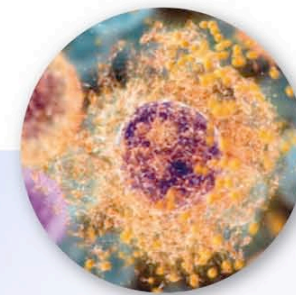
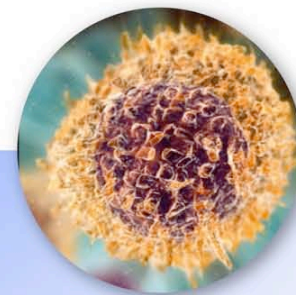
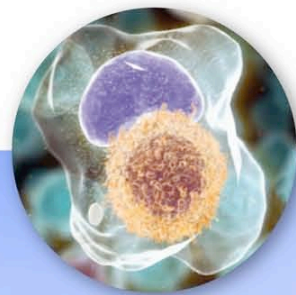




# Les Ateliers Lymphomes et LLC

**22 – 24 octobre 2009**

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



Sous le patronage de



En collaboration avec



En partenariat avec



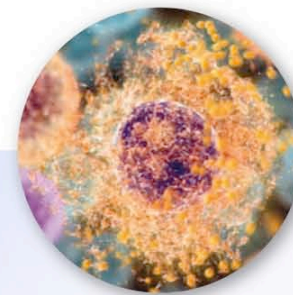
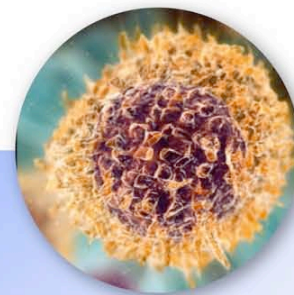
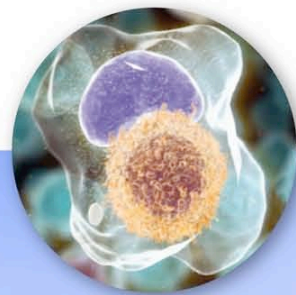
Avec le soutien institutionnel de





# 5<sup>ème</sup> session : Leucémie Lymphoïde Chronique

*Modérée par Hervé GHESQUIERES*



Sous le patronage de



En collaboration avec



En partenariat avec



Avec le soutien institutionnel de





## Programme de la session

### *5<sup>ème</sup> session : LLC - Modérée par H. Ghesquières*

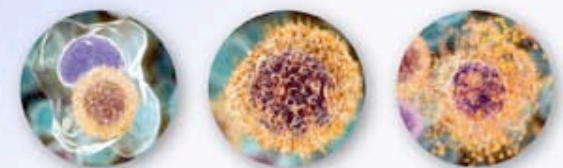
Facteurs pronostiques cliniques et biologiques	A. Delmer
<b>Objectifs thérapeutiques de 1<sup>ère</sup> ligne</b>	<b>V. Leblond</b>
Place des greffes	M. Mohty
Complications infectieuses de la LLC : pourquoi les LLC font plus d'infections ? Prophylaxie	S. Leprêtre
Cas clinique interactif	Présenté par H. Ghesquières





## La leucémie lymphoïde chronique : quels objectifs thérapeutiques en 2009 ?

*Véronique LEBLOND,  
Clinique d'Hématologie,  
Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris*





## La LLC : les paradoxes

### Survie

De quelques mois à une survie identique  
à la population de même âge

### Traitements

De l'abstention à l'allogreffe





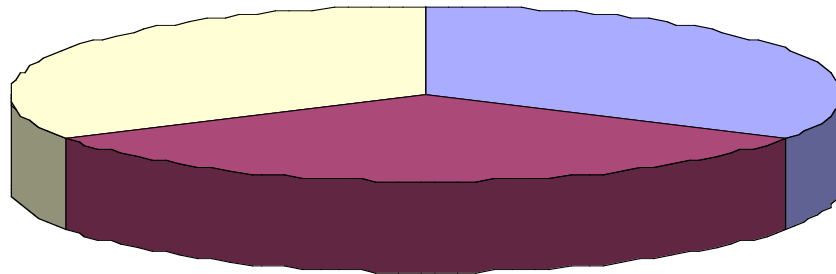
## L'évolution de la prise en charge de la LLC

- Les décisions thérapeutiques sont influencées par les caractéristiques de la maladie (stade, 17p-), l'état général du patient (PS) et ses comorbidités (fonction rénale...)
- **De la traditionnelle approche palliative**
  - But : obtenir un contrôle de la maladie et des symptômes avec peu de toxicité et une bonne qualité de vie
  - Mais nécessitant de nombreux traitements rapprochés
  - Sans avantage de survie entre les différents traitements
- **Envisager une approche adaptée à la qualité de la réponse**
  - Avec l'obtention d'une rémission complète clinique (RC)
  - Associée à une maladie résiduelle indétectable (MRD)
  - Ce qui augmente la survie sans progression et pourrait augmenter la survie globale





## La LLC en tiers...

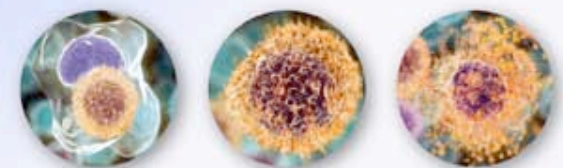


- jamais besoin de traitement
- traitement après une période paisible
- traitement d'emblée



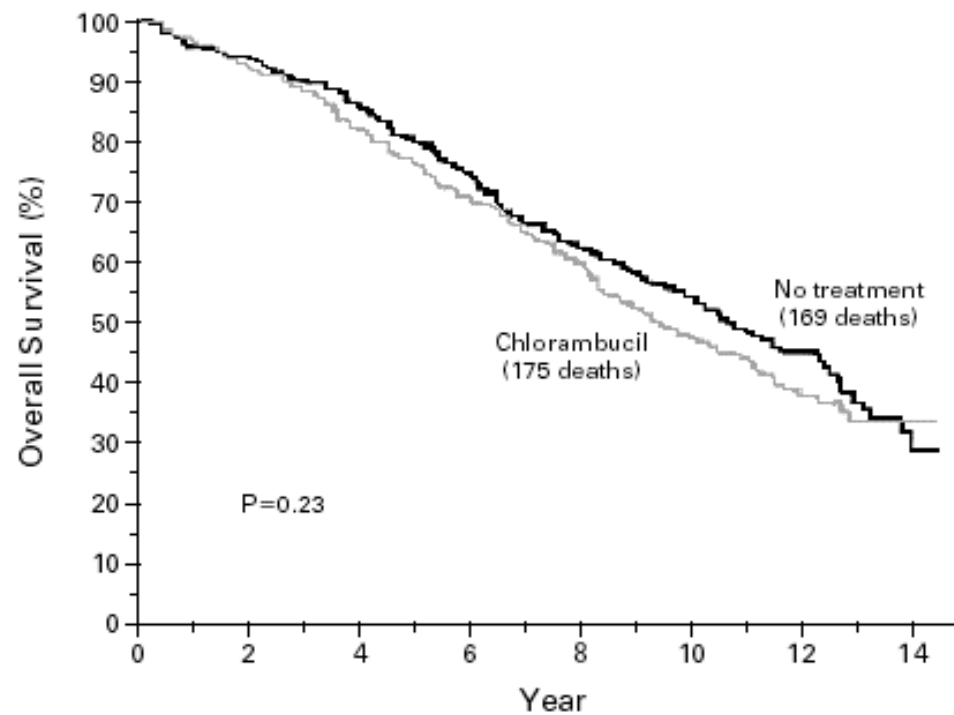


**Qui et quand traiter ?**





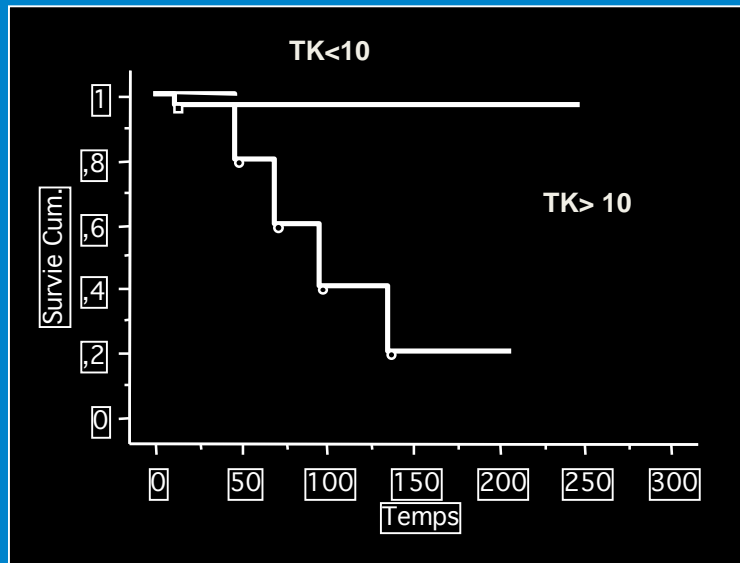
## Stades A : survie globale



No. AT RISK

Chlorambucil	301	296	283	277	264	246	230	205	191	179	132	86	54	26	2
No treatment	308	291	284	266	247	230	213	196	179	159	114	70	39	17	7





Hallek M, *Blood*, 1999  
Magnac C, *Leukemia*, 2003

**Facteurs pronostiques  
Stade A : intérêt d'un  
traitement précoce  
efficace ? Le CLL7**

*Döhner et al., NEJM 2000, 343 : 1910*

## Une maladie hétérogène

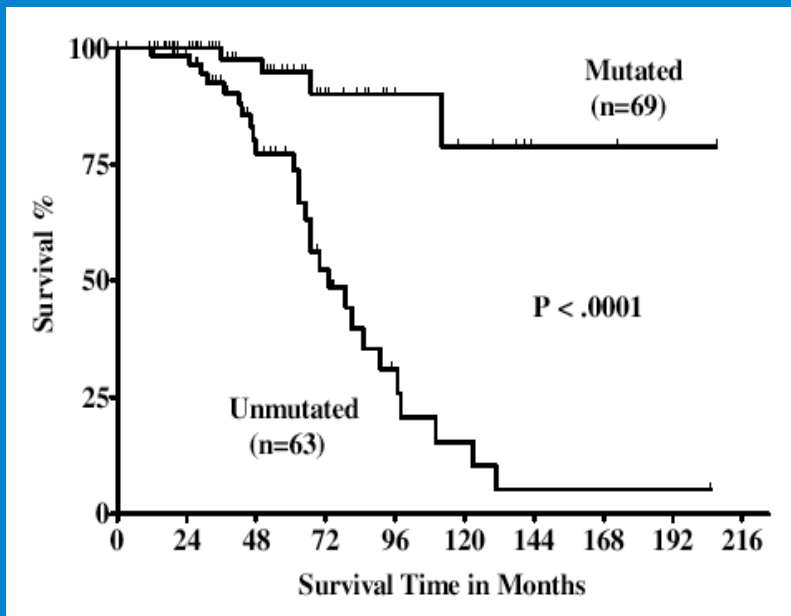


Figure 2. Prognostic significance of the IgV mutation status in 131 chronic lymphocytic leukemia (CLL) patients with Binet stage A disease.



## Stade A / CLL7 (FCG CLL/WM & GCLLSG)

Patients	Stade A / diagnostic < 1 an
Design	Phase III randomisé
Sponsor	Groupe Coopératif Français sur la Leucémie Lymphoïde Chronique
IP	Florence Cymbalista, Vincent Lévy
Objectifs	Evaluation d'une stratégie de traitement précoce chez les patients au stade A à H <sup>t</sup> risque) ► EFS
Facteurs pronostiques	Au moins 2 parmi les 4 facteurs pronostiques suivants : <ul style="list-style-type: none"><li>. VH non muté</li><li>. del11q et/ou del17p et/ou trisomie12</li><li>. Tps de doublement &lt; 1 an</li><li>. TK élevée</li></ul>
Traitement	[Fludarabine/cyclophosphamide + Rituximab] x 6 cycles <i>versus</i> WaW
Nombre de patients	600 patients (300 en France, 300 en Allemagne) 150 patients de mauvais pronostic (75 en France et 75 en Allemagne)

**420 patients inclus en France essai fermé**





## Critères « classiques »

- **Binet stades B (évolutif ?) et C**
- **Temps de doublement < 12 mois**



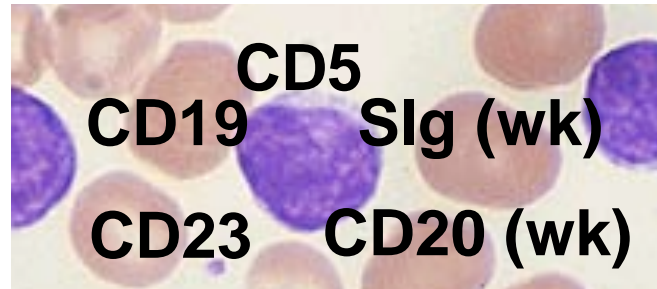


## CLL : NCI-WG critères de maladie active

- **Symptômes B**
- **Fatigue**
- **Cytopénies non auto-immunes**
  - (Rai stages III & IV / Binet stage C)
- **Adénopathie(s) symptomatique(s)**
- **Hepatosplénomégalie symptomatique**
- **Hyperlymphocytose progressive**
  - > 50 % en 2 mois
  - Temps de doublement < 6 mois
- **AHAI ou thrombopénie corticorésistante**



# Classification des LLC (nécessitant un traitement)



30 % patients

65 % patients

LLC "génétiquement stable"  
V<sub>H</sub> mutées et non V<sub>H</sub>3-21

5 %

LLC "génétiquement instable"  
V<sub>H</sub> non mutées ou V<sub>H</sub>3-21

LLC résistante au TT  
-17p (p53) deletion  
- mutation p53





## COMMENT ? Stratégie thérapeutique

- **Si oui : prendre en compte**
  - Contexte physiologique (âge + co-morbidité)
  - Éléments pronostiques (17p-)
  
- **COMMENT ?**
  - Si possible dans des essais thérapeutiques





## Raisonner en comorbidités et non en âge

### Patients sans comorbidité :

- Le but : rémission complète avec maladie résiduelle négative ? (Guérison ???)

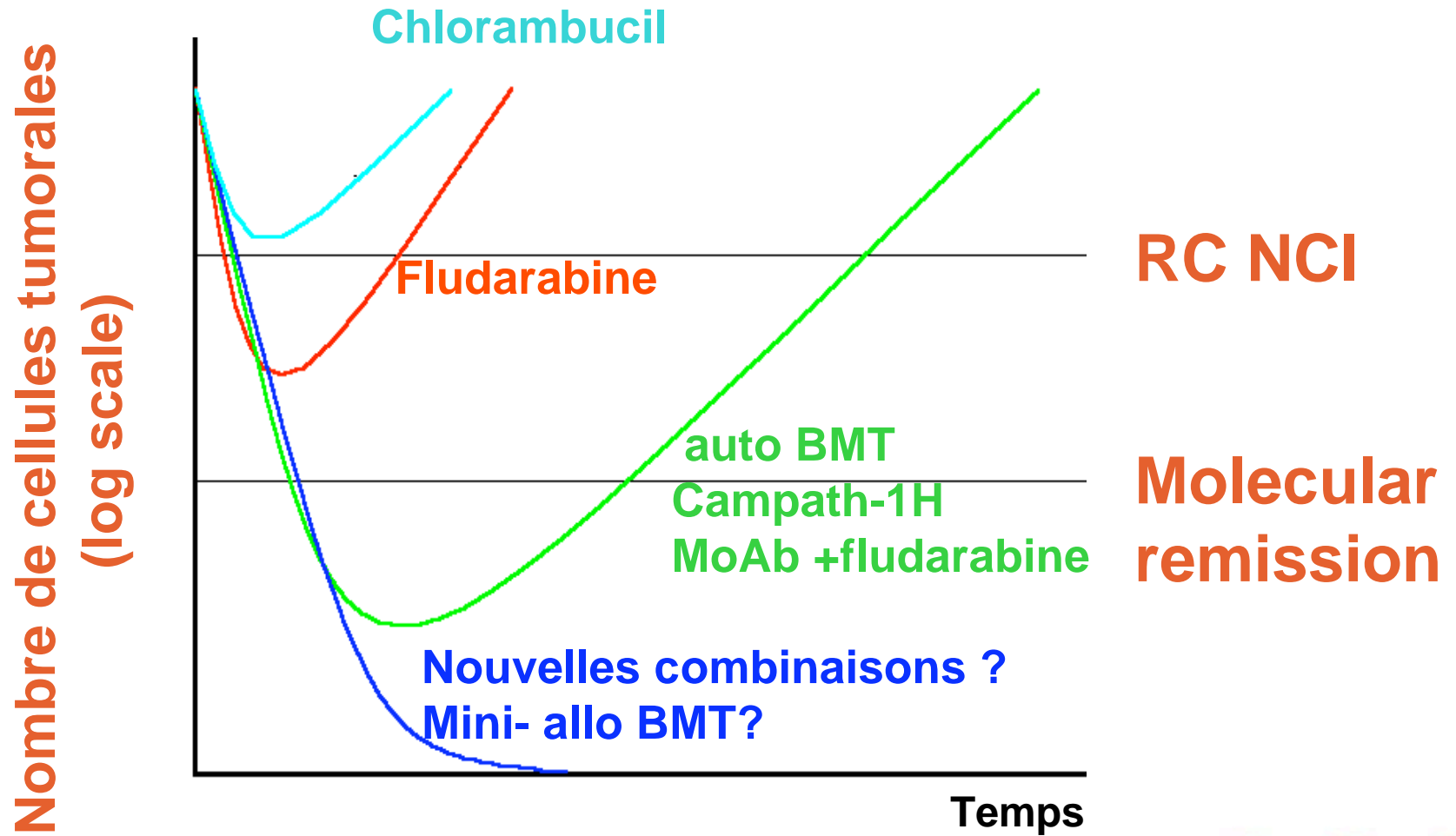
### Patients avec comorbidité :

- Le but : qualité de vie ?

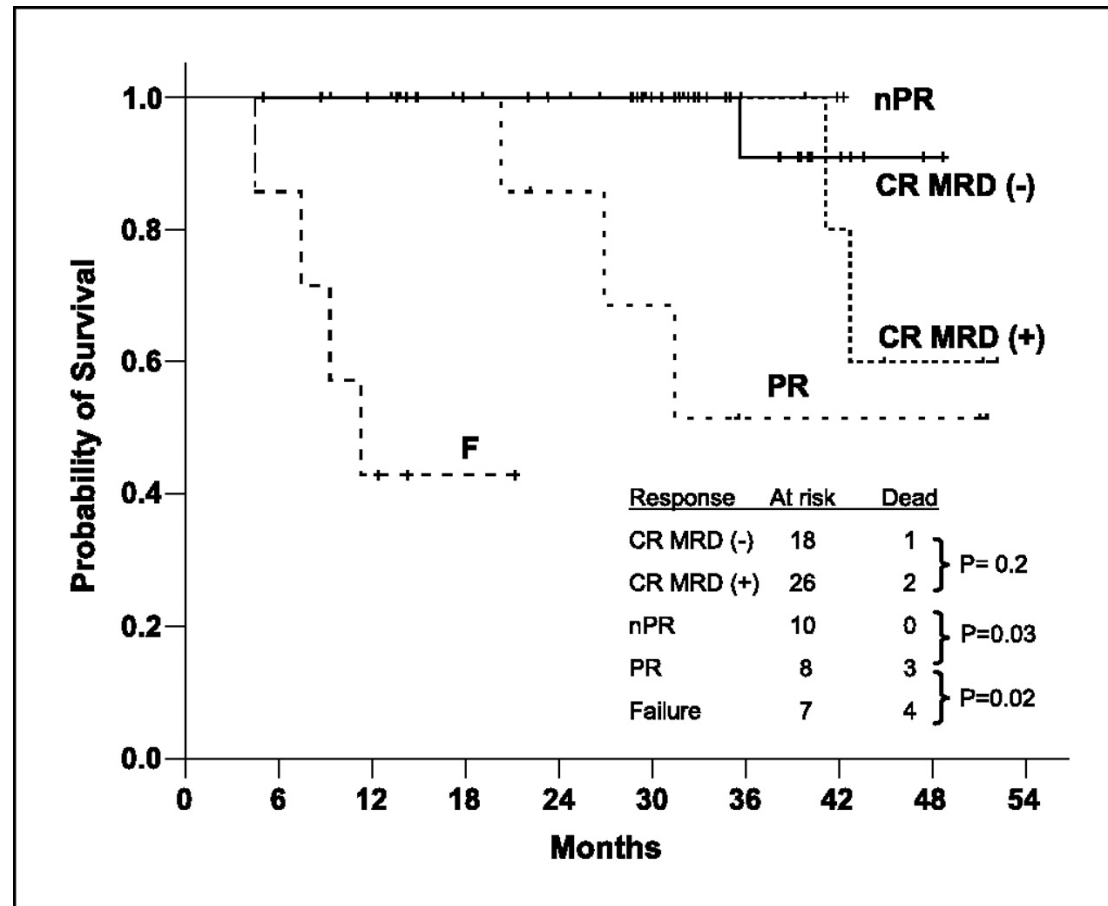




# Maladie résiduelle



# Survie selon la qualité de la réponse après Fludarabine, Cyclo, Mitoxantrone en première ligne

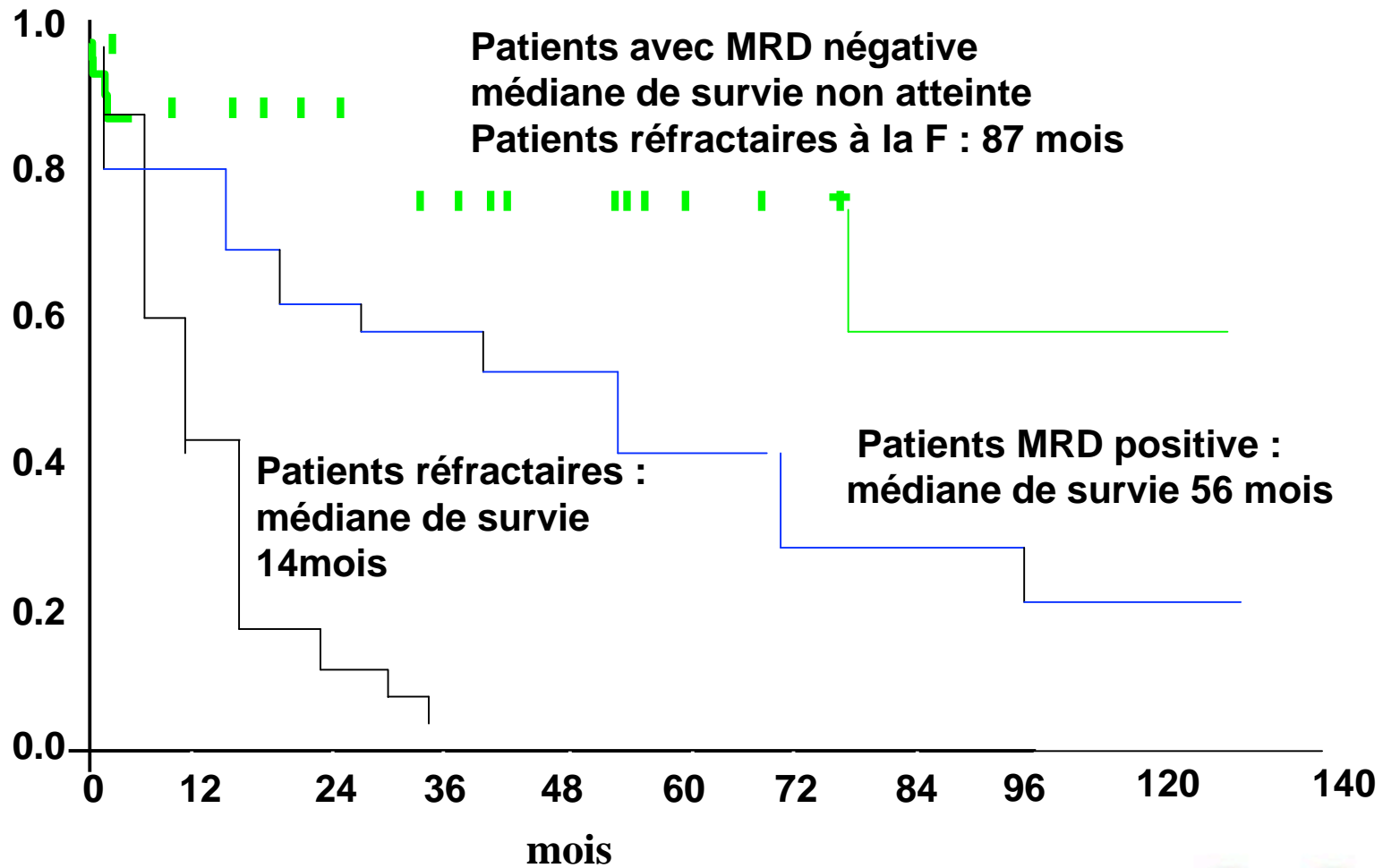


Bosch, F. et al. Clin Cancer Res 2008;14 :155-161





**Survie globale des patients traités par alemtuzumab :  
médiane de survie non atteinte pour les patients avec maladie  
résiduelle indétectable (91 patients, médiane de suivi : 77 mois)**



Moreton, et al. J Clin Oncol 2005, actualisation ASH 2007





## Les armes thérapeutiques

- **Chimiothérapie classique**
- **Fludarabine et « fludarabine-based »**
- **Immunothérapie**
- **Intensification**
- **Allogreffe**
- **Nouvelles molécules**
- **Supportive care**



## Différentes approches thérapeutiques chez les patients avec une LLC en première ligne : chimiothérapie

	Réponse globale	RC	Médiane PFS	Maladie résiduelle négative	Essais randomisés
<b>CLB</b>	40-60 %	4 %	12 mois	0 %	
<b>F</b>	60-80 %	5-20 %	24 mois	<10 %	F > C (RC et PFS)
<b>Be</b>	70 %	20-30 %	22 mois	NA	Be > C
<b>FC</b>	80-90 %	20-40 %	48 mois	<20 %	FC > F > C (RC et PFS)

**FC > F > C (RC et PFS)**

**CLB : Chlorambucil, F : fludarabine, Be : Bendamustine  
C : Cyclophosphamide**

(Rai 2000, Catovsky 2007, Eichhorst 2006, Eichhorst 2007, Knauf 2007)





# Différentes approches thérapeutiques chez les patients avec une LLC en première ligne : immunothérapie

	Réponse globale	RC	Médiane PFS	Maladie résiduelle négative	Essais randomisés
<b>Alemtuzumab</b> (Lundin 2002)	87 %	19 %	18 mois	NA	
<b>Alemtuzumab</b> (Hillmen 2006)	83 %	22 %	18 mois	NA	A > CLB (Réponse et PFS)
<b>Rituximab</b> (Hainsworth 2003)	50 %	7 %	19mois	NA	

**Alemtuzumab > Chloraminophène (Réponse et PFS)**



## Différentes approches thérapeutiques chez les patients avec une LLC en première ligne : chimioimmunothérapie

	Réponse globale	R C	Médiane PFS	Maladie résiduelle negative
<b>FCR</b> (Keating 2005)	95 %	70 %	80 mois	78 % des CR*
<b>R-FCM</b> (Bosch 2007)	98 %	77 %	NA	37 % - 57 % des CR
<b>PCR</b> (Kay 2007)	91 %	41 %	34 mois	73 % des CR*
<b>FCM</b> (Bosch 2008)	90 %	64 %	37 mois	40 % des CR
<b>PR</b> (Yunus 2003)	50 %	41 %	NA	NA
<b>FR</b> (Byrd 2003)	90 %	20-40 %	24 mois	<5 %

### Résultats du CLL-8 : RFC > FC (PFS)

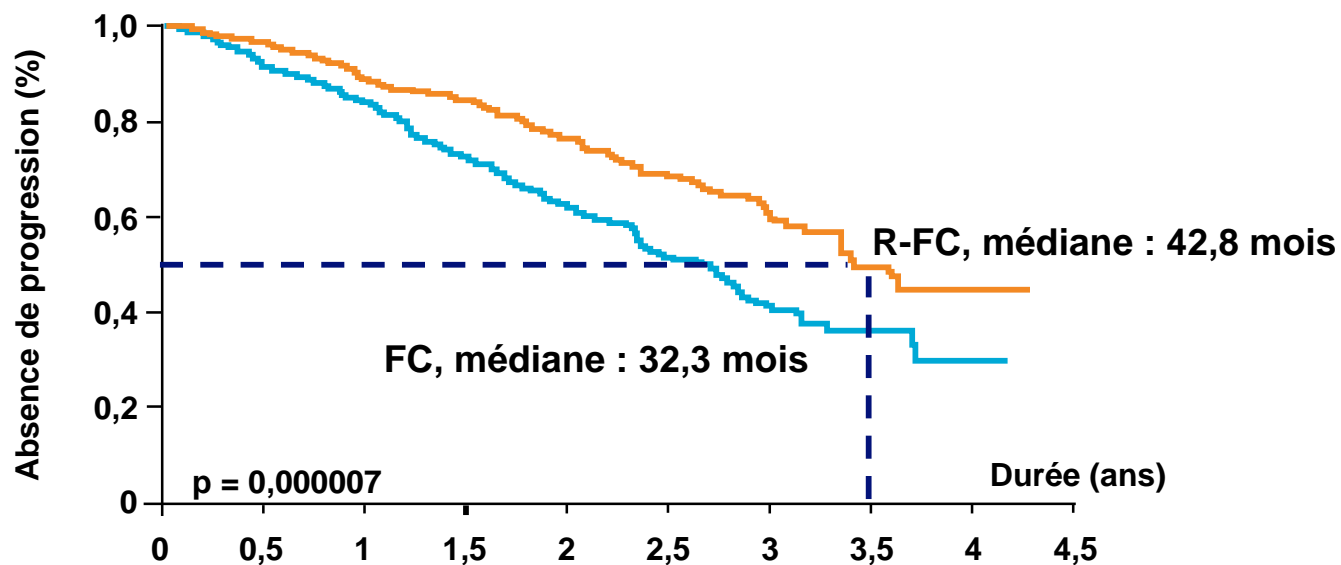
F : fludarabine, C : cyclophosphamide, M : mitoxantrone,  
P : pentostatine, R : rituximab

\*étude maladie résiduelle avec technique peu sensible



## LLC 1<sup>ère</sup> ligne - Étude CLL-8

- Critère principal : SSP (n = 817)
- Suivi médian : 25,5 mois



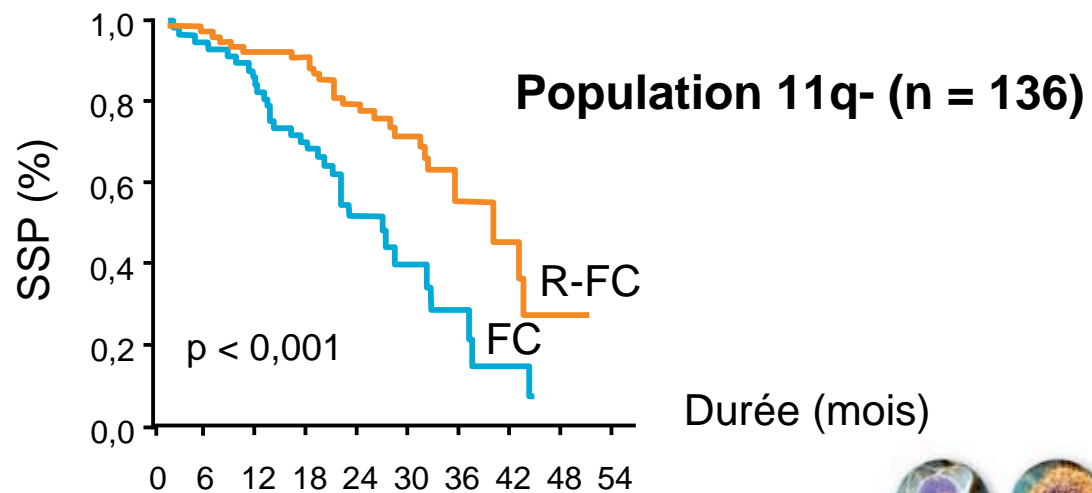
- Analyse en sous-groupes :
- Stades Binet A + B : allongement significatif de la SSP avec R-FC ( $p = 0,000001$ )
- Stade Binet C : SSP comparable dans les 2 groupes ( $p = 0,44$ )



## LLC 1<sup>ère</sup> ligne - Étude CLL-8

### Pourcentage de réponse complète en fonction des anomalies cytogénétiques

	n	FC (%)	R-FC (%)	p
Tous patients	817	27	52	< 0,001
17p-	43	4,5	19,0	0,185
11q-	136	13,8	61,5	< 0,001
+12q	56	25,0	75,0	< 0,001
13q- isolé	211	31,2	52,0	0,003
Normal	131	30,9	40,8	0,274

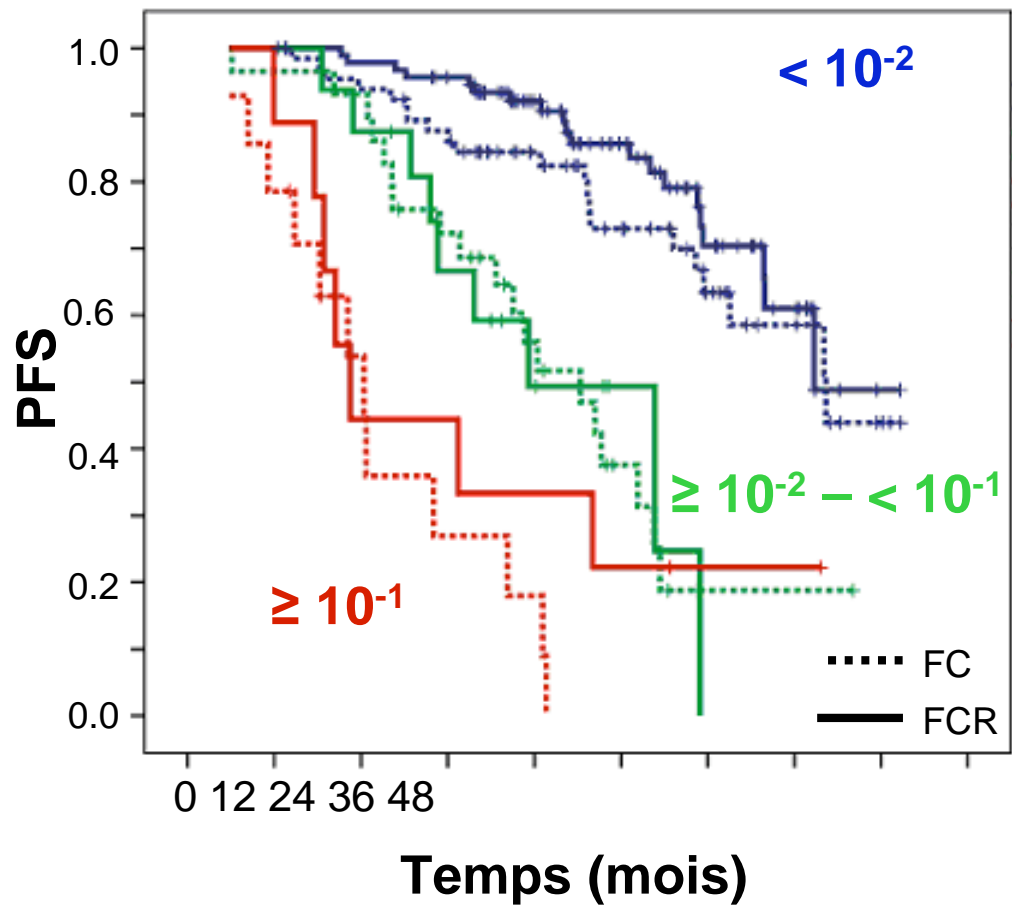


ASH 2008 - D'après Stilgenbauer S et al., abstract 781 actualisé

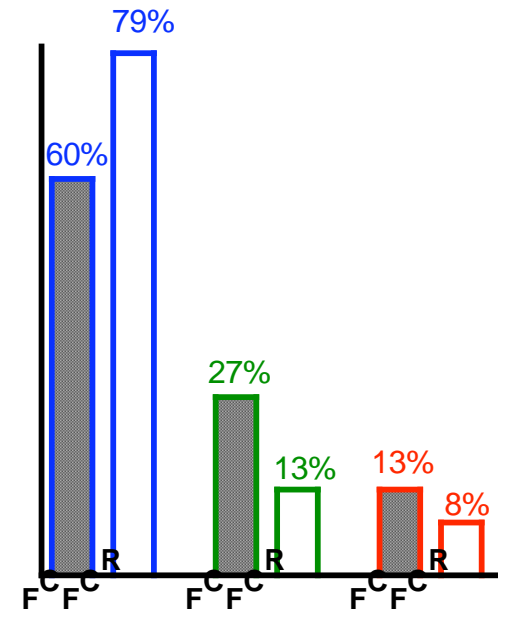




# MRD dans le sang périphérique après 3 cures : FC versus FCR (CLL-8)



### Fréquence (n = 228)





## Stades B and C / LLC- FMP 2007 18-65

<b>Patients</b>	Stades B et C / 18-65 ans
<b>Design</b>	Essai de Phase III randomisé
<b>Sponsor</b>	GOELAMS
<b>Coordinateurs</b>	Stéphane Leprêtre et Pierre Feugier
<b>Objectif principal</b>	Comparaison de l'efficacité du Mabcampath avec celle du Rituximab en association avec FC ► PFS
<b>Traitement</b>	6 RFC vs 6 FCC
<b>Nombre de patients</b>	310
<b>Centres</b>	GOELAMS/ FCG CLL/WM + Centres Européens

**Clôture de l'essai pour toxicité du bras FCC après inclusion de 178 patients**





**Y a-t-il une place pour un traitement  
post-induction dans la leucémie  
lymphoïde chronique ?**





## Traitement de post-induction dans la LLC : quel rationnel ?

1. Conversion d'une réponse clinique incomplète en réponse complète
2. Conversion d'une maladie résiduelle détectable en indétectable
3. Prolonger la durée de la réponse clinique (PFS, DFS) et l'éradication de la maladie résiduelle
4. Améliorer la qualité de vie
5. Prolonger le temps sans traitement et la survie globale
6. Résultat des consolidations / maintenances par le Rituximab dans les autres hémopathies lymphoïdes B chroniques





## Traitement de post-induction dans la LLC : quel rationnel ?

- Une meilleure réponse [RC avec maladie résiduelle indétectable (MRD)] est corrélée à une survie sans progression (PFS) prolongée et augmenterait la survie globale

 **Argument pour une CONSOLIDATION**





## Traitement de post-induction dans la LLC : quel rationnel ?

- Une meilleure réponse : [RC avec maladie résiduelle indétectable (MRD)] est corrélée à une survie sans progression (PFS) prolongée et augmenterait la survie globale



Argument pour une CONSOLIDATION

- La rémission n'est pas définitive (même MRD non détectable en dehors de l'allogreffe)



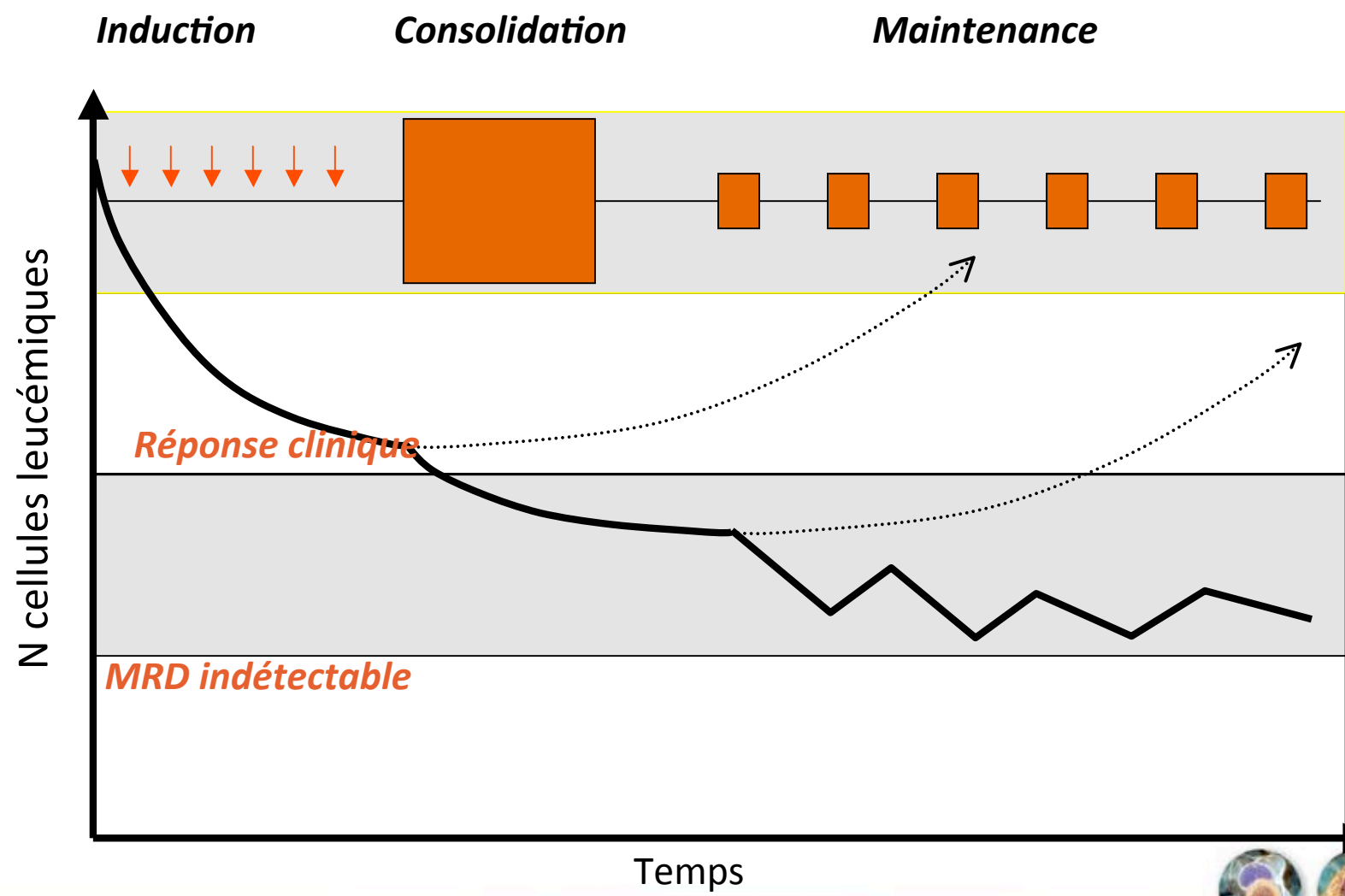
Argument pour une MAINTENANCE





# Traitement de post-induction dans la LLC

## Principes





## Consolidation dans la LLC : données cliniques

- Amélioration de la réponse clinique et conversion de *MRD-pos* en *MRD-neg* après induction
- Efficacité démontrée pour :
  - Alemtuzumab
  - Rituximab
  - (autogreffe)
  - (allogreffe)
  - (interféron-alpha)



# Traitement de consolidation dans la LLC

## Alemtuzumab

Auteur (année, N)	Induction type	Fin induction / consolidation	Dose et durée	Résultats
Montillo (2006,34)	Flu → alemtuzumab	> 8 semaines	10mg SCX3/ semaine 6 semaines	Réponse après Fluda (35 % CR à 83 %) MRD neg
Delmer (2007,58)	FCX4	<u>8 semaines</u>	10mg SC X3/ semaine 8 semaines	Réponse après Fluda (35 % CR à 83 %) MRD neg
Hainsworth (2008, 41)	FRx4	4 semaines	30mgX3 4 semaines	RC (13 % à 21 %)
Moreton (2005/ASH 2007 91)	Fréfractaires Rechute	NA	30 mg/X3/semaine Médiane 9 semaines	Survie globale et survie sans progression améliorée si MRD négative
Wendtner (2009,21)	F ou FC	Médiane 67 jours	30 mg/X3/semaine 12 semaines	PFS à 3 ans (81 % vs 30 %)





# Traitement de consolidation dans la LLC

## Rituximab

Auteur (année, N)	Induction type	Fin induction / consolidation	Dose et durée	Résultats
Del Poeta (2007, 28)	Flu → RTX	3.6 m	375 mg/m <sup>2</sup> /m x 4 150 mg/m <sup>2</sup> /m x 12	Response after Flu improved (65 % CR à 83 %) Longer response duration
Srock (2007, 12)	RTX x 4/w	≥ 4 semaines	100 mg/m x 0-42	Clinical stage improvement Rémissions à long terme
Byrd (2003, 53)	Flu	≥ 8 semaines	375 mg/m <sup>2</sup> /w x 4	Conversion PR à CR : 22 %
Hainsworth (2003, 44)	RTX x 4/w	NA	375 mg/m <sup>2</sup> /w x 4, 6-m interval x 4	Addit. resp., amélioration de la rép. (5 patients)
Scaramucci (2004, 3)	Flu, FAND	1 m	375 mg/m <sup>2</sup> /w x 4 6-m interval x 4	MRD clearance, progression-free at +21, +24, +31 m





## Traitement de consolidation dans la LLC

### Toxicité de l'alemtuzumab

#### Montillo et al

180 mg Dose Totale (SC)  
Patients répondeurs à la  
fludarabine  
> 8 semaines

**Pas de toxicité  
hématologique ou  
infectieuse**

Réactivation CMV : **53 %**  
Possibilité de collection de  
cellules souches

#### O'Brien et al

120-360 mg Dose Totale (IV)  
prétraités  
Délai ?

Neutropénie grade 3-4 : **30 %**  
Infections : **37 %**  
Réactivation CMV : **22 %**  
**EBV+ LCL : 3 pts**

#### Moreton et al

810 mg Dose Totale (IV)  
Prétraités  
Délai : med 9 mois

Neutropénie grade 3-4 : **30 %**  
Infections : **43 %**  
(39 pts, 33 sévères)  
infections tardives  
( $\geq 1$  m) : **23 %**  
Réactivation CMV : **8 %**





## Traitement de consolidation dans la LLC

### Toxicité de l'alemtuzumab

#### Wendtner et al

Med 283 mg Dose Totale (IV)

Après F, FC

Délai : médiane 67 jours

Toxicité hématologique grade 3-4 :  
**45 %**

Infections sévères : **67 %**

Réactivation CMV : **36 %**

**Etude fermée**

#### Lin et al

540 mg Dose Totale (IV)

Après FR

Délai : 4 mois

Patients en RP 26 % de toxicité non acceptable (8 infections, 1 EBV-LCL)

Patients RC 47 % de toxicité inacceptable

7 décès toxiques

**Etude fermée**





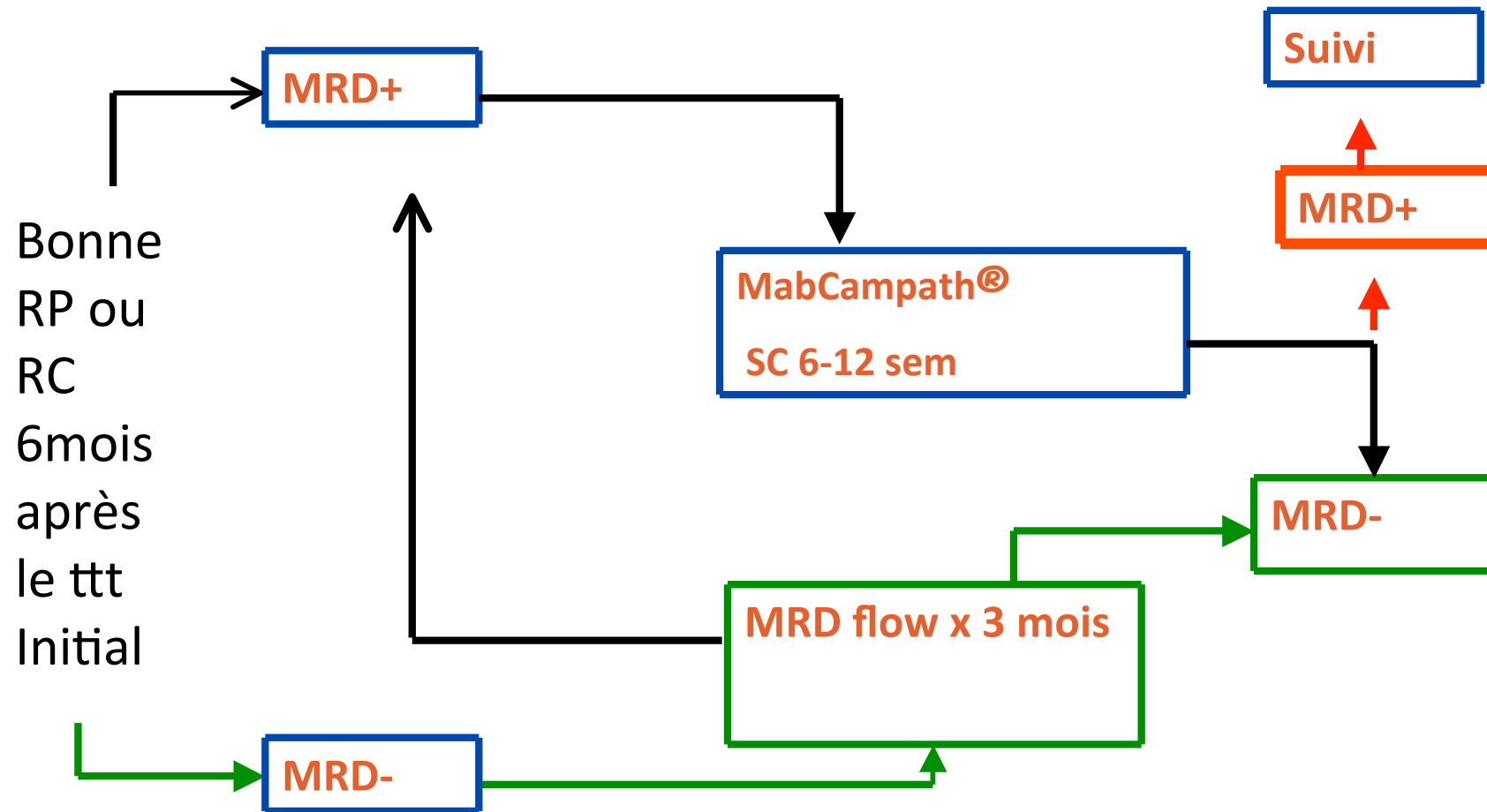
## Toxicité de l'alemtuzumab en consolidation

### Facteurs de risque

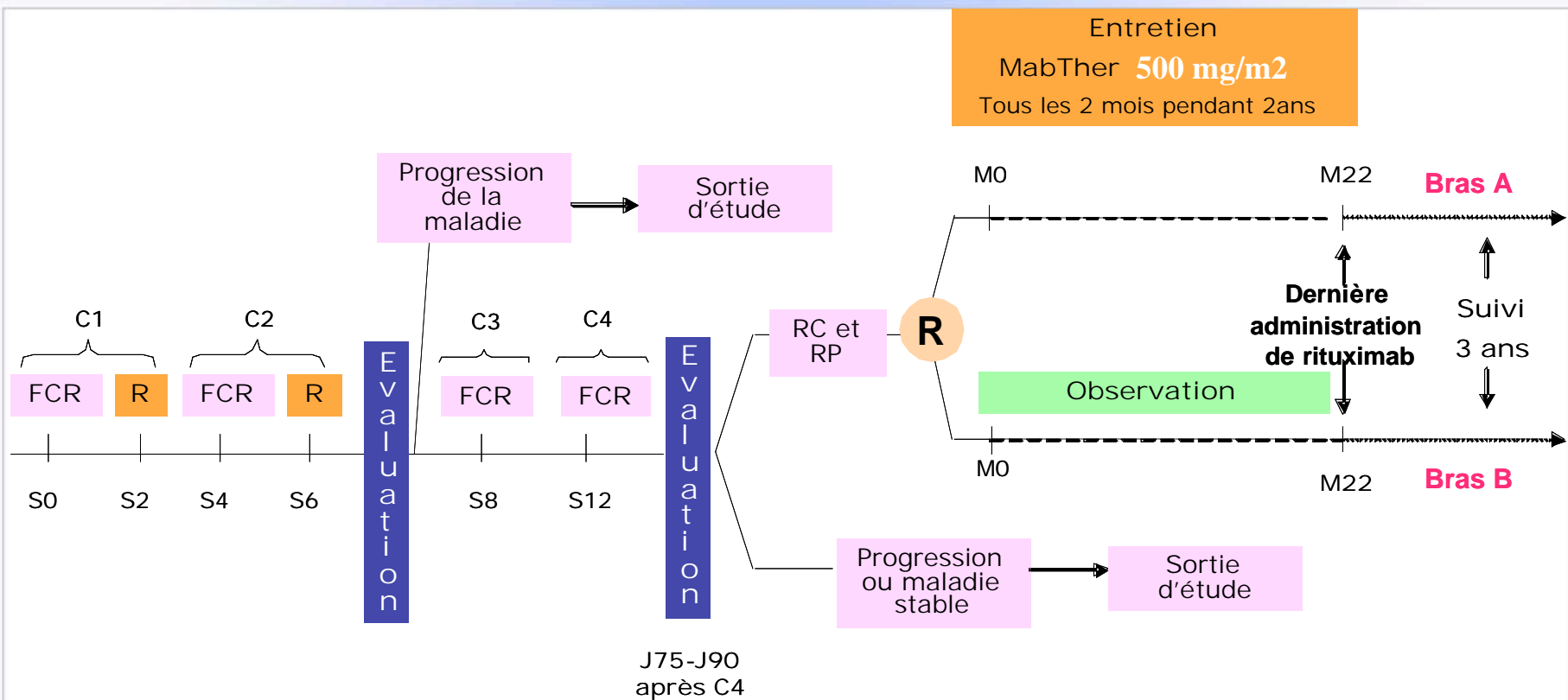
- Dose-intensité de la fludarabine
- Délai rapproché après induction
- Dose/durée d'Alemtuzumab
- Voie intraveineuse
- Prémédication avec stéroïdes
- Modification de la pharmacocinétique par la masse tumorale résiduelle



# UKCLL07 Eradication de la maladie résiduelle : maintenance par MabCampath®



# Schéma général de l'Etude LLC 2007 SA



C1: Rituximab : 375 mg/m<sup>2</sup> iv pour la première perfusion puis 500mg/m<sup>2</sup> iv pour la suivante

C2: Rituximab : 500 mg/m<sup>2</sup> iv pour les deux perfusions

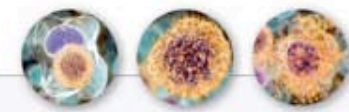
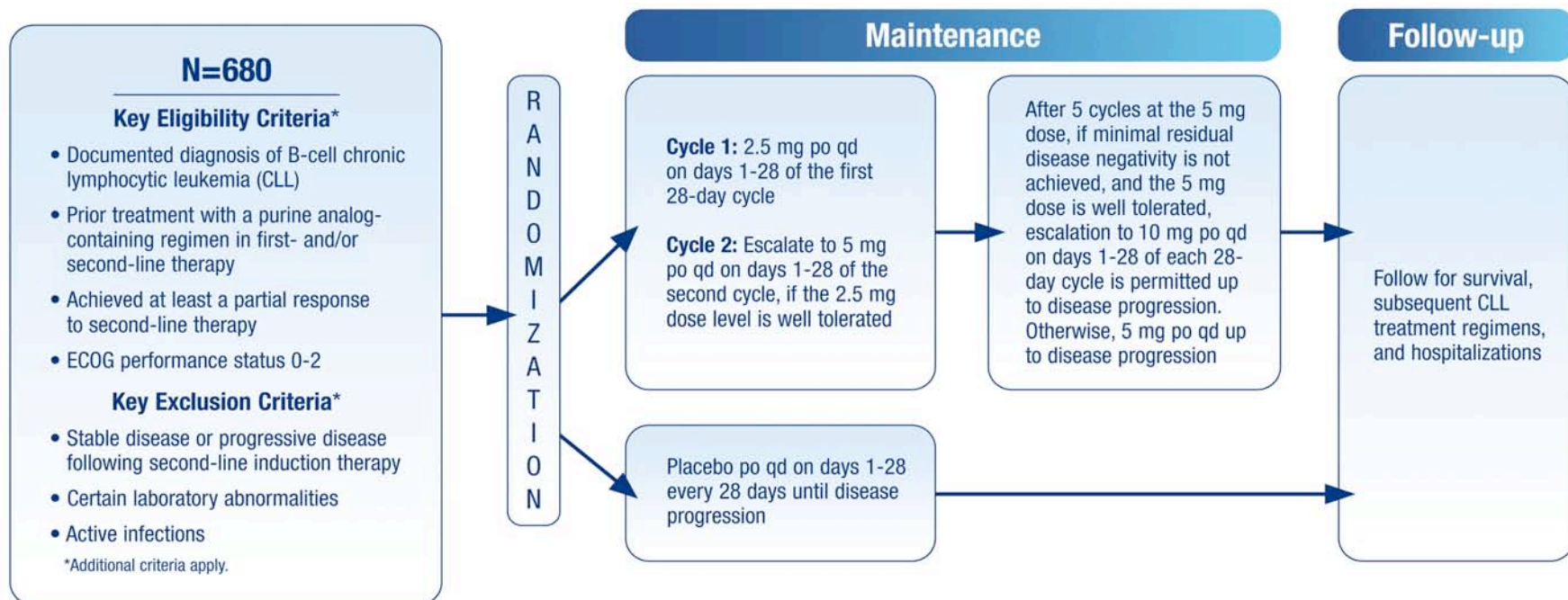
C1 à C4: Fludarabine orale: 40 mg/m<sup>2</sup>/jour, 1 fois par jour de J 1 à J 3

C1 à C4: Cyclophosphamide orale: 250 mg/m<sup>2</sup> 1 fois par jour de J 1 à J 3



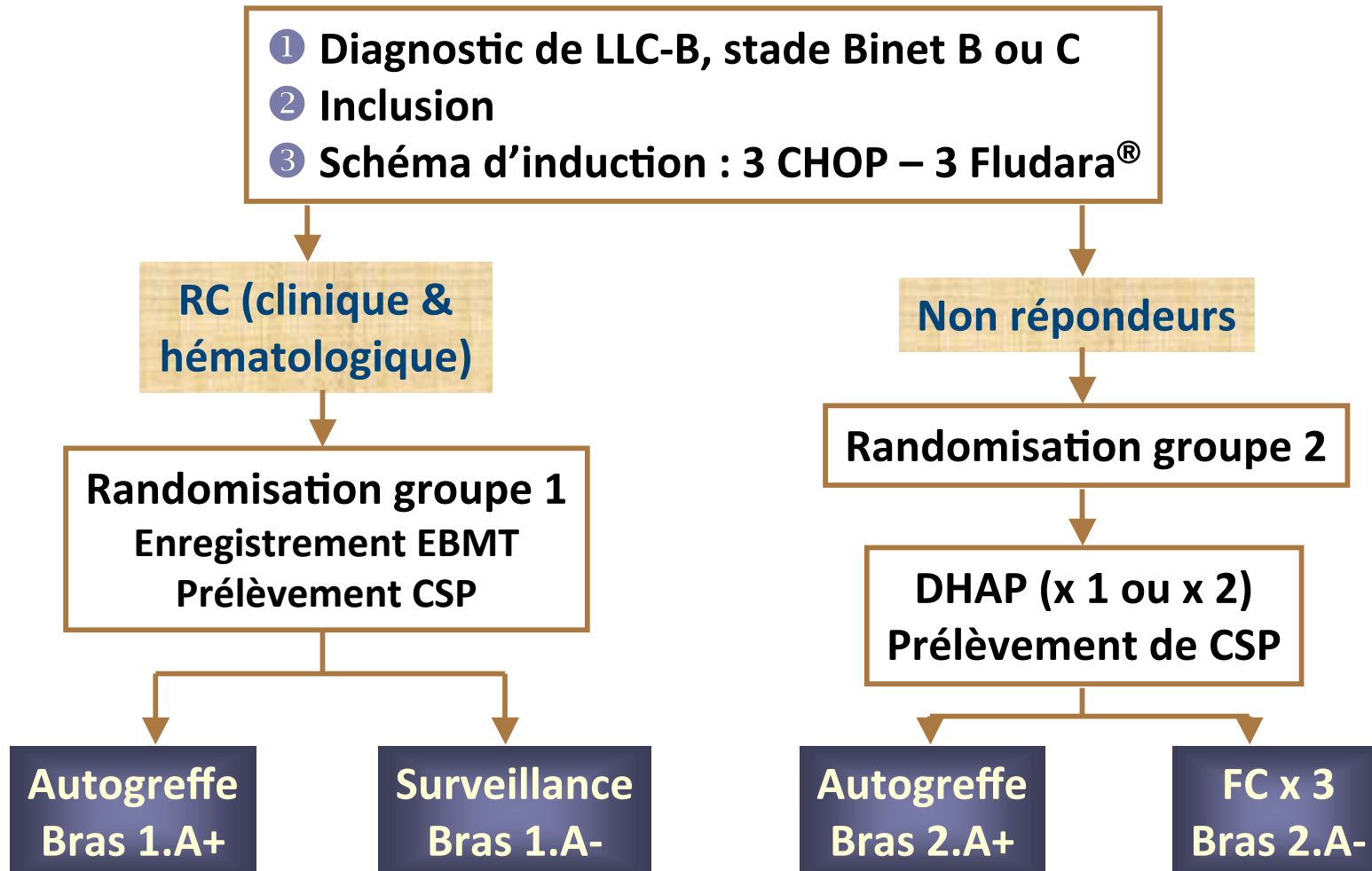
# CC-5013-CLL-002

- Phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study of the efficacy and safety of lenalidomide (Revlimid®) as maintenance therapy for patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia following second-line therapy





## Protocole AUTO-LLC : consolidation de la réponse en 1<sup>ère</sup> ligne (*L. Sutton ASH 2009*)





## Patients avec del 17p : quelles options thérapeutiques ?

- Inefficacité des traitements activant P53
- Intérêt de l'Alemtuzumab
- Intérêt des fortes doses de corticoïdes\*
- Nouvelles drogues (Flavopiridol, lénalidomide, etc.)





# Allogreffe

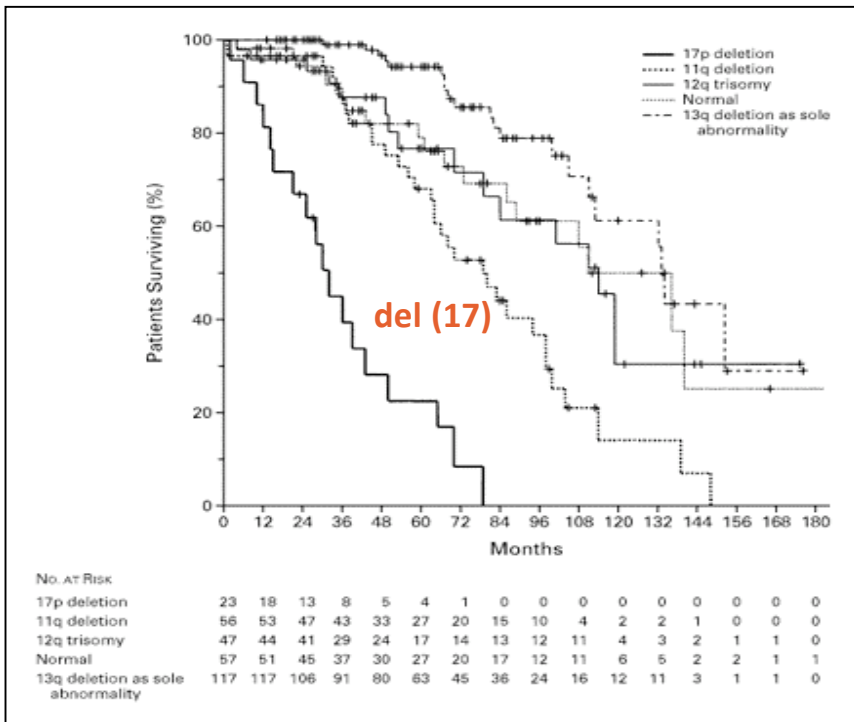
## Indications de l'allogreffe dans la LLC

- **Délétion de P 53**
- **Résistance à la fludarabine ou rechute précoce :**
  - 6 mois en monothérapie
  - 12 ou 18 mois si combinaison avec immunothérapie
- **Rechute autogreffe**
- **Efface les facteurs de mauvais pronostic (17p-) ?**

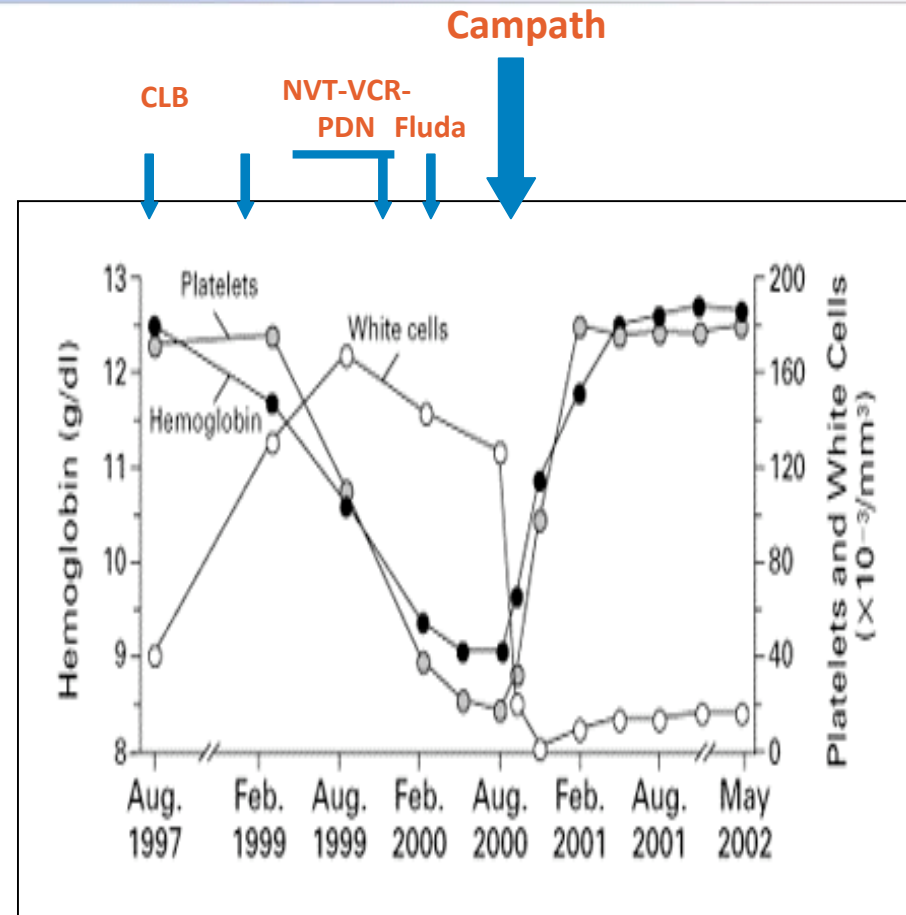




# Alemtuzumab : option de choix pour les LLC avec del(17) ?



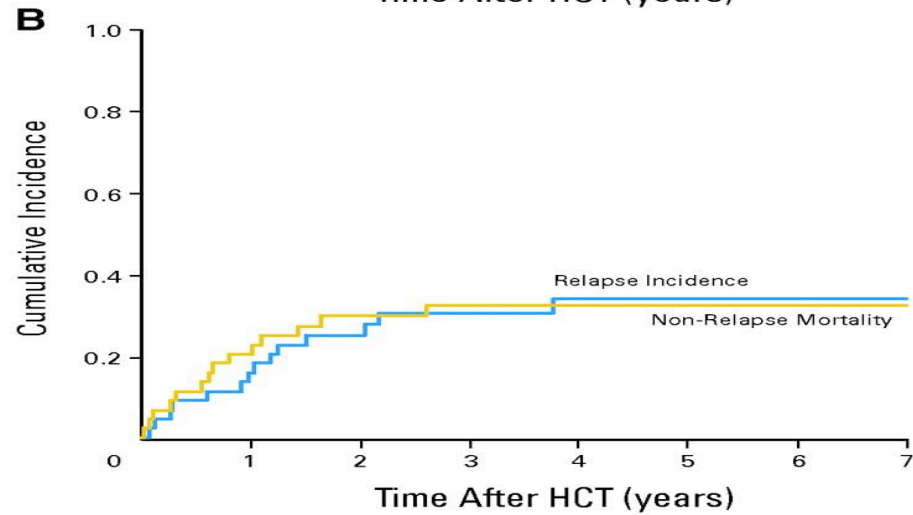
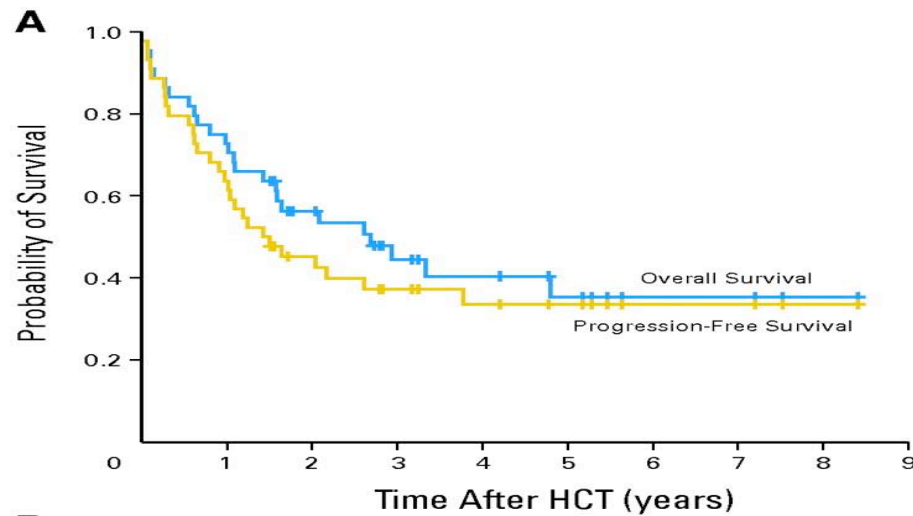
Döhner et al., NEJM 2000



Döhner et al., NEJM 2002



# ALLOGREFFE 17p- LLC (44 patients)(EBMT)

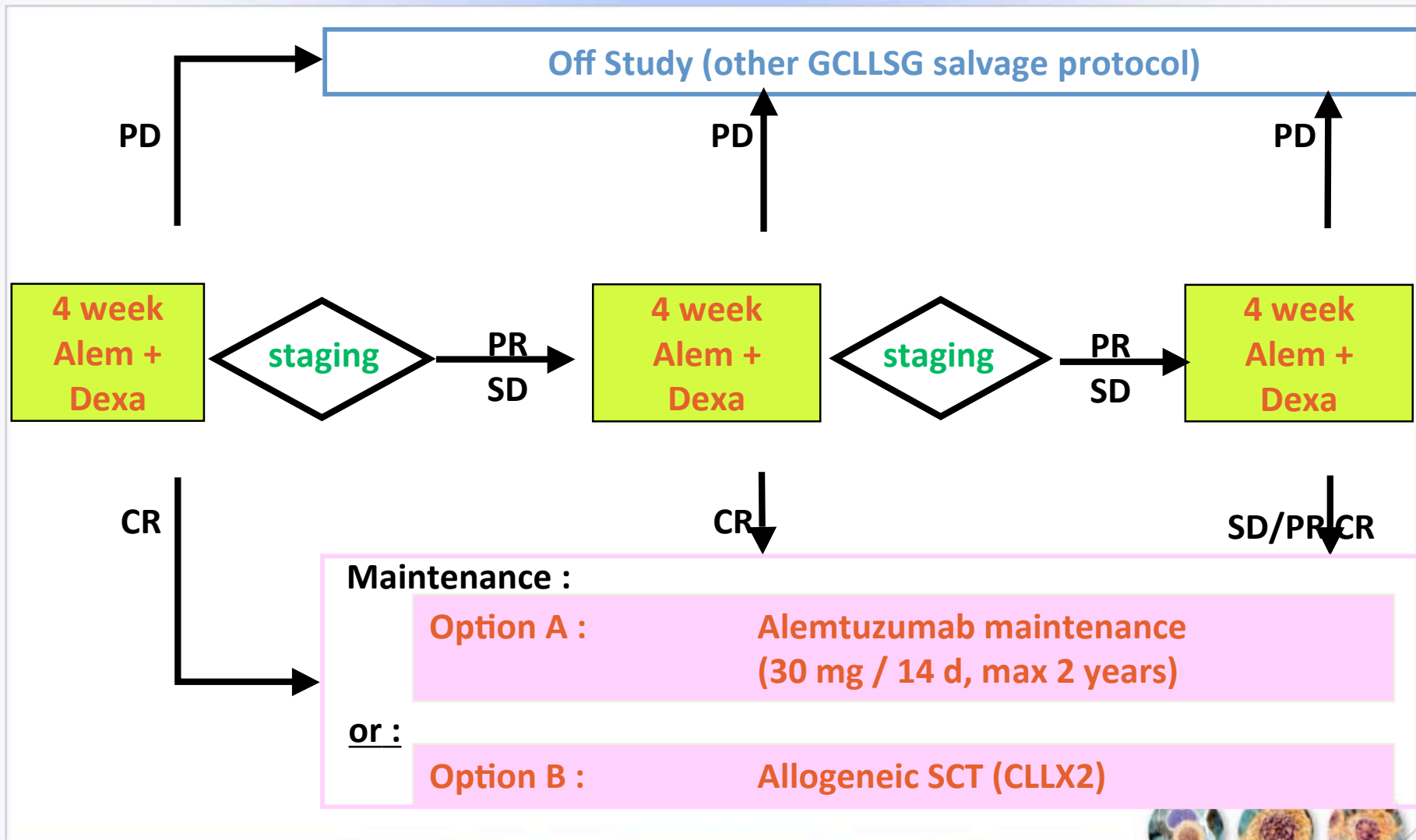


- **Survie globale à 3 ans : 44 %**
- **Survie sans rechute à 3 ans : 37 %**

Schetelig et al., *J Clin Oncol* 2008, 26 : 5094-5100



# CLL20 Trial for F-refractory or 17p- CLL





## Raisonner en comorbidités et non en âge

### Patients sans comorbidité :

- Le but : rémission complète avec maladie résiduelle négative ? (Guérison ???)

### Patients avec comorbidité :

- Le but : qualité de vie ?

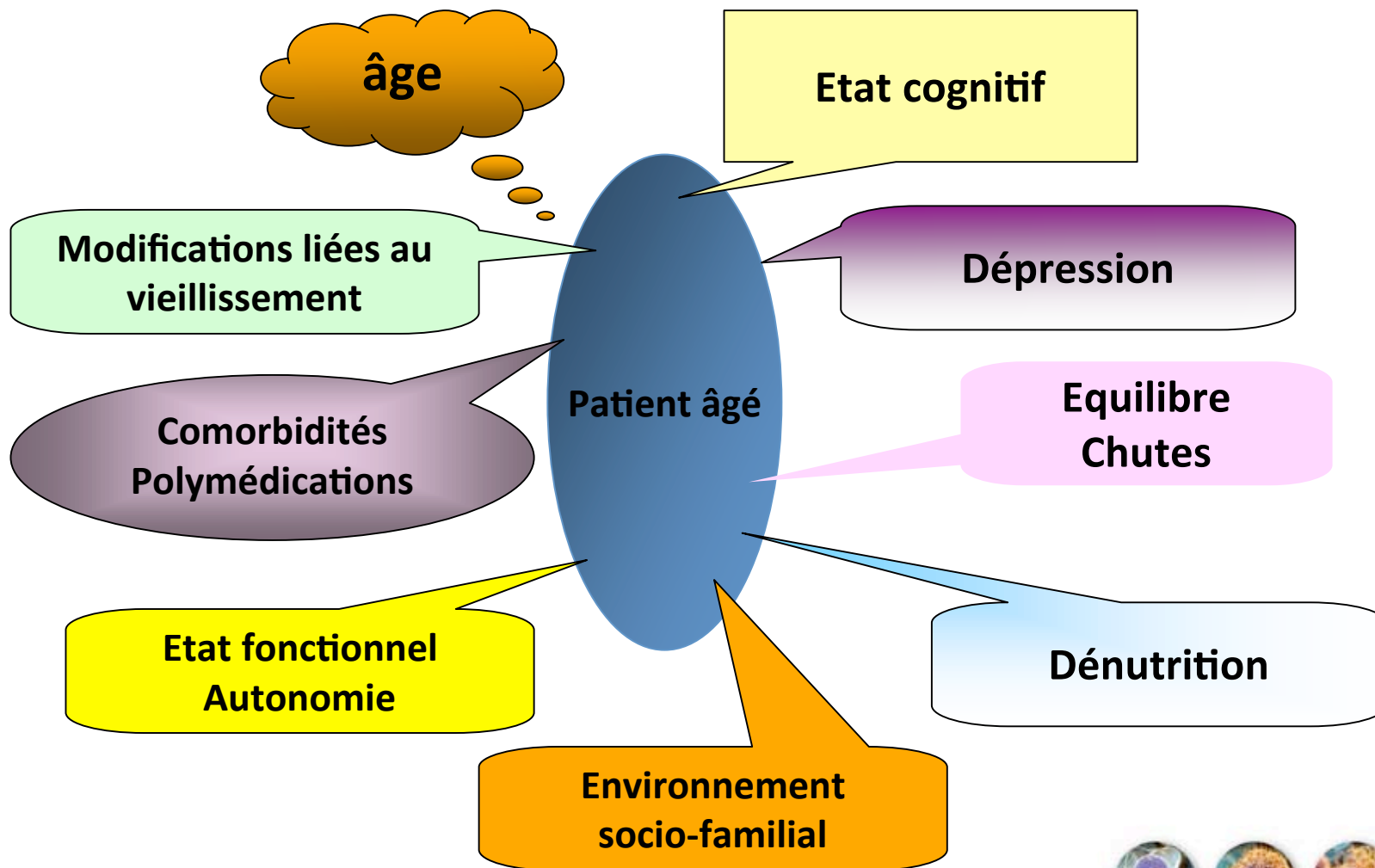


## Hétérogénéité de la population âgée et espérance de vie individuelle

Parfois évidente : le recours à l'EGA n'est pas utile



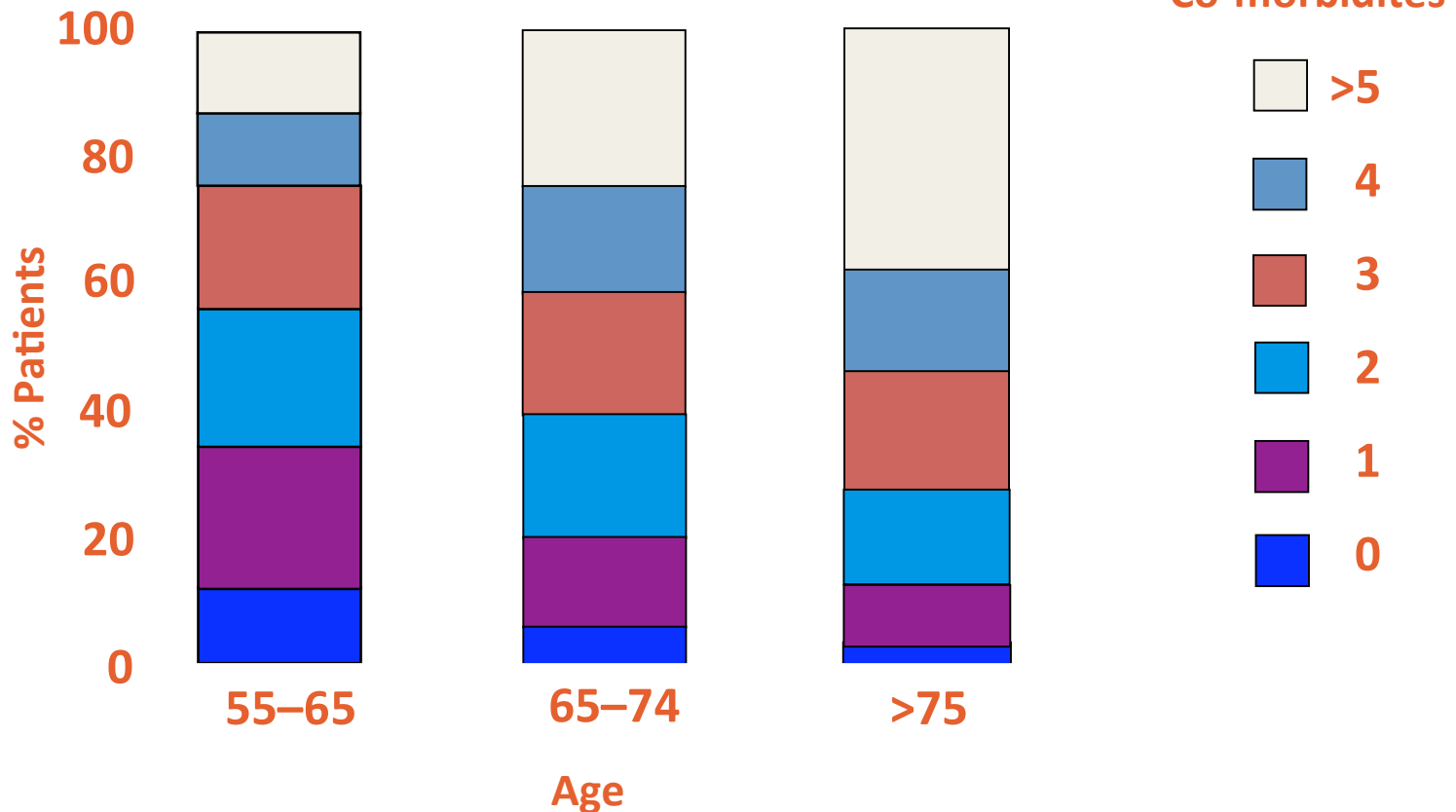
# Complexité des sujets âgés





# Des comorbidités qui augmentent avec l'âge

Registre SEER Cancer

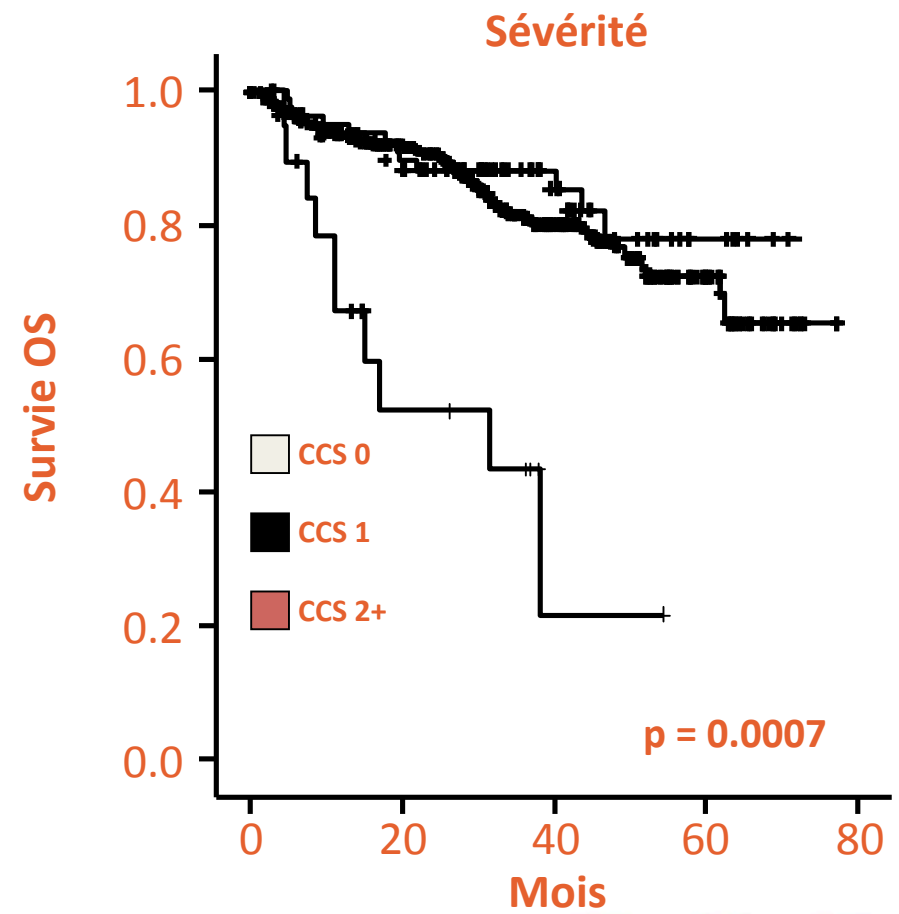
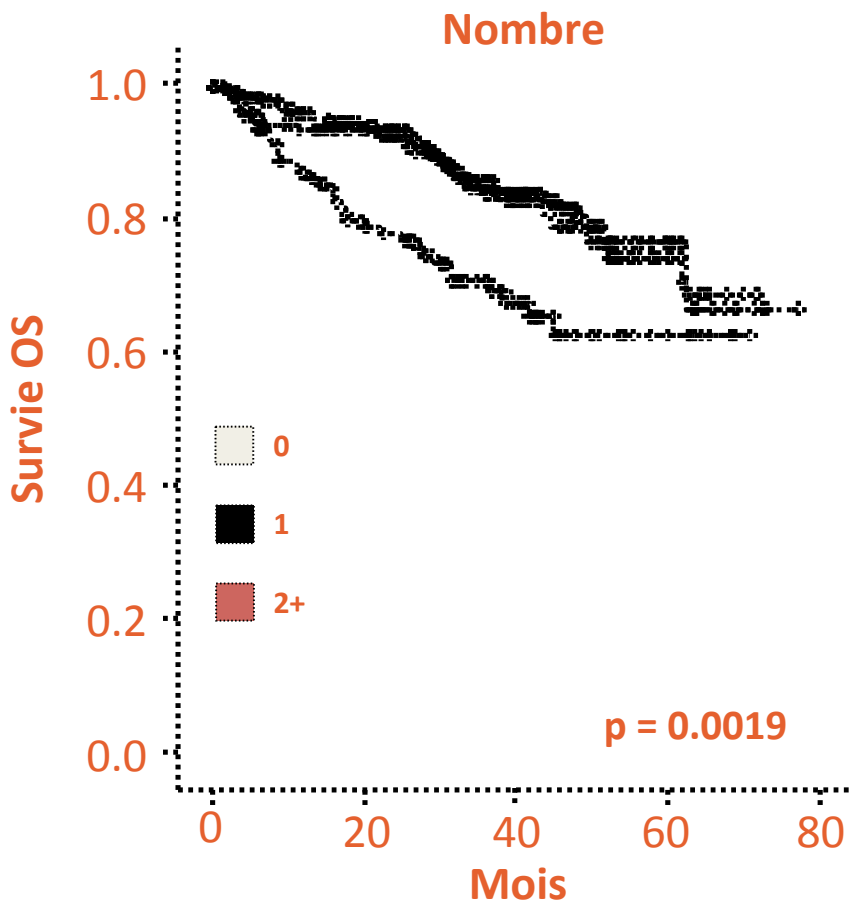


Yancik R et al. Cancer 1997





# Impact du nombre et de la gravité des comorbidités sur la survie des patients avec une LLC



Goede et al. IWCLL 2005



## The F-regimen in elderly CLL patients

	CLL4	CLL5	p-value
Patients in F-arms, n	182	92	–
Median (range) age, years	59 (37–65)	71 (65–79)	–
Co-morbidity (mild)	36 %	61 %	0.001
Mean courses of F	5.2	4.9	n.s.
Cumulative dose of F	1194 mg	1076 mg	0.05
CR	7 %	10 %	n.s.
ORR	83 %	86 %	n.s.
Median PFS in months	19.8	18.7	0.03
Median OS in months	–	29.0	<0.001
Myelotoxicities CTC III + IV	39 %	41 %	n.s.
Infections CTC III + IV	9 %	7 %	n.s.



## FCR vs FC chez les patients âgés avec une LLC

	MD ANDERSON, Houston, USA	
	FCR	FC
Patients évalués	44	17
Age (années)	70+	70+
Co-morbidité	No data	No data
Moyenne du nbre de cycles de F	5.0	4.0
CR	52 %	18 %
ORR	86 %	88 %
OS média en mois	–	27
Myélotoxicités CTC III + IV	75 %	65 %
Infections CTC III + IV	18 %	11 %



## FC/FCR light chez les patients âgés avec une LLC

	Age Nombre pts	Réponse globale/ R C (%)	Médiane PFS	Doses
<b>FCR</b> (Fooni 2009)	58 ans (35-85) 50 pts	100/79	22 mois 13 % neutropénie grade3/4	IV : F= 20 mg (J1-3) C =150 mg(J1-3) R en entretien 500mg/m <sup>2</sup> tous les 3 mois jusqu'à la rechute
<b>FC</b> (Marotta 2000)	75 ans 20 pts	85/15	NR	IV : F=15mg (J1-4), C=200mg (J1-4)
<b>FC</b> (Forconi 2007)	61-80 ans 13 pts	100/61	NR	PO :F= 25mg (J1-4), C=150 mg (J1-4)

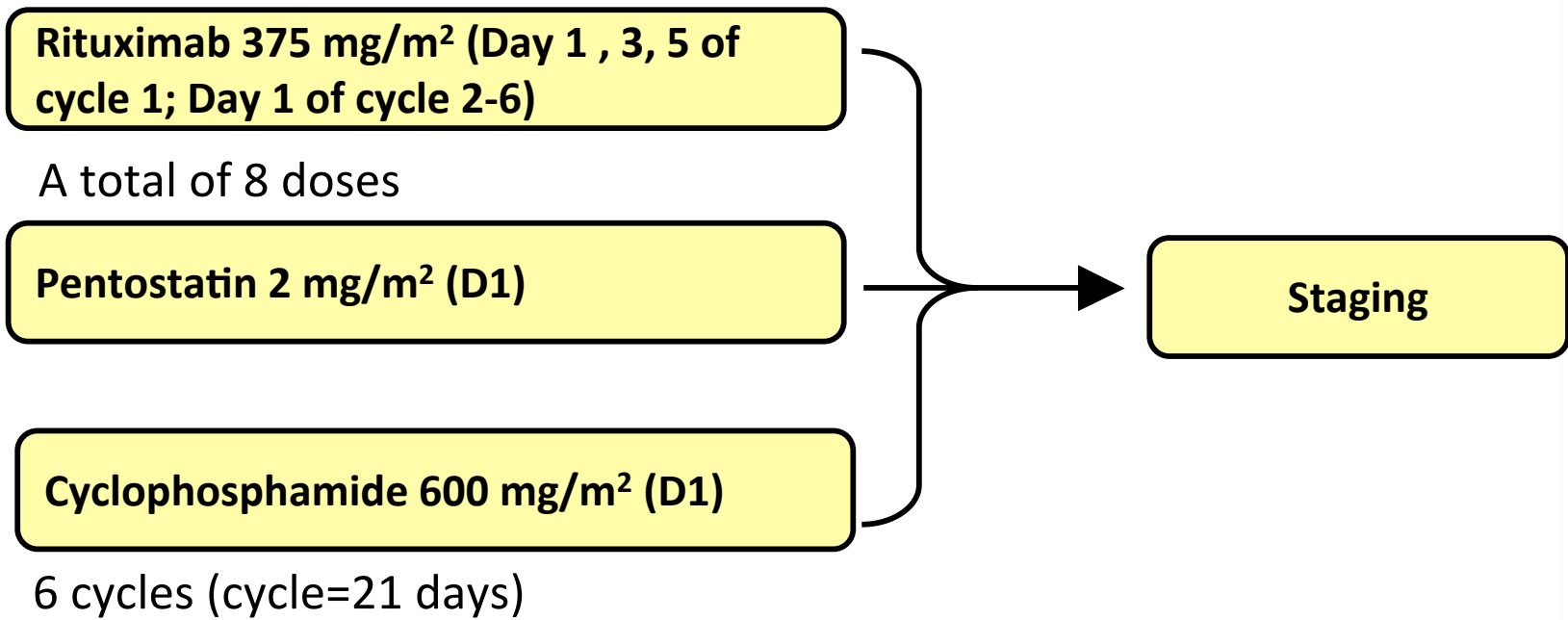
F : fludarabine, C : cyclophosphamide R : rituximab





## Phase II Pentostatin, Rituximab, Cyclophosphamide (PCR) in Previously Untreated CLL

### Patients with progressive, untreated B-CLL (N = 64)



Allopurinol for 15 days of cycle 1  
Filgastrim on day 3  
Acyclovir and TMX/SMZ (12 months)



## Tolerability of PCR in Patients Age $\geq 70$

	Age<70 n=46	Age $\geq$ 70 n=18	P value
Mean / Median # cycles	5.3 / 6	5.6 / 6	0.36
% requiring dose reduction	13 %	11 %	1
<b>% requiring dose delay &gt;1wk</b>	<b>7 %</b>	<b>28 %</b>	<b>0.03</b>
% grade 3-4 infection	11 %	6 %	0.67
% grade 3-4 non-heme tox	28 %	22 %	0.76
% any grade 3-4 heme tox	48 %	61 %	0.41
Neutropenia	35 %	56 %	0.16
Thrombocytopenia	22 %	17 %	0.74
Anemia	2 %	0 %	1



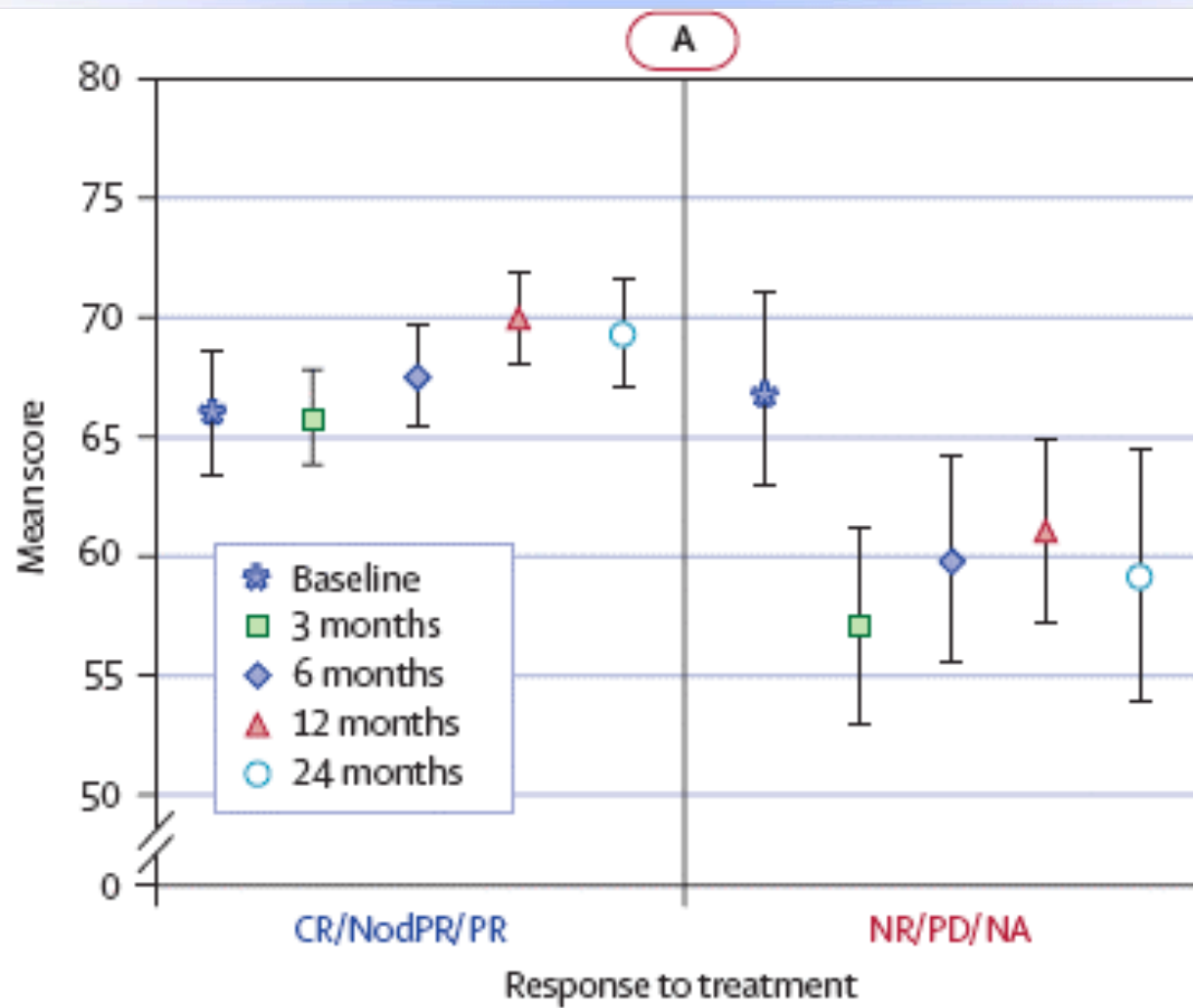


## Traitement du patient âgé

- **FCR / FC n'est pas bien toléré chez les patients âgés avec des comorbidités**
- **F a une toxicité acceptable mais n'est pas supérieure au chlorambucil pour PFS et survie (Eichhorst B, Blood 2009)**
- **La pentostatine est mieux tolérée chez le patient âgé et si insuffisance rénale**
- **Modifications de dose F / FC peuvent avoir un effet anti-leucémique efficace et une relativement bonne tolérance chez les patients âgés avec une LLC**
  - Mais à démontrer !!



## Adéquation entre la qualité de vie et la réponse...



Catovsky Lancet 2007; Eichhorst JCO 2007





## Protocoles chez le sujet âgé « unfit »

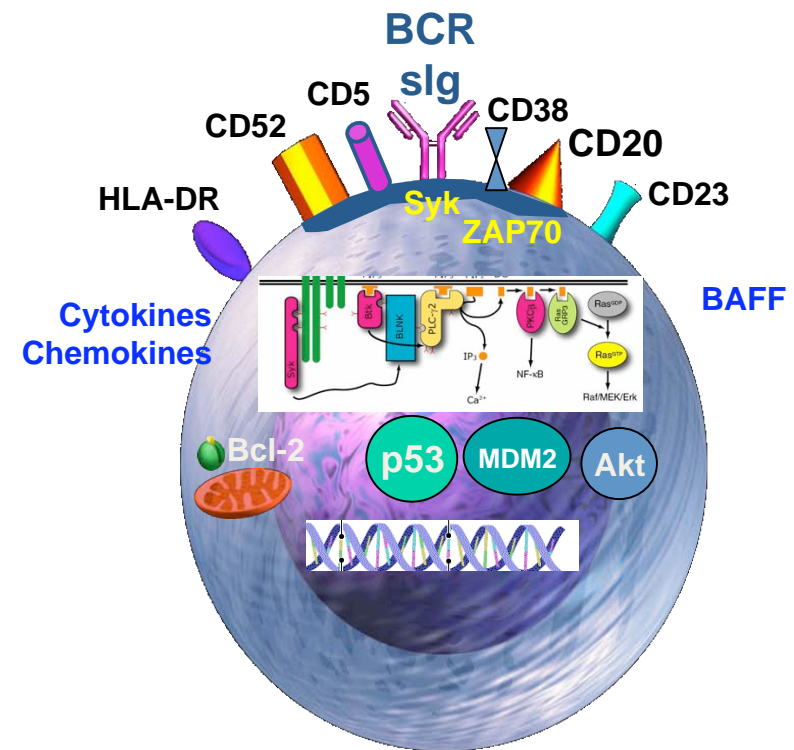
### Comorbidités dans les essais cliniques

- **La recherche clinique doit explorer :**
  - L'impact de la comorbidité chez les patients avec une LLC
  - Le développement d'outils pour l'identification et la stratification des comorbidités
  - Le bénéfice potentiel des protocoles « light »
  - L'impact de la coopération gériatrie / hématologie



# Therapeutic Targets

1. Surface Molecules
2. Membrane Lipid Rafts
3. Signaling Pathways
4. Apoptosis induction
5. P53 modification
6. Ubiquitination / proteasome
7. HDAC inhibitors
8. Nucleoside biochemistry

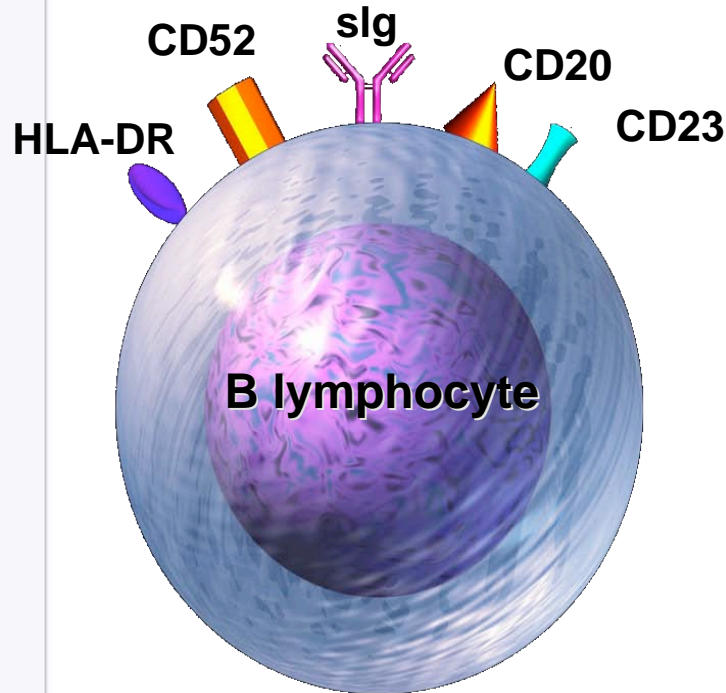


**B-CLL lymphocyte**

Adapted from Press O, et al. *Cancer J Sci Am.* 1998 : 4(suppl 2) :s19–s26, and M Hallek.



# Surface Molecule Targets on B Cells



Molecule	Fn	MAb
HLA-DR	<i>MHC</i>	Hu1D10 (Apolizumab)
CD20	<i>Ca channel</i>	Rituximab Large loop Ofatumumab Small loop GA 101
CD22	<i>IgSF Adh/signal</i>	<i>Epratimumab weak on CLL</i>
CD23	<i>FcεRII</i>	Lumiliximab
CD25	<i>IL-2R</i>	Denileukin diftitoxin
CD37	<i>Tetraspan</i>	CD37-SMIP
CD38	<i>ADP-ribosyl cyclase</i>	Humax-CD38
CD52	<i>GPI-linked</i>	Alemtuzumab
CD80	<i>Co-stim</i>	<i>Galiximab weak on CLL</i>
TRAIL	<i>TNF apoptosis lig</i>	TRA-8

Adapted from Press O, et al. *Cancer J Sci Am.* 1998 : 4(suppl 2) : s19–s26, and M Hallek.





# Nouvelles molécules dans la LLC

## Potential Molecular Targets in CLL

## Emerging Novel Therapies

**Bcl-2**

**Antisense oligonucleotides  
GX15-070 (Obatoclax)**

**Akt**

**UCN-01 (7 hydroxy-staurosporine)  
mTOR inhibitors**

**NF- $\kappa$ B**

**Proteasome inhibition (Bortezomib)**

**DNA methylation**

**Hypomethylating agents (Decitabine)**

**Histone acetylation**

**Histone Deacetylase inhibitors (Depsipeptide)**

**Lyn kinase**

**Dasatinib**

**ZAP-70**

**Hsp-90 inhibitors**

**“Microenvironment”**

**Lenalidomide**

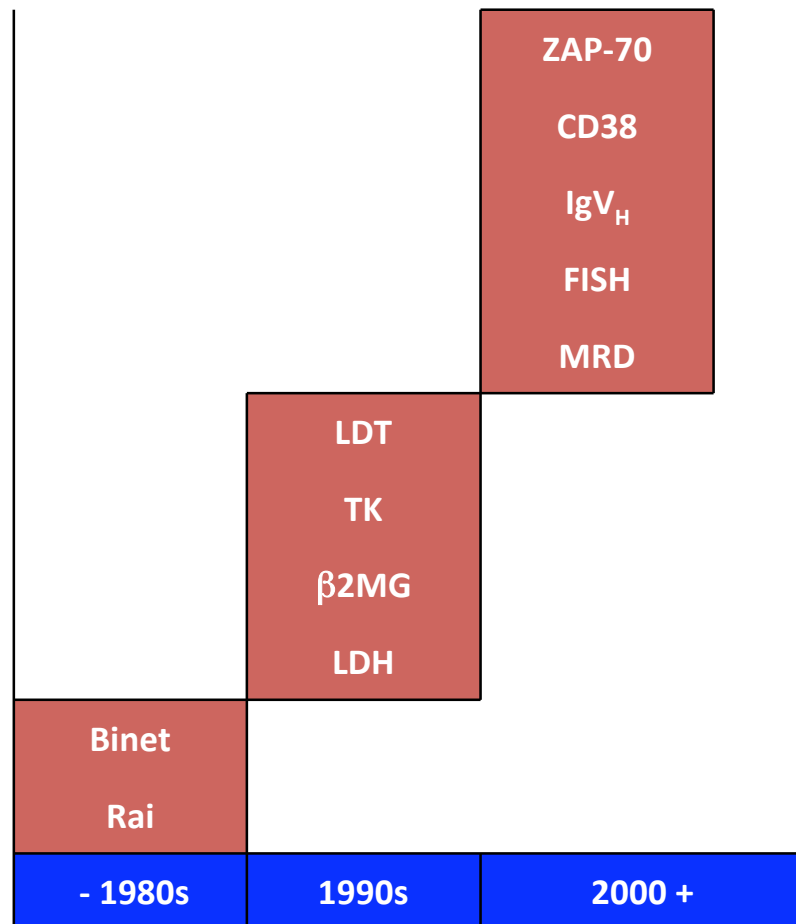
**CDKs**

**Flavopiridol**

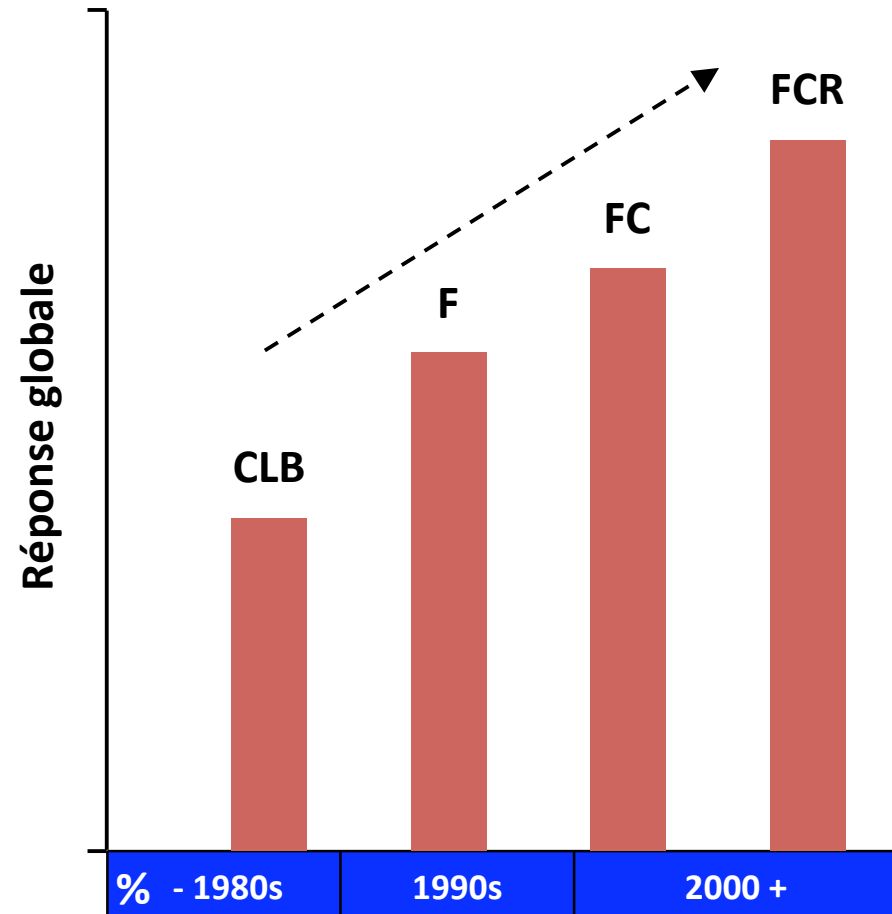


# Modifications de la prise en charge de la LLC

## Evaluation du risque



## Traitement





## Conclusion : sujet “fit”

- **BUT : augmentation des rémissions complètes avec MRD négative grâce à des traitements « à la carte » adaptés au profil génétique de chaque patient**
- **Intérêt des nouvelles drogues pour les patients à caryotype défavorable**
  - Développement de thérapeutiques ciblées
  - Combinaison avec nouveaux anticorps monoclonaux
- **Discuter traitement de consolidation et de maintenance**





## Conclusion : sujet “unfit”

- **BUT : obtenir une bonne réponse au traitement pour avoir une bonne qualité de vie**
- **Développer des outils pour mieux évaluer les comorbidités et leurs impacts sur la prise en charge**
- **Développer les coopérations gériatrie / hématologie**
- **Discuter traitement de consolidation et de maintenance**

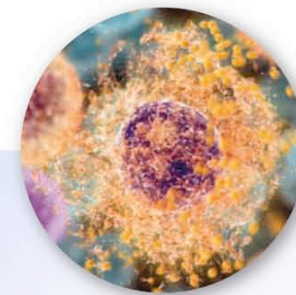
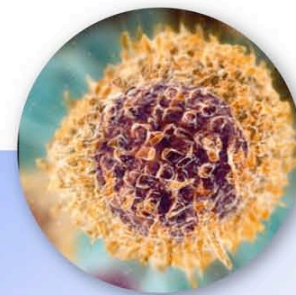
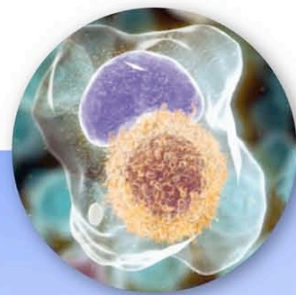




# Les Ateliers Lymphomes et LLC

**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

