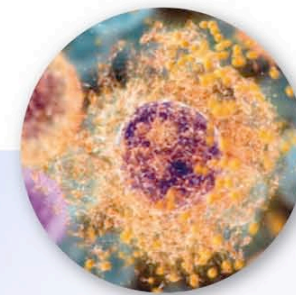
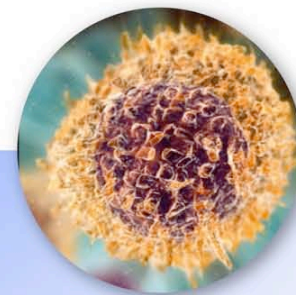
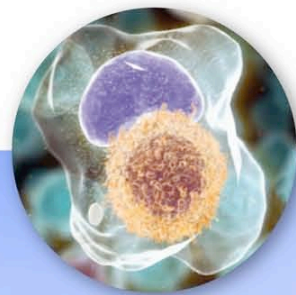


# Les Ateliers Lymphomes et LLC

**22 – 24 octobre 2009**

**Le Moulin de la Forge – Le Vaumain (60)**



Sous le patronage de



En collaboration avec



En partenariat avec



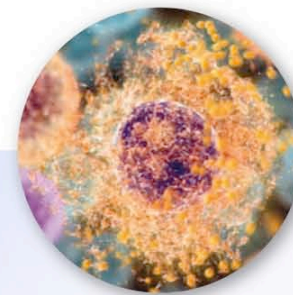
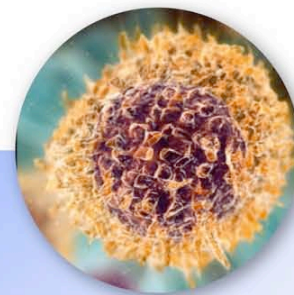
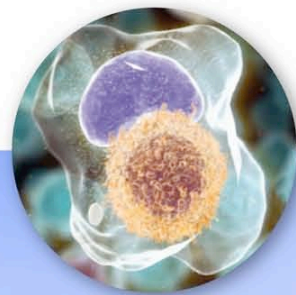
Avec le soutien institutionnel de





# 2<sup>ème</sup> session : Lymphomes agressifs – LDGCB

*Modérée par Stéphane Leprêtre*



Sous le patronage de



En collaboration avec



En partenariat avec



Avec le soutien institutionnel de





## Programme de la session

### *2<sup>ème</sup> Session : Lymphomes agressifs – LDGCB – Modérée par S. Leprêtre*

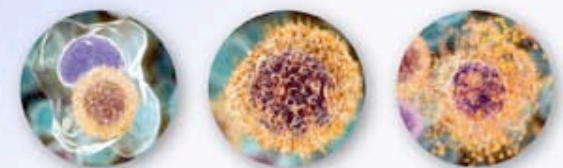
Anatomopathologie	N. Brousse
Facteurs pronostiques cliniques et biologiques	F. Jardin
<b>Thérapeutiques de 1<sup>ère</sup> ligne</b>	<b>H. Ghesquières</b>
Rechutes : quels traitements ? quel type de greffe ?	E. Gyan
Cas clinique interactif	Présenté par S. Leprêtre





## Aspects thérapeutiques de la première ligne

*Hervé GHESQUIERES*  
*Service Oncologie Médicale,*  
*Centre Léon Bérard, Lyon*





## Modification du standard de traitement en 2000 avec le rituximab

- 4 études randomisées de phase III
- Des phases II avec comparaison historique
- Des études « in daily practice... »





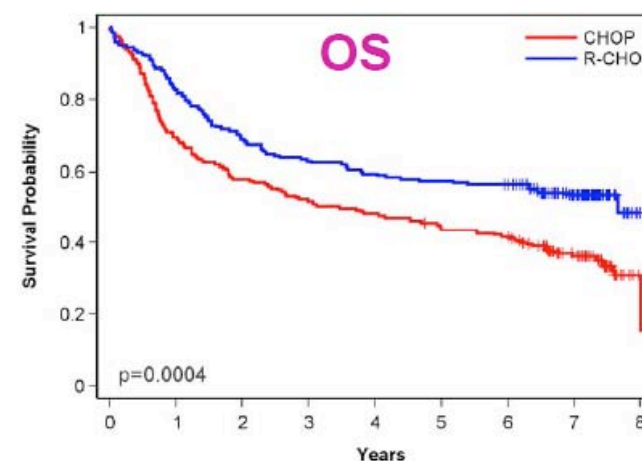
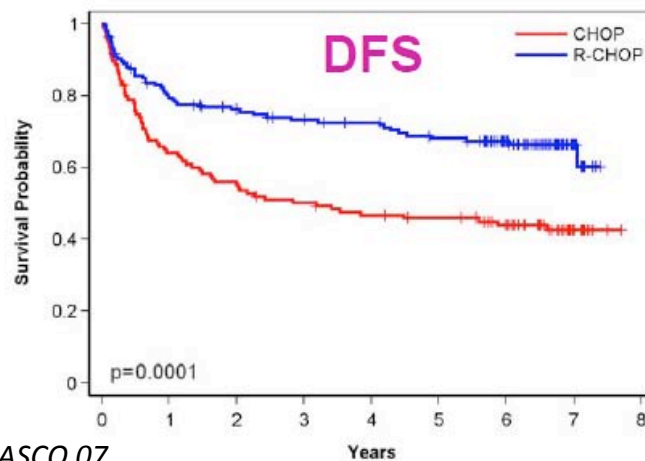
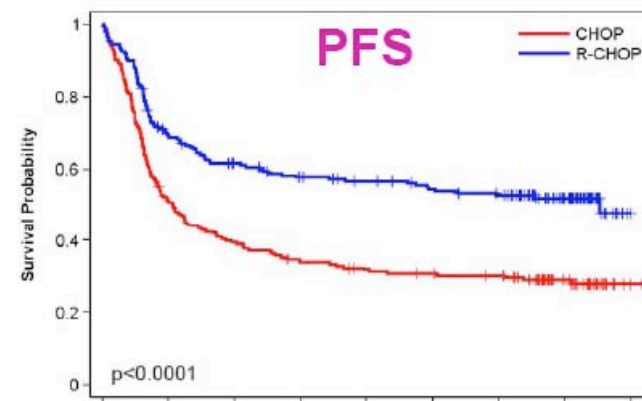
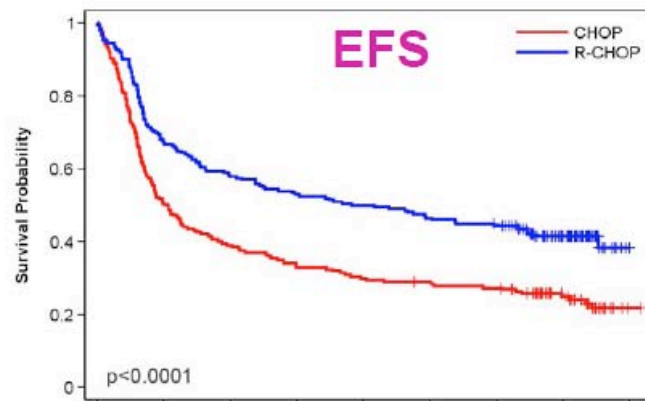
## Modification du standard de traitement en 2000

- **4 études randomisées de phase III**
  - GELA LNH 98-5
  - ECOG
  - RICOVER 60
  - MINT



# Modification du standard de traitement en 2000

- **GELA LNH 98-5 : actualisation à 7 ans**

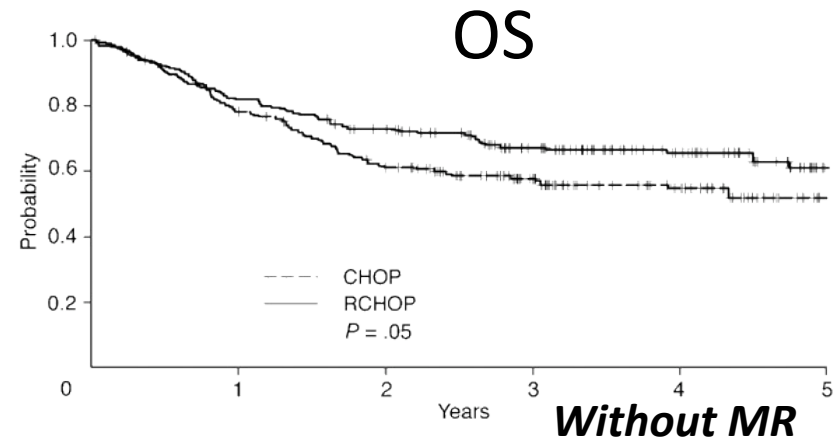
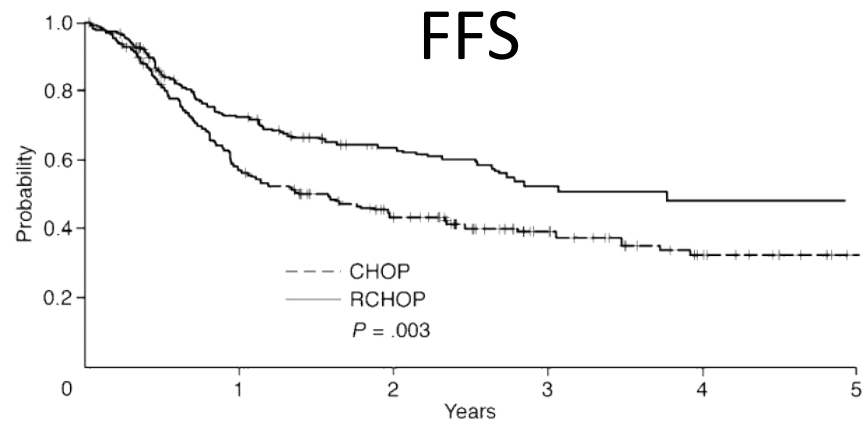


Coiffier et al., ASCO 07



# Modification du standard de traitement en 2000

- **ECOG 4494 : CHOP vs. R-CHOP**
  - Seconde randomisation : R vs Surveillance



Habermann et al., JCO 2006

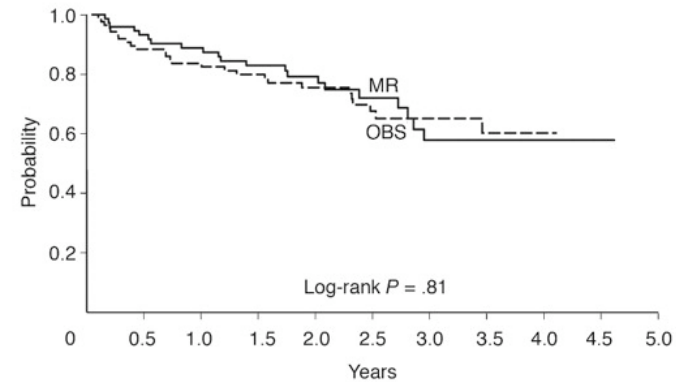
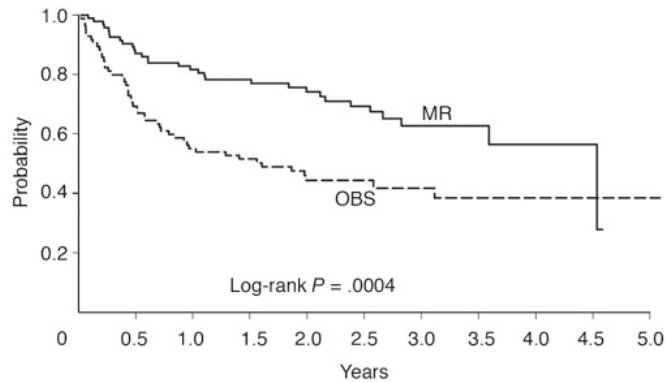




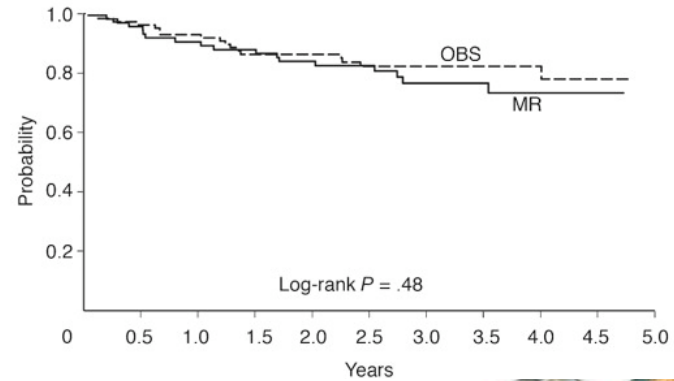
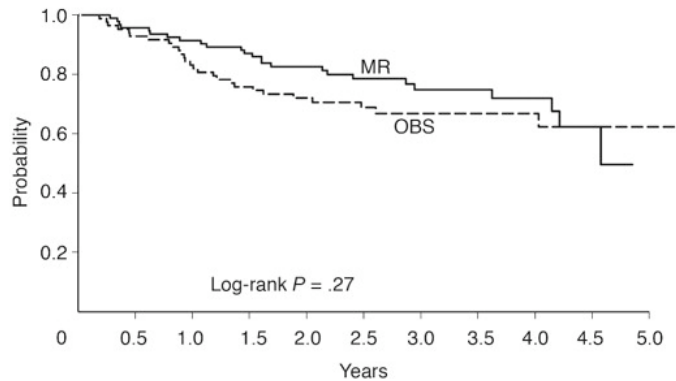
# Modification du standard de traitement en 2000

- **ECOG 4494 : CHOP vs. R-CHOP**
  - Après seconde randomisation

FFS



OS



Habermann et al., JCO 2006

**CHOP**

**R-CHOP**



# Modification du standard de traitement en 2000

- **RICOVER-60**

**Random  
2x2  
Factorial  
Design**

**6 x CHOP-14  
+ 30-40 Gy (Bulk, E)**

**8 x CHOP-14  
+ 30-40 Gy (Bulk, E)**

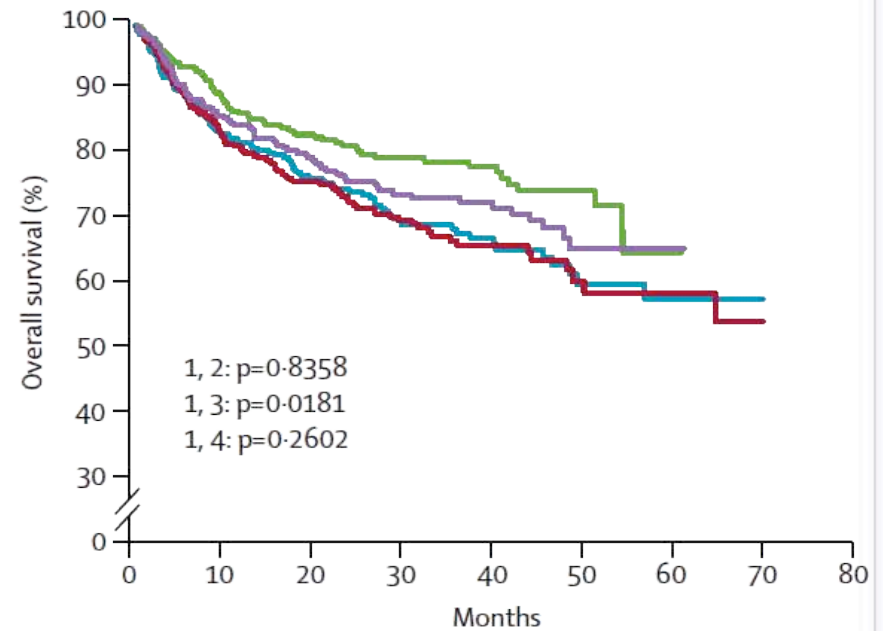
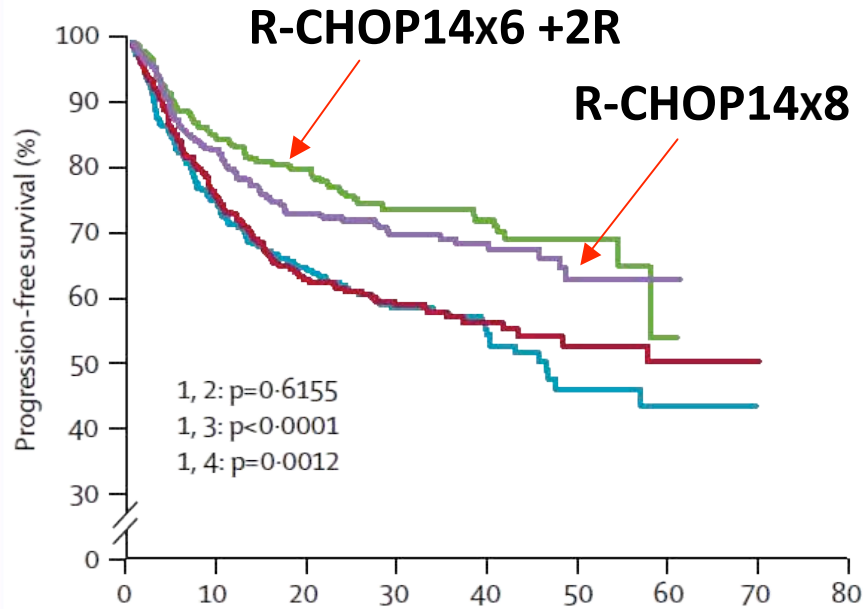
**6 x CHOP-14  
+ 36 Gy (Bulk, E)  
+ 8 x Rituximab**

**8 x CHOP-14  
+ 36 Gy (Bulk, E)  
+ 8 x Rituximab**



# Modification du standard de traitement en 2000

- **RICOVER-60**

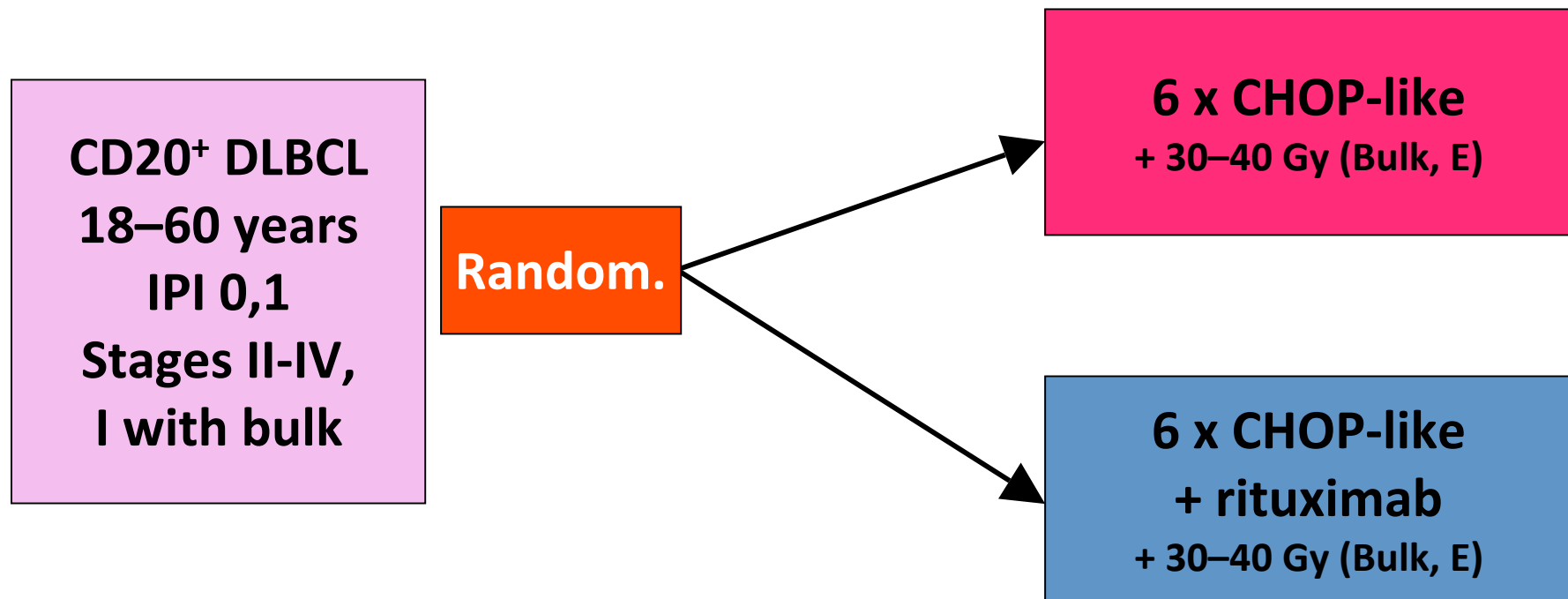


Pfreundschuh et al., Lancet Oncology 2008



## Modification du standard de traitement en 2000

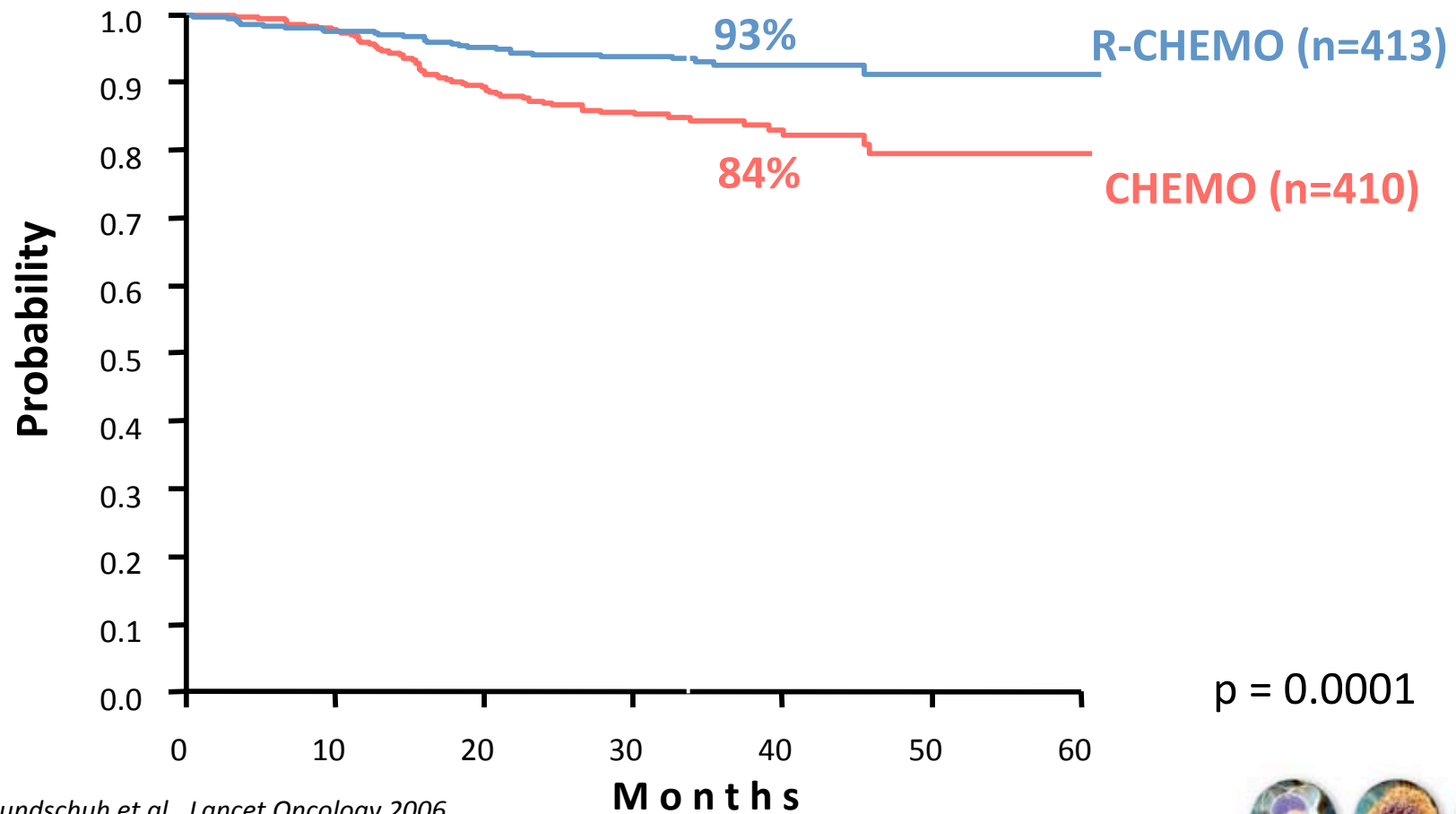
- MINT





## Modification du standard de traitement en 2000

- **MINT**



Pfreundschuh et al., Lancet Oncology 2006





## R-CHOP...

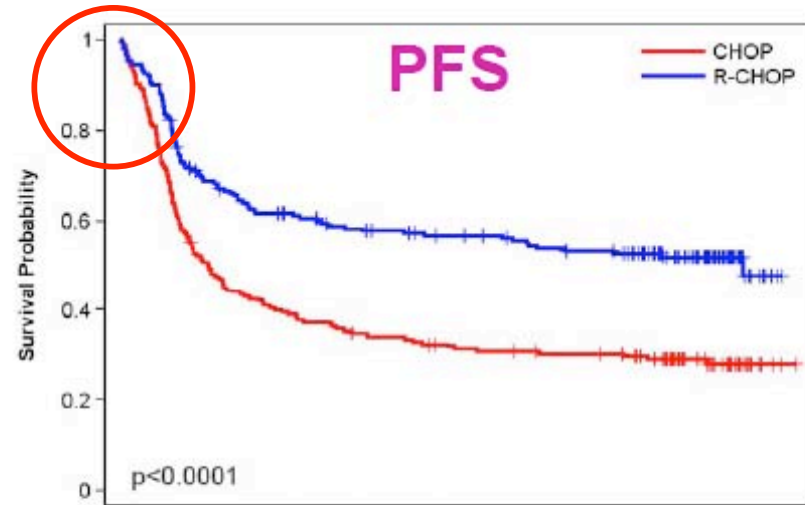
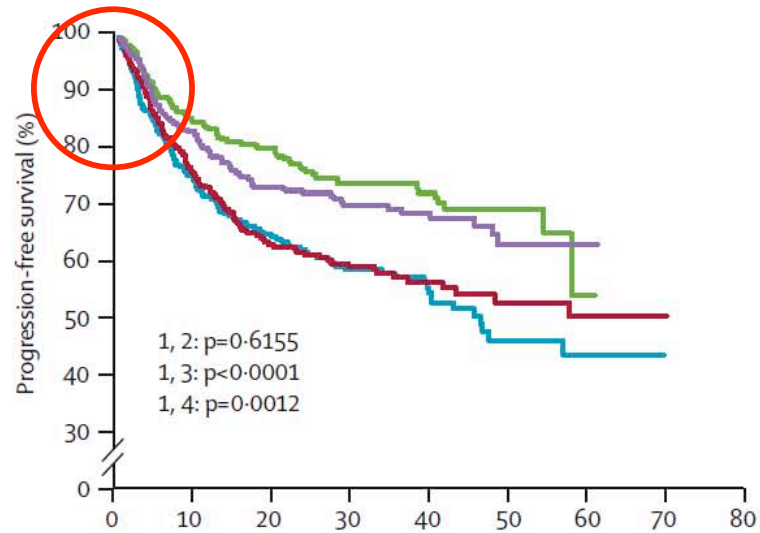
- **Bon profil de toxicité**
- **Facile à réaliser**
- **« Bon » résultats pour une majorité des patients mais...**





# Les non répondeurs

- Evènements dans les 6 mois
- 10 à 20 % des patients

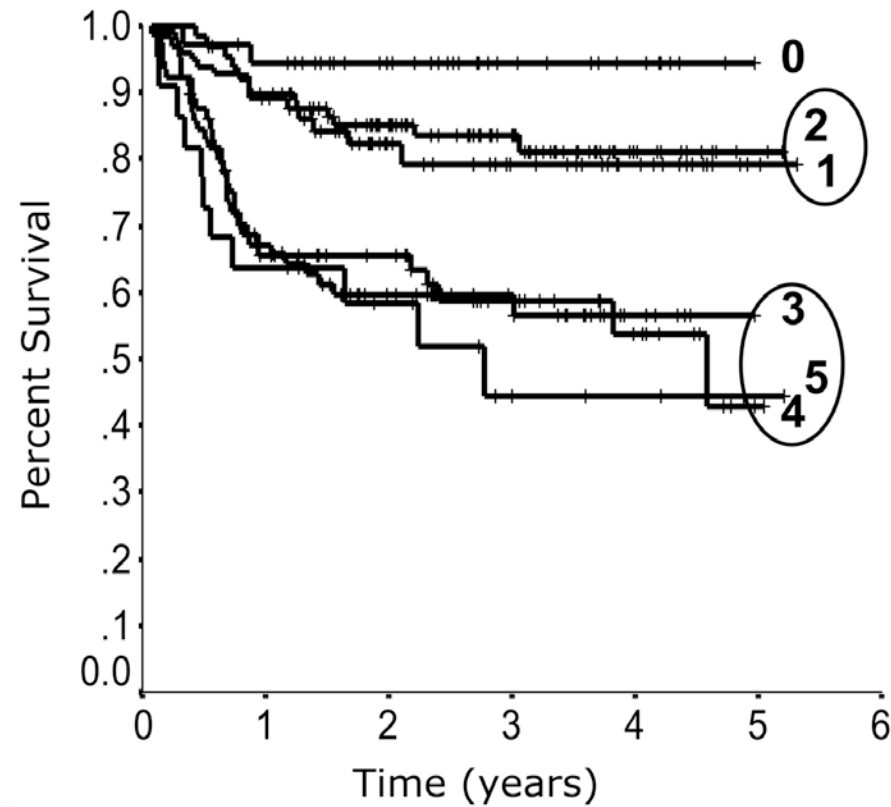




## R-CHOP : analyse en fonction de l'IPI

- **Revisited-IPI**

- Série de la British Columbia traitée par R-CHOP



Sehn et al., Blood 2007





## R-CHOP : exemple des aalPI = 0,1

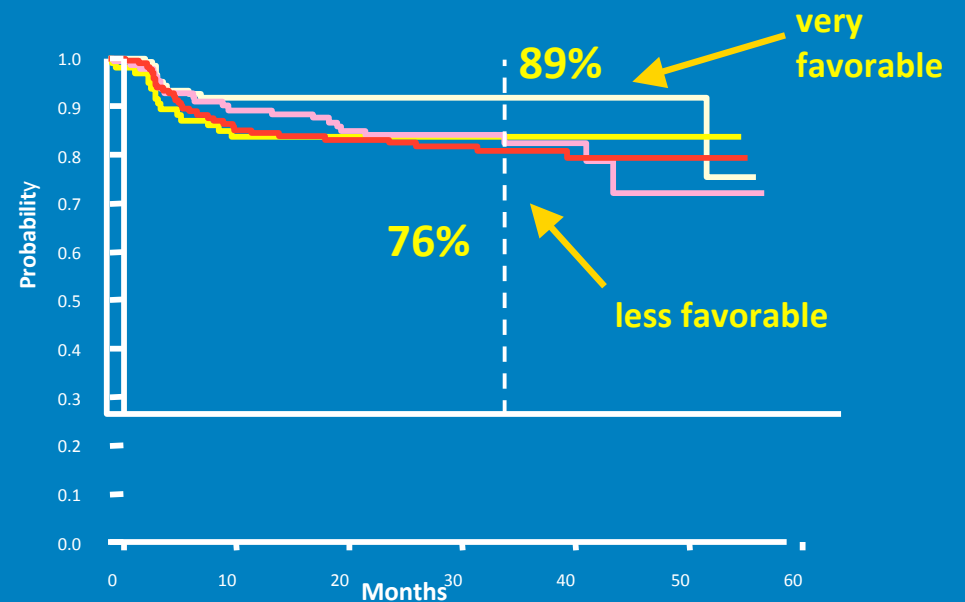
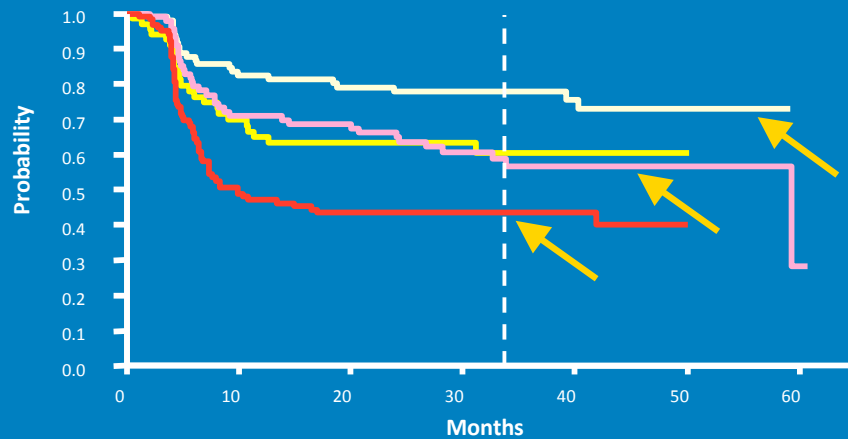
- Analyse de l'essai MINT

	Maximum tumour diameter					
	5 cm	6 cm	7 cm	8 cm	9 cm	10 cm
Predicted 3-year event-free survival, % (95% CI)†						
CHOP, IPI=0	69.9 (61.6-79.2)	67.6 (59.2-77.3)	65.3 (56.6-75.3)	62.9 (53.9-73.3)	60.3 (50.9-71.3)	57.6 (47.8-69.4)
CHOP, IPI=1	54.2 (44.6-65.9)	51.3 (42.1-62.6)	48.3 (39.4-59.3)	45.3 (36.6-56.1)	42.2 (33.7-52.8)	39.0 (30.6-49.7)
CHOEP, IPI=0	77.5 (70.6-85.0)	75.7 (68.6-83.6)	73.9 (66.3-82.3)	71.9 (63.9-80.9)	69.8 (61.3-79.5)	67.6 (58.4-78.1)
CHOEP, IPI=1	64.7 (56.4-74.3)	62.2 (53.9-71.8)	59.6 (51.3-69.3)	56.9 (48.5-66.8)	54.1 (45.5-64.4)	51.2 (42.3-62.0)
R-CHOP, IPI=0	86.4 (80.3-92.9)	85.8 (79.7-92.4)	85.3 (79.1-92.0)	84.7 (78.3-91.6)	84.1 (77.4-91.2)	83.4 (76.5-91.0)
R-CHOP, IPI=1	82.1 (74.8-90.1)	81.4 (74.3-89.2)	80.7 (73.7-88.3)	79.9 (72.9-87.5)	79.1 (72.1-86.8)	78.3 (71.1-86.2)
R-CHOEP, IPI=0	84.3 (77.8-91.4)	83.7 (77.1-90.9)	83.0 (76.3-90.4)	82.4 (75.3-90.0)	81.7 (74.3-89.8)	80.9 (73.2-89.6)
R-CHOEP, IPI=1	79.5 (71.9-87.8)	78.7 (71.3-86.8)	77.8 (70.6-85.8)	77.0 (69.7-85.0)	76.1 (68.7-84.3)	75.2 (67.5-83.7)



# R-CHOP : exemple des aalPI = 0,1

- Analyse de l'essai MINT

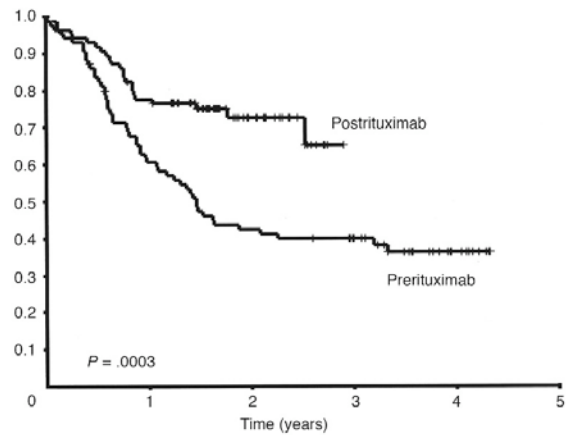


		CHEMO	R-CHEMO	p
IPI = 0 and no Bulk	(n=108/101)	78 %	89 %	0.054
IPI = 0 and Bulk	(n=70/73)	61 %	78 %	0.064
IPI = 1 and no Bulk	(n=105/107)	57 %	76 %	0.034
IPI = 1 and Bulk	(n=127/132)	44 %	74 %	0.000 000 3

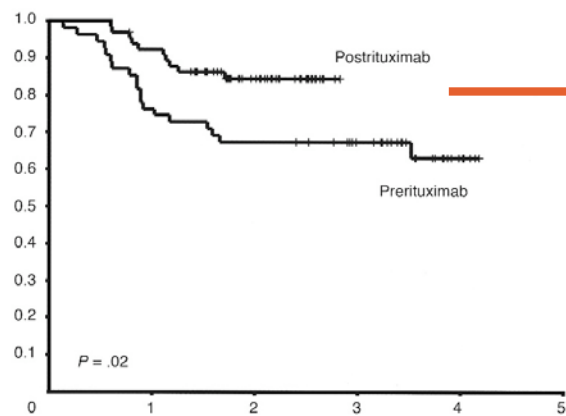


## R-CHOP et < 60 ans

- Etude de pratique de la British Colombia



> 60 ans



< 60 ans

2-year PFS : 70 %

2-year OS : 85 %

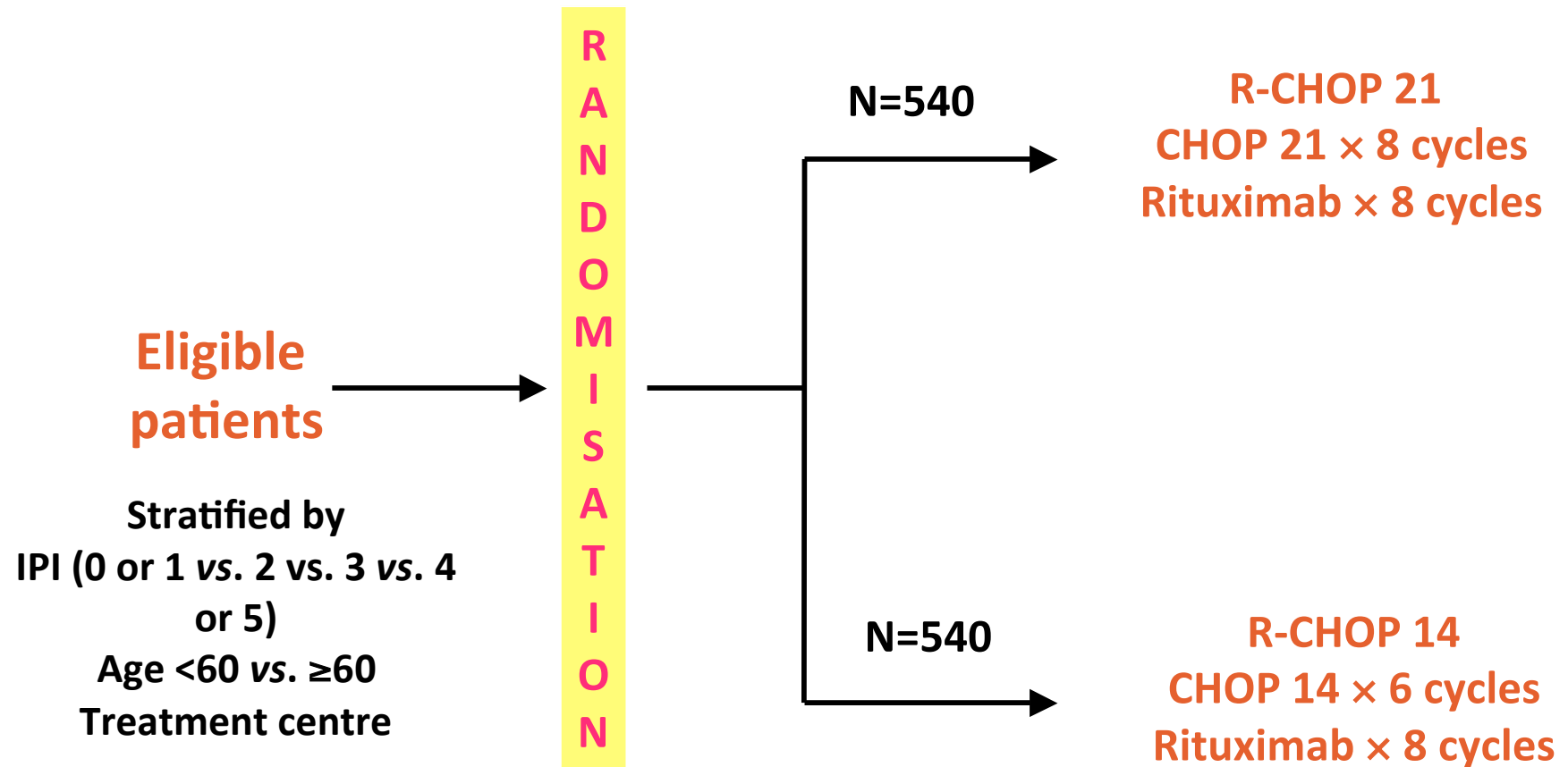
Sehn et al., JCO 2005





## R-CHOP et < 60 ans

- **NCRI trial : R-CHOP14 vs. 21**



Cunningham et al., ASCO 09



## R-CHOP et < 60 ans

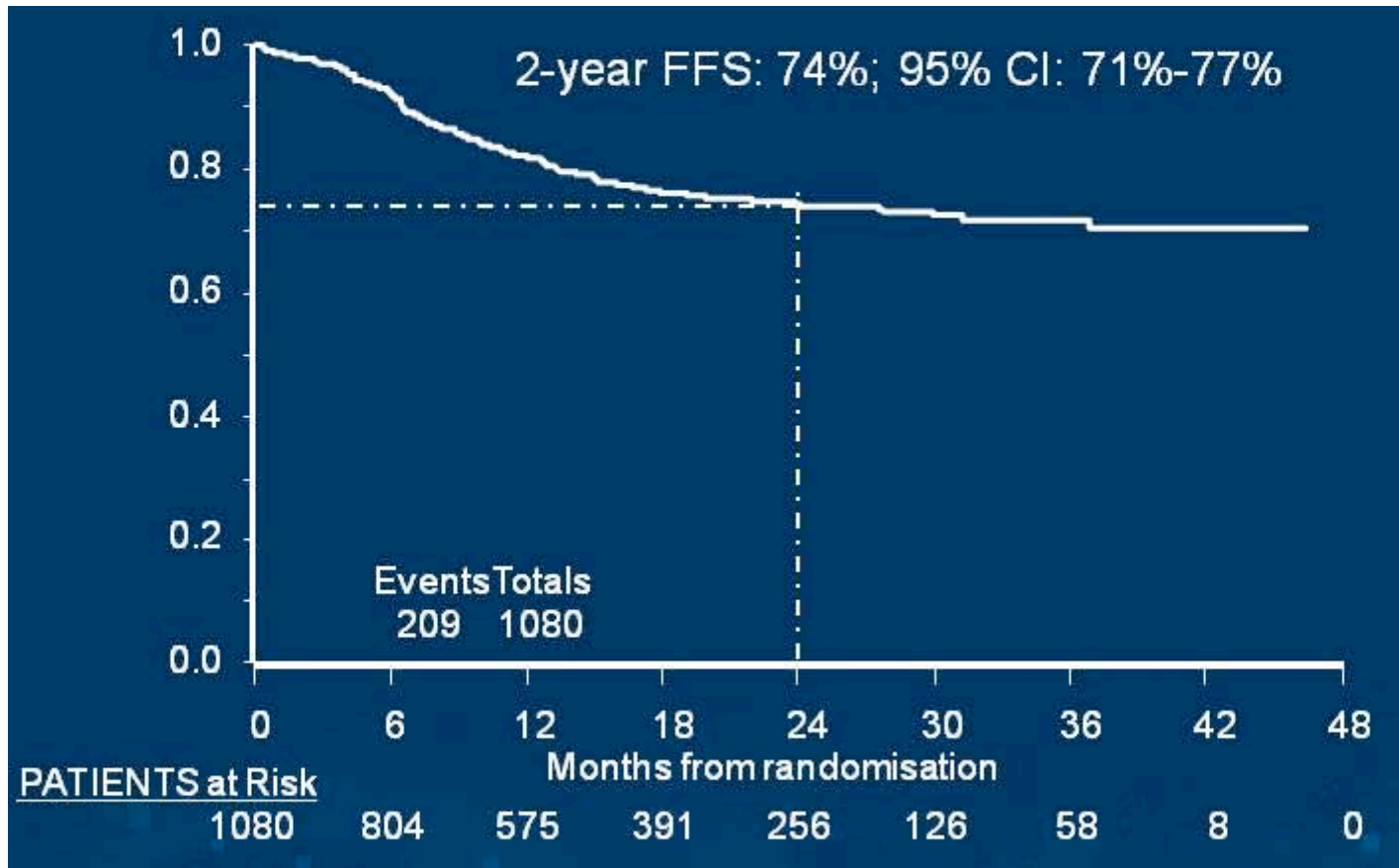
- **NCRI trial: R-CHOP14 vs 21**

	Failure Free Survival		Overall Survival	
	2 year FFS %	p value	2 year OS %	p value
<b>Age</b>				
≤60	76	p=0.48	83	p=0.047
>60	73		79	
<b>WHO</b>				
0	80	p<0.0001	87	p=<0.0001
1	73		79	
2	56		63	
<b>Stage</b>				
I/II	81	p=0.0017	85	p=0.012
III	70		81	
IV	68		75	
<b>IPI score</b>				
0-1	85	p<0.0001	90	p<0.0001
2-3	72		80	
4-5	60		64	



# R-CHOP14/21

- **NCRI trial**

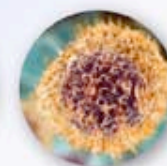
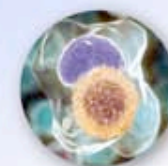


Cunningham et al., ASCO 09





**Finalemment quel R-CHOP ?**  
**14 vs 21 / j**





## Quel R-CHOP ?

- **Résultats de l'essai RICOVER-60**
- **2 essais ayant terminé les inclusions**
  - NCRI trial
- **Augmentation de la survie globale à 2 ans de 70 à 78 %**
- **1 080 patients inclus**
  - GELA : LNH03-6B
- **60 – 80 ans**
- **Augmentation de l'EFS à 2 ans de 55 % à 65 %**
- **602 patients inclus**



## Quel R-CHOP ?

- **NCRI trial : R-CHOP14 vs 21**
  - 17 mois de follow-up : résultats attendu en oct. 2010

Based on end of treatment scan n=831	R-CHOP21 n= 405 %	R-CHOP14 n=426 %
CR	49	40
CRu	14	18
PR	24	32
SD	6	5
PD/relapse	6	4
<b>CR/CRu</b>	<b>63</b>	<b>58</b>
<b>CR/CRu/PR</b>	<b>88</b>	<b>91</b>

Cunningham et al., ASCO 09





## Quel R-CHOP ?

- **GELA : R-CHOP14 vs. 21**
  - 24 mois de follow-up : résultats attendu en oct. 2010
  - Analyse intermédiaire en 2009
  - 103 pts R-CHOP14, 98 pts R-CHOP21
  - R-CHOP14 : intercure tous les 15 jours
  - RC et RCu : 67 % R-CHOP14 vs. 75% R-CHOP-21
  - Toxicité hématologique plus importante du R-CHOP14





## Faire mieux que le R-CHOP ?

- Pb des réfractaires primaires
- Pb des IPI 0, 1 bulk
- Pb des IPI 2,3 jeunes

R-CHOP

Essais  
thérapeutiques

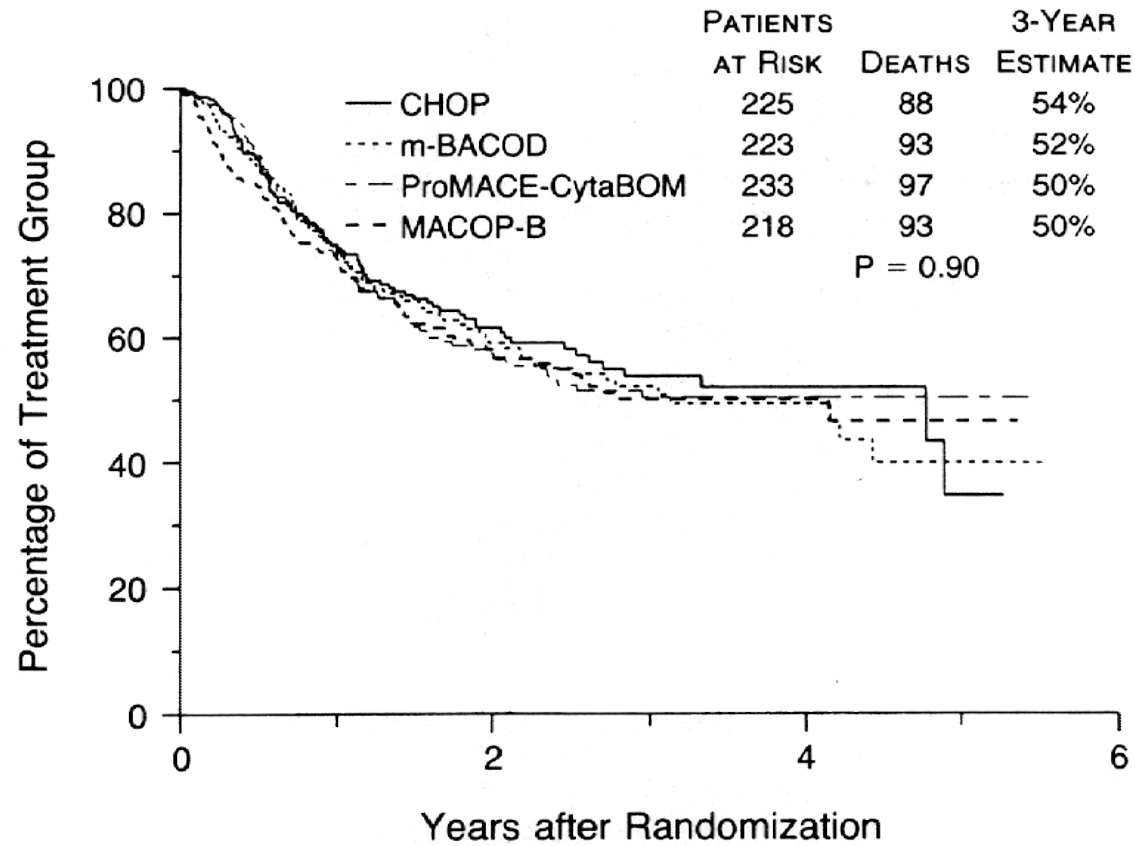
Autres CT ?  
HDT + ASCT ?  
TEP ?  
R intensifié ?

R-Chimio  
+ nouvel agent ?  
+ nouvel anticorps ?  
  
Traitement  
de maintenance ?



# Chimiothérapie intensive

- **Concept de CT de 2<sup>nd</sup>e génération**



Fischer et al., NEJM 1993





# Chimiothérapie intensive

- **Concept de CT de 2<sup>nde</sup> génération**

<b>Protocole</b>	<b>Dose Intensité relative par rapport au CHOP</b>
CHOP	1
m-BACOD	0.84
ProMACE (CytaBOM)	0.68
ProMACE (MOPP)	1.01
COP-BLAM	1.06
COP-BLAM III	0.58
MACOP-B	1.08



## Chimiothérapie intensive + ASCT

Auteurs	Population	Randomisation	EFS	OS
Haion et al., 1994	≥1 RF, Bulk	CR	n.s.	n.s.
Haion et al., 2000	≥ 2 RF	CR	0.02	0.04
Verdonck et al., 1994	II-IV	<CR	n.s.	n.s.
Gianni et al., 1997	I/II <sub>bulky</sub> , III/IV	all	0.004	n.s.
Santini et al., 1998	II <sub>bulky</sub> , III/IV	all	n.s.	n.s.
Santini et al., 1998	≥2 RF		0.008	n.s.
Kluin-N. et al., 2001	all	CR	n.s.	n.s.
Kaiser et al., 2002	LDH >UNV	CR, PR	n.s.	n.s.
Gisselbrecht et al., 2002	≥RF	all	-0.0	-0.009
Milpied et al., 2004	<3RF	all	0.037	0.076
Milpied et al., 2004	0-1RF	all	0.9	0.4
Milpied et al., 2004	2RF	all	0.003	0.001
Martelli et al., 2003	≥2 RF	CR, PR	n.s.	n.s.
Sertoli et al., 2003	II <sub>bulky</sub> , III/IV	all	n.s.	n.s.





## Chimiothérapie intensive

- Reste une question « brûlante »
  - R-CHOP vs.

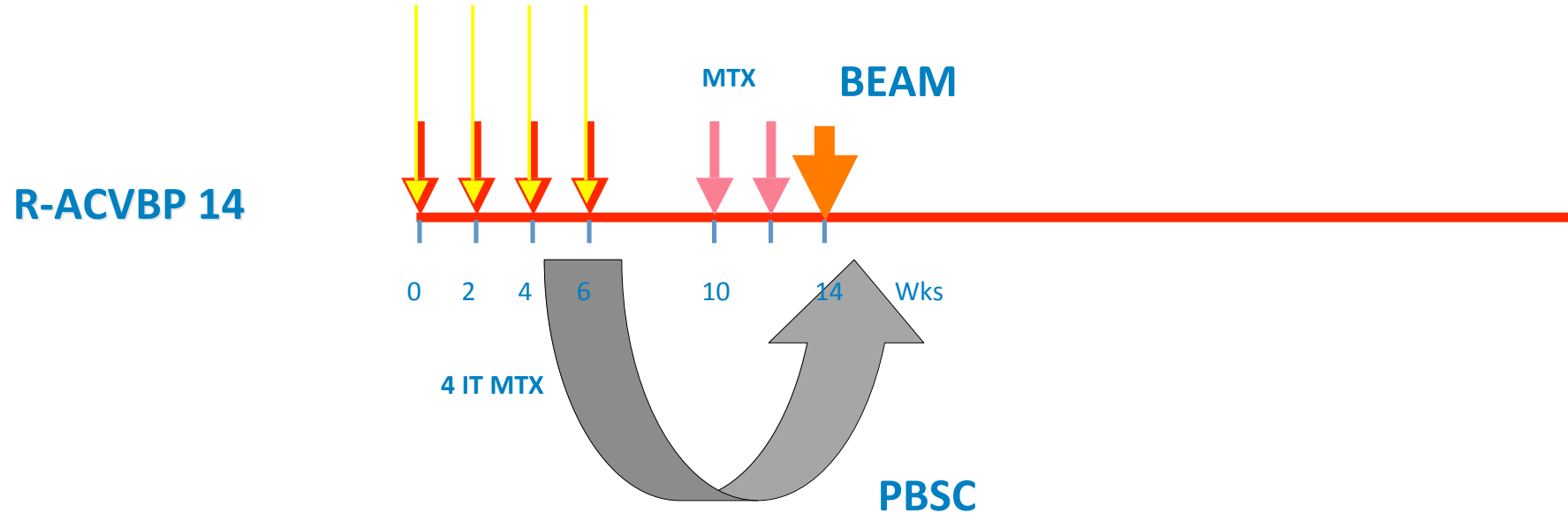
<b>R-ACVBP + R-consolidation</b>	<b>IPI 1</b>	<b>III</b>	<b>LNH01-6B</b>
<b>R-ACVBP + HDT</b>	<b>IPI2-3</b>	<b>IIR</b>	<b>LNH07-3B</b>
<b>R-CEEP + HDT</b>	<b>all IPI</b>	<b>III</b>	<b>GOELAMS</b>
<b>R-MegaCHOP + R-MAD + HDT</b>	<b>IPI2-3</b>	<b>III</b>	<b>DLCL04 IIL</b>
<b>DA R-EPOCH</b>	<b>all IPI</b>	<b>III</b>	<b>CALGB50303</b>
<b>R-CHOP + HDT</b>	<b>IPI2-3</b>	<b>III</b>	<b>SWOGS9704</b>
<b>R-megaCHOEP</b>	<b>IPI2-3</b>	<b>III</b>	<b>DSHNHL 02-1</b>





# Chimiothérapie intensive

- Exemple du LNH03-3B



Primary endpoint: CR rate after 4 R-ACVBP  
Expected improvement: 10% = 75% RC  
120 patients required (in 2 years)

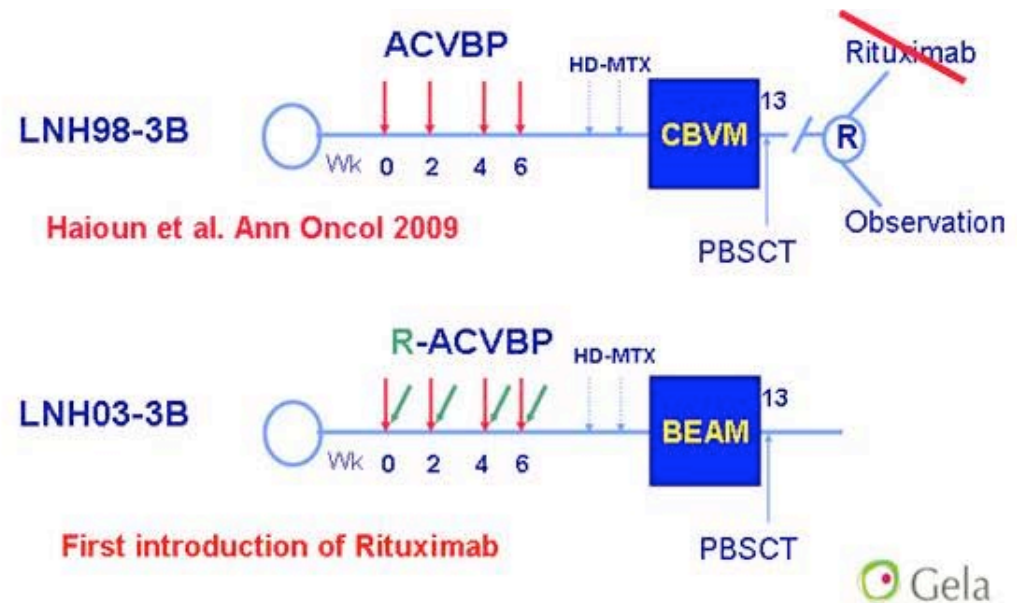


# Chimiothérapie intensive

- Matched Control study LNH98-3B vs. 03-3B

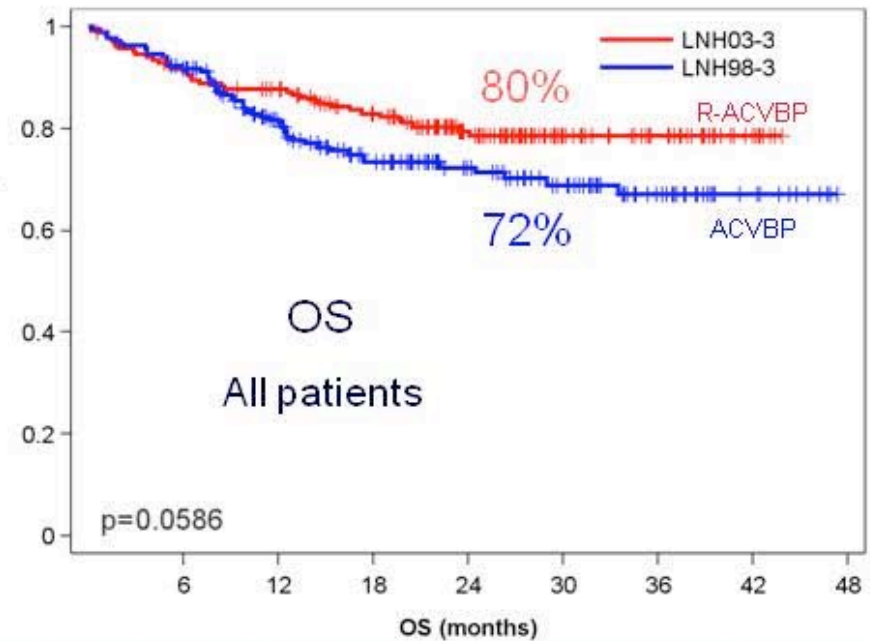
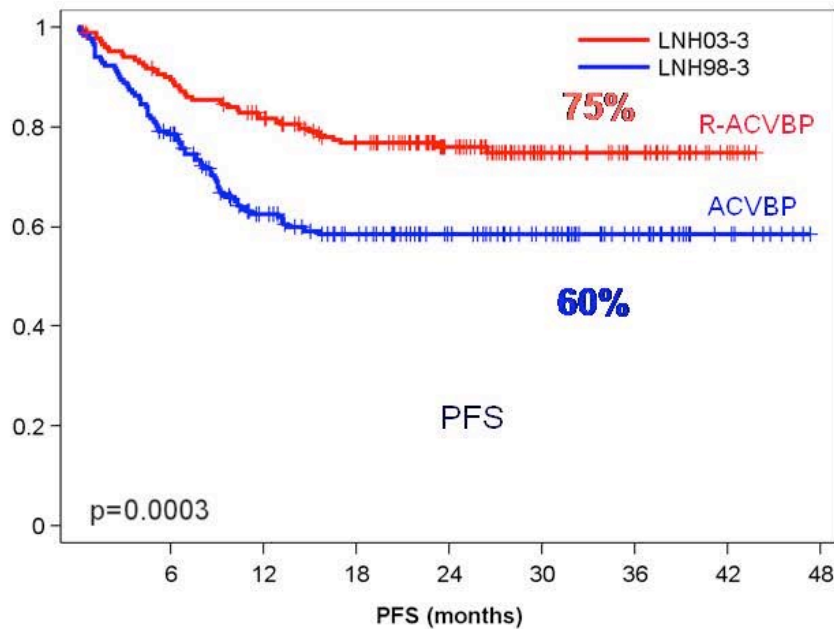
Case and control patients were fully matched (1:1) on:

- sex
- age
- aa-IPI factors



# Chimiothérapie intensive

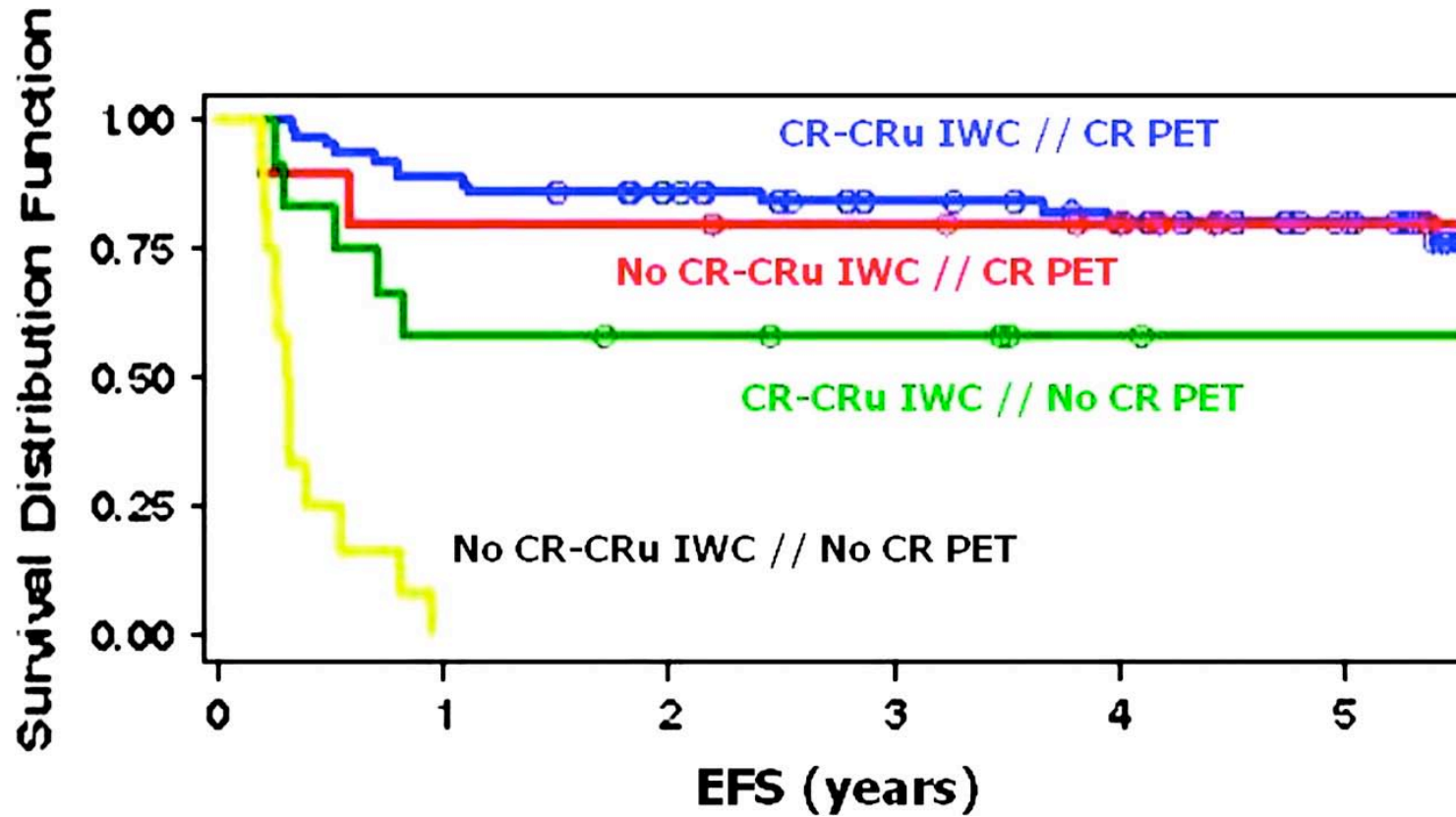
- Matched Control study LNH98-3B vs. 03-3B



- + R et HD-CT, nombre de patients, résultats pour de IPI 2.3
- Phase II, comparaison historique
- ? Nécessité de la HDT ? → phase III



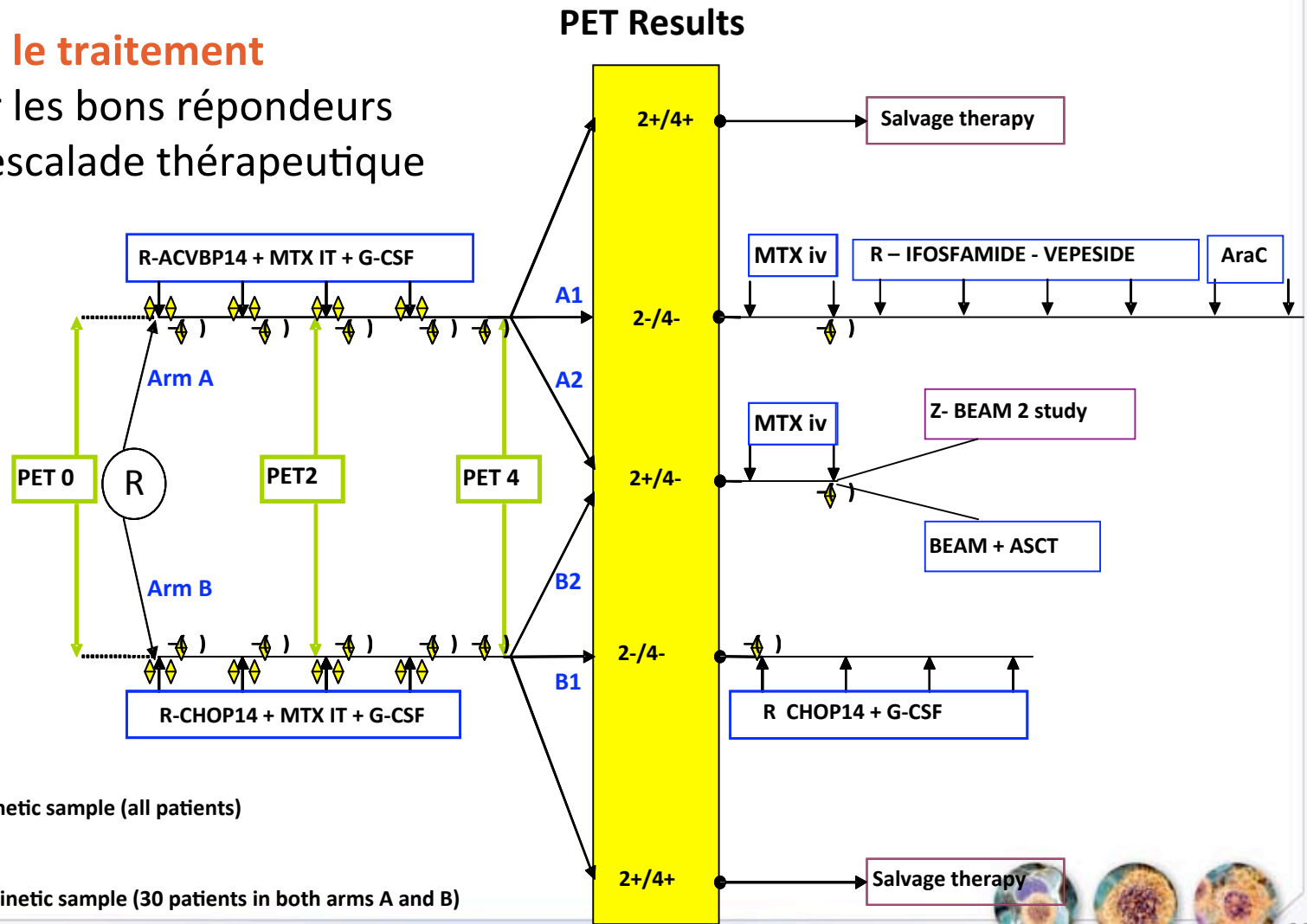
# TEP en cours de traitement





# TEP en cours de traitement

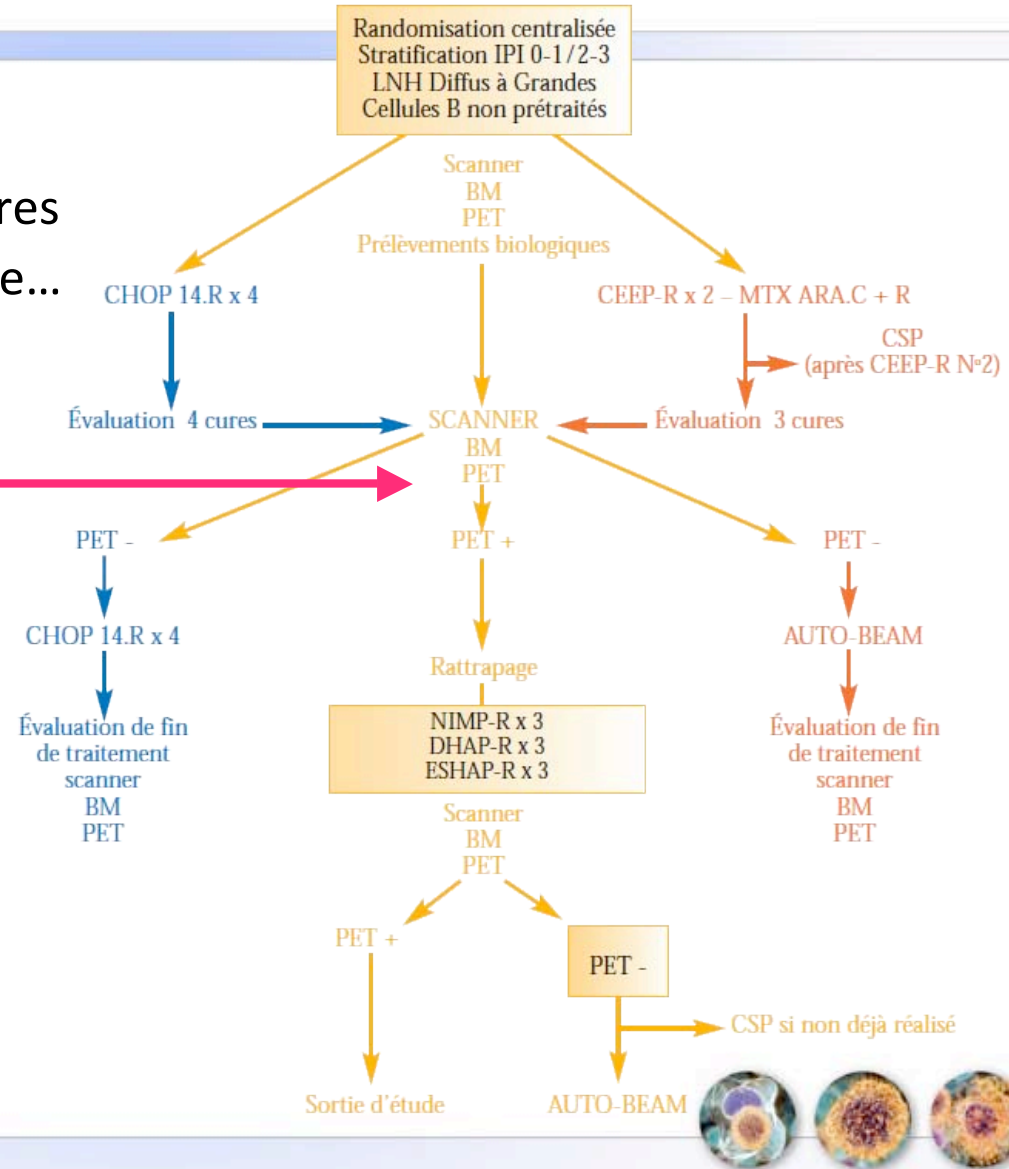
- **Modifié le traitement**
  - Pour les bons répondeurs
  - Désescalade thérapeutique



# TEP en cours de traitement

- **Modifié le traitement**
  - Pour les RP, échecs primaires
  - Modifier l'histoire naturelle...

## Traitement de rattrapage



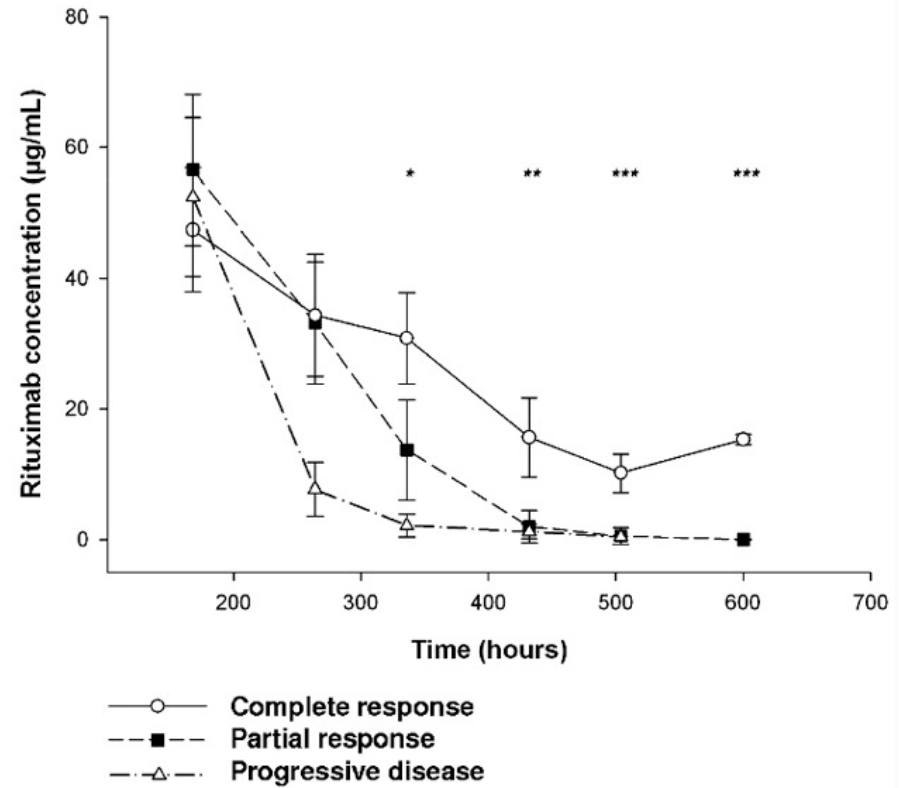
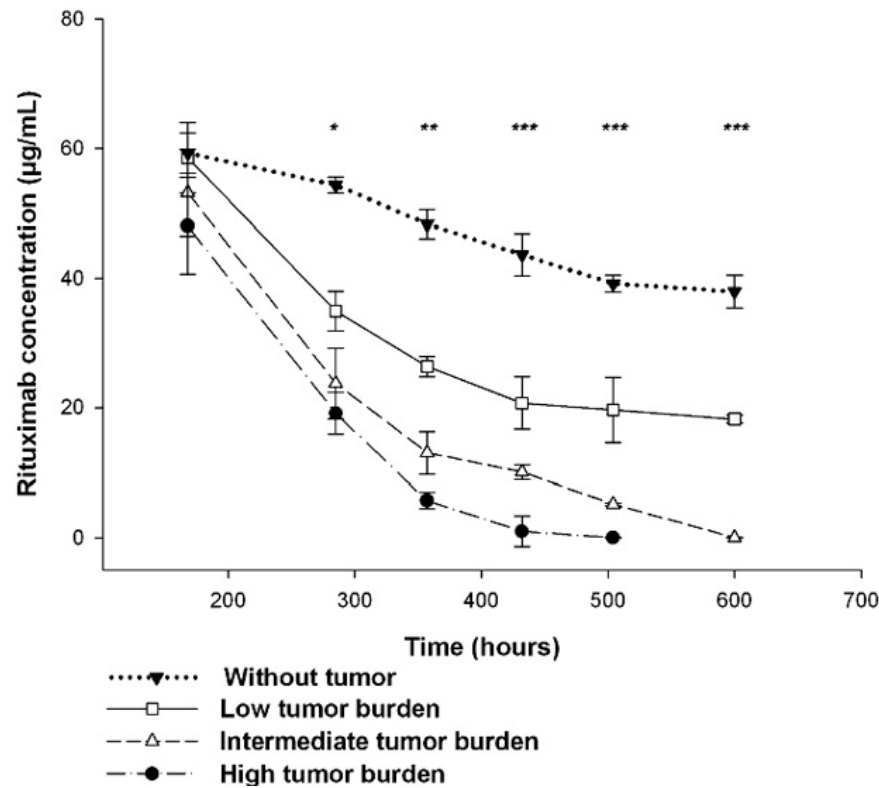
GOELAMS 075





# Optimiser le Rituximab

- Données de pharmacocinétique et dynamique



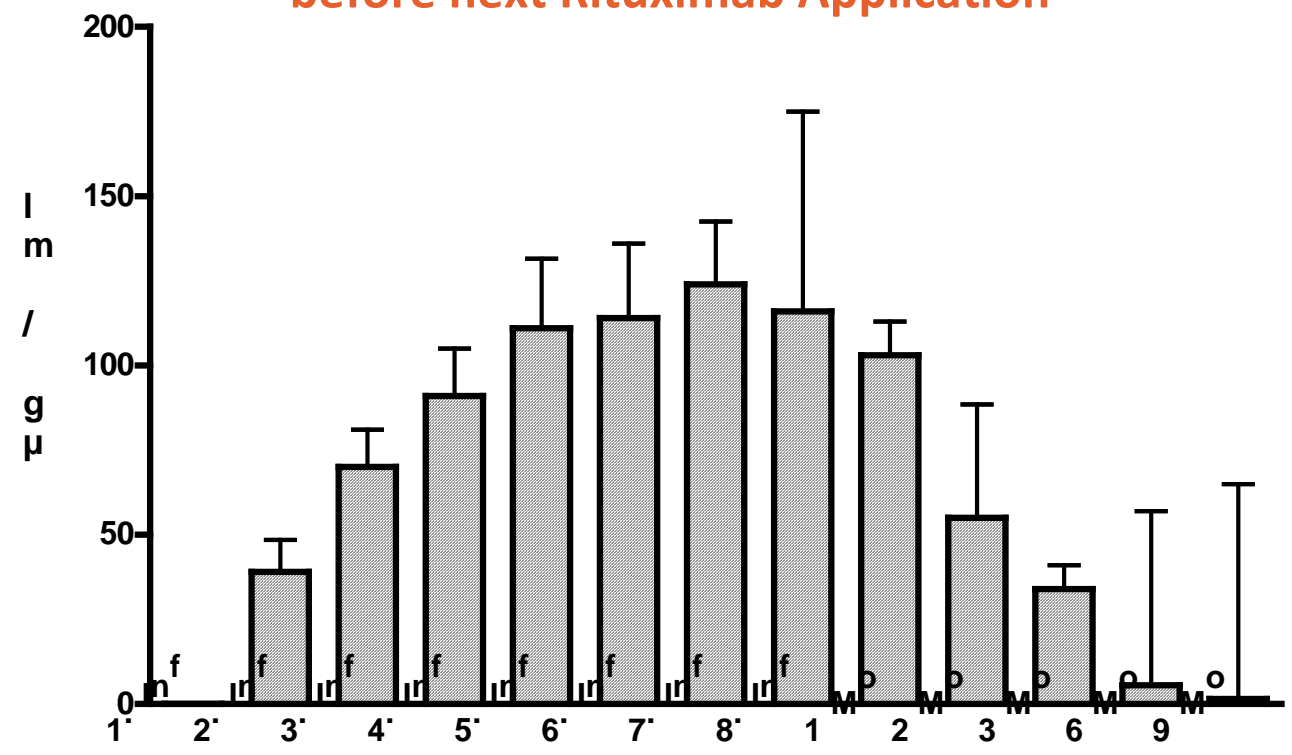
Dayde et al., *Blood* 2009





# Optimiser le Rituximab

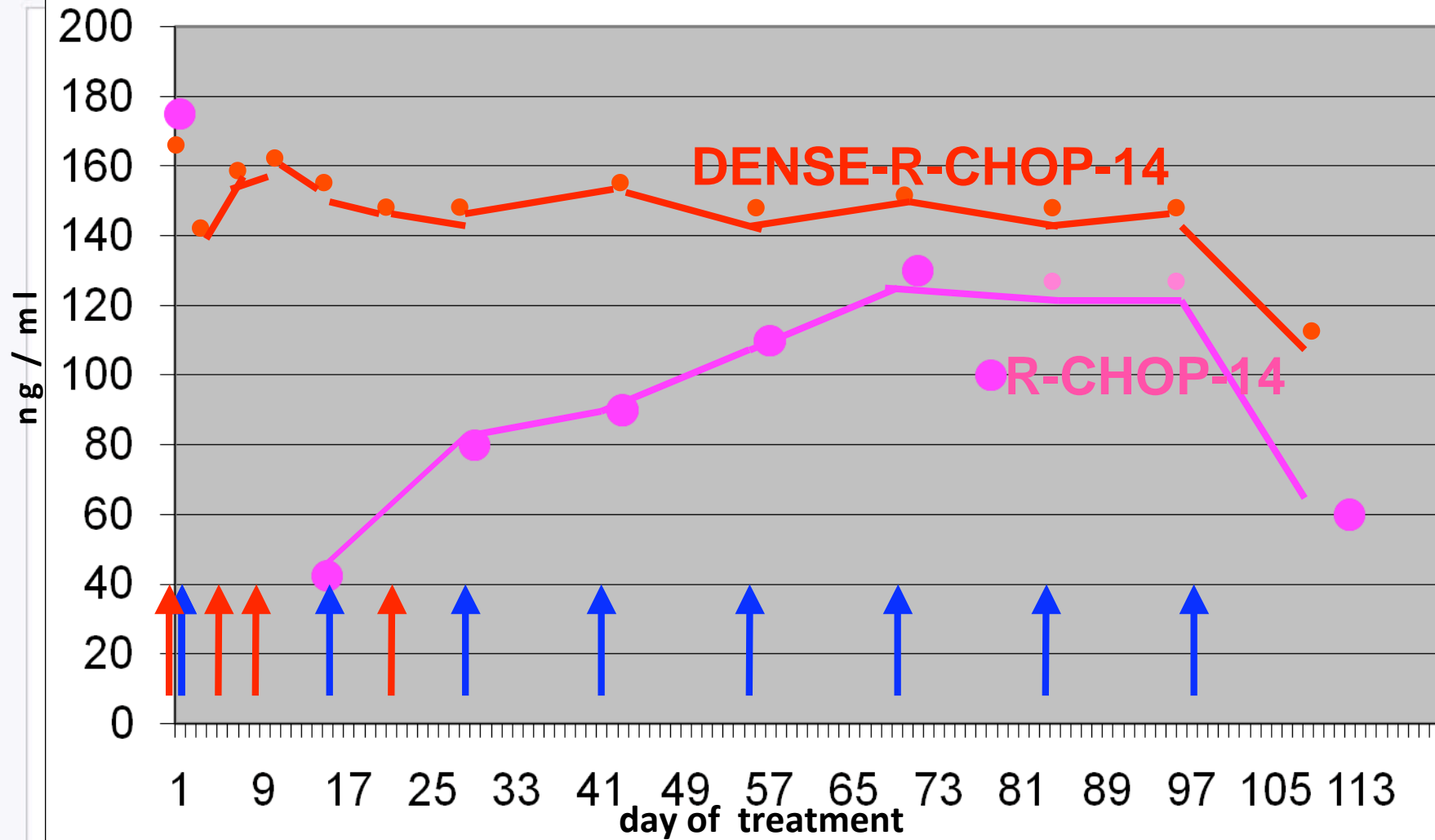
## Median Rituximab Serum Level Nadirs before next Rituximab Application



Courtesy of M. Reiser, Cologne



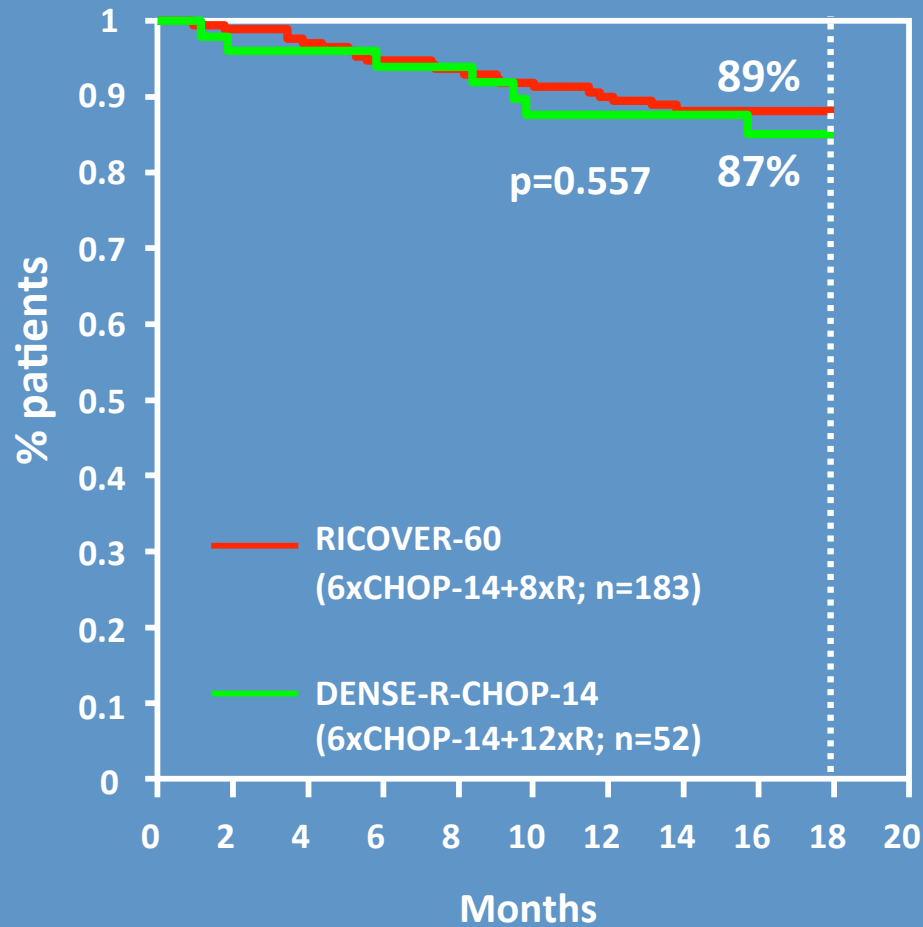
# Optimiser le Rituximab



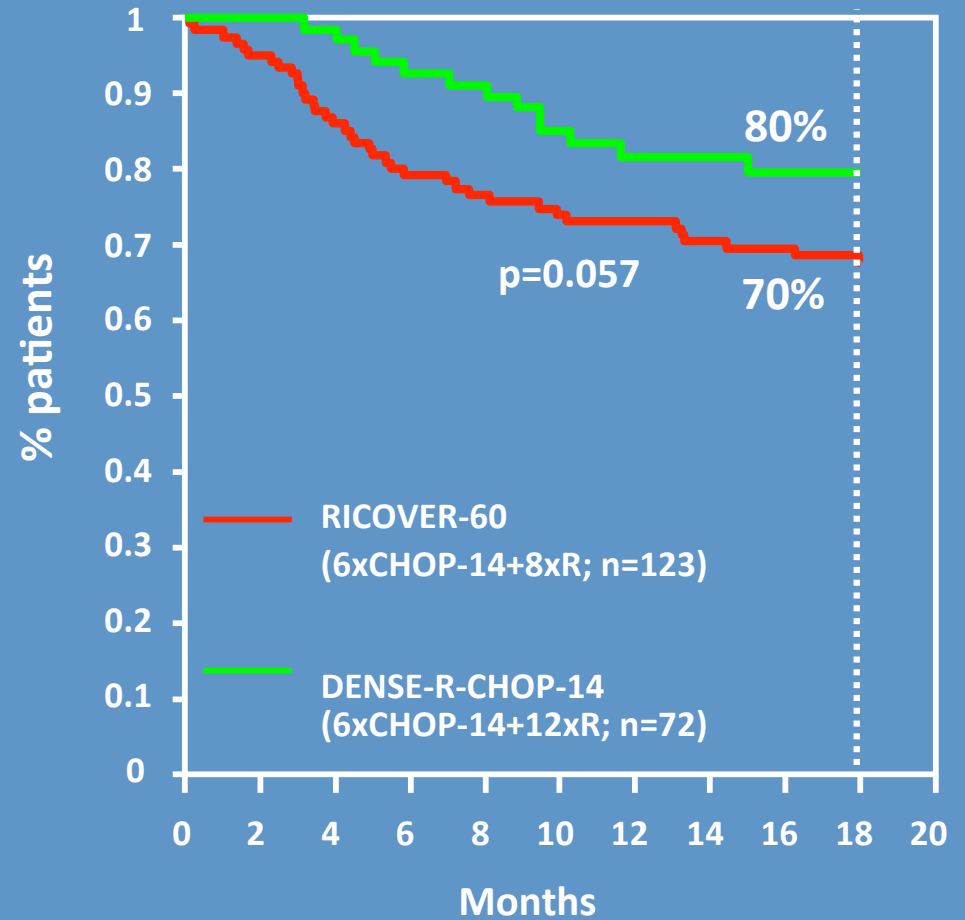
**DENSE-R-CHOP-14 RICOVER-60 (6xCHOP+8R)**

# Progression-free Survival\*

### IPI 1, 2



### IPI 3 - 5



## La suite...

**R-CHOP**

**Essais  
thérapeutiques**

Autres CT ?  
HDT + ASCT ?  
TEP ?  
R intensifié ?

**R-Chimio  
+ nouvel agent ?  
+ nouvel anticorps ?**

**Traitement  
de maintenance ?**

Nouvelles molécules...  
biologie de la tumeur

CT optimisée...R adapté...  
Monitoring TEP...





## La suite...

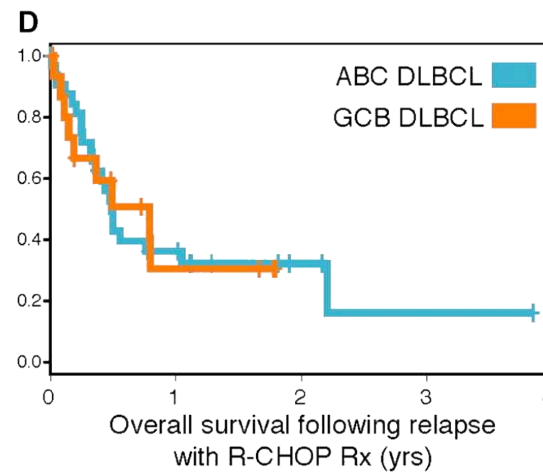
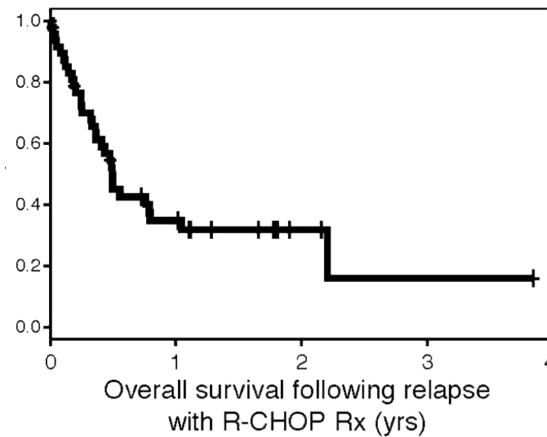
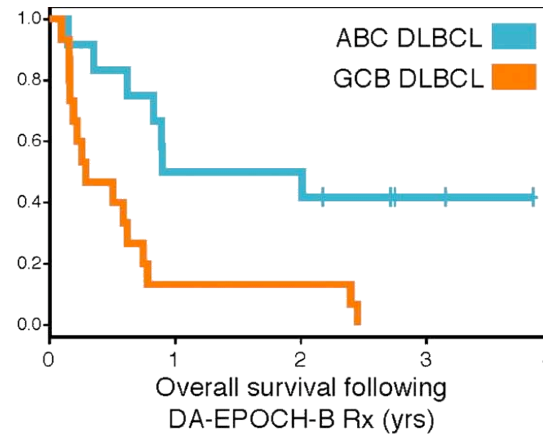
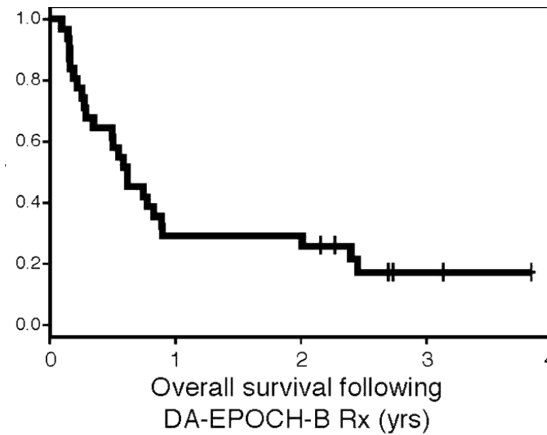
- **Maintenance**
  - Revlimid (REMARC)
  - Enzastaurin (PRELUDE)
- **Front line**
  - MAIN : bevacizumab : RA-CHOP
  - Epratuzumab, anti CD22 : ER-CHOP
  - Enzastaurin + R-CHOP
  - ...





## La suite...

- Front line : ABC et bortezomib ???

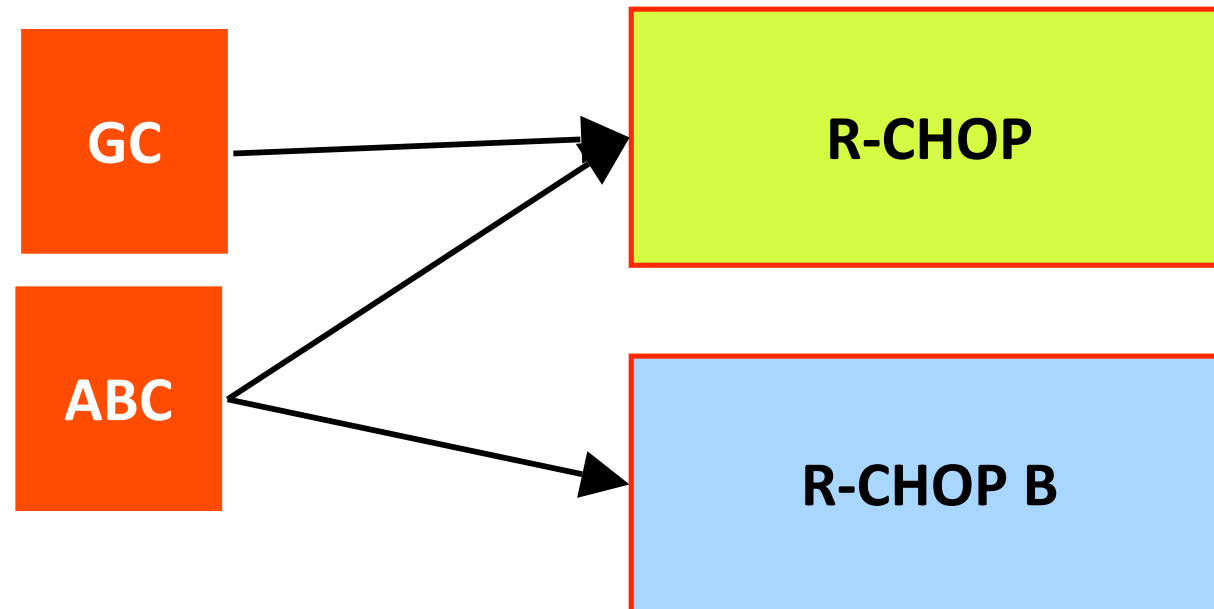


Dunleavy et al., *Blood* 2009



## La suite...

- **Front line : ABC et bortezomib ???**
  - Essai anglais
    - R-CHOPx1 → status GC/ABC





## Conclusions

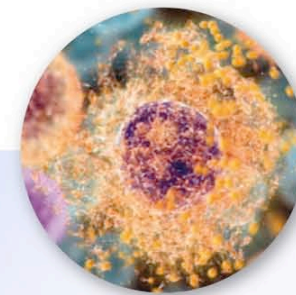
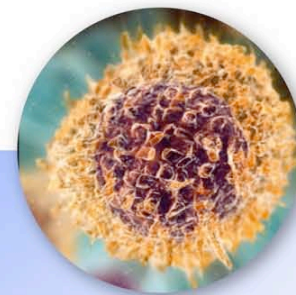
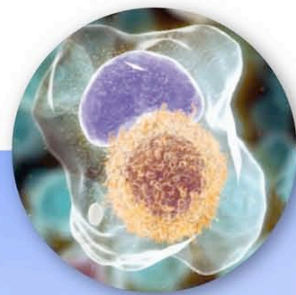
- **Optimisé la chimiothérapie**
  - Par groupe pronostic
  - HDT + ASCT ?
  - Prise en compte du vieillissement de la population
  - Des patients : traitement des > 80 ans
- **Nouveau concept dans le LDGB**
  - Traitement guidé par la TEP
  - Maintenance
  - Traitement guidé par la biologie
- **Traitement ciblé sur les voies oncogéniques**



# Les Ateliers Lymphomes et LLC

**22 – 24 octobre 2009**

**Le Moulin de la Forge – Le Vaumain (60)**



Sous le patronage de



En collaboration avec



En partenariat avec



Avec le soutien institutionnel de

