

Leucémie lymphoïde chronique: au delà du leukeran et de la fludarabine

Joffre C. Allard, hémato-oncologue

CISSS Bas St Laurent

Hôpital régional

LLC

- syndrome lymphoprolifératif chronique de la cellule B
- lymphome à petits lymphocytes B (SLL)
- Accumulation de lymphocytes fonctionnellement incompétents, monoclonaux
- Ig de surface monoclonale
- B et CD5+ CD23+ (CD200+)

Histoire naturelle

- Reconnu généralement comme une maladie indolente associée une évolution clinique prolongée (10-20 ans)
- Maladie hétérogène
 - Décès peut être non relié à la maladie : 30% des LLC
 - Décès en 2 à 3 ans après le diagnostic de complications reliées directement à la LLC
 - 5 – 10 ans d'évolution bénigne suivie d'une phase terminale de 1 à 2 années avec morbidité reliée à la maladie ou au traitement
- Causes de décès :
 - Infections sévères
 - Saignement
 - cachexie

Staging et pronostic

- Survie de 2 à 20 ans
- Survie médiane ~10 ans
- Classifications Rai, Binet et IWCLL (Binet et Rai eg A0, AI, AII)

Modified Rai clinical staging system for chronic lymphocytic leukemia

Risk	Stage	Description
Low	0	Lymphocytosis in blood or bone marrow
Intermediate	I	Lymphocytosis + enlarged lymph nodes
	II	Lymphocytosis + enlarged liver or spleen with or without lymphadenopathy
High	III	Lymphocytosis + anemia (Hgb <11 g/dL) with or without enlarged liver, spleen, or lymph nodes
	IV	Lymphocytosis + thrombocytopenia (platelet count <100,000/microL) with or without anemia or enlarged liver, spleen, or lymph nodes

Binet staging system for chronic lymphocytic leukemia

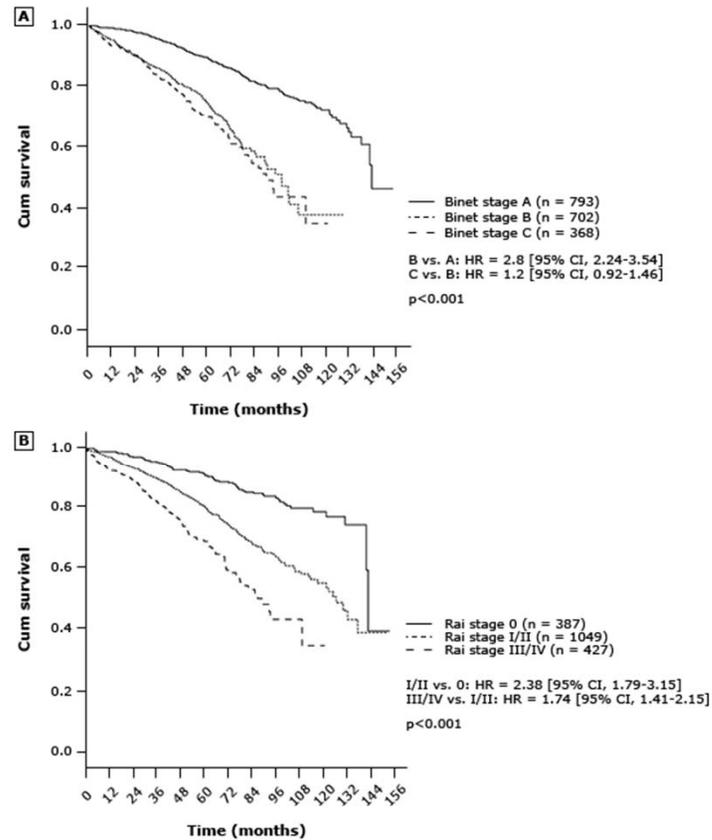
Stage	Description
A	Two or less lymphoid bearing areas enlarged*
B	Three or more lymphoid bearing areas enlarged*
C	Presence of anemia (Hgb <10.0 g/dL) or thrombocytopenia (platelet count <100,000/microL)

* Five lymphoid bearing areas are possible: cervical, axillary, inguino-femoral, spleen, and liver.

Revised from: Binet JL, Auquier A, Dighiero G, et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. Cancer 1981; 48:198.

UpToDate®

Survival curves of chronic lymphocytic leukemia (CLL) by Rai and Binet stage



Overall survival by Binet (A) and Rai (B) stage of 1863 patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia.

This research was originally published in *Blood*. Pflug N, Bahlo J, Shanafelt TD, et al. Development of a comprehensive prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2014; 124:49-62. Copyright © 2014 American Society of Hematology

Prognostic features in chronic lymphocytic leukemia

Markers of good prognosis
Low Rai or Binet clinical stage
Interstitial or nodular pattern of lymphocyte infiltration in marrow
Lymphocyte doubling time >12 months
CD 38 negativity
Mutated immunoglobulin Vh genes
ZAP-70 negativity (low levels)
Del 13q14
Markers of poor prognosis
High Rai or Binet stages
Diffuse pattern of lymphocyte marrow infiltration
Lymphocyte doubling time <12 months
CD 38 positivity
Unmutated immunoglobulin Vh genes
ZAP-70 positivity (high levels)
Del 11q23
17p-/p 53 abnormalities
p 53 dysfunction or increased expression
Increased levels of TNF-alpha, beta-2 microglobulin, IL-6, IL-8, IL-10, LDH, VEGFR-2, CD20, and CD52

Le traitement de la LLC

- Sauf pour l'allo SCT, pas de traitement curatif
- Certains patients ont un pronostic comparable aux gens de leur âge
- Études comparant traitement précoce vs retardé : pas de changement sur la survie à long terme
- Standard : observation pour les patients de stade précoce (Rai<3, Binet stade A ou B) asymptomatique car survie > 10 ans.
- Traitement pour patient avec stade avancé, ou symptomatique ou maladie qui progresse car survie entre 18 mois et 3 ans
- Radiothérapie aux patients avec un SLL localisé

Maladie active

- Symptômes B, adénopathies douloureuses
- Anémie symptomatique ou thrombopénie (Traiter les manifestations auto-immunes avant)
- Traitement si manifestations auto immunes qui ne répondent pas aux stéroïdes
- Maladie progressive, temps de doublement de la lymphocytose < 6 mois
- Infections répétées

Choix du traitement

- Différents régimes: OS, CR, PFS et toxicités
- État général du patient, comorbidités, âge
- Considérations spéciales pour la présence de del (17p) ou (11q) et les patients « unfit »
- Traitement initial vs rechute

Traitement initial

- Analogues des purines : fludarabine
- Agents alkylants : chlorambucil, cyclophosphamide, bendamustine
- Anticorps monoclonaux : rituximab, ofatumumab, obinutuzumab, alemtuzumab
- Nouveaux agents : en étude en première ligne :
 - Inhibiteurs de la tyrosine kinase de Bruton
 - Inhibiteurs de PI3 kinase
 - Inhibiteurs de BCL2

Traitement initial

- Patients plus jeunes et fit
 - Rituxan et fludara ou FCR
- Patients plus âgés:
 - Chlorambucil et obinutuzumab ou ofatumumab
 - Bendamustine et rituxan : efficacité et toxicité intermédiaire
- Patients avec del (17q) : haut risque de ne pas répondre ou de rechuter de façon précoce.
 - Études cliniques
 - Allo SCT pour les pts jeunes et fit avec donneur
 - Ibrutinib
 - FCR suivi d'ibrutinib
 - Alemtuzumab et stéroïdes

Fludarabine

- FCR vs FR :
 - OS FCR>FR
 - PFS FCR>FR
 - toxicité FR<FCR
 - CR FCR>FR
 - ORR idem ou meilleur pour FCR
 - Étude en cours US intergroup
- Association avec ofatumumab : pas encore de données
- Fludarabine vs agents alkylants chez fit:
 - ↑ORR, PFS, ↑survie à 6 ans

Bendamustine

- BR : alternative acceptable aux thérapies contenant fludarabine si ↓ fonction rénale ou comorbidités
- Mieux toléré mais un peu moins efficace
- ORR meilleure que chlorambucil mais pas d'avantage de survie démontré
- ↑ORR et ↑PFS quand associé au rituxan

Patients âgés et unfit

- Chlorambucil
 - Agent simple ou avec anti-CD20
 - Rituximab : anti-CD20 type 1
 - Obinutuzumab : anti CD20 type 2
 - Ofatumumab : anti CD20 type 1
- Type 1: cytotoxicité par l'activation du complément et la cytotoxicité cellulaire dépendante des Ac
- Type 2: cytotoxicité directe et ↑ cytotoxicité cellulaire , moins de cytotoxicité médiée par le complément

Chlorambucil vs R-Chlorambucil vs G-Chlorambucil (CLL 11)

- G-C vs R-C vs C
 - ORR : 78% vs 67% vs 30%
 - CR : 22% vs 8% vs 0
 - PFS : 27 vs 16 vs 11 mois
 - OS :
 - G-C vs C : 0,41 HR (0,23-0,74)
 - R-C vs C : 0,66 HR (0,39-1,11)
 - G-C vs R-C : 0,66 HR (0,41-1,06)

Ofatumumab- C vs C (Complement 1)

- ORR : 82% vs 69%
- CR : 14% vs 1%
- Durée de réponse : 22 vs 13 mois
- PFS : 22,4 vs 13,1 mois
- Survie à 2 ans : 89% vs 87%
- Survie à 3 ans : 85% vs 83%

Ofatumumab vs Obinutuzumab

- Pas d'étude comparant les 2 molécules
 - Disponibilité
 - Coût

Autres options pour traitement de première ligne du patient âgé

- Chlorambucil seul
- Fludarabine à dose réduite
- B-R

LLC en rechute ou réfractaire

- Réfractaire : échec à obtenir une réponse (complète ou partielle) ou rechute <6 mois de la fin du traitement
- Rechute : pt qui a obtenu une réponse et qui rechute >6 mois après la fin du traitement.
- Patient en rechute peut être retraité avec le même protocole ou en changeant de traitement
- Patient réfractaire a un moins bon pronostic
- En général, on utilise les mêmes indications de traitement qu'en première ligne; les patients asymptomatiques peuvent être observés
- Tenir compte de la qualité et de la durée de la réponse: les patients qui ont obtenu une PFS < médiane devraient avoir un traitement plus agressif

Rechute tardive

- Durée de réponse > PFS médiane
- Retraitement avec les mêmes agents
- Tenir compte des toxicités durant le traitement initial
 - >1 an avec chlorambucil et anti CD20
 - >2 ans avec F-R ou B-R
 - >3 ans avec FCR
- Pts jeunes et fit : allo SCT

Rechute précoces

- PFS < médiane
- Traitement ciblés:
 - Ibrutinib
 - Idelalisib avec rituxan
- Basé sur des études de phase 2 ou des études avec bras de contrôle anti-CD20 (ofatumumab ou rituxan seul)
- Réponses importantes chez les patients lourdement traités et avec 17p-.

Ibrutinib

- Inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton (BTK)
- Agammaglobulinémie de Bruton est une immunodéficience primaire liée au X, décrite par Bruton en 1952.
- BTK, situé sur le chromosome X, a été identifié en 1993
- 400 mutations décrites
- BTK joue un rôle crucial dans la maturation des cellules B et dans l'activation des mastocytes
- Patients avec mutation de BTK ont une population pré B normale dans la moelle mais ces cellules ne mûrent pas et n'entrent pas dans la circulation

Ibrutinib

- Ibrutinib réduit la chimiotaxie des cellules de LLC pour des chemokines et inhibe l'adhésion cellulaire qui suit la stimulation du récepteur de la cellule B.
- Le blocage du BCR qui amène les cellules en apoptose et inhibe la migration des cellules et l'adhérence des cellules au microenvironnement tumoral
- Favorise l'apoptose
- Inhibe la prolifération
- Empêche les cellules de LLC de répondre aux stimuli de survie du microenvironnement

Ibrutinib

- Études cliniques chez LLC en rechute ou réfractaire
- ORR : 71% (CR 2%)
- 18% réponse partielle avec lymphocytose
- La réponse était indépendante des facteurs cliniques et génétiques de risque
 - Stade de la maladie
 - Nombre de thérapies antérieures
 - Del (17p)
- PFS et OS à 26 mois : 75% et 83%

Ibrutinib

- Diminution importante des ganglions et de la rate, avec une augmentation marquée des lymphocytes circulants
- Lymphocytose diminue en dedans de quelques semaines à quelques mois
- Amélioration des cytopénies (anémie, thrombopénie)
- On pense qu'il y a une relâche des cellules tumorales des ganglions et du microenvironnement de la moelle dans la circulation
- Résultats préliminaires d'études combinant l'ibrutinib avec d'autres molécules montrent des réponses rapides sans lymphocytose

Idelalisib

- Inhibiteur oral de la phosphoinositide 3'-kinase (PI3K)
- PI3K est une famille d'enzymes impliqués dans des fonctions cellulaires:
 - Croissance cellulaire
 - Prolifération cellulaire
 - Différentiation
 - Motilité
 - Survie
 - Trafic intra-cellulaire

idelalisib

- Étude de phase III idelalisib vs idelalisib-rituxan
 - ORR : 81% vs 13% (pas de CR)
 - ↓ adénopathies de 50% ou plus: 93% vs 4%
 - PFS : 93% vs 46% à 24 semaines; NR vs 5,5 mois
 - OS à 12 mois: 92% vs 80%
- Bénéfices présents dans tous les sous-groupes
 - 17p-
 - TP53 muté
 - Statut IGHV

Ibrutinib

- Relâche de cellules tumorales des ganglions et du microenvironnement médullaire dans la circulation
- L'addition de rituxan diminue la sévérité et la durée de la lymphocytose.

Anticorps anti CD20

- Rituximab agent simple
 - Réponses partielles de courte durée (durée de réponse médiane 20 semaines)
- Ofatumumab
 - Réponse partielle 50% des patients en agent simple
 - Étude chez pts réfractaires à fludara et alemtuzumab ou réfractaire à fludara et ganglions > 5 cm
 - ORR : 58 % et 47% (Pas de CR)
 - OS : 13,7 et 15,4 mois
- Obinutuzumab
 - Phase I/II 23 pts: 61% réponse
 - PFS et durée de réponse médianes: 10,7 et 8,9 mois

Alemtuzumab (Campath)

- Anticorps anti CD52
- Réponse chez environ 1/3 patients réfractaires à la fludarabine
- Retiré du marché en 2012 (pas pour des raisons de sécurité, mais pour l'utiliser sous un autre nom dans la SEP.)

A venir

- Combinaison avec obinutuzumab
 - Avec Bendamustine
 - Avec Idelalisib (Victoria devait ouvrir cet automne)
- Études en cours avec lenalidomide
- Anti PD1 : études dans les lymphomes folliculaires. Phase I dans LLC.