

**VOL 2
NUMÉRO 1
2023**

**ISSN 2816-5152 (IMPRIMÉ)
ISSN 2816-5160 (EN LIGNE)**

ACTUALITÉ HÉMATOLOGIQUE AU CANADA

**PRISE EN CHARGE DU MYÉLOME MULTIPLE
NOUVELLEMENT DIAGNOSTIQUÉ
INADMISSIBLE À UNE GREFFE (MMNDIG) EN
PREMIÈRE LIGNE DE TRAITEMENT**

**Christopher Venner, M.D.
Julia Varghese, M.D.**

**PRISE EN CHARGE DU LYMPHOME DE
HODGKIN DE STADE LIMITÉ**

Shruthi Kodad, DNB, FHO

**SCHÉMAS DE MOINDRE INTENSITÉ À BASE
DE VÉNÉTOCLAX POUR LA LEUCÉMIE
MYÉLOÏDE AIGUË : PERLES DE LA PRATIQUE
CLINIQUE POUR UN NOUVEAU STANDARD DE
SOINS**

Guillaume Richard-Carpentier, M.D.

**CONTROVERSES ET PRATIQUES ACTUELLES
DANS LE LYMPHOME DIFFUS À GRANDES
CELLULES B AVEC RECHUTE DANS LE SNC**

**Robert Puckrin, M.D.
Douglas A. Stewart, M.D.**

**LES INHIBITEURS DE TYROSINE KINASE
POUR LA PRISE EN CHARGE DE LA LMC EN
PREMIÈRE INTENTION DE TRAITEMENT :
UNE VUE D'ENSEMBLE**

Dennis Dong Hwan Kim, M.D.

TABLE DES MATIÈRES

PRISE EN CHARGE DU MYÉLOME MULTIPLE NOUVELLEMENT DIAGNOSTIQUÉ INADMISSIBLE À UNE GREFFE (MMNDIG) EN PREMIÈRE LIGNE DE TRAITEMENT	05
Christopher Venner, M.D. Julia Varghese, M.D.	
CONTROVERSES ET PRATIQUES ACTUELLES DANS LE LYMPHOME DIFFUS À GRANDES CELLULES B AVEC RECHUTE DANS LE SNC	11
Robert Puckrin, M.D. Douglas A. Stewart, M.D.	
PRISE EN CHARGE DU LYMPHOME DE HODGKIN DE STADE LIMITÉ	16
Shruthi Kodad, DNB, FHO	
LES INHIBITEURS DE TYROSINE KINASE POUR LA PRISE EN CHARGE DE LA LMC EN PREMIÈRE INTENTION DE TRAITEMENT : UNE VUE D'ENSEMBLE	21
Dennis Dong Hwan Kim, M.D.	
SCHÉMAS DE MOINDRE INTENSITÉ À BASE DE VÉNÉTOCLAX POUR LA LEUCÉMIE MYÉLOÏDE AIGÛE : PERLES DE LA PRATIQUE CLINIQUE POUR UN NOUVEAU STANDARD DE SOINS	26
Guillaume Richard-Carpentier, M.D.	

Actualité hématologique au Canada est publiée 3 fois par année en version anglaise et française.

En libre accès

Actualité hématologique au Canada est une revue en libre accès. Cela signifie que l'intégralité de son contenu est consultable gratuitement. À condition que la source soit créditée, les utilisateurs sont autorisés à copier et distribuer l'intégralité du texte des articles, sauf pour usage commercial.

Licence

© Actualité hématologique au Canada. Autorisé en vertu de CC BY-NC-ND 4.0.

Pour en apprendre davantage, veuillez consulter le canadianhematologytoday.com.

Le contenu de l'Actualité hématologique au Canada donne droit à des crédits dans la section 2 (autoapprentissage) du Programme de Maintien du certificat. Pour en savoir plus sur la façon dont cette activité s'inscrit dans le Programme de Maintien du certificat du Collège royal, veuillez consulter le site Web du Collège royal (<https://www.royalcollege.ca/ressite/cpd/maintenance-of-certification-program-f>). Pour obtenir un soutien plus personnalisé, veuillez communiquer avec le Centre de services du Collège royal (1-800-461-9598) ou votre responsable local de la formation continue.

Si vous souhaitez contribuer à un prochain numéro de l'Actualité hématologique au Canada, veuillez nous écrire à l'adresse suivante : info@catalytichealth.com.

COMITÉ DE RÉDACTION



PETER ANGLIN
M.D., FRCPC, MBA

Médecin responsable
du Stronach Regional Cancer Centre et
du Programme de cancérologie régional du
Central LHIN



LAURIE H. SEHN
M.D., MPH

Présidente du Lymphoma Tumour Group,
BC Cancer Centre for Lymphoid Cancer,
Professeure clinique de médecine,
Département de l'oncologie médicale,
Université de la Colombie-Britannique



JULIE STAKIW
M.D., FRCPC

Directrice médicale, oncologie
Professeure clinique d'hématologie et
d'oncologie, Université de la Saskatchewan



DARRELL WHITE
M.D., M. SC., FRCPC, FACP

Professeur de médecine,
Doyen associé principal,
Faculté de médecine, Université Dalhousie

UN FORUM POUR LES CLINICIENS CANADIENS DÉDIÉ À LA PRISE EN CHARGE DES MALADIES HÉMATOLOGIQUES



Actualité hématologique au Canada Symposium 2023 sur les hémopathies malignes à cellules B

Les 5 et 6 mai 2023

Hilton Toronto centre-ville

Mises à jour sur les plus récentes avancées dans la prise en charge des hémopathies malignes à cellules B dans la pratique canadienne, incluant des sections sur les sujets suivants :

- La leucémie lymphoïde chronique
- La macroglobulinémie de Waldenström
- Le myélome multiple
- Le lymphome non hodgkinien agressif
- Le lymphome non hodgkinien indolent

Conférence principale sur les Immunothérapies complexes présentée par D^r Michael Jain

**INSCRIVEZ-VOUS
MAINTENANT!**



Apprenez-en davantage au canadianhematologytoday.com/2023-symposium

**Christopher Venner, M.D.**

Le Dr Venner a fait sa formation médicale à l'Université de Calgary et à l'Université de l'Alberta. Il a ensuite fréquenté l'Université de la Colombie-Britannique pour faire sa résidence en hématologie. Il a poursuivi sa formation avec un stage postdoctoral sur les dyscrasies des cellules plasmiques, conjointement avec le *Leukemia/Bone Marrow Transplant Program* de la Colombie-Britannique, le *St. Bartholomew's Hospital* et la *London School of Medicine*, ainsi que le *National Amyloidosis Centre*. Puis il obtenu un poste de médecin au *National Amyloid Centre* avant de retourner au Cross Cancer Institute d'Edmonton, où il dirige le Programme d'hématologie maligne et le Groupe sur le myélome et les maladies plasmocytaires. En 2021, il a intégré le *BC Cancer - Vancouver Centre* pour faire progresser le programme des maladies plasmocytaires. Outre sa participation active aux essais cliniques en hématologie, ses champs d'intérêt de recherche actuels portent sur les résultats cliniques des maladies plasmocytaires, en examinant l'évolution de la thérapie dans ces maladies et l'impact des nouvelles combinaisons sur la survie. Une grande partie de ce travail est effectué grâce au *Canadian Myeloma Research Group (CMRG)*, par le biais d'activités au niveau de la banque de données canadienne sur le myélome multiple du CMRG, qu'il a dirigée en tant que président (de 2014 à 2021), et dans le Groupe des essais cliniques du CMRG. Il est également coprésident du sous-comité sur le myélome du Groupe canadien d'essais sur le cancer.

Affiliations:

Université de la Colombie-Britannique
British Columbia Cancer Agency

Julia Varghese, M.D.

Julia Varghese est hématologue à Vancouver, en Colombie-Britannique. Elle a obtenu son doctorat en médecine dans le cadre du Northern Medical Program de l'Université de la Colombie-Britannique (UBC) et a poursuivi sa formation en médecine interne et en hématologie également, à l'Université de la Colombie-Britannique. Elle complète actuellement un stage postdoctoral sur le myélome à la British Columbia Cancer Agency (site de Vancouver) sous le mentorat du Dr Christopher Venner.

**Affiliations:**

Université de la Colombie-Britannique
British Columbia Cancer Agency

PRISE EN CHARGE DU MYÉLOME MULTIPLE NOUVELLEMENT DIAGNOSTIQUÉ INADMISSIBLE À UNE GREFFE (MMNDIG) EN PREMIÈRE LIGNE DE TRAITEMENT

Introduction

Le myélome multiple (MM) est un cancer hématologique malin caractérisé par une prolifération clonale de plasmocytes dans la moelle osseuse entraînant un dysfonctionnement des organes, notamment une hypercalcémie, une anémie, un dysfonctionnement rénal et/ou des lésions lytiques osseuses¹. L'âge médian du diagnostic est de 69 ans et environ un tiers des patients nouvellement diagnostiqués ont plus de 75 ans². Par conséquent, une partie importante des patients présentant un MM nouvellement diagnostiqué sont considérés comme inadmissibles à une greffe (IG) en raison de leur âge chronologique, de leurs comorbidités ou de leur fragilité. Cette catégorie de patients représentant un groupe de patients largement hétérogène. Les options thérapeutiques en première ligne évoluent rapidement, les médecins doivent donc s'interroger sur la modalité de traitement optimale.

L'admissibilité des patients à l'autogreffe de cellules souches

Chez les populations plus jeunes et avec un bon état général, l'autogreffe de cellules souches (AGCS) demeure le traitement standard. En effet, plusieurs études ont démontré un bénéfice constant de la survie sans progression (SSP)^{3,4}. Cependant, la plupart de ces études excluaient les patients âgés de plus de 65 ans. L'essai Myeloma XI a tenté de combler cette lacune par une analyse de sous-groupes de patients âgés de 75 ans ou moins. Dans cet essai, la décision de la greffe a été laissée à la discrétion du clinicien. Les patients plus âgés ayant subi une AGCS ont bénéficié d'une amélioration de la SSP (RRI = 0,41, $p < 0,0001$), et de la SG (RRI = 0,51, $p < 0,0001$) par rapport à leur cohorte appariée selon l'âge, qui n'a pas subi d'AGCS⁵. Les patients âgés de 65 à 69 ans ont eu une SSP de 40 mois, alors qu'une SSP de 34,4 mois a été observée chez les patients âgés de 70 à 75 ans⁵. Ces résultats sont similaires à ceux observés avec de nouvelles thérapies non basées sur l'AGCS, remettant ainsi en question le rôle de la greffe dans ces groupes d'âge^{6,7}.

Il n'existe pas de seuil d'âge universellement accepté pour l'admissibilité à la greffe. Les lignes directrices européennes recommandent un seuil d'âge de 70 ans pour l'admissibilité à l'autogreffe⁸, alors que celles du *National Comprehensive Cancer Network* ne présentent aucun seuil d'âge officiel⁹. Sachant cela, la majorité des cliniciens canadiens évaluent les options thérapeutiques en fonction de l'état de performance. Plusieurs outils ont

été validés pour la stratification des patients selon leur état de santé global; soit en bon état de santé global (*fit*) ou non (*frail*), incluant l'outil d'évaluation de la fragilité de l'*International Myeloma Working Group* (IMWG) et le Revised Myeloma Comorbidity Index (R-MCI)^{10,11}. Ces outils sont utiles pour évaluer l'admissibilité à la greffe et la façon dont les patients peuvent tolérer la chimiothérapie en général. Indépendamment de l'admissibilité à la greffe, l'objectif du traitement est d'obtenir la meilleure réponse possible avec un minimum de toxicité et de maximiser le contrôle de la maladie à long terme.

Modalités de traitement pour le myélome multiple nouvellement diagnostiqué inadmissible à une greffe

Selon l'examen le plus récent de l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS/CADTH), les six régimes actuellement approuvés et financés pour le traitement de première ligne des patients atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué inadmissible (MMNDIG) à une greffe au Canada sont présentés ci-dessous et décrits plus en détail dans le

Tableau 1¹².

- Daratumumab, lénalidomide, dexaméthasone (DRd)
- Bortézomib, lénalidomide, dexaméthasone (VRd)
- Lénalidomide, dexaméthasone (Rd)
- Daratumumab, cyclophosphamide, bortézomib, dexaméthasone (Dara+CyBorD)
- Daratumumab, bortézomib, melphalan, prednisone (Dara+VMP)
- Cyclophosphamide, bortézomib, dexaméthasone (CyBorD)

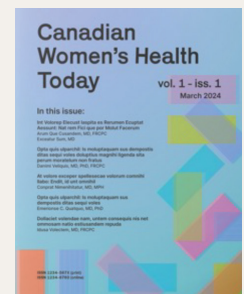
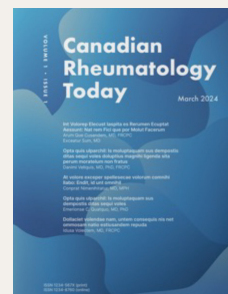
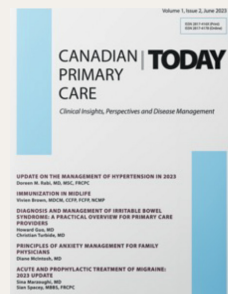
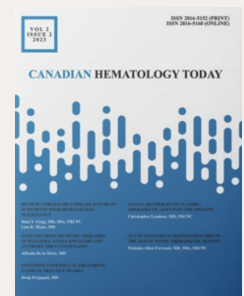
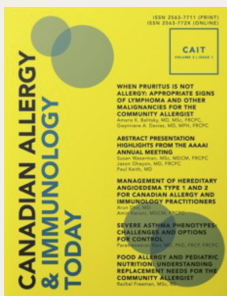
Bien que le CyBorD n'ait jamais fait l'objet d'un essai clinique de phase III, il est largement utilisé au Canada. Le CyBorD a été adopté à la suite d'un essai de phase II chez des patients admissibles à la greffe qui a démontré son efficacité en tant que régime d'induction¹⁷. Compte tenu de son efficacité et de sa tolérabilité, ce régime a été appliqué à la population inadmissible à la greffe, avec des résultats similaires à ceux de VMP^{18,19}.

En examinant les données canadiennes en contexte réel de soins du *Canadian Myeloma Research Group* (CMRG) sur les différents régimes de première ligne, elles semblent indiquer un avantage supérieur de SSP pour les régimes contenant de la lénalidomide, en particulier la trithérapie VRD¹⁹. Les données de la base de données du CMRG



Les esprits médicaux se réunissent ici.

En tant que plus grand éditeur médical indépendant au Canada, nos revues scientifiques en libre accès et évaluées par les pairs constituent une ressource pratique pour les professionnels de la santé canadiens. Nous publions actuellement des revues spécialisées dans les domaines de l'allergie et de l'immunologie, de la dermatologie, de l'hématologie, de l'ophtalmologie, de la diabétologie et de l'endocrinologie, de la gastroentérologie, des soins primaires, de la santé des femmes, de la rhumatologie et de l'oncologie, de la pneumologie. Notre catalogue ne cesse de s'agrandir avec de nouveaux titres prévus.



Essai	Thérapie	Nbre de patients	SSPm	SGm
MAIA ¹³ (DRd)	DRd vs Rd	737	61,9 mois vs 34,4 mois avec Rd	66,7 % à 60 mois vs 53,7%
ALCYONE ¹⁴ (DVMP)	DVMP vs VMP	706	36,4 mois vs 19,3 mois avec VMP	78 % à 36 mois vs 67,9%
SWOG-S0777 ⁶ (VRd)	VRd vs Rd	525	43 mois vs 30 mois avec Rd	75 mois vs 64 mois
FIRST ¹⁵ (Rd)	Rd vs MPT	1623	25,5 mois vs 21,2 mois avec MPT	70 % à 3 ans vs 62 % mois avec MPT
VISTA ¹⁶ (VMP)	VMP vs MP	682	19,9 mois (délai avant la progression) vs 13,1 mois avec MP	Non rapportée

Tableau 1. Comparaison de la SSP et de la SG des régimes de première ligne actuellement approuvés par l'ACMTS pour les patients inadmissibles à la greffe, basée sur les données d'essais de phase III.

examinant les patients entre 2007 et 2021 ont montré au moment de l'analyse une SSP médiane de 23,5 mois pour le VMP (n = 460), de 22,9 mois pour le CyBorD (n = 932), de 34 mois pour le Rd (n = 472) et une SSP médiane non encore atteinte pour le VRD (n = 115)⁹.

Ces résultats sont comparables aux données d'essais récents, qui ont mené aux approbations respectives, telles que les données de l'essai FIRST qui a comparé le Rd en continu au MPT et qui a démontré une amélioration de la SSP (25,5 mois contre 21 mois) et de la SG¹⁵. Également comparable aux bras contrôles d'autres essais récents dans lesquels le Rd constituait la base du régime^{6,13,20}. Ce bénéfice a été amélioré encore davantage par l'ajout du bortézomib au Rd dans l'essai SWOG S0777 qui a montré une SSP améliorée (43 vs 30 mois) et une SG médiane (75 vs 64 mois) dans les bras de l'étude⁶. En raison de préoccupations liées à la tolérabilité de la lénalidomide de même qu'au bortézomib administré deux fois par semaine, un essai de phase II a été mené pour évaluer l'efficacité du *RVD-lite* chez 53 patients non admissibles à une greffe (âge médian de 73 ans). Ce schéma thérapeutique a étudié une dose plus faible de lénalidomide (15 mg) et une administration hebdomadaire du bortézomib. La SSP médiane de ce schéma était de 35,1 mois; la SG globale n'a pas été atteinte après un suivi médian de 30 mois. Le régime a été bien toléré²¹. Le taux de neuropathie périphérique était de 62 %; et un seul patient (2 %) a présenté un grade 3 ou supérieur. Le taux d'abandon du traitement lié aux effets indésirables a été faible (4 %) ²². Cet essai clinique a démontré l'efficacité et la tolérabilité du schéma RVd chez les patients âgés non greffés, même à des doses réduites.

Des études cliniques plus récentes ont évalué les anticorps monoclonaux anti-CD38 en association avec les traitements standards. L'étude ALCYONE a fait état d'un avantage pour le Dara-VMP par rapport au VMP en matière de SSP et de SG (**Tableau 1**)¹⁴. Les données les plus prometteuses

ont toutefois été obtenues avec le DRd dans le cadre de l'étude MAIA¹³. Cet essai de phase 3 comparant DRd à Rd a démontré une SSP supérieure (SSPm 61,9 contre 31,9 mois). Les données de suivi récentes de l'étude MAIA ont montré une proportion plus élevée de patients atteignant une maladie résiduelle minimale (MRM) négative (32,1 % contre 11,1 %; $p < 0,0001$), avec une proportion significative de patients atteignant une négativité de la MRM soutenue pendant > 18 mois, après un suivi médian de 64,5 mois (16,8 % contre 3,3 %; $p < 0,0001$)¹³. Ceci est notable, car de nombreuses études cliniques ont démontré une amélioration de l'évolution de la maladie pour les patients qui atteignent une MRM négative soutenue²². Dans l'essai MAIA, la SG a été améliorée pour l'ensemble du groupe, mais également pour les patients ayant atteint une négativité de la MRM comparée à ceux ayant une MRM positive, quel que soit le bras (DRd ou Rd). L'amélioration des paramètres de survie avec le triplet contenant un anticorps monoclonal (AcM) peut s'expliquer par l'augmentation du nombre de patients DRd qui ont obtenu une négativité de la MRM.

Le bénéfice de SSP avec le DRd par rapport au Rd a également été démontré dans plusieurs groupes de l'analyse de sous-groupes^{7,23}. Notamment chez les patients présentant 1 anomalie cytogénétique de haut risque (ACHR) (SSP 61,4 vs 31,2 mois), un âge > 75 ans (SSP de 54,3 vs 31,4 mois), une maladie de stade III selon l'*International Staging System* (ISS) (SSP de 42,4 vs 24,2 mois), une insuffisance rénale (56,7 vs 29,7 mois) et des plasmocytomes extramédullaires (SSP de 57,5 vs 19,4 mois). Aucune différence significative n'a été rapportée chez les patients présentant 2 ACHR ou plus (SSP de 24,9 vs 24 mois), bien que le nombre de patients dans chaque groupe soit faible, ce qui rend difficile de tirer des conclusions à partir de ces données²³. Il est intéressant de noter que pour les patients âgés de 70 à 75 ans et de 65 à 70 ans, la médiane de la SSP était de 61,9 mois et non encore atteinte (NA), respectivement⁷.

Dans l'analyse de sous-groupe de la fragilité de l'étude MAIA, 341 patients ont été jugés frêles (172 dans le groupe DRd contre 169 dans le groupe Rd). Après un suivi médian de 36,4 mois, les patients non frêles ($n = 396$) avaient une SSP plus longue que les patients frêles ($n = 341$)²⁵. Cependant, indépendamment de la fragilité, le bénéfice de la SSP du DRd persistait par rapport à celui du Rd (SSPm non atteinte vs 30,4 mois; $p = 0,003$). Sans surprise, les taux d'événements indésirables survenus au cours du traitement (EIST) étaient plus élevés dans la population frêle que dans la population ayant un bon état de santé général (*fit*). La neutropénie était le principal EIST de grade 3 ou 4 pour les patients frêles du groupe DRd ([DRd] 57,7 % vs [Rd] 33,1 %). Les infections (la pneumonie et les infections des voies respiratoires supérieures [IVRS] principalement) étaient l'EIST non hématologique grave le plus fréquent et il était plus élevé dans le groupe DRd (41,7 % vs 27,7 %). Cependant, le DRd a été globalement mieux toléré et moins de patients frêles ont arrêté le DRd par rapport au Rd (45,3 % contre 67,5 %)²⁵.

La toxicité de la dexaméthasone peut être un facteur limitant pour de nombreux patients, et l'efficacité d'un régime exempt de dexaméthasone a été récemment évaluée. Dans cette étude clinique, 295 patients âgés (âge médian de 81 ans) ont été randomisés entre le daratumumab, la lénalidomide et la dexaméthasone (administrée chaque semaine pendant 8 semaines, puis interrompue) ou la lénalidomide et la dexaméthasone à 20 mg par semaine²⁶. Le taux de réponse global était plus élevé pour le DR vs le Rd (89 % contre 77 %; $p = 0,025$). Les patients du groupe DR ont présenté des taux plus élevés de neutropénie (44 % contre 15 %; $p < 0,001$), mais des taux similaires d'infections de grade 3 (13 % contre 17 %; $p = 0,38$) et des taux similaires d'arrêt du traitement en raison d'événements indésirables (13 % contre 16 %; $p = 0,64$)²⁶.

Alors que le DRd en première ligne de traitement améliore déjà l'évolution de la maladie pour les patients, plusieurs nouvelles approches thérapeutiques sont présentement évaluées dans des essais cliniques et pourraient permettre d'améliorer encore davantage la situation à l'avenir. Des quadrithérapies à base d'anticorps monoclonaux anti-CD38 sont actuellement évaluées chez des patients atteints de MMNDIG dans le but d'améliorer la profondeur et la durée de la réponse. Les thérapies de réorientation des cellules T, telles que les récepteurs antigéniques chimériques (CAR-T) ciblant l'antigène de maturation des cellules B (BCMA) et les molécules mobilisatrices des lymphocytes T bispécifiques (BiTE), sont également en cours d'évaluation en première ligne de traitement pour cette population.

Résumé

L'examen des patients atteints d'un MMNNIG et traités au Canada entre 2007 et 2018, soit avant la disponibilité du daratumumab, a montré que la SG médiane était de 54 mois²⁷. Des gains supplémentaires ont été obtenus avec de nouveaux schémas thérapeutiques tels que le RVd, mais les avancées les plus significatives ont été rapportées avec les anticorps monoclonaux anti-CD38. En particulier, les données prometteuses obtenues avec le DRd montrent une SSP médiane de 61,9 mois¹³ dépassant la SG médiane des schémas thérapeutique de l'ère précédente. De plus, le DRd est bien toléré et procure un bénéfice indépendamment de l'âge, du risque cytogénétique, de la fragilité ou de la fonction rénale.

Bien qu'il existe plusieurs options de premières lignes approuvées par l'ACMTS pour les patients inadmissibles à la greffe, le DRd reste le régime le plus largement applicable pour le traitement de première ligne du MMNDIG et il servira de base pour les progrès futurs.

Correspondance :

D^r Christopher Venner

Courriel : christopher.venner@bccancer.bc.ca

Divulgations des intérêts financiers :

C.V. Honoraires : Janssen, Sanofi, Pfizer, Abbvie, BMS, Forus Therapeutics, GSK

J.V. n'a rien à déclarer

- Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, Kumar S, Hillengass J, Kastritis E, Richardson P, Landgren O. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *The lancet oncology*. 2014 Nov 1;15(12):e538-48.
- Myeloma - Cancer Stat Facts [Internet]. SEER. [cited 2023 Jan 31]. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/mulmy.html>
- Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, Leleu X, Caillot D, Escoffre M, Arnulf B, Macro M, Belhadj K, Garderet L, Roussel M. IFM 2009 Study. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone with transplantation for myeloma. *N Engl J Med*. 2017 Apr 6;376(14):1311-20.
- Richardson PG, Jacobus SJ, Weller EA, Hassoun H, Lonial S, Raje NS, Medvedova E, McCarthy PL, Libby EN, Voorhees PM, Orlowski RZ. Triplet therapy, transplantation, and maintenance until progression in myeloma. *New England Journal of Medicine*. 2022 Jul 14;387(2):132-47.
- Pawlyn C, Cairns DA, Menzies T, Jones JR, Jenner MW, Cook G, Boyd KD, Drayson MT, Kaiser MF, Owen RG, Gregory W. Autologous stem cell transplantation is safe and effective for fit, older myeloma patients: exploratory results from the Myeloma XI trial. *haematologica*. 2022 Jan 1;107(1):231.
- Durie BG, Hoering A, Sexton R, Abidi MH, Epstein J, Rajkumar SV, Dispenzieri A, Kahanic SP, Thakuri MC, Reu FJ, Reynolds CM. Longer term follow-up of the randomized phase III trial SWOG S0777: bortezomib, lenalidomide and dexamethasone vs. lenalidomide and dexamethasone in patients (Pts) with previously untreated multiple myeloma without an intent for immediate autologous stem cell transplant (ASCT). *Blood cancer journal*. 2020 May 11;10(5):53.
- Facon T, Kumar SK, Weisel K, Usmani S, Moreau P, Plesner T, Orlowski RZ, Bahlis NJ, Basu S, Nahi H, Hulin C. Daratumumab Plus Lenalidomide and Dexamethasone in Patients with Transplant-ineligible Newly Diagnosed Multiple Myeloma: MAIA Age Subgroup Analysis. *Blood*. 2022 Nov 15;140(Supplement 1):10133-6.
- Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, Mateos MV, Zweegman S, Cook G, Delforge M, Hájek R, Schjesvold F, Cavo M, Goldschmidt H. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2021 Mar 1;32(3):309-22.
- Kumar SK, Callander NS, Hillengass J, Liedtke M, Baljevic M, Campagnaro E, Castillo JJ, Chandler JC, Cornell RF, Costello C, Efebera Y. NCCN guidelines insights: Multiple myeloma, version 1.2020: Featured updates to the NCCN guidelines. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2019 Oct 1;17(10):1154-65.
- Palumbo A, Bringhen S, Mateos MV, Larocca A, Facon T, Kumar SK, Offidani M, McCarthy P, Evangelista A, Lonial S, Zweegman S. Geriatric assessment predicts survival and toxicities in elderly myeloma patients: an International Myeloma Working Group report. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2015 Mar 26;125(13):2068-74.
- Engelhardt M, Domm AS, Dold SM, Ihorst G, Reinhardt H, Zober A, Hieke S, Baayen C, Müller SJ, Einsele H, Sonneveld P. A concise revised Myeloma Comorbidity Index as a valid prognostic instrument in a large cohort of 801 multiple myeloma patients. *Haematologica*. 2017 May;102(5):910.
- Provisional Funding Algorithm on Multiple Myeloma.
- Kumar SK, Moreau P, Bahlis NJ, Facon T, Plesner T, Orlowski RZ, et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone (D-Rd) versus lenalidomide and dexamethasone (Rd) alone in transplant-ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma (NDMM): Updated Analysis of the Phase 3 Maia Study. *Blood*. 2022 Nov 15;140(Supplement 1):10150-3.
- Mateos MV, Cavo M, Blade J, Dimopoulos MA, Suzuki K, Jakubowiak A, Knop S, Doyen C, Lucio P, Nagy Z, Pour L. Overall survival with daratumumab, bortezomib, melphalan, and prednisone in newly diagnosed multiple myeloma (ALCYONE): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*. 2020 Jan 11;395(10218):132-41.
- Dimopoulos MA, Cheung MC, Roussel M, Liu T, Gamberi B, Kolb B, Derigs HG, Eom H, Belhadj K, Lenain P, Van der Jagt R. Impact of renal impairment on outcomes with lenalidomide and dexamethasone treatment in the FIRST trial, a randomized, open-label phase 3 trial in transplant-ineligible patients with multiple myeloma. *Haematologica*. 2016 Mar;101(3):363.
- Miguel JFS, Khuageva NK, Shpilberg O, Petrucci MT, Dmoszynska A, Schots R, et al. Bortezomib plus Melphalan and Prednisone for Initial Treatment of Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2008.
- Reeder CB, Reece DE, Kukreti V, Chen C, Trudel S, Hentz J, Noble B, Pirooz NA, Spong JE, Piza JG, Zepeda VH. Cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone induction for newly diagnosed multiple myeloma: high response rates in a phase II clinical trial. *Leukemia*. 2009 Jul;23(7):1337-41.
- Jimenez-Zepeda VH, Duggan P, Neri P, Tay J, Bahlis NJ. Bortezomib-containing regimens (BCR) for the treatment of non-transplant eligible multiple myeloma. *Ann Hematol*. 2017 Mar;96(3):431-9.
- Kaethly R, Vennet R, McCurdy A, Masih-Khan E, Kardjadj M, Chu M, et al. P-201: Outcomes of transplant-ineligible myeloma patients using bortezomib/lenalidomide-containing regimens in the real world: a report from the Canadian Myeloma Research Group Database. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2022 Aug;22:S145-6.
- Dimopoulos MA, Richardson PG, Bahlis NJ, Grosicki S, Cavo M, Beksac M, Legiec W, Liberati AM, Goldschmidt H, Belch A, Magen H. Addition of elotuzumab to lenalidomide and dexamethasone for patients with newly diagnosed, transplantation ineligible multiple myeloma (ELOQUENT-1): An open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Haematology*. 2022 Jun 1;9(6):e403-14.
- O'Donnell EK, Laubach JP, Yee AJ, Chen T, Huff CA, Basile FG, Wade PM, Paba-Prada CE, Ghobrial IM, Schlossman RL, Burke JN. A phase 2 study of modified lenalidomide, bortezomib and dexamethasone in transplant-ineligible multiple myeloma. *British journal of haematology*. 2018 Jul;182(2):222-30.
- San-Miguel J, Avet-Loiseau H, Paiva B, Kumar S, Dimopoulos MA, Facon T, Mateos MV, Touzeau C, Jakubowiak A, Usmani SZ, Cook G. Sustained minimal residual disease negativity in newly diagnosed multiple myeloma and the impact of daratumumab in MAIA and ALCYONE. *Blood*. 2022 Jan 27;139(4):492-501.
- Moreau P, Facon T, Usmani SZ, Bahlis N, Raje N, Plesner T, et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone (D-Rd) versus lenalidomide and dexamethasone (Rd) in transplant-ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma (NDMM): Clinical Assessment of Key Subgroups of the Phase 3 MAIA Study.
- Cherniawsky HM, Kukreti V, Reece D, Masih-Khan E, McCurdy A, Jimenez-Zepeda VH, Sebag M, Song K, White D, Stakiw J, LeBlanc R. The survival impact of maintenance lenalidomide: an analysis of real-world data from the Canadian Myeloma Research Group national database. *haematologica*. 2021 Jun 6;106(6):1733.
- Facon T, Cook G, Usmani SZ, Hulin C, Kumar S, Plesner T, Touzeau C, Bahlis NJ, Basu S, Nahi H, Goldschmidt H. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible newly diagnosed multiple myeloma: frailty subgroup analysis of MAIA. *Leukemia*. 2022 Apr;36(4):1066-77.
- Manier S, Corre J, Hulin C, Laribi K, Araujo C, Pica GM, Touzeau C, Godmer P, Slama B, Karlin L, Orsini-Piocelle F. A Dexamethasone Sparing-Regimen with Daratumumab and Lenalidomide in Frail Patients with Newly-Diagnosed Multiple Myeloma: Efficacy and Safety Analysis of the Phase 3 IFM2017-03 Trial. *Blood*. 2022 Nov 15;140(Supplement 1):1369-70.
- Jimenez-Zepeda V, Reece DE, Arleigh MR, Masih-Khan E, Atenafu EG, Sebag M, Stakiw J, Song K, Leblanc R, Reiman T, Louzada ML. Real-World outcomes with bortezomib-containing regimens and lenalidomide plus dexamethasone for the treatment of transplant ineligible MM patients: a multi-institutional report from the National Myeloma Canada Research Network (MCRN) database. *Blood*. 2018 Nov 29;132:2008.

À PROPOS DES AUTEURS



Robert Puckrin, M.D.

Robert Puckrin est boursier postdoctoral en greffe de cellules hématopoïétiques et en thérapie cellulaire à l'Université de Calgary. Il s'intéresse aux lymphomes, à la greffe, à la thérapie cellulaire CAR-T et à la recherche clinique.

Affiliations:

l'Université de Calgary
Le Tom Baker Cancer Centre

Douglas A. Stewart, M.D.

Le Dr Doug Stewart a obtenu son diplôme de médecine de l'Université de l'Alberta en 1987. Il a effectué ses résidences en médecine interne et en oncologie médicale à l'Université d'Ottawa, puis un stage postdoctoral en greffe de moelle osseuse et prise en charge des lymphomes au centre médical de l'Université du Nebraska à Omaha. Depuis juillet 1994, le Dr Stewart pratique l'oncologie médicale au *Tom Baker Cancer Centre* de Calgary, où il est membre du Programme de greffe de cellules souches hématopoïétiques, des Groupes des tumeurs hématologiques et du cancer du sein. Ses activités de recherche clinique sur les lymphomes et la greffe de cellules souches hématopoïétiques ont donné lieu à la publication de plus de 170 articles évalués par des pairs. En 2019, il a atteint le rang de professeur émérite au Département d'oncologie de l'Université de Calgary pour ses services en matière d'enseignement, de recherche et d'engagement. Les postes de direction occupés par le Dr Stewart incluent notamment des mandats comme directeur du Programme de formation des résidents en oncologie médicale à Calgary, président du comité de l'examen en oncologie médicale du Collège royal des médecins et chirurgiens du Canada, chef de l'équipe provinciale en hématologie maligne de 2009 à 2016, et chef de la Division d'hématologie pendant deux mandats, qui se sont terminés en 2013. Depuis 2017, il occupe le poste de directeur médical principal du *Cancer Strategic Clinical Network* pour les services de santé de l'Alberta.



Affiliations:

l'Université de Calgary
Le Tom Baker Cancer Centre

CONTROVERSES ET PRATIQUES ACTUELLES DANS LE LYMPHOME DIFFUS À GRANDES CELLULES B AVEC RECHUTE DANS LE SNC

Introduction

La rechute du niveau système nerveux central (SNC) est une complication peu fréquente du lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB), qui survient chez environ 3 à 5 % des patients et dans un délai médian de 6 à 9 mois après le diagnostic¹. Environ la moitié de ces cas présente une rechute isolée au niveau du SNC, causée par une inoculation du SNC au début de l'évolution de la maladie, tandis que les autres cas se produisent dans le contexte d'une rechute systémique concomitante². La survie médiane après une rechute au SNC n'est que de 4 à 6 mois³, ce qui souligne le besoin non satisfait d'identifier des stratégies efficaces de prophylaxie et de prise en charge. Cet article présente un aperçu des controverses actuelles et des stratégies optimales pour le pronostic, la prévention et le traitement des rechutes dans le SNC chez les patients atteints de LDGCB.

Peut-on faire le pronostic d'une rechute dans le SNC?

L'outil de pronostic le mieux établi pour évaluer le pronostic d'un LDGCB avec rechute au SNC est l'index *Central Nervous System* IPI (CNS-IPI) qui comprend les 5 facteurs de risque de l'index pronostique international (IPI) soit : un âge > 60 ans, un statut de performance de l'*Eastern Cooperative Oncology Group* ECOG > 1, un taux élevé de lactate déshydrogénase (LDH), > 1 site extraganglionnaire et un stade III ou IV, auxquels on ajoute une atteinte rénale ou surrénalienne⁴. Les patients présentant 4 à 6 facteurs de risque ont une incidence de 10 à 12 % de rechute dans le SNC, ce qui est considéré comme un risque élevé. Malheureusement, près de la moitié des patients qui subissent une rechute au niveau du SNC n'ont pas un score CNS-IPI à haut risque au moment du diagnostic, et près de 90 % des patients ayant un score CNS-IPI à haut risque ne développent pas de rechute au SNC. Il existe également une hétérogénéité significative au sein du groupe CNS-IPI à haut risque, avec un risque de rechute dans le SNC allant de 7 % pour un score de 4, à 32 % pour un score de 6⁴. L'incorporation de l'origine moléculaire de la cellule au modèle CNS-IPI pourrait améliorer la capacité pronostique, car les patients ayant un score CNS-IPI élevé et le sous-type à cellule B activée ont un risque de rechute au SNC de 15 %⁵. Des rapports antérieurs ont suggéré que l'expression des protéines MYC et BCL-2 ou les réarrangements géniques sont également associés à un risque de rechute au SNC supérieur à 10 %¹. Une étude plus récente a cependant montré que l'incidence cumulée sur deux ans d'une rechute au SNC chez les patients atteints d'un lymphome de novo *double hit* et traités avec une intention curative, n'était que de 6 % pour

ceux qui présentaient une morphologie de LDGCB et de 11 % pour ceux avec une morphologie de haut grade⁶. De plus, plusieurs facteurs de risque cliniques ou anatomiques sont associés à un risque de rechute au SNC > 10 à 20 %, notamment la présence de sites extraganglionnaires multiples, une élévation marquée de la LDH ainsi que le lymphome testiculaire, le lymphome utérin et le lymphome du sein¹. Ces facteurs de risque ont eux aussi une sensibilité et une spécificité limitées pour le pronostic de la rechute au SNC, et des travaux supplémentaires sont nécessaires pour identifier un groupe de patients atteints de LDGCB qui présente un risque élevé uniforme de rechute dans le SNC.

La prophylaxie du SNC a-t-elle un rôle à jour dans le LDGCB?

La prophylaxie du SNC reste un domaine très controversé malgré des preuves limitées sur son utilité. Il est intéressant de noter que le rituximab est le seul agent qui a démontré une diminution du risque de rechute au SNC, avec des preuves issues d'un essai randomisé⁷. Le risque de rechute au SNC est diminué à 3 % à l'ère du rituximab, probablement en raison de l'amélioration du contrôle de la maladie systémique⁸. Bien que la chimiothérapie intrathécale (IT) ait été une approche prophylactique couramment utilisée dans le LDGCB, elle ne pénètre pas dans le parenchyme cérébral, là où se produit la majorité des rechutes au niveau de SNC. De plus, une revue systématique examinant 7 357 patients exposés au rituximab/obinutuzumab dans 14 études a conclu qu'il n'y avait pas de preuve que la chimiothérapie par voie IT réduisait le risque de rechute au SNC dans les cas de LDGCB⁹.

Le méthotrexate à haute dose (MTX-HD) par voie intraveineuse pénètre la barrière hématoencéphalique et a été largement utilisé comme agent prophylactique dans le LDGCB. C'est un traitement qui nécessite beaucoup de ressources et qui requiert généralement une hospitalisation de 4 à 5 jours avec une surveillance étroite et des soins de soutien pour prévenir les effets indésirables, notamment la mucosite, l'insuffisance rénale ou hépatique, et la myélosuppression. Plusieurs petites études ont suggéré que la prophylaxie par MTX-HD pourrait être associée à des risques moindres de rechute au SNC^{10,11,12}. Toutefois, ces études doivent être interprétées avec prudence en raison de leur plan d'étude rétrospectif, de la petite taille de l'échantillon, de l'absence de bras contrôles concomitants et/ou de biais de sélection évidents tels que l'utilisation de MTX-HD uniquement pour les patients en bonne

santé ayant obtenu une réponse complète avec R-CHOP (R = rituximab, C = cyclophosphamide, H = chlorhydrate de doxorubicine [hydroxydaunorubicine], O = Sulfate de vincristine [oncovin], P = prednisone). Malgré les preuves limitées, les lignes directrices internationales ont adopté la recommandation d'administrer une prophylaxie du SNC par MTX-HD aux patients atteints de LDGCB présentant un risque élevé de rechute au SNC^{13,14}. Il est important de noter qu'au cours des deux dernières années, plusieurs groupes ont fait part de leur expérience en matière de prophylaxie par MTX-HD et ont conclu de manière cohérente que cette pratique ne semblait pas réduire le risque de rechute au SNC^{15,16,17,18}. Dans la plus grande de ces études, qui comprenait près de 2 300 patients à haut risque, l'utilisation de MTX-HD n'a pas été associée à une réduction significative du risque de rechute dans le SNC pour l'ensemble du groupe ni dans aucun sous-groupe à haut risque¹⁸. Dans une autre étude rétrospective distincte portant sur 1 384 patients, les taux de rechute au SNC sont restés aussi élevés que 9 %, malgré l'administration uniforme d'une prophylaxie par le MTX-HD, ce qui jette un doute supplémentaire sur l'efficacité de cette intervention¹⁹. Il est important de noter que l'intercalation du MTX-HD entre les cycles de R-CHOP a été associée à un risque de 20 % de retard du traitement R-CHOP et à une tendance à l'augmentation de la mortalité liée au traitement. Ceci est particulièrement préoccupant étant donné que les patients présentant un risque de rechute au SNC courent un risque encore plus grand de progression de la maladie systémique; il est donc primordial d'administrer le R-CHOP en toute sécurité et au moment prévu.

Prises dans son ensemble, les données disponibles montrent clairement qu'il n'y a pas de rôle pour l'administration systématique d'une prophylaxie du SNC dans le LDGCB. La question faisant l'objet d'un débat continu est de savoir s'il existe un sous-groupe à haut risque particulier qui pourrait encore bénéficier d'une prophylaxie du SNC. Par exemple, un essai de phase II portant sur 38 patients atteints de lymphome à grandes cellules B intravasculaire (LGCBI) a révélé que l'association de R-CHOP et de MTX-HD entraînait un risque de rechute au SNC de 3 %, ce qui est remarquablement faible pour ce sous-type de lymphome à haut risque²⁰. Un autre sous-groupe présentant un risque particulièrement élevé de rechute au SNC est celui des patients atteints d'un lymphome testiculaire primaire, pour lequel le MTX-HD en prophylaxie est souvent recommandé sur la base d'un essai de phase II portant sur 54 patients et faisant état d'un taux de rechute au SNC de 0 % à 5 ans²¹. Les données sont toutefois insuffisantes pour confirmer définitivement un bénéfice de la prophylaxie par le MTX-HD, même dans ces sous-groupes à haut risque, et les risques potentiels doivent être soupesés avec l'absence de bénéfice prouvé lors de la discussion avec les patients.

Comment traiter les rechutes dans le SNC?

Une rechute dans le SNC est associée à un mauvais pronostic et il n'existe pas d'essais contrôlés randomisés pour guider la prise en charge. La chimiothérapie classique, avec des médicaments pénétrants le SNC tels que le MTX-HD et la cytarabine, sont fréquemment utilisés, mais la plupart des réponses ont tendance à être de courte durée²². En conséquence, et sur la base de plusieurs études rétrospectives qui ont démontré des rémissions durables, une consolidation de chimiothérapie à haute dose à base de thiotépa, préalable à une autogreffe de cellules souches (AGCS) devrait être envisagée^{22,23,24}. Dans l'étude de phase II MARIETTA, 75 patients atteints d'un lymphome secondaire du SNC (LSSNC) ont reçu une induction par MATRix et R-ICE, suivie d'un conditionnement avec thiotépa/BCNU et d'une AGCS. Ce traitement a permis d'obtenir un taux de survie sans progression (SSP) à 2 ans de 46 % pour tous les patients et de 83 % parmi ceux qui ont reçu une AGCS, et ce, dans une analyse exploratoire²⁵. Dans une série récemment publiée en Alberta, la SSP à 5 ans était de 53 % pour 62 patients consécutifs atteints de LSSNC destinés à une AGCS, et de 62 % pour les 52 patients qui ont reçu un conditionnement avec une forte dose de thiotépa, du busulfan, du melphalan, du rituximab et une AGCS²⁶. Il est à noter que les résultats avec l'AGCS sont meilleurs pour les patients présentant une rechute isolée du SNC que pour ceux présentant une maladie concomitante du SNC et une maladie systémique^{26,27}.

Des thérapies alternatives sont nécessaires pour les patients qui ne sont pas admissibles à l'AGCS en raison d'un mauvais état de santé ou d'une maladie chimioréfractaire. L'accumulation de preuves suggère que la thérapie par cellules T à récepteur antigénique chimérique (CAR-T) est efficace pour les lymphomes du SNC, avec des taux comparables de syndrome de libération de cytokines et de neurotoxicité que pour les lymphomes systémiques²⁸. Les agents ciblés tels que les inhibiteurs de la tyrosine kinase de Bruton (BTK) ou la lénalidomide ont également fait leurs preuves dans le traitement des lymphomes du SNC^{29,30}. Une radiothérapie du cerveau entier (RTCE) palliative peut également être envisagée, mais elle est associée à des risques de neurotoxicité et à un faible taux de survie à long terme³¹.

Que nous réserve l'avenir en ce qui concerne les rechutes dans le SNC?

Compte tenu de l'absence de bénéfice démontré et des toxicités potentielles du MTX-HD, de nouvelles stratégies de prophylaxie du SNC sont nécessaires. Des agents ciblés tels que l'inhibiteur de la BTK, ibrutinib, ou l'immunomodulateur, lénalidomide, pénètrent la barrière hémato-encéphalique, mais aucun n'a confirmé de bénéfice dans le LDGCB et aucune étude suffisamment puissante n'a été réalisée pour évaluer leur rôle en tant qu'agents

de prophylaxie du SNC^{32,33}. De manière surprenante, une analyse post hoc d'un essai randomisé a révélé que la lénalidomide, en entretien après R-CHOP, était associée à des risques accrus de rechute au SNC³⁴. Des stratégies plus prometteuses sont à l'étude, notamment sur l'incorporation du profil moléculaire des tumeurs ou de l'analyse de l'ADN tumoral circulant (ADNct) dans le liquide céphalorachidien, pour identifier les patients à très haut risque de rechute au SNC et qui pourraient bénéficier d'une prophylaxie. Une confirmation dans le cadre d'études plus vastes est nécessaire^{35,36,37}. Enfin, on espère également que les progrès réalisés dans le traitement du LDGCB, notamment avec l'intégration du polatuzumab védotine dans le traitement de première ligne et l'utilisation de la thérapie cellulaire CAR-T en deuxième ligne, pourraient réduire le risque de rechute dans le SNC, en optimisant le contrôle de la maladie systémique^{38,39,40}.

Conclusion

Bien que les stratégies optimales de pronostic et de prévention des rechutes au SNC restent controversées, on s'accorde de plus en plus à penser que la chimiothérapie prophylactique IT et le MTX-HD n'apportent probablement aucun avantage significatif à la plupart des patients atteints de LDGCB. À mesure que le domaine évolue au-delà du score CNS-IPI afin d'intégrer de nouveaux outils de stratification du risque, incluant les sous-groupes génomiques et l'analyse à haute sensibilité de l'ADNct, il est possible que le ciblage sélectif de la prophylaxie du SNC à de sous-groupes à très haut risque se révèle être une stratégie plus efficace à l'avenir. D'ici là, les cliniciens peuvent rassurer leurs patients en leur disant que le risque de rechute au SNC reste faible à l'ère du rituximab et qu'il continuera, espérons-le, à diminuer au fur et à mesure que de nouvelles thérapies apparaîtront pour améliorer le contrôle de la maladie systémique. De plus, la détection précoce d'une atteinte du SNC et l'administration opportune d'une AGCS à base de thiotépa constituent une stratégie prometteuse pour surmonter le pronostic historiquement défavorable de la rechute au SNC.

Auteur correspondant :

Dr. Douglas Stewart

Courriel : Douglas.Stewart@albertahealthservices.ca

Divulgations des relations financières :

D.S. : Honoraires de comités consultatifs : BeiGene, Janssen, Novartis, Gilead, Roche, Apobiologix, Seattle Genetics; Consultation: Seattle Genetics

R.P. : Honoraires : BeiGene, Kite Pharma

1. Savage KJ. Secondary CNS relapse in diffuse large B-cell lymphoma: defining high-risk patients and optimization of prophylaxis strategies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2017;2017(1):578-86.
2. Kansara R, Villa D, Gerrie AS, Klasa R, Shenker T, Scott DW, et al. Site of central nervous system (CNS) relapse in patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) by the CNS-IP1 risk model. *Br J Haematol*. 2017;179(3):508-10.
3. El-Galaly TC, Cheah CY, Bendtsen MD, Nowakowski GS, Kansara R, Savage KJ, et al. Treatment strategies, outcomes and prognostic factors in 291 patients with secondary CNS involvement by diffuse large B-cell lymphoma. *Eur J Cancer*. 2018;93:57-68.
4. Schmitz N, Zeynalova S, Nickelsen M, Kansara R, Villa D, Sehn LH, et al. CNS International Prognostic Index: A Risk Model for CNS Relapse in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With R-CHOP. *J Clin Oncol*. 2016;34(26):3150-6.
5. Klanova M, Sehn LH, Bence-Bruckler I, Cavallo F, Jin J, Martelli M, et al. Integration of cell of origin into the clinical CNS International Prognostic Index improves CNS relapse prediction in DLBCL. *Blood*. 2019;133(9):919-26.
6. Alduaij W, Jiang A, Villa D, Collinge B, Ben-Neriah S, Boyle M, et al. Risk of Central Nervous System Involvement in High-Grade B-Cell Lymphoma with MYC and BCL2 Rearrangements: Analysis of a Population-Based Cohort with Routine Fluorescence In Situ Hybridization Testing in British Columbia. *Blood*. 2022;Supplement 1:1332-3.
7. Boehme V, Schmitz N, Zeynalova S, Loeffler M, Pfreundschuh M. CNS events in elderly patients with aggressive lymphoma treated with modern chemotherapy (CHOP-14) with or without rituximab: an analysis of patients treated in the RICOVER-60 trial of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group (DSHNHL). *Blood*. 2009;113(17):3896-902.
8. Harrysson S, Eloranta S, Ekberg S, Enblad G, Jerkeman M, Wahlin BE, et al. Incidence of relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) including CNS relapse in a population-based cohort of 4243 patients in Sweden. *Blood Cancer J*. 2021;11(1):9.
9. Eyre TA, Djebbari F, Kirkwood AA, Collins GP. Efficacy of central nervous system prophylaxis with stand-alone intrathecal chemotherapy in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with anthracycline-based chemotherapy in the rituximab era: a systematic review. *Haematologica*. 2020;105(7):1914-24.
10. Abramson JS, Hellmann M, Barnes JA, Hammerman P, Toomey C, Takvorian T, et al. Intravenous methotrexate as central nervous system (CNS) prophylaxis is associated with a low risk of CNS recurrence in high-risk patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer*. 2010;116(18):4283-90.
11. Ferreri AJ, Bruno-Ventre M, Donadoni G, Ponzone M, Citterio G, Foppoli M, et al. Risk-tailored CNS prophylaxis in a mono-institutional series of 200 patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. *Br J Haematol*. 2015;168(5):654-62.
12. Cheah CY, Herbert KE, O'Rourke K, Kennedy GA, George A, Fedele PL, et al. A multicentre retrospective comparison of central nervous system prophylaxis strategies among patients with high-risk diffuse large B-cell lymphoma. *Br J Cancer*. 2014;111(6):1072-9.
13. McKay P, Wilson MR, Chaganti S, Smith J, Fox CP, Cwynarski K, et al. The prevention of central nervous system relapse in diffuse large B-cell lymphoma: a British Society for Haematology good practice paper. *Br J Haematol*. 2020;190(5):708-14.
14. Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, Jack A, Meignan M, Lopez-Guillermo A, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26 Suppl 5:v116-25.
15. Orellana-Noia VM, Reed D, McCook AA, Sen JM, Barlow CM, Malecek MK, et al. Single-route CNS prophylaxis for aggressive non-Hodgkin lymphomas: real-world outcomes from 21 US academic institutions. *Blood*. 2021.
16. Jeong H, Cho H, Kim H, Chae H, Lee JB, Lee K, et al. Efficacy and safety of prophylactic high-dose MTX in high-risk DLBCL: a treatment intent-based analysis. *Blood Adv*. 2021;5(8):2142-52.
17. Puckrin R, El Darsa H, Ghosh S, Peters A, Owen C, Stewart D. Ineffectiveness of high-dose methotrexate for prevention of CNS relapse in diffuse large B-cell lymphoma. *Am J Hematol*. 2021;96(7):764-71.
18. Lewis K, Jakobsen LH, Villa D, Bobillo S, Ekstroem Smedby K, Savage KJ, et al. High-Dose Methotrexate Is Not Associated with Reduction in CNS Relapse in Patients with Aggressive B-Cell Lymphoma: An International Retrospective Study of 2300 High-Risk Patients. *Blood*. 2021;Supplement 1.
19. Wilson MR, Eyre TA, Kirkwood AA, Wong Doo N, Soussain C, Choquet S, et al. Timing of high-dose methotrexate CNS prophylaxis in DLBCL: a multicenter international analysis of 1384 patients. *Blood*. 2022;139(16):2499-511.
20. Shimada K, Yamaguchi M, Aotsu Y, Matsue K, Sato K, Kusumoto S, et al. Rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone combined with high-dose methotrexate plus intrathecal chemotherapy for newly diagnosed intravascular large B-cell lymphoma (PRIMEUR-IVL): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2020;21(4):593-602.
21. A C, A C, L O, G G, AJ F, M B, et al. Intensified (intravenous and intrathecal) CNS prophylaxis in primary testicular diffuse large B-cell lymphoma: 5-year results of the IELSG30 trial. *Hematological Oncology*. 2021;39.
22. Doolittle ND, Abrey LE, Shenker TN, Tali S, Bromberg JE, Neuwelt EA, et al. Brain parenchyma involvement as isolated central nervous system relapse of systemic non-Hodgkin lymphoma: an International Primary CNS Lymphoma Collaborative Group report. *Blood*. 2008;111(3):1085-93.
23. Korfel A, Elter T, Thiel E, Hänel M, Möhle R, Schroers R, et al. Phase II study of central nervous system (CNS)-directed chemotherapy including high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation for CNS relapse of aggressive lymphomas. *Haematologica*. 2013;98(3):364-70.
24. Ferreri AJ, Donadoni G, Cabras MG, Patti C, Mian M, Zambello R, et al. High Doses of Antimetabolites Followed by High-Dose Sequential Chemotherapy and Autologous Stem-Cell Transplantation in Patients With Systemic B-Cell Lymphoma and Secondary CNS Involvement: Final Results of a Multicenter Phase II Trial. *J Clin Oncol*. 2015;33(33):3903-10.
25. Ferreri AJM, Doorduijn JK, Re A, Cabras MG, Smith J, Ilariucci F, et al. MATRix-RICE therapy and autologous haematopoietic stem-cell transplantation in diffuse large B-cell lymphoma with secondary CNS involvement (MARITTA): an international, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Haematol*. 2021;8(2):e110-e21.
26. Puckrin R, Chua N, Shafey M, Stewart DA. Improving the outcomes of secondary CNS lymphoma with high-dose thiotepa, busulfan, melphalan, rituximab conditioning and autotransplant. *Leuk Lymphoma*. 2022;63(10):2444-52.
27. Khwaja J, Kirkwood AA, Isbell LK, Steffanoni S, Goradia H, Pospiech L, et al. International multicentre retrospective analysis of thiotepa-based autologous stem cell transplantation for secondary central nervous system lymphoma. *Haematologica*. 2022.
28. Cook MR, Dorris CS, Makambi KH, Luo Y, Munshi P, Donato M, et al. Toxicity and Efficacy of CAR T-cell Therapy in PCNSL and SCNSL: A Meta-Analysis of 128 Patients. *Blood Adv*. 2022.
29. Lewis KL, Chin CK, Manos K, Casey J, Hamad N, Crawford J, et al. Ibrutinib for central nervous system lymphoma: the Australasian Lymphoma Alliance/MD Anderson Cancer Center experience. *Br J Haematol*. 2021;192(6):1049-53.
30. Ghesquieres H, Chevrier M, Laadhari M, Chinot O, Choquet S, Moulouç-Chabrot C, et al. Lenalidomide in combination with intravenous rituximab (REVR) in relapsed/refractory primary CNS lymphoma or primary intraocular lymphoma: a multicenter prospective 'proof of concept' phase II study of the French Oculo-Cerebral lymphoma (LOC) Network and the Lymphoma Study Association (LYSA)†. *Ann Oncol*. 2019;30(4):621-8.
31. Walburn T, Grover NS, Shen CJ, Ranganathan R, Dittus C, Beaven AW, et al. Consolidative or palliative whole brain radiation for secondary CNS diffuse large B-Cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2021;62(1):68-75.
32. Younes A, Sehn LH, Johnson P, Zinzani PL, Hong X, Zhu J, et al. Randomized Phase III Trial of Ibrutinib and Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone in Non-Germinal Center B-Cell Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2019;37(15):1285-95.
33. Nowakowski GS, Chiappella A, Gascoyne RD, Scott DW, Zhang Q, Jurczak W, et al. ROBUST: A Phase III Study of Lenalidomide Plus R-CHOP Versus Placebo Plus R-CHOP in Previously Untreated Patients With ABC-Type Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2021;39(12):1317-28.
34. Bernard S, Ghesquieres H, Casasnovas RO, Griot S, Gomes da Silva M, Feugier P, et al. Incidence of central nervous system relapses in patients with DLBCL treated with lenalidomide as maintenance after R-CHOP. *Blood Adv*. 2021;5(15):2965-8.
35. Oltila TA, Kurt H, Waroich J, Vatekevich J, Sturtevant A, Patel NR, et al. Genomic subtypes may predict the risk of central nervous system recurrence in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2021;137(8):1120-4.
36. Twa DDW, Lee DG, Tan KL, Slack GW, Ben-Neriah S, Villa D, et al. Genomic predictors of central nervous system relapse in primary testicular diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2021;137(9):1256-9.
37. Olszewski AJ, Chorzalska AD, Petersen M, Oltila TA, Zayac AS, Kurt H, et al. Detection of clonotypic DNA in the cerebrospinal fluid as a marker of central nervous system invasion in lymphoma. *Blood Adv*. 2021.
38. Tilly H, Morschhauser F, Sehn LH, Friedberg JW, Trnėný M, Sharman JP, et al. Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2022;386(4):351-63.
39. Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, Perales MA, Kersten MJ, Oluwole OO, et al. Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2021.
40. Kamdar M, Solomon SR, Arnason J, Johnston PB, Glass B, Bachanova V, et al. Lisocabtagene maraleucel versus standard of care with salvage chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation as second-line treatment in patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma (TRANSFORM): results from an interim analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2022;399(10343):2294-308.

À PROPOS DE L'AUTEURE



Shruthi Kodad, DNB, FHO

La Dr^e Shruthi Kodad a effectué sa médecine interne et sa résidence en hématologie au *Narayana Health* de Bangalore en Inde, avant de rejoindre le Programme de leucémie et greffe de moelle osseuse de la Colombie-Britannique en tant que boursière clinique postdoctorale en 2016. Après deux ans de stage postdoctoral, elle a travaillé en tant qu'associée clinique au *Saskatoon Cancer Centre* jusqu'en 2021. Elle travaille présentement en tant qu'hématologue greffeuse au *Saskatoon Cancer Centre*. Ses intérêts cliniques et de recherche portent sur les tumeurs malignes lymphoïdes, la leucémie lymphoïde chronique, les greffes de cellules souches autologues et allogéniques, et les complications à long terme des greffes de cellules souches.

Affiliations:

Université de la Saskatchewan
Saskatchewan Cancer Agency

PRISE EN CHARGE DU LYMPHOME DE HODGKIN DE STADE LIMITÉ

Introduction

Le lymphome de Hodgkin (LH) est une néoplasie lymphoïde caractérisée par des lymphocytes malins, appelés cellules de Reed-Sternberg, qui s'ajoutent à des cellules inflammatoires non néoplasiques. Le système de classification de Lugano¹ (**Tableau 1**) détermine le stade du lymphome de Hodgkin, qui détermine à son tour, le traitement et le pronostic. La maladie de stade limité, définie comme les stades I et II, est diagnostiquée chez plus de 50 % des patients². La stratification du risque avant le traitement, la thérapie adaptée à la TEP et les thérapies de modalités combinées (TMC) ont considérablement amélioré les taux de guérison, faisant du LH de stade limité l'une des tumeurs malignes les plus guérissables³. Dans cet article, nous discutons de l'approche actuelle de la prise en charge du LH de stade limité.

Stadification et stratification du risque

Une stadification précise et une évaluation du risque sont essentielles pour classer correctement les patients dans un groupe de risque et prendre des décisions thérapeutiques éclairées pour le LH. La classification de Lugano pour la stadification des lymphomes comprend les stades I à IV (**Tableau 1**). Les patients de stades I et II sont classés dans la catégorie de maladie de stade limité ou de stade précoce. La TEP/TDM est recommandée pour la stadification initiale dans les lignes directrices du LH du *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) et de la *European Society of Medical Oncology* (ESMO)⁴, ainsi que dans la

Stade I – Atteinte d'une seule aire de ganglions lymphatiques (I) ou d'un seul organe/site extralymphatique (IE)

Stade II – Atteinte d'au moins 2 aires ganglionnaires du même côté du diaphragme (II) ou avec une atteinte limitée et contiguë d'un organe/tissu extralymphatique (IIE)

Stade III – Atteinte d'aires ganglionnaires ou de structures lymphoïdes de chaque côté du diaphragme; atteinte des ganglions au-dessus du diaphragme avec atteinte de la rate

Stade IV – Atteinte diffuse ou disséminée d'un ou plusieurs organes ou tissus extraganglionnaires au-delà de ceux désignés par "E", avec ou sans atteinte associée des ganglions lymphatiques.

Tous les cas sont sous-classés pour indiquer l'absence (A) ou la présence (B) des symptômes systémiques de fièvre importante et inexplicable, de sueurs nocturnes ou de perte de poids inexplicable dépassant 10 % du poids corporel au cours des six mois précédant le diagnostic.

Maladie volumineuse (bulky) : Une masse ganglionnaire unique, par opposition à plusieurs ganglions plus petits, de ≥ 10 cm ou $\geq 1/3$ du diamètre transthoracique, à tout niveau des vertèbres thoraciques, tel que déterminé par tomodensitométrie.

Tableau 1. Classification de Lugano pour la stadification des lymphomes¹; avec l'aimable autorisation de Shruthi Kodad, DNB, FHO

classification de Lugano¹. Dans une analyse rétrospective, la TEP, en complément d'une tomodensitométrie (TDM) avec produit de contraste, a permis de re-stadifier la maladie chez près de 25 % des patients⁵. La sensibilité

et la spécificité améliorées de la TEP/TDM permettent d'éliminer la biopsie initiale de la moelle osseuse chez les patients dont la captation de 18F- FDG dans la moelle osseuse est normale⁶.

Les patients atteints d'une maladie de stade limité (I à II) sont ensuite divisés en classe de pronostic favorable ou défavorable sur la base de caractéristiques cliniques spécifiques telles que l'âge, les symptômes B, la vitesse de sédimentation érythrocytaire (VSE), le nombre d'aires atteintes (la définition des aires atteintes diffère dans chaque classification de groupe), une masse médiastinale importante, une maladie volumineuse et une maladie extraganglionnaire. Plusieurs groupes de recherche coopérative ont utilisé des définitions différentes du risque pour les maladies à pronostic favorable et défavorable (**Tableau 2**).

Une analyse rétrospective a été menée sur 1 173 patients diagnostiqués avec un lymphome de Hodgkin classique (LHc) de stade précoce, en comparant les modèles du GHSG, de l'EORTC et du NCCN. Les résultats ont montré que les trois modèles présentaient des classifications de pronostic similaires pour les patients atteints de LHc de stade précoce, avec respectivement 56 %, 55 % et 57 % de pronostics défavorables¹².

Modalités de traitement

Stade limité – favorable

La radiothérapie (RT) et la thérapie à modalités combinées (TMC), qui comprend la chimiothérapie et la RT, permettent de guérir la plupart des patients atteints d'un LH de stade limité. Cependant, la RT entraîne des taux élevés de complications à long terme, y compris le risque de cancers secondaires et de toxicités cardiovasculaires¹². Pour minimiser les effets indésirables associés au traitement, des études cliniques récentes ont exploré des approches basées sur la réponse et l'utilisation de nouveaux médicaments pour diminuer l'agressivité de la chimiothérapie conventionnelle et/ou de la RT⁹.

Approche non adaptée à la TEP

L'essai HD7 du GHSG (German Hodgkin Study Group) a fait état d'une survie sans progression (SSP) supérieure avec la TMC par rapport à la RT à champ étendu (*extended field* - EFRT) seule. Toutefois, il n'a pas démontré de bénéfice sur le plan de la survie globale (SG). Les complications liées au traitement, notamment les tumeurs solides secondaires, ainsi que les maladies pulmonaires et cardiovasculaires, ont été à l'origine de la majorité des décès¹³. Pour réduire ces complications, les essais ultérieurs ont exploré la réduction de la dose de RT, ainsi que le nombre de cycles de chimiothérapie. L'essai GHSG HD10 a comparé 4 cycles d'ABVD (adriamycine, bléomycine, vinblastine, dacarbazine) à 2 cycles d'ABVD avec une RT de type *involved field* RT (IFRT) de 20 ou 30 Gy. Un récent

Le German Hodgkin Study Group (GHSG)^{7,8}

Adénopathie médiastinale importante (> 1/3 du diamètre thoracique transversal maximal)

Plus de 2 sites atteints

Une combinaison définie de symptômes B et d'une VSE élevée : des symptômes B et une VSE supérieure à 30 mm/h; une VSE supérieure à 50 mm/h sans symptômes B

Une extension extralymphatique, c'est-à-dire toute tumeur qui s'étend à d'autres tissus autres que les ganglions lymphatiques tels que la rate, le thymus, l'anneau de Waldeyer et les plaques de Peyer.

Le European Organization for the Research and Treatment of Cancer (EORTC)⁹

Le ratio de la masse médiastinale (largeur maximale de la masse/diamètre intrathoracique maximal) > 0,35 au niveau de T5-T6

3 sites ou plus d'atteints

Âge ≥ 50 ans au moment du diagnostic

Une combinaison définie de symptômes B et d'une VSE élevée : des symptômes B et une VSE supérieure à 30 mm/h; une VSE supérieure à 50 mm/h sans symptômes B

Le National Cancer Institute of Canada (NCIC)/Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)¹⁰

Un ratio de la masse médiastinale > 0,33 ou une masse > 10 cm

Plus de 3 sites atteints

Âge ≥ 40 ans au moment du diagnostic

Une VSE > 50 mm/h

Une histologie à cellularité mixte

Le National Comprehensive Cancer Network (NCCN)¹¹

Maladie volumineuse (*bulky*) :

Extension extraganglionnaire

Une VSE > 50 mm/h

Plus de 3 sites atteints

Tableau 2. Facteurs de risque défavorables selon les groupes du GHSG, de l'EORTC et du NCIC; avec l'aimable autorisation de Shruthi Kodad, DNB, FHO

suivi à long terme d'un essai clinique a démontré que le groupe avec 2 cycles d'ABVD et une RT de 20 Gy n'était pas inférieur au groupe ayant reçu 4 cycles d'ABVD et une RT de 30 Gy, rapportant chacun une SSP de 87 % et une SG de 94 %¹³. L'essai GHSG HD13 a démontré que l'omission de la bléomycine et/ou de la dacarbazine entraînait une réduction significative du contrôle tumoral¹⁴.

Approche adaptée à la TEP

Dans l'essai clinique GHSG HD16, les patients ont reçu 2 cycles d'ABVD suivi d'une IFRT de 20 Gy ou un traitement adapté selon la réponse par la TEP sans IFRT, et ce, après une TEP-2 négative. Le groupe à TMC a démontré une SSP à cinq ans de 93,4 % contre 86,1 % dans le groupe chimiothérapie seule¹⁵. Des résultats similaires ont été observés dans l'essai du Royaume-Uni (R.-U.) RAPID16 et dans l'essai EORTC H10F⁹. Dans l'essai EORTC H10, des patients atteints de LH de stades I et II de risque favorable ont été randomisés entre un traitement avec 3 cycles d'ABVD et une RT de type *involved node* RT (INRT), tous les patients subissant une TEP après 2 cycles d'ABVD. Dans le groupe expérimental (groupe sans INRT), les patients ont reçu 2 cycles d'ABVD, une TEP, suivie de 2 autres cycles d'ABVD si la TEP était négative, et de 2 cycles de BEACOPP intensifié (bléomycine, étoposide, doxorubicine, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone) avec une INRT si la TEP était positive. Dans le groupe expérimental avec une TEP négative, la différence de SSP était de 11,9 %, ne satisfaisant pas au paramètre d'évaluation de non-infériorité. Il n'y a pas eu de différence de SG. Pour les patients avec une maladie TEP positive, la SSP à 5 ans était de 77 % contre 91 % ($p = 0,002$) et la SG à 5 ans de 89 % contre 96 % ($p = 0,06$), favorisant le groupe BEACOPP intensifié par rapport au groupe ABVD + INRT⁹.

Les essais RAPID du R.-U. et EORTC H10 soutiennent l'utilisation de la radiothérapie en dépit d'une TEP intermédiaire négative. Sur la base de ces grands essais internationaux, les lignes directrices du NCCN et de l'ESMO recommandent la TMC avec 2 cycles d'ABVD suivi d'une radiothérapie de 20 Gy dans le cas d'un LH favorable de stade limité. Pour les patients avec une TEP positive après 2 cycles d'ABVD, les lignes directrices de l'ESMO recommandent 2 cycles de BEACOPP intensifié suivi d'une radiothérapie de type ISRT de 30 Gy⁴. La différence de SSP était cependant faible, et il n'y avait pas d'avantage de SG. Sur la base de ces résultats, la radiothérapie peut être omise chez certains patients en fonction de leurs objectifs thérapeutiques et de leurs caractéristiques, permettant ainsi d'éviter les séquelles à long terme de la RT, telles que les cancers secondaires. Des exemples de cas seraient un patient présentant des comorbidités cardiovasculaires qui reçoit une RT cardiaque, ou une jeune femme, afin d'éviter de recevoir une RT dans la région des ganglions lymphatiques médiastinaux².

Stade limité – défavorable

Approche non adaptée à la TEP

L'essai clinique GHSG HD11 a conclu que 4 cycles d'ABVD devraient être suivis d'une RT de 30 Gy; et

qu'une intensification modérée de la dose de BEACOPP (base) n'a pas amélioré de manière significative l'évolution globale de la maladie de stade limité défavorable⁸. Toutefois, l'essai HD14 a démontré qu'une thérapie intensifiée de 2 cycles de BEACOPP intensifié, suivi de 2 cycles d'ABVD (2 + 2) suivi d'une IFRT a amélioré de manière significative le contrôle tumoral. L'approche 2 + 2 est associée à une toxicité aiguë principalement hématologique, mais aucune toxicité à long terme ni aucun effet sur la SG n'ont été démontrés jusqu'à présent³.

Approche adaptée à la TEP

Dans l'essai H10-U, 79,9 % des patients ont présenté une réponse complète, soit une TEP 2 négative. Cela suggère que la TEP après 2 cycles d'ABVD pourrait aider à individualiser le traitement dans un sous-ensemble de patients présentant une maladie médiastinale volumineuse (*bulky*), ou chez ceux qui ont une TEP-2 positive et qui ont besoin d'un traitement intensifié⁹. L'étude H10-U indique qu'un traitement intensifié consistant en 2 cycles d'ABVD et de 2 cycles de BEACOPP intensifié, suivi d'une INRT de 30 Gy, est plus efficace que le traitement standard de 4 cycles d'ABVD et d'INRT de 30 Gy chez les patients avec une TEP-2 positive. Il est important de noter que la majorité des patients dans le groupe H10 (77,8 % avaient une TEP-2 négative) pourrait encore être traitée efficacement avec seulement 4 cycles d'ABVD⁹. Une analyse préliminaire de l'essai HD14 a révélé une diminution de la réserve ovarienne, mais sans différence significative dans le potentiel de fertilité des femmes, après deux cycles de BEACOPP intensifié et deux cycles d'ABVD, par rapport à quatre cycles d'ABVD¹⁷.

Les lignes directrices du NCCN et de l'ESMO recommandent 4 cycles de polychimiothérapie suivis d'une IFRT ou d'une ISRT de 30 Gy pour les patients présentant une maladie de stade limité défavorable. Les stratégies 2 + 2 et 4 x ABVD sont citées comme étant toutes deux pertinentes. Une stratégie guidée par la TEP similaire à celle de l'essai H10-U est recommandée par les lignes directrices de l'ESMO^{11,18}. Le BEACOPP n'est utilisé que chez les patientes âgées de moins de 60 ans sans comorbidités, et chez les patientes plus jeunes ayant été informées des risques d'une diminution de la réserve ovarienne.

Le lymphome de Hodgkin chez la personne âgée

Les données provenant d'essais prospectifs manquent pour ce groupe de population. Les régimes intensifs tels que le BEACOPP ne sont pas recommandés en raison de l'augmentation de la mortalité liée au traitement. Pour les patients âgés atteints d'un LH de stade précoce favorable, deux cycles d'ABVD combinés à une IF/ISRT de 20 Gy constituent une option thérapeutique viable et efficace¹⁹. Quatre cycles d'ABVD ont été associés à un

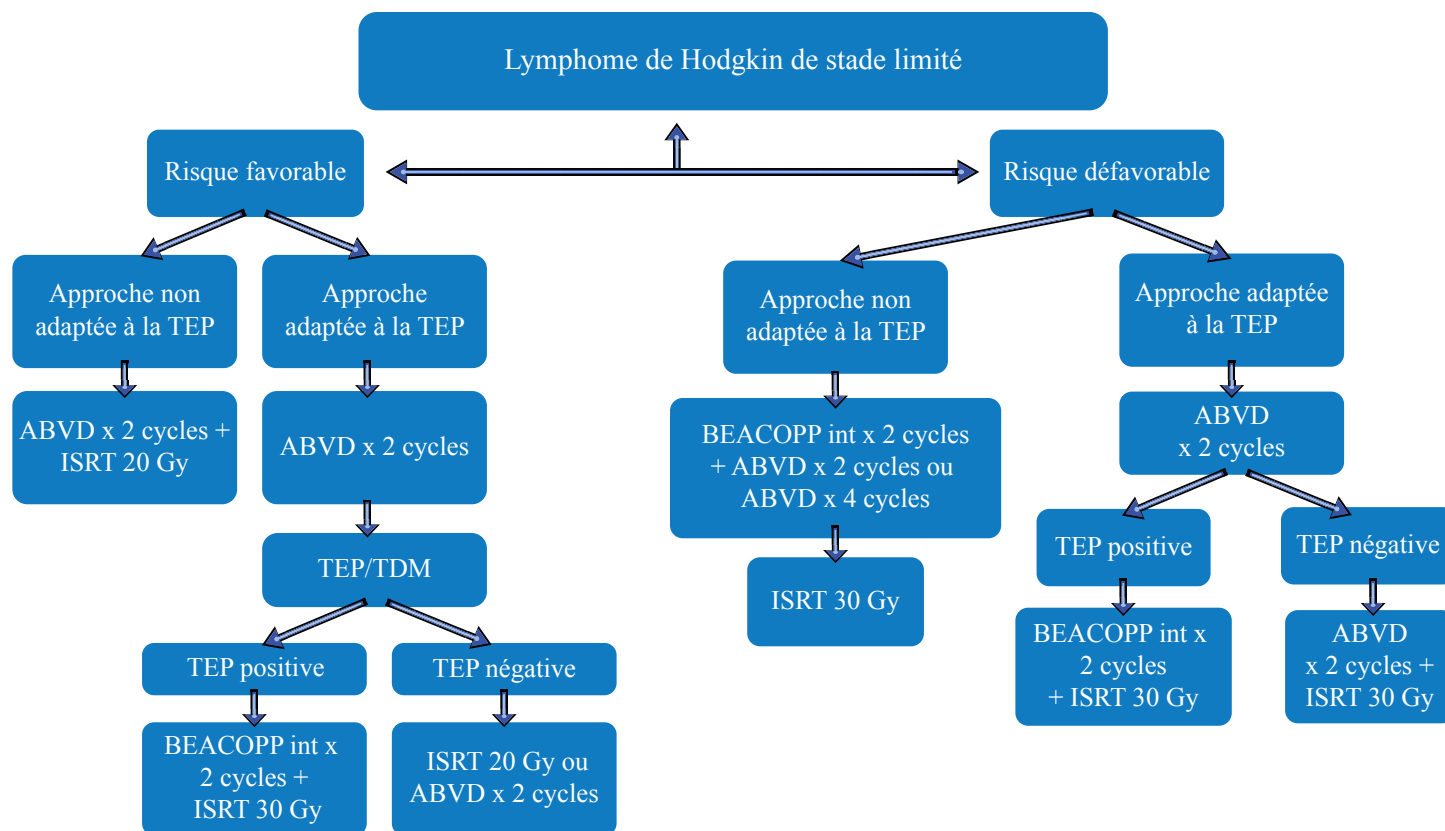


Figure 1. Approche non adaptée à la TEP basée sur les études cliniques GHSG HD10¹³ et GHSG HD14³, et approche adaptée à la TEP basée sur les études EORTC/LYSA/FIL/ H109; adaptée des lignes directrices de l'ESMO⁴.

taux significatif d'effets indésirables graves, en particulier une hématotoxicité et une toxicité pulmonaire liées à la bléomycine, conduisant à un risque accru de mortalité liée au traitement par rapport à seulement deux cycles d'ABVD²⁰. Chez les patients avec un LH de stade limité défavorable, 2 cycles d'ABVD suivi de 2 cycles d'AVD et d'une IF/ISRT de 30 Gy constituent une approche plus prudente. Gunther et al. ont démontré que l'omission partielle de la bléomycine a permis d'être libre de rechute à 99 % à 8 ans²¹.

Conclusion

La majorité des patients avec un LH de stade limité peut maintenant être guérie grâce à une approche adaptée aux risques. Les stratégies adaptées à la réponse par la TEP, qui incluent une réduction des champs de RT, ont été évaluées afin de réduire les toxicités liées aux traitements. Les taux de survie à long terme pour les patients avec un profil de risque favorable sont excellents avec l'ABVD suivi d'une ISRT de 20 Gy. Les patients du groupe de risque défavorable reçoivent typiquement 4 cycles de polychimiothérapie suivie d'une ISRT de 30 Gy. Le BEACOPP intensifié suivi de l'ABVD (2 + 2) est préféré à ABVD lorsqu'un contrôle tumoral optimal est le but principal recherché. Pour les patients qui priorisent la réduction des toxicités liées au traitement, une stratégie de chimiothérapie guidée par la TEP et de BEACOPP intensifié, administrée seulement chez les patients avec

une TEP positive après 2 cycles initiaux d'ABVD, est efficace et constitue une alternative moins toxique que le 2 + 2. Une RT de consolidation peut améliorer le contrôle tumoral dans le LH de stade limité. Par contre, l'omission de la RT peut être possible chez des patients sélectionnés avec une TEP négative (**Figure 1**). Chez les patients de > 60 ans, l'omission de la bléomycine après le second cycle d'ABVD est recommandée.

Auteure correspondante :

Dr. Shruthi Kodad

Email: Shruthi.Kodad@saskcancer.ca

Divulgations des intérêts financiers :

L'auteur n'a rien aucune divulgation financière à rapporter

Références:

- Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, Lister TA, Alliance, Australasian Leukaemia and Lymphoma Group, Eastern Cooperative Oncology Group, European Mantle Cell Lymphoma Consortium, Italian Lymphoma Foundation, European Organisation for Research Treatment of Cancer/Dutch Hemato-Oncology Group, Grupo Español de Médula Ósea, German High-Grade Lymphoma Study Group, German Hodgkin's Study Group, Japanese Lymphoma Study Group, Lymphoma Study Association, NCIC Clinical Trials Group, Nordic Lymphoma Study Group, Southwest Oncology Group, United Kingdom National Cancer. *J Clin Oncol*. 2014;32(27):3059-68.
- Bröckelmann PJ, Sasse S, Engert A. Balancing risk and benefit in early-stage classical Hodgkin lymphoma. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2018 Apr 12;131(15):1666-78.
- Von Tresckow B, Plütschow A, Fuchs M, Klimm B, Markova J, Lohri A, Kral Z, Greil R, Topp MS, Meissner J, Zijlstra JM. Dose-intensification in early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD14 trial. *J Clin Oncol*. 2012 Mar 20;30(9):907-13.
- Eichenauer DA, Aleman BM, André M. Clinical practice guidelines: Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol*. 2018;29(suppl 4):iv19-29.
- Barrington SF, Mackey JE, Schleyer P, Marsden PK, Mikhael NG, Qian W, Mouncey P, Patrick P, Popova B, Johnson P, Radford J. Establishment of a UK-wide network to facilitate the acquisition of quality assured FDG-PET data for clinical trials in lymphoma. *Annals of oncology*. 2011 Mar 1;22(3):739-45.
- El-Galaly TC, d'Amore F, Mylam KJ, de Nully Brown P, Bøgsted M, Bukh A, Specht L, Loft A, Iyer V, Hjorthaug K, Nielsen AL. Routine bone marrow biopsy has little or no therapeutic consequence for positron emission tomography/computed tomography-staged treatment-naïve patients with Hodgkin lymphoma. *Journal of clinical oncology*. 2012 Dec 20;30(36):4508-14.
- Fermé C, Eghbali H, Meerwaldt JH, Rieux C, Bosq J, Berger F, Girinsky T, Brice P, van't Veer MB, Walewski JA, Lederlin P. Chemotherapy plus involved-field radiation in early-stage Hodgkin's disease. *New England Journal of Medicine*. 2007 Nov 8;357(19):1916-27.
- Eich HT, Diehl V, Görgen H, Pabst T, Markova J, Debus J, Ho A, Dörken B, Rank A, Grosu AL, Wiegand T. Intensified chemotherapy and dose-reduced involved-field radiotherapy in patients with early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD11 trial. *J Clin Oncol*. 2010 Sep 20;28(27):4199-206.
- André MPE, Girinsky T, Federico M, et al. Early positron emission tomography response-adapted treatment in stage I and II Hodgkin lymphoma: final results of the randomized EORTC/LYSA/FIL H10 Trial. *J Clin Oncol*. 2017;35(16):1786-94. doi:10.1200/JCO.2016.68.6394
- Meyer RM, Gospodarowicz MK, Connors JM, Pearcey RG, Bezjak A, Wells WA, Burns BF, Winter JN, Horning SJ, Dar AR, Djurfeldt MS. Randomized comparison of ABVD chemotherapy with a strategy that includes radiation therapy in patients with limited-stage Hodgkin's lymphoma: National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group and the Eastern Cooperative Oncology Group. *Journal of Clinical Oncology*. 2005 Jul 20;23(21):4634-42.
- National Comprehensive Cancer Network. NCCN guidelines on Hodgkin lymphoma. 2016 6/21/2016; 3.2016. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hodgkins.pdf. Accessed 3 June 2016.
- Klimm B, Goergen H, Fuchs M, Von Tresckow B, Böll B, Meissner J, Glunz A, Diehl V, Eich HT, Engert A, Borchmann P. Impact of risk factors on outcomes in early-stage Hodgkin's lymphoma: an analysis of international staging definitions. *Annals of oncology*. 2013 Dec 1;24(12):3070-6.
- Sasse S, Bröckelmann PJ, Goergen H, Plütschow A, Müller H, Kreissl S, Buerkle C, Borchmann S, Fuchs M, Borchmann P, Diehl V. Long-term follow-up of contemporary treatment in early-stage Hodgkin lymphoma: updated analyses of the German Hodgkin Study Group HD7, HD8, HD10, and HD11 trials. *Journal of Clinical Oncology*. 2017 Jun 20;35(18):1999-2007.
- Behringer K, Goergen H, Hitz F, Zijlstra JM, Greil R, Markova J, Sasse S, Fuchs M, Topp MS, Soekler M, Mathas S. Omission of dacarbazine or bleomycin, or both, from the ABVD regimen in treatment of early-stage favorable Hodgkin's lymphoma (GHSG HD13): an open-label, randomised, non-inferiority trial. *The Lancet*. 2015 Apr 11;385(9976):1418-27.
- Fuchs M, Goergen H, Kobe C, et al. Positron emission tomography-guided treatment in early-stage favorable Hodgkin lymphoma: final results of the International, Randomized Phase III HD16 Trial by the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol*. 2019;37(31):2835-45. doi:10.1200/JCO.19.00964
- Radford J, Illidge T, Counsell N, Hancock B, Pettengell R, Johnson P, Wimperis J, Culligan D, Popova B, Smith P, McMillan A. Results of a trial of PET-directed therapy for early-stage Hodgkin's lymphoma. *New England Journal of Medicine*. 2015 Apr 23;372(17):1598-607.
- Planchard D, Popat ST, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, Mok TS, Reck M, Van Schil PE, Hellmann MD, Peters S. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2018 Oct 1;29:iv192-237.
- Eichenauer DA, Aleman B, Andre M, et al. Hodgkin lymphoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. In press.
- Böll B, Görgen H, Fuchs M, Plütschow A, Eich HT, Bargetzi MJ, Weidmann E, Junghanß C, Greil R, Scherpe A, Schmalz O. ABVD in older patients with early-stage Hodgkin lymphoma treated within the German Hodgkin Study Group HD10 and HD11 trials. *Journal of clinical oncology*. 2013 Apr 20;31(12):1522-9.
- Connors JM, Jurczak W, Straus DJ, Ansell SM, Kim WS, Gallamini A, Younes A, Alekseev S, Illés Á, Picardi M, Lech-Maranda E. Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III or IV Hodgkin's lymphoma. *New England Journal of Medicine*. 2018 Jan 25;378(4):331-44.
- Gunther JR, Pinnix CC, Gloger GR, Christopherson KM, Fang P, Lee HJ, Ahmed S, Steiner RE, Nair R, Strati P, Neelapu SS. Partial omission of bleomycin for early-stage Hodgkin lymphoma patients treated with combined modality therapy: Does incomplete ABVD lead to inferior outcomes?. *EJHaem*. 2020 Jul;1(1):272-6.

À PROPOS DE L'AUTEUR



Dennis Dong Hwan Kim, M.D.

Le Dr Dennis Kim est clinicien-chercheur au *Princess Margaret Cancer Centre* de Toronto. Ses recherches portent sur la découverte de biomarqueurs à l'aide de la génomique dans les leucémies et les greffes de cellules souches allogéniques, de même que dans la leucémie myéloïde chronique et la maladie du greffon contre l'hôte après une greffe de cellules souches allogéniques. Il a participé à de nombreux projets de séquençage de l'exome dans la leucémie myéloïde aiguë (LMA) à caryotype normal, dans la LMA secondaire à des cancers hématologiques antérieurs, et dans la leucémie myéloïde chronique (LMC). L'orientation future de ses recherches en génomique implique l'intégration de plateformes multiomiques pour étudier les génomes des leucémies, disséquant ainsi les structures clonales d'une manière plus poussée. Il a participé à de nombreux essais cliniques et il est actuellement le chercheur principal d'un essai clinique pivot canadien sur l'arrêt des inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK).

Affiliations:

Département d'hématologie et d'oncologie médicale, au Princess Margaret Cancer Centre
Département d'hématologie de la Faculté de médecine de l'Université de Toronto

LES INHIBITEURS DE TYROSINE KINASE POUR LA PRISE EN CHARGE DE LA LMC EN PREMIÈRE INTENTION DE TRAITEMENT : **UNE VUE D'ENSEMBLE**

Introduction

L'introduction des inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique (LMC) a révolutionné le traitement de cette maladie. Ces agents ont augmenté l'espérance de vie des patients atteints de LMC à 98 % de celle de la population générale¹. Depuis la première approbation de l'imatinib pour le traitement de la LMC (par la FDA américaine en 2001²), trois autres ITK ont été approuvés pour le traitement de première ligne de la LMC en phase chronique (PC), soient : le dasatinib³, le nilotinib⁴ et le bosutinib⁵. Cet article discutera des étapes initiales pour les patients atteints de LMC nouvellement diagnostiquée, des traitements de 1^{re} intention et de sa prise en charge.

Les objectifs du traitement de la LMC en 1^{re} intention

L'objectif du traitement de la LMC a évolué au cours des deux dernières décennies, parallèlement au développement des médicaments. Lorsque l'imatinib a été autorisé pour le traitement de la LMC, l'objectif principal était la réduction de la transformation à la phase blastique (PB) et la prolongation de la survie². Au fur et à mesure que le traitement a évolué, cet objectif s'est transformé vers l'atteinte d'une réponse cytogénétique complète (RCyC) ou d'une réponse moléculaire majeure (RMM) dans un certain délai³⁻⁵. Avec une réplique réussie de multiples

études sur l'interruption des ITK dans le but de tenter une rémission sans traitement (RST)⁶⁻⁸, l'obtention d'une réponse moléculaire profonde (RMP) est requise pour se qualifier à une tentative de RST et elle est également considérée comme l'objectif ultime de la thérapie pour la LMC⁹. De plus, la qualité de vie (QdV) pendant le traitement de la LMC a été soulignée au cours des 10 dernières années, comme un autre objectif important du traitement, puisque plusieurs ITK peuvent induire des toxicités importantes et critiques.

La détermination des objectifs du traitement de première ligne de la LMC doit être individualisée à chaque patient, car la maladie est hétérogène et requiert un examen minutieux de plusieurs facteurs, y compris les caractéristiques démographiques, médicales et la condition physique ou sociale du patient, ainsi que son mode de vie. Il est essentiel d'avoir une discussion approfondie avec les patients et leurs familles avant de choisir l'inhibiteur de tyrosine kinase de première ligne.

Évaluation du risque de la maladie

Pour l'évaluation initiale du risque de la LMC, trois systèmes de stratification du risque ont été fréquemment utilisés⁹ : 1) le score de risque de Sokal, 2) le score de risque de Hasford, 3) le score EUTOS *Long Term Survival Score* (ELTS)⁹. Alors que les scores de risque de Sokal et de

Hasford ont été traditionnellement utilisés pour l'évaluation initiale du risque au cours des quatre dernières décennies, il a été démontré que le score ELTS permet de prédire la probabilité de l'efficacité antileucémique à long terme du traitement par ITK et la probabilité de décès lié à la LMC suite un traitement de première ligne par l'imatinib¹⁰. La formule suivante peut être utilisée pour calculer le score ELTS. De plus, une calculatrice en ligne est disponible à l'adresse suivante : https://www.leukemia-net.org/leukemias/cml/eutos_score/

Le score ELTS =

$$0,0025 \times (\text{âge en année complète}/10)^3 \\ + 0,0615 \times \text{taille de la rate sous l'arc costal} \\ + 0,1052 \times \text{blastés dans le sang périphérique} \\ + 0,4104 \times (\text{nombre de plaquettes}/1000)^{-0,5}$$

Une valeur de score ELTS $\leq 1,5680$ définit le groupe à faible risque

Une valeur de score ELTS $> 1,5680 \leq 2,2185$ définit le groupe de risque intermédiaire

Une valeur de score ELTS $> 2,2185$ définit le groupe à risque élevé

La détection d'anomalies chromosomiques additionnelles (ACA) est également extrêmement utile pour identifier les patients à haut risque⁹. Les ACA à haut risque doivent être étroitement surveillées, notamment la trisomie 8, un deuxième chromosome Ph (Ph+), l'isochromosome 17[(i(17))], +19, -7/7q-, 11q23 ou l'aberration 3q26.2, et les caryotypes aberrants complexes⁹.

Dans la dernière version des recommandations 2020 de l'*European LeukemiaNET* (ELN) pour la LMC, les patients présentant un score ELTS de haut risque ou des ACA à haut risque ont été initialement classés dans une catégorie « avertissement » (*warning*) en raison de leur risque plus élevé de progression et de leur moins bonne réponse au traitement par ITK. Ils nécessitent donc une surveillance attentive de la maladie pendant l'administration du traitement par ITK⁹.

Évaluation des comorbidités et des autres conditions médicales

Sur la base des recommandations 2020 de l'ELN⁹, le bilan diagnostique initial et les investigations devraient inclure un examen physique (en particulier pour la taille de la rate), une FSC avec différentielle, une ponction et une biopsie de la moelle osseuse avec analyse des bandes chromosomiques pour la cytogénétique, une RT-PCR pour *BCR-ABL* avec profil biochimique, et une sérologie pour l'hépatite B. Dans notre centre, le profil lipidique, l'HbA1C, l'analyse d'urine, l'ECG et la radiographie pulmonaire font également partie des examens de routine pour les patients atteints d'une LMC nouvellement diagnostiquée.

Il est de plus en plus reconnu qu'il existe un risque élevé de toxicité cardiovasculaire associé à l'utilisation des ITK de 2^e génération, y compris le nilotinib et le ponatinib, tel que des événements occlusifs artériels¹¹. Par conséquent, il peut être fastidieux d'évaluer le profil de risque cardiovasculaire et les comorbidités sous-jacentes d'un patient atteint de LMC lors de ses visites cliniques. Le score de risque cardiovasculaire de Framingham peut être calculé en fonction de l'âge, du sexe, des antécédents de tabagisme, des taux de cholestérol total et de HDL, de la pression artérielle systolique, ainsi que de l'utilisation d'un traitement antihypertenseur¹². Les groupes à haut risque de comorbidités cardiovasculaires doivent cependant être orientés vers un cardiologue pour une évaluation plus approfondie, en plus de procéder à une échocardiographie 2D.

Considérations pour les interactions médicaments-médicaments

Le risque d'interactions médicamenteuses est un autre facteur qu'il convient de garder à l'esprit au cours du processus de sélection des médicaments ITK de première ligne. Un examen minutieux de l'ensemble de la liste des médicaments du patient est nécessaire¹³. Les interactions médicaments-médicaments peuvent amener les patients atteints de LMC à souffrir de toxicités liées à l'utilisation de l'ITK lui-même ou à des médicaments concomitants en dehors du traitement par ITK.

Prise en charge avant le traitement de première intention par ITK

Avant l'instauration d'un traitement de première intention par ITK, une courte cure d'hydroxyurée peut être administrée avec de l'allopurinol pour prévenir le syndrome de lyse tumorale (SLT), qui peut survenir lors d'un traitement par ITK⁹. Pendant cette phase, une hydratation vigoureuse est également fortement encouragée. On peut envisager le choix de l'ITK à utiliser en première intention chez un patient donné pendant qu'on effectue le contrôle de la numération des globules blancs et/ou des plaquettes qui peut se faire avec l'hydroxyurée. Dans certaines provinces, ce choix est limité par les critères de remboursement.

Choix de l'ITK pour le traitement de première ligne

Actuellement, 4 agents ITK sont disponibles sur le marché : l'imatinib, le nilotinib, le dasatinib et le bosutinib. Leur efficacité, leur profil de toxicité et leur toxicité à long terme sont résumés dans le **Tableau 1**.

	Imatinib	Dasatinib	Nilotinib	Bosutinib
Classe	ITK de 1 ^{re} génération	ITK de 2 ^e génération	ITK de 2 ^e génération	ITK de 2 ^e génération
Posologie	400 mg 1 fois par jour, avec le repas	100 mg 1 fois par jour	300 mg 2 fois par jour, avec restriction alimentaire	400 mg 1 fois par jour
Principales données d'efficacité	RCyC plus élevée, des RMM, SSP et SG meilleures que le traitement par interféron/AraC	RMM et RM4 plus élevées que imatinib; SSP/SG semblables à imatinib	RMM et RM4 plus élevées que imatinib; SG semblable à imatinib	RMM plus élevées que imatinib
RMM	60 à 80 % à 5 ans	76 % à 5 ans	77 % à 5 ans	73,9 % à 5 ans
RM4	35 à 68 % à 5 ans	42 % à 5 ans	66 % à 5 ans	58 % à 5 ans
Données de RST	50 à 60 %	50 à 60 %	50 à 60 %	Non rapportées mais devrait être similaires
Profil de toxicité	Rétention d'eau, symptômes gastro-intestinaux, crampes musculaires, fatigue	Épanchement pleural (jusqu'à 37 % des patients), hypertension pulmonaire	Pancréatite, allongement de l'intervalle QTc, effets indésirables métaboliques	Diarrhée transitoire (jusqu'à 30 % des patients); élévation des transaminases
Toxicité à long terme	Pas de toxicité menaçant le pronostic vital, mais rarement une baisse du DFG	Cas rares d'hypertension pulmonaire et de néphropathie	Toxicité cardiovasculaire d'un événement artériel occlusif	Inconnu
Référence	Étude IRIS ²	Étude DASISION ³	Étude ENESTnd ⁴	Étude BFORE ^{5,14}

Tableau 1. Résumé de l'efficacité et du profil d'innocuité des ITK en première ligne de traitement⁹

RCyC = réponse cytogénétique complète; RM = réponse moléculaire; RMM = réponse moléculaire majeure; RST = rémission sans traitement; SG = survie globale; SSP = survie sans progression.

Trois scénarios possibles pour la sélection individualisée d'un ITK de première intention

Trois scénarios sont présentés ci-dessous afin d'aider les cliniciens à comprendre l'approche lors de sélection individualisée d'un ITK.

1) Un ITK de 2^e génération chez un patient de 55 ans atteint de diabète avec un objectif d'une RST

Un homme de 55 ans, avec des antécédents de diabète, est diagnostiqué avec une LMC-PC. Avec une espérance de vie de plus de 30 ans, l'objectif ultime du traitement devrait être une rémission sans traitement (RST). La maladie est classée de risque intermédiaire et le profil de risque cardiovasculaire est faible. Le patient préfère un agent à prise quotidienne unique en raison de son environnement de travail. Par conséquent, il a été décidé d'opter pour le dasatinib comme traitement de première ligne afin d'augmenter les chances d'obtenir une réponse moléculaire profonde. Le nilotinib est contre-indiqué en raison du diabète.

2) L'imatinib chez une patiente de 82 ans présentant de multiples comorbidités cardiopulmonaires

Une femme de 82 ans reçoit un diagnostic de LMC. Elle présente de multiples comorbidités dont la coronaropathie, la bronchopneumopathie chronique obstructive, une maladie inflammatoire de l'intestin et le diabète. L'objectif pratique du traitement est le contrôle de la maladie afin de prévenir la progression et d'améliorer la survie. La maladie de la patiente est classée de risque intermédiaire, mais le profil de risque cardiovasculaire est très élevé. Dans ce cas, la décision a été de choisir la thérapie par imatinib en tant que traitement initial. Le nilotinib, le dasatinib et le bosutinib sont contre-indiqués en raison des comorbidités sous-jacentes de la patiente.

3) Un ITK de 2^e génération chez un patient de 33 ans avec une LMC à haut risque

Un homme de 33 ans a reçu un diagnostic de LMC-PC et il a une rate de 20 cm palpable à l'examen. Les scores de risque de Sokal et d'ELTS donnent une catégorie de risque de la maladie à haut risque. L'analyse cytogénétique de bandes chromosomiques montre un gain +8 en plus d'une translocation t(9;22). La maladie du patient est à haut risque alors que le profil de risque cardiovasculaire est faible. La décision fut prise d'opter pour le nilotinib en 1^{re} ligne de traitement.

Prise en charge des effets indésirables et des toxicités

Dans la plupart des cas, une prise en charge de soutien des effets indésirables et des toxicités liés à l'utilisation des ITK est nécessaire. Par exemple, le traitement de soutien lié à l'imatinib et au dasatinib comprend l'utilisation de diurétiques pour la rétention d'eau, le remplacement du calcium et des électrolytes pour les crampes musculaires,

et les diurétiques/thérapie stéroïdienne à court terme pour les épanchements pleuraux⁹. Une interruption temporaire du traitement est cependant la première étape de la prise en charge de l'épanchement pleural associé au dasatinib ou de l'élévation des enzymes pancréatiques induite par les ITK. Un arrêt complet du traitement est justifié en cas d'hypertension pulmonaire avec le dasatinib, en cas d'événements cardiovasculaires, y compris d'une maladie occlusive artérielle avec le nilotinib, en cas d'élévation irréversible des enzymes hépatiques avec le bosutinib¹⁵ et en cas d'ectasie vasculaire de l'antrum gastrique avec l'imatinib¹⁶.

Les recommandations interdisciplinaires de la cardiologie et de l'endocrinologie comprennent la prise en charge des risques cardiovasculaires et métaboliques, en adoptant l'évaluation du risque et les modifications du mode de vie, comme la gestion de la tension artérielle, du cholestérol, du régime alimentaire et du poids, la prévention du diabète, l'exercice physique et le sevrage tabagique¹¹.

Surveillance de la réponse

La réponse moléculaire doit être surveillée régulièrement (tous les 3 mois) par qPCR *BCR::ABL1* suite à l'instauration d'un traitement de première ligne par ITK⁹. Plusieurs lignes directrices suggèrent d'établir des jalons moléculaires, tôt dans le traitement, basés sur les qPCR *BCR::ABL1* à 3, 6 et 12 mois (**Tableau 2**). Si le patient obtient des réponses moléculaires inférieures à 10 %^{IS} à 3 mois, à 1 %^{IS} (c.-à-d. une RM2) à 6 mois et à 0,1 %^{IS} (c.-à-d. une réponse moléculaire majeure [RMM]) à 12 mois, alors ces valeurs déterminent que le patient a obtenu une réponse optimale et excluent la nécessité de changer de traitement pour d'autres ITK. Si le patient ne parvient pas à obtenir moins de 10 %^{IS} à 6 mois, moins de 1 %^{IS} à 12 mois, qu'il perd 1 % de sa réponse à tout moment après 12 mois, qu'il développe des mutations du domaine kinase *ABL1* ou que d'autres anomalies chromosomiques apparaissent, le patient sera classé comme « en échec ». Cela implique donc le passage à un nouvel inhibiteur de la tyrosine kinase qui pourra peut-être donner de meilleurs résultats à long terme. Pour les cas qui se situent entre la réponse optimale et l'échec, le patient est classé comme « en avertissement », ce qui implique qu'un suivi très attentif de la réponse est nécessaire, sinon il y a un risque d'échec.

En cas d'échec du traitement, la recherche des mutations dans le domaine tyrosine kinase (DTK) de *ABL1* est la première étape de la surveillance de la réponse^{9,17}. Les cliniciens doivent noter que la limite de détection de la sensibilité analytique des tests de recherche de mutations du DTK de *ABL1* par séquençage de type Sanger est d'environ 10 à 20 %. Cela qui signifie que le test ne capture pas certaines mutations du DTK *ABL1* en raison de cette

	Optimale*	En avertissement	En échec
Initial	-	ACA à haut risque, score ELTS de haut risque	-
3 mois	$\leq 10\%^{IS}$	$> 10\%^{IS}$	$> 10\%^{IS}$ si confirmé
6 mois	$\leq 1\%^{IS}$	> 1 à $10\%^{IS}$	$> 10\%^{IS}$
12 mois	$\leq 0,1\%^{IS}$	$> 0,1$ à $1\%^{IS}$	$> 1\%^{IS}$
À tout moment	$\leq 0,1\%^{IS}$	$> 0,1$ à $1\%^{IS}$ Perte de $\leq 0,1\%^{IS}$	$> 1\%^{IS}$ Mutation de résistance, ACA à haut risque
* Pour les patients visant une RST, la réponse optimale (à tout moment) est un $BCR::ABL1 \leq 0,01\%^{IS}$ (c.-à-d. une RM4).			

Tableau 2. Jalons moléculaires pour le traitement de 1^{re} ligne de la LMC basés sur les niveaux de transcripts $BCR::ABL1^9$

limite de détection, en particulier chez les patients dont les niveaux de PCR sont inférieurs à $1\%^{IS}$.

Lorsqu'un patient obtient une réponse de 1 à $0,1\%^{IS}$ ou une réponse plus profonde, il est alors recommandé de répéter l'analyse de bandes chromosomiques à partir de l'échantillon de moelle, en plus de la qPCR $BCR::ABL1$. Environ 10 % des patients atteints de LMC obtiennent une réponse qui pourrait entraîner une évolution clonale dans un clone négatif pour le chromosome Philadelphie¹⁸. Certains de ces cas, en particulier ceux qui présentent une monosomie 5/7, une del(5) ou del(7), peuvent développer un SMD/LMA, bien que cela soit rare.

Essais cliniques en cours et à venir pour le traitement de première ligne de la LMC

L'asciminib est un nouvel inhibiteur, premier de sa classe, qui cible spécifiquement la poche myristoyle de l'ABL1 (STAMP - *Specifically Targeting the ABL Myristoyl Pocket*)¹⁹. Il est actuellement étudié chez des patients atteints de LMC nouvellement diagnostiquée en phase chronique. Les résultats de ces essais pivots devraient être disponibles d'ici une à deux années.

Conclusion

Le choix individualisé d'un médicament de première ligne à base d'inhibiteurs de la tyrosine kinase doit être sélectionné après une discussion approfondie avec les patients atteints d'une LMC nouvellement diagnostiquée. Ce processus de sélection comprend une discussion détaillée sur les objectifs du traitement de la LMC, le risque de la maladie, ainsi qu'une meilleure compréhension des comorbidités sous-jacentes et des affections médicales concomitantes avant de procéder à la sélection finale de l'ITK de choix pour la première ligne de traitement.

Auteur correspondant :

D^r Dennis Kim

Courriel : dr.dennis.kim@uhn.ca

Divulgations des relations financières :

Le D^r Kim rapporte avoir reçu des subventions de recherche et des honoraires de la part de Novartis, Pfizer, Bristol Myers Squibb et des Laboratoires Paladin

Références :

1. Bower H, Bjorkholm M, Dickman PW, Hoglund M, Lambert PC, Andersson TM. Life Expectancy of Patients With Chronic Myeloid Leukemia Approaches the Life Expectancy of the General Population. *J Clin Oncol*. 2016;34(24):2851-2857.
2. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2003;348(11):994-1004.
3. Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2010;362(24):2260-2270.
4. Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2010;362(24):2251-2259.
5. Cortes JE, Gambacorti-Passerini C, Deininger MW, et al. Bosutinib Versus Imatinib for Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia: Results From the Randomized BFORE Trial. *J Clin Oncol*. 2018;36(3):231-237.
6. Saussele S, Richter J, Guilhot J, et al. Discontinuation of tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukaemia (EURO-SKI): a prespecified interim analysis of a prospective, multicentre, non-randomised, trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(6):747-757.
7. Laneville P. When to Stop Tyrosine Kinase Inhibitors for the Treatment of Chronic Myeloid Leukemia. *Curr Treat Options Oncol*. 2018;19(3):15.
8. Kim DDH, Novitzky-Basso I, Kim TS, et al. Optimal duration of imatinib treatment/deep molecular response for treatment-free remission after imatinib discontinuation from a Canadian tyrosine kinase inhibitor discontinuation trial. *Br J Haematol*. 2021;193(4):779-791.
9. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2020;34(4):966-984.
10. Pfirrmann M, Clark RE, Prejzner W, et al. The EUTOS long-term survival (ELTS) score is superior to the Sokal score for predicting survival in chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2020;34(8):2138-2149.
11. Cortes J. How to manage CML patients with comorbidities. *Blood*. 2020;136(22):2507-2512.
12. Kantarjian HM, Hughes TP, Larson RA, et al. Long-term outcomes with frontline nilotinib versus imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 10-year analysis. *Leukemia*. 2021;35(2):440-453.
13. Haouala A, Widmer N, Duchosal MA, Montemurro M, Buclin T, Decosterd LA. Drug interactions with the tyrosine kinase inhibitors imatinib, dasatinib, and nilotinib. *Blood*. 2011;117(8):e75-87.
14. Brummendorf TH, Cortes JE, Milojkovic D, et al. Bosutinib versus imatinib for newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia: final results from the BFORE trial. *Leukemia*. 2022;36(7):1825-1833.
15. Cortes JE, Apperley JF, DeAngelo DJ, et al. Management of adverse events associated with bosutinib treatment of chronic-phase chronic myeloid leukemia: expert panel review. *J Hematol Oncol*. 2018;11(1):143.
16. Ong J, Yeung D, Filshie R, Hughes TP, Nandurkar H. Imatinib-induced gastric antral vascular ectasia in three patients with chronic myeloid leukaemia. *Int J Hematol*. 2015;102(5):639-642.
17. Soverini S, Hochhaus A, Nicolini FE, et al. BCR-ABL kinase domain mutation analysis in chronic myeloid leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors: recommendations from an expert panel on behalf of European LeukemiaNet. *Blood*. 2011;118(5):1208-1215.
18. Issa GC, Kantarjian HM, Gonzalez GN, et al. Clonal chromosomal abnormalities appearing in Philadelphia chromosome-negative metaphases during CML treatment. *Blood*. 2017;130(19):2084-2091.
19. Hughes TP, Mauro MJ, Cortes JE, et al. Asciminib in Chronic Myeloid Leukemia after ABL Kinase Inhibitor Failure. *N Engl J Med*. 2019;381(24):2315-2326.

À PROPOS DE L'AUTEUR



Guillaume Richard-Carpentier, M.D.

Guillaume Richard-Carpentier est hématologue au sein du Programme des leucémies du *Princess Margaret Cancer Centre*. Il est professeur adjoint et clinicien chercheur, au Département de médecine de l'Université de Toronto. Après avoir terminé sa résidence en hématologie à l'Université de Montréal, il a poursuivi sa formation dans le programme de clinicien-chercheur et de maîtrise en sciences biomédicales, profil recherche clinique, de l'Université de Montréal. Il a ensuite effectué un stage postdoctoral de clinique et de recherche de deux ans au Département des leucémies du *MD Anderson Cancer Center*, à Houston, au Texas. Le Dr Richard-Carpentier s'intéresse à la recherche translationnelle et clinique sur les leucémies aiguës et les SMD, en se concentrant sur l'identification et le développement de biomarqueurs. Il s'intéresse également au développement et aux essais cliniques en phase précoce portant sur les nouvelles thérapies ciblées et les nouvelles combinaisons de thérapies.

Affiliations:

Princess Margaret Cancer Centre, University Health Network
Professeur adjoint, Département de médecine, Université de Toronto

SCHÉMAS DE MOINDRE INTENSITÉ À BASE DE VÉNÉTOCLAX POUR LA LEUCÉMIE MYÉLOÏDE AIGÜE : PERLES DE LA PRATIQUE CLINIQUE POUR UN NOUVEAU STANDARD DE SOINS

Introduction

La leucémie myéloïde aiguë (LMA) est une maladie hétérogène dont les caractéristiques génétiques et les résultats cliniques sont variés. La principale option à visée curative pour la LMA demeure la chimiothérapie intensive et la greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) allogénique chez des patients sélectionnés¹. Toutefois, avec un âge médian au diagnostic de 67 ans et des comorbidités fréquentes, une large proportion de patients diagnostiqués avec une LMA n'est pas admissible à une chimiothérapie intensive. Jusqu'à récemment, les seuls traitements disponibles pour les patients atteints de LMA non admissibles à une chimiothérapie intensive étaient les agents hypométhylants (AHM) en monothérapie, tels que l'azacitidine et la décitabine, ou la cytarabine à faible dose (LDAC)²⁻⁴. Chez les patients plus âgés atteints de LMA, il a été rapporté que ces traitements amélioraient les issues de la maladie par rapport aux meilleurs soins de soutien seuls. Cependant, dans les études cliniques, la médiane de survie globale attendue est restée inférieure à 12 mois. Nos connaissances croissantes de la biologie de la LMA ont heureusement accéléré le développement de nouveaux médicaments ciblés pour cette maladie⁵. Parmi ceux-ci, le vénétoclax, un inhibiteur de la protéine antiapoptotique *B-cell lymphoma 2* (BCL-2), a complètement changé le paysage thérapeutique de la LMA, en particulier pour les patients inadmissibles à une chimiothérapie intensive. Le vénétoclax est approuvé par Santé Canada en association

avec l'azacitidine ou avec la cytarabine à faible dose pour le traitement des adultes atteints de leucémie myéloïde aiguë (LMA) nouvellement diagnostiquée qui sont âgés de 75 ans ou plus, ou qui présentent des comorbidités qui excluent le recours à une chimiothérapie d'induction intensive. Cette approbation est basée sur les deux essais pivots randomisés de phase 3, VIALE-A (azacitidine plus vénétoclax) et VIALE-C (cytarabine plus vénétoclax)^{6,7}. Bien qu'en apparence plus faciles à administrer qu'une chimiothérapie intensive, les régimes à base de vénétoclax ne sont pas aussi « non intensifs » qu'on le croit parfois. Ils requièrent la mise en œuvre de mesures de précaution et de surveillance spécifiques afin d'éviter une toxicité excessive et d'optimiser les résultats pour les patients (**Tableau 1**). Nous passerons ici en revue les points pratiques permettant d'administrer en toute sécurité les régimes à base de vénétoclax aux patients atteints de LMA inadmissibles à une chimiothérapie intensive.

Sélection des patients appropriés

Définir l'admissibilité à la chimiothérapie intensive peut s'avérer difficile. Pour définir les patients inadmissibles à une chimiothérapie intensive, nous utilisons habituellement les facteurs liés au patient qui sont associés à un risque élevé de complications graves ou de décès pendant l'induction. Les critères d'inclusion utilisés dans l'essai VIALE-A étaient les suivants : un âge de 75 ans

ou plus; une insuffisance cardiaque congestive (ICC) symptomatique ou fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) $\leq 50\%$; une angine stable chronique; un volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) ou une capacité de diffusion pulmonaire du monoxyde de carbone (DLCO) $\leq 65\%$; et un statut de performance selon l'*Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) de 2 ou 3⁶. Ces critères sont utilisés pour le remboursement du vénétoclax en association avec l'azacitidine pour la LMA nouvellement diagnostiquée chez les patients inadmissibles à une chimiothérapie intensive. Outre les facteurs liés au patient, des facteurs liés à la maladie peuvent également peser dans la décision de choisir des schémas thérapeutiques de moindre intensité à base de vénétoclax. Les patients présentant un risque génétique défavorable (p. ex., un caryotype complexe, une monosomie 5 ou 7, une mutation du gène *TP53*) répondent mal à la chimiothérapie intensive, avec des taux de rémission complète (RC) de l'ordre de 30 à 50 %⁸. D'autres facteurs, tels qu'un antécédent de néoplasie hématologique comme le syndrome myélodysplasique (SMD) ou les néoplasies myéloprolifératives (NMP), ainsi qu'une exposition antérieure à la chimiothérapie ou à la radiothérapie (une LMA liée à la thérapie), sont également associés à des taux plus faibles de RC⁹. En présence de ces caractéristiques de risque défavorables, les régimes de moindre intensité à base de vénétoclax pourraient être aussi efficaces qu'une chimiothérapie intensive pour atteindre la RC, mais avec moins de toxicité. Par conséquent, les régimes de moindre intensité pourraient constituer des options thérapeutiques plus appropriées chez les patients plus âgés (60 à 75 ans) ou chez ceux qui présentent des comorbidités non sévères, pour lesquels la tolérance à la chimiothérapie intensive est incertaine, mais dont les chances d'obtenir une RC avec une chimiothérapie intensive sont faibles. En revanche, une chimiothérapie intensive avec des ajustements posologiques selon les besoins est probablement l'option de traitement optimale chez les patients âgés ou présentant des comorbidités, diagnostiqués avec des sous-types de LMA chimiosensibles tels que la LMA avec une inv(16)/t(16;16) ou une t(8;21) ou avec une maladie extramédullaire.

Un critère d'exclusion important à souligner dans l'essai VIALE-A est l'exposition antérieure à un AHM ou à une chimiothérapie pour des antécédents de SMD. Ces patients pouvaient cependant participer à l'essai VIALE-C évaluant l'association de la LDAC et du vénétoclax. Malheureusement, les patients atteints de LMA issue d'une progression d'un SMD traité par un AHM ou par chimiothérapie sont confrontés à un mauvais pronostic en raison de l'absence de thérapies approuvées, financées et efficaces¹⁰. Malgré des données limitées dans ce sous-groupe de patients, l'ajout hors indication du vénétoclax à un AHM ou son utilisation en association avec la LDAC peut aider à obtenir une rémission et apporter un bénéfice à

long terme, en particulier chez les patients en rémission qui peuvent par la suite procéder à une GCSH¹¹.

D'autres facteurs importants sont à prendre en compte dans le choix du traitement de première ligne pour les patients atteints de LMA, tels que les préférences du patient et ses objectifs de soins, la distance qui le sépare d'un centre de référence en leucémie pour subir une chimiothérapie d'induction, et l'admissibilité potentielle à une GCSH ultérieure.

Prévention du syndrome de lyse tumorale

Le vénétoclax peut provoquer un syndrome de lyse tumorale (SLT) en induisant rapidement l'apoptose des cellules leucémiques. Le risque rapporté de SLT avec les traitements à base de vénétoclax dans la LMA est de 1 % à 5 % environ. Heureusement, le SLT cliniquement significatif avec insuffisance rénale sévère est rare^{6,7}. Les facteurs de risque du SLT comprennent une insuffisance rénale chronique (IRC) initiale, une insuffisance rénale aiguë (IRA) toujours en cours, une hyperleucocytose (nombre de globules blancs [GB] $> 50 \times 10^9/L$) et une LMA avec des mutations *NPM1* et/ou *IDH1/2* qui sont plus sensibles au vénétoclax. Il est important de noter que les faibles taux de SLT rapportés dans les essais cliniques ont été observés avec la mise en œuvre de mesures préventives pour le SLT qui sont décrites ici (**Tableau 1**).

Tout d'abord, le SLT étant associé à une leucocytose, la numération des globules blancs doit être inférieure à $25 \times 10^9/L$ avant l'amorce du traitement à base de vénétoclax. Une réduction du nombre de globules blancs peut se faire avec de l'hydroxyurée ou par des doses intermédiaires de cytarabine (500 à 1000 mg IV). Deuxièmement, l'hydratation est extrêmement importante pour prévenir un SLT cliniquement significatif. Pour les patients hospitalisés, une hydratation intraveineuse (IV) avec une solution saline normale à 100 mL/h est une bonne stratégie, mais une hydratation orale d'au moins 2 000 mL par jour est adéquate chez les patients capables d'y adhérer. Il est également important de traiter et de contrôler toute insuffisance rénale aiguë (IRA) présente avant d'initier un traitement à base de vénétoclax et d'éviter l'administration de médicaments néphrotoxiques. Troisièmement, tous les patients doivent se voir prescrire de l'allopurinol avant d'instaurer le traitement, et certains patients présentant un SLT spontané ou à haut risque de SLT doivent se voir administrer de la rasburicase. Lors de la prescription de la rasburicase, je choisis généralement une dose unique de 3 mg en intraveineux, qui peut être répétée si nécessaire en fonction des taux d'acide urique et de l'état du patient. Finalement, le vénétoclax doit être instauré à faible dose et augmenté graduellement jusqu'à la dose cible sur une période de quelques jours pour minimiser le risque de SLT. Les doses recommandées de vénétoclax, en association

Prévention du syndrome de lyse tumorale

- Instaurer le traitement en milieu hospitalier pour les patients à haut risque
- Avoir un nombre de globules blancs $\leq 25 \times 10^9/L$ avant l'instauration du traitement
- Assurer une hydratation IV (solution saline normale à 100 mL/h) ou hydratation orale (2 000 mL PO/ jour)
- Prescrire des agents antihyperuricémiques : de l'allopurinol pour tous et de la rasburicase chez les patients à haut risque
- Instaurer le traitement par vénétoclax avec une période d'augmentation graduelle de la dose (**Figure 1**)
- Surveiller le SLT en analysant les paramètres biochimiques du sang avant chaque dose et de 6 à 8 heures après chaque nouvelle dose.

Prévention des complications infectieuses

- Prophylaxie antibactérienne (p. ex., lévofloxacine à 500 mg PO 1 fois par jour)
- Prophylaxie antivirale (p. ex., valacyclovir à 500 mg PO 2 fois par jour)
- Prophylaxie antifongique (p. ex., posaconazole à 300 mg PO 1 fois par jour)
- Prophylaxie contre la réactivation du VHB
- Considérer d'arrêter les prophylaxies antibactérienne et antifongique lorsque le NAN est $\geq 1,0 \times 10^9/L$

Évaluation de la réponse et prise de charge des cytopénies

- Faire une évaluation médullaire par PMO à la fin du cycle 1 (entre le jour 21 et le jour 28) et à la fin de chaque cycle jusqu'à l'obtention d'une RC/RCi
- Passer au cycle suivant au jour 29 en cas de persistance de la maladie
- Passer au cycle suivant lorsque le NAN est $\geq 1,0 \times 10^9/L$ et le nombre de plaquettes est $\geq 100 \times 10^9/L$
- En cas de cytopénie persistante ≥ 42 jours, réduire la durée du vénétoclax (à 21, 14 ou 7 jours)
- Éviter de retarder le prochain cycle de plus de 4 semaines
- Utiliser le G-CSF chez les patients qui ont une RC/RCi et une neutropénie légère/modérée (NAN $> 0,5 \times 10^9/L$)

Ajustements posologiques de vénétoclax

- Réduire la dose de 50 % avec les inhibiteurs modérés du CYP3A4 (p. ex., fluconazole, isavuconazole, ciprofloxacine, diltiazem, etc.) – Dose cible de 200 mg avec l'azacitidine.
- Réduire la dose de 75 % avec les inhibiteurs puissants du CYP3A4 (p. ex., posaconazole, voriconazole, ritonavir, etc.) – Dose cible de 100 mg avec l'azacitidine.
- Éviter les inducteurs du CYP3A4 et utiliser des médicaments alternatifs

Tableau 1. Perles de la pratique clinique pour l'utilisation des schémas de moindre intensité à base de vénétoclax.

Abréviations : G-CSF = granulocyte colony stimulating factor/facteur de croissance granulocytaire; IV = intraveineux; NAN = nombre absolu de neutrophiles; PMO = ponction de la moelle osseuse; RC = rémission complète; RCi = rémission complète avec récupération hématologique incomplète; SLT = syndrome de lyse tumorale; VBH = virus de l'hépatite B.

Période d'augmentation graduelle de la dose de vénétoclax	Jour 1	Jour 2	Jour 3
Aucun inhibiteur du CYP3A4	 100 mg	 200 mg	 400 mg
Inhibiteur modéré du CYP3A4 (Fluconazole, isavuconazole, ciprofloxacine, diltiazem)	 50 mg	 100 mg	 200 mg
Inhibiteur puissant du CYP3A4 (Posaconazole, voriconazole, ritonavir)	 20 mg	 50 mg	 100 mg

Figure 1. Instauration du traitement par vénétoclax avec une période d'augmentation graduelle de la dose et les ajustements de doses appropriés en cas d'administration concomitante de médicaments inhibiteurs du CYP3A4.

avec l'azacitidine, sont de 100 mg au jour 1, 200 mg au jour 2 et de 400 mg au jour 3 et suivants (**Figure 1**). En association avec la LDAC, un quatrième jour est ajouté à la période d'augmentation graduelle de la dose, pour atteindre la dose cible de 600 mg au jour 4. Afin de surveiller le SLT, il est recommandé d'effectuer l'analyse des paramètres biochimiques du sang chaque jour avant l'administration de la dose lors de l'instauration du traitement, de 6 à 8 heures après l'administration de la dose initiale et à chaque augmentation de dose. Dans les essais cliniques VIALE-A et VIALE-C, les patients ont dû être hospitalisés pendant la période d'augmentation graduelle de la dose de vénétoclax afin d'appliquer les mesures préventives et de surveiller étroitement le SLT. Compte tenu de la faible fréquence du SLT dans la LMA, il est raisonnable d'envisager la période d'augmentation de la dose graduelle en ambulatoire pour les patients à faible risque, à condition que les mesures préventives et la surveillance du SLT mentionnées ci-dessus puissent être mises en œuvre et que les patients se conforment à l'hydratation orale¹².

Prévention des complications infectieuses

Les infections demeurent l'une des principales causes de mortalité chez les patients atteints de LMA. Dans l'essai VIALE-A, les infections de tous grades confondus ont été plus fréquentes avec l'association vénétoclax-azacitidine vs azacitidine (84 % contre 67 %), de même que l'incidence de la fièvre neutropénique (42 % contre 19 %). Inversement, l'incidence de la fièvre neutropénique était similaire chez les patients traités par l'association vénétoclax-LDAC ou par placebo dans l'essai VIALE-C (32 % vs 29 %). Pour réduire les risques de neutropénie fébrile et d'infections chez les patients atteints de LMA, il est recommandé d'administrer une prophylaxie antimicrobienne avec une fluoroquinolone pour la prévention des infections bactériennes, et de l'acyclovir ou du valacyclovir pour la prévention des infections par le virus herpès simplex (HSV) ou le virus varicelle-zona (VZV) (**Tableau 1**)¹³.

Il n'existe pas d'essais cliniques randomisés évaluant le bénéfice des antimicrobiens prophylactiques chez les patients atteints de LMA recevant des traitements non intensifs, mais la profondeur et la durée de la neutropénie (généralement $< 0,5 \times 10^9/L$ pendant > 7 jours), observées avec les traitements à base de vénétoclax, justifient leur utilisation. Pour la prophylaxie bactérienne, je préfère la lévofloxacine en raison de son administration quotidienne et de son absence d'inhibition du CYP3A4, contrairement à la ciprofloxacine. Les infections fongiques invasives sont malheureusement fréquentes chez les patients traités avec des schémas à base de vénétoclax; une étude clinique ayant rapporté un taux de 12,6 %¹⁴. Par conséquent, une prophylaxie antifongique avec un triazole ayant une activité fongicide (posaconazole, voriconazole ou

isavuconazole) est également recommandée^{13,15}. Les triazoles à activité fongicide pour la prophylaxie de l'aspergillose chez les patients atteints de LMA ne sont pas uniformément accessibles dans toutes les provinces, malheureusement en raison de leur coût élevé et des critères de remboursement restrictifs de ces médicaments. Au minimum, le fluconazole peut prévenir la candidose oropharyngée ou œsophagienne, et la candidémie chez ces patients. Il est important de noter que les antifongiques azolés sont des inhibiteurs du CYP3A4 et que des ajustements de la dose de vénétoclax sont nécessaires en cas d'administration concomitante de ces médicaments, comme décrits ci-dessus (**Figure 1**). Les patients présentant un risque de réactivation du virus de l'hépatite B (VHB) (anti-HBc positif) doivent également recevoir un inhibiteur nucléosidique de la transcription inverse (p. ex., entécavir ou ténofovir). La prophylaxie contre *Pneumocystis jiroveci* n'est pas recommandée de manière systématique, mais elle peut être envisagée chez les patients présentant des facteurs de risque supplémentaires.

En résumé, je prescris une triple prophylaxie avec la lévofloxacine, le posaconazole et le valacyclovir aux patients traités avec des schémas de moindre intensité à base de vénétoclax, que je poursuis jusqu'à ce qu'ils obtiennent une rémission (**Tableau 1**). Une fois en rémission avec des neutrophiles $\geq 1,0 \times 10^9/L$, je poursuis généralement le valacyclovir et je suspends la prophylaxie antibactérienne et antifongique tant que les épisodes de neutropénie, s'il y en a, sont brefs (< 7 jours) et non sévères.

Surveillance de la réponse et prise en charge des cytopénies

L'ajout du vénétoclax à la LDAC ou à l'azacitidine est associé à des taux plus élevés de cytopénie sévère et prolongée. Au cours du premier cycle, je surveille la formule sanguine complète (FSC) deux fois par semaine, car la majorité des patients ont besoin de transfusions. À la fin du premier cycle de l'azacitidine + vénétoclax, la plupart des patients auront un nombre absolu de neutrophiles (NAN) $< 0,5 \times 10^9/L$ et un nombre de plaquettes $< 50 \times 10^9/L$. Il est donc essentiel de procéder à une ponction de la moelle osseuse (PMO) et à une biopsie à la fin du premier cycle pour déterminer si la cytopénie est liée à la persistance de la maladie ou à l'effet du traitement. Environ 50 % des patients qui obtiennent une rémission avec un traitement à base de vénétoclax y parviendront après le premier cycle, et les autres, généralement après le deuxième cycle. Habituellement, j'effectue une PMO à la fin du 1^{er} cycle vers le jour 21 afin de savoir, au jour 28, si les patients ont obtenu une rémission morphologique (≤ 5 % de blastes dans la moelle osseuse). Chez les patients dont la maladie persiste, il est recommandé de procéder à un deuxième

cycle, sans attendre la récupération des résultats de la FSC. Chez les patients en rémission, mais sans récupération complète de la numération ($\text{NAN} < 1,0 \times 10^9/\text{L}$ et/ou plaquettes $< 100 \times 10^9/\text{L}$), il est recommandé d'attendre la récupération de la numération avant de procéder au deuxième cycle. Dans ces situations, j'arrête le vénétoclax dès que j'obtiens les résultats de la PMO, même si le patient n'a pas terminé 28 jours de traitement. Lorsque le NAN se rétablit, c'est-à-dire qu'il est $\geq 1,0 \times 10^9/\text{L}$ et que le nombre de plaquettes est $\geq 100 \times 10^9/\text{L}$ dans les deux semaines suivant la fin du cycle (jour 42), les patients peuvent passer au cycle suivant sans ajustement de la dose. Chez les patients présentant un certain degré de récupération des résultats de leur FSC avec un $\text{NAN} \geq 0,5 \times 10^9/\text{L}$ et un nombre de plaquettes $\geq 50 \times 10^9/\text{L}$, je procède généralement au cycle suivant, en ajustant la durée du vénétoclax à 21 ou 14 jours, en fonction de la durée du cycle précédent. Chez les patients dont les résultats de la FSC ne se sont pas rétablis après 42 jours, je refais une PMO pour réévaluer si la leucémie n'est pas en rémission ou si l'aplasie de la moelle osseuse est persistante. Chez les patients présentant une aplasie persistante sans récupération des paramètres de la FSC, je procède au cycle de traitement suivant, après avoir suspendu le traitement pour un maximum de 3 à 4 semaines. Dans ces circonstances, j'ajuste le traitement en diminuant la durée du vénétoclax à 7 ou 14 jours et parfois de l'azacitidine à 5 jours au lieu de 7 jours. Chez les patients présentant une cytopénie persistante, la rechute est presque garantie en l'absence de traitement pour une période prolongée. Pour les cycles subséquents, j'applique le même algorithme, en passant au cycle suivant chaque fois que le NAN redevient $\geq 1,0 \times 10^9/\text{L}$ avec une numération plaquettaire $\geq 100 \times 10^9/\text{L}$ (ou au moins un $\text{NAN} \geq 0,5 \times 10^9/\text{L}$ et des plaquettes $\geq 50 \times 10^9/\text{L}$) sans ajustement de la dose, si la durée des cycles est inférieure à 42 jours. En plus, je diminue la durée du traitement du vénétoclax si la cytopénie persiste au-delà de 42 jours. Bien que les essais cliniques VIALE-A et VIALE-C aient prévu des protocoles d'administration du vénétoclax en continu, la majorité des patients recevront généralement le vénétoclax pendant 14 à 21 jours une fois le traitement établi et auront une durée de cycle d'environ 5 semaines. Les données post hoc de ces essais ont montré que les patients bénéficiant de ces ajustements posologiques ont des résultats similaires à ceux des patients qui peuvent suivre le traitement sans modifications ni retards. Le filgrastim (G-CSF) peut être administré sans inquiétude aux patients présentant une neutropénie légère à modérée après l'obtention d'une rémission complète. Je l'utilise chez les patients qui ont été capables de récupérer spontanément leurs neutrophiles lors des cycles précédents, et qui ont une durée et une longueur de cycle stable de vénétoclax. En fonction des résultats de la FSC des patients et du risque de rechute basé sur les caractéristiques génétiques, je répète la PMO

tous les 3 à 6 cycles ou chaque fois qu'il y a de nouvelles cytopénies significatives suggérant une rechute. Si les patients rechutent après leur première réponse, il m'arrive d'augmenter à nouveau la durée du vénétoclax à 28 jours et celle de l'azacitidine à 7 jours pour tenter de sauver leur réponse, ou au moins, de stabiliser leur maladie le temps d'envisager d'autres thérapies, s'il en existe.

Ajustements posologiques de vénétoclax

Le vénétoclax est métabolisé par le CYP3A4 et l'administration concomitante d'inhibiteurs ou d'inducteurs du CYP3A4 affectera la concentration plasmatique du vénétoclax. Des ajustements de dose sont donc justifiés chez les patients qui reçoivent des produits pharmaceutiques qui modifient le métabolisme du CYP3A4 afin d'éviter une toxicité excessive, en particulier une myélosuppression sévère et prolongée (**Tableau 1**). Les inhibiteurs puissants du CYP3A4 tels que le posaconazole, le voriconazole et le ritonavir nécessitent une réduction de la dose de vénétoclax de 75 % à 90 %¹⁶. Par conséquent, les patients traités par vénétoclax en association avec l'azacitidine doivent instaurer le traitement avec une période d'augmentation graduelle de la dose de vénétoclax à 20 mg au jour 1; 50 mg au jour 2; et 100 mg au jour 3 et suivants. Certaines données suggèrent même une dose stable de 70 mg de vénétoclax avec l'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4, en particulier le posaconazole (**Figure 1**). La dose de vénétoclax doit être réduite à 50 % de la dose cible avec les inhibiteurs modérés du CYP3A4 tels que la ciprofloxacine, le fluconazole et le diltiazem. Par conséquent, lorsque donné association avec l'azacitidine, le vénétoclax doit être administré à 50 mg le jour 1, 100 mg le jour 2 et 200 mg le jour 3 et suivants, lorsque donné avec un inhibiteur modéré du CYP3A4. (**Figure 1**). Comme mentionné ci-dessus, je préfère utiliser la lévofloxacine pour la prophylaxie antibactérienne, car l'effet additif de la ciprofloxacine et d'un antifongique triazolé sur l'inhibition du CYP3A4 n'est pas connu; il n'est donc pas possible de faire des recommandations éclairées sur les ajustements de la dose de vénétoclax. Le pamplemousse, la carambole et les oranges de Séville contiennent également un inhibiteur du CYP3A4 et doivent être évités par les patients qui prennent du vénétoclax. Les inducteurs du CYP3A4 tels que la carbamazépine, la phénytoïne ou la rifampicine doivent être évités car ils peuvent diminuer l'effet clinique du vénétoclax. Des médicaments alternatifs devraient être utilisés à la place de ceux-ci.

Conclusions et perspective futures

L'ajout du vénétoclax à des schémas thérapeutiques de moindre intensité a considérablement modifié l'approche thérapeutique pour les patients atteints de LMA nouvellement diagnostiquée et inadmissibles à une chimiothérapie intensive. Ces schémas améliorent les taux de rémission et la survie globale par rapport à la LDAC ou aux AHM en monothérapie, mais nécessitent des mesures de surveillance spécifiques afin de minimiser les risques de complications et d'optimiser les résultats pour les patients (**Tableau 1**). Les mesures spécifiques comprennent le recours à l'hydratation et à des agents antihyperuricémiques, à la cytoréduction préalable et une période d'augmentation graduelle de la dose de vénétoclax pour réduire les risques de SLT. Les autres mesures incluent la prophylaxie infectieuse afin de prévenir les épisodes de fièvre neutropénique et les infections; et les ajustements de la dose de vénétoclax pour gérer les interactions médicamenteuses. Également, le temps écoulé avant la réponse (TTR) est plus rapide avec les schémas de moindre intensité à base de vénétoclax, qu'avec la LDAC ou les AHM en monothérapie. Il est essentiel de procéder à une évaluation de la moelle osseuse après le premier cycle, et périodiquement par la suite, pour déterminer si la cytopénie est liée à une leucémie récidivante ou réfractaire, ou à l'effet du traitement, et pour gérer ensuite la cytopénie de manière appropriée. Bien que les résultats soient meilleurs pour les patients qui ne sont pas admissibles à une chimiothérapie intensive, environ un tiers des patients n'obtiendront pas de rémission avec ces schémas et la majorité des patients qui obtiennent une rémission finiront néanmoins par rechuter. Heureusement, l'avenir est prometteur pour les patients, car des combinaisons de triplets comprenant des inhibiteurs de FLT3 et d'IDH1/2 ou des anticorps monoclonaux sont en cours d'évaluation pour améliorer encore l'efficacité et les résultats dans cette population de patients.

Auteur correspondant :

Guillaume Richard-Carpentier

Courriel : Guillaume.Richard-Carpentier@uhn.ca

Divulgations des relations financières :

Guillaume Richard-Carpentier déclare avoir participé à des comités consultatifs pour Astellas, AbbVie, BMS, Pfizer et Taiho, et avoir reçu des honoraires de la part de Astellas, AbbVie et Pfizer.

Références

1. Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, Craddock C, DiNardo CD, Dombret H, Ebert BL, Fenaux P, Godley LA, Hassarjian RP, Larson RA. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2022 Sep 22;140(12):1345-77.
2. Dombret H, Seymour JF, Butrym A, Wierzbowska A, Selleslag D, Jang JH, Kumar R, Cavenagh J, Schuh AC, Candoni A, Récher C. International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with > 30% blasts. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2015 Jul 16;126(3):291-9.
3. Kantarjian HM, Thomas XG, Dmoszynska A, Wierzbowska A, Mazur G, Mayer J, Gau JP, Chou WC, Buckstein R, Cermak J, Kuo CY. Multicenter, randomized, open-label, phase III trial of decitabine versus patient choice, with physician advice, of either supportive care or low-dose cytarabine for the treatment of older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *Journal of clinical oncology*. 2012 Jul 7;30(21):2670.
4. Burnett AK, Milligan D, Prentice AG, Goldstone AH, McMullin MF, Hills RK, Wheatley K. A comparison of low-dose cytarabine and hydroxyurea with or without all-trans retinoic acid for acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome in patients not considered fit for intensive treatment. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 2007 Mar 15;109(6):1114-24.
5. Richard-Carpentier G, DiNardo CD. Single-agent and combination biologics in acute myeloid leukemia. *Hematology* 2014, the American Society of Hematology Education Program Book. 2019 Dec 6;2019(1):548-56.
6. DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, Thirman MJ, Garcia JS, Wei AH, Konopleva M, Döhner H, Letai A, Fenaux P, Koller E. Azacitidine and venetoclax in previously untreated acute myeloid leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2020 Aug 13;383(7):617-29.
7. Wei AH, Montesinos P, Ivanov V, DiNardo CD, Novak J, Laribi K, Kim I, Stevens DA, Fiedler W, Pagoni M, Samoilova O. Venetoclax plus LDAC for newly diagnosed AML ineligible for intensive chemotherapy: a phase 3 randomized placebo-controlled trial. *Blood*. 2020 Jun 11;135(24):2137-45.
8. Grimwade D, Hills RK, Moorman AV, Walker H, Chatters S, Goldstone AH, Wheatley K, Harrison CJ, Burnett AK, National Cancer Research Institute Adult Leukaemia Working Group. Refinement of cytogenetic classification in acute myeloid leukemia: determination of prognostic significance of rare recurring chromosomal abnormalities among 5876 younger adult patients treated in the United Kingdom Medical Research Council trials. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2010 Jul 22;116(3):354-65.
9. Granfeldt Östgård LS, Medeiros BC, Sengelov H, Norgaard M, Andersen MK, Dufva IH, Friis LS, Kjeldsen E, Marcher CW, Preiss B, Severinsen M. Epidemiology and clinical significance of secondary and therapy-related acute myeloid leukemia: a national population-based cohort study. *Journal of Clinical Oncology*. 2015 Nov 1;33(31):3641-9.
10. Montalban-Bravo G, Kanagal-Shamanna R, Class CA, Sasaki K, Ravandi F, Cortes JE, Dayer N, Takahashi K, Short NJ, DiNardo CD, Jabbour E. Outcomes of acute myeloid leukemia with myelodysplasia related changes depend on diagnostic criteria and therapy. *American journal of hematology*. 2020 Jun;95(6):612-22.
11. Ball BJ, Famulare CA, Stein EM, Tallman MS, Derkach A, Roshal M, Gill SI, Manning BM, Koprivnikar J, McCloskey J, Testi R. Venetoclax and hypomethylating agents (HMAs) induce high response rates in MDS, including patients after HMA therapy failure. *Blood advances*. 2020 Jul 14;4(13):2866-70.
12. Nanni J, Papayannidis C, Cristiano G, Marconi G, Sartor C, Parisi S, Saed R, Zannoni L, Ottaviani E, Bandini L, Testoni N. An Outpatient Management for First Cycle of Venetoclax and Hypomethylating Agents Results in Reduced Infection Rate and Hospitalizations in Acute Myeloid Leukemia Patients. *Blood*. 2021 Nov 23;138:2340.
13. Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, Crews J, Gleason C, Hawley DK, Langston AA, Nastoupil LJ, Rajotte M, Rolston KV, Strasfeld L. Antimicrobial prophylaxis for adult patients with cancer-related immunosuppression: ASCO and IDSA clinical practice guideline update. *Journal of Clinical Oncology*. 2018 Oct 20;36(30):3043-54.
14. Aldoss I, Dadwal S, Zhang J, Tegtmeyer B, Mei M, Arslan S, Al Malki MM, Salhotra A, Ali H, Aribi A, Sandhu K. Invasive fungal infections in acute myeloid leukemia treated with venetoclax and hypomethylating agents. *Blood Advances*. 2019 Dec 10;3(23):4043-9.
15. Patterson TF, Thompson III GR, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R, Kontoyiannis DP, Marr KA, Morrison VA, Nguyen MH, Segal BH. Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical infectious diseases*. 2016 Aug 15;63(4):e1-60.
16. Agarwal SK, DiNardo CD, Potluri J, Dunbar M, Kantarjian HM, Humerickhouse RA, Wong SL, Menon RM, Konopleva MY, Salem AH. Management of venetoclax-posaconazole interaction in acute myeloid leukemia patients: evaluation of dose adjustments. *Clinical therapeutics*. 2017 Feb 1;39(2):359-67.

**VOL 2
NUMÉRO 1
2023**

ACTUALITÉ HÉMATOLOGIQUE AU CANADA

**PARLEZ À UN COLLÈGUE DE NOTRE
PUBLICATION ET PARTAGEZ NOTRE LIEN
INTERNET SUR VOS MÉDIAS SOCIAUX:**



**INSCRIVEZ-VOUS AUX FUTURS NUMÉROS NUMÉRIQUES OU IMPRIMÉS
EN NOUS VISITANT AU : [CANADIANHEMATOLOGYTODAY.COM](https://canadianhematologytoday.com)
NOUS LANÇONS UN APPEL AUX AUTEURS! AVEZ-VOUS UN SUJET QUE
VOUS AIMERIEZ LIRE EN 2023?**

**ÉCRIVEZ-NOUS, PARLEZ-NOUS EN, OU ENVOYEZ-NOUS UN COURT
ABRÉGÉ**

**INTÉRESSÉ PAR L'ENREGISTREMENT D'UN PODCAST ? NOUS VOULONS
EXPLORER LES SUJETS AVEC VOUS!**

ÉCRIVEZ-VOUS À : [INFO@CATALYTICHEALTH.COM](mailto:info@catalytichealth.com)