



leucémie lymphoïde chronique / cas clinique

Alain DELMER
Hématologie Clinique
CHU de Reims

Journées AIH ♦ Lille ♦ 23-25 septembre 2011



Cas clinique / M. CHA... né en 1963 (1)

2003	40 ans. Père décédé de LLC à l'âge de 72 ans. Deux sœurs. Diagnostic de LLC de stade A. Lymphocytes 30 G/l. Score RMH Matutes 4. CD38 68% Pas de syndrome tumoral. Abstention thérapeutique.
2005	Progression vers un stade B.
2006	Lymphocytes 180 G/l. Hémoglobine 135 g/l. Plaquettes 176 G/l. Adénopathies superficielles et profondes 3 à 5 cm. Coombs IgG +++ sans hémolyse. Caryotype normal (sang). FISH (4 sondes) normale. VH non muté : VH3-33, homologie 99.6 %
Nov 2006 Avril 2007	FCR x 6 cycles. Pas de complication. Obtention d'une réponse complète « clinique ». GB 4.9 G/l (lympho 1.75 G/l). TDM TAP normal. Etude MRD : non faite.

Cas clinique / M. CHA... né en 1963 (2)

Oct 2007	+ 6 mois fin chimiothérapie FCR Adénopathies cervicales et axillaires bilatérales (2 cm). Leucocytes 11.5 G/l et lymphocytes 6.5 G/l. Hémoglobine 152 g/l et plaquettes 171 G/l. Coombs + Surveillance.
Avril 2009	+ 2 ans fin chimiothérapie FCR. Adénopathies superficielles (2 à 3 cm). Rate + 4 cm. Leucocytes 81.4 G/l (lymphocytes 79.8 G/l). Plaquettes 76 G/l. hémoglobine 118 g/l (réticulocytes 75 G/L). Caryotype sanguin normal. FISH 4 sondes + 14q : normale. LLC de stade C.

AD

3

Cas clinique / M. CHA... né en 1963 (3)

Oct 2009 Déc 2009	Traitement par alemtuzumab et dexaméthasone (protoc. CLL20) Réactivation CMV symptomatique → valganciclovir. Obtention d'une réponse complète (BOM normale). Fratrie non compatible. Donneur 10/10 identifié.
Fév 2010	Greffe phéno CSP RIC : fluda + TBI 2 Gy + rituximab.
2010 Sept 2011	GVH aiguë puis chronique Pancytopenie Diabète cortico-induit insuliné Multiples complications infectieuses Tableau d'hémolyse et de thrombopénie immunologique avec Coombs négatif (pas de MAT) à 16 mois (août 2011). Résistance corticoïdes, IgIV, rituximab. Pas d'évolutivité de la LLC Chimérisme 100% donneur / pas de MRD disponible.

AD

4

Question 1

Quel(s) paramètre(s) est (sont) prédictif(s) de la survie sans progression dans les LLC de stade A ?

- âge
- taux de LDH
- expression de l'antigène CD38
- taux de bêta 2 microglobuline
- lymphocytose absolue

AD

5

LLC / facteurs pronostiques

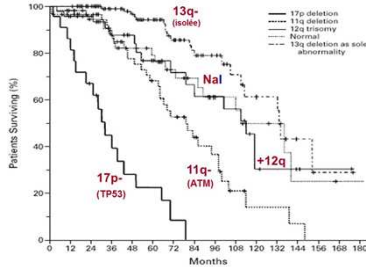
- stade (Binet, Rai)
- temps de doublement des lymphocytes sanguins
- marqueurs sériques : **thymidine kinase**, **B2M**, CD23s, CD20s
- expression du **CD38** (CMF)
- **cytogénétique** : FISH (13q, 11q, 17p et 12) et ... caryotype
- **statut mutationnel gènes VH** : muté *versus* non muté
- **ZAP70** (et autres marqueurs de substitution du profil VH : LPL, ADAM29)
- répertoire : VH1-69, VH3-21

AD

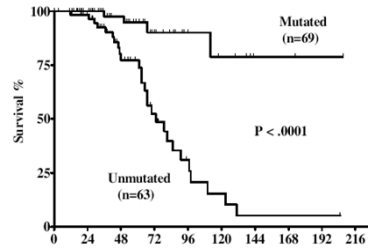
6

LLC / facteurs pronostiques

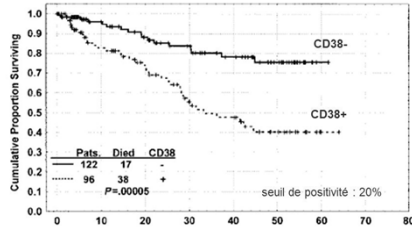
cytogénétique (FISH) / tous stades / survie globale



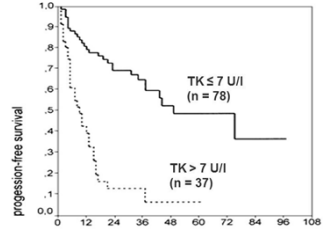
statut VH / stades A / survie globale



CD38 / tous stades / survie globale



TK / stades A / survie sans progression



AD

7

LLC / facteurs pronostiques

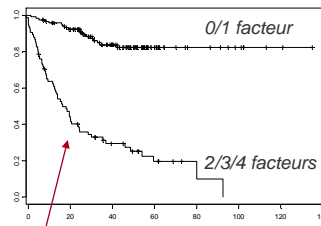
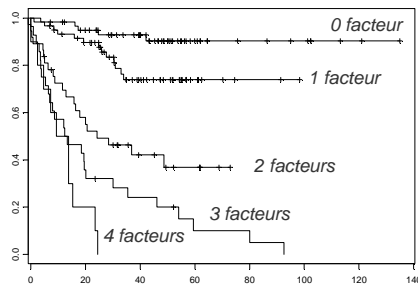
- corrélations (non absolues) entre statut mutationnel VH, cytogénétique, expression de ZP70 et expression du CD38
- paramètres prédictifs de la survie sans progression
 - lymphocytose absolue et TDL
 - expression du CD38
 - thymidine kinase, B2M
- Paramètres prédictifs de la survie globale
 - statut mutationnel VH (muté vs non muté)
 - cytogénétique : del(11q) et del(17p)
- Paramètres prédictifs de la réponse au traitement (et sa durée)
 - cytogénétique : del(17p) +++, del(11q)
 - statut VH
 - B2M, thymidine kinase

AD

8

LLC / stades A / pronostic / survie sans progression

- 340 patients de stade A
- évaluation pronostique complète incluant FISH, statut VH et ZAP70
- analyse multiparamétrique / end point = EFS / suivi médian 56 mois
- 4 facteurs retenus : lymphocytose (13 G/l), B2M (2.5 mg/l), expression du CD38 (7%) et thymidine kinase (10 U)



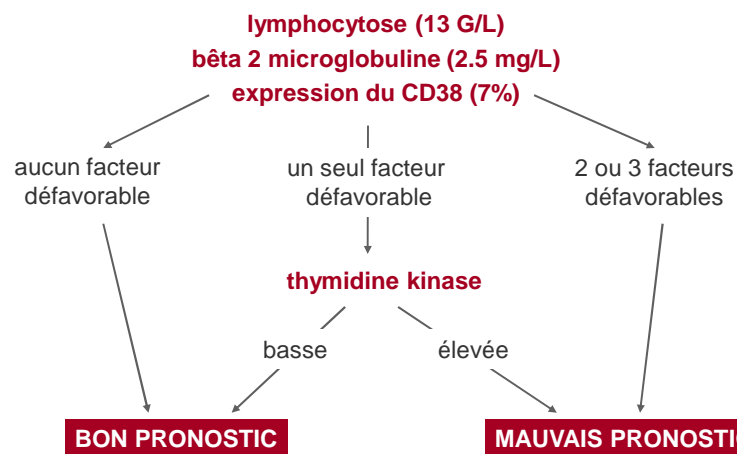
PFS médiane = 16 mois dans groupe haut risque

Letestu et al., Blood 2010

AD

9

LLC / stades A / pronostic / survie sans progression



Letestu et al., Blood 2010

AD

10

LLC / facteurs pronostiques / résumé

bon pronostic

- stade A
- pas de prolifération
 - TDL long > 12 mois
 - thymidine kinase sérique N^{ale}
 - B2M normale
- CD38(-)
- présence de mutations somatiques VH
- ZAP70(-)
- del(13q) isolée ou absence d'anomalie cytogénétique

mauvais pronostic

- stades B ou C
- signes de prolifération
 - TDL court (< 12 mois)
 - thymidine kinase élevée
 - B2M élevée
- CD38(+)
- absence de mutations somatiques VH
- ZAP70(+)
- del(11q), del(17p), caryotype complexe, t(14;19)

AD

11

LLC / stades A / évaluation pronostique initiale

- décision de traitement basée sur la clinique
- pas d'exploration « sophistiquée » et coûteuse

Recommandations SFH (référentiel) : *Hématologie* 2010, 16 (suppl 4) : 24-8

Hallek et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute–Working Group 1996 guidelines. *Blood* 2008, 111 :5446-56

Eichhorst et al. Chronic lymphocytic leukemia: ESMO minimum clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2009, 20 (suppl 4) : iv102-4

AD

12

Question 2

Quel(s) examen(s) est (sont) indispensable(s) avant la mise en route du traitement ?

- Etude du statut mutationnel VH
- Caryotype (sang)
- FISH 4 sondes (11q, 12, 13q, 17p)
- FISH 17p
- Etude de ZAP70
- Recherche de mutations de TP53

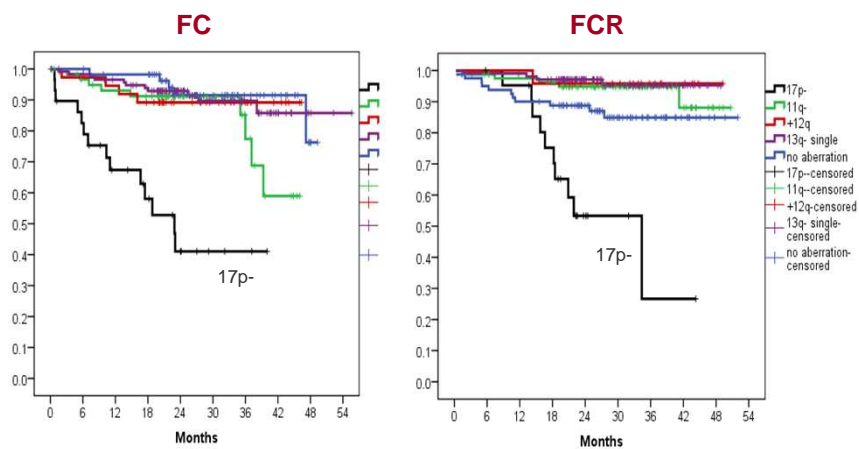
AD

13

FCR vs FC / survie globale / CLL8 trial GCLLSG / FISH

survie globale en fonction des données cytogénétiques (FISH)

pronostic péjoratif de la délétion 17p quel que soit le bras de traitement



AD

14

TP53 Mutation and Survival in Chronic Lymphocytic Leukemia

Thorsten Zenz, Barbara Eichhorst, Raymonde Busch, Tina Denzel, Sonja Häbe, Dirk Winkler, Andreas Bühler, Jennifer Edelmann, Manuela Bergmann, Georg Hopfinger, Manfred Hensel, Michael Hallek, Hartmut Döhner, and Stephan Stilgenbauer

J Clin Oncol 28:4473-4479. © 2010 by American Society of Clinical Oncology

blood

Monoallelic and biallelic inactivation of TP53 gene in chronic lymphocytic leukemia: selection, impact on survival, and response to DNA damage

*Jitka Malcikova,¹ *Jana Smardova,² Ludmila Rocnova,¹ Boris Tichy,¹ Petr Kuglik,³ Vladimira Vranova,³ Sona Cejkova,¹ Miluse Svitakova,² Hana Skuhrova Francova,¹ Yvona Brychtova,¹ Michael Doubek,¹ Martin Brejcha,⁴ Martin Klabusay,¹ Jiri Mayer,¹ Sarka Pospisilova,¹ and Martin Trbusek¹

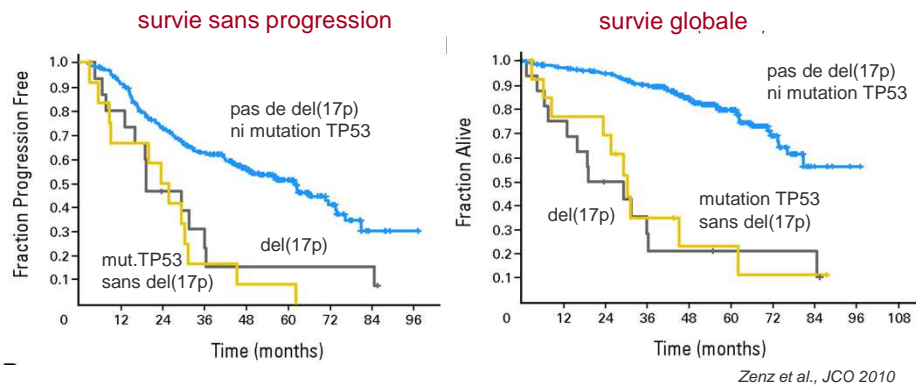
Departments of ¹Internal Medicine-Hematology, ²Pathology, and ³Medical Genetics, University Hospital Brno and Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno; and ⁴Department of Hematology, J. G. Mendel Cancer Center, Novy Jicin, Czech Republic

BLOOD, 17 DECEMBER 2009 • VOLUME 114, NUMBER 26

- cohorte CLL4 du GCLLSG : F vs FC 1^{ère} ligne (stades B et C)
- 328/375 cas analysés
- HPLC (exons 2 à 11)
- mutations retrouvées dans 8.5% des cas (28/328)
sans délétion 17p dans 4.5% des cas (14/291)
avec délétion 17p dans 4% des cas
- majorité des cas avec une délétion 17p ont une mutation sur l'autre allèle du gène TP53 (14/16 soit 87%)

LLC / mutations de TP53 / survie

- aucune réponse complète si mutation de TP53
- pronostic beaucoup plus péjoratif et identique dans les deux sous-groupes (mutation isolée ou associée à délétion 17p)
- mutation de TP53 : paramètre le plus fort en analyse multiparamétrique



AD

17

LLC / altérations de la voie p53

Nécessité d'évaluer correctement la voie p53 avant traitement

- FISH (délétion 17p)
- Recherche de mutation de TP53
- Etude de la fonctionnalité de la voie p53 par cytométrie en flux

AD

18

LLC / évaluation pré-thérapeutique / IWCLL 2008

Table 1. Pretreatment evaluation of patients with CLL

Diagnostic test	General practice*	Clinical trial
Tests to establish the diagnosis		
Complete blood count and differential count	Always	Always
Immunophenotyping of lymphocytes	Always	Always
Assessment before treatment		
History and physical, performance status	Always	Always
Complete blood count and differential	Always	Always
Marrow aspirate and biopsy	Desirable	Desirable
Serum chemistry, serum immunoglobulin, direct antiglobulin test	Always	Always
Chest radiograph	Always	Always
Infectious disease status	Always	Always
Additional tests before treatment		
Cytogenetics (FISH) for del(13q), del(11q), del(17p), trisomy 12, del(6q) in the peripheral blood lymphocytes	Desirable	Always
IgVH mutational status, ZAP-70, and CD38	NGI	Always
CT scan of chest, abdomen, and pelvis	NGI	Desirable
MRI, lymphangiogram, gallium scan, PET scans	NGI	NGI
Abdominal ultrasound*	Possible	NGI

NGI : not generally indicated

Hallek et al., Blood 2008

AD

19

LLC / bilan minimal avant traitement (hors essai clinique) / SFH

- recherche de comorbidités (fonction rénale, scores type CIRS)
- signes d'hémolyse ? (rétic, LDH, bili, hapto et Coombs)
- FISH : del(11q) et del(17p)
- scanner TAP
- sérologies HCV et HBV
- congélation cellules recommandée

Hématologie 2010 : 16 (suppl 4) 24-8

AD

20

Question 3

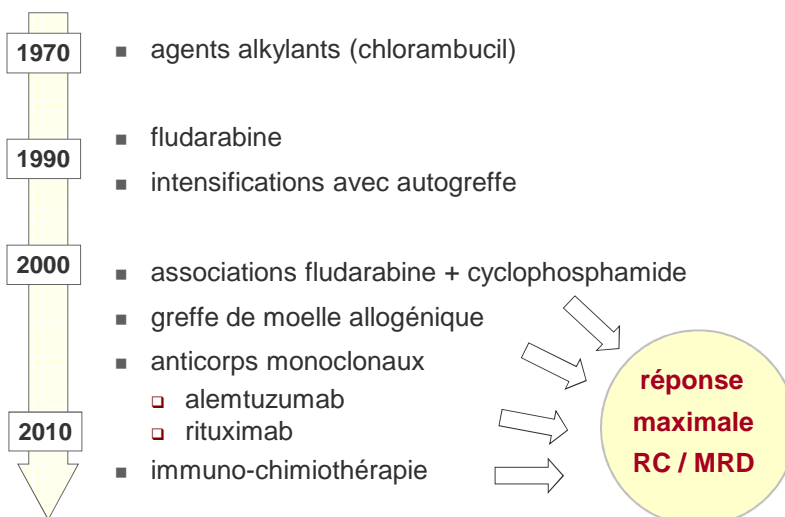
Quel traitement proposez-vous lors de la présentation du dossier en RCP ?

- Chlorambucil + rituximab (R-CLB)
- Fludarabine + cyclophosphamide (FC)
- FC + rituximab (FCR)
- PCR (pentostatine + cyclo + rituximab)
- Bendamustine + rituximab (BR)

AD

21

LLC / approche thérapeutique / évolution



AD

22

LLC / évolution des traitements de première ligne

type d'approche	exemple	réponse globale	réponse complète	MRD « négative »	durée rémission
agents alkylants	CLB	40-60%	< 10%	non attendue	1 à 2 ans
analogues des purines	Fludarabine	60-80%	8-20%	rare (< 15%)	1.5 à 3 ans
analogues + alkylants	FC	80-90%	25-35%	quelques (15-25%)	3 à 4 ans
Ac monocl.	campath	80%	20-25%	quelques (7%)	1.5 ans
analogues + alkylants + anticorps	FCR	95%	50-70%	majorité (> 50%)	> 4 ans

adapté de Tam & Keating, Best Pract Res Clin Haematol 2007

AD

23

LLC / traitement 1^{ère} ligne / immunoconjugés

Etudes non randomisées

	N pts	median age	ORR	RC	median PFS	OS
FR ⁽¹⁾	104	63 yrs	77% (s) 90% (c)	28% (s) 47% (c)	42 mo	85 mo
FCR ⁽²⁾	300	57 yrs	95%	72%	80 mo	77% (all, 6 yrs) 88% (CR, 6 yrs)
R-FCM ⁽³⁾	67	60 yrs	93%	82%	ND	ND
FCR-Lite ⁽⁴⁾	50	58 yrs	100%	77%	ND	ND
PCR ⁽⁵⁾	64	63 yrs	91%	41%	32.6 mo	median NR

ND : non disponible ; NR : non atteinte ; (s) : sequential and (c) concomitant

(1) Byrd et al. JCO 2011 ; (2) Tam et al., Blood 2008 ; (3) Bosch et al. JCO 2009 ;
(4) Foon et al., JCO 2009 ; (5) Kay et al., Blood 2007

AD

24

LLC / traitement 1^{ère} ligne / immunochemiothérapies

Etudes non randomisées

	N pts	median age	ORR	RC	median PFS	OS
campath ⁽¹⁾	149	59 yrs	83%	24%	14.6 mo	median NR
CFAR ⁽²⁾	60	59 yrs	92%	70% (a) 57% (s)	38 mo (a) 15 mo (s)	median NR
FCO ⁽³⁾	61	56 yrs	77% (l) 73% (h)	32% (l) 50% (h)	ND 70% (2 yrs)	ND
BR ⁽⁴⁾	117	64 yrs	91%	33%	NR 76% (1.5 yr)	ND

ND : non disponible ; NR :non atteinte ; (a) all cohort and (s) del(17p) ; (l) : O = 500 mg and (h) O = 1000 mg

(1) Hillmen et al., JCO 2007 ; (2) Parikh et al., Blood 2011 ; (3) Wierda et al., Blood 2011 ;
(4) Fischer et al., ASH 2010

AD

25

LLC / traitement 1^{ère} ligne / immunochemiothérapies

Etudes randomisées

	N pts	median age	ORR	RC	median PFS	OS
CLL8 GCLLSG ⁽¹⁾						
FC	409	61 yrs	80%	22%	32.8 mo	83% (3 yrs)
FCR	409	61 yrs	90%	44%	51.8 mo	87% (3 yrs)
CLL 2007 FMP (GCFLLC-MW & GOELAMS) ⁽²⁾						
FCR	82	57 yrs	88%	65%	ND	ND
FCCam	83	57 yrs	86%	51%	ND	ND

ND : non disponible

(1) Hallek et al., Lancet 2010 ;
(2) Leprêtre et al., ASH 2009 and submitted

AD

26

LLC / FCR vs FC / réponse / CLL8 trial (GCLLSG)

	FC (n = 409)	FCR (n = 408)	p value
Réponse globale	80%	90%	< 0.0001
Réponse complète	22%	44%	< 0.0001
stades B (n = 522)	25%	47%	< 0.0001
stades C (n = 252)	13%	34%	< 0.0001
del(17p) (n = 51)	0%	5%	0.43
PFS (3 ans)	45%	65%	< 0.0001
stades B	45%	69%	< 0.0001
stades C	45%	57%	0.08
del(17p)	0%	18%	0.019
IgVH muté (n = 229)	55%	80%	0.0002
IgVH non muté (n = 390)	35%	55%	0.0003
Survie globale (3 ans)	83%	87%	0.012
stades B	81%	90%	0.0002
stades C	85%	81%	0.168
del(17p)	37%	38%	0.25

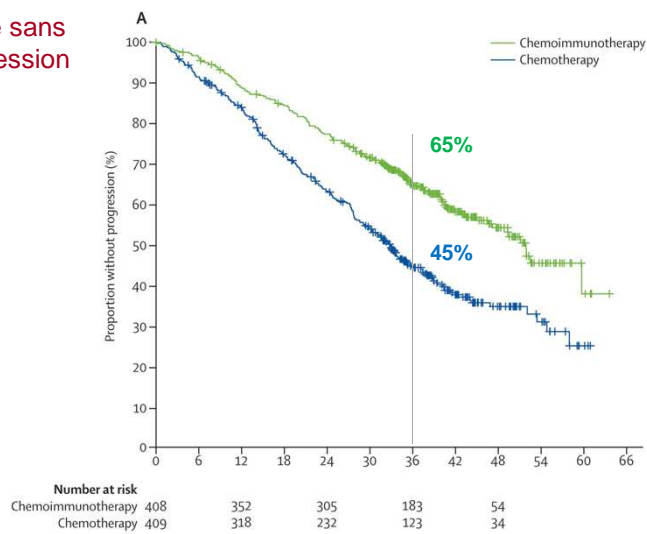
Hallek et al., Lancet 2010

AD

27

LLC / FCR vs FC / PFS / CLL8 trial (GCLLSG)

survie sans progression



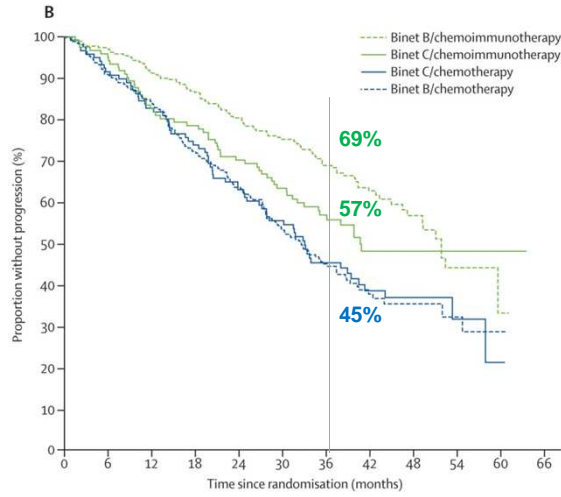
Hallek et al., Lancet 2010

AD

28

LLC / FCR vs FC / PFS / CLL8 trial (GCLLSG) / stades B vs C

survie sans progression



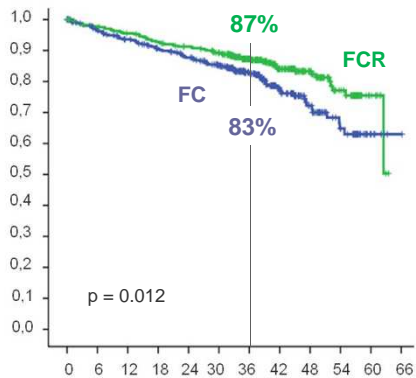
Hallek et al., Lancet 2010

AD

29

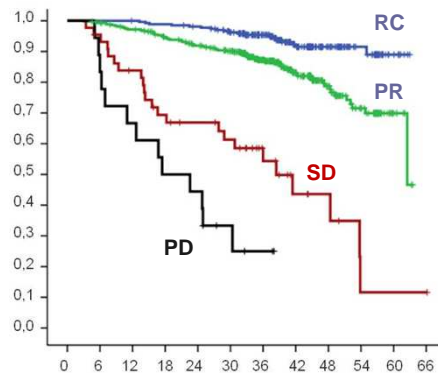
LLC / FCR vs FC / survie globale / CLL8 trial (GCLLSG)

survie globale (FCR vs FC)



Hallek et al., Lancet 2010

survie globale selon la réponse



Hallek et al., ASH 2009

AD

30

Question 4

L'étude de la maladie résiduelle (MRD) est maintenant indispensable après traitement dans la LLC

- Vrai
- Faux

AD

31

LLC / évaluation de la MRD

- MRD négative = MRD indétectable
- technique → seuil de sensibilité
- cytométrie en flux : combien de couleurs ?
nécessité d'analyser un grand nombre d'évènements
(lymphopénie profonde après traitements avec monoclonaux)
- biologie moléculaire : PCR IgH consensus ou clone spécifique ? (10^{-2} → 10^{-5})
- pertinence clinique démontrée ?

AD

32

LLC / RC et MRD non détectable → EFS et ... OS

- La durée de la survie sans progression et celle de la survie globale sont conditionnées par la qualité de la réponse au traitement
 - obtention d'une réponse complète
 - maladie résiduelle non détectable

AD

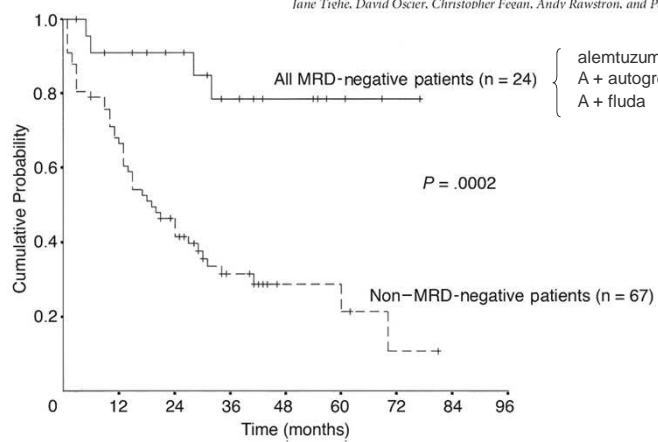
33

LLC / rechutes / MRD non détectable et survie globale

VOLUME 23 • NUMBER 13 • MAY 1 2005
JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

Eradication of Minimal Residual Disease in B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia After Alemtuzumab Therapy Is Associated With Prolonged Survival

Paul Moreton, Ben Kennedy, Guy Lucas, Michael Leach, Saad M.B. Rassam, Andrew Haynes, Jane Trehe, David Oscier, Christopher Fegan, Andy Rawstron, and Peter Hillmen

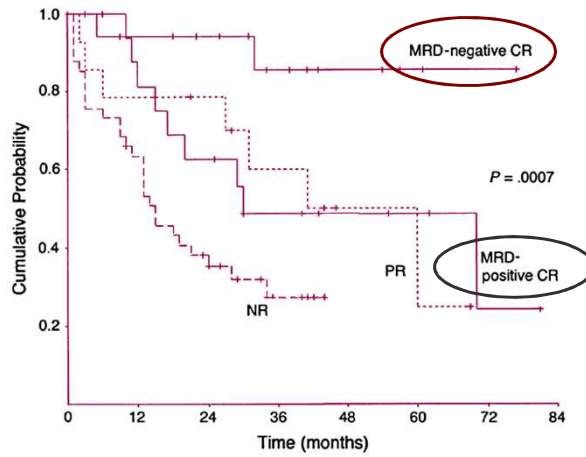


Moreton et al., JCO 2005, 23 : 2971-9

AD

34

LLC / rechutes / MRD non détectable et survie globale



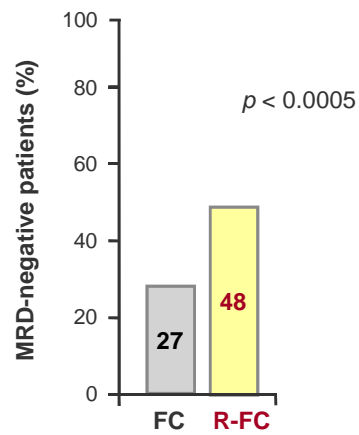
Moreton et al., JCO 2005, 23 : 2971-9

AD

35

LLC / 1^{ère} ligne / CLL8 / FCR vs FC / maladie résiduelle (1)

MRD (moelle) + 2 mois après traitement
 % patients avec MRD non détectable



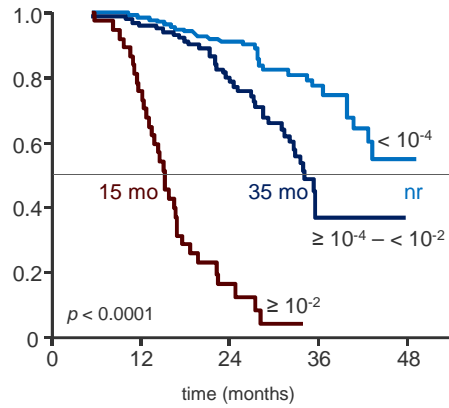
Boettcher et al., ASH 2008 : abstr # 326

AD

36

LLC / 1^{ère} ligne / CLL8 / FCR vs FC / maladie résiduelle (2)

valeur prédictive de la MDR (sang) + 2 mois après traitement
sur la durée de la **survie sans progression** (ensemble de la cohorte)



cut-off	n	events
$< 10^{-4}$	139	29
$\ge 10^{-4} - < 10^{-2}$	103	38
$\ge 10^{-2}$	38	33

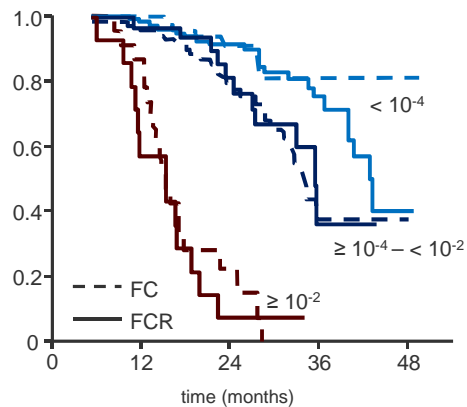
Boettcher et al., ASH 2008 : abstr # 326

AD

37

LLC / 1^{ère} ligne / CLL8 / FCR vs FC / maladie résiduelle (3)

valeur prédictive de la MDR (sang) / FC vs FCR
survie sans progression



FC

cut-off	n	events
$< 10^{-4}$	49	7
$\ge 10^{-4} - < 10^{-2}$	72	27
$\ge 10^{-2}$	24	20

RFC

cut-off	n	events
$< 10^{-4}$	90	22
$\ge 10^{-4} - < 10^{-2}$	31	11
$\ge 10^{-2}$	14	13

Boettcher et al., ASH 2008 : abstr # 326

AD

38

LLC / MRD / survie sans progression et survie globale

Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2009 114: Abstract 540
© 2009 [American Society of Hematology](#)

Oral Session

CLL - THERAPY, EXCLUDING TRANSPLANTATION: CHANGING THE STANDARD OF CARE

Minimal Residual Disease Is a Predictor for Progression-Free and Overall Survival in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) That Is Independent of the Type or Line of Therapy.

Marwan Kwok, MB, ChB^{*}, Andy C. Rawstron, PhD,
Abraham Varghese, MB, ChB, MRCP^{*} and
Peter Hillmen, MB, ChB, PhD

Kwok et al., ASH 2010: abstr # 540

AD

39

LLC / MRD non détectable et survie (sans progression et globale)

- 137 pts (1996 à 2007) sélectionnés sur (1) réponse de bonne qualité après traitement et (2) étude de la MRD réalisée (moelle, cytométrie, sensibilité 10^{-4})
- Traitements divers : CLB 13 pts, fluda 17 pts, FC 58 pts, FC + R ou M 8 pts, alemtuzumab 29 pts, ASCT 7 pts, autres 5 pts
Résultats : RC 48 pts, RCi 24 pts, RPn 27 pts et RP 38 pts
MRD négative dans 58 cas (42.3%) (→ RC 28, RCi 20, RPn 3 et RP 7)

Kwok et al., ASH 2010: abstr # 540

AD

40

LLC / MRD non détectable et survie sans progression

	Survie sans progression		
	univariée	Multivariée	Hazard ratio
plaquettes (100 G/L)	0.002	0.432	0.82
traitement antérieur (O/N)	0.004	0.014	1.94
type de traitement	0.017	0.209	0.89
réponse (RC, nRP, RP)	< 0.001	0.023	1.45
MRD < 0.01 % (moelle)	< 0.001	< 0.001	5.32

Kwok et al., ASH 2010: abstr # 540

AD

41

LLC / MRD non détectable et survie globale

	Survie globale		
	univariée	multivariée	Hazard ratio
âge	0.001	0.002	2.20
hémoglobine (10 g/L)	0.028	0.921	1.03
plaquettes (100 G/L)	0.028	0.465	0.81
traitement antérieur (O/N)	< 0.001	0.035	2.29
fludarabine (O/N)	0,042	0.078	1.85
type de traitement	0.214		
réponse (RC, nRP, RP)	< 0.015	0.624	1.10
MRD < 0.01 % (moelle)	0.002	< 0.012	2.40

Kwok et al., ASH 2010: abstr # 540

AD

42

LLC / MRD non détectable et survie (sans progression et globale)

- 137 pts (1996 à 2007) sélectionnés sur (1) réponse de bonne qualité après traitement et (2) étude de la MRD réalisée (moelle, cytométrie, sensibilité 10^{-4})
- Traitements divers : CLB 13 pts, fluda 17 pts, FC 58 pts, FC + R ou M 8 pts, alemtuzumab 29 pts, ASCT 7 pts, autres 5 pts
Résultats : RC 48 pts, RCi 24 pts, RPn 27 pts et RP 38 pts
MRD négative dans 58 cas (42.3%) (→ RC 28, RCi 20, RPn 3 et RP 7)
- **Patients en 1^{ère} ligne de traitement (58 pts)**
MRD négative 24 pts, positive 34 pts
Survie sans progression (5 ans) : **89%** (95% CI 55-97) vs **0%** (95% CI < 1%)
Survie globale (5 ans) : **95%** (95% CI 61-99) vs **53%** (95% CI 15-74%)
- L'obtention d'une MRD négative (non détectable) est un paramètre indépendant prédictif de la survie (analyse multiparamétrique) et l'objectif le plus pertinent du traitement dans la LLC (dès la première ligne)

Kwok et al., ASH 2010: abstr # 540

AD

43

LLC / facteurs pronostiques / résumé

bon pronostic	mauvais pronostic
<ul style="list-style-type: none"> ■ stade A ■ pas de prolifération <ul style="list-style-type: none"> □ TDL long > 12 mois □ thymidine kinase sérique Normal □ B2M normale ■ CD38(-) ■ présence de mutations somatiques VH ■ ZAP70(+) ■ absence de mutations somatiques VH ■ del(11q), del(17p), caryotype complexe, t(14;19) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ stades B et C ■ présence de mutations somatiques VH ■ ZAP70(-) ■ absence de mutations somatiques VH ■ del(11q), del(17p), caryotype complexe, t(14;19)

obtention d'une MRD non détectable :
facteur pronostique le plus déterminant ?

AD

44

MRD / protocole FMP 2007 / intergroupe français LLC

- CLL 2007 FMP : FCR x 6 *versus* FCCam x 6
- évaluation MRD au mois 9 (cytométrie 6 couleurs)

sensibilité	échantillon	RC-IP FCR	RC-IP FCCam
seuil à 10^{-4}	sang	70.5%	63.6%
	sang + MO	51%	44.2%
$0.5-0.7 \times 10^{-5}$	sang	65.6%	49.1%
	sang + MO	44.7%	23.2%


- 19 échantillons de moelle MRD(+) alors que MRD(-) dans le sang
- pas de sang MRD(+) alors que MRD indétectable dans la moelle

Letestu et al., 2010


AD

45

MRD / protocole FMP 2007 / intergroupe français LLC

- MRD : sang ou moelle ? 

		Sang	
		-	+
MO	-	30	0
	+	19	39

- Évaluation de la moelle osseuse : biopsie ou cytométrie ? 

		Biopsie	
		-	+
MRD MO	-	22	0
	+	20	3

Letestu et al., 2010

AD

46

LLC / FMP2010 (Intergroupe LLC)

FCR (standard) *versus* FCR avec préphase de rituximab à forte dose

Objectif principal : **RC MRD(-)**

Hypothèse : 35% → 50%

Évaluation MRD à M9 (CMF 8 couleurs / comparaison Rq PCR / BOM mandatory)

Scanner à M9 (relecture centralisée)

Suivi MRD régulier (sang)

Prephase :

Rituximab: 500 mg on D0, 2000 mg D1, D8, and D15

For patients with Leucocyte count >25 G/L : rituximab 250 mg D-1, D0. For those patients, rituximab PK samples should be collected before and after each D-1 and D0 infusion.*

Course 1 at D22 and subsequent courses (2 to 6) every 28 days :

Rituximab : 500 mg/m² mg D1

D2 to D4:

oral Fludarabine: 40 mg/m²/day as a single morning dose

oral Cyclophosphamide: 250 mg/m²/day as a single dose at noon

AD

47

LLC / MRD / commentaires

- Obtention d'un statut de MRD non détectable corrélée avec survie sans progression et survie globale prolongées
- **MRD non détectable = surrogate de la PFS et de l'OS ? et donc critère de jugement pour l'évaluation des nouvelles drogues et/ou stratégies thérapeutiques ?**
- Et les RP MRD(-) ? Partagent-elles réellement le même pronostic que les RC MDR(-) ?
- **Quelle(s) intervention(s) si MRD toujours détectable après traitement efficace : consolidation ? entretien ?**
- Non applicable actuellement aux sujets âgés : toxicité des traitements susceptibles d'aboutir à des RC MRD(-)

AD

48

Question 5

Le suivi après traitement doit comporter un scanner réalisé à intervalles réguliers

- Vrai
- Faux

AD

49

LLC / quid de l'imagerie dans la surveillance des patients ?

Limited clinical relevance of imaging techniques in the follow up of patients with advanced chronic lymphocytic leukemia : results of a meta-analysis. *Eichhorst et al., Blood 2011*

- 1372 pts (essais CLL4, CLL5 et CLL8 du GCLLSG)
- 2111 imageries dont 569 scanners réalisés durant le suivi
- 481 progressions
- 372 (77%) d'entre elles détectées par la clinique ou l'hémogramme
- scanner ou échographie décisifs (PD) dans 44 (9%) et 29 (6%) cas
- re-traitement basé sur l'imagerie (ggl > 5 cm) dans 2 sur 176 cas (1%)
- masse tumorale initiale (ganglion > 5 cm) sans impact pronostique sur la survie sans progression ou la survie globale
- suivi des patients = examen clinique et hémogramme (IWCLL 2008)

Eichhorst et al., Blood 2011

AD

50

Question 6

Quelle stratégie adoptez-vous ?

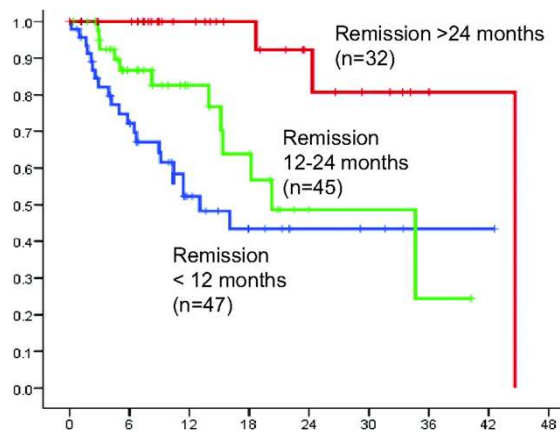
- Abstention thérapeutique et surveillance
- Reprise du FCR
- Allogreffe d'emblée
- Chimiothérapie puis allogreffe

AD

51

LLC / médiocre pronostic des rechutes précoces

survie globale des patients en rechute après FC ou FCR (étude CLL8) selon la durée de rémission (calculée à partir du début du traitement de seconde ligne)



Stilgenbauer, Hematology 2010 (educational program ASH)

AD

52

LLC « ultra high-risk » / définition

At 1st line (or subsequent) treatment	Relapse	Relapse
17p-, TP53 mutation	Short PFS (<24 months) after intense treatment (i.e. FCR, FR, PCR, BR)	F-refractory CLL
Risk factor	Incidence (1st line treatment situation)	Outcome (1st line treatment situation)
Ultra high-risk (~10-15%)	17p deletion	~ 5-8% Median OS: <24 months
	TP53 mutation	~4-5% Median OS: 24-36 months
	F-refractory CLL	~ 5% Median OS: <24 months

Stilgenbauer, Hematology 2010 (educational program ASH)

AD

53

Question 7

Quel traitement de seconde ligne proposez-vous ?

- FCR (fluda + CPM + ritux)
- PCR (pentostatine + CPM + ritux)
- alemtuzumab + corticoïdes
- BR (bendamustine + rituximab)
- OFAR ou R-DHAP (ou R-DHAOx)

AD

54

LLC / rechute et réfractaire fluda / immunochimiothérapies

Etudes non randomisées

	N pts	median nb previous Tx	fluda refractory	ORR	RC	remission duration
FCR ⁽¹⁾	284	2	19%	74%	30%	21 mo
PCR ⁽²⁾	32	2	25%	75%	25%	25 mo
FluCam ⁽³⁾	36	2	25%	83%	31%	13 mo
FCCam ⁽⁴⁾	56	1	0%	68%	22%	NR
CFAR ⁽⁵⁾	80	3	39%	65%	29%	11 mo
FCR + Lu ⁽⁶⁾	31	2	10%	65%	52%	29 mo
Benda R ⁽⁷⁾	78	2	22%	59%	9%	15 mo

(1) Badoux et al. Blood 2011 ; (2) Lammana et al., 2006 ; (3) Elter et al. JCO 2005 ;
 (4) Elter et al., ASH 2010 ; (5) Badoux et al., Blood 2011 ; (6) Byrd et al., Blood 2010 ;
 (7) Fischer et al., JCO 2011

AD

55

LLC / rechute et réfractaire fluda / immunochimiothérapies

Etudes randomisées

	N pts	median nb previous Tx	fluda refractory	ORR	RC	remission duration
FC versus FCR (REACH) ⁽¹⁾						
FC	276	1	0%	58%	13%	21 mo
FCR	276	1	0%	70%	24%	31 mo
F versus FluCam ⁽²⁾						
F	167	1	0%	68%	16%	21 mo
FCam	168	1	0%	85%	30%	30 mo

(1) Robak et al. JCO 2010
 (2) Engert et al. ASH 2010

AD

56

LLC / rechutes après FCR / devenir

- 300 pts FCR 1^{ère} ligne → 112 rechutes/réfractaires
- traitements variés : FCR-like (33 pts), CFAR (9 pts), rituximab ± GM-CSF ou corticoïdes (26 pts), campath (16 pts), divers autres traitements dont phases I
- CR 17 (16%) et PR 46 (41%)
- survie médiane 33 mois (OS 40% à 5 ans)
- pronostic conditionné par délai 1^{ère} ligne → rechute :

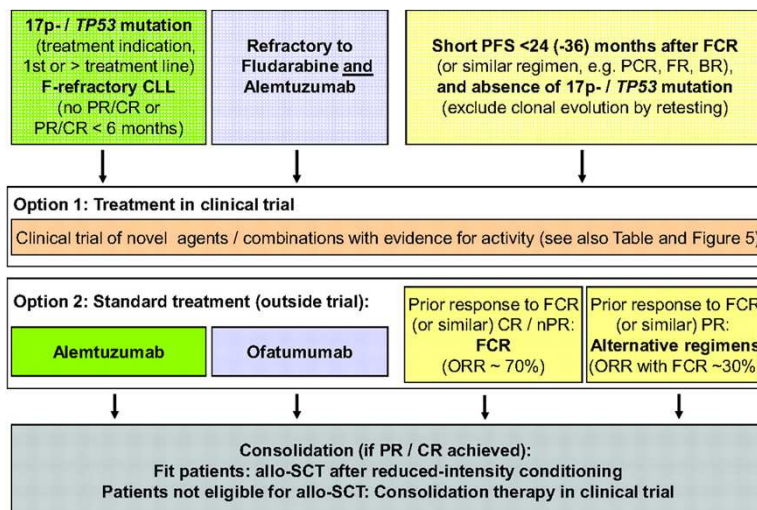
délai	N pts	ORR	CR	OS (mo)
< 36 mo	43	42%	12%	12
≥ 36 mo	69	65%	17%	44

Keating et al. ASH 2009

AD

57

LLC « ultra high-risk » / approche thérapeutique



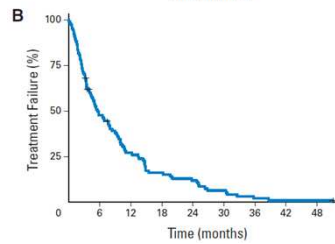
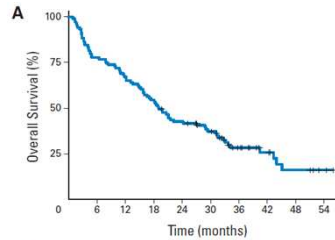
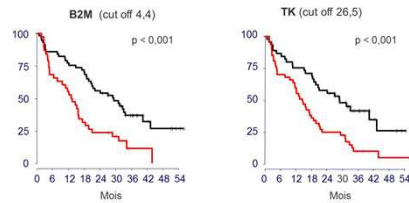
Stilgenbauer ., Hematology 2010 (educational program ASH)

AD

58

LLC réfractaires / alemtuzumab SC / GCLLSG CLL2H trial

- patients = 103
- ORR 34% (CR 4%, PR 30%)
- PFS médiane 7.7 mois
- OS médiane 19.1 mois
- facteurs pronostiques (OS) : âge, ECOG, B2M et TK mais pas la cytogénétique



Stilgenbauer et al., JCO 2009

AD

59

LLC réfractaires à la fludarabine et/ou avec del(17) / CLL2O

- 120 patients inclus / F-refract : 55, 17p rechutes : 26 et 17p 1^{ère} ligne : 39
- alemtuzumab 30 mg SC x 3/semaine (jusqu'à 12 semaines)
dexaméthasone 40 mg J1-J4 toutes les 2 semaines
pegfilgrastim toutes les 2 semaines
- allogreffe si éligibilité et donneur
entretien alemtuzumab 30 mg SC toutes les 2 semaines sinon
- données d'efficacité (87 patients évaluables) (août 2011):

	F-réfract (n = 40)	17p rechutes (n = 17)	17p 1 ^{ère} ligne (n = 30)
réponse globale	70%	80%	97%
réponse complète	5%	0%	20%
median PFS	8.4 mo	10.4 mo	16.9 mo
median OS	12 mo	15 mo	NR

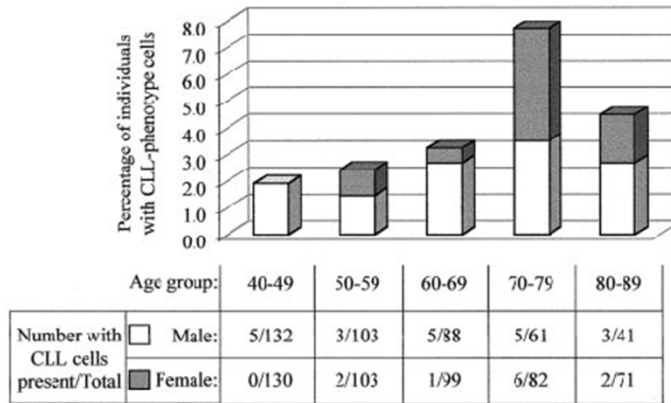
Stilgenbauer et al., ASH 2010 → ASH 2011 ?

AD

60

Lymphocytose B monoclonale (MBL)

- 910 sujets > 40 ans avec hémogramme normal
- sang périphérique étudié par cytométrie en flux 4 couleurs



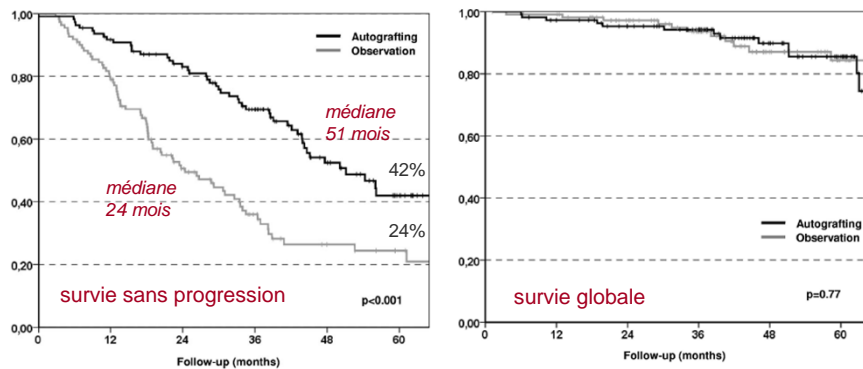
Rawstron et al. Blood 2002

AD

61

LLC : place de l'autogreffe ?

- EBMT study : ASCT (TBI-EDX ou BEAM) versus surveillance
- patients en 1^{ère} ou 2^{nde} RC ou VGPR
- 223 pts (dont 83% après 1^{ère} ligne)



Michallet et al., Blood 2011

AD

62

● ● ● CLINICAL TRIALS

Comment on Sutton et al, page 6109

Autografting CLL: the game is over!

Emili Montserrat and John G. Gribben UNIVERSITY OF BARCELONA; QUEEN MARY UNIVERSITY OF LONDON

In this issue of *Blood*, Sutton et al report the results of a randomized clinical trial exploring the role of autologous stem cell transplantation (ASCT) in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL), showing that transplantation may increase the response rate and prolong the time to progression but that this does not result in a longer survival in comparison with chemotherapy treatment.¹

Blood 2011, 117(23)

AD

63

LLC / allogreffe RIC / essais prospectifs

	Dreger	Sorrer	Brown	Khoury	Schetelig	Delgado
n	90	82	46	39	30	41
conditionnement	FC ± ATG	F/TBI 2	FB	FCR ± ATG	FB/ATG	FM/CD52
% geno-id	41%	63%	33%	82%	43%	49%
PFS 4 ans	42%	39%	34%	44%	58%	45%
OS 4 ans	70%	50%	54%	48%	69%	51%
NRM 4 ans	21%	23%	17%	ND	15%	26%
cGVH extensive	52%	50%	38%	58%	21%	5%
suiivi méd (ans)	3.1	5	1.7	2.3	3.7	1.3

Dreger P et al., ASH 2008
 Sorror ML et al., JCO 2008
 Brown JR et al., Biol Blood Marrow Transplant 2006
 Khouri IF et al. Br J Haematol 2007
 Schetelig J et al., JCO 2003
 Delgado J et al. Blood 2006.

from Dreger P, Hematology 2009 (educational program ASH)

AD

64

LLC / allogreffe RIC / GCLLSG CLL3X trial

- LLC progressive avec VH non muté, rechute après fluda < 12 mois, échec ASCT
- conditionnement :
 - Bras A : fluda + cyclo + CSA + MM
 - Bras B : fluda + cyclo + TBI 2 Gy + alemtuzumab
 - Bras C : fluda + cyclo + busulfan (4 mg/kg x 3 jrs)
- 113 patients inclus → éligibles 100 → **allogreffés 90**
- âge médian : 53 ans (27 à 65)
stade Binet (max) A / B / C : 9 / 38 / 40
VH non muté : 96%
del(11q) : 26/71 - del(17p) : 13/71 - del(11q) ou del(17p) : 55%
résistance à la fludarabine : 50%
échec ASCT : 19/78 (24%)
- donneur non apparenté : 60%

Dreger et al., Blood 2010

AD

65

LLC / allogreffe RIC / GCLLSG CLL3X trial

- durée hospitalisation : médiane 22 jours (0 à 91)
- non prise : 8 pts (reconstitution autologue) (conditionnement A : 6/8)
- GVHD aiguë grade III-IV : 14%
- **GVHD chronique extensive : 52%** (4 ans)
- **NRM (4 ans) : 23%** (IC 9-28)
- **réponse complète MRD(-) 49%** et **réponse complète MRD(+) 25%**
- **rechute (4 ans) : 42%**
- **survie globale (4 ans) : 65%**
- facteurs pronostiques péjoratifs : T-déplétion, donneur non apparenté, ASCT antérieure, résistance à la fludarabine
- pas d'influence pronostique de la cytogénétique (délétion 11q ou 17p)
- EFS significativement supérieure si MRD négative à 12 mois

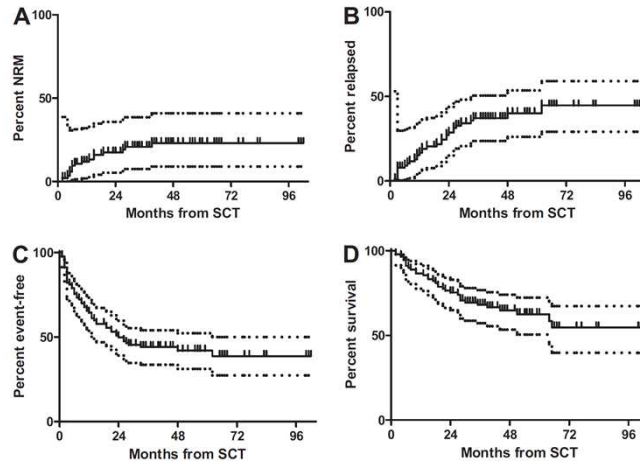
Dreger et al., Blood 2010

AD

66

LLC / allogreffe RIC / GCLLSG CLL3X trial

Suivi des 90 patients allogreffés (113 inclus → 100 éligibles → 90 greffés)



Dreger et al., Blood 2010

AD

67

LLC / allogreffe (GCLLSG CLL3X trial) / MRD

signification pronostique de la MRD à 12 mois

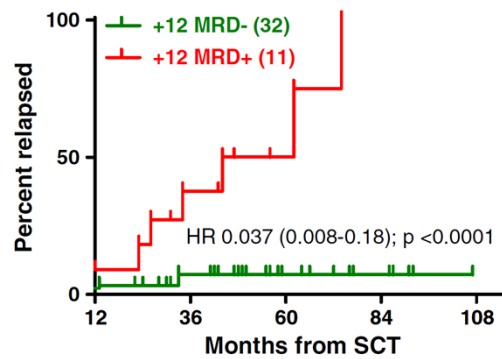


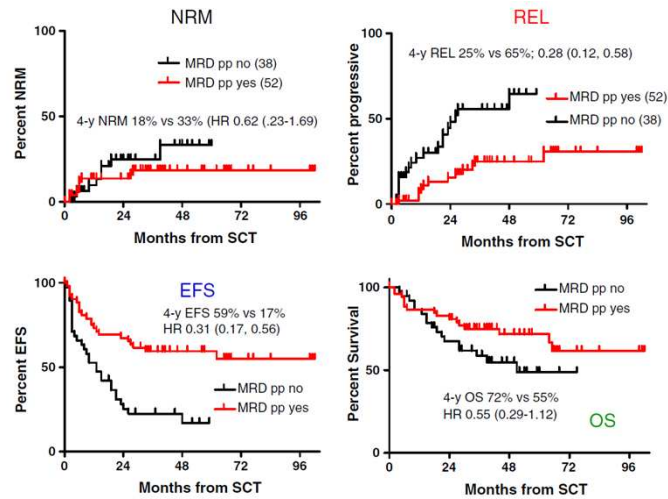
Fig. 1. Impact of 12-month MRD status on relapse after alloSCT for CLL (of 43 patients with MRD monitoring and event-free at month +12).

Bottcher et al., Blood Rev 2011

AD

68

impact du monitoring de la MRD sur l'évolution après allogreffe



Bottcher et al., Blood Rev 2011

AD

69



Leukemia (2007) 21, 12-17
© 2007 Nature Publishing Group. All rights reserved 0887-6924/07 \$30.00
www.nature.com/leu

LEADING ARTICLE

Indications for allogeneic stem cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia: the EBMT transplant consensus

P Dreger¹, P Corradini², E Kimby³, M Michallet⁴, D Milligan⁵, J Schetelig⁶, W Wiktor-Jedrzejczak⁷, D Niederwieser⁸, M Hallek⁹ and E Montserrat¹⁰, on behalf of the Chronic Leukemia Working Party of the EBMT

Allo-SCT is a reasonable treatment option for eligible patients with previously treated, poor-risk CLL.

Criteria for poor-risk disease:

- non-response or early relapse (within 12 months) after purine analogue-containing therapy;
- relapse (within 24 months) after purine analogue combination therapy or treatment of similar efficacy (i.e., autologous SCT);
- p53 deletion/mutation (del 17p13) requiring treatment.

These patients should be discussed with a transplant center as early as possible to avoid extensive cytotoxic pretreatment or disease transformation.

Dreger et al., Leukemia 2007

AD

70

LLC / rechutes post FCR (1)

Les 3 principales questions pour la décision thérapeutique

- **délai rechute ?**
 - fin du traitement → progression ou nécessité de reprise d'un traitement ?
 - 6 mois (F seule), 12 mois, 24 mois voire plus
- **âge ? état général ? comorbidités ?**
 - fonction rénale
 - cytopénies antérieures sous/après FCR ?
- **fonctionnalité voie p53 ?**
 - FISH 17p
 - mutations TP53

AD

71

LLC / rechutes post FCR (2)

Rechutes précoces

- **sujets éligibles pour l'allogreffe**
 - indication de greffe consensuelle
 - meilleur traitement avant allogreffe ?
 - inactivation p53 → alemtuzumab + corticoïdes
 - p53 fonctionnelle : FCR, Benda R, alemtuzumab, R-DHAP, R-ESHAP, OFAR
 - nécessité suivi MRD (intervention immunologique)

AD

72

LLC / rechutes post FCR (3)

Rechutes précoces

- **sujets non éligibles pour l'allogreffe**
 - sujets fit :
 - inactivation p53 : essai thérapeutique, alemtuzumab + corticoïdes
 - p53 fonctionnelle : essai thérapeutique, CFAR, OFAR, R-benda, alemtuzumab
 - sujets unfit :
 - essai clinique, R-benda, corticoïdes HD + ?

AD

73

Intergroupe LLC / protocoles actuels / résumé

	jeunes fit	âgés fit	âgés unfit	del(17p)
1 ^{ère} ligne	CLL 2010 FMP	LLC 2007 SA suite à anticiper	CLL11 Pick the winner (CLB vs FC vs O vs FO) MABLE	CLL20
rechutes	BOMP (benda + ofa + MP) RICAC PMM (allogreffe) MABLE (CLB + ritux vs BR) CLL20 (campath + dexa) CLL002 (entretien Revlimid) CLL009 (phase II Revlimid) HOVON (entretien ofa)		MABLE	CLL20

AD

74

Journée de l'Intergroupe Leucémie Lymphoïde Chronique GCFLC-MW et GOELAMS

Jeudi 17 novembre 2011

**Centre de Conférence Capital 8 *
32 rue de Monceau - 75008 Paris**

*Participation gratuite mais inscription requise
(coupon réponse à adresser au secrétariat du GOELAMS)*

* Métro : Courcelles, Monceau (ligne 2) ou Miromesnil (lignes 13 et 9)

* Parking : Vinci Haussmann Berri (face 155 bd Haussmann)

Accueil des participants à partir de 9h30

MATINEE

modérateurs : Marie-Christine Béné (Nancy) et Florence Cymbalista (Bobigny)

Alterations of p53 pathway in chronic lymphocytic leukemia	Thorsten Zenz (Heidelberg)	10h00- 11h00
Etude de la fonctionnalité de p53 par cytométrie en flux	Magali Le Garff - Tavernier (Paris)	11h00- 11h20
Etude des mutations de TP53 : déploiement en France	Lauren Véronèse (Clermont-Ferrand)	11h20-11h40
Microenvironnement et leucémie lymphoïde chronique	Dominique Ledoux (Paris XIII, Bobigny)	11h40-12h40

Pause déjeuner (buffet)

APRES-MIDI

modérateurs : Pierre Feugier (Nancy) et Véronique Leblond (Paris)

Manifestations rénales et leucémie lymphoïde chronique	Bruno Moulin (Strasbourg)	14h00-14h30
Manifestations cutanées et leucémie lymphoïde chronique	Philippe Bernard (Reims)	14h30-15h00
Programmes cliniques de l'Intergroupe GCFLC-MW / GOELAMS	Alain Delmer (Reims)	15h00-15h45
Les articles importants de 2010-2011 : revue de la littérature	Vincent Lévy (Bobigny)	15h45-16h05
Principaux messages du 14 ^{ème} iwCLL (Houston, octobre 2011)	Loïc Ysebaert (Toulouse)	16h05-16h20