M, Houhou M, Gabellier L, Labussière-Wallet H, Lioure B, Beelen D, Cornelissen J, Wulf G, Jindra P, **Tilly H**, Passweg J, Niittyvuopio R, Bug G, Schmid C, Nagler A, Giebel S, Mohty M. Second- and third-generation tyrosine kinase inhibitors for Philadelphia-positive adult acute lymphoblastic leukemia relapsing post allogeneic stem cell transplantation-a registry study on behalf of the EBMT Acute Leukemia Working Party. *Bone Marrow Transplant.* 2021 May;56(5):1190-1199. doi: 10.1038/s41409-020-01173-x. Epub 2020 Dec 9. PMID:33293597.
70. **Texte E**, **Lequesne J**, **Tilly H**, **Jardin F**, **Vera P**, **Stamatoullas A**, **Becker S**. SUV_{max}-based assessment of PET response shows a superior specificity to Deauville criteria for predicting recurrence in Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2021 May;62(5):1088-1097. doi: 10.1080/10428194.2020.1855341. Epub 2020 Dec 8. PMID: 33289431.
71. Le Gouill S, Ghesquières H, Oberic L, Morschhauser F, **Tilly H**, Ribrag V, Lamy T, Thieblemont C, Maisonneuve H, Gressin R, Bouhabdallah K, Haioun C, Damaj G, Fornecker L, Bouhabdallah R, Feugier P, Sibon D, Cartron G, Bonnet C, André M, Chartier L, **Ruminy P**, Kraeber-Bodéré F, Bodet-Milin C, Berriolo-Riedinger A, Brière J, Jais JP, Molina TJ, Itti E, Casasnovas RO. Obinutuzumab vs rituximab for advanced DLBCL: a PET-guided and randomized phase 3 study by LYSA. *Blood.* 2021 Apr 29;137(17):2307-2320. doi: 10.1182/blood.2020008750. PMID: 33211799.
72. Maltête D, Wallon D, Bourilhon J, Lefaucheur R, Danaila T, Thobois S, Defebvre L, Dujardin K, Houeto JL, Godefroy O, Krystkowiak P, Martinaud O, Gillibert A, Chastan M, **Vera P**, Hannequin D, Welter ML, Derrey S. Nucleus Basalis of Meynert Stimulation for Lewy Body

- Dementia: A Phase I Randomized Clinical Trial. *Neurology*. 2021 Feb 2;96(5):e684-e697. doi:10.1212/WNL.0000000000011227. Epub 2020 Nov 16. PMID: 33199437; PMCID:PMC7884989.
73. Michallet AS, Letestu R, Le Garff-Tavernier M, Aanei C, Ticchioni M, Dilhuydy MS, Subtil F, Rouille V, Mahe B, Laribi K, Villemagne B, Salles G, Tournilhac O, Delmer A, Portois C, Pegourie B, Leblond V, Tomowiak C, De Guibert S, Orsini P, Piocelle F, Banos A, Carassou P, Cartron G, Fornecker LM, Ysebaert L, Dartigeas C, Truchan-Graczyk M, Vilque JP, Aurran T, Cymbalista F, **Lepretre S**, Levy V, Nguyen-Khac F, Feugier P. A fixed-duration, measurable residual disease-guided approach in CLL: follow-up data from the phase 2 ICLL-07 FILO trial. *Blood*. 2021 Feb 25;137(8):1019-1023. doi: 10.1182/blood.2020008164. PMID:33167024.
74. Floris G, Richard F, Hamy AS, Jongen L, Wildiers H, Ardui J, Punie K, Smeets A, Berteloot P, Vergote I, De Croze D, Meseure D, Salomon A, **Laé M**, Reyat F, Biganzoli E, Neven P, Desmedt C. Body Mass Index and Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Triple-Negative Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2021 Feb 1;113(2):146-153. doi: 10.1093/jnci/djaa090. PMID: 33152071; PMCID: PMC7850533.
75. Saidak Z, Soudet S, Lottin M, Salle V, Sevestre MA, **Clatot F**, Galmiche A. A pan-cancer analysis of the human tumor coagulum and its link to the tumor immune microenvironment. *Cancer Immunol Immunother*. 2021 Apr;70(4):923-933. doi:10.1007/s00262-020-02739-w. Epub 2020 Oct 15. PMID: 33057845.
76. Hardy-Leger I, Charles C, Lange M, Joly F, Roux P, Capel A, Petrucci J, **Rigal O**, **Le Fel J**, Vanlemmens L, Everhard S, Martin AL, Vaz Luis I, Coutant C, Cottu P, Levy C, Lerebours F, Andre F, Licaj I, Dauchy S. Differentiation of groups of patients with cognitive complaints at breast cancer diagnosis: Results from a sub-study of the French CANTO cohort. *Psychooncology*. 2021 Apr;30(4):463-470. doi: 10.1002/pon.5572. Epub 2020 Oct 31. PMID: 33052613.
77. Schetelig J, Chevallier P, van Gelder M, Hoek J, Hermine O, Chakraverty R, Browne P, Milpied N, Malagola M, Socié G, Delgado J, Deconinck E, Damaj G, Maury S, Beelen D, Quoc SN, Shankara P, Brecht A, Mayer J, Hunault-Berger M, Bittenbring J, Thieblemont C, **Lepretre S**, Baldauf H, de Wreede LC, Tournilhac O, Yakoub-Agha I, Kröger N, Dreger P. Idelalisib treatment prior to allogeneic stem cell transplantation for patients with chronic lymphocytic leukemia: a report from the EBMT chronic malignancies working party. *Bone Marrow Transplant*. 2021 Mar;56(3):605-613. doi: 10.1038/s41409-020-01069-w. Epub 2020 Oct 2. PMID:33004942.
78. **Camus V**, **Tilly H**. Polatuzumab vedotin, an anti-CD79b antibody-drug conjugate for the treatment of relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Future Oncol*. 2021 Jan;17(2):127-135. doi: 10.2217/fon-2020-0675. Epub 2020 Sep 21. PMID: 32954807.
79. Letestu R, Dahmani A, Boubaya M, Baseggio L, Campos L, Chatelain B, Deblquis A, Drénou B, Jacob MC, Legac E, Le Garff-Tavernier M, Lhoumeau AC, Quiney C, Robillard N, Ticchioni M, Aanei C, Katsahian S, Delepine R, Vaudaux S, Rouillé V, Béné MC, Dartigeas C, Van Den Neste E, **Leprêtre S**, Feugier P, Cartron G, Leblond V, Lévy V, Cymbalista F; French Innovative Leukemia Organization (FILO). Prognostic value of high-sensitivity measurable residual disease assessment after front-line chemoimmunotherapy in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*. 2021 Jun;35(6):1597-1609. doi: 10.1038/s41375-020-01009-z. Epub 2020 Sep 15. PMID: 32934355.
80. Fenwarth L, Thomas X, de Botton S, Duployez N, Bourhis JH, Lesieur A, Fortin G, Meslin PA, Yakoub-Agha I, Sujobert P, Dumas PY, Récher C, Lebon D, Berthon C, Michallet M, Pigneux A, Nguyen S, Chantepie S, Vey N, Raffoux E, Celli-Lebras K, Gardin C, Lambert J, Malfuson JV, Caillot D, Maury S, Ducourneau B, Turlure P, **Lemasle E**, Pautas C, Chevret S, Terré C, Boissel N, Socié G, Dombret H, Preudhomme C, Itzykson R. A personalized approach to guide allogeneic stem cell transplantation in younger adults with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2021 Jan 28;137(4):524-532. doi: 10.1182/blood.2020005524. PMID: 32871585.
81. Manson G, Brice P, Herbaux C, Silva MG, Bouabdallah K, Deau B, Bouteloup J, Schiano JM, Nicolas-Virelizier E, Maerevoet M, Ghesquieres H, **Stamatoullas A**, Antier C, Carlo-Stella C, de Charette M, Poizeau F, Derclé L, Houot R. Risk of relapse after anti-PD1 discontinuation in patients with Hodgkin lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021 Apr;48(4):1144-1153. doi: 10.1007/s00259-020-05015-2. Epub 2020 Aug 28. Erratum in: *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021 Mar 20;: PMID:32860075.
82. Belaiche S, Décaudin B, Caron A, Depas N, Vignaux C, Vigouroux S, Coiteux V, Magro L, Sirvent A, Huynh A, Turlure P, Farge D, Lioure B, Bruno B, De Berranger E, Maillard N, Bourhis JH, Bay JO, Bulabois CE, Ceballos P, Fegueux N, Hicheri Y, Vincent L, Rialland F, Gandemer V, Taque S, Cornillon J, **Contentin N**, Galambrun C, Plantaz D, Odou P, Yakoub-Agha I. Medication non-adherence after allogeneic hematopoietic cell transplantation in adult and pediatric recipients: a cross sectional study conducted by the Francophone Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy. *Fundam Clin Pharmacol*. 2021 Apr;35(2):435-445. doi: 10.1111/fcp.12593. Epub 2021 Jan 7. PMID: 32740936.
83. **Camus V**, **Viennot M**, **Lequesne J**, **Viailly PJ**, **Bohers E**, Bessi L, Marcq B, **Etancelin P**, **Dubois S**, **Picquenot JM**, **Veresezan EL**, **Cornic M**, **Burel L**, **Loret J**, **Becker S**, **Decazes P**, **Lenain P**, **Lepretre S**, **Lemasle E**, **Lanic H**, **Ménard AL**, **Contentin N**, **Tilly H**, **Stamatoullas A**, **Jardin F**. Targeted genotyping of circulating tumor DNA for classical Hodgkin lymphoma monitoring: a prospective study. *Haematologica*. 2021 Jan 1;106(1):154-162. doi:10.3324/haematol.2019.237719. PMID: 32079702; PMCID: PMC7776248.
84. Bièche I, Coussy F, El-Botty R, Vacher S, Château-Joubert S, Dahmani A, Montaudon E, Reyes C, Gentien D, Reyat F, Ricci F, Nicolas A, Marchio C, Vincent-Salomon A, **Laé M**, Marangoni E. HRAS is a therapeutic target in malignant chemo-resistant adenomyoepithelioma of the breast. *J Hematol Oncol*. 2021 Sep 8;14(1):143. doi: 10.1186/s13045-021-01158-3. PMID: 34496925; PMCID: PMC8424935.
85. **Allouchery V**, **Perdrix A**, **Calbrix C**, **Berghian A**, **Lequesne J**, **Fontanilles M**, **Leheurteur M**, **Etancelin P**, Sarafan-Vasseur N, **Di Fiore F**, **Clatot F**. Circulating PIK3CA mutation detection at diagnosis in non-metastatic inflammatory breast cancer patients. *Sci Rep*. 2021 Dec 15;11(1):24041. doi:10.1038/s41598-021-02643-y. PMID: 34911971; PMCID: PMC8674263.
86. **Tilly H**, Morschhauser F, Sehn LH, Friedberg JW, Trněný M, Sharman JP, Herbaux C, Burke JM,

- Matasar M, Rai S, Izutsu K, Mehta-Shah N, Oberic L, Chauchet A, Jurczak W, Song Y, Greil R, Mykhalska L, Bergua-Burgués JM, Cheung MC, Pinto A, Shin HJ, Hapgood G, Munhoz E, Abrisqueta P, Gau JP, Hirata J, Jiang Y, Yan M, Lee C, Flowers CR, Salles G. Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2021 Dec 14. doi: 10.1056/NEJMoa2115304. Epub ahead of print. PMID: 34904799.
87. Candon S, Lemee V, **Leveque E, Etancelin P**, Paquin C, Carette M, **Contentin N**, Bobee V, Alani M, **Cardinael N, Lepretre S, Camus V, Bouclet F**, Boulet E, **Menard AL, Lanic H, Stamatoullas A, Lemasle E, Pepin LF, Richard D, Dubois S, Tilly H, Dalleac A**, Plantier JC, Etienne M, **Jardin F**. Dissociated humoral and cellular immune responses after a three-dose schema of BNT162b2 vaccine in patients receiving anti-CD20 monoclonal antibody maintenance treatment for B-cell lymphomas. *Haematologica*. 2021 Dec 2. doi: 10.3324/haematol.2021.280139. Epub ahead of print. PMID: 34854280.
88. Pinochet P, **Texte E, Stamatoullas-Bastard A, Vera P, Mihailescu SD, Becker S**. Prognostic value of baseline metabolic tumour volume in advanced-stage Hodgkin's lymphoma. *Sci Rep*. 2021 Dec 1;11(1):23195. doi: 10.1038/s41598-021-02734-w. PMID: 34853386; PMCID: PMC8636481.
89. **Fontanilles M**, Sanson M, Touat M. Liquid biopsy in neuro-oncology: are we finally there? *Ann Oncol*. 2021 Dec;32(12):1472-1474. doi:10.1016/j.annonc.2021.10.215. PMID: 34815016.
90. Bensalem A, Cartron G, Specks U, Mulleman D, Gyan E, Cornec D, Desvignes C, Casasnovas O, Lamy T, **Leprêtre S**, Paintaud G, Ternant D. The Influence of Underlying Disease on Rituximab Pharmacokinetics May be Explained by Target-Mediated Drug Disposition. *Clin Pharmacokinet*. 2021 Nov 13. doi:10.1007/s40262-021-01081-3. Epub ahead of print. PMID: 34773607.
91. Guiard E, **Clatot F**, Even C, Perréard M, Abdeddaim C, Johnson A, Vauléon E, Rambeau A. Impact of previous nivolumab treatment on the response to taxanes in patients with recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma. *Eur J Cancer*. 2021 Dec;159:125-132. doi: 10.1016/j.ejca.2021.09.025. Epub 2021 Nov 4. PMID: 34743067.
92. Faivre JC, Marchesi V, **Thureau S**. Radiothérapie stéréotaxique des métastases osseuses du squelette périphérique [Stereotactic body radiation therapy for non-spine bone oligometastatic disease]. *Cancer Radiother*. 2021 Dec;25(8):837-842. French. doi: 10.1016/j.canrad.2021.09.009. Epub 2021 Nov 3. PMID: 34742637.
93. **Thureau S**, Rogé M, Marchesi V, **Hadj Henni A**, Faivre JC. Radiothérapie stéréotaxiques des métastases osseuses des lésions vertébrales [Stereotactic body radiation therapy for spine bone oligometastatic disease]. *Cancer Radiother*. 2021 Dec;25(8):830-836. French. doi: 10.1016/j.canrad.2021.08.016. Epub 2021 Oct 27. PMID: 34716092.
94. **Dubois S, Ruminy P, Bohers E, Viailly PJ, Veresezan L, Picquenot JM**, Bobée V, **Viennot M, Penther D, Camus V**, Thieblemont C, Pouaty C, **Tilly H, Jardin F**. Concomitant occurrence of genetically distinct Hodgkin lymphoma and primary mediastinal lymphoma. *Clin Case Rep*. 2021 Aug 16;9(8):e04504. doi:10.1002/ccr3.4504. PMID: 34429980; PMCID: PMC8365538.
95. **Camus V**, Bigenwald C, Ribrag V, Lazarovici J, **Jardin F**, Sarkozy C. Pembrolizumab in the treatment of refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma: safety and efficacy. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2021 Sep;21(9):941-956. doi: 10.1080/14737140.2021.1953986. Epub 2021 Aug 18. PMID:34233557.
96. Lazarian G, Munger M, Quinquenel A, Dilhuydy MS, Veronese L, Luque Paz D, Guièze R, Ledoux-Pilon A, Paillassa J, Merabet F, Vial JP, Bidet A, Waultier Rascalou A, Broseus J, Roos-Weil D, Lavaud A, Molina L, Laribi K, Hivert B, Friedrich C, Carpentier B, Ysebaert L, Van Den Neste E, Willems L, Corby A, Poulain S, Eclache V, Maubec E, Martin A, Feugier P, Delmer A, Baran-Marszak F, **Leprêtre S**, Cymbalista F. Clinical and biological characteristics of leukemia cutis in chronic lymphocytic leukemia: A study of the French innovative leukemia organization (FILO). *Am J Hematol*. 2021 Sep 1;96(9):E353-E356. doi: 10.1002/ajh.26274. Epub 2021 Jul 1. PMID: 34152612.
97. Pulcini S, **Berghian A, Edet-Sanson A**, Carré F, **Fontanilles M**. Severe carcinoid syndrome revealing a primary ovarian carcinoid tumor. *Bull Cancer*. 2021 Jul-Aug;108(7-8):779-782. doi: 10.1016/j.bulcan.2021.01.012. Epub 2021 Apr 15. PMID: 33867122.
98. Pénichoux J, **Dubois S, Krzisch D, Menard AL, Lanic H, Camus V, Lemasle E, Leprêtre S, Lenain P, Contentin N, Daliphard S**, Buchonnet G, **Penther D, Bastard C, Tilly H, Jardin F, Stamatoullas A**. Prognostic relevance of lymphocyte-to-monocyte ratio in primary myelodysplastic syndromes: a single center experience. *Leuk Lymphoma*. 2021 Sep;62(9):2272-2275. doi: 10.1080/10428194.2021.1907381. Epub 2021 Apr 2. PMID: 33797310.
99. Ghesquières H, Dalban C, Nicolas-Virelizier E, **Jardin F**, Le Bras F, Le Gouill S, Casasnovas O, Vizoso S, Hernandez C, Metzger S, Pérol D, Cartron G. 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-e98. doi:10.1111/bjh.17279. Epub 2021 Jan 9. PMID: 33421031.
100. Zalmai L, **Viailly PJ**, Bichle S, Cheok M, Soret L, Angelot-Delettre F, Petrella T, Collonge-Rame MA, Seilles E, Geffroy S, Deconinck E, Daguindau E, Bouyer S, Dindinaud E, Baunin V, Le Garff-Tavernier M, Roos-Weil D, Wagner-Ballon O, Salaun V, Feuillard J, Brun S, Drenou B, Mayeur-Rousse C, Okamba P, Dorvaux V, Tichionni M, Rose J, Rubio MT, Jacob MC, Ragueneau V, Preudhomme C, Saas P, Ferrand C, Adotevi O, Roumier C, **Jardin F**, Garnache-Ottou F, Renosi F. Plasmacytoid dendritic cells proliferation associated with acute myeloid leukemia: phenotype profile and mutation landscape. *Haematologica*. 2021 Dec 1;106(12):3056-3066. doi: 10.3324/haematol.2020.253740. PMID: 33054115; PMCID:PMC8634182.
101. Durot E, Kanagaratnam L, Zanwar S, Kastritis E, D'Sa S, Garcia-Sanz R, Tomowiak C, Hivert B, Toussaint E, Protin C, Abeykoon JP, Guerrero-Garcia T, Itchaki G, Vos JM, Michallet AS, Godet S, Dupuis J, **Leprêtre S**, Bomszyk J, Morel P, Leblond V, Treon SP, Dimopoulos MA, Kapoor P, Delmer A, Castillo JJ. A prognostic index predicting survival in transformed Waldenström macroglobulinemia. *Haematologica*. 2021 Nov 1;106(11):2940-2946. doi: 10.3324/haematol.2020.262899. PMID: 33179472; PMCID: 33179472;

102. Krzisch D, Zduniak A, Veresezan EL, Daliphard S, Contentin N, Penther D, Etancelin P, Jardin F, Camus V. Successful treatment of T/myeloid mixed-phenotype acute leukemia with the translocation (10;11)(p13;q14) *PICALM/AF10* with 3 + 7 myeloid standard treatment: A case report. *Clin Case Rep*. 2021 Jan 29;9(3):1507-1513. doi: 10.1002/ccr3.3815. PMID: 33768878;PMCID: PMC7981630.
103. Saidak Z, Galmiche A, Lottin M, Montes L, Soudet S, Sevestre MA, Clatot F, Mirghani H. The coagulome of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Oral Oncol*. 2021 Mar;114:105068. doi: 10.1016/j.oraloncology.2020.105068. Epub 2020 Oct 29. PMID: 33129708.
104. Bourgier C, Cowen D, Castan F, Lemanski C, Gourgou S, Rivera S, Labib A, Peignaux K, Blanc-Onfroy ML, Benyoucef A, Mege A, Douadi-Gaci Z, Racadot S, Latorzeff I, Schick U, Jacquot S, Massabeau C, Guilbert P, Geffrelot J, Ellis S, Lecouillard I, Breton-Callu C, Richard-Tallet A, Boulbair F, Cretin J, Belkacémi Y, Bons F, Azria D, Fenoglietto P. Quality assurance program and early toxicities in the phase III BONBIS

randomized trial evaluating the role of a localized radiation boost in ductal carcinoma in situ. *Radiother Oncol*. 2021 Nov;164:57-65. doi: 10.1016/j.radonc.2021.09.014. Epub 2021 Sep 24. PMID:34571090.

105. Condorelli M, Bruzzone M, Ceppi M, Ferrari A, Grinshpun A, Hamy AS, de Azambuja E, Carrasco E, Peccatori FA, Di Meglio A, Paluch-Shimon S, Poorvu PD, Venturelli M, Rousset-Jablonski C, Senechal C, Livraghi L, Ponzzone R, De Marchis L, Pogoda K, Sonnenblick A, Villarreal-Garza C, Córdoba O, Teixeira L, Clatot F, Punie K, Graffeo R, Dieci MV, Pérez-Fidalgo JA, Duhoux FP, Puglisi F, Ferreira AR, Blondeaux E, Peretz-Yablonski T, Caron O, Saule C, Ameze L, Balmaña J, Partridge AH, Azim HA, Demeestere I, Lambertini M. Safety of assisted reproductive techniques in young women harboring germline pathogenic variants in BRCA1/2 with a pregnancy after prior history of breast cancer. *ESMO Open*. 2021 Dec;6(6):100300. doi: 10.1016/j.esmoop.2021.100300. Epub 2021 Nov 12. PMID:34775302; PMCID: PMC8593447.
106. Gagez AL, Paul F, Alaterre E, Gouilleux-Gruart V, Tuillon E, Lepretre S, Ternant D, Letestu R, Moreaux J, Cartron G. Angiogenic

factors could help us to define patients obtaining complete response with undetectable minimal residual disease in untreated CLL patients treated by FCR: results from the CLL2010FMP, a FILO study. *Leuk Lymphoma*. 2021 Dec;62(13):3160-3169. doi:10.1080/10428194.2021.1955879. Epub 2021 Nov 22. PMID: 34806520.

107. Michallet M, Sobh M, Morisset S, Deloire A, Raffoux E, de Botton S, Caillot D, Chantepie S, Girault S, Berthon C, Bertoli S, Lepretre S, Leguay T, Castaigne S, Marolleau JP, Pautas C, Malfuson JV, Veyn N, Braun T, Gastaud L, Suarez F, Schmidt A, Gressin R, Bonmati C, Celli-Lebras K, El-Hamri M, Ribaud P, Dombret H, Thomas X, Bergeron A. Antifungal Prophylaxis in AML Patients Receiving Intensive Induction Chemotherapy: A Prospective Observational Study From the Acute Leukaemia French Association (ALFA) Group. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 25:S2152-2650(21)02415-0. doi: 10.1016/j.clml.2021.10.011. Epub ahead of print. PMID: 34895843

Centre Henri-Becquerel

Centre Régional de Lutte Contre le Cancer de Normandie-Rouen - Rue d'Amiens - CS 11516 - 76038 Rouen Cedex 1
Tél. 02 32 08 22 22 - Fax 02 32 08 22 70 - www.centre-henri-becquerel.fr



unicancer NORMANDIE-ROUEN

Directeur de la recherche : Pr Fabrice JARDIN - Conseil scientifique : Pr. Fabrice Jardin, Dr. Stéphanie Becker, Dr. Ahmed Benyoucef, Pierre Bohn, Dr. Vincent Camus, Dr. Florian Clatot, Dr. Alain Dalléac, Dr. Mikael Daouphars, Dr. Pierre Decazes, Pr. Frédéric Di Fiore, Pr. Bernard Dubray, Dr. Maxime Fontanilles, Isabelle Gardin, Dr. Dragos Georgescu, Sébastien Hapdey, Dr. Marick Laé, Nathalie Le Moal, Emilie Lévêque, Dr. Louis-Ferdinand Pépin, Dr. Olivier Rigal, Philippe Ruminy, Dr. Sébastien Thureau, Pr. Hervé Tilly, Pr. Pierre Vera, Dr. Thomas Vermeulin.

Coordinateur de la publication : Dr Louis-Ferdinand PEPIN, Pr Fabrice JARDIN
Secrétariat des Affaires Scientifiques : Céline BRETON