



Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques dans les lymphomes diffus à grandes cellules B : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC)

Jordan Gauthier^{1,2,8}, Sylvain Chantepie^{3,8}, Krimo Bouabdallah^{4,8}, Edgar Jost^{5,8}, Stéphanie Nguyen^{6,8}, Anne-Claire Gac^{3,8}, Gandhi Damaj^{3,8}, Rémy Duléry^{5,8}, Mauricette Michallet^{7,8}, Jérémy Delage^{8,9}, Philippe Lewalle^{8,10}, Franck Morschhauser^{1,2,8}, Gilles Salles^{7,8}, Ibrahim Yakoub-Agha^{8,11}, Jérôme Cornillon^{8,12}

Reçu le 2 août 2017
Accepté le 22 octobre 2017
Disponible sur internet le :
22 novembre 2017

1. CHRU Lille, pôle spécialités médicales et gérontologie, secteur allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, service des maladies du sang, 59037, Lille, France
2. UFR médecine, université de Lille, 59000 Lille, France
3. AP-HP, hôpital La-Pitié-Salpêtrière, service d'hématologie, Paris, France
4. CHU Caen, service d'hématologie, Caen, France
5. AP-HP, hôpital Saint-Antoine, service d'hématologie, Paris, France
6. CHU Haut-Lévêque, service d'hématologie, Bordeaux, France
7. CHU Lyon, service d'hématologie, Lyon, France
8. Universitätsklinikum Aachen, Klinik für Onkologie, Hämatologie und Stammzelltransplantation, Aachen, Allemagne
9. CHU de Montpellier, service d'hématologie, Montpellier, France
10. Institut Jules-Bordet, université Libre-de-Bruxelles, service d'hématologie, Bruxelles, Belgique
11. CHU de Lille, LIRIC Inserm U995, université de Lille-2, 59000 Lille, France
12. Institut de cancérologie Lucien-Neuwirth, département d'hématologie clinique, Saint-Priest-en-Jarez, France

Correspondance :

Jérôme Cornillon, institut de cancérologie Lucien-Neuwirth, département d'hématologie clinique, 42, rue St-Étienne, Saint-Priest-en-Jarez, France.
jerome.cornillon@icloire.fr

Mots clés

Allogreffe
Lymphome
Recommandations

■ Résumé

Malgré d'excellentes avancées dans le traitement des lymphomes, une partie des patients vont rechuter ou présenter une maladie réfractaire. Dans ces situations, l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques reste une option thérapeutique notamment chez les patients rechutant après une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques mais restant répondeurs à un traitement de réinduction. Il se pose toutefois le problème du positionnement de l'allogreffe face à la multiplicité des nouvelles thérapies rendues récemment disponibles (anti-PD1, inhibiteurs du BTK...). Dans le cadre des 7^e ateliers d'harmonisation des pratiques en greffe de cellules souches hématopoïétiques de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC) qui a eu lieu à Lille en septembre 2016, un groupe de travail s'est réuni dans le but de définir la place de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques dans le traitement des différentes hémopathies

Keywords

Allogeneic stem cell transplantation
Lymphoma
Guidelines

lymphoïdes. Ces recommandations d'expert se basent sur une revue extensive de la littérature des dix dernières années. Cette section rapporte plus spécifiquement les conclusions concernant les lymphomes diffus à grandes cellules B.

■ Summary

Allogeneic haematopoietic cell transplantation for diffuse large B cell lymphoma: Guidelines from the Francophone Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC)

Despite great improvements in the outcome of patients with lymphoma, some may still relapse or present with primary refractory disease. In these situations, allogeneic hematopoietic cell transplantation is a potentially curative option, this is true particularly in the case of after autologous stem cell transplantation if remission can be achieved. Recently, novel agents such as anti-PD1 and BTK inhibitors have started to challenge the use of allogeneic hematopoietic cell transplantation for relapsed or refractory lymphoma. During the 2016 annual workshop of the Francophone Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC), we performed a comprehensive review of the literature published in the last 10 years and established guidelines to clarify the indications and transplant modalities in this setting. This section specifically reports on our conclusions regarding diffuse large B cell lymphoma.

Généralités

En France, environ 190 allogreffes de cellules souches hématopoïétiques (CSH) sont réalisées chaque année pour des lymphomes malins non hodgkiniens (LNH), activité restant globalement constante pour les lymphomes à grandes cellules B (LDGCB).

La place de l'allogreffe se situe généralement dans le traitement des hémopathies lymphoïdes à partir de la 2^e ou 3^e ligne et plus souvent après une ligne comprenant une autogreffe. À l'heure des nouvelles thérapies disponibles dans un grand nombre de ces hémopathies, se pose le problème du positionnement de celles-ci par rapport à l'allogreffe dans la stratégie thérapeutique. L'influence de ces nouvelles molécules, notamment sur la toxicité, utilisées avant ou après allogreffe reste méconnue et leur utilisation reste en générale encore limitée dans le traitement des LDGCB. Par ailleurs, évaluer la faisabilité de l'allogreffe n'est pas toujours aisé chez des patients généralement âgés et/ou lourdement traités.

La réponse thérapeutique la plus complète possible reste de mise pour toutes les décisions d'allogreffe quelle que soit l'histologie. Comment évaluer un lymphome avant une allogreffe de CSH ? Les critères morphologiques décrits par Cheson et al. [1] restent indispensables pour évaluer la réponse avant greffe. La place de la tomographie à émission de positons (TEP) reste discutée et n'est pas forcément décisionnelle sur la base des données actuelles dans toutes les hémopathies. Elle reste probablement nécessaire à l'évaluation et le suivi des DLBCL après allogreffe [2-4].

Définitions

Nous avons défini pour nos discussions :

- réponse avant la greffe selon critères Cheson 1999 ;
- chimiosensible : réponse partielle (RP) ou complète (RC) après traitement par chimiothérapie ;
- chimioréfractaire : maladie stable ou progressive après traitement par chimiothérapie ;
- en général, on considère que les patients sont de mauvais pronostic, chimioréfractaires, s'ils nécessitent trois lignes de chimiothérapie ou plus consécutives pour obtenir une réponse ;
- patient éligible pour une allogreffe de CSH avec conditionnement d'intensité réduite : patient ayant un score de comorbidités ajusté à l'âge (« comorbidity-age index ») ≤ 4 [5].

Méthodologie

Cet atelier a été conduit selon la méthodologie des ateliers d'harmonisation des pratiques de la SFGM-TC [6].

Nous avons réalisé une revue de la littérature, basée sur les publications référencées dans PubMed. La revue s'est limitée aux publications des 10 dernières années considérant les modifications des pratiques, autant en greffe que sur la prise en charge globale des hémopathies lymphoïdes. Les niveaux de preuve dans l'ensemble de la littérature sont assez faibles, se basant essentiellement sur des études rétrospectives. Les recommandations sont donc principalement basées sur avis d'experts.

TABLEAU I
Publications ayant pour objet l'allogreffe dans les lymphomes diffus à grandes cellules B

Auteur	Année de publication	Méthodologie	Nombre de patients	Intensité et type de conditionnement	% patients chimioréfractaires	Survie globale	Survie sans progression	Mortalité liée au traitement
Rezvani et al. [16]	2008	Rétrospective	32	Atténué : Flu-ICT	28	45 % (3 ans)	35 % (3 ans)	25 % (3 ans)
Armand et al. [19]	2008	Rétrospective	51	Myéloablatif : Flu-Bu4	20	69 % (3 ans)	48 % (3 ans)	27 % (3 ans)
Sirvent et al. [10]	2010	Rétrospective	68	Atténué : Divers (incluant Flu)	53	49 % (2 ans)	44 % (1 an)	23 % (1 an)
Thomson et al. [17]	2009	Rétrospective	48	Atténué : Flu-Mel	17	47 % (4 ans)	48 % (4 ans)	32 % (4ans)
Van Kampen et al. [15]	2011	Rétrospective	101	Myéloablatif : 37 % Atténué : 64 %	37	52 % (3 ans)	42 % (3 ans)	Myéloablatif : 41 % Atténué : 20 % (3 ans)
Bacher et al. [12]	2012	Rétrospective	396	Myéloablatif : 42 % Atténué : 36 % Non myéloablatif : 22 %	42	18-26 (différence non significative)	15-25 (différence non significative)	Myéloablatif : 56 % Atténué : 47 % Non-myéloablatif : 35 % (5 ans)
Riggaci et al. [20]	2012	Rétrospective	165	Myéloablatif : 30 % Atténué : 70 %	33	39 % (5 ans)	31 % (5 ans)	46 décès liés au traitement (28 %)
Hamadani et al. [14]	2013	Rétrospective	533	Myéloablatif : 57 % Atténué : 43 %	53	Myéloablatif : 19 % Atténué : 28 % (3 ans)	Myéloablatif : 19 % Atténué : 23 % (3 ans)	Myéloablatif : 53 % Atténué : 42 % (3 ans)
Kim et al. [13]	2014	Rétrospective	30	Myéloablatif : 23 % Atténué : 77 %	43	43 % (5 ans)	17 % (5 ans)	5 décès (17 %)
Urbano-Ispizua et al. [27]	2015	Rétrospective	579	Myéloablatif : 46 % Atténué : 54 %	35	24 % (5 ans)	22 % (5 ans)	47 % (5 ans)
Ghobadi et al. [23]	2015	Rétrospective	121	Myéloablatif : 100 %	40	23 % (5 ans)	20 % (5 ans)	60 % (5 ans)
Robinson et al. [18]	2016	Rétrospective	230	Myéloablatif : 57 %	61 %	38 % (4 ans)	35 % (4 ans)	25 % (4 ans)
	2016	Rétrospective	230	Atténué : 43 %	31 %	52 % (4 ans)	52 % (4 ans)	19 % (4 ans)

Flu : fludarabine ; ICT : irradiation corporelle totale ; Bu : busulfan ; Mel : melphalan.

Revue de la littérature

Le LDGCB est un des sous-types histologiques des lymphomes non hodgkiniens les plus fréquents, correspondant généralement à 30-40 % des cas de l'adulte. Pour certaines entités comme les « *double-hit* » (définis par l'association d'un réarrangement de *MYC* et *BCL2* ou de *MYC* et *BCL6*) [7] et les patients chimioréfractaires [8], le pronostic est généralement mauvais. L'effet du « greffon contre le lymphome » (GVL) reste débattu dans les LDGCB. Cependant, certaines études récentes tendent à montrer un contrôle de l'hémopathie en situation de rechute après allogreffe grâce à l'arrêt de l'immunosuppression et/ou l'injection de lymphocyte du donneur (DLI) [9,10], même si les résultats sont moindres que dans les LNH de bas grade. Par ailleurs, Sirvent et al. ont rapporté des taux de rechute plus faible associés à une réaction du greffon contre l'hôte chronique (cGvHD) limitée [11]. Il n'existe pas d'étude prospective récente dédiée à l'allogreffe dans cette pathologie. Cependant, les données rétrospectives des différentes études sur les dix dernières années sont assez concordantes (tableau 1). Globalement, la survie globale est estimée entre 30 et 50 % dans les trois à cinq ans qui suivent la greffe, la survie sans progression autour de 40 %, l'incidence de rechute peut être estimée entre 30 et 40 % [11-21]. Ces résultats restent supérieurs à ce que l'on peut attendre d'un traitement de chimiothérapie seule dans ces situations. Van Den Neste et al. ont récemment analysé les patients inclus dans l'étude CORAL [22] n'ayant pas été greffés et pour lesquels une 3^e ligne était nécessaire. Dans cette série prospective, la médiane de survie est de 4,4 mois avec une survie à un an estimée à 16,3 % en l'absence de greffe versus 41,6 % pour ceux qui ont pu finalement bénéficier d'une greffe. Il faut souligner que le taux de réponse globale à cette 3^e ligne de chimiothérapie n'était que de 44 %, témoignant des difficultés à obtenir à nous une réponse chez ces patients [23]. L'allogreffe reste plutôt envisagée dans les rechutes post-autogreffe, les résultats de l'autogreffe restant supérieurs en première rechute ou en situation réfractaire contrôlée [19,24]. Dans les différentes études, la chimiosensibilité est retrouvée comme étant un facteur pronostique de bon pronostic indépendant influençant la survie globale [14,17]. Les résultats ne sont guère différents en fonction de l'intensification du conditionnement, le gain en terme de rechute étant généralement contrebalancé par l'augmentation de la TRM [13]. Hamadani et al. ont rapporté une survie globale à 3 ans significativement plus faible pour les conditionnements myéloablatifs (19 %) par rapport aux conditionnements atténués (28 %, $p = 0,02$) probablement du fait d'une toxicité liée au traitement plus élevée (53 versus 42 % à 3 ans) [15]. Dans cette série, les conditionnements myéloablatifs étaient plus volontiers proposés aux patients n'ayant pas été auparavant autogreffés. Dans l'étude de Robinson et al., les résultats des conditionnements atténués étaient supérieurs à ceux observés après un conditionnement

myéloablatif pour ce qui est de la survie globale, du fait d'une toxicité liée au traitement plus élevée chez ces derniers [19]. Des données prospectives [25] et rétrospectives [26,27] encourageantes ont été retrouvées dans la littérature concernant les approches en tandem (autogreffe suivi d'une allogreffe après conditionnement atténué). La survie sans progression à deux ans était estimée entre 64 et 68 %, la mortalité liée au traitement à 2 ans entre 6 et 11 %. Soulignons que dans le seul essai prospectif comprenant que des lymphomes de haut risque (dont 1/3 environ de LDGCB), seulement 69 % des patients ($n = 29$) ont effectivement reçu une allogreffe pour cause de progression avant l'allogreffe dans la grande majorité. Dans cette série, la PFS à deux ans était de 72 % en cas de tandem versus 64 % en cas d'autogreffe seule. Rappelons que ces études ont inclus des patients également porteurs d'autres histologies que le LDGCB [28].

Conclusions

L'autogreffe reste indiquée en première rechute ou réfractaire sensible.

L'allogreffe sera envisagée en rechute chimiosensible après autogreffe.

En cas de maladie réfractaire non contrôlée : l'allogreffe ne doit pas être proposée.

Il n'y a pas de données comparatives entre les conditionnements. Nous recommandons l'utilisation de conditionnement atténué. Il n'y a cependant pas de données à notre connaissance pouvant nous faire préférer une association plutôt qu'une autre. Dans certaines situations particulières, l'allogreffe doit être envisagée plus en amont :

- Lymphomes « double hit » : l'allogreffe ou un tandem auto/allo peut se discuter en 1^{ère} ligne en cas de bonne réponse compte tenu du mauvais pronostic de ces hémopathies et ce malgré l'absence de données spécifiquement pour les lymphomes « double hit » [25].
- Dans les formes réfractaires à la chimiothérapie et nécessitant plus de deux lignes de traitement pour l'obtention d'une réponse, une allogreffe doit être discutée en tandem par rapport à une stratégie par consolidation finale par autogreffe seule.
- En cas d'échec de recueil de cellules souches hématopoïétiques avec indication d'autogreffe : la survie sans greffe à 1 an était estimé à 16,3 % [23] Dans cette situation l'allogreffe est une option à envisager.
- Dans les situations précédemment citées l'intensification du conditionnement reste discutable, notamment chez les patients les plus jeunes et éligibles.

Déclaration de liens d'intérêts : la SFGM-TC reçoit l'aide financière des laboratoires Amgen, Astellas, Biosafe, Celgene, Chugai, Jazz Pharmaceuticals, Gentium, Gilead, Janssen, Keocyt, Macopharma, Mallinckrodt Pharmaceuticals, MSD, Mundipharma, OrpheliPharm, Pfizer, Pierre Fabre, Sandoz, Sanofi, Spectrum, Takeda, Teva, Therakos, Vifor pharm.

Références

- [1] 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. *J Clin Oncol* 1999;17(4):1244.
- [2] Bachanova V, Burns LJ, Ahn KW, Laport GG, Akpek G, Kharfan-Dabaja MA, et al. Impact of pretransplantation (18)F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography status on outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation for non-hodgkin lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21(9):1605-11.
- [3] Reyat Y, Kayani I, Bloor AJ, Fox CP, Chakraverty R, Sjursen AM, et al. Impact of pretransplantation (18)F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography on survival outcomes after T cell-depleted allogeneic transplantation for hodgkin lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22(7):1234-41.
- [4] Ulaner GA, Goldman DA, Sauter CS, Migliacci J, Lillenstein J, Gonen M, et al. Prognostic Value of FDG PET/CT before allogeneic and autologous stem cell transplantation for aggressive lymphoma. *Radiology* 2015;277(2):518-26.
- [5] Sorror ML, Storb RF, Sandmaier BM, Maziarz RT, Pulsipher MA, Maris MB, et al. Comorbidity-age index: a clinical measure of biologic age before allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol* 2014;32(29):3249-56.
- [6] Tipton R, Yakoub-Agha I. [How we harmonize HSCT clinical practices among the SFGM-TC centers]. *Bull Cancer* 2016;103(115):S193-7.
- [7] Johnson NA, Slack GW, Savage KJ, Connors JM, Ben-Neriah S, Rogic S, et al. Concurrent expression of MYC and BCL2 in diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *J Clin Oncol* 2012;30(28):3452-9.
- [8] Coiffier B, Sarkozy C. Diffuse large B-cell lymphoma: R-CHOP failure-what to do ? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2016;2016(1):366-78.
- [9] Bishop MR, Dean RM, Steinberg SM, Odom J, Pavletic SZ, Chow C, et al. Clinical evidence of a graft-versus-lymphoma effect against relapsed diffuse large B-cell lymphoma after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. *Ann Oncol* 2008;19(11):1935-40.
- [10] Thomson KJ, Morris EC, Bloor A, Cook G, Milligan D, Parker A, et al. Favorable long-term survival after reduced-intensity allogeneic transplantation for multiple-relapse aggressive non-hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2009;27(3):426-32.
- [11] Sirvent A, Dhedin N, Michallet M, Mounier N, Faucher C, Yakoub-Agha I, et al. Low nonrelapse mortality and prolonged long-term survival after reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation for relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma: report of the Societe Francaise de Greffe de Moelle et de Therapie Cellulaire. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16(1):78-85.
- [12] Fenske TS, Hamadani M, Cohen JB, Costa LJ, Kahl BS, Evens AM, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation as curative therapy for patients with non-hodgkin lymphoma: increasingly successful application to older patients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22(9):1543-51.
- [13] Bacher U, Klyuchnikov E, Le-Rademacher J, Carreras J, Armand P, Bishop MR, et al. Conditioning regimens for allotransplants for diffuse large B-cell lymphoma: myeloablative or reduced intensity? *Blood* 2012;120(20):4256-62.
- [14] Kim JW, Kim SW, Tada K, Fukuda T, Lee JH, Lee JJ, et al. Allogeneic stem cell transplantation in patients with de novo diffuse large B-cell lymphoma who experienced relapse or progression after autologous stem cell transplantation: a Korea-Japan collaborative study. *Ann Hematol* 2014;93(8):1345-51.
- [15] Hamadani M, Saber W, Ahn K, Carreras J, Cairo MS, Fenske TS, et al. Impact of pretransplantation conditioning regimens on outcomes of allogeneic transplantation for chemotherapy-unresponsive diffuse large b cell lymphoma and grade iii follicular lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013;19(5):746-53.
- [16] van Kampen RJ, Canals C, Schouten HC, Nagler A, Thomson KJ, Vernant JP, et al. Allogeneic stem-cell transplantation as salvage therapy for patients with diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma relapsing after an autologous stem-cell transplantation: an analysis of the European Group for Blood and Marrow Transplantation Registry. *J Clin Oncol* 2011;29(10):1342-8.
- [17] Rezvani AR, Norasetthada L, Gooley T, Sorror M, Bouvier ME, Sahebi F, et al. Non-myeloablative allogeneic haematopoietic cell transplantation for relapsed diffuse large B-cell lymphoma: a multicentre experience. *Br J Haematol* 2008;143(3):395-403.
- [18] Thomson KJ, Morris EC, Bloor A, Cook G, Milligan D, Parker A, et al. Favorable long-term survival after reduced-intensity allogeneic transplantation for multiple-relapse aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2009;27(3):426-32.
- [19] Robinson SP, Boumendil A, Finel H, Blaise D, Poire X, Nicolas-Virelizier E, et al. Autologous stem cell transplantation for relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: efficacy in the rituximab era and comparison to first allogeneic transplants. A report from the EBMT Lymphoma Working Party. *Bone Marrow Transplant* 2016;51(3):365-71.
- [20] Armand P, Kim HT, Ho VT, Cutler CS, Koreth J, Antin JH, et al. Allogeneic transplantation with reduced-intensity conditioning for Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: importance of histology for outcome. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14(4):418-25.
- [21] Rigacci L, Puccini B, Dodero A, Iacopino P, Castagna L, Bramanti S, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with diffuse large B cell lymphoma relapsed after autologous stem cell transplantation: a GITMO study. *Ann Hematol* 2012;91(6):931-9.
- [22] Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Singh Gill D, Linch DC, Trnety M, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol* 2010;28(27):4184-90.
- [23] Van Den Neste E, Schmitz N, Mounier N, Gill D, Linch D, Trnety M, et al. Outcomes of diffuse large B-cell lymphoma patients relapsing after autologous stem cell transplantation: an analysis of patients included in the CORAL study. *Bone Marrow Transplant* 2016.
- [24] Ghobadi A, Nolley E, Liu J, McBride A, Stockerl-Goldstein K, Cashen A. Retrospective comparison of allogeneic vs autologous transplantation for diffuse large B-cell lymphoma with early relapse or primary induction failure. *Bone Marrow Transplant* 2015;50(1):134-6.
- [25] Chen YB, Li S, Fisher DC, Driscoll J, Del Rio C, Abramson J, et al. Phase II trial of tandem high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation followed by reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation for patients with high-risk lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21(9):1583-8.
- [26] Crocchiolo R, Castagna L, Furst S, El-Cheikh J, Faucher C, Oudin C, et al. Tandem autologous-allo-SCT is feasible in patients with high-risk relapsed non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2013;48(2):249-52.
- [27] Crocchiolo R, Castagna L, Garcia S, Furst S, El Cheikh J, Sarina B, et al. Tandem autologous-allogeneic stem cell transplantation as a feasible and effective procedure in high-risk lymphoma patients. *Haematologica* 2015;100(10):e423-7.
- [28] Urbano-Ispizua A, Pavletic SZ, Flowers ME, Klein JP, Zhang MJ, Carreras J, et al. The impact of graft-versus-host disease on the relapse rate in patients with lymphoma depends on the histological subtype and the intensity of the conditioning regimen. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21(10):1746-53.