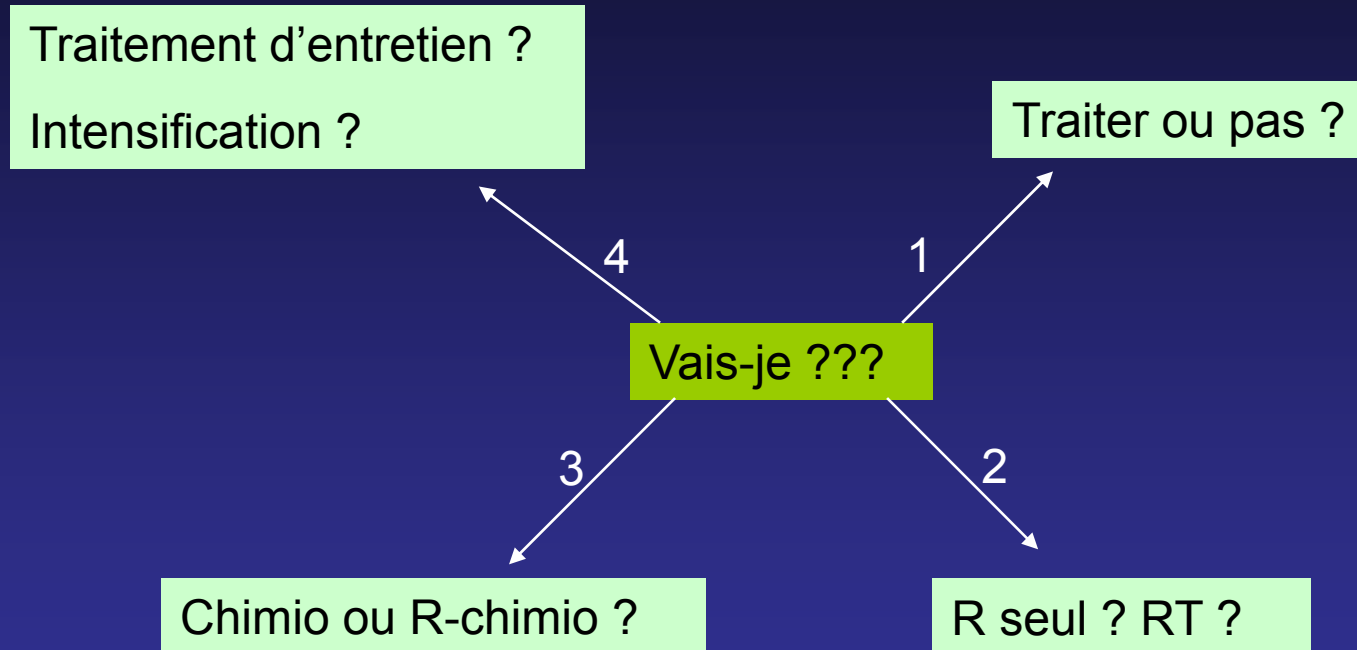


Traitement des Lymphomes Folliculaires disséminés (hors greffes)

L.Ysebaert
Service d'Hématologie clinique
CHU Purpan
Toulouse

Lymphomes indolents : diagnostic



Scores pronostiques : FLIPI

5 critères : âge > 60, Hb < 12, sites ggl > 4, LDH > N, stade III-IV

Risk group	No. of factors	Patients (%)	5-year (%)	10-year (%)	Relative risk
Good	0-1	36	91	71	1.0
Intermediate	2	37	78	51	2.3
Poor	≥ 3	27	53	36	4.3

Score de masse tumorale : GELF

7 critères :

- β2m ou LDH > N
- Symptômes B
- 1 ggl > 7cm ou plus de 3 ggl > 3cm
- SNM ou épanchement symptomatique
- Compression : nerf, os, uretère, ...

FL faible masse

- Localisés I/II : IFRT : OS 79% à 5 ans, 68% à 10 ans
1 malade sur 2 rechute dans les 10 ans, certains sont guéris (env.15%)
- Disséminées III/IV :
 - Watch&Wait : survie idem chimios (CLB,...)
 - protocole RWW : R *versus* W&W
 - R seul : pas toxique, 48-80% ORR, pdt 13-30 mois en médiane (moins si LDH>N, plus si RC moléculaire)
 - R seul à la rechute : 40% de ORR2
 - R entretien > R retraitement (ORR 52 vs 37%, TTP 31-36 vs 7-16 mois selon 2 études)
 - SAKK : ORR du R-naïf : 67% vs 46%, PFS du chimio-naïf : 36 vs 19 mois
 - Pas d'amélioration de l'OS, quel schéma de maintenance, rapport coût/efficacité, rechutes plus graves ?

Formes disséminées 1^{ère} ligne : faible masse

Données des protocoles
Apport des anticorps monoclonaux / RIT

Protocoles avec alkylants

- Essai GELF : predimustine vs IFN α vs W&W : OS à 5 ans : 70%, 84% et 74% (Brice P et al, JCO 1997)
- Essai BLNI : CLB immédiat vs retardé : OS médiane 5,9 vs 6,7 ans (Ardeshta K et al., Lancet 2003)
- Essai CALGB : CLB vs CHOP-Bleo : OS à 10 ans 44 vs 46% (Peterson B et al., JCO 2003)

Protocoles avec alkylants : à retenir

- Plus de RC si CLB précoce (63 vs 27%)
- Moins de Richter si chimio+DNR
- MAIS : pas de FLIPI, patients symptomatiques ou non, IF-RT même si W&W

Un traitement précoce et efficace pourrait améliorer l'OS ?

Rituximab

- Watch&Wait : survie idem chimios (CLB,...)
- R seul : 72-80% ORR, 50% RC, PFS médiane 18-26 mois, moins si LDH>N, plus si RC moléculaire : 23.5mo →37mo si Bcl₂/IgH – (15% sans rechute à 7 ans) (Colombat et al., ASH 2006)
- mais temps → chimio idem R ou W&W
- Etudes phase III : RWW, ECOG 4402 (entretien vs re-traitement à la rechute)
- Pas d'amélioration de l'OS, maintenance ?, rapport coût/efficacité, rechutes plus graves ?

Apport de la RIT en 1^{ère} ligne

Etude	Contexte	ligne	ORR (%)	CR (%)	TTP (median)	Remarques
Kaminski et al.[2005] BEXXAR	Phase II FL	1 ^{ère}	95	74	59% à 5 ans	LDH>N :31% MO+ : 63% HAMA : 63%

Formes disséminées 1^{ère} ligne : forte masse

Apports de la R-chimio
Apports de la RIT-chimio

R-Chimio en 1^{ère} ligne : phases II

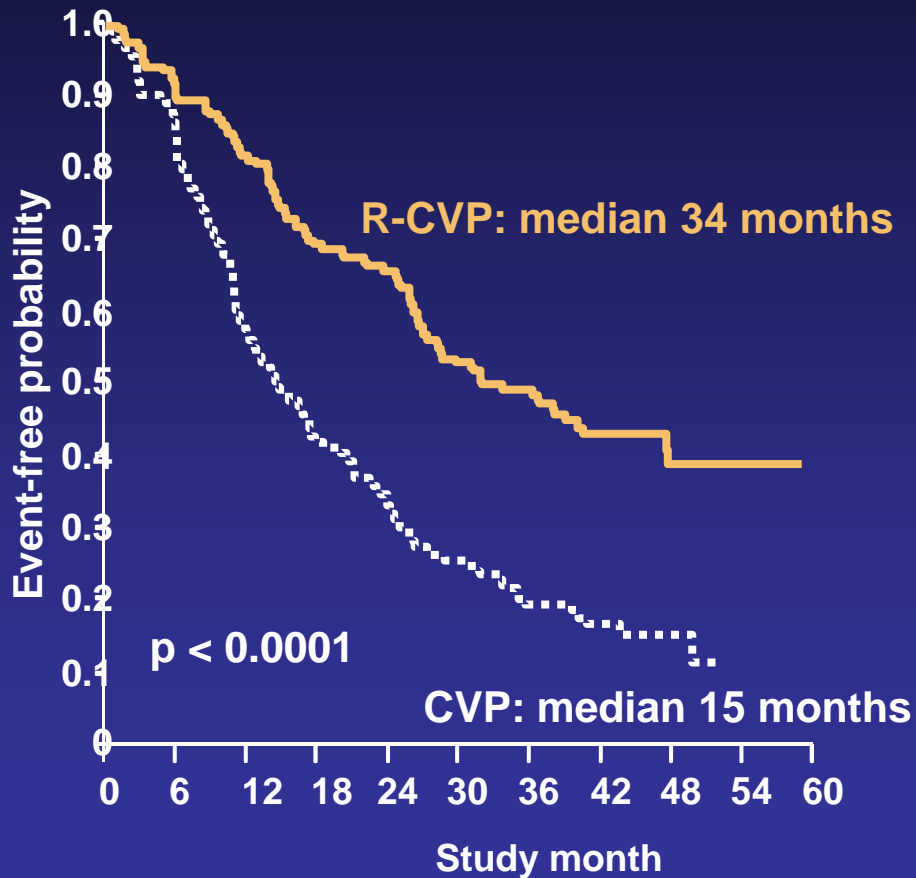
Study	Treatment	n	ORR (%)	CR (%)	TTP (median, mos)
Martinelli et al. [2003]	R-Chlorambucil	15	93%	53%	N/A
Czuczman et al. [2005]	R-CHOP	38*	100%	87%	82.3
Czuczman et al. [2004]	R-F	27	88%	81%	not reached at 44 mos
McLaughlin et al. [2005]	R-FND	82	100%	88%	4-yr FFS = 70%
Economopoulos et al. [2005]	R-CNOP	42	90%	71%	not reached at 19.5 mos

* 9 patients had received prior chemotherapy

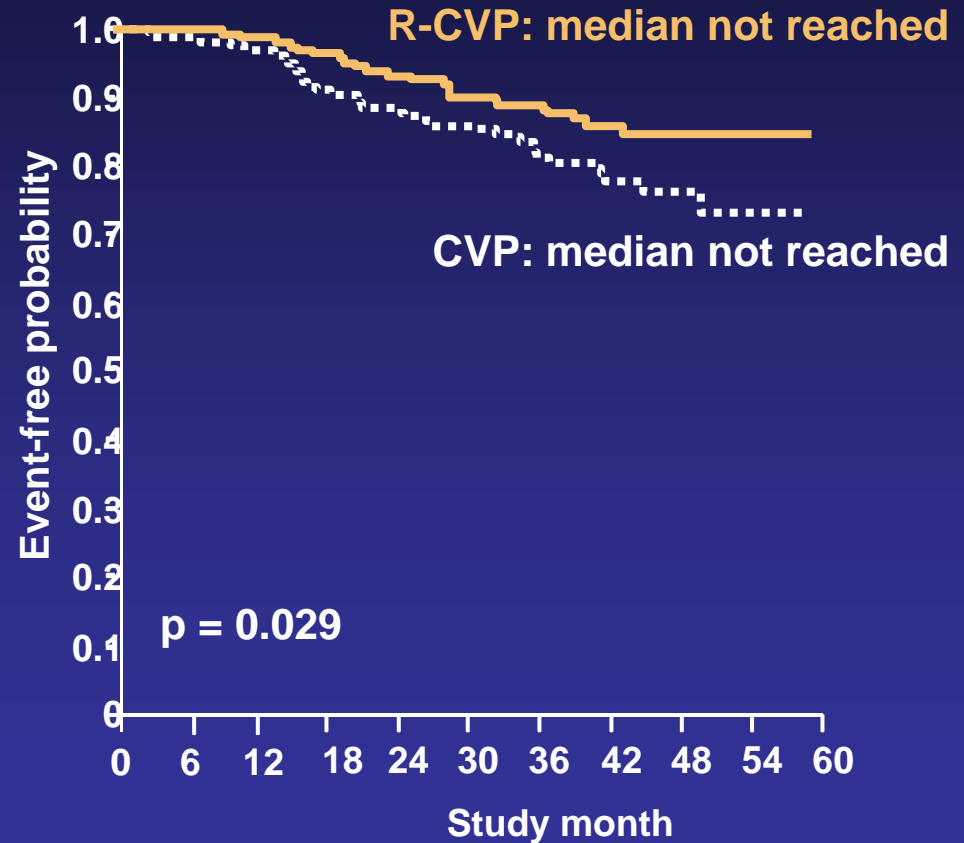
Chimio +/- R en 1^{ère} ligne : phases III

Study	Treatment, n	median FU	ORR (%)	CR (%)	TTP (median)	OS
Marcus et al. [2006]	CVP, 159	53	57	10	14	77%
	R-CVP, 162		81	41	34	83%
	FL				(p<0.0001)	(est. 4-yr; p=0.029)
Hiddeman et al. [2006]	CHOP, 205	18	90	17*	31	92%
	R-CHOP, 222		96	20*	NR	97%
	FL,MCL				(p<0.0001)	(est. 3-yr; p=0.016)
Herold et al. [2006]	MCP, 96	47	75	25	51%	74%
	R-MCP, 105		92	50	82%	87%
	FL,MCL,LPL				(PFS; p<0.0001)	(48 mos; p=0.007)
Foussard et al. [2006]	CHVP-IFN, 175	42	72	60	47%	84%
	R-CHVPIFN, 184		81	75	67% (EFS; p=0.003)	91%
	FL					42mo:p=0.029

CVP versus R-CVP : 42 mois suivi

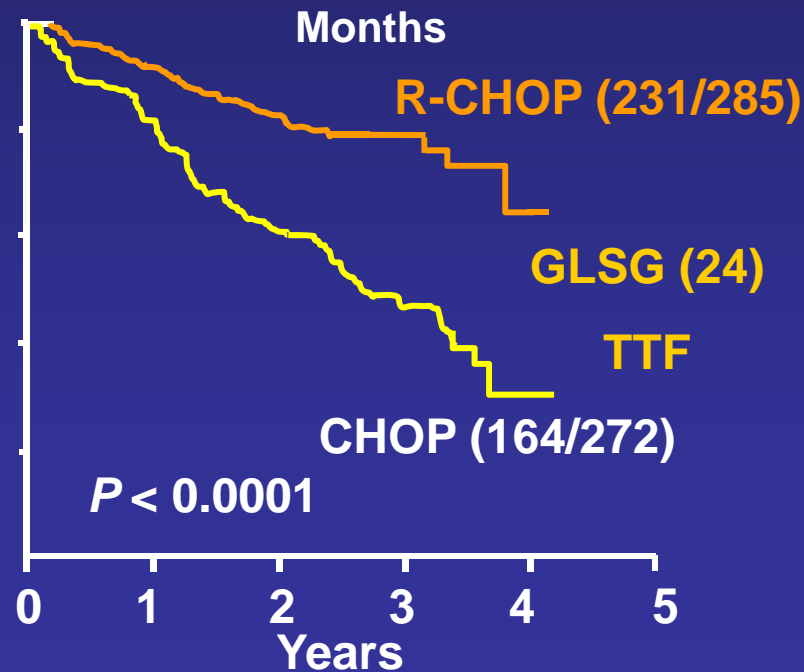
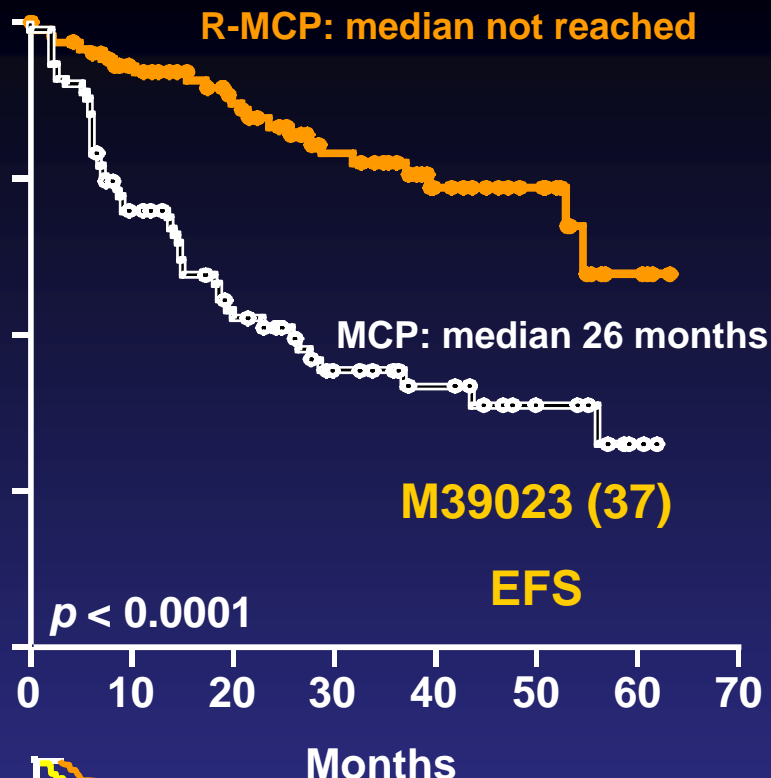
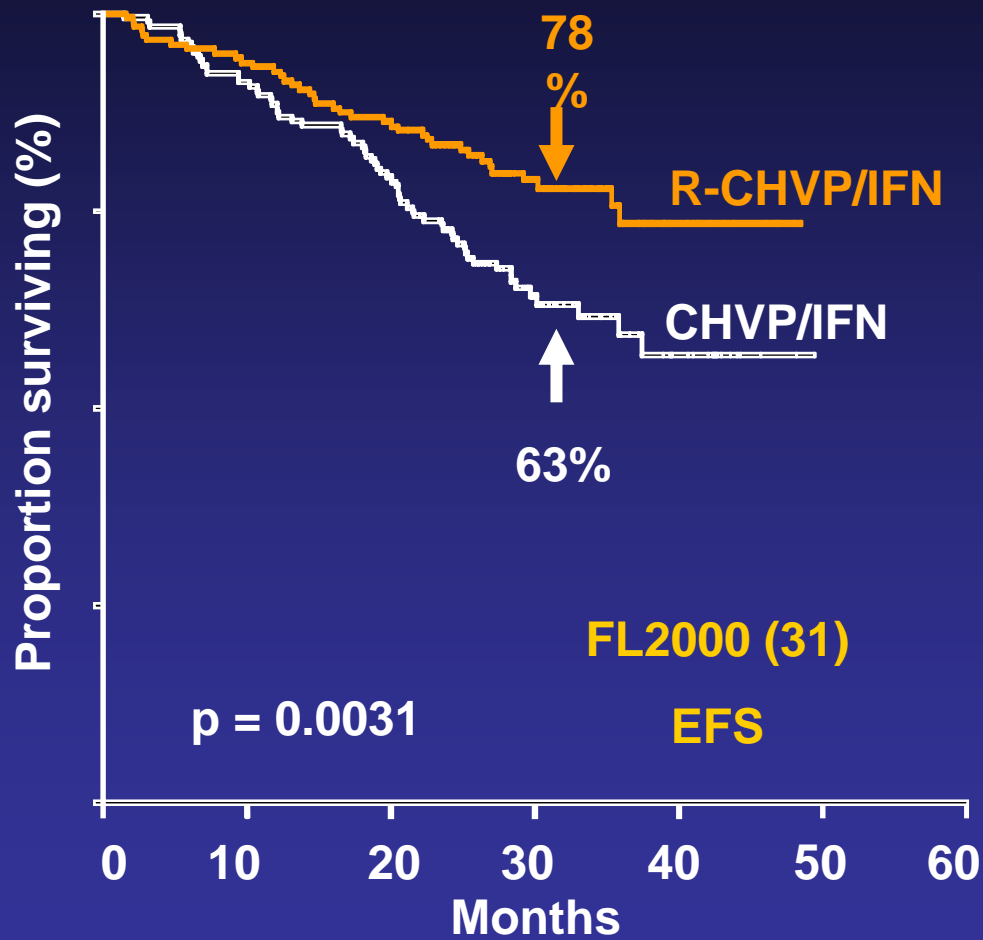


Time to lymphoma treatment or death



Overall Survival

Survives (median FU)



Que retenir de la comparaison entre ces différents protocoles (1) ?

- Rituximab : ↑ORR, ↑PFS/EFS à 3 ans, non lié FLIPI
- R-CVP : ORR 81% contre 92-96% si anthracycline
- CHOP>MCP (GLSG) : ORR/collecte CSP, pas TTF/OS
- FLIPI : haut risque (3-5) chez 45% (M39021) à 57% des cas (FL2000, M39023) : âge : 52 vs 60-62 ans
- Morts dues à une progression du LNH : 12/162 dans le bras R-CVP vs 25/159 dans le bras CVP
- Morts additionnées dans les 4 protocoles : double dans les bras sans RTX

Que retenir de la comparaison entre ces différents protocoles (2) ?

- FL 2000 : intérêt bras R-CHVP-IFN surtout pour les FLIPI 3-5
- R-CHOP : gold standard des fortes masses : challengé par R-Benda (mêmes taux de RC 60%, sans tox alopécie ou hémato), et sans alkylants ?

Chimiothérapie + RIT en 1^{ère} ligne

- SWOG S9911 : CHOPx6+Bexxar (Press, JCO 2006) : 91% ORR, 63%RC, 87% OS à 5 ans, RC passe de 18→63% après la RIT (n=90)
- Leonard *et al.*, JCO 2005 : 3xF+Bexxar : 100%ORR, 86%RC, PFS médiane à 48+ mo (n=35)
- RTX4wk+3R-CHOPx3+Zevalin (Shipley, Proc ASCO 2005) : 100% ORR, 67%RC, 77% PFS à 2 ans, RC passe de 28→67% après la RIT (n=22)
- Essai européen phase III randomisé Zevalin vs surveillance, et SWOG R-CHOP vs CHOP+Bexxar

Prise en charge des rechutes : petite ou forte masse

Quel protocole ?

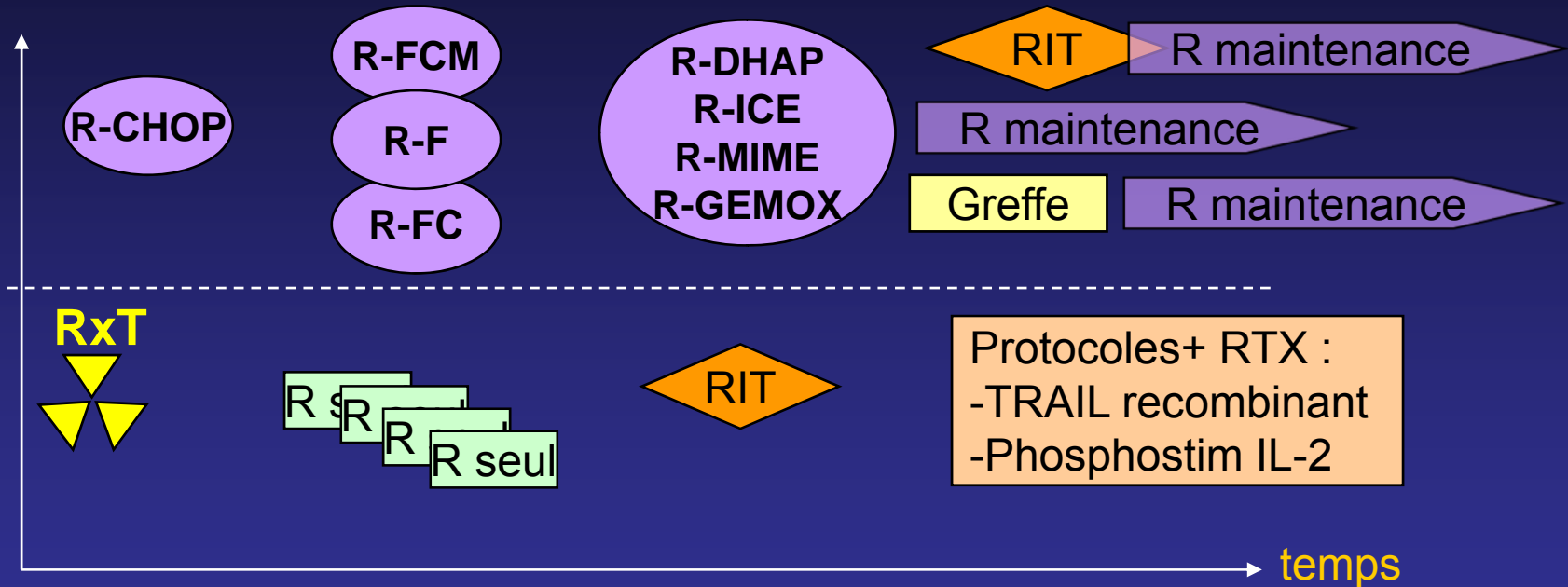
RTX/RIT ?

Comment choisir le traitement de rattrapage ?

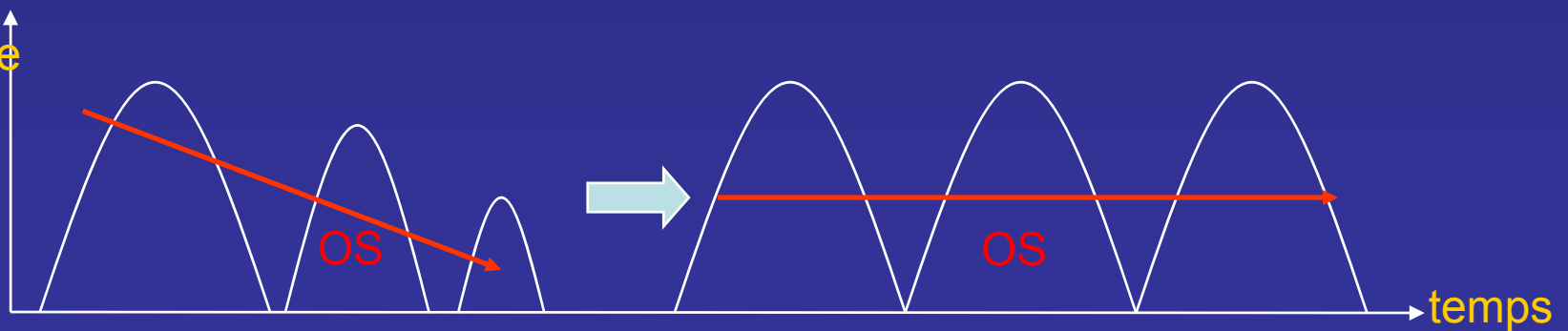
- Nombre de lignes et leur efficacité
- Etat général et âge du patient
- Masse tumorale (critères GELF)
- Objectifs de traitement/QoL
- Possibilités d' auto/allogreffe (préserver les capacités de recueil de CSP)
- Inclusion protocolaire ?

« Paradigmes » de traitement

Masse tumorale



Qualité de réponse



R-chimio à la rechute

Etude	Traitement	ORR (%)	CR (%)	PFS (median)	OS	Remarques
Van Oers [2006]	CHOPx6	72.3	15.6	20.2	3 ans : 85.1% vs 77.1% (p=0.011)	R améliore PFS après CHOP+/-R
	R-CHOP x6	85.1	29.5	33.1		
	R vs abst.			51.5/14.9		
Forstpointner [2006]	FCMx4	71	23	Bras clos		R améliore PFS après R-FCM
	R-FCMx4	95	41			
	R vs abst.			26/NR si RFCM		

R seul à la rechute

- Mac Laughlin : ORR 48%, PFS médiane 13 mois
- Re-traitement (RC/PR au RTX) : ORR 40%, TTP de 17,8 mois

RIT et rechute : Bexxar et Zevalin

Etude	Contexte	ligne	ORR (%)	CR (%)	TTP (median)	Remarques
Witzig et al. [1999]	Phase I/II FL,MCL	Rel/Ref	67 (82)	26 (26FL)	11,7+ 12,9+ rép	
Stagg et al. [1998]	Phase I/II FL,DLBCL	Rel/Ref	71 (83 FL)	34	12 mo 20,3 RC	HAMA : 17%
Vose et al. [2000]	Phase II: FL79% Richter 21%	Rel/Ref	57 60	32	10 mo 20 si RC	OS : 36mo
Kaminski et al.[2001]	Phase II: FL 36 Richter 23	Rel/ref >2 lignes	65 (81 FL)	17	6,5mo	HAMA : 8%

RIT et rechutes : conclusions

- Rechute : 60-80% ORR, 15-30% RC
- Si CR : longue PFS : CR liée à : LDH, rapidité de la progression, bulk, précocité (1^{ère} rechute), pas à l'âge (Gregory, Proc ASCO 2005)
- Possibilité de traitements ultérieurs : RTE, ASCT, RTX, RIT
- Toxicité : hémato, MDS/2nd cancers ?

Place de la maintenance

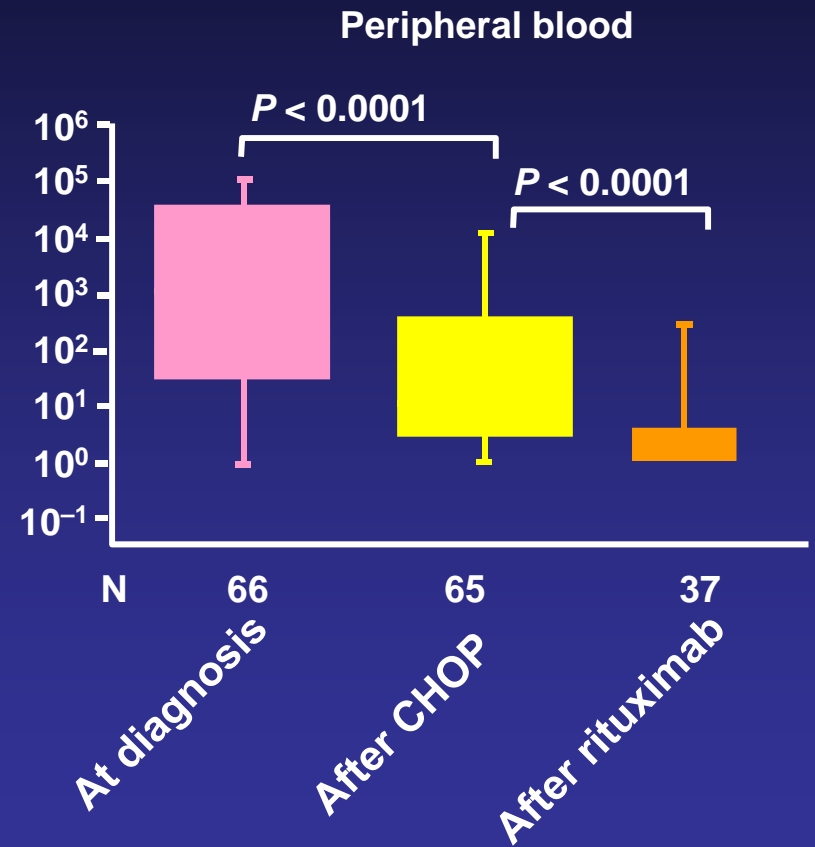
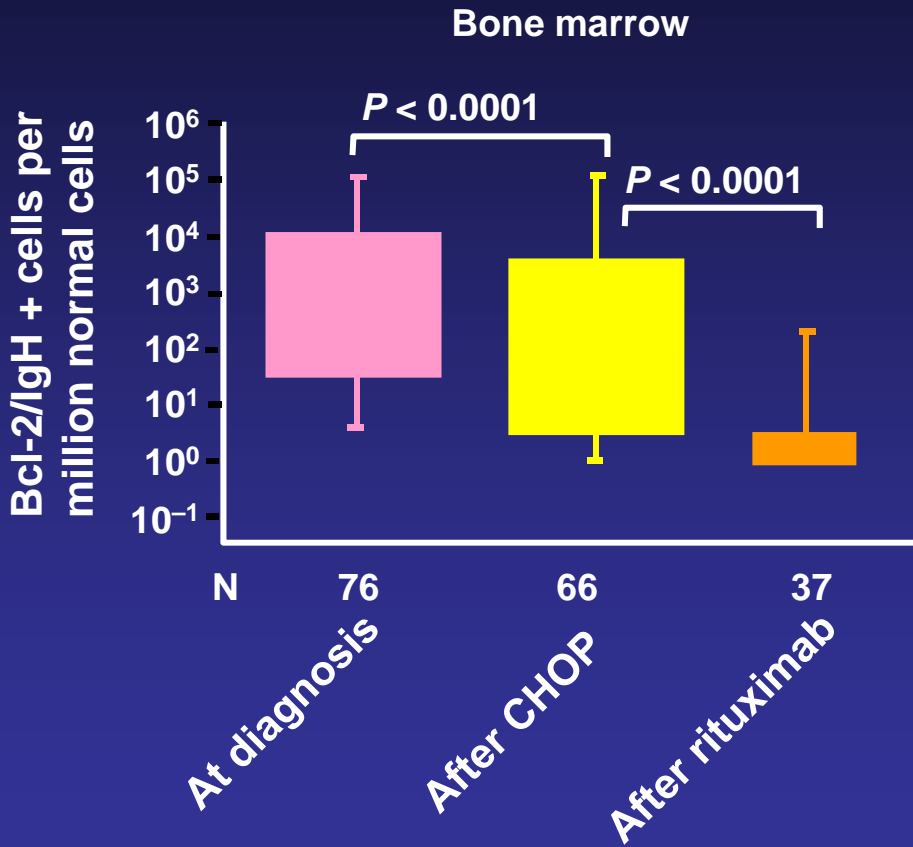
En 1^{ère} ligne

A la rechute

Maintenance : principes

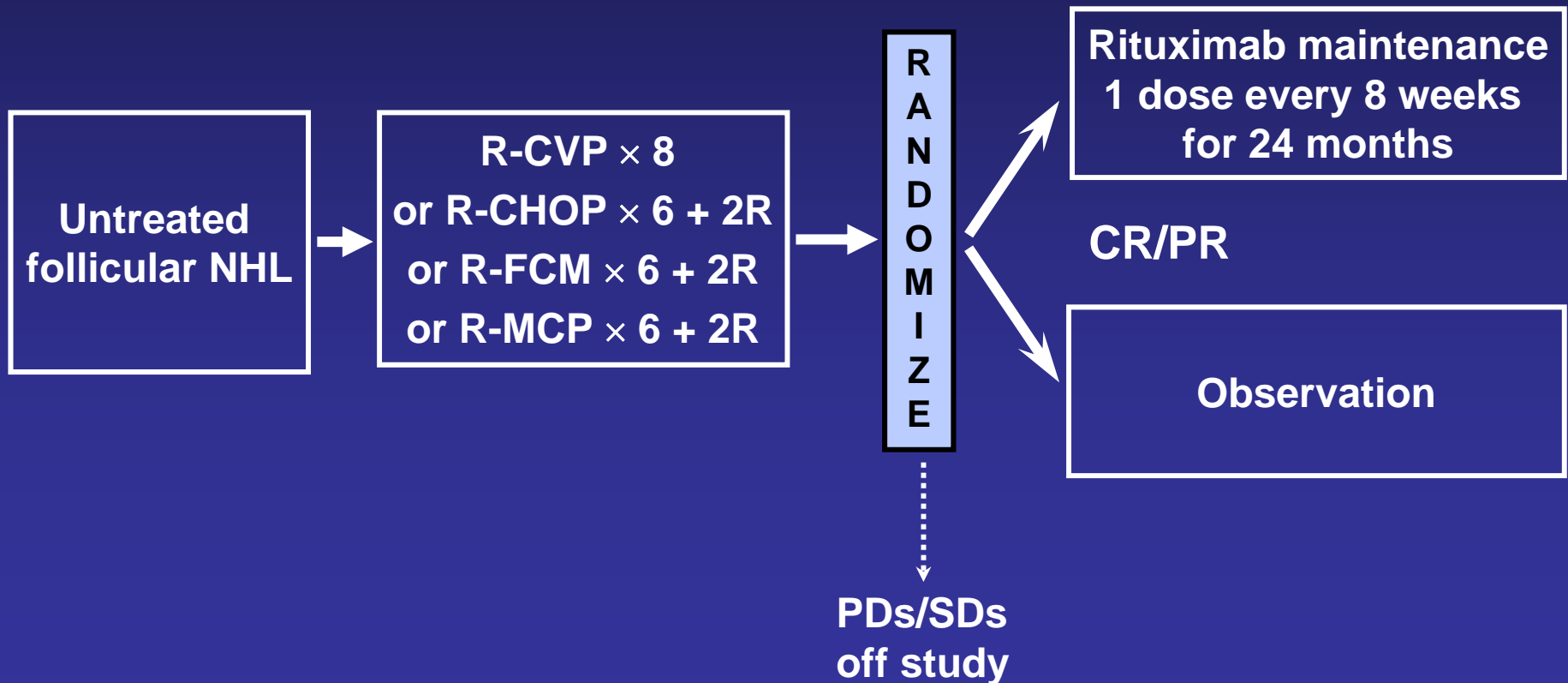
- Améliorer la qualité de la réponse, ou maintenir la qualité de la réponse obtenue par la chimio
- Améliorer la PFS, la qualité voire la durée de la survie
- Eradiquer la MRD
- Moyens :
 - agents cytotoxiques : peu efficaces
 - HDT/ABMT : toxicité (TBI/Cy), testé *versus* IFN α par le GLSG, par le GELA, par le GOELAMS
 - IFN α : utilisé dans le M39023 / FL2000
 - Augmente PFS après R-CHOP (\neq ASCT) (GLSG)
 - Méta-analyse : améliore OS, selon la dose-intensité, la chimio initiale, le schéma induction/maintenance
 - Anti-CD20

Eradication de la MRD par le Rituximab



Maintenance RTX en 1^{ère} ligne

- ECOG 1496 : phase III, après CVP : EFS 61 mois vs 15 (4wk/6mo/2y), OS à 4 ans : 88% vs 72% (p=0.03)
- PRIMA :



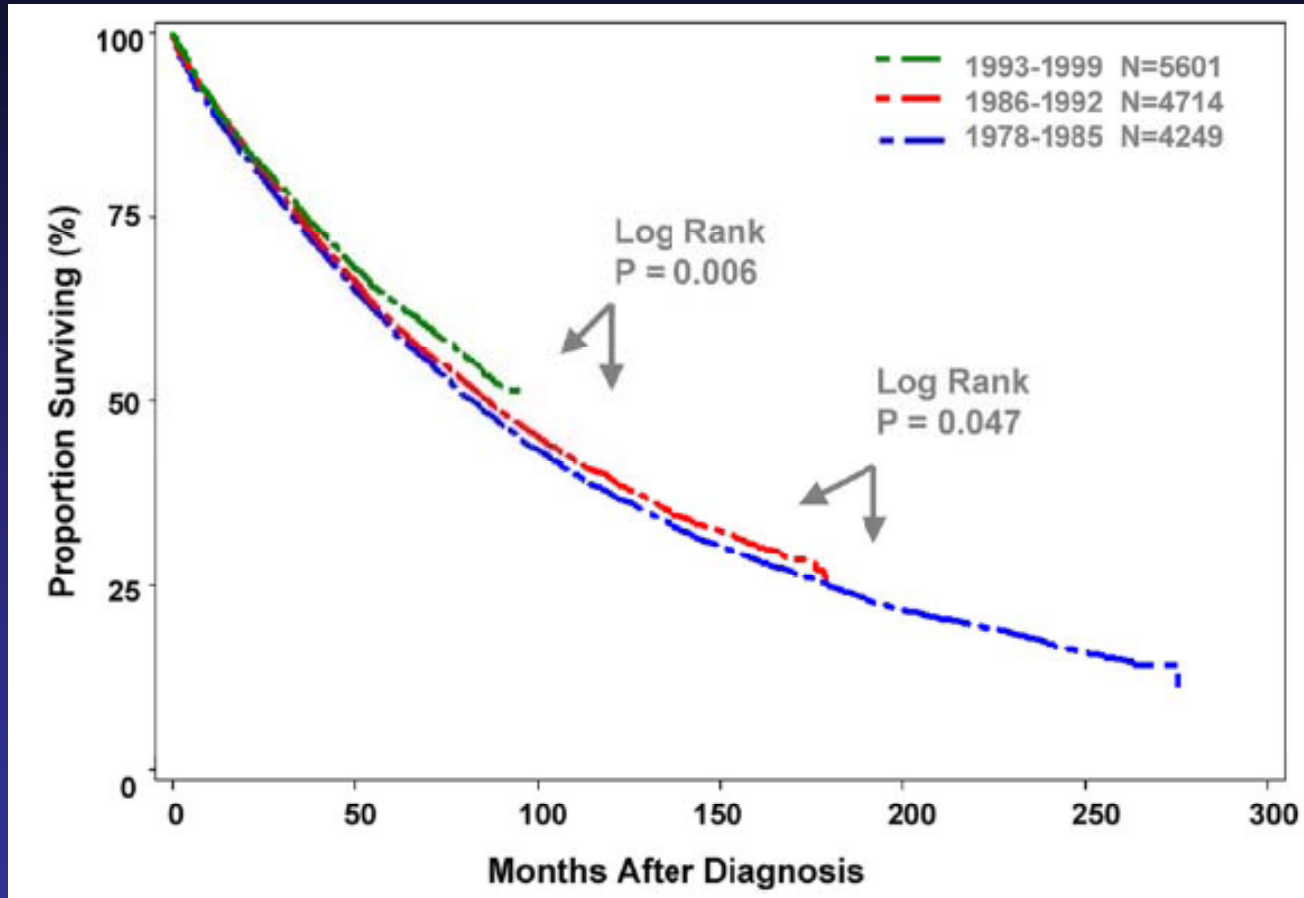
Maintenance RTX en rechute

Etude/groupe	Ligne	Schéma d'induction	PFS (mo)	Schéma
SAKK 35/98 III	1^{ère}/2^{nde}	RTX	23.2/11.8	1wk/mo3,5,7,9
Minnie Pearl II	2^{nde}	RTX	52/31,3	4wk/mo6,12,18
EORTC 20981 III	2^{nde}	CHOP ± R	51.6/14.5	1wk/3mo/2y
GLSG III	2^{nde}	FCM ± R	NR/26	4wk/mo3,9

Conclusions

Améliore-t'on la survie des lymphomes folliculaires ?

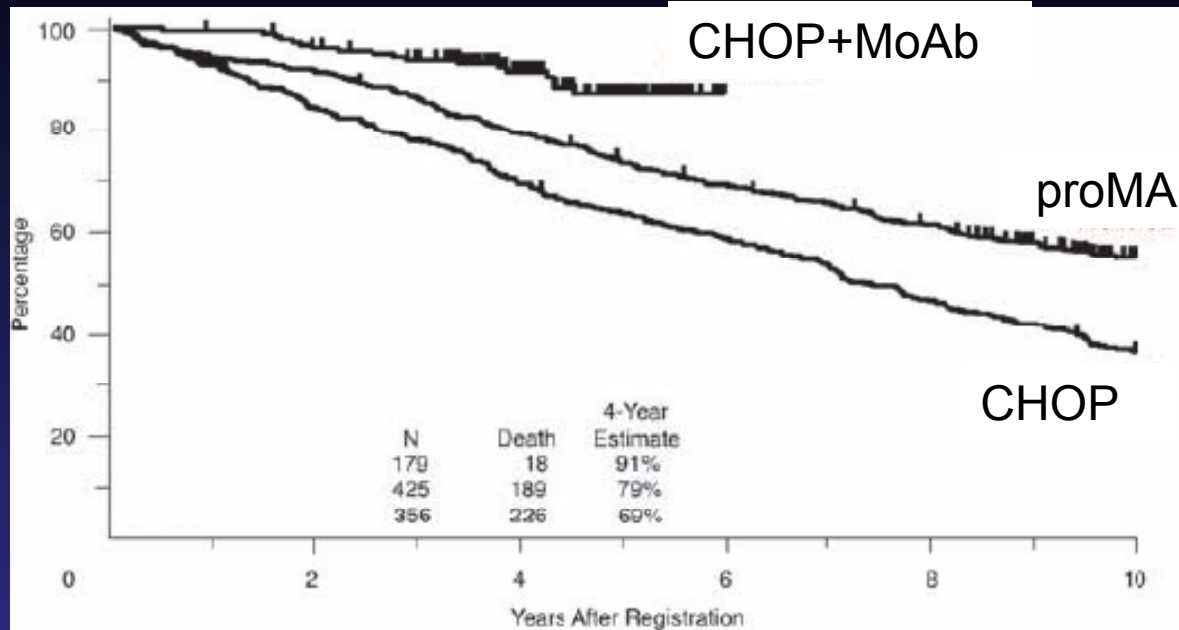
La survie des LF s'améliore...



Swenson WT et al., JCO 2005 (SEER)

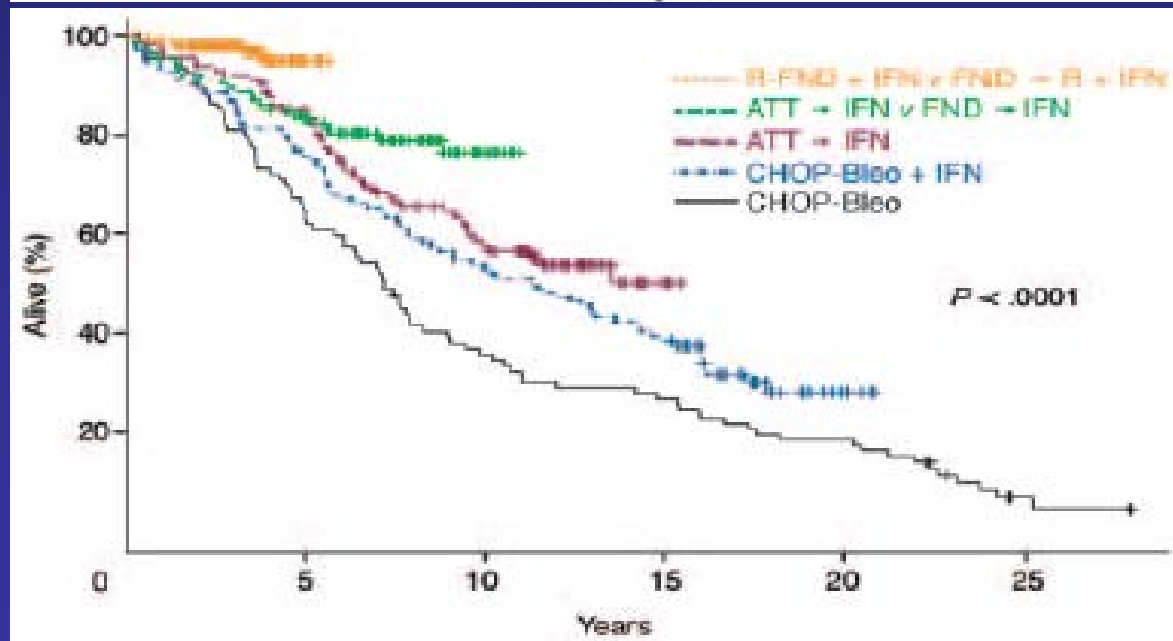
Risque mortalité -1.8% / an de 1983-99 : avant RTX

...grâce aux progrès thérapeutiques



Fisher et al., JCO 2005

SWOG 1974-2000



Liu et al., JCO 2006

MDACC 1972-2002

Avantage pour tous les groupes FLIPI

Meilleure 1^{ère} ligne,
meilleure 2^{ndes} lignes

LNH du manteau

- Sujets jeunes :
 - R-CHOP/R-DHAP alternés puis autogreffe (TAM, BEAM seul ou + Zevalin/Velcade ?)
 - R-HyperCVAD : pas mieux
 - R-FCM + R entretien à la rechute (Forstpointner)
 - RIT : probablement très efficace, peu utilisée
- Sujets âgés :
 - R-FC vs R-CHOP puis R entretien vs observation
 - R-Chloraminophène, R-Benda, R-Thal

Incluez dans les protocoles !