



HAL
open science

Suivi à long terme des patients adultes ayant un lymphome anaplasique à grandes cellules en première rechute ou réfractaire avant l'ère du Brentuximab Vedotin

Alexandre Morel

► **To cite this version:**

Alexandre Morel. Suivi à long terme des patients adultes ayant un lymphome anaplasique à grandes cellules en première rechute ou réfractaire avant l'ère du Brentuximab Vedotin. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01767639

HAL Id: dumas-01767639

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01767639v1>

Submitted on 16 Apr 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2017

N° 203

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Spécialité : Hématologie - Maladies du sang

Suivi à long terme des patients adultes ayant un lymphome
anaplasique à grandes cellules en première rechute ou
réfractaire avant l'ère du Brentuximab Vedotin

Présentée et soutenue publiquement
le 9 octobre 2017

Par

Alexandre MOREL

Né le 28 juin 1984 à Paris (75)

Dirigée par M. Le Docteur David Sibon, MCU-PH

Jury :

M. Le Professeur Olivier Hermine, PU-PH Président

Mme Le Docteur Laurence Brugières, PH

Mme Le Professeur Laurence Lamant, PU-PH

Mme Le Professeur Elizabeth Macintyre, PU-PH

M. Le Professeur Olivier Lambotte, PU-PH



Except where otherwise noted, this work is licensed under
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

Remerciements

Au Docteur David Sibon. Pour ton investissement, ta disponibilité, la confiance que tu m'as accordée mais aussi nos échanges depuis que je suis jeune Interne. Merci pour ce travail mené avec toi, et j'espère ceux à venir.

Au Professeur Olivier Hermine, d'avoir accepté de présider ce Jury de Thèse. Pour l'inspiration que vous apportez, votre enseignement et ce que vous aimez tant partager, votre accueil et votre écoute aussi. C'est une grande fierté, beaucoup de joie, et une chance - j'en ai conscience - de rejoindre bientôt votre équipe.

Aux Docteur Laurence Brugières, Professeur Laurence Lamant et Professeur Elizabeth Macintyre de me faire l'honneur d'être membres de ce Jury, et d'apporter leur grande expertise pour discuter ce travail.

Au Professeur Olivier Lambotte. Qui a profondément marqué mes premiers pas d'Interne, et mes premiers pas d'Hématologue. Pour tout ce que tu m'inspires, pour nos partages, pour ton amitié. Je suis très heureux que tu sois présent à l'heure de conclure ce premier chapitre.

A Monsieur Loïc Chartier, biostatisticien au LYSARC, pour l'aide et le temps qu'il a accordés à ce travail.

Au Docteur Jean-Pierre Cousinier. Qui a su me guider à mes 18 ans et permis de ne pas passer à côté du choix de la Médecine. Donc du sens de ma vie.

Au Professeur Antoine Magnan. Mon mentor, mon guide. Vous savez les mots que j'ai à vous dire.

Au Docteur Franck Soyez. Mon parrain. Pour son accompagnement, sa bienveillance, et son amour.

A mes grands-parents, dans mon cœur, qui auraient tant aimé être là, et qui le sont tout de même un peu.

A mes parents, mes sœurs, ma famille, mes amis. Pour leur soutien et leur amour inconditionnel.

A Anne, mon Amour. Pour ta patience, ta résilience, ta force et ton courage. Ton soutien dans les épreuves. Mais surtout pour tout le bonheur que tu apportes dans ma vie.

A ma Raphaëlle. D'Amour. Et à ta petite sœur.

ABBREVIATIONS

- AITL : Angioimmunoblastic T-cell lymphoma (lymphome T angio-immunoblastique)
- ALK : Anaplastic Lymphoma Kinase
- ALO17 : ALK Lymphoma Oligomerization Partner On Chromosome 17
- AP-1 : Activator Protein 1
- ARNm : Acide ribonucléique messenger
- ASH : American Society of Hematology
- ASHAP : Doxorubicine, Methylprednisolone, Cytarabine et Cisplatine
- ATF3 : Activating Transcription Factor 3
- ATIC : 5-Aminoimidazole-4-Carboxamide Ribonucleotide Formyltransferase/IMP Cyclohydrolase
- BANK1 : B-Cell Scaffold Protein With Ankyrin Repeats 1
- BATF3 : Basic Leucine Zipper ATF-Like Transcription Factor 3
- BCCA : British Columbia Cancer Agency
- BCL6 : B-Cell CLL/Lymphoma 6
- BEAM : Carmustine, Etoposide, Cytarabine et Melphalan
- BLIMP1 : B-Lymphocyte-Induced Maturation Protein 1
- BV : Brentuximab Vedotin
- CAR T-cells : Chimeric Antigen Receptor T-cells
- CCR7 : C-C Motif Chemokine Receptor 7
- CD : Cluster de Différenciation
- Cdc42 : Cell division cycle 42
- CEBPB : CCAAT/Enhancer Binding Protein Beta
- CGH : Hybridation Génomique Comparative
- CHOEP : Cyclophosphamide, Doxorubicine, Vincristine, Etoposide et Prednisone
- CHOP : Cyclophosphamide, Doxorubicine, Vincristine et Prednisone
- CHP : Cyclophosphamide, Doxorubicine et Prednisone
- CIBMTR : Center for International Blood and Marrow Transplant Research
- CLA : antigène associé au lymphocyte cutané
- CLTC : Clathrin Heavy Chain
- CNTFR : Ciliary Neurotrophic Factor Receptor
- COL29A1 = COL6A5 : Collagen Type VI Alpha 5 Chain
- CSH : cellules souches hématopoïétiques
- CSK1 : Serine/threonine-protein kinase csk1
- CSMD2 : CUB And Sushi Multiple Domains 2
- CTL : Lymphocyte T cytotoxique
- CTLA-4 : Cytotoxic T-Lymphocyte Associated Protein 4
- CYVE : Cytarabine et Etoposide
- DHAP/C/Ox : Dexamethasone, Cytarabine et Cisplatine / ou Carboplatine / ou Oxaliplatine
- DNMT1 : DNA Methyltransferase 1
- DSHNHL : Deutsche Studiengruppe für Hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome
- DUSP22 : Dual Specificity Phosphatase 22
- EBMT : European Group for Blood and Marrow Transplantation
- EHA : European Hematology Association
- EICNHL : European Intergroup for Childhood non-Hodgkin Lymphoma
- EMA : Antigène de membrane épithélial
- ERBB4 : Erb-B2 Receptor Tyrosine Kinase 4
- ERK : Extracellular signal-regulated kinase

- ESHAP : Etoposide, Methylprednisolone, Cytarabine et Cisplatine
- ESMO : European Society for Medical Oncology
- FDA : Food and Drug Administration
- FoxP3 : Forkhead Box P3
- FRA7H : Fragile Site, Aphidicolin Type, Common, Fra(7)(Q32.3)
- FYB : FYN Binding Protein
- GDP : Gemcitabine, Dexamethasone et Cisplatine
- GELA : Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte
- GemOx : Gemcitabine et Oxaliplatine
- GOELAMS : Groupe Ouest Est d'études des Leucémies et Autres Maladies du Sang
- GSEA : Gene set enrichment analysis
- GTPase : hydrolase de guanosine triphosphate
- GVL : Greffon versus Lymphoma
- H&E : Hématoxyline et Eosine (coloration)
- HIF1- α : Hypoxia Inducible Factor 1 Alpha Subunit
- HR : Hazard Ratio
- HTLV1 : Human T cell leukemia/lymphoma virus type 1
- hyperCVAD : Hyperfractionné Cyclophosphamide, Vincristine, Doxorubicine, Dexaméthasone
- IC95 : Intervalle de confiance à 95%
- ICE : Ifosfamide, Carboplatine et Etoposide
- IL : Interleukine
- IL2R : Récepteur à l'IL2
- IL2R γ : chaîne gamma de l' IL2R
- IFN- α : Interferon α
- INPP5D : Inositol Polyphosphate-5-Phosphatase D (=SHIP1)
- IPI : Index Pronostique International
- IPTCLP : The International Peripheral T-Cell lymphoma Project
- IRF4 : Interferon regulatory factor 4
- IRM : Imagerie par résonance magnétique
- IVAM : Ifosfamide, Etoposide, Cytarabine et Methotrexate
- JAK : Janus Kinase
- JNK : Jun N-terminal Kinase
- JunB : AP-1 (Activator Protein 1)
- KHDRBS3 : KH RNA Binding Domain Containing, Signal Transduction Associated 3
- Klf4 : Kruppel like factor 4
- LAGC : Lymphome anaplasique à grandes cellules
- LAGC-AIM : Lymphome anaplasique à grandes cellules associé aux implants mammaires
- LAGC ALK+ : Lymphome anaplasique à grandes cellules avec expression de la protéine ALK par les cellules tumorales
- LAGC ALK- : Lymphome anaplasique à grandes cellules dont les cellules tumorales n'expriment pas la protéine ALK
- LAT : Linker of Activated T Cells
- LBDGC : Lymphome B diffus à grandes cellules
- LCK : Lymphocyte Cell-Specific Protein-Tyrosine Kinase
- LCPAGC : Lymphome cutané primitif anaplasique à grandes cellules
- LDH : Lactate Déshydrogénase
- LNH : Lymphome non-hodgkinien
- LTP : Lymphome T périphérique
- LTRs : Long Terminal Repeats

- LYSA : Lymphoma Study Association
- LYSARC : The Lymphoma Academic Research Organisation
- M-BACOS : Methotrexate, Bléomycine, Doxorubicine, Cyclophosphamide, Vincristine et Methylprednisolone
- MAP Kinase : Mitogen Activated Protein Kinase
- MDACC : MD Anderson Cancer Center
- MDD : Minimal disseminated disease (maladie disséminée minimale)
- MDM2 : Mouse Double Minute 2 homolog
- MHV-ova : Murine Herpes Virus – Ovalbumin
- MINE : Mesna, Ifosfamide, Mitoxantrone et Etoposide
- miR : Micro-ARN
- MMAE : MonoMethyl Auristatin E
- MMP9 : Métalloprotéinase matricielle 9
- MRD : Minimal residual disease (maladie résiduelle)
- MSN : Moesin
- mTOR : mechanistic Target Of Rapamycin
- MYH9 : Myosin Heavy Chain 9
- NCOR2 : Nuclear Receptor Corepressor 2
- NFAT : Nuclear Factor of Activated T-cell
- NFkB2 : Nuclear Factor Kappa B Subunit 2
- NGS : Next-Generation Sequencing
- NK : Natural Killer
- NKG2 : Natural-killer group 2
- NPM : Nucléophosmine
- Oct4 : Octamer-Binding Protein 4
- OMS : Organisation Mondiale de la Santé
- PD1 : Programmed Cell Death 1
- PD-L1 : Programmed Death Ligand 1
- PDGFB : Platelet Derived Growth Factor Subunit B
- PDGFRB : Platelet Derived Growth Factor Receptor Beta
- PKC : Protein kinase C
- PKM2 : Pyruvate Kinase, Muscle
- PLC-Gamma : Phospholipase C Gamma
- PMAIP1 : Phorbol-12-Myristate-13-Acetate-Induced Protein 1
- PTCL-NOS : Peripheral T cell lymphoma not otherwise specified (lymphome T périphérique sans spécificité)
- PTPN12 : Protein Tyrosine Phosphatase, Non-Receptor Type 12
- PI3K : Phosphoinositide 3-kinase
- PIT : Prognostic Index for Peripheral T-Cell Lymphoma, Not Otherwise Specified
- PRDM1 : PR/SET Domain 1 (=BLIMP1)
- RASSF2 : Ras Association Domain Family Member 2
- REAL : Revised European American Lymphoma classification
- RIC : Reduced Intensity Conditioning
- ROS1 : ROS Proto-Oncogene 1, Receptor Tyrosine Kinase
- RR : Risque relatif
- RT-PCR : Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction (Transcription inverse-réaction en chaîne par polymérase)
- SERPINA1/3 : Serpin Family A Member 1/3
- SFGM-TC : Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire
- SG : Survie globale

- SHIP1 : SH2 Domain-Containing Inositol Phosphatase 1
- SLP76 : SH2 domain-containing leukocyte protein of 76 kDa
- SNC : Système nerveux central
- SOCS1 : Suppressor Of Cytokine Signaling 1
- Sox2 : Sex Determining Region Y-Box 2
- SSE : Survie sans évènement
- SSP : Survie sans progression
- STAT3 : Signal Transducer And Activator Of Transcription 3
- TBL1XR1 : Transducin Beta Like 1 X-Linked Receptor 1
- TIA-1 : T-Cell-Restricted Intracellular Antigen-1
- TFG : TRK-Fused Gene
- Th17 : Lymphocyte T helper produisant de l'IL17
- TMOD1 : Tropomodulin 1
- TNF : Tumor Necrosis Factor
- TNFRSF8 : TNF Receptor Superfamily Member 8 (=CD30)
- TCR : Récepteur des cellules T
- TPC : cellule propagatrice de tumeur
- TPM3 : Tropomyosin 3
- TPM4 : Tropomyosin 4
- TRAF1 : TNF Receptor Associated Factor 1
- Treg : Lymphocyte T régulateur
- TYK2 : Tyrosine Kinase 2
- VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine
- VIM : Etoposide, Ifosfamide et Methotrexate
- ZAP70 : Zeta-chain-associated protein kinase 70

TABLE DES MATIERES

1. INTRODUCTION	8
2. LYMPHOME ANAPLASIQUE A GRANDES CELLULES : REVUE DE LA LITTERATURE.....	10
2.1 CLASSIFICATION	10
2.2. EPIDEMIOLOGIE	10
2.3 CARACTERISTIQUES CLINICO-BIOLOGIQUES	11
2.4 ANATOMO-PATHOLOGIE.....	12
2.4.1 Caractéristiques morphologiques.....	12
2.4.2 <i>Caractéristiques phénotypiques</i>	14
2.4.3 <i>Diagnostics différentiels du LAGC ALK-</i>	16
2.4.3.1 LAGC ALK- vs PTCL-NOS CD30+.....	16
2.4.3.2 LAGC ALK- vs Lymphome de Hodgkin.....	19
2.5 ASPECTS GENETIQUES ET MOLECULAIRES	19
2.6 MECANISMES BIOLOGIQUES IMPLIQUES DANS LA LYMPHOMAGENESE DU LAGC	24
2.6.1 <i>Concept de la cellule d'origine</i>	24
2.6.2 <i>Mécanismes biologiques dans la pathogénèse du LAGC</i>	25
2.6.2.1 Transduction de signaux induite par l'activité kinase de NPM1-ALK.....	26
2.6.2.2 Métabolomique.....	30
2.6.2.3 Echappement à la réponse immunologique anti-tumorale.....	31
2.6.2.4 Interaction avec le microenvironnement tumoral	31
2.6.2.5 Biopathologie des LAGC ALK-.....	32
2.7 FACTEURS PRONOSTIQUES.....	35
2.8 PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DES LAGC SYSTEMIQUES.....	43
2.8.1 <i>Traitement de première ligne chez l'adulte</i>	43
2.8.2 <i>Traitement du LAGC en rechute/réfractaire chez l'adulte</i>	51
2.8.3 <i>Prise en charge du LAGC systémique de l'enfant</i>	60
2.9 FORMES PARTICULIERES DE LAGC	61
2.9.1 <i>Le lymphome cutané primitif anaplasique à grandes cellules</i>	61
2.9.2 <i>Le lymphome anaplasique à grandes cellules associé aux implants mammaires</i>	63
3 OBJECTIFS DE L'ETUDE	65
4 PATIENTS ET METHODES.....	67
4.1 CRITERES D'ELIGIBILITE	67
4.2 ANALYSES HISTOLOGIQUES ET IMMUNOHISTOCHIMIQUES.....	67
4.3 METHODES D'EVALUATION	68
4.4 ANALYSES STATISTIQUES.....	70
5 RESULTATS	71
5.1 CARACTERISTIQUES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES DES PATIENTS.....	71
5.2 TRAITEMENT DE SECONDE LIGNE ET TAUX DE REPONSE	73
5.3 SURVIE APRES LA PREMIERE RECHUTE/PROGRESSION.....	75
5.4 DECES ET SURVIVANTS	87
5.5 FACTEURS PRONOSTIQUES.....	87
6 DISCUSSION.....	89
7 CONCLUSION.....	98
8 BIBLIOGRAPHIE.....	99
9. ANNEXE : ARTICLE	117

1. INTRODUCTION

Le lymphome anaplasique à grandes cellules (LAGC) est un sous-type agressif de lymphome T périphérique et représente environ 1% des lymphomes non hodgkiniens. Cette entité, dans sa forme systémique, est relativement hétérogène sur les plans clinique, biologique, histologique ou encore pronostique ; elle est toutefois caractérisée par de grandes cellules tumorales pléiomorphes qui expriment le CD30, une atteinte ganglionnaire périphérique et fréquemment une atteinte extra-ganglionnaire. La classification internationale des hémopathies lymphoïdes, révisée par l’OMS en 2016, reconnaît deux types de LAGC systémiques, ALK+ et ALK-, sur la base de l’expression ou non de la protéine ALK (secondairement à des translocations chromosomiques récurrentes). Des études génétiques et moléculaires ont confirmé sur la dernière décennie la distinction de ces deux entités. Les LAGC ALK+ surviennent dans une population globalement plus jeune et présentent un pronostic plus favorable que les LAGC ALK-.

Il n’y a à ce jour pas de consensus pour le traitement de première ligne, les recommandations européennes sont toutefois en faveur d’une polychimiothérapie suivie d’une intensification-autogreffe, à l’exception des patients inéligibles ou de bon pronostic (ALK+ et score IPI faible/intermédiaire). Environ 30 à 70% des LAGC, selon les séries, sont réfractaires ou rechutent après traitement de première ligne. Il n’y a à l’heure actuelle, pour les lymphomes T périphériques, pas non plus de traitement consensuel à la rechute. Les protocoles de polychimiothérapie conventionnels ne donnent historiquement pas de bons taux de réponse ni de survie. En l’absence de greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH), ils s’inscrivent dans une prise en charge le plus souvent palliative. Des nouvelles molécules, thérapies ciblées, ont récemment obtenu leur autorisation dans la prise en charge des LAGC en rechute/réfractaire aux Etats-Unis. Le Brentuximab Vedotin, anticorps monoclonal conjugué dirigé contre le CD30 et couplé à la MMAE, et chef de file de cette nouvelle génération de médicaments, a notamment obtenu de brillants résultats en phase II chez les patients adultes ayant un LAGC en rechute/réfractaire, conduisant à l’imposer dans la stratégie de prise en charge de ces patients.

La survie à long terme des patients atteints de LAGC en rechute/réfractaires et traités par chimiothérapie conventionnelle n’est pas connue, et il n’existe donc pas de référentiel comparatif pour l’évaluation de l’efficacité des nouvelles thérapies.

Ce travail de thèse rétrospectif a consisté à déterminer et décrire le devenir à long terme, et d'en explorer les facteurs pronostiques, d'une cohorte de 40 patients adultes atteints de LAGC en première rechute/réfractaires et traités avant l'ère du Brentuximab Vedotin et autres thérapies ciblées. Ces 40 patients étaient issus d'une cohorte de 138 patients inclus en première ligne dans des essais prospectifs du LYSA.

2. LYMPHOME ANAPLASIQUE A GRANDES CELLULES : REVUE DE LA LITTERATURE

2.1 CLASSIFICATION

En 1985, Stein et ses collègues identifiaient un sous-groupe de Lymphomes non Hodgkiniens (LNH), dénommés « lymphomes Ki-1 ». ¹ Ils étaient caractérisés par de grandes cellules anaplasiques CD30+ (Ki-1+) avec une propension à une croissance cohésive et à l'infiltration des sinus ganglionnaires lymphatiques. Bien que la plupart des cas étaient de phénotype T ou nul, 15% étaient de type B. Dans la classification REAL, cette entité a été renommée « Lymphome Anaplasique à Grandes Cellules » (LAGC) et restreinte aux cas de phénotype T ou nul. ² Il a par la suite été découvert la présence d'une translocation impliquant le gène ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase) sur le chromosome 2p23 et celui de la nucléophosmine (NPM1) sur le chromosome 5q35, résultant en une protéine de fusion chimérique NPM1-ALK. ³ La classification internationale OMS 2001 a séparé le lymphome cutané primitif anaplasique à grandes cellules (LCPAGC) du LAGC systémique en raison de son caractère indolent et de son pronostic favorable. ⁴ En 2008, ont été officiellement distingués le LAGC systémique ALK+, alors reconnu comme une entité distincte, et le LAGC ALK-, morphologiquement et phénotypiquement similaire mais sans expression d'ALK, et alors défini comme une entité provisoire. ⁵ Des études d'expression génique ayant permis de montrer une signature du LAGC ALK- d'une part distincte des autres lymphomes T périphériques (LTP) CD30+, et d'autre part en partie similaire et en partie différente du LAGC ALK+, ont conduit à la reconnaissance définitive du LAGC ALK- en tant qu'entité dans la dernière classification OMS 2016. ⁶⁻⁸ Décrit pour la première fois en 1997, et associé à un bon pronostic, le LAGC associé aux implants mammaires (LAGC-AIM), de phénotype ALK-, a également été reconnu, comme entité provisoire, dans cette dernière classification. ^{9,10} Le LAGC est donc à ce jour classifié selon 4 entités : 3 entités définies - la forme cutanée primitive et les 2 formes systémiques ALK+ et ALK- - et une entité provisoire au sein des LAGC ALK- - le LAGC-AIM.

2.2. EPIDEMIOLOGIE

Le LAGC est une entité distincte dans la classification des LTP. La relecture de 32568 lymphomes non cutanés par les experts du réseau Lymphopath entre Janvier 2010 et

Décembre 2013 a retrouvé une fréquence des LAGC de 1,03% (0,54% pour les formes ALK+ et 0,49% pour les formes ALK-).¹¹ Il représente 1,21% des LNH (0,63% pour les formes ALK+ et 0,58% pour les formes ALK-)¹¹, et 10 à 20% des LNH de l'enfant.¹² Il correspond à 16,45% des LTP.¹¹

Aux Etats-Unis, l'incidence ajustée à l'âge est de 0,2 à 0,25 pour 100 000 personnes-années.^{13,14} Une large étude épidémiologique à partir de données d'un registre de population a récemment suggéré des différences d'incidence du LAGC en fonction des ethnies.¹⁵ En Asie et dans les Iles du Pacifique, l'incidence est significativement plus faible que chez les Blancs non-Hispaniques (risque relatif (RR) d'incidence à 0,59, intervalle de confiance à 95% (IC95) : 0,49-0,70). Les Noirs ont en revanche une incidence de LAGC significativement plus élevée que les Blancs non-Hispaniques (RR d'incidence à 1,17, IC95 : 1,03-1,32).

Le LAGC ALK+ est plus fréquent chez l'enfant et l'adulte jeune (âge médian de 30-35 ans environ), alors que le LAGC ALK- touche volontiers des sujets plus âgés (âge médian de 55-60 ans environ).^{16,17}

Chez l'enfant et l'adolescent, 96% des cas de LAGC sont ALK+¹⁸, contre 45 à 55% chez l'adulte.^{16,17}

2.3 CARACTERISTIQUES CLINICO-BIOLOGIQUES

Les formes ALK+ et ALK- présentent de manière semblable une prédominance masculine (ratio homme/femme de 1,5-2/1), une majorité de stades avancés III-IV au diagnostic (environ 60% selon les séries), des symptômes B dans 55% des cas environ, notamment la fièvre. Par ailleurs, l'atteinte extra-ganglionnaire est fréquente puisque, dans les deux formes, seulement la moitié des patients environ présentent une localisation uniquement ganglionnaire, tandis que 20% des patients environ présentent plus d'une atteinte extra-ganglionnaire.^{16,17}

L'atteinte médiastinale n'est pas rare : elle concernait 25% des LAGC ALK+ et 35% des LAGC ALK- dans la série de Sibon et al (différence non significative).

Une atteinte médullaire est retrouvée dans moins de 15% des cas (sur biopsie ostéo-médullaire et/ou myélogramme). Dans les formes ALK+ en revanche, une étude pédiatrique a montré que la biologie moléculaire permet de révéler une atteinte médullaire avec une grande sensibilité puisque le transcrit NPM1-ALK est détecté par RT-PCR jusque dans 60% des cas.¹⁹ Dans cette étude, l'atteinte médullaire révélée par biologie moléculaire (« maladie disséminée minimale », MDD) était corrélée de manière positive à l'atteinte médiastinale clinique.

Les patients du groupe ALK+ présentent plus fréquemment une atteinte splénique (splénomégalie et/ou lésions spléniques, environ 15%) et du tissu mou sous-cutané (10%). En revanche les patients du groupe ALK- présentent davantage d'atteinte cutanée (15%), hépatique (15%) ou gastro-intestinale (6%).

Les deux groupes présentent une proportion semblable d'atteinte osseuse (12%), pulmonaire (10%) et pleurale (5%). La présence de cellules tumorales circulantes dans le sang est rare (3%), tout comme les atteintes péricardiques et du système nerveux central (SNC) (1 à 2%).^{16,17} Des séries de LAGC avec atteinte du SNC (primitives ou dans un tableau de LAGC systémique, chez l'enfant et l'adulte, au diagnostic ou à la rechute) ont toutefois été rapportées dans la littérature.^{20,21}

Chez l'enfant, les atteintes extra-ganglionnaires sont semblables. A noter toutefois une proportion plus importante d'atteinte médiastinale (47%), pulmonaire (21%) et osseuse (19%).¹⁸

Les formes « Bulky » (fortes masses tumorales) ne sont pas fréquentes : 13-21% des ALK+ et 11-16% des ALK-.^{16,17}

Sur le plan biologique, les LDH sont élevées dans environ 40% des cas dans les deux formes. La proportion d'hypoalbuminémie (<35g/L) est du même ordre. Il n'y a pas de différence non plus en terme de cytopénies, le plus souvent absentes (anémie et thrombopénie dans respectivement 45% et 10% des cas). En revanche, la β 2-microglobuline est plus fréquemment élevée (≥ 3 mg/L) chez les ALK- (33% contre 12% chez les ALK+)

Le score IPI est le plus souvent de faible risque (IPI 0-1 : 40-55% pour les ALK+, 40-45% pour les ALK-). Il est de risque élevé (IPI 4-5) dans 5-15% des cas ALK+ et 15-20% des ALK-.

Le score PIT²² est significativement différent entre les deux formes, avec un score élevé (2 à 4) dans 14% des ALK+ contre 47% des ALK-.¹⁷

2.4 ANATOMO-PATHOLOGIE

2.4.1 Caractéristiques morphologiques

Le LAGC a été pour la première fois décrit sur biopsies ganglionnaires en 1985 par Stein et al. Il est caractérisé par des cellules tumorales de grande taille, aux noyaux irréguliers, cohésives et infiltrant les sinus marginaux, et exprimant fortement et uniformément le CD30 (alors appelé Ki-1, correspondant à un marqueur d'activation lymphocytaire).¹

Il a été par la suite défini plus précisément. L'architecture ganglionnaire ou tissulaire est, aussi bien dans les formes ALK+ qu'ALK-, le plus souvent détruite par des plages de cellules tumorales cohésives, bien qu'une image d'infiltration sinusale soit fréquemment retrouvée dans les ganglions. Les cellules lymphoïdes tumorales sont atypiques, souvent de grande taille, avec un cytoplasme basophile abondant (rapport nucléo-cytoplasmique intermédiaire), une région éosinophile péri-nucléaire, et des noyaux pléiomorphes, volontiers excentrés, souvent en forme de fer à cheval ou réniformes, avec de proéminents nucléoles (cellules dites « Hallmark cells »). Ces cellules Hallmark sont de proportion variable.

Les LAGC présentent en réalité un large spectre de caractéristiques morphologiques, allant d'un aspect de petites cellules tumorales à une prédominance nette de très grandes cellules. La classification OMS rédigée en 2008 reconnaît ainsi parmi les LAGC ALK+ cinq profils morphologiques : commun, lymphohistiocytaire, à petites cellules, Hodgkin-like et composite.⁵

Ces cinq entités partagent la présence des cellules tumorales caractéristiques (« Hallmark cells »). Un fond inflammatoire est présent mais d'intensité variable selon les différents sous-types morphologiques.

Le sous-type « commun », le plus fréquent - 60% des cas-, est composé principalement de grandes cellules pléiomorphes avec les caractéristiques dites « Hallmark ».²³ Le lymphome s'expand classiquement dans les sinus ou s'infiltré dans la zone paracorticale. Il est parfois responsable d'un effacement complet de l'architecture. Les cellules tumorales prolifèrent de manière cohésive et peuvent ainsi ressembler à une néoplasie métastatique.

Le sous-type « lymphohistiocytaire », 10% des cas, est caractérisé par des cellules tumorales souvent regroupées en clusters autour des vaisseaux sanguins, et associées à un grand nombre d'histiocytes réactionnels.²⁴ Les histiocytes ont un cytoplasme de petite taille, finement granulé et éosinophile, des noyaux réguliers arrondis, et sont associés à un nombre variable de plasmocytes. Ils peuvent masquer les cellules malignes, qui sont souvent de plus petite taille que dans le sous-type « commun », avec par conséquent un risque de diagnostic incorrect de lésion réactionnelle. L'erreur est alors corrigée en immunohistochimie, via les marquages CD30 et ALK qui révèlent les cellules malignes dispersées au sein des histiocytes, et classiquement concentrées autour des vaisseaux.

Le sous-type « à petites cellules », 5 à 10% des cas, est caractérisé par une population prédominante de petites cellules, au noyau irrégulier et au cytoplasme abondant et clair.²⁵ Les cellules « Hallmark », sont présentes, mais de détection difficile au sein de cellules de taille petite à moyenne. Ce variant peut être diagnostiqué à tort « lymphome T périphérique sans

spécificité » (PTCL-NOS) sur l'aspect morphologique, mais la distribution périvasculaire des cellules « Hallmark » doit alerter. Les petites cellules tumorales peuvent exprimer faiblement le CD30, voire être négatives²⁶, et le marquage ALK est habituellement restreint au noyau.

Les sous-types « lymphohistiocytaires » et « à petites cellules » sont plus fréquents chez les enfants, et peuvent être confondus avec des infiltrats bénins réactionnels.

Le sous-type « Hodgkin-like », 3% des cas, présente des caractéristiques morphologiques proches du lymphome de Hodgkin classique scléro-nodulaire (nodules tumoraux séparés par des bandes fibreuses). L'étude récente de Scarfò et al a montré que le sous-groupe de LAGC ALK- ERBB4+ présente volontiers ce variant morphologique Hodgkin-like.²⁷ Cette dernière classification inclut également des cas avec un profil « composite »²⁸, où différents sous-types sont présents au sein d'une même biopsie ganglionnaire. CD15 et PAX5 sont classiquement non exprimés, mais une expression aberrante de PAX5 (par copie supplémentaire du gène) peut entraîner un challenge diagnostique pour le LAGC de sous-type Hodgkin-like.²⁹ D'autres profils moins fréquents incluent le variant monomorphe, des cas riches en cellules géantes multinucléées ou encore des cas présentant des caractéristiques sarcomatoïdes. Ces variants rares sont particulièrement à risque d'erreur diagnostique, mais par définition, les cellules malignes expriment fortement le CD30 (marquage membranaire et de l'appareil de Golgi), et le plus souvent EMA.

Les LAGC ALK- ont un aspect morphologique proche des ALK+, avec de grandes cellules tumorales plus pléiomorphes, contenant parfois de volumineux nucléoles. Les cellules « Hallmark » sont présentes, à un degré variable. Si la présentation histologique peut être hétérogène, on ne distingue toutefois pas d'entité à petites cellules dans les LAGC ALK-.

2.4.2 Caractéristiques phénotypiques

Les LAGC appartiennent au groupe des LTP car ils expriment un antigène ou plus de la lignée lymphocytaire T. Les marqueurs T CD2, CD4 et CD5 sont le plus souvent positifs (70%) contrairement au CD8 (10%).⁵

La perte d'expression aberrante de marqueurs T est toutefois caractéristique, et même 20% des LAGC présentent un « phénotype nul ».³⁰ L'appartenance à la lignée T des phénotypes nuls reste néanmoins évidente sur le plan génétique, avec un réarrangement clonal du TCR dans la quasi-totalité des cas.³¹

Bien que sur le plan moléculaire le TCR soit presque toujours réarrangé de manière clonale,³¹ les LAGC n'expriment le plus souvent pas le TCR β (ni le TCR δ), à la différence des autres LTP ganglionnaires (PTCL-NOS, et lymphomes T angio-immunoblastiques, AITL).³²

Les molécules associées au TCR, de co-stimulation ou de signalisation telles que CD3, ZAP70, SLP76 et LAT sont également non exprimées dans plus de 70% des cas des formes ALK+ et 50% des ALK-.^{30,32,33}

La plupart des cas expriment les marqueurs de cytotoxicité (Perforine, GranzymeB, TIA-1, 80%).

Si on détecte le CD56 à la membrane des cellules tumorales dans environ 18% des cas, elles n'expriment en revanche pas le marqueur NKG2/CD94 (cellules NK).^{32,34}

Les entités ALK+ et ALK- ne peuvent être distinguées sur le plan morphologique, si bien que l'immunohistochimie joue un rôle critique dans la démarche diagnostique. En effet, le marquage de la protéine ALK corrèle dans près de 100% des cas avec l'existence d'un réarrangement chromosomique impliquant le gène ALK, et l'immunohistochimie a ainsi remplacé l'analyse moléculaire pour étudier l'expression d'ALK. Il est recommandé d'avoir recours aux anticorps monoclonaux (de souris ou de lapin), plutôt que polyclonaux (existence de faux positifs).⁵

La protéine ALK n'est exprimée dans aucun tissu humain sain (après la naissance), à l'exception de rares cellules du cerveau.³⁵ Le marquage ALK est cytoplasmique, nucléaire et nucléolaire dans les cas avec classique translocation t(2,5)/NPM1-ALK mais peut être membranaire ou cytoplasmique diffus/granuleux dans les cas avec variant de translocation.^{26,36}

On note que dans le sous-type « à petites cellules » et, dans une moindre mesure, dans le sous-type « lymphohistiocytaire », le marquage ALK peut être restreint à des grandes cellules éparpillées et est alors plus aisément détectable sans contre-coloration nucléaire.

Si le marquage ALK est très sensible, il n'est néanmoins pas spécifique des LAGC ALK+, puisque des cas de cancer du poumon³⁷ et autres organes solides exprimant ALK ont été décrits, tout comme certains lymphomes B diffus à grandes cellules (LBDGC)³⁸, ceux-ci présentant alors principalement la translocation t(2,7)(p23;q23), codant pour une protéine de fusion clathrine-ALK.³⁹ Ces LBDGC se distinguent toutefois facilement des LAGC sur des critères morphologiques et phénotypiques ; ils n'expriment notamment pas le CD30.

Par définition, le CD30 est exprimé dans 100% des cas de LAGC, ALK+ ou ALK-. C'est un critère diagnostique indispensable. Le marquage est fort et homogène, membranaire et dans l'appareil de Golgi.

Les deux entités ALK+ et ALK- présentent néanmoins quelques différences phénotypiques. Les LAGC ALK+ expriment plus fréquemment l'EMA (85-95% contre 45-65%) et le CD5 (65% contre 25%), tandis que les LAGC ALK- expriment plus fréquemment le CD3 (45% contre 15%) et le CD2 (60-65% vs 25-50%).^{16,17,40}

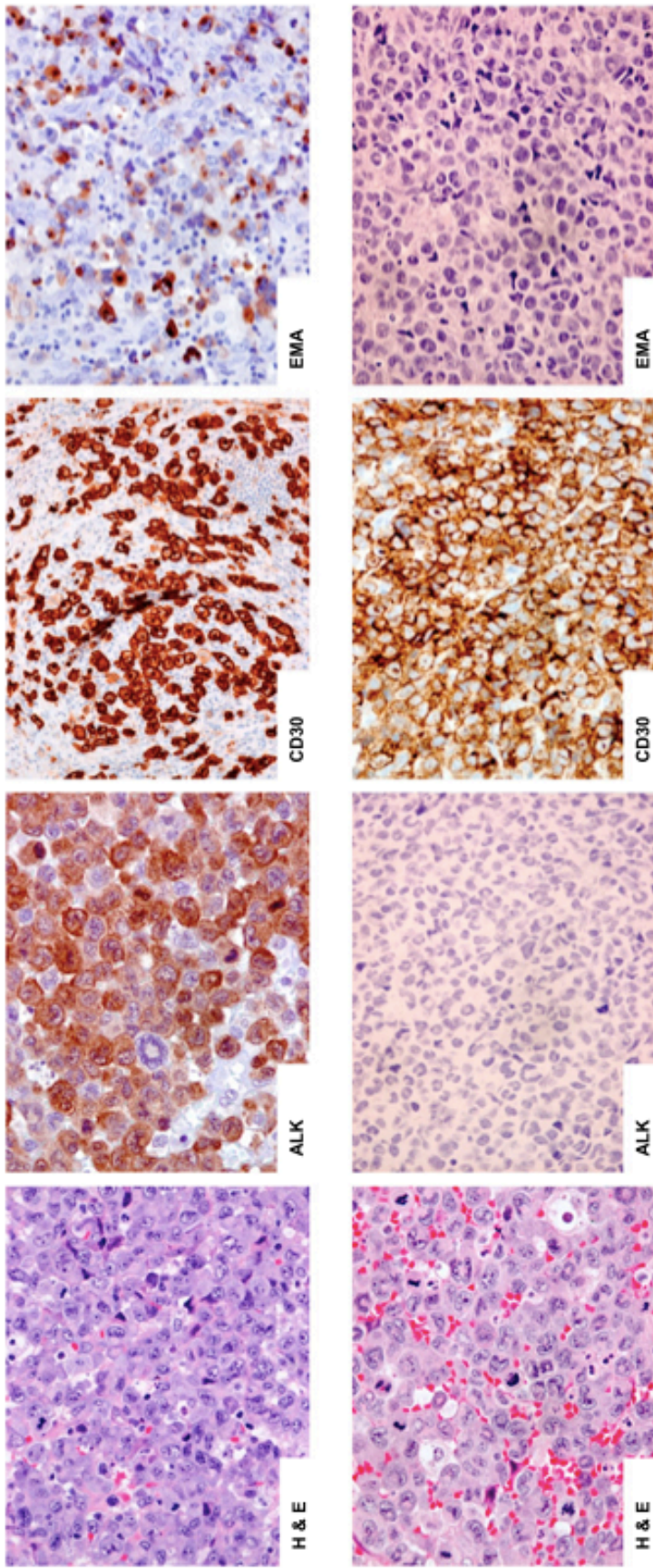
Il n'y a en revanche pas de différence significative entre les deux entités dans l'expression des marqueurs de cytotoxicité. A noter toutefois que dans la sous-entité des LAGC ALK- avec réarrangement DUSP22, une étude suggère que ces marqueurs de cytotoxicité sont le plus souvent absents (expression dans 10% des cas).⁴¹ Enfin, le sous-groupe de LAGC ALK- ERBB4+ peut être détecté en immunohistochimie par le marquage MMP9, protéine dont l'expression est corrélée à celle d'ERBB4 et COL29A1 dans cette entité (l'anticorps anti-ERBB4 n'étant pas applicable en pratique clinique).²⁷

2.4.3 Diagnostics différentiels du LAGC ALK-

Les deux principaux diagnostics différentiels en pratique clinique du LAGC ALK- sont le PTCL-NOS CD30+ et le lymphome de Hodgkin.

2.4.3.1 LAGC ALK- vs PTCL-NOS CD30+

25 à 30% des PTCL-NOS ont un marquage CD30 positif. Comparativement au LAGC, ils présentent volontiers une population tumorale pléiomorphe de taille petite à moyenne, mais on ne distingue pas de cellules « Hallmark ». Les cellules tumorales CD30+ sont par ailleurs éparpillées (moins de 5-10% des PTCL-NOS CD30+ ont plus de 80% de cellules CD30+). Le PTCL-NOS est plus volontiers CD2+ (90%) et CD3+ (80-95%), et il n'exprime pas l'EMA. Les marqueurs de cytotoxicité sont rarement présents (30%).^{16,40} La distinction est d'autant plus difficile que le PTCL-NOS exprime fortement le CD30. Bien que non appliqué en pratique clinique de routine, un test diagnostique via l'expression de 3 gènes (TNFRSF8, BATF3 et TMOD1, évaluée par RT-PCR sur tissus inclus en paraffine et fixés au formol) a été validé pour distinguer LAGC ALK- et PTCL-NOS, incluant les PTCL-NOS CD30+.⁶ L'étude de Scarfò montre que la recherche d'expression d'ERBB4 peut également être un outil pertinent pour le diagnostic différentiel.²⁷ A noter que sur le plan biologique, il a été décrit un chevauchement entre les deux entités, lorsque les deux présentent une faible expression des protéines de différenciation T ainsi que des molécules de signalisation du TCR.⁴²



A
ALK +
Figure 1.1

B
ALK -

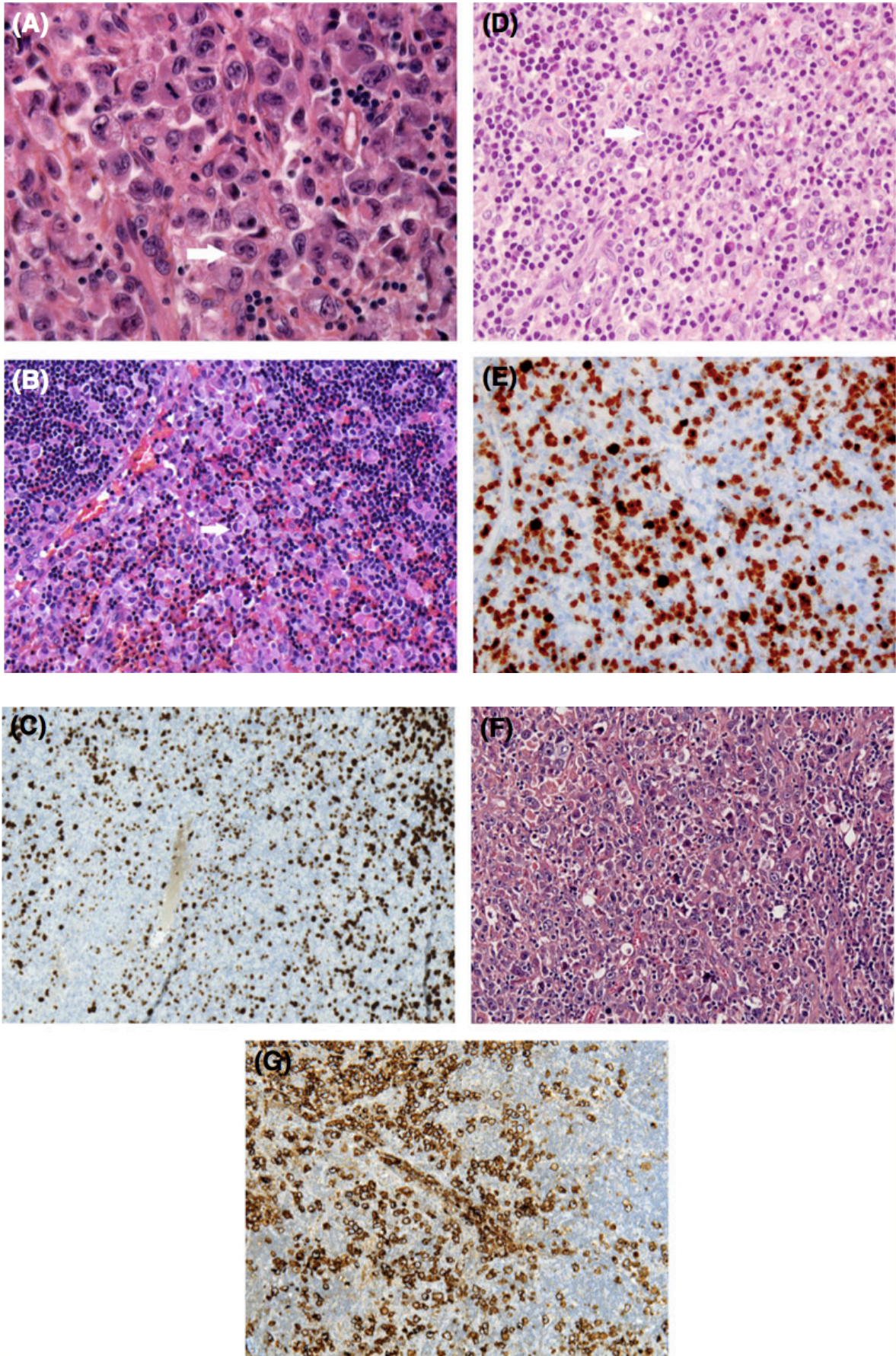


Figure 1.2

Figure 1.1

Issu de Hapgood et Savage.⁴³ Aspect histologique du LAGC, coloration à l' Hématoxyline et Eosine (H&E) et marquage immunohistochimique. (A) ALK+ : présence de cellules « Hallmark » (coloration H&E), le marquage des cellules tumorales est positif pour ALK, le CD30 et l'EMA. (B) ALK- : présence de cellules « Hallmark » (coloration H&E), le marquage des cellules tumorales est positif pour ALK, mais négatif pour le CD30 et l'EMA.

Figure 1.2

Issu de Turner et al.⁴⁴ Variants morphologiques du LAGC. (A) Le LAGC de type commun est caractérisé par la présence de cellules de grande taille uniquement (flèche : cellule « Hallmark ») (H&E). (B, C) Les cellules tumorales sont souvent masquées par les histiocytes réactionnels dans le LAGC lymphohistiocytaire (flèche : cellule « Hallmark ») (H&E), et bien révélées par le marquage ALK1. (D, E) Dans le variant à petites cellules, les cellules « Hallmark » (flèche) sont éparpillées au sein d'une population prédominante de cellules tumorales de petite taille exprimant ALK. (F) Dans les LAGC ALK-, les cellules tumorales sont souvent plus pléiomorphes (H&E). (G) Les LAGC ALK- peuvent présenter, comme les formes ALK+, une distribution périvasculaire caractéristique des cellules tumorales CD30+ (H&E).

2.4.3.2 LAGC ALK- vs Lymphome de Hodgkin

Les lymphomes de Hodgkin sont d'autant plus susceptibles d'être morphologiquement confondus avec les LAGC ALK- lorsqu'ils sont riches en cellules de Hodgkin-Reed-Sternberg, avec une déplétion lymphoïde et un infiltrat inflammatoire moins proéminent.²⁸ Le marquage CD30 est habituellement plus faible et plus hétérogène dans le lymphome de Hodgkin. Les marquages CD15 et PAX5 sont également utiles, en faveur du diagnostic de lymphome de Hodgkin, celui-ci ayant habituellement une expression faible mais positive de PAX5, à la différence du LAGC qui est PAX5 négatif.

2.5 ASPECTS GENETIQUES ET MOLECULAIRES

Les LAGC ALK+ présentent dans 80% des cas la translocation équilibrée t(2,5), qui réarrange le gène ALK sur le chromosome 2p23 et le gène NPM1 sur le chromosome 5q35, formant ainsi une protéine de fusion chimérique NPM1-ALK. Les autres LAGC ALK+ sont caractérisés par des réarrangements variants impliquant le gène ALK en 2p23 et de nombreux autres gènes partenaires potentiels. Ces variants peuvent être reconnus en histologie avec un profil de distribution du marquage ALK différent au niveau cellulaire. Le variant le plus fréquent (15 à 18%) est la translocation t(1,2) (q25;p23), résultant en l'expression de la protéine TPM3-ALK (marquage ALK restreint au cytoplasme, avec renforcement membranaire).⁴⁵ On observe plus rarement la translocation t(2,17) (p23;q23), à l'origine de la

protéine de fusion CLTC-ALK (marquage uniquement cytoplasmique et granuleux).⁴⁶ Un cas de fusion MSN-ALK (gène moesin sur le chromosome Xq11-12) a été rapporté, avec un marquage uniquement membranaire.⁴⁷ Pour toutes les autres translocations décrites, le marquage ALK est cytoplasmique :

- TFG-ALK via la translocation t(2,3) (p23;q11)⁴⁸
- ATIC-ALK via l'inversion inv(2) (p23;q35)⁴⁹
- TPM4-ALK via la translocation t(2,19) (p23;p13)³⁶
- ALO17-ALK via la translocation t(2,17) (p23;q25)⁵⁰
- MYH9-ALK via la translocation t(2,22) (p23;q11.2)⁵¹
- TRAF1-ALK via la translocation t(2,9) (p23;q33)⁵²

Au-delà de ces réarrangements géniques mettant en jeu la protéine ALK, les LAGC ALK+ sont relativement stables sur le plan génomique avec peu d'anomalies caryotypiques associées. Néanmoins, des études en CGH ont montré que les LAGC ALK+ et ALK- présentent des anomalies génétiques secondaires, respectivement dans 58% et 65% des cas, volontiers différentes.⁵³ Des gains de chromosome 17p (néanmoins sans augmentation d'expression protéique de p53), 17q, et des délétions des chromosomes 4q et 11q sont significativement plus fréquents dans les LAGC ALK+ tandis que des gains de chromosomes 1q et 6p sont plus fréquemment retrouvés dans les LAGC ALK-. Il est à noter que les gains de 17p et les pertes du chromosome 4 sont rares dans les autres entités de LTP, suggérant qu'ils pourraient être relativement caractéristiques des LAGC ALK+. Si les différences de profils d'anomalies génétiques retrouvées dans les deux types de LAGC suggèrent deux entités génétiquement et biologiquement différentes, l'étude de Salaverria et al n'a toutefois pas retrouvé d'anomalie génétique spécifique associée à la survie.

Sur le plan moléculaire, les études de profils d'expression génique montrent que les LAGC ALK+ et ALK- présentent des signatures distinctes. L'expression génique des formes ALK+ est d'ailleurs principalement reliée à l'activation de STAT3.⁵⁴ L'étude de Lamant et al retrouvait notamment une surexpression des gènes BCL6, PTPN12, CEBPB et SERPINA1 dans les LAGC ALK+, et en terme de catégories fonctionnelles, une surexpression de gènes impliqués dans la migration transendothéliale leucocytaire, l'adhésion focale et les jonctions d'adhérence.⁵⁵ Les LAGC ALK- étaient caractérisés par une surexpression notable de CCR7, CNTFR, IL22 et IL21, mais à la différence de LAGC ALK+, le profil des gènes surexprimés dans les ALK- n'apportait aucun indice sur les mécanismes moléculaires sous-jacents à ce

sous-type de lymphome, puisque tendant à être liés à des fonctions biologiques non spécifiques.

L'étude de Piva et al a, en revanche, montré que les deux entités de LAGC partagent également un même cluster de transcrits, d'expression donc indépendante d'ALK, permettant de les distinguer des autres LTP, et notamment du PTCL-NOS.⁵⁴ Cette signature commune est en faveur d'une même cellule d'origine, d'autant plus que sur le plan fonctionnel, les deux entités partagent la perte de signalisation cellulaire T, l'hypoxie et une signature mitochondriale. Une étude récente a également montré que les deux entités sont dépendantes de la signalisation d'IRF4 et de MYC en aval.⁵⁶ Enfin l'étude récente d'Iqbal et al portant sur l'analyse des profils d'expression génique de 372 LTP, a retrouvé une signature génique commune des LAGC ALK+ et ALK-.⁷ Elle a confirmé l'étude antérieure d'Agnelli et al⁶ en retrouvant la signature de 3 gènes fortement exprimés dans les LAGC (TNFRSF8=CD30, BATF3 et TMOD1), permettant d'ailleurs la distinction avec les PTCL-NOS. Elle a également retrouvé une baisse d'expression des gènes associés à la signalisation du TCR (LCK, FYB, CSK1), en accord avec l'étude de Bonzheim et al.³² Enfin, elle a permis de mettre en évidence l'activation d'un ensemble de cibles transcriptionnelles de p53 dans les deux entités.

Mais l'étude d'Iqbal et al a également révélé une signature génique distincte permettant de différencier les LAGC ALK+ des ALK-. En effet, les formes ALK+ ont une expression enrichie de gènes cibles d'HIF1- α , ainsi que de gènes induits par l'IL10 ou encore H-ras/K-ras, tandis que les formes ALK- montrent une expression plus forte de gènes régulés par la voie PI3K. On note par ailleurs dans cette étude que comparativement au PTCL-NOS, outre la signature des 3 gènes d'Agnelli et al décrite, les LAGC ALK- expriment davantage des gènes cibles de MYC et IRF4 (en concordance avec l'étude qui suivra de Weileman et al, évoquée ci-dessus), ainsi que des signatures de prolifération et de la voie mTOR.

Il a par ailleurs été montré par Merkel et al une surexpression de miR155 dans les LAGC ALK- (9 fois plus élevée que dans les ALK+), entraînant une baisse d'expression des protéines codées par les gènes cibles, CEBPB et SOCS1, une augmentation d'IL22 et une baisse d'IL8.⁵⁷ Il était observé dans cette étude une corrélation inverse entre le niveau de méthylation du promoteur du gène miR155 et son expression. Il n'y avait néanmoins pas d'effet direct de l'expression de la kinase ALK sur l'expression de miR155.

L' étude génomique de Boi et al a montré sur une série de 31 LAGC ALK- et 33 ALK+ une inactivation du gène PRDM1 (codant pour BLIMP1), par délétion ou mutation, dans respectivement 39% et 3% des cas, soit un événement génique plus fréquent dans les LAGC ALK-.⁵⁸ PRDM1 est un gène suppresseur de tumeur pro-apoptotique, dont l'inactivation entraîne une augmentation d'expression d'IRF4, de miR155, et une baisse d'expression de PMAIP1 (NOXA) et de INPP5D (SHIP1). Dans cette étude, 52% des ALK- présentaient une inactivation de PRDM1 et/ou une délétion 17p (perte de TP53) et ce profil pourrait être associé à un mauvais pronostic (ces données doivent cependant être confirmées prospectivement sur une plus grande série de patients traités de façon homogène).

L'étude plus récente de Crescenzo et al a retrouvé, sur une série de 88 LAGC ALK-, 23 ALK+ et 74 autres LTP, des mutations ou délétions de PRDM1/BLIMP1 et TP53 (en accord avec l'étude de Boi et al), BANK1, CSMD2 dans les LAGC ALK-.⁵⁹ Mais surtout, cette étude a identifié dans 18% des cas des formes ALK- des mutations non-synonymes et activatrices de JAK1 et/ou STAT3. Ces mutations n'étaient en revanche retrouvées dans aucun des cas de LAGC ALK+ et de PTCL-NOS (y compris CD30+), soulignant leur spécificité pour les formes ALK-. De plus, des transcrits chimériques récurrents combinant un facteur de transcription (NFkB2 ou NCOR2) avec une tyrosine kinase (ROS1 ou TYK2) ont été retrouvés dans des LAGC ALK- non mutés JAK1/STAT3, menant également à une activation constitutive de la voie JAK/STAT3.

Enfin la dernière découverte significative sur le plan moléculaire est issue de l'étude de Scarfò et al.²⁷ Celle-ci décrit un nouveau sous-type de LAGC ALK- caractérisé par une co-expression ectopique d' ERBB4 et de COL29A1. Sur une série de 249 cas de LTP et cellules T normales, dont 30 cas de LAGC ALK+, 24 cas de LAGC ALK-, et 74 cas de PTCL-NOS, cette co-expression était retrouvée dans 24% des cas de LAGC ALK-, et aucun des cas de LAGC ALK+ et PTCL-NOS. L'étude montre une signature spécifique des cas ERBB4+, avec notamment une discrimination d'expression génique la plus significative entre le groupe LAGC ERBB4/COL29A1+ et le groupe LAGC ALK+ (48 gènes uprégulés et 37 sous-régulés entre les deux catégories). Par ailleurs, ERBB4 représente ainsi un nouvel outil pour le diagnostic différentiel en faveur du LAGC ALK- dans les LTP CD30+. L'analyse moléculaire des cas ERBB4/COL29A1+ a permis d'identifier deux transcrits tronqués de ERBB4, caractérisés par des sites d'initiation de la transcription introniques, dans les introns 12 et 20 (transcrits respectivement appelés I12ΔERBB4 et I20ΔERBB4). Les sites d'initiation de la

transcription comprennent des séquences LTRs rétrovirales humaines endogènes, probablement responsables de l'expression aberrante d'ERBB4 dans les LAGC ALK-.

Si les LAGC ALK+ sont caractérisés par des réarrangements récurrents mettant en jeu la protéine ALK, il n'était pas connu pour les LAGC ALK- de telle anomalie structurale, jusqu'en 2011-2012 où des études de séquençage de nouvelle génération (NGS) ont permis d'identifier deux réarrangements récurrents dans les LAGC ALK- (bien que non spécifiques de ceux-ci). Le premier est une translocation équilibrée t(6,7)(p25.3;q32.3) impliquant le locus DUSP22-IRF4 en 6p25 et le site fragile FRA7H en 7q32, conduisant à une baisse d'expression de la phosphatase DUSP22 (et surexpression de miR29). Cette anomalie était retrouvée dans 18% des LAGC ALK- systémiques de l'étude de Feldman et al (série de 66 cas).⁶⁰ Le second est une inversion inv(3)(q26q28), impliquant le gène TP63 et conduisant au transcrit TBL1XR1/TP63. Il en résulte une protéine de fusion homologue, $\Delta Np63$, une isoforme dominant négative de p63, qui inhibe la voie p53. Cette anomalie était retrouvée dans 12,5% des LAGC ALK- systémiques de l'étude de Vasmatazis (série de 8 cas).⁶¹ L'étude plus récente de Parrilla Castellar et al, portant sur une série de 73 LAGC ALK- et 32 LAGC ALK+, a retrouvé des réarrangements de DUSP22 et TP63 dans respectivement 30% et 8% des formes ALK-.⁴¹ Ces réarrangements étaient mutuellement exclusifs et absents dans les formes ALK+. Cette étude a également révélé la valeur pronostique de ces réarrangements (voir chapitre « Facteurs Pronostiques »).

L'ensemble de ces découvertes, sur les plans génétique et moléculaire, permettant de mieux aborder la physiopathologie de ces lymphomes et d'ouvrir la voie à de nouvelles thérapies ciblées, a par ailleurs permis d'asseoir le LAGC ALK- comme une entité à part entière, distincte de la forme ALK+, et confirmée comme telle dans la nouvelle classification OMS 2016 des hémopathies lymphoïdes malignes.⁸ L'identification de plusieurs entités de LAGC ALK- sur le plan génétique et moléculaire confirme néanmoins l'hypothèse communément admise que ce lymphome, entité hétérogène, inclut différents sous-groupes émergeant à partir d'anomalies différentes.

2.6 MECANISMES BIOLOGIQUES IMPLIQUES DANS LA LYMPHOMAGENESE DU LAGC

2.6.1 Concept de la cellule d'origine

Le phénotype des cellules tumorales du LAGC donne à suggérer que les cellules T matures cytotoxiques périphériques seraient les cellules d'origine de ce lymphome (expression de CD4 ou CD8, du marqueur d'activation CD30, des marqueurs cytotoxiques Perforine et Granzyme B, ainsi que le réarrangement du TCR, y compris dans les « phénotypes nuls »). Mais des travaux de recherche récents remettent cette pensée en question.

Si certaines études ont proposé une origine cellulaire de type Treg (en raison de la production de transcrits FoxP3, d'IL10 et de TGFβ par des lignées cellulaires de LAGC)⁶² ou encore Th17 (devant la production d'IL17 par les cellules tumorales),⁶³ le concept émergent actuellement pour les LAGC ALK+ est celui d'une cellule d'origine thymique.

Moti et son équipe ont travaillé sur les cellules dites « propagatrices de tumeur », TPC, dans les LAGC.⁶⁴ Ces cellules ont une fréquence variant de 1/54 à 1/1336 des cellules tumorales, ont la capacité de générer la masse tumorale *in vitro* et *in vivo*, et d'être le support de la croissance de celle-ci via la production de facteurs solubles. Cette étude a montré que les TPC des LAGC expriment de hauts niveaux de facteurs de transcriptions associés à la pluripotence (Oct4, Sox2, Klf4) et ont un profil d'expression génique caractéristique de progéniteurs thymiques précoces, suggérant ainsi une origine dans une cellule hématopoïétique primitive à potentiel de lignage T.

De plus, l'étude de Pearson et al a montré que l'expression des marqueurs cytotoxiques est régulée par la translocation NPM1-ALK, oncogène driver, ainsi que par JunB en aval, et ne serait donc pas un marqueur de cellule d'origine.⁶⁵

Par ailleurs, Laurent et ses collègues ont montré que des transcrits NPM1-ALK étaient détectables dans 1,95% (2/103) des échantillons de sang de cordon, fluide enrichi en cellules souches hématopoïétiques, issus de nouveau-nés sains. Le compartiment cellulaire exact porteur de la translocation n'était toutefois pas indiqué.⁶⁶

L'ensemble de ces résultats suggère que la t(2,5) pourrait être un événement précoce, apparaissant dans des cellules hématopoïétiques primitives, qui pourraient ensuite requérir un environnement thymique et des événements T-spécifiques pour l'acquisition d'anomalies moléculaires supplémentaires menant vers une transformation en LAGC.

L'étude plus récente de Malcolm et al a été plus loin encore dans ce concept, présentant un modèle de pathogénèse du LAGC ALK+, initiée dans les thymocytes précoces, avant le réarrangement du TCR β et l'étape dite de β -sélection.⁶⁷ Les réarrangements clonaux du TCR dans les LAGC humains sont souvent aberrants, avec notamment l'association d'un TCR α clonal réarrangé et d'un TCR β clonal non réarrangé. Ces événements immunogénétiques ne sont normalement pas permissifs pour la survie lors de la maturation thymique des précurseurs T, l'étape contrôle de β -sélection les conduisant à l'apoptose. Les auteurs montrent dans un modèle murin que l'expression aberrante d'ALK, secondaire à la protéine de fusion NPM1-ALK, permet aux thymocytes de passer outre la β -sélection via une activation de l'expression de Notch1. Néanmoins, dans ce modèle, l'expression d'un TCR est requise pour la sortie du thymus et le développement tumoral périphérique, bien qu'une régulation secondaire négative de l'expression du TCR soit nécessaire pour la lymphomagenèse, ceci expliquant le phénotype final rencontré.

Compte tenu de l'involution du thymus avec l'âge, l'incidence particulière de ce cancer chez l'enfant vient également soutenir cette théorie d'une origine thymique. Les enfants atteints de LAGC pourraient ainsi porter des thymocytes au potentiel initiateur de lymphome, qui pourraient être alors responsables de rechute après chimiothérapie.

Ce concept de la cellule d'origine est présenté dans la Figure 2.

2.6.2 Mécanismes biologiques dans la pathogénèse du LAGC

La physiopathologie des LAGC ALK+, et davantage encore des LAGC ALK-, n'est pas précisément élucidée. Néanmoins, de nombreux travaux successifs de recherche fondamentale ont permis progressivement d'éclaircir certains mécanismes moléculaires mis en jeu dans la lymphomagenèse. Ils concernent l'activation de voies menant à la prolifération, la survie, la croissance, mais s'incluent également dans les « hallmarks of cancer » (ou « capacités distinctives des cancers ») décrits par Hanahan et Weinberg, telles que la métabolomique, l'échappement à la réponse immune anti-tumorale ou encore l'interaction avec le microenvironnement.⁶⁸

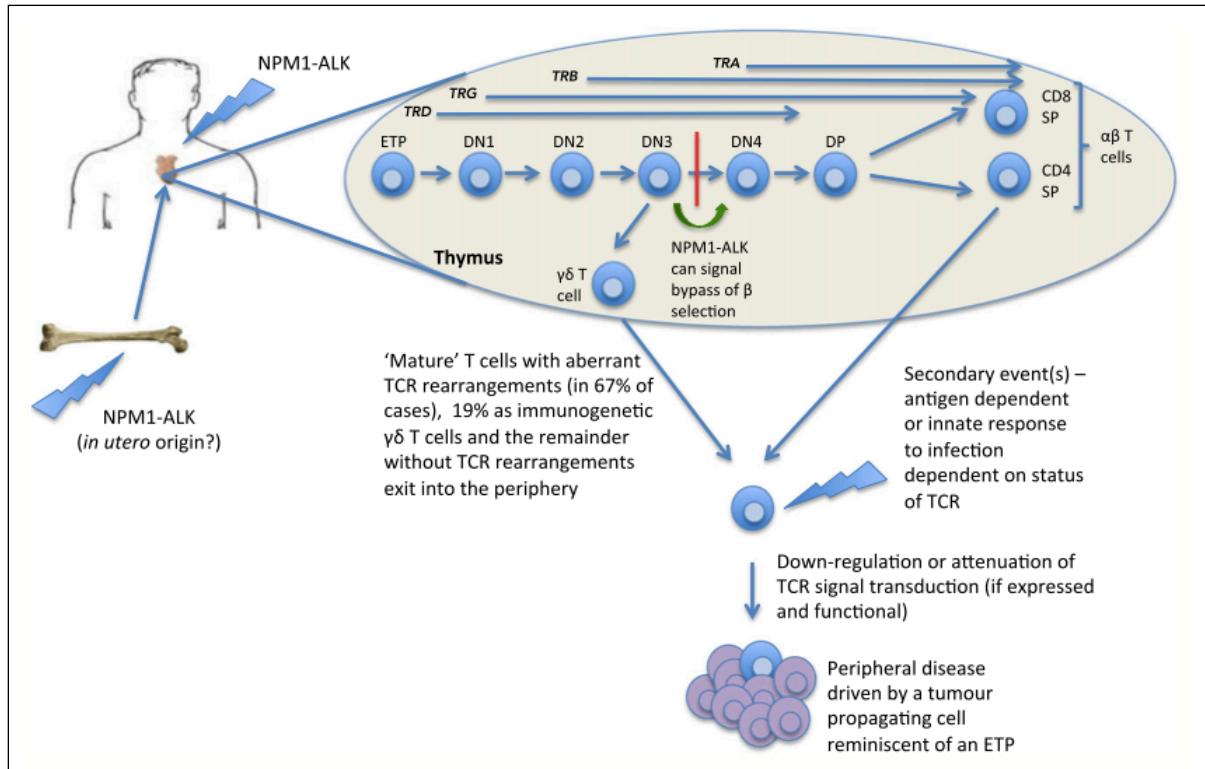


Figure 2.

Issu de Turner et al.⁴⁴ Une origine thymique pour le LAGC. Dans ce modèle, la translocation $t(2,5)$ (ou variant avec réarrangement d'ALK) survient dans des cellules souches hématopoïétiques ou progéniteurs thymiques dans lesquels le transcrit $11-ALK$ (ou variant) permet la survie cellulaire dans le thymus malgré un réarrangement du TCR aberrant. Dans ces cellules pré-conditionnées ayant échappé à la régulation thymique et circulant dans le système périphérique, la survenue d'un second événement pourrait conduire à leur expansion clonale et au développement tumoral. Cet événement pourrait être induit lors d'une réponse immunitaire dépendante de l'antigène, ou encore innée/inflammatoire (comme suggéré par la description de LAGC survenus dans un contexte de morsure d'insecte). ETP : progéniteur thymique précoce (early thymic progenitor). DN : thymocyte double négatif. DP : thymocyte double positif. SP : thymocyte simple positif.

2.6.2.1 Transduction de signaux induite par l'activité kinase de NPM1-ALK

Il a été montré de manière exhaustive que le transcrit NPM1-ALK, tyrosine kinase constitutivement active par dimérisation et autophosphorylation, peut activer de nombreuses voies de signalisation, indispensables à la survie, la prolifération et la migration des cellules T malignes. Le transcrit génère en effet un signalosome consistant en au moins 46 protéines,⁶⁹ à l'origine de la transduction de signaux d'aval impliqués dans les voies telles que notamment :

- voie JAK/STAT3, celle-ci jouant un rôle prédominant dans la transformation et le maintien du phénotype néoplasique des LAGC ALK+.⁷⁰⁻⁷²

- voie PLC-Gamma/PKC : par liaison et activation directe de la Phospholipase C-Gamma.⁷³

- voie PI3K/Akt anti-apoptotique.^{74,75}
- voie JNK/cJun, associée à une augmentation de l'activité transcriptionnelle d'AP-1.⁷⁶
- voie MAP Kinase, avec activation de MEK/ERK (indépendamment de cRaf),⁷⁷ ou encore activation de Ras menant à l'activation des facteurs de transcription NFAT/AP-1, mimant ainsi la signalisation du TCR.⁷⁸

L'activation de MEK/ERK, et dans une moindre mesure de PI3K/Akt conduit également à l'activation de la voie mTOR dans les LAGC ALK+.⁷⁹

La majorité des LAGC ALK+ ne présentent pas, à la différence d'autres cancers mais aussi des formes ALK-, de mutation de p53 ni de surexpression de MDM2 (E3 ubiquitine ligase, régulateur négatif de p53). Néanmoins cette voie de p53, puissant suppresseur de tumeur, se trouve inhibée sous l'action de JNK et de PI3K, activés par le transcrit NPM1-ALK.⁸⁰ En effet, la liaison directe de p53 à JNK ou MDM2 (celle-ci étant phosphorylée par la PI3K) entraîne sa dégradation dans le protéasome. De plus, l'activation de PI3K entraîne l'attachement de p53 à des protéines du cytosquelette cytoplasmiques, responsable ainsi de son exclusion nucléaire et de son altération fonctionnelle.

Par ailleurs, le transcrit NPM1-ALK peut mimer aussi bien la signalisation induite par le TCR que l'IL2R^{78,81} d'où la possibilité d'une survie et une prolifération en l'absence de transduction de ces deux voies fondamentales pour le lymphocyte T CD4+.

Zhang et ses collègues ont montré que l'expression d'IL2R γ est inhibée par le transcrit NPM1-ALK, par un mécanisme de régulation épigénétique.⁸² En effet, STAT3 se lie au promoteur du gène et y favorise la liaison de DNA méthyltransférases (DNMTs). Par ailleurs, STAT3 inhibe l'expression de miR21, inhibiteur sélectif de l'ARNm de DNMT1, augmentant ainsi l'expression de DNMT1. Il en résulte une répression épigénétique du gène de l'IL2R γ , via une méthylation CpG de son promoteur. On notera que cette étude montre également que l'IL2R γ agit réciproquement comme un suppresseur de tumeur puisque l'induction de sa réexpression conduit à une dégradation protéasomique du transcrit NPM1-ALK et par conséquent à l'apoptose des cellules du lymphome *in vitro*. (Figure 3)

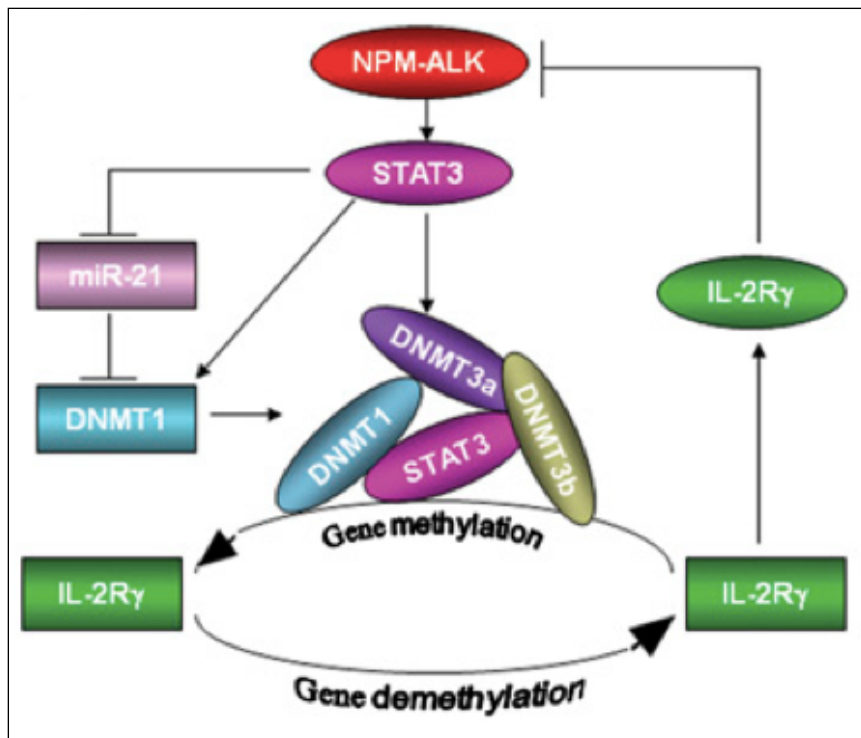


Figure 3

Issu de Zhang et al.⁸² Boucle de régulation de NPM1-ALK et de IL2R γ . STAT3, activé par la tyrosine kinase oncogénique NPM1-ALK, induit l'expression de la DNMT1 par activation de la transcription de son gène d'une part, et par inhibition de l'expression de miR21 d'autre part. STAT3, DNMT1, DNMT3a et DNMT3b se lient au promoteur du gène de l' IL2R γ et entraînent l'extinction de son activation. L'expression de la protéine IL2R γ , induite par déméthylation du gène, inhibe l'expression de NPM1-ALK.

Les LAGC sont caractérisés par une baisse d'expression du TCR β , et/ou des protéines impliquées dans la signalisation du TCR telles que CD3 ϵ , ZAP70, LAT et SLP76.^{32,33} Cette répression est contrôlée par la voie STAT3, via une régulation transcriptionnelle de ces gènes mais aussi épigénétique au niveau de leurs promoteurs, la voie STAT3 activant la DNMT1. En l'absence de signalisation du TCR, le phénotype activé des cellules de LAGC ainsi que leur capacité de réarrangement du cytosquelette (conformation et motilité étant indispensables à leur croissance et leur maintenance) sont soutenus par l'activation de GTPases de la famille Rho. En effet, NPM1-ALK, via la phosphorylation de VAV1 et de VAV3, assure l'activation des GTPases Rac1 et Cdc42.^{83,84} (Figure 4)

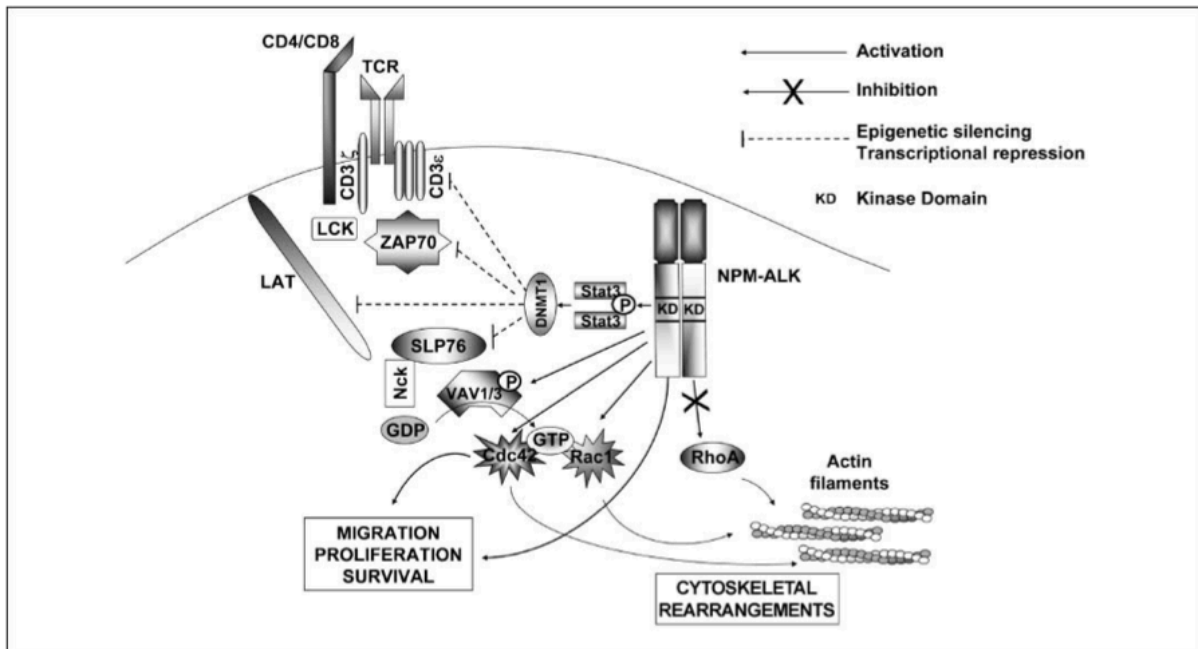


Figure 4

Issu d'Ambrogio et al.³³ Représentation schématique des effets de NPM1-ALK sur les molécules de signalisation du TCR. Dans les cellules de LAGC, la voie de signalisation du TCR n'est pas fonctionnelle ; NPM1-ALK, via l'activation de STAT3, inhibe l'expression de CD3ε, ZAP70, SLP76 et LAT, par répression transcriptionnelle et répression épigénétique. En l'absence de signalisation du TCR, le phénotype activé des cellules de LAGC, comme leur capacité de réarrangement du cytosquelette, leur survie et prolifération sont maintenus grâce à l'activation de GTPases de la famille Rho. Les GTPases Rac1 et Cdc42 sont activées par la phosphorylation de VAV1 et de VAV3, dépendante d' ALK.

Déterminer si la perte de signalisation du TCR est une cause ou une conséquence, voire un événement indispensable à la transformation tumorale du LAGC, reste une question en suspens. L'engagement du TCR et l'activation des cellules T effectrices normales les mènent secondairement, via un mécanisme apoptotique Fas-dépendant, vers un processus physiologique de mort. On est ainsi amené à penser que la perte de signalisation du TCR confère aux cellules de LAGC un avantage biologique, avec une résistance à la mort induite par l'activation. Les travaux récents de Malcolm et al vont en ce sens.⁶⁴ Ils ont montré en effet que, dans un modèle murin de LAGC où les lymphocytes T expriment le transcrit NPM1-ALK mais aussi un TCR reconnaissant spécifiquement l'ovalbumine, la signalisation forcée du TCR (via une infection *in vivo* par MHV-ova) prévient le développement du lymphome, suggérant ainsi que la signalisation du TCR en présence de NPM1-ALK est un frein à la croissance tumorale.

Néanmoins ces travaux ont également montré qu'une expression au moins transitoire du TCR était requise pour l'émigration thymique et le développement tumoral périphérique. Après sortie du thymus des cellules T matures pré-tumorales (avec un réarrangement du TCR

fréquemment aberrant), un ou plusieurs événement(s) secondaire(s) mène(nt) à l'expansion clonale et à la lymphomagenèse. Cet événement pourrait être antigène-spécifique ou s'inscrire dans le contexte d'une réponse inflammatoire innée. Des cas de LAGC survenant après morsure d'insectes ont d'ailleurs été décrits dans la littérature.⁸⁵ La perte d'expression ou une atténuation de la transduction du signal du TCR pourraient alors survenir après cet événement oncogénique, dans la circulation périphérique, en amont ou pendant la transformation lymphomateuse.

La modulation de l'épigénétique intervient également dans la régulation de l'expression de miR150. L'étude d'Hoareau-Aveilla et al a montré que le transcrit NPM1-ALK inhibe l'expression de miR150, par un mécanisme de méthylation médié par l'activation de STAT3 et de DNMT1.⁸⁶ Il en résulte une augmentation d'expression de la cible, MYB, puissant inducteur de la prolifération tumorale.

Enfin, l'étude de Weilemann et al a montré que les LAGC, ALK+ comme ALK, présentent une dépendance à l'expression d'IRF4 et à son activité, puisque le knockdown d'IRF4 induit une toxicité dans les modèles de LAGC aussi bien *in vitro* qu' *in vivo*.⁵⁶ Si la signalisation de NPM1-ALK contribue à augmenter l'expression d'IRF4 (démonstré par l'effet négatif du Crizotinib), les mécanismes moléculaires précisément responsables restent à élucider, d'autant plus que l'expression d'IRF4 est également retrouvée dans les formes ALK-. Des translocations impliquant IRF4 ont été décrites dans certains LTP, tels que les LCPAGC, mais sont rares dans les LAGC systémiques. La cible principale d'IRF4 est l'oncogène MYC, impliqué dans la régulation du contrôle du cycle cellulaire, de la croissance cellulaire, de la synthèse protéique, l'angiogénèse et l'apoptose. D'autres mécanismes conduisant à une surexpression de MYC sont probablement en jeu dans les LAGC. Enfin l'étude a montré qu'au delà de l'impact sur MYC et ses gènes cibles, IRF4 est impliqué dans la régulation d'autres processus cellulaires critiques, tels que la prolifération cellulaire, la voie HIF1- α ou encore la voie Notch.

2.6.2.2 Métabolomique

Les travaux originaux de McDonnell et al, menés avec une stratégie intégrée phosphoprotéomique et métabolomique, ont montré que le transcrit NPM1-ALK régule de multiples composants du métabolisme cellulaire, induisant ainsi un switch métabolique vers la

glycolyse aérobie, une production augmentée de lactate, la production de biomasse et donc la tumorigenèse.⁸⁷ Ce switch dans les cellules tumorales est médié par la phosphorylation de PKM2 (isoforme tumeur-spécifique de la pyruvate kinase) par ALK, menant à une réduction de son activité enzymatique.

2.6.2.3 Echappement à la réponse immunologique anti-tumorale

Il est reconnu depuis de nombreuses années que les patients LAGC ALK+ développent une réponse immunitaire anti-tumorale, humorale, cellulaire helper et effectrice. Les enfants produisent des anticorps anti-ALK (et ceux avec un titre élevé d'anticorps ont d'ailleurs un meilleur pronostic, particulièrement en l'absence de détection de « maladie disséminée minimale », MDD).⁸⁸⁻⁹⁰ Une réponse immune cellulaire anti ALK-spécifique, T-CD4+ Helper et CD8+ cytotoxique, a également été décrite,⁹¹⁻⁹⁴ l'étude *in vivo* de Passoni et al en 2016 montrant notamment la présence d'une population lymphocytaire effectrice/mémoire anti-ALK dans le sang périphérique des patients ALK+.

La surexpression par la tumeur de protéines prévenant la reconnaissance anti-tumorale par le système immunitaire est un mécanisme d'échappement de plus en plus reconnu dans de nombreux cancers. Ce mécanisme est médié notamment par l'expression de protéines immunosuppressives telles que PD-L1/PD1 et CTLA-4. Dans le LAGC, il a été montré que l'activation de STAT3 par NPM1-ALK induit l'expression de PD-L1, les conséquences fonctionnelles sur les cellules tumorales n'ayant toutefois pas été stricto sensu démontrées.⁹⁵ De plus, Rolland et al ont observé un défaut d'expression de CD48 sur les cellules tumorales de LAGC ALK+.⁹⁶ CD48 est une protéine de co-stimulation à la surface du lymphocyte T et un ligand pour le récepteur 2B4 des cellules NK. Sa baisse d'expression est associée à un échappement immunitaire.

2.6.2.4 Interaction avec le microenvironnement tumoral

L'interaction de la cellule tumorale avec son environnement, apportant un réseau de soutien, est essentielle à sa croissance et bien reconnue parmi les « hallmarks » des cancers. Dans le LAGC, le PDGFRB semble s'imposer comme un médiateur central de la progression tumorale de ce lymphome, avec une expression aussi bien sur les cellules tumorales que stromales. Il a ainsi été montré que le PDGFRB, mais aussi son ligand le PDGFB, ont des niveaux d'expression élevés, aussi bien dans un modèle murin transgénique de cellules tumorales T NPM1-ALK, que dans des cellules tumorales primaires chez l'homme, ou que dans le plasma de patients.⁹⁷ Dans les souris NPM1-ALK, le PDGFRB est une cible directe de la voie JunB/cJun. L'inhibition pharmacologique de PDGFRB par Imatinib dans l'étude de

Laimer et al, ou encore la délétion de PDGFRB sur les cellules tumorales et stromales dans l'étude de Kenner et al, montrent un effet anti-tumoral direct.^{97,98} Ces data suggèrent donc l'existence dans ce lymphome d'une boucle autocrine/paracrine, PDGFRB exerçant le rôle de médiateur central, support de la progression tumorale et de la dissémination.

2.6.2.5 Biopathologie des LAGC ALK-

En l'absence de t(2,5) et du transcrit NPM1-ALK, les mécanismes moléculaires et drivers oncogéniques impliqués dans la physiopathologie des LAGC ALK- sont longtemps restés mal caractérisés. Des travaux récents ont toutefois permis de considérablement progresser dans leur compréhension.

Si la voie STAT3 se retrouve activée constitutivement par l'expression aberrante d'ALK dans les LAGC ALK+, elle l'est également dans les LAGC ALK-, par des mécanismes génomiques multiples et alternatifs, à savoir par événement mutationnel sur les protéines JAK/STAT3 ou par l'activité de transcrits de fusion incluant des tyrosines kinases (comme décrit précédemment, voire chapitre « Aspects génétiques et moléculaires »).⁵⁹ Ainsi, un mécanisme oncogénique médié par STAT3 semble partagé par tous les LAGC, indépendamment du statut ALK, suggérant la place centrale de cette voie dans la physiopathologie de ce lymphome. L'étude de Crescenzo et al a montré que les mutants STAT3 sont constitutivement phosphorylés et oncogéniques, que les mutants JAK1 mènent eux à une phosphorylation constitutive de STAT3, et que les deux mutations exercent un potentiel oncogénique synergique. De même, l'étude a également montré que les transcrits NFkB2-ROS1, NFkB2-TYK2, NPM1-ROS1 et NCOR2-ROS1 entraînent une phosphorylation de JAK (JAK2-3) et de STAT3, exerçant ainsi leurs propriétés oncogéniques. (Figure 5)

La dérégulation de l'expression de STAT3 conduit à la modulation positive d'un nombre de gènes critiques pour la transformation tumorale, incluant notamment le facteur d'activation transcriptionnelle ATF3 et ses cibles.

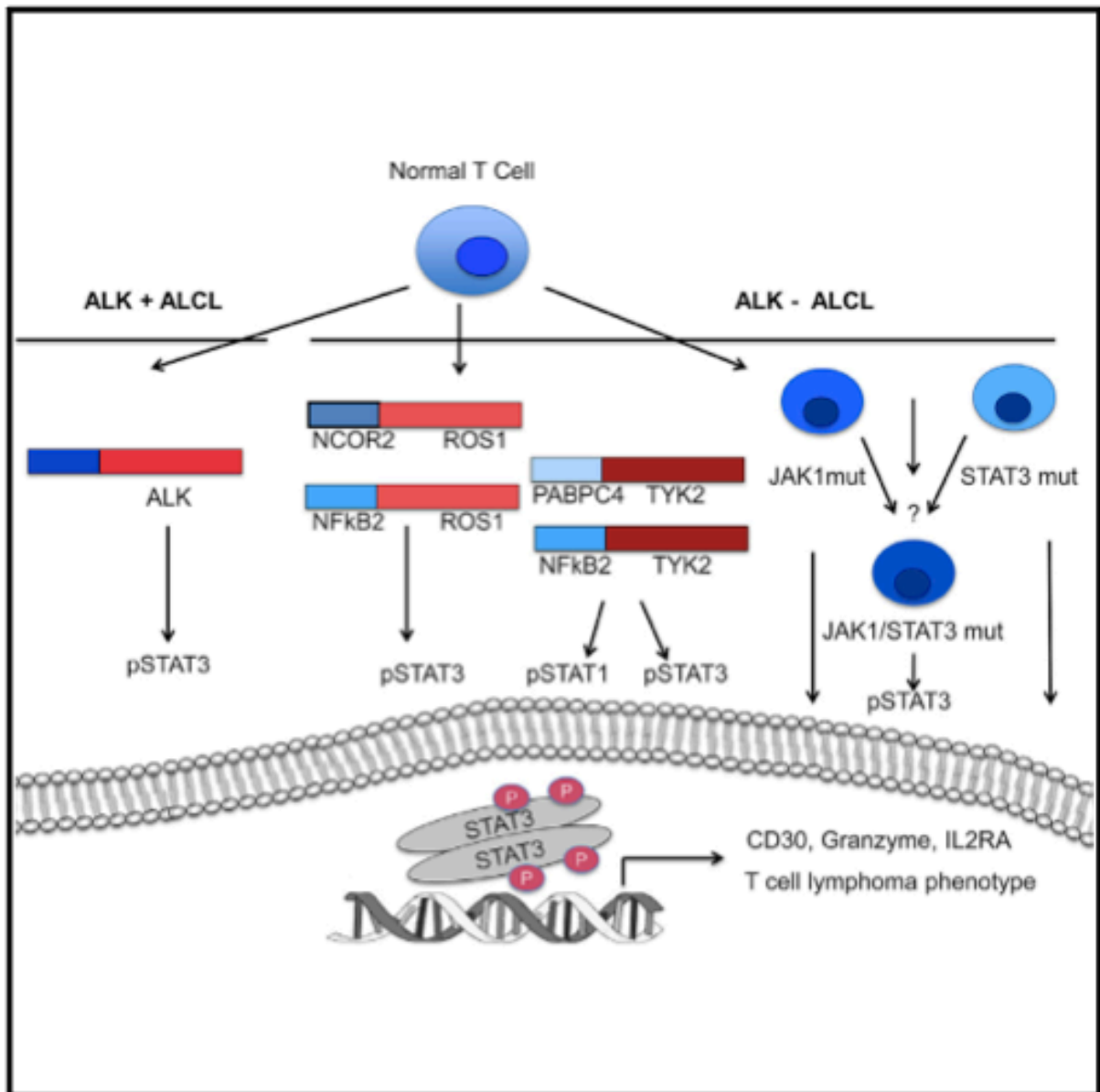


Figure 5.
 Issu de Crescenzo et al.⁵⁹ Activation constitutive de la voie JAK/STAT3 dans les LAGC. Dans les LAGC ALK+, STAT3 est activé par le transcrit réarrangé impliquant ALK. Dans les LAGC ALK-, la phosphorylation constitutive de STAT3 est médiée par mutation oncogénique de STAT3 ou de JAK1 ou encore par des transcrits de fusion combinant activité transcriptionnelle et tyrosine kinase.

L'inactivation du gène PRDM1 en 6q21 (codant pour BLIMP1), retrouvée dans 39% des LAGC ALK- de l'étude de Boi et al, participe probablement pleinement à la lymphomagenèse, via un mécanisme d'haploinsuffisance puisque ces anomalies génomiques sont monoalléliques.⁵⁸ Des études fonctionnelles *in vitro* et expérimentations *in vivo* ont apporté des arguments pour un rôle suppresseur de tumeur de PRDM1 dans les LAGC. En effet, son inactivation entraîne une augmentation d'expression d'IRF4, de miR155, et une baisse d'expression de PMAIP1 (NOXA) et de INPP5D (SHIP1). De plus, sa réintroduction

par vecteur lentiviral dans une lignée cellulaire de LAGC conduit à une altération de la prolifération cellulaire (par augmentation de SERPINA3 et KHDRBS3), à un arrêt du cycle cellulaire (par augmentation de RASSF2) et à l'apoptose (par augmentation de S100A9 et PMAIP1). Dans cette série, les pertes en 6q21 étaient significativement associées aux délétions 17p. Le gène TP53 (en 17p13), et peut être d'autres gènes suppresseurs de tumeur sur le chromosome 17, pourraient coopérer avec la perte de PRDM1 dans la physiopathologie du LAGC ALK-.

Comme nous l'avons vu précédemment, Weilemann et al ont mis en évidence le rôle fondamental d'IRF4 dans la biologie des LAGC, aussi bien dans les formes ALK+ qu'ALK.⁵⁶

L'étude de Merkel et al suggère un rôle oncogénique de miR155, particulièrement surexprimé dans les LAGC ALK-, par modulation épigénétique (baisse de méthylation du promoteur) ou encore par perte d'expression de BLIMP1.⁵⁷ miR-155 est connu pour jouer un rôle essentiel dans la différenciation T et l'immunité. Son hyperexpression s'accompagne notamment d'une augmentation d'IL22 et son inhibition dans un modèle murin entraîne une altération de la croissance de tumeur LAGC ALK-.

Enfin, l'étude de Scarfò et al, caractérisant un sous-groupe de LAGC ALK- avec co-expression aberrante d'ERBB4 et de COL29A1 (environ 25% des cas) a récemment apporté de nouvelles avancées dans la compréhension de la physiopathologie de ce lymphome.²⁷ L'analyse par GSEA a suggéré dans ce sous-groupe une activation de voies telles que la réponse inflammatoire, TNF-NFkB, JAK-STAT, production de cytokines et angiogenèse. COL29A1 code pour le COL6A5, chaîne alpha 5 du collagène de type VI, protéine de la matrice extracellulaire jouant un rôle critique dans le maintien de l'intégrité musculaire et cutanée. Outre ses fonctions structurales, il participe à la stimulation de la croissance et a un effet pro-survie. ERBB4 code pour un membre de la superfamille des récepteurs à tyrosine kinase, connu pour être muté dans différents cancers et potentiellement oncogénique. Il est dérégulé dans le LAGC ALK- par l'expression de transcrits tronqués avec des sites d'initiation de la transcription introniques. I12ΔERBB4 subit une autophosphorylation, tandis que I20ΔERBB4 requiert une transphosphorylation via I12ΔERBB4. Il ne peut cependant être exclu des mécanismes alternatifs à l'activation de I20ΔERBB4 dans le LAGC. L'étude a montré le potentiel oncogénique des formes tronquées d'ERBB4, *in vitro* et *in vivo* (dans un

modèle murin de greffe de tumeur dérivée de patients). La croissance et la progression tumorale se trouvaient seulement partiellement contrôlées par un inhibiteur pan-ERBB (Nélatinib), suggérant le rôle de facteurs additionnels dans la physiopathologie des LAGC ERBB4+, possiblement COL29A1 ou encore la métalloprotéinase MMP9, d'expression concomitante à celle de ERBB4 et COL29A1 dans ce sous-groupe de LAGC ALK-.

2.7 FACTEURS PRONOSTIQUES

Le pronostic en terme de survie est moins bon dans les LAGC ALK- que dans les LAGC ALK+, mais toutefois meilleur que dans les PTCL-NOS. L'étude « The International Peripheral T-Cell lymphoma Project » (IPTCLP), menée sur 159 LAGC systémiques de l'adulte et publiée par Savage et al en 2008 a retrouvé, conformément à des études antérieures,⁹⁹⁻¹⁰¹ une survie sans progression (SSP) et une survie globale (SG) à 5 ans significativement meilleures dans les LAGC ALK+ que dans les LAGC ALK- (respectivement 60% contre 36%, et 70% contre 49%).¹⁶ (Figure 6)

Néanmoins dans cette étude, une comparaison des deux entités stratifiée selon l'âge (groupe de moins de 40 ans et groupe de 40 ans et plus), ne retrouvait plus de différence entre les ALK+ et les ALK-, suggérant que l'âge est un facteur pronostique important.

Cette notion a été confirmée dans l'étude du GELA rapportée par Sibon et al, menée sur 138 LAGC systémiques de l'adulte.¹⁷ Celle-ci retrouvait que l'impact pronostique d'ALK était âge-dépendant, l'expression d'ALK et l'âge étant deux paramètres fortement associés. Pour les patients de moins de 40 ans, l'expression d'ALK n'avait pas d'effet sur la SSP ni la SG, tandis que pour les patients de 40 ans et plus la SSP et la SG étaient meilleures dans les formes ALK+ que les ALK-. (Figure 7)

En analyse multivariée, seuls deux paramètres impactaient les taux de survie : l'âge (<40 ans vs ≥40 ans) et le taux de β_2 -microglobuline (<3mg/L vs ≥3mg/L).

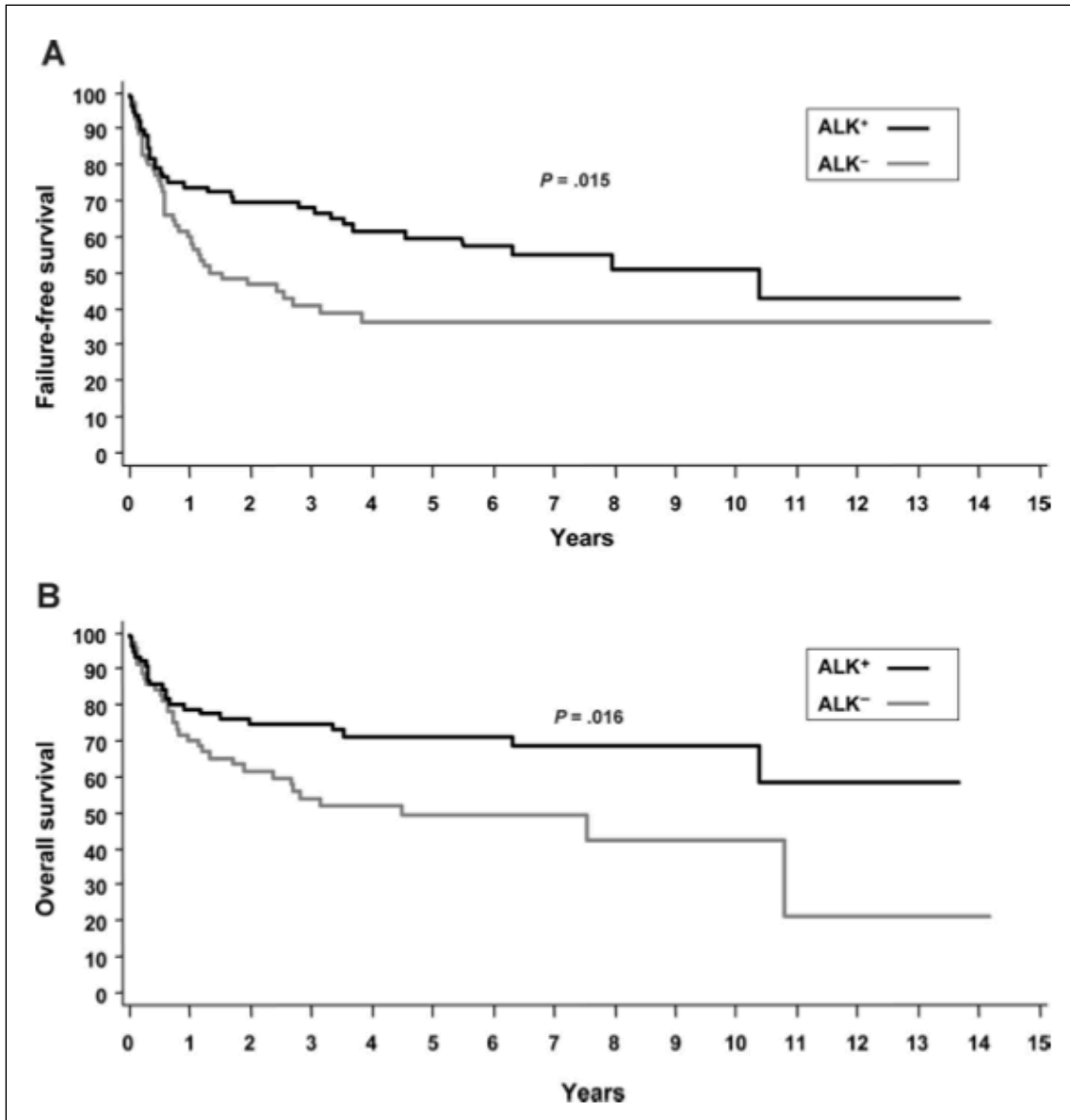


Figure 6
 Issu de Savage et al.¹⁶ Survie des LAGC systémiques. SSP (A) et SG (B) des LAGC ALK+ et ALK-.

Le GELA a ainsi défini, à partir des ces deux variables, 4 groupes de risque :

- groupe 1 (<40 ans + β_2 -microglobuline<3mg/L) : SSP et SG à 8 ans de respectivement 76% et 84%.
- groupe 2 (\geq 40 ans + β_2 -microglobuline<3mg/L) : SSP et SG à 8 ans de respectivement 59% et 68%.
- groupe 3 (<40 ans + β_2 -microglobuline \geq 3mg/L) : SSP et SG à 8 ans de respectivement 40% et 60%.
- groupe 4 (\geq 40 ans + β_2 -microglobuline \geq 3mg/L) : SSP et SG à 8 ans de respectivement 13% et 22%. (Figure 8)

En analyse de sous-groupe, ce modèle était particulièrement pertinent pour les LAGC ALK-.

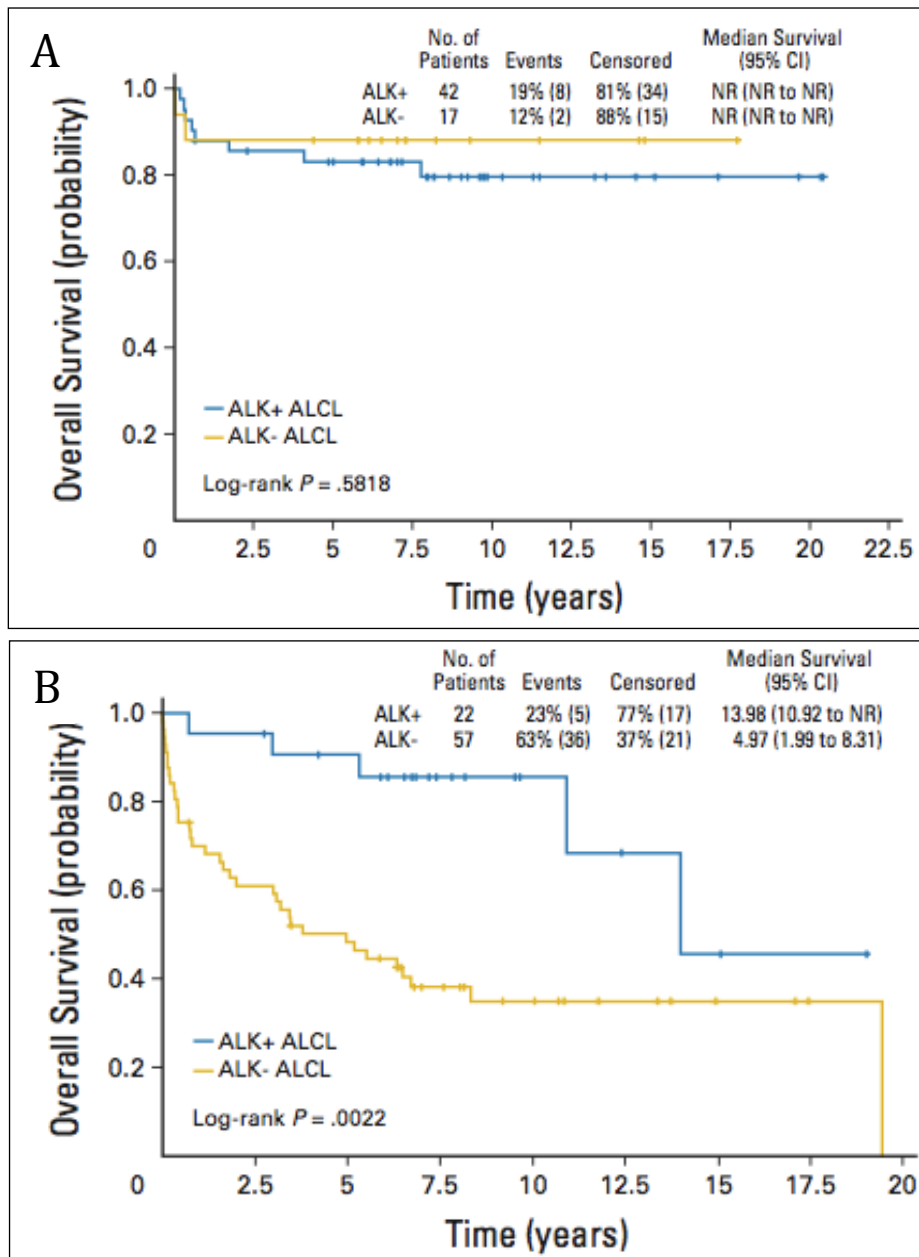


Figure 7

Issu de Sibon et al.¹⁷ SG des LAGC en fonction de l'expression d'ALK et de l'âge. (A) Chez les patients de moins de 40 ans, pas de différence significative de SG en fonction du statut ALK. (B) Chez les patients de 40 ans et plus, SG significativement meilleure des LAGC ALK+.

Ces deux études, conformément à des études antérieures, ont retrouvé que les scores pronostiques internationaux que sont l'IPI et le PIT sont également pertinents pour stratifier le

risque dans les LAGC. En effet pour l'IPI, dans l'étude de l' IPTCLP, les SG à 5 ans des groupes de risque faible (0-1 facteur de risque), faible-intermédiaire (2 facteurs de risque), intermédiaire-élevé (3 facteurs de risque) et élevé (4-5 facteurs de risque) étaient respectivement pour les formes ALK+ et ALK- de 90% vs 74%, 68% vs 62%, 23% vs 31%, et 33% vs 13%. On note ainsi qu'un score IPI de 3 ou plus confère un pronostic altéré, et ce quel que soit le statut ALK. (Figure 9)

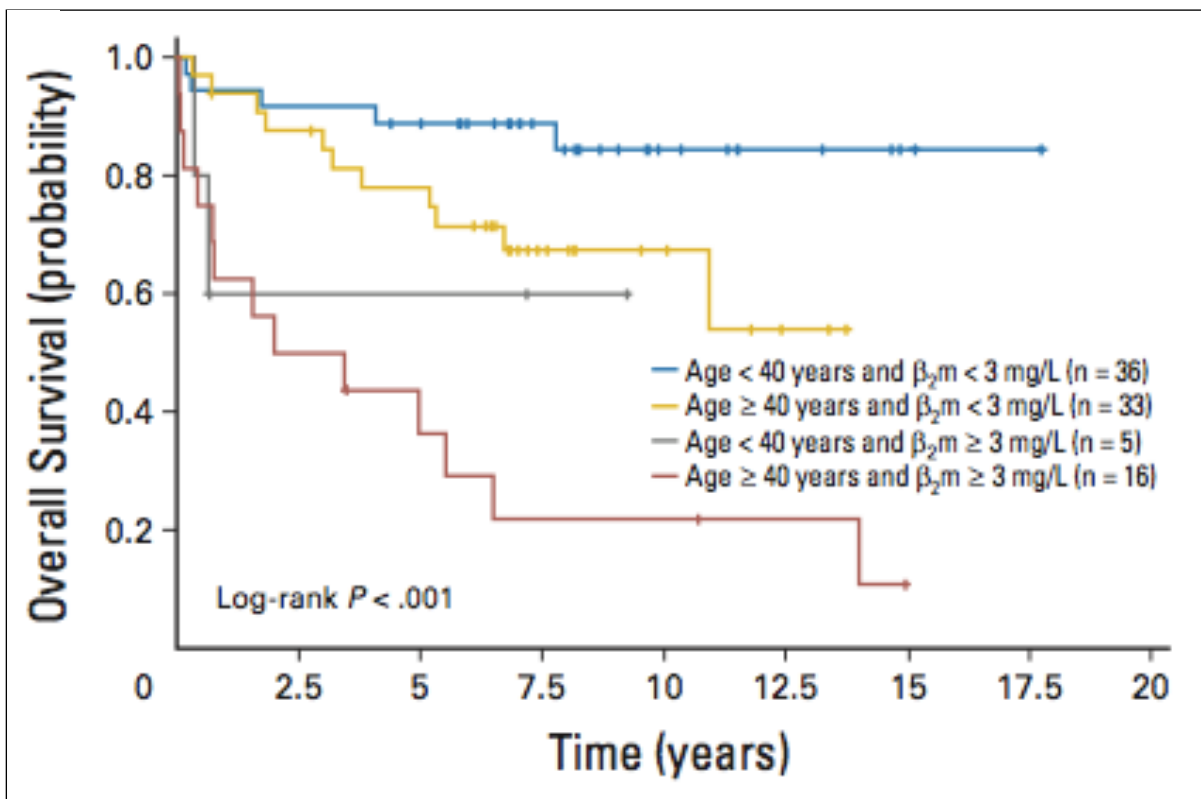


Figure 8

Issu de Sibon et al.¹⁷ SG des LAGC en fonction de l'âge et du taux de β_2 -microglobuline, définissant ainsi 4 groupes de risque.

Le score pronostique PIT, initialement développé dans les PTCL-NOS²² est également applicable, avec des scores de prédiction de la SSP et de la SG dans les formes ALK+ et ALK- similaires à l'IPI, dans les études de Savage et al et de Sibon et al. Ceci est expliqué par le fait que la distribution des patients dans les groupes de risque est très proche entre les deux scores. En effet, d'une part ils partagent des facteurs communs (âge, performance status, taux de LDH) et d'autre part l'atteinte médullaire est rare dans le LAGC.

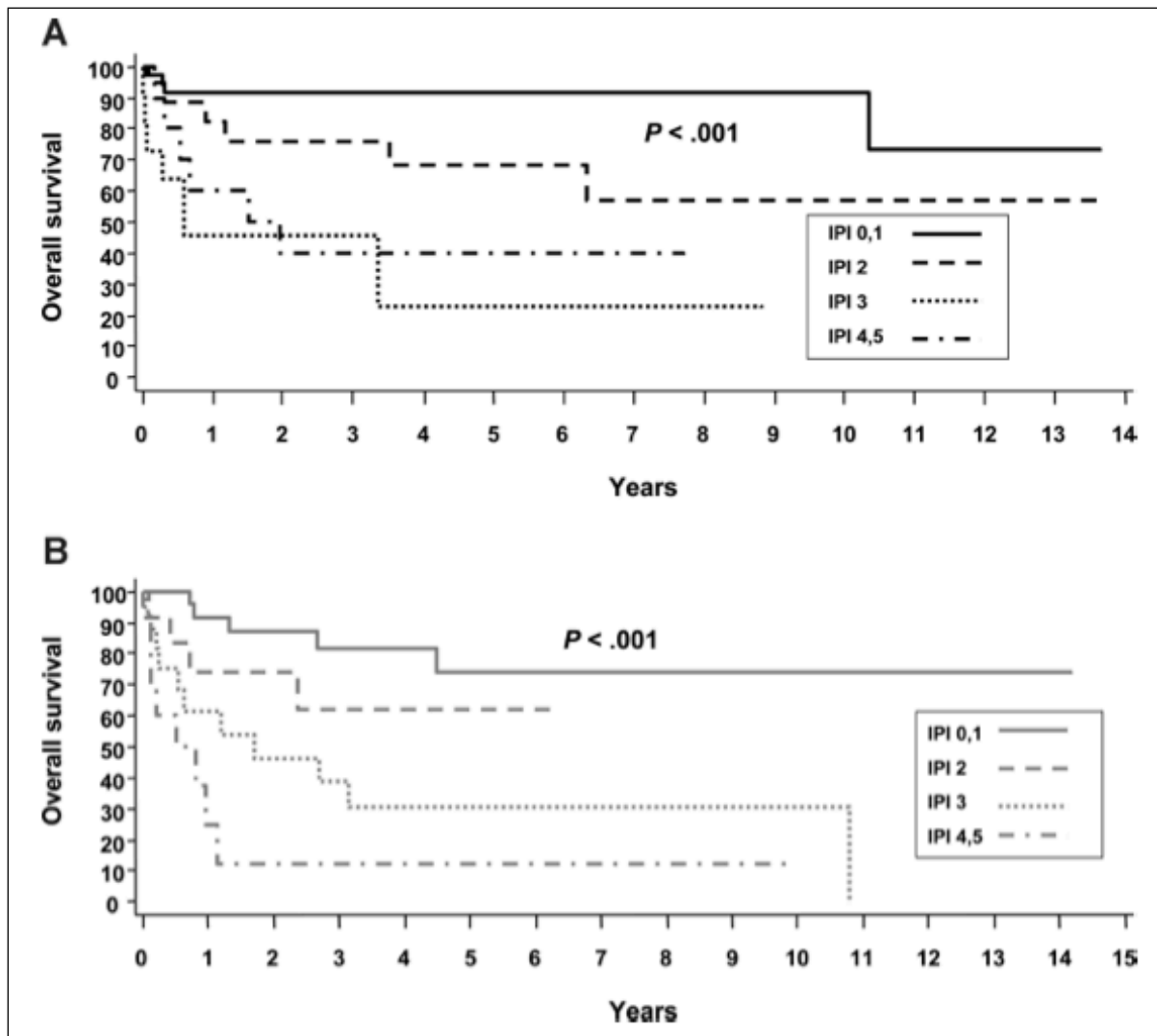


Figure 9

Issu de Savage et al.¹⁶ SG des LAGC ALK+ (A) et ALK- (B) en fonction du score IPI.

Dans les sous-groupes ALK+ et ALK-, on retrouve quelques facteurs pronostiques associés différents, en faveur une fois de plus du caractère distinct de ces deux entités. Ainsi dans les formes ALK+, l'atteinte extra-ganglionnaire (atteinte cutanée associée ou viscérale : pulmonaire, hépatique ou splénique) altère significativement le pronostic.^{16,17} Cette donnée est d'ailleurs en accord avec les facteurs pronostiques retrouvés dans les LAGC pédiatriques, très majoritairement ALK+ (voir section suivante). Dans l'étude de Sibon et al, l'existence de plus d'une atteinte extra-ganglionnaire conférait sur la SG un Hazard Ratio (HR) de 12,1 chez les patients ALK+. Dans l'étude de Savage et al, les patients ALK+ avaient une SG à 5 ans de 37% en cas de stade IV contre 85% en cas de stade I/II ou III. Par ailleurs, cette étude retrouvait, dans les LAGC ALK+, l'anémie (taux d'hémoglobine <11g/dL) comme un facteur prédictif significatif de SSP (HR = 4,03), mais cependant pas de SG. Dans

les formes ALK-, outre le taux de β_2 -microglobuline et le score IPI, l'atteinte hépatique et l'albuminémie <35g/L impactent négativement la survie globale.¹⁷

D'autres marqueurs biologiques ont été décrits comme pouvant impacter le pronostic. Dans l'étude de Suzuki et al (sur 140 cas de LAGC), l'expression phénotypique de CD56 était associée à un moins bon pronostic (HR=2,6 pour la SG) et ce indépendamment du statut ALK et du score IPI.³⁴ A noter que les LAGC CD56+ et CD56- ne présentaient pas de différence dans leur présentation clinico-biologique ou encore phénotypique (si ce n'est une fréquence plus importante d'atteinte osseuse dans les formes CD56+). Dans l'étude de ten Berge et al (sur 42 cas de LAGC) un pourcentage élevé ($\geq 15\%$) de lymphocytes T cytotoxiques CD8+ GranzymeB+ (CTL) dans l'environnement tumoral était associé à un moins bon pronostic de manière indépendante (tout comme le statut ALK et le score IPI).¹⁰¹ De plus, la combinaison du pourcentage de CTL et du statut ALK était un marqueur pronostique plus performant que le score IPI, le groupe CTL $\geq 15\%$ et ALK- présentant une SG <20% à 2 ans. Néanmoins, ni l'expression de CD56 par la tumeur, ni l'infiltration de CTL dans l'environnement tumoral n'étaient retrouvés comme paramètres pronostiques significatifs dans la grande série plus récente de l' IPTCLP.¹⁶

Si l'étude de Parrilla Castellar et al a permis de confirmer l'hétérogénéité génétique des LAGC ALK- en mettant en évidence des réarrangements de DUSP22 et TP63 dans respectivement 30% et 8% des cas, exclusifs mutuellement et vis à vis de l'expression d'ALK, elle a également mis en lumière leur pertinence clinique avec un impact pronostique majeur.⁴¹ Les auteurs ont ainsi défini quatre groupes de LAGC : « ALK+ », « avec réarrangement DUSP22 », « avec réarrangement TP63 », et « triple négatif ». Les deux premiers groupes avaient le pronostic le plus favorable, avec des SG à 5 ans de respectivement 85% et 90%. Le troisième groupe était le plus défavorable avec une SG à 5 ans de 17%. Le quatrième groupe (majorité des LAGC ALK-) avait un pronostic intermédiaire avec une SG à 5 ans de 42%. (Figure 10) Ces résultats étaient similaires lorsque l'analyse était restreinte aux patients ayant reçu en première ligne de traitement une chimiothérapie avec anthracycline, mais aussi aux patients n'ayant pas reçu d'intensification-autogreffe. Le bon pronostic du groupe DUSP22 n'était donc pas associé à une procédure thérapeutique plus intensive. Bien que rétrospectifs et basés sur un petit échantillon de patients, ces résultats mènent les auteurs à suggérer le recours à la FISH chez tout patient atteint de LAGC ALK- afin de détecter un réarrangement DUSP22 ou TP63. En effet, ils

pourraient s'imposer comme des biomarqueurs utiles pour guider la prise en charge thérapeutique de ces patients.

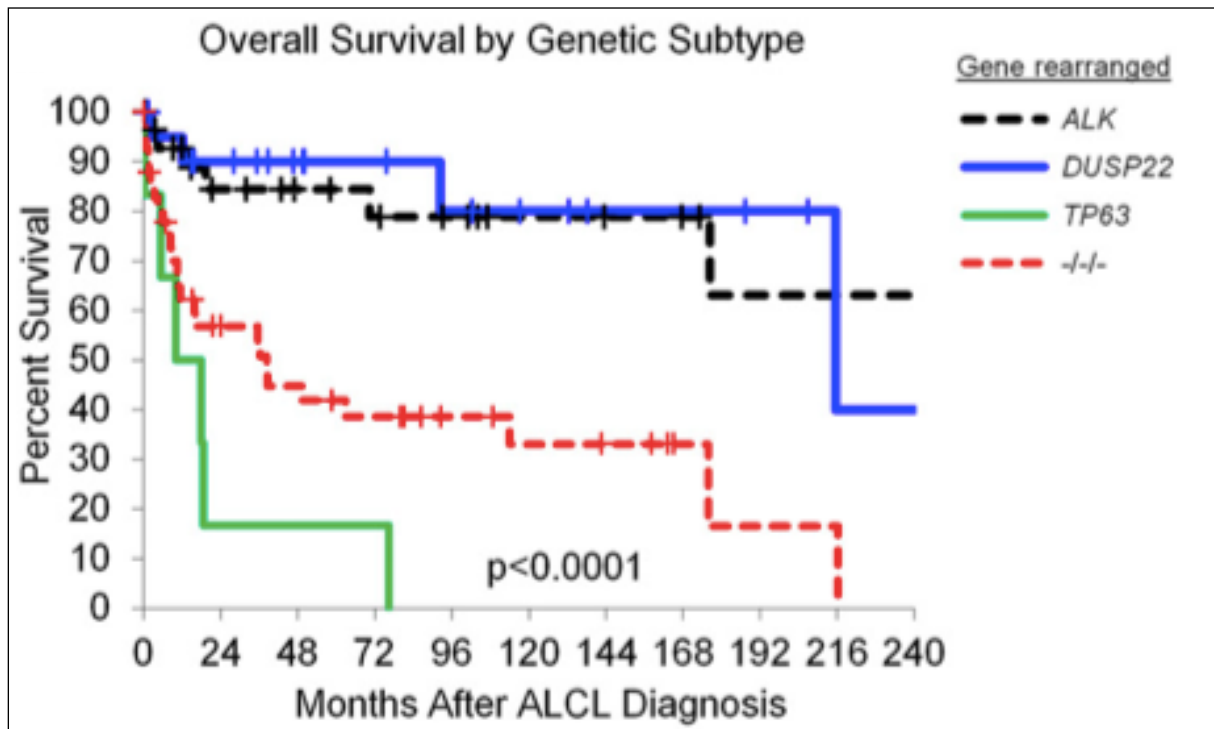


Figure 10

Issu de Parrilla Castellar et al.⁴¹ SG des LAGC stratifiés selon les réarrangements d'ALK, de DUSP22, de TP63, et les « triple négatifs » (ne présentant aucun des 3 réarrangements).

Sur le plan des caractéristiques moléculaires, il est à noter que si l'étude de Scarfò et al a permis d'identifier un sous-groupe de LAGC ALK- avec une expression aberrante d'ERBB4 (24% des LAGC ALK-), cette distinction biopathologique ne semble pas être corrélée à une valeur pronostique particulière puisque les taux de SSP et de SG de cette entité correspondaient globalement à ceux du groupe général des LAGC ALK-.²⁷ En revanche l'étude de Boi et al suggérait que les délétions en 6q21 (perte de PRDM1) et/ou 17p (perte de TP53), correspondant à 52% des LAGC ALK- de cette étude, étaient associés à un mauvais pronostic en terme de SG.⁵⁸ Mais ces résultats restent à confirmer sur une plus grande série, chez des patients traités de façon homogène.

Chez l'enfant et l'adolescent, des critères cliniques, histologiques ainsi que des biomarqueurs ont été spécifiquement identifiés comme facteurs pronostiques, associés à un risque de rechute plus élevé dans le LAGC ALK+.

Trois critères cliniques ont été définis par une large étude franco-germano-britannique menée

sur 225 enfants et rapportée en 2008 : une atteinte médiastinale (RR=2,1), une atteinte viscérale (de type pulmonaire, hépatique ou splénique) (RR=2,1) et une atteinte cutanée associée (RR=1,9).¹⁰² Les patients avec au moins un de ces facteurs de risque cliniques présentaient une SSP à 5 ans de 61% contre 89% pour les patients sans aucun facteur de risque (RR=4,4). Les SG à 5 ans étaient respectivement de 73% contre 94% (RR=4,8). Sur le plan histologique, l'étude de Lamant et al sur 375 cas pédiatriques a montré que la présence d'un composant «à petites cellules» ou «lymphohistiocytaire» (32% des cas de l'étude) était significativement associée à un plus haut risque d'échec de traitement (en analyse multivariée, après contrôle des paramètres cliniques, HR=2).¹⁰³ La raison de ce pronostic altéré dans les formes variantes pourrait être un déficit de la réponse immune contre les cellules tumorales, avec une moindre production d'anticorps anti-ALK.⁸⁸ On note que cette étude ne retrouvait pas de différence pronostique selon la localisation du marquage ALK (nucléaire, nucléolaire, cytoplasmique), reflet des différents variants de translocation X-ALK. L'expression de CD3 était associée à un risque élevé d'échec de traitement en analyse univariée (HR=2), mais pas en multivariée.

La détection de transcrite NPM1-ALK par RT-PCR dans la moelle osseuse au diagnostic («maladie disséminée minimale», MDD) est un facteur de risque de rechute bien identifié. Tout d'abord par l'étude de Mussolin et al en 2005 qui retrouvait sur une série de 52 cas une PCR médullaire positive dans 61% des cas.¹⁹ Celle-ci était d'ailleurs volontiers associée sur le plan clinique à une atteinte médiastinale. La SSP à 5 ans était de 41% en cas d'atteinte médullaire moléculaire contre 100% en cas de biologie moléculaire négative. Il n'y avait toutefois pas de différence en SG. Cette notion a par la suite été confirmée et développée par l'étude de Damm-Welk et al, celle-ci retrouvant, sur une série de 80 cas, un transcrite NPM1-ALK positif dans la moelle dans 47,5% des cas, et associé à une incidence cumulative de rechute de 50% +/- 10% (contre 15% +/- 7% en l'absence d'atteinte médullaire moléculaire).¹⁰⁴ Il y avait une corrélation entre le taux de transcrite détecté et le risque de rechute. Par ailleurs, la détection au niveau médullaire était corrélée à la détection dans le sang périphérique. Enfin, il était également observé une corrélation avec le stade clinique (avancé), l'atteinte viscérale (pulmonaire, hépatique ou splénique) ou médiastinale (suggérant ainsi que la détection de cellules tumorales circulantes est reflet de l'extension du lymphome) ou encore le sous-type histologique (variant non commun).

En 2010, Ait-Tahar et al montraient, sur une série de 95 cas de LAGC ALK+ pédiatriques, que l'amplitude de la réponse immunitaire humorale, évaluée par quantification du taux d'anticorps anti-ALK dans le sérum, était inversement corrélée à la dissémination du

lymphome au diagnostic (stade clinique, atteinte médiastinale ou viscérale, ou encore cellules tumorales circulantes par détection du transcrit NPM1-ALK dans la moelle et le sang), mais aussi au risque de rechute.⁸⁸ Il n'y avait en revanche pas d'impact sur la SG. Les taux d'anticorps étaient plus élevés dans les types histologiques communs par rapport aux variants, et plus élevés significativement chez les filles que chez les garçons.

La détection précoce d'une maladie résiduelle (transcrit NPM1-ALK par RT-PCR, MRD) dans le sang ou la moelle après le premier cycle de chimiothérapie permet également de stratifier le risque de rechute. Dans une étude menée sur 180 patients, 103 présentant une MDD (PCR NPM1-ALK détectable dans le sang/la moelle au diagnostic), la MRD était évaluée chez 52 patients avec MDD positive.⁹⁰ L'incidence cumulative de rechute chez les patients MDD+/MRD+ était significativement plus élevée, de 81% contre 31% chez les MDD+/MRD- et 15% chez les MDD-. L'impact pronostique se traduisait également sur la SG à 5 ans, de 65% pour les MDD+/MRD+ contre plus de 90% pour les MDD- et MDD+/MRD-. Une MRD positive après un cycle de chimiothérapie permet donc d'identifier un groupe de patients à haut risque de rechute et survie plus courte. On note par ailleurs que, dans cette étude, la positivité de la MRD après un cycle était associée à une histologie de type non-commun. Enfin, le recours à une combinaison de ces biomarqueurs peut préciser la stratification des patients dans des groupes pronostiques. Ainsi une étude, sur une cohorte de 128 patients issus des groupes allemands (Berlin-Francfort-Münster) et italiens, a présenté l'association de MDD et du titre d'anticorps anti-ALK au diagnostic pour classer les patients en faible risque (31%), risque intermédiaire (49%) et haut risque (20%), avec respectivement des SSP de 93%, 68% et 28% , et des SG respectivement de 98%, 83% et 71% (différences de SSP et SG significatives).⁸⁹

Les études pédiatriques ont donc démontré la puissance de ces biomarqueurs, et possiblement en association, dans le LAGC ALK+, pour stratifier les patients en groupes de risques, et préciser ainsi les résultats des nouveaux essais thérapeutiques.

2.8 PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DES LAGC SYSTEMIQUES

2.8.1 Traitement de première ligne chez l'adulte

En raison de sa faible incidence, il n'existe pas d'essai randomisé contrôlé menant à un consensus quant au traitement standard des LAGC ALK+ et ALK-, le traitement optimal

restant non défini. L'essentiel des évaluations du devenir des patients adultes atteints de LAGC systémiques et de l'impact des différents protocoles de traitement provient d'études rétrospectives ou d'analyses en sous-groupes dans le cadre d'études prospectives plus larges, menées chez des patients atteints de lymphomes agressifs ou de LTP.

Néanmoins, le protocole CHOP (Cyclophosphamide, Doxorubicine, Vincristine et Prednisone), 6 à 8 cycles, est celui qui a été le plus utilisé et est considéré à l'heure actuelle comme le protocole standard pour les lymphomes agressifs, incluant donc les LAGC. Une méta-analyse sur 2815 patients a retrouvé, de manière historique donc, pour le CHOP (et protocoles proches, basés sur des anthracyclines), une SG à 5 ans de 38,5% dans les LTP.¹⁰⁵ Le taux de réponse globale avec le CHOP dans le LAGC ALK+ est de l'ordre de 90%, dont 75-85% de réponse complète. Il est moindre dans la forme ALK-, de l'ordre de 70-80%, dont 50% environ de réponse complète.^{16,99,106} L'évolution en terme de survie est habituellement favorable pour les LAGC ALK+ sous ce protocole, à l'exception des patients avec score IPI élevé. La SSP à 5 ans est de l'ordre de 60-80% dans les LAGC ALK+, alors qu'elle est de 30-45% dans les formes ALK-.^{16,106,107} L'étude de Savage et al montrait toutefois l'importance de l'âge dans la réponse au traitement puisqu'il n'y avait pas de différence de SSP (ni de SG) entre les formes ALK- et ALK+ chez les patients de moins de 40 ans.¹⁶ Toutefois, compte tenu de la différence en terme de survie (SSP et SG), les formes ALK+ sont parfois traitées en première ligne différemment des autres LTP ganglionnaires, dont les LAGC ALK-.¹⁰⁸

Devant un pronostic tout de même précaire sous chimiothérapie conventionnelle pour les LAGC ALK-, des approches thérapeutiques plus intensives ont été investiguées, plus particulièrement dans les LTP autres que LAGC ALK+. Le MDACC a ainsi mené un essai de phase II avec le protocole HCVIDD/MA (Cyclophosphamide Hyperfractionné, Vincristine, Doxorubicine liposomale pégylée, Dexaméthasone, en alternance avec du Methotrexate forte dose et Cytarabine) en première ligne dans les LTP autres que LAGC ALK+, afin d'évaluer si une chimiothérapie intensive permettait d'améliorer les taux de survie.¹⁰⁹ Bien que permettant d'obtenir un taux élevé de réponse complète (83%) dans les LAGC ALK-, la SSP médiane était de 7,5 mois et de 43% à 3 ans, soit non significativement différente des données historiques avec le protocole CHOP. Par ailleurs, le groupe GELA a publié en 2012 une étude rétrospective de 138 patients atteints de LAGC (64 ALK+ et 74 ALK-), qui avaient été inclus dans trois essais prospectifs entre 1997 et 2010 (LNH87, LNH93 et LNH98).¹⁷ Ces essais évaluaient des protocoles plus intensifs, le plus fréquemment administré étant de type ACVBP (Doxorubicine, Cyclophosphamide, Vindesine, Bleomycine et Prednisone) suivi

d'une consolidation séquentielle avec Methotrexate, Ifosfamide, Etoposide et Cytarabine, et dans certains cas d'une intensification thérapeutique avec autogreffe de cellules souches hématopoïétiques. L'analyse comparative des protocoles intensifs au protocole conventionnel de type CHOP, réalisée chez les patients de ≤ 65 ans, ne retrouvait pas de différence significative en terme de survie. En revanche, là encore, cette étude retrouvait l'absence de différence entre les formes ALK+ et ALK- chez les moins de 40 ans (SG à 8 ans de plus de 80% dans les deux groupes), soulignant que les patients jeunes atteints de LAGC ALK- à faible risque partagent le même pronostic que les LAGC ALK+. D'autres études ont évalué des protocoles de chimiothérapie plus intensifs dans les LTP, mais compte tenu du caractère rare de ces lymphomes, les analyses ont été poolées pour l'ensemble des LTP, sans caractériser spécifiquement les résultats concernant les LAGC. C'est le cas de l'étude américaine rétrospective multicentrique ayant évalué le protocole hyperCVAD/MA (Cyclophosphamide Hyperfractionné, Vincristine, Doxorubicine, Dexaméthasone / Méthotrexate et Cytarabine) dans les LTP (incluant 88 LAGC, 23 ALK+, 43 ALK- et 22 de statut ALK indéterminé).¹¹⁰ Ce traitement n'apportait pas de bénéfice en terme de survie, mais l'impact spécifique sur les LAGC n'était pas analysé. De même, une étude rétrospective du MDACC, évaluant la survie de 135 LTP (dont 40 LAGC, 12 ALK+, 19 ALK- et 9 de statut ALK indéterminé) traités entre 1996 et 2002, ne retrouvait pas d'avantage de survie en faveur des protocoles intensifs (tels que hyper-CHOP, hyperCVAD, alternance ASHAP/M-BACOS/MINE, greffe de CSH autologue ou allogénique).¹¹¹ Là encore, les résultats étaient regroupés pour les différents LTP, sans distinction spécifique des LAGC. Enfin, le CHOP a été comparé au protocole intensif VIP-ABVDrenforcé (Etoposide, Ifosfamide, Cisplatine – Doxorubicine, Bleomycine, Vinblastine, Dacarbazine) dans un essai contrôlé randomisé de phase III du GOELAMS (LTP95) mené entre 1996 et 2002 sur 88 LTP, dont 32 LAGC (22 ALK+ et 10 ALK-).¹¹² Il n'y avait pas non plus de différence de survie, toujours sans analyse de sous-groupe pour les LAGC.

Certaines études ont en revanche montré un bénéfice potentiel apporté par l'ajout de l'Etoposide au CHOP (protocole CHOEP avec Etoposide 100mg/m² intra-veineux de J1 à J3).^{107,113} Tout d'abord le groupe allemand DSHNHL a repris une série de 320 patients atteints de LTP (dont 78 LAGC ALK+ et 113 LAGC ALK-) inclus dans différents essais cliniques de phase III, comparant notamment le CHOP au CHOEP et dérivés.¹⁰⁷ Cette étude rétrospective a montré, dans le groupe favorable de patients de moins de 60 ans avec un taux de LDH normal, un avantage significatif à l'ajout d'Etoposide avec une survie sans

événement (SSE) à 3 ans de 70,5% contre 51% pour le CHOP seul (sans bénéfice toutefois en terme de SG). L'impact était plus marqué encore pour le sous-groupe des LAGC ALK+, avec une SSE à 3 ans de 91% contre 57%. Une tendance similaire, mais non statistiquement significative, était observée pour l'analyse groupée des LTP autres que LAGC ALK+ (incluant donc les LAGC ALK-), avec une SSE de 60,7% contre 48,3% ($p=0,057$). En revanche, pour les patients de plus de 60 ans, le CHOEP n'apportait pas de bénéfice en terme de survie par rapport au CHOP, avec la réserve liée au faible nombre de patients âgés recevant de l'Etoposide. (Figure 11)

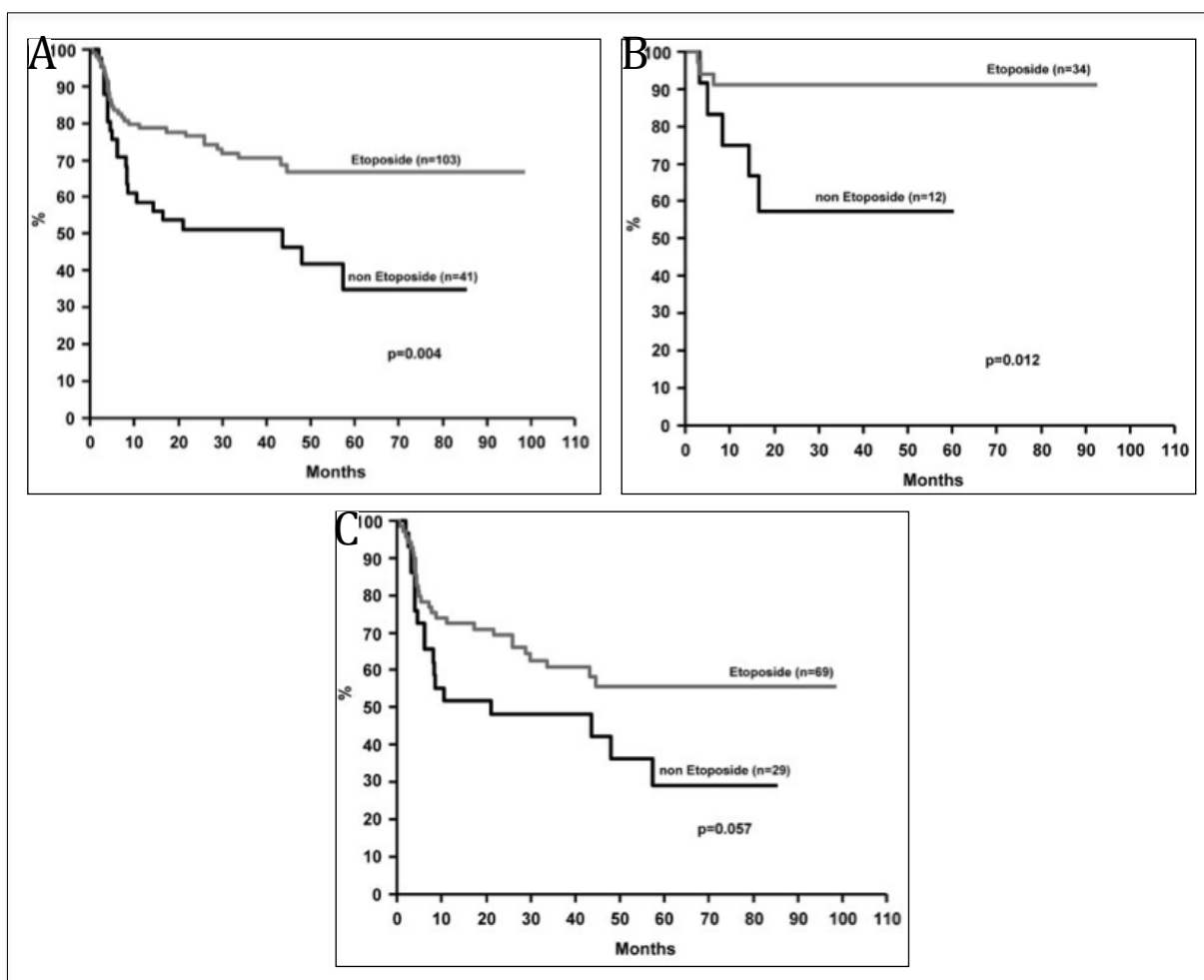


Figure 11
Issu de Schmitz et al.¹⁰⁷ SSE dans le groupe de patients jeunes (18-60 ans) avec taux de LDH normal. Comparaison du CHOP et du CHOEP (A) pour tous LAGC confondus, (B) dans les LAGC ALK+, (C) dans les autres sous-types de LAGC.

Ces résultats ont été confortés par une étude rétrospective du registre suédois, menée sur 755

patients atteints de LTP (dont 68 LAGC ALK+ et 115 LAGC ALK-) entre 2000 et 2009.¹¹³ L'analyse comparative du CHOP et du CHOEP, réalisée sur la cohorte LTP non LAGC ALK+, montrait pour les patients atteints de moins de 60 ans une meilleure SSP en faveur du CHOEP (HR 0,49 ; p=008) et une tendance à une meilleure SG (HR 0,58 ; p=0,052). Il n'y avait toutefois pas d'analyse spécifique des LAGC ALK-, et pas de bénéfice en SSP ni SG lorsque l'analyse était effectuée sur les patients de 70 ans et moins. Dans l'étude américaine rétrospective rapportée par Abramson et al, il n'y avait pas de bénéfice à l'addition d'Etoposide au CHOP, mais le nombre de patients traités par Etoposide était faible.¹¹⁰ Une étude récente du Groupe Nordique, à partir de registres danois et suédois, rapportée par Cederleuf et al, a comparé le CHOEP au CHOP chez 122 patients atteints de LAGC ALK+.¹¹⁴ La SG était significativement améliorée par l'ajout de l'Etoposide au CHOP dans le groupe 42-65 ans (HR=0,38). Il n'y avait en revanche pas de différence entre le CHOP et le CHOEP chez les moins de 40 ans, mais les groupes n'étaient pas comparables (lymphome à un stade plus avancé dans le bras CHOEP). Enfin, la méta-analyse de Sibon et al sur les LAGC ALK+, regroupant les données de 6 études avec un effectif total de 265 patients, a montré que l'ajout de l'Etoposide en première ligne ne modifiait pas le taux de réponse mais permettait de diminuer significativement l'incidence cumulée de rechute, améliorant ainsi la survie.¹⁰⁶ La SSP à 5 ans était ainsi de 82% (contre 61%) et la SG à 5 ans de 92% (contre 73%). Bien que seules des études prospectives permettraient de démontrer précisément le bénéfice ajouté de l'Etoposide en première ligne dans les LTP, dont les LAGC, les résultats des études rapportées par Schmitz et al, Ellin et al, Cederleuf et al, et de la méta-analyse de Sibon et al, incitent de plus en plus au recours au CHOEP en première ligne dans le LAGC, aussi bien ALK+ qu'ALK-.

Compte tenu d'une évolution plutôt favorable des LAGC ALK+ sous chimiothérapie, la greffe de CSH est rarement considérée en première ligne dans cette entité. La méta-analyse de Sibon et al n'a d'ailleurs pas retrouvé d'impact significatif d'une consolidation par intensification-autogreffe dans les LAGC ALK+ (abstract soumis à l'ASH 2017). Cette procédure est en revanche considérée dans les LAGC ALK- en réponse après chimiothérapie conventionnelle, bien qu'il reste à définir plus précisément le profil de patients susceptibles de bénéficier de cette approche intensive. En 2009, Nickelsen et al rapportaient une étude rétrospective du groupe allemand DSHNHL avec 33 patients atteints de lymphomes T non Hodgkiniens, principalement des LTP, dont 13 LAGC ALK-, traités par un régime intensifié de CHOEP (MegaCHOEP) avec intensification-autogreffe dans des essais de phase II et

III.¹¹⁵ Les résultats étaient décevants en terme de SSE, seulement de 25,9% à 3 ans. Dans l'étude récente rétrospective américaine rapportée par Abramson et al, après analyse multivariée avec contrôle sur la première rémission complète, il n'y avait pas de bénéfice à la consolidation par autogreffe post-CHOP.¹¹⁰ L'effectif était toutefois faible (33 patients greffés, dont 6 LAGC ALK- et 1 ALK+), et il n'y avait pas d'analyse spécifique pour les patients LAGC. Deux études prospectives, de Reimer et al en 2009 et surtout d'Amore et al en 2012, réalisées sur des effectifs de patients plus importants, ont en revanche illustré un bénéfice à la consolidation par intensification-autogreffe en première ligne dans les LTP autres que LAGC ALK+. L'étude allemande a évalué en phase II le protocole CHOP suivi d'une intensification (par Irradiation Corporelle Totale + Cyclophosphamide forte dose) - autogreffe en première ligne dans les LTP (à l'exclusion des LAGC ALK+).¹¹⁶ 83 patients étaient inclus, dont 13 LAGC ALK-. La SSP et la SG à 3 ans étaient respectivement de 36% et 48%. 66% des patients étaient autogreffés (73% en RC et 27% en RP). Le taux de SG à 3 ans chez les patients ayant bénéficié de l'intensification-autogreffe montait à 71%. Le groupe Nordique a conduit le plus grand essai prospectif de phase II (NLG-T-01), avec un recrutement de 160 LTP (avec exclusion des LAGC ALK+), dont 31 LAGC ALK-.¹¹⁷ Les patients recevaient 6 cycles de CHOEP-14 (ou du CHOP-14 pour les plus de 60 ans) suivis, chez les répondeurs, d'une intensification par BEAM/C (Carmustine, Etoposide, Cytarabine, Melphalan /Cyclophosphamide) puis autogreffe. Le taux d'autogreffe était de 72%, et avec un suivi médian de près de 4 ans, la SSP et la SG à 5 ans étaient respectivement de 44% et 51% pour l'ensemble de la cohorte, et significativement meilleures dans les LAGC ALK- à 61% et 70% respectivement. Le LAGC ALK- restait d'ailleurs un facteur pronostique favorable en analyse multivariée (et il aurait été intéressant de connaître la fréquence des réarrangements de DUSP22 et de TP63 dans ce sous-groupe). Comparativement à l'étude allemande, l'étude nordique présentait donc un meilleur taux d'autogreffe et de meilleurs taux de survie. Ceci pourrait être expliqué par le choix du protocole d'induction, plus intensif (CHOEP-14 ou CHOP-14 contre CHOP21) et la différence de protocole d'intensification (BEAM/C contre Irradiation Corporelle Totale-Cyclophosphamide). Basé sur ces deux études, le choix de l'intensification-autogreffe en première réponse dans les LTP non LAGC ALK+ (incluant donc les LAGC ALK-) est considéré comme raisonnable en pratique clinique aujourd'hui, en l'absence d'étude randomisée.

L'étude prospective récente de Loirat et al suggère également un potentiel bénéfice à la greffe de CSH allogénique en première rémission dans les LTP.¹¹⁸ 49 patients étaient inclus entre

2004 et 2012 dans cette étude de phase II investiguant la greffe de CSH allogénique en première ligne après chimiothérapie d'induction (CHOP). La SG à 2 ans de la cohorte était de 55%. Parmi les 29 patients (dont 4 LAGC ALK-) ayant reçu une allogreffe (59% des patients inclus, 24 avec conditionnement non myéloablatif et 5 avec conditionnement myéloablatif), la SG à 2 ans était de 72,5%, avec une apparence de plateau après 2 ans (malgré un suivi court), et la mortalité non liée à la rechute à 1 an était de 8,2%. Cependant, la greffe de CSH allogénique reste une procédure associée à des toxicités significatives, et cette approche en première ligne dans les LTP ne devrait être envisagée que dans le cadre d'essais thérapeutiques bien définis. C'est le cas de l'étude franco-allemande AATT (groupes LYSA et DSHNHL), phase III randomisée comparant, dans les LTP en 1^{ère} ligne à l'exclusion des LAGC ALK+, l'allogreffe à l'autogreffe après 4 cures de CHOEP et 1 cure de DHAP/C. Les inclusions de l'étude ont été arrêtées après l'analyse intermédiaire, celle-ci ayant montré une probabilité <10% d'atteindre l'objectif principal de l'étude (qui était l'obtention d'une amélioration de la SSE à 3 ans de 25% pour le bras allogreffe).¹¹⁹ L'analyse sur 58 patients (dont 7 LAGC ALK-) montrait qu'un taux élevé, 38% des patients, n'allaient pas à la greffe (le plus souvent en raison d'une maladie réfractaire primaire). Les SSE et SG à 1 an, dans la population en intention de traitement, étaient de 41% et 69% respectivement, sans différence entre les deux bras. Le bras allogreffe était marqué par un excès de mortalité non liée à la rechute, essentiellement de nature infectieuse, effaçant ainsi probablement le bénéfice de l'effet GVL potentiel. L'analyse finale, qui portera sur 104 patients, est attendue pour 2017.

Environ 40% des LAGC sont diagnostiqués à un stade localisé I/II. Il n'y a à l'heure actuelle que très peu de données disponibles pour guider la prise en charge de ces patients. La plus large étude de LAGC localisés est celle rétrospective de Zhang et al, qui a montré une évolution plutôt favorable sous chimiothérapie conventionnelle (6 cures de CHOP ou protocole proche) suivie d'une radiothérapie localisée (médiane de 46Gy).¹²⁰ 46 patients étaient inclus dans cet essai de phase II, 20 de stade I et 26 de stade II. Le statut ALK était connu pour 39 patients, 46% ALK+ et 54% ALK-. La SSP et la SG à 5 ans étaient respectivement de 63,6% et 84,4%. Plus spécifiquement, la SSP et la SG à 5 ans pour les stades I étaient de 77,4% et 95%, et pour les stades II de 51,7% et 75,1%. La différence n'était toutefois pas significative entre les stades I et II. Il n'y avait pas de différence significative en fonction du statut ALK. L'étude plus récente de Briski et al, menée sur 75 patients atteints de LTP, dont 35 LAGC (40% ALK+, 40% ALK-, 6% de statut ALK indéterminé) n'a en revanche pas montré d'amélioration en terme de SSE ni de SG chez les

patients recevant une radiothérapie de consolidation après obtention d'une réponse partielle/complète après chimiothérapie d'induction.¹²¹ Cette étude était toutefois rétrospective, avec un faible nombre de patients (15 ayant reçu de la radiothérapie) et il n'y avait pas d'analyse spécifique des LAGC. Par ailleurs, aucune de ces études n'a évalué le nombre optimal de cycles de chimiothérapie. Enfin, la méta-analyse de Sibon et al concernant les LAGC ALK+ n'a pas retrouvé de bénéfice d'une consolidation par radiothérapie (abstract soumis à l'ASH 2017). Ainsi la place de la radiothérapie et le nombre de cycles de chimiothérapie restent controversés et à préciser. Il semble toutefois plutôt approprié de suivre une approche similaire à la prise en charge des LBDGC de stade localisé (sans l'immunothérapie anti-CD20).

Enfin, fort des résultats obtenus en monothérapie dans le LAGC en rechute/réfractaire (voir chapitre suivant), le Brentuximab Vedotin (BV) a été récemment évalué dans une étude de phase I en première ligne dans les LTP CD30+, soit en traitement séquentiel consistant en 2 cycles de BV suivis de 6 cycles de CHOP, soit en traitement combiné avec 6 cycles de BV-CHP (la Vincristine étant supprimée en raison du risque cumulatif de neurotoxicité).¹²² Les patients répondeurs pouvaient recevoir 8 à 10 cycles supplémentaires de BV en monothérapie. 39 patients étaient inclus, dont 32 LAGC (6 ALK+ et 26 ALK-). L'ensemble de la cohorte présentait un taux de réponse globale de 85% (dont 62% de réponse complète) pour le traitement séquentiel, et de 100% (dont 88% de réponse complète) pour le traitement combiné. Aucun patient ne recevait d'intensification-autogreffe. Dans le bras traitement combiné, avec un suivi médian de 21,3 mois, 47% des LAGC étaient en progression ou décédés; les médianes de SSP et de SG n'étaient donc pas atteintes. Le profil de toxicité était acceptable. Ces résultats ont encouragé la mise en place de nouvelles études testant le BV en première ligne, actuellement en cours, telles que ECHELON-2, phase III randomisée contrôlée, comparant dans les LTP CD30+ de l'adulte le standard CHOP au BV-CHP (NCT01777152), ou encore une étude pédiatrique/jeune adulte (maximum 21 ans) de phase II testant le BV ou le Crizotinib en association à la polychimiothérapie (protocole ALCL99) dans les LAGC stades II-IV (NCT01979536).

Les recommandations les plus récentes pour la prise en charge en première ligne des LTP, dont les LAGC, sont celles de l'ESMO publiées en 2015.¹⁰⁸ Il est recommandé d'inclure les patients dans des essais thérapeutiques lorsque cela est possible. En dehors des essais thérapeutiques, les recommandations sont :

* pour les LAGC ALK+ : chimiothérapie conventionnelle de type CHOP ou CHOEP. Pour les patients à haut risque (IPI>2), il faut considérer une consolidation par intensification-autogreffe. Celle-ci n'est pas recommandée pour les patients de faible risque. (On note toutefois que la récente méta-analyse de Sibon et al montre une supériorité du CHOEP¹⁰⁶, et l'absence de bénéfice de l'intensification-autogreffe – abstract soumis à l'ASH 2017)

* pour les LAGC ALK- : 6 cures de CHOEP-14 suivies d'une intensification-autogreffe en cas de chimiosensibilité (réponse partielle ou totale) et d'éligibilité à la greffe.

* pour les LAGC très localisés de stade I : un protocole de chimiothérapie plus court (par exemple 3 cycles) suivi d'une consolidation par radiothérapie localisée. (On note toutefois l'absence de bénéfice de la radiothérapie dans la méta-analyse de Sibon et al – abstract soumis à l'ASH 2017)

* pour les patients fragiles, non éligibles à une chimiothérapie intensive, considérer une approche moins toxique telle qu'une monochimiothérapie, de type Gemcitabine ou Bendamustine.

2.8.2 Traitement du LAGC en rechute/réfractaire chez l'adulte

Les chimiothérapies de rattrapage habituellement utilisées pour les LTP en rechute/réfractaires contiennent des sels de platine, tels que les protocoles ICE (Ifosfamide, Carboplatine et Etoposide), DHAP (Dexaméthasone, Cytarabine et Cisplatine), GDP (Gemcitabine, Dexaméthasone et Cisplatine) ou encore GemOx (Gemcitabine et Oxaliplatine). Le taux de réponse globale avec le protocole ICE varie entre 20 et 70%, avec une SSP médiane de 6 mois.¹²³ Le taux de réponse globale est de 40% avec le GDP¹²⁴ et de 38% avec le GemOx, avec une SSP médiane de 10 mois.¹²⁵ Le pronostic des patients avec LTP en rechute ou réfractaires est donc historiquement sombre sous chimiothérapie conventionnelle en traitement de rattrapage. Compte tenu de l'efficacité du Brentuximab Vedotin (voir ci-après paragraphe correspondant), ces protocoles de chimiothérapie devraient être considérés après cette immunothérapie. Cependant, les patients en progression après BV présentent une SG médiane catastrophique de 1,4 mois malgré une nouvelle ligne de traitement, incluant les protocoles de chimiothérapie décrits ci-dessus.¹²⁶

Pour les LAGC en rechute et chimiosensibles, l'intensification thérapeutique suivie d'autogreffe est généralement considérée comme un standard. Ceci émane de l'étude prospective de phase III PARMA publiée en 1991, qui montrait une supériorité de l'intensification-autogreffe par rapport à la chimiothérapie de rattrapage seule (DHAP) dans une série de 50 LNH en rechute après première rémission complète.¹²⁷ Cependant, le nombre de LNH-T était faible, et il n'y avait pas de distinction pour les LAGC. Il n'y a malheureusement pas d'étude prospective similaire, randomisée et contrôlée, menée dans les LAGC en rechute/réfractaires évaluant le bénéfice de la greffe de CSH, autologue ou allogénique, pour guider précisément les décisions thérapeutiques. De nombreuses études rétrospectives ont cependant été conduites.⁴³ L'interprétation de celles-ci est souvent limitée par leur caractère rétrospectif et l'hétérogénéité des échantillons de patients (en terme d'histologie, de facteurs pronostiques ou encore de statut ALK). Néanmoins les données obtenues suggèrent, malgré des résultats parfois discordants entre les études, que les patients présentant une maladie chimiosensible à la première rechute (l'obtention d'une réponse complète avant autogreffe étant un facteur pronostique pour la SSE, et la SG¹²⁸) peuvent tirer un bénéfice de la consolidation par intensification-autogreffe, en terme de taux de réponse et de survie. Fanin et al publiaient en 1999 une analyse du registre de l' EBMT portant sur 64 patients adultes et enfants atteints de LAGC en rechute et traités par intensification-autogreffe.¹²⁹ L'âge médian était de 25 ans et 47% des patients étaient en RC au moment de la greffe. Les résultats étaient très bons avec une SSP et une SG à 5 ans de 56% et 70% respectivement, bien que biaisés par l'âge jeune, le statut à la greffe, et l'absence d'évaluation du statut ALK dans cette population. Des résultats similaires étaient rapportés plus récemment par Smith et al, en 2013, avec une analyse du registre des données du CIBMTR.¹³⁰ Elle concernait 241 LTP (dont 112 LAGC, 14 ALK+, 8 ALK-, 90 de statut ALK indéterminé) ayant reçu une autogreffe ou une allogreffe. Au total, 61 patients atteints de LAGC bénéficiaient d'une intensification-autogreffe, dont 39 étaient au-delà de la première rémission complète. Pour ces derniers, La SSP et la SG à 3 ans étaient de 50% et 65% respectivement. En revanche, Zamkoff et al publiaient en 2004 une analyse rétrospective de 16 patients (âge médian de 51 ans) atteints de LAGC ALK- en rechute/réfractaires, chimiosensibles, ayant reçu une intensification-autogreffe à la première rechute, montrant de manière plutôt inattendue des résultats défavorables.¹³¹ Les médianes de SSP et de SG étaient respectivement de 12 et 72 semaines. Cette divergence de résultats pourrait être expliquée par le faible effectif, l'inclusion potentielle de cas de PTCL-NOS CD30+ (critère d'inclusion de

l'étude : LNH T ou phénotype nul, CD30+, CD15-, ALK-), ou encore la proportion importante de rechutes précoces dans cet échantillon.

L'information est plus limitée encore sur le rôle de la greffe de CSH allogénique chez les patients adultes atteints de LAGC. Son bénéfice théorique repose sur l'induction d'un effet immunologique GVL (greffon contre lymphome). Il n'y a cependant pas d'étude concernant spécifiquement les LAGC qui ait été menée permettant de guider précisément la stratégie thérapeutique pour les patients éligibles à l'allogreffe. La plupart des études évaluant l'allogreffe sont rétrospectives, sur faible échantillon de patients, et analysant collectivement différents types de LTP. Dans l'ensemble, l'allogreffe à conditionnement myéloablatif dans cette indication résulte en un taux de SSP à 3 à 5 ans de 30%, au prix d'un taux de mortalité liée au traitement d'environ 30% également.^{130,132-134} L'étude française de la SFGM-TC rapportée par Le Gouill et al en 2008 présentait une analyse rétrospective de 77 patients atteints de LTP ayant reçu une allogreffe.¹³⁴ Pour les 27 cas de LAGC allogreffés (89% avec conditionnement myéloablatif), les taux de survie étaient plutôt favorables avec une SSE et une SG à 5 ans de 48% et 55% respectivement, mais cette étude incluait également des patients allogreffés après la première rémission complète. De manière intéressante, un sous-groupe de patients avec une maladie stable ou progressive au moment de l'allogreffe bénéficiait de celle-ci puisque la survie à 5 ans était alors de 29%, suggérant une place potentielle pour l'allogreffe à conditionnement myéloablatif dans les LAGC réfractaires.

Certaines études comparant l'autogreffe et l'allogreffe dans les LTP en rechute/réfractaires rappellent toutefois les limites liées à la toxicité de la procédure d'allogreffe, avec des résultats plus en faveur de l'autogreffe. L'étude rétrospective récente de Beitinjaneh et al, rapportée en 2015, rapportait 76 cas de LTP en rechute, dont 18 LAGC ALK-, recevant une autogreffe ou une allogreffe.¹³⁵ La SG à 4 ans, pour l'ensemble de la cohorte, était de 50% chez les patients autogreffés et 36% chez les patients allogreffés. Cette différence de résultat était largement impactée par la toxicité de l'allogreffe, les taux de mortalité non liée à la rechute à 4 ans étant respectivement de 17% et 40%. L'étude rétrospective du CIBMTR, rapportée par Smith et al en 2013, a fourni des données plus spécifiques pour les LAGC en rechute/réfractaires.¹³⁰ La SG à 3 ans était alors de 62% pour les patients autogreffés contre 33% pour les patients allogreffés, avec là encore une concordance sur les taux de mortalité liée à la greffe, respectivement de 5% et 32%. Il n'y avait en revanche pas de différence de SSP.

Compte tenu des taux de mortalité importants secondaires au conditionnement myéloablatif, quelques études ont investigué les conditionnements atténués (RIC) dans les LTP en rechute/réfractaires. Celle de Corradini et al, étude prospective de phase II menée sur 17 patients (dont 4 LAGC ALK-), rapportait en 2004 de remarquables taux de SSP et SG à 3 ans de 64% et 81% respectivement, avec un taux de mortalité liée à la greffe de 6% seulement.¹³⁶ Plus récemment, l'étude japonaise rétrospective de Aoki et al, réalisée chez 354 patients atteints de LTP ganglionnaires (dont 77 LAGC) ayant reçu une allogreffe, rapportait chez les plus jeunes patients (16-49 ans) des taux de SG à 3 ans de 42% et 56% pour respectivement les conditionnements myéloablatifs et les RIC.¹³⁷ Les taux de mortalité non liée à la rechute étaient respectivement de 22% et 14%.

Ces études démontrent donc que, bien que la greffe de CSH allogénique puisse potentiellement être curative chez les patients atteints de LAGC, la SG reste impactée par un haut niveau de mortalité liée à la procédure, essentiellement du fait de la maladie du greffon contre l'hôte, les infections et la toxicité. Une comparaison précise entre greffe allogénique et intensification-autogreffe reste difficile en l'absence d'étude randomisée. Les études réalisées à ce jour présentent par ailleurs des biais de sélection puisque les patients allogreffés présentent plus fréquemment une maladie plus avancée, chimioréfractaire, et ont reçu plus de lignes antérieures de traitement. Les protocoles à conditionnement atténué ont un intérêt pour réduire la mortalité liée au traitement et pourraient être particulièrement attractifs pour la proportion non négligeable de patients âgés dans cette pathologie.

Plusieurs études ont récemment évalué de nouvelles molécules pour la prise en charge des LTP en rechute/réfractaires. La plupart ont inclus tous les sous-types de LTP, mais très peu ont concerné spécifiquement les LAGC systémiques. Néanmoins, l'apparition de nouveaux agents pourrait conduire dans un futur proche à de profondes modifications dans les stratégies thérapeutiques du LAGC.

Le Brentuximab Vedotin (BV) est le nouvel agent le plus largement étudié dans les LAGC. Il s'agit d'un anticorps monoclonal spécifique dirigé contre le CD30, et conjugué à la MMAE par un dipeptide liant. La liaison de la molécule au CD30 à la surface cellulaire provoque son internalisation par endocytose, la drogue transite ensuite par le lysosome où les protéases clivent le peptide liant, libérant ainsi la MMAE dans le cytosol.¹³⁸ La MMAE se lie à la tubuline et bloque la polymérisation des microtubules, provoquant ainsi l'arrêt du cycle et la mort cellulaire par apoptose. Le BV est administré par voie intraveineuse, sur 30 minutes, à la dose de 1,8 mg/kg toutes les 3 semaines. L'étude pivot de phase II, rapportée par Pro et al en

2012, testant le BV en monothérapie sur 58 LAGC en rechute/réfractaires (42 ALK- et 16 ALK+), montrait un excellent taux de réponse globale à 86%, dont 57% de réponse complète.¹³⁹ Le BV était administré jusqu'à 16 cycles, le nombre médian de cycles était de 7 (1-16). Une réponse objective était observée à un temps médian de 5,9 semaines, la réponse complète à un temps médian de 11,9 semaines. La toxicité était le plus souvent gérable. L'événement indésirable principal était la neuropathie sensitive périphérique, touchant 41% des patients, dont 12% de grade 3. Elle se résolvait habituellement dans les premiers mois suivant la fin du traitement. Cette toxicité rend toutefois difficile d'envisager un traitement au long cours par BV. Des événements indésirables de grade 3 ou 4 étaient observés chez 60% des patients, avec outre les 12% de neuropathie, 21% de neutropénie, 14% de thrombopénie et 7% d'anémie notamment. L'évaluation finale de l'étude, à 5 ans de la dernière inclusion, a montré une SSP et une SG estimées à 5 ans de respectivement 39% et 60%.¹⁴⁰ La médiane de SG n'est donc pas atteinte, et celle de SSP est de 20 mois, mais non atteinte pour les patients en rémission complète post BV. Seize patients en rémission complète ont reçu une consolidation par greffe de CSH (8 autogreffes, 8 allogreffes). La médiane de SSP des patients greffés n'est pas atteinte, tandis qu'elle est de 39,4 mois pour les patients en rémission complète non greffés. Par ailleurs, il n'était pas observé de différence d'efficacité entre les formes ALK+ et les formes ALK-, que ce soit en terme de taux de réponse ou de survie. Les résultats de cette étude ont conduit la FDA puis l'Agence Européenne du Médicament à autoriser le BV dans le LAGC après échec d'au moins une ligne de polychimiothérapie.

De manière intéressante, l'efficacité du BV est bien moindre dans les PTCL-NOS CD30+ en rechute, avec dans une étude de phase II sur 22 cas, un taux de réponse globale de 33% (dont 17% de réponse complète), et une durée médiane de réponse de 7,6 mois.¹⁴¹ Ces résultats contribuent à souligner que les PTCL-NOS CD30+ et les LAGC ALK- sont des entités différentes, y compris donc sur la réponse au traitement.

L'étude de Bartlett et al, publiée en 2014, a montré que les patients atteints de LAGC qui répondent au BV et qui rechutent après interruption du traitement bénéficient fréquemment d'un retraitement par BV.¹⁴² En effet, sur les 8 patients de cette étude, 7 (88%) étaient à nouveau en réponse objective, dont 5 (63%) en réponse complète. La durée médiane de réponse était alors de 12,3 mois. L'incidence de neuropathie périphérique motrice était de 28%.

Le BV a également été évalué comme « bridge » à l'allogreffe, dans une étude portant sur 24 patients atteints de lymphome CD30+ réfractaires à au moins de 2 lignes de chimiothérapie

ou à l'autogreffe.¹⁴³ Dans cette étude de phase II, parmi les 5 LAGC inclus, 3 patients ont obtenu une réponse complète après 4 perfusions de BV, dont 2 qui ont pu ensuite recevoir une allogreffe. Bien que le nombre de patients soit faible, cette étude suggère que le BV, en outrepassant une résistance au traitement conventionnel antérieur, permet de mener des patients, pour lesquels jusqu'ici une stratégie palliative était l'unique option, vers de nouvelles stratégies thérapeutiques.

Une étude rétrospective du MDACC a en revanche montré, en cas de progression sous traitement par BV, une SG médiane catastrophique de 1,4 mois, soulignant ainsi le besoin de nouvelles molécules pour la prise en charge des LAGC réfractaires au BV.¹²⁶

Les inhibiteurs d'ALK sont des molécules également prometteuses pour la prise en charge des LAGC ALK+, l'activité tyrosine kinase d'ALK étant essentielle pour la survie des cellules tumorales. Le chef de file actuel de cette classe est le Crizotinib, un inhibiteur d'ALK/MET, disponible par voie orale, et approuvé chez l'adulte dans le carcinome bronchique non à petites cellules ALK+ avancé. Une étude pédiatrique de phase I avec escalade de dose, ayant inclus 9 patients atteints de LAGC ALK+ en rechute/réfractaires montrait de hauts niveaux de réponse : sur 8 patients avec une évaluation radiologique disponible, 6 obtenaient une réponse complète et 1 une réponse partielle.¹⁴⁴ Ces résultats ont été confirmés dans une étude récente, de phase I/II, avec 26 LAGC ALK+ pédiatriques en rechute/réfractaire inclus.¹⁴⁵ Le Crizotinib était administré deux fois par jour, 6 patients recevaient la dose de 165mg/m² et 20 la dose de 280mg/m². Les taux de réponse globale étaient respectivement de 83% et 90% (dont 83% et 80% de réponse complète). 33% et 77% respectivement développaient une neutropénie. La durée médiane de traitement était respectivement de 2,79 ans et 0,4 ans. 12 patients ont interrompu le traitement pour recevoir une greffe de CSH. Sur le plan biologique, la majorité des patients avaient une réduction progressive de leur taux de transcrit NPM1-ALK dans le sang, parallèlement à la réponse clinique.

Bien que les données sur le Crizotinib soient plus limitées pour la population adulte, l'étude de Gambacorti-Passerini et al rapportait une série de 9 patients (âgés de 19 à 55 ans) atteints de LAGC ALK+ en rechute/réfractaires avec 100% de réponse complète au Crizotinib (250mgx2/j), certains obtenant une réponse durable de plus de 40 mois.¹⁴⁶ La SSP et la SG à 2 ans étaient de 63,7% et 72,7% respectivement, avec obtention d'un plateau après 2 mois de traitement. Une rechute précoce était ainsi observée pour 2 patients dans les 2,5 premiers mois suivant l'initiation du traitement. L'équipe italienne de Monza a également rapporté, au

congrès de l'EHA en 2017, les résultats du Crizotinib chez 15 patients adultes atteints de LAGC en rechute, d'âge médian 25,5 ans (16-38), ayant reçu une médiane de 2,5 (1-5) lignes antérieures de traitement¹⁴⁷. La moitié des patients étaient initialement sensibles au Crizotinib, et cette réponse était rapidement obtenue. En effet, après 1 mois de traitement, le taux de réponse globale était de 87%, dont 53% de RC. Les SSP et SG médianes étaient respectivement de 4,6 et 7,5 mois. La SSP et la SG à 1 et 3 ans étaient de 44%. Sept patients en RC étaient encore sous Crizotinib, avec une durée médiane de traitement de 44 mois. Le principal facteur prédictif était l'obtention d'une RC à 1 mois, avec une SSP à 3 ans de 88% vs 0% chez les patients non en RC à 1 mois. Quatre patients ont rechuté en cours de traitement par Crizotinib. Une mutation de ALK a été mise en évidence chez 2 d'entre eux, non présente à l'initiation du traitement. Les quatre rechutes sous Crizotinib sont survenues dans les 4 premiers mois. Il n'était pas enregistré de rechute tardive, les autres patients restant en réponse (jusqu'à 6 ans de suivi dans cette cohorte).

Le Crizotinib présente globalement un bon profil de tolérance, les événements indésirables les plus fréquemment rapportés étant transitoires, à type de troubles visuels modérés et élévation des enzymes hépatiques. Contrairement au carcinome bronchique non à petites cellules, il n'a pas été rapporté de progression de LAGC ALK+ après une exposition prolongée à cette molécule. Le traitement, bien que permettant d'obtenir des réponses complètes, n'est néanmoins pas curateur et reste donc suspensif; des rechutes brutales à l'interruption du traitement ayant été rapportées.¹⁴⁸ La plupart des patients ont jusqu'ici été traités par Crizotinib pour induire une réponse complète, en « bridge » à la greffe de CSH, ou avec maintien d'un traitement prolongé.^{145,146} Des essais cliniques prospectifs multicentriques, avec un monitoring moléculaire précis (suivi du transcrit NPM1-ALK), seront requis pour évaluer la faisabilité d'une interruption du Crizotinib et établir la durée optimale de traitement.

Il existe plus d'une dizaine d'autres inhibiteurs d'ALK, à différents stades de leurs investigations.¹⁴⁹ Compte tenu du caractère rare du LAGC et de la bonne réponse sous Crizotinib, peu d'entre eux ont été testés dans le LAGC ALK+ à ce jour. Une réponse complète a été rapportée chez plusieurs patients traités par Ceritinib, un inhibiteur d'ALK de seconde génération, qui a montré une capacité à induire une réponse complète dans des modèles de xénogreffe résistants au Crizotinib.¹⁵⁰

La première molécule approuvée par la FDA dans les LTP en rechute/réfractaires a été le Pralatrexate, inhibiteur de la dihydrofolate réductase, plus de 10 fois plus puissant que le Méthotrexate. L'essai pivot de phase II PROPEL a inclus 115 LTP en rechute/réfractaires, dont 17 LAGC (4 ALK+, 11 ALK- et 2 de statut indéterminé).¹⁵¹ Le taux de réponse globale des patients LAGC était de 35%. La SSP médiane de l'ensemble de la cohorte était de 3,5 mois (10,1 mois chez les patients en réponse complète). Les effets secondaires tels qu'une mucite de grade 3-4 (22% des cas) entraînaient fréquemment des reports de dose, voire des interruptions de traitement.

Il y a également dans la littérature un rationnel de plus en plus important pour le recours dans les LTP aux thérapeutiques ciblées sur l'épigénétique, notamment les inhibiteurs d'histone déacétylase. Ces agents induisent l'accumulation d'histones acétylés dans les nucléosomes et induisent ainsi la différenciation et/ou l'apoptose dans les cellules tumorales. La Romidepsine a été évaluée dans une étude de phase II ayant inclus 130 LTP en rechute/réfractaires.¹⁵² Le taux de réponse globale était de 25% (24% pour les 21 LAGC ALK- de l'étude, dont 19% de réponse complète) et la SSP médiane de 4 mois, ceci ayant conduit à l'approbation de la molécule par la FDA. Lorsqu'une réponse était obtenue, elle était en revanche souvent prolongée, puisque la durée médiane de réponse était de 28 mois.¹⁵³ En terme de toxicité de grade 3-4, une thrombopénie était fréquente (24%), ainsi qu'une neutropénie (20%) ou encore un épisode infectieux (19%). Sur la base de ces résultats, le LYSA mène actuellement un essai randomisé CHOP versus Romidepsine-CHOP dans les LTP en première ligne. Le Belinostat a été approuvé en 2014 par la FDA pour le traitement des LTP en rechute/réfractaires sur la base des résultats de l'étude de phase II BELIEF.¹⁵⁴ 129 patients étaient inclus, dont 15 LAGC (2 ALK+ et 13 ALK-). Le taux de réponse globale pour l'ensemble de la cohorte était de 26% (dont 11% de réponse complète), mais de 0% pour les LAGC ALK+ et seulement de 15% pour les LAGC ALK-. La médiane de SSP était de 1,6 mois et la durée médiane de réponse était de 8,3 mois. La toxicité de grade 3-4 incluait des thrombopénies (13%), neutropénies (13%) et anémies (10%)

Dans la classe des agents immunomodulateurs « Imids », le Lenalidomide a récemment été évalué dans les LTP en rechute/réfractaires dans une étude de phase II, à la dose de 25mg/j, trois semaines sur quatre (avec schéma de réduction de dose selon le profil de toxicité habituel).¹⁵⁵ Sur les 29 patients inclus, le taux de réponse globale était de 24%, avec une SSP

de 4 mois. Plus spécifiquement parmi les 10 LAGC (statut ALK indéterminé), le taux de réponse globale était plus faible, de 10% (et aucune réponse complète n'était obtenue).

Des études préliminaires ont exploré l'efficacité d'autres nouveaux agents dans les LTP en rechute/réfractaires, tels que l'Alisertib, inhibiteur d'Aurora A Kinase (n=30, taux de réponse globale 30%),¹⁵⁶ le Duvelisib, inhibiteur de PI3K (n=15, taux de réponse globale de 47%),¹⁵⁷ ou encore le Nivolumab, inhibiteur de PD1 (n=5, taux de réponse globale de 40%).¹⁵⁸

Le tableau 1 synthétise les résultats des principales études publiées ayant testé de nouveaux agents dans les LAGC en rechute/réfractaires.

Au total, les recommandations actuelles publiées par l'ESMO en 2015 préconisent pour la prise en charge des LAGC en rechute/réfractaires, en dehors de l'inclusion dans des essais thérapeutiques, une 2^{ème} ligne par une monothérapie par Brentuximab Vedotin (et ce indépendamment du statut ALK).¹⁰⁸ En cas de bonne réponse et d'éligibilité du patient, il faut envisager ce traitement comme un « bridge » vers une consolidation par greffe de CSH allogénique ou autologue. Il paraît légitime d'envisager le Crizotinib, les chimiothérapies conventionnelles de rattrapage ou encore l'allogreffe (si non réalisée en 2^{ème} ligne) pour les rechutes ultérieures.

Molécule	Nombre de patients			Taux de Réponse Globale			Référence
	ALK+	ALK-	ALK ^{inconnu}	Tous	ALK+	ALK-	
Brentuximab Vedotin	16	42	0	86%	81%	88%	Pro <i>et al.</i> ¹³⁹
Pralatrexate	4	11	2	35%	-	-	O'Connor <i>et al.</i> ¹⁵¹
Romidepsine	1	21	0	-	-	24%	Coiffier <i>et al.</i> ¹⁵³
Belinostat	2	13	0	13%	0%	15%	O'Connor <i>et al.</i> ¹⁵⁴
Lenalidomide	0	0	10	10%	-	-	Toumishey <i>et al.</i> ¹⁵⁵
Crizotinib	9	0	0	100%	100%	-	Gambacorti-Passerini <i>et al.</i> ¹⁴⁶
Crizotinib (enfant)	9	0	0	89%	89%	-	Mossé <i>et al.</i> ¹⁴⁴
Crizotinib (enfant)							Mossé <i>et al.</i> ¹⁴⁵
- 165mg/m ²	6	0	0	83%	83%	-	
- 280 mg/m ²	20	0	0	90%	90%	-	
Vinblastine (enfant)	35	0	1	83% ^a	-	-	Brugières <i>et al.</i> ¹⁵⁹

Tableau 1.

Etudes évaluant les nouvelles molécules en monothérapie pour le traitement des LAGC en rechute/réfractaires.

2.8.3 Prise en charge du LAGC systémique de l'enfant

Les LAGC ALK+ de l'enfant sont caractérisés par une grande chimiosensibilité, en première ligne mais aussi après rechute, permettant de hauts niveaux de réponse. La plupart des groupes pédiatriques ont adopté le protocole de chimiothérapie de l'essai ALCL99 comme traitement de référence en première ligne, compte tenu des faibles doses cumulatives, dans ce protocole, d'agents potentiellement toxiques à long-terme que sont les anthracyclines et les alkylants.¹⁸ Il consiste en une préphase (Dexaméthasone, Cyclophosphamide, injection intrathécale triple) suivie de 6 cures avec 2 schémas en alternance (Dexaméthasone/Methotrexate/Ifosfamide/Cytarabine/Etoposide d'une part, Dexaméthasone/Methotrexate/Cyclophosphamide/Doxorubicine d'autre part), sur une période de 4 mois. L'essai prospectif ALCL99, avec 352 enfants inclus entre 1999 et 2005 en Europe et au Japon, a rapporté des taux de SSE et de SG à 2 ans de respectivement 74% et 92,5%. Si l'on attend de ce protocole une toxicité à long-terme limitée, la toxicité aiguë est en revanche significative, notamment sur le plan hématologique avec 70% de neutropénie de grade 4, par ailleurs 13% de mucite grade 3-4 et 20% de prise de poids significative.¹⁶⁰ L'essai ALCL99 n'enregistre toutefois qu' 1% de décès d'origine toxique.

A l'ère du développement des thérapies ciblées, le Brentuximab Vedotin et le Crizotinib sont en cours d'évaluation, en association à une polychimiothérapie, dans le LAGC pédiatrique, dès la première ligne (essai NCT01979536). (voir section précédente) De plus, le futur essai ALCL 2 évaluera, sur la base d'une stratification sur la MDD, l'efficacité de la Vinblastine en monothérapie pendant 2 ans (chez les patients avec MDD négative), et l'efficacité du Ceritinib ajouté au protocole ALCL99 (randomisation chez les patients avec MDD positive).

Il n'y a en revanche à l'heure actuelle pas de standard pour le traitement des LAGC de l'enfant en rechute. Des études rétrospectives de faible effectif ont rapporté différentes approches thérapeutiques, incluant une grande variété de protocoles de chimiothérapie, souvent consolidés par une greffe de CSH autologue ou allogénique après obtention d'une réponse complète.¹⁶¹⁻¹⁶³ Ces études ont rapporté globalement une probabilité de survie après la rechute de l'ordre de 55-60%. Une rechute précoce (<12 mois) et un marquage CD3 positif des cellules tumorales au diagnostic ont été associés à un risque élevé de nouvelle rechute après le traitement de rattrapage. Aussi l'EICNHL a évalué, à travers l'essai « ALCL-Relapse Trial », une stratégie d'approche thérapeutique guidée par le risque, en fonction de ces deux paramètres (temps à la rechute et immunophénotype).¹⁶⁴ Cette étude a confirmé l'efficacité de

l'allogreffe de CSH chez les patients présentant une rechute à haut risque (SSE à 3 ans de 64% après la rechute), alors que l'intensification-autogreffe réalisée dans les rechutes à risque intermédiaire s'est montrée plus décevante (SSE à 3 ans de 41% seulement après la rechute). Dans la cohorte de patients avec une rechute de faible risque (rechute à plus d'un an du diagnostic, et CD3 négatif), l'administration hebdomadaire de Vinblastine en monothérapie pendant 2 ans a permis d'obtenir des rémissions durables avec un taux de SSE à 3 ans de 85%. Les travaux de Tanaka et al, *in vitro* et *in vivo* sur modèle murin, ont démontré la capacité de la Vinblastine à stimuler les cellules dendritiques.¹⁶⁵ L'action thérapeutique de la Vinblastine dans le LAGC pourrait donc être médiée par son effet cytotoxique mais également immunomodulateur, via une propension à stimuler la réponse immune anti-ALK de l'hôte. Compte tenu des excellents résultats enregistrés avec la Vinblastine en monothérapie dans le LAGC de l'enfant en rechute, de son faible coût, de sa faible toxicité à court et à long terme, la question qui émerge est celle de savoir si cette molécule pourrait se substituer au protocole de polychimiothérapie dès la première ligne chez l'enfant. Le groupe EICNHL prévoit de l'évaluer prochainement. Au total, suite aux résultats de la stratification dans l'essai « ALCL-Relapse Trial », il est recommandé de procéder à une allogreffe de CSH dans les rechutes de LAGC à haut risque, et de traiter les rechutes de risque faible ou intermédiaire par la Vinblastine. De plus, en cas de seconde rechute ou ultérieure, la plupart des patients reçoivent une allogreffe de CSH après réinduction par chimiothérapie ou BV ou ALK inhibiteur.

Parmi les nouvelles thérapies ciblées, l'anti-ALK Crizotinib a montré des résultats encourageants dans le LAGC en rechute/réfractaire de l'enfant (voir section précédente).^{144,145}

2.9 FORMES PARTICULIERES DE LAGC

2.9.1 Le lymphome cutané primitif anaplasique à grandes cellules

Par définition, le lymphome cutané primitif anaplasique à grandes cellules (LCPAGC) est caractérisé par des cellules tumorales de type T, de grande taille, avec un important polymorphisme nucléaire, et exprimant majoritairement le CD30 (plus de 75% d'entre elles).^{5,166} Il atteint principalement les adultes, volontiers de 50-70 ans, mais des cas pédiatriques ont également été décrits. Il est de prédominance masculine avec un ratio homme/femmes de 2-3/1. La plupart des patients présentent des nodules ou tumeurs solitaires

ou localisés, parfois des papules. Les lésions sont volontiers ulcérées.¹⁶⁷ 20% des patients présentent des lésions multifocales. Les sites de prédilection sont la tête, le cou et les extrémités. Les lésions cutanées peuvent spontanément régresser, partiellement ou totalement. Mais la rechute cutanée est en revanche fréquente. Dans 10% des cas, il se complique d'une dissémination extra-cutanée, principalement au niveau des ganglions lymphatiques régionaux. Sur le plan histologique, il est caractérisé par un infiltrat non-épidermotrope de plages de grandes cellules tumorales CD30+. Dans la plupart des cas, les cellules tumorales ont les caractéristiques morphologiques de cellules anaplasiques, avec des noyaux arrondis, ovales ou irréguliers, des nucléoles éosinophiles proéminents, et un cytoplasme abondant. Plus rarement (20 à 25% des cas), elles ont une morphologie de type pléiomorphe ou immunoblastique. Des lymphocytes réactionnels sont souvent présents à la périphérie lésionnelle. Les lésions ulcérales présentent volontiers un volumineux infiltrat inflammatoire, composé de lymphocytes T réactionnels, histiocytes, polynucléaires éosinophiles et/ou neutrophiles, et peu de cellules CD30+. Une hyperplasie épidermique peut être importante dans de tels cas.

Les cellules tumorales ont souvent un phénotype T-CD4+ activé, avec une perte variable du CD2, du CD5 et/ou du CD3. Elles expriment fréquemment les protéines cytotoxiques (Granzyme B, TIA-1, Perforine).^{168,169} Dans moins de 5% des cas, le phénotype est de type T-CD8+. L'expression du CD30 par une majorité des cellules tumorales (>75%) est un critère nécessaire au diagnostic. Contrairement aux lymphomes CD30+ systémiques, la plupart des LCPAGC expriment le CLA (Antigène associé au Lymphocyte Cutané), mais n'expriment pas, ou rarement, les antigènes EMA ou ALK.^{170,171} Les formes ALK+ sont plus fréquentes chez l'enfant, et peuvent révéler ou évoluer vers une atteinte systémique. Le CD15 est habituellement négatif. La co-expression du CD56 est rare, mais n'est pas associée à un pronostic défavorable.¹⁷²

Sur le plan génétique, on retrouve le plus souvent (>90% des cas) un réarrangement clonal des gènes du TCR.¹⁷³ La translocation t(2,5)(p23;q35) n'est pas présente, ou rarement. Des réarrangements de DUSP22-IRF4 en 6p25.3 ont été retrouvés dans 28% des LCPAGC.^{174,175} La détection d'un réarrangement 6p25.3 en FISH se révèle ainsi un marqueur hautement spécifique du LCPAGC (spécificité de 99%), et donc un atout pour le diagnostic différentiel des autres lymphoproliférations T cutanées primitives CD30+.

L'aspect cytomorphologique très atypique et la croissance rapide des lésions tumorales contrastent avec un pronostic favorable. La SG à 10 ans est de l'ordre de 90%.^{16,167} Les patients avec une atteinte cutanée multifocale ou ganglionnaire loco-régionale ont un

pronostic similaire aux patients avec une atteinte cutanée seule et localisée. Il n'y a pas de différence de présentation clinique ni pronostique entre les différentes formes morphologiques (anaplasiques, pléiomorphes ou immunoblastiques).¹⁶⁷

Les dernières recommandations pour la prise en charge thérapeutique sont celles de l'ESMO publiées en 2013.¹⁷⁶ Le traitement de première intention est l'exérèse chirurgicale ou la radiothérapie pour les lésions solitaires ou très localisées. Devant des lésions multifocales, le traitement consiste en de la radiothérapie si les lésions sont peu nombreuses, ou du Methotrexate à faible dose. La radiothérapie est habituellement administrée avec des électrons, par bolus, une marge de ≥ 2 cm et une dose totale de 40 Grays.¹⁷⁷ En cas d'atteinte extra-cutanée ou devant une atteinte cutanée rapidement progressive, la prise en charge correspond à celle du LAGC systémique, soit en 1^{ère} intention une polychimiothérapie à base d'anthracycline. Le bilan d'extension radiologique initial pour éliminer toute atteinte systémique est donc primordial, et pour cela la Tomographie par Emission de Positons couplée au Scanner (TEP-Scan) tend à supplanter la Tomodensitométrie conventionnelle.

En cas de rechute ou de forme réfractaire, des molécules telles que le Brentuximab Vedotin, le Bexarotène, l'IFN- α ou encore la chimiothérapie (Gemcitabine, Etoposide) peuvent être envisagées. L'étude très récente de phase III ALCANZA (n=128, 76% de Mycosis Fongoïde, 24% de LCPAGC) est en faveur d'une meilleure efficacité du BV, par rapport au Methotrexate et au Bexarotène, en terme de taux et de durée de réponse, dans les lymphomes T cutanés CD30+.¹⁷⁸

2.9.2 Le lymphome anaplasique à grandes cellules associé aux implants mammaires

Les lymphomes anaplasiques à grandes cellules associés aux implants mammaires (LAGC-AIM) représentent une entité provisoire dans la classification OMS 2016.⁸ Le diagnostic histologique est celui d'un LAGC ALK-. Le risque est estimé à 1 à 2 cas sur 10 000 femmes porteuses d'un implant mammaire sur 10 ans. Le type de prothèse ne semble pas être influent. Une étude suggère en revanche le rôle éventuel de *Ralstonia* spp (bactérie Gram négatif de l'environnement), plus souvent identifiée au sein du prélèvement capsulaire lors du diagnostic.¹⁷⁹

Le réseau Lymphopath rapporte, sur la période 2010-2014, 300 lymphomes mammaires, parmi lesquels 274 lymphomes B, 25 lymphomes T (dont 19 LAGC-AIM) et 1 lymphome de Hodgkin. L'étude des LAGC-AIM dans cette série française montre l'identification de deux formes : l'une in situ (75%), où la prolifération tumorale tapisse la capsule, sans infiltrer le tissu péri/sous-capsulaire, et l'autre infiltrante (25%), avec une infiltration massive de la capsule, un environnement inflammatoire important, riche en éosinophiles, Hodgkin-like.¹⁰

Le phénotype est CD30+, EMA+ (92,3% des cas), CD4+ CD8+ (co-expression dans 2/3 des cas), CD3- le plus souvent, marqueurs cytotoxiques positifs, ALK -, EBER -. Le TCR présente un réarrangement clonal en gamma (parfois bêta), il n'y a pas de réarrangement DUSP22, mais en revanche une expression de STAT3 en immunohistochimie dans tous les cas.

En 2016, il s'agit au total de 29 cas référencés en France.¹⁸⁰ L'âge médian est de 60 ans (29-83 ans), le délai médian de survenue de 7 ans. Des symptômes à type de prurit, d'érythème autour de la prothèse peuvent être un mode de révélation et doivent faire suspecter cette complication de l'implant. Celui-ci est rompu dans 60% des cas. Il s'agit le plus souvent de formes localisées IE (84%). Le traitement a consisté en une capsulectomie avec implantectomie dans 24 cas sur 26. Les indications de la chimiothérapie (le plus souvent régime de type CHOP) ne sont pas clarifiées. Le suivi à 2 ans montre une survie globale à 80% (52,5% pour les formes infiltrantes contre 100% pour les formes localisées).

Des recommandations de prise en charge ont été proposées.¹⁸¹ Le diagnostic doit être évoqué devant un épanchement mammaire tardif, qui survient plus d'un an après la pose de l'implant. L'exploration initiale consiste en une imagerie (échographie, IRM) et une ponction de l'épanchement. En cas de cytologie positive, une capsulectomie totale avec implantectomie sont indiquées. Si la ponction est négative, mais qu'il existe une masse, la biopsie chirurgicale doit être envisagée. En l'absence de masse, un suivi est réalisé. Il doit être rapproché, avec renouvellement de l'imagerie et de la cytoponction. En cas de persistance de l'épanchement, la capsulectomie avec implantectomie doivent être alors discutées.

3 OBJECTIFS DE L'ETUDE

Bien que partageant des caractéristiques morphologiques communes et l'expression de CD30 sur les cellules tumorales, les LAGC ALK+ et ALK- présentent des distinctions sur le plan clinique, biologique, pronostique et de stratégie thérapeutique.

Les LAGC ALK+ ont un pronostic plus favorable, avec une SG à 5 ans d'environ 80% contre 50% pour les LAGC ALK-.^{16,17,43,107,113} Le pronostic favorable des LAGC ALK+ est cependant principalement le reflet de l'âge, plus jeune au diagnostic de cette entité.¹⁷

Une étude rétrospective du registre de la BCCA, rapportée en 2013, évaluait la survie de patients atteints de LTP en première rechute/réfractaires, en l'absence de greffe de CSH.¹⁸² 153 patients étaient inclus, dont 11 LAGC ALK+, 24 LAGC ALK- et 1 LAGC de statut ALK indéterminé. Pour l'ensemble de la cohorte, les SSP et SG médianes étaient respectivement de 3,1 et 5,5 mois. Plus spécifiquement pour les LAGC en première rechute/réfractaires, l'évolution était plus sombre encore avec, pour 17 LAGC analysés, des SSP et SG médianes de 1,8 et 3 mois respectivement. Cependant, il n'y avait pas dans cette étude d'analyse distinguant les taux de survie en fonction du statut ALK. Dans leur étude de phase II, Pro et al ont montré une franche amélioration du pronostic des LAGC en rechute/réfractaires traités par le Brentuximab Vedotin en monothérapie.¹³⁹ Parmi les 58 patients de l'étude (16 ALK+ et 42 ALK-), 50 (86%) obtenaient une réponse objective, dont 33 (57%) de réponses complètes. L'évaluation finale de l'étude, à 5 ans de la dernière inclusion, a montré une SSP et une SG estimées à 5 ans de respectivement 39% et 60%. La SSP médiane était de 20 mois. Les taux de réponse et la SSP médiane étaient comparables pour les formes ALK+ et ALK-. Il n'est néanmoins pas déterminé si cette absence de différence entre les formes ALK+ et ALK- est attribuable ou non à un effet spécifique du BV. Si le pronostic global des LAGC est bien connu, le profil d'évolution spécifique de cette pathologie à très long terme après la première rechute ou en cas de maladie réfractaire ne l'est en revanche pas.

Ce travail de thèse est une étude rétrospective, entreprise afin de déterminer plus précisément l'évolution à long terme (suivi médian de 12,5 ans) des patients adultes atteints de LAGC après la première rechute ou réfractaires primaires, avant l'ère des nouvelles molécules

ciblées, et notamment du BV. Les patients avaient été inclus dans des essais prospectifs du LYSA (anciennement GELA) et reçu une polychimiothérapie en première ligne.

Les résultats obtenus permettraient ainsi de donner une référence historique de comparaison à l'heure du développement et de l'évaluation d'un arsenal grandissant de nouvelles thérapeutiques ciblées.

4 PATIENTS ET METHODES

4.1 CRITERES D'ELIGIBILITE

Le Dr David Sibon avait rapporté en 2012 le suivi à long terme de 138 patients avec un diagnostic confirmé de LAGC après relecture anatomopathologique et immunohistochimique, et dont le statut d'expression ALK était connu.¹⁷ Ils représentaient un sous-groupe parmi les patients inclus entre 1987 et 2003 dans trois études prospectives du LYSA portant sur les lymphomes agressifs (LNH87, LNH93 et LNH98). Ils avaient donc tous reçu une polychimiothérapie en première ligne de traitement.¹⁷ Parmi ces 138 patients, les 40 patients réfractaires primaires ou en première rechute ont été inclus dans ce travail de thèse.

4.2 ANALYSES HISTOLOGIQUES ET IMMUNOHISTOCHIMIQUES

Lors de l'inclusion dans les trois essais cliniques du LYSA, les biopsies tumorales ont été relues de façon centralisée à la Plateforme de Pathologie LYSA-P. Elles ont été initialement regroupées selon la classification REAL (Revised European-American Lymphoma),² sur l'examen histologique des lames colorées à l'hématoxyline-éosine et au Giemsa, et sur l'analyse histochemique des marquages CD20, CD3 et CD30 au moins, lorsque le diagnostic de LAGC était suspecté. Afin de pouvoir analyser, dans ces trois études, l'effet de la première ligne de traitement spécifiquement pour les patients atteints de LAGC, quatre experts hématopathologistes (le Docteur Josette Brière et les Professeurs Laurence Lamant, Georges Delsol et Philippe Gaulard) ont relu chaque biopsie de LAGC et étendu les analyses phénotypiques afin de les reclasser selon la classification OMS 2008.⁵ Il était utilisé un panel d'anticorps dirigés contre le CD20, le CD30, ALK, les antigènes T (CD2, CD3, CD5), l'EMA et le TIA-1. Le diagnostic de LAGC était porté sur les critères de la classification OMS suivants : aspects morphologiques caractéristiques (cellules tumorales de grande taille avec un cytoplasme abondant et pléiomorphe, aspect des noyaux, souvent en forme de fer à cheval); marquage CD30 membranaire et du Golgi de quasiment toutes les cellules tumorales; une architecture cohésive; avec une infiltration fréquente des sinus du ganglion lymphatique.

4.3 METHODES D'EVALUATION

A l'inclusion dans les essais du LYSA, les investigations initiales comprenaient un examen clinique avec l'histoire de la maladie et l'examen physique, un scanner thoraco-abdomino-pelvien, une biopsie ostéo-médullaire, des analyses biologiques (dont les taux de LDH et de β 2-microglobuline). Le stade du lymphome était déterminé selon la classification d'Ann Arbor. Le recrutement dans les différents bras des essais prospectifs dépendait de l'âge et du score IPI ajusté à l'âge. Les trois essais cliniques du LYSA avaient été approuvés par un comité éthique, et le consentement éclairé et écrit des patients était requis. Une sérologie VIH ou HTLV1 positive était un critère d'exclusion. Les protocoles de polychimiothérapie évalués en première ligne dans ces essais sont énumérés dans le tableau 2. L'évaluation de la réponse au traitement (réponse complète, réponse complète non confirmée, réponse partielle, maladie stable ou progression) suivait les critères internationaux de Cheson de 1999.¹⁸³

Pour ce travail de thèse, le recueil de données a porté sur les 40 patients adultes inclus en première ligne dans les trois essais du LYSA et atteints de LAGC systémique en première rechute ou réfractaire. Les patients étaient ou avaient été suivis dans 22 centres investigateurs (21 centres français et un centre belge). Ces centres ont été contactés pour récupérer les données de chacun des 40 patients. Cependant, compte tenu de l'ancienneté des essais, 15 dossiers médicaux sur 40 n'ont pu être consultés, car non retrouvés au service des Archives du centre, et sans historique informatique disponible. Les caractéristiques des patients à l'inclusion dans les essais LYSA, le traitement de première ligne reçu, la date de première progression/rechute étaient obtenus par consultation de la base de données de l'étude de Sibon et al du LYSA.¹⁷ Le traitement de seconde ligne, la réponse obtenue, la date de seconde progression/rechute, la date et la cause de décès étaient relevés dans les dossiers médicaux. Après la première progression/rechute, une surveillance radiologique était réalisée (essentiellement par scanners) et la réponse au traitement était déterminée par le médecin du patient. Pour les patients sans dossier médical consultable et pour les patients vivants aux dernières nouvelles dans le dossier médical, le Service de l'Etat Civil de la commune de naissance était consulté afin de confirmer leur statut vivant ou décédé, et d'obtenir le cas échéant leur date de décès.

Essai	Groupe de Traitement	Traitement et distribution [ALK ⁻ /ALK ⁺]
LNH87-1	< 70 ans; faible risque	mBACOD × 8 [5/3] v ACVBP × 3 + consolidation séquentielle [1/4]
LNH87-2	< 55 ans; haut risque	ACVBP × 4 [4/3] v NCVBP × 4 [1/4]; pour les répondeurs : consolidation séquentielle v intensification-autogreffe
LNH87-3	55-69 ans; haut risque	ACVBP × 4 + consolidation séquentielle [0/0] v protocole alternatif [7/0]
LNH87-4	≥ 70 ans	CTVP × 6 [0/0] v CVP × 6 [3/0]
LNH93-1	≤ 60 ans; aalPI = 0	ACVBP × 3 + consolidation séquentielle [4/6] v CHOP × 3 + IFRT [1/4]
LNH93-2	≤ 60 ans; aalPI = 1	ACVBP × 4 + consolidation séquentielle [4/5] v ECVBP + IVAM [2/4]
LNH93-3	≤ 60 ans; aalPI = 2-3	ACVBP × 4 + consolidation séquentielle [5/7] v CEOP × 1 + ECVBP × 2 + intensification-autogreffe [1/0]
LNH93-4	> 60 ans; aalPI = 0	CHOP × 4 [1/1] v CHOP × 4 + IFRT [3/2]
LNH93-5	61-69 ans; aalPI = 1-3	ACVBP × 4 + consolidation séquentielle [4/1] v CHOP × 8 [3/1]
LNH93-6	≥ 70 ans; aalPI = 1-3; PS < 2	CEOP × 6 [2/1] v miniCEOP × 6 [0/0]
LNH93-7	≥ 70 ans ; aalPI = 1-3; PS ≥ 2	miniCEOP × 6 [0/0] v VCP × 6 [1/0]
LNH98-2*	≤ 60 ans; aalPI = 1	ACVBP × 4 + consolidation séquentielle [10/11]
LNH98-3*	≤ 60 ans; aalPI = 2-3	ACVBP × 4 + intensification-autogreffe [7/7]
LNH98-5*	60-80 ans; aalPI = 1-3; PS ≤ 2	CHOP × 8 [1/0]
LNH98-6*	60-69 ans; aalPI = 1-3; PS > 2	ACVBP × 4 + consolidation séquentielle [4/0]

Tableau 2.

Distribution des patients atteints de LAGC inclus dans les essais cliniques prospectifs du LYSA.

Abréviations: ACVBP, Doxorubicine, Cyclophosphamide, Vindesine, Bleomycine, Prednisone; CEOP, Cyclophosphamide, Epirubicine, Vincristine, Prednisone; CHOP, Cyclophosphamide, Doxorubicine, Vincristine, Prednisone; CTVP, Cyclophosphamide, Pirarubicine, Teniposide, Prednisone; CVP, Cyclophosphamide, Teniposide, Prednisone; ECVBP, Epirubicine, Cyclophosphamide, Vindesine, Bleomycin, Prednisone, IVAM, ifosfamide, Etoposide, Cytarabine, Methotrexate; mBACOD, Methotrexate, Bleomycine, Doxorubicine, Cyclophosphamide, Vincristine, Dexaméthasone; NCVBP, Mitoxantrone, Cyclophosphamide, Vindesine, Bleomycine, Prednisone; VCP, Etoposide, Chlorambucil, Prednisone; Consolidation séquentielle, Methotrexate, Ifosfamide, Etoposide, Cytarabine; IFRT, radiothérapie à champ restreint (involved field radiotherapy); aalPI, score IPI ajusté à l'âge; PS, performance status.

* Dans l'essai LNH-98, les patients n'étaient pas randomisés mais inclus et traités selon le bras de référence (ACVBP ou CHOP).

Afin d'assurer l'exhaustivité de l'information concernant les procédures d'intensification-autogreffe et d'allogreffe, la base de données du LYSA a été croisée avec celle de la SFGM-TC. Ce registre contient des données remontant jusqu'au début des années 1970 concernant les patients recevant une greffe de cellules souches hématopoïétiques. Les données telles que

les caractéristiques cliniques des patients, incluant leur diagnostic, les traitements de première ligne, les procédures associées à la greffe de cellules souches hématopoïétiques, les complications et l'évolution sont rapportées par les investigateurs de chaque centre réalisant des greffes de moelle. Cette consultation du registre de la SFGM-TC a permis de confirmer la réalisation d'une greffe de CSH en première ou deuxième ligne lorsque l'information était connue par consultation du dossier, et surtout de rattraper l'information de la réalisation d'une greffe de CSH en deuxième ligne ou ultérieurement lorsque le dossier du patient n'était pas consultable.

4.4 ANALYSES STATISTIQUES

Les analyses statistiques ont été réalisées par Monsieur Loïc Chartier, statisticien au sein du LYSARC, association Loi de 1901 ayant en charge la mise en œuvre des études cliniques, biologiques et épidémiologiques approuvées par le Conseil Scientifique du LYSA.

Les caractéristiques des patients et les taux de réponse ont été comparés par le Test exact de Fisher ou le test du χ^2 pour les variables aléatoires discrètes et par le test de Mann-Whitney ou le test-t de Student pour les variables continues.

La Survie Globale était définie par l'intervalle entre l'événement de première progression/rechute et la date de dernière nouvelle ou de décès (quelle qu'en soit la cause). La Survie Sans Progression était définie par le temps entre l'événement de première progression/rechute et le premier signe d'un second événement tel que la progression, la rechute après réponse ou le décès (quelle qu'en soit la cause). La probabilité de survie était estimée par la méthode de Kaplan-Meier et les courbes de survie étaient comparées par tests Log-Rank. Un $P < 0,05$ bilatéral permettait de définir la significativité statistique.

Les analyses statistiques ont été calculées avec le logiciel SAS, Statistical Analysis System (version 9.2 ; SAS Institute, Cary, NC).

5 RESULTATS

5.1 CARACTERISTIQUES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES DES PATIENTS

Parmi les 138 patients atteints de LAGC ayant reçu une polychimiothérapie en première ligne de traitement et recensés dans l'étude de Sibon et al¹⁷ (64 ALK+ et 74 ALK-), 40 (14 ALK+ et 26 ALK-) ont présenté un événement de progression ou de rechute après première réponse. L'incidence cumulative de cet événement à 5 ans était respectivement de 22% et 38% pour les formes ALK+ et ALK- (P=0,038), soit un événement plus fréquent pour les formes ALK-, en accord avec la littérature.

En première ligne de traitement, 29 patients (11 ALK+ et 18 ALK-) avaient reçu un protocole intensif (de type ACVBP) et 11 patients (3 ALK+ et 8 ALK-) un protocole conventionnel (de type CHOP). 1 seul patient, âgé, n'avait pas reçu d'anthracycline en première ligne. 6 patients (4 ALK+ et 2 ALK-) avaient reçu une intensification-autogreffe dès la première ligne, dans le cadre d'une stratégie de consolidation programmée par l'essai dans lequel ils avaient été inclus. Il n'y avait pas de différence significative entre les formes ALK+ et ALK- concernant la thérapeutique de première ligne, que ce soit le type de protocole de chimiothérapie reçu ou l'intensification-autogreffe. Lors de l'événement de première rechute/progression, les patients ALK+ étaient significativement plus jeunes que les patients ALK- (âge médian de 35 ans, contre 61 ans respectivement, P=0,005). Les patients ALK+ étaient significativement plus nombreux à avoir moins de 40 ans (n=8/14, soit 57%) que les ALK- (n=3/26, soit 12%) (P=0,007).

En dehors de l'âge, il n'y avait pas de différence significative à la première rechute/progression entre les formes ALK+ et ALK- concernant la distribution dans les différents essais cliniques, le ratio homme/femme, l'immunohistochimie au diagnostic (CD3 et EMA), les scores IPI et PIT au diagnostic, le taux de β 2-microglobuline au diagnostic ou encore, comme décrit ci-dessus, le traitement de première ligne reçu.

Les caractéristiques des 40 patients de cette étude sont résumées dans le tableau 3.

Caractéristiques	ALK+	ALK-	P
Nombre de patients	14 (35%)	26 (65%)	
Sexe			0.720
Masculin	9/14 (64%)	19/26 (73%)	
Féminin	5/14 (36%)	7/26 (27%)	
Score IPI au diagnostic			0.728
0-2	8/14 (57%)	9/20 (45%)	
3-5	6/14 (43%)	11/20 (55%)	
Score PIT au diagnostic			0.147
0-1	10/13 (77%)	9/19 (47%)	
2-4	3/13 (23%)	10/19 (53%)	
β ₂ -Microglobuline au diagnostic			0.395
<3 mg/L	6/8 (75%)	9/18 (50%)	
≥3 mg/L	2/8 (25%)	9/18 (50%)	
Immunohistochimie au diagnostic			
CD3+	3/11 (27%)	10/23 (43%)	0.465
EMA+	7/8 (88%)	12/17 (71%)	0.624
Essai clinique en 1ère ligne			0.822
LNH87	2/14 (14%)	5/26 (19%)	
LNH93	7/14 (50%)	14/26 (54%)	
LNH98	5/14 (36%)	7/26 (27%)	
Type de chimiothérapie en 1ère ligne			0.715
Conventionnelle (type CHOP)	3/14 (21%)	8/26 (31%)	
Intensive (type ACVBP)	11/14 (79%)	18/26 (69%)	
Intensification-autogreffe en 1ère ligne			0.159
Oui	4/14 (29%)	2/26 (8%)	
Non	10/14 (71%)	24/26 (92%)	
Age à la 1ère rechute/progression			
Médiane (années)	35	61	0.005
Extrêmes (années)	19-76	34-81	
<60 ans	11/14 (79%)	12/26 (46%)	0.092
<40 ans	8/14 (57%)	3/26 (12%)	0.007
2ème SSP à 5 ans, %	21% (5-45)	4% (0-16)	0.393
2ème SG à 5 ans, %	36% (13-59)	19% (7-36)	0.963
2ème SSP à 10 ans, %	14% (2-37)	0%	0.393
2ème SG à 10 ans, %	14% (2-37)	15% (5-32)	0.963

Tableau 3.
Caractéristiques des 40 patients atteints de LAGC ALK+ et ALK- en première rechute/réfractaires.

Le temps médian entre l'inclusion dans l'essai clinique (première ligne de traitement) et l'événement de progression/première rechute était de 6 [1,5-34] mois et 11,1 [1-67] mois pour les formes ALK+ et ALK-, respectivement. (P=0,36)

Le suivi médian de cette étude, à partir de l'événement de progression/première rechute était de 12,5 [11,8-13,6] ans.

5.2 TRAITEMENT DE SECONDE LIGNE ET TAUX DE REPONSE

Malheureusement, le traitement de seconde ligne n'a pu être retrouvé que pour 26 patients (7 ALK+ et 19 ALK-). 24 ont reçu une chimiothérapie de rattrapage standard, le plus souvent DHAP ou ESHAP. Deux patients, ALK-, ont reçu uniquement des soins palliatifs.

Le taux de réponse globale à la chimiothérapie de rattrapage était de 54% (ALK+ 71,4%, ALK- 47,1%), dont 46% de réponse complète et 8% de réponse partielle. Parmi les 13 patients ayant obtenu une réponse, 6 (2 ALK+ et 4 ALK-) ont reçu une intensification-autogreffe, et 2 (1 ALK+ et 1 ALK-) ont été allogreffés. Les 2 patients allogreffés après la première rechute/progression avaient reçu une intensification-autogreffe en première ligne. Le taux de greffe de CSH réalisé chez les patients répondeurs était donc de 62%. Parmi les 5 autres patients répondeurs, 4 étaient trop âgés (1 ALK+, 3 ALK-) pour recevoir une greffe de CSH, et 1 (ALK+) avait déjà été autogreffé en première ligne. Parmi les 11 patients réfractaires à la chimiothérapie de rattrapage, aucun n'a reçu de greffe de CSH autologue ou allogénique.

Le tableau 4 rapporte le descriptif des traitements de seconde ligne et la réponse obtenue pour les 26 patients analysables.

Numéro patient	Sexe	ALX	Age au diagnostic (ans)	Etude (Inclusion au diagnostic)	Autogreffe en 1ère ligne	Temps à la première rechute/progression (mois)	Traitement 2ème ligne	Réponse Globale	Autogreffe à la rechute	Allogreffe	Temps à la seconde rechute/progression ou au décès (mois)	Temps au décès (mois)	Cause du décès
1	Féminin	+	75	Lnh-93	Non	3,5	DHAP	Oui	Non	Non	123,9	123,9	?
2	Féminin	+	50	Lnh-93	Non	30,8	Cyclophosphamide-VP16 /VIM-2- Cytarabine/ BEAM- autogreffe	Oui	Oui	Non	9,3	88,4	Cyclophosphamide
3	Masculin	+	65	Lnh-93	Non	1,5	VIM	Non	Non	Non	1,3	62,1	Adénocarcinome rectal
4	Masculin	+	62	Lnh-93	Non	5,5	VIM-2-Cytarabine	Non	Non	Non	2,0	2,9	LAGC
5	Féminin	+	32	Lnh-98	Oui	14,4	DHAP / Radiothérapie	Oui	Non	Non	117,6	119,0	toxicité chimiothérapie (cause exacte indéterminée)
6	Féminin	+	25	Lnh-98	Non	33,6	ESHAP / ifosfamide-VP16 / BEAM- autogreffe	Oui	Oui	Non	14,8	15,2	LAGC
7	Féminin	+	42	Lnh-98	Oui	4,4	CVVE / ESHAP / allogreffe	Oui	/	Oui	/	vivante	/
8	Féminin	-	70	Lnh-87	Non	3,6	(MTX + Cytarabine) intratubéal	Non	Non	Non	1,3	1,3	LAGC
9	Masculin	-	58	Lnh-93	Non	3,4	soins de support	/	Non	Non	0,2	0,2	LAGC
10	Masculin	-	57	Lnh-93	Non	37,7	ESHAP	Non	Non	Non	5,2	6,0	LAGC
11	Masculin	-	58	Lnh-93	Non	11,0	VIM-2 / Cytarabine	Oui	Non	Non	11,3	51,1	LAGC
12	Féminin	-	62	Lnh-93	Non	12,0	VIM / ifosfamide-VP16	Oui	Non	Non	7,1	7,6	Toxicité chimiothérapie (choc cardiogénique et septique)
13	Masculin	-	44	Lnh-93	Oui	21,1	DHAP / allogreffe	Oui	Non	Oui	?	14,7	LAGC
14	Masculin	-	62	Lnh-93	Non	6,6	Melphalan-Corticoides / VP16 / VIM3	Non	Non	Non	1,6	2,4	LAGC
15	Masculin	-	76	Lnh-93	Non	3,4	Cyclophosphamide / Radiothérapie	Non	Non	Non	1,6	1,6	LAGC
16	Féminin	-	63	Lnh-93	Non	13,0	CHOP	Oui	Non	Non	55,6	178,0	LAGC
17	Masculin	-	61	Lnh-93	Non	15,3	?	Oui	Oui (ligne n°?)	Non	?	8,5	LAGC
18	Féminin	-	81	Lnh-93	Non	1,4	Cyclophosphamide	Non	Non	Non	1,0	1,0	LAGC
19	Masculin	-	49	Lnh-93	Non	13,1	DHAP / autogreffe	Oui	Oui	Non	6,0	25,0	LAGC
20	Masculin	-	33	Lnh-98	Non	11,1	ICE / autogreffe / Radiothérapie	Oui	Oui	Non	8,4	vivant	/
21	Masculin	-	66	Lnh-98	Non	1,0	Corticothérapie	/	Non	Non	0,7	0,7	LAGC
22	Féminin	-	35	Lnh-98	Non	2,9	DHAP	Non	Non	Non	1,3	1,3	LAGC
23	Masculin	-	52	Lnh-98	Oui	11,0	DHAP	Non	Non	Non	4,3	10,7	LAGC
24	Masculin	-	43	Lnh-98	Non	62,2	DHAOX	Non	Oui (3ème ligne)	Oui	0,8	38,8	Toxicité allogreffe (atteinte pulmonaire)
25	Féminin	-	38	Lnh-98	Non	1,8	DHAP	Non	Non	Non	3,5	vivante	/
26	Masculin	-	63	Lnh-98	Non	5,4	IVAM	Non	Non	Non	2,4	3,3	LAGC

Tableau 4. Description des traitements de seconde ligne et réponses obtenues pour 26 patients atteints de LAGC en première rechute/réfractaires avec data analysables.

5.3 SURVIE APRES LA PREMIERE RECHUTE/PROGRESSION

Parmi les 40 patients de l'étude, 39 (soit 97,5%) ont présenté un événement inclus dans la définition de la SSP, et 37 patients (soit 92,5%) ont présenté un événement inclus dans la définition de la SG.

Parmi les 3 patients encore vivants, 1 est ALK+ avec une durée de suivi depuis l'événement de progression/rechute de 13,6 ans, et 2 sont ALK- avec une durée de suivi de 11,8 et 12,5 ans.

Après le premier événement de rechute/progression, les médianes de SSP et de SG, pour l'ensemble de la cohorte, étaient respectivement de 5,2 mois et 9,1 mois. (Figures A1 et A2)

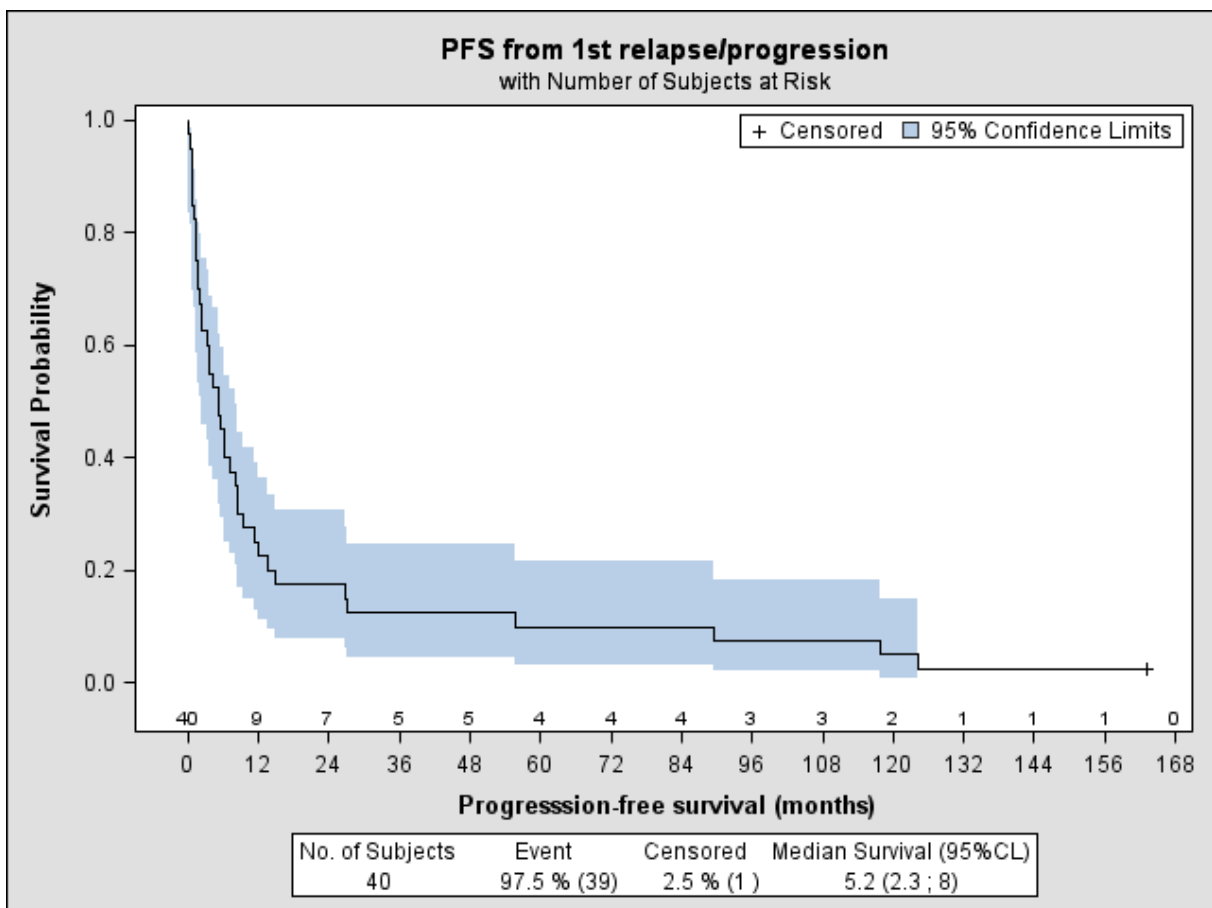


Figure A1. SSP à partir de la première rechute/progression.

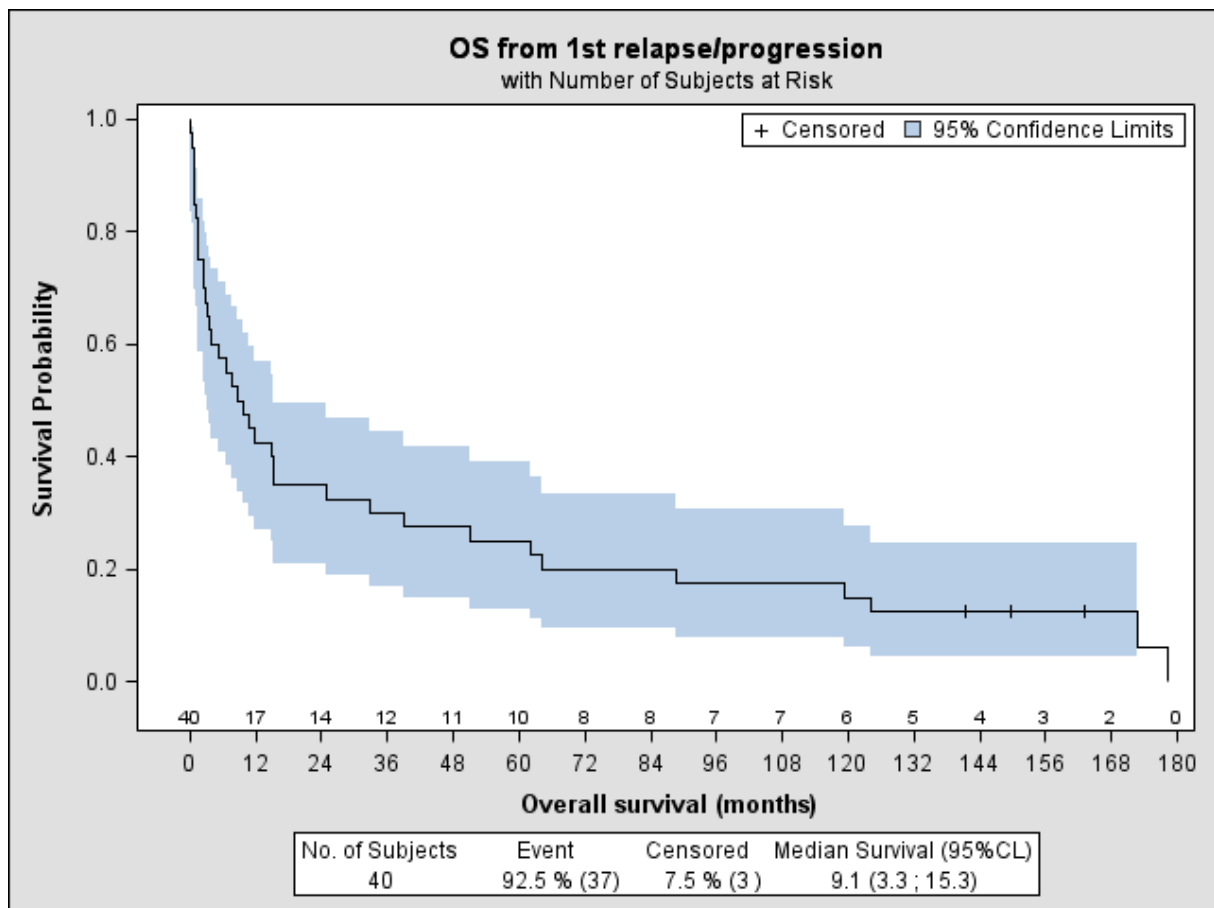


Figure A2. SG à partir de la première rechute/progression.

Les médianes de SSP et de SG étaient respectivement de 12 et 51 mois pour les patients qui étaient répondeurs au traitement de rattrapage, contre 1,6 et 2,9 mois pour les patients qui y étaient réfractaires.

De manière intéressante, on n'enregistrait pas de différence en terme de SSP ni de SG entre les patients dont le traitement de rattrapage était connu et ceux dont cette information était manquante. En effet, les médianes de SSP étaient respectivement de 5,6 mois et 4,5 mois ($P=0,31$), et les médianes de SG étaient respectivement de 12,7 et 4,5 mois ($P=0,13$). (Figures B1 et B2)

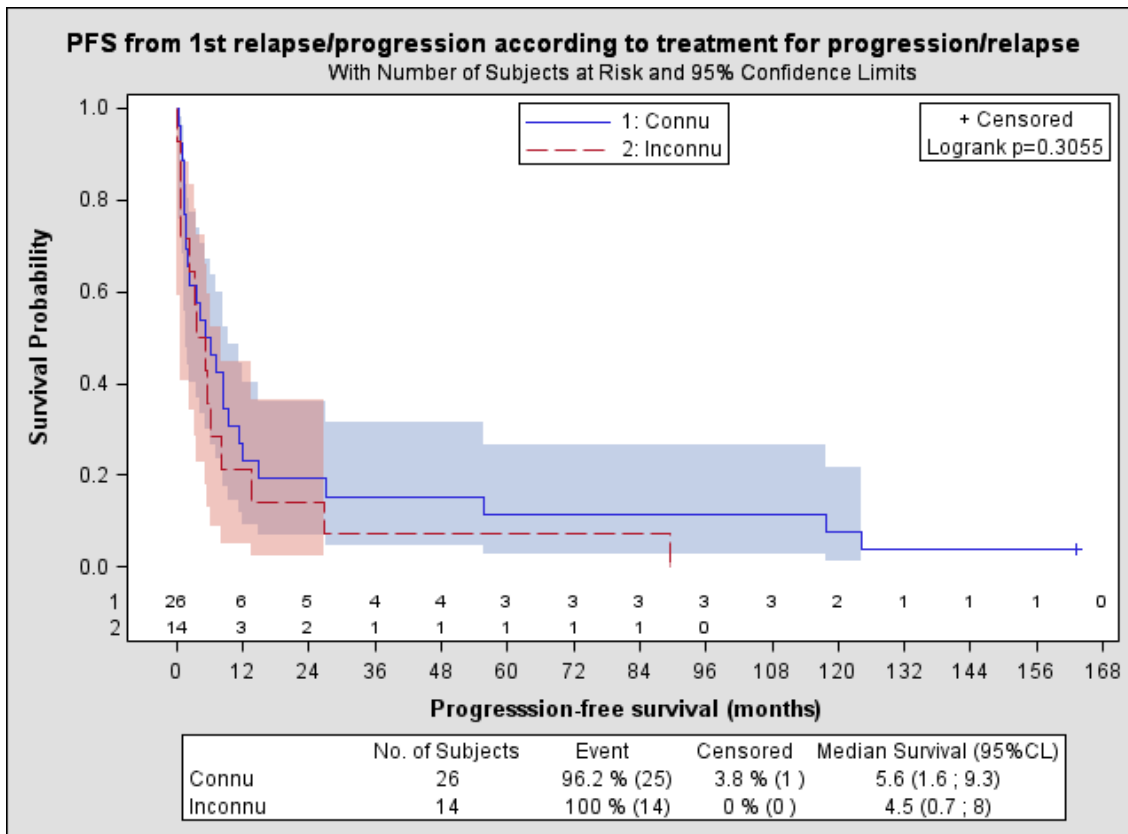


Figure B1. SSP à partir de la première rechute/progression en fonction du traitement de seconde ligne (connu ou non).

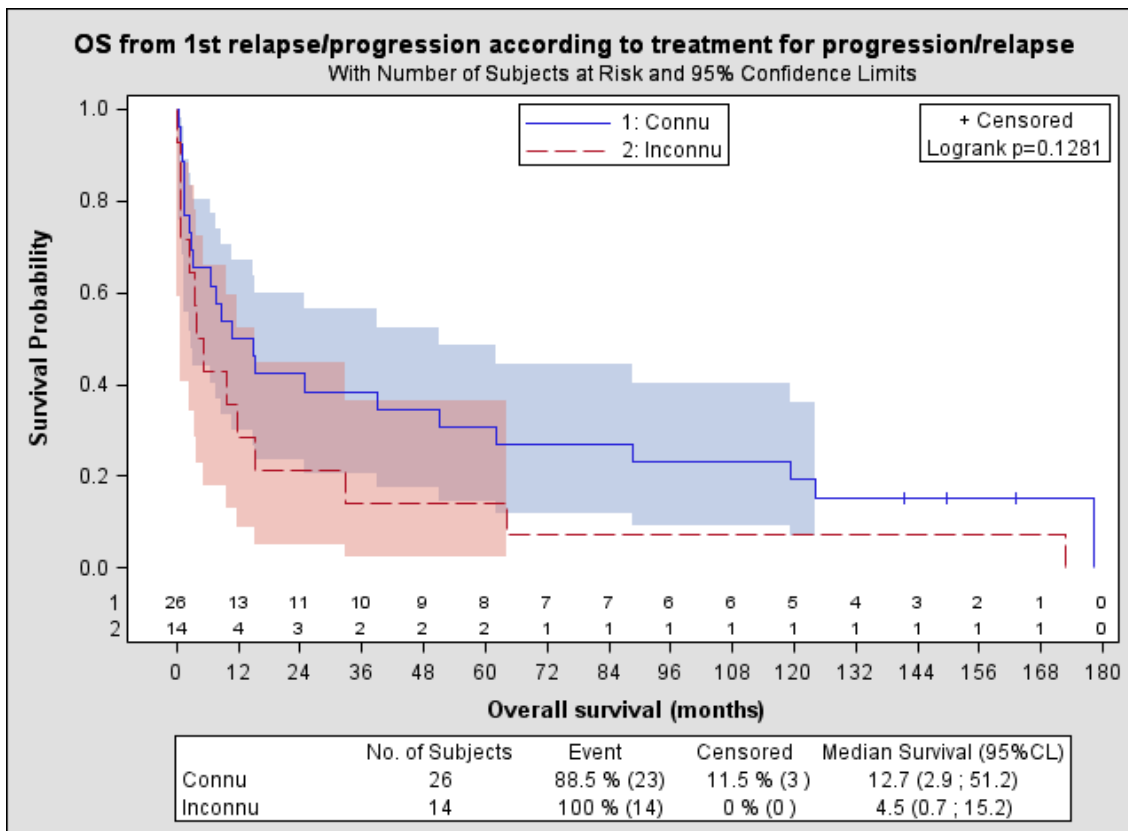


Figure B2. SG à partir de la première rechute/progression en fonction du traitement de seconde ligne (connu ou non).

La consultation du registre de la SFGM-TC a permis d'identifier parmi les 40 patients de l'étude ceux qui ont reçu une procédure d'intensification-autogreffe et/ou d'allogreffe après la première rechute/progression. Comme décrit précédemment, 6 patients (2 ALK+ et 4 ALK-) ont été autogreffés en deuxième ligne. Tous ont rechuté après l'autogreffe, avec une médiane de 3,9 mois entre l'autogreffe et la seconde rechute/progression. Pour ces patients autogreffés en deuxième ligne, les médianes de SSP et de SG depuis la première rechute/progression étaient de 8,1 mois et 12,7 mois respectivement. Un seul patient parmi les 6 est toujours vivant, malgré une rechute 3 mois après l'autogreffe, avec un suivi de plus de 12 ans après la première rechute/progression.

3 patients (1 ALK+ et 2 ALK-) ont été allogreffés, tous avaient reçu une autogreffe antérieurement. Deux patients avaient été autogreffés en première ligne et 1 patient ALK- après la première rechute. Le premier patient ALK- allogreffé est décédé de complications liées à l'allogreffe à J160 (toxicité pulmonaire du conditionnement). Il était toujours en rémission complète hématologique lors de son décès. Le second patient ALK- allogreffé a rechuté 3 mois après l'allogreffe et est décédé du LAGC 3 mois plus tard. Le patient allogreffé ALK+ est toujours vivant et n'a pas rechuté plus de 13 ans après l'allogreffe.

Pour les patients ALK+ et ALK- , la SSP médiane était respectivement de 3,8 (IC95% 0,7-14,8) mois et 5,3 (IC95% 2,4-8,4) mois, et la SSP à 10 ans était respectivement de 14% (IC95% 2-37%) et 0%, sans différence significative (P=0,39). (Figure C1)

Pour les patients ALK+ et ALK-, la SG médiane était respectivement de 13,6 (IC95% 0,7-89) mois et 8,1 (IC95% 3,3-25) mois, et la SG à 10 ans était respectivement de 14,% (IC95% 2-37%) et 15% (IC95% 5-32%), là encore sans différence significative (P=0,96). (Figure C2)

En analyse univariée, il a été retrouvé un impact significatif du sexe sur la SSP (P=0,03) et la SG (P=0,04) après la première rechute/progression, en faveur du sexe féminin (Figures D1 et D2). La SSP à 10 ans était de 16,7% pour les femmes et 0% pour les hommes. La SG à 10 ans était de 33,3% pour les femmes et de 7,1% pour les hommes.

A la différence du LAGC au diagnostic, il n'y avait en revanche pas d'impact de l'âge (<40 ans contre \geq 40 ans) sur la SSP ni la SG (respectivement P=0,22 et P=0,89). (Figures E1 et E2)

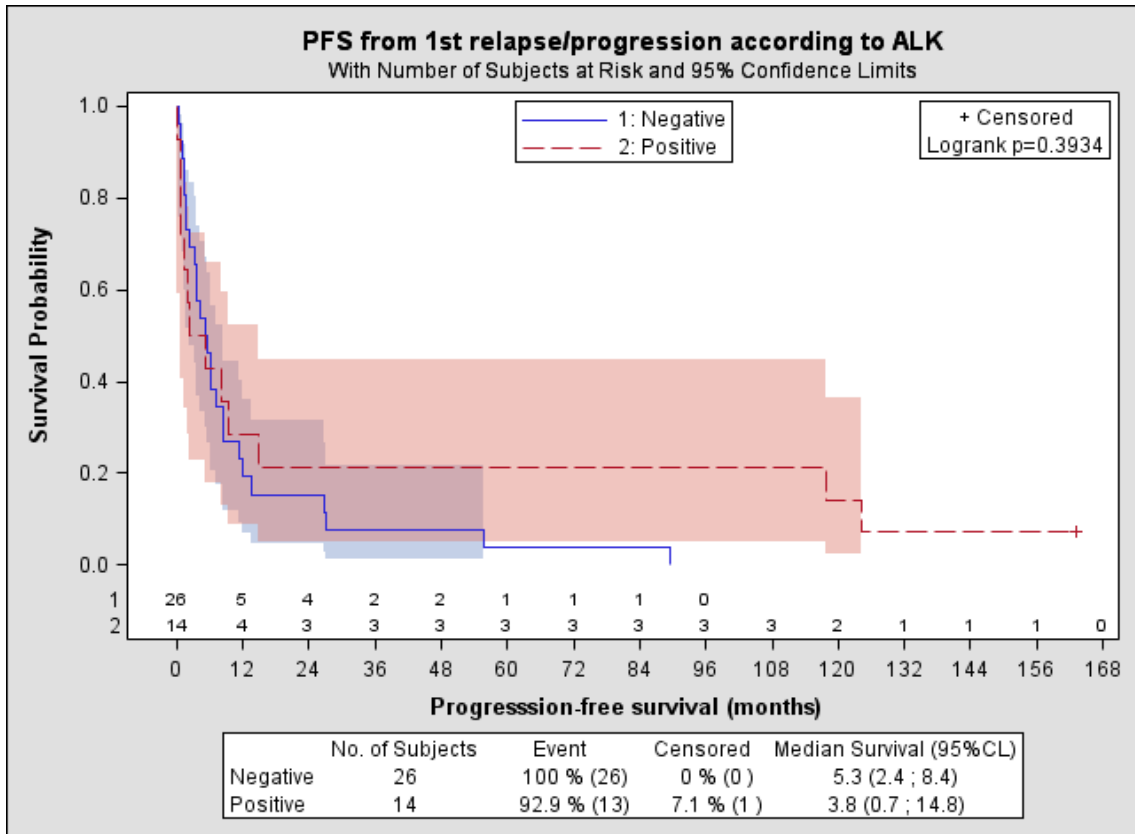


Figure C1. SSP à partir de la première rechute/progression en fonction du statut ALK.

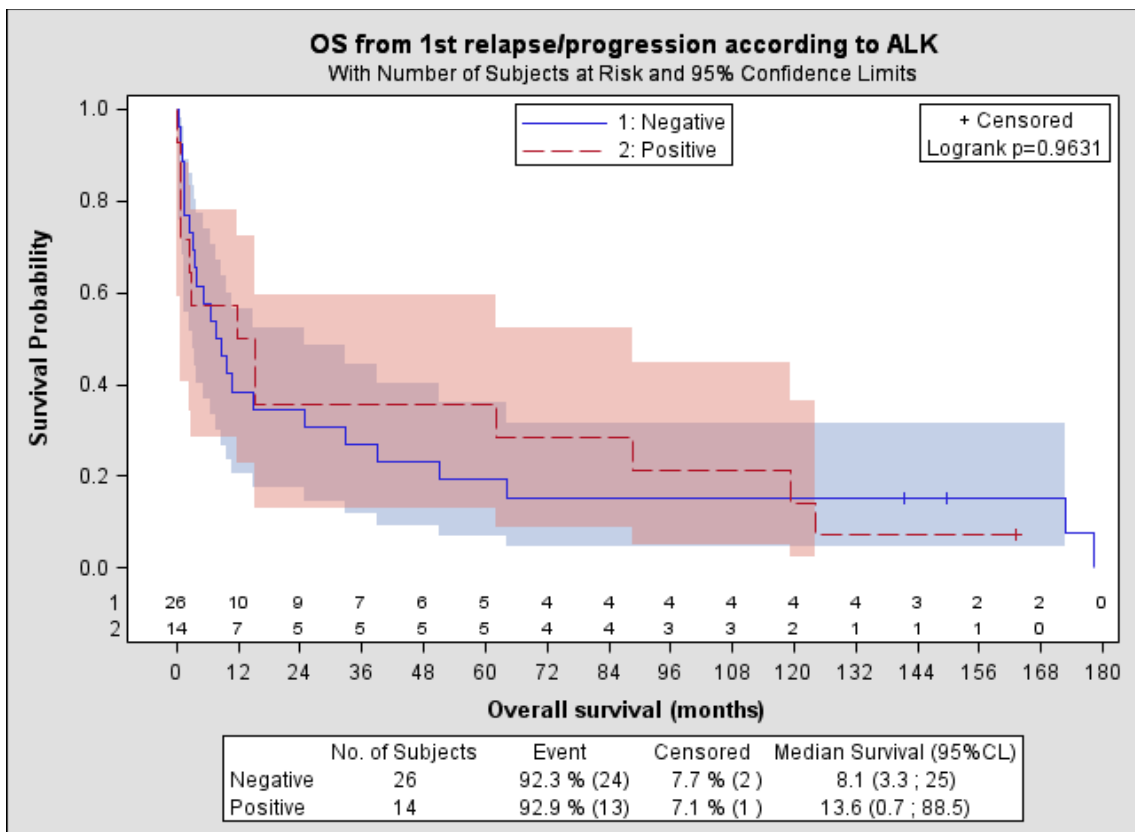


Figure C2. SG à partir de la première rechute/progression en fonction du statut ALK.

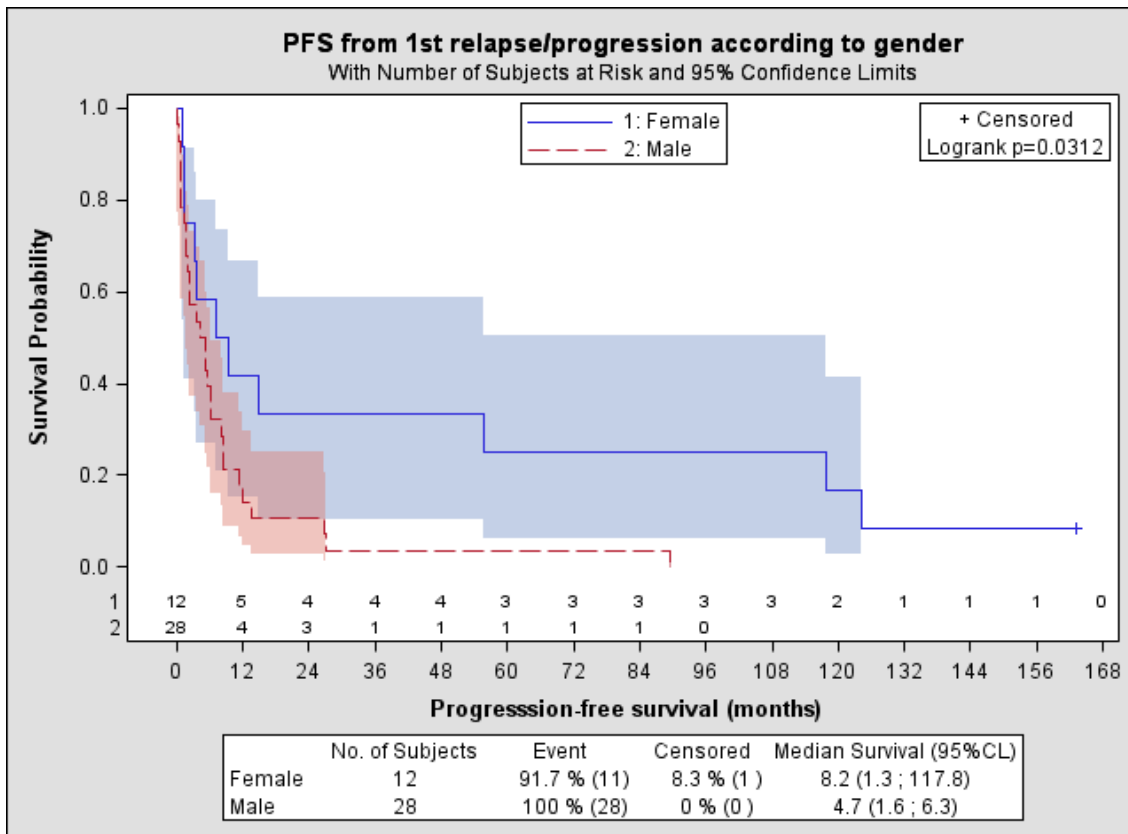


Figure D1. SSP à partir de la première rechute/progression en fonction du sexe.

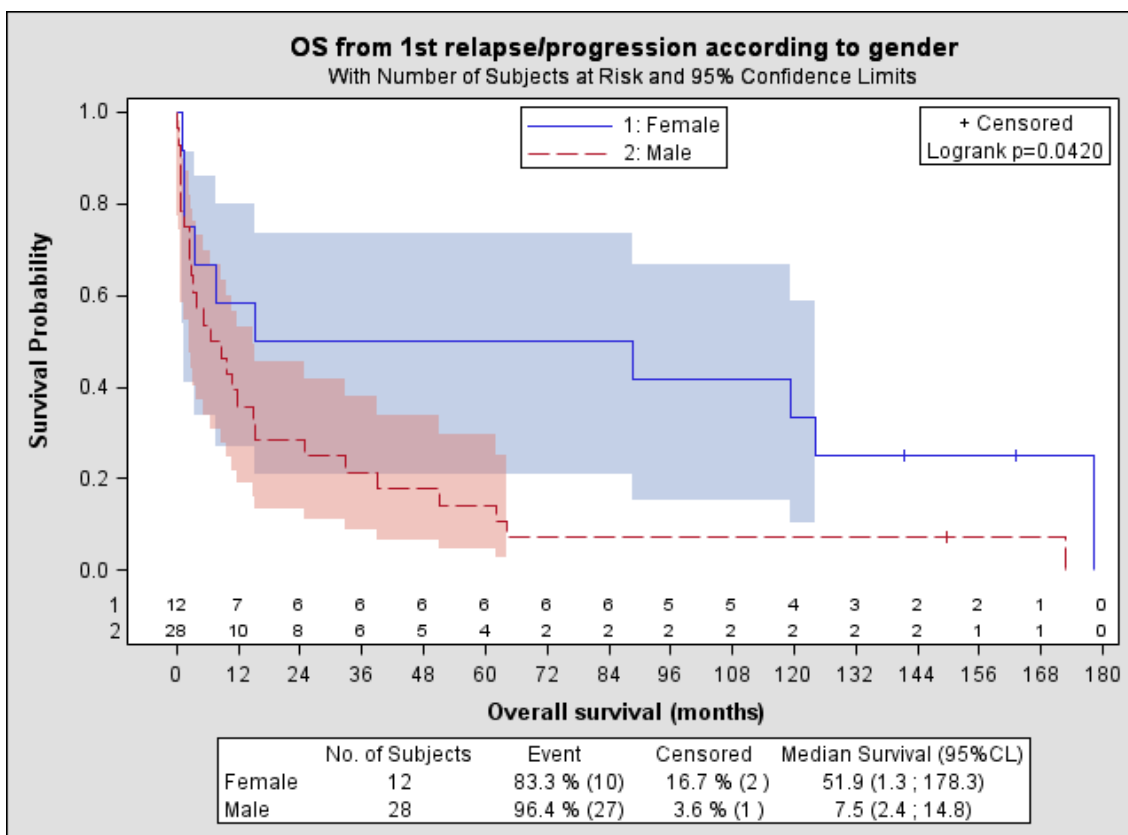


Figure D2. SG à partir de la première rechute/progression en fonction du sexe.

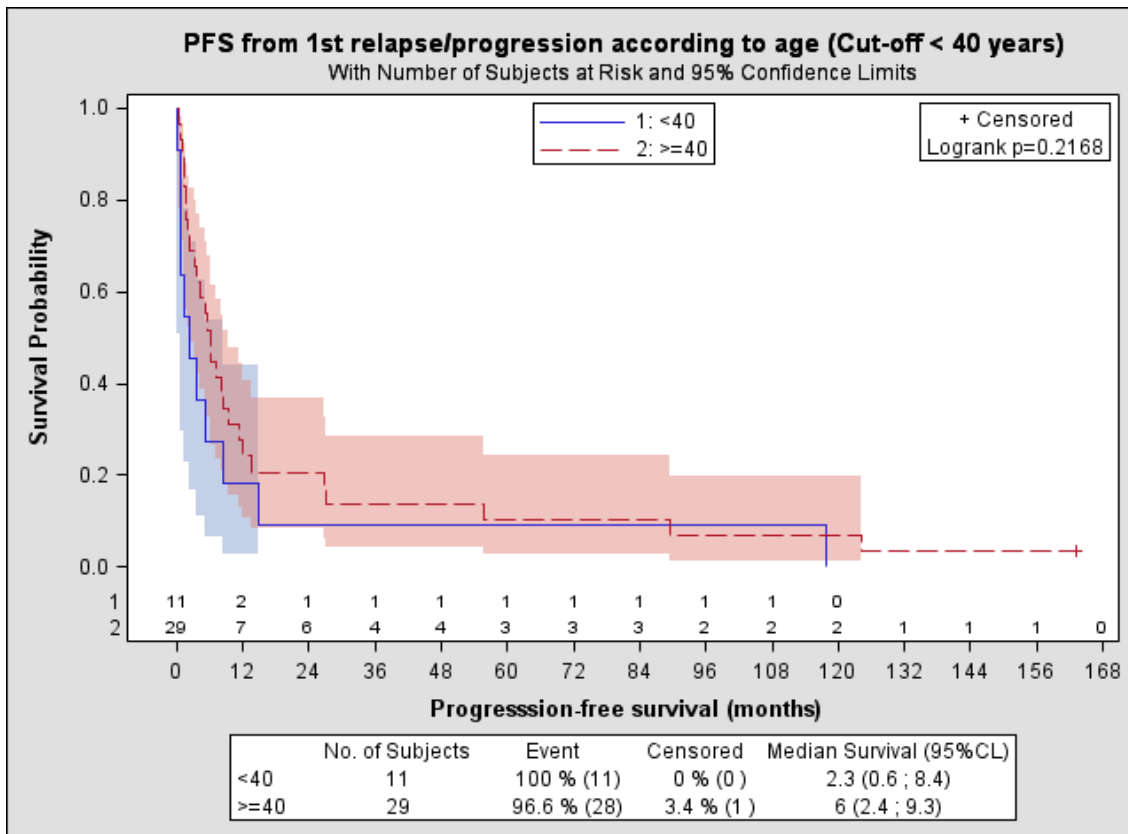


Figure E1. SSP à partir de la première rechute/progression en fonction de l'âge (seuil à 40 ans)

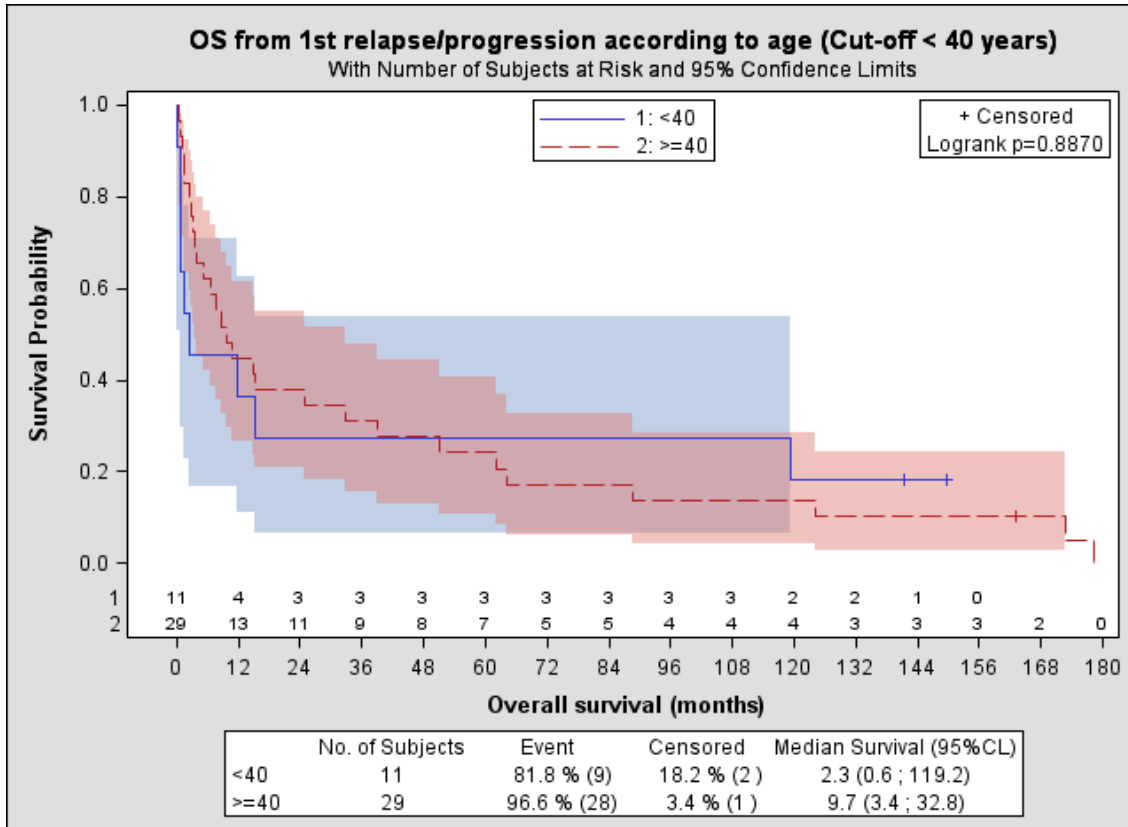


Figure E2. SG à partir de la première rechute/progression en fonction de l'âge (seuil à 40 ans)

Il n'y avait pas d'impact de l'essai clinique du LYSA à l'inclusion en première ligne sur la SSP ni la SG (P=0,69 et P=0,42 respectivement (figures F1 et F2)). Il n'y avait pas non plus de différence en fonction du type de protocole de chimiothérapie reçu en première ligne (conventionnel vs intensif), en terme de SSP (P=0,1) ou de SG (P=0,0508), bien que cette dernière soit à la limite de la significativité (Figures G1 et G2). La SG à 10 ans était de 17,2% pour les patients ayant reçu un protocole intensif en première ligne, contre 9,1% pour les patients ayant reçu un protocole conventionnel.

Il n'y avait pas non plus d'impact sur la survie quant à la réalisation ou non d'une procédure d'autogreffe en première ligne, avec la réserve du faible effectif de patients autogreffés en première ligne (n=6) (P=0,15 et P=0,70 pour la SSP et la SG respectivement) (Figures H1 et H2).

Il n'y avait pas d'impact du délai (<1 an ou <2 ans) entre la randomisation au diagnostic et la première rechute/progression, que ce soit pour la SSP ou la SG (avec P=0,11 et P=0,43 respectivement, en cas de distinction <1 an contre ≥ 1 an, et P=0,56 et P=0,91 respectivement, en cas de distinction <2 ans contre ≥ 2 ans)

Concernant les scores pronostiques au diagnostic, il n'y avait pas d'impact sur la SSP ni la SG de l'IPI (P=0,51 et P=0,41 respectivement), ou du PIT (P=0,41 et P=0,70 respectivement).

L'étude de Sibon et al a montré que le taux de $\beta 2$ -microglobuline et l'âge au diagnostic de LAGC étaient des facteurs pronostiques puissants en première ligne.¹⁷ A la différence de l'âge qui n'avait plus d'impact sur la survie après la première rechute/progression, il a été retrouvé une différence significative en analyse univariée pour le taux de $\beta 2$ -microglobuline. En effet, pour un seuil à 3mg/L, il n'y avait pas de différence en SSP (P=0,23) mais la SG était en revanche significativement différente (P=0,01), avec une survie meilleure pour les patients avec un taux de $\beta 2$ -microglobuline <3 mg/L au diagnostic. La SG à 10 ans était de 26,7% pour les patients avec un taux de $\beta 2$ -microglobuline <3 mg/L contre 9,1% pour les patients avec un taux de $\beta 2$ -microglobuline ≥ 3 mg/L. (Figures I1 et I2)

Concernant les marqueurs immunohistochimiques au diagnostic, l'expression ou non du CD3 n'avait pas d'impact sur la SSP (P=0,86) ni la SG (P=0,20). C'était également le cas pour le marquage EMA (P=0,95 et P=0,89 respectivement).

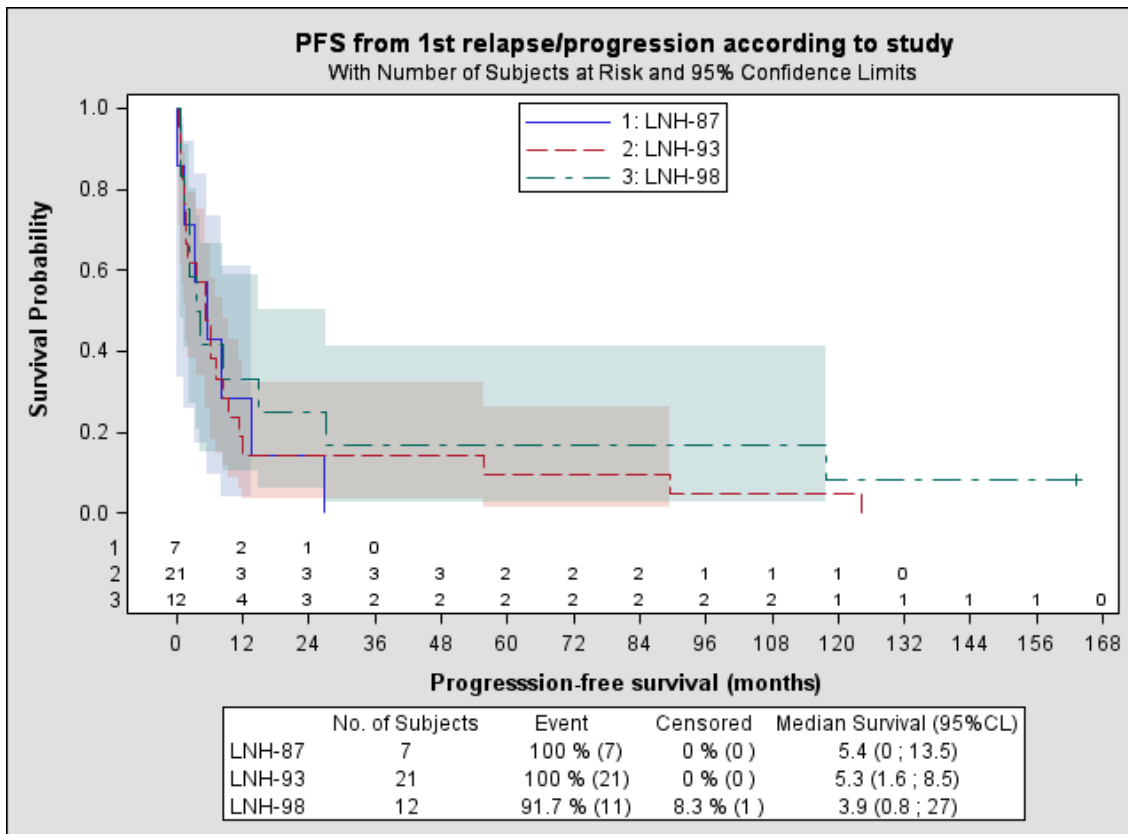


Figure F1. SSP à partir de la première rechute/progression en fonction de l'étude d'inclusion en première ligne (LYSA).

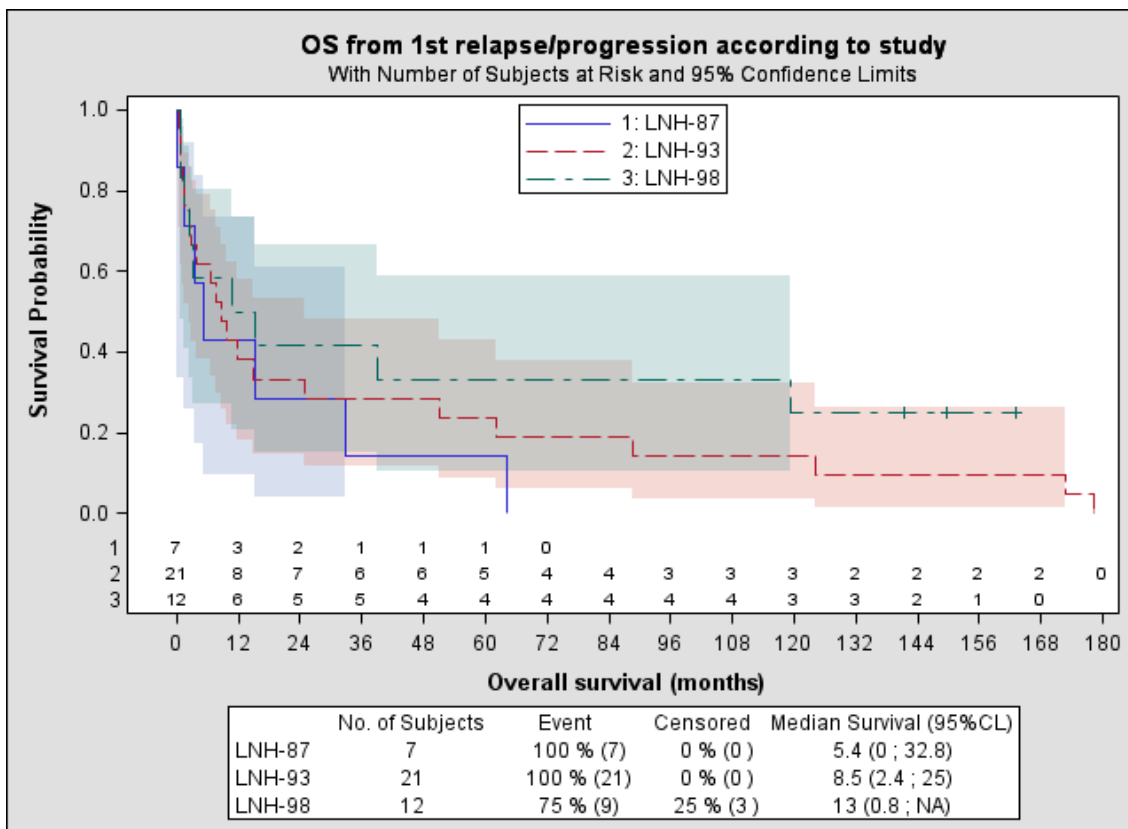


Figure F2. SG à partir de la première rechute/progression en fonction de l'étude d'inclusion en première ligne (LYSA).

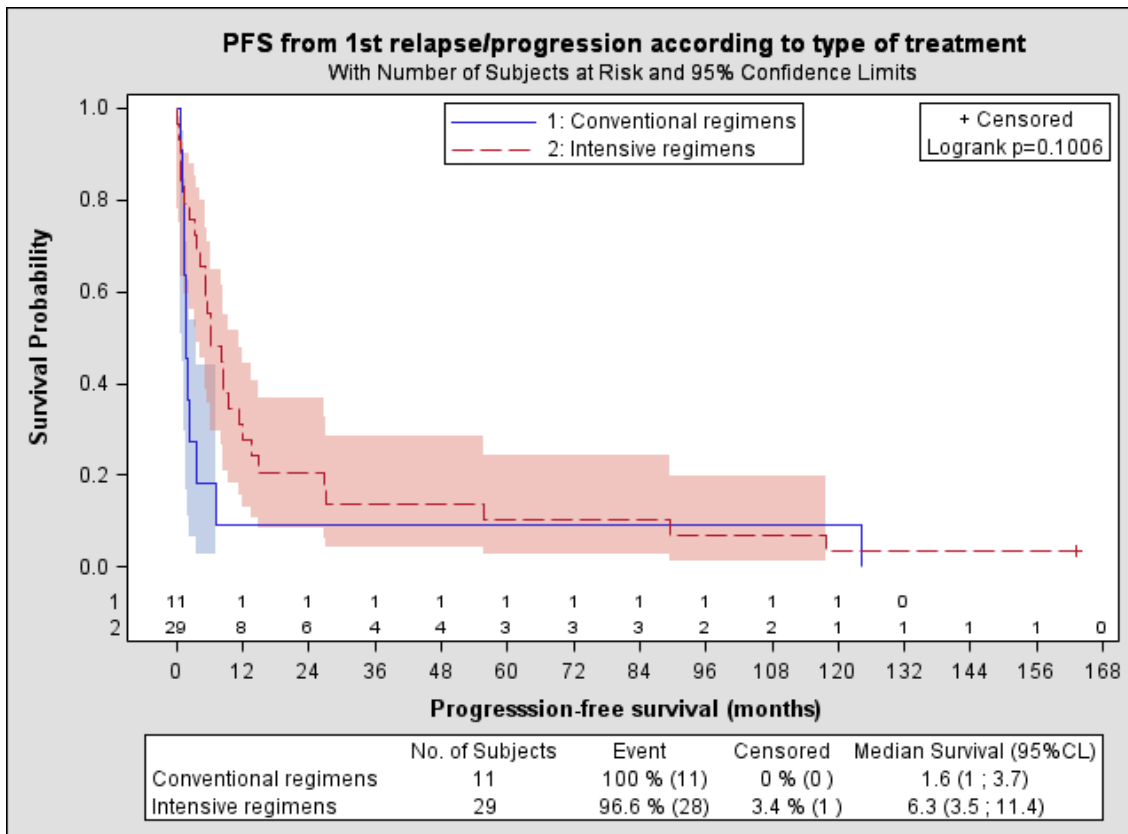


Figure G1. SSP à partir de la première rechute/progression en fonction du protocole de chimiothérapie reçu en première ligne (conventionnel ou intensif).

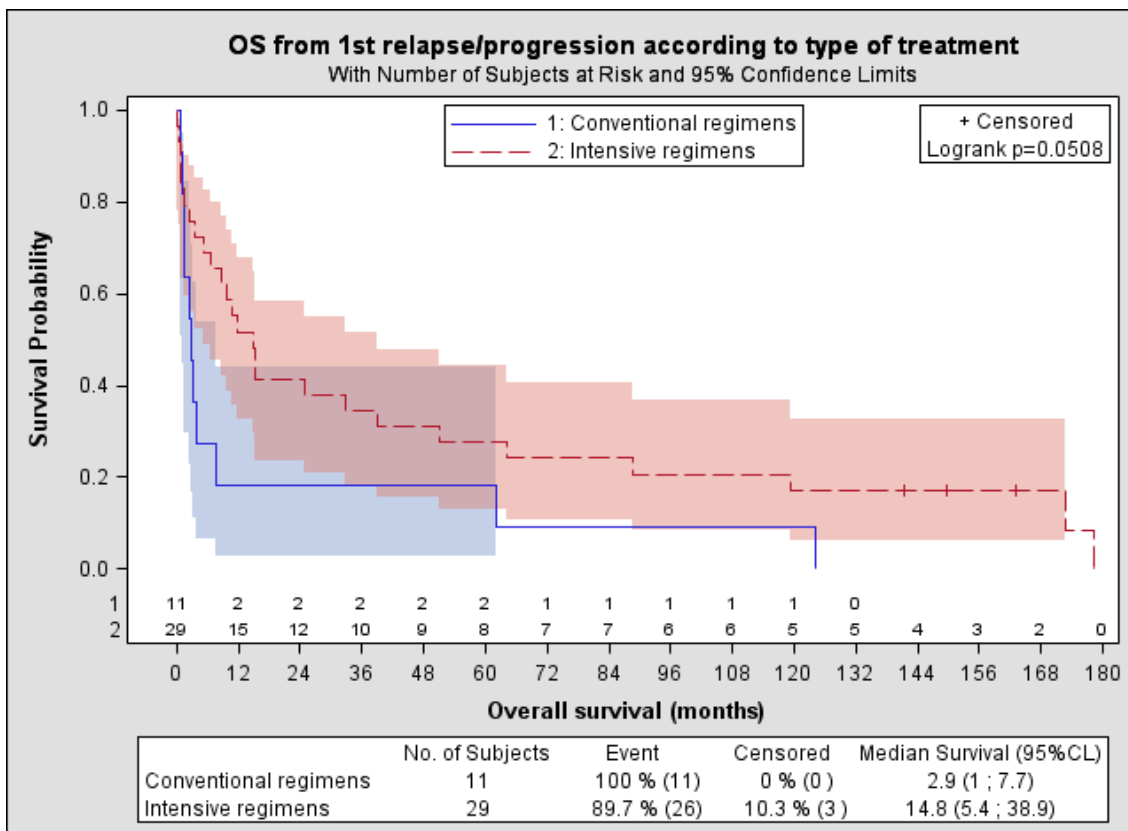


Figure G2. SG à partir de la première rechute/progression en fonction du protocole de chimiothérapie reçu en première ligne (conventionnel ou intensif).

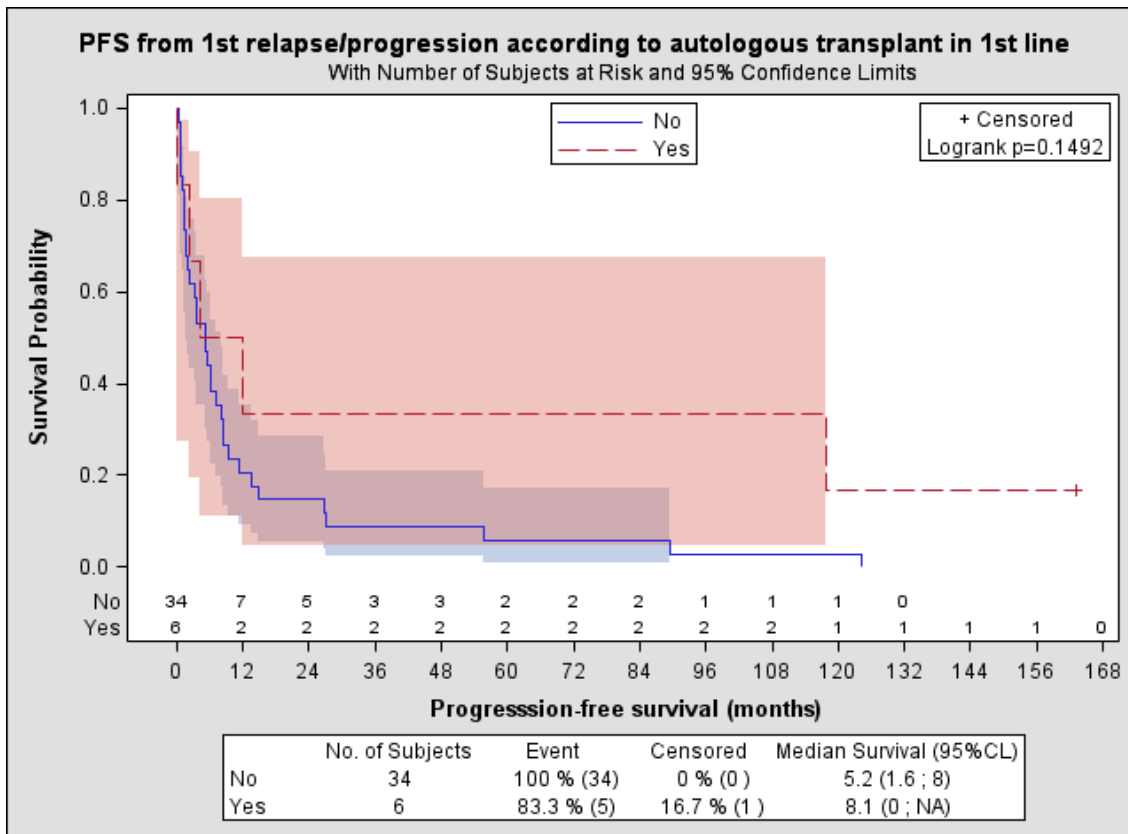


Figure H1. SSP à partir de la première rechute/progression en fonction de la réalisation ou non d'une intensification-autogreffe en première ligne.

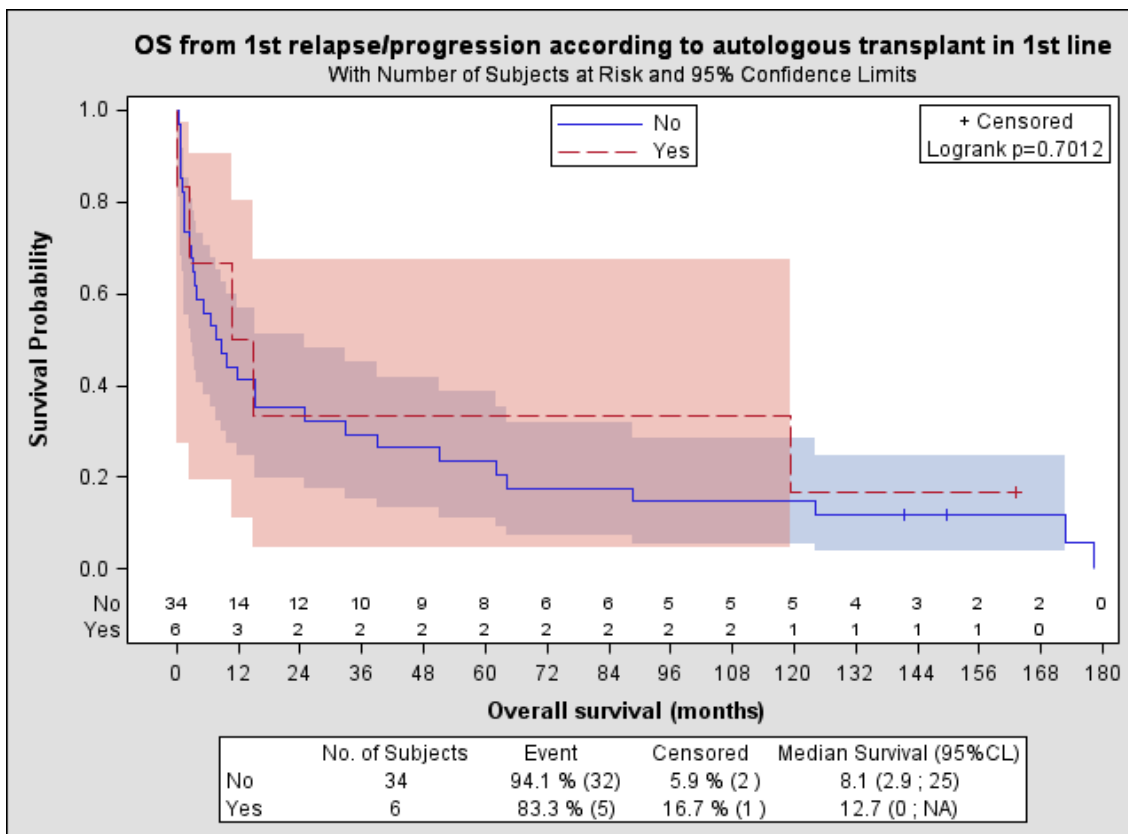


Figure H2. SG à partir de la première rechute/progression en fonction de la réalisation ou non d'une intensification-autogreffe en première ligne.

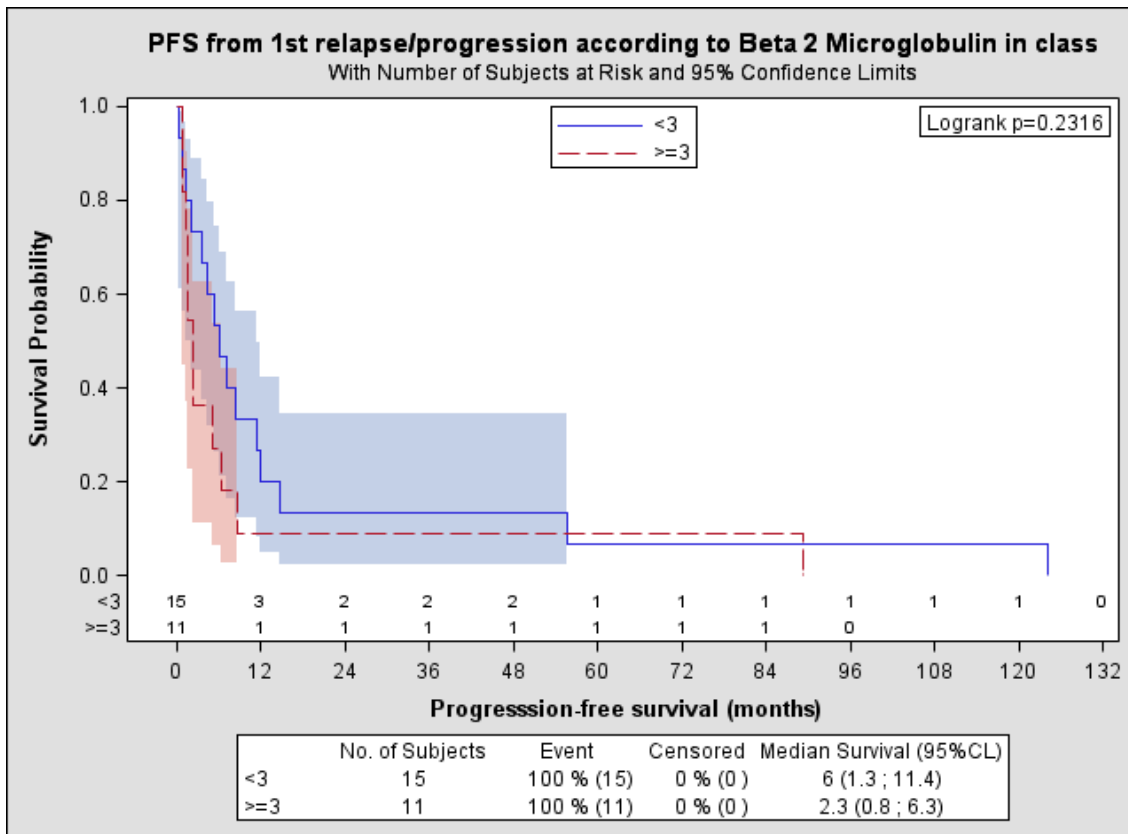


Figure 11. SSP à partir de la première rechute/progression en fonction du taux de β -microglobuline au diagnostic (en mg/L).

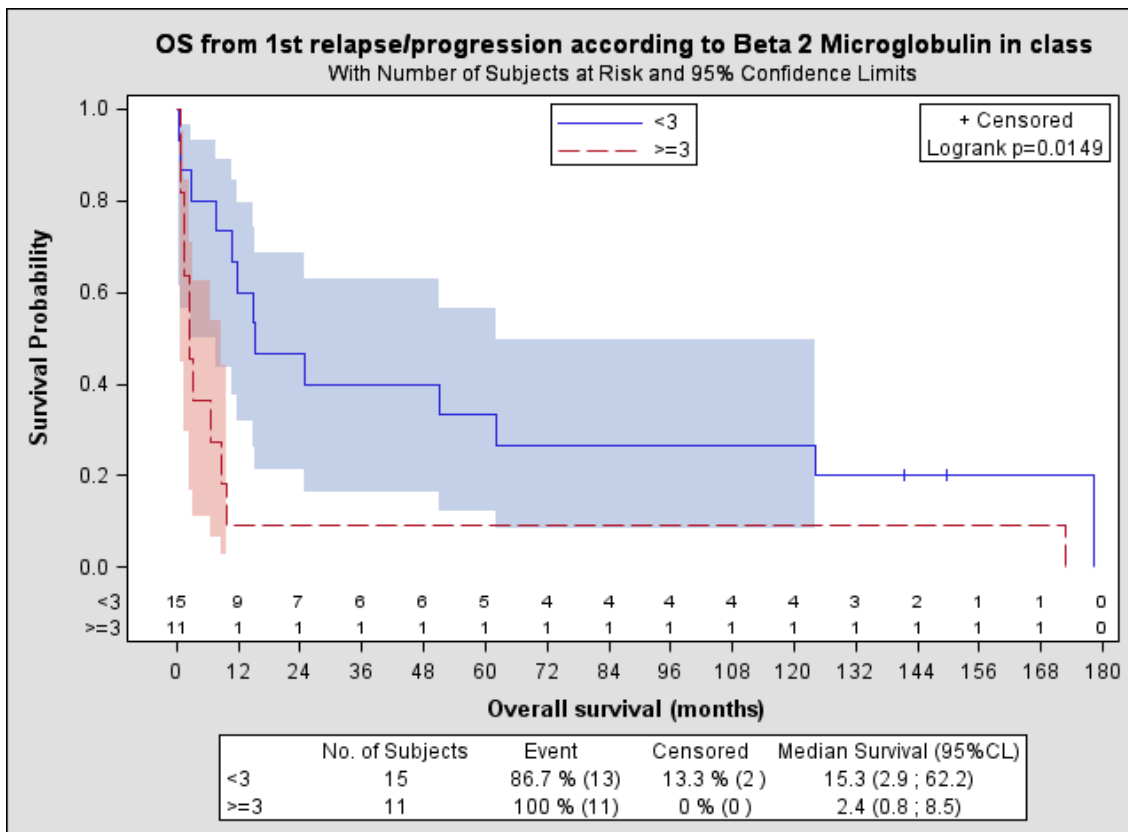


Figure 12. SG à partir de la première rechute/progression en fonction du taux de β -microglobuline au diagnostic (en mg/L).

5.4 DECES ET SURVIVANTS

Parmi les 40 patients de l'étude, 37 (13 ALK+ et 24 ALK-) sont décédés. Les causes de décès étaient le LAGC dans 31 cas, des cancers solides dans 2 cas et la toxicité de l'allogreffe dans 1 cas. Dans 3 cas, la cause du décès n'était pas connue. Le tableau 5 présente les causes de décès, en fonction du statut ALK.

En ce qui concerne les 3 patients survivants à long terme, le patient ALK+ n'a présenté aucune rechute plus de 13 ans après l'allogreffe reçue en consolidation de la 2^{ème} ligne, alors que les 2 patients ALK- ont présenté une seconde rechute/progression (dont l'un après autogreffe en consolidation de la 2^{ème} ligne) et ont par la suite été traités avec succès par chimiothérapie seule.

Causes de décès	LAGC ALK+	LAGC ALK-
LAGC	10	21
Cancer		
Cholangiocarcinome	1	
Adénocarcinome rectal	1	
Complication post-allogreffe		1
Inconnue	1	2

Tableau 5.

Causes de décès de la cohorte de patients atteints de LAGC en première rechute/réfractaires.

5.5 FACTEURS PRONOSTIQUES

Le tableau 6 synthétise les résultats de l'analyse statistique univariée des différents paramètres étudiés pour l'impact sur la SSP et la SG après la première rechute/progression.

De manière notable, il a été retrouvé que ni le statut ALK ni l'âge n'avaient un impact pronostique. Il en était de même pour la nature du traitement reçu en première ligne, puisqu'il n'a pas été observé de différence de survie entre un protocole intensif et un protocole conventionnel (même si l'analyse de la SG était à la limite de la significativité en faveur du traitement intensif en première ligne). Il n'y a cependant probablement pas suffisamment de puissance dans cette étude pour éliminer formellement une différence sur ces paramètres.

Il a en revanche été retrouvé un impact péjoratif significatif du sexe masculin sur les secondes SSP (HR=2,3 ; P=0,03) et SG (HR=2,2 ; P=0,04).

Un taux de β_2 -microglobuline au diagnostic ≥ 3 mg/L était également significatif en analyse univariée, pour la SG seulement (HR=2,8 ; P=0,01).

Le faible échantillon de l'étude n'a pas rendu possible une analyse multivariée.

Paramètres	Survie Sans Progression			Survie Globale		
	P	HR	95% IC	P	HR	95% IC
Age ≥ 40 ans à la première rechute	0.22	0.644	0.318–1.303	0.89	0.946	0.441–2.032
ALK+	0.39	0.732	0.357–1.504	0.96	1.016	0.510–2.028
Sexe masculin	0.03	2.304	1.057–5.019	0.04	2.207	1.012–4.815
IPI 3–5 au diagnostic	0.51	0.784	0.381–1.617	0.41	1.355	0.659–2.788
PIT 2–4 au diagnostic	0.41	0.730	0.344–1.549	0.7	1.161	0.540–2.499
β_2 -Microglobuline ≥ 3 mg/L au diagnostic	0.23	1.625	0.727–3.634	0.01	2.845	1.191–6.793
Essai clinique en première ligne ^a						
LNH93	0.84	0.912	0.383–2.169	0.51	0.744	0.310–1.787
LNH98	0.45	0.69	0.261–1.821	0.20	0.52	0.188–1.411
Protocole de chimiothérapie en 1ère ligne ^b	0.1	0.549	0.266–1.135	0.05	0.491	0.237–1.017
Intensification-autogreffe en 1ère ligne	0.15	0.495	0.187–1.309	0.70	0.831	0.321–2.148
Rechute/progression à ≥ 1 an ^c	0.11	0.58	0.296–1.134	0.43	0.757	0.380–1.508
Rechute/progression à ≥ 2 ans ^c	0.56	0.783	0.341–1.801	0.91	1.051	0.454–2.434
CD3+	0.86	1.069	0.522–2.188	0.20	1.639	0.77–3.488
EMA+	0.95	1.033	0.403–2.647	0.89	1.073	0.411–2.799

Tableau 6.

Analyse univariée des paramètres influençant les secondes SSP et SG pour les 40 patients de l'étude atteints de LAGC en première rechute/réfractaires.

^a *Comparativement au LNH87.*

^b *Chimiothérapie conventionnelle (type CHOP) versus intensive (type ACVBP).*

^c *Temps entre l'inclusion initiale et le premier évènement de rechute/progression*

6 DISCUSSION

La longue durée médiane de suivi de cette étude, 12,5 ans après la première rechute/progression, nous a donné l'opportunité d'analyser l'évolution à très long terme d'une série de patients adultes présentant un LAGC en première rechute/réfractaire avant l'ère du Brentuximab Vedotin.

Cette étude a montré que 93% des patients, après une première rechute/progression de LAGC, avaient un pronostic sombre à court terme, avec seulement 3 patients sur 40 (1 ALK+ et 2 ALK-) survivants à long terme. Avec des médianes de SSP et de SG de respectivement 5,2 mois et 9,1 mois, les résultats de cette étude viennent confirmer ceux de l'étude rétrospective de la BCCA.¹⁸² En effet, Mak et al rapportaient, chez 153 patients atteints de LTP en première rechute/réfractaires (dont 11 LAGC ALK+, 24 LAGC ALK- et 1 LAGC de statut ALK indéterminé) de courtes médianes de SSP et de SG, respectivement de 3,1 et 5,5 mois. A la différence de la nôtre, cette étude excluait les patients ayant reçu une greffe de CSH après la rechute/progression. Il est intéressant de noter que les patients recevant de la chimiothérapie en 2^{ème} ligne n'amélioraient pas leur survie de manière significative, puisque les médianes de SSP et de SG étaient alors de 3,7 et 6,5 mois respectivement. Les patients de cette étude avaient été diagnostiqués entre 1976 et 2010, et comme dans la nôtre, aucun d'entre eux n'avait reçu de molécule innovante (type thérapie ciblée) en première ou deuxième ligne. Il n'y avait pas de différence significative de survie entre les différents sous-types de LTP. Plus spécifiquement pour les LAGC en première rechute/réfractaires, l'évolution était sombre avec, pour 17 LAGC analysés, des SSP et SG médianes de 1,8 et 3 mois respectivement. Cependant, dans cette étude, les LAGC étaient considérés comme un seul groupe, ne permettant pas de comparaison des courbes de survie en fonction du statut ALK.

Dans notre étude, il n'y avait pas de différence significative observée entre les SSP et les SG après la première rechute/progression des patients ALK+ et des patients ALK-. Compte tenu de l'impact pronostique sur la survie, révélé récemment,⁴¹ des réarrangements de DUSP22 et de TP63 au diagnostic, il aurait été intéressant de connaître cette information moléculaire parmi les patients LAGC ALK- et d'analyser les courbes de survie après la première rechute/progression en fonction des quatre sous-groupes de patients : ALK+, ALK- avec réarrangement DUSP22, ALK- avec réarrangement TP63 et triple négatifs. Cette analyse biologique n'a malheureusement pu être réalisée compte tenu de l'absence de matériel disponible chez des patients diagnostiqués entre 1987 et 2003.

Dans une communication rapportée à l'ASH en 2015, mais non publiée à ce jour, Chihara et al ont également présenté des résultats de survie de patients atteints de LAGC après la première rechute/progression.¹²⁶ 111 patients (38 ALK+, 73 ALK-, diagnostiqués entre 1999 et 2014) ont été inclus dans cette étude rétrospective du MDACC. De manière concordante avec nos résultats, les SSP médianes n'étaient pas significativement différentes pour les ALK+ et les ALK-, respectivement de 5,2 et 3 mois. En revanche, à la différence de notre étude, la SG après la 2^{ème} ligne de traitement des patients ALK+ était significativement meilleure, avec une médiane de 47,3 mois, contre 10,8 mois pour les formes ALK-. Néanmoins, il est à noter que la période de diagnostic était plus récente dans l'étude du MDACC, avec par conséquent des patients qui ont pu recevoir des thérapeutiques nouvelles, notamment le Brentuximab Vedotin (30 patients dans cette étude). L'abstract de Chihara et al ne présente pas d'analyse différenciée entre les formes ALK+ et les formes ALK- pour les patients ayant reçu du BV en 2^{ème} ligne ou ultérieurement.

L'absence d'impact significatif du statut ALK sur la survie après la première rechute/progression a également été retrouvée dans l'étude de phase II de Pro et al, avec un effectif de 58 LAGC en rechute/réfractaire (16 ALK+ et 42 ALK-) traités par Brentuximab Vedotin.¹³⁹ La concordance de nos résultats avec l'étude de Pro et al suggère que cette absence de différence de survie selon le statut ALK après la deuxième ligne thérapeutique n'est pas liée à un effet spécifique du BV mais plus probablement aux caractéristiques du lymphome. A la différence de notre étude, celle-ci était prospective, les patients inclus dans cette étude étaient sélectionnés avec un bon Performans Status (0 ou 1) et ils avaient reçu une médiane de 2 (1-6) lignes de chimiothérapie antérieures au BV. L'analyse finale, avec un suivi médian d'environ 6 ans, montrait une SSP et une SG estimée à 5 ans de 39% et 60% respectivement.¹⁴⁰ 16 patients (soit 28%) ont reçu une consolidation par greffe de CSH (8 intensifications-autogreffe et 8 allogreffes). Lors du dernier suivi, 16 patients (soit 28%) étaient toujours en rémission complète (dont 8 après greffe de CSH, et les 8 autres après traitement par BV seul). Les patients de notre étude, qui n'avaient reçu qu'une seule ligne de chimiothérapie antérieure, ont présenté de moins bonnes médianes de SSP et de SG à 5 ans, respectivement 10 et 25%. Bien que l'étude étendue de Pro et al et la nôtre ne soient pas comparables, la divergence de leurs résultats suggère tout de même une nette supériorité du BV par rapport aux protocoles de chimiothérapie standard pour la prise en charge des LAGC en rechute/réfractaires. Néanmoins, seules des études prospectives randomisées pourraient

définitivement l'affirmer. Ces études ne seront très probablement jamais menées, compte tenu de la rareté de ces patients, et du développement du BV dans la prise en charge du LAGC, tourné vers l'évaluation dès la première ligne depuis les résultats intéressants de l'étude de phase I de Fanale et al.¹²² Dans celle-ci, l'association du BV au CHOP ou au CHP (protocole séquentiel ou combiné) a montré une bonne efficacité et un profil de tolérance acceptable. Sur les 19 patients ayant reçu le traitement combiné (BV-CHP), le taux de réponse globale était de 100% (dont 84% de réponse complète). Après un suivi médian de 21,4 mois, près de la moitié des patients (9/19) avaient rechuté ou étaient décédés, suggérant une place à une stratégie de consolidation après le BV en première ligne. Actuellement, le BV en première ligne dans les LTP CD30+ est évalué dans le cadre de l'étude ECHELON-2, phase III comparant le BV-CHP au traitement standard CHOP (NCT01777152).

La survie des patients adultes atteints de LAGC ALK+ en rechute est bien moindre que celle des patients enfants, qui ont après la rechute une probabilité de survie de l'ordre de 50-60%.⁴⁴ Compte tenu des différences en terme de protocoles de chimiothérapie dans la prise en charge des LAGC ALK+ de l'adulte et de l'enfant, il n'est pas élucidé si la différence de pronostic et d'évolution entre les deux populations tient de la biologie de la tumeur, des caractéristiques de l'hôte ou encore de la nature du traitement. Seules des études prospectives communes, regroupant à l'inclusion les populations adultes et pédiatriques, qui semblent légitimes compte tenu des analogies clinico-biologiques des LAGC ALK+ chez l'adulte et l'enfant, permettront de progresser dans ces questions.

Le Crizotinib, inhibiteur d'ALK, fait partie des nouvelles thérapies ciblées ayant montré une efficacité dans la prise en charge des lymphomes ALK+ en rechute/réfractaires, essentiellement des LAGC, aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte.^{144-146,184} D'un point de vue très biologique, l'étude de Moti et al montrait que les « cellules propagatrices de la tumeur » étaient sensibles au Crizotinib *in vitro* alors qu'elles étaient résistantes aux thérapies à base d' Etoposide.⁶⁴ Cette étude suggérait donc que le Crizotinib pourrait prévenir certains cas de la rechute. Néanmoins cette hypothèse n'a à ce jour pas été confirmée sur le plan clinique. En effet, le traitement en monothérapie semble de nature suspensive puisque l'arrêt du Crizotinib, y compris après plusieurs années de rémission complète moléculaire, peut être suivi d'une rechute précoce du LAGC ALK+, suggérant la persistance de « cellules souches lymphomateuses » *in vivo*, insensibles à la thérapie anti-ALK.¹⁴⁸ Des études prospectives actuellement en cours évaluent l'efficacité du Crizotinib dans le LAGC ALK+ dans de plus

larges cohortes, avec un recrutement pédiatrique et adulte. C'est le cas de l'étude CREATE, phase II testant le Crizotinib en monothérapie à partir de la 2^{ème} ligne (NCT01524926) ou encore de l'étude de phase II testant le BV ou le Crizotinib combiné à une polychimiothérapie dans les LAGC stades II-IV en première ligne (âge de 21 ans maximum pour l'inclusion, NCT01979536).

D'autres études ont évalué de nouvelles molécules dans les LTP en rechute/réfractaires, incluant donc des LAGC (essentiellement ALK-). Le Pralatrexate, la Romidepsine, le Belinostat ou encore le Lenalidomide ont montré un profil d'efficacité limitée dans cette indication, avec des taux de réponse globale de l'ordre de seulement 10 à 35%.^{151,152,154,155}

L'étude de Brugières et al a en revanche montré l'intérêt de la Vinblastine en monothérapie comme traitement de rattrapage des LAGC ALK+ en rechute/réfractaires chez l'enfant.¹⁵⁹ 36 patients étaient inclus dans cette étude prospective française (35 ALK+ et 1 de statut ALK indéterminé, âge médian au diagnostic de 6 ans). 83% des patients dont la réponse était analysable obtenaient une réponse complète. Avec un suivi médian de 9,2 ans après le début du traitement par Vinblastine, la SSE et la SG à 5 ans étaient respectivement de 30% et 65%. De manière intéressante, la Vinblastine conservait son profil d'efficacité lors d'une réintroduction pour des rechutes ultérieures. Il est donc à noter que la Vinblastine en monothérapie permet d'obtenir, dans le LAGC ALK+ en rechute/réfractaire de l'enfant de biens meilleurs taux de réponse et de survie que la même entité chez l'adulte, pourtant traitée par des protocoles de polychimiothérapie. Il n'y a en revanche pas de données de la Vinblastine en traitement de rattrapage dans des séries adultes.

La place de l'intensification-autogreffe et de l'allogreffe dans la stratégie thérapeutique des LAGC en rechute/réfractaires reste une question débattue, aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant.^{43,44,129-131} Les études de Fanin et al (n=64, âge médian 25 ans, SSP et SG à 5 ans de 56% et 70% respectivement)¹²⁹ et de Smith et al (n=39, SSP et SG à 3 ans de 50% et 65% respectivement)¹³⁰ ont apporté des arguments en faveur de l'autogreffe en traitement de consolidation dans les LAGC en rechute/réfractaires. L'étude de Zamkoff et al en revanche, certes avec un échantillon plus faible et plus âgé, a montré la persistance d'un pronostic sévère malgré l'autogreffe dans la même indication (n=16, âge médian 51 ans, médianes de SSP et de SG de 12 et 72 semaines respectivement).¹³¹ Il est toutefois important de noter que ces études sont difficilement comparables, compte tenu de leur hétérogénéité (différences en terme d'effectif, d'âge médian, de critères diagnostiques, de statut ALK, de durée de réponse

à la première ligne ou encore de statut de la réponse au moment de la greffe). Nous avons pu analyser dans le cadre de notre étude le devenir de 6 patients ayant reçu une procédure d'intensification-autogreffe après rechute/progression de leur LAGC (5 en consolidation de 2^{ème} ligne, 1 au-delà de la 2^{ème} ligne). Les 6 patients ont rechuté après l'autogreffe. L'un d'eux a ultérieurement reçu une allogreffe de CSH. Le très faible effectif ne permet d'en extraire aucune conclusion significative. Néanmoins, sur cette petite série d'âge médian 50 ans, l'autogreffe ne s'est pas accompagnée de résultats particulièrement encourageants, avec des médianes de SSP et de SG de 8,4 mois et 32 mois respectivement, et à 3 ans une SSP de 0% et une SG de 50%. Un seul patient sur les 6 est survivant à long terme.

L'essai récent mené par l'EICNHL dans les LAGC de l'enfant en rechute a évalué une stratégie thérapeutique basée sur le niveau de risque.¹⁶⁴ Les analyses finales de l'étude ont confirmé l'efficacité de l'allogreffe après une rechute de haut risque (avec une SSE à 3 ans de 64% après la rechute), tandis que les résultats de l'intensification-autogreffe dans les rechutes de risque intermédiaire étaient plus décevants (SSE à 3 ans de seulement 41% après la rechute).

Avec des médianes de SSP et de SG de seulement 1,8 mois et 3 mois, l'étude de la BCCA rapportée par Mak et al suggère que les LAGC en rechute/réfractaires qui ne reçoivent pas d'intensification-autogreffe (car non éligibles ou réfractaires à la seconde ligne) et qui sont uniquement traités par chimiothérapie représentent un groupe de très mauvais pronostic.¹⁸² Les études de Reimer et al et d'Amore et al^{116,117} montrent que l'intensification-autogreffe dans la prise en charge des LAGC ALK- de l'adulte reste une option intéressante en tant que stratégie de consolidation en première ligne, mais l'absence d'essai randomisé (pas de greffe vs autogreffe) ne permet pas de conclusion définitive. Les études futures chercheront probablement à évaluer le rôle que pourraient jouer la présence ou l'absence des réarrangements de DUSP22 et de TP63 dans cette indication.

Pour les patients en rechute/réfractaires, l'objectif actuellement majeur est d'améliorer le traitement de rattrapage afin d'obtenir de meilleurs taux de réponse complète et de pouvoir consolider par une autogreffe (si pas reçue en première ligne) ou une allogreffe chez les patients éligibles, pour améliorer leur survie. Notre étude, ainsi que celles rapportées par Mak et al et Chihara et al^{126,182} montrent que la chimiothérapie conventionnelle, même consolidée par autogreffe de CSH, ne permet pas d'obtenir cet objectif chez l'adulte.

Aussi, suite aux résultats particulièrement encourageants obtenus avec le Brentuximab Vedotin et le Crizotinib, des études cliniques combinant chimiothérapie cytotoxique et thérapies ciblées se développent, en rechute mais aussi dès la première ligne. Nous pouvons par exemple recenser actuellement l'étude de phase I/II testant le BV en association avec la Bendamustine dans les lymphomes de Hodgkin et les LAGC en rechute/réfractaires (NCT01657331) ou encore l'étude de phase I testant la Romidepsine en combinaison avec le protocole ICE dans les LTP en rechute/réfractaire (NCT01590732).

Si la progression dans la compréhension de la physiopathologie et de la biologie des LAGC a permis et permettra de préciser davantage la classification des sous-types de LAGC et de mieux en prédire le pronostic, elle vient aussi nourrir la réflexion sur de nouvelles options thérapeutiques, et ouvre la voie à l'évaluation et au développement de thérapies ciblées sur les anomalies moléculaires identifiées.

Restaurer ou favoriser la réponse immunitaire anti-tumorale de l'hôte est l'un des champs d'investigation en plein essor. Des stratégies d'immunothérapie telles que les CAR T-cells (lymphocytes T porteurs d'un récepteur antigénique chimérique) ou encore les inhibiteurs de checkpoint (axe PD1-PDL1) sont en cours d'évaluation dans les LTP, après des succès notables obtenus pour d'autres lymphomes.^{185,186} L'essai de phase I/II NCT02274584 teste la thérapie par CAR T-cells dans les LNH CD30+ en rechute/réfractaires, tandis que l'essai de phase I/II NCT02581631 évalue actuellement l'association du BV au Nivolumab dans cette même indication. Le rationnel de la thérapie anti-PD1 tient des propriétés immunologiques notables du LAGC, de la forte expression de PD-L1 par les cellules tumorales, ainsi que du bon profil de tolérance et de l'efficacité démontrée dans d'autres tumeurs immunogéniques. Récemment, deux cas de réponse profonde et durable après rechute post-allogreffe ont été rapportés, sous Pembrolizumab chez une patiente ALK-¹⁸⁷, et sous Nivolumab chez un patient ALK+¹⁸⁸. Les Dr Laurence Brugières et Véronique Minard-Colin de l'Institut Gustave Roussy (Villejuif) développent actuellement un projet d'essai clinique, de phase II, pédiatrique et adulte, investiguant le Nivolumab en monothérapie dans le LAGC ALK+ en rechute/réfractaire, en traitement d'induction (cohorte n°1) ou en consolidation après obtention d'une RC (cohorte n°2), pour une durée maximale de traitement de 24 mois.

Par ailleurs, la qualité de la réponse immunitaire anti-tumorale (estimée par le taux sérique d'anticorps anti-ALK) a été démontrée comme facteur pronostique chez l'enfant.⁸⁸ La vaccination anti-ALK pourrait être une stratégie d'avenir, comme suggérée par une étude très préliminaire dans un modèle murin.¹⁸⁹

La modulation du microenvironnement tumoral représente un autre axe thérapeutique potentiel. Le PDGFRB a été identifié comme médiateur central de la progression tumorale dans le LAGC.^{97,98} L'étude en cours NCT02462538 évalue l'impact de l'inhibition du PDGFRB par l'Imatinib, en associant cette molécule au BV dans les LAGC ALK+ en rechute/réfractaires.

Certaines études fondamentales suggèrent l'intérêt de cibler les voies PI3K/Akt ou encore MEK/ERK dans les LAGC ALK+.^{74,75,77} L'étude de Marzec et al en 2007 a montré par ailleurs que la Rapamycine, inhibiteur de mTOR, est plus efficace *in vitro* contre les cellules de lymphome T ALK+ que les inhibiteurs de PI3K, Akt et MEK.⁷⁹ Les inhibiteurs de mTOR ont donné des résultats encourageants dans de nombreuses études concernant les LNH-B.¹⁹⁰ Kim et al ont rapporté l'étude de phase II testant l' Everolimus en association au CHOP en première ligne dans les LTP.¹⁹¹ Avec 30 patients inclus dont 7 LAGC ALK-, le taux de réponse globale était très bon, à 90% pour l'ensemble de la cohorte, dont 57% de réponse complète. Le résultat était plus mitigé pour les LAGC ALK- avec 29% de réponse complète. Il n'y avait toutefois pas de LAGC ALK+ inclus dans cette étude. Les inhibiteurs de mTOR sont toujours en cours d'évaluation dans le LNH dans de nombreuses études, et d'après les résultats *in vitro* obtenus par Marzec et al, ils pourraient se montrer particulièrement efficaces dans les LAGC ALK+.

Si l'épigénétique a déjà été le sujet d'investigations cliniques avec les inhibiteurs d'histones déacétylases (Romidepsine, Belinostat), des données d'études fondamentales suggèrent que les agents déméthylants, tels que la Décitabine, pourraient potentiellement apporter un bénéfice clinique dans le LAGC ALK+. Hassler et al ont montré que de petites doses de Décitabine exerçaient une activité antinéoplasique importante, *in vitro* sur des lignées cellulaires de LAGC NPM1-ALK+, mais aussi *in vivo* dans un modèle murin de xélogreffe tumorale.¹⁹² L'étude de Zhang et al a posé l'hypothèse qu'un traitement déméthylant pourrait restaurer l'expression du gène IL2R γ dans les cellules NPM1-ALK+, conduire ainsi à la dégradation de ce transcrit et par conséquent à l'apoptose des cellules du lymphome.⁸² L'étude d'Ambrogio et al a suggéré un effet anti-tumoral du traitement déméthylant, dans le LAGC ALK+, par l'induction d'une réexpression des molécules associées au TCR à la surface des cellules tumorales, et par conséquent une restauration du signal physiologique de mort cellulaire, médié par FAS, et induit par l'activation du lymphocyte.³³ Enfin l'étude de Hoareau-Aveilla et al a montré que la Décitabine, en permettant la réexpression de miR150 et en diminuant l'expression de sa cible Myb, exerçait *in vitro* un effet antinéoplasique.⁸⁶ De manière très intéressante, cette molécule entraînait également une perte de croissance et de

viabilité d'une lignée cellulaire NPM1-ALK+ résistante au Crizotinib. Ainsi l'association d'un agent hypométhylant, tel que la Décitabine, au Crizotinib mériterait d'être testée pour améliorer les taux de réponse et de survie dans les LAGC ALK+.

L'étude de Crescenzo et al a fait part d'une découverte majeure dans la biologie des LAGC ALK-, à savoir l'activation constitutive dans un certain nombre de cas de la voie JAK/STAT3.⁵⁹ L'inhibition de cette voie altérerait la croissance tumorale *in vitro* mais aussi *in vivo* dans un modèle murin de greffe de tumeur humaine. Alors que les inhibiteurs de STAT3 ne sont pas approuvés à l'heure actuelle en clinique, les inhibiteurs de JAK, tels que le ruxolitinib, ont intégré l'arsenal thérapeutique en hématologie, notamment dans la prise en charge des syndromes myéloprolifératifs.¹⁹³ A la lueur des résultats précliniques de cette étude, ils pourraient être testés chez des patients atteints de LAGC stratifiés sur le plan moléculaire. Compte tenu du rôle central de STAT3 dans cette pathologie, comme dans d'autres hémopathies malignes, le développement de nouvelles molécules ciblées contre STAT3, et de protocoles innovants les incluant, semble particulièrement pertinent pour ce lymphome.

Scarfò et al ont identifié une nouvelle catégorie de LAGC ALK-, 24% d'entre eux exprimant un transcrit tronqué d'ERBB4 de manière aberrante.²⁷ Ils ont montré que cette anomalie a un potentiel oncogénique et que l'inhibition pharmacologique d'ERBB4 (par le Nératinib, inhibiteur pan-HER) permettait de contrôler en partie la croissance tumorale *in vitro* et *in vivo* dans un modèle murin de greffe de tumeur dérivée de patient. Cibler cette voie pourrait donc être à l'avenir prometteur dans l'arsenal thérapeutique des LAGC ALK- avec expression aberrante d'ERBB4.

Enfin, les découvertes des rôles joués par miR155 ou encore par le transcrit de fusion Δ Np63 dans la physiopathologie du LAGC ALK- en font des cibles thérapeutiques potentiellement intéressantes.^{57,61}

Ainsi, l'existence d'un grand nombre de nouvelles options thérapeutiques porte l'espoir de vifs progrès dans la prise en charge des LAGC, épargnant potentiellement aux patients de faible risque la toxicité des polychimiothérapies et réduisant le risque de rechute chez les patients à haut risque. Plus particulièrement dans les formes en rechute/réfractaires, l'émergence de nouvelles thérapies est requise pour en améliorer le pronostic. Compte tenu du caractère rare de ce lymphome, seuls des essais internationaux prospectifs incluant à la fois

enfants et adultes pourront permettre l'évaluation de ces nouvelles options thérapeutiques sur une période acceptable, que ce soit en première ligne ou après rechute.

Dans ce contexte, les résultats de cette étude, avec un suivi à long terme, pourront servir de référence historique pour l'évaluation des nouvelles molécules dans la prise en charge des LAGC en rechute/réfractaires.¹⁹⁴

7 CONCLUSION

Ce travail de thèse est la première étude publiée décrivant spécifiquement la survie à long terme (avec une médiane de suivi de 12,5 ans) des patients adultes atteints de LAGC en première rechute/réfractaires et traités par chimiothérapie conventionnelle, avec ou sans consolidation par greffe de CSH. Il en a confirmé le pronostic très défavorable avec des médianes de SSP et de SG de 5,2 et 9,1 mois respectivement. Contrairement au statut au diagnostic, il n'a pas été montré de différence de survie significative à la première rechute/progression des patients ALK+ et ALK-, ni en fonction de l'âge. L'analyse univariée suggère en revanche un possible impact péjoratif du sexe masculin et d'un taux élevé de β 2-microglobuline au diagnostic. Les procédures d'intensification-autogreffe et d'allogreffe de CSH n'ont pas révélé de bénéfice évident mais l'analyse statistique n'a pas été possible compte tenu du trop faible échantillon.

Tous les patients autogreffés à la rechute ont secondairement rechuté après la greffe, résultats décevants retrouvés également chez les patients pédiatriques (majoritairement ALK+).

L'arrivée du Brentuximab Vedotin semble donc avoir permis d'améliorer significativement la survie des patients atteints de LAGC en rechute/réfractaires. Les patients en échec de BV présentent toutefois un pronostic très défavorable et il reste nécessaire de développer de nouvelles stratégies de traitement.

Les avancées récentes, et celles à venir, dans la caractérisation de l'hétérogénéité génétique et moléculaire des LAGC et dans la détermination de biomarqueurs de réponse au traitement, devraient permettre une approche thérapeutique davantage personnalisée, via une stratification du risque et le recours aux nouvelles thérapies ciblées. L'obtention de nouveaux progrès dans la prise en charge des LAGC sera conditionnée par l'inclusion des patients dans des études cliniques prospectives. Compte tenu du caractère rare de cette maladie, ces études devront idéalement être internationales et regrouper adultes et enfants.

Les résultats de ce travail pourront ainsi servir de référence historique, à l'heure de l'évaluation des nouvelles molécules pour le traitement des LAGC en rechute/réfractaires.

8 BIBLIOGRAPHIE

1. Stein H, Mason DY, Gerdes J, O'Connor N, Wainscoat J, Pallesen G, et al. The expression of the Hodgkin's disease associated antigen Ki-1 in reactive and neoplastic lymphoid tissue: evidence that Reed-Sternberg cells and histiocytic malignancies are derived from activated lymphoid cells. *Blood*. oct 1985;66(4):848-58.
2. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JK, Cleary ML, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood*. 1 sept 1994;84(5):1361-92.
3. Morris SW, Kirstein MN, Valentine MB, Dittmer KG, Shapiro DN, Saltman DL, et al. Fusion of a kinase gene, ALK, to a nucleolar protein gene, NPM, in non-Hodgkin's lymphoma. *Science*. 4 mars 1994;263(5151):1281-4.
4. Jaffe E, Harris N, Stein H, Vardiman J, eds. World Health Organization Classification : Tumours of Hematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: IARC Press; 2001.
5. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: IARC; 2008.
6. Agnelli L, Mereu E, Pellegrino E, Limongi T, Kwee I, Bergaggio E, et al. Identification of a 3-gene model as a powerful diagnostic tool for the recognition of ALK-negative anaplastic large-cell lymphoma. *Blood*. 9 août 2012;120(6):1274-81.
7. Iqbal J, Wright G, Wang C, Rosenwald A, Gascoyne RD, Weisenburger DD, et al. Gene expression signatures delineate biological and prognostic subgroups in peripheral T-cell lymphoma. *Blood*. 8 mai 2014;123(19):2915-23.
8. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 19 mai 2016;127(20):2375-90.
9. Keech JA, Creech BJ. Anaplastic T-cell lymphoma in proximity to a saline-filled breast implant. *Plast Reconstr Surg*. août 1997;100(2):554-5.
10. Laurent C, Delas A, Gaulard P, Haioun C, Moreau A, Xerri L, et al. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma: two distinct clinicopathological variants with different outcomes. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. févr 2016;27(2):306-14.
11. Laurent C, Baron M, Amara N, Haioun C, Dandoit M, Maynadié M, et al. Impact of Expert Pathologic Review of Lymphoma Diagnosis: Study of Patients From the French Lymphopath Network. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 juin 2017;35(18):2008-17.

12. Mora J, Filippa DA, Thaler HT, Polyak T, Cranor ML, Wollner N. Large cell non-Hodgkin lymphoma of childhood: Analysis of 78 consecutive patients enrolled in 2 consecutive protocols at the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *Cancer*. 1 janv 2000;88(1):186-97.
13. Chihara D, Ito H, Matsuda T, Shibata A, Katsumi A, Nakamura S, et al. Differences in incidence and trends of haematological malignancies in Japan and the United States. *Br J Haematol*. févr 2014;164(4):536-45.
14. Morton LM, Wang SS, Devesa SS, Hartge P, Weisenburger DD, Linet MS. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. *Blood*. 1 janv 2006;107(1):265-76.
15. Adams SV, Newcomb PA, Shustov AR. Racial Patterns of Peripheral T-Cell Lymphoma Incidence and Survival in the United States. *J Clin Oncol*. 20 mars 2016;34(9):963-71.
16. Savage KJ, Harris NL, Vose JM, Ullrich F, Jaffe ES, Connors JM, et al. ALK-anaplastic large-cell lymphoma is clinically and immunophenotypically different from both ALK+ ALCL and peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: report from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. *Blood*. 15 juin 2008;111(12):5496-504.
17. Sibon D, Fournier M, Brière J, Lamant L, Haioun C, Coiffier B, et al. Long-Term Outcome of Adults With Systemic Anaplastic Large-Cell Lymphoma Treated Within the Groupe d'Étude des Lymphomes de l'Adulte Trials. *J Clin Oncol*. 10 nov 2012;30(32):3939-46.
18. Brugières L, Le Deley M-C, Rosolen A, Williams D, Horibe K, Wrobel G, et al. Impact of the methotrexate administration dose on the need for intrathecal treatment in children and adolescents with anaplastic large-cell lymphoma: results of a randomized trial of the EICNHL Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 févr 2009;27(6):897-903.
19. Mussolin L, Pillon M, d'Amore ES, Santoro N, Lombardi A, Fagioli F, et al. Prevalence and clinical implications of bone marrow involvement in pediatric anaplastic large cell lymphoma. *Leukemia*. sept 2005;19(9):1643-7.
20. Nomura M, Narita Y, Miyakita Y, Ohno M, Fukushima S, Maruyama T, et al. Clinical presentation of anaplastic large-cell lymphoma in the central nervous system. *Mol Clin Oncol*. juill 2013;1(4):655-60.
21. Williams D, Mori T, Reiter A, Woessman W, Rosolen A, Wrobel G, et al. Central nervous system involvement in anaplastic large cell lymphoma in childhood: results from a multicentre European and Japanese study. *Pediatr Blood Cancer*. oct 2013;60(10):E118-121.

22. Gallamini A, Stelitano C, Calvi R, Bellei M, Mattei D, Vitolo U, et al. Peripheral T-cell lymphoma unspecified (PTCL-U): a new prognostic model from a retrospective multicentric clinical study. *Blood*. 1 avr 2004;103(7):2474-9.
23. Stein H, Foss HD, Dürkop H, Marafioti T, Delsol G, Pulford K, et al. CD30(+) anaplastic large cell lymphoma: a review of its histopathologic, genetic, and clinical features. *Blood*. 1 déc 2000;96(12):3681-95.
24. Pileri S, Falini B, Delsol G, Stein H, Baglioni P, Poggi S, et al. Lymphohistiocytic T-cell lymphoma (anaplastic large cell lymphoma CD30+/Ki-1 + with a high content of reactive histiocytes). *Histopathology*. avr 1990;16(4):383-91.
25. Kinney MC, Collins RD, Greer JP, Whitlock JA, Sioutos N, Kadin ME. A small-cell-predominant variant of primary Ki-1 (CD30)+ T-cell lymphoma. *Am J Surg Pathol*. sept 1993;17(9):859-68.
26. Falini B, Pulford K, Pucciarini A, Carbone A, De Wolf-Peeters C, Cordell J, et al. Lymphomas expressing ALK fusion protein(s) other than NPM-ALK. *Blood*. 15 nov 1999;94(10):3509-15.
27. Scarfò I, Pellegrino E, Mereu E, Kwee I, Agnelli L, Bergaggio E, et al. Identification of a new subclass of ALK-negative ALCL expressing aberrant levels of ERBB4 transcripts. *Blood*. 14 janv 2016;127(2):221-32.
28. Vassallo J, Lamant L, Brugieres L, Gaillard F, Campo E, Brousset P, et al. ALK-positive anaplastic large cell lymphoma mimicking nodular sclerosis Hodgkin's lymphoma: report of 10 cases. *Am J Surg Pathol*. févr 2006;30(2):223-9.
29. Feldman AL, Law ME, Inwards DJ, Dogan A, McClure RF, Macon WR. PAX5-positive T-cell anaplastic large cell lymphomas associated with extra copies of the PAX5 gene locus. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc*. avr 2010;23(4):593-602.
30. Benharroch D, Meguerian-Bedoyan Z, Lamant L, Amin C, Brugières L, Terrier-Lacombe MJ, et al. ALK-positive lymphoma: a single disease with a broad spectrum of morphology. *Blood*. 15 mars 1998;91(6):2076-84.
31. Foss HD, Anagnostopoulos I, Araujo I, Assaf C, Demel G, Kummer JA, et al. Anaplastic large-cell lymphomas of T-cell and null-cell phenotype express cytotoxic molecules. *Blood*. 15 nov 1996;88(10):4005-11.
32. Bonzheim I, Geissinger E, Roth S, Zettl A, Marx A, Rosenwald A, et al. Anaplastic large cell lymphomas lack the expression of T-cell receptor molecules or molecules of proximal T-cell receptor signaling. *Blood*. 15 nov 2004;104(10):3358-60.
33. Ambrogio C, Martinengo C, Voena C, Tondat F, Riera L, di Celle PF, et al. NPM-ALK oncogenic tyrosine kinase controls T-cell identity by transcriptional regulation and epigenetic silencing in lymphoma cells. *Cancer Res*. 15 nov 2009;69(22):8611-9.

34. Suzuki R, Kagami Y, Takeuchi K, Kami M, Okamoto M, Ichinohasama R, et al. Prognostic significance of CD56 expression for ALK-positive and ALK-negative anaplastic large-cell lymphoma of T/null cell phenotype. *Blood*. 1 nov 2000;96(9):2993-3000.
35. Pulford K, Lamant L, Morris SW, Butler LH, Wood KM, Stroud D, et al. Detection of anaplastic lymphoma kinase (ALK) and nucleolar protein nucleophosmin (NPM)-ALK proteins in normal and neoplastic cells with the monoclonal antibody ALK1. *Blood*. 15 févr 1997;89(4):1394-404.
36. Cools J, Wlodarska I, Somers R, Mentens N, Pedoutour F, Maes B, et al. Identification of novel fusion partners of ALK, the anaplastic lymphoma kinase, in anaplastic large-cell lymphoma and inflammatory myofibroblastic tumor. *Genes Chromosomes Cancer*. août 2002;34(4):354-62.
37. Grande E, Bolós M-V, Arriola E. Targeting oncogenic ALK: a promising strategy for cancer treatment. *Mol Cancer Ther*. avr 2011;10(4):569-79.
38. Delsol G, Lamant L, Mariamé B, Pulford K, Dastugue N, Brousset P, et al. A new subtype of large B-cell lymphoma expressing the ALK kinase and lacking the 2; 5 translocation. *Blood*. 1 mars 1997;89(5):1483-90.
39. Gascoyne RD, Lamant L, Martin-Subero JI, Lestou VS, Harris NL, Müller-Hermelink H-K, et al. ALK-positive diffuse large B-cell lymphoma is associated with Clathrin-ALK rearrangements: report of 6 cases. *Blood*. 1 oct 2003;102(7):2568-73.
40. Hsi ED, Said J, Macon WR, Rodig SJ, Ondrejka SL, Gascoyne RD, et al. Diagnostic accuracy of a defined immunophenotypic and molecular genetic approach for peripheral T/NK-cell lymphomas. A North American PTCL study group project. *Am J Surg Pathol*. juin 2014;38(6):768-75.
41. Parrilla Castellar ER, Jaffe ES, Said JW, Swerdlow SH, Ketterling RP, Knudson RA, et al. ALK-negative anaplastic large cell lymphoma is a genetically heterogeneous disease with widely disparate clinical outcomes. *Blood*. 28 août 2014;124(9):1473-80.
42. Bisig B, de Reyniès A, Bonnet C, Sujobert P, Rickman DS, Marafioti T, et al. CD30-positive peripheral T-cell lymphomas share molecular and phenotypic features. *Haematologica*. août 2013;98(8):1250-8.
43. Hapgood G, Savage KJ. The biology and management of systemic anaplastic large cell lymphoma. *Blood*. 2 juill 2015;126(1):17-25.
44. Turner SD, Lamant L, Kenner L, Brugières L. Anaplastic large cell lymphoma in paediatric and young adult patients. *Br J Haematol*. mai 2016;173(4):560-72.
45. Lamant L, Dastugue N, Pulford K, Delsol G, Mariamé B. A new fusion gene TPM3-ALK in anaplastic large cell lymphoma created by a (1;2)(q25;p23) translocation. *Blood*. 1 mai 1999;93(9):3088-95.

46. Touriol C, Greenland C, Lamant L, Pulford K, Bernard F, Rousset T, et al. Further demonstration of the diversity of chromosomal changes involving 2p23 in ALK-positive lymphoma: 2 cases expressing ALK kinase fused to CLTCL (clathrin chain polypeptide-like). *Blood*. 15 mai 2000;95(10):3204-7.
47. Tort F, Pinyol M, Pulford K, Roncador G, Hernandez L, Nayach I, et al. Molecular characterization of a new ALK translocation involving moesin (MSN-ALK) in anaplastic large cell lymphoma. *Lab Investig J Tech Methods Pathol*. mars 2001;81(3):419-26.
48. Rosenwald A, Ott G, Pulford K, Katzenberger T, Kühl J, Kalla J, et al. t(1;2)(q21;p23) and t(2;3)(p23;q21): two novel variant translocations of the t(2;5)(p23;q35) in anaplastic large cell lymphoma. *Blood*. 1 juill 1999;94(1):362-4.
49. Trinei M, Lanfrancone L, Campo E, Pulford K, Mason DY, Pelicci PG, et al. A new variant anaplastic lymphoma kinase (ALK)-fusion protein (ATIC-ALK) in a case of ALK-positive anaplastic large cell lymphoma. *Cancer Res*. 15 févr 2000;60(4):793-8.
50. Liang X, Meech SJ, Odom LF, Bitter MA, Ryder JW, Hunger SP, et al. Assessment of t(2;5)(p23;q35) translocation and variants in pediatric ALK+ anaplastic large cell lymphoma. *Am J Clin Pathol*. avr 2004;121(4):496-506.
51. Lamant L, Gascoyne RD, Duplantier MM, Armstrong F, Raghav A, Chhanabhai M, et al. Non-muscle myosin heavy chain (MYH9): a new partner fused to ALK in anaplastic large cell lymphoma. *Genes Chromosomes Cancer*. août 2003;37(4):427-32.
52. Feldman AL, Vasmatzis G, Asmann YW, Davila J, Middha S, Eckloff BW, et al. Novel TRAF1-ALK fusion identified by deep RNA sequencing of anaplastic large cell lymphoma. *Genes Chromosomes Cancer*. nov 2013;52(11):1097-102.
53. Salaverria I, Beà S, Lopez-Guillermo A, Lespinet V, Pinyol M, Burkhardt B, et al. Genomic profiling reveals different genetic aberrations in systemic ALK-positive and ALK-negative anaplastic large cell lymphomas. *Br J Haematol*. mars 2008;140(5):516-26.
54. Piva R, Agnelli L, Pellegrino E, Todoerti K, Grosso V, Tamagno I, et al. Gene expression profiling uncovers molecular classifiers for the recognition of anaplastic large-cell lymphoma within peripheral T-cell neoplasms. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 mars 2010;28(9):1583-90.
55. Lamant L, de Reyniès A, Duplantier M-M, Rickman DS, Sabourdy F, Giuriato S, et al. Gene-expression profiling of systemic anaplastic large-cell lymphoma reveals differences based on ALK status and two distinct morphologic ALK+ subtypes. *Blood*. 1 mars 2007;109(5):2156-64.
56. Weilemann A, Grau M, Erdmann T, Merkel O, Sobhiafshar U, Anagnostopoulos I, et al. Essential role of IRF4 and MYC signaling for survival of anaplastic large cell lymphoma. *Blood*. 1 janv 2015;125(1):124-32.

57. Merkel O, Hamacher F, Griessler R, Grabner L, Schiefer A-I, Prutsch N, et al. Oncogenic role of miR-155 in anaplastic large cell lymphoma lacking the t(2;5) translocation. *J Pathol.* août 2015;236(4):445-56.
58. Boi M, Rinaldi A, Kwee I, Bonetti P, Todaro M, Tabbò F, et al. PRDM1/BLIMP1 is commonly inactivated in anaplastic large T-cell lymphoma. *Blood.* 10 oct 2013;122(15):2683-93.
59. Crescenzo R, Abate F, Lasorsa E, Tabbo' F, Gaudio M, Chiesa N, et al. Convergent mutations and kinase fusions lead to oncogenic STAT3 activation in anaplastic large cell lymphoma. *Cancer Cell.* 13 avr 2015;27(4):516-32.
60. Feldman AL, Dogan A, Smith DI, Law ME, Ansell SM, Johnson SH, et al. Discovery of recurrent t(6;7)(p25.3;q32.3) translocations in ALK-negative anaplastic large cell lymphomas by massively parallel genomic sequencing. *Blood.* 20 janv 2011;117(3):915-9.
61. Vasmatazis G, Johnson SH, Knudson RA, Ketterling RP, Braggio E, Fonseca R, et al. Genome-wide analysis reveals recurrent structural abnormalities of TP63 and other p53-related genes in peripheral T-cell lymphomas. *Blood.* 13 sept 2012;120(11):2280-9.
62. Kasprzycka M, Marzec M, Liu X, Zhang Q, Wasik MA. Nucleophosmin/anaplastic lymphoma kinase (NPM/ALK) oncoprotein induces the T regulatory cell phenotype by activating STAT3. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 27 juin 2006;103(26):9964-9.
63. Matsuyama H, Suzuki HI, Nishimori H, Noguchi M, Yao T, Komatsu N, et al. miR-135b mediates NPM-ALK-driven oncogenicity and renders IL-17-producing immunophenotype to anaplastic large cell lymphoma. *Blood.* 22 déc 2011;118(26):6881-92.
64. Moti N, Malcolm T, Hamoudi R, Mian S, Garland G, Hook CE, et al. Anaplastic large cell lymphoma-propagating cells are detectable by side population analysis and possess an expression profile reflective of a primitive origin. *Oncogene.* 2 avr 2015;34(14):1843-52.
65. Pearson JD, Lee JKH, Bacani JTC, Lai R, Ingham RJ. NPM-ALK and the JunB transcription factor regulate the expression of cytotoxic molecules in ALK-positive, anaplastic large cell lymphoma. *Int J Clin Exp Pathol.* 30 janv 2011;4(2):124-33.
66. Laurent C, Lopez C, Desjobert C, Berrebi A, Damm-Welk C, Delsol G, et al. Circulating t(2;5)-positive cells can be detected in cord blood of healthy newborns. *Leukemia.* janv 2012;26(1):188-90.
67. Malcolm TIM, Villarese P, Fairbairn CJ, Lamant L, Trinquand A, Hook CE, et al. Anaplastic large cell lymphoma arises in thymocytes and requires transient TCR expression for thymic egress. *Nat Commun.* 12 janv 2016;7:10087.

68. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 4 mars 2011;144(5):646-74.
69. Crockett DK, Lin Z, Elenitoba-Johnson KSJ, Lim MS. Identification of NPM-ALK interacting proteins by tandem mass spectrometry. *Oncogene*. 8 avr 2004;23(15):2617-29.
70. Zhang Q, Raghunath PN, Xue L, Majewski M, Carpentieri DF, Odum N, et al. Multilevel dysregulation of STAT3 activation in anaplastic lymphoma kinase-positive T/null-cell lymphoma. *J Immunol Baltim Md 1950*. 1 janv 2002;168(1):466-74.
71. Chiarle R, Simmons WJ, Cai H, Dhall G, Zamo A, Raz R, et al. Stat3 is required for ALK-mediated lymphomagenesis and provides a possible therapeutic target. *Nat Med*. juin 2005;11(6):623-9.
72. Han Y, Amin HM, Franko B, Frantz C, Shi X, Lai R. Loss of SHP1 enhances JAK3/STAT3 signaling and decreases proteasome degradation of JAK3 and NPM-ALK in ALK+ anaplastic large-cell lymphoma. *Blood*. 15 oct 2006;108(8):2796-803.
73. Bai RY, Dieter P, Peschel C, Morris SW, Duyster J. Nucleophosmin-anaplastic lymphoma kinase of large-cell anaplastic lymphoma is a constitutively active tyrosine kinase that utilizes phospholipase C-gamma to mediate its mitogenicity. *Mol Cell Biol*. déc 1998;18(12):6951-61.
74. Bai RY, Ouyang T, Miething C, Morris SW, Peschel C, Duyster J. Nucleophosmin-anaplastic lymphoma kinase associated with anaplastic large-cell lymphoma activates the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt antiapoptotic signaling pathway. *Blood*. 15 déc 2000;96(13):4319-27.
75. Slupianek A, Nieborowska-Skorska M, Hoser G, Morrione A, Majewski M, Xue L, et al. Role of phosphatidylinositol 3-kinase-Akt pathway in nucleophosmin/anaplastic lymphoma kinase-mediated lymphomagenesis. *Cancer Res*. 1 mars 2001;61(5):2194-9.
76. Leventaki V, Drakos E, Medeiros LJ, Lim MS, Elenitoba-Johnson KS, Claret FX, et al. NPM-ALK oncogenic kinase promotes cell-cycle progression through activation of JNK/cJun signaling in anaplastic large-cell lymphoma. *Blood*. 1 sept 2007;110(5):1621-30.
77. Marzec M, Kasprzycka M, Liu X, Raghunath PN, Wlodarski P, Wasik MA. Oncogenic tyrosine kinase NPM/ALK induces activation of the MEK/ERK signaling pathway independently of c-Raf. *Oncogene*. 8 févr 2007;26(6):813-21.
78. Turner SD, Yeung D, Hadfield K, Cook SJ, Alexander DR. The NPM-ALK tyrosine kinase mimics TCR signalling pathways, inducing NFAT and AP-1 by RAS-dependent mechanisms. *Cell Signal*. avr 2007;19(4):740-7.
79. Marzec M, Kasprzycka M, Liu X, El-Salem M, Halasa K, Raghunath PN, et al. Oncogenic tyrosine kinase NPM/ALK induces activation of the rapamycin-sensitive mTOR signaling pathway. *Oncogene*. 16 août 2007;26(38):5606-14.

80. Cui Y-X, Kerby A, McDuff FKE, Ye H, Turner SD. NPM-ALK inhibits the p53 tumor suppressor pathway in an MDM2 and JNK-dependent manner. *Blood*. 21 mai 2009;113(21):5217-27.
81. Marzec M, Halasa K, Liu X, Wang HY, Cheng M, Baldwin D, et al. Malignant transformation of CD4+ T lymphocytes mediated by oncogenic kinase NPM/ALK recapitulates IL-2-induced cell signaling and gene expression reprogramming. *J Immunol Baltim Md 1950*. 15 déc 2013;191(12):6200-7.
82. Zhang Q, Wang HY, Liu X, Bhutani G, Kantekure K, Wasik M. IL-2R common gamma-chain is epigenetically silenced by nucleophosmin-anaplastic lymphoma kinase (NPM-ALK) and acts as a tumor suppressor by targeting NPM-ALK. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 19 juill 2011;108(29):11977-82.
83. Colomba A, Courilleau D, Ramel D, Billadeau DD, Espinos E, Delsol G, et al. Activation of Rac1 and the exchange factor Vav3 are involved in NPM-ALK signaling in anaplastic large cell lymphomas. *Oncogene*. 24 avr 2008;27(19):2728-36.
84. Ambrogio C, Voena C, Manazza AD, Martinengo C, Costa C, Kirchhausen T, et al. The anaplastic lymphoma kinase controls cell shape and growth of anaplastic large cell lymphoma through Cdc42 activation. *Cancer Res*. 1 nov 2008;68(21):8899-907.
85. Lamant L, Pileri S, Sabattini E, Brugières L, Jaffe ES, Delsol G. Cutaneous presentation of ALK-positive anaplastic large cell lymphoma following insect bites: evidence for an association in five cases. *Haematologica*. mars 2010;95(3):449-55.
86. Hoareau-Aveilla C, Valentin T, Daugrois C, Quelen C, Mitou G, Quentin S, et al. Reversal of microRNA-150 silencing disadvantages crizotinib-resistant NPM-ALK(+) cell growth. *J Clin Invest*. sept 2015;125(9):3505-18.
87. McDonnell SRP, Hwang SR, Rolland D, Murga-Zamalloa C, Basrur V, Conlon KP, et al. Integrated phosphoproteomic and metabolomic profiling reveals NPM-ALK-mediated phosphorylation of PKM2 and metabolic reprogramming in anaplastic large cell lymphoma. *Blood*. 8 août 2013;122(6):958-68.
88. Ait-Tahar K, Damm-Welk C, Burkhardt B, Zimmermann M, Klapper W, Reiter A, et al. Correlation of the autoantibody response to the ALK oncoantigen in pediatric anaplastic lymphoma kinase-positive anaplastic large cell lymphoma with tumor dissemination and relapse risk. *Blood*. 22 avr 2010;115(16):3314-9.
89. Mussolin L, Damm-Welk C, Pillon M, Zimmermann M, Franceschetto G, Pulford K, et al. Use of minimal disseminated disease and immunity to NPM-ALK antigen to stratify ALK-positive ALCL patients with different prognosis. *Leukemia*. févr 2013;27(2):416-22.
90. Damm-Welk C, Mussolin L, Zimmermann M, Pillon M, Klapper W, Oschlies I, et al. Early assessment of minimal residual disease identifies patients at very high relapse risk in NPM-ALK-positive anaplastic large-cell lymphoma. *Blood*. 16 janv 2014;123(3):334-7.

91. Passoni L, Scardino A, Bertazzoli C, Gallo B, Coluccia AML, Lemonnier FA, et al. ALK as a novel lymphoma-associated tumor antigen: identification of 2 HLA-A2.1-restricted CD8+ T-cell epitopes. *Blood*. 15 mars 2002;99(6):2100-6.
92. Passoni L, Gallo B, Biganzoli E, Stefanoni R, Massimino M, Di Nicola M, et al. In vivo T-cell immune response against anaplastic lymphoma kinase in patients with anaplastic large cell lymphomas. *Haematologica*. janv 2006;91(1):48-55.
93. Ait-Tahar K, Barnardo MCN, Pulford K. CD4 T-helper responses to the anaplastic lymphoma kinase (ALK) protein in patients with ALK-positive anaplastic large-cell lymphoma. *Cancer Res*. 1 mars 2007;67(5):1898-901.
94. K Singh V, Werner S, Hackstein H, Lennerz V, Reiter A, Wölfel T, et al. Analysis of nucleophosmin-anaplastic lymphoma kinase (NPM-ALK)-reactive CD8(+) T cell responses in children with NPM-ALK(+) anaplastic large cell lymphoma. *Clin Exp Immunol*. oct 2016;186(1):96-105.
95. Marzec M, Zhang Q, Goradia A, Raghunath PN, Liu X, Paessler M, et al. Oncogenic kinase NPM/ALK induces through STAT3 expression of immunosuppressive protein CD274 (PD-L1, B7-H1). *Proc Natl Acad Sci U S A*. 30 déc 2008;105(52):20852-7.
96. Rolland D, Ivan E, Elenitoba-Johnson K, Lim MS. ALK+ ALCLs are deficient in the T-cell costimulatory protein CD48: role in immune evasion. *Br J Haematol*. oct 2015;171:21.
97. Laimer D, Dolznig H, Kollmann K, Vesely PW, Schlederer M, Merkel O, et al. PDGFR blockade is a rational and effective therapy for NPM-ALK-driven lymphomas. *Nat Med*. nov 2012;18(11):1699-704.
98. Kenner L, Kuroll M, Hartmann TN, Krenn PW, Schlederer M, Prutsch N, et al. PDGFR blockade as a novel therapy for NPM-ALK+ anaplastic large cell lymphoma. *Br J Haematol*. 2015;171:28.
99. Falini B, Pileri S, Zinzani PL, Carbone A, Zagonel V, Wolf-Peeters C, et al. ALK+ lymphoma: clinico-pathological findings and outcome. *Blood*. 15 avr 1999;93(8):2697-706.
100. Gascoyne RD, Aoun P, Wu D, Chhanabhai M, Skinnider BF, Greiner TC, et al. Prognostic significance of anaplastic lymphoma kinase (ALK) protein expression in adults with anaplastic large cell lymphoma. *Blood*. 1 juin 1999;93(11):3913-21.
101. ten Berge RL, Dukers DF, Oudejans JJ, Pulford K, Ossenkoppele GJ, de Jong D, et al. Adverse effects of activated cytotoxic T lymphocytes on the clinical outcome of nodal anaplastic large cell lymphoma. *Blood*. 15 avr 1999;93(8):2688-96.
102. Le Deley M-C, Reiter A, Williams D, Delsol G, Oschlies I, McCarthy K, et al. Prognostic factors in childhood anaplastic large cell lymphoma: results of a large European intergroup study. *Blood*. 1 févr 2008;111(3):1560-6.

103. Lamant L, McCarthy K, d'Amore E, Klapper W, Nakagawa A, Fraga M, et al. Prognostic impact of morphologic and phenotypic features of childhood ALK-positive anaplastic large-cell lymphoma: results of the ALCL99 study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 déc 2011;29(35):4669-76.
104. Damm-Welk C, Busch K, Burkhardt B, Schieferstein J, Viehmann S, Oschlies I, et al. Prognostic significance of circulating tumor cells in bone marrow or peripheral blood as detected by qualitative and quantitative PCR in pediatric NPM-ALK-positive anaplastic large-cell lymphoma. *Blood*. 15 juill 2007;110(2):670-7.
105. Abouyabis AN, Shenoy PJ, Sinha R, Flowers CR, Lechowicz MJ. A Systematic Review and Meta-Analysis of Front-line Anthracycline-Based Chemotherapy Regimens for Peripheral T-Cell Lymphoma. *ISRN Hematol*. 2011;2011:623924.
106. Sibon D, Nguyen D, Schmitz N, Suzuki R, Feldman AL, Gressin R, et al. Prognostic Factors and impact of etoposide in adults with systemic ALK-positive anaplastic large-cell lymphoma: a pooled analysis of six studies. *Hematol Oncol*. juin 2017;35:240-240.
107. Schmitz N, Trümper L, Ziepert M, Nickelsen M, Ho AD, Metzner B, et al. Treatment and prognosis of mature T-cell and NK-cell lymphoma: an analysis of patients with T-cell lymphoma treated in studies of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group. *Blood*. 4 nov 2010;116(18):3418-25.
108. d'Amore F, Gaulard P, Trümper L, Corradini P, Kim W-S, Specht L, et al. Peripheral T-cell lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. sept 2015;26 Suppl 5:v108-115.
109. Chihara D, Pro B, Loghavi S, Miranda RN, Medeiros LJ, Fanale MA, et al. Phase II study of HCVIDD/MA in patients with newly diagnosed peripheral T-cell lymphoma. *Br J Haematol*. nov 2015;171(4):509-16.
110. Abramson JS, Feldman T, Kroll-Desrosiers AR, Muffly LS, Winer E, Flowers CR, et al. Peripheral T-cell lymphomas in a large US multicenter cohort: prognostication in the modern era including impact of frontline therapy. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. nov 2014;25(11):2211-7.
111. Escalón MP, Liu NS, Yang Y, Hess M, Walker PL, Smith TL, et al. Prognostic factors and treatment of patients with T-cell non-Hodgkin lymphoma: the M. D. Anderson Cancer Center experience. *Cancer*. 15 mai 2005;103(10):2091-8.
112. Simon A, Peoch M, Casassus P, Deconinck E, Colombat P, Desablens B, et al. Upfront VIP-reinforced-ABVD (VIP-rABVD) is not superior to CHOP/21 in newly diagnosed peripheral T cell lymphoma. Results of the randomized phase III trial GOELAMS-LTP95. *Br J Haematol*. oct 2010;151(2):159-66.
113. Ellin F, Landstrom J, Jerkeman M, Relander T. Real-world data on prognostic factors and treatment in peripheral T-cell lymphomas: a study from the Swedish Lymphoma Registry. *Blood*. 4 sept 2014;124(10):1570-7.

114. Cederleuf H, Bjerregård Pedersen M, Jerkeman M, Relander T, d'Amore F, Ellin F. The addition of etoposide to CHOP is associated with improved outcome in ALK+ adult anaplastic large cell lymphoma: A Nordic Lymphoma Group study. *Br J Haematol*. sept 2017;178(5):739-46.
115. Nickelsen M, Ziepert M, Zeynalova S, Glass B, Metzner B, Leithaeuser M, et al. High-dose CHOP plus etoposide (MegaCHOEP) in T-cell lymphoma: a comparative analysis of patients treated within trials of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group (DSHNHL). *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. déc 2009;20(12):1977-84.
116. Reimer P, Rüdiger T, Geissinger E, Weissinger F, Nerl C, Schmitz N, et al. Autologous stem-cell transplantation as first-line therapy in peripheral T-cell lymphomas: results of a prospective multicenter study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 janv 2009;27(1):106-13.
117. d'Amore F, Relander T, Lauritzsen GF, Jantunen E, Hagberg H, Anderson H, et al. Up-front autologous stem-cell transplantation in peripheral T-cell lymphoma: NLG-T-01. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 sept 2012;30(25):3093-9.
118. Loirat M, Chevallier P, Leux C, Moreau A, Bossard C, Guillaume T, et al. Upfront allogeneic stem-cell transplantation for patients with nonlocalized untreated peripheral T-cell lymphoma: an intention-to-treat analysis from a single center. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. févr 2015;26(2):386-92.
119. Schmitz N, Nickelsen M, Altmann B, Ziepert M, Bouabdallah K, Gisselbrecht C, et al. Allogeneic or autologous transplantation as first-line therapy for younger patients with peripheral T-cell lymphoma: Results of the interim analysis of the AATT trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;8507-8507.
120. Zhang X-M, Li Y-X, Wang W-H, Jin J, Wang S-L, Liu Y-P, et al. Favorable outcome with doxorubicin-based chemotherapy and radiotherapy for adult patients with early stage primary systemic anaplastic large-cell lymphoma. *Eur J Haematol*. mars 2013;90(3):195-201.
121. Briski R, Feldman AL, Bailey NG, Lim MS, Ristow K, Habermann TM, et al. Survival in patients with limited-stage peripheral T-cell lymphomas. *Leuk Lymphoma*. juin 2015;56(6):1665-70.
122. Fanale MA, Horwitz SM, Forero-Torres A, Bartlett NL, Advani RH, Pro B, et al. Brentuximab vedotin in the front-line treatment of patients with CD30+ peripheral T-cell lymphomas: results of a phase I study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 oct 2014;32(28):3137-43.
123. Zelenetz AD, Hamlin P, Kewalramani T, Yahalom J, Nimer S, Moskowitz CH. Ifosfamide, carboplatin, etoposide (ICE)-based second-line chemotherapy for the management of relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2003;14 Suppl 1:i5-10.

124. Emmanouilides C, Colovos C, Pinter-Brown L, Hernandez L, Schiller G, Territo M, et al. Pilot study of fixed-infusion rate gemcitabine with Cisplatin and dexamethasone in patients with relapsed or refractory lymphoma. *Clin Lymphoma*. juin 2004;5(1):45-9.
125. Yao Y, Tang Y, Zhu Q, Zhuang Y, Cheng Y, Wang L, et al. Gemcitabine, oxaliplatin and dexamethasone as salvage treatment for elderly patients with refractory and relapsed peripheral T-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*. juin 2013;54(6):1194-200.
126. Chihara D, Fanale MA, Noorani M, Westin JR, Nastoupil L, Hagemeister FB, et al. The Survival Outcome of the Patients with Relapsed/Refractory Anaplastic Large-Cell Lymphoma. *Blood*. 2015;126(23):abstract 2738.
127. Philip T, Chauvin F, Armitage J, Bron D, Hagenbeek A, Biron P, et al. Parma international protocol: pilot study of DHAP followed by involved-field radiotherapy and BEAC with autologous bone marrow transplantation. *Blood*. 1 avr 1991;77(7):1587-92.
128. Kim MK, Kim S, Lee SS, Sym SJ, Lee DH, Jang S, et al. High-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation for peripheral T-cell lymphoma: complete response at transplant predicts survival. *Ann Hematol*. juin 2007;86(6):435-42.
129. Fanin R, Ruiz de Elvira MC, Sperotto A, Baccarani M, Goldstone A. Autologous stem cell transplantation for T and null cell CD30-positive anaplastic large cell lymphoma: analysis of 64 adult and paediatric cases reported to the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant*. mars 1999;23(5):437-42.
130. Smith SM, Burns LJ, van Besien K, Lerademacher J, He W, Fenske TS, et al. Hematopoietic cell transplantation for systemic mature T-cell non-Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 sept 2013;31(25):3100-9.
131. Zamkoff KW, Matulis MD, Mehta AC, Beaty MW, Hutchison RE, Gentile TC. High-dose therapy and autologous stem cell transplant does not result in long-term disease-free survival in patients with recurrent chemotherapy-sensitive ALK-negative anaplastic large-cell lymphoma. *Bone Marrow Transplant*. mars 2004;33(6):635-8.
132. Gkatzamanidou M, Papadimitriou CA. Peripheral T-cell lymphoma: the role of hematopoietic stem cell transplantation. *Crit Rev Oncol Hematol*. févr 2014;89(2):248-61.
133. Feyler S, Prince HM, Pearce R, Towlson K, Nivison-Smith I, Schey S, et al. The role of high-dose therapy and stem cell rescue in the management of T-cell malignant lymphomas: a BSBMT and ABMTRR study. *Bone Marrow Transplant*. sept 2007;40(5):443-50.
134. Le Gouill S, Milpied N, Buzyn A, De Latour RP, Vernant J-P, Mohty M, et al. Graft-versus-lymphoma effect for aggressive T-cell lymphomas in adults: a study by the Société Française de Greffe de Moëlle et de Thérapie Cellulaire. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 mai 2008;26(14):2264-71.

135. Beitinjaneh A, Saliba RM, Medeiros LJ, Turturro F, Rondon G, Korbling M, et al. Comparison of survival in patients with T cell lymphoma after autologous and allogeneic stem cell transplantation as a frontline strategy or in relapsed disease. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. mai 2015;21(5):855-9.
136. Corradini P, Doderio A, Zallio F, Caracciolo D, Casini M, Bregni M, et al. Graft-versus-lymphoma effect in relapsed peripheral T-cell non-Hodgkin's lymphomas after reduced-intensity conditioning followed by allogeneic transplantation of hematopoietic cells. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 juin 2004;22(11):2172-6.
137. Aoki K, Suzuki R, Chihara D, Suzuki T, Kim S-W, Fukuda T, et al. Reduced-Intensity Conditioning of Allogeneic Transplantation for Nodal Peripheral T-Cell Lymphomas. *Blood*. 2014;124(21):abstract 2585.
138. Sutherland MSK, Sanderson RJ, Gordon KA, Andreyka J, Cerveny CG, Yu C, et al. Lysosomal trafficking and cysteine protease metabolism confer target-specific cytotoxicity by peptide-linked anti-CD30-auristatin conjugates. *J Biol Chem*. 14 avr 2006;281(15):10540-7.
139. Pro B, Advani R, Brice P, Bartlett NL, Rosenblatt JD, Illidge T, et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large-cell lymphoma: results of a phase II study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 juin 2012;30(18):2190-6.
140. Pro B, Advani RH, Brice P, Bartlett NL, Rosenblatt JD, Illidge T, et al. Five-year survival data from a pivotal phase 2 study of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large cell lymphoma. *Blood*. 2016;128:abstract 4144.
141. Horwitz SM, Advani RH, Bartlett NL, Jacobsen ED, Sharman JP, O'Connor OA, et al. Objective responses in relapsed T-cell lymphomas with single-agent brentuximab vedotin. *Blood*. 15 mai 2014;123(20):3095-100.
142. Bartlett NL, Chen R, Fanale MA, Brice P, Gopal A, Smith SE, et al. Retreatment with brentuximab vedotin in patients with CD30-positive hematologic malignancies. *J Hematol Oncol J Hematol Oncol*. 19 mars 2014;7:24.
143. Gibb A, Jones C, Bloor A, Kulkarni S, Illidge T, Linton K, et al. Brentuximab vedotin in refractory CD30+ lymphomas: a bridge to allogeneic transplantation in approximately one quarter of patients treated on a Named Patient Programme at a single UK center. *Haematologica*. avr 2013;98(4):611-4.
144. Mossé YP, Lim MS, Voss SD, Wilner K, Ruffner K, Laliberte J, et al. Safety and activity of crizotinib for paediatric patients with refractory solid tumours or anaplastic large-cell lymphoma: a Children's Oncology Group phase 1 consortium study. *Lancet Oncol*. mai 2013;14(6):472-80.

145. Mossé YP, Voss SD, Lim MS, Rolland D, Minard CG, Fox E, et al. Targeting ALK With Crizotinib in Pediatric Anaplastic Large Cell Lymphoma and Inflammatory Myofibroblastic Tumor: A Children's Oncology Group Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 8 août 2017;JCO2017734830.
146. Gambacorti Passerini C, Farina F, Stasia A, Redaelli S, Ceccon M, Mologni L, et al. Crizotinib in advanced, chemoresistant anaplastic lymphoma kinase-positive lymphoma patients. *J Natl Cancer Inst*. févr 2014;106(2):djt378.
147. Farina F, Ceccon M, Mori S, Verga L, Maria Borin L, Mologni L, et al. Long-term efficacy and safety of crizotinib in relapsed ALK positive lymphoma patients: clinical and biological correlates. *EHA Learn Cent*. juin 2017;(P570).
148. Gambacorti-Passerini C, Mussolin L, Brugieres L. Abrupt Relapse of ALK-Positive Lymphoma after Discontinuation of Crizotinib. *N Engl J Med*. 7 janv 2016;374(1):95-6.
149. Katayama R, Lovly CM, Shaw AT. Therapeutic targeting of anaplastic lymphoma kinase in lung cancer: a paradigm for precision cancer medicine. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 15 mai 2015;21(10):2227-35.
150. Richly H, Kim TM, Schuler M, Kim D-W, Harrison SJ, Shaw AT, et al. Ceritinib in patients with advanced anaplastic lymphoma kinase-rearranged anaplastic large-cell lymphoma. *Blood*. 3 sept 2015;126(10):1257-8.
151. O'Connor OA, Pro B, Pinter-Brown L, Bartlett N, Popplewell L, Coiffier B, et al. Pralatrexate in patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma: results from the pivotal PROPEL study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 mars 2011;29(9):1182-9.
152. Coiffier B, Pro B, Prince HM, Foss F, Sokol L, Greenwood M, et al. Results from a pivotal, open-label, phase II study of romidepsin in relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma after prior systemic therapy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 févr 2012;30(6):631-6.
153. Coiffier B, Pro B, Prince HM, Foss F, Sokol L, Greenwood M, et al. Romidepsin for the treatment of relapsed/refractory peripheral T-cell lymphoma: pivotal study update demonstrates durable responses. *J Hematol Oncol J Hematol Oncol*. 23 janv 2014;7:11.
154. O'Connor OA, Horwitz S, Masszi T, Van Hoof A, Brown P, Doorduijn J, et al. Belinostat in Patients With Relapsed or Refractory Peripheral T-Cell Lymphoma: Results of the Pivotal Phase II BELIEF (CLN-19) Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 août 2015;33(23):2492-9.
155. Toumishey E, Prasad A, Dueck G, Chua N, Finch D, Johnston J, et al. Final report of a phase 2 clinical trial of lenalidomide monotherapy for patients with T-cell lymphoma. *Cancer*. 1 mars 2015;121(5):716-23.

156. Barr PM, Li H, Spier C, Mahadevan D, LeBlanc M, Ul Haq M, et al. Phase II Intergroup Trial of Alisertib in Relapsed and Refractory Peripheral T-Cell Lymphoma and Transformed Mycosis Fungoides: SWOG 1108. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 juill 2015;33(21):2399-404.
157. Horwitz SM, Porcu P, Flinn I, Kahl BS, Sweeney J, Stern HM, et al. Duvelisib (IPI-145), a Phosphoinositide-3-Kinase- δ,γ Inhibitor, Shows Activity in Patients with Relapsed/Refractory T-Cell Lymphoma. *Blood*. 2014;124(21):abstract 803.
158. Lesokhin AM, Ansell SM, Armand P, Scott EC, Halwani A, Gutierrez M, et al. Nivolumab in Patients With Relapsed or Refractory Hematologic Malignancy: Preliminary Results of a Phase Ib Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 août 2016;34(23):2698-704.
159. Brugières L, Pacquement H, Le Deley M-C, Leverger G, Lutz P, Paillard C, et al. Single-drug vinblastine as salvage treatment for refractory or relapsed anaplastic large-cell lymphoma: a report from the French Society of Pediatric Oncology. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 oct 2009;27(30):5056-61.
160. Wrobel G, Mauguen A, Rosolen A, Reiter A, Williams D, Horibe K, et al. Safety assessment of intensive induction therapy in childhood anaplastic large cell lymphoma: report of the ALCL99 randomised trial. *Pediatr Blood Cancer*. 1 juill 2011;56(7):1071-7.
161. Brugières L, Quartier P, Le Deley MC, Pacquement H, Perel Y, Bergeron C, et al. Relapses of childhood anaplastic large-cell lymphoma: treatment results in a series of 41 children--a report from the French Society of Pediatric Oncology. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. janv 2000;11(1):53-8.
162. Mori T, Takimoto T, Katano N, Kikuchi A, Tabuchi K, Kobayashi R, et al. Recurrent childhood anaplastic large cell lymphoma: a retrospective analysis of registered cases in Japan. *Br J Haematol*. mars 2006;132(5):594-7.
163. Woessmann W, Zimmermann M, Lenhard M, Burkhardt B, Rossig C, Kremens B, et al. Relapsed or refractory anaplastic large-cell lymphoma in children and adolescents after Berlin-Frankfurt-Muenster (BFM)-type first-line therapy: a BFM-group study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 août 2011;29(22):3065-71.
164. Ruf R, Brugières L, Pillon M, Zimmermann M, Attarbaschi A, Melgrenn K, et al. Risk-adapted Therapy for Patients with Relapsed or Refractory ALCL – final report of the Prospective ALCL-Relapse Trial of the EICNHL. *Br J Haematol*. 2015;171(28).
165. Tanaka H, Matsushima H, Nishibu A, Clausen BE, Takashima A. Dual therapeutic efficacy of vinblastine as a unique chemotherapeutic agent capable of inducing dendritic cell maturation. *Cancer Res*. 1 sept 2009;69(17):6987-94.
166. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, Cerroni L, Berti E, Swerdlow SH, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood*. 15 mai 2005;105(10):3768-85.

167. Bekkenk MW, Geelen FA, van Voorst Vader PC, Heule F, Geerts ML, van Vloten WA, et al. Primary and secondary cutaneous CD30(+) lymphoproliferative disorders: a report from the Dutch Cutaneous Lymphoma Group on the long-term follow-up data of 219 patients and guidelines for diagnosis and treatment. *Blood*. 15 juin 2000;95(12):3653-61.
168. Kaudewitz P, Stein H, Dallenbach F, Eckert F, Bieber K, Burg G, et al. Primary and secondary cutaneous Ki-1+ (CD30+) anaplastic large cell lymphomas. Morphologic, immunohistologic, and clinical-characteristics. *Am J Pathol*. août 1989;135(2):359-67.
169. Kummer JA, Vermeer MH, Dukers D, Meijer CJ, Willemze R. Most primary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders have a CD4-positive cytotoxic T-cell phenotype. *J Invest Dermatol*. nov 1997;109(5):636-40.
170. de Bruin PC, Beljaards RC, van Heerde P, Van Der Valk P, Noorduynd LA, Van Krieken JH, et al. Differences in clinical behaviour and immunophenotype between primary cutaneous and primary nodal anaplastic large cell lymphoma of T-cell or null cell phenotype. *Histopathology*. août 1993;23(2):127-35.
171. DeCoteau JF, Butmarc JR, Kinney MC, Kadin ME. The t(2;5) chromosomal translocation is not a common feature of primary cutaneous CD30+ lymphoproliferative disorders: comparison with anaplastic large-cell lymphoma of nodal origin. *Blood*. 15 avr 1996;87(8):3437-41.
172. Natkunam Y, Warnke RA, Haghighi B, Su LD, Le Boit PE, Kim YH, et al. Co-expression of CD56 and CD30 in lymphomas with primary presentation in the skin: clinicopathologic, immunohistochemical and molecular analyses of seven cases. *J Cutan Pathol*. sept 2000;27(8):392-9.
173. Macgrogan G, Vergier B, Dubus P, Beylot-Barry M, Belleannee G, Delaunay MM, et al. CD30-positive cutaneous large cell lymphomas. A comparative study of clinicopathologic and molecular features of 16 cases. *Am J Clin Pathol*. avr 1996;105(4):440-50.
174. Pham-Ledard A, Prochazkova-Carlotti M, Laharanne E, Vergier B, Jouary T, Beylot-Barry M, et al. IRF4 gene rearrangements define a subgroup of CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma: a study of 54 cases. *J Invest Dermatol*. mars 2010;130(3):816-25.
175. Wada DA, Law ME, Hsi ED, Dicaudo DJ, Ma L, Lim MS, et al. Specificity of IRF4 translocations for primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma: a multicenter study of 204 skin biopsies. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc*. avr 2011;24(4):596-605.
176. Willemze R, Hodak E, Zinzani PL, Specht L, Ladetto M, ESMO Guidelines Working Group. Primary cutaneous lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. oct 2013;24 Suppl 6:vi149-154.

177. Yu JB, McNiff JM, Lund MW, Wilson LD. Treatment of primary cutaneous CD30+ anaplastic large-cell lymphoma with radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 avr 2008;70(5):1542-5.
178. Prince HM, Kim YH, Horwitz SM, Dummer R, Scarisbrick J, Quaglino P, et al. Brentuximab vedotin or physician's choice in CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma (ALCANZA): an international, open-label, randomised, phase 3, multicentre trial. *Lancet Lond Engl.* 5 août 2017;390(10094):555-66.
179. Hu H, Johani K, Almatroudi A, Vickery K, Van Natta B, Kadin ME, et al. Bacterial Biofilm Infection Detected in Breast Implant-Associated Anaplastic Large-Cell Lymphoma. *Plast Reconstr Surg.* juin 2016;137(6):1659-69.
180. Morel A. T-cell lymphoma. *Hématologie.* 2017;1-2;(S1):22-26.
181. Kim B, Predmore ZS, Mattke S, van Busum K, Gidengil CA. Breast Implant-associated Anaplastic Large Cell Lymphoma: Updated Results from a Structured Expert Consultation Process. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* janv 2015;3(1):e296.
182. Mak V, Hamm J, Chhanabhai M, Shenkier T, Klasa R, Sehn LH, et al. Survival of Patients With Peripheral T-Cell Lymphoma After First Relapse or Progression: Spectrum of Disease and Rare Long-Term Survivors. *J Clin Oncol.* juin 2013;31(16):1970-6.
183. Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, Shipp MA, Fisher RI, Connors JM, et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* avr 1999;17(4):1244.
184. Gambacorti-Passerini C, Messa C, Pogliani EM. Crizotinib in anaplastic large-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 24 févr 2011;364(8):775-6.
185. Kochenderfer JN, Dudley ME, Kassim SH, Somerville RPT, Carpenter RO, Stetler-Stevenson M, et al. Chemotherapy-refractory diffuse large B-cell lymphoma and indolent B-cell malignancies can be effectively treated with autologous T cells expressing an anti-CD19 chimeric antigen receptor. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 févr 2015;33(6):540-9.
186. Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I, Halwani A, Scott EC, Gutierrez M, et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 22 janv 2015;372(4):311-9.
187. Chan TSY, Khong P-L, Kwong Y-L. Pembrolizumab for relapsed anaplastic large cell lymphoma after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: efficacy and safety. *Ann Hematol.* oct 2016;95(11):1913-5.
188. Hebart H, Lang P, Woessmann W. Nivolumab for Refractory Anaplastic Large Cell Lymphoma: A Case Report. *Ann Intern Med.* 18 oct 2016;165(8):607-8.

189. Chiarle R, Martinengo C, Mastini C, Ambrogio C, D'Escamard V, Forni G, et al. The anaplastic lymphoma kinase is an effective oncoantigen for lymphoma vaccination. *Nat Med.* juin 2008;14(6):676-80.
190. Calimeri T, Ferreri AJM. m-TOR inhibitors and their potential role in haematological malignancies. *Br J Haematol.* juin 2017;177(5):684-702.
191. Kim SJ, Shin D-Y, Kim JS, Yoon DH, Lee WS, Lee H, et al. A phase II study of everolimus (RAD001), an mTOR inhibitor plus CHOP for newly diagnosed peripheral T-cell lymphomas. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* avr 2016;27(4):712-8.
192. Hassler MR, Klisaroska A, Kollmann K, Steiner I, Bilban M, Schiefer A-I, et al. Antineoplastic activity of the DNA methyltransferase inhibitor 5-aza-2'-deoxycytidine in anaplastic large cell lymphoma. *Biochimie.* nov 2012;94(11):2297-307.
193. Stahl M, Zeidan AM. Management of myelofibrosis: JAK inhibition and beyond. *Expert Rev Hematol.* mai 2017;10(5):459-77.
194. Morel A, Brière J, Lamant L, Loschi M, Haioun C, Delarue R, et al. Long-term outcomes of adults with first-relapsed/refractory systemic anaplastic large-cell lymphoma in the pre-brentuximab vedotin era: A LYSA/SFGM-TC study. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. sept 2017;83:146-53.

9. ANNEXE : ARTICLE



Original Research

Long-term outcomes of adults with first-relapsed/refractory systemic anaplastic large-cell lymphoma in the pre-brentuximab vedotin era: A LYSA/SFGM-TC study[☆]



Alexandre Morel^a, Josette Brière^b, Laurence Lamant^c, Michaël Loschi^d,
Corinne Haioun^e, Richard Delarue^a, Olivier Tournilhac^f,
Emmanuel Bachy^g, Anne Sonet^h, Sandy Amorimⁱ, Camille Laurent^c,
Philippe Gaulard^j, Hervé Tilly^d, David Sibon^{a,*}

^a Hematology Department, Necker University Hospital, Greater Paris University Hospitals (AP–HP), Paris Descartes University–Sorbonne Paris Cité, Imagine Institute, Paris, France

^b Pathology Department, Necker University Hospital, AP–HP, Paris Descartes University–Sorbonne Paris Cité, Imagine Institute, Paris, France

^c Pathology Department, Institut Universitaire Du Cancer-Oncopole, Purpan University Hospital, Paul-Sabatier University, Toulouse, France

^d Hematology Department, Henri-Becquerel Cancer Center, Rouen, France

^e Hematology Department, Henri-Mondor University Hospital, AP–HP, Paris-Est University, Créteil, France

^f Hematology Department, Estaing University Hospital, Auvergne University, Clermont-Ferrand, France

^g Hospices Civils de Lyon, Université Claude-Bernard de Lyon, Hematology Department, Pierre-Bénite, France

^h Université Catholique de Louvain, CHU UCL Namur, Department of Hematology, Yvoir, Belgium

ⁱ Onco-Hematology Department, Saint-Louis University Hospital, AP–HP, Paris Diderot University–Sorbonne Paris Cité, Paris, France

^j Pathology Department, Henri-Mondor University Hospital, AP–HP, Paris-Est University, Créteil, France

Received 17 March 2017; received in revised form 3 June 2017; accepted 17 June 2017

Available online 20 July 2017

KEYWORDS

Anaplastic large-cell lymphoma;

Abstract Background: Long-term outcomes of adults with first-relapsed/refractory (R/R) systemic anaplastic large-cell lymphoma (ALCL) are not definitively established and should be evaluated.

[☆] Results of this study were partially presented in an oral session at the 13th International Conference on Malignant Lymphoma, 17–20 June 2015, Lugano, Switzerland.

* Corresponding author: Hematology Department, Necker University Hospital, 149, rue de Sèvres, 75015 Paris, France. Fax: +33 (0) 1 44 49 51 40. E-mail address: david.sibon@aphp.fr (D. Sibon).

ALK protein;
Relapse;
Survival

Patients and methods: We previously published the long-term outcomes of adults with ALCL initially treated with polychemotherapy in Lymphoma Study Association (LYSA) prospective clinical trials conducted during the pre-brentuximab vedotin era. Herein, we report the long-term outcomes of those patients after the first-relapsed/refractory (R/R) events.

Results: Among the 138 (64 (anaplastic lymphoma kinase (ALK(+)) and 74 ALK(–) ALCL) adults initially treated in clinical trials, 40 (14 ALK(+) and 26 ALK(–)) first-R/R ALCL patients and their long-term outcomes were analysed. Median follow-up from the first-R/R events was 12.5 years. For ALK(+) and ALK(–) patients, respectively, median [range] findings were as follows: age at first-R/R event: 35 [19–76] and 61 [34–81] years; time between inclusion in first-line clinical trials and first-R/R events was 6 [1.5–34] and 11.1 [1–67] months ($P = 0.36$); with median (95% confidence interval) progression-free survival after the first-R/R events: 3.8 (0.7–14.8) and 5.3 (2.4–8.4) months ($P = 0.39$); and overall survival: 13.6 (0.7–89) and 8.1 (3.3–25) months ($P = 0.96$). ALCL was the main cause of death.

Conclusion: Most adults with first-R/R ALCL have poor outcomes, with no significant differences between patients with ALK(+) or ALK(–) disease. These results could be used as reference for the evaluation of new drugs to treat R/R ALCL.

© 2017 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Based on anaplastic lymphoma-kinase (ALK)– protein expression, the 2016 revised World Health Organization (WHO) classification recognises two types of systemic anaplastic large-cell lymphoma (ALCL) that share common morphological features and CD30 expression on virtually all tumour cells: ALK(+) and ALK(–) ALCL [1]. Notably, ALK(+) ALCL carries a better prognosis than ALK(–) ALCL, with 5-year overall survival (OS) rates of roughly 80% and 50%, respectively [2–6]; however, the favourable prognosis of ALK(+) ALCL mainly reflects the younger age at its diagnosis [2].

According to the British Columbia Cancer Agency (BCCA) registry study on first-relapsed/refractory (R/R), peripheral T-cell lymphoma (PTCL) in the absence of stem cell transplantation, the median second progression-free survival (PFS) and OS rates of 17 patients with first-R/R ALCL were 1.8 and 3 months, respectively [7]; in that study, ALK(+), ALK(–) and ALK-unknown ALCL were considered one group.

In their phase-II study, Pro *et al.* treated 58 R/R ALCL (16 ALK(+) and 42 ALK(–)) patients with the anti-CD30-antibody–drug conjugate, brentuximab vedotin [8]. Fifty (86%) patients achieved objective responses, and 33 patients (57%) achieved complete remissions. With short median follow-up, the median PFS was 13.3 months and the 1-year OS was 70%. Although response rates and median PFS were comparable for ALK(+) and ALK(–) ALCL patients, it is not known whether or not this absence of difference was attributable to a specific brentuximab-vedotin effect.

This retrospective study was undertaken to analyse long-term outcomes of adults with first-R/R ALCL enrolled in Lymphoma Study Association (LYSA, formerly the Groupe d'Étude des Lymphomes de

l'Adulte, GELA) prospective clinical trials on first-line treatments.

2. Methods

2.1. Patients

We previously reported the long-term outcomes of 138 patients with confirmed ALCL diagnoses after histopathological and immunohistochemical review, and known ALK-expression status [2]. Those patients had been enrolled between 1987 and 2003 in consecutive LYSA prospective trials on aggressive lymphomas and received polychemotherapy as first-line therapy [2]. Herein, we report the long-term outcomes of 40 of those 138 patients after first-R/R ALCL.

During enrolment in the LYSA clinical trials, tumour biopsies were centrally reviewed at the LYSA Pathology Institute and initially regrouped according to the Revised European-American Lymphoma (REAL) classification, based on histological examination of haematoxylin–eosin- and Giemsa-stained slides, and immunohistochemistry determinations of at least CD20, CD3 and CD30 when an ALCL diagnosis was suspected. To study ALCL patients given first-line therapy, four expert haematopathologists (J.B., L.L., G.D. and P.G.) reviewed all ALCL biopsies and extended the phenotypic analyses to reclassify them according to the 2008 WHO classification [2]. A panel of antibodies directed against CD20, CD30, ALK, T-cell antigens (CD2, CD3, CD5), epithelial membrane antigen (EMA; also known as mucin-1) and T-cell intracellular antigen-1 (TIA1) was used. ALCL was diagnosed based on the following WHO-classification criteria: characteristic morphological features (large malignant cells with abundant cytoplasm and pleomorphic, often

horseshoe-shaped, nuclei); CD30 labelling on the membrane and in the Golgi region of virtually all tumour cells; a cohesive growth pattern, often with lymph-node–sinus involvement [2].

After the first-R/R, surveillance imaging (predominantly computed-tomography scans) was obtained, and therapeutic responses were determined by the treating physician.

To ensure exhaustivity of information regarding high-dose therapy–autologous stem-cell transplantation (HDT–ASCT) or allogeneic stem-cell transplantation (alloSCT), the LYSA and French Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC) databases were merged. This French registry goes back to the early 1970s and contains patients' clinical data, including diagnosis, first-line treatments, haematopoietic stem-cell transplantation (HSCT)-associated procedures, complications and outcomes. The study population consisted of patients who had undergone HSCT and are followed indefinitely. Data are reported by investigators at each participating centre performing any HSCT.

2.2. Statistical analyses

Patient characteristics and response rates were compared using Fisher's exact or χ^2 tests for discrete variables and Mann–Whitney test or Student's *t*-test for continuous variables. Treatment outcomes are defined by OS, i.e. the interval between first-R/R event and last follow-up visit or death from any cause, and PFS, i.e. the time from first-R/R event to the first sign of second events, relapse after response, progression or death from any cause. Probability of survival was estimated with the Kaplan–Meier method and curves were compared with log-rank tests. Two-sided $P < 0.05$ defined significance. Statistical analyses were computed with Statistical Application System (SAS) software (version 9.2; SAS Institute, Cary, NC).

3. Results

3.1. Patients' clinical and biological characteristics at first-R/R ALCL event

Among the 138 patients (64 ALK(+), 74 ALK(–)) who received first-line polychemotherapy, 40 (14 ALK(+) and 26 ALK(–)) suffered first-R/R events, with respective 5-year cumulative incidence for ALK(+) and ALK(–) ALCL of 22% and 38% ($P = 0.038$). In first-line, 29/40 (11 ALK(+) and 18 ALK(–)) had received doxorubicin, cyclophosphamide, vindesine, bleomycin, prednisone [ACVBP]-like regimen and 11 (3 ALK(+) and 8 ALK(–)) cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone [CHOP]-like regimen; 6/40 (4 ALK(+) and 2 ALK(–)) had undergone first-line HDT–ASCT.

Table 1 summarises their main characteristics. Median follow-up from first-R/R events was 12.5 years (11.8–13.6).

At the time of first-R/R events, ALK(+) ALCL patients were significantly younger than those with ALK(–) ALCL (median age 35 versus 61 years, $P = 0.005$) with significantly more patients <40 years old being ALK(+): 8/14 (57%) versus 3/26 (12%) ($P = 0.007$). ALK(+) and ALK(–) ALCL patients did not differ for distribution in first-line–therapy clinical trials, gender ratio, immunohistochemistry at diagnosis (CD3 and EMA), first-line chemotherapy regimen or first-line planned HDT–ASCT.

All 40 ALCLs were in first-R/R after polychemotherapy. Only one ALK(–) patient did not receive a first-line anthracycline-based regimen. Six

Table 1
Characteristics of the 40 patients with first-relapsed/refractory ALK+ or ALK– systemic ALCL.

Characteristic	ALK(+)	ALK(–)	P
No. of patients	14 (35%)	26 (65%)	
Gender			0.720
Male	9/14 (64%)	19/26 (73%)	
Female	5/14 (36%)	7/26 (27%)	
IPI at diagnosis			0.728
0–2	8/14 (57%)	9/20 (45%)	
3–5	6/14 (43%)	11/20 (55%)	
PIT at diagnosis			0.147
0–1	10/13 (77%)	9/19 (47%)	
2–4	3/13 (23%)	10/19 (53%)	
β_2 -Microglobulin at diagnosis			0.395
<3 mg/l	6/8 (75%)	9/18 (50%)	
\geq 3 mg/l	2/8 (25%)	9/18 (50%)	
Immunohistochemistry at diagnosis			
CD3+	3/11 (27%)	10/23 (43%)	0.465
EMA+	7/8 (88%)	12/17 (71%)	0.624
First-line clinical trial			0.822
LNH87	2/14 (14%)	5/26 (19%)	
LNH93	7/14 (50%)	14/26 (54%)	
LNH98	5/14 (36%)	7/26 (27%)	
First-line chemotherapy regimen			0.715
Conventional (CHOP-like)	3/14 (21%)	8/26 (31%)	
Intensive (ACVBP-like)	11/14 (79%)	18/26 (69%)	
First-line HDT–ASCT			0.159
Yes	4/14 (29%)	2/26 (8%)	
No	10/14 (71%)	24/26 (92%)	
Age at first-relapsed/refractory event			
Median (years)	35	61	0.005
Range (years)	19–76	34–81	
<60 years	11/14 (79%)	12/26 (46%)	0.092
<40 years	8/14 (57%)	3/26 (12%)	0.007
5-year second PFS, %	21% (5–45)	4% (0–16)	0.393
5-year second OS, %	36% (13–59)	19% (7–36)	0.963
10-year second PFS, %	14% (2–37)	0%	0.393
10-year second OS, %	14% (2–37)	15% (5–32)	0.963

Abbreviations: ACVBP, doxorubicin, cyclophosphamide, vindesine, bleomycin, prednisone; ALCL, anaplastic large-cell lymphoma; ALK, anaplastic lymphoma kinase; CHOP, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone; EMA, epithelial membrane antigen; HDT–ASCT, high-dose therapy–autologous stem-cell transplantation; NS, non-significant; OS, overall survival; PFS, progression-free survival.

patients (4 ALK(+), 2 ALK(-)) had undergone planned HDT-ASCT as first-line treatment consolidation. The median [range] times between inclusion in first-line clinical trials and first-R/R events were 6 [1.5–34] months and 11.1 [1–67] months for ALK(+) and ALK(-) patients, respectively (P = 0.36).

3.2. Treatment and survival after the first-R/R ALCL events

Unfortunately, details of the treatment(s) administered after first-R/R events were not systematically recorded; they were retrieved for 26 patients (7 ALK(+), 19 ALK(-)): 24 received standard salvage chemotherapy (mainly dexamethasone, cytarabine and cisplatin [DHAP] or etoposide, methylprednisolone, cytarabine and cisplatin [ESHAP]) and two ALK(-) patients were given only supportive care. The overall response rate to salvage chemotherapy for the 24 patients was 54% (ALK(+), 71%; ALK(-), 47%; complete response 46%, partial response 8%). Among the 13 responding patients, 6 (2 ALK(+), 4 ALK(-)) underwent HDT-ASCT and 2 (1 ALK(+), 1 ALK(-)) underwent alloSCT (both patients had received first-line HDT-ASCT), with a transplant rate for responding patients of 62%. The other five responders were elderly (1 ALK(+), 3 ALK(-)) or had already undergone first-line HDT-ASCT (1 ALK(+)). No HDT-ASCT or alloSCT was performed for the 11 non-responding patients. Median PFS and OS were 12 and 51 months for responding patients, and 1.6 and 2.9 months for non-responding patients, respectively. Neither PFS (median 5.6 versus 4.5 months, P = 0.31) nor OS (median 12.7 versus 4.5 months, P = 0.13) differed significantly between patients with therapy details after the first-R/R event and those without, respectively.

The SFGM-TC registry enabled us to identify all HDT-ASCT and alloSCT performed after the first-R/R event for the 40 patients. As previously mentioned, 6 (2 ALK(+), 4 ALK(-)) underwent salvage HDT-ASCT after the first event; all of them relapsed or progressed thereafter, with a median of 3.9 months between HDT-ASCT and the second-R/R event, and median PFS and OS from first-R/R events of 8.1 and 12.7 months, respectively. Three patients (1 ALK(+), 2 ALK(-)) underwent alloSCT, all after failure of a previous HDT-ASCT (two patients had received first-line HDT-ASCT as previously mentioned and one ALK(-) patient after first relapse). The first ALK(-) ALCL patient died of alloSCT-related complications on day+160. The second ALK(-) ALCL patient relapsed 3 months after alloSCT and died of ALCL 3 months later. The ALK(+) patient is still alive and relapse-free more than 13 years after alloSCT.

From the first-R/R event, median PFS and OS for the entire cohort were 5.2 and 9.1 months, respectively (Fig. 1). For ALK(+) and ALK(-) ALCL patients, respectively, median (95% CI) PFS rates were 3.8

(0.7–14.8) and 5.3 (2.4–8.4) months, and 10-year (95% CI) PFS rates were 14% (2–37%) and 0% (P = 0.39) (Fig. 2A). Their respective median (95% CI) OS rates were 13.6 (0.7–89) and 8.1 (3.3–25) months, and 10-year OS (95% CI) rates were 14% (2–37) and 15% (5–32%) (P = 0.96) (Fig. 2B).

3.3. Deaths

Among the 40 patients, 37 (13 ALK(+), 24 ALK(-)) died. ALCL caused 31 deaths, solid tumours two, post-alloSCT complications one and unknown for three. The distributions of those causes according to ALK status are shown in Table 2. Concerning the three long-term survivors, one ALK(+) ALCL patient has remained relapse-free more than 13 years after alloSCT and the two ALK(-) ALCL patients, both of whom experienced second R/R events (one after salvage HDT-ASCT), were successfully treated with chemotherapy alone.

3.4. Prognostic factors

Clinical characteristics of the 40 patients were subjected to univariate analyses to evaluate their impact on PFS and OS (Table 3). Notably, ALK and age had no prognostic impact on PFS and OS. There was also no impact of first-line treatment (chemotherapy regimen or HDT-ASCT); however, there was probably not enough power to formally rule out a difference. The small number of cases prevented multivariate analyses.

4. Discussion

This study's long median follow-up of 12.5 years from first-R/R event gave us a unique opportunity to analyse long-term outcomes of a series of adults with first-R/R systemic ALCL.

According to our analysis, 93% of the patients with first-R/R ALCL had poor short-term survival, with only 3/40 (one ALK(+), two ALK(-)) long-term survivors. Although our findings confirmed those of the BCCA registry study [7], ALK(+), ALK(-) and ALK-unknown ALCL were considered one group in that study, making it impossible to compare the outcomes of ALK(+) and ALK(-) ALCL subsets. It should be noted that the BCCA study excluded patients that received transplantation after relapse or progression. In our study, from the first-R/R event onward, no significant PFS or OS differences were found between ALK(+) and ALK(-) ALCL patients. This absence of significant differences was also observed in the phase-II study by Pro *et al.* on 58 R/R ALCL (16 ALK(+) and 42 ALK(-)) patients treated with brentuximab vedotin [8]. Our results suggest that this absence of survival differences between ALK(+) and ALK(-) R/R ALCL patients is not related to a specific brentuximab vedotin effect but rather to disease characteristics.

Patients enrolled in Pro *et al.*'s study had good performance status (0 or 1), they had received a median of two (range, 1–6) chemotherapy regimens prior to brentuximab vedotin and, in an updated analysis with median follow-up at roughly 6 years, the 5-year PFS and OS were 39% and 60%, respectively [9]. Notably, 16 patients received consolidation transplants (eight HDT–ASCT and eight alloSCT) and, at last follow-up, 16 patients remained in complete remission (eight after a

consolidative SCT, and the other eight after single-agent, brentuximab vedotin). Our study patients had received one prior chemotherapy regimen and their 5-year PFS and OS rates were 10% and 25%, respectively. Although Pro *et al.*'s extended study and ours are not comparable, their results might suggest that brentuximab vedotin could be more useful than standard chemotherapy regimens to treat R/R ALCL. However, only prospective randomised studies would be able to

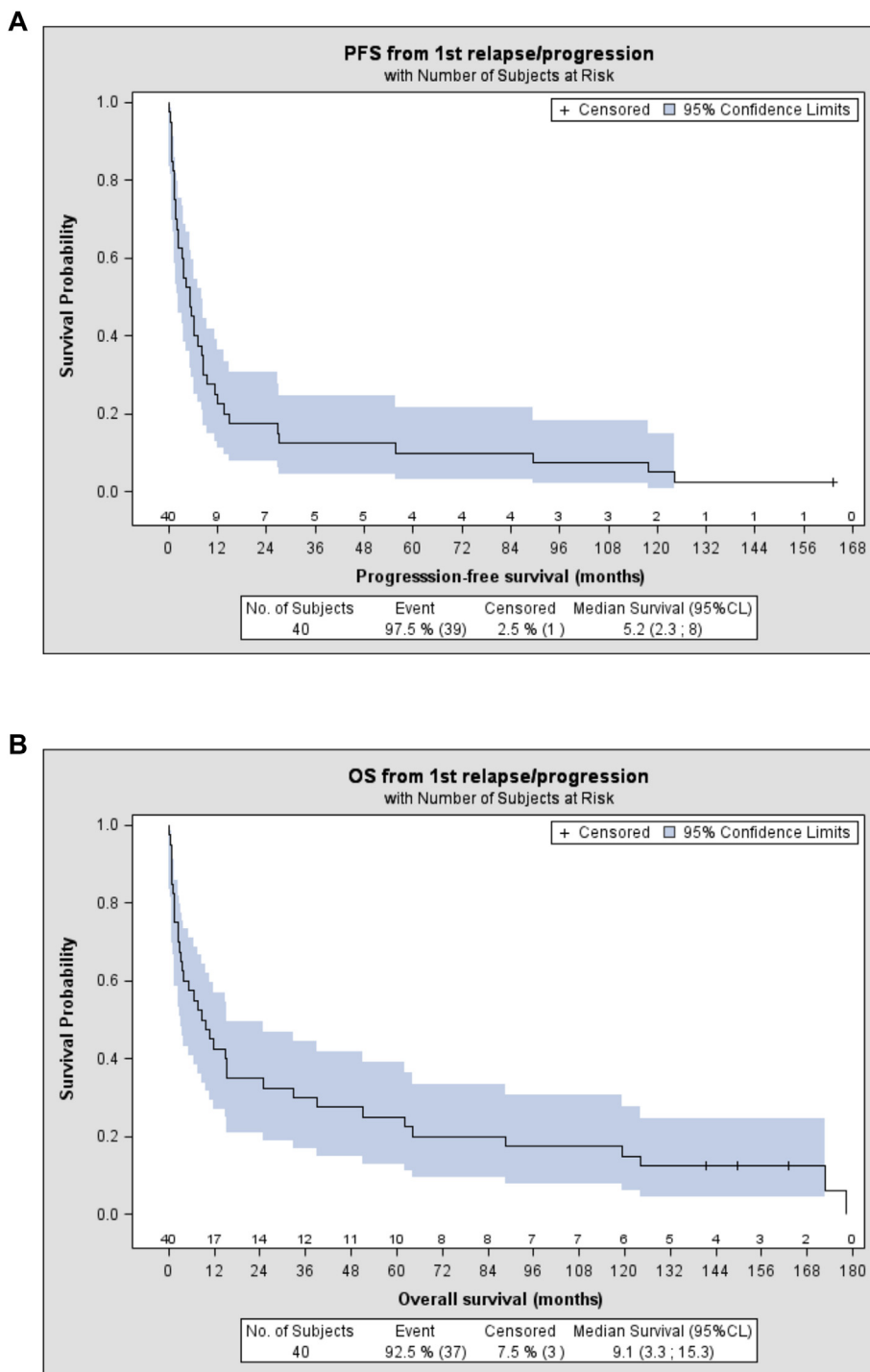


Fig. 1. (A) Progression-free survival and (B) overall survival of the 40 ALCL adults after the first-relapsed/refractory event. Median follow-up from the first event was 12.5 years.

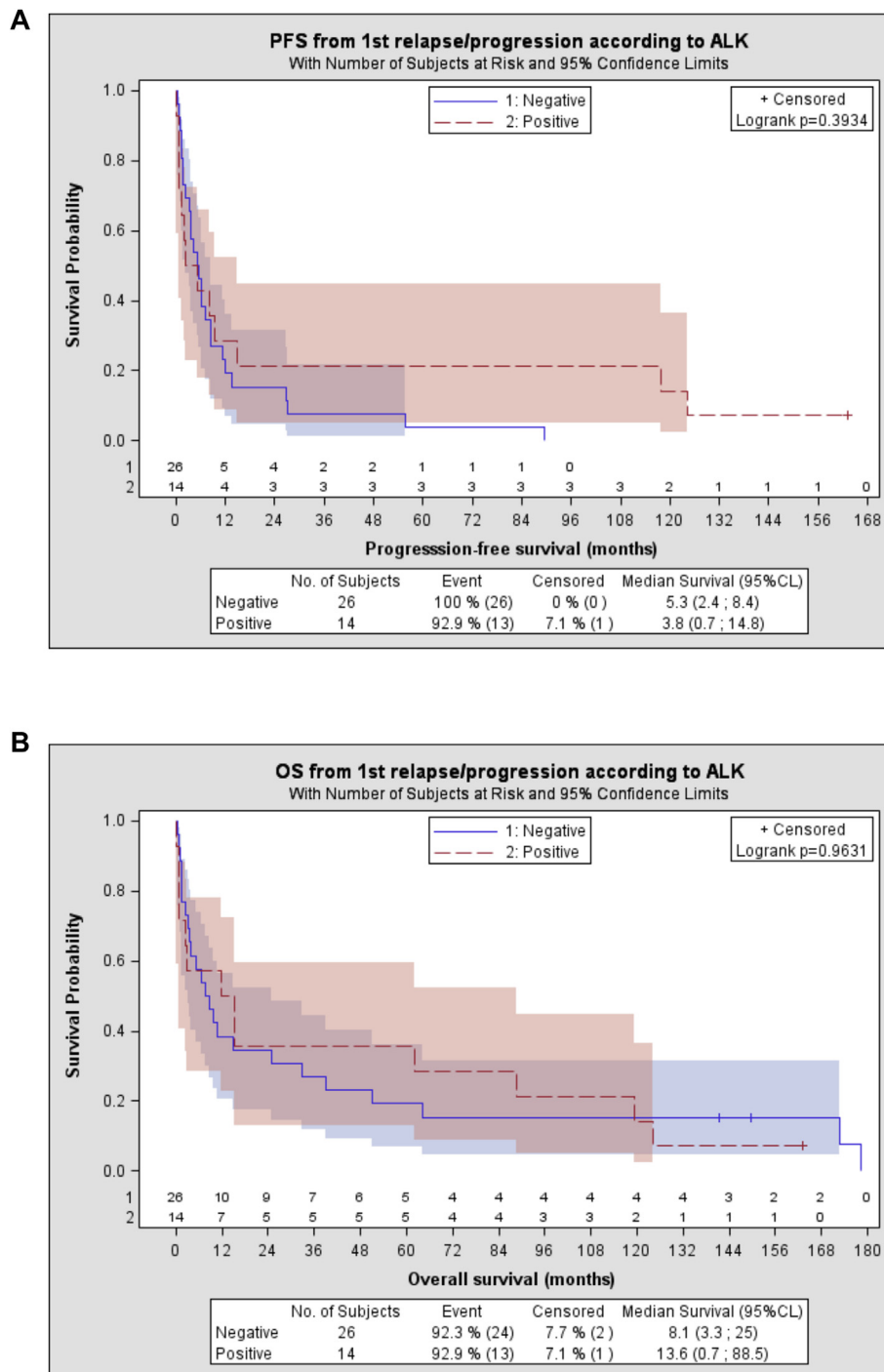


Fig. 2. (A) Progression-free survival and (B) overall survival of the 40 ALCL adults after the first-relapsed/refractory event according to ALK expression. Median follow-up from the first event was 12.5 years.

demonstrate the potential superiority of brentuximab vedotin over standard chemotherapy regimens.

Survival of adults with relapsed ALK(+) ALCL is much shorter when compared to children, who still have a 50–60% chance of survival after relapse [10]. Because chemotherapy strategies for children and adults differ, questions arise concerning whether age-related differences of tumour biology, host characteristics and/or

treatment contribute to the better outcomes of paediatric than adult ALK(+) ALCL patients.

Other agents could be of interest to treat R/R ALCL (Table 4). Crizotinib has been shown to have therapeutic activity against R/R ALK(+) lymphomas, mostly ALCL, in children and adults [11–13]. However, crizotinib discontinuation—even after several years of complete molecular remission—may be followed by

Table 2
Distribution of causes of death according to ALK status.

Cause of death	ALK(+)	ALK(-)
ALCL	10	21
Solid tumour		
Cholangiocarcinoma	1	
Rectal adenocarcinoma	1	
Post-alloSCT complication		1
Unknown	1	2

Abbreviations: ALCL, anaplastic large-cell lymphoma; ALK, anaplastic lymphoma kinase; alloSCT, allogeneic stem-cell transplantation.

early ALK(+) ALCL relapse, suggesting the persistence of lymphoma stem cells [14]. Prospective studies are ongoing to assess crizotinib efficacy in larger cohorts of children and adults with ALK(+) ALCL.

Other studies that assessed new drugs for R/R PTCL included some, mainly ALK(-) ALCL patients.

Pralatrexate, romidepsin, belinostat or lenalidomide seem to have limited activity in this setting, with overall response rates of 10–35% [15–18].

Vinblastine was highly effective against paediatric R/R ALK(+) ALCL [19]: after median follow-up of 9.2 years from vinblastine initiation for a series of 36 children (35 ALK(+), one ALK unknown; median age at diagnosis, 6 years) in France, 5-year event-free survival (EFS) was 30% and 5-year OS was 65%. Interestingly, vinblastine was still effective against subsequent relapses.

Finally, the respective roles of HDT-ASCT and alloSCT in treating R/R ALCL remain a matter of debate, for both adults and children [6,10,20]. The recent European Intergroup for Childhood Non-Hodgkin Lymphoma (EICNHL) ALCL-relapse trial on children assessed a risk-adapted strategy. The final trial results confirmed the good alloSCT efficacy after high-risk relapse, achieving 64% 3-year EFS after

Table 3
Univariate analyses of parameters influencing second PFS and OS for all ALCL patients.

Parameter	Progression-free survival			Overall survival		
	P	HR	95% CI	P	HR	95% CI
Age \geq 40 years at first relapse	0.22	0.644	0.318–1.303	0.89	0.946	0.441–2.032
ALK(+)	0.39	0.732	0.357–1.504	0.96	1.016	0.510–2.028
Male gender	0.03	2.304	1.057–5.019	0.04	2.207	1.012–4.815
IPI 3–5 at diagnosis	0.51	0.784	0.381–1.617	0.41	1.355	0.659–2.788
PIT 2–4 at diagnosis	0.41	0.730	0.344–1.549	0.7	1.161	0.540–2.499
β_2 -Microglobulin \geq 3 mg/l at diagnosis	0.23	1.625	0.727–3.634	0.01	2.845	1.191–6.793
First-line clinical trial ^a						
LNH93	0.84	0.912	0.383–2.169	0.51	0.744	0.310–1.787
LNH98	0.45	0.69	0.261–1.821	0.20	0.52	0.188–1.411
First-line chemotherapy regimen ^b	0.1	0.549	0.266–1.135	0.05	0.491	0.237–1.017
First-line HDT-ASCT	0.15	0.495	0.187–1.309	0.70	0.831	0.321–2.148
Relapse/refractory event \geq 1 year ^c	0.11	0.58	0.296–1.134	0.43	0.757	0.380–1.508
Relapse/refractory event \geq 2 years ^c	0.56	0.783	0.341–1.801	0.91	1.051	0.454–2.434
CD3+	0.86	1.069	0.522–2.188	0.20	1.639	0.77–3.488
EMA+	0.95	1.033	0.403–2.647	0.89	1.073	0.411–2.799

Abbreviations: ALCL, anaplastic large-cell lymphoma; ALK, anaplastic lymphoma kinase; CI, confidence interval; EMA, epithelial membrane antigen; HDT-ASCT, high-dose therapy-autologous stem-cell transplantation; HR, hazard ratio; IPI, International Prognostic Index; PIT, Prognostic Index for T-cell lymphoma.

^a Compared to LNH87.

^b Conventional (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone [CHOP]-like) versus intensive (doxorubicin, cyclophosphamide, vindesine, bleomycin, prednisone [ACVBP]-like).

^c Time between initial inclusion and first-relapsed/refractory event.

Table 4
Studies evaluating single-agent therapy to treat relapsed/refractory ALCL (including at least 9 patients).

Agent	No. of patients			Overall response rate			Reference
	ALK(+)	ALK(-)	ALK ^{unknown}	All	ALK(+)	ALK(-)	
Brentuximab vedotin	16	42	0	86%	81%	88%	Pro et al. [8]
Pralatrexate	4	11	2	35%	–	–	O'Connor et al. [15]
Romidepsin	1	21	0	–	–	24%	Coiffier et al. [16]
Belinostat	2	13	0	13%	0%	15%	O'Connor et al. [17]
Lenalidomide	0	0	10	10%	–	–	Toumishey et al. [18]
Crizotinib	9	0	0	100%	100%	–	Gambacorti-Passerini et al. [13]
Crizotinib (paediatric)	9	0	0	89%	89%	–	Mossé et al. [12]
Vinblastine (paediatric)	35	0	1	83% ^a	–	–	Brugières et al. [19]

Abbreviations: ALCL, anaplastic large-cell lymphoma; ALK, anaplastic lymphoma kinase.

^a 30 assessable patients.

relapse, whereas the results obtained with HDT-ASCT for intermediate-risk relapse were quite disappointing (only 41% 3-year EFS) [21].

In conclusion, this long-term analysis confirmed the poor outcomes of adults with first-R/R ALCL. We found no significant survival difference between ALK(+) and ALK(–) ALCL patients. Treatment of R/R adult ALCL remains an important unmet clinical need and the results of clinical trials evaluating new therapies, especially targeted approaches, are eagerly awaited. In this setting, this long-term study could serve as a reference when studying new drugs to treat adult R/R ALCL.

Conflict of interest statement

None declared.

Funding

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Acknowledgments

The authors thank Janet Jacobson for editorial assistance.

References

- [1] Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016;127:2375–90. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2016-01-643569>.
- [2] Sibon D, Fournier M, Brière J, Lamant L, Haioun C, Coiffier B, et al. Long-term outcome of adults with systemic anaplastic large-cell lymphoma treated within the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte trials. *J Clin Oncol* 2012;30:3939–46. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2012.42.2345>.
- [3] Savage KJ, Harris NL, Vose JM, Ullrich F, Jaffe ES, Connors JM, et al. ALK- anaplastic large-cell lymphoma is clinically and immunophenotypically different from both ALK+ ALCL and peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: report from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. *Blood* 2008;111:5496–504. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2008-01-134270>.
- [4] Schmitz N, Trümper L, Ziepert M, Nickelsen M, Ho AD, Metzner B, et al. Treatment and prognosis of mature T-cell and NK-cell lymphoma: an analysis of patients with T-cell lymphoma treated in studies of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group. *Blood* 2010;116:3418–25. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2010-02-270785>.
- [5] Ellin F, Landström J, Jerkeman M, Relander T. Real-world data on prognostic factors and treatment in peripheral T-cell lymphomas: a study from the Swedish Lymphoma Registry. *Blood* 2014;124:1570–7. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2014-04-573089>.
- [6] Haggood G, Savage KJ. The biology and management of systemic anaplastic large cell lymphoma. *Blood* 2015;126:17–25. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2014-10-567461>.
- [7] Mak V, Hamm J, Chhanabhai M, Shenkier T, Klasa R, Sehn LH, et al. Survival of patients with peripheral T-cell lymphoma after first relapse or progression: spectrum of disease and rare long-term survivors. *J Clin Oncol* 2013;31:1970–6. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2012.44.7524>.
- [8] Pro B, Advani R, Brice P, Bartlett NL, Rosenblatt JD, Illidge T, et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large-cell lymphoma: results of a phase II study. *J Clin Oncol* 2012;30:2190–6. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2011.38.0402>.
- [9] Pro B, Advani RH, Brice P, Bartlett NL, Rosenblatt JD, Illidge T, et al. Five-year survival data from a pivotal phase 2 study of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large cell lymphoma. *Blood* 2016;128:4144.
- [10] Turner SD, Lamant L, Kenner L, Brugières L. Anaplastic large cell lymphoma in paediatric and young adult patients. *Br J Haematol* 2016;173:560–72. <http://dx.doi.org/10.1111/bjh.13958>.
- [11] Gambacorti-Passerini C, Messa C, Pogliani EM. Crizotinib in anaplastic large-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2011;364:775–6. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc1013224>.
- [12] Mossé YP, Lim MS, Voss SD, Wilner K, Ruffner K, Laliberte J, et al. Safety and activity of crizotinib for paediatric patients with refractory solid tumours or anaplastic large-cell lymphoma: a Children's Oncology Group phase 1 consortium study. *Lancet Oncol* 2013;14:472–80. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70095-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70095-0).
- [13] Gambacorti Passerini C, Farina F, Stasia A, Redaelli S, Cecon M, Mogni L, et al. Crizotinib in advanced, chemo-resistant anaplastic lymphoma kinase-positive lymphoma patients. *J Natl Cancer Inst* 2014;106:djt378. <http://dx.doi.org/10.1093/jnci/djt378>.
- [14] Gambacorti-Passerini C, Mussolin L, Brugieres L. Abrupt relapse of ALK-positive lymphoma after discontinuation of crizotinib. *N Engl J Med* 2016;374:95–6. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc1511045>.
- [15] O'Connor OA, Pro B, Pinter-Brown L, Bartlett N, Poplewell L, Coiffier B, et al. Pralatrexate in patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma: results from the pivotal PROPEL study. *J Clin Oncol* 2011;29:1182–1189. doi: 10.1200/JCO.2010.29.9024.
- [16] Coiffier B, Pro B, Prince HM, Foss F, Sokol L, Greenwood M, et al. Results from a pivotal, open-label, phase II study of romidepsin in relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma after prior systemic therapy. *J Clin Oncol* 2012;30:631–6. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2011.37.4223>.
- [17] O'Connor OA, Horwitz S, Masszi T, Van Hoof A, Brown P, Doorduijn J, et al. Belinostat in patients with relapsed or refractory peripheral t-cell lymphoma: results of the pivotal phase II BELIEF (CLN-19). *Study J Clin Oncol* 2015;33:2492–9. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2014.59.2782>.
- [18] Toumishy E, Prasad A, Dueck G, Chua N, Finch D, Johnston J, et al. Final report of a phase 2 clinical trial of lenalidomide monotherapy for patients with T-cell lymphoma. *Cancer* 2015;121:716–23. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.29103>.
- [19] Brugières L, Pacquement H, Le Deley M-C, Leverger G, Lutz P, Paillard C, et al. Single-drug vinblastine as salvage treatment for refractory or relapsed anaplastic large-cell lymphoma: a report from the French Society of Pediatric Oncology. *J Clin Oncol* 2009;27:5056–61. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2008.20.1764>.
- [20] Smith SM, Burns LJ, van Besien K, Lerademacher J, He W, Fenske TS, et al. Hematopoietic cell transplantation for systemic mature T-cell non-Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2013;31:3100–9. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2012.46.0188>.
- [21] Ruf S, Brugières L, Pillon M, Zimmermann M, Attarbaschi A, Mellgren K, et al. Risk-adapted therapy for patients with relapsed or refractory ALCL – final report of the prospective ALCL-relapse trial of the EICNHL. *Br J Haematol* 2015;171(Suppl. 1):45.

Suivi à long terme des patients adultes ayant un lymphome anaplasique à grandes cellules en première rechute ou réfractaire avant l'ère du Brentuximab Vedotin

Résumé (français) :

Contexte : Le pronostic à long-terme des adultes atteints de lymphome anaplasique à grandes cellules (LAGC) en rechute/réfractaire n'est pas précisément déterminé et devrait être évalué.

Patients et Méthodes: La survie à long terme d'adultes atteints de LAGC traités en première ligne par polychimiothérapie, dans trois essais prospectifs du LYSA (menés avant l'ère du Brentuximab Vedotin), a précédemment été rapportée. Ce travail de thèse rétrospectif rapporte, à partir de la même cohorte de patients, le devenir à long terme après la première rechute/progression (R/P).

Résultats: Parmi les 138 patients (64 ALK+ et 74 ALK-) inclus dans les essais cliniques en première ligne de traitement, 40 patients (14 ALK+ et 26 ALK-) ayant expérimenté une première R/P ont été analysés, ainsi que leur survie à long terme. La durée médiane de suivi à partir du premier événement de R/P était de 12,5 ans. Pour les patients ALK+ et ALK-, respectivement, l'âge médian à la première R/P était de 35 [19–76] et 61 [34–81] ans ($P = 0,005$) ; le temps médian entre l'inclusion dans les essais et la première R/P était de 6 [1,5–34] et 11,1 [1–67] mois ($P = 0,36$); la médiane de survie sans progression après première R/P était de 3,8 (IC95% 0,7–14,8) et 5,3 (2,4–8,4) mois ($P = 0,39$); la médiane de survie globale était elle de 13,6 (0,7–89) et 8,1 (3,3–25) mois ($P = 0,96$). Le LAGC représentait la première cause de décès.

Conclusion: La plupart des adultes atteints de LAGC en rechute/réfractaire ont un pronostic défavorable, sans différence significative entre les formes ALK+ et ALK-.

Ces résultats apportent une référence comparative pour l'évaluation des nouvelles thérapeutiques dans cette entité.

Mots clés (français) : Lymphome anaplasique à grandes cellules, Protéine ALK, Rechute, Survie

Titre en anglais : Long-term outcomes of adults with first-relapsed/refractory systemic anaplastic large-cell lymphoma in the pre-brentuximab vedotin era

Abstract (english) :

Background: Long-term outcomes of adults with first-relapse/refractory (R/R) systemic anaplastic large-cell lymphoma (ALCL) are not definitively established and should be evaluated.

Patients and Methods: The long-term outcomes of adults with ALCL initially treated with polychemotherapy in LYSA prospective clinical trials conducted during the pre-brentuximab vedotin era were previously published. Herein is reported the long-term outcomes of those patients after the first-relapse/refractory (R/R) events.

Results: Among the 138 (64 (anaplastic lymphoma kinase (ALK)+ and 74 ALK- ALCL) adults initially treated in clinical trials, 40 (14 ALK+ and 26 ALK-) first-R/R ALCL patients and their long-term outcomes were analyzed. Median follow-up from the first-R/R events was 12.5 years. For ALK+ and ALK- patients, respectively, median [range] findings were as follows: age at first-R/R event: 35 [19–76] and 61 [34–81] years; time between inclusion in first-line clinical trials and first-R/R events was 6 [1.5–34] and 11.1 [1–67] months ($P = 0,36$); with median (95% confidence interval) progression-free survival after the first-R/R events: 3.8 (0.7–14.8) and 5.3 (2.4–8.4) months ($P = 0,39$); and overall survival: 13.6 (0.7–89) and 8.1 (3.3–25) months ($P = 0,96$). ALCL was the main cause of death.

Conclusion: Most adults with first-R/R ALCL have poor outcomes, with no significant differences between patients with ALK+ or ALK- disease. These results could be used as reference for the evaluation of new drugs to treat R/R ALCL

Keywords (english) : Anaplastic large-cell lymphoma, ALK protein, Relapse, Survival

Université Paris Descartes
Faculté de Médecine Paris Descartes
15, rue de l'École de Médecine
75270 Paris cedex 06