

**AUTOGREFFE DE CELLULES SOUCHES
PERIPHERIQUES DANS LES LYMPHOMES
DE HODGKIN REFRACTAIRES OU EN
RECHUTE**

EXPERIENCE DU CNGMO - TUNIS

INTRODUCTION

70- 80% des lymphomes de Hodgkin (LH) guérissent après chimio/radiothérapie

cependant

Les LH d'emblée chimio-résistants ou en rechute précoce(20- 30%) ont une courte survie après un traitement de rattrapage conventionnel

L' intensification thérapeutique suivie d'autogreffe de CSP est actuellement le traitement préconisé chez ce groupe avec une survie sans progression à 5 ans de 40-60%

Patients et méthodes

- Juin 1999- Décembre 2007
- Eligibles : < 60 ans

performance status : 0-2

Fonction ventriculaire gauche normale FR< 50%

Absence d'un dysfonctionnement d'organe majeur

OBJECTIFS

1- Survie sans progression (SSP)

2- Survie globale (SG)

OBJECTIFS

3- Corrélations avec la SSP et la SG :

Age à la greffe, sexe

Signes B, Bulky, Ann arbor, au diagnostic et avant rattrapage

Echec de l'induction

Chimio-sensibilité au rattrapage

PATIENTS ET METHODES

- Recueil des cellules souches périphériques
 - Au décours de la 2^{ème} cure de rattrapage
 - Chimiothérapie + G-CSF (5µg/kg/j) de J₅ jusqu' à la fin du recueil
 - Dose minimum ciblée : $2 \cdot 10^6$ CD34/kg

PATIENTS ET METHODES

- Hospitalisation en secteur conventionnel
- Conditionnement : BEAM
- Prophylaxie des infections herpétiques par Acyclovir : $250\text{mg}/\text{m}^2 \times 2/\text{jour}$
- G-CSF ($5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$) de J₅ à la sortie d'aplasie

RESULTATS

- Période de 8,5 ans
- 56 patients
- Sexe ratio : 1 (28 Ω /28F)
- Age médian à la greffe : 24 ans (8-58 ans)- 5 enfants

Caractéristiques au diagnostic

- **Age médian** : 23 ans (6 - 50 ans)
- **Histologie** :
 - Sclérose nodulaire : n = 51
 - Cellularité mixte : n = 5
- **Stade Ann Arbor** :
 - Localisés : 26 [II : 26 (25 défavorables)]
 - Etendus : 30 [III : 11 , IV : 19 (9 favorable, 21 défavorables)]
- **Signes B** :
 - Présents : 38 (68%)
- **Bulky** :
 - Présent : 23 (41%)

INDICATIONS

- **Echecs primaires** : 39 cas (70%)

Réponse après 4 cures < 50% : 19 patients

Progression à moins de 3 mois de la fin de la chimiothérapie de 1ère ligne : 5 patients

Réponse à la fin de la chimiothérapie de 1ère ligne < 75% : 15 patients

- **Rechutes** : 17 cas (30%)

Délai médian de rechute : 11 mois (3 - 81)

précoces : 9 cas

tardives : 8 cas

CARACTERISTIQUES AVANT RATRAPAGE

- **Signes d'évolutivité clinique B**
 - Présents : 26 patients (47%)

- **Bulky ($\geq 7\text{cm}$)**
 - Présent : 18 patients (32%)

CARACTERISTIQUES AVANT RATTRAPAGE

- Echecs primaires et rechutes précoces : 48/56 (86%)
- Stades étendus : 35/56 (62,5%)
- Présence des 2 facteurs : 47/56 (84%)

CHIMIOThERAPIE DE RATTRAPAGE

Nombre de lignes de chimiothérapie de rattrapage

- 1 ligne : 41 patients (73,2%)
- 2 lignes : 15 patients (26,8%)

10 malades en échec de la 1^{ère} ligne n' ont pas eu de chimiothérapie de rattrapage de 2^{ème} ligne

Chimiothérapie de rattrapage de 1^{ère} ligne

- ESHAP : 39 patients (70%)
- Autres (VIP : 9 patients, BEACOPP : 5 patients, MOPP/ABV : 3)

Chimiothérapie de rattrapage de 2^{ème} ligne

- Gemzar-Cisplatine : 12 patients (80%)
- Autres (ESHAP : 1 patient, VIP : 2 patients)

Chimio-sensibilité au rattrapage 38 patients : 68%

- Taux de réponse après 1^{ère} ligne : 31/56 (**55,3%**) dont 8 RC (**14%**)
- Taux de réponse après 2^{ème} ligne : 7/15 (**46,6%**)
- Taux de réponse après **ESHAP en 1ère ligne** : 21/39 (**53,8%**)
dont 8 RC (**20,5%**)

Statut de la maladie à la greffe

- Rémission complète : 8 patients : **14%**
- Rémission partielle : 30 patients : **54%**
- Echec : 16 (29%) Progression : 2 (3%) \Rightarrow **32%**

GREFFON ET RECONSTITUTION HÉMATOLOGIQUE

Nombre médian de cellules CD34+/kg : $4,9 \times 10^6$ (1,8-10,5)

PNN $\geq 500/\text{mm}^3$: J10 (J9- J29)

PNN $\geq 1000/\text{mm}^3$: J11 (J9- J38)

Plaquettes $\geq 20000/\text{mm}^3$: J13 (J8- J60)

Plaquettes $\geq 50000/\text{mm}^3$: J15(J10- J60)

Toxicité de l'autogreffe

- Mucite grade 3-4 : 30 patients (54%)
- Complications infectieuses : 71 épisodes

Fièvre d'origine indéterminée : 56 épisodes (79%)

Fièvre cliniquement documentée : 6 épisodes (8%)

Fièvre bactériologiquement documentée : 9 épisodes (13%)

- Pas de maladie veino occlusive

1 décès toxique : choc septique à J33

SURVIE SANS PROGRESSION

(Date de point:1/6/2008)

Suivi médian (6-86 mois) : 28 mois

Taux de RC et de RP stables : 37/55 (69%)

RC : 26 (47%)

RP : 11 (22%)

- Statut pré auto

- Statut post auto

RC : 7

RC : 7

RP : 23

RC : 17

RP : 6

Echec : 7

RC : 2

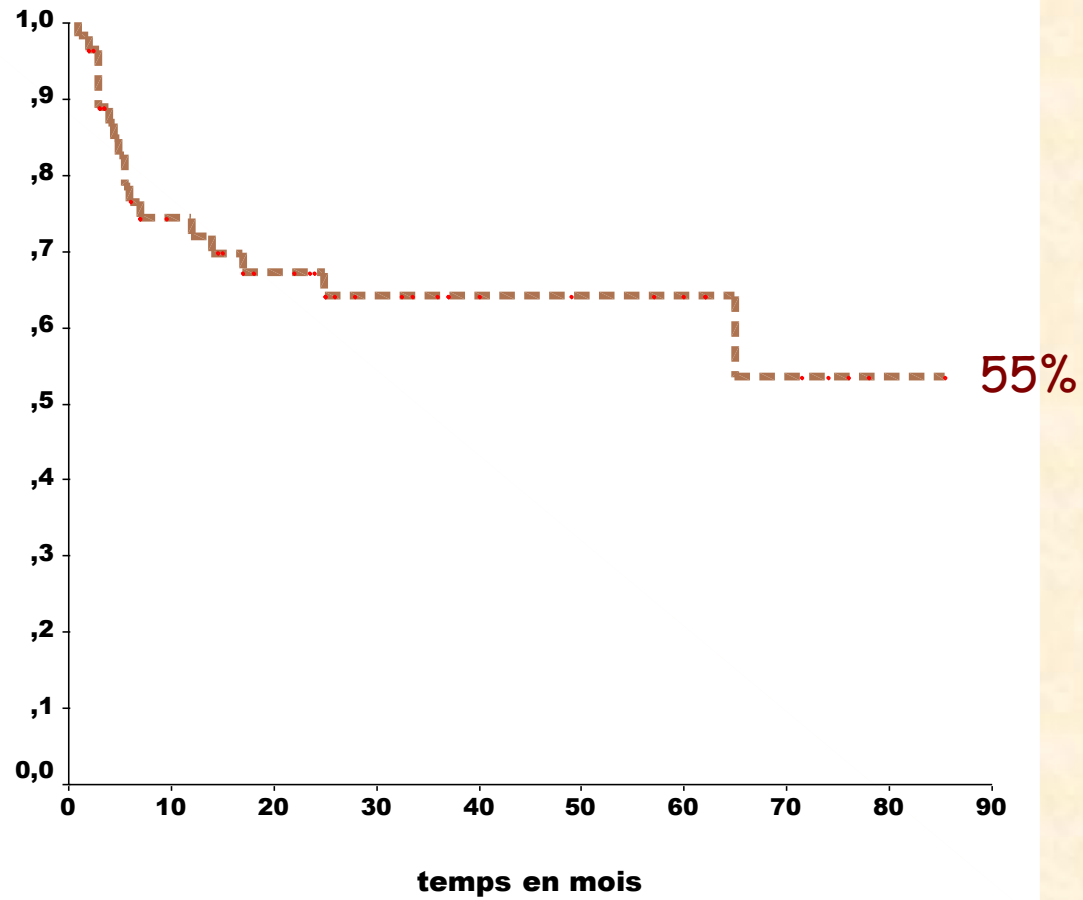
RP : 5

Amélioration de la réponse chez 44% des malades (24/55)

Progressions post autogreffe

- N : 18/55 patients évaluable (32,7%)
- Délai médian de progression : 5,5 (1-65) mois
- Statut à l'autogreffe :
 - RC : 1 RP : 6 Echec : 10 Progression : 1 (61%)

SURVIE SANS PROGRESSION



Facteurs affectant la survie sans progression

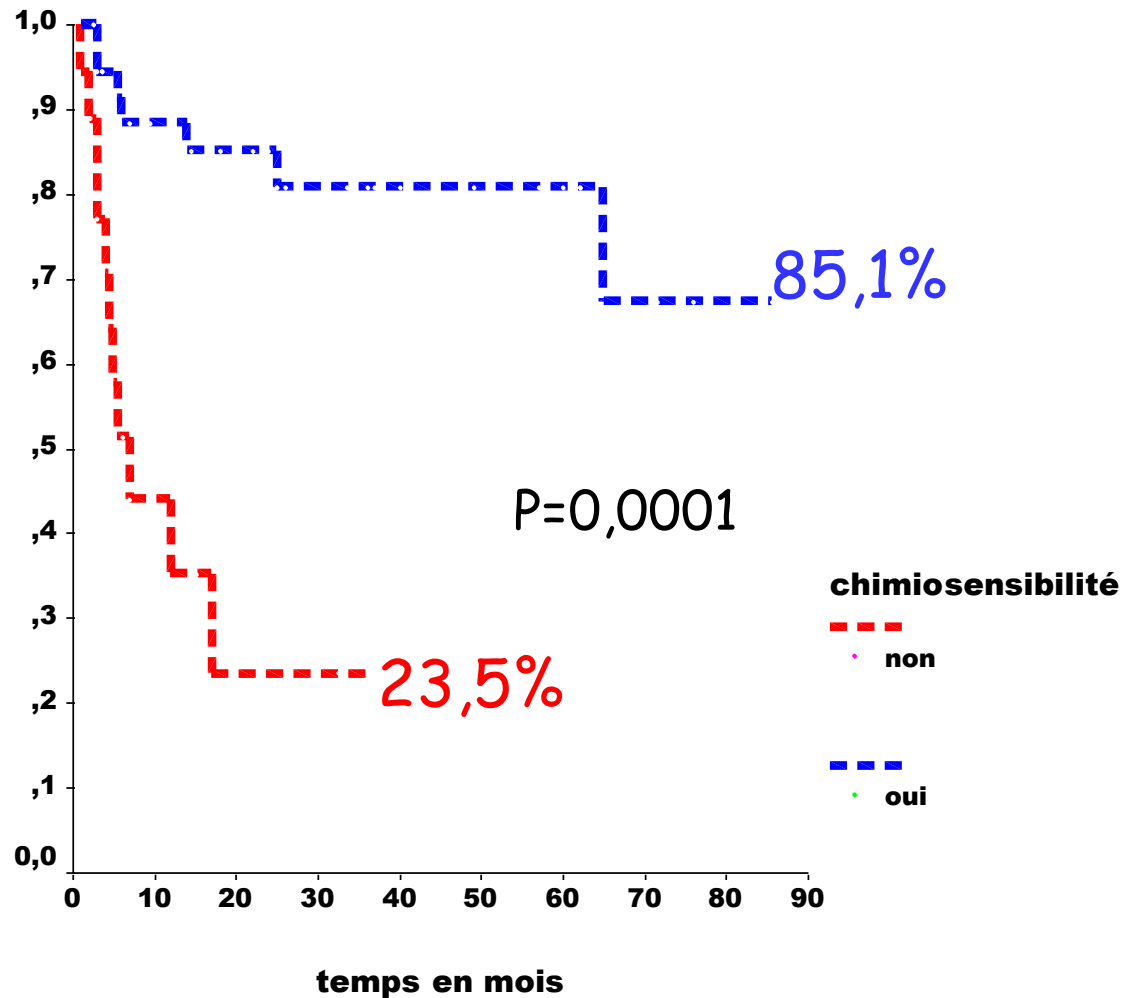
Analyse univariée

- Chimio-sensibilité pré greffe : $p=0,0001$
- Bulky au rattrapage : $p=0,0001$
- Signes B au rattrapage : $p=0,02$

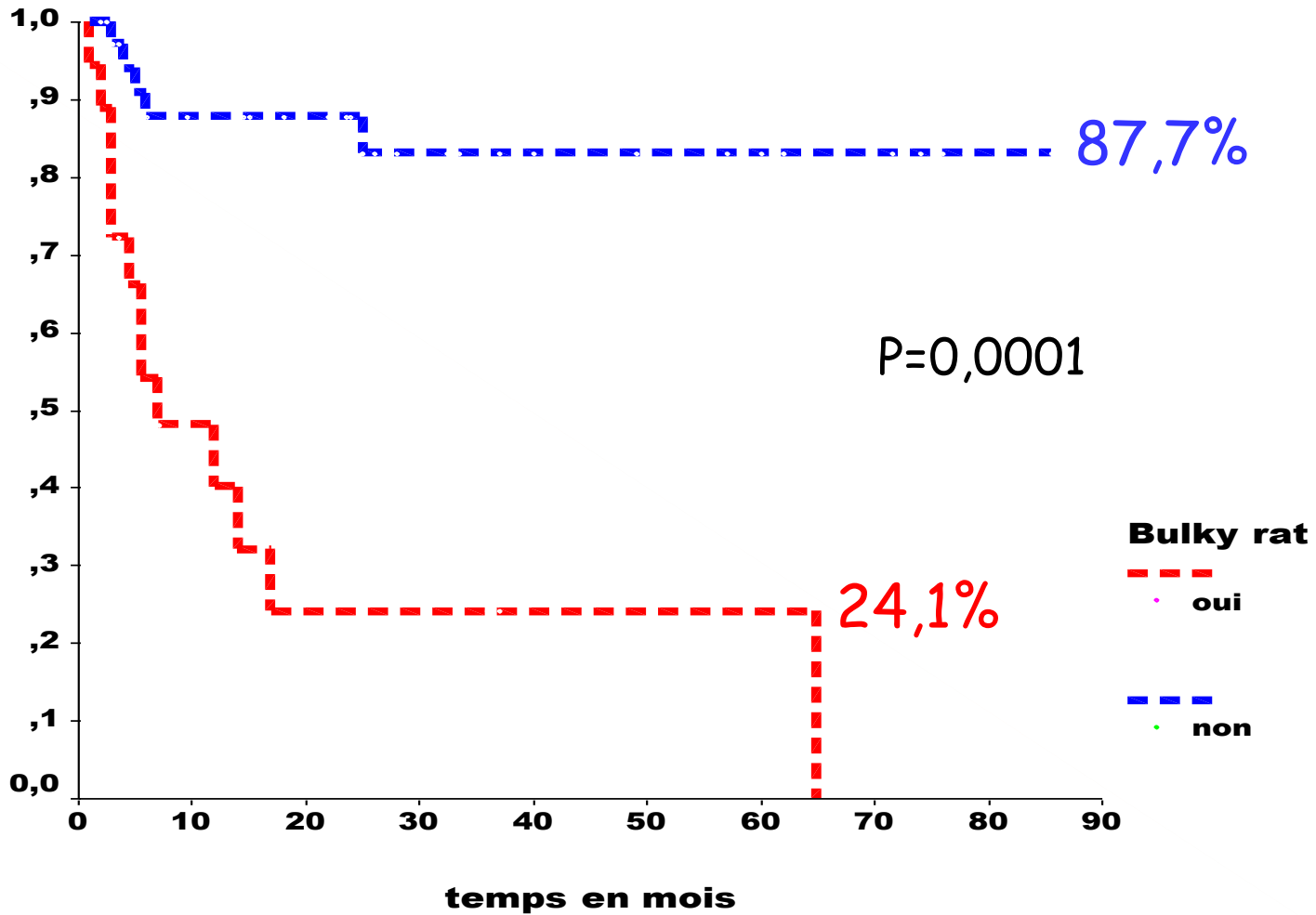
Facteurs affectant la survie sans progression

Analyse multivariée

- Chimio-sensibilité au rattrapage : $p=0,02$
- Bulky au rattrapage : $p=0,03$
- Absence de corrélation des autres facteurs



**SURVIE SANS PROGRESSION à 2ans
(Chimio-sensibilité/Chimio-résistance au rattrapage)**



SURVIE SANS PROGRESSION à 2ans (Bulky/non Bulky)

Evolution après progression

- **décès en progression : n = 8** (3-9- 9-12-14- 14,5- 17,5- 19 mois)

- **décès en RC : n = 1** (23 mois)

bronchiolite oblitérante après allogreffe à conditionnement réduit

- **vivants en progression : n = 5**

allogreffe à conditionnement réduit n = 2 (15- 27 mois)

chimiothérapie n = 3 (15- 26- 65 mois)

- **vivants en RC : n = 2**

radiothérapie : n = 1 (58 mois)

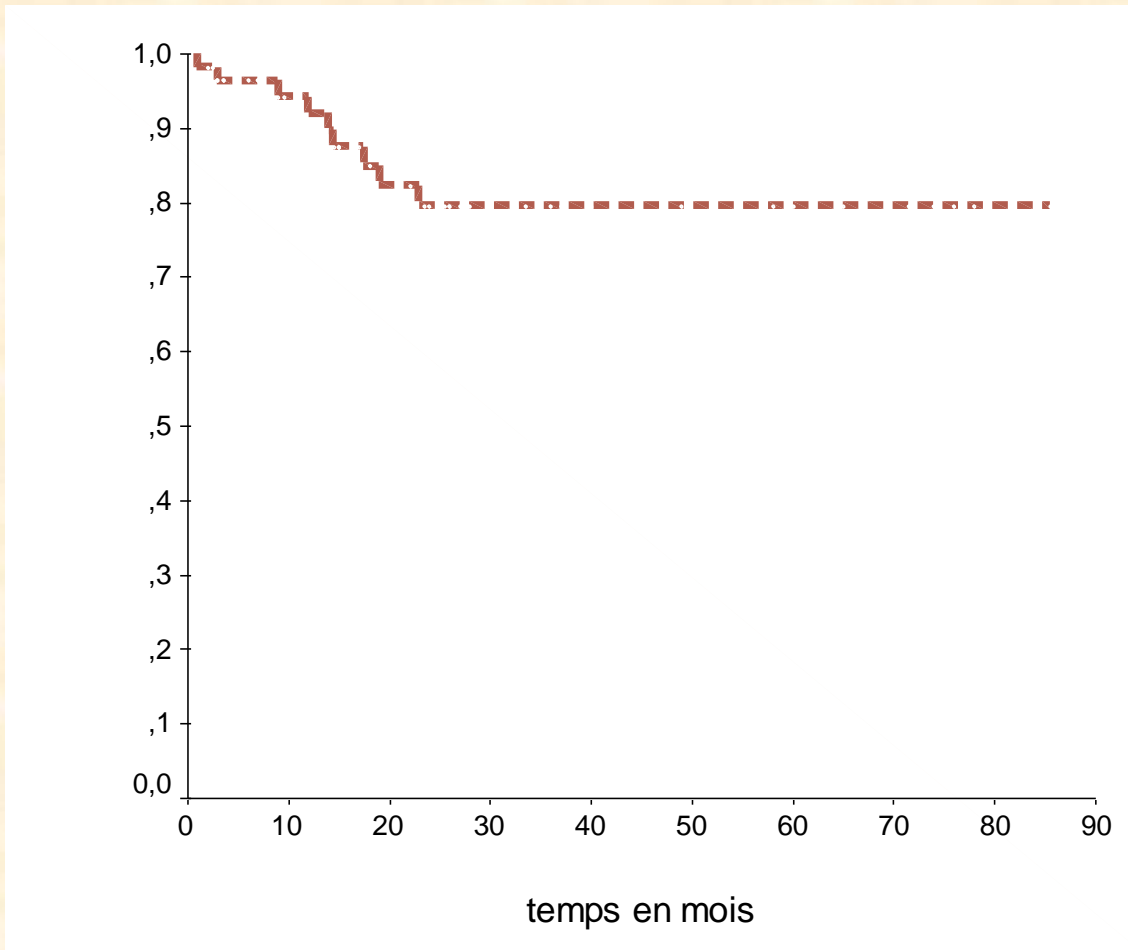
allogreffe de moelle : n = 1 (82 mois)

- **vivants en RP : n = 2**

allogreffe à conditionnement atténué n = 1 (25,5 mois)

radiothérapie n = 1 (40 mois)

SURVIE CUMULEE GLOBALE



79,52%

DISCUSSION

- La chimiosensibilité au traitement de rattrapage conditionne la survie sans progression



Quel traitement de rattrapage proposer ?

- Quelle est la place de la radiothérapie chez les patients « Bulky» en réponse partielle après autogreffe?
- Faut-il autogreffer les malades réfractaires au traitement de rattrapage?
- Que proposer aux patients qui rechutent après autogreffe?

**1- Quelle chimiothérapie
de rattrapage proposer ?**

- Les protocoles utilisés sont équivalents en terme de réponse (60-80%)
- Certains sont plus toxiques pour le patient et pour le recueil de CSP(mini-BEAM et DEXA-BEAM)
- IGEV (Santoro, Haematologica 2007)

Ifosfamide : 2g/m J1 → J4

Gemcitabine : 800 mg/m J1 → J4

Vinorelbine : 20 mg/m à J1

Prednisolone : 100 mg J1→J4

Taux de réponse : 81% - RC : 54%

TRM : 0

Recueil CSP : 100%

Faut-il autogreffer les patients chimio-résistants?

- L'autogreffe même en cas de maladie réfractaire peut apporter un bénéfice avec une survie sans échec du traitement à 5 ans de 15% à 35%.



- Les patients avec un LH réfractaire à la chimiothérapie initiale et de rattrapage ont une SSP <20% après autogreffe
- Il faut tenter d'additionnelles lignes de rattrapage avec des drogues sans résistance croisée, des chimiothérapies séquentielles hautes doses pour optimiser la réponse.
- La double autogreffe peut être proposée (SG à 5 ans : 57%, SSP à 5 ans : 55%)

Que proposer chez les
malades qui progressent après
autogreffe?

Pronostic après échec de l'autogreffe

- Survie médiane : 2 ans
- Le facteur prédictif de la survie reste la chimio-sensibilité au traitement de rattrapage
- Etude du GEL/TAMO (Eur J Haematol 2004)
 - SSP à 3 ans : $23\% \pm 4\%$
 - SG à 3 ans : $35\% \pm 4\%$
- Les facteurs pronostiques pour la SSP
 - Un stade avancé à la rechute
 - Un intervalle de moins de 12 mois entre la greffe et la rechute

Grefe allogénique

- **Conditionnement myéloablatif** ⇒ baisse du taux de rechutes au prix d'une toxicité élevée (taux de décès toxiques à 4 ans de 48%)
- **Conditionnement d'intensité réduite**

Mortalité liée à la toxicité

A J100 : 4,1% - 12%

A 1 an : 15% - 35%

Incidence de la GVH

GVHa (II-IV) : 16% - 47%

GVHc : 14% - 50%

SSP à 2 ans : 11% - 32%

SG à 2 ans : 39% - 64%

Les conditionnements avec ICT sont associés à une augmentation du taux de progression après allogreffe, à une baisse de la PFS et de la SG

Greffe allogénique

- Modalité expérimentale de traitement des lymphomes de Hodgkin réfractaires et en rechute
- Controverses : conditionnement optimal, source des cellules souches, prophylaxie de la GVH ?



Essais cliniques prospectifs

