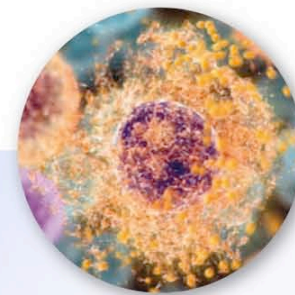
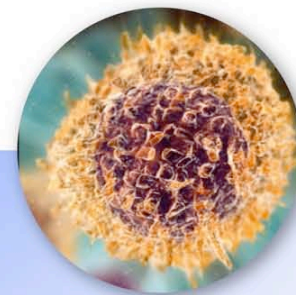
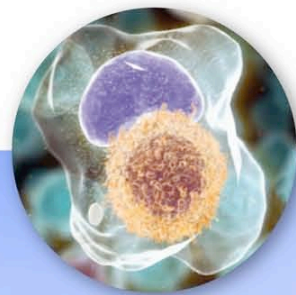




# Les Ateliers Lymphomes et LLC

**22 – 24 octobre 2009**

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



Sous le patronage de



En collaboration avec



En partenariat avec



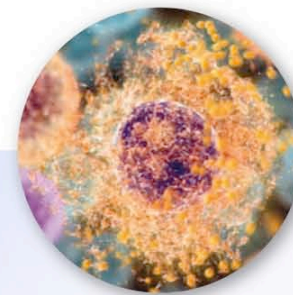
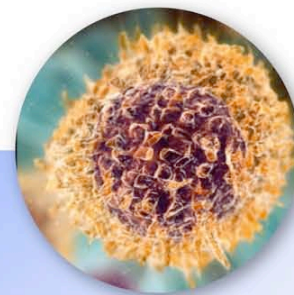
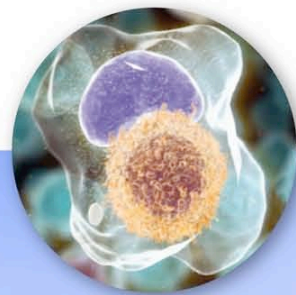
Avec le soutien institutionnel de





# 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
Thérapeutiques de 1 <sup>ère</sup> ligne	H. Ghesquières
<b>Rechutes : quels traitements ? quel type de greffe ?</b>	<b>E. Gyan</b>
Cas clinique interactif	Présenté par S. Leprêtre

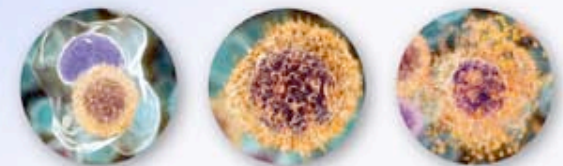




## Rechutes de LDGCB : Quels traitements ? Quel type de greffe ?

*Emmanuel GYAN*

*Service Hématologie et Thérapie cellulaire,  
CHU de Tours, Faculté de Médecine de Tours*





## Une rechute ou des rechutes de DLBCL ?

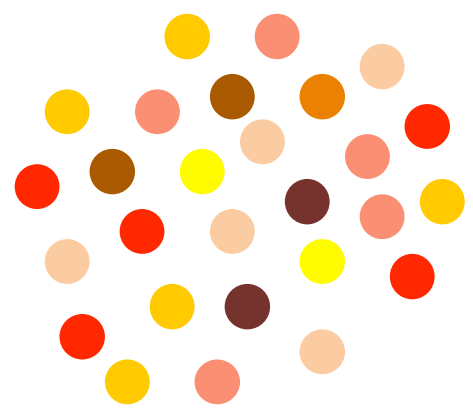
Traitement de première ligne	Réfractaire	Rechute à moins d'un an	Rechute à plus d'un an	Rechute > 10 ans
Autogreffe				
Chimio renforcée				
R-CHOP				
CHOP				
Monothérapie				
RTE				





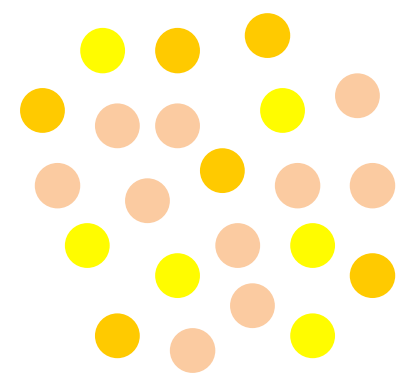
# Etudes sur les DLBCL en rechute

Etude 1



% RC1

Etude 2



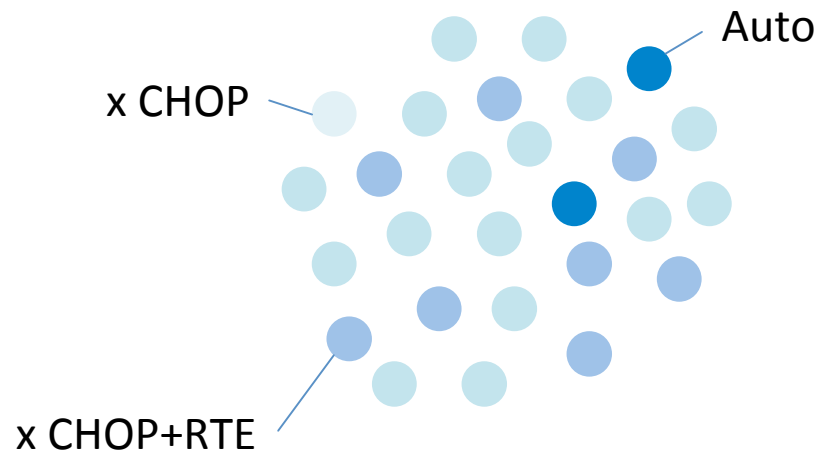
% RC2

<



# Evolution des traitements de première ligne

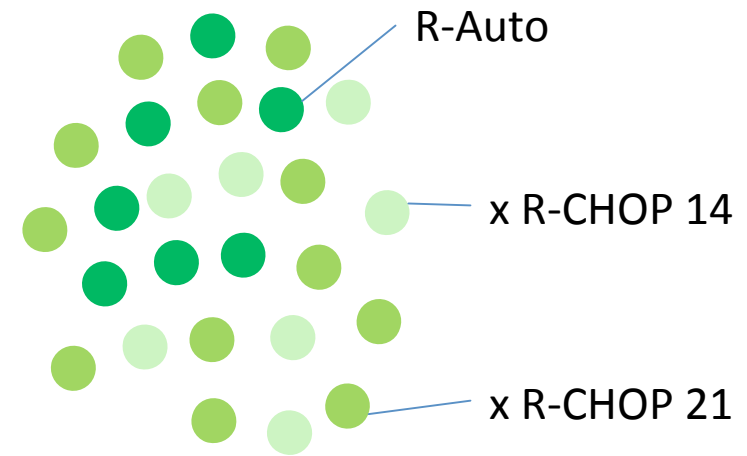
Etude 1 (1990-1998)



% RC1

≠

Etude 2 (2002-2008)



% RC2

Pour une même thérapie T de deuxième ligne



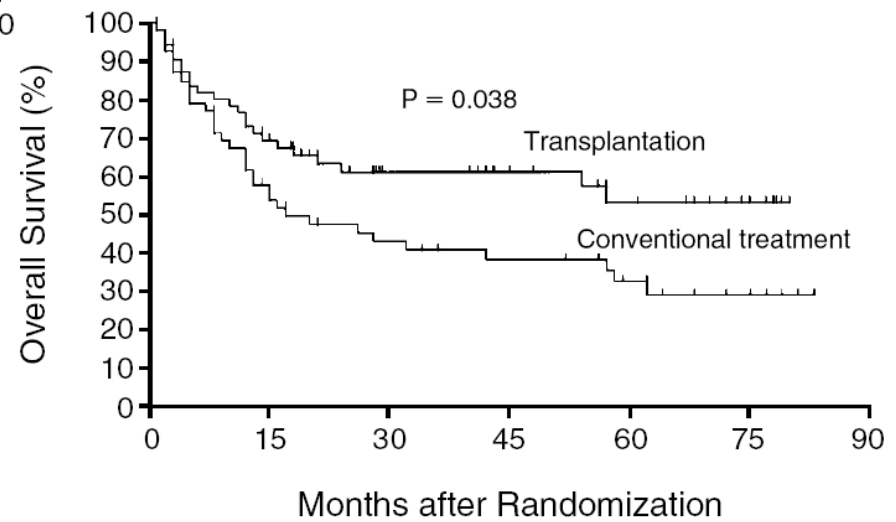
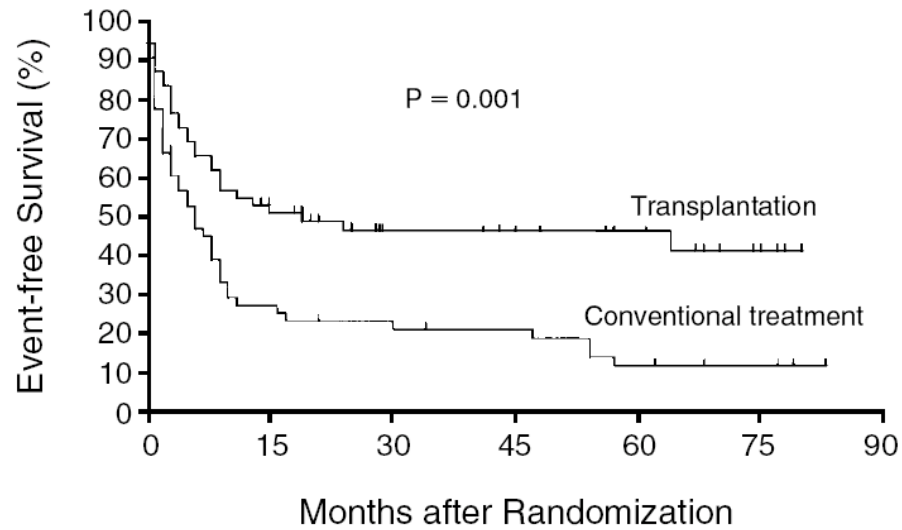


## Etude PARMA (1/2)

- *Philip et al., NEJM 1995;333:1540-45*
- 215 patients en rechute
- Aucun réfractaire
- Rattrapage par DHAP – Prélèvement de moelle
- Randomisation après la 2<sup>ème</sup> cure de DHAP entre :
  - DHAP x 4 + RT de clôture
  - Autogreffe avec conditionnement BEAC
    - RT conseillée avant l'auto greffe sur les sites de plus de 5 cm



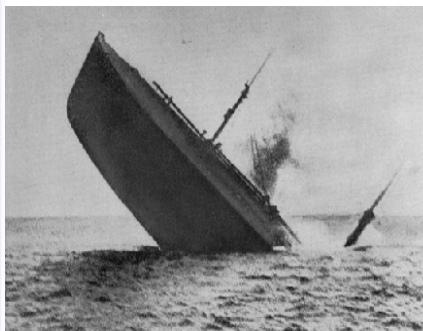
## Etude PARMA (2/2)



Philip et al., NEJM 1995;333:1540-45



# Principe du sauvetage



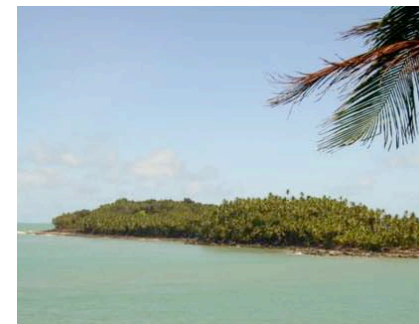
**Rechute**



**Rattrapage**



**Intensification**



**Rémission**





**Quels sont les facteurs pronostiques des rechutes de DLBCL ?**





## Quels sont les facteurs pronostiques des rechutes de DLBCL ?

- IPI à la rechute
- Délai à la rechute
- Exposition préalable au rituximab
- Réponse au traitement de première ligne
- Réponse au traitement de rattrapage
- Marqueurs biologiques à la rechute





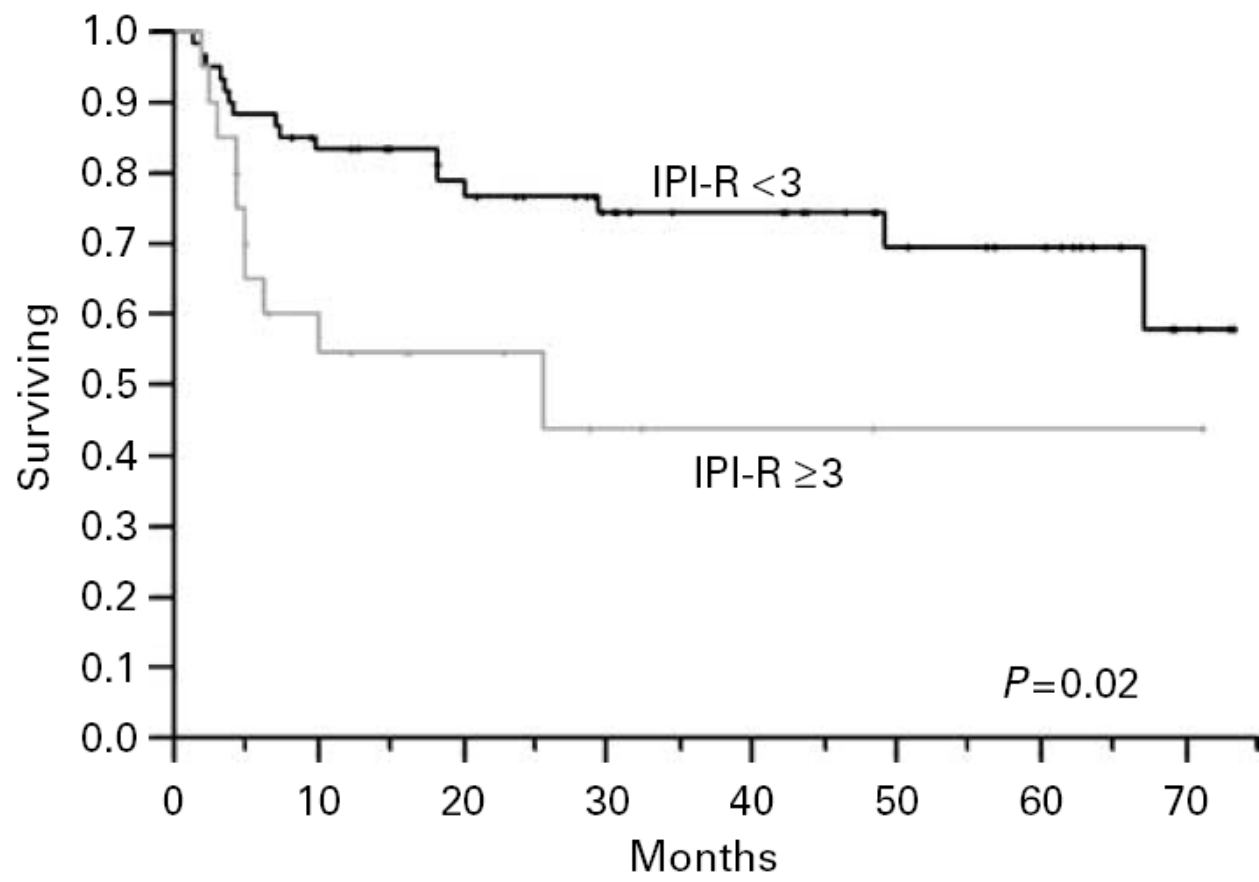
## IPI à la rechute / Délai à la rechute

- *Costa et al., BMT 2008 Apr;41(8):715-20*
- Série de 80 patients autogreffés pour rechute de DLBCL avec un conditionnement par BEAM
- Recherche de facteurs pronostiques :
  - IPI
  - Délai à la rechute
  - Statut à la greffe RC/RP
- Impact sur la survie





# Impact de l'IPI

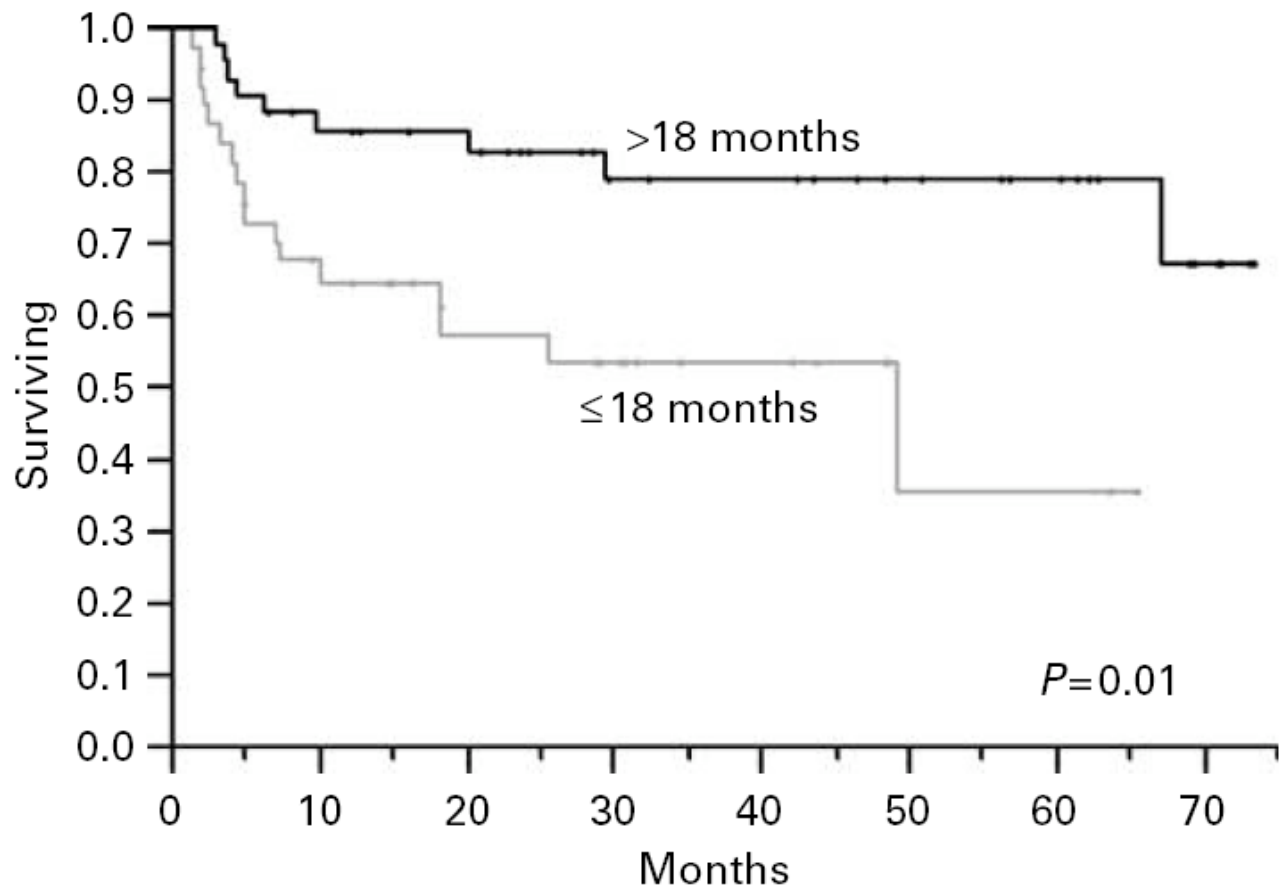


Costa et al., BMT 2008;41:715





# Impact du délai à la rechute

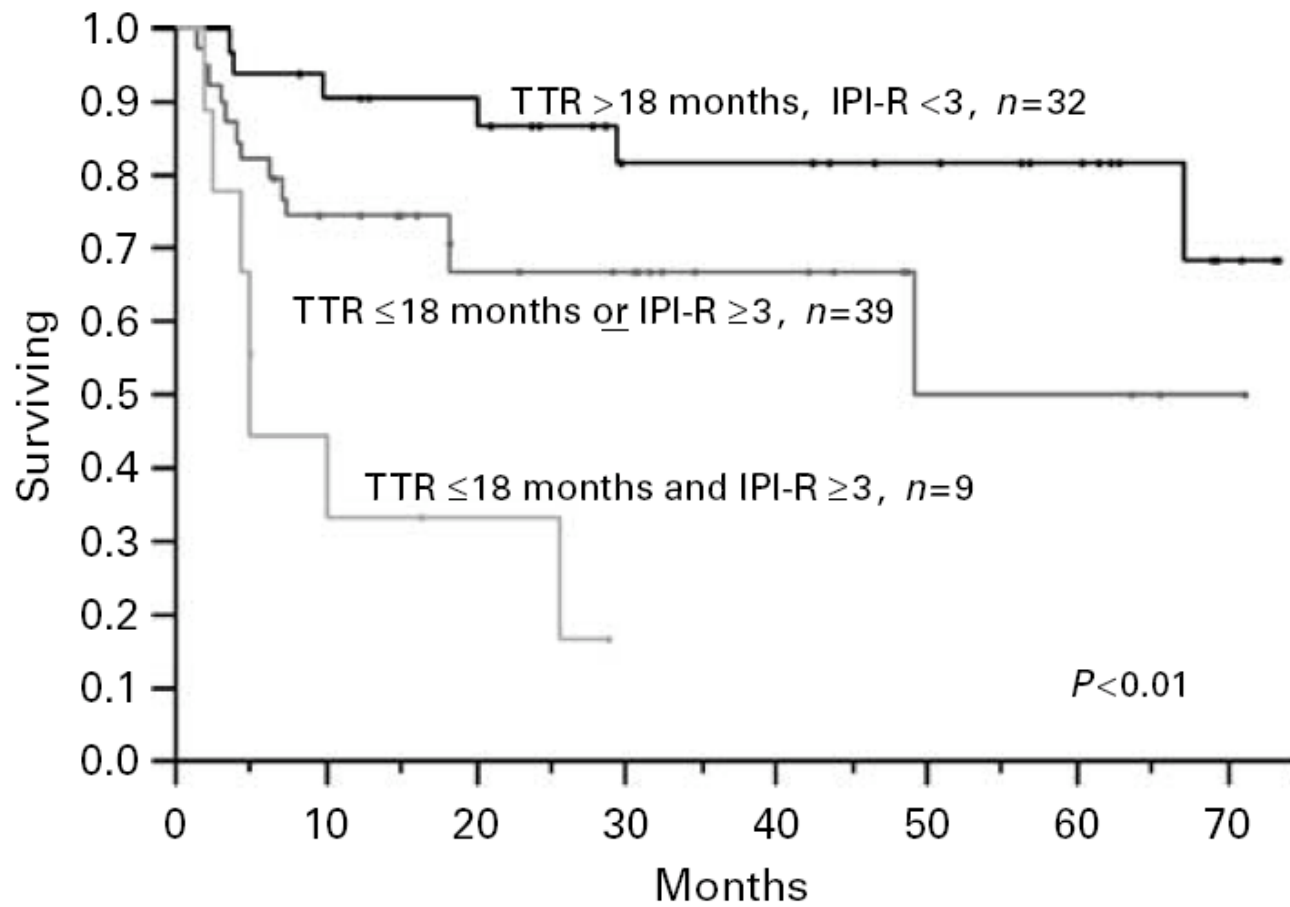


Costa et al., BMT 2008;41:715





## Délai + IPI

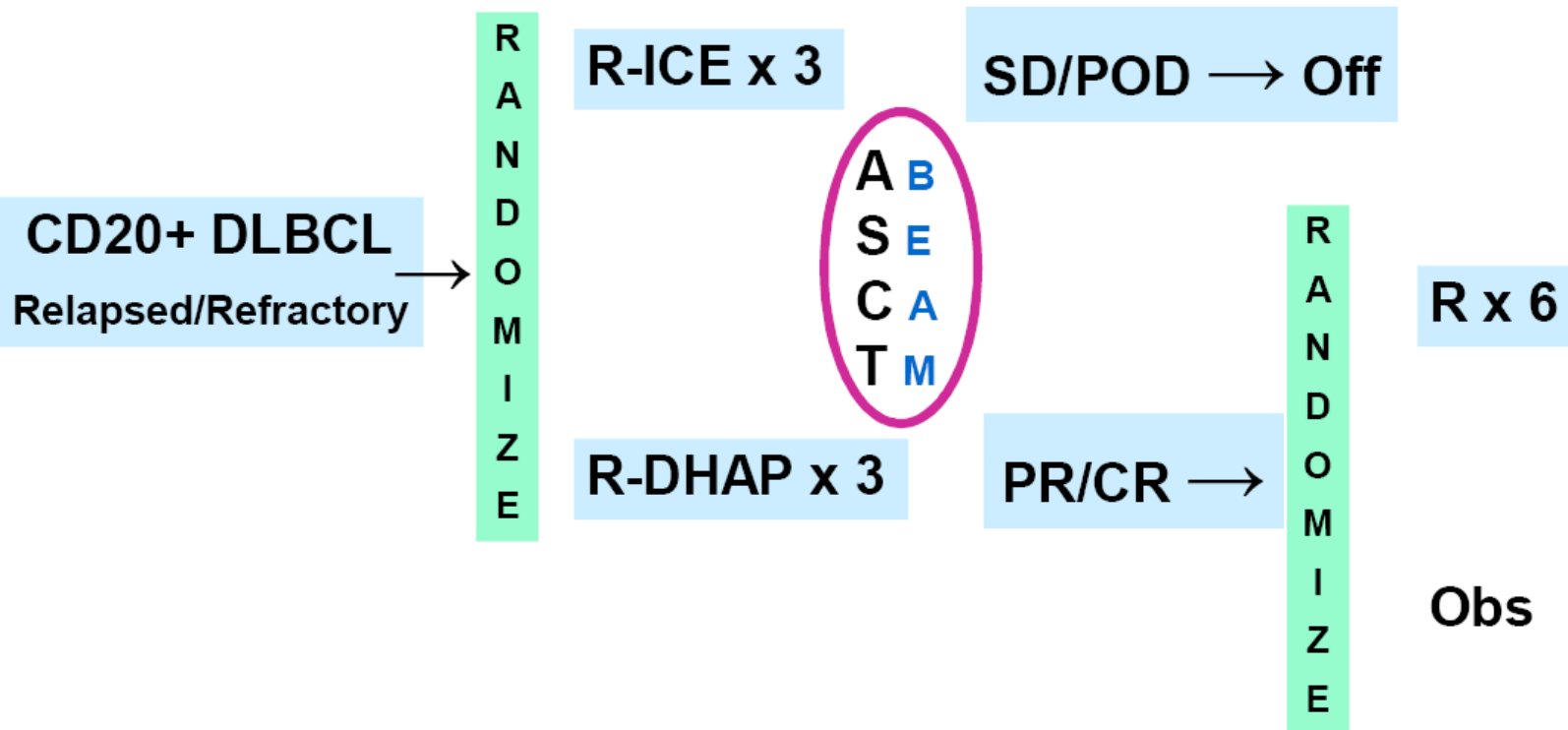


Costa et al., BMT 2008;41:715



# CORAL Trial of RICE vs DHAP

Which salvage regimen is the best?

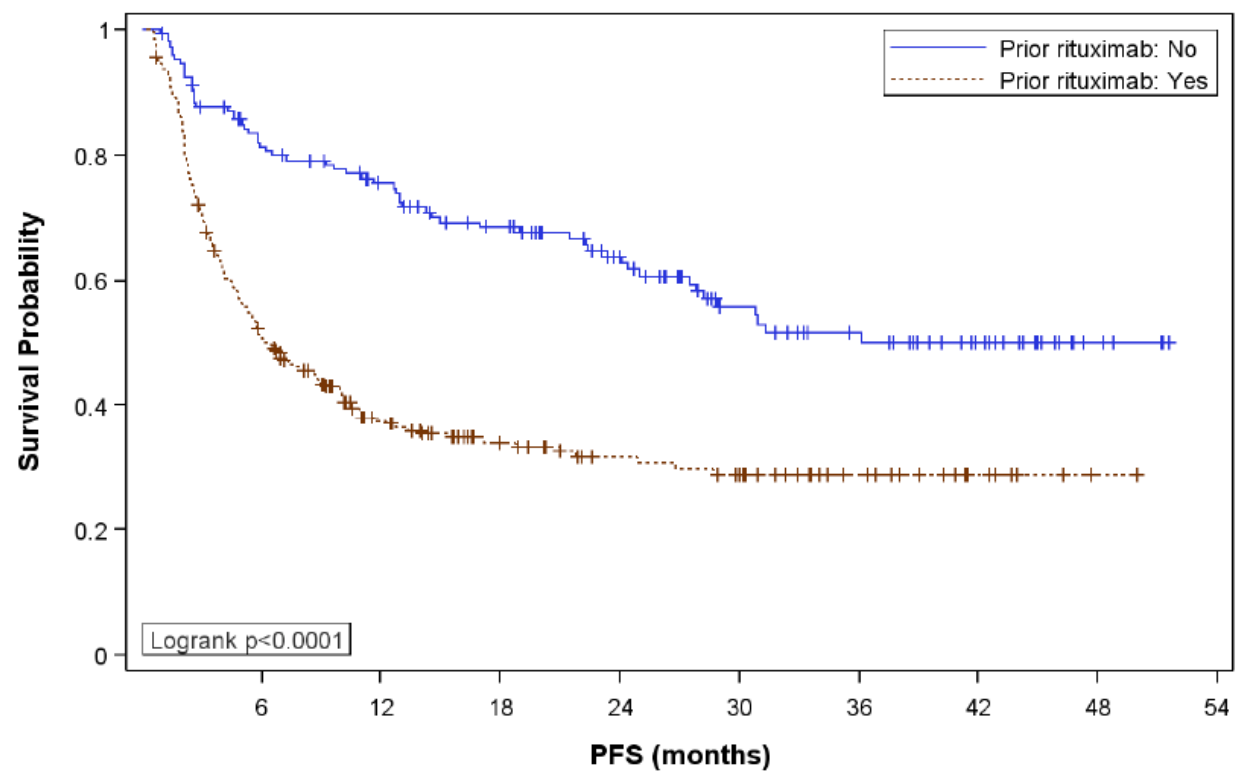


Place of immunotherapy post transplantation?





# Etude CORAL : impact pronostique de l'exposition préalable au rituximab



	No. of Subjects	Event	Censored	Median Survival (95% CL)
Prior rituximab: No	147	41% (60)	59% (87)	36.17 ( 27.79 NA )
Prior rituximab: Yes	241	66% (158)	34% (83)	6.47 ( 4.99 8.94)

San Francisco December 2008 / Coral Study C. Gisselbrecht



# Etude CORAL : taux de réponse en fonction des facteurs pronostiques

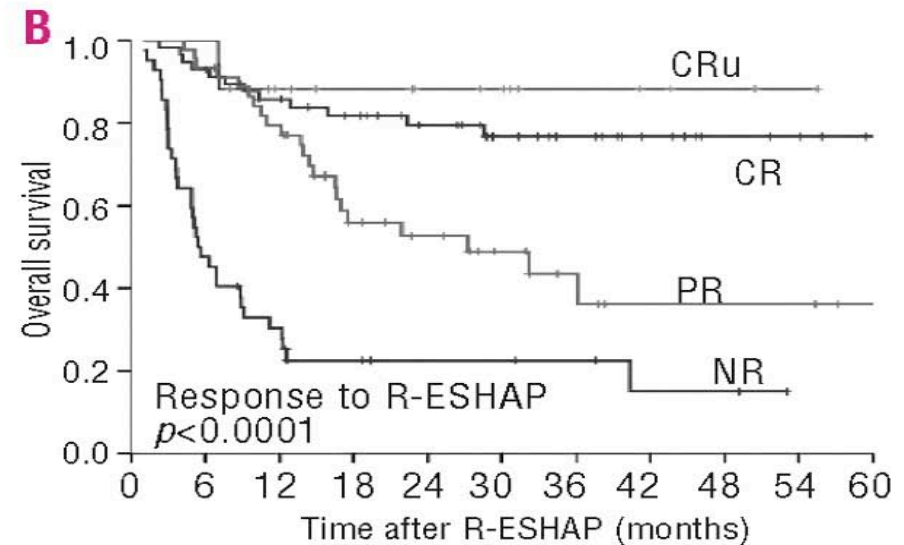
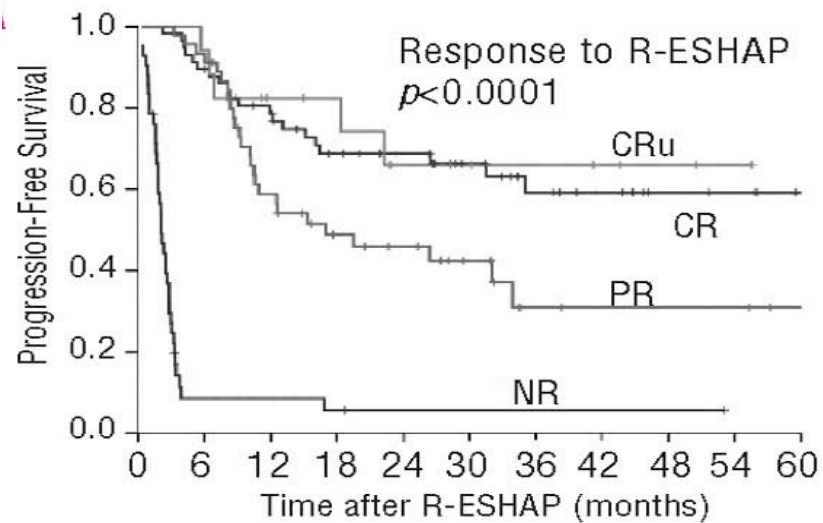
		Patients	Response CR/Cru/PR	p
All patients		246	<b>63 %</b>	
<i>CR/CRu</i>		148	<b>38%</b>	
Prior Rituximab	No	122	83%	<0.0001
	Yes	124	51%	
Relapse refractory	> 12 months	140	88%	<0.0001
	< 12 months	106	46%	
s IPI	< 2	160	71%	<0.0002
	> 1	76	52%	





# Impact pronostique la réponse au traitement de rattrapage

Etude rétrospective sur 163 patients traités par R-ESHAP + auto pour LDGCB en rechute

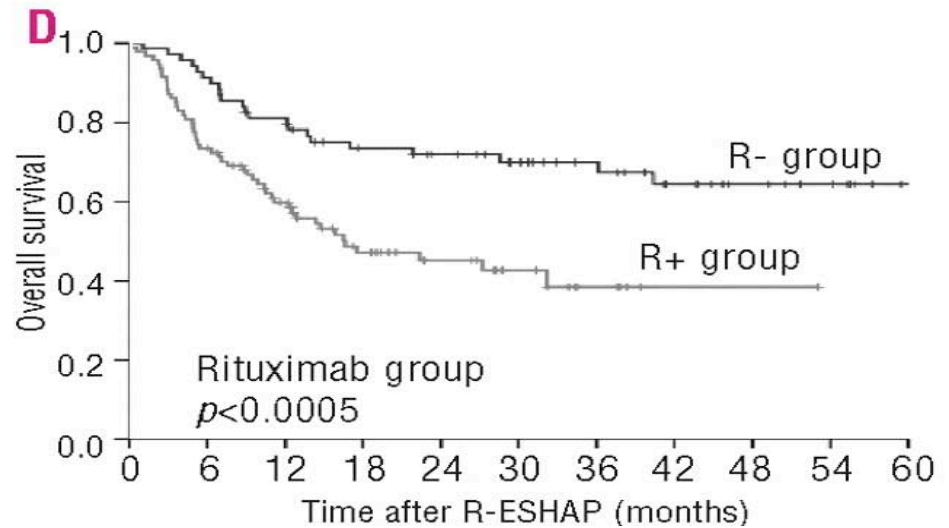
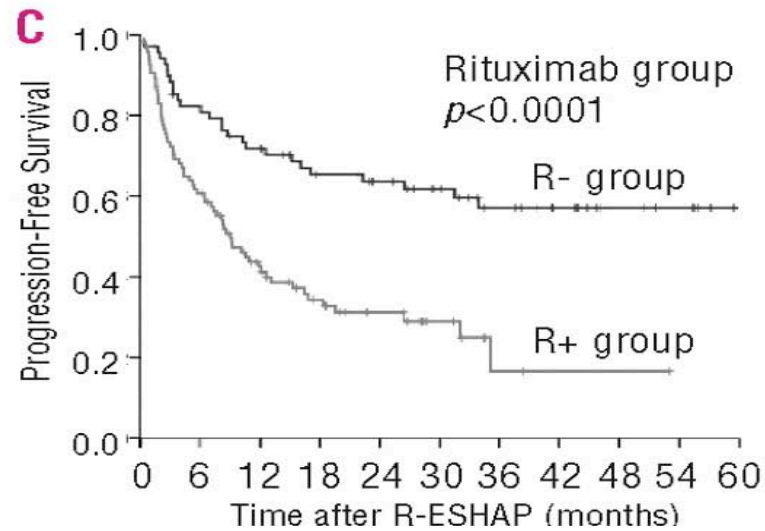


Martin, A. et al. *Haematologica* 2008;93:1829-1836





# Impact pronostique de l'exposition préalable au rituximab



Martin, A. et al. *Haematologica* 2008;93:1829-1836





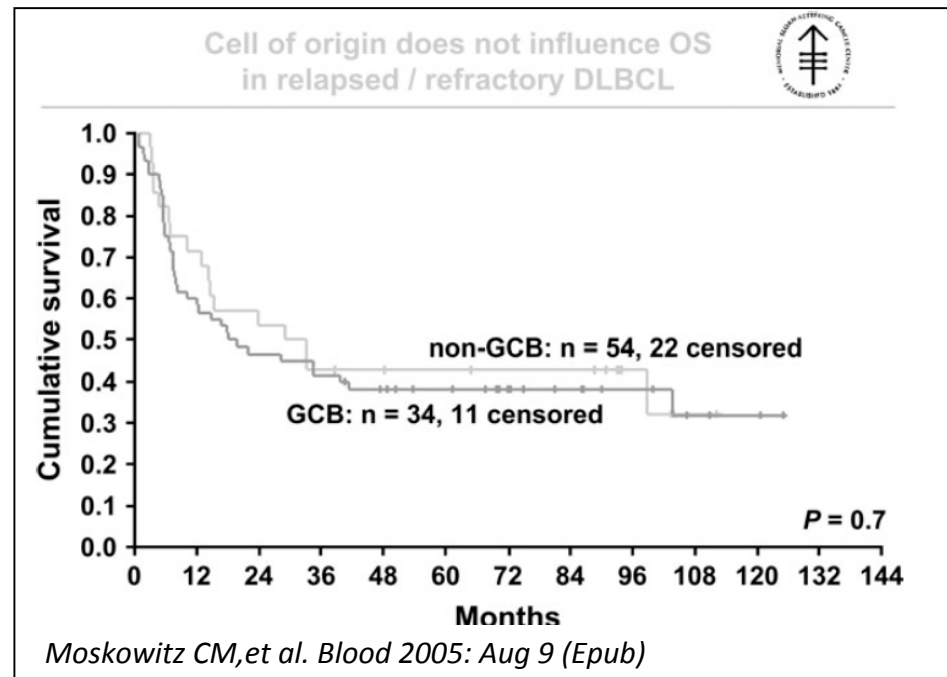
## Marqueurs biologiques à la rechute

- **Origine du centre germinatif ?**

- GCB vs non-GCB. *Moskowitz et al., Ann Oncol 2005 106;3383-3385* : pas de  $\neq$  avec ICE

- VEGF/PKC ?

- PDE4B ?



- **Peu d'études biologiques**





**Quels sont les traitements disponibles  
pour le traitement des DLBCL en  
rechute ?**





## AraC/cisplatine

- **Intérêt de l'association**
  - Synergie AraC/cisplatine in vitro
- **Associations :**
  - DHAP
  - ESHAP
  - ASHAP
- **Toxicité hématologique**
- **Toxicité rénale**





## ICE

- **Intérêt de l'ifosfamide**
  - Pas de résistance croisée avec le cyclophosphamide
  - Relativement peu toxique même à fortes doses
- **Utilisé depuis plus de 10 ans**
- **Mobilisation correcte des CSP**
- **Peut être administré en HDJ (*Vose & Sneller, AnnOncol 2003*)**





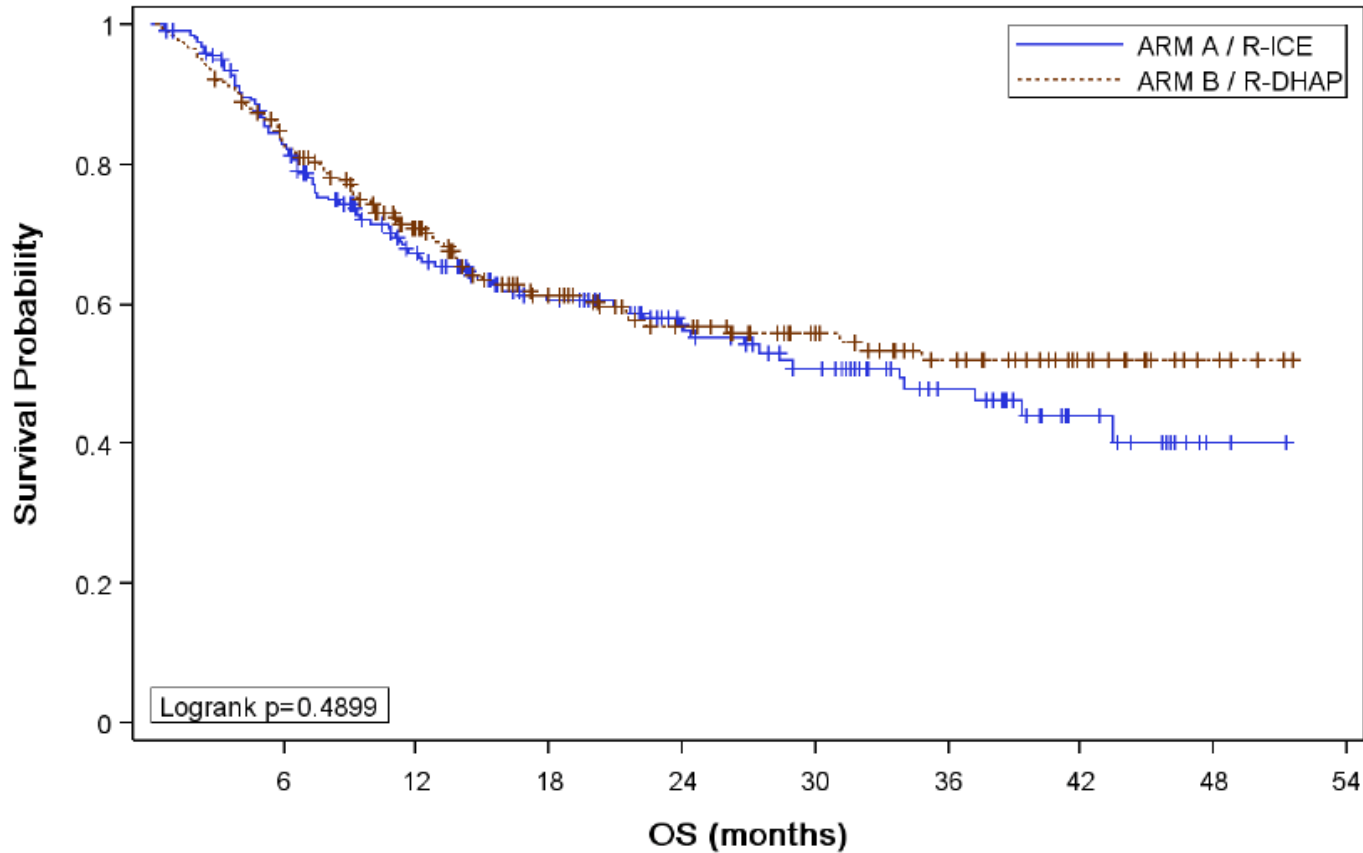
## Gemcitabine

- Efficacité de 20 % en monothérapie dans le DLBCL en rechute ou réfractaire
- Synergie avec le cisplatine et avec le rituximab
- Etudes cliniques sans greffe

Association	Publication	N (DLBCL)	% Réfr.	ORR	CR	Survie
R-GEMOX (GELA)	<i>Ann Oncol</i> 2007;18:1363	33	13 %	83 %	50 %	66 %@2y
R-GEMOX (Lopez)	<i>EJH</i> 2008 80:127	32	41 %	43 %	34 %	9.1 mois



# Le R-ICE est-il meilleur que le R-DHAP ?



	No. of Subjects	Event	Censored	Median Survival (95% CL)
ARM A / R-ICE	197	44% (86)	56% (111)	33.81 ( 23.85 NA )
ARM B / R-DHAP	191	40% (77)	60% (114)	NA ( 22.41 NA )

San Francisco December 2008 / Coral Study C. Gisselbrecht



## Associations polychimiothérapie dans le DLBCL en rechute ou réfractaire

Association	Auteur	Référence	N (DLBCL)	Greffés (%)	% Réfractaires	OR (%)	CR (%)	OS (greffés)	PFS (greffés)
GDP x 2	Crump	<i>Cancer 2004</i>	51	26 (51 %)	8 %	49 %	16 %	-	-
ESHAP x 3	Soussain	<i>Leuk&amp;Ly 1999</i>	65	23 (35 %)	63 %	62 %	-	45 %@5y	-
ICE x 3	Moskowitz	<i>JCO 1999</i>	163	96 (59 %)	48 %	66 %	24 %	RC : 65 %@3y RP : 30 %@3y	54 %@3y 29 %@3y
ICEf x 3	Hertzberg	<i>Ann Oncol</i>	33		36 %	85 %	36 %	51 %@14m	
RICE x 3	Kewalramani	<i>Blood 2004</i>	36	24 (66 %)	36 %	78 %	53 %	67 %@2y	54 %@2y
DHAP x 2	Olivieri	<i>Eur J Hem 2004</i>	28	23 (82 %)	31 %	68 %	29 %	39 %@4y	35 %@2y
DHAP x 2	Philip	<i>NEJM 1995</i>	215	54 (25 %)	0 %	58 %	-	53 %@2y	46 %@2y
R-GemOx	El Gnaoui	<i>Ann Onc 2001</i>	33	? (30 %)	? (13 %)	82 %	58 %		
Mini-BEAM	Girouard	<i>Ann Oncol 1997</i>	104	38 (38 %)	52 %	37 %	25 %	36 %@3y	-
IVAD x 2	Schütz	<i>EJH 2007</i>	59	-	10 %	75 %	19 %	43 %@5y	-

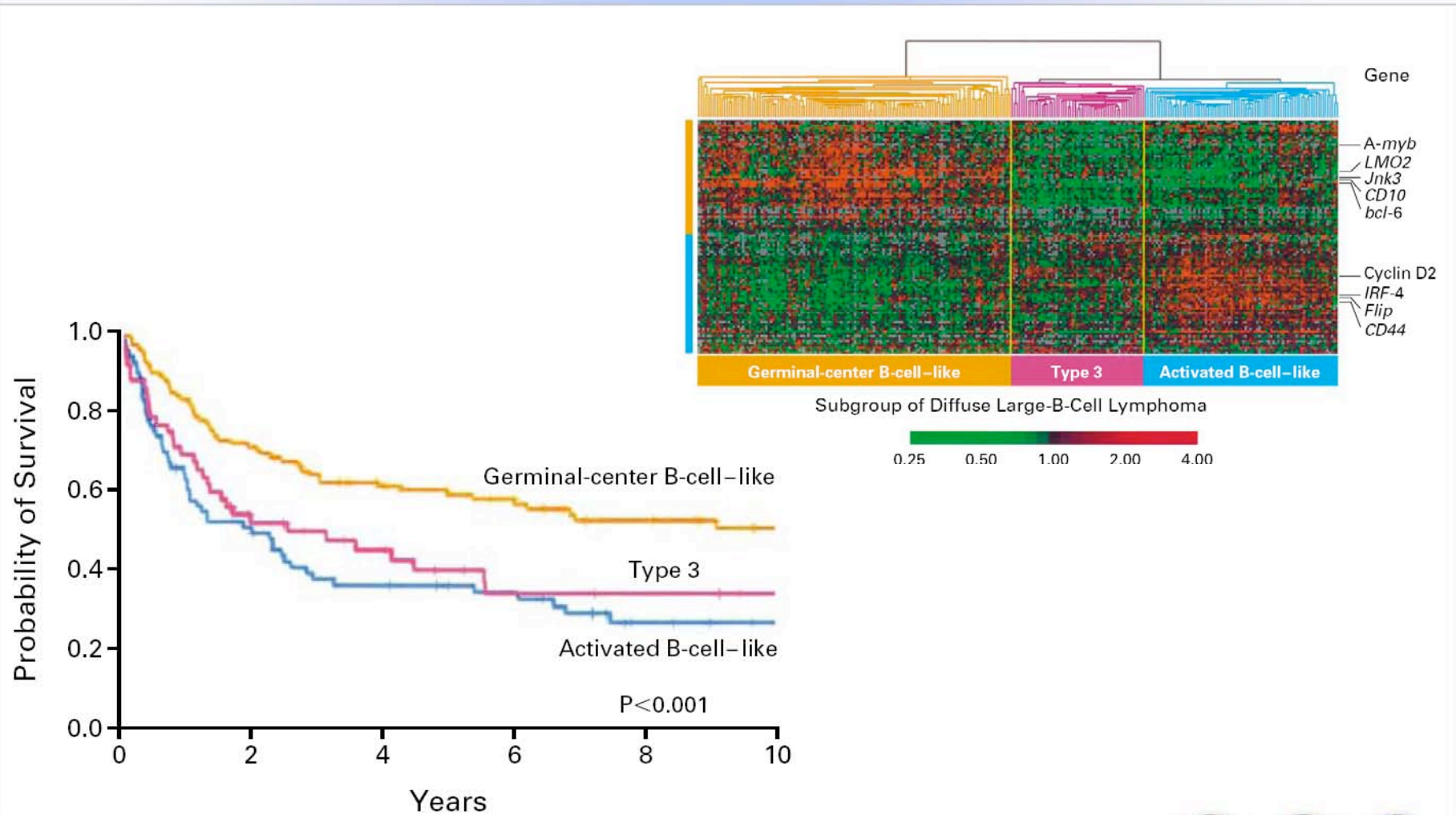


## Existe-t-il un traitement optimal de la rechute de DLBCL ?

- **Difficulté : pas d'études randomisées (sauf CORAL)**
- **Difficulté de comparer les études entre elles**
- **Peu importe le régime**
  - Obtention d'une rémission
  - Toxicité acceptable
  - Optimisé en fonction de critères biologiques ?
  - Intérêt de l'intensification



# Impact pronostique du microarray



Staudt et al., NEJM 2002;345:1937-47





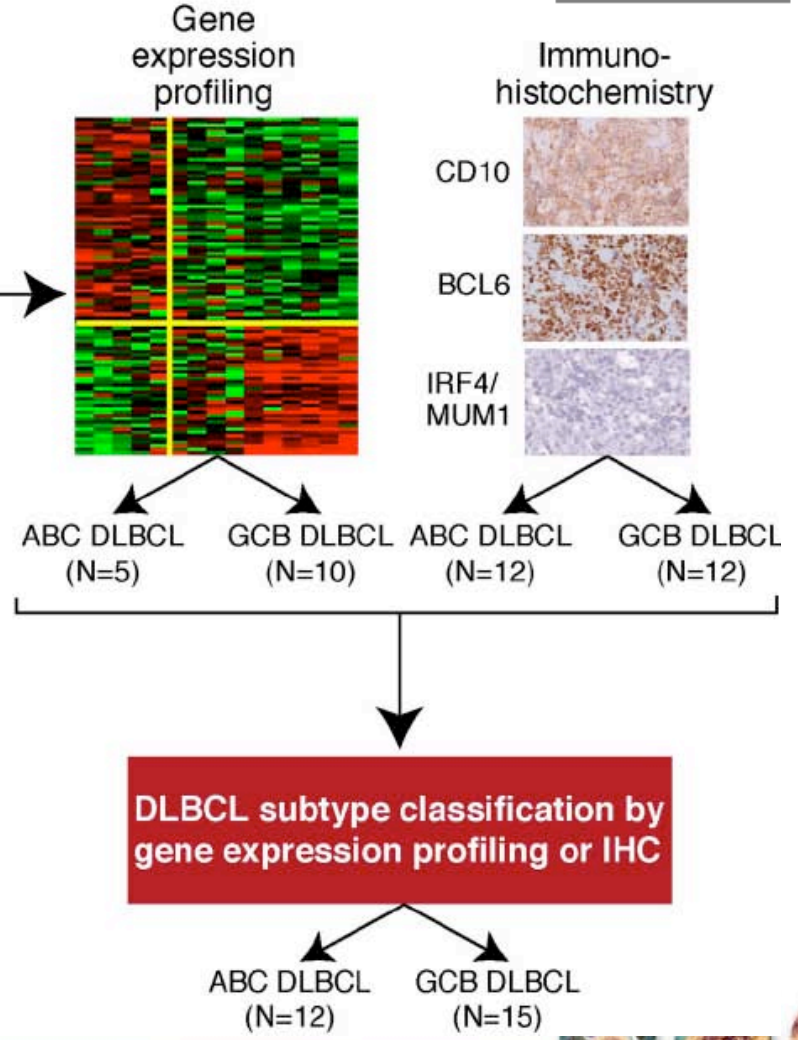
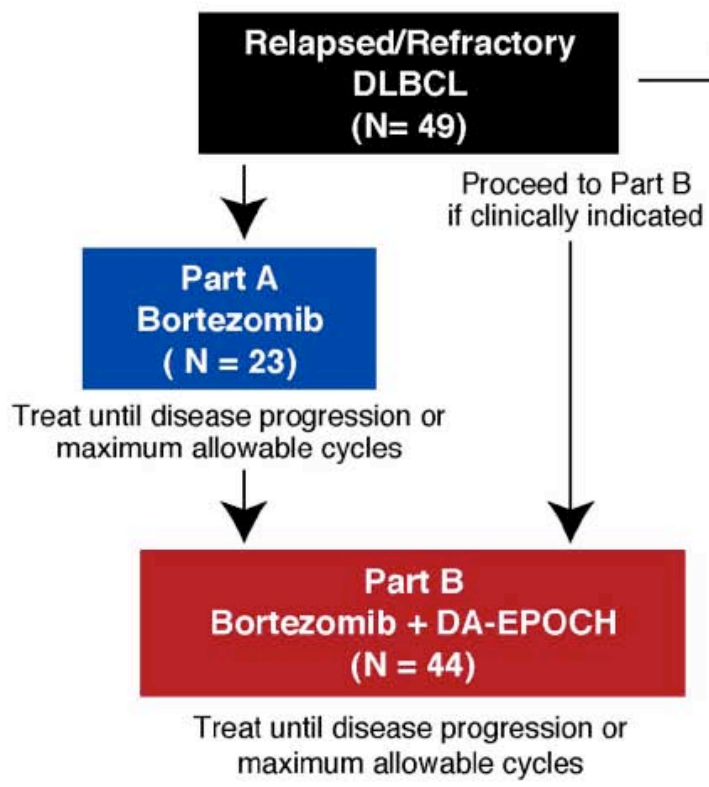
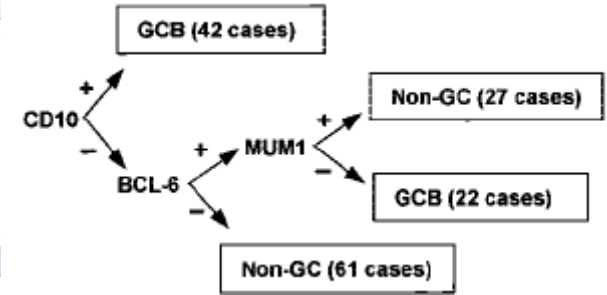
## VELCADE dans la rechute de DLBCL ABC

- *Dunleavy et al., Blood 2009;113:6069-6076*
- **Rationnel :**
  - Activation de NF- $\kappa$ B dans le sous-type ABC
  - Velcade inhibiteur de NF- $\kappa$ B
- **Phase I-II (46 patients en rechute)**
  - Velcade monothérapie
  - Velcade + EPOCH
- **Stratification en fonction du type ABC/GC**
  - Immunohistochimie
  - Microarray



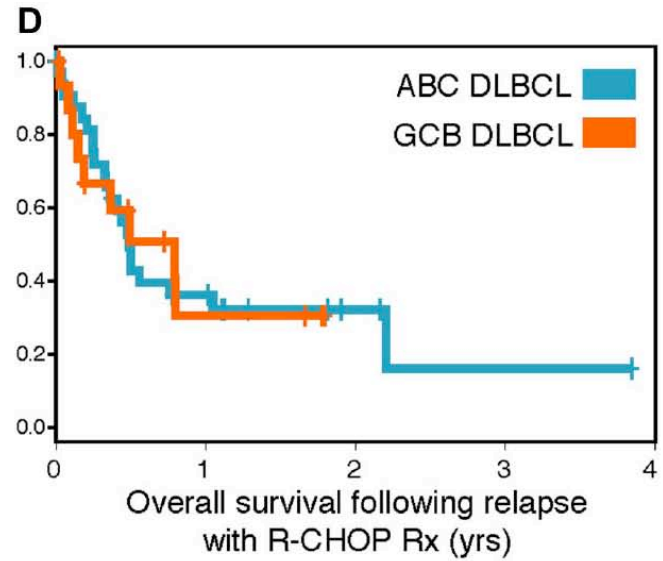
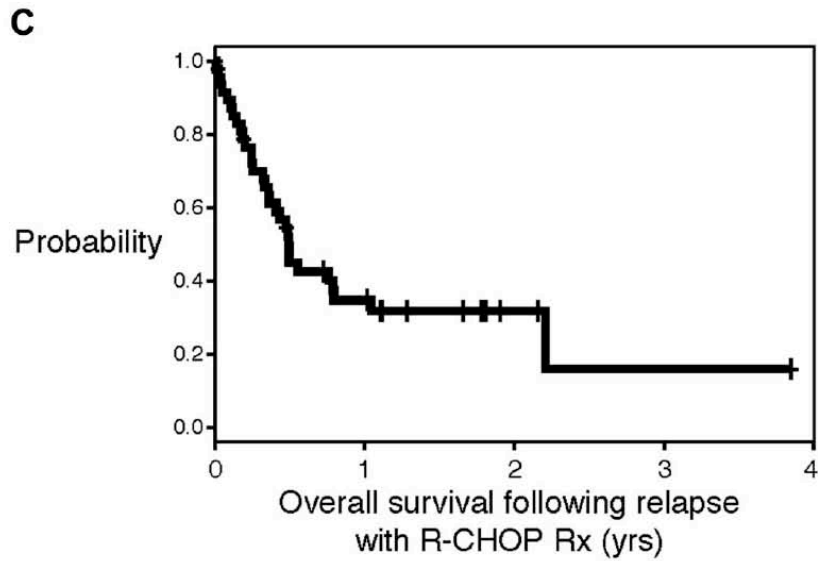
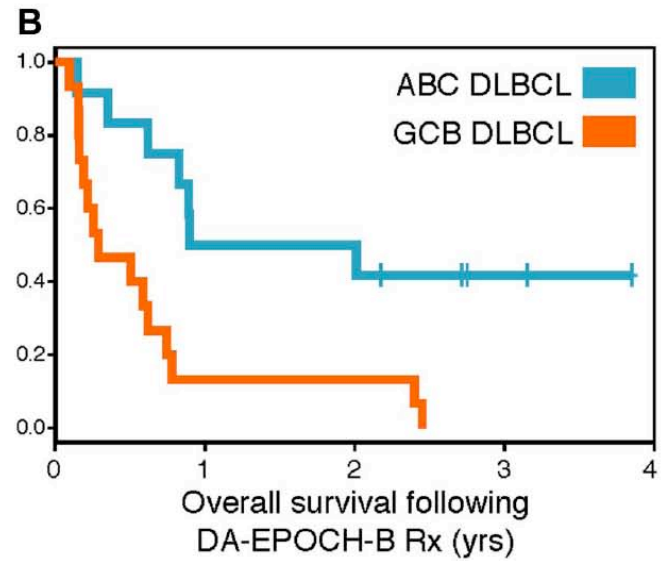
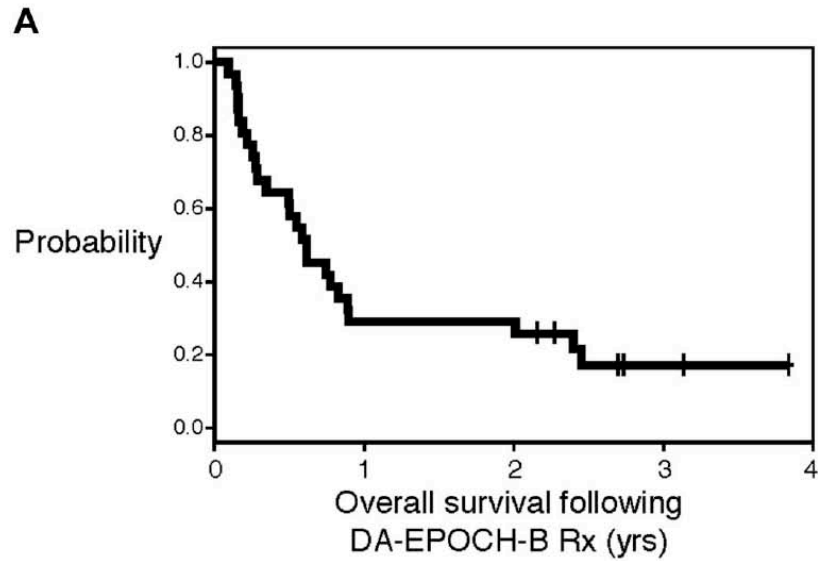


# Plan expérimental



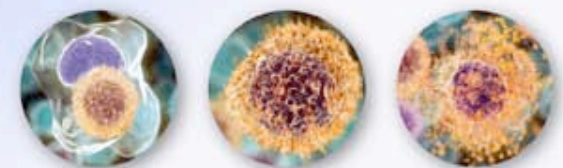


# Résultats





**Le conditionnement peut-il être amélioré ?**



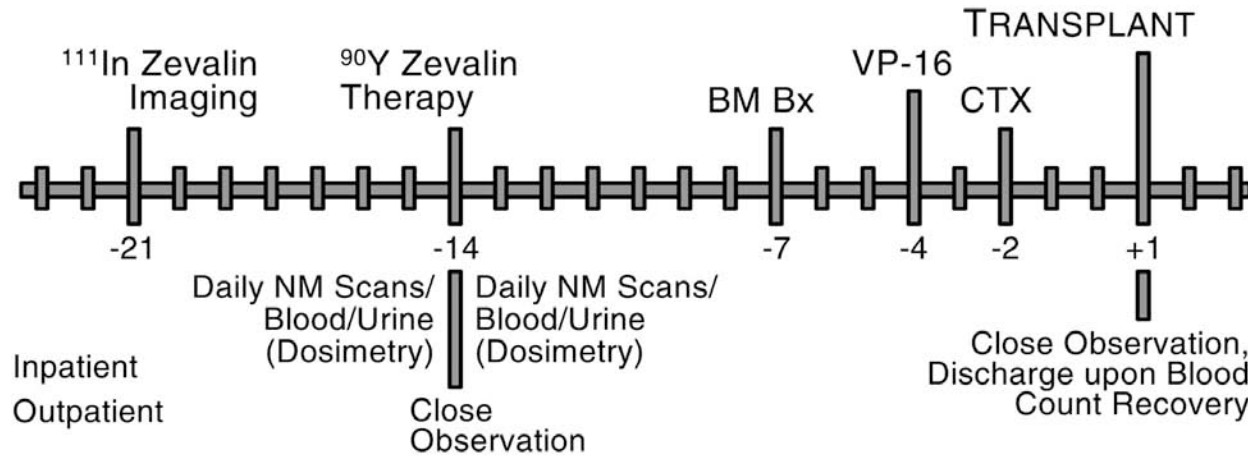


# Radio-immunothérapie + VP-16 + Endoxan

blood

JOURNAL OF  
THE AMERICAN  
SOCIETY OF  
HEMATOLOGY

Figure 1. Treatment plan



Pre-Study: Screening w/MD, Stem Cell Collection, Testing

Follow-Up 30, 60, 100 Days, Every 6 mos for 2.5 yrs, Yearly Thereafter

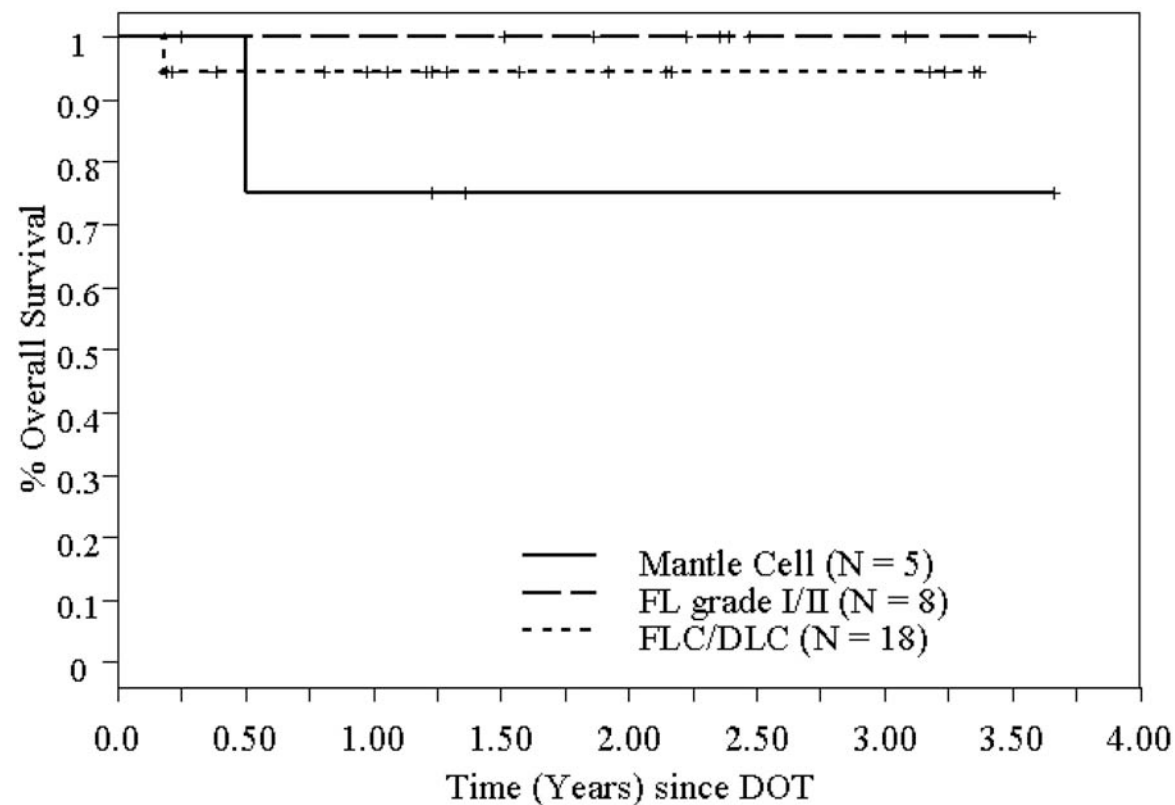


# Survie globale après autogreffe

blood

JOURNAL OF  
THE AMERICAN  
SOCIETY OF  
HEMATOLOGY

Figure 4. OS of 31 patients who underwent high-dose 90Y-ibritumomab tiuxetan and ASCT in NHL, based on histology



Nademanee, A. et al. Blood 2005;106:2896-2902



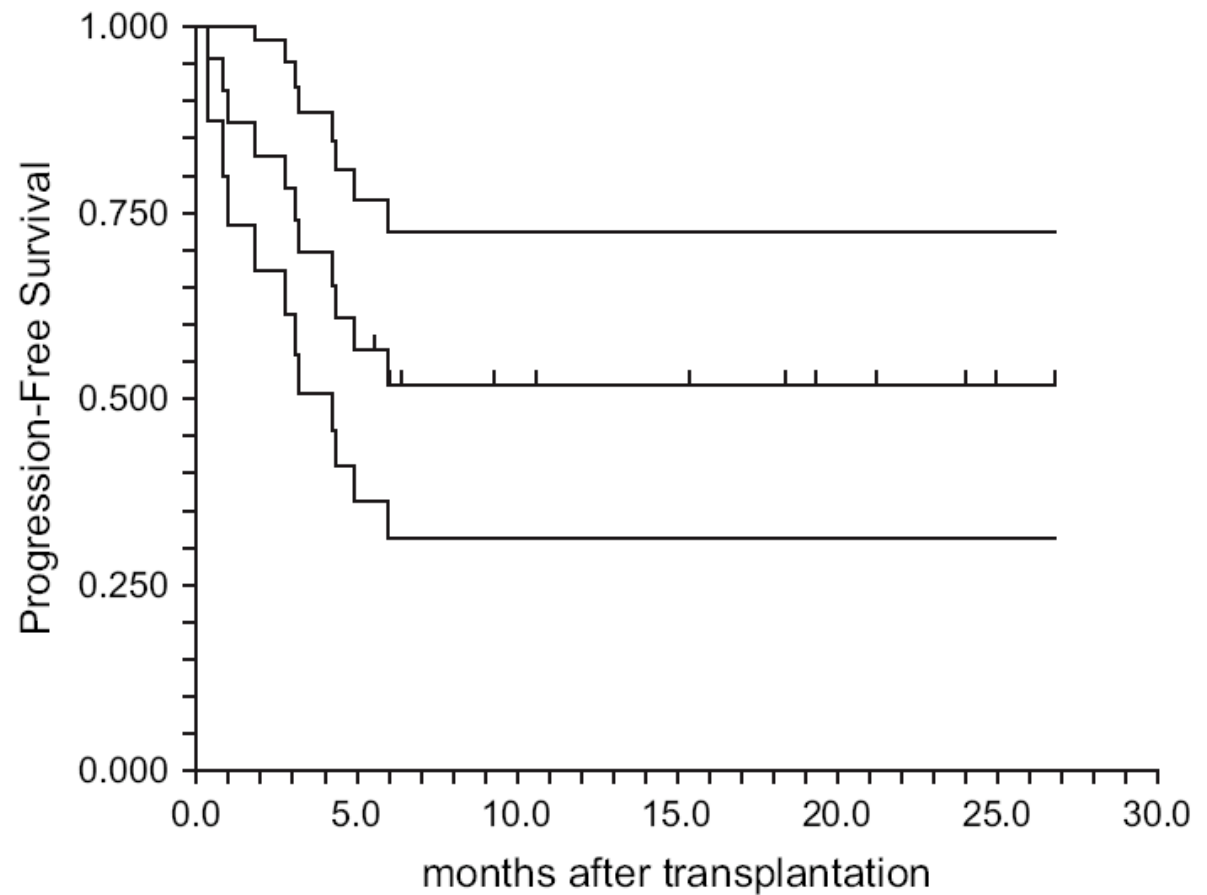
## Z-BEAM dans les DLBCL réfractaires

**23 pts**

- 15 DLBCL
- 7 FL transformés
- 1 MCL

**Tous PET+ au moment de l'auto :**

- 7 < PR 50 %
- 8 progressifs
- Mediane de 3 lignes



Shimoni et al., *Exp. Hematol* (2007) 534–540





## Allogreffe/DLBCL en rechute - Protocole

- *Doocey et al., BJH 2005*
- 44 pts (23 DLBCL, 5 PTCL, 16 Richter)
- 19-56 ans
- 39 chimiosensibles et 9 réfractaires
- 33 familiales et 11 phéno-identiques
- Conditionnement TBI-endoxan





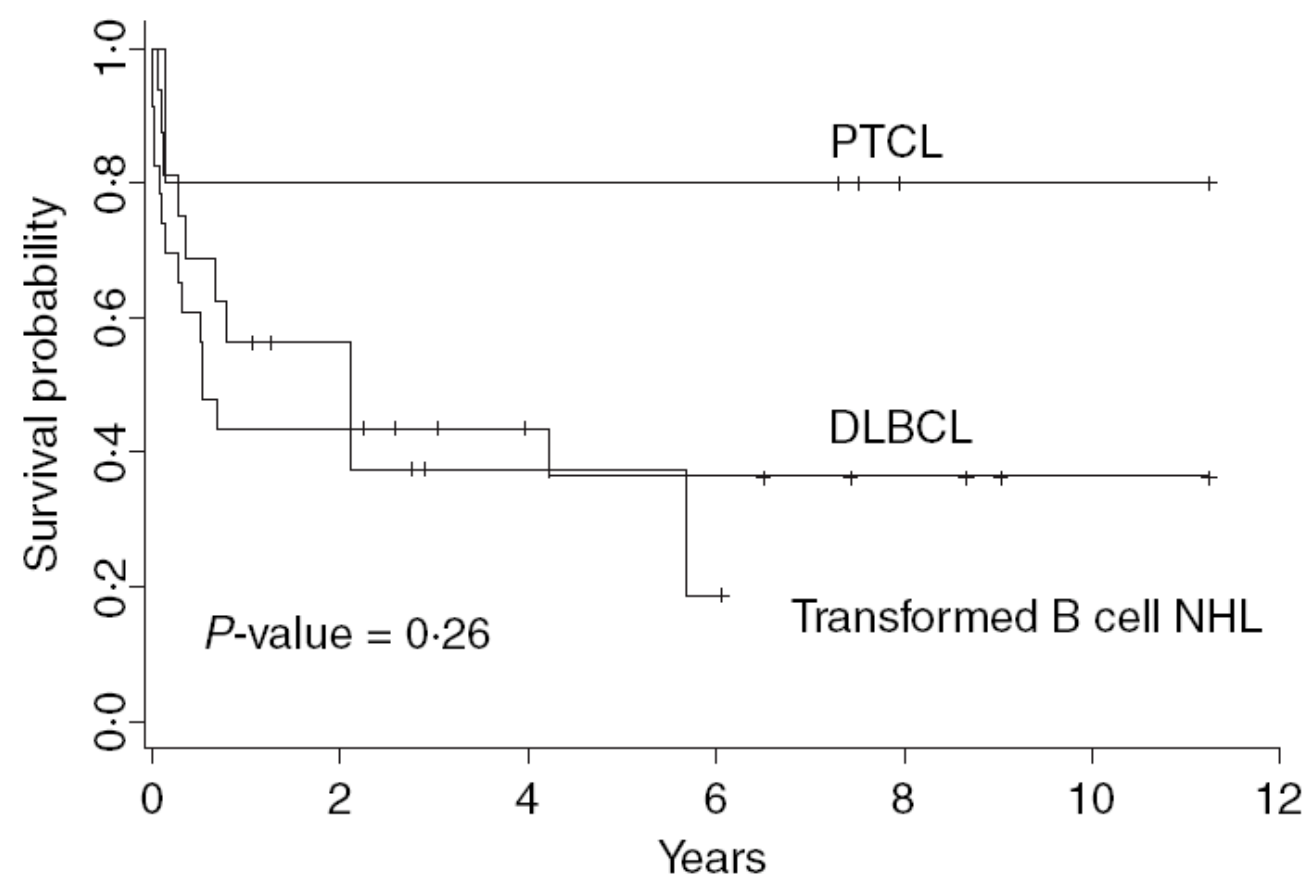
## Allogreffe/DLBCL en rechute - Résultats

- **TRM 25 % EFS@5y 43 % OS@5y 48 %**
- **Facteur prédictif de mortalité : GVH stade 3 ou 4**
- **Il est intéressant de noter que les patients réfractaires bénéficient aussi de l'allogreffe**
- **Rechute à moins de 12 mois, prédictive de récurrence post-allogreffe**





# Allogreffe dans le LNH en rechute



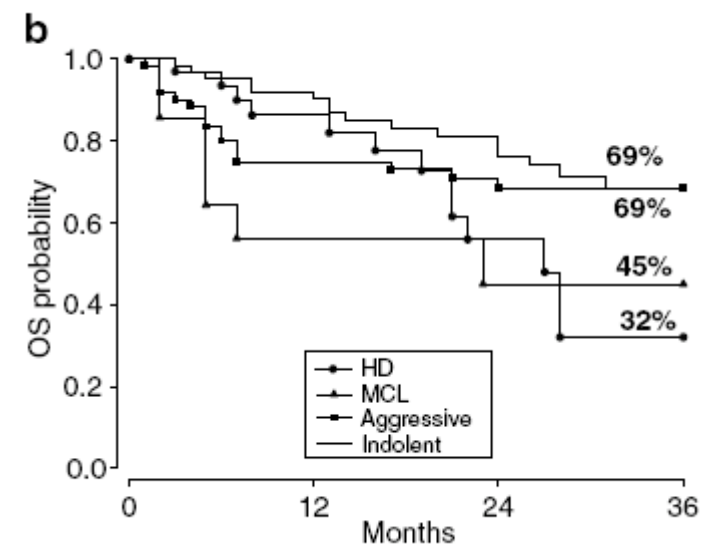
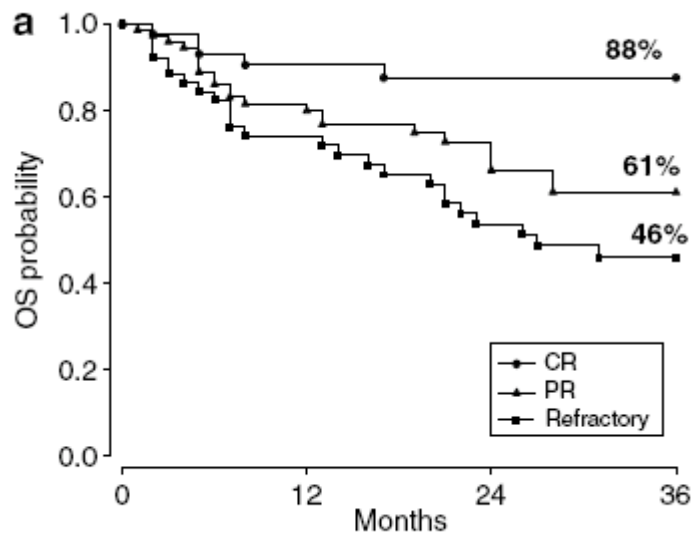
Doocey et al., BJH 2005



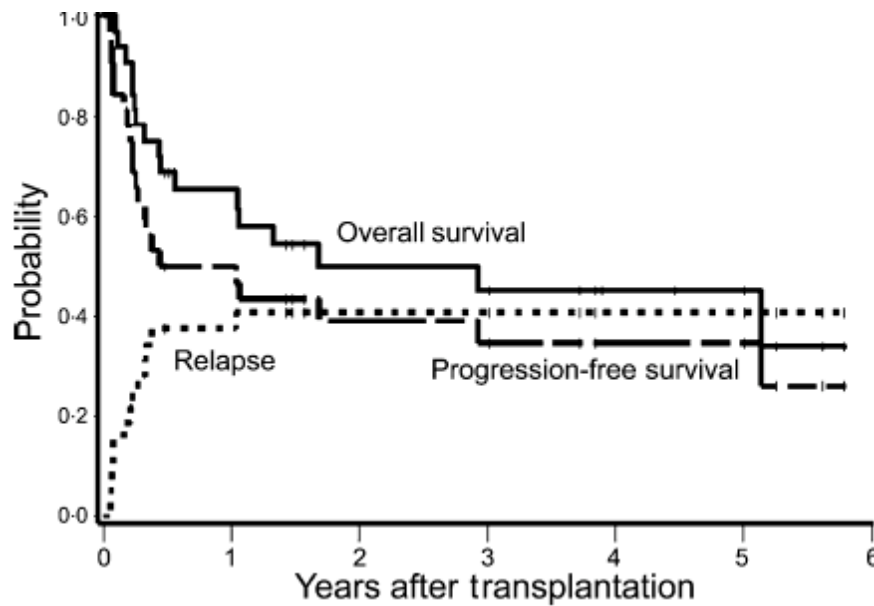


## Allogreffe à conditionnement atténué (1/2)

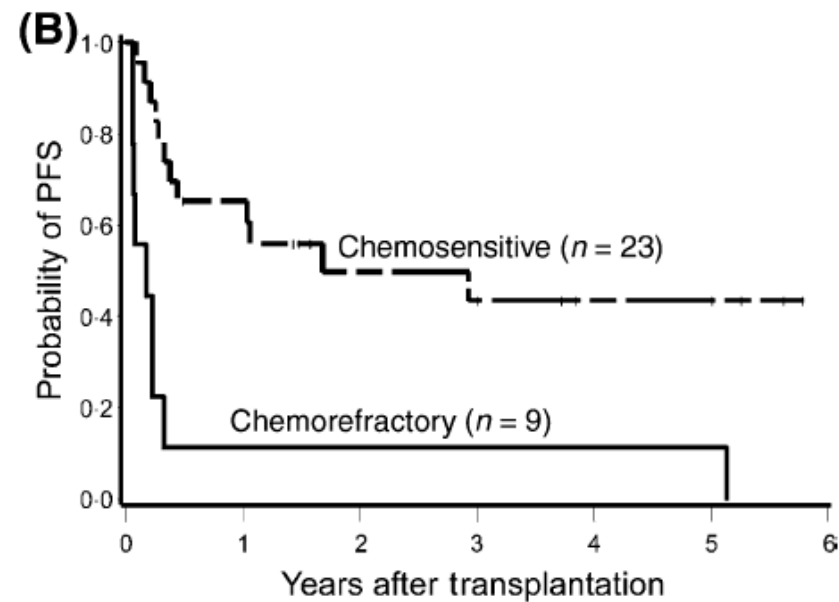
- *Corradini Leukemia. 2007 Nov;21(11):2316-23*
- 170 patients donneurs familiaux
- 63 LNH agressifs



## Allogreffe à conditionnement atténué (2/2)

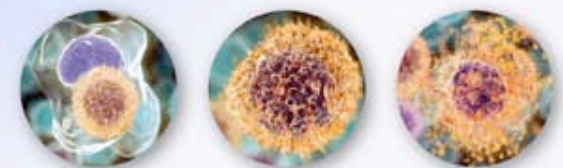


- 32 patients DLBCL
- 4 lignes de traitement
- 75 % autogreffés
- 44 % en RC à l'allogreffe
- 9 réfractaires (28 %)





**Quels traitements de deuxième ligne  
proposer aux sujets âgés ?**





## Sujets âgés

- **Problème de la définition**
- **R-DHAP à doses réduites**
- **R-NIMP (essai clinique en cours)**
- **R-GEMOX**
- **Etudes cliniques +++**
- **Traitements palliatifs**





**Quelle est la place de la radiothérapie  
dans le traitement des rechutes ?**





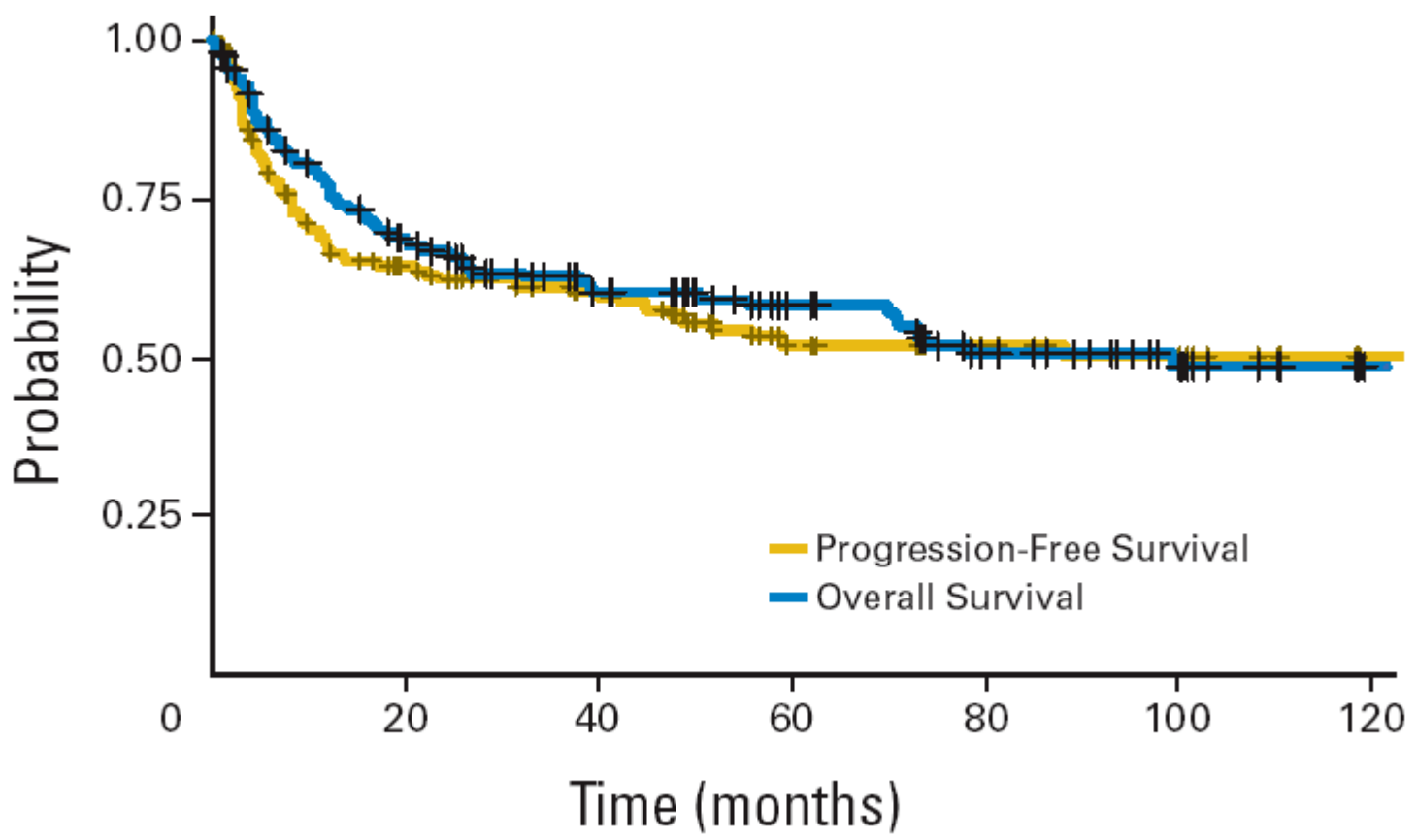
## Radiothérapie pré-autogreffe (1/2)

- **Etude rétrospective**
- **1990-2006 : 164 patients chimiosensibles avec masse résiduelle de 2 à 5 cm**
- **Irradiation 30 Gy ou 18 Gy si TBI moins d'un mois avant la greffe**
- **Usage du rituximab non précisé**
- **Pas d'évaluation en PET**





## Radiothérapie pré-autogreffe (2/2)



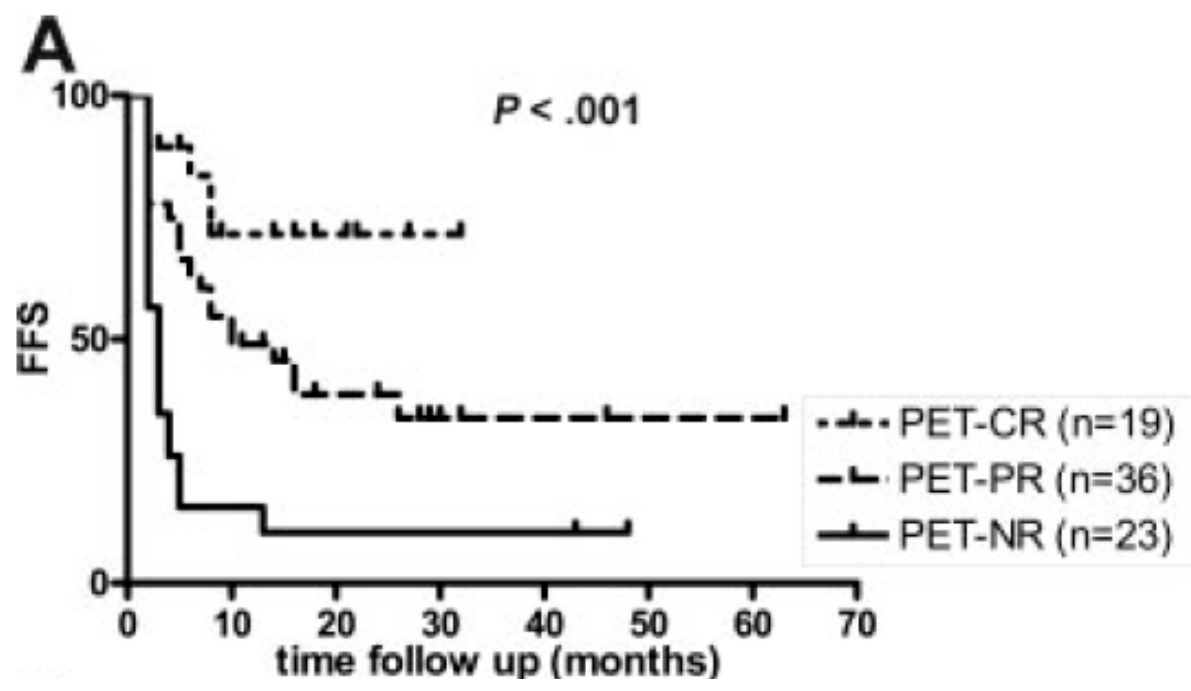


**Le PET-Scan garde-t-il une place dans le traitement des rechutes ?**






# Valeur du PET avant autogreffe



Schot Blood 2007;109:486-481





**Quelles questions se poser devant une  
rechute de LDGCB ?**





## Quels sont les éléments d'aide à la décision d'un traitement de rechute ?

1. Quel a été son traitement de première ligne (autogreffe) ?
2. Le patient est-il éligible pour une autogreffe ?
3. Est-il éligible pour une allogreffe s'il a été autogreffé ?
4. Si l'intensification n'est pas retenue, est-il éligible pour une polychimiothérapie ?
5. Si la maladie est localisée, une radiothérapie peut-elle être envisagée ?
6. Est-il éligible pour un essai clinique ?
7. Les soins palliatifs sont-ils pertinents ?





**Quelles perspectives d'avenir ?**



				in vitro	animal	phase1	phase 2	phase 3	Ref
<b>Anti-bcl-2</b>									
<b>ABT-737</b>	Abbott	IV	analogue BH3		myc/bcl-2				19004807
<b>ABT-263</b>	Abbott	PO	BH3 bad-like	LAL					18451170
<b>Oblimersen sodium</b>	Genentech	IV	antisens-anti-bcl2				(+ritux)		18764869
<b>Apogossypolone</b>			anti-4BH	CP DLBCL					18769131
<b>Anticorps monoclonaux</b>									
<b>Ofatumumab</b>	Genmab	IV	anti-CD20				R-DLBCL		
<b>Milatuzumab</b>		IV	anti-CD74 (MHC II)			LNH, MM			19053886
<b>Ibritumomab Tiuxetan</b>	BSP	IV	radio-immunothérapie				DLBCL		17387223
<b>Inhibiteur Survivine</b>									
<b>YM155</b>	Astellas	IV	inhibiteur survivine				DLBCL		18824702
<b>IMiDs</b>									
<b>Lenalidomide</b>	Celgene	PO	imid				DLBCL		18606983
<b>Actimid</b>	Celgene	PO	imid						17234786
<b>Costimulation</b>									
<b>CT-011</b>			anti-PD-1						18483370
<b>Inhibiteurs de kinases</b>									
<b>Enzastaurine</b>	Lilly		inhibiteur de STK					seul	18760704
<b>Fostamatinib disodium</b>			inhibiteur de SYK						53



## Conclusions





## Conclusions

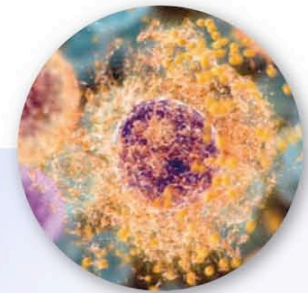
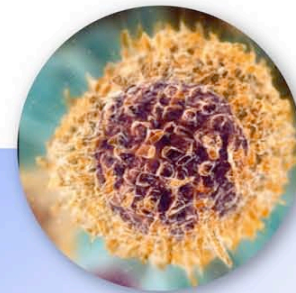
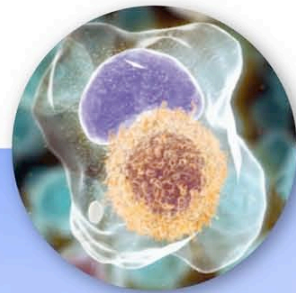
- **La rechute de DLBCL est une entité évolutive avec les traitements de première ligne**
- **Le traitement optimal n'est pas connu**
- **L'autogreffe reste le traitement de référence**
- **L'allogreffe est envisageable pour les patients autogreffés**
- **La recherche clinique avec de nouvelles molécules/stratégies garde toute sa place**
- **Un ciblage de voies d'activation constitue une perspective d'avenir**



# 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

