

Leucémie Lymphoïde Chronique

Actualités thérapeutiques

Dr M. TOUATI

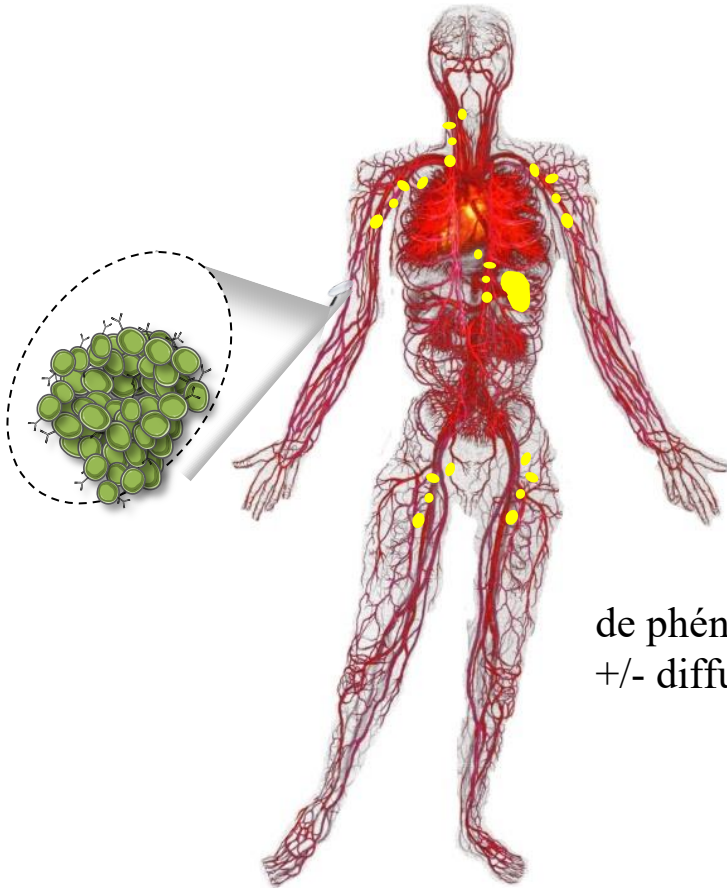
Service d'Hématologie Clinique et de Thérapie Cellulaire

CHU de Limoges

Alger, le 2 mai 2016

Définition

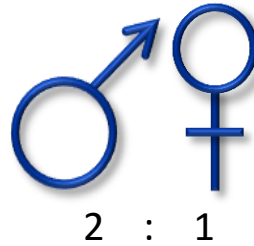
Lymphocytose B monoclonale isolée de plus de 5 000 / mm³



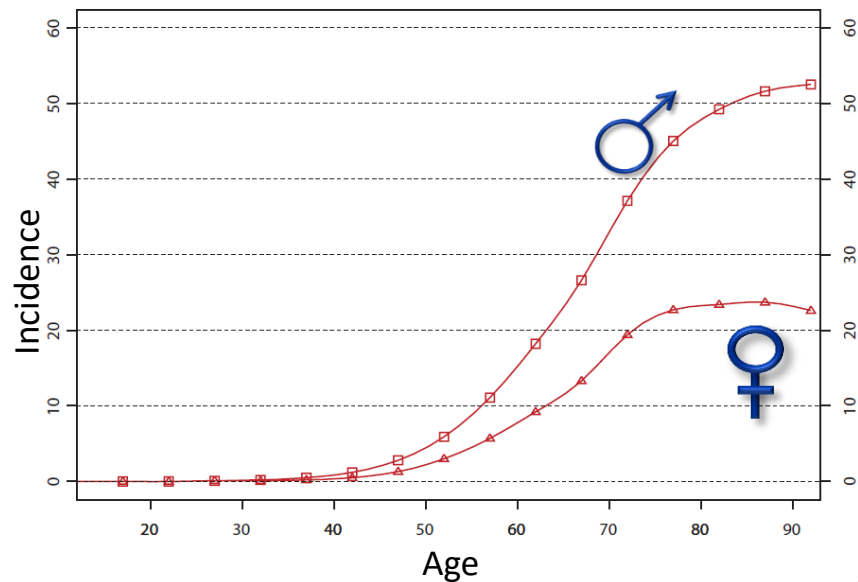
C'est l'accumulation d'un **clone de lymphocytes mûrs** de phénotype caractéristique, dans le tissu lymphoïde de façon +/- diffuse **issus d'un clone médullaire**.

Epidémiologie

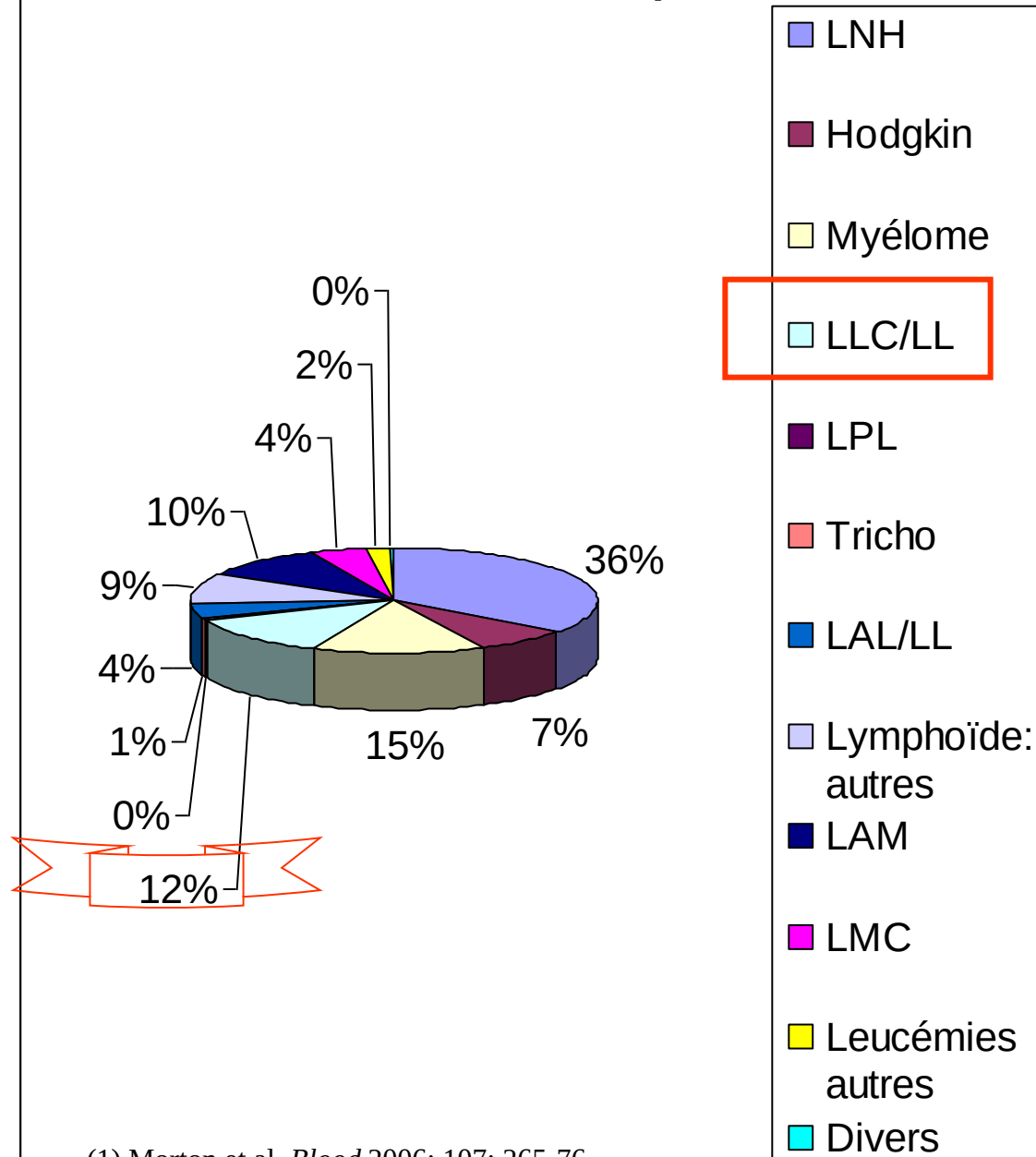
Incidence : 3 cas / 100 000 personnes par an



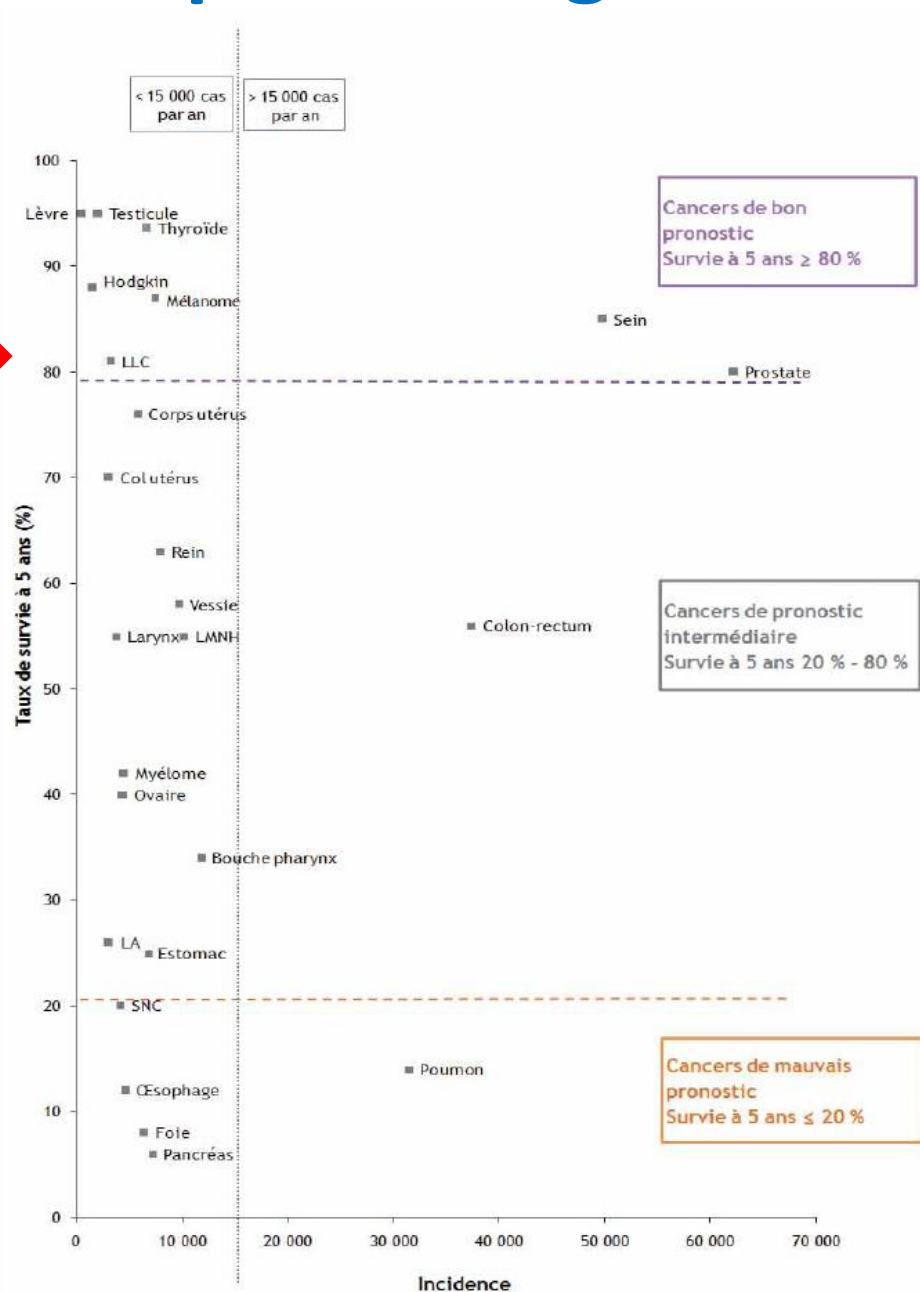
Pathologie du sujet âgé :
71 ans chez l'homme
74 ans chez la femme
(âge médian au diagnostic)



Incidence des hémopathies⁽¹⁾



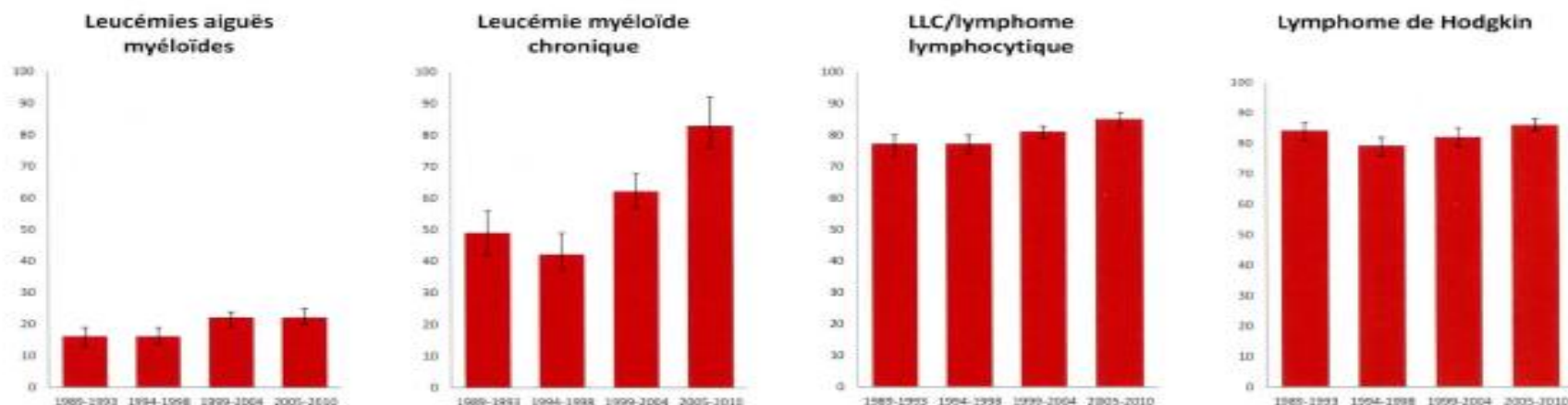
Epidémiologie



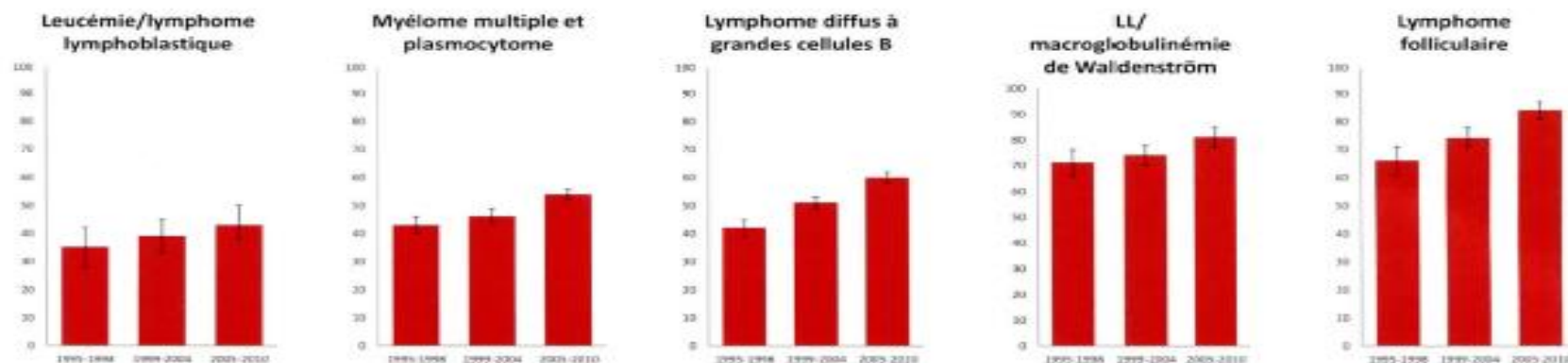
INCa 2010

Tendances de la survie nette standardisée à 5 ans (%) par hémopathie maligne : comparaison selon les périodes de diagnostic en fonction des périodes utilisables (tous âges et tous sexes confondus)

Comparaison selon les périodes de diagnostic comprises entre 1989-1993 et 2005-2010



Comparaison selon les périodes de diagnostic comprise entre 1995-1998 et 2005-2010



DIAGNOSTIC

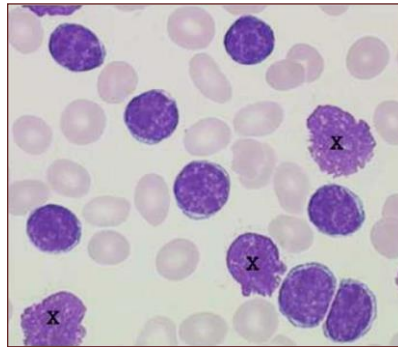
3 phases :

Numération Formule
Sanguine



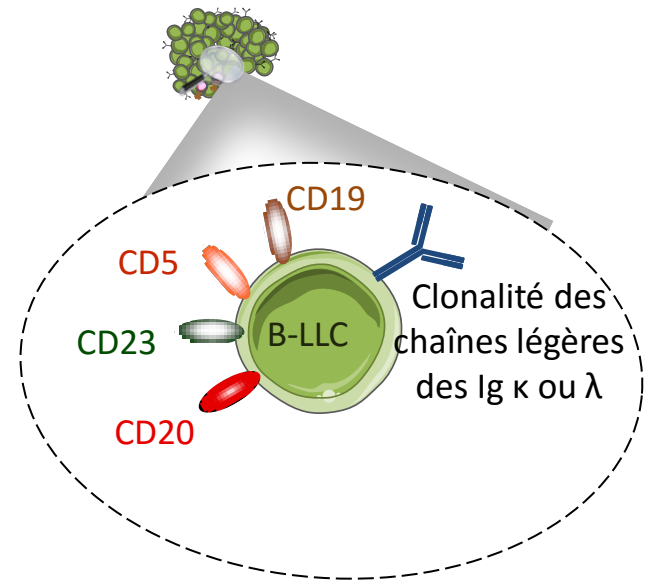
Lymphocytose
 $\geq 5\,000 / \text{mm}^3$
Plus de 3 mois

Hémogramme



Lymphocytes mûres
Ombres de Gumprecht

Immunophénotypage



Sauf exception pas besoin de :

- Myélogramme
- BOM
- Biopsie ganglionnaire

Betrian et al, 2013

Leblond et al, 2009

Haute Autorité de Santé, 2012

Le score de Matutes

	Score
Chaîne légère monotypique de faible intensité	1 point
CD5 positif	1 point
CD23 positif	1 point
CD79b (ou CD22) négatif ou faible	1 point
FMC7 négatif ou faible	1 point

Tableau 1 :

Le système de score de Matutes

La somme des points obtenus donne le score de Matutes qui est ≥ 4 dans les LLC. Un score de 3 correspond à une LLC atypique et un score < 3 exclut le diagnostic de LLC.

Les diagnostics différentiel

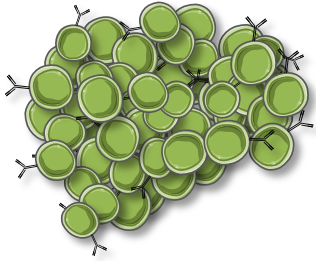
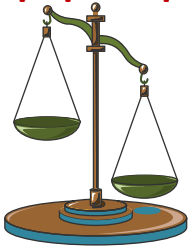
CD	LLC ^a	MCL ^b	FL ^c	MZL ^d	LPL-B ^e	HCL ^f	SLVL ^g
CD19	+	+	+	+	+	+	+
CD5	+	+	-	-	+/-	-	-/+
CD22	-/+ faible	+	+	+	+	++	++
CD23	+	-	-/+	-	-	-	-/+
slgh	+ faible	++	++	++	++	+++	+++
FMC7	-/+ faible	++	++	++	++	+++	+++
CD79b	-/+ faible	++	++	++	++	+++	+++
CD10	-	-	+/-	-	-/+	-	-
CD25	-/+	-	-/+	-/+	-	+ (- variant)	-
CD11c	-/+	-	-/+	-/+	-	+	+
CD103	-	-	-	-	-	+	-

Tableau 2 :

Caractéristiques
phénotypiques
des syndromes
lymphoprolifératifs
chroniques B
LLC^a = leucémie lymphoïde
chronique ; MCL^b =
lymphome du manteau ; FL^c
= lymphome folliculaire ;
dMZL = lymphome
de la zone marginale ;
LPL-B^e = leucémie
prolymphocytaire B ;
HCL^f = « *Hairy cell
leukemia* » ou leucémie à
tricholeucocytes ; SLVL^g =
lymphome à lymphocytes
spléniques villeux ; slg^h :
Immunoglobuline exprimée
en surface.

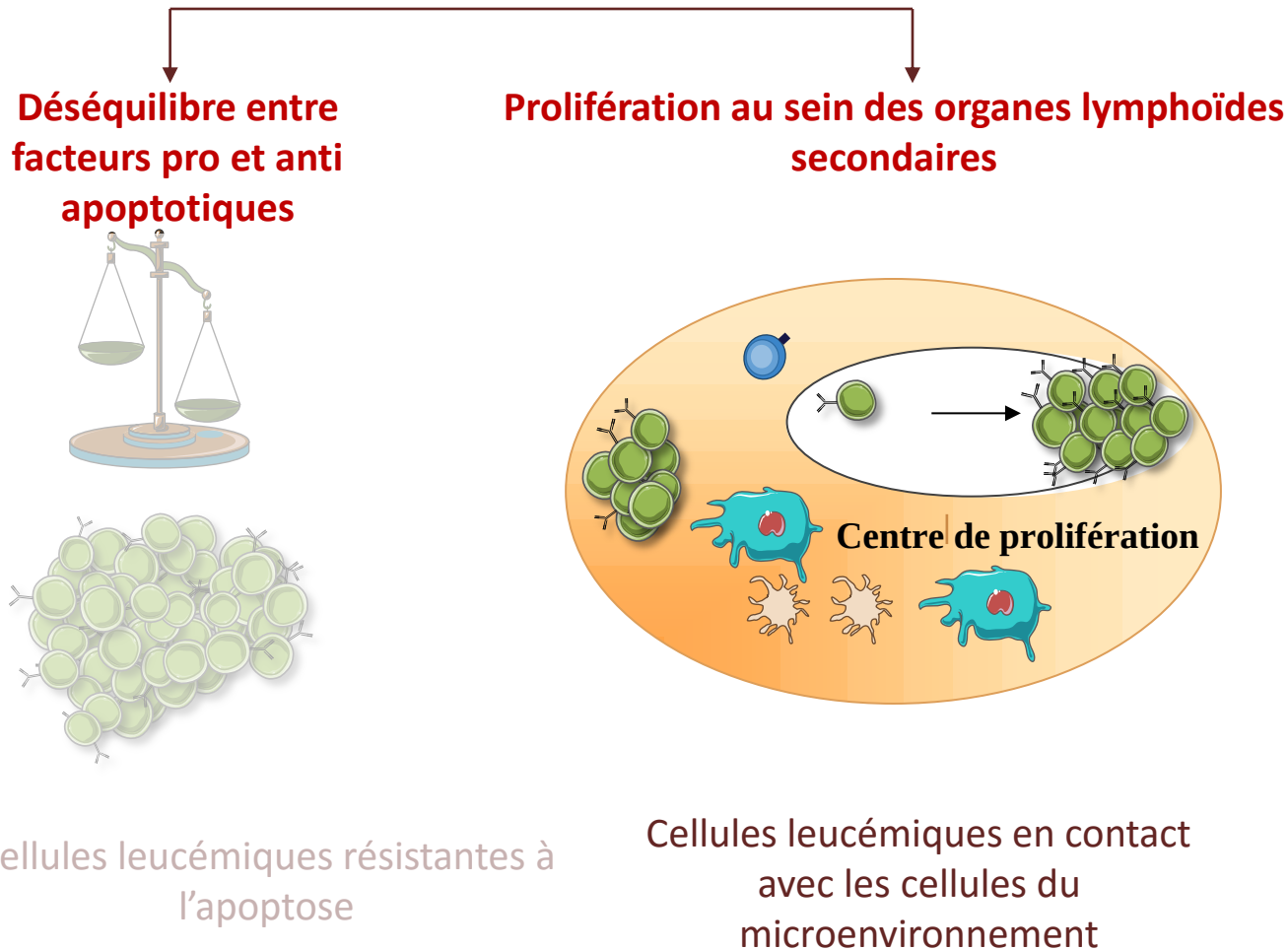
Physiopathologie

**Déséquilibre entre
facteurs pro et anti
apoptotiques**

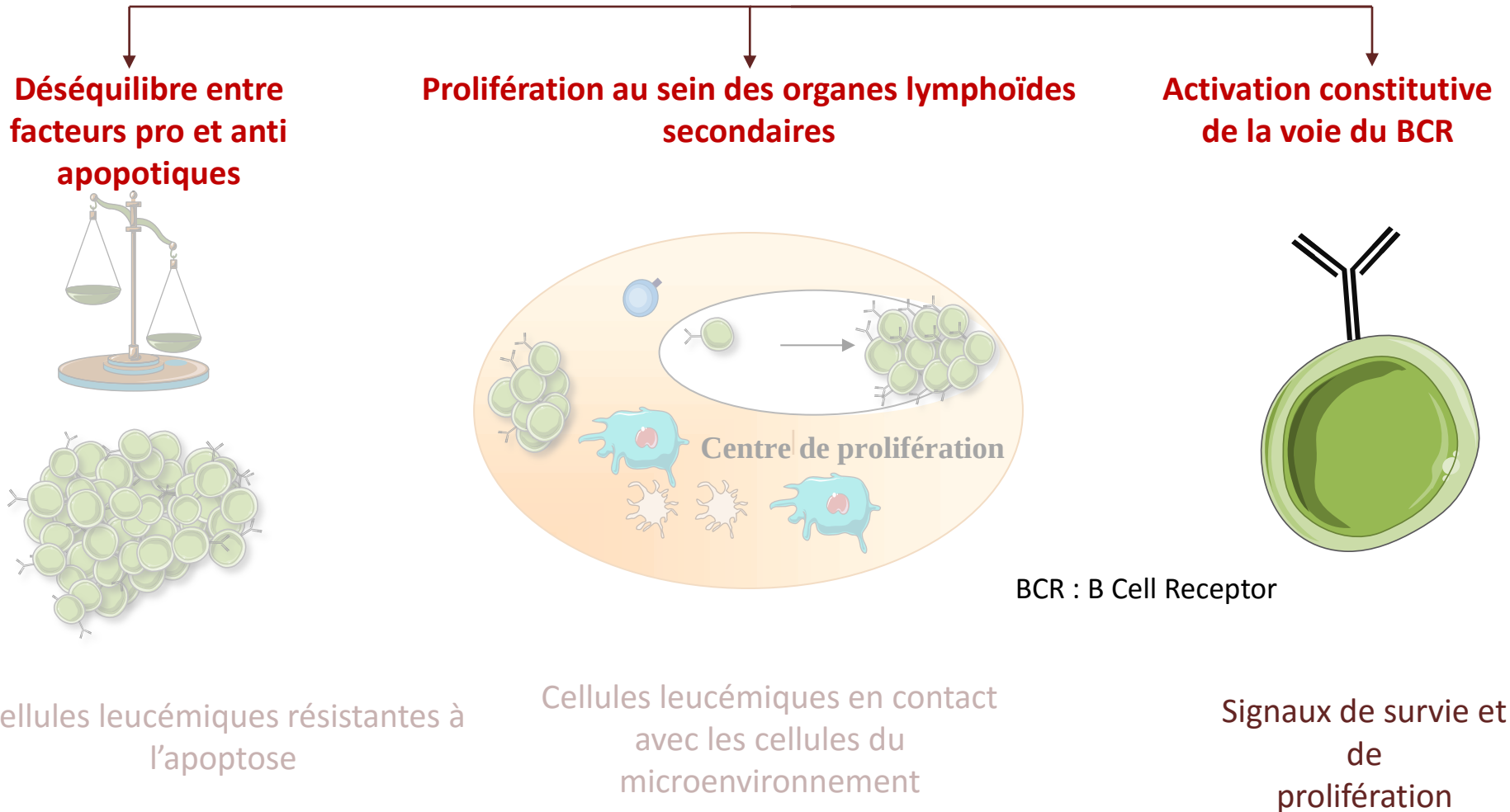


Cellules leucémiques résistantes à
l'apoptose

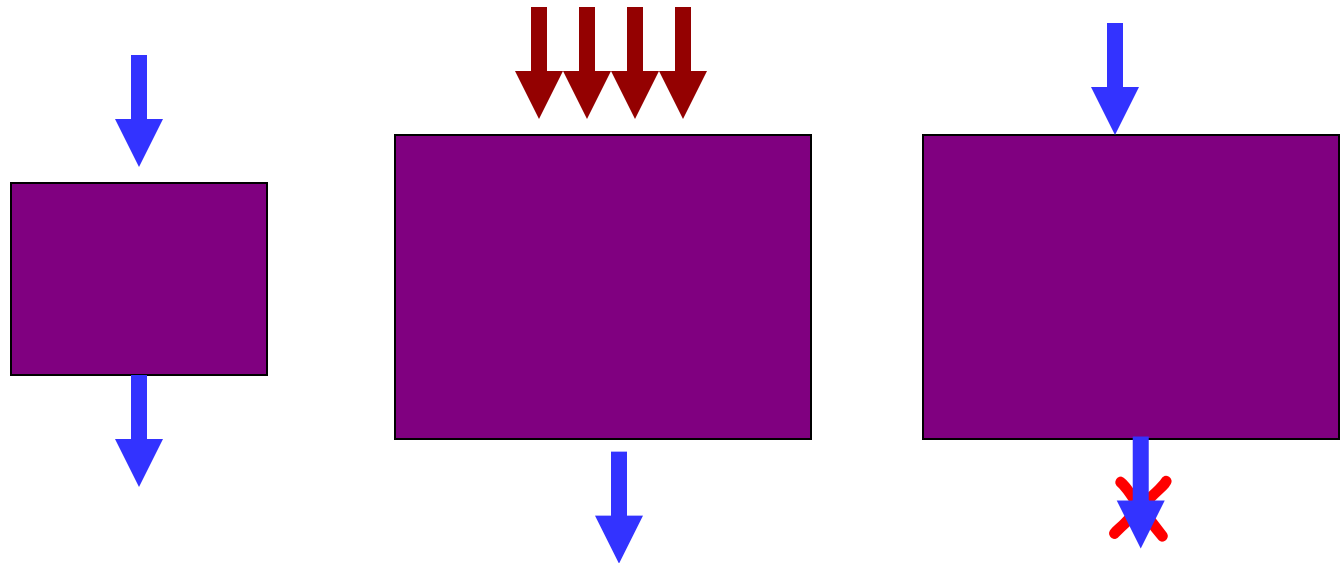
Physiopathologie



Physiopathologie



Accumulation/prolifération



➤ Maladie + cumulative que proliférative

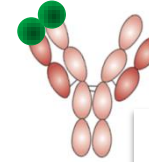
Facteurs pronostiques

IgHV: Immunoglobulin Heavy chain
Variable region

⇒ Hypermutations somatiques du BCR

Statut mutationnel *IgHV*

IgHV MUTÉ



IgHV NON MUTÉ

Mauvais pronostic

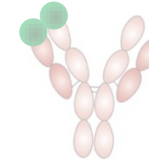
Facteurs pronostiques

IgHV: Immunoglobulin Heavy chain
Variable region

⇒ Hypermutations somatiques du BCR

Statut mutationnel *IgHV*

IgHV MUTÉ



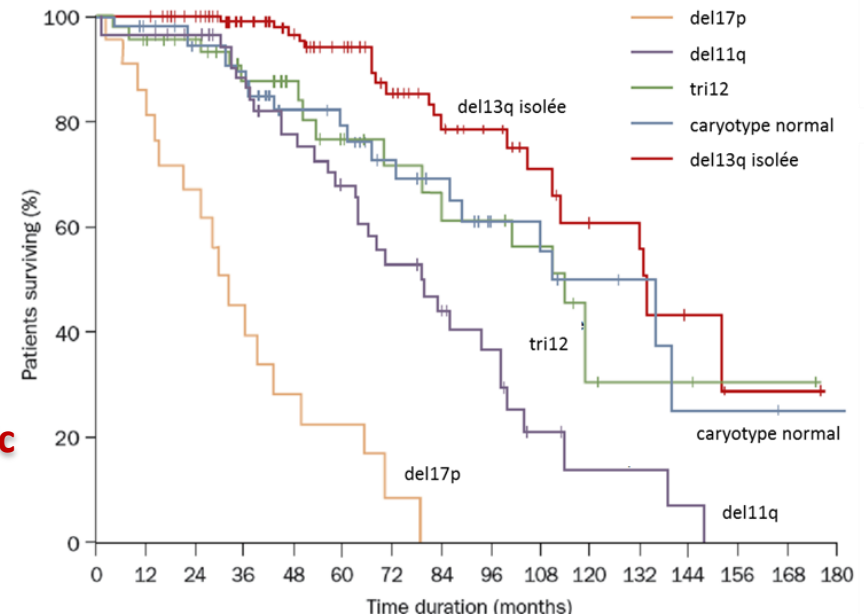
IgHV NON MUTÉ

Mauvais pronostic

Anomalies cytogénétiques

- Del(13q)
- Trisomie 12
- Del(11q)
- Del(17p)
- Caryotype complexe

Mauvais pronostic



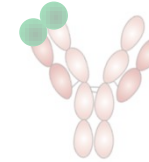
Facteurs pronostiques

IgHV: Immunoglobulin Heavy chain
Variable region

⇒ Hypermutations somatiques du BCR

Statut mutationnel *IgHV*

IgHV MUTÉ



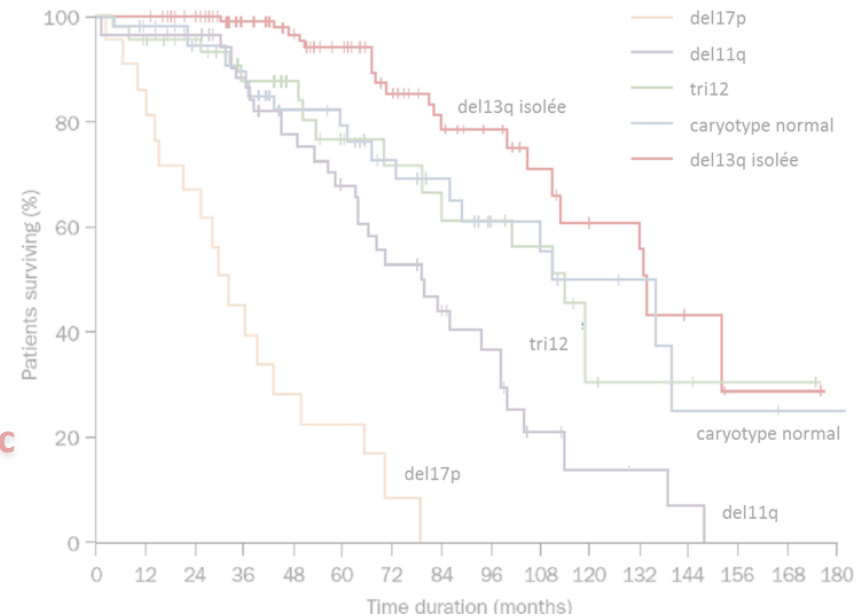
IgHV NON MUTÉ

Mauvais pronostic

Anomalies cytogénétiques

- Del(13q)
- Trisomie 12
- Del(11q)
- Del(17p)
- Caryotype complexe

Mauvais pronostic

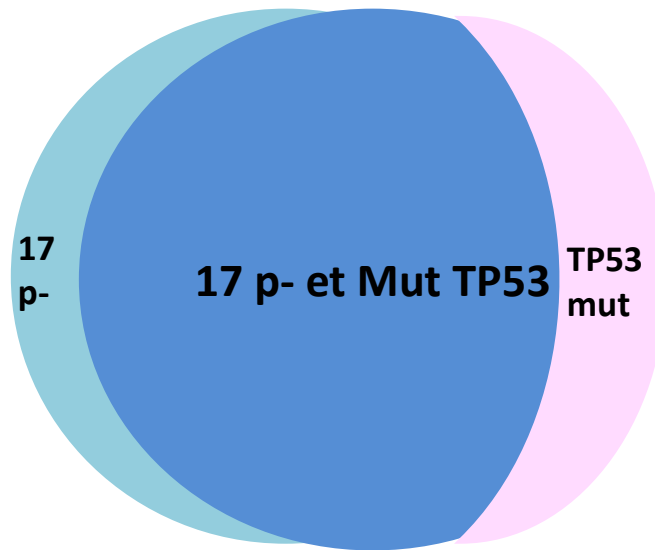


Mutations somatiques

TP53, *NOTCH1* et *SF3B1*

Mauvais pronostic

Délétion de 17p, mutations TP53 et anomalie de la voie P53



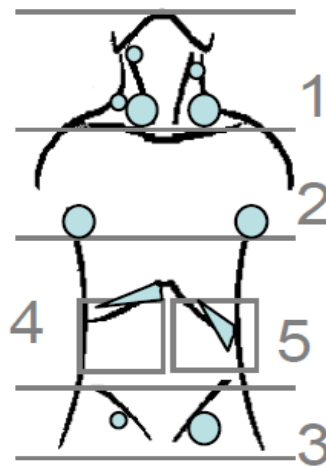
Mutation de TP53

=

80% des patients avec délétion 17p
4,5% des patients sans délétion 17p

Classification Clinico-biologique de Binet

STADE	Aires lymphoïdes palpables*	Hémoglobine < 10 g/100 ml ou plaquettes < 100 000/mm ³
A	< 3	Non
B	≥ 3	Non
C	Quel que soit le nombre d'aires lymphoïdes palpables	Oui



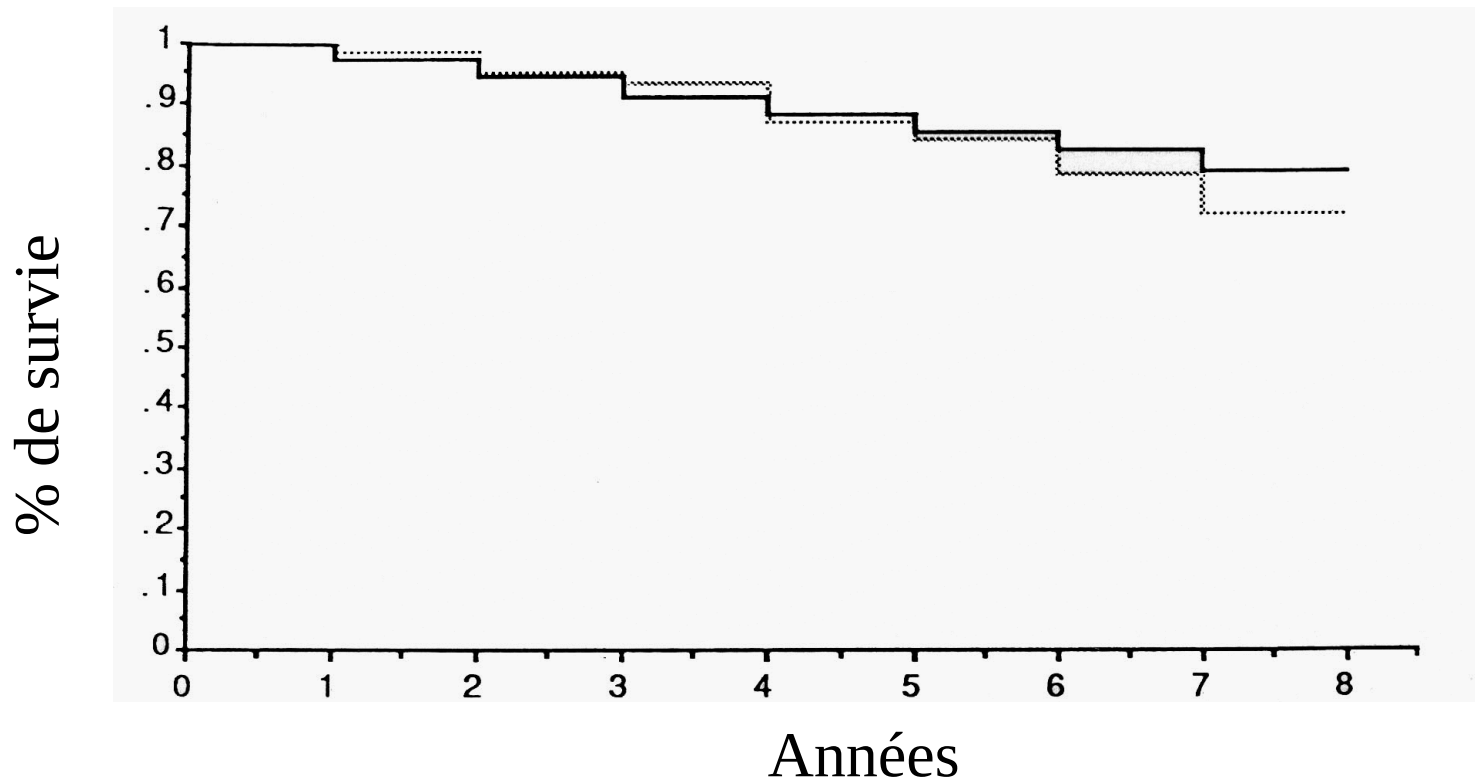
Nombre d'aires
ganglionnaires atteintes

Binet et al, 1981

LLC : Quand traiter ?

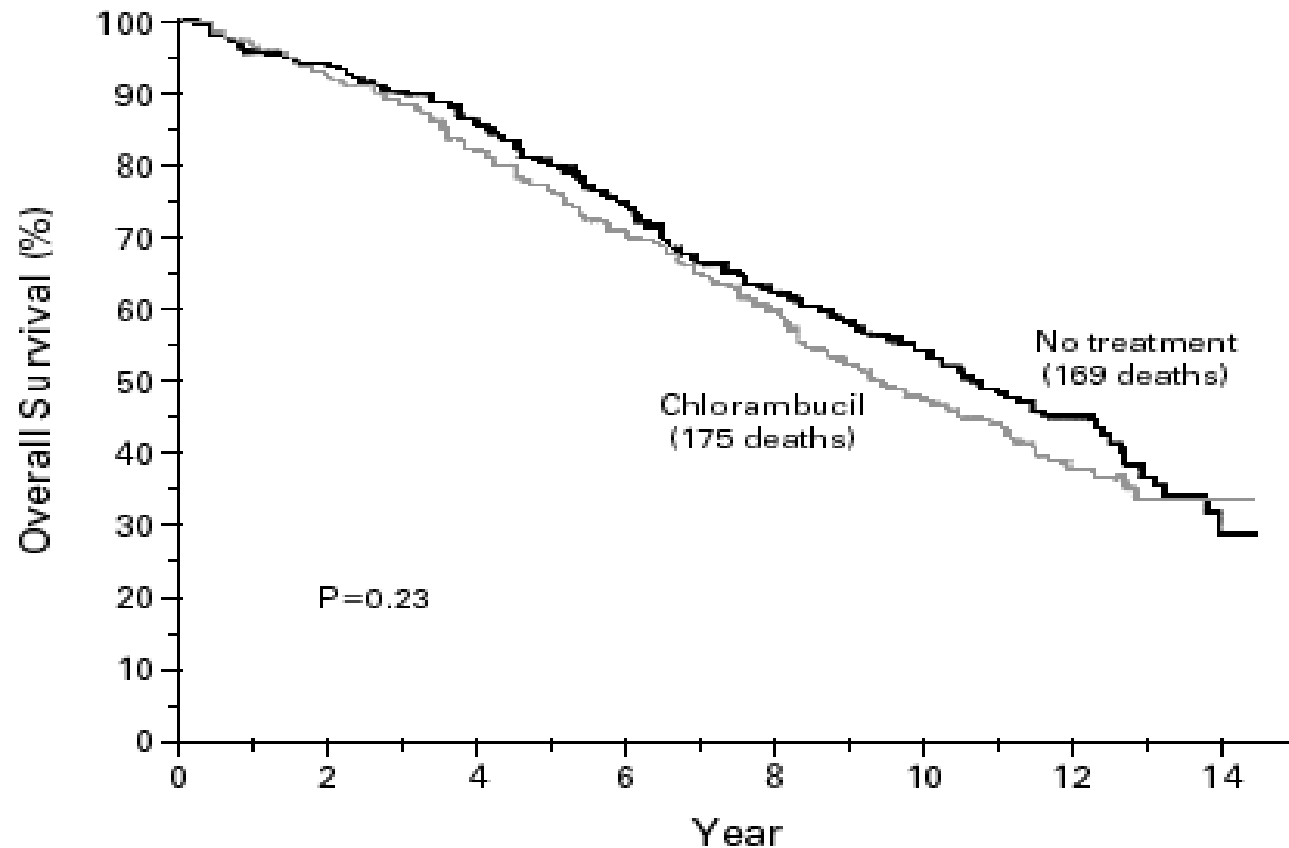


Binet : survie stades A vs population



A = Hb > 12g/dl et < 30.000 ly/mm³

Stades A : survie globale



NO. AT RISK

Chlorambucil	301	296	283	277	264	246	230	205	191	179	132	86	54	26	2
No treatment	308	291	284	266	247	230	213	196	179	159	114	70	39	17	7

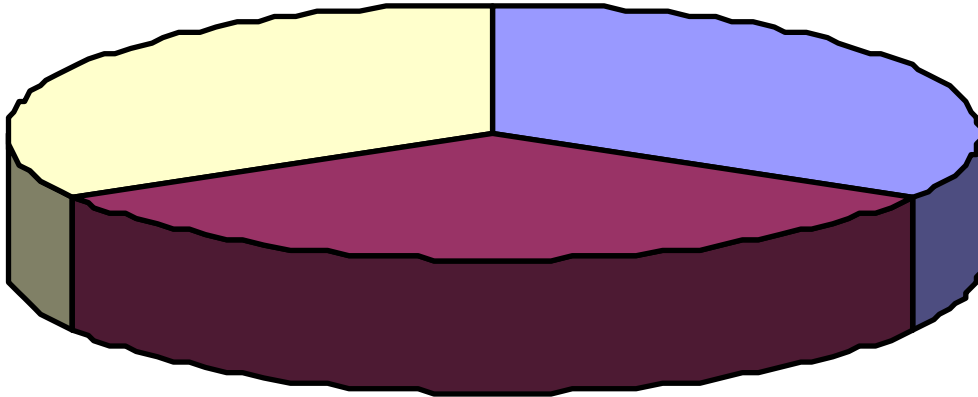
Critères « classiques »

- Binet stades B et C
- Temps de doublement < 12 mois

CLL : NCI-WG critères de maladie active

- Symptômes B
- Fatigue
- Cytopénies non auto-immunes
(Rai stages III & IV / Binet stage C)
- AHA ou thrombopénie corticorésistante
- Adénopathie(s) symptomatique(s)
- Hépatosplénomégalie symptomatique
- Hyperlymphocytose progressive
 - > 50% en 2 mois
 - temps de doublement < 6 mois

La LLC en tiers...



- jamais besoin de traitement
- traitement après une période paisible
- traitement d'emblée

Bilan avant traitement

- Comorbidités +/- avis gériatrique
- Hémolyse ?
- FISH : del(11q) – del(17p)
- TDM TAP
- Sérologies VHC, VHB

Cytopénies auto-immunes

Si isolée (le stade serait A sans elle)



Corticothérapie



Échec



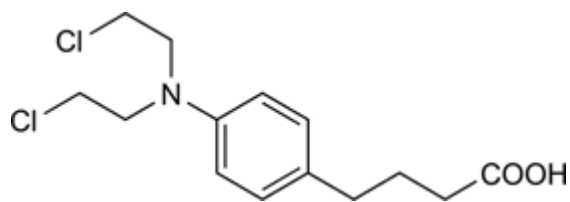
Tt LLC

Traitement

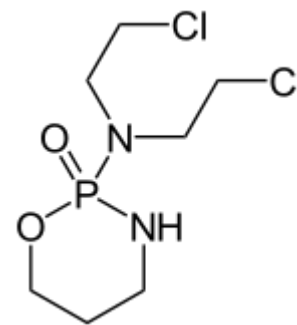
Drogues disponibles



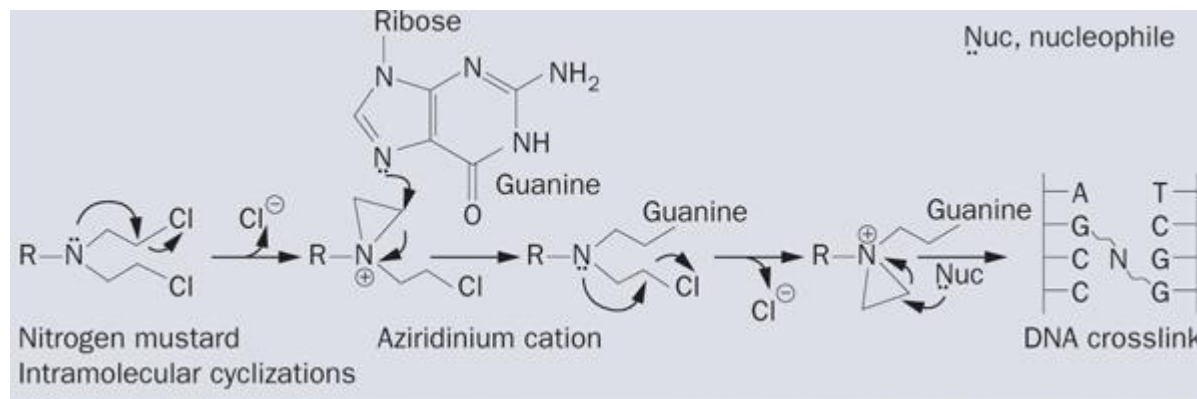
Les moutardes azotées



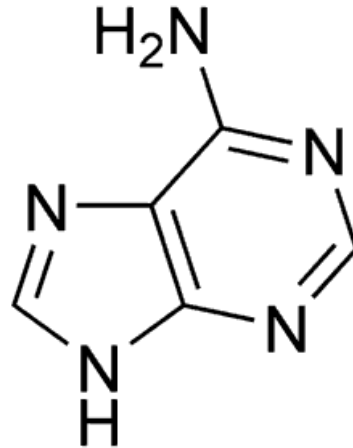
chloraminophène



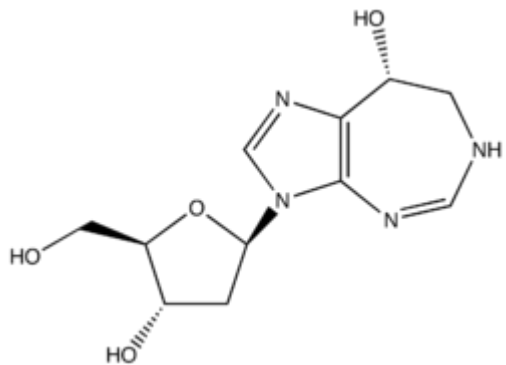
cyclophosphamide



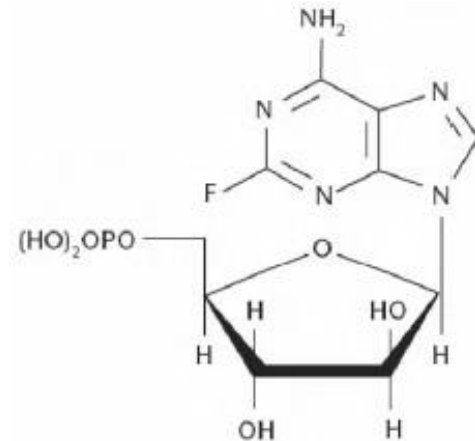
Les analogues nucléotidiques



adénine



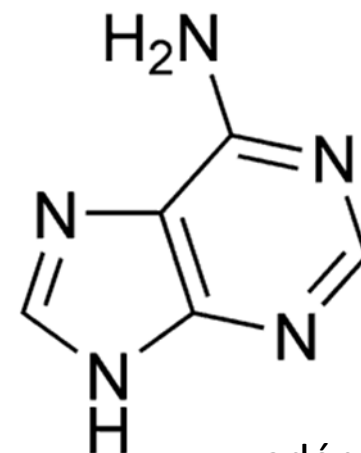
pentostatine



fludarabine

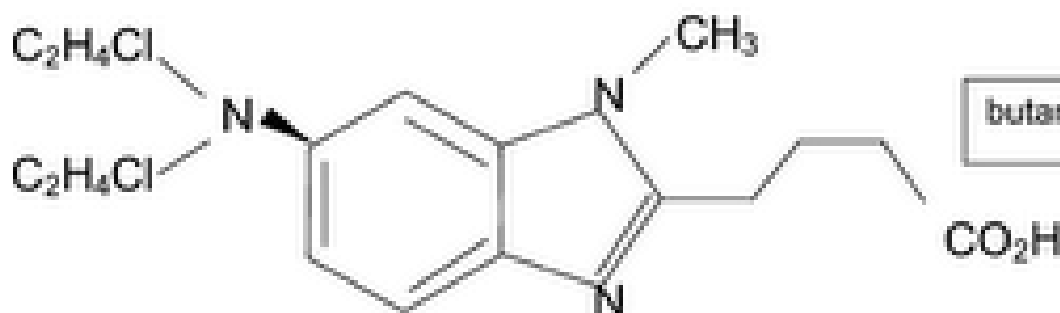
La Bendamustine

Le mélange des genres



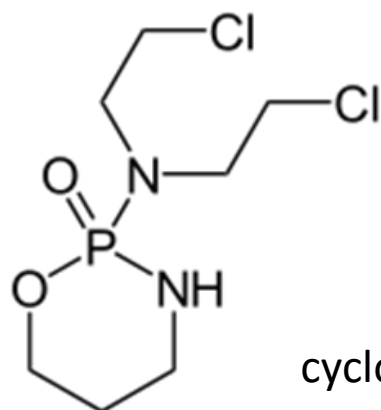
adénine

nitrogen mustard group



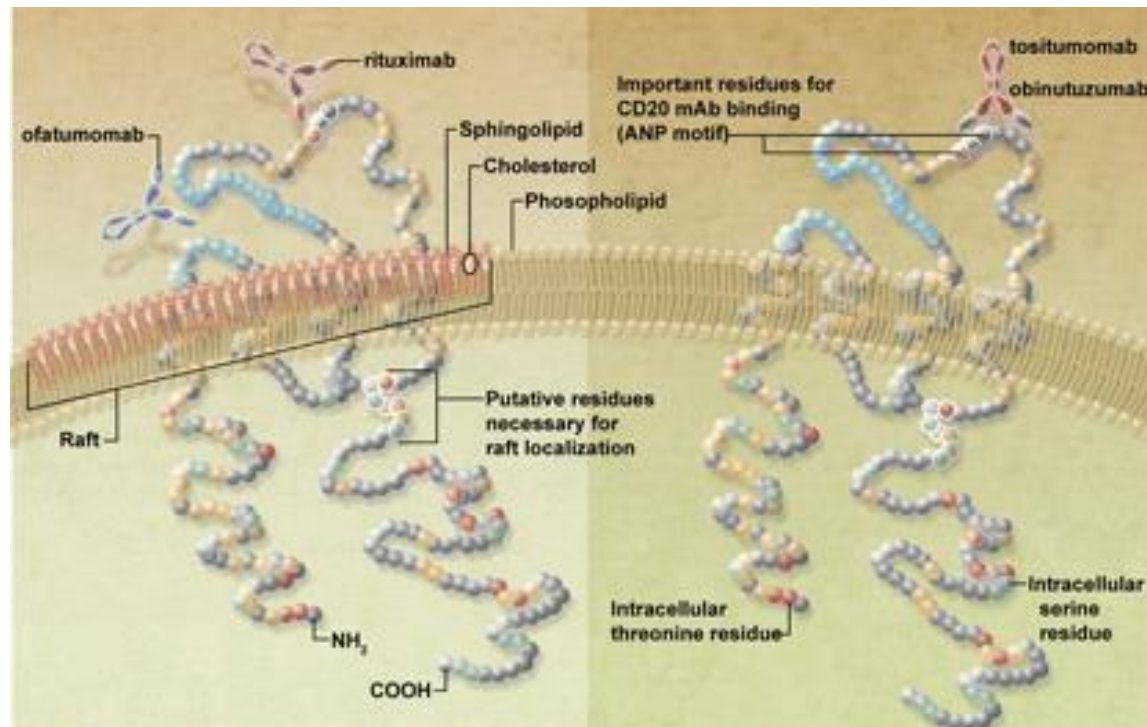
butanoic acid residue

benzimidazolnucleus
Purinanalogue



cyclophosphamide

Les anticorps monoclonaux

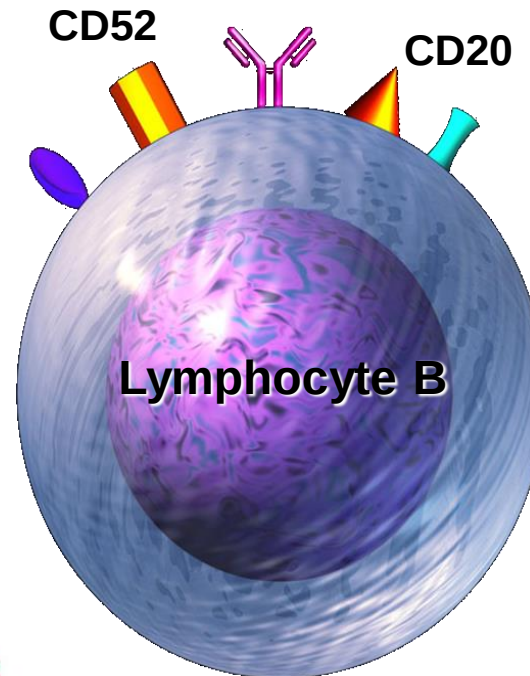


ANP = Ala-Asn-Pro

Les anticorps disponibles



MABTHERA[®]
R I T U X I M A B



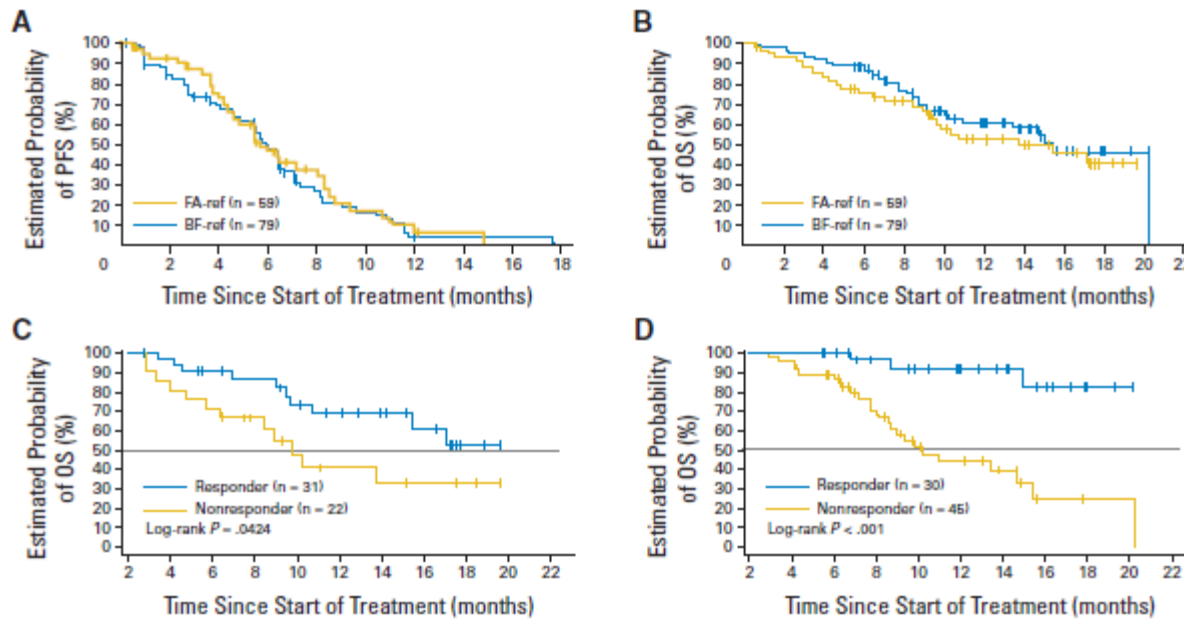
Ofatumumab

GAZYVA[®]
(obinutuzumab)

Drug Showcase
For Chronic Lymphocytic Leukemia

Chemotherapy
Advisor | Empowering Oncology Professionals

Ofatumumab



AMM: LLC double réfractaire Fludarabine / Alemtuzumab

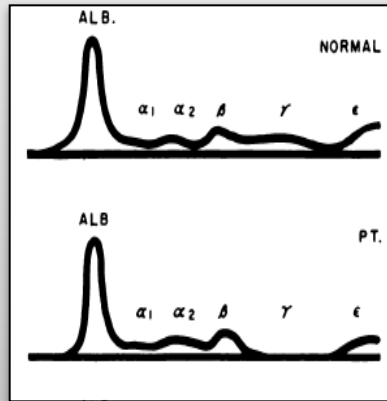
Inhibiteurs du BCR

Person



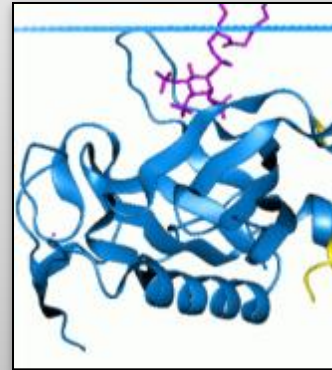
Ogden Bruton
(1908-2003)

Disease



Bruton's
Agammaglobulinemia,
1952

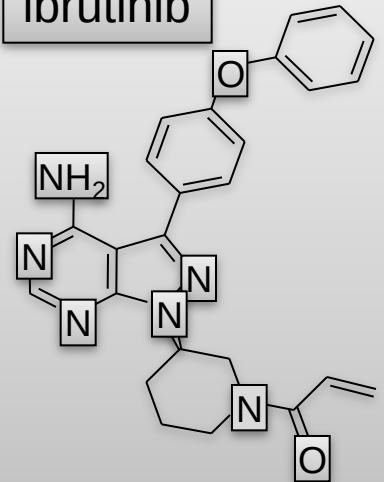
Enzyme



Bruton
Tyrosine
Kinase, 1993

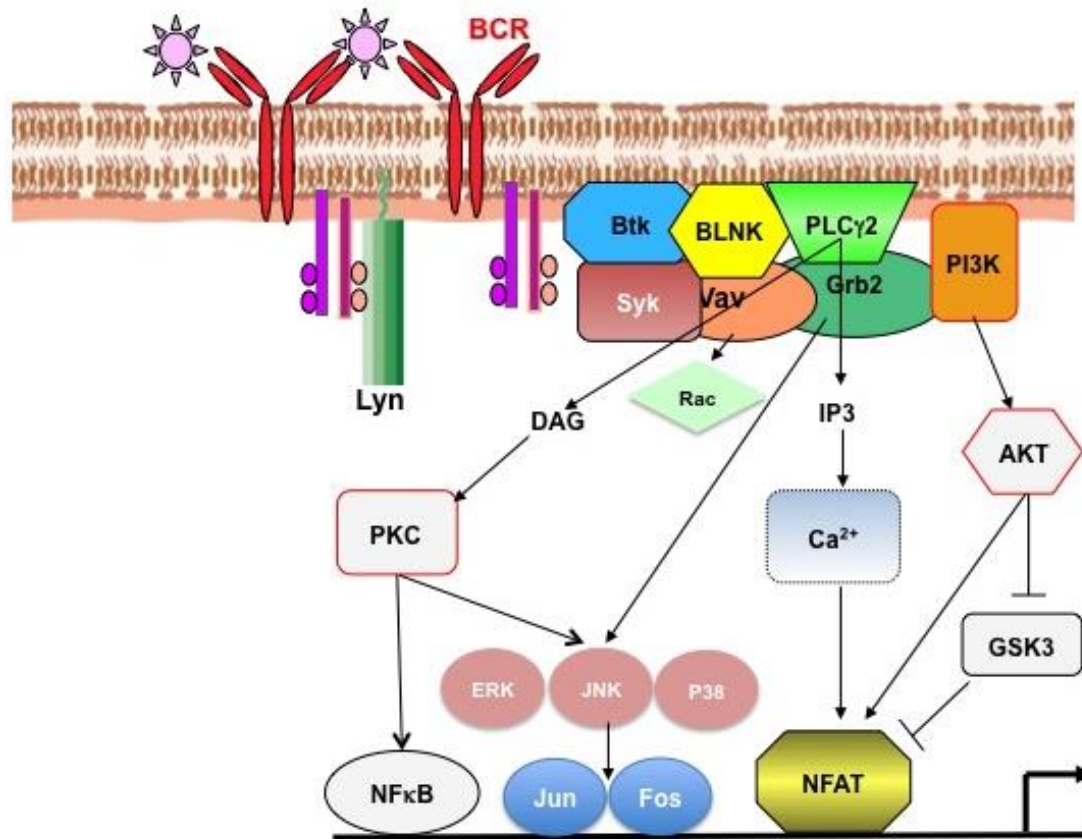
Drug

ibrutinib

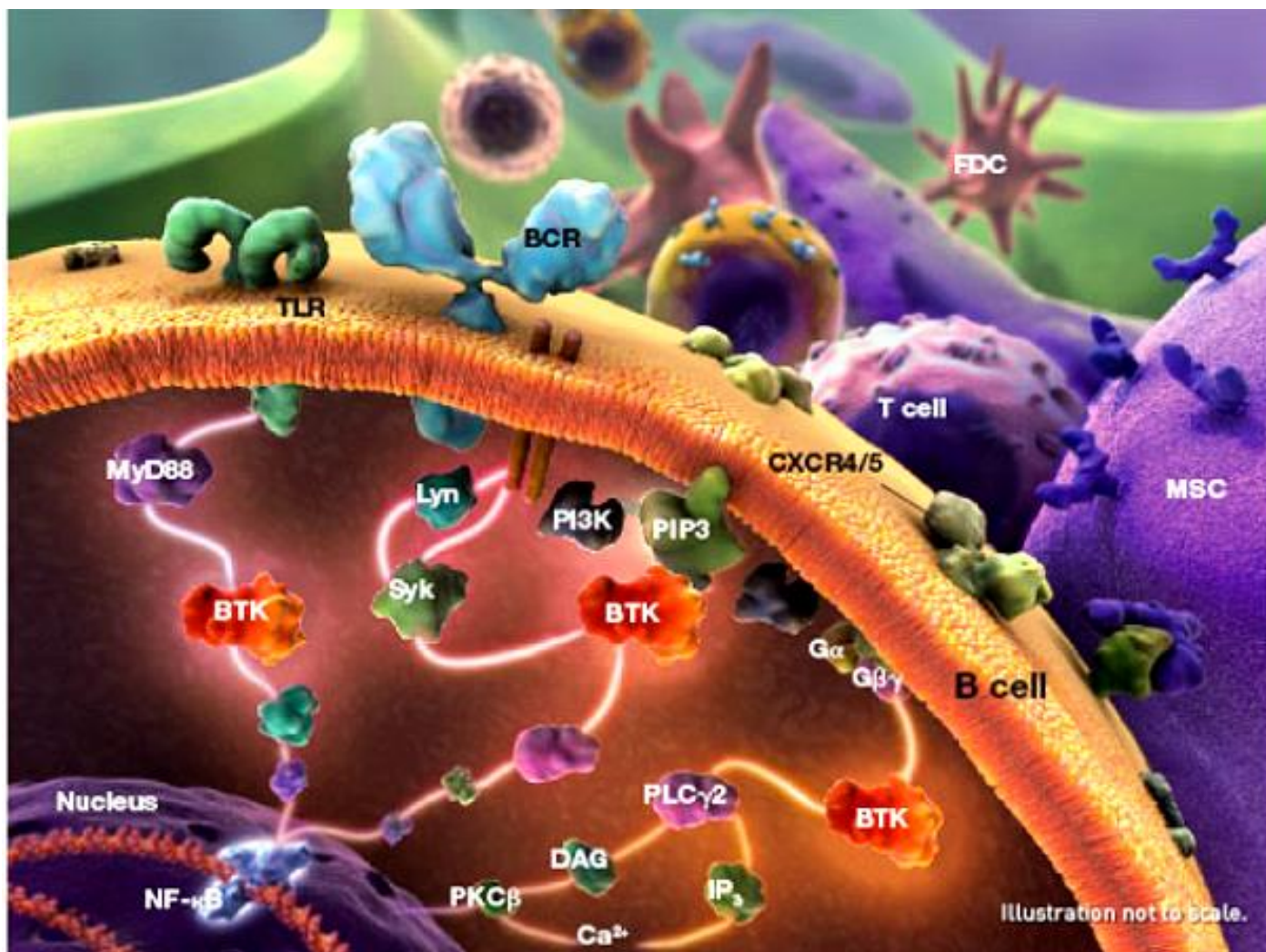


Synthesized 2005
First in human 2009
1st approval 2013

Inhibiteurs du BCR

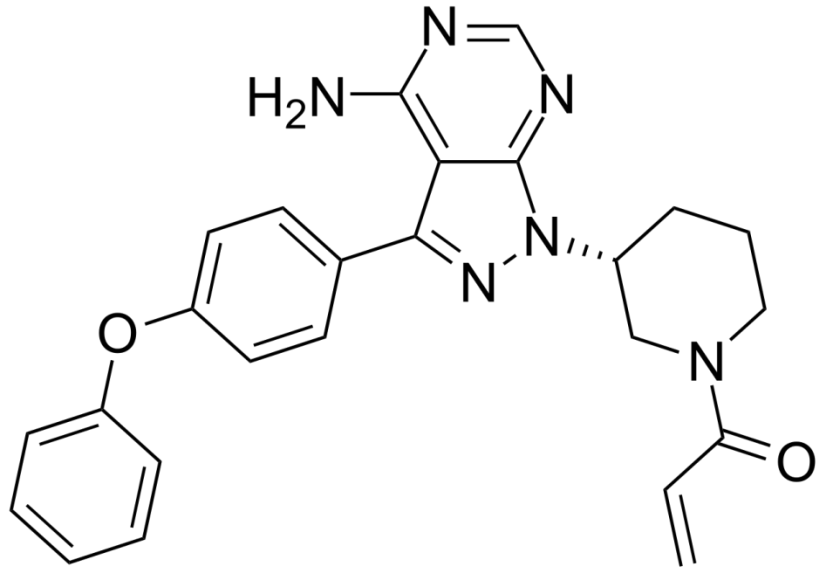


Les inhibiteurs BCR



Ibrutinib

Imbruvica®



3 gélules (140 mg)/j

IMBRUVICA®
(ibrutinib)

Drug Showcase
For Mantle Cell Lymphoma

Chemotherapy
Advisor | Empowering Oncology Professionals

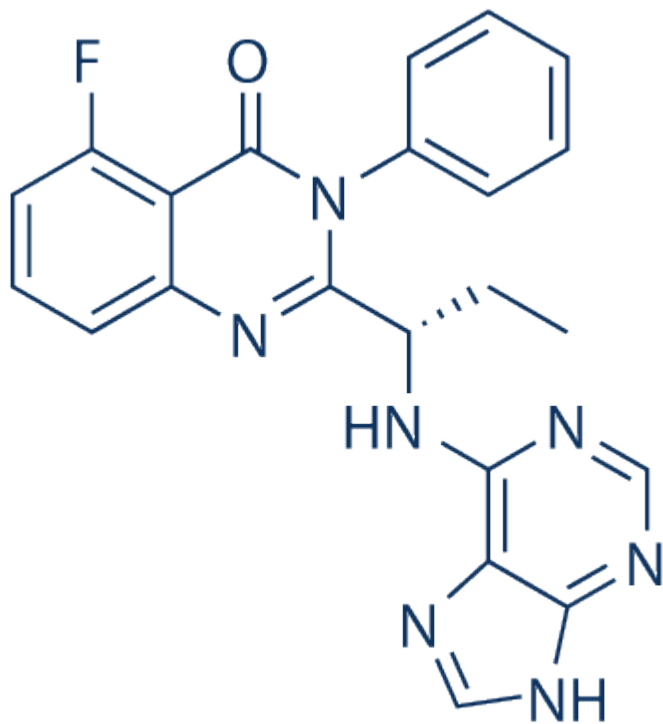
Ibrutinib

Imbruvica®

- Lymphome à cellules du manteau (LCM) en rechute ou réfractaire.
- Leucémie lymphoïde chronique (LLC)
 - ayant reçu au moins un traitement antérieur,
 - ou en première ligne en cas de délétion 17p ou de mutation TP53 chez les patients pour lesquels une immuno-chimiothérapie est inadaptée.
- Macroglobulinémie de Waldenström (MW)
 - ayant reçu au moins un traitement antérieur,
 - ou en première ligne de traitement chez les patients pour lesquels une immuno-chimiothérapie est inadaptée.

Idelalisib

Zydelig®



150 mg x 2/j
+ Rituximab 375mg/m² puis 500mg/m²
(/14j x 4 puis /4sem x 3)

ZYDELIG®
(idelalisib)

Drug Showcase
For Relapsed CLL

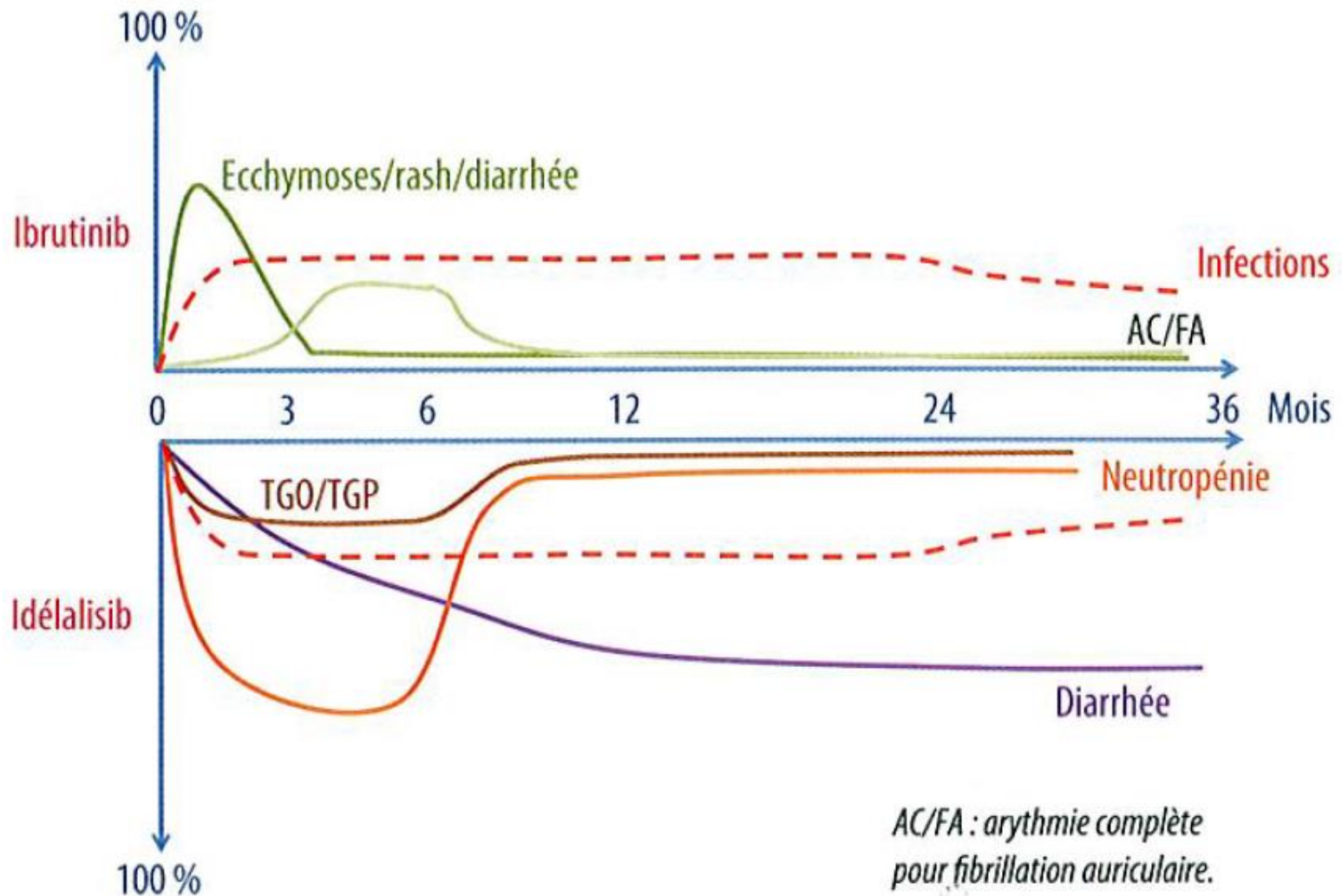
Cancer Therapy
Advisor INFORMING
HOSPITALS
DECISIONS

Idelalisib

Zydelig®

- En association au rituximab pour le traitement de patients adultes atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) :
 - Ayant reçu au moins un traitement antérieur,
 - Ou comme traitement de première intention chez les patients présentant une délétion 17p ou une mutation TP53 et pour lesquels une chimio-immunothérapie n'est pas appropriée.
- En monothérapie pour le traitement de patients adultes atteints de lymphome folliculaire (LF) réfractaire à deux lignes de traitement antérieures.

Cinétique des effets secondaires



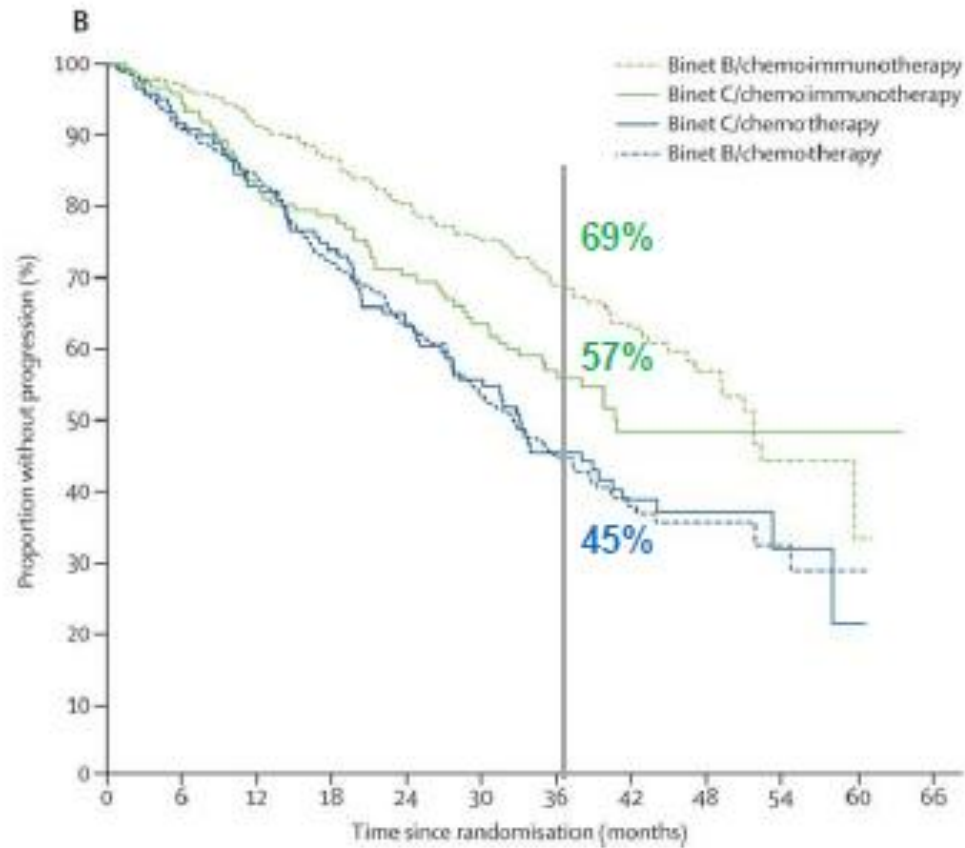
**Traitements de référence
en première ligne**

Evolution

type d'approche	exemple	réponse globale	réponse complète	MRD « négative »	durée rémission
agents alkylants	CLB	40-60%	< 10%	non attendue	1 à 2 ans
analogues des purines	Fludarabine	60-80%	8-20%	rare (< 15%)	1.5 à 3 ans
analogues + alkylants	FC	80-90%	25-35%	quelques (15-25%)	3 à 4 ans
Ac monocl.	campath	80%	20-25%	quelques (7%)	1.5 ans
analogues + alkylants + anticorps	FCR	95%	50-70%	majorité (> 50%)	> 4 ans

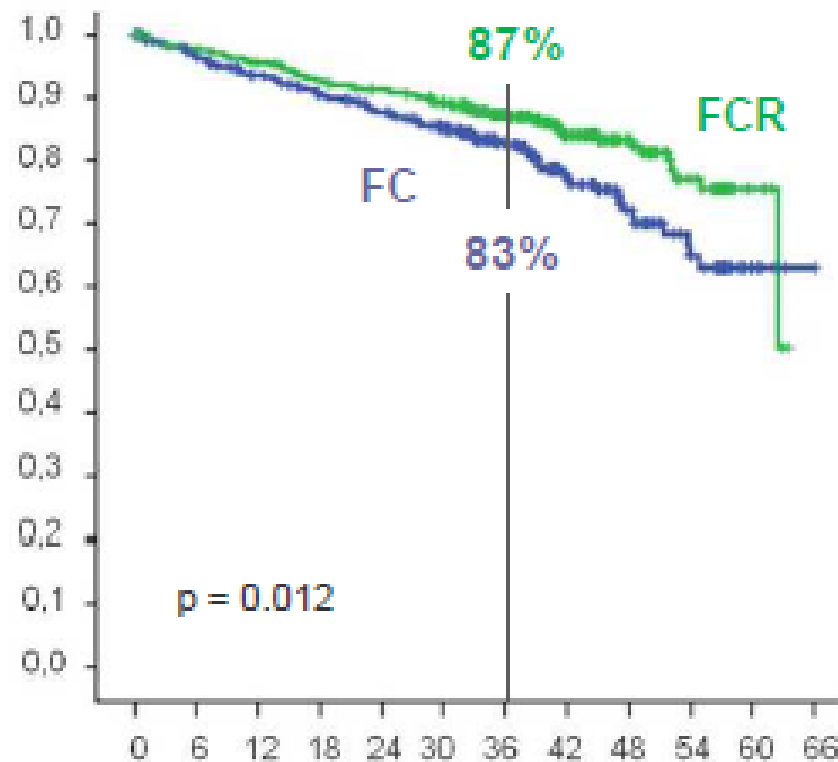
RFC vs FC

survie sans
progression



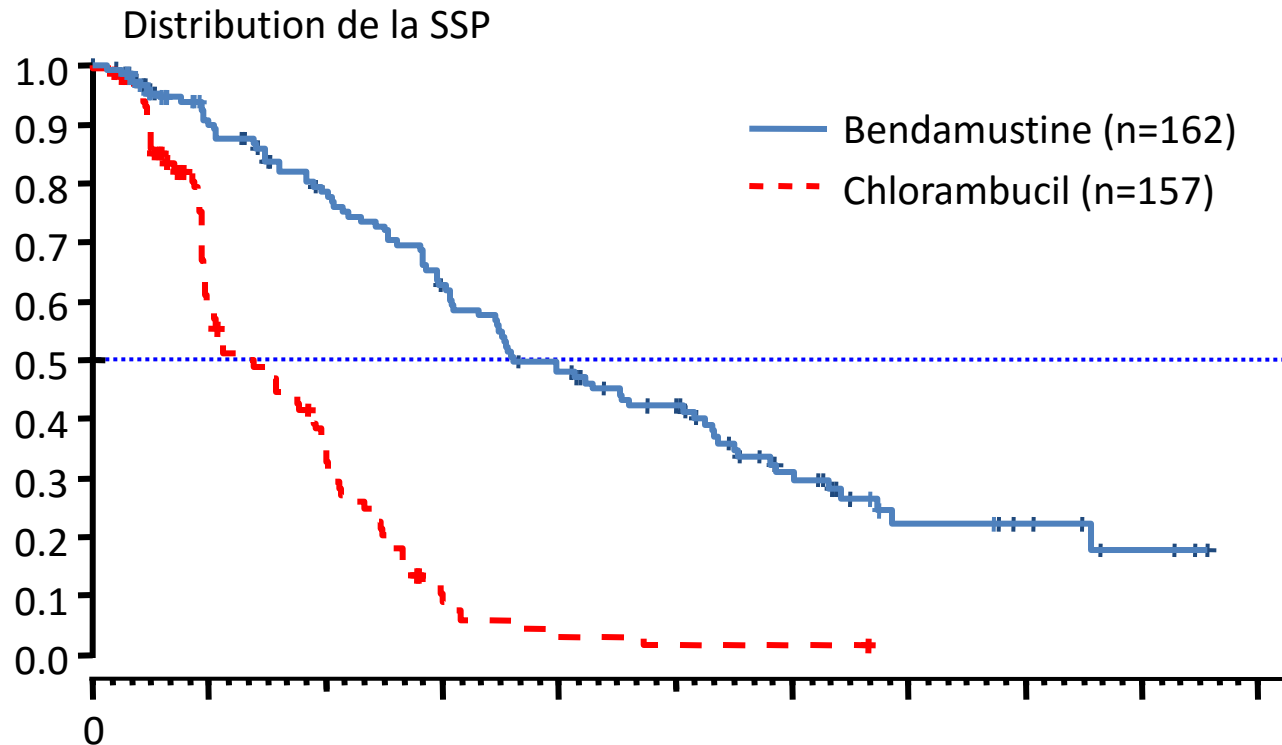
RFC vs FC

survie globale (FCR vs FC)



Hallek et al., Lancet 2010

Bendamustine en première ligne



Bendamustine	162	116	94	73	54	42	23	10	7	3	0
Chlorambucil	157	59	29	6	2	1	1	0	0	0	0

R-bendamustine

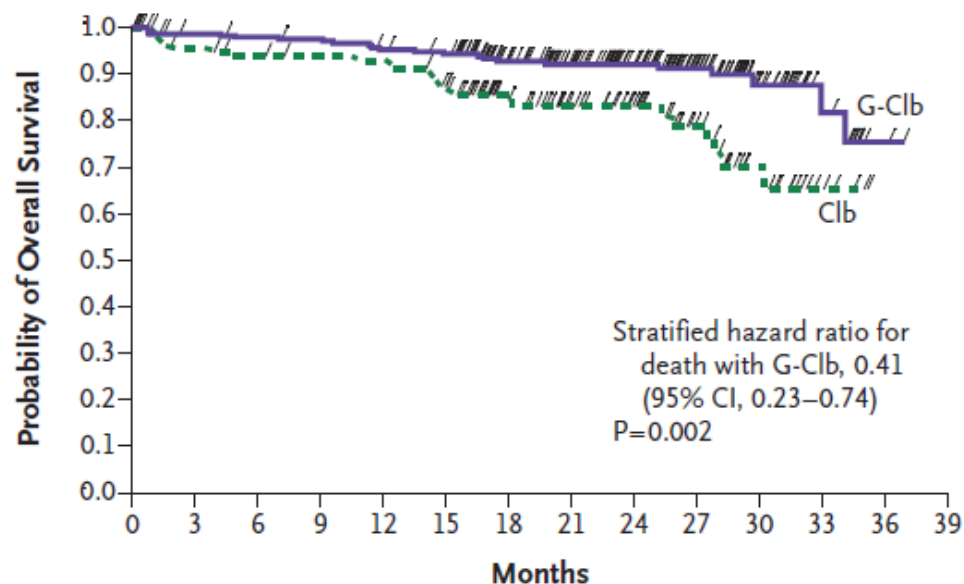
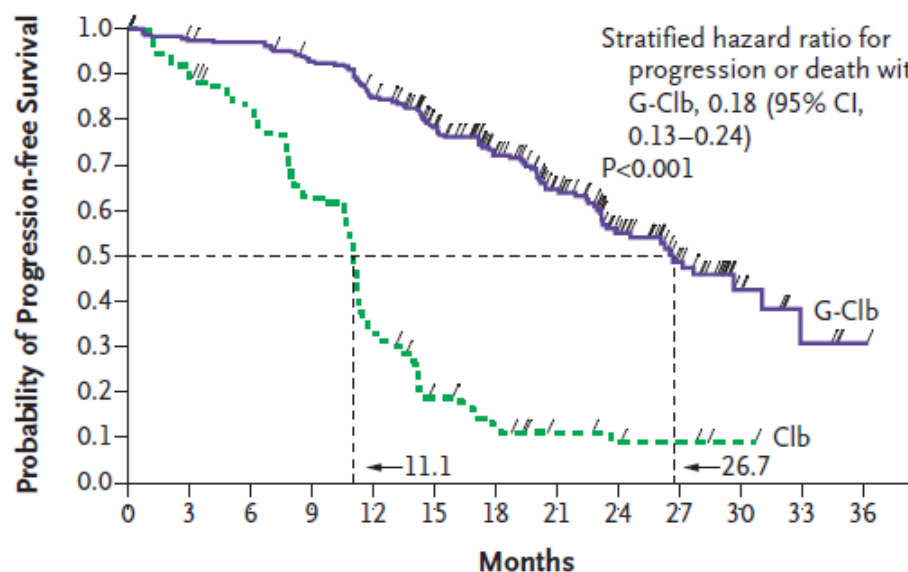
- Essai de phase II
- R-Benda : $R_{375/500} + \text{Benda } 90\text{mg/m}^2 \text{ 2j}$
 $/28\text{j} \times 6$
- Critère principal = RC + RP
- $n = 117$

Résultats

- $RC + RP = 90,9\%$
- $RC = 32,7\%$
- Sur 21 del(11q) = 10 RP + 9 RC
- Sur 7 del(17p) = 3 RP
- 78,5% en réponse à 18 mois

Obinutuzumab + chloraminophène

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE



17p-

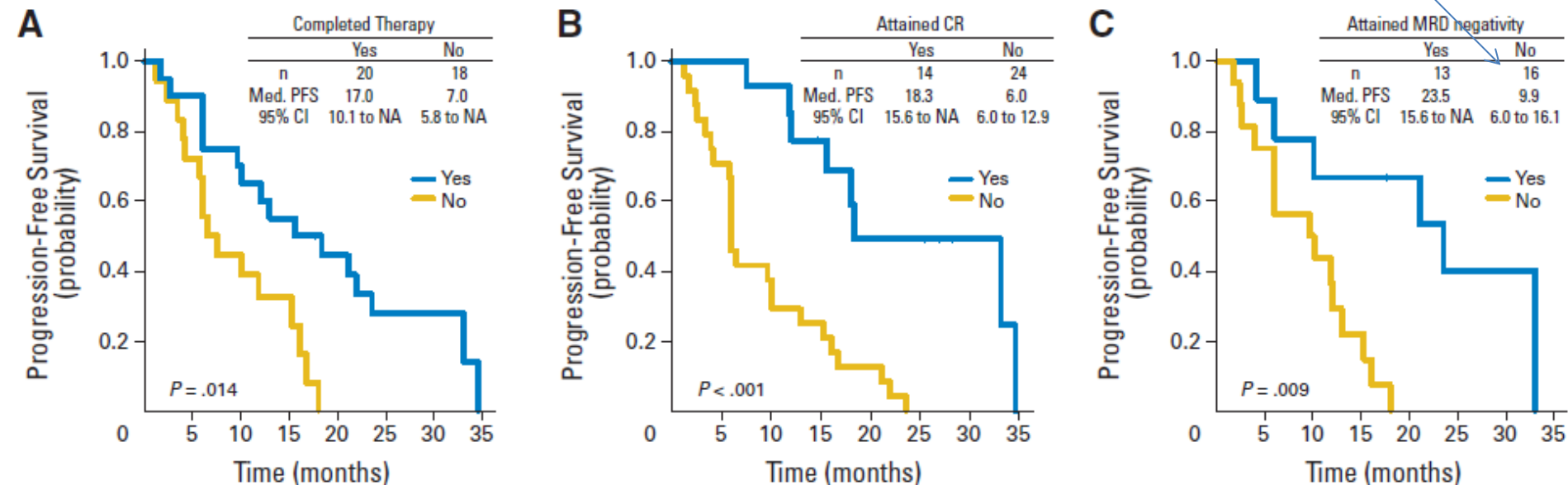
~~AA~~

17

del(17p)

Campath + Solumédrol

Protocole suspendu à l'heure actuelle



4 cycles de 28 j

17p-

- Ibrutinib

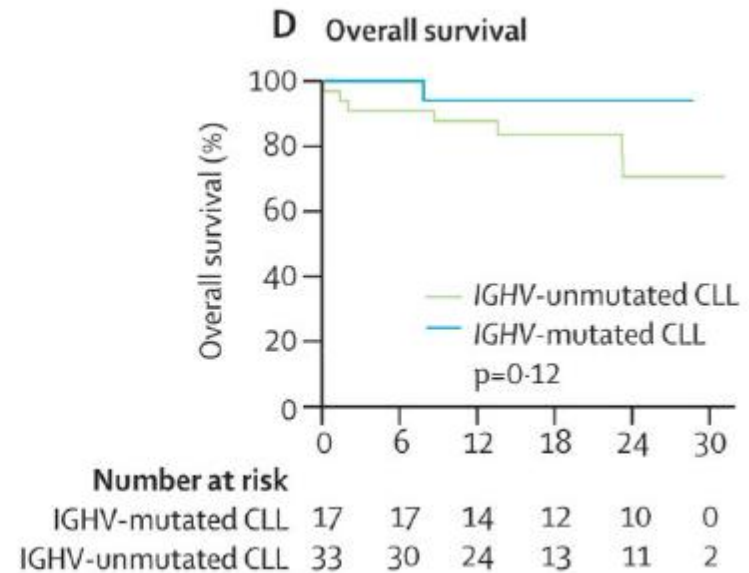
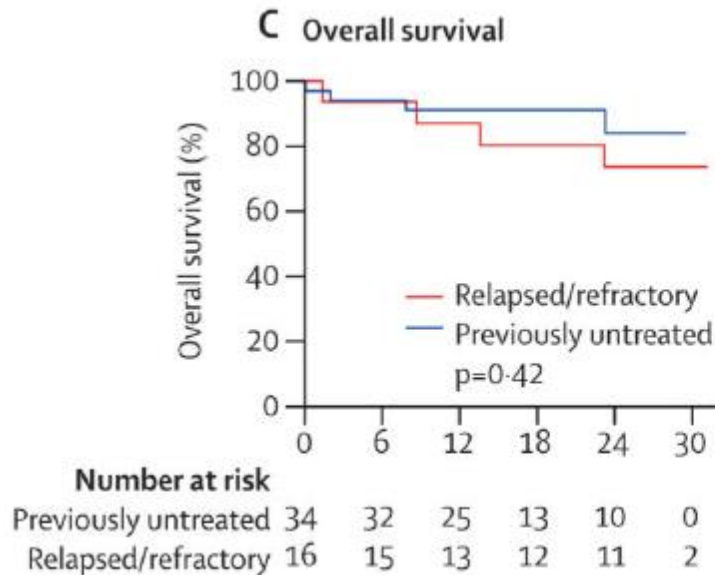
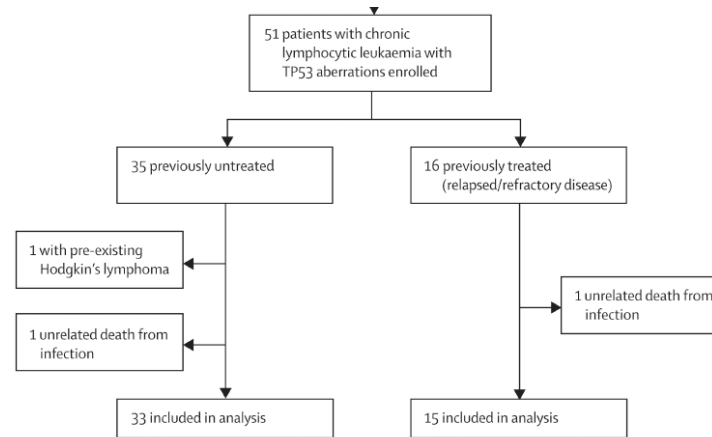


Allogreffe ?

- Idelalisib + rituximab ?

Ibrutinib en 1^o ligne et R/R

LLC 17p-



Allogreffe

	Dreger	Sorror	Brown	Khoury	Schetelig	Delgado
n	90	82	46	39	30	41
conditionnement	FC ± ATG	F/TBI 2	FB	FCR ± ATG	FB/ATG	FM/CD52
% geno-id	41%	63%	33%	82%	43%	49%
PFS 4 ans	42%	39%	34%	44%	58%	45%
OS 4 ans	70%	50%	54%	48%	69%	51%
NRM 4 ans	21%	23%	17%	ND	15%	26%
cGVH extensive	52%	50%	38%	58%	21%	5%
suivi méd (ans)	3.1	5	1.7	2.3	3.7	1.3

Dreger P et al., ASH 2008

Sorror ML et al., JCO 2008

Brown JR et al., Biol Blood Marrow Transplant 2006

Khoury IF et al. Br J Haematol 2007

Shetelig J et al., JCO 2003

Delgado J et al. Blood 2006.



Leukemia (2007) 21, 12–17

© 2007 Nature Publishing Group All rights reserved 0887-6924/07 \$30.00

www.nature.com/leu

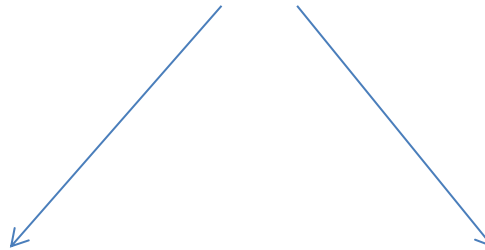
LEADING ARTICLE

Indications for allogeneic stem cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia: the EBMT transplant consensus

P Dreger¹, P Corradini², E Kimby³, M Michallet⁴, D Milligan⁵, J Schetelig⁶, W Wiktor-Jedrzejczak⁷, D Niederwieser⁸, M Hallek⁹ and E Montserrat¹⁰, on behalf of the Chronic Leukemia Working Party of the EBMT

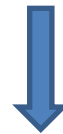
Go-Go

Fonction rénale



Normale

Abaissée



R-FC x 6

R-benda x 6

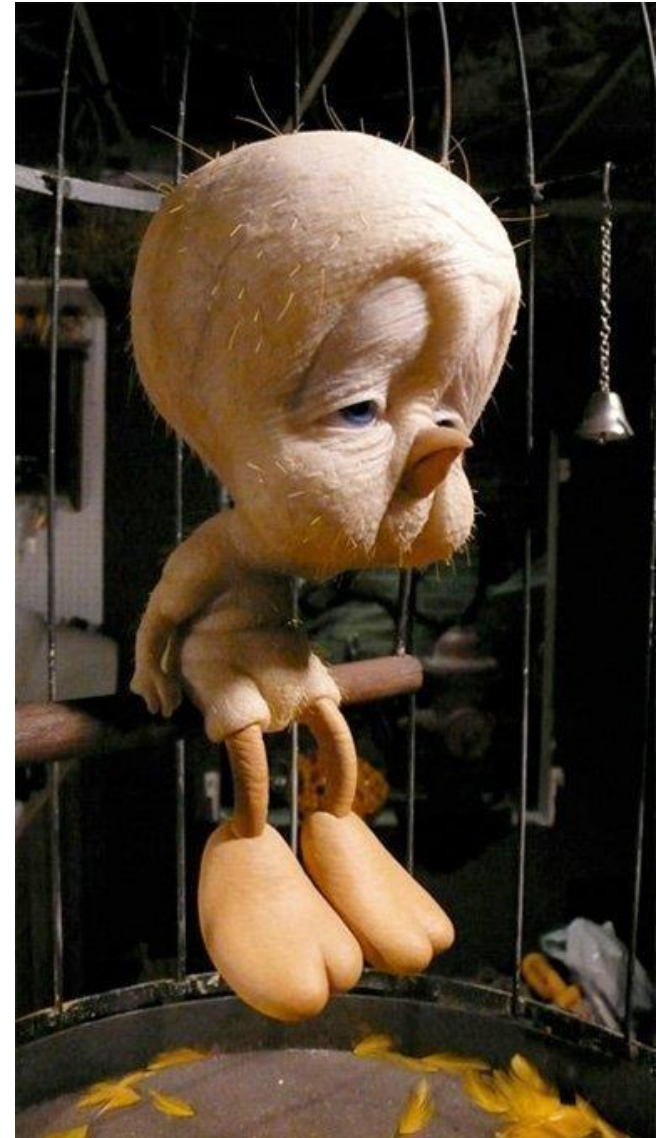
Groupe « go-go » : 75% des LLC à 70 ans
< 10% des LLC à 90 ans

Slow-go

- R-Bendamustine
ou
- Obinutuzumab
+ Chloraminophène

No-Go

Obinutuzumab
+ Chloraminophène
ou
R-Chloraminophène



Traitement des rechutes/réfractaires

Choix du traitement

- Durée de réponse au traitement antérieur
- Toxicité du traitement antérieur
- Comorbidité / fonction rénale
- FISH
- Indication allogreffe ?

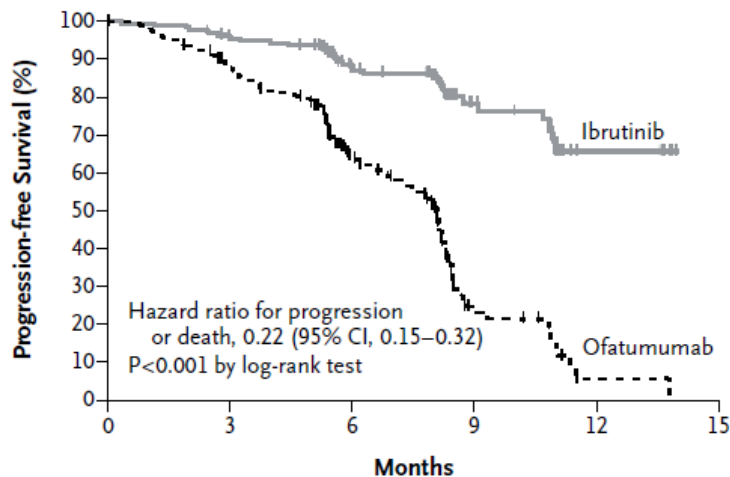
Rechutes

	N pts	median nb previous Tx	fluda refractory	ORR	RC	remission duration
FCR ⁽¹⁾	284	2	19%	74%	30%	21 mo
PCR ⁽²⁾	32	2	25%	75%	25%	25 mo
FluCam ⁽³⁾	36	2	25%	83%	31%	13 mo
FCCam ⁽⁴⁾	56	1	0%	68%	22%	NR
CFAR ⁽⁵⁾	80	3	39%	65%	29%	11 mo
FCR + Lu ⁽⁶⁾	31	2	10%	65%	52%	29 mo
Benda R ⁽⁷⁾	78	2	22%	59%	9%	15 mo

(1) Badoux et al. Blood 2011 ; (2) Lammana et al., 2006 ; (3) Elter et al. JCO 2005 ;
 (4) Elter et al., ASH 2010 ; (5) Badoux et al., Blood 2011 ; (6) Byrd et al., Blood 2010 ;
 (7) Fischer et al., JCO 2011

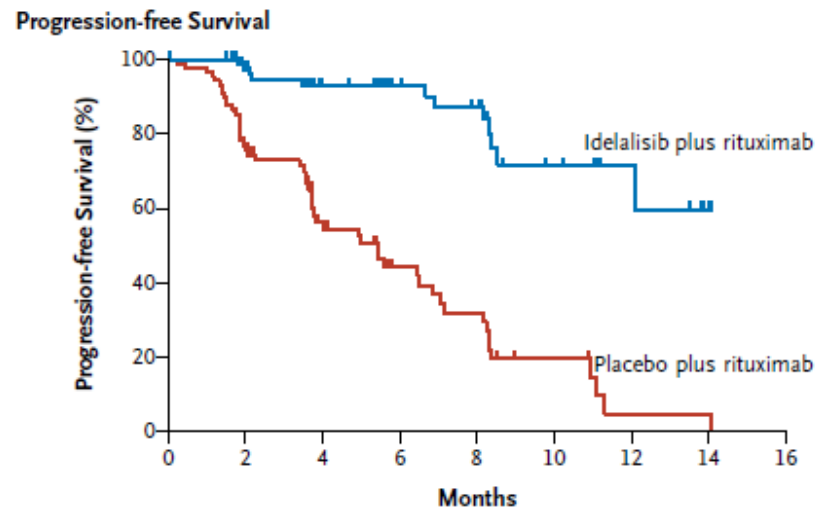
Ibrutinib – Idélalisib + rituximab

ETUDE RESONATE



- 67 ans, CIRS > 6 : 32% - 3 lignes antérieures
- Del17p : 32%
- PFS : non atteinte dans le bras I versus 8 mois dans le bras Ofatumumab
- **Cross over 57 patients**

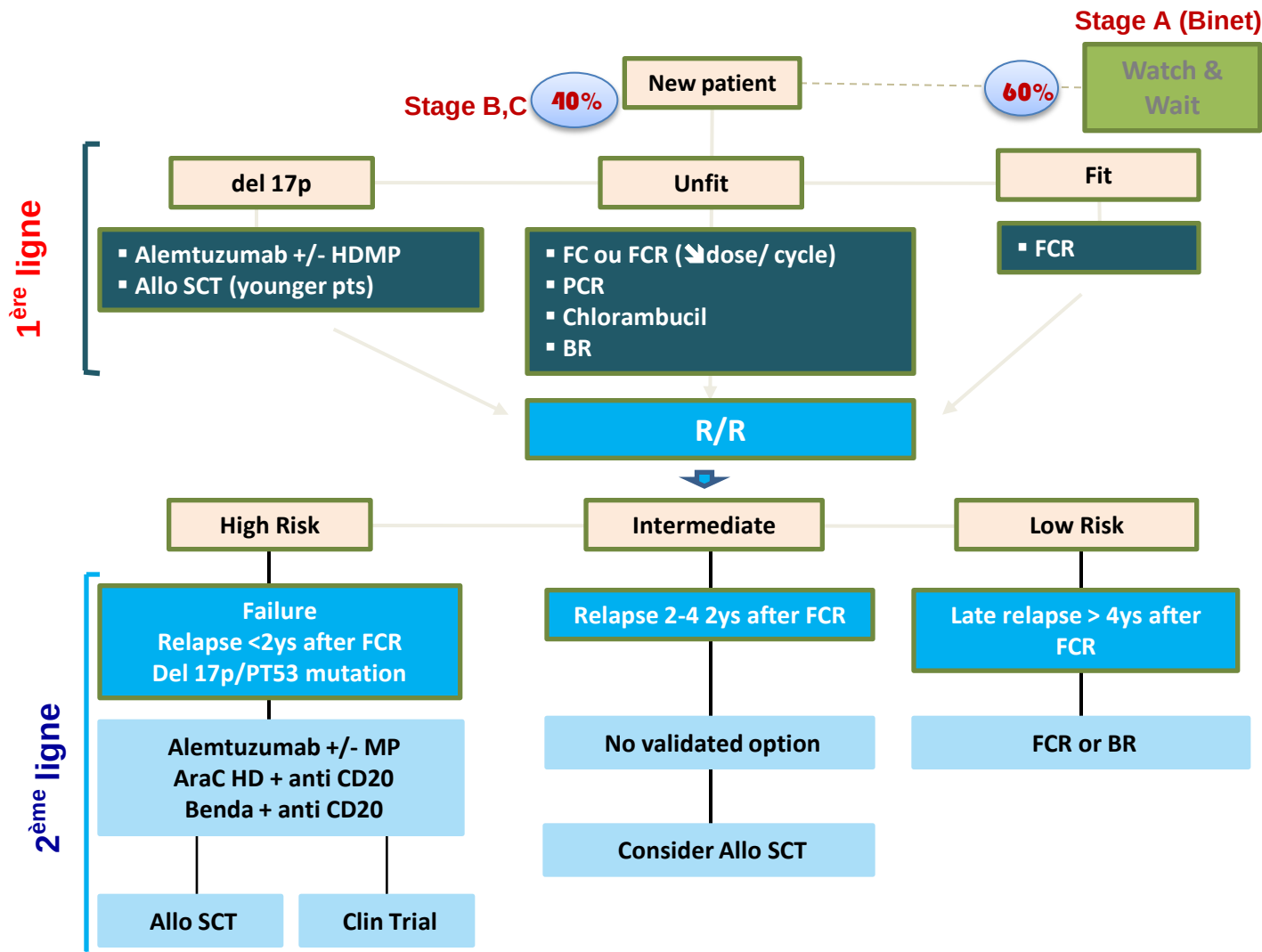
ETUDE GS-116



- 71 ans, CIRS médian : 8 - 3 lignes antérieures
- Del17p : 42%
- PFS : 19,4 mois dans le bras RI versus 7,3 mois dans le bras rituximab + placebo

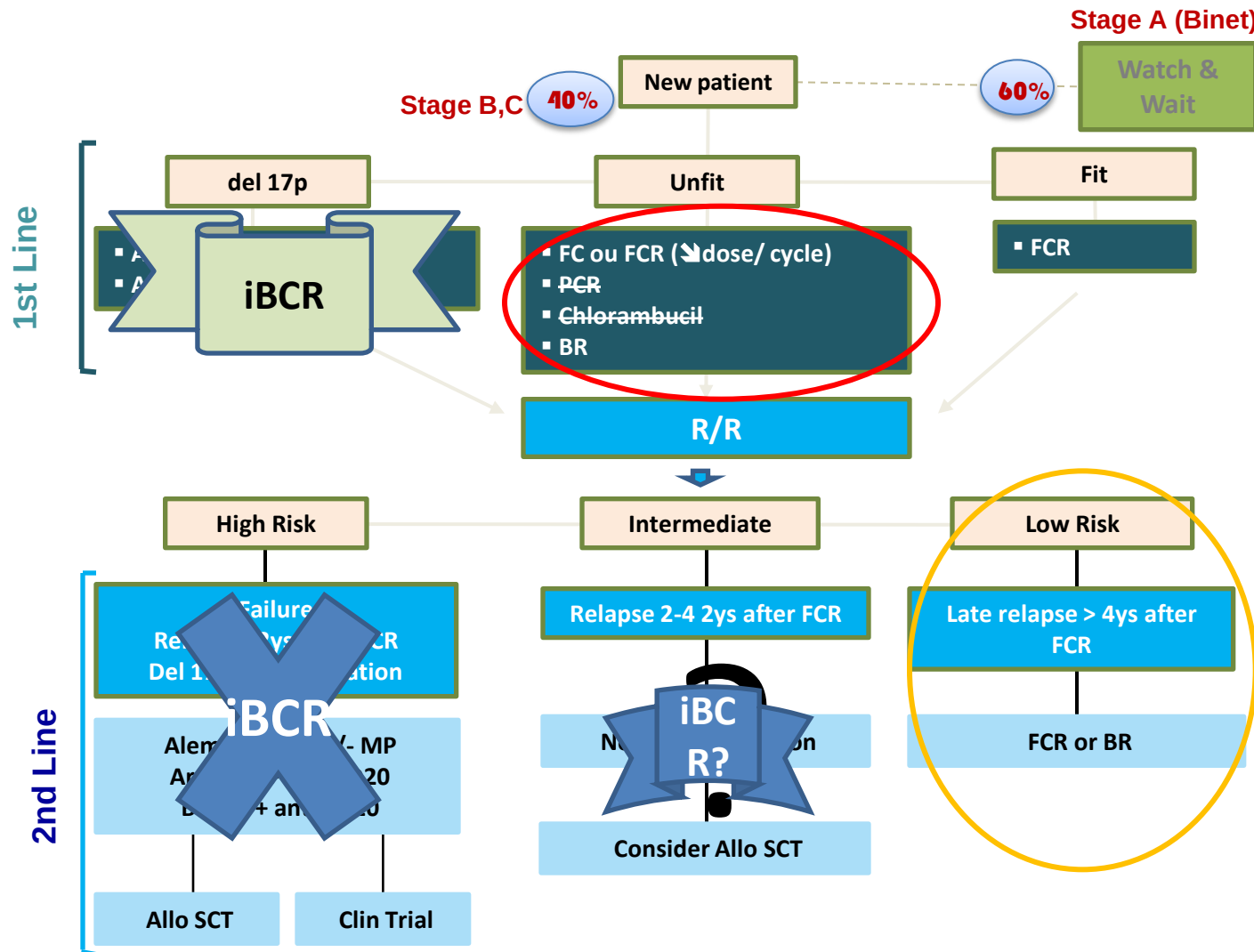
Recommandations de la SFH en 2012

le “tout immunochimiothérapie”



>2L Relapsed/Refractory: Ofatumumab, Clinical Trials: new drugs

Recommendations de la SFH (2016)



>2L Relapsed/Refractory: Ofatumumab, Clinical Trials: new drugs

Référentiel 2016

**Oncology
Research and
Treatment**

Review Article

Oncol Res Treat 2016;39:25–32
DOI: 10.1159/000443903

Received: November 11, 2015
Accepted: January 12, 2016
Published online: January 22, 2016

State-of-the-Art Treatment and Novel Agents in Chronic Lymphocytic Leukemia

Paula Cramer^a Michael Hallek^{a, b} Barbara Eichhorst^a

^aDepartment I of Internal Medicine, Center of Integrated Oncology Cologne-Bonn and German CLL Study Group, University of Cologne, Cologne, Germany;

^bCECAD - Cologne Cluster of Excellence in Cellular Stress Responses in Aging-associated Diseases, Cologne, Germany

Proposition de stratégie thérapeutique en 1^{ère} ligne

Stage	Fitness	del(17p) p53mut	Therapy
Binet A-B, Rai 0-II, inactive	Irrelevant	Irrelevant	None
Active disease or Binet C or Rai III-IV	Go go	No	FCR (BR above 65 years)
		Yes	Ibrutinib, Idelalisib+R, Allogeneic SCT (?)
	Slow go	No	Chlorambucil + Obinutuzumab or Ofatumumab or Rituximab
		Yes	Ibrutinib, Idelalisib + R, HD Rituximab or Ofatumumab, Alemtuzumab

Fig. 1. Therapeutic algorithm of the German CLL Study Group (GCLLSG) for first-line therapy.

Proposition de stratégie thérapeutique en rechute/réfractaire

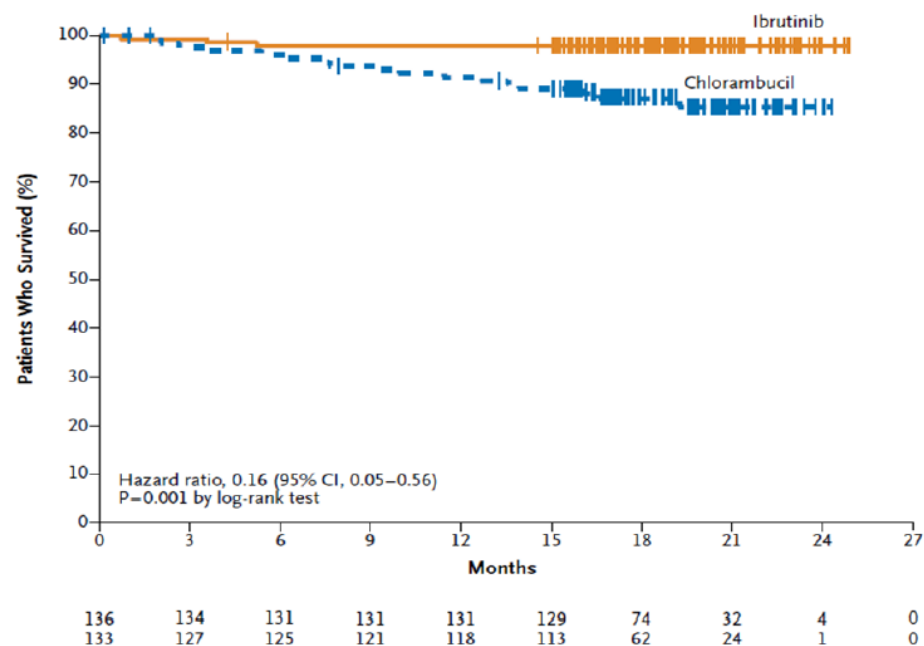
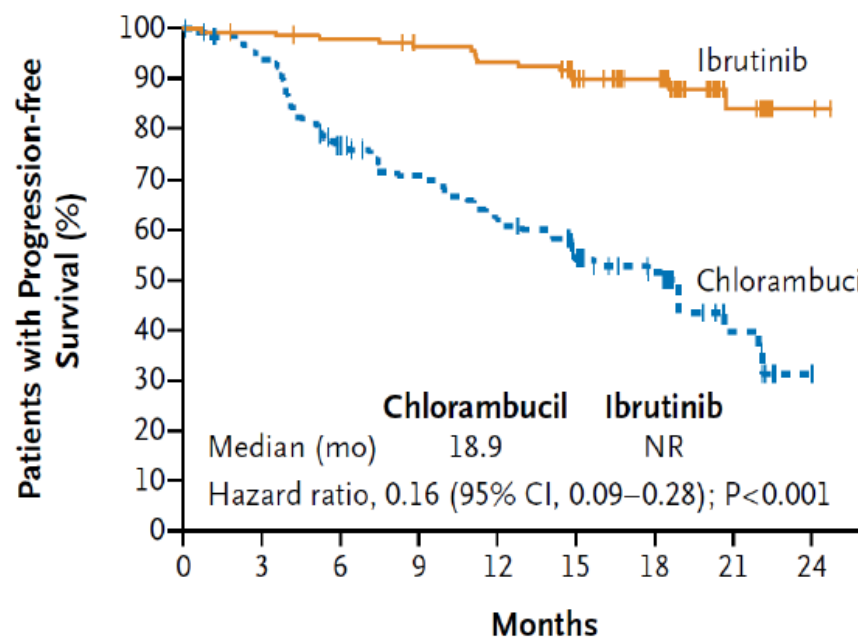
Response to First-Line Therapy	Fitness	Therapy	
		Standard	Alternatives (trials)
Refractory or progress within 2 years	Go go	Ibrutinib, idelalisib + R, A-Dex, FA, FCR, → Allogeneic SCT (?)	Lenalidomide, BR, (Ibrutinib, idelalisib, ABT-199)
	Slow go	Change therapy (see alternatives; if possible in trial)	Ibrutinib, idelalisib + R, Alemtuzumab for del(17p), ABT-199, FCR-lite, BR, lenalidomide, ofatumumab, HD rituximab
Progress after 2 years	All	Repeat first-line therapy	

Fig. 2. Therapeutic algorithm of the GCLLSG for relapse therapy.

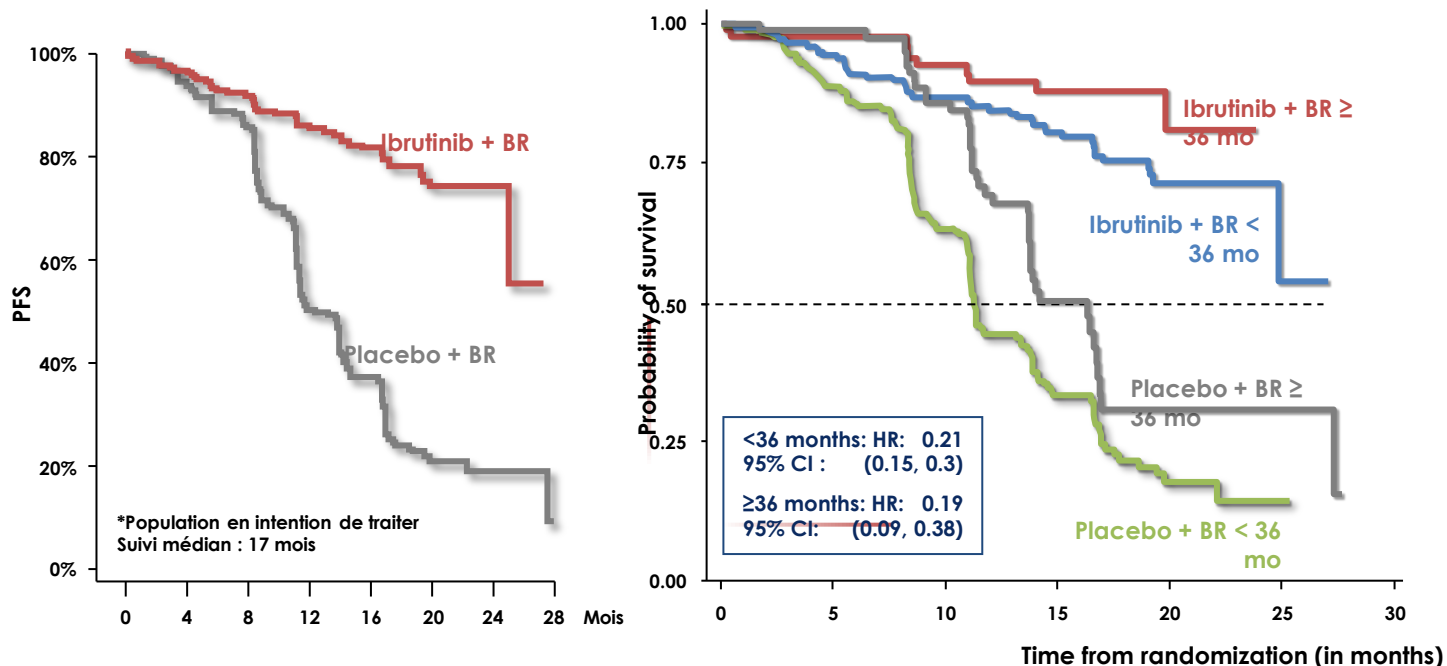
Cramer et al, 2016

Avenir proche pour les LLC

Ibrutinib en 1° ligne ?



Etude HELIOS, phase III randomisée BR vs BR-ibrutinib, exclusion del17p



- 50% de première rechute
- 60% de rechute avant 3 ans
- Réduction du risque d'événement de 80%
- Pas de différence significative de survie globale (cross o

• Chanan-Khan AAA, et al. *J Clin Oncol*. 2015;33(suppl; abstr LBA7005)

• Fraser G, et al. *XVI International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukaemia* 2015.

	Ibrutinib + BR	Placebo + BR
PFS médiane (mois)	NR	13,3
PFS 18 mois	80%	24%
Hazard ratio (HR)	0,203	
IC ₉₅	(0,150-0,276)	
p	< 0,0001	

Autres molécules

Revlimid

Anti-bcl2 : ABT-199 (Venetoclax)

Anticorps monoclonal anti-CD37

...

Risque de syndrome de lyse ?

- del(11q)++
- $> 80,000$ lymphocytes/mm³
- Forte masse tumorale

Fractionnement du rituximab
100mg/m² j1 + 275mg/m² j2

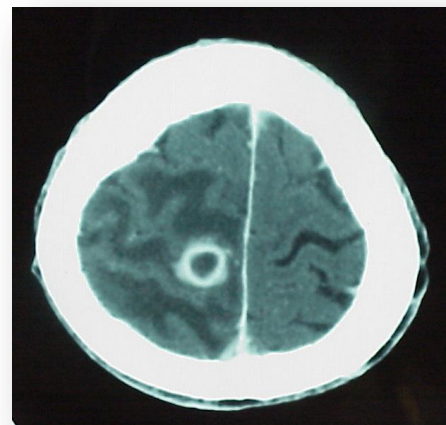
Suivi - infections



Pneumocystose



Pneumocoque



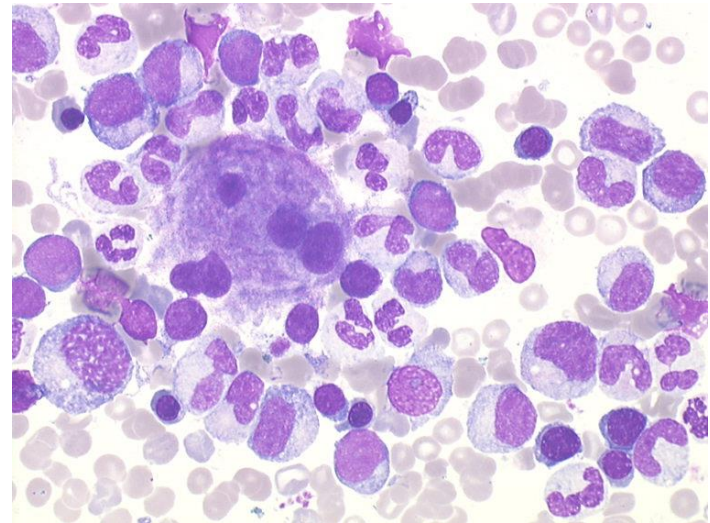
Toxoplasmose

Pensez à la prophylaxie

- BACTRIM FORTE 3 comprimés par semaine
- ZELIREX 2 comprimés par jour
- Vaccin anti-pneumococcique :
 - PREVENAR
 - PNEUMO 23

Suivi - cytopénies

- Neutropénies
- Pancytopénies
- Myélodysplasie



Remerciements

Docteur Sylvain Choquet La
Pitié-Salpêtrière Paris

www.lymphoma-care.fr



Professeur Dominique Bordessoule
Professeur Arnaud Jaccard

Horizon-Hémato



Laboratoire Janssen

