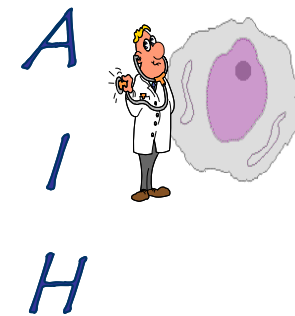
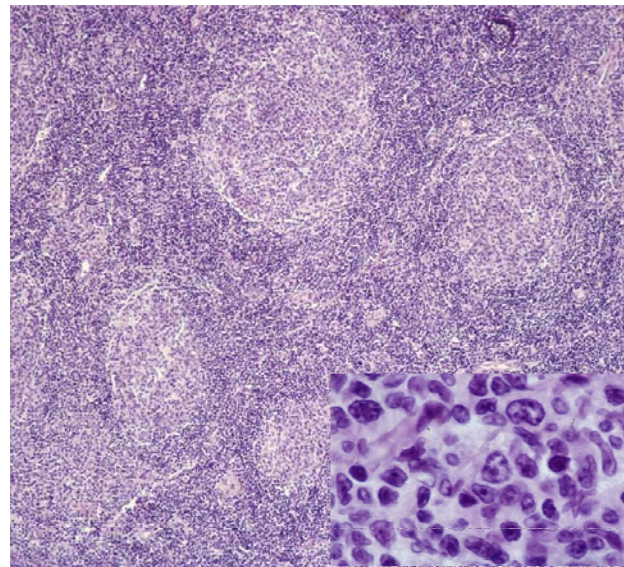


Place des anticorps monoclonaux dans la prise en charge des lymphomes indolents



sfh

samedi 25 mars

Patients de bon pronostic ou de faible masse

- **Patiente de 57 ans**

- **Histoire**

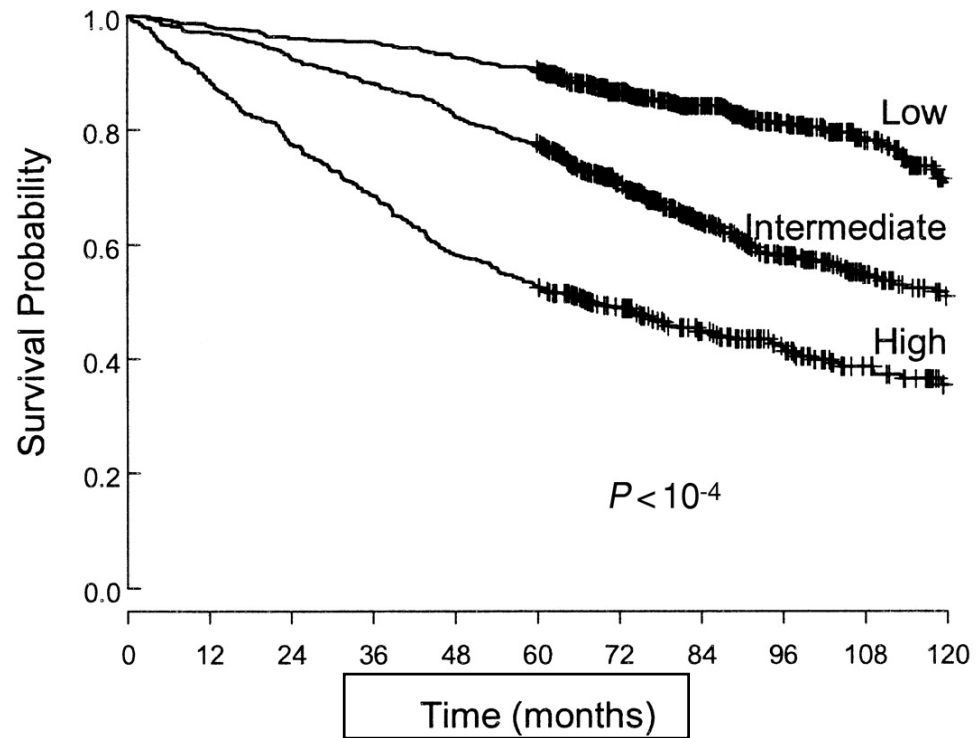
- Augmentation progressive en environ 6 mois d'un ganglion cervical droit, atteignant 4 cm d'axe transversal
 - Pas de symptôme général ; ECOG = 0
 - LDH – $\beta 2$ microglobuline – Lymphocytes – Hémoglobine
 - Scanner TAP normal = 1 ADP axillaire 1 cm
 - BM = infiltrat modéré (~ 10%)
 - FLIPI=1

- **Examen anapath**

- Lymphome folliculaire grade 2

Le “Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI)”

Paramètres:
 -Age (60ans)
 -Stade
 -Hb (12 d/dl)
 -<4 aires ggn
 -LDH



Groupe	No. de facteurs	Patients (%) (n=1,795)	5-ans (%)	10-ans (%)	Risque relatif
Bon	0-1	36	91	71	1
Intermediaire	2	37	78	51	2.3
Mauvais	≥3	27	53	36	4.3

Quelle attitude thérapeutique de première ligne?

FLIPI faible risque
Faible masse tumorale

Si maladie disséminée

- Abstention (validée par essais randomisés)

Si maladie localisée,

- Alternative supplémentaire = radiothérapie

Nouvelles options

Anticorps monoclonaux nus ou radiomarqués

Anticorps nu: Rituximab en monothérapie

(Colombat & all, Blood 2001 ; Solal-Celigny ASH 2004)

N=54

1. **Bon taux de réponse**
ORR=73%, CR/CRu=26%

2. **Valeur prédictive**

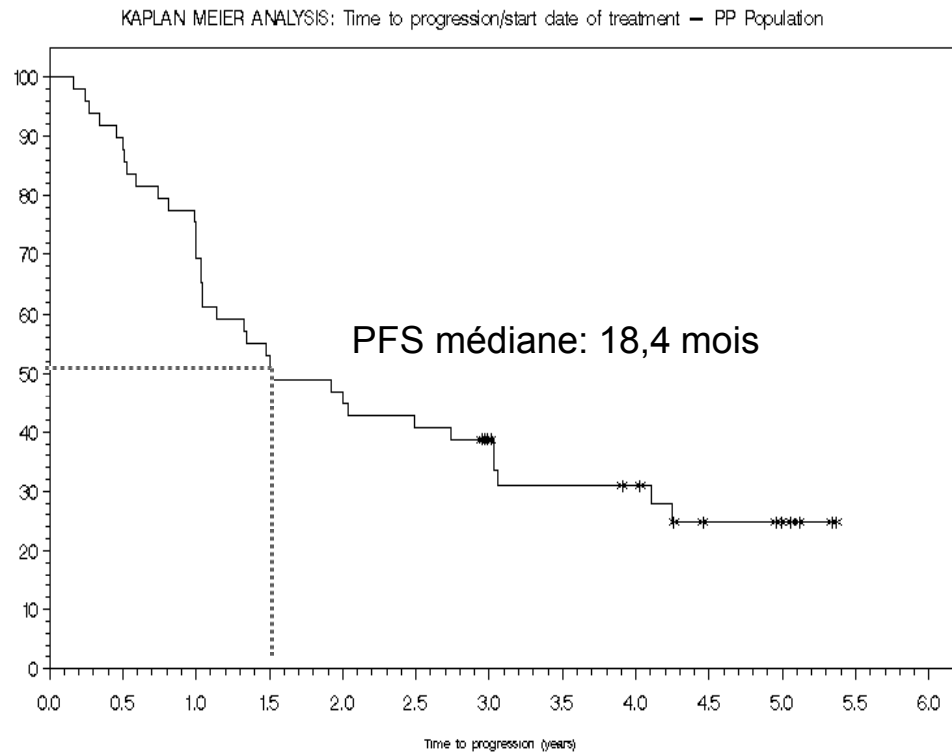
- **Négativisation BCL2-J_H**

Rechutes: 1/17- contre 8/13+

- **Polymorphimes FcγRIIIA (ADCC)**

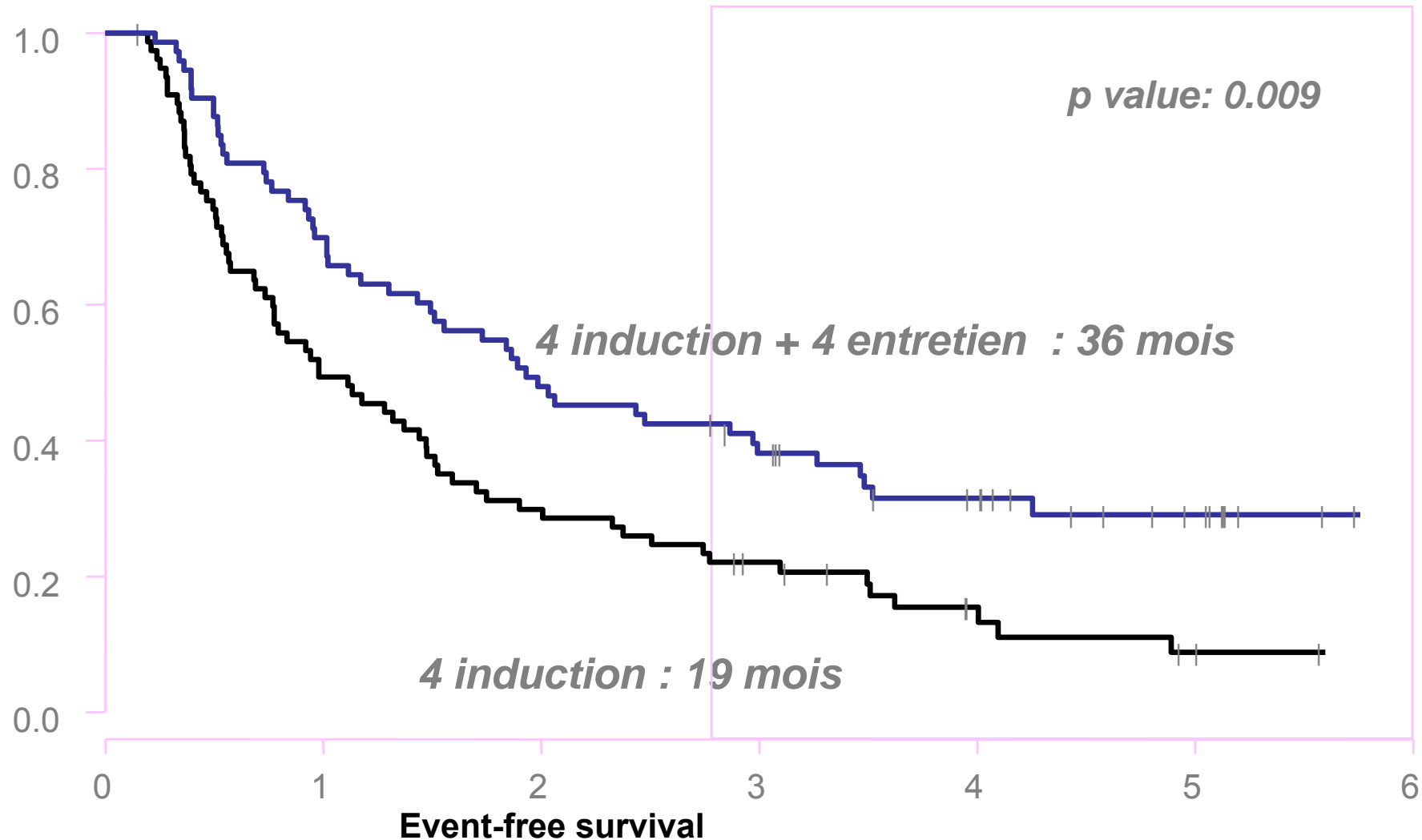
3. **PFS médiane ~ 18 mois**

4. **Quelques répondeurs à long terme**



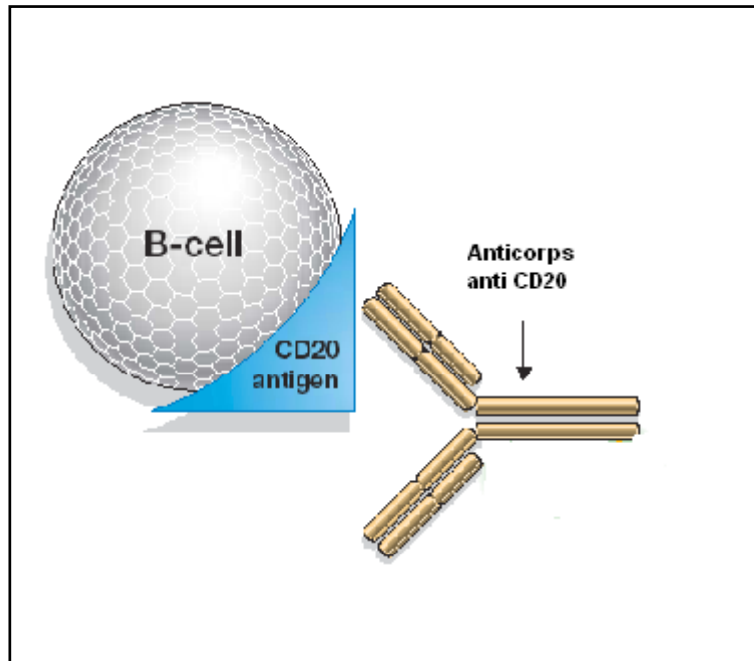
SAKK 35/98: survie sans évènement LF

59 patients non traités

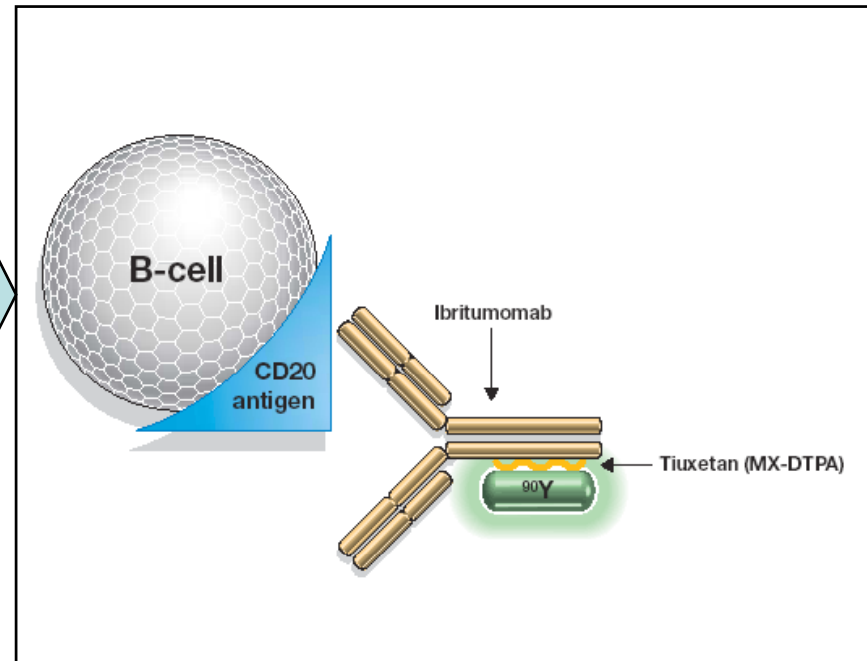


Anticorps radiomarqués

Anticorps froid



Anticorps marqué à l'Yttrium 90 (^{90}Y)



Traitement par 131I-tositumomab (Bexxar) pour les LF de stade III/IV

N = 76

95%

75%

réponse globale

réponse complète

réponse moléculaire ds 80% des pts évaluables en RC

suivi median

5.1 ans

ans PFS (tous patients)

59%

S med.

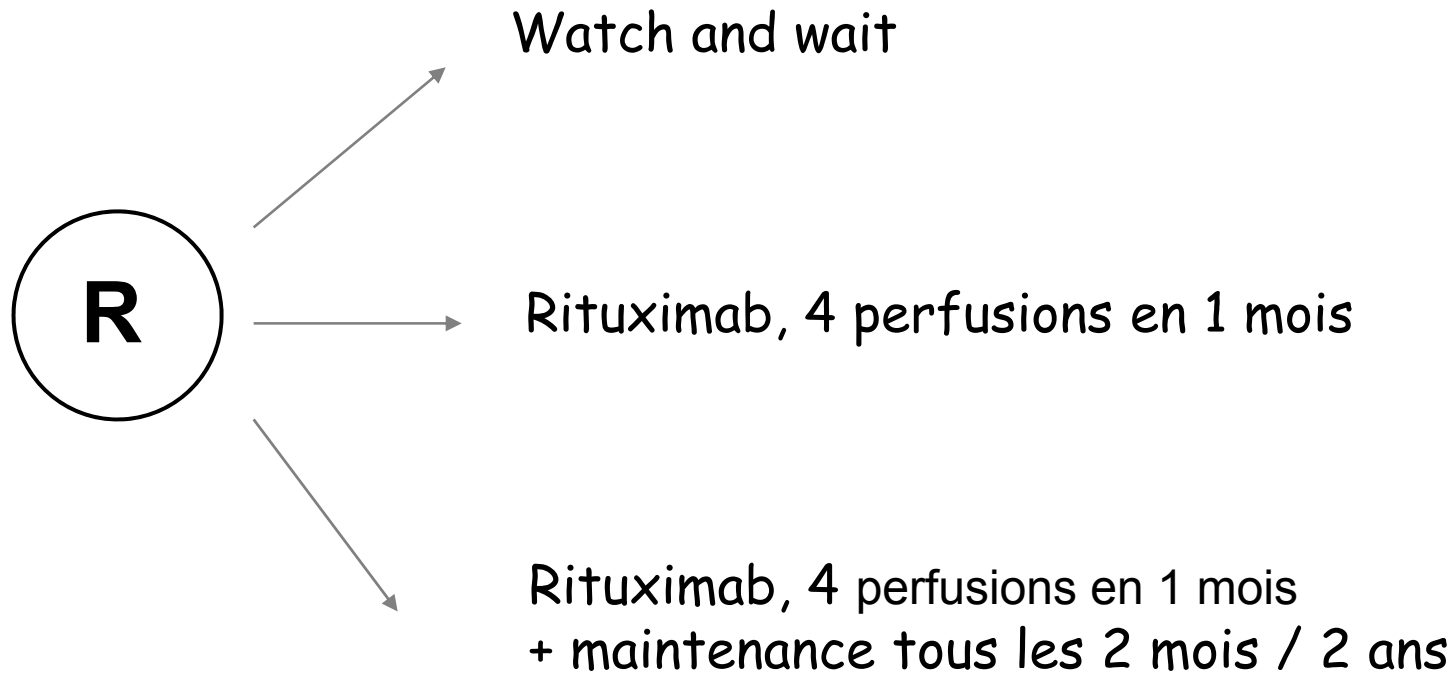
6.1 ans

réponse prolongée: 40/57 RC → rémission durable à 5ans

plus peu de toxicité à long terme



Etude intergroupe = RWW



Essai similaire aux Etats-Unis : RESORT

Fortes masses

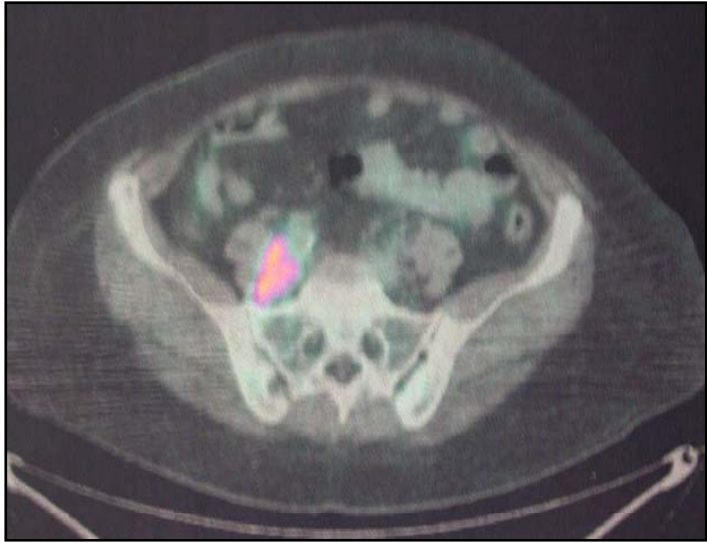
- **Patient de 68 ans**

- Altération progressive de l'état général et adénopathies multiples
 - amaigrissement de 2 kg, sueurs nocturnes, ECOG = 1
 - adénopathies cervicales, axillaires, inguinales bilatérales et adénopathies profondes au CT-scan
 - splénomégalie de 4 cm
 - LDH à 365 (N < 450) ; Hb à 10,4 g/dl

- **Examen anapath**

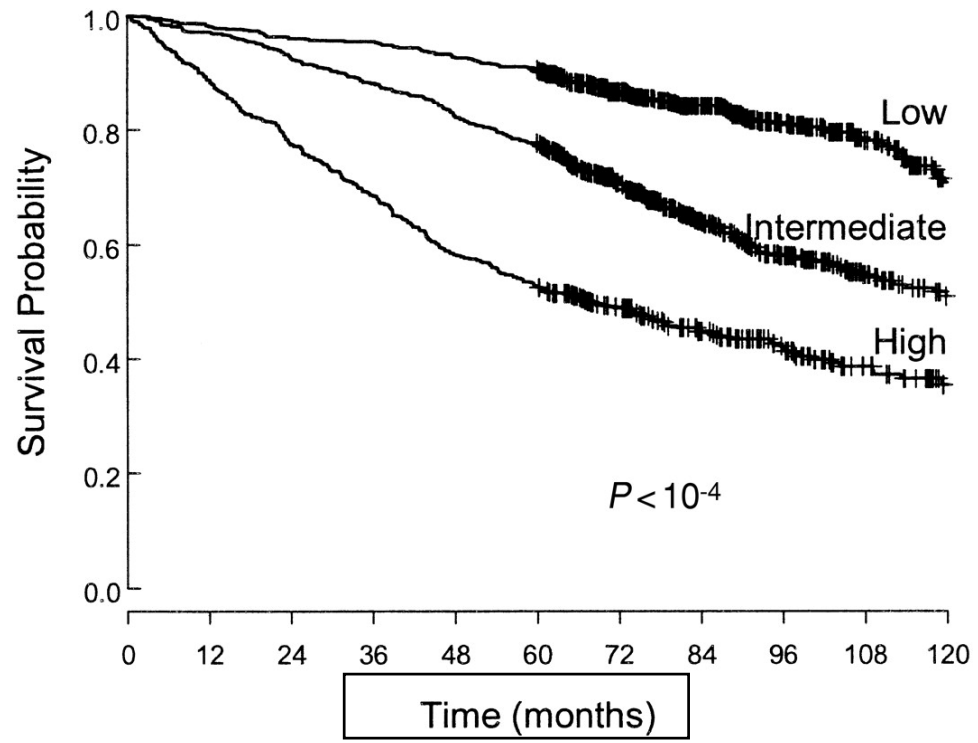
- lymphome folliculaire de grade 1
- BM: biopsie médullaire montre en envahissement important, paratrabéculaire

- FLIPI=4



Le “Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI)”

Paramètres:
 -Age (60ans)
 -Stade
 -Hb (12 d/dl)
 -<4 aires ggn
 -LDH



Groupe	No. de facteurs	Patients (%) (n=1,795)	5-ans (%)	10-ans (%)	Risque relatif
Bon	0-1	36	91	71	1
Intermediaire	2	37	78	51	2.3
Mauvais	≥3	27	53	36	4.3

Sokal-Celigny Blood 2004;104:1258

Pourquoi une immunochemiotherapie dans les lymphomes folliculaires ?

- Fort taux de réponse du rituximab quand il est utilisé seul chez les patients atteints de LF :
 - En rechute 50 – 55% ¹
 - En première ligne 73 – 80% ^{2,3}
- Bonne tolérance en association avec la chimio
- Résultats très prometteurs des phases II rituximab-CHOP ⁴

1. MacLaughlin, *et al.* JCO 1998.

2. Hainsworth *et al.*, Blood 2000.

3. Colombat *et al.*, Blood 2001 ; Solal-Celigny *et al.*, ASH2004.

4. Czuczman *et al.*, JCO 1999.

Immunochimiothérapie 1^o ligne dans les lymphomes indolents: 4 études randomisées

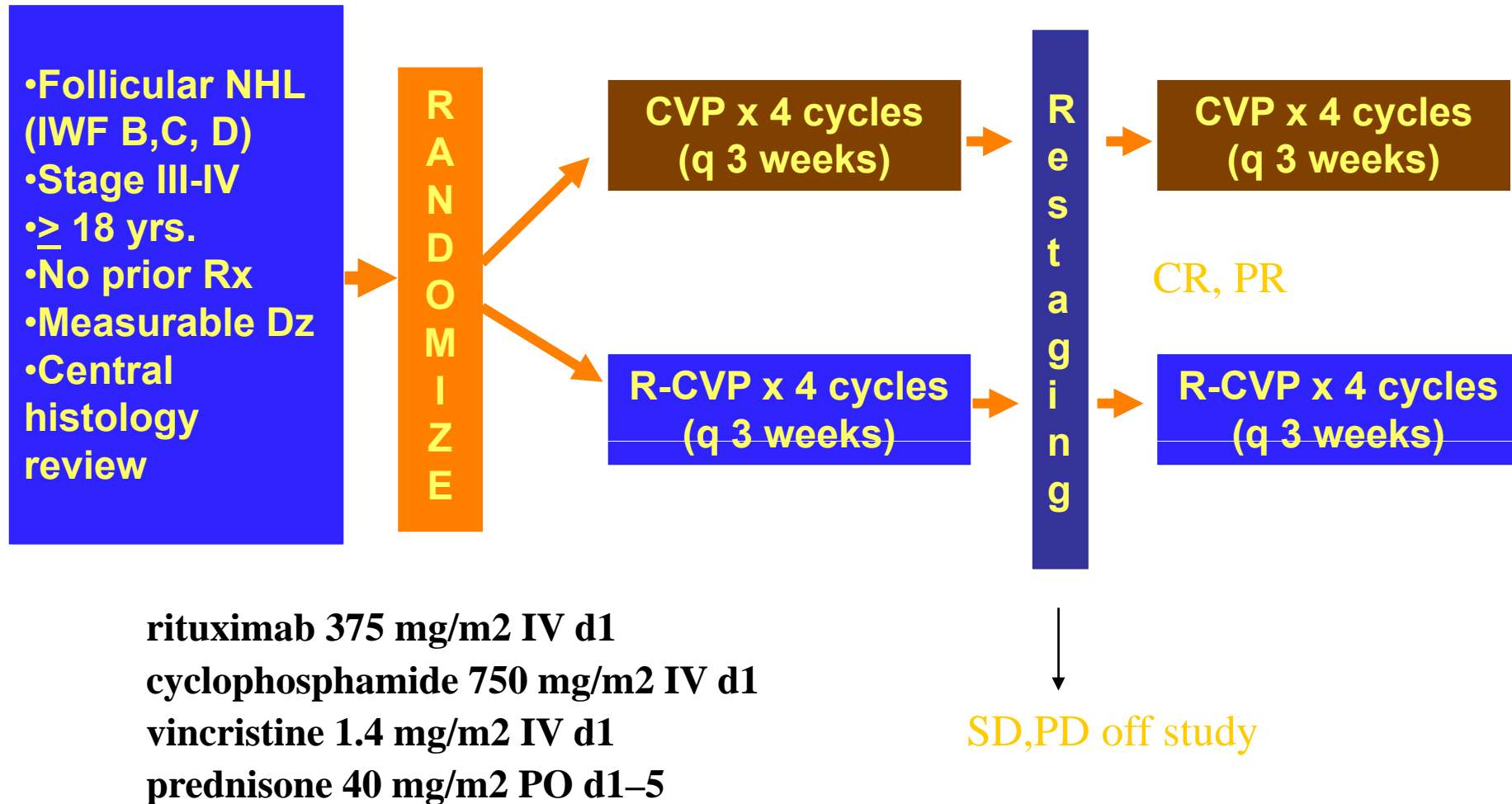
Nom étude & auteurs	Randomisation	Patients	Traitement
M39021 Marcus <i>et al.</i> ¹	321	FL	CVP vs. R-CVP
GLSG Hiddemann <i>et al.</i> ²	557	FL	CHOP vs. R-CHOP
M39023 Herold <i>et al.</i> ³	358	FL, MCL, LC	MCP vs. R-MCP
FL2000 Salles <i>et al.</i> ⁴	359	FL	CHVP IFN vs. R- CHVP IFN

Evaluable FL pts 1437

FL = follicular lymphoma
MCL = mantle cell lymphoma
LC = lymphoplasmacytic lymphoma
Pts = patients

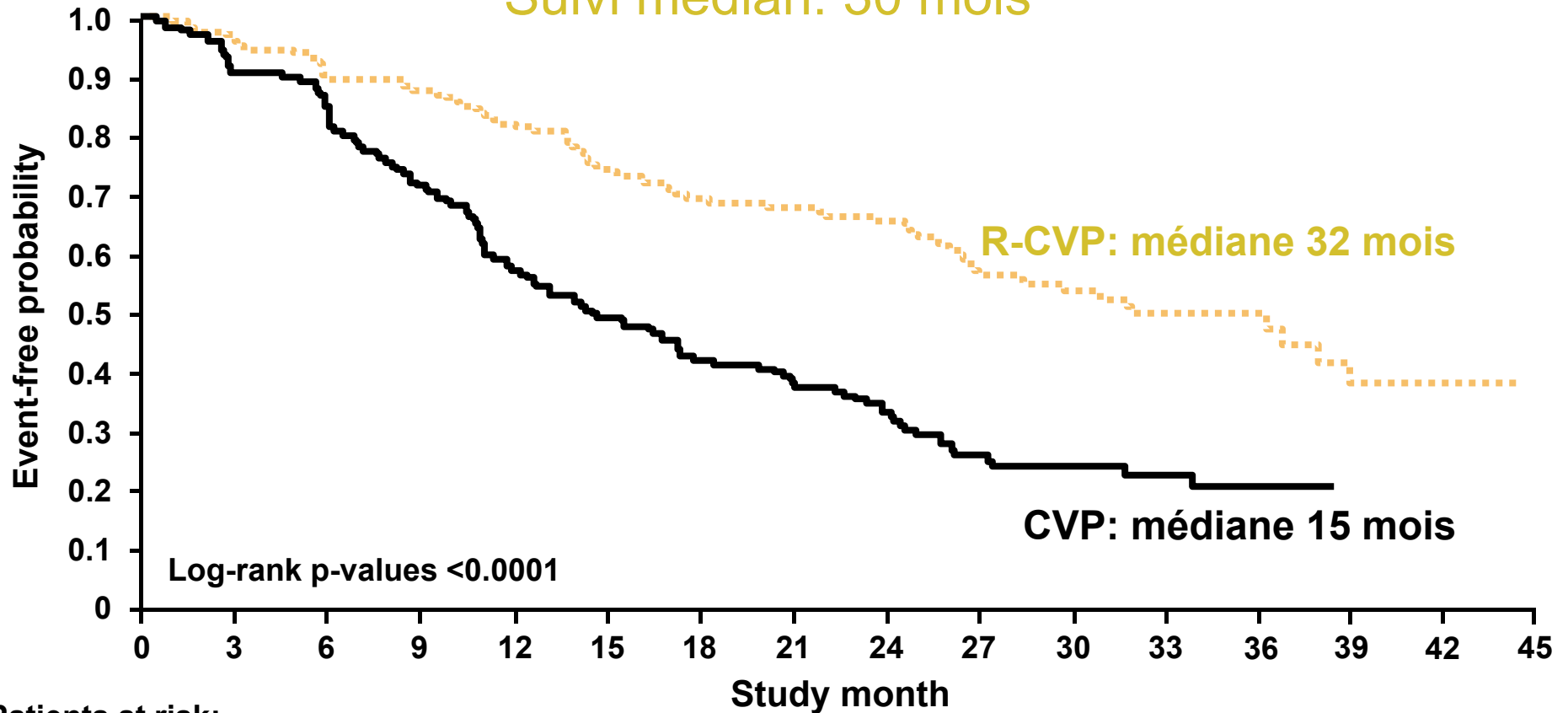
1. Marcus R, *et al.* *Blood* 2005; **105**:1417–1423.
2. Hiddemann W, *et al.* *Blood* 2005 **Epub** ; *Blood* 2004; **104**:Abstract 161
3. Herold M, *et al.* *Blood* 2004; **104**:Abstract 584.
4. Salles G, *et al.* *Blood* 2004; **104**:Abstract 160.

M39021 – Schema de l'étude



CVP versus R-CVP Time to progression

Suivi médian: 30 mois



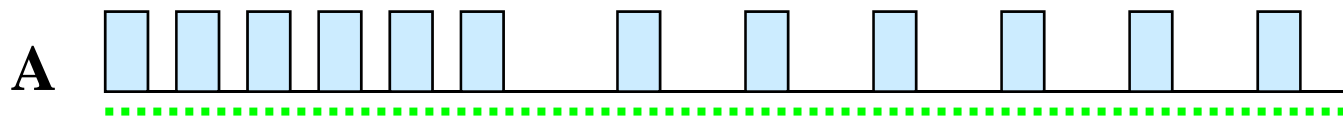
Patients at risk:

CVP	159	140	129	109	87	75	64	58	46	28	21	12	5	0	0	0
R-CVP	162	156	144	140	131	119	111	106	95	68	50	32	20	10	2	0

Marcus et al, Blood 2005

Protocole FL-2000

 **CHVP : Cyclo 600 mg/m², Adria 25 mg/m², VP16 100 mg/m², Pred. 40 mg/m² x 5**





**IFN =
Roferon
4,5 MU 3
fois/s
pour 18 mois**

R

**Bilan complet avec TDM, BM et PCR bcl-2-
J_H sang et moelle
-au diagnostic (PCR sur ganglion +++)
-entre J160 et J180 (avant M8) et à M18**



 **Rituximab : 375 mg/m²**

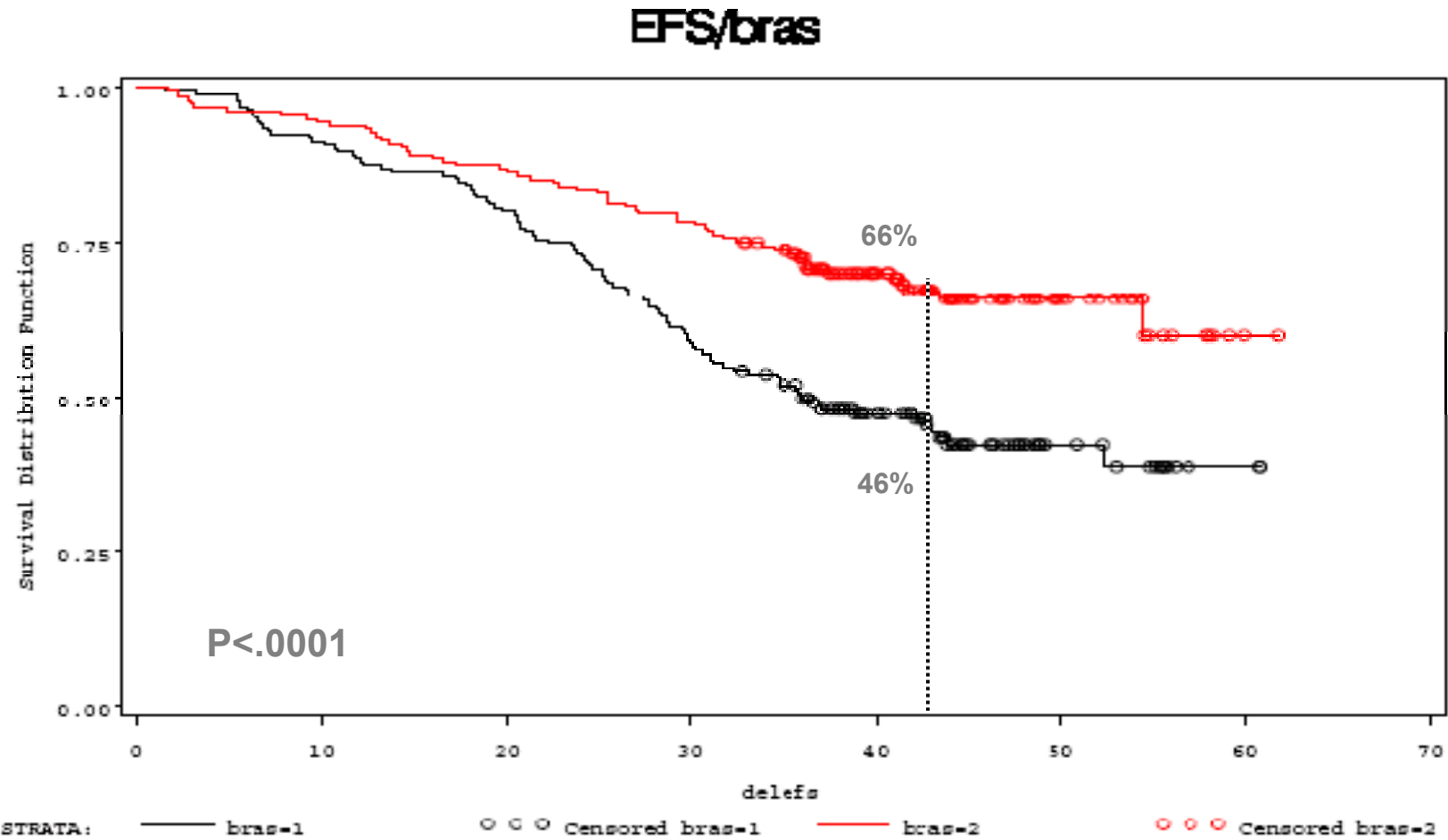


***Patients de 18 à 75 ans inclus
Forte masse tumorale***

FL2000 : Réponse après induction (6 mois - 358 patients)

	Bras A (n= 183)	Bras B (n=175)	<i>P</i>
CR	29 (16%)	63 (36%)	
CRu	51 (28%)	65 (37%)	
RP	76 (42%)	36 (21%)	<i>< .0001</i>
Stable/PD/Décès	27 (15%)	11 (6%)	

FL2000 : EFS actualisée à 42 mois



En première ligne...
R-chimio est devenu le standard

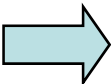
- **4 essais montrent que R-chimio est associé à une amélioration :**
 - des taux de réponse
 - de la survie sans progression
 - de la survie globale avec un recul de 3-4 ans
- **Comment au-delà améliorer la qualité de la réponse et allonger la survie sans maladie ?**
 - Chimiothérapie, autres drogues, intensification ???

Quelle place pour la radio-immunothérapie ?

- Phase II du SWOG
 - CHOP suivi de tositumomab
 - Très bon résultats initiaux : 81% EFS à 2 ans
- Essais randomisés
 - Europe : FIT (chimio +/- Zevalin)
 - Résultats attendus en 2007 ?
 - USA : R-CHOP versus CHOP+Bexxar

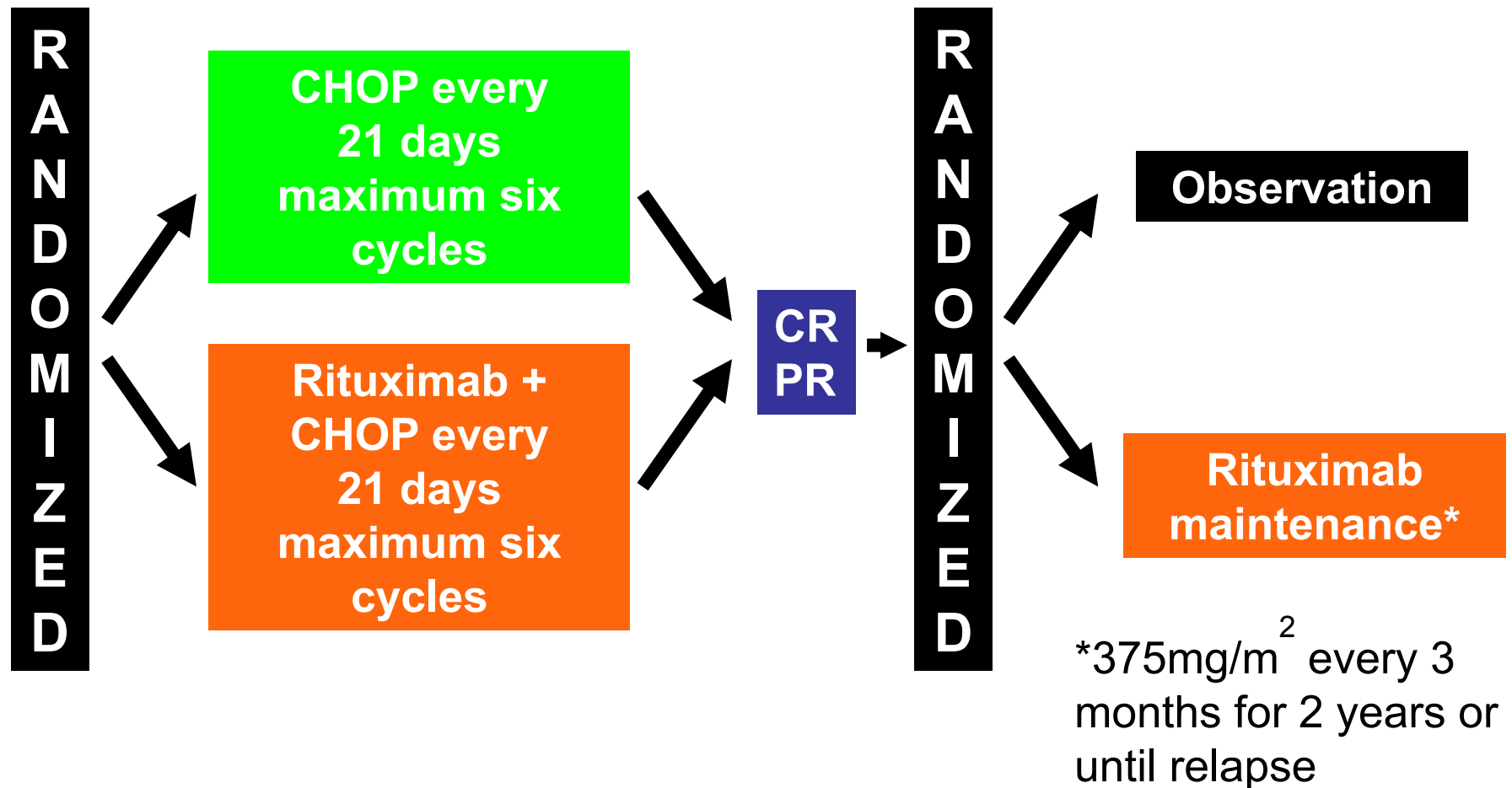
*Comment intégrer la radio-immunothérapie
avec l'association R-Chimio ?*

Entretien par Rituximab: objectifs

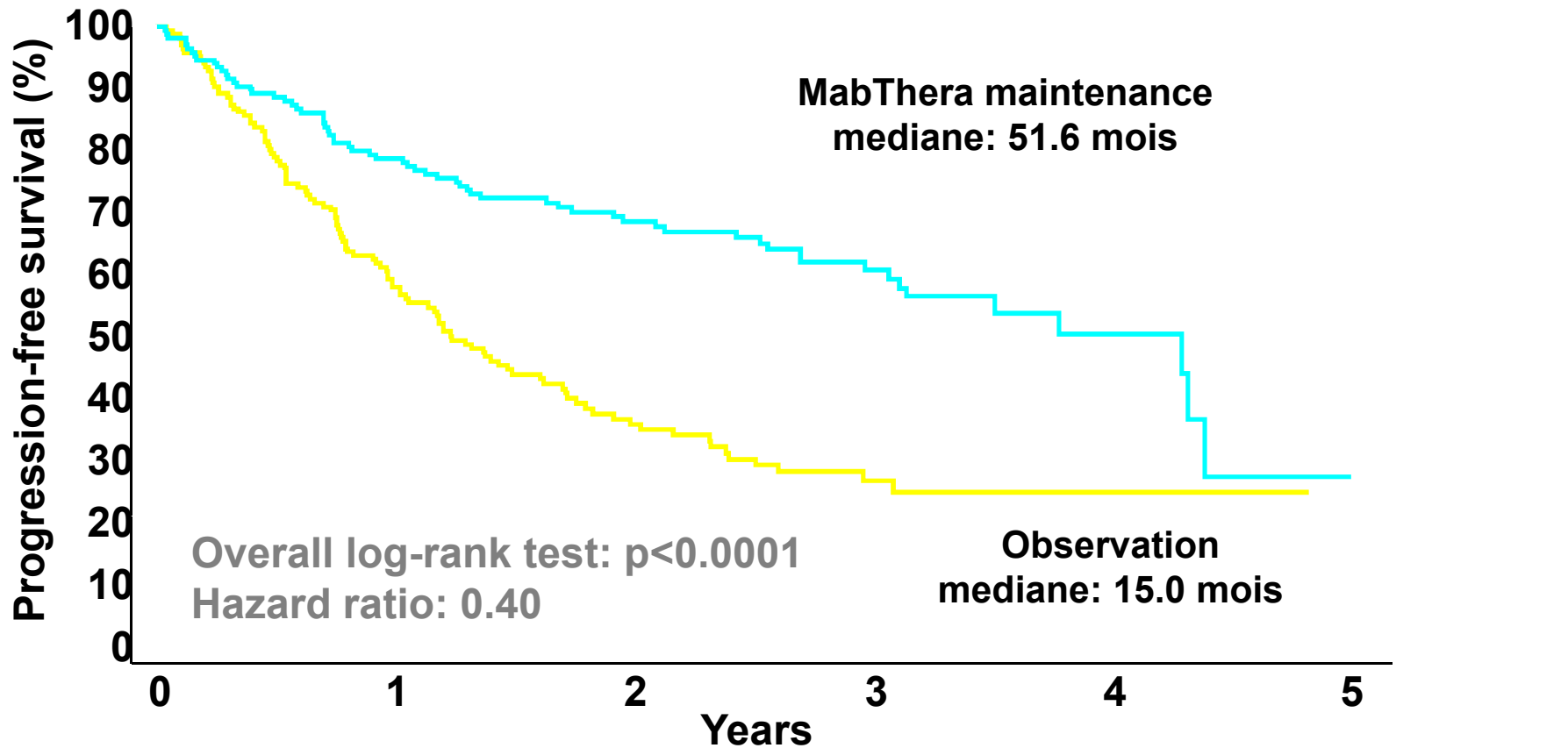
- Garder les patients en remission, car les remissions prolongées améliorent la survie *
- Améliorer la qualité de la réponse dans le temps (PR \Rightarrow CR)
- Eradication de la maladie résiduelle 
Amélioration de la survie globale?

* Gallagher et al JCO 1986;4:1470
Weisdorf et al JCO 1992; 10:942
Montoto et al Ann Oncol 2002 ;13:523

Maintenance par Rituximab dans le LF en rechute ou réfractaires (EORTC 20981)



Etude de phase III multicentrique: PFS depuis la 2° randomisation



O	N					
110	167	90	42	17	5	— Observation
66	167	126	86	47	12	— MabThera

Entretien par Rituximab :

Concept étudié dans 5 études randomisées lors de situations cliniques différentes et après différentes chimio, avec ou sans rituximab préalable

En première remission

- ECOG 1496 (n = 305)

rituximab préalable

-

En deuxième remission

- SAKK 35/98 (n = 202)

+

- Hainsworth (n=...)

+

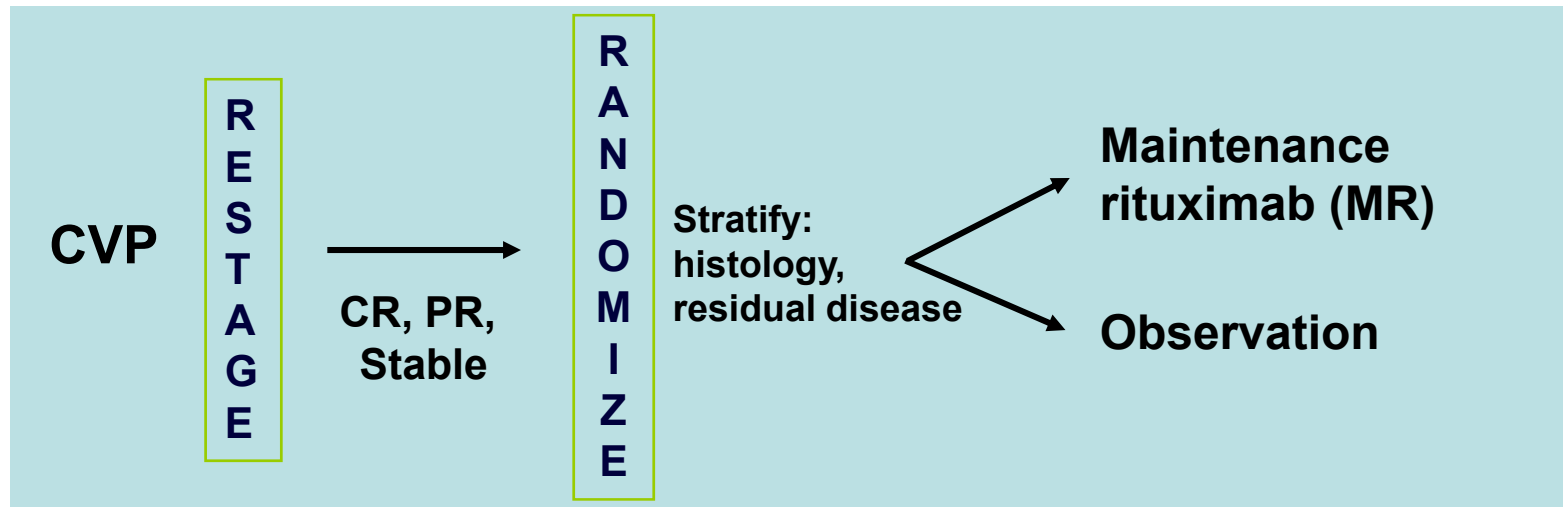
- EORTC 20981 (n = 474)

+ / -

- GLSG (n = 184)

+ / -

Maintenance par Rituximab après induction par CVP : étude ECOG1496



C = cyclophosphamide 1,000 mg/m² i.v. day 1

V = vincristine 1.4 mg/m² (maximum = 2) i.v. day 1

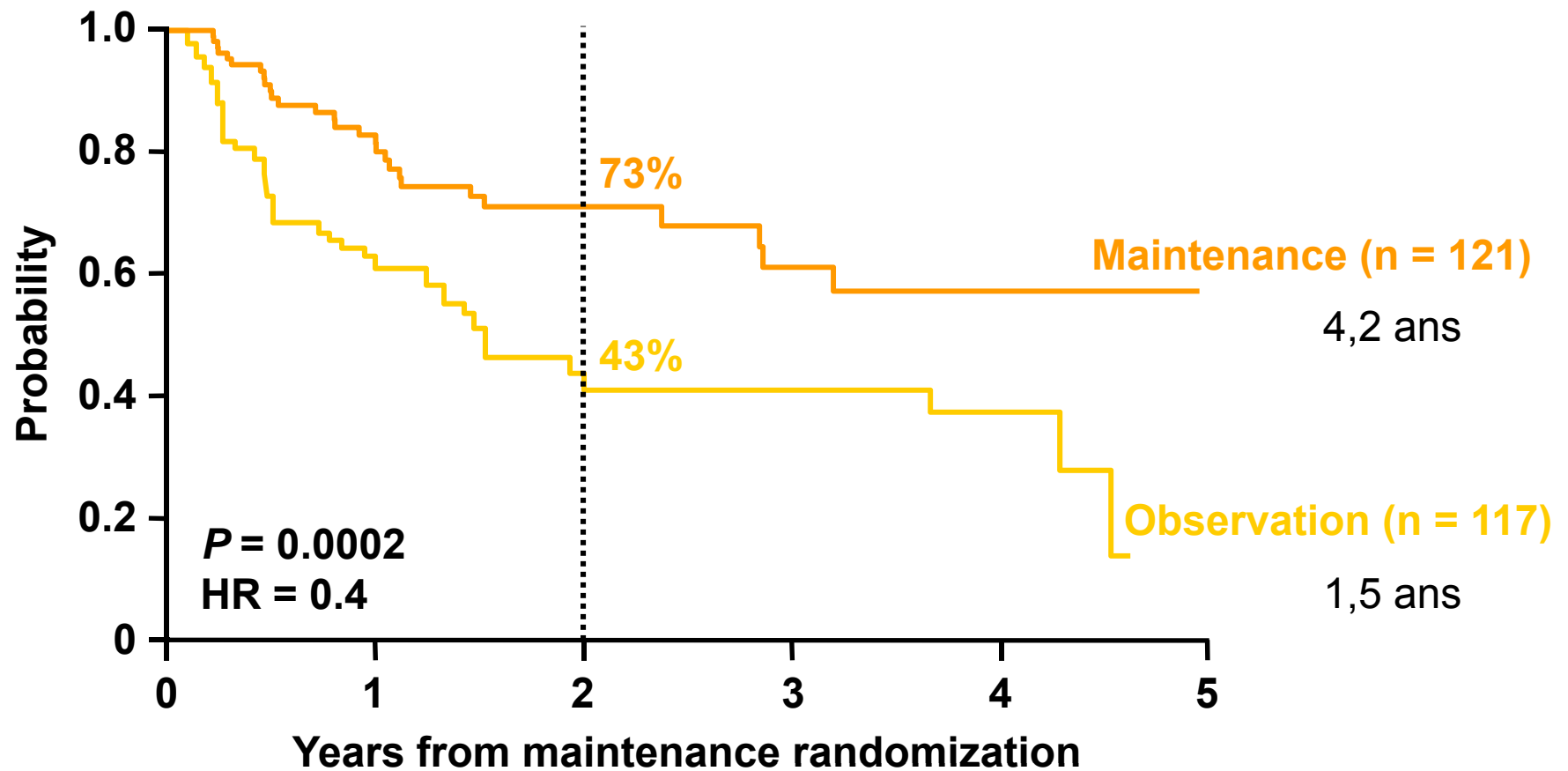
P = prednisolone 100 mg/m² p.o. days 1–5

Repeat every 21 days; best response + two cycles (6–8)

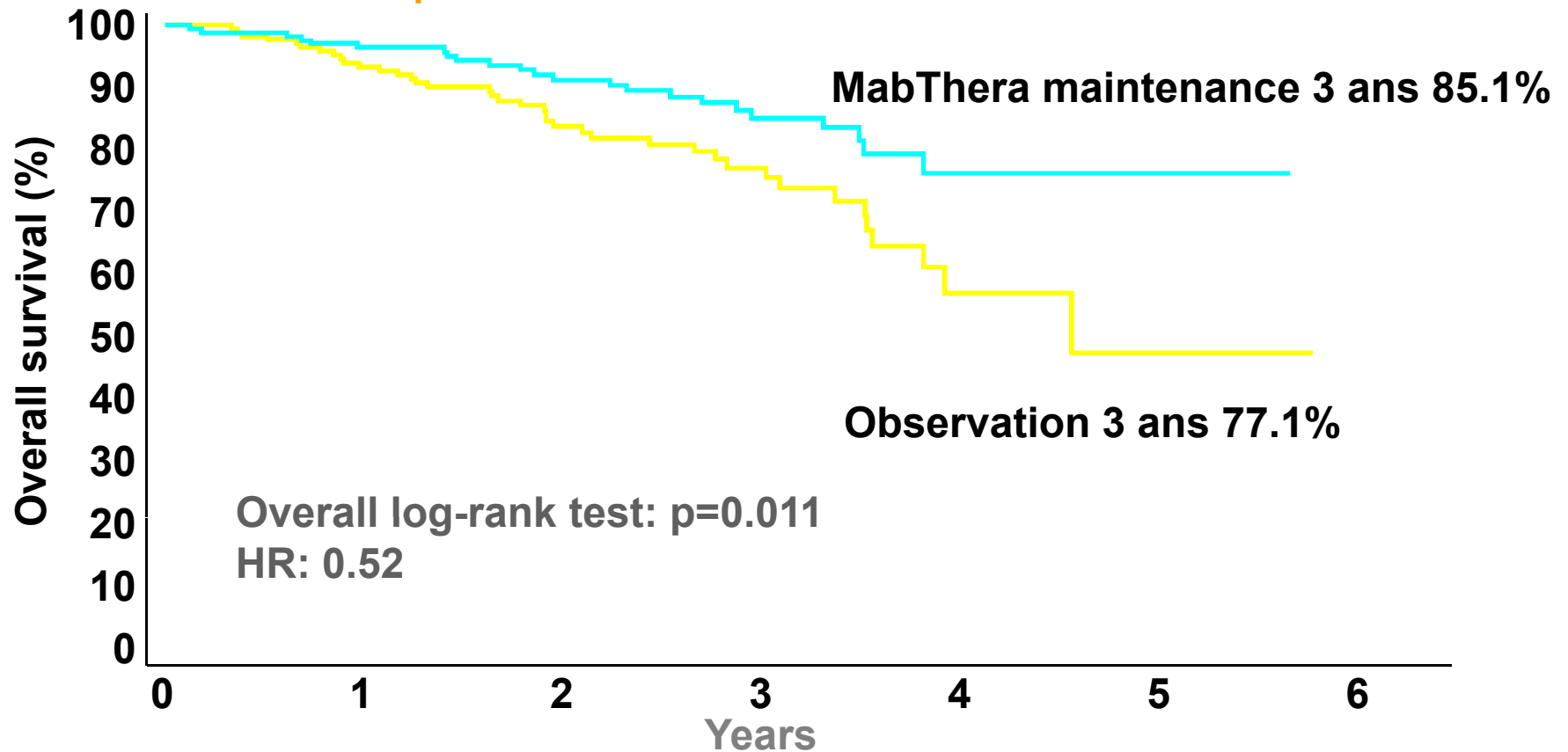
MR = rituximab 375 mg/m² weekly x 4

Start 4 weeks after CVP; every 6 months for 2 years

Maintenance par Rituximab versus observation dans les LF: PFS

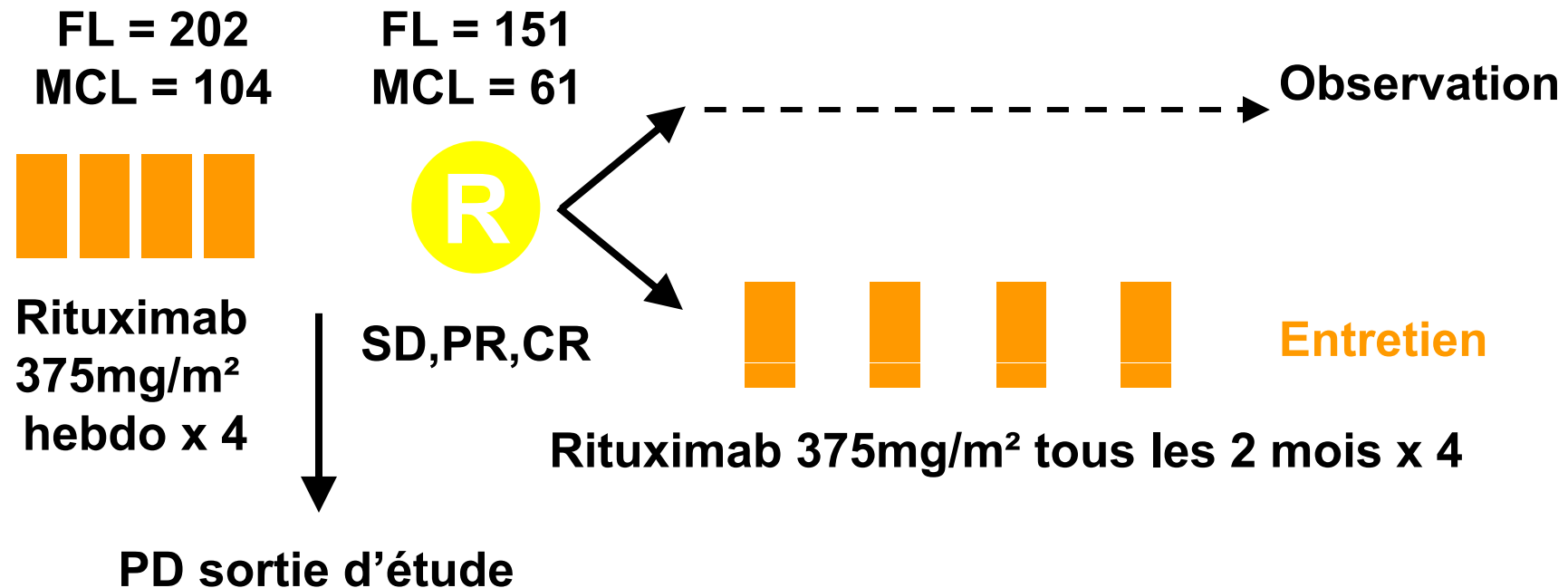


Etude de phase III multicentrique : survie globale depuis la 2° randomisation



O	N	Number of patients at risk :					Treatment
39	167	148	99	50	14	2	— Observation
23	167	155	112	69	19	4	— MabThera

SAKK 35/98 schema de l'étude



•Lymph T IgG,IgA stables
Lymph B IgM récupèrent à 1 an

•Immunosuppression
7 infections sévères/304
Faible taux de seconds cancers

•FCgR

Rituximab - Traitement d'entretien

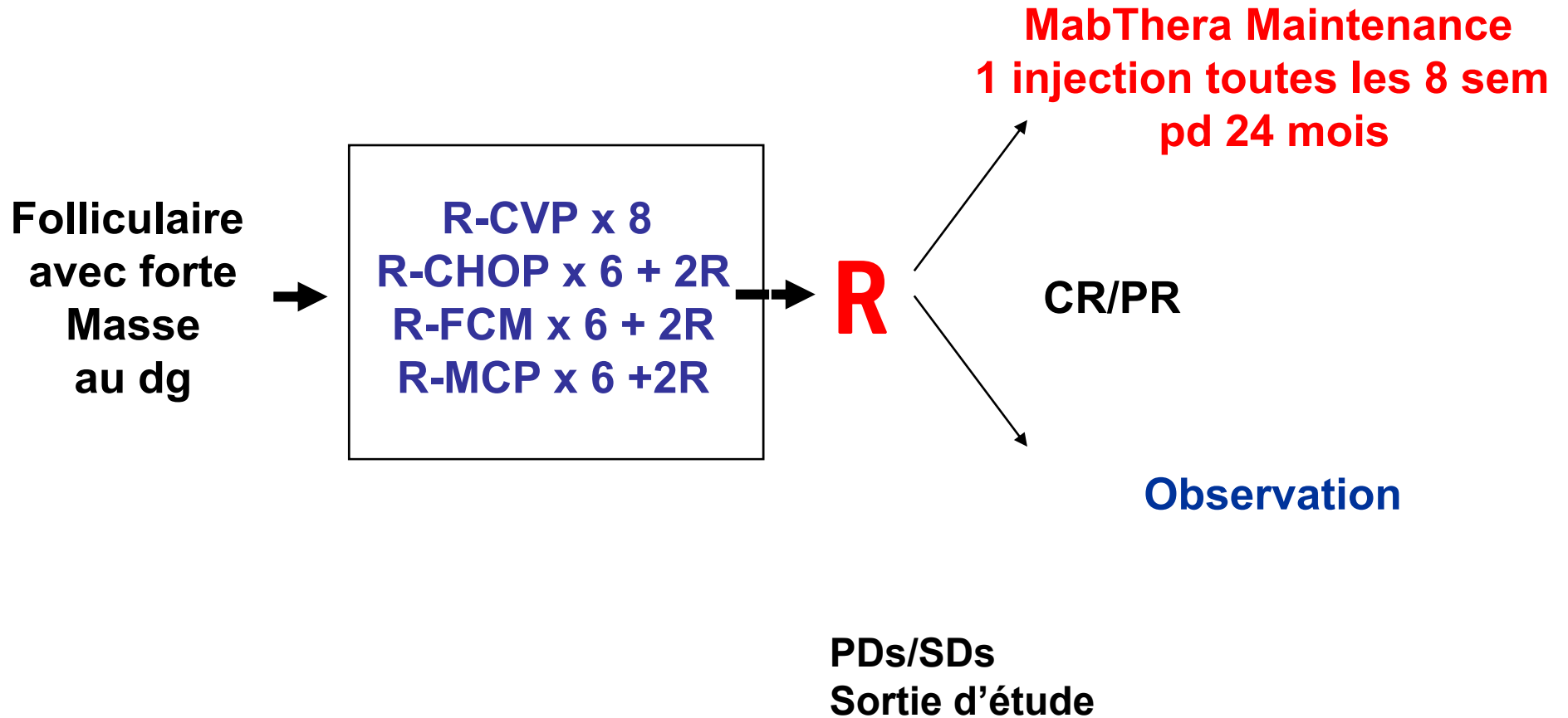
POUR

- 5 études montrent une amélioration de la PFS
- Amélioration de la survie globale dans une étude ...
- Retarder la chimiothérapie ?
- Tolérance bonne
- Très bonne compliance et acceptation des patients

CONTRE

- Recul encore court des études
- ... mais résultats préliminaires, chez des patients en rechute
- Coût élevé
- Effets de la déplétion B à long terme ?
- Intérêt en 1° ligne si la rechute est tardive?

Etude PRIMA



Etude intergroupe coordonnée par le GELA

Rechute

- **Patiente de 52 ans**

- **Histoire**

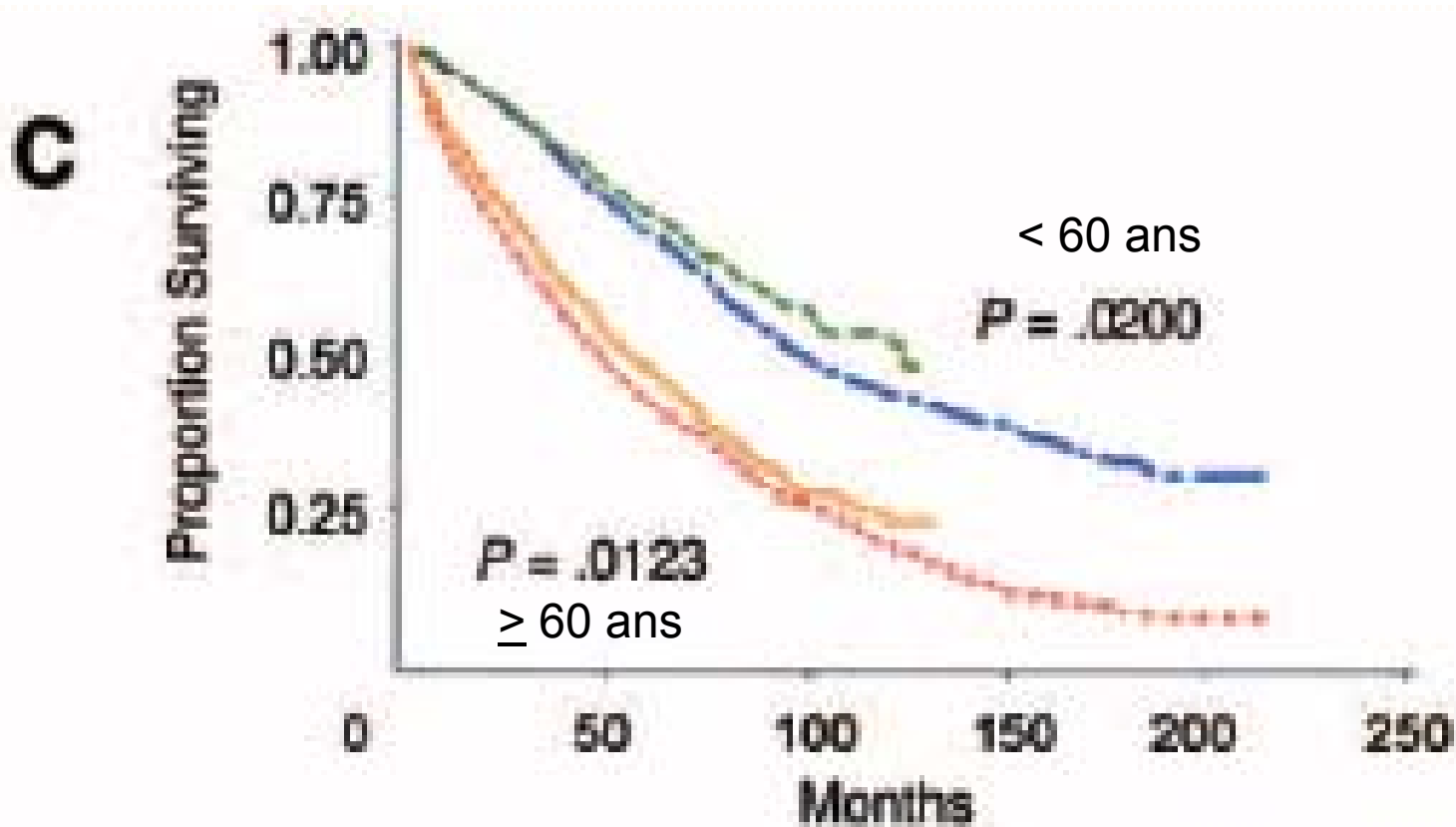
- Traitée en novembre 1999 par 12 cures de miniCHVP + Introna pour un LF de grade 3 révélé par adénopathies multiples et envahissement médullaire.
 - Rechute en 2005 avec 3 adénopathies abdominales (=3cm)
 - LDH normales
 - ECOG = 0

- **Examen anapath**

- Lymphome folliculaire grade 3



Stades avancés,
Folliculaires à prédominance de petites cellules ou mixte



Swenson, JCO,2005

Conclusions

- **Anticorps monoclonaux:**
 - Augmentation de la survie globale sans plateau?
 - Ou premier pas vers la guérison?

- **Nouvelles conceptions:**
 1. Traitement symptomatique au long cours ?
 2. Nécessité d'augmenter le taux de réponse en 1° ligne et de vaincre les résistances
 3. Comment éradiquer la maladie (clinique et moléculaire ?)

Améliorer la survie des patients atteints de LF

Overall survival

