

Traitements

Sommaire

- Traitement de la maladie de Waldenström
- A. Maladies de Waldenström asymptomatiques ou indolentes
- B. Maladies de Waldenström symptomatiques
- 1. Plasmaphérèse
- 2. Traitement de 1^{ère} ligne
- A. Référentiel SFH (Société française d'hématologie) 2009
- C. How I Treat Waldenström macroglobulinemia, Steven P. Treon, 17 septembre 2009 (Volume 114, N. 12)

Traitement de la maladie de Waldenström

En résumé, le traitement de la maladie de Waldenström en 2010... Pas de consensus sur la prise en charge...

Certaines tendances...

1^{ère} ligne :

- Sujets jeunes (éligibles à une autogreffe) : association cyclophosphamide + corticoïdes + rituximab
 - RCD : Rituximab, Cyclophosphamide, Dexaméthasone
 - CPR : Cyclophosphamide, Prednisone, Rituximab
 - *L'utilisation des analogues des purines (fludarabine en particulier dans les associations Rituximab – Fludarabine (RF) ou Rituximab-Fludarabine-Cyclophosphamide (RFC)) est de moins en moins conseillée en première ligne vu d'une part les risques à long terme de myélodysplasie et de transformation en lymphome agressif et d'autre part les difficultés pour recueillir des cellules souches périphériques après l'utilisation de cette classe thérapeutique*
 - *L'association BDR (Bortezomib (Velcade) – Dexaméthasone – Rituximab) semble prometteuse. Néanmoins, il est difficile de la positionner actuellement (en France en tout cas) en première ligne vu le faible nombre d'études et l'absence de phase III. Ce schéma présente une toxicité hématologique moindre, une efficacité rapide mais s'accompagne d'une toxicité neurologique non négligeable. Néanmoins, cette association peu se discuter sur des formes menaçantes avec hyperviscosité.*
- Patients en forme mais non éligibles à la greffe : RCD, CPR ou FR (fludarabine, rituximab), RFC (rituximab, fludarabine, cyclophosphamide)
- Patients fragiles : chloraminophène +/- rituximab, rituximab seul
- Cytopénies profondes : RCD, CPR ou Rituximab + Thalidomide

2^{ème} ligne et +

Le choix du traitement de rattrapage dépend de la première ligne utilisée, de la qualité de

réponse et de la durée de réponse ainsi que d'autres données telles que l'âge, la tolérance du traitement initial, la possibilité de réaliser une autogreffe. Là encore, pas de consensus. Néanmoins, il est recommandé pour proposer le même traitement en cas de réponse initiale de bonne qualité et prolongée (? 12 mois). Sinon, un traitement par d'autre(s) agent(s) que ce soit en monothérapie ou en association est recommandée : le traitement par RFC peut être une option intéressante (mais attention au problème de collecte de cellules-souches) ainsi que les traitements à base de bortezomib. La place de l'autogreffe et de l'allogreffe nécessite d'être mieux évaluée.

A. Maladies de Waldenström asymptomatiques ou indolentes

Tableau : Maladie de Waldenström asymptomatique, indications de surveillance

Hémoglobine > 10 g/dL Plaquettes > 100 000/mm ³ Pas de syndrome tumoral important Pas de syndrome d'hyperviscosité Pas de neuropathie modérée ou sévère Pas d'amylose symptomatique Pas de cryoglobulinémie symptomatique Pas de maladie des agglutinines froides	Abstention & surveillance Surveillance clinique et biologique tous les 2-3 mois la première année puis tous les 3-6 mois
---	--

Les patients asymptomatiques doivent être simplement surveillés **quelque soit la valeur du pic monoclonal**.

Le taux d'IgM doit être impérativement mesuré sur **l'électrophorèse des protéines** et non sur la technique de dosage pondéral de l'IgM par néphélométrie.

Si le **pic est supérieur à 50 g/L** (ou la protidémie > 100 g/L), une prudence particulière s'impose, le risque de syndrome d'hyperviscosité étant plus important.

Bien rechercher des signes d'hyperviscosité (saignement oronasal, vision trouble, céphalées, vertiges...). Le **fond d'oeil** s'impose !

Semin Oncol 30:206-210, 2003 – 31 patients

Temps moyen jusqu'à progression de la maladie : **6.9 ans**

Facteurs prédictifs de progression :

- **hémoglobine < 11.5**
- **β2-microglobuline 3 mg/dl**
- **protéine monoclonale > 30 g/L**

Temps jusqu'à progression : 10 ans si 0 facteurs, 2 ans si 1, 0.5 an si 2 ou +

Taux de réponse et survie après instauration du traitement similaires dans les 3 groupes

B. Maladies de Waldenström symptomatiques

Si les indications du traitement des maladies de Waldenström sont aujourd'hui consensuelles (**cf tableau ci-dessous**), leur traitement est actuellement sujet à discussion selon les équipes. Les corticoïdes puis le **chlorambucil** ou d'autres agents alkylants comme l'**endoxan** ont été les premiers traitements proposés mais l'avènement des analogues des purines (la **fludarabine** en tête) puis des molécules plus récentes telles que l'anticorps anti-CD20 (**rituximab**) ou l'inhibiteur du protéasome (**Bortézomib**) ont changé la donne. Quelle est, en 2010, le traitement de référence de la maladie de Waldenström ?

Critères de traitement d'une Maladie de Waldenström

Cytopénies : hémoglobine < 10 g/dl, thrombopénie < 100000/mm³
Syndrome tumoral symptomatique (« bulky » disease)
Hyperviscosité symptomatique
Neuropathie sévère
Amylose
Cryoglobulinémie symptomatique
Maladie des agglutinines froides
Transformation en lymphome de haut grade

Si le chlorambucil semble aujourd'hui ne pouvoir être proposé qu'aux patients dits (en bon français) « unfit » ou « fragiles » (patients âgés voire très âgés pour certains...) du fait des effets secondaires à long terme bien connus (risque de myélodysplasie, leucémie aiguë, difficultés à recueillir des cellules souches périphériques dans l'optique d'une autogreffe etc...), la fludarabine, prometteuse en terme de réponse et d'augmentation de survie sans progression, est également responsable d'effets secondaires du même type (cf. *Leleu X. et al. J Clin Oncol 2009* : 12/193 soient 6.2% de patients ayant reçu un analogue nucléosidique ont développé une MDS/LAM ou une transformation en lymphome de haut grade vs 3/136 soient 1.6 % chez des patients traités sans analogues nucléosidiques).

De plus, on voit fleurir de plus en plus d'études proposant des **combinaisons** de ces différents agents **dès la première ligne** semblant donner des réponses au moins aussi bonnes (et souvent meilleures) qu'en monothérapie. Malheureusement, nous ne disposons pas d'études randomisées permettant de proposer un « gold standard ».

Quant aux traitements de rattrapage, on imagine aisément les multiples possibilités proposées (réutilisation de la première ligne, autres combinaisons). Le traitement standard de la maladie de Waldenström reste donc à déterminer en particulier pour la première ligne...

NB : les traitements et la démarche thérapeutique décrits dans la suite de cet article n'engagent que leur auteur. Ils sont le reflet de l'état actuel (avril 2010) de certaines données scientifiques publiées. Si vous êtes un patient, nous vous conseillons de discuter avec votre hématologue de votre traitement, chaque décision devant être en connaissance du dossier lors des réunions de concertations pluridisciplinaires (RCP).

1. Plasmaphérèse

- Pour les patients présentant une complication liée à l'immunoglobuline monoclonale, en particulier l'**hyperviscosité**
- Permet une réduction rapide du taux d'IgM de 30 à 60% en 2 à 3 séances
- 1 échange du volume plasmatique complet (soit environ 60 ml/kg) par séance avec substitution par albumine 4% (2/3) + macromolécules (1/3)
- Si besoin de transfusion globulaire, en fin de ou **après** la plasmaphérèse (éviter d'aggraver l'hyperviscosité)

En cas d'hyperviscosité, le patient est également hémodilué et présente le plus souvent une fausse anémie.

Ne pas transfuser sur le simple chiffre d'hémoglobine. Aux urgences, demander l'avis de l'hématologue

- également utilisée dans d'autres indications telles que les **neuropathies périphériques** et les **cryoglobulinémies**

2. Traitement de 1^{ère} ligne

Pas de consensus faute d'études randomisées suffisantes. Ici sont présentées les recommandations de la SFH (société française d'hématologie) et celles récentes publiées.

Il n'y a donc pas de traitement type et il faut prendre en compte l'âge du patient, les cytopénies, le caractère symptomatique ou non de la maladie ou encore la nécessité d'avoir un rapide contrôle de la maladie ou non pour choisir le traitement adéquat.

A. Référentiel SFH (Société française d'hématologie) 2009

Monothérapies			
Chloraminophène	schéma continu 0,1 mg/kg/j schéma séquentiel 0,7 mg/kg/j pendant 7 jours toutes les 6 semaines durée maximale de traitement : 18 mois Remarque : l'adjonction de corticoïdes n'apporte rien	Réponse lente (3-6 mois) Les 2 schémas sont comparables Réponse : 50-70%	<i>Kyle R, Greipp P, Gertz M, et al. Br J Haematol 2000</i> Même efficacité des deux schémas de traitement médiane de survie : 5,4 ans
Analogues des purines	Fludarabine IV 25 mg/m ² J1-J5 ou Fludarabine per os (Fludara© cp 10 mg) 40 mg/m ² J1-J5 toutes les 4 semaines	Réponse : 38-80% Durée : 13-36 mois	Risque accru de leucémie aiguë ou de myélodysplasie voire de transformation <i>Leleu X. et al. J Clin Oncol 2009</i>
Anticorps monoclonaux	Rituximab (Mabthera©) 375	Réponse : 30-50%	Attention à l'effet <i>flare</i> (remontée transitoire du composant)

	mg/m ²	Durée : 7-27 mois	monoclonal surtout en monothérapie)
Bortezomib	Velcade©	Réponse : 30% Durée : 10 mois	Attention à la toxicité neurologique
Associations			
FC	Fludarabine p.o. 40 mg/m ² J1-J3 Cyclophosphamide p.o. 250 mg/m ² J1-J3 Toutes les 4 semaines	Réponse : 55-88% Durée : 13- 36 mois	
RFC	Rituximab 375 mg/m ² J1 Fludarabine p.o. 40 mg/m ² J1-J3 Cyclophosphamide p.o. 250 mg/m ² J1-J3 Toutes les 4 semaines	Réponse : 78-94% Durée estimée : 12- 51 mois	
RCD	Rituximab 375 mg/m ² IV J1 Cyclophosphamide 100 mg/m ² x 2/J PO J1-J5 Dexamethasone 20 mg IV J1	Réponse : 83% PFS 2 ans :67% OS 2 ans : 90%	Dimopoulos MA, Anagnostopoulos A, et al. <i>J Clin Oncol.</i> 2007 Aug 1;25(22):3344-9
R + Bendamustine	Rituximab 375 mg/m ² J1 Bendamustine 90 mg/m ² J1-J2 (vs R CHOP)	Réponse : 96% (vs 94%) tolérance Benda > CHOP	<i>Rummel MJ, von Gruenhagen U, Niederle N, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab in the firstline treatment of patients with follicular, indolent and mantle cell lymphomas: results of a randomized phase III study of the Study Group Indolent Lymphomas (StiL). Blood. 2008;112(11, Abstract 2596</i>
BDR	Bortezomib Dexamethasone 40 mg Rituximab		En cours d'évaluation au moment de la rédaction du référentiel (voir plus bas)

Conclusion du référentiel SFH : « En dehors des essais contrôlés, indispensables pour une meilleure compréhension de la maladie et de sa prise en charge, le choix thérapeutique se porte de plus en plus sur les associations. L'association rituximab + chimiothérapie augmente le taux de réponse globale et la durée de réponse dans des essais non randomisés

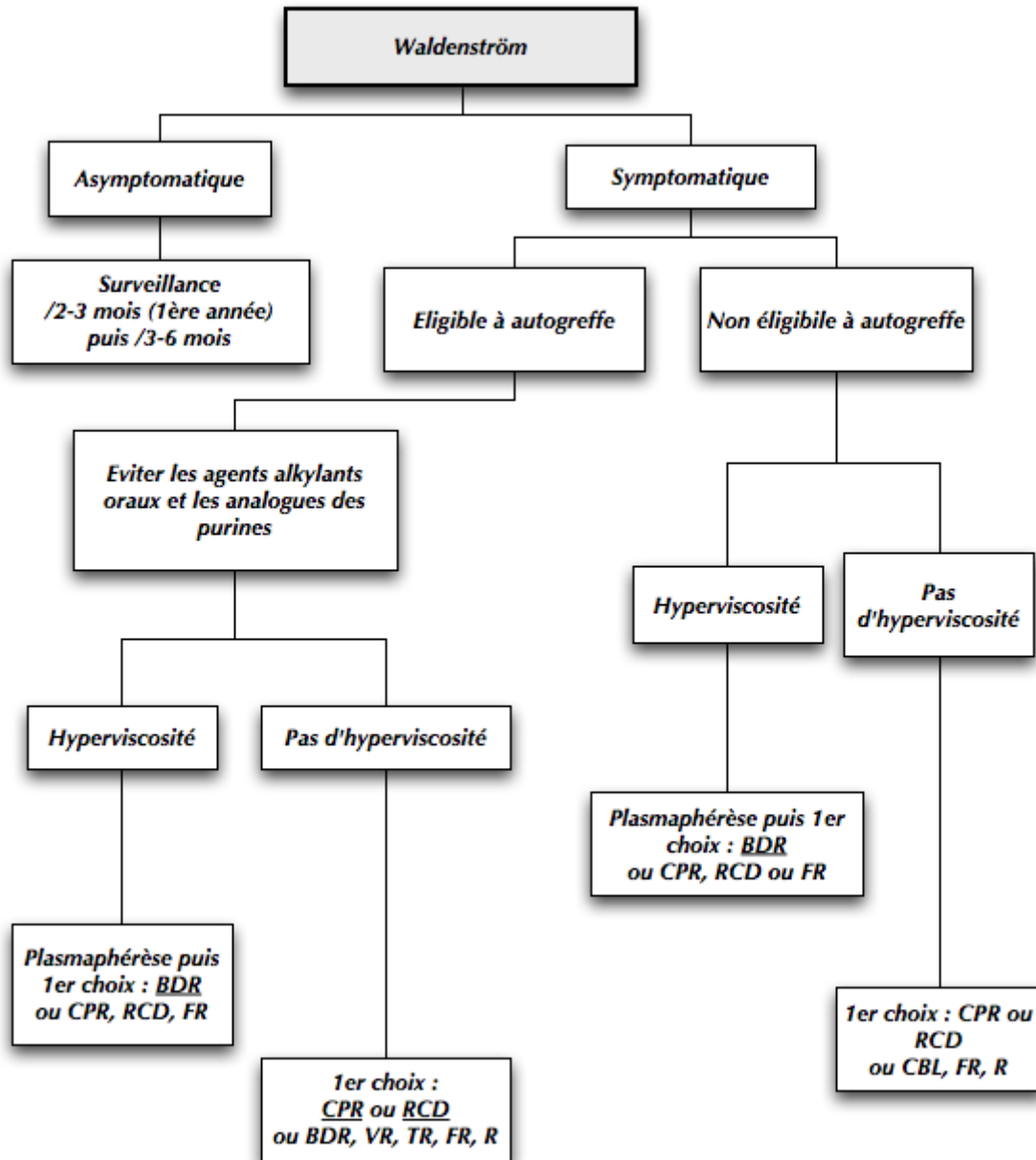
B. Update on treatment recommendations from the fourth International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia, JCO Jan 2009 (Volume 27, Number 1)

Circonstances	Traitement recommandé
Candidats à la transplantation	
Cytopénies	DRC, Rituiximab + Thalidomide
Composant monoclonal important	R-CHOP, DRC
Non candidat à la transplantation	
Cytopénies	DRC Rituximab + Thalidomide
Composant monoclonal important	Analogue des purines + Rituximab analogue des purines + Rituximab + cyclophosphamide
Comorbidités importantes	
Composant monoclonal faible et cytopénies	Rituximab
Patient âgé et progression lente	Chloraminophène

Autres thérapeutiques disponibles :

- Bortezomib (+/- Dexaméthasone, Rituximab) : BDR, choix idéal en cas d'hyperviscosité & en seconde ligne... en attendant plus de données et des études...
- Alemtuzumab : toxicité importante au niveau infectieux (réactivation CMV...), « raisonnable » en troisième ligne thérapeutique
- Les greffes (auto et allo) : leur place reste à définir dans la stratégie thérapeutique (auto pour les patients jeunes avec IPSSWM haut risque ???)
 - Chimiothérapie haute dose et autogreffe : TRM 8%, PFS 5 ans 33% et OS 5 ans : 61% (EBMT Registry)
 - Allogreffe : NRM (non relapse mortality) 1 an : 27% – PFS 5 ans : 48%, OS : 63%

C. How I Treat Waldenström macroglobulinemia, Steven P. Treon, 17 september 2009 (Volume 114, N. 12)



légende : BDR (Bortezomib, Dexamethasone, Rituximab), CPR (Cyclophosphamide, Prednisone, Rituximab), RCD (Rituximab, Cyclophosphamide, Dexamethasone), FR (Fludarabine, Rituximab), VR (Velcade, Rituximab), R (Rituximab), CBL (Chloraminophène)

BDR Bortezomib + Dexamethasone + Rituximab

Bortezomib 1,3 mg/m² J1, J4, J8, J11
 Dexamethasone 40 mg J1, J4, J8, J11
 Rituximab 375 mg/m² J11

+
 réponse **rapide** (1.1 mois)
 ORR : 96%, RC : 22%
 PFS 2 ans : 80%

	<p>Effet flare au rituximab rare (9%)</p> <p>-</p> <p>Neuropathie (grade 3 : 30%)</p> <p>Bortezomib 1.6 mg/m² hebdomadaire serait moins toxique que le schéma classique bi-hebdomadaire (mais plus d'effet flare et une efficacité plus retardée)</p> <p>Prophylaxie anti-zostérienne (Zelitrex) nécessaire</p>
CPR	Cyclophosphamide + Prednisone + Rituximab
RCD	Rituximab + Cyclophosphamide + Dexamethasone
	<p><u>Associations à privilégier chez les patients éligibles à l'autogreffe et < 70 ans</u></p> <p>Réponse : 70-80% (identiques à aux associations analogues des purines et rituximab)</p> <p>Soutien par GCSF / EPO fréquent</p> <p>RCD : ORR 78% – RC : 7% – PFS 2 ans : 80%</p> <p>Résultats identiques au R-CHOP et au R-CVP</p> <p>Pas d'indication à rajouter anthracyclines et vincristine</p> <p>Attention à l'effet <i>flare</i> au rituximab => introduction du rituximab après 1 ou 2 cycles de chimiothérapie seule si pic important</p>
FR	Fludarabine + Rituximab
	<p>Fludarabine p.o. 25 mg/m² J1-J5 toutes les 4 semaines – 4 à 6 cycles</p> <p><i>Alternative : J1-J4 toutes les 4 semaines, 4 cycles (moins toxique)**</i></p> <p>+ Rituximab 375 mg/m² toutes les 4 semaines (attention à l'effet flare)</p> <p>Réponse : 70-96% – PFS : 51.2 mois</p> <p>PFS chez les bons répondeurs : 88 mois</p> <p>**myélosuppression importante à la dose usuelle de 25 mg/m² p.o. pendant 5 jours avec 6 cycles mensuels</p> <p>=> Chez les patients peu évolutifs, préférer le 4/4 (4 jours, 4 cycles)</p>
TR	Thalidomide + Rituximab
	<p>Chez les patients très cytopéniques et qui ne nécessitent pas une réponse rapide</p> <p>ORR : 70% – PFS : 3 ans</p> <p>Neuropathie (grade 2 : 40%) => petite dose de thalidomide (100 mg/j)</p> <p>(Revlimid : toxicité hématologique importante)</p>
VR	Bortezomib (Velcade) + Rituximab
R	Rituximab en monothérapie
	<p>attention à l'effet flare (jusqu'à 40-50% des cas)</p> <p>pour les patients avec faible masse tumorale et cytopénies ou complications immunologiques (agglutinines froides, neuropathie...)</p> <p>ORR : 20-40% après 4 perfusions hebdomadaires (375 mg/m²) (S1, S2, S3 et S4)</p>

	ORR : 40-50% après 4 perf hebdo + 4 perf supplémentaires à partir de la 12 ^{ème} semaine (S1,S2, S3, S4 + S12, S13, S14, S15) = « extended-dose rituximab »
CBL	Chorambucil

- **En cas de neuropathie périphérique** : Rituximab ou CPR/RCD (2^{ème} ligne : Bortezomib ou Thalidomide mais risque de neuropathie iatrogène)
- **Entretien par rituximab non validé par une étude randomisée**, certaines équipes proposant un entretien par Rituximab 375 mg/m² tous les 3 mois pendant 2 ans (schéma inspiré du traitement des lymphomes folliculaires)