

Enjeux cliniques de l'allogreffe en cancérologie pédiatrique en 2009

Dr Virginie Gandemer
Pôle pédiatrie et génétique clinique
Service d'hémo-oncologie pédiatrique
CHU Rennes

L'allogreffe

Concept de base = remplacement du système hématopoïétique pour exercer une fonction manquante ou défaillante (DICS, aplasie) ou exercer le contrôle d'une maladie maligne grâce à une nouvelle compétence immulogique : effet "GVL"

- Sources de greffon
 - > MO
 - > CSP
 - > Sang placentaire : unité simple ou double

Familial (+ haploidentique nécessitant déplétion T) / Non apparenté (Registres)

L'allogreffe

- Conditionnement préalable le plus souvent

- > Vise à éradiquer la maladie (résiduelle)
- > Vise à préparer l'organisme à recevoir un organe immunocompétent

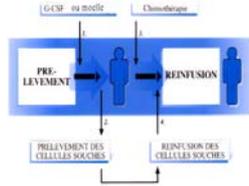


Concept de conditionnement atténué non myéloablatif (peu développé en pédiatrie)



L'allogreffe

- Indications sont fonction
- Disponibilité du greffon (/HLA)
- Type maladie et niveau MRD
- Etat général du patient
- Complications attendues :
 - Immunologiques/compatibilité
 - Toxiques/conditionnement
 - Infectieuses/immunodéficience
 - A long terme (endoc, stérilité...)



Indications actuelles : LAL

RC1

Critères initiaux:
 t(9;22)
 Hypoploïdie < 45
 t(4;11)

Critères de réponse:
 non RC en fin induction
 Pour BFM:
 mauvaise réponse aux corticoïdes
 et pro-B ou T
 ou M3 ou > 100 000 GB/mm3

MRD $\geq 10^{-3}$ ou $\geq 10^{-2}$

RC2

S3-S4 selon critères ALL REZ BM
 S2 $\geq 10^{-3}$ ou non disponible

	Immunophénotype: non-T			Immunophénotype: T		
	Extra-médullaire isolée	Combinée	Moelle	Extra-médullaire isolée	Combinée	Moelle
Très Précoce	S2	S4	S4	S2	S4	S4
Précoce	S2	S2	S3	S2	S4	S4
Tardive	S1	S2	S2	S1	S4	S4

Schrauder, BMT 2008

Indications actuelles LAM

RC1

seulement haut risque
 (DFS sup mais OS identique)

RC2

Peu de publi
mais ttt de choix

Avantage pour greffe génodentique
 (CCG2891, LAME 89/91 +méta-analyse
 (1486 pts))

Oliansky BMT 2007

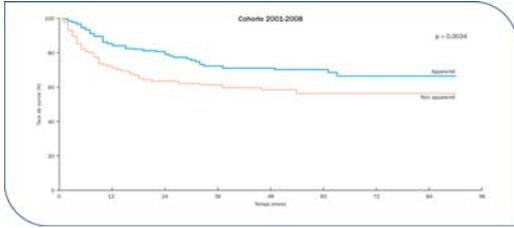
Beakley, BMT 2002

exception de t(8;21), inv16, t(15;17)

Creutzig, BJH 1999
 Grimwade, Blood 1998

La situation en France

Survie des enfants après allogreffe pour leucémie aiguë lymphoïde en rémission complète, selon le type de donneur

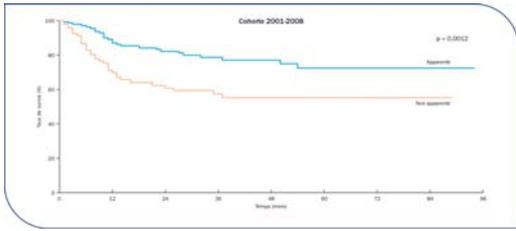


Apparenté (N = 137)	Non apparenté (N = 150)
Médiane de survie : non atteinte	Médiane de survie : non atteinte
Survie (1 an) : 84 % (78-89)	Survie (1 an) : 71 % (63-77)
Survie (2 ans) : 79 % (72-85)	Survie (2 ans) : 63 % (52-71)
Survie (5 ans) : 70 % (62-77)	Survie (5 ans) : 56 % (47-65)
[] : intervalle de confiance à 95 %	[] : intervalle de confiance à 95 %



La situation en France

Survie des enfants après allogreffe pour leucémie aiguë myéloïde en rémission complète, selon le type de donneur



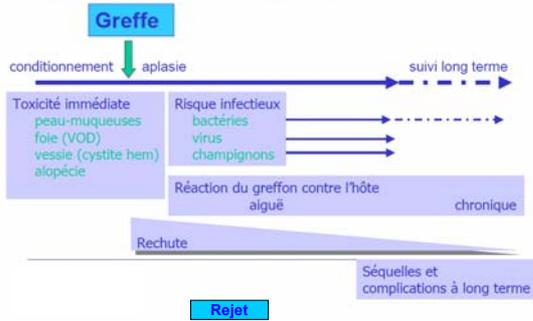
Apparenté (N = 146)	Non apparenté (N = 95)
Médiane de survie : non atteinte	Médiane de survie : non atteinte
Survie (1 an) : 87 % (80-93)	Survie (1 an) : 68 % (57-77)
Survie (2 ans) : 82 % (74-88)	Survie (2 ans) : 61 % (49-71)
Survie (5 ans) : 73 % (61-81)	Survie (5 ans) : 55 % (43-66)
[] : intervalle de confiance à 95 %	[] : intervalle de confiance à 95 %



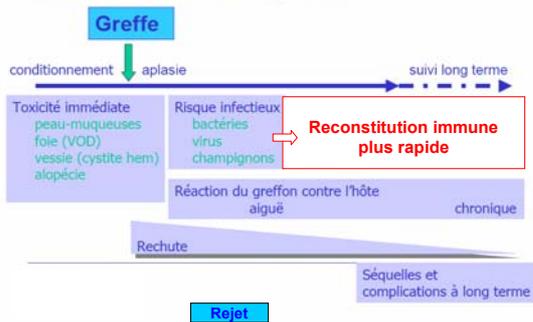
BUTs

Réduire morbidité et la mortalité
et aussi peut-être sérier les indications pour ne
pas risquer de tuer des malades qui auraient
guéri sous chimiothérapie...

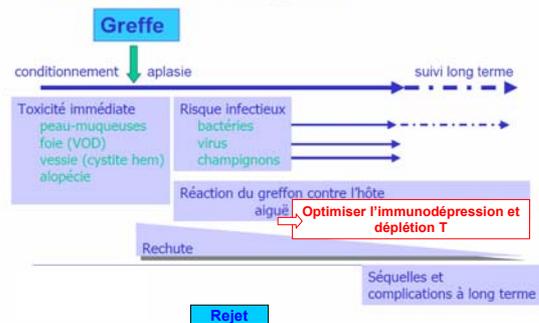
Les évènements et risques au cours de l'allogreffe

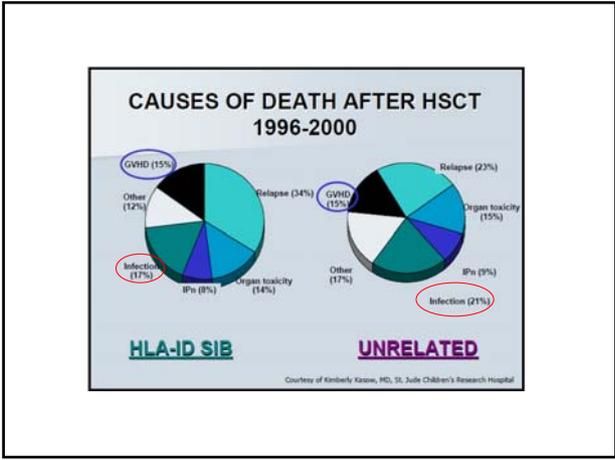


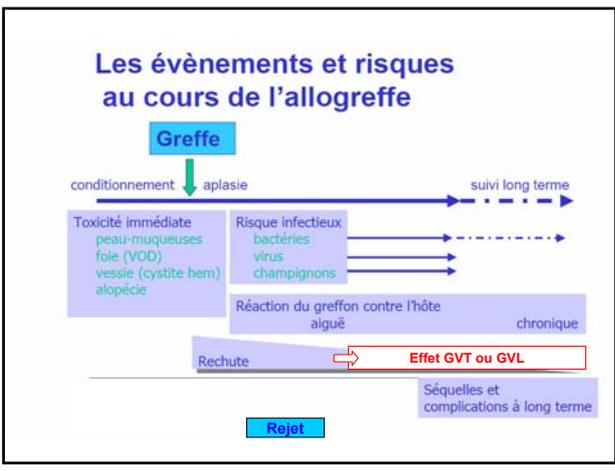
Les évènements et risques au cours de l'allogreffe



Les évènements et risques au cours de l'allogreffe







Alloréactivité NK

- Greffe haploidentique
- Conditionnement intense nécessaire,
- T déplétion pour prévenir GVH,
- « Mégadose » CD34/barrière HLA
- LAM
- HLA haute résolution, génotypage Killer cell Ig-like Receptor (KIR)

EFS de 85 LAM ht risque

KIR	HLA class I specificity
KIR2DL1	Group 2 HLA-C alleles expressing Iy80 (such as -Cw2, -Cw4, -Cw5, -Cw6)
KIR2DL2/3	Group 1 HLA-C alleles expressing Iy80 (such as -Cw1, -Cw3, -Cw7, -Cw8)
KIR3DL1	HLA-B*4 alleles (eg. HLA-B*27)

Velardi, Blood 2003

Conditionnement atténué ou à toxicité atténuée?

Adultes Bu IV 12,8mgKg Fluda 120-250mg/m ² SAL (7-20 mg/kg)	Russel BBMT 2002	De Lima Blood 2004	Shimoni Leukemia 2006	Chunduri BMT 2008
MRD (phénoïd)	40%	38%	30%	55%
nombre	70 (LAM)	96 (LAM,MDS)	26 (LAMMDS)	36 (LAL/LAM)
MVO	0	2% (grade1)	0	0
TRM J100	5%	1%	?	?
TRM 2 ans	10%	3%	8%	10-19%
OS 2 ans	37-88%	52-65%	39-49%	35-80%
aGVHD II-IV	8%	25%		19%
Mucite >2	70%	70%		
Cystite Hémorragique	13%	5%		



Toxicité faible même si Bu à 12,8 mg/kg

Conditionnement atténué ou à toxicité atténuée?

Shimoni
Leukemia 2006

	Bu IV 12,8 mgKg Cyclophosphamide	Bu IV 6,4 mgKg Fluda 160/m ² = FB2	Bu IV 12,8 mgKg Fluda 160/m ² = FB4
N=	45	41	26
OS	50%	47%	49%



Pas de différence de survie (chez adultes avec LAM)
entre conditionnement myéloablatif et non myéloablatif

Conditionnement atténué ou à toxicité atténuée?

Bredenson, BBMT 2008 (rétrospectif)

	Bu/Cy n=215	FB4/SAL n=120
TRM	34%	12%
aGVH II-IV	34%	15%
Rechute	20%	42%

→ Même DFS

(1ère alloGénoïd)

Shimoni, leukemia 2007 (rétrospectif)

	Flu/Mel n=72	Flu/Bu n=79
NRM	40%	16%
aGVH III-IV	53%	31%
OS si RC	36%	72%

Idem Anderson, BBMT 2008: Flu/Bu>Bu/Cy>Flu/Mel ou/Cy

FB4 (4 mg/kg/j)

Jours	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0
BUSILVEX IV 2h 0,8mg/kg/6 heures (16 doses au total)	22h 4h	10h 16h	10h 16h	10h 16h	10h 16h			
FLUDARABINE 40 mg/m ² /j x 4 j dans 100 ml sérum phv sur 60 min	\$	\$	\$	\$				
Thymoglobuline 2,5mg/kg/j IV (50 ml de G5 pour 25 mg de SAL.)						\$	\$	
Rivostrol 0,05 mg/kg/j IVC	*	*	*	*	*	*	*	*

Poids corporel de l'enfant (kg)	Dose de BUSILVEX [®] en mg/kg/6heures
< 9 kg	1,0 mg/kg
9 à < 16 kg	1,2 mg/kg
16 à 23 kg	1,1 mg/kg
> 23 à 34 kg	0,95 mg/kg
> 34 kg	0,8 mg/kg

CloBu4 (3,2 mg/kg/j x4j)

M O'Dwyer, SFGM-TC 2009
Expérience irlandaise /Galway

Jours	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0
BUSILVEX IV 2h 0,8mg/kg/6 heures (16 doses au total)			E	E	E	E		
CLOFARABINE 20 à 40 mg/m ² /j x 5 j dans 100 ml sérum phv sur 60 min	\$	\$	\$	\$	\$	\$	\$	
Rivostrol 0,05 mg/kg/j IVC	*	*	*	*	*	*	*	*

essai SFGM-TC

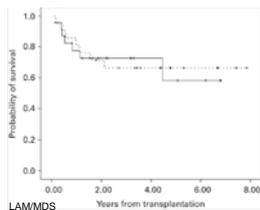
Agura, EBMT 2007

CLO-RIC (3,2 mg/kg/j x2j)

Jours	-8	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0
BUSILVEX IV 2h 0,8mg/kg/6 heures (8doses au total)					E	E			
CLOFARABINE 36 mg/m ² /j x 5 j dans 100 ml sérum phv sur 60 min	\$	\$	\$	\$	\$	\$			
Thymoglobuline 2,5mg/kg/j							\$	\$	
Rivostrol 0,05 mg/kg/j IVC	*	*	*	*	*	*	*	*	*

Chimio-greffe séquentielle (étudiée pour LAM de l'adulte)

FLAMSA-RIC = Chimiothérapie intensive à visée
cytoréductrice suivie d'une allogreffe à conditionnement
atténué:

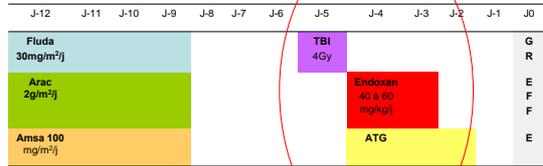


Procédures équivalentes
Intérêt conditionnement standard/ CI d'organe?

Schmid BMT 2008

	Number of events	
	FLAMSA-RIC	Standard conditioning
Number of patients	23	21
Oral mucositis	1	1,6
Hepatic	10	9
Cardiac	3	3
Bleeding	1	1
Renal	1	2
Pneumonia	7	4
Multiorgan failure	1	1
Septic shock	1	0
Pulmonary leakage	1	0
GVHD		
Total II-IV (%)	25	29
II	n=3	n=5
III	n=2	-
IV	n=1	n=1
GVHD ^h		
Total (%)	45%	55%
Limited	n=4	n=7
Extensive	n=6	n=4

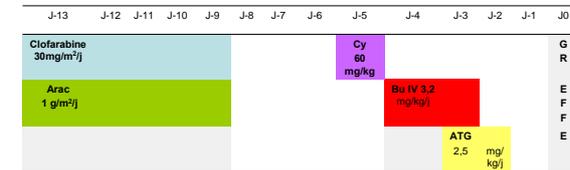
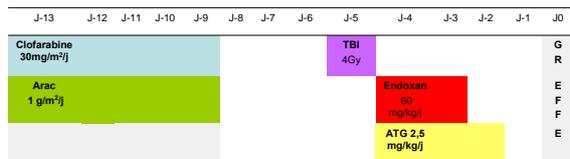
FLAMSA/RIC



Mais aussi avec CLOFARABINE

- Effet immunosuppresseur suffisant pour prise de greffe et
- Effet antileucémique sur chimioréfractaire ?

Schéma TBI ou SED-RIC (SFGM-TC LAM réfractaire de l'adulte)



Place en cancérologie pédiatrique du conditionnement « atténué »

Hématologie maligne:

Center/reference	n	Diseases	Conditioning	Donors	>90% Donor chimerism (%)	Graft failure (%)	Grade II GVHD (%)	Overall survival (%)
CUMC ³	13	AML, CML, NHL, HD	FLU (150 mg/m ²)/BU (6.4-8 mg/kg) or CY (50-120 mg/kg)/ATG or Campath BU (8 mg/kg)/CY (90 mg/kg)	MUD UCB	93	7	23	78
University Hospital, Massoc ⁶	15	AML, CML, ALL	FLU (180 mg/m ²)/BU (6.4-8 mg/kg)/ATG	MSD	66	NA	25	46
CMHC ⁷	10	ALL	FLU (180 mg/m ²)/BU (6.4 mg/kg)/ATG+CRT	MUD MSD	90	10	20	40
CUMC ⁸	8	AML	FLU (180 mg/m ²)/BU (6.4-8 mg/kg)/ATG	MUD	88	12	12	63
University of Kiel, Germany ⁹	6	HD	FLU (125-160 mg/m ²)/BU (8-12 mg/kg)/ALG	MUD MSD MMUD	100 ^a	0	50	50

Abbreviations: AML=acute myeloblastic leukemia; ALG=anti-lymphocyte globulin; ALL=acute lymphoblastic leukemia; ATG=antithymocyte globulin; BU=bupofuran; CMHC=Children's Memorial Hospital, Chicago; CML=chronic myeloid leukemia; CRT=cranio spinal radiation; CUMC=Columbia University Medical Center; CY=cyclophosphamide; FLU=fludarabine; HD=Hodgkin's disease; MMUD=mismatched related donor; MUD=matched related donor; MSD=matched sibling donor; MUD=matched unrelated donor; NA=not available; NHL=non-Hodgkin's lymphoma; UCB=umbilical cord blood.

Satwani BMT 2008

Place en cancérologie pédiatrique du conditionnement « atténué »

Hématologie maligne:
Peu de place pour vraie RIC même en 2^{ème} greffe

Eapen, BMT 2004 (enfants et adultes; LAM/LAL/LMC)
279, 2^{ème} greffe génoid à partir IBMT

RR de rechute : x 2 si RIC/myéloblatif
x 3 si délai < 6mois/ 1^{ère} greffe
x 2,5 si non RC

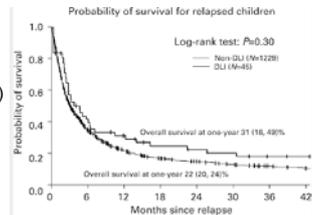
Risque de rejet
Horn, BMT 2006
19 enfants (11 MUD, 1 USP, 7 MRD) : 21% de rejet

Place en cancérologie pédiatrique du conditionnement «atténué »

Hématologie maligne:
mais aussi peu de succès des DLI après greffe myéloblatif en pédiatrie

CIBMTR
49 enfants:
0/14 si rechute <6 mois
DFS 30% à 1 an si CT +DLI (6/20)
Pas # de ceux sans DLI (22%)

(Levine, BMT 2008)



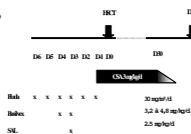
Place en cancérologie pédiatrique du conditionnement «atténué »

Hématologie maligne:
Depuis fin 2006
RICE ouvert en France (40 patients < 20 ans attendus)

- Indications du protocole RICE en hématologie:
- 2^{ème} greffe
 - Dysfonctionnement grave d'organes
 - Infection fongique invasive < 2 mois
 - Hémopathies malignes en échec de stratégie de référence



Pas de résultats
mais sur 10 premiers patients pas de problème de prise de greffe, GVH3-4 ni DC toxique en excès



Place en cancérologie pédiatrique du conditionnement « atténué »

Pour patients inéligibles (au sens du RICE):

Consortium study ONC0313

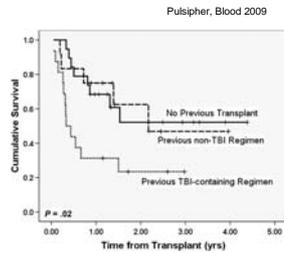
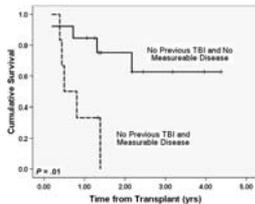
47 enfants (2003-2007)

Bu 8mg/kg (ajusté par AUC)+ Flu 180mg/m²+SAL 2, 5 mg/KG (10 si USP)

8% de rejet/ 13% TRM

29% aGVHD (27% I-II)

45% Rechute



Place en cancérologie pédiatrique du conditionnement « atténué »

1. Conditionnement atténué a une place si maladie contrôlée par chimiothérapie au préalable=chimio-greffe séquentielle (FLAMSA ou CLO ou autres pour les LAL)
2. Chercher des procédures à toxicité atténuée mais myéloablatives pour les maladies agressives (FB4, CloBu4 ou autres)
3. Proposer des indications nouvelles jusque là réservées à l'autogreffe? (MDH en rechute précoce ou réfractaire)

Place en cancérologie pédiatrique du conditionnement « atténué »

Tumeurs solides:

- Basé sur effet antitumoral des cellules allogéniques (lymphocytes T et NK) vis à vis Ag de tumeur ou Ag mineur HLA
- Effet attendu après 4-5 mois
- Immunomodulation primordiale (+/- DLI) pour réponse
- Statut de la maladie

Published series of nonmyeloablative HCT to treat metastatic RCC.

Authors	N	Conditioning	aGVHD %	cGVHD %	TRM %	Response Rate
Childs et al. [37]	19	Flu + Cy	53	21	11	53
Rini et al. [41]	18	Flu + Cy	22	39	14	22
Artz et al. [50]						
Bregni et al. [42]	7	Flu + TT	86	71	0	57
Pechazook et al. [43]	7	Flu + Cy	0	NA	29	0
Blaine et al. [44]	25	Flu + Bu + ATG	42	60	9	8
Nakagawa et al. [46]	9	Flu/Clo + Bu + ATG	44	44	0	11
Ueno et al. [40]	15	Flu + Mel	47	27	33	20
Hentschke et al. [47]	10	Flu + TBI ± ATG	50	30	40	0
Massenkil et al. [48]	7	Flu + Cy + ATG	29	57	14	29
Tykodi et al. [45]	8	Flu + TBI	50	50	13	13
Rini et al. [49]	22	Flu + Cy	50	23	9	0
Barkholt et al. [38]	124	Multiple variable	40	33	16	32

Sandmaier BBMT 2007 (adultes)

Place en cancérologie pédiatrique du conditionnement « atténué »

Tumeurs solides:

Blaise, Blood 2004

57 greffés entre 1998 et 2002 (EBMT)
 Bu 8 mg/kg + Flu 180 mg/m²+ SAL

Carcinomes rénaux, carcinomes sein, Mélanome, carcinomes ovaïres, qq sarcomes tissus mous et autres

⇒ 8 réponses objectives (état maladie et cGVHD)

QQ expériences pédiatriques (surtout neuroblastomes)

Matthay, JCO 1994
 Ladenstein, BMT 1994

Kasow JPHO 2003 (mélanome)
 Inaba, PBC2005(hépatoblastome)

Place en cancérologie pédiatrique du conditionnement atténué

Tumeurs solides:

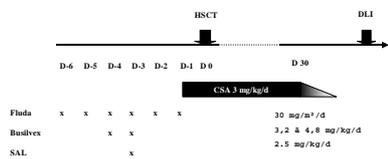
Toujours à évaluer en pédiatrie

RICE (36 inclus sur 40 prévus en dec 2009)

Analyse intermédiaire en 2008

10 inclusions : 2 NB et 1RMS

2 DC de progression (NB) malgré DLI pour l'un



Place en cancérologie pédiatrique du conditionnement atténué

Tumeurs solides:

Toujours à évaluer en pédiatrie

RICE

5USP : 4 non prises ou rejets
 greffes de SP suspendues

USP	Jours	J-6	J-5	J-4	J-3	J-2	J-1	J0	
TBI de 2 gy									\$ G
FLUDARABINE 40 mg/m ² /j		*	*	*	*	*			R
Cyclophosphamide 50 mg/kg/j		\$							E

Ciclo J-1 /MMF (J-3) 1200 mg /m²/j
