

Recommandations 2006 de la Société France d'Hématologie concernant le bon usage de la cladribine IV (LEUSTATINE®) et SC (LEUSTATINE® et LITAK®) en hématologie

Membres du groupe d'experts: Conseil des Affaires Hospitalières, Universitaires et professionnelles et Conseil Scientifique de la SFH.

Sur proposition d'un texte rédigé par Philippe Casassus et Jean-Pierre Marie (Bobigny / Paris).

Modifié sur propositions d'experts de la collégiale de l'AP-HP

Mise à jour le 10/03/2006 Eric Deconinck pour la SFH

Groupe 1 : Indications reconnues

Leucémie à tricholeucocytes (AMM).

Groupe II : indications pertinentes

Mastocytose systémique (réf 1-7)

Leucémie lymphoïde chronique en rechute/réfractaire (réf 8-17)

Lymphome T à petites cellules

Justifications

La mastocytose systémique est une maladie rare, où les essais comparatifs sont inexistantes. Des séries de 1 à 33 patients ont été publiées, montrant une efficacité (régression de tous les symptômes), parfois prolongée, de la cladribine en monothérapie. Cette monothérapie peu agressive représente une alternative aux chimiothérapies intensives, dont les résultats sont décevants.

Le taux de réponse de la LLC à la cladribine est équivalent à celui de la fludarabine (56-82% PR+CR en première ligne, 31-68% en rechute ou réfractaire à une première ligne), avec les mêmes effets secondaires (immunosuppression, insuffisance médullaire).

Bibliographie de la Justification scientifique :

1. Schleyer V, Meyer S, Landthaler M, Szeimies RM. "Smoldering systemic mastocytosis. "Successful therapy with cladribine. *Hautarzt*. 2004 Jul;55(7):658-62.
2. Pardanani A, Hoffbrand AV, Butterfield JH, Tefferi A. Treatment of systemic mast cell disease with 2-chlorodeoxyadenosine. *Leuk Res*. 2004 Feb;28(2):127-31.
3. Nieva J, Saven A. Cladribine activity in systemic mast cell disease: application of biochemistry in the modern era of molecular biology. *Leuk Res*. 2004 Feb;28(2):113-4.
4. Kluin-Nelemans HC, Oldhoff JM, Van Doormaal JJ, Van 't Wout JW, Verhoef G, Gerrits WB, van Dobbenburgh OA, Pasmans SG, Fijnheer R. Cladribine therapy for systemic mastocytosis. *Blood*. 2003 Dec 15;102(13):4270-6.
5. Escribano L, Perez de Oteyza J, Nunez R, Orfao A. Cladribine induces immunophenotypical changes in bone marrow mast cells from mastocytosis. Report of a case of mastocytosis associated with a lymphoplasmacytic lymphoma. *Leuk Res*. 2002 Nov;26(11):1043-6.
6. Tefferi A, Li CY, Butterfield JH, Hoagland HC. Treatment of systemic mast-cell disease with cladribine. *N Engl J Med*. 2001 Jan 25;344(4):307-9.
7. Olivier Lortholary, Jacques Vargaftig, Frederic Feger, et coll. Efficacy and Safety of Cladribine in Adult Systemic Mastocytosis: A French Multicenter Study of 33 Patients. *Blood* 2004, 104, 190a.
8. Byrd JC, Peterson B, Piro L, Saven A, Vardiman JW, Larson RA, Schiffer C. A phase II study of cladribine treatment for fludarabine refractory B cell chronic lymphocytic leukemia: results from CALGB Study 9211. *Leukemia*. 2003 Feb;17(2):323-7.
9. Montillo M, Tedeschi A, O'Brien S, Di Raimondo F, Lerner S, Ferrajoli A, Morra E, Keating MJ. Phase II study of cladribine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukemia and prolymphocytic leukemia. *Cancer*. 2003 Jan 1;97(1):114-20.

10. Robak T, Blonski JZ, Kasznicki M, Gora-Tybor J, Dwilewicz-Trojaczek J, Stella-Holowiecka B, Wolowiec D. Cladribine combined with cyclophosphamide is highly effective in the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Hematol J*. 2002;3(5):244-50.
11. Karlsson K, Stromberg M, Liliemark J, Delannoy A, Johnson SA, Porwit A, Kimby E, Larfars G, Christiansen I, Nilsson G, Celsing F, Sundstrom G, Luthman M, Tidefelt U, Wallvik J, Juliusson G. Oral cladribine for B-cell chronic lymphocytic leukaemia: report of a phase II trial with a 3-d, 3-weekly schedule in untreated and pretreated patients, and a long-term follow-up of 126 previously untreated patients. *Br J Haematol*. 2002 Mar;116(3):538-48.
12. Robak T, Blonski JZ, Kasznicki M, Gora-Tybor I, Dwilewicz-Trojaczek J, Boguradzki P, Konopka L, Ceglarek B, Sulek J, Kuliczowski K, Wolowiec D, Stella-Holowiecka B, Skotnicki AB, Nowak W, Moskwa-Sroka B, Dmoszynska A, Calbecka M. Cladribine combined with cyclophosphamide and mitoxantrone as front-line therapy in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*. 2001 Oct;15(10):1510-6.
13. Tefferi A, Li CY, Reeder CB, Geyer SM, Allmer C, Levitt R, Michalak JC, Addo F, Krook JE, Witzig TE, Schaefer PL, Mailliard JA. A phase II study of sequential combination chemotherapy with cyclophosphamide, prednisone, and 2-chlorodeoxyadenosine in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*. 2001 Aug;15(8):1171-5.
14. Robak T, Blonski JZ, Kasznicki M, Blasinska-Morawiec M, Krykowski E, Dmoszynska A, Mrugala-Spiewak H, Skotnicki AB, Nowak W, Konopka L, Ceglarek B, Maj S, Dwilewicz-Trojaczek J, Hellmann A, Urasinski I, Zdziarska B, Kotlarek-Haus S, Potoczek S, Grieb P. Cladribine with prednisone versus chlorambucil with prednisone as first-line therapy in chronic lymphocytic leukemia: report of a prospective, randomized, multicenter trial. *Blood*. 2000 Oct 15;96(8):2723-9.
15. Van Den Neste E, Louviaux I, Michaux JL, Delannoy A, Michaux L, Sonet A, Bosly A, Doyen C, Mineur P, Andre M, Straetmans N, Coche E, Venet C, Duprez T, Ferrant A. Phase I/II study of 2-chloro-2'-deoxyadenosine with cyclophosphamide in patients with pretreated B cell chronic lymphocytic leukemia and indolent non-Hodgkin's lymphoma. *Leukemia*. 2000 Jun;14(6):1136-42.
16. Robak T, Blonski JZ, Kasznicki M, Konopka L, Ceglarek B, Dmoszynska A, Soroka-Wojtaszko M, Skotnicki AB, Nowak W, Dwilewicz-Trojaczek J, Tomaszewska A, Hellmann A, Lewandowski K, Kuliczowski K, Potoczek S, Zdziarska B, Hansz J, Kroll R, Komarnicki M, Holowiecki J, Grieb P. Cladribine with or without prednisone in the treatment of previously treated and untreated B-cell chronic lymphocytic leukaemia - updated results of the multicentre study of 378 patients. *Br J Haematol*. 2000 Feb;108(2):357-68.
17. Tefferi A, Levitt R, Li CY, Schroeder G, Tschetter LK, Michalak JC, Krook JE, Witzig TE. Phase II study of 2-chlorodeoxyadenosine in combination with chlorambucil in previously untreated B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Am J Clin Oncol*. 1999 Oct;22(5):509-16.