

Traitement de première ligne de la Macroglobulinémie de Waldenström par Rituximab-Fludarabine (RF) et Rituximab Cyclophosphamide Dexaméthasone (RCD): une étude rétrospective de 163 patients du réseau ONCOMIP

Caroline Protin¹. Lucie Obéric¹. Pierre Bories¹⁻². Guy Laurent¹. Fabien Despas³. Loïc Ysebaert¹

¹Département d'Hématologie ²Réseau régional de cancérologie ONCOMIP. IUC Toulouse-Oncopole. ³Pharmacologie clinique. Université de Toulouse. Toulouse.

INTRODUCTION

L'International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia recommande l'utilisation de schémas de type R-chimiothérapie en première ligne pour les Macroglobulinémies de Waldenström (MW) symptomatiques. Deux schémas ont été évalués en phase II : Rituximab Cyclophosphamide Dexaméthasone (RCD) chez 72 patients en 1ère ligne et Rituximab Fludarabine (RF) chez 43 patients dont 1/3 préalablement traités par chlorambucil. Les suivis médians étaient de 95 et 40 mois, respectivement. Ces données n'ont jamais été confirmées en « vraie vie ». Les patients traités hors essais sont généralement plus âgés et plus à risque de complications retardées.

PATIENTS ET METHODES

Nous avons analysé rétrospectivement 163 cas de MW traitées dans le réseau ONCOMIP, en 1ère ligne (ou 2nde ligne après Chlorambucil, n=47), par RF (n=56) ou RCD (n=108), entre le 01/01/2005 et le 31/12/2015. Le suivi médian de l'ensemble de la cohorte est de 5ans.

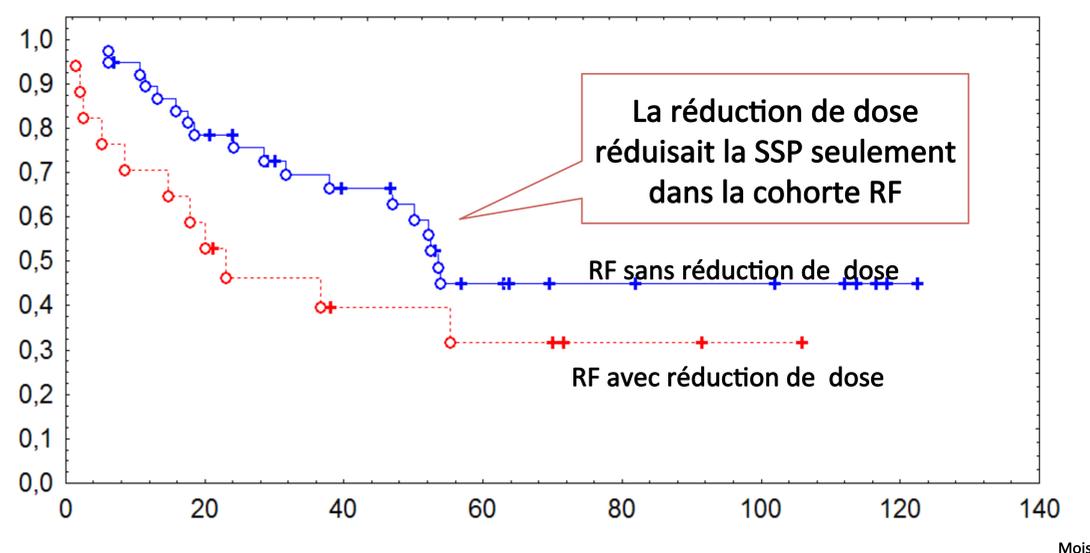
RESULTATS

Caractéristiques démographiques et cliniques

	RCD (n=107)	RF (n=56)	p
Age moyen (min-max)	73,1 (44-88)	62,7 (34-90)	<0,0001
Histoire médicale n (%)			
•Diabète	9 (8,4%)	3 (5,4%)	ns
•Atcd cardiovasculaires	51 (47,7%)	21 (37,5%)	ns
•Tabac	12 (11,2%)	14 (25%)	0,04
•MGUS	21 (19,6%)	10 (17,9%)	ns
•Cancer	22 (20,6%)	6 (10,7%)	ns
•Antécédent d'infections	13 (12,2%)	14 (25%)	Ns
IPSS-MW n (%)			
Bas	8 (8,6%)	13 (27,1%)	ns
Intermédiaire	24 (25,8%)	22 (45,8%)	ns
Elevé	61 (65,6%)	13 (27,1%)	<0,0001
Biologie (médiane)			
Hémoglobine (g/dL)	9,8	9,9	ns
Plaquettes (G/L)	198,4	207,7	ns
B2microglobuline	5	3,6	0,005
IgM monoclonale (g/L)	21,3	23,5	Ns

Impact d'une réduction de dose >20% sur le devenir des patients

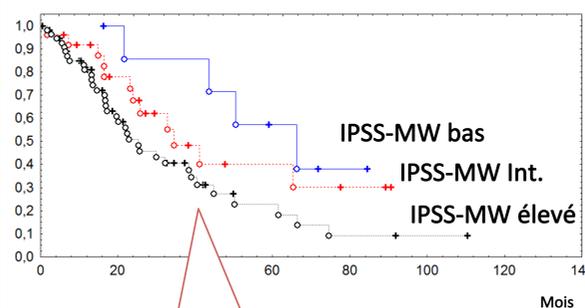
	RCD (n=107)	RF (n=56)
Réduction de dose > 20% n(%)	34 (32%)	24 (43,6%)



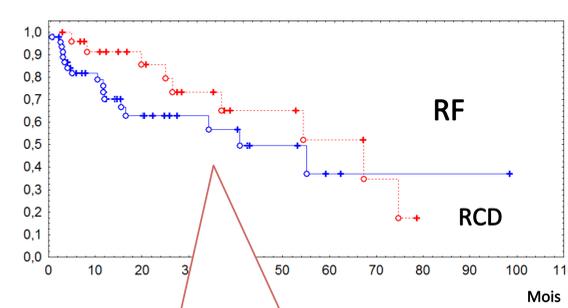
Survie

	RCD (n=107)	RF (n=56)
Survie sans progression médiane - SSP(mois)	33	53
Temps jusqu'au prochain traitement (mois)	45,8	65
Survie globale - SG à 5 ans (%)	78	90

Impact de l'IPSS sur la SSP



SSP2 après rattrapage



Données publiées:

RCD, Dimopoulos *et al* (n=72) :

- SSP médiane : 35 mois
- Temps jusqu'au prochain traitement: 51 mois
- SG 2ans : 81%, SG 8ans : 47%

RF, Treon *et al* (n=43) :

- Temps jusqu'au prochain traitement 51.2 mois
- 67% des patients naïfs de traitement et 38% des patients déjà traités n'ont pas progressé à 48 mois

Toxicité à long terme

	RCD (n=107)	RF (n=56)	p
Second cancer solide	8 (7.5%)	9 (16.1%)	ns
Myélodysplasie	6 (5.6%)	3 (5.4%)	ns
Richter	5 (4.7%)	8 (14.3%)	0.04
Infections	22 (20.6%)	19 (34%)	ns

RF augmente le risque de Richter.

	Chlorambucil (n=42)	Pas de chlorambucil (n=121)	p
Second cancer solide	6 (14.3%)	11 (9.1%)	ns
Myélodysplasie	5 (12%)	4 (3.3%)	0.04
Richter	1 (2.4%)	12 (10%)	ns
Infections	13 (31%)	28 (23.1%)	ns

Une exposition préalable au chlorambucil augmente le risque de myélodysplasie

CONCLUSIONS

Notre expérience en « vraie vie » confirme les résultats des essais cliniques testant le RCD et le RF dans la MW malgré un âge et un taux de score IPSS élevé plus importants (en particulier dans la cohorte RCD). Des toxicités retardées sont observées à des taux similaires et la recherche de second cancer doit faire partie du suivi des patients atteints de

1. Dimopoulos MA, Anagnostopoulos A, Kyrtonis MC, et al. Primary treatment of Waldenström macroglobulinemia with dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide. J Clin Oncol. 2007;25(22):3344-3349.
 2. Kastritis E, Gaviatopoulou M, Kyrtonis MC et al. Dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide as primary treatment of Waldenström macroglobulinemia: final analysis of a phase 2 study. Blood. 2015 Sep 10;126(11):1392-4.
 3. Treon SP, Branagan AR, Loakimidis L, et al. Long-term outcomes to fludarabine and rituximab in Waldenström macroglobulinemia. Blood. 2009 Apr 16;113(16):3673-8.