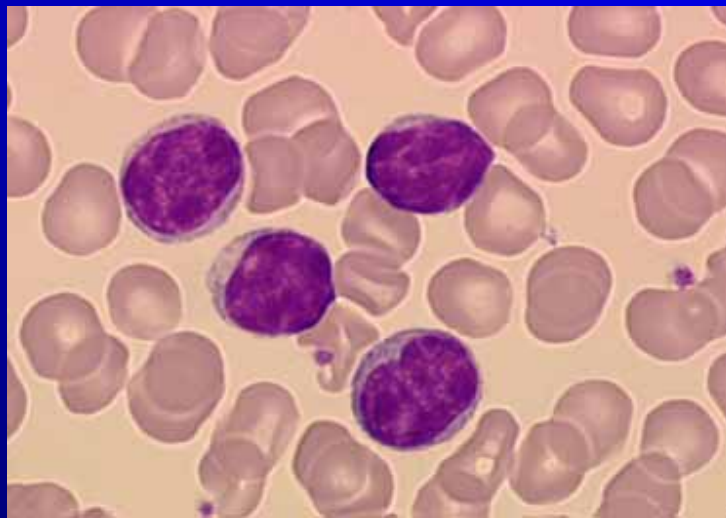


Traitement de la Leucémie Lymphoïde Chronique



Pr Xavier TROUSSARD
Laboratoire d' Hématologie
CHU Caen
troussard-x@chu-caen.fr



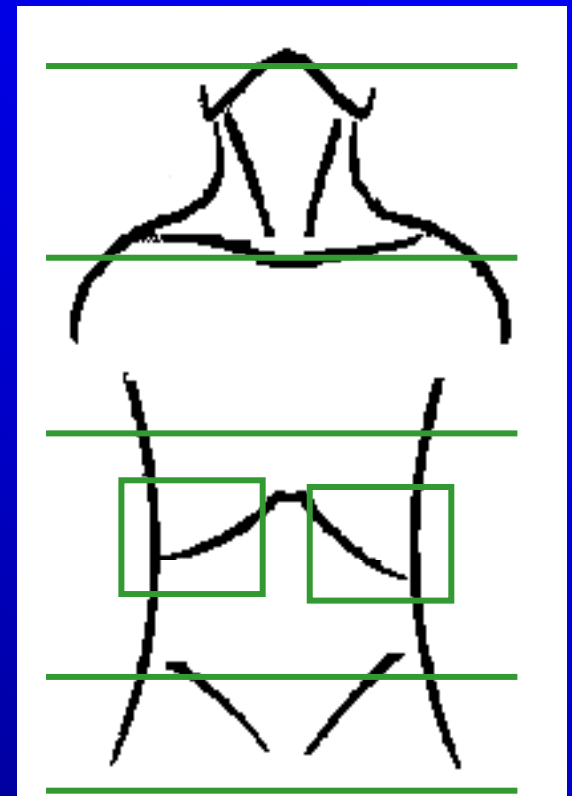
LLC / classification de Binet

stade A	Hb $\geq$ 100 g/l et plaq $\geq$ 100 x 10 ⁹ /l < 3 aires lymphoïdes atteintes
stade B	Hb $\geq$ 100 g/l et plaq $\geq$ 100 x 10 ⁹ /l $\geq$ 3 aires lymphoïdes atteintes
stade C	Hb < 100 g/l et/ou plaq < 100 x 10 ⁹ /l quel que soit le nombre d'aires lymphoïdes atteintes



stade A'	lymphocytes < 30 x 10 ⁹ /l Hb $\geq$ 120 g/l
stade A''	lymphocytes $\geq$ 30 x 10 ⁹ /l Hb < 120 g/l

définition des aires lymphoïdes



LLC / classification de Binet / signification pronostique

	% des patients	survie médiane	
		étude LLC-76*	étude LLC-90#
stade A <i>(bon pronostic)</i>	63%	> 10 ans	
stade A'	49%	> 10 ans	
stade A''	14%	7 ans	
stade B <i>(pronostic intermédiaire)</i>	30%	5 ans →	81 mois
stade C <i>(mauvais pronostic)</i>	7%	2 ans →	60 mois

* Binet et al., Cancer 1981, 48 : 198-206

Leporrier et al. Blood 2001, 98 : 2319-25

LLC / classification de Rai

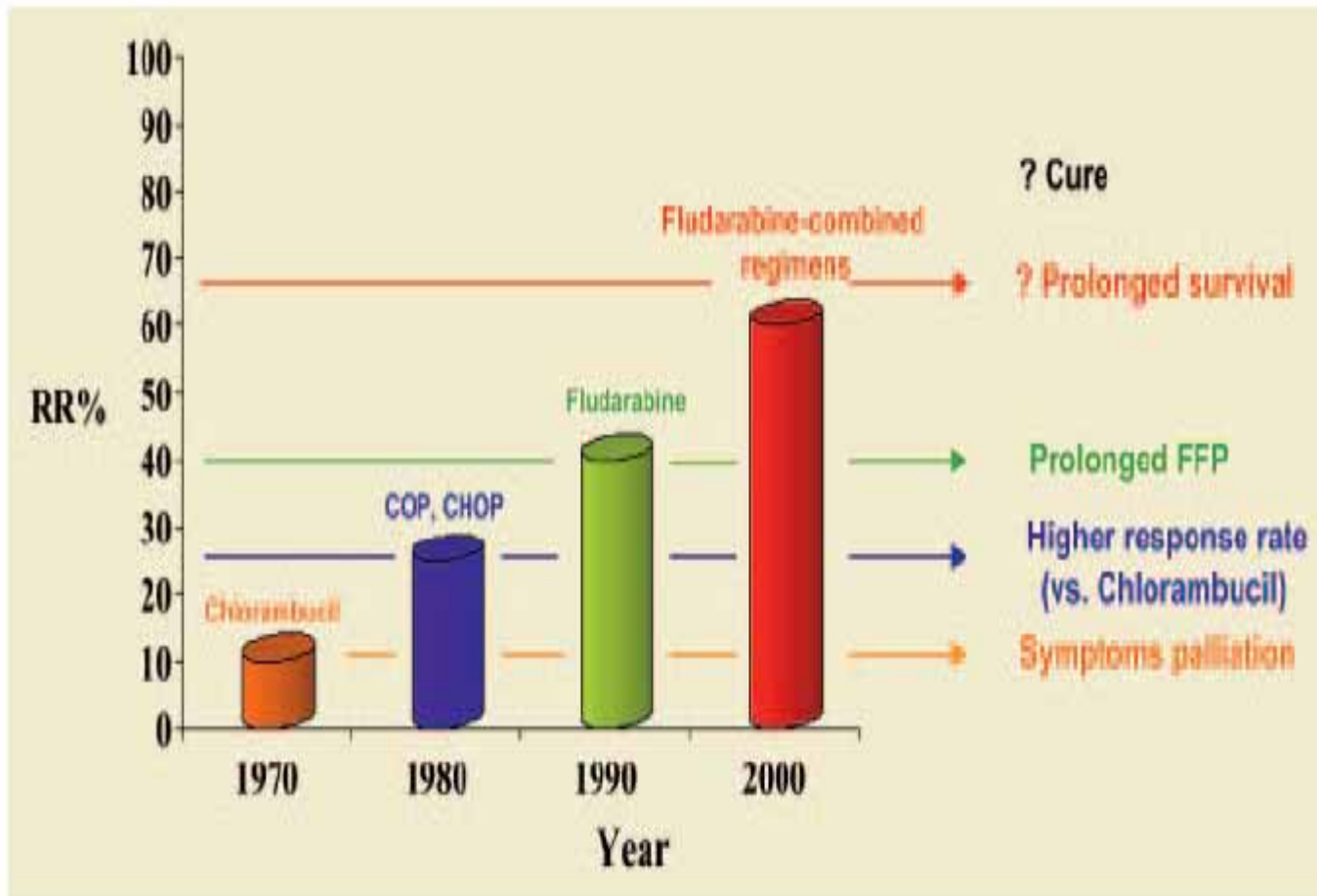
		% des patients	survie médiane (années)
stade 0	lymphocytes $> 5 \times 10^9/l$	31%	> 10
stade I	lymphocytes $> 5 \times 10^9/l$ + adénopathies	35%	9
stade II	lymphocytes $> 5 \times 10^9/l$ + splénomégalie ou hépatomégalie $\pm$ adénopathies	26%	5
stade III	lymphocytes $> 5 \times 10^9/l$ hémoglobine $< 110 \text{ g/l}$ $\pm$ organomégalie	6%	1.5
stade IV	lymphocytes $> 5 \times 10^9/l$ plaquettes $< 100 \times 10^9/l$ $\pm$ organomégalie	2%	1.5

La Leucémie Lymphoïde Chronique en 2006

- ▶ une maladie peut-être enfin curable ?
- ▶ LLC : défaut d'apoptose mais aussi potentiel prolifératif
- ▶ émergence récente de facteurs pronostiques discriminants susceptibles de conditionner l'attitude thérapeutique : mutation gènes VH, ZAP70, cytogénétique (FISH), thymidine kinase
- ▶ la survie sans progression (sinon la survie globale) d'autant plus prolongée que la réponse au traitement est de bonne qualité *
- ▶ objectifs thérapeutiques : obtention d'une réponse complète et si possible d'une **réponse moléculaire / phénotypique** au moins chez les sujets les plus jeunes

* Keating MJ et al. Long term follow-up of patients with chronic lymphocytic leukemia (LLC) receiving fludarabine regimens as initial therapy. Blood 1998, 92: 1165-71

LLC en 2006 : vers la guérison ?



Chronic lymphocytic leukemia: response rate and treatment goals over the years

LLC / agents cytotoxiques disponibles et associations (1)

- **alkylants**

- chlorambucil (Chloraminophène*), cyclophosphamide
- pas de schéma consensuel :
 - doses optimales ?
 - administration continue versus traitement séquentiel ?
 - durée optimale ?
- association aux corticoïdes ?

- **chimiothérapie de type CHOP**

- CHOP LLC (mini-CHOP)
- CAP
- protocole peu utilisé outre-Atlantique

LLC / agents cytotoxiques disponibles et associations (2)

- **fludarabine**

- agent le plus efficace en monothérapie
- excellente biodisponibilité de la forme orale
- contre-indication : AHAï (mais non l'auto-immunisation anti-érythrocytaire sans signe d'hémolyse)
- déplétion lymphocytaire CD4 durable
- traitement prophylactique des infections zosteriennes (acyclovir ou valacyclovir) et des infections à *pneumocystis jiroveci* (Bactrim)
- irradiation des produits sanguins labiles ?
- **association avec autres cytotoxiques** (cyclophosphamide, épirubicine, mitoxantrone, etc ...)

- **autres analogues** : cladribine (2CDA, Leustatin*), pentostatine (Nipent*)

LLC / approche thérapeutique consensuelle

- **stades A**

- abstention thérapeutique jusqu'à progression (vers un stade B ou C)
- attitude consensuelle (quel que soient les données pronostiques)
- notion de « stade A évolutif »

- **stades B et C**

- nécessitent en principe la mise en route d'un traitement spécifique
- stratégie thérapeutique conditionnée à l'avenir par les facteurs pronostiques
- meilleures stratégies (sujets jeunes) à définir : essais thérapeutiques ++

LLC : fludarabine en 1^{ère} ligne/ essais contrôlés *versus* CLB, ChOP

	median traitement	N pts	CR	ORR	PFS	OS
<i>Johnson 1996</i>	Fludarabine	52	23%	71%	NR	NR
	CAP	48	17%	60%	7	54
<i>Rai 2000</i>	Fludarabine	170	20%	63%	20	66
	Chlorambucil (CLB)	181	4%	37%	14	56
	Fluda + CLB	123	20%	61%	-	55
<i>Leporrier 2001</i>	Fludarabine	341	40%	71%	32	69
	CHOP	357	30%	72%	30	67
	CAP	237	15%	58%	28	70
<i>Robak, 2000</i>	2-CDA + pred	126	47%	87%	21	NR
	CLB + pred	103	12%	57%	18	NR

LLC / 1^{ère} ligne / F *versus* FC (GCLLSG CLL4)

fludarabine (F) versus fludarabine + cyclophosphamide (FC)

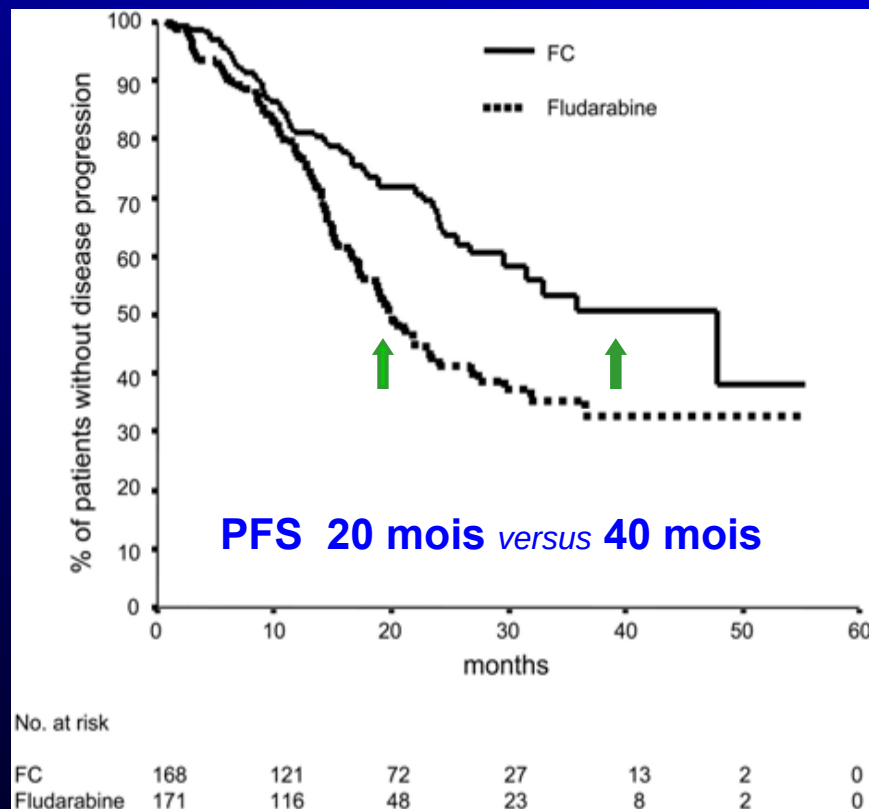
	Fluda	Fluda/Endoxan
	F 25 mg/m ² x 5 jrs	F 30 mg/m ² x 3 jrs C 250 mg/m ² x 3 jrs
N pts (≤ 65 ans)	182	180
évaluables	164	164
stades B - C	54% - 35%	58% - 35%
CR	8 (4,9%)	27 (16,5%)
CR + CCR	11 (6,7%)	39 (23,8%)
CR + CCR + CRu	30 (18,3%)	58 (35,4%)
PR	128 (78%)	128 (78%)
OR	136 (82,9%)	155 (94,5%)
SD / prog	28 (17,1%)	9 (5,5%)



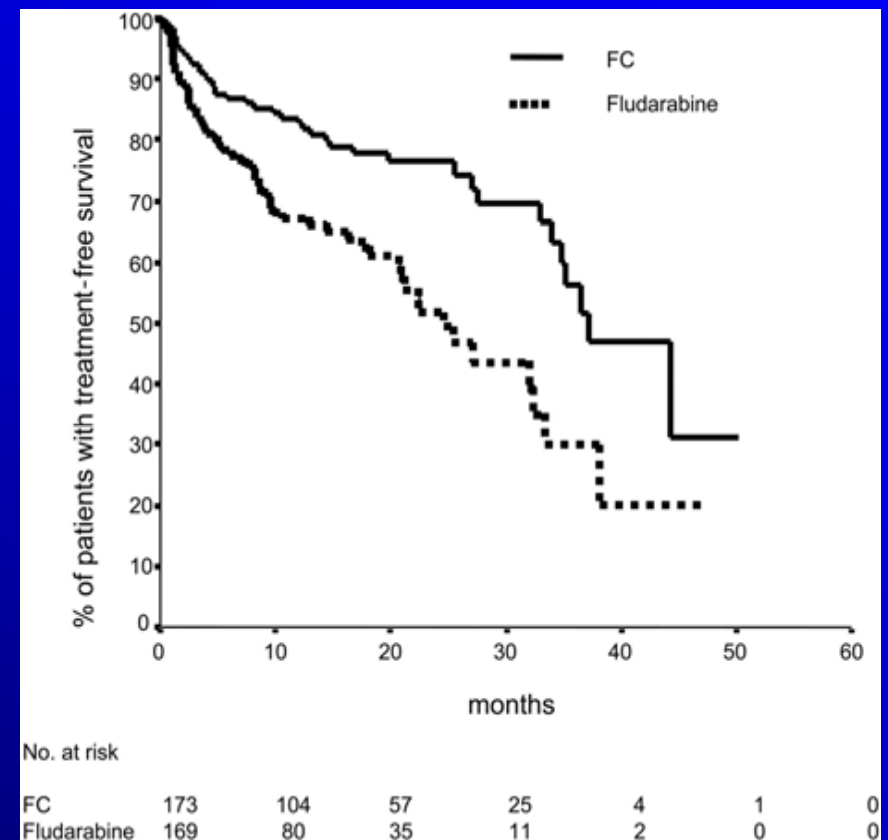
LLC / 1^{ère} ligne / F *versus* FC (GCLLSG CLL4)

fludarabine (F) versus fludarabine + cyclophosphamide (FC)

progression free survival (PFS)



treatment free survival (TFS)

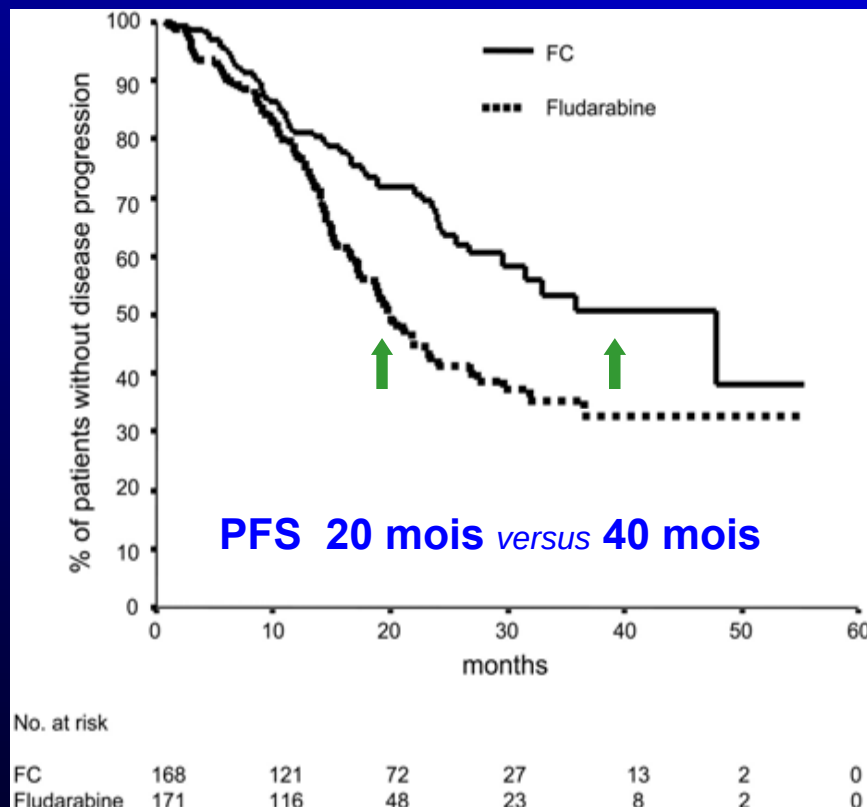


Eichhorst et al., Blood 2006, 106 : 885-91

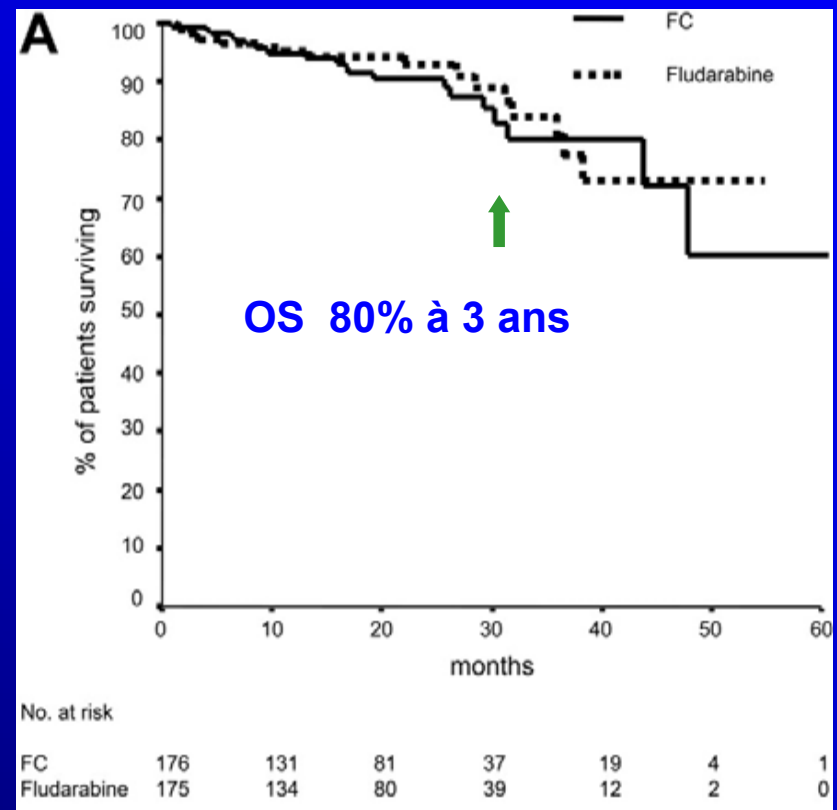
LLC / 1^{ère} ligne / F *versus* FC (GCLLSG CLL4)

fludarabine (F) versus fludarabine + cyclophosphamide (FC)

progression free survival (PFS)



survie globale



LLC / association FC / quel schéma ?

par voie intraveineuse

fludarabine	25 à 30 mg/m²/j	J1 à J3	toutes les 4 sem. x 4 à 6 cycles
cyclophosphamide	250 à 300 mg/m²/j	J1 à J3	

sujets âgés et patients déjà lourdement traités : Fluda 25 et CPM 250
(de préférence au schéma comportant 5 jours de fludarabine et un seul de cyclophosphamide)

par voie orale

fludarabine	40 mg/m²/j	J1 à J3	toutes les 4 sem. x 4 à 6 cycles
cyclophosphamide	250 à 300 mg/m²/j	J1 à J3	

ou

fludarabine	25 à 30 mg/m²/j	J1 à J5	toutes les 4 sem. x 4 à 6 cycles
cyclophosphamide	150 à 200 mg/m²/j	J1 à J5	

LLC / traitement / problèmes particuliers

- **LLC avec AHA1**
 - évolution dissociée d'avec celle de la LLC
 - corticoïdes
 - nécessité d'un traitement spécifique de la LLC ?
 - fludarabine contre-indiquée
 - mini-CHOP ? + rituximab
- **érythroblastopénies**
 - corticoïdes
 - cyclosporine
- **hypogammaglobulinémie / prévention des infections**
 - substitution en immunoglobulines intraveineuses

LLC / traitements conventionnels

- pas d'éradication de la maladie
- taux de réponse complète avec les associations comportant de la fludarabine (FC, FCM, FE) variant entre 20 et 50% et supérieurs à ceux observés après fludarabine seule
- quel traitement en première intention ?
 - ❑ fludarabine seule ou en association
 - ❑ mini-CHOP opsolète sauf situation spéciale (AHAI)
 - ❑ sujets (très) âgés : fludarabine à doses adaptées ? chlorambucil ?
- amélioration des résultats (**survie globale**) grâce à :
 - ❑ anticorps monoclonaux ? bientôt incontournables ?
 - ❑ autogreffe ?
 - ❑ greffe de moelle allogénique ?
 - ❑ nouvelles drogues ?

*pour les sujets
les plus jeunes*

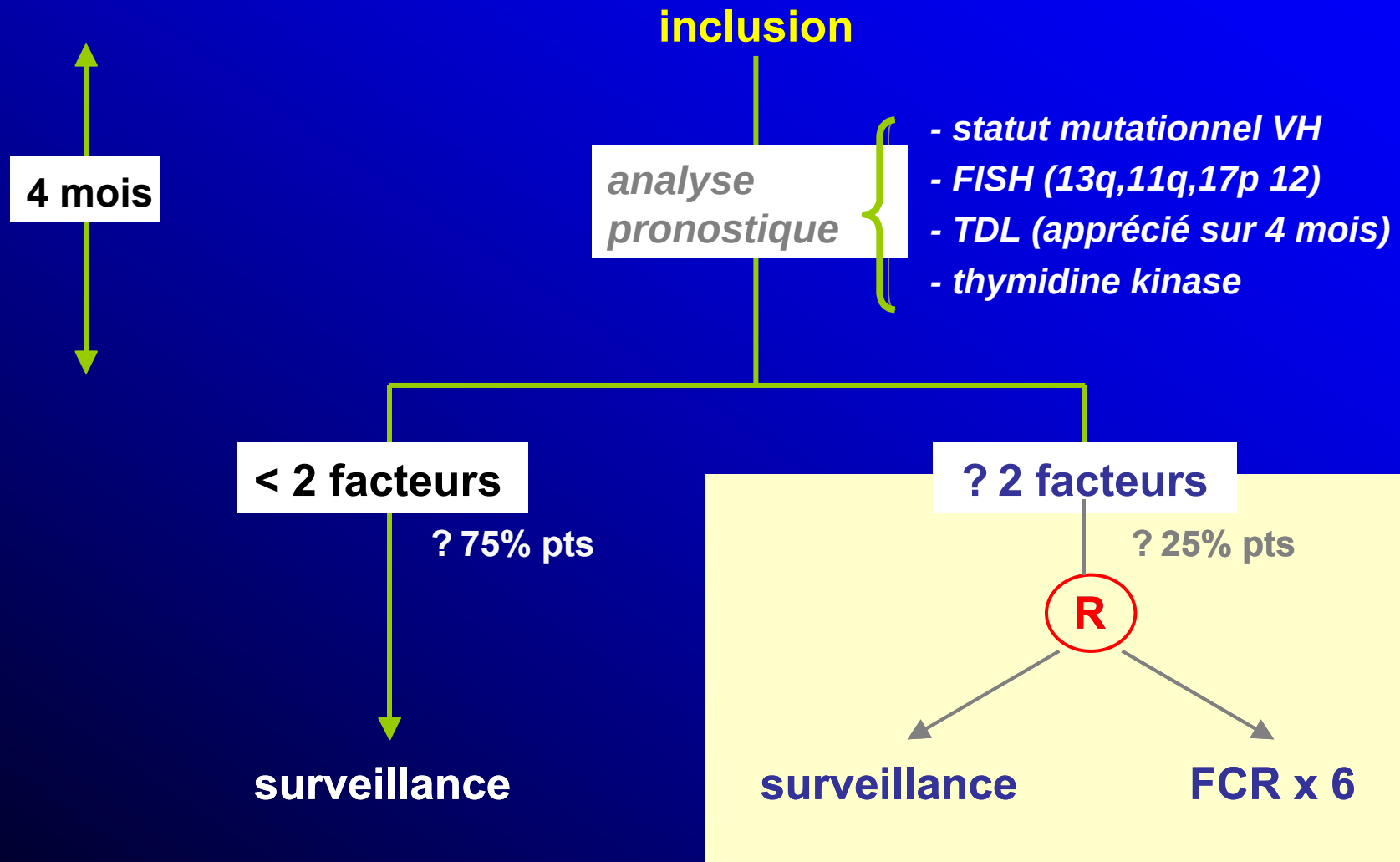
Leucémie Lymphoïde Chronique : protocoles de 1^{ère} ligne

stade âge	stades A
18 - 65 ans	CLL7: intérêt d'un traitement précoce dans les stades A de mauvais pronostic ?
65 - 70 ans	 Fludara® /Endoxan® + Mabthera® (FCR) x 6 abstention
> 70 ans	

Stades A / protocole CLL7 (FCG CLL & GCLLSG)

Population cible	Stades A / diagnostic < 1 an
Type étude	Phase III randomisée
Promoteur	Groupe Coopératif Français sur la Leucémie Lymphoïde Chronique
Coordonnateurs	Vincent Lévy et Florence Cymbalista
Objectif	Evaluer l'intérêt d'un traitement précoce (avant progression) dans les stades A de mauvais pronostic (? 25% des stades A) ? EFS
Sélection des malades de mauvais pronostic	Présence d'au moins 2 des 4 critères suivants : . profil VH non muté . del11q et/ou del17p et/ou +12 . temps de doublement des lymphocytes < 12 mois (apprécié sur 3 mois) . taux sérique de thymidine kinase élevé
Traitement	[Fludara®/Endoxan® + Mabthera®] x 6 cycles <i>versus</i> Abstention
Nombre patients	600 patients (300 en France et 300 en Allemagne) pour sélectionner les 150 patients de mauvais pronostic (75 en France et 75 en Allemagne) nécessaires à l'étude

Stades A / protocole CLL7 (FCG CLL & GCLLSG)



Stades A / protocole CLL7 (FCG CLL & GCLLSG)

activation en septembre 2005

inclus au 16 nov 05 : **49**



résultats
biologiques rendus : **15**

< 2 facteurs : **9**

≥ 2 facteurs : **6**

FCR : 2
surveillance 4

centres cliniques		centres biologiques	
Avicenne	14	Avicenne	22
Saint-Louis	5		
Reims	3		
Lille	11	Lille	11
Créteil	5	Créteil	10
Nancy	5		
Pitié	2	Pitié	2
Caen	2	Caen	2
Rouen	2	Rouen	2

LLC

Protocoles de 1^{ère} ligne en France

stade âge	stades A	stades B et C
18 - 65 ans	CLL7: intérêt d'un traitement précoce dans les stades A de mauvais pronostic ?	intérêt de l'autogreffe en 1^{ère} intention ? AUTO-LLC
65 - 70 ans	 Fludara[®] /Endoxan[®] + Mabthera[®] (FCR) x 6 abstention	CLL01-65/70 : intérêt consolidation par Campath-1H ? Fludara[®]/Endoxan[®] x 3 (oral) puis MabCampath[®] (SC, x 8 sem.)
> 70 ans		

Stades B et C / protocole CLL01 - 65/70

Population cible	Stades B et C / âge 65-70 ans / 1 ^{ère} ligne
------------------	--

Type étude	Phase II non randomisée
------------	-------------------------

Promoteur	Groupe Coopératif Français sur la Leucémie Lymphoïde Chronique
-----------	--

Coordonnateur	Alain Delmer
---------------	--------------

Objectif primaire	Evaluer l'intérêt d'une consolidation par MabCampath® chez les malades répondeurs (RC et RP) après chimiothérapie ► taux réponse
-------------------	---

Traitement	[Fludara®/Endoxan®] x 3 (oral) puis MabCampath® x 3/semaine pendant 8 semaines (voie sous-cutanée) <i>2 paliers de dose pour le MabCampath® : 10 mg x 3/semaine puis, en l'absence de toxicité, 30 mg x 3/semaine</i>
------------	---

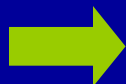
Nombre patients	58
-----------------	----

Nombre de centres	16
-------------------	----

Stades B et C / protocole CLL01 - 65/70

Fludara®
Endoxan®

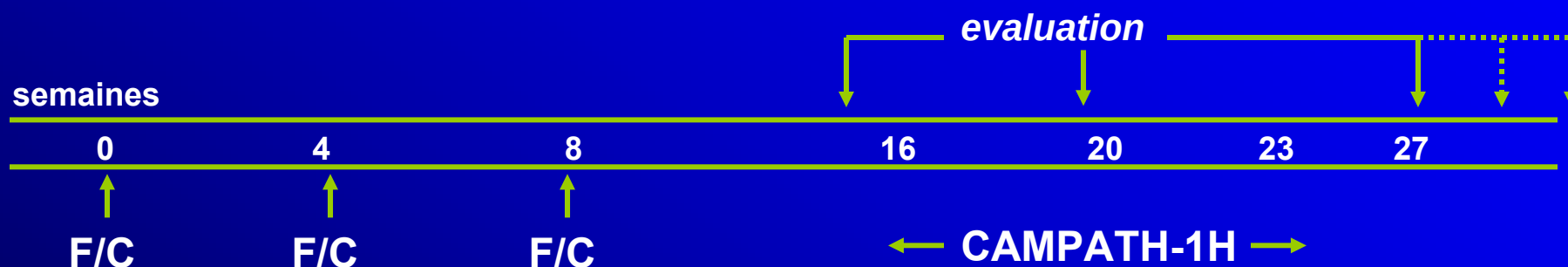
x 3 cures



RC
RP



Campath-1H
x 8 semaines



Fludarabine/Endoxan (F/C)

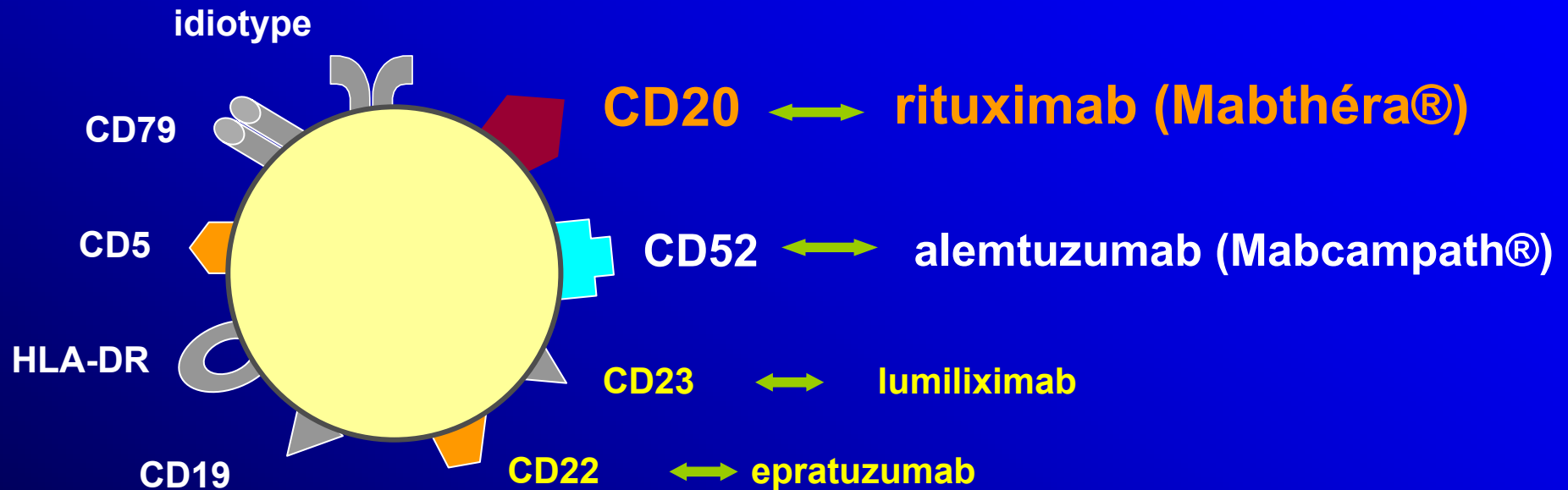
Fludarabine 40 mg/m² per os J1-J3 (J1 = J29)
Endoxan® 250 mg/m² per os J1-J3

Campath-1H

2 paliers de doses

- # 1 3 mg J1, 10 mg J2 et J3 puis 10 mg x 3/semaine (SC)
- # 2 3 mg J1, 10 mg J2, 30 mg J3 puis 30 mg x 3/semaine (SC)

Leucémie Lymphoïde Chronique / cibles antigéniques



Anticorps monoclonaux : mécanismes d'action

- lyse complément (CDC) (CD55 et CD59 = molécules inhibitrices du complément)
- cytotoxicité anticorps dépendante (ADCC)
- induction de l'apoptose

Golay et al., Blood 2001, 98: 3383-9

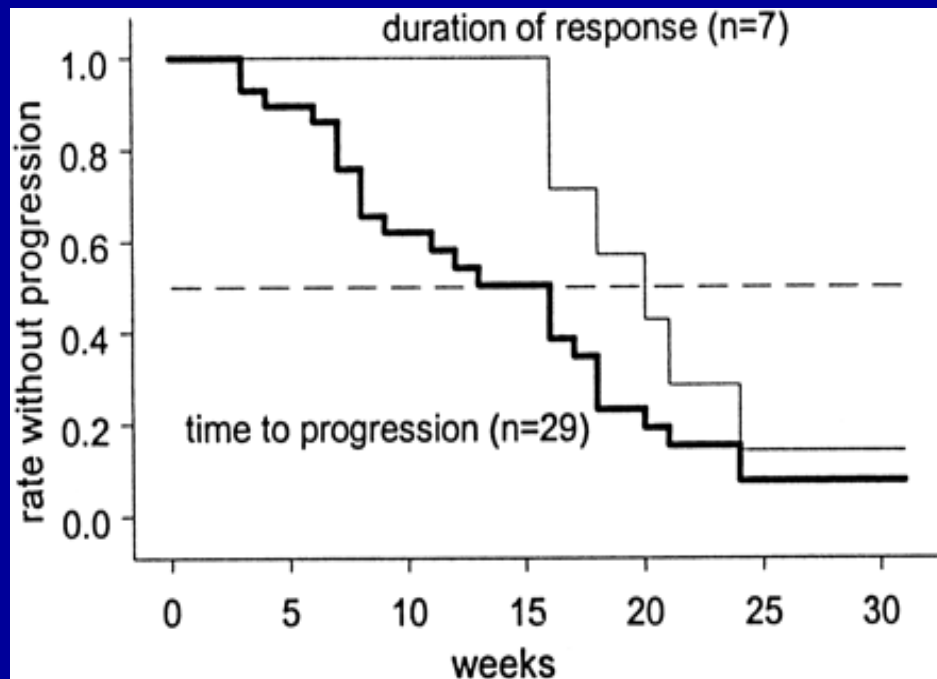
Byrd et al., Blood 2002, 99: 1038-43

LLC en rechute ou réfractaires / rituximab (monothérapie)

Huhn et al.,
Blood 2001, 98 : 1326-31

375 mg/m² x 4 (J1, J8, J15 & J22)

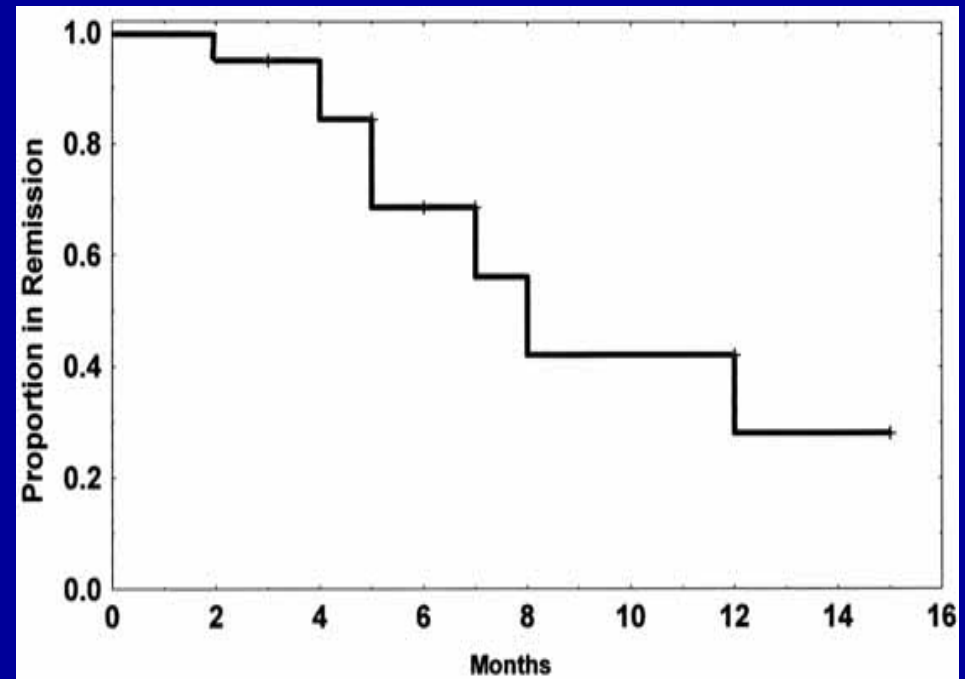
➡ réponses partielles : 7/28 (25%)



O'Brien et al.,
JCO 2001, 19 : 2165-70

375 mg/m² x 4 (J1, J8, J15 & J22)
500- 2250 mg/m² J8, J15 & J22

➡ réponses partielles : 14/39 (39%)



LLC en rechute ou réfractaires / rituximab (monothérapie)

Efficacité limitée du rituximab - explications possibles

- ▶ **antigène CD20 exprimé en faible densité à la surface des cellules de LLC**

expression néanmoins variable d'un patient à l'autre
conditionnant la sensibilité in vitro

Golay et al., Blood 2001, 98: 3383-9

- ▶ **taux sériques faibles / clairance rapide de l'anticorps**

corrélation avec le taux de cellules circulantes

- ▶ **existence de formes solubles circulantes du CD20 (cCD20)**

formation de complexes anticorps-antigène ?

Manshoury et al., Blood 2003, 101: 2507-13

LLC / fludarabine + rituximab

Schulz et al., Blood 2002, 100: 3115

Fludarabine x 4 cycles + rituximab mensuel x 4 à partir du 3ème cycle

n = 34 pts (20 non traités) / réponse globale : 87% dont RC 23%

pts non antérieurement traités : réponse globale 85% RC 20%

Byrd et al., Blood 2003, 101: 6 - CALGB study # 9712

1ère ligne de traitement



Fluda x 6 puis rituximab q wk x 4



53 pts RC 28% RP 49% RO 77%

Fluda + Ritux x 6 puis ritux q wk x 4



51 pts RC 47% RP 43% RO 90%

Conclusion : administration concomitante > administration séquentielle

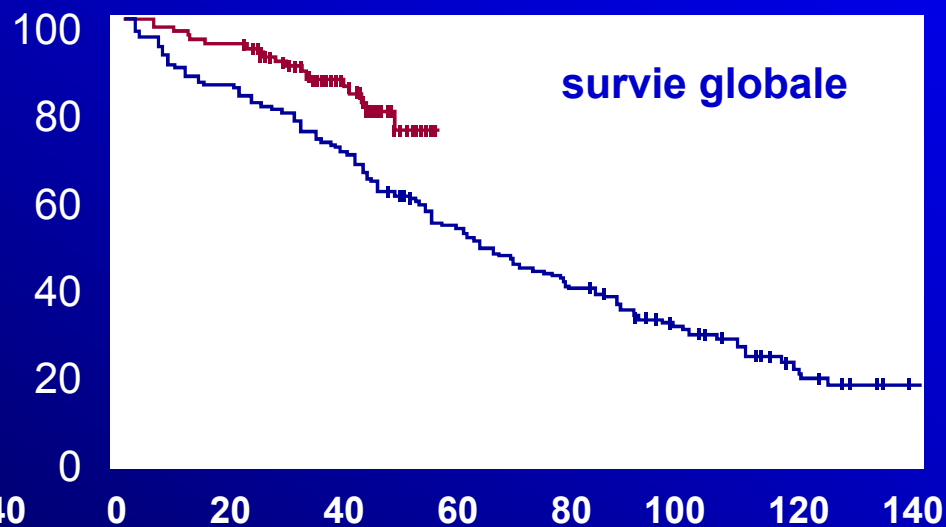
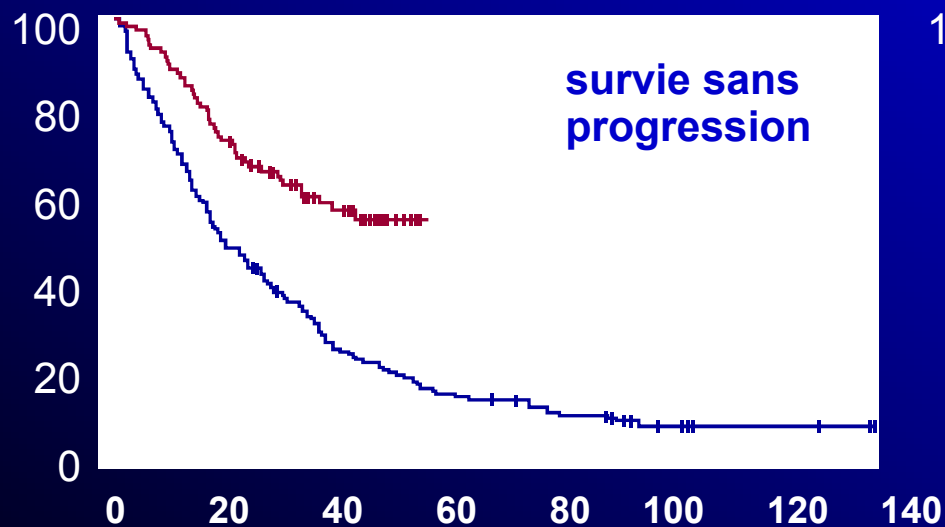
LLC / fludarabine + rituximab / prolongation de la survie globale ?

Byrd et al., Blood 2005, 105: 49-53

CALGB study # 9712 / CALGB study # 9011

étude comparative rétrospective : fludarabine + rituximab > fludarabine seule

Étude	N pts	N pts	RO	RC	2 yr PFS	2 yr OS
CALGB # 9712	104	Fluda + ritux	84%	38%	67%	93%
CALGB # 9011	178	Fluda seule	63%	20%	45%	81%



LLC / fludarabine + cyclophosphamide + rituximab (FCR)

Association F + C + R : justification

- ▶ la fludarabine inhibe la réparation des lésions de l'ADN induites par le cyclophosphamide
- ▶ la fludarabine diminue l'expression des molécules CD55 et CD59, rendant les cellules plus vulnérables à la lyse complément
Di Gaetano et al., Br J Haematol 2001, 114 : 800-9
- ▶ la rituximab induit une diminution de l'expression de l'IL10 et de BCL2 et facilite l'induction de l'apoptose par la fludarabine
Alas et al., Clin Cancer Res 2001, 7 : 709-23

Schéma

protocole FCR		cycles	
		1	2 à 6
Fludarabine	25 mg/m ²	J2 à J4	J1 à J3
Endoxan	250 mg/m ²	J2 à J4	J1 à J3
Rituximab	375 mg/m ²	J1	J1
	500 mg/m ²		