VOL. 3
NUMÉRO 3
automne 2024

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

ACTUALITÉ HÉMATOLOGIQUE AU CANADA

Le lymphome à cellules du manteau : thérapies disponibles et émergentes
Jean-Nicolas Champagne, M.D., FRCPC
Diego Villa, M.D., MPH, FRCPC

Le traitement des néoplasies myéloprolifératives à chromosome Philadelphie négatif en 2024 : une revue concise
Akhil Rajendra, M.D., D.M.,
Dawn Maze, M.D., FRCPC, M.Sc.

Le traitement de première intention pour les patients âgés atteints du lymphome de Hodgkin
Kelly Davison, M.D.

Le paysage en évolution du traitement du LDGCB en 2024 : au-delà de la première ligne
Mark Bosch, M.D.

La maladie résiduelle minimale dans le myélome en 2024 : là où nous en sommes aujourd'hui
Alfredo De la Torre, M.D.
Ana-Florencia Ramírez Ibarguen, M.D.

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

Table des matières

Le lymphome à cellules du manteau : thérapies disponibles et émergentes **5**
Jean-Nicolas Champagne, M.D., FRCPC
Diego Villa, M.D., MPH, FRCPC

Le traitement des néoplasies myéloprolifératives à chromosome Philadelphie négatif en 2024 : une revue concise **18**
Akhil Rajendra, M.D., D.M.,
Dawn Maze, M.D., FRCPC, M.Sc.

Le traitement de première intention pour les patients âgés atteints du lymphome de Hodgkin **31**
Kelly Davison, M.D.

Le paysage en évolution du traitement du LDGCB en 2024 : au-delà de la première ligne..... **36**
Mark Bosch, M.D.

La maladie résiduelle minimale dans le myélome en 2024 : là où nous en sommes aujourd'hui **43**
Alfredo De la Torre, M.D.
Ana-Florencia Ramírez Ibarguen, M.D.

Actualité hématologique au Canada est publiée 3 fois pas année en français et en anglais.

Pour contribuer à un numéro prochain, contactez-nous à info@catalytichealth.com. Nos lignes directrices de soumission et nos politiques de rédaction sont disponibles sur le site Web de la revue, canadianhematologytoday.com.

Pour vous inscrire à Actualité hématologique au Canada et d'autres revues en libre accès publiées par Catalytic Health, veuillez visiter catalytichealth.com/cht.

Les articles de cette revue donnent droit à des crédits de DPC de la section 2 (autoapprentissage) du programme de Maintien du certificat (MDC) du Collège royal. Ils donnent droit aussi à des crédits de DPC non certifiés (autoapprentissage) vers la complétion du programme Mainpro+ du CMFC.

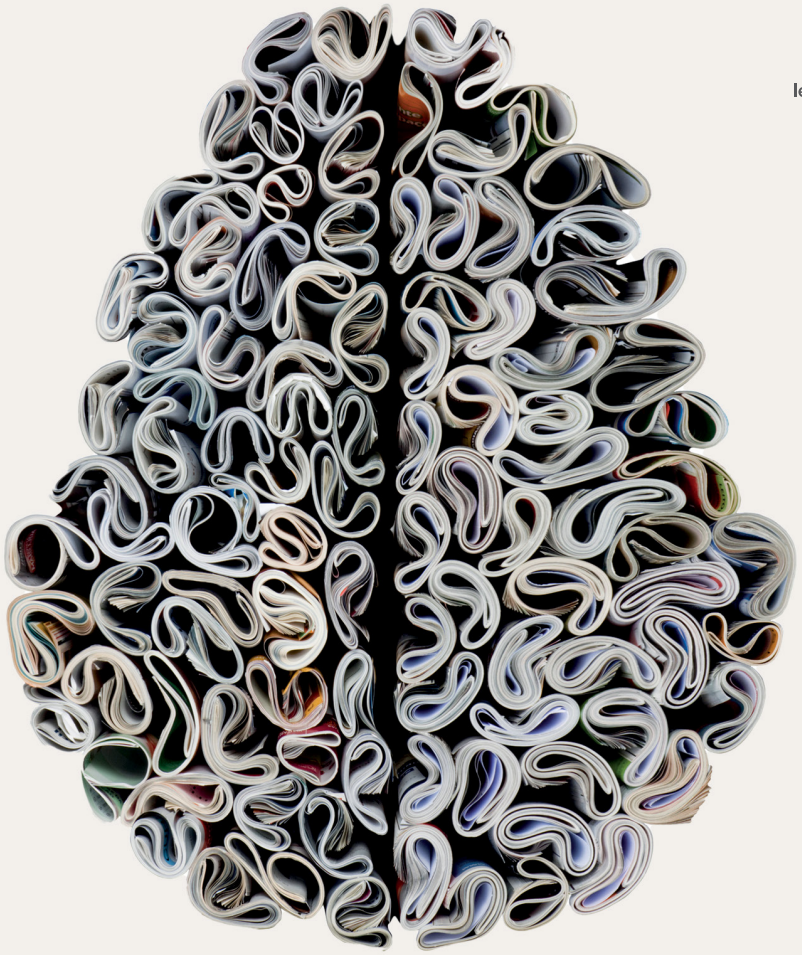
Pour les médecins au Québec, la lecture de revues médicales est considérée comme activité d'autoapprentissage (sous la catégorie d'activités non reconnues mais admissibles) par le CMQ et est admissible pour le calcul des heures de formation continue obligatoires du CMQ.

Actualité hématologique au Canada est une revue en libre accès, qui signifie que le contenu de la revue est disponible gratuitement à tous. Ses articles peuvent être copiés, téléchargés, imprimés ou autrement distribués sans modifications, sauf pour usages commerciaux, tant que la source soit créditée.

© 2024 Actualité hématologique au Canada. Autorisé sous la licence CC BY-NC-ND 4.0.

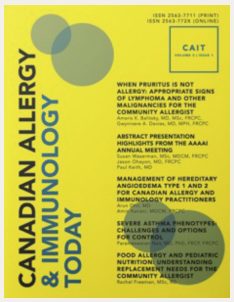
catalytic health

les esprits médicaux se réunissent ici



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.







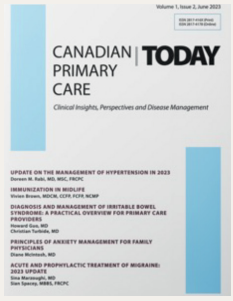




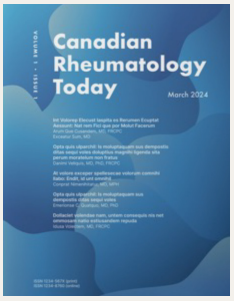


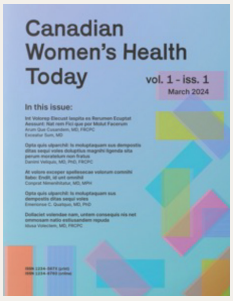












À propos des auteurs



Jean-Nicolas Champagne, M.D., FRCPC

Le Dr Champagne a obtenu son diplôme de médecine de l'Université Laval en 2017. Il a complété la double certification en hématologie et en oncologie médicale après avoir terminé sa résidence à l'Université de Montréal. Ayant un intérêt marqué pour les maladies lymphoprolifératives, il poursuit actuellement un stage postdoctoral clinique en lymphome au *BC Cancer*, à Vancouver.

Affiliation de l'auteur : *BC Cancer – Vancouver Cancer Centre* et Université de la Colombie-Britannique, C.-B., Canada

.



Diego Villa, M.D., MPH, FRCPC

Le Dr Diego Villa est oncologue médical au *BC Cancer – Vancouver Cancer Centre* et professeur agrégé d'enseignement clinique à l'Université de la Colombie-Britannique. En plus de participer aux soins des patients atteints de lymphomes et de cancer du sein, il enseigne aux étudiants en médecine et mène des recherches sur les lymphomes non hodgkiniens à cellules B. Ses principaux intérêts de recherche comprennent le lymphome à cellules du manteau, les lymphomes primaires et secondaires du SNC et le rôle de la TEP/TDM dans les tumeurs malignes lymphoïdes. Il dirige actuellement des essais prospectifs nationaux sur des thérapies novatrices pour les lymphomes agressifs. Au fil des ans, il a collaboré avec plusieurs groupes internationaux dans le cadre d'études sur le LNH, avec plus de 100 publications dans des revues évaluées par les pairs. Le Dr Villa est également coprésident pour les lymphomes au sein du Groupe canadien d'essais sur le cancer.

Affiliation de l'auteur : *BC Cancer – Vancouver Cancer Centre* et Université de la Colombie-Britannique, C.-B., Canada

doi.org/10.58931/cht.2024.3356

Le lymphome à cellules du manteau : thérapies disponibles et émergentes

Jean-Nicolas Champagne, M.D., FRCPC
Diego Villa, M.D., MPH, FRCPC

Introduction

Le lymphome à cellules du manteau (LCM) est un lymphome non hodgkinien (LNH) des cellules B matures qui représente 5 à 7 % de tous les cas de LNH. Dans la majorité des cas, il est caractérisé par une t(*11:14*) qui entraîne une surexpression de la cycline D1[1]. Le LCM présente un tableau clinique hétérogène, allant d'une évolution très indolente à une évolution très agressive. Les caractéristiques biologiques associées à une maladie agressive comprennent la morphologie (pléomorphe ou blastoïde), un indice de prolifération élevé (Ki67 > 30 %)[2], des scores cliniques défavorables (*Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index* [MIPI])[3] et la mutation *TP53*[4,5]. Les patients qui rechutent dans les 24 mois suivant le traitement initial (POD24) ont un mauvais pronostic avec une survie globale médiane d'environ 12 mois[6-9].

La plupart des patients parviennent à un contrôle à long terme de la maladie grâce à un traitement de première intention, qui comprend actuellement une chimiothérapie d'induction à base de rituximab[10-15], avec ou sans autogreffe de cellules souches (AGCS), suivie d'un traitement d'entretien avec le rituximab[16,17]. Les résultats d'essais évaluant les inhibiteurs de la tyrosine kinase de Bruton (BTK) et d'autres nouveaux agents en première intention ont été récemment publiés[18-20] ou sont en cours[21,22]. Ces options ne sont actuellement pas disponibles au Canada en dehors des essais cliniques, mais elles pourraient à l'avenir devenir la norme de soins.

La rechute après un traitement de première intention est inévitable, et la guérison en dehors du contexte d'une greffe allogénique de cellules souches (alloGCS) reste incertaine[1], la plupart des patients ayant finalement besoin d'une deuxième ligne de traitement et de lignes de traitement ultérieures[23]. Au cours de la dernière décennie, de nouvelles thérapies ont modifié le paysage thérapeutique du LCM récidivant/réfractaire (R/R), et leur séquence ou association optimale n'est toujours pas précisée. Ces options thérapeutiques seront décrites dans le présent article, avec une proposition d'algorithme de traitement pour le LCM R/R (**Figure 1**).

Thérapie de 2e ligne : retraitement avec une immunochimiothérapie, des agents non cytotoxiques ou des inhibiteurs de BTK?

Avant l'avènement des inhibiteurs de la BTK et de la thérapie par lymphocytes T à récepteurs antigéniques chimériques (CAR-T), les options thérapeutiques pour le LCM R/R comprenaient des agents tels que le bortézomib ou la lénalidomide, le retraitement avec une thérapie à base de rituximab et l'alloGCS. La réponse à ces traitements était généralement de courte durée, en particulier chez les personnes présentant une POD24 (**Tableau 1**)[24]. L'alloGCS reste une option à visée curative pour les patients jeunes et en bonne santé, mais elle est associée à une toxicité importante, notamment une mortalité sans rechute de 10 à 20 % ainsi qu'à une morbidité associée à la maladie du greffon contre l'hôte[25].

L'ibrutinib, un inhibiteur covalent et irréversible de la BKT de première génération, a permis d'obtenir d'excellentes réponses globales dans le LCM R/R[26]. Les effets indésirables (EI) fréquents comprennent les éruptions cutanées, la diarrhée et l'arthralgie, souvent de faibles grades, mais pouvant conduire à l'arrêt du traitement chez 8 à 13 % des patients[26-28]. Avec le temps, des EI graves se sont manifestés, tels que des

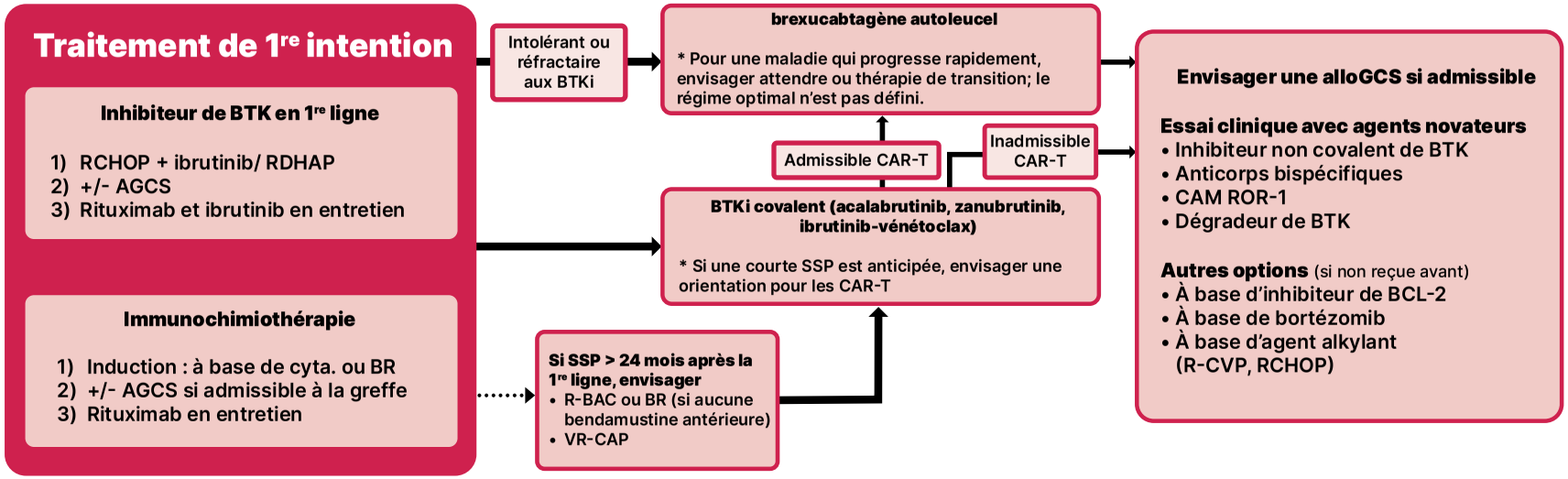


Figure 1. Approche de traitement dans le lymphome à cellules du manteau; *avec l'aimable autorisation de Jean-Nicolas Champagne, M.D., FRCPC et Diego Villa, M.D., MPH, FRCPC.*

Abréviations : AGCS : autogreffe de cellules souches, **alloGCS :** allogreffe de cellules souches, **BR :** bendamustine-rituximab, **BTKi :** *Bruton's tyrosine kinase inhibitor* (inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton), **CAM :** conjugué anticorps-médicament, **CAR-T :** lymphocyte T à récepteurs antigéniques chimériques, **Cyta. :** cytarabine, **R-BAC :** rituximab, bendamustine et cytarabine, **RCHOP :** rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone, **R-CVP :** rituximab, cyclophosphamide, vincristine et prednisone, **RDHAP :** rituximab, dexaméthasone, cytarabine et cisplatine, **ROR-1 :** receptor-tyrosine-kinase-like orphan receptor 1 (récepteur tyrosine kinase orphelin de type 1), **SSP :** survie sans progression, **VR-CAP :** bortézomib, rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine et prednisone.

Classe thérapeutique	Régime	Devis *(N)*	TRG *(RC)*	SSP médiane *(mois)*	SG médiane *(mois)*	Référence
À base de bendamustine	BR	Phase 3 (n = 47 LCM)	70,8 % (37,5 %)	17,6 (7,9 à 30,4)	35,3 (14,9 à NA)	60
	R-BAC	Rétrospective (n = 36; BTKi antérieur)	83 % (60 %)	10,1 (6,9 à 13,3)	12,5 (11,0 à 14,0)	61
À base de lénalidomide	Lénalidomide, lénalidomide-rituximab, lénalidomide-autres	Rétrospective (n = 58; BTKi antérieur)	29 % (13,8 %)	Non rapporté - DDR : 20 semaines (2,9 à NA)	NA	MCL-004[62]
À base de bortézomib	Monothérapie	Phase 2 (n = 155; sans BTKi antérieur)	33 % (8 %)	6,5 (4,0 à 7,2)	23,5 (20,3 à 27,9)	Étude PINNACLE[63,64]
À base de lénalidomide et de bendamustine	Rituximab, lénalidomide et bendamustine	Phase 2 (n = 42)	79 % (55 %)	20	NA SG à 24 mois : 67 % (IC à 95 % : 50 à 79)	65

Tableau 1. Thérapies pour le LCM R/R, avant les inhibiteurs de la BTK ou les CAR-T; *avec l'aimable autorisation de Jean-Nicolas Champagne, M.D., FRCPC et Diego Villa, M.D., MPH, FRCPC.*

Abréviations : BR : bendamustine-rituximab, **BTKi :** *Bruton's tyrosine kinase inhibitor* (inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton), **DDR :** durée de la réponse, **IC :** intervalle de confiance, **LCM :** lymphome à cellules du manteau, **NA :** non atteint, **R-BAC :** rituximab, bendamustine, cytarabine, **RC :** réponse complète, **SG :** survie globale, **SSP :** survie sans progression, **TRG :** taux de réponse globale.

hémorragies ou des événements cardiaques, y compris de l'hypertension de grade supérieur, de la fibrillation auriculaire, mais aussi des arythmies ventriculaires et la mort subite[29]. Suite à l'essai SHINE[30], qui a évalué l'ajout de l'ibrutinib à la bendamustine et au rituximab en première intention, le bénéfice de survie sans progression (SSP) a été contrebalancé par une augmentation de la mortalité due à la mort subite ainsi qu'à des complications infectieuses (y compris des décès dus à la maladie à coronavirus 2019 [COVID-19]). De plus, environ 40 % des patients du groupe placebo ont passé au groupe avec l'inhibiteur de la BTK, mais sans aucun bénéfice de SG. Sur la base de ces résultats, l'approbation de l'ibrutinib par la *Food and Drug Administration* (FDA) des États-Unis a été retirée pour le LCM. Les inhibiteurs covalents de la BTK de deuxième génération, tels que l'acalabrutinib[31] et le zanubrutinib[32], ont démontré des résultats similaires, mais avec un meilleur profil de tolérance lors de comparaisons entre les essais. Ils sont de plus en plus utilisés comme traitement de deuxième intention dans le LCM (**Tableau 2**)[14,15].

Aucun essai prospectif n'a comparé les inhibiteurs de la BTK à l'immunochimiothérapie standard dans le cadre du traitement de la maladie R/R. Malgré cela, la pratique a évolué ces dernières années vers une utilisation accrue des inhibiteurs de la BTK en tant que traitement de deuxième intention[33]. L'étude rétrospective MANTLE-FIRST[24] suggère que la monothérapie par inhibiteur de la BTK en deuxième intention permet d'obtenir de meilleurs résultats que les traitements traditionnels dans le LCM R/R, y compris le R-BAC (rituximab, bendamustine et cytarabine). Une analyse regroupée de trois essais prospectifs sur l'ibrutinib a montré des résultats supérieurs

avec un inhibiteur de la BTK en deuxième intention plutôt qu'en lignes ultérieures (SSP médiane de 24 mois c. 10 mois)[26]. Par conséquent, la plupart des patients reçoivent aujourd'hui un inhibiteur covalent de la BTK en monothérapie en deuxième intention de traitement[14,15].

Le vénétoclax, un inhibiteur de BCL-2 administré par voie orale, a montré des réponses profondes, mais souvent de courte durée, dans le LCM R/R lorsqu'il est utilisé en monothérapie[34-36]. Dans les modèles précliniques, le vénétoclax a montré des effets synergiques avec un inhibiteur de BTK[37] et son association avec l'ibrutinib s'est avérée sûre dans un essai de phase précoce[38]. L'essai de phase 3 SYMPATICO[39] a démontré que l'ajout de 24 mois de vénétoclax à l'ibrutinib en continu permettait une amélioration absolue de la SSP de 10 mois, avec une toxicité supplémentaire minime (**Tableau 2**). Malgré l'absence d'amélioration de la SG, le bénéfice clinique de ce traitement d'association est considéré comme cliniquement significatif et pourrait probablement remplacer un inhibiteur de BTK en monothérapie dans le contexte R/R, s'il était disponible au Canada.

Rechute après un inhibiteur de BTK – la thérapie cellulaire

La rechute après un inhibiteur covalent de la BTK a historiquement été associée à des résultats désastreux. Même chez ceux qui reçoivent un traitement subséquent, les taux de réponse historiques étaient d'environ 30 % et la survie globale médiane était inférieure à 1 an (8,4 mois)[40] avec des thérapies telles que l'immunochimiothérapie, le bortézomib ou la lénalidomide. La thérapie cellulaire CAR-T a radicalement changé l'algorithme de traitement du LCM R/R. À ce jour, le seul produit approuvé par Santé Canada sur la base de l'étude pivot de phase 2 ZUMA-2[41] est le brexucabtagène autoleucel. La structure de ce produit est un CAR-T dirigé contre le CD19 avec un domaine de costimulation CD28. Dans ZUMA-2, deux tiers des patients ont obtenu une réponse complète durable avec une SSP médiane de plus de 24 mois. Les toxicités de grades supérieurs comprenaient le syndrome de relargage des cytokines (SRC) chez 15 % des patients, le syndrome de neurotoxicité associé aux cellules immunitaires effectrices (ICANS) chez 31 % des patients et des infections chez 32 % des patients. Les CAR-T semblent efficaces chez les patients présentant une biologie défavorable, notamment les mutations *TP53* ou un *Ki67* élevé (**Tableau 2**)[42].

Des cohortes du monde réel des États-Unis (n = 189)[42] et d'Europe (n = 74)[43] ont montré des résultats similaires, même si la plupart des patients ne répondaient pas aux critères d'inclusion de ZUMA-2. Bien que la mortalité liée au traitement soit plus faible qu'avec l'alloGCS, elle peut atteindre 9 à 15 % dans le monde réel, principalement en raison d'infections. Plus récemment, le lisocabtagène maraleucel, un produit cellulaire CAR-T avec un domaine de costimulation 4-1BB, a démontré des taux de réponse élevés et durables avec un profil de toxicité similaire et potentiellement réduit (**Tableau 2**)[44]. Les dernières lignes directrices de l'*American Society for Transplantation and Cellular Therapy* (ASTCT), du *Center for International Blood and Marrow Transplant Research* (CIBMTR) et de l'*European Society for Blood and Marrow Transplantation* (EBMT) favorisent la thérapie cellulaire CAR-T par rapport à l'alloGCS[25], avec la réserve qu'on ne dispose pas de données de comparaisons directes. Malgré les réponses durables obtenues avec les CAR-T, il n'existe actuellement aucune preuve qu'il s'agit d'un traitement curatif.

Un défi important pour l'administration optimale des CAR-T est le délai qui s'écoule entre la perfusion du produit et la possible progression de la maladie. Cette période comprend la référence, la demande et l'approbation du financement, l'évaluation et la sélection des candidats, la leucaphérèse, les procédures de fabrication, l'admission pour la chimiothérapie de lymphodéplétion, et finalement, la perfusion du produit. Dans les études du monde réel, le délai médian entre le prélèvement et la perfusion (« veine à veine ») varie entre 33 et 41 jours[42,43]. Pendant cet intervalle, la maladie peut progresser, ce qui nécessite un traitement d'attente ou de transition pour stabiliser la maladie chez 68 à 82 % des patients dans les cohortes de la vie réelle[42,43]. Les patients chez lesquels on s'attend à une rechute précoce sous un inhibiteur de BTK, en particulier ceux dont le délai avant la première rechute est court, dont le Ki67 est ≥ 30 % et dont le score MIPI est élevé, doivent être pris en considération pour une thérapie cellulaire CAR-T précoce ou pour d'autres thérapies alternatives[9].

Classe thérapeutique	Régime	Devis *(N)*	TRG *(RC)*	SSP médiane *(mois)*	SG médiane *(mois)*	Références
Inhibiteur covalent de BTK	Ibrutinib	Données regroupées de 2 essais phase 2 et de 1 phase 3 (N = 370)	70 % (27 %)	si 1 ligne antérieure : 25,4 (17,5 à 51,8) si > 1 ligne : 10,3 (8,1 à 12,5)	si 1 ligne antérieure : 61,6 (36,0 à NA) si > 1 ligne : 22,5 (16,2 à 26,7)	Analyse regroupée de 3 essais[26] - Phase 2 PCYC-1104 [NCT01236391][66,67] - Phase 2 SPARK [NCT01599949] - Phase 3 RAY [NCT01646021][68]
	Acalabrutinib	Phase 2 (n = 124)	81 % (40 %)	22 (16,6 à 33,3)	59,2 (36,5 à NA)	ACE-LY-004[31,69]
	Zanubrutinib	Phase 1/ 2 (n = 32)	84,4 % (25 %)	21,1 (13,2 à NA)	SG à 2 ans : 64,4 %	Phase 1/2[70]
		Phase 2 (n = 86)	83,7 % (77,9 %)	33,0 (19,4 à NA)	SG à 36 mois : 74,8 % (63,7 à 83,0)	Phase 2 à un bras[32,71]
Inhibiteur covalent de BTK + vénétoclax	Ibrutinib + vénétoclax	Phase 3 (vs ibrutinib en monothérapie) (N = 267)	82 % (54 %)	31,9	44,9	Essai SYMPATICO[39]
Options de traitement du LCM récidivant après un inhibiteur covalent de BTK						
Thérapie cellulaire CAR-T	Brexucabtagène autoleucel	Phase 2 (n = 74) Traité antérieurement par anthracycline ou bendamustine, anti-CD20 et BTKi	91 % (68 %)	25,8 (9,6 à 47,6)	46,6 (24,9 à NA)	ZUMA-2[41,72]
	Lisocabtagène maraleucel	Phase 1 (N = 104 LCM, 88 perfusés) ≥ 2 lignes antérieures, y compris un BTKi, un agent alkylant et un anti-CD20	83,1 % (72 %)* patients perfusés	15,7 (6,2 à 24,0)	18,2 (12,9 à 36,3)	TRANSCEND-NHL 001[44]
Inhibiteur non covalent de BTK	Pirtobrutinib	Phase 1/2 (n = 90) *déjà traité par BTKi	57,8 % (20,0 %)	7,4 (5,3 à 12,5)	NA SG à 18 mois : 59,3 % (IC à 95 % : 46,1 à 70,2)	Essai BRUIN[47]

Classe thérapeutique	Régime	Devis *(N)*	TRG *(RC)*	SSP médiane *(mois)*	SG médiane *(mois)*	Références
Anticorps bispécifiques CD20 x CD3	Epcoritamab (sous-cutané, traitement en continu)	Phase 1/2 (n = 4)	50 % (25 %)	Non rapporté	Non rapporté	55
	Glofitamab (intraveineux, durée fixe, 12 cycles de 3 semaines)	Phase 1/2 (n = 37)	83,8 % (73,0 %)	Non rapporté	Non rapporté	54
	Mosunétuzumab (intraveineux, durée fixe, 8 cycles si RC, jusqu'à 17 cycles si RP)	Phase 2 (n = 15 LCM; total 229)	Non rapporté pour LCM, 36,4 % (21,7 %) pour l'ensemble de la population	Non rapporté	Non rapporté	56
	Mosunétuzumab et polatuzumab védotine (durée fixe)	Phase1b/2 (n = 20)	75 % (70 %)	Non rapporté	Non rapporté	73
CAM anti-ROR-1	Zilovertamab védotine	Phase 1 (n = 17)	53 % (12 %)	11,4 (4,0 à NA)	18,0 (7,1 à NA)	waveLINE-001[74]

Tableau 2. Essais prospectifs sélectionnés utilisant des agents novateurs dans le LCM récidivant/réfractaire; *avec l'aimable autorisation de Jean-Nicolas Champagne, M.D., FRCPC et Diego Villa, M.D., MPH, FRCPC*

Abréviations : BTKi : *Bruton's tyrosine kinase inhibitor* (inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton), **CAM :** conjugué anticorps-médicament, **CAR-T :** lymphocytes T à récepteurs antigéniques chimériques, **IC :** intervalle de confiance, **LCM :** lymphome à cellules du manteau, **NA :** non atteint; **RC :** réponse complète, **ROR-1** : *receptor-tyrosine-kinase-like orphan receptor 1* (récepteur tyrosine kinase orphelin de type 1), **RP :** réponse partielle, **SG :** survie globale, **SSP :** survie sans progression.

Nouveaux agents thérapeutiques

La rechute après un traitement par un inhibiteur covalent de BTK et une thérapie cellulaire CAR-T constitue un défi clinique majeur. Les options en émergence dans ce contexte de rechute incluent les inhibiteurs non covalents de BTK, les anticorps bispécifiques et le conjugué anticorps-médicament (CAM) anti-ROR-1 (de l'anglais, r*eceptor-tyrosine-kinase-like orphan receptor 1*) (**Tableau 2**). De nombreux essais sont en cours avec ces agents en monothérapie ou en association (**Tableau 3**).

1) Inhibiteurs non covalents de la BTK

La mutation BTK C481S est apparue comme l'un des mécanismes de résistance aux inhibiteurs covalents de la BTK[45], au même titre que l'apparition de nouvelles mutations *TP53* ou *NSD2*[46]. Un inhibiteur non covalent de la BTK se lie de manière réversible à la poche de fixation de l'ATP dans la BTK, permettant possiblement de surmonter la mutation ponctuelle C481S. Le pirtobrutinib, premier inhibiteur non covalent de la BTK de sa classe, montre une activité clinique dans le LCM R/R, y compris chez les patients déjà exposés aux inhibiteurs de BTK, avec un taux de réponse globale (TRG) de 58 %, mais seulement 6 mois de SSP pour l'ensemble de la population à l'étude[47]. Il faut toutefois signaler que les patients qui répondent au traitement peuvent en tirer un bénéfice significatif, avec une durée médiane de réponse de 22 mois[47]. Le profil des effets indésirables est comparable à celui des inhibiteurs covalents de BTK, notamment les cytopénies, les douleurs musculosquelettiques, les diarrhées, les ecchymoses et les infections. Compte tenu de leur efficacité après une exposition aux inhibiteurs de BTK, l'essai en cours BRUIN-MCL-321 (NCT04662255) évalue le pirtobrutinib par rapport à un inhibiteur covalent de BTK au choix de l'investigateur chez des patients atteints d'un LCM R/R naïf aux inhibiteurs de BTK. Le nembrabrutinib est un autre inhibiteur non covalent de la BTK dont le profil semble similaire après un essai de phase précoce[48], et qui fait l'objet d'essais en cours en monothérapie (NCT05458297)[49] et en association (NCT05458297)[50].

2) Conjugué anticorps-médicament anti-ROR-1

ROR-1 est une oncoprotéine exprimée dans la plupart des hémopathies malignes[51], y compris dans le LCM R/R[52]. Le zilovertamab védotine est un CAM ciblant ROR-1 combiné à la charge utile qu'est l'agent antimicrotubules la monométhylauristatine E (MMAE), qui entre également dans la composition du brentuximab védotine. En monothérapie, il a permis d'obtenir une réponse chez environ 50 % des patients atteints de LCM R/R[53]. Un traitement d'association du zilovertamab avec le nemtabrutinib est évalué dans l'essai Waveline-006[50], car leurs toxicités ne se chevauchent pas. Comme prévu avec la MMAE, la toxicité comprend la neutropénie, les infections et la neuropathie périphérique.

3) Anticorps bispécifiques (CD20 x CD3)

Le glofitamab[54], l'epcoritamab[55] et le mosunétuzumab[56] sont des anticorps bispécifiques dirigés contre le CD20 et qui se lient simultanément avec le CD3 pour induire l'activation des lymphocytes T et la lyse des cellules B malignes[57]. Malgré quelques différences dans les voies d'administration (intraveineuse ou sous-cutanée) et dans la durée du traitement (durée fixe ou en continu), ils semblent comparables en matière d'efficacité. Dans les essais cliniques portant sur diverses hémopathies malignes à cellules B R/R, y compris le LCM, ces molécules ont montré un profil de toxicité gérable avec un SRC fréquent, mais de faible grade, et de rares ICANS, ainsi que des risques infectieux qui restent une préoccupation sérieuse[58]. Une plus grande expérience est nécessaire pour mieux gérer le SRC en ambulatoire, ainsi que les complications infectieuses observées avec ces nouveaux traitements, mais aussi pour guider la durée optimale du traitement. Par ailleurs, ces anticorps bispécifiques présentent l'avantage d'être prêts à l'emploi (*off-the-shelf*) et pouvant être offerts en temps opportun aux patients présentant une progression rapide de la maladie, ce qui n'est pas toujours possible avec les CAR-T. L'essai GLOBRYTE (NCT06084936) compare le glofitamab (bispécifique CD20 x CD3) au traitement choisi par l'investigateur chez des patients atteints de LCM R/R ayant déjà été traité par un inhibiteur de la BTK.

Classe thérapeutique	Population	Recrutement visé	Médicament à l'étude	Phase	Comparateur	Paramètre principal d'évaluation	Essai
Inhibiteur non covalent de BTK	≥ 1 ligne antérieure naïf aux BTKi	500	Pirtobrutinib	Phase 3, en ouvert, randomisée 1:1	Inhibiteur de BTK au choix du chercheur	SSP	BRUIN MCL-321 NCT04662255[75]
	≥ 1 ligne antérieure naïf aux BTKi	275	Nemtabrutinib (avec zilovertamab védotine)	Phase 2	-	TRG	MK-2140-006, cohorte C NCT05458297[49,50]
Anticorps bispécifiques	≥ 1 ligne antérieure déjà exposé aux BTKi	182	Glofitamab	Phase 3	Choix du chercheur (BR ou R-lénalidomide)	SSP	GLOBRYTE NCT06084936[76]
	Réfractaire aux inhibiteurs de BTK exclu	50	Glofitamab + Pirtobrutinib	Phase 2	-	RC	NCT06252675[77]
	≥ 1 ligne antérieure naïf aux BTKi	40	Acalabrutinib, obinutuzumab et glofitamab	Phase 2	-	RC	NCT06054776[78]
Inhibiteur de BCL-2	≥ 1 ligne antérieure déjà exposé aux BTKi	122	BGB-11417 (sonrotoclax)	Phase 1/2	-	TRG	NCT05471843[79]
CAM anti-ROR-1	LCM R/R	275	Zilovertamab védotine, avec diverses associations	Phase 2	-	TRG	waveLINE-006 NCT05458297[50]
CAM anti-CD79b	≥ 1 ligne antérieure déjà exposé aux BTK	16	Polatuzumab védotine, avec bendamustine-rituximab	Phase 2	-	TRG	NCT05868395[80]
Dégradeurs de BTK	Hémopathies malignes à cellules B récidivantes, y compris le LCM	127 466	BGB-16673	Phase 1/2 Expansion	-	Innocuité TRG	NCT05294731[81] NCT05006716[82]
		160	NX-2127	Phase 1	-	Innocuité TRG	NCT04830137[83]
		292	NX-5948	Phase 1	-	Innocuité TRG	NCT05131022[84]
		128	ABBV-101	Phase 1	-	EI	NCT05753501[85]
		60	AC676	Phase 1	-	EI	NCT05780034[86]

Tableau 3. Essais en cours sélectionnés dans le LCM récidivant ou réfractaire (R/R); *avec l'aimable autorisation de Jean-Nicolas Champagne, M.D., FRCPC et Diego Villa, M.D., MPH, FRCPC*

Abréviations : BR : bendamustine-rituximab, **BTKi :** *Bruton's tyrosine kinase inhibitor* (inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton), **CAM :** conjugué anticorps-médicament, **EI :** effet indésirable, **LCM :** lymphome à cellules du manteau, **RC :** réponse complète, **R-Len :** rituximab-lénalidomide, **ROR-1 :** *receptor-tyrosine-kinase-like orphan receptor 1* (récepteur tyrosine kinase orphelin de type 1), **SSP :** survie sans progression.

4) Autres traitements émergents

Parmi les nouveaux agents, citons les dégradeurs de BTK et d'autres inhibiteurs de petites molécules ciblant de voies telles que PI3K ou NFKB. Des stratégies d'association des traitements décrits précédemment sont également en cours d'étude, comme le mosunétuzumab avec le polutuzumab védotine[59], ou le nemtabrutinib avec le zilovertamab védotine[50] (**Tableau 3**).

Conclusion

Les options thérapeutiques pour le LCM R/R ont augmenté au cours de la dernière décennie avec l'émergence de plusieurs agents dotés de nouveaux mécanismes d'action. Les cliniciens sont actuellement confrontés au défi de choisir la séquence optimale, mais aussi de s'assurer que tous les traitements sont fournis aux patients dans le contexte de cette maladie qui reste incurable. La **Figure 1** présente une proposition d'algorithme de traitement pour la prise en charge du LCM R/R à l'ère actuelle. Les cliniciens seront de plus en plus confrontés au défi d'identifier les combinaisons les plus efficaces pour des patients spécifiques, compte tenu de l'hétérogénéité biologique du LCM. Dans le contexte canadien, l'accès et le financement restent un défi supplémentaire.

Auteur correspondant

Diego Villa, M.D., MPH, FRCPC
Courriel : dvilla@bccancer.bc.ca

Divulgations des liens financiers

JNC : a reçu des honoraires : BeiGene.
DV : a participé à des comités consultatifs et a reçu des honoraires : Janssen, BeiGene, AstraZeneca, Roche, AbbVie, Kite/Gilead, BMS/Celgene, Merck et Zatagen; **a reçu du financement à la recherche (à l'établissement) de la part :** Roche et de AstraZeneca.

Références

1. Armitage JO, Longo DL. Mantle-Cell Lymphoma. NEJM. 2022;386(26):2495-506.
2. Determann O, Hoster E, Ott G, Wolfram Bernd H, Loddenkemper C, Leo Hansmann M, et al. Ki-67 predicts outcome in advanced-stage mantle cell lymphoma patients treated with anti-CD20 immunochemotherapy: results from randomized trials of the European MCL Network and the German Low Grade Lymphoma Study Group. Blood. 2008;111(4):2385-7.
3. Hoster E, Dreyling M, Klapper W, Gisselbrecht C, van Hoof A, Kluin-Nelemans HC, et al. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. Blood. 2008;111(2):558-65.
4. Eskelund CW, Dahl C, Hansen JW, Westman M, Kolstad A, Pedersen LB, et al. TP53 mutations identify younger mantle cell lymphoma patients who do not benefit from intensive chemoimmunotherapy. Blood. 2017;130(17):1903-10.
5. Simone F, Davide R, Andrea R, Alessio B, Valeria S, Christian WE, et al. KMT2D mutations and TP53 disruptions are poor prognostic biomarkers in mantle cell lymphoma receiving high-dose therapy: a FIL study. Haematologica. 2020;105(6):1604-12.
6. Visco C, Tisi MC, Evangelista A, Di Rocco A, Zoellner A-K, Zilioli VR, et al. Time to progression of mantle cell lymphoma after high-dose cytarabine-based regimens defines patients risk for death. Br J Haematol. 2019;185(5):940-4.
7. Bond DA, Switchenko JM, Maddocks KJ, Churnetski MC, Goyal S, Shanmugasundaram K, et al. Outcomes Following Early Relapse in Patients with Mantle Cell Lymphoma. Blood. 2019;134:753.
8. Bond DA, Switchenko JM, Villa D, Maddocks K, Churnetski M, Gerrie AS, et al. Early relapse identifies MCL patients with inferior survival after intensive or less intensive frontline therapy. Blood Adv. 2021;5(23):5179-89.
9. Villa D, Jiang A, Visco C, Crosbie N, McCulloch R, Buege MJ, et al. Time to progression of disease and outcomes with second-line BTK inhibitors in relapsed/refractory mantle cell lymphoma. Blood Adv. 2023;7(16):4576-85.
10. Villa D, Sehn LH, Savage KJ, Toze CL, Song K, den Brok WD, et al. Bendamustine and rituximab as induction therapy in both transplant-eligible and -ineligible patients with mantle cell lymphoma. Blood Adv. 2020;4(15):3486-94.
11. Tessoulin B, Chiron D, Thieblemont C, Oberic L, Bouadballah K, Gyan E, et al. Oxaliplatin before autologous transplantation in combination with high-dose cytarabine and rituximab provides longer disease control than cisplatin or carboplatin in patients with mantle-cell lymphoma: results from the LyMA prospective trial. Bone Marrow Transplant. 2021;56(7):1700-9.

12. Hermine O, Hoster E, Walewski J, Bosly A, Stilgenbauer S, Thieblemont C, et al. Addition of high-dose cytarabine to immunochemotherapy before autologous stem-cell transplantation in patients aged 65 years or younger with mantle cell lymphoma (MCL Younger): a randomised, open-label, phase 3 trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network. The Lancet. 2016;388(10044):565-75.
13. Eskelund CW, Kolstad A, Jerkeman M, Raty R, Laurell A, Eloranta S, et al. 15-year follow-up of the Second Nordic Mantle Cell Lymphoma trial (MCL2): prolonged remissions without survival plateau. Br J Haematol. 2016;175(3):410-8.
14. Zelenetz AD, Gordon LI, Abramson JS, Advani RH, Andreadis B, Bartlett NL, et al. NCCN Guidelines® Insights: B-Cell Lymphomas, Version 6.2023: Featured Updates to the NCCN Guidelines. Journal of the National Comprehensive Cancer Network. 2023;21(11):1118-31.
15. Eyre TA, Bishton MJ, McCulloch R, O'Reilly M, Sanderson R, Menon G, et al. Diagnosis and management of mantle cell lymphoma: A British Society for Haematology Guideline. Br J Haematol. 2024;204(1):108-26.
16. Le Gouill S, Thieblemont C, Oberic L, Moreau A, Bouabdallah K, Dartigeas C, et al. Rituximab after Autologous Stem-Cell Transplantation in Mantle-Cell Lymphoma. NEJM. 2017;377(13):1250-60.
17. Di M, Long JB, Kothari SK, Sethi T, Zeidan AM, Podoltsev NA, et al. Treatment patterns and real-world effectiveness of rituximab maintenance in older patients with mantle cell lymphoma: a population-based analysis. Haematologica. 2023;108(8):2218-23.
18. Dreyling M, Doorduijn J, Giné E, Jerkeman M, Walewski J, Hutchings M, et al. Ibrutinib combined with immunochemotherapy with or without autologous stem-cell transplantation versus immunochemotherapy and autologous stem-cell transplantation in previously untreated patients with mantle cell lymphoma (TRIANGLE): a three-arm, randomised, open-label, phase 3 superiority trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network. Lancet. 2024.
19. Villa D, Larouche JF, Cheung M, Keating MM, Zukotynski K, Tonseth P, et al. Rituximab combined with chemotherapy and acalabrutinib prior to autologous stem cell transplantation in mantle cell lymphoma: The Rectangle Trial. Hematol Oncol. 2023;41(S2):483-4.
20. Michael Wang JM, David Belada, Yuqin Song, Wojciech Jurczak, Jonas Paludo, Michael P. Chu, Irina Kryachok, Laura Fogliatto, Chan Cheah, Marta Morawska, Juan Manuel Sancho, Yufu Li, Caterina Patti, Cecily Forsyth, Jingyang Zhang, Robin Lesley, Safaa Ramadan, Simon Rule, Martin Dreyling. Acalabrutinib plus bendamustine and rituximab in untreated mantle cell lymphoma: Results from the phase 3, double-blind, placebo-controlled ECHO trial. EHA 2024 Late Breaking Abstract. 2024.
21. Dreyling M, Tam CS, Wang M, Smith SD, Ladetto M, Huang H, et al. A Phase III study of zanubrutinib plus rituximab versus bendamustine plus rituximab in transplant-ineligible, untreated mantle cell lymphoma. Future Oncol. 2021;17(3):255-62.
22. AstraZeneca. A Study of Acalabrutinib Plus Venetoclax and Rituximab in Participants With Treatment Naïve Mantle Cell Lymphoma (TrAVeRse). 2023.
23. Minson A, Hamad N, Di Ciaccio P, Talaulikar D, Ku M, Ratnasingam S, et al. Death from mantle cell lymphoma limits sequential therapy, particularly after first relapse: Patterns of care and outcomes in a series from Australia and the United Kingdom. Br J Haematol. 2024;204(2):548-54.
24. Visco C, Di Rocco A, Evangelista A, Quaglia FM, Tisi MC, Morello L, et al. Outcomes in first relapsed-refractory younger patients with mantle cell lymphoma: results from the MANTLE-FIRST study. Leukemia. 2021;35(3):787-95.
25. Munshi PN, Hamadani M, Kumar A, Dreger P, Friedberg JW, Dreyling M, et al. ASTCT, CIBMTR, and EBMT clinical practice recommendations for transplant and cellular therapies in mantle cell lymphoma. Bone Marrow Transplant. 2021;56(12):2911-21.
26. Dreyling M, Goy A, Hess G, Kahl BS, Hernández-Rivas J, Schuier N, et al. Long-term Outcomes With Ibrutinib Treatment for Patients With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma: A Pooled Analysis of 3 Clinical Trials With Nearly 10 Years of Follow-up. Hemasphere. 2022;6(5):e712.
27. Tivey A, Shotton R, Eyre TA, Lewis D, Stanton L, Allchin R, et al. Ibrutinib as first-line therapy for mantle cell lymphoma: a multicenter, real-world UK study. Blood Adv. 2024;8(5):1209-19.
28. Dartigeas C, Slama B, Doyle M, Tapprich C, Albrecht C, Dupuis S, et al. FIRE Study: Real-World Effectiveness and Safety of Ibrutinib in Clinical Practice in Patients with CLL and MCL. Clin Hematol Int. 2022;4(3):65-74.
29. Lampson BL, Yu L, Glynn RJ, Barrientos JC, Jacobsen ED, Banerji V, et al. Ventricular arrhythmias and sudden death in patients taking ibrutinib. Blood. 2017;129(18):2581-4.
30. Wang ML, Jurczak W, Jerkeman M, Trotman J, Zinzani PL, Belada D, et al. Ibrutinib plus Bendamustine and Rituximab in Untreated Mantle-Cell Lymphoma. NEJM. 2022;386(26):2482-94.
31. Wang M, Rule S, Zinzani PL, Goy A, Casasnovas O, Smith SD, et al. Acalabrutinib in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (ACE-LY-004): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. Lancet. 2018;391(10121):659-67.
32. Song Y, Zhou K, Zou D, Zhou J, Hu J, Yang H, et al. Treatment of Patients with Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma with Zanubrutinib, a Selective Inhibitor of Bruton's Tyrosine Kinase. Clin Cancer Res. 2020;26(16):4216-24.
33. Bock AM, Gile JJ, Larson MC, Poonsombudlert K, Tawfiq RK, Maliske S, et al. Evolving treatment patterns and improved outcomes in relapsed/refractory mantle cell lymphoma: a prospective cohort study. Blood Cancer J. 2023;13(1):169.
34. Davids MS, Roberts AW, Seymour JF, Pagel JM, Kahl BS, Wierda WG, et al. Phase I First-in-Human Study of Venetoclax in Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma. J Clin Oncol. 2017;35(8):826-33.

35. Eyre TA, Walter HS, Iyengar S, Follows G, Cross M, Fox CP, et al. Efficacy of venetoclax monotherapy in patients with relapsed, refractory mantle cell lymphoma after Bruton tyrosine kinase inhibitor therapy. Haematologica. 2019;104(2):e68-e71.
36. Sawalha Y, Goyal S, Switchenko JM, Romancik JT, Kamdar M, Greenwell IB, et al. A multicenter analysis of the outcomes with venetoclax in patients with relapsed mantle cell lymphoma. Blood Adv. 2023;7(13):2983-93.
37. Bouchlaka MN, Wolff J, Grindle KM, Lu L, Qian S, et al. FBXO10 deficiency and BTK activation upregulate BCL2 expression in mantle cell lymphoma. Oncogene. 2016;35(48):6223-34.
38. Tam CS, Anderson MA, Pott C, Agarwal R, Handunnetti S, Hicks RJ, et al. Ibrutinib plus Venetoclax for the Treatment of Mantle-Cell Lymphoma. NEJM. 2018;378(13):1211-23.
39. Wang M, Jurczak W, Trněný M, Belada D, Wrobel T, Ghosh N, et al. Ibrutinib Combined with Venetoclax in Patients with Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma: Primary Analysis Results from the Randomized Phase 3 Sympatico Study. Blood. 2023;142(Supplement 2):LBA-2-LBA-.
40. Cheah CY, Chihara D, Romaguera JE, Fowler NH, Seymour JF, Hagemeister FB, et al. Patients with mantle cell lymphoma failing ibrutinib are unlikely to respond to salvage chemotherapy and have poor outcomes. Ann Oncol. 2015;26(6):1175-9.
41. Wang M, Munoz J, Goy A, Locke FL, Jacobson CA, Hill BT, et al. KTE-X19 CAR T-Cell Therapy in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma. NEJM. 2020;382(14):1331-42.
42. Wang Y, Jain P, Locke FL, Maurer MJ, Frank MJ, Munoz JL, et al. Brexucabtagene Autoleucel for Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma in Standard-of-Care Practice: Results From the US Lymphoma CAR T Consortium. J Clin Oncol. 2023;41(14):2594-606.
43. Iacoboni G, Rejeski K, Villacampa G, van Doesum JA, Chiappella A, Bonifazi F, et al. Real-world evidence of brexucabtagene autoleucel for the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma. Blood Adv. 2022;6(12):3606-10.
44. Wang M, Siddiqi T, Gordon LI, Kamdar M, Lunning M, Hirayama AV, et al. Lisocabtagene Maraleucel in Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma: Primary Analysis of the Mantle Cell Lymphoma Cohort From TRANSCEND NHL 001, a Phase I Multicenter Seamless Design Study. J Clin Oncol. 2024;42(10):1146-57.
45. Woyach JA, Ruppert AS, Guinn D, Lehman A, Blachly JS, Lozanski A, et al. BTKC481S-Mediated Resistance to Ibrutinib in Chronic Lymphocytic Leukemia. J Clin Oncol. 2017;35(13):1437-43.
46. Jain N, Mamgain M, Chowdhury SM, Jindal U, Sharma I, Sehgal L, et al. Beyond Bruton's tyrosine kinase inhibitors in mantle cell lymphoma: bispecific antibodies, antibody–drug conjugates, CAR T-cells, and novel agents. J Hematol Oncol. 2023;16(1):99.
47. Wang ML, Jurczak W, Zinzani PL, Eyre TA, Cheah CY, Ujjani CS, et al. Pirtobrutinib in Covalent Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor Pretreated Mantle-Cell Lymphoma. J Clin Oncol. 2023;41(24):3988-97.
48. Simmons ME, McIntosh J, Zhang T, Li Y, Yan F, Yao Y, et al. The Reversible BTK Inhibitor Nemtabrutinib Demonstrates Favorable Antitumor Efficacy and Enhances the Function of CAR T Cells in Mantle Cell Lymphoma. Blood. 2023;142:5789.
49. LLC MSD. A Study of Zilovertamab Vedotin (MK-2140) as Monotherapy and in Combination in Participants With Aggressive and Indolent B-cell Malignancies (MK-2140-006). 2024.
50. Zinzani PL, Mayer J, Benjamini O, Berkovits A, Glimelius I, Stevens DA, et al. waveLINE-006: A phase 2 study of the safety and efficacy of zilovertamab vedotin as monotherapy or in combination in patients (pts) with aggressive and indolent B-cell malignancies. J ClinOncol. 2023;41(16_suppl):TPS7595-TPS.
51. Kipps TJ. ROR1: an orphan becomes apparent. Blood. 2022;140(14):1583-91.
52. Jiang VC, Liu Y, Jordan A, McIntosh J, Li Y, Che Y, et al. The antibody drug conjugate VLS-101 targeting ROR1 is effective in CAR T-resistant mantle cell lymphoma. J Hematol Oncol. 2021;14(1):132.
53. Wang ML, Barrientos JC, Furman RR, Mei M, Barr PM, Choi MY, et al. Zilovertamab Vedotin Targeting of ROR1 as Therapy for Lymphoid Cancers. NEJM Evidence. 2022;1(1):EVIDoa2100001.
54. Phillips TJ, Dickinson M, Morschhauser F, Bachy E, Crump M, Trněný M, et al. Glofitamab Monotherapy Induces High Complete Response Rates in Patients with Heavily Pretreated Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. Blood. 2022;140(Supplement 1):178-80.
55. Hutchings M, Mous R, Clausen MR, Johnson P, Linton KM, Chamuleau MED, et al. Subcutaneous Epcoritamab Induces Complete Responses with an Encouraging Safety Profile across Relapsed/Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes, Including Patients with Prior CAR-T Therapy: Updated Dose Escalation Data. Blood. 2020;136(Supplement 1):45-6.
56. Budde LE, Assouline S, Sehn LH, Schuster SJ, Yoon S-S, Yoon DH, et al. Durable Responses With Mosunetuzumab in Relapsed/Refractory Indolent and Aggressive B-Cell Non-Hodgkin Lymphomas: Extended Follow-Up of a Phase I/II Study. J Clin Oncol. 2024;0(0):JCO.23.02329.
57. Falchi L, Vardhana SA, Salles GA. Bispecific antibodies for the treatment of B-cell lymphoma: promises, unknowns, and opportunities. Blood. 2023;141(5):467-80.
58. Crombie JL, Graff T, Falchi L, Karimi YH, Bannerji R, Nastoupil L, et al. Consensus recommendations on the management of toxicity associated with CD3×CD20 bispecific antibody therapy. Blood. 2024;143(16):1565-75.
59. Budde LE, Olszewski AJ, Assouline S, Lossos IS, Diefenbach C, Kamdar M, et al. Mosunetuzumab with polatuzumab vedotin in relapsed or refractory aggressive large B cell lymphoma: a phase 1b/2 trial. Nat Med. 2024;30(1):229-39.
60. Rummel M, Kaiser U, Balser C, Stauch M, Brugger W, Welslau M, et al. Bendamustine plus rituximab versus fludarabine plus rituximab for patients with relapsed indolent and mantle-cell lymphomas: a multicentre, randomised, open-label, non-inferiority phase 3 trial. Lancet Oncol. 2016;17(1):57-66.

61. McCulloch R, Visco C, Eyre TA, Frewin R, Phillips N, Tucker DL, et al. Efficacy of R-BAC in relapsed, refractory mantle cell lymphoma post BTK inhibitor therapy. British journal of haematology. 2020;189(4):684-8.
62. Wang M, Schuster SJ, Phillips T, Lossos IS, Goy A, Rule S, et al. Observational study of lenalidomide in patients with mantle cell lymphoma who relapsed/progressed after or were refractory/intolerant to ibrutinib (MCL-004). J Hematol Oncol. 2017;10(1):171.
63. Goy A, Bernstein SH, Kahl BS, Djulbegovic B, Robertson MJ, Boral A, et al. Bortezomib in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (MCL): Results of the PINNACLE study. Journal of Clinical Oncology. 2006;24(18_suppl):7512-.
64. Goy A, Bernstein SH, Kahl BS, Djulbegovic B, Robertson MJ, de Vos S, et al. Bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma: updated time-to-event analyses of the multicenter phase 2 PINNACLE study. Annals of Oncology. 2009;20(3):520-5.
65. Zaja F, Ferrero S, Stelitano C, Ferrari A, Salvi F, Arcari A, et al. Second-line rituximab, lenalidomide, and bendamustine in mantle cell lymphoma: a phase II clinical trial of the Fondazione Italiana Linfomi. Haematologica. 2017;102(5):e203-e6.
66. Wang ML, Blum KA, Martin P, Goy A, Auer R, Kahl BS, et al. Long-term follow-up of MCL patients treated with single-agent ibrutinib: updated safety and efficacy results. Blood. 2015;126(6):739-45.
67. Wang ML, Rule S, Martin P, Goy A, Auer R, Kahl BS, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. N Engl J Med. 2013;369(6):507-16.
68. Dreyling M, Jurczak W, Jerkeman M, Silva RS, Rusconi C, Trneny M, et al. Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: an international, randomised, open-label, phase 3 study. The Lancet. 2016;387(10020):770-8.
69. Le Gouill S, Długosz-Danecka M, Rule S, Zinzani PL, Goy A, Smith SD, et al. Final results and overall survival data from a phase II study of acalabrutinib monotherapy in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma, including those with poor prognostic factors. Haematologica. 2024;109(1):343-50.
70. Tam CS, Opat S, Simpson D, Cull G, Munoz J, Phillips TJ, et al. Zanubrutinib for the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma. Blood Adv. 2021;5(12):2577-85.
71. Song Y, Zhou K, Zou D, Zhou J, Hu J, Yang H, et al. Zanubrutinib in relapsed/refractory mantle cell lymphoma: long-term efficacy and safety results from a phase 2 study. Blood. 2022;139(21):3148-58.
72. Wang M, Munoz J, Goy A, Locke FL, Jacobson CA, Hill BT, et al. Three-Year Follow-Up of KTE-X19 in Patients With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma, Including High-Risk Subgroups, in the ZUMA-2 Study. J Clin Oncol. 2023;41(3):555-67.
73. Wang ML, Assouline S, Kamdar M, Ghosh N, Naik S, Nakhoda SK, et al. Fixed Duration Mosunetuzumab Plus Polatuzumab Vedotin Has Promising Efficacy and a Manageable Safety Profile in Patients with BTKi Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma: Initial Results from a Phase Ib/II Study. Blood. 2023;142(Supplement 1):734-.
74. Wang ML, Mei M, Barr PM, Barrientos JC, de Vos S, Furman RR, et al. Zilovertamab vedotin (MK-2140) in relapsed or refractory (R/R) non-Hodgkin lymphoma (NHL): 14-month follow-up of the phase 1 waveLINE-001 study. Hematological Oncology. 2023;41(S2):571-2.
75. Wang M, Eyre TA, Shah NN, Gouill SL, Dreyling MH, Vandenberghe E, et al. BRUIN MCL-321: A phase 3, open-label, randomized study of pirtobrutinib versus investigator choice of BTK inhibitor in patients with previously treated, BTK inhibitor naïve mantle cell lymphoma. Journal of Clinical Oncology. 2023;41(16_suppl):TPS7587-TPS.
76. Phillips TJ, Matasar M, Eyre TA, Gine E, Filézac De L'Étang A, Byrne B, et al. GLOBRYTE: A Phase III, Open-Label, Multicenter, Randomized Trial Evaluating Glofitamab Monotherapy in Patients with Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. Blood. 2023;142(Supplement 1):3052-.
77. Andreadis B. Glofitamab With Pirtobrutinib for Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. 2024.
78. Center CoHM. Acalabrutinib, Obinutuzumab, and Glofitamab for the Treatment of Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. 2024.
79. Beigene. Study of BGB-11417 Monotherapy in Participants With Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. 2022.
80. Vienna MUo. Efficacy of Polatuzumab, Bendamustine and Rituximab in Patients With Relapsed/ Refractory Mantle Cell Lymphoma. 2024.
81. Beigene. Treatment of Chinese Participants With B-Cell Malignancies With BGB-16673, a Bruton Tyrosine Kinase-Targeted Protein-Degrader. 2022.
82. Beigene. A Dose-Escalation and Expansion Study of BGB-16673 in Participants With B-Cell Malignancies. 2021.
83. Therapeutics N. A Study of NX-2127 in Adults With Relapsed/Refractory B-cell Malignancies. 2021.
84. Therapeutics N. A Study of NX-5948 in Adults With Relapsed/Refractory B-cell Malignancies. 2022.
85. Abbvie. Study to Evaluate Adverse Events, Change in Disease Activity, and How Oral ABBV-101 Moves Through the Body in Adult Participants With B-Cell Malignancies. 2023.
86. Inc AB. A Study of AC676 for the Treatment of Relapsed/Refractory B-Cell Malignancies. 2023.

À propos des auteurs



Akhil Rajendra, M.D., D.M.

Le Dr Akhil Rajendra est boursier postdoctoral de recherche clinique dans le Programme de leucémie et néoplasies myéloprolifératives au *Princess Margaret Cancer Centre*, Université de Toronto. Avant son arrivée à Toronto, il a obtenu son doctorat en médecine interne au *Christian Medical College*, à Vellore, en Inde. Il a complété sa formation par une surspécialité en oncologie médicale et en hémato-oncologie au *Tata Memorial Hospital*, à Mumbai, en Inde. Il s'intéresse particulièrement aux leucémies aiguës et aux syndromes myéloïdes.

Affiliation de l'auteur : Boursier postdoctoral de recherche clinique, leucémie et néoplasies myéloprolifératives, Division de l'oncologie médicale et d'hématologie au *Princess Margaret Cancer Centre, University Health Network,* Université de Toronto



Dawn Maze, M.D., FRCPC, M.Sc.

La Dre Dawn Maze est clinicienne chercheuse au *Princess Margaret Cancer Centre* et professeure adjointe au Département de médecine de l'Université de Toronto. Elle est membre du groupe de site sur la leucémie et du Programme sur les néoplasies myéloprolifératives (NPM) et s'intéresse à la recherche clinique sur les tumeurs malignes myéloïdes. Ses recherches portent principalement sur les NPM, en particulier sur la stratification des risques et les approches de la prise en charge au début de la maladie et dans la population des adolescents et des jeunes adultes. Elle s'intéresse particulièrement à l'optimisation des résultats de la grossesse dans cette population. Elle participe également activement à des essais cliniques et à des projets visant à affiner la stratification du risque dans la leucémie myéloïde aiguë. La Dre Maze est une membre active du *Canadian MPN Group*. Elle est directrice médicale de l'unité de jour d'hématologie maligne au *Princess Margaret* et directrice du Programme de fellowship sur la leucémie.

Affiliation de l'autrice : Division d'oncologie médicale et d'hématologie au *Princess Margaret Cancer Centre* de Toronto, Ont., Canada.

doi.org/10.58931/cht.2024.3357

Le traitement des néoplasies myéloprolifératives à chromosome Philadelphie négatif en 2024 : une revue concise

Akhil Rajendra, M.D., D.M.,
Dawn Maze, M.D., FRCPC, M.Sc.

Introduction

En 1951, William Dameshek a inventé le terme de syndromes myéloprolifératifs pour désigner les maladies caractérisées par une prolifération anormale d'une ou plusieurs lignées de cellules myéloïdes différenciées dans le sang périphérique[1,2]. En 2008, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a renommé ces syndromes en néoplasies myéloprolifératives (NMP), en reconnaissance de leur nature clonale. Il existe actuellement deux systèmes de classification pour les NMP : la classification de l'OMS (WHO) et l'*International Consensus Classification* (ICC) 2022[3,4]. Cette revue se concentrera sur les NMP à chromosome Philadelphie négatif (Ph-), qui comprennent la polycythémie vraie (PV) (ou maladie de Vaquez), la thrombocytémie essentielle (TE) et la myélofibrose primitive (MFP).

Les changements génomiques dans les NMP

Les NMP résultent de l'activation constitutive de la voie de signalisation *Janus kinase/signal transducer and activator of transcription* (JAK/STAT). La mutation JAK2 p.V617F, décrite pour la première fois en 2005, est détectable chez plus de 95 % des patients atteints de PV et chez 50 à 60 % des patients atteints de TE ou de MFP. Des insertions ou des délétions dans l'exon 12 du gène *JAK2* sont observées chez les autres patients atteints de PV, mais pas chez ceux atteints de TE[5-7]. Des mutations dans le gène du récepteur de la thrombopoïétine *MPL* ont été identifiées en 2006 et sont présentes dans 3 à 5 % des cas de TE et dans 5 à 10 % des cas de MFP, mais absentes dans les cas de PV[8].

Des mutations dans le gène de la calréticuline (*CALR*) ont été identifiées en 2013 et sont présentes dans 20 à 25 % des cas de TE, dans 25 à 30 % des cas de MFP, mais absentes dans les cas de PV[9,10]. Le gène *CALR* code pour la calréticuline, une protéine chaperonne du réticulum endoplasmique. Le mutant *CALR* interagit avec la protéine MPL, qui est acheminée vers la surface cellulaire, activant ainsi la voie de signalisation JAK/STAT[11]. Les mutations du gène *CALR* consistent en des insertions ou des délétions dans l'exon 9, ce qui entraîne une séquence d'acides aminés chargés positivement en position C-terminal. Les mutations peuvent être de type 1, caractérisées par une délétion de 52 pb qui élimine tous les acides aminés chargés négativement en position C-terminal, ou de type 2, caractérisées par une insertion de 5 pb qui élimine la moitié des acides aminés chargés négativement en position C-terminal. Les mutations de type 1 et de type 2 représentent 80 % des mutations *CALR*.

Outre les trois mutations initiatrices susmentionnées, d'autres mutations somatiques myéloïdes sont également observées dans les NMP. Les mutations somatiques les plus fréquentes concernent les gènes régulant la méthylation de l'ADN (*TET2, DNMT3A* et *IDH1/IDH2*), la modification des histones (*ASXL1* et *EZH2*), l'épissage de l'ARN (*SF3B1, U2AF1, ZRSR2* et *SRSF2*) et la voie de signalisation RAS (*NRAS* et *KRAS*). Ces mutations sont fréquentes dans la MFP et dans la phase blastique de la PV et de la TE. Bien que ces mutations ne causent pas de NMP, elles peuvent modifier le phénotype de la maladie. Les mutations dans *ASXL1, EZH2, SRSF2, U2AF1* et *IDH1/2* sont désignées comme entraînant un phénotype de « risque moléculaire élevé »[12].

Prise en charge de la polycythémie vraie

La PV est un néoplasme clonal des cellules souches hématopoïétiques caractérisé par une panmyélose, des symptômes liés à la maladie, un risque accru de thrombose et un risque de transformation en myélofibrose (MF post-PV) ou en leucémie aiguë. Les objectifs du traitement de la PV sont la prévention de la thrombose, la réduction des symptômes et la prévention de la progression de la maladie.

La thrombose liée à la PV est multifactorielle et liée à l'hyperviscosité, à l'augmentation de la masse des globules rouges et à l'augmentation de la production de thrombine par les plaquettes[13]. La mutation *JAK2* positive contribue au risque de thrombose dans la NMP[14], de même que l'augmentation de la charge allélique[15]. L'aspirine une fois par jour (acide acétylsalicylique [AAS] à 81 mg/jour) est recommandée pour tous les patients atteints de PV sans contre-indications[16]. Des phlébotomies sont également effectuées pour atteindre un taux d'hématocrite cible de < 45 %[17,18].

En plus de la phlébotomie et de l'aspirine, un traitement cytoréducteur est indiqué pour les personnes présentant une maladie à haut risque[19]. On considère généralement que les patients âgés de plus de 60 ans et/ou ayant des antécédents de thrombose présentent une maladie à haut risque, tandis que ceux qui ne présentent pas ces facteurs sont considérés comme présentant un faible risque[19]. Dans certains cas, un traitement cytoréducteur peut être envisagé même chez les patients ayant une maladie à faible risque mais qui présentent :

1. Des phlébotomies fréquentes avec contrôle sous-optimal de l'hématocrite ou mauvaise tolérance
2. Des symptômes de PV (microvasculaire, prurit) non contrôlés par l'AAS ou les phlébotomies
3. Des phlébotomies entraînant une anémie ferriprive symptomatique
4. Une thrombocytose sévère entraînant une maladie de von Willebrand acquise

Traitement de cytoréduction

Au fil des ans, l'hydroxyurée (HU) a été l'agent cytoréducteur de choix dans la PV. L'HU est habituellement débutée à la dose de 500 mg une ou deux fois par jour, et augmentée graduellement en fonction de la réponse. Une autre option, l'interféron alfa (IFNα), a démontré depuis longtemps son potentiel de cytoréduction et de modification de la maladie. Sa toxicité et la nécessité d'une administration parentérale fréquente ont cependant dissuadé son utilisation. Cette situation a changé avec la disponibilité de formes pégylées de l'IFNα. La seule formulation actuellement disponible au Canada est le peginterféron alfa-2a (Pegasys). Une autre formulation est le roginterféron alfa-2b (rIFN), qui est une forme monopégylée de l'IFNα. Cette formulation se caractérise par une demi-vie d'élimination prolongée, ce qui permet de réduire la fréquence des doses, d'améliorer la tolérabilité et l'observance thérapeutique[20]. Cette formulation est approuvée par la FDA.

Des essais de phase 3 ont établi le rôle de l'IFNα dans la PV à haut risque. L'essai MPD-RC-112, dans lequel des patients randomisés atteints de TE/PV à haut risque ont reçu le Pegasys ou l'HU[21], et les études PROUD-PV et CONTINUATION PV ont randomisé des patients atteints de PV à haut risque pour recevoir le rIFN ou l'HU[22,34]. L'IFNα était non inférieur à l'HU en termes de réponse hématologique complète (RHC) à 12 mois dans ces deux essais[21-23]. Dans l'étude CONTINUATION-PV, la RHC était plus élevée dans le groupe rIFN lors du suivi à long terme[23]. La charge allélique JAK2 a diminué de façon constante au fil du temps avec les deux médicaments d'IFNα, et cela a été associé à une amélioration de la survie sans événement (SSE)[24]. La dose initiale de Pegasys est de 45 µg par voie sous-cutanée une fois par semaine. Les doses sont augmentées par paliers mensuels de 45 µg jusqu'à un maximum de 180 µg[21]. Le rIFN est administré par voie sous-cutanée toutes les 2 semaines à une dose initiale de 100 ou 50 µg (pour les patients exposés à l'hydroxyurée). La posologie est augmentée de 50 µg toutes les 2 semaines jusqu'à un maximum de 500 µg[22,25].

Traitement des patients intolérants ou résistants à l'hydroxyurée

Un nombre important de patients ne tolèrent pas l'HU en raison de toxicité hématologique ou non hématologique, ou d'une maladie résistante à ce traitement en raison d'un manque de

cytoréduction efficace. L'intolérance ou à la résistance à l'hydroxyurée a été définie par le *European LeukemiaNet* (ELN) (**Tableau 1**)[26,27] :

1. Besoin de phlébotomie pour maintenir le taux d'hématocrite < 45 % après 3 mois d'HU à au moins 2 g/jour **OU**
2. Myéloprolifération non contrôlée (c.-à-d. un nombre de plaquettes > 400 × 10^9/L et un nombre de globules blancs > 10 × 10^9/L) après 3 mois d'HU à au moins 2 g/jour **OU**
3. Incapacité à réduire la splénomégalie massive de plus de 50 %, mesurée par palpation, ou incapacité à soulager complètement les symptômes liés à la splénomégalie, après 3 mois d'HU à au moins 2 g/jour **OU**
4. Un nombre absolu de neutrophiles < 1,0 × 10^9/L ou un nombre de plaquettes < 100 × 10^9/L ou une hémoglobine < 100 g/L à la dose d'hydroxyurée la plus faible nécessaire pour obtenir une réponse hématologique clinique complète ou partielle **OU**
5. Présence d'ulcères aux jambes ou d'autres toxicités non hématologiques liées à l'hydroxyurée, telle que des manifestations cutanéomuqueuses, des symptômes gastro-intestinaux, une pneumonite ou de la fièvre, quelle que soit la dose d'hydroxyurée.

Tableau 1. Définitions de la résistance et de l'intolérance cliniques à l'hydroxyurée dans la polycythémie vraie et dans la myélofibrose; *adapté de Barosi G, et al., 2007 et Barosi G, et al., 2010.*

Dans l'essai MPD-RC-111, une étude de phase 2, les patients présentant une résistance ou une intolérance à l'HU ont été traités par Pegasys, ce qui a permis d'obtenir un taux de réponse globale (TRG) de 60 % à 12 mois et une normalisation de la rate dans 32,7 % des cas[28]. Le ruxolitinib, un inhibiteur de JAK administré par voie orale, a également été évalué dans cette population dans le cadre de 3 essais randomisés : l'essai RESPONSE (avec splénomégalie)[29], l'essai RESPONSE-2 (sans splénomégalie)[30] et l'étude MAJIC-PV (phase 2). Le bras de comparaison dans ces essais était le meilleur traitement disponible (MTD). Ces trois essais ont montré que le ruxolitinib permettait de mieux contrôler l'hématocrite et de réduire le volume de la rate par rapport au meilleur traitement disponible. L'essai MAJIC-PV a également montré une meilleure survie sans événement (SSE) avec le ruxolitnib[31]. Parmi les meilleurs traitements disponibles, le traitement à base d'IFNα n'a toutefois été utilisé que chez 11,6 %, 13 % et 15 % des patients dans les 3 études respectives[29-31]. Ainsi, on ne sait toujours pas si le ruxolitinib ou le pegIFNα sont de meilleurs agents pour ceux qui ont une maladie résistante/intolérante à l'HU. Les essais futurs devront se concentrer sur la séquence appropriée de ces agents pour ce groupe de patients.

Nouvelles approches

IFNα pour la PV à faible risque

Le rôle du rIFN dans les cas de PV à faible risque a été étudié dans le cadre de l'étude LOW PV, un essai randomisé de phase 2 comparant le rIFN à la phlébotomie. Le groupe recevant le rIFN a eu une meilleure réponse hématologique[32,33]. Le rIFN était administré à 100 µg toutes les 2 semaines, sans escalade.

Mimétique de l'hepcidine (rusfertide) dans la PV

L'hepcidine se lie à la ferroportine, bloquant l'exportation du fer intracellulaire vers le sang, ce qui entraîne une réduction des taux de fer sérique et une diminution de l'érythropoïèse[34]. Dans l'essai de phase 2 REVIVE portant sur des patients atteints de PV dépendante de la phlébotomie, le rusfertide a été associé à une diminution significative des phlébotomies et à une meilleure réponse hématologique[35]. L'essai de phase 3 VERIFY est en cours et évalue l'efficacité et l'innocuité du rusfertide dans la PV[36].

En résumé, les patients présentant une PV à faible risque sont traités avec de l'aspirine et des phlébotomies pour atteindre des taux d'hématocrite < 45 %. Une thérapie cytoréductive est indiquée chez les patients présentant une PV à haut risque. Dans certains cas de PV à faible risque, une thérapie cytoréductive peut être mise en place. Le *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) et l'ELN recommandent l'HU ou le pegIFNα/rIFN comme thérapies cytoréductives de première ligne. Le pegIFNα ou le rIFN sont préférés chez les patients jeunes (< 60 ans) et les femmes en âge de procréer[37]. Dans la population résistante/intolérante à l'HU, le pegIFN et le ruxolitinib peuvent être utilisés.

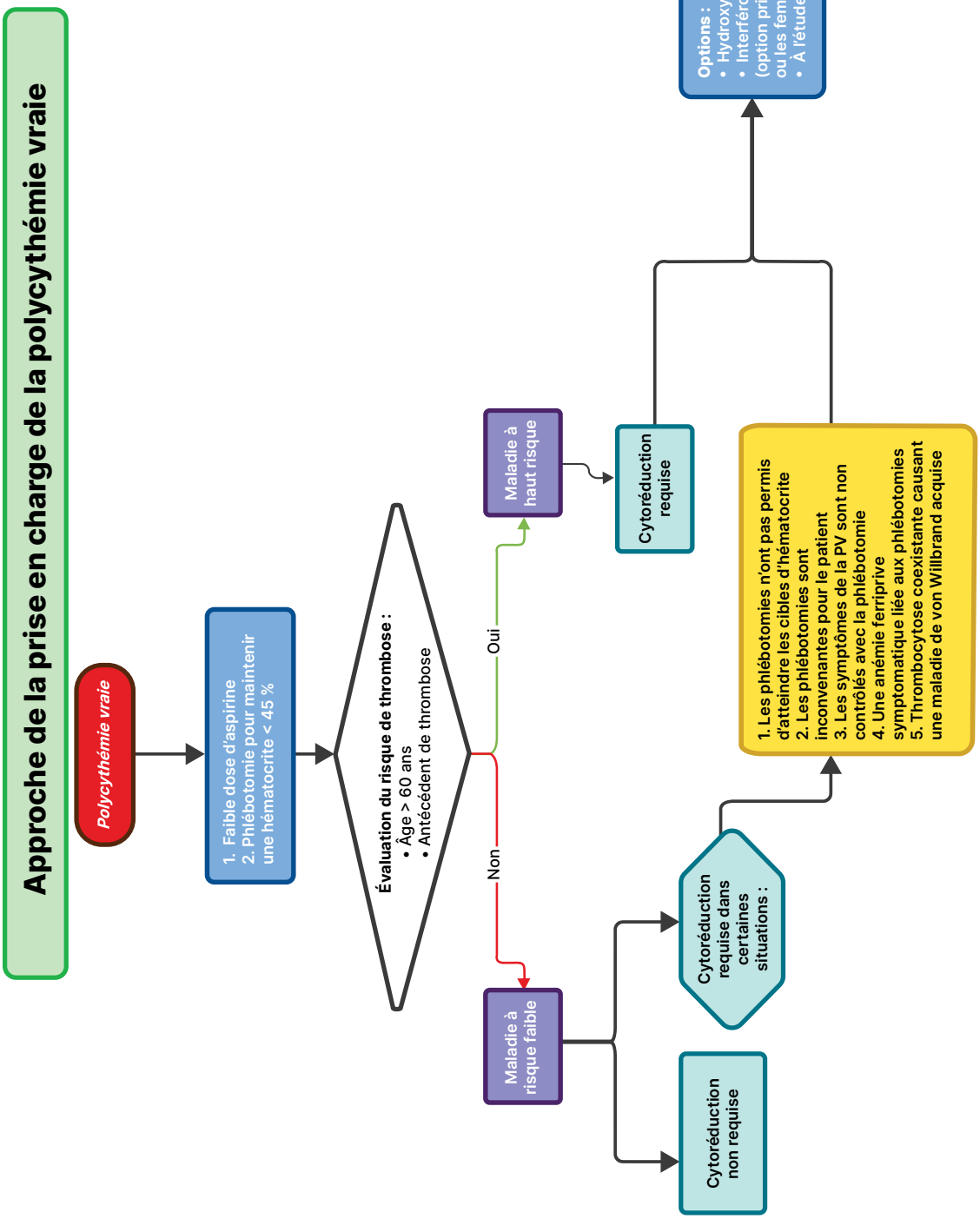


Figure 1. Approche de la prise en charge de la polycythémie vraie; *adapté de Tefferi et Barbui, 2008*[19].

Risque	Attributs	Prise en charge
Très faible	Âge ≤ 60 ans, *JAK2* type sauvage, aucun antécédent de thrombose	Observation Faible dose d'aspirine (en présence de facteurs de risque cardiovasculaire)
Faible	Âge ≤ 60 ans, *JAK2* V617F muté, aucun antécédent de thrombose	Faible dose d'aspirine
Intermédiaire	Âge > 60 ans, *JAK2* V617F type sauvage, aucun antécédent de thrombose	Faible dose d'aspirine +/- thérapie cytoréductive
Haut	Âge > 60 ans, *JAK2* V617F muté ou antécédent de thrombose indépendamment des autres facteurs	Faible dose d'aspirine + thérapie cytoréductive

Tableau 2. Score pronostic international revisé pour la TE; *adapté de Barbui et al., 2015*[46].

Prise en charge de la thrombocytémie essentielle

La TE se caractérise par une thrombocytose prédominante, l'apparition de thromboses et de symptômes microcirculatoires, et parfois par une transformation de la maladie en fibrose ou en leucémie.

Traitement d'après la stratification du risque

Le traitement de la TE, comme pour la PV, est axé sur la prévention de la thrombose. Les facteurs de risque traditionnels sont un âge supérieur à 60 ans et des antécédents de thrombose[38]. Plus récemment, le score pronostique international pour la TE (le IPSET) a affiné la stratification du risque en incorporant le statut de la mutation *JAK2*. Dans sa dernière version, le score de thrombose selon l'IPSET révisé classe les patients en quatre groupes de risque (**Tableau 2**)[39,40].

Malgré l'absence de données randomisées, l'aspirine à faible dose est utilisée pour la prévention de la thrombose dans la TE. Les recommandations sont basées sur des études non randomisées[41,42] et par extrapolation des études menées sur la PV[16]. En l'absence de contre-indications, l'aspirine à faible dose est un choix raisonnable chez les patients présentant une maladie à risque faible, intermédiaire ou à haut risque, et chez ceux présentant une maladie à très faible risque avec des symptômes microvasculaires. Dans une étude récente portant sur des patients à faible risque présentant une mutation du gène CALR, aucun bénéfice n'a été observé pour l'utilisation d'une faible dose d'aspirine, étant même associée à un risque accru de saignement[41]. Chez les patients présentant une thrombocytose sévère (> 1000 × 10^9/L), l'aspirine doit être utilisée avec prudence en raison du risque de saignement et d'une déficience acquise en facteur de von Willebrand (**Figure 2**).

Traitement de cytoréduction

La thérapie cytoréductive de premier choix pour la TE est l'hydroxyurée. Comme pour la PV, l'IFN pégylé peut être utilisé dans la TE. L'essai MPD-RC-112 a comparé le Pegasys à l'HU dans la TE à haut risque. Le pourcentage de patients qui ont présenté une rémission complète (RC) à 12 mois était de 44 % avec le Pegasys et de 45 % avec l'HU[21]. L'anagrélide, une imidazoquinoléine orale, comparée à l'HU en première intention, a entraîné des taux plus élevés de thrombose (artérielle et veineuse), d'hémorragie et de transformation en myélofibrose[43].

Pour la population intolérante/résistante à l'HU, l'essai MPD-RC-111 a montré que le Pegasys engendre des réponses raisonnables (TRG de 69 % à 12 mois)[28]. D'autre part, dans l'essai MAJIC-ET, lorsque le ruxolitinib a été comparé aux meilleurs traitements disponibles dans cette population, le TRG et les taux de thrombose, d'hémorragie et de transformation étaient tous similaires. Les meilleurs traitements

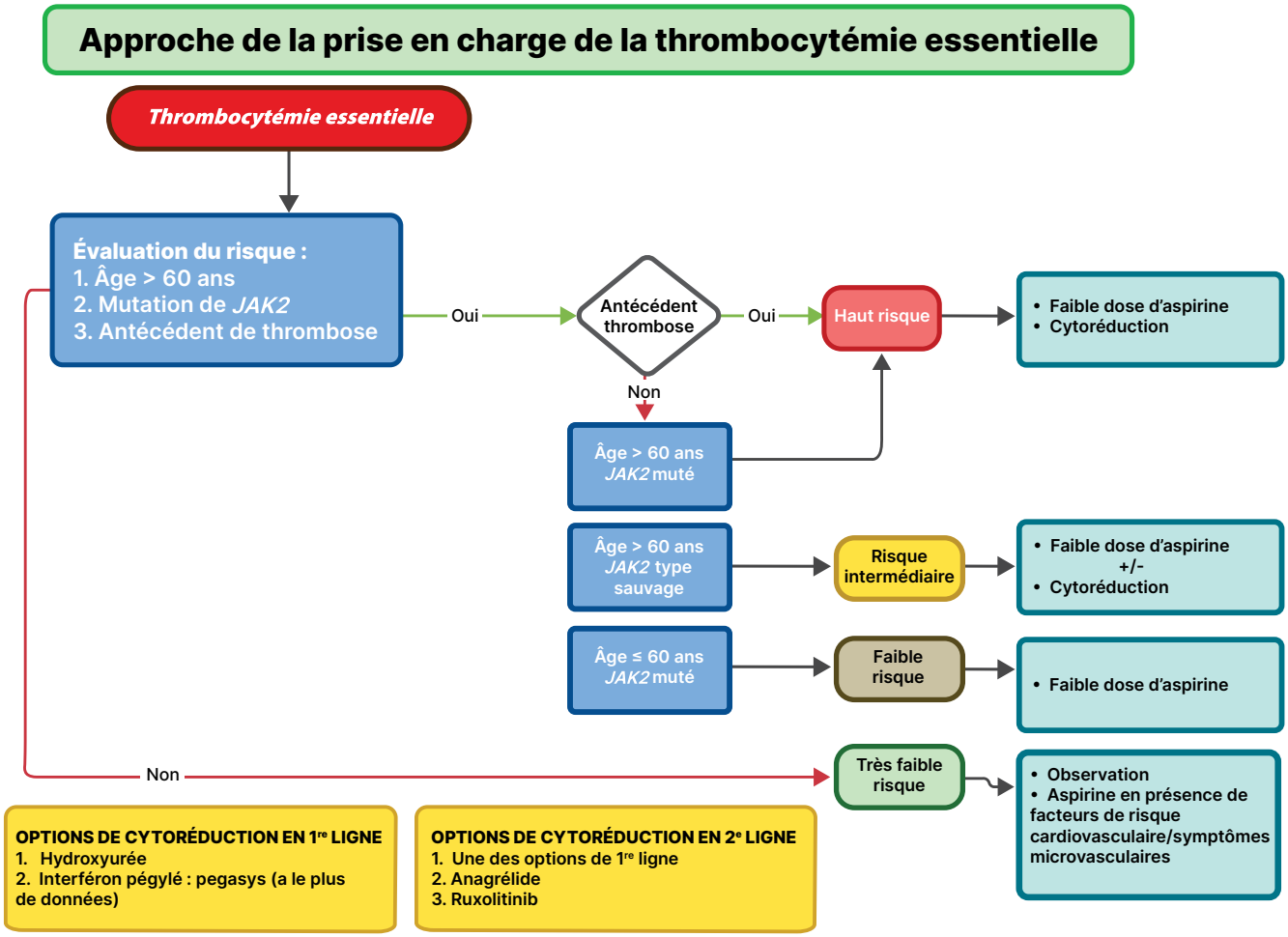


Figure 2. Approche de la prise en charge de la thrombocytémie essentielle; *adapté de Barbui et al., 2015*[46].

disponibles incluaient l'IFNα, l'anagrélide, le busulfan et l'HU[44].

Ainsi, chez les patients présentant un risque élevé de TE, le traitement cytoréducteur de premier choix demeure l'HU. L'IFN pégylé doit être envisagé chez les jeunes patients et chez les femmes en âge de procréer. L'un ou l'autre de ces agents (HU ou IFNα) peut être utilisé en deuxième intention s'il n'a pas été utilisé auparavant, et l'anagrélide est une option alternative. Le ruxolitinib est actif dans la TE et peut être envisagé dans certaines circonstances. Les résultats de l'essai SURPASS-ET, comparant le ruxolitinib à l'anagrélide dans la TE intolérante/résistante à l'HU, sont attendus[45].

Traitement de la myélofibrose primitive et de la myélofibrose post-PV/TE

La myélofibrose primitive (MFP) se caractérise par une cytopénie progressive, une accumulation de fibrose dans la moelle, des symptômes inflammatoires induits par les cytokines et une hématopoïèse extramédullaire. Un phénotype de maladie similaire à la MFP est observé dans les phases avancées de la PV et de la TE et est défini comme MF post-PV et MF post-TE, respectivement. Une aberration dans les voies de signalisation JAK/STAT est cruciale dans la pathogenèse de la MF qui, chez 90 % des patients, est due à des mutations mutuellement exclusives dans les gènes *JAK2*, *CALR* ou *MPL*[47].

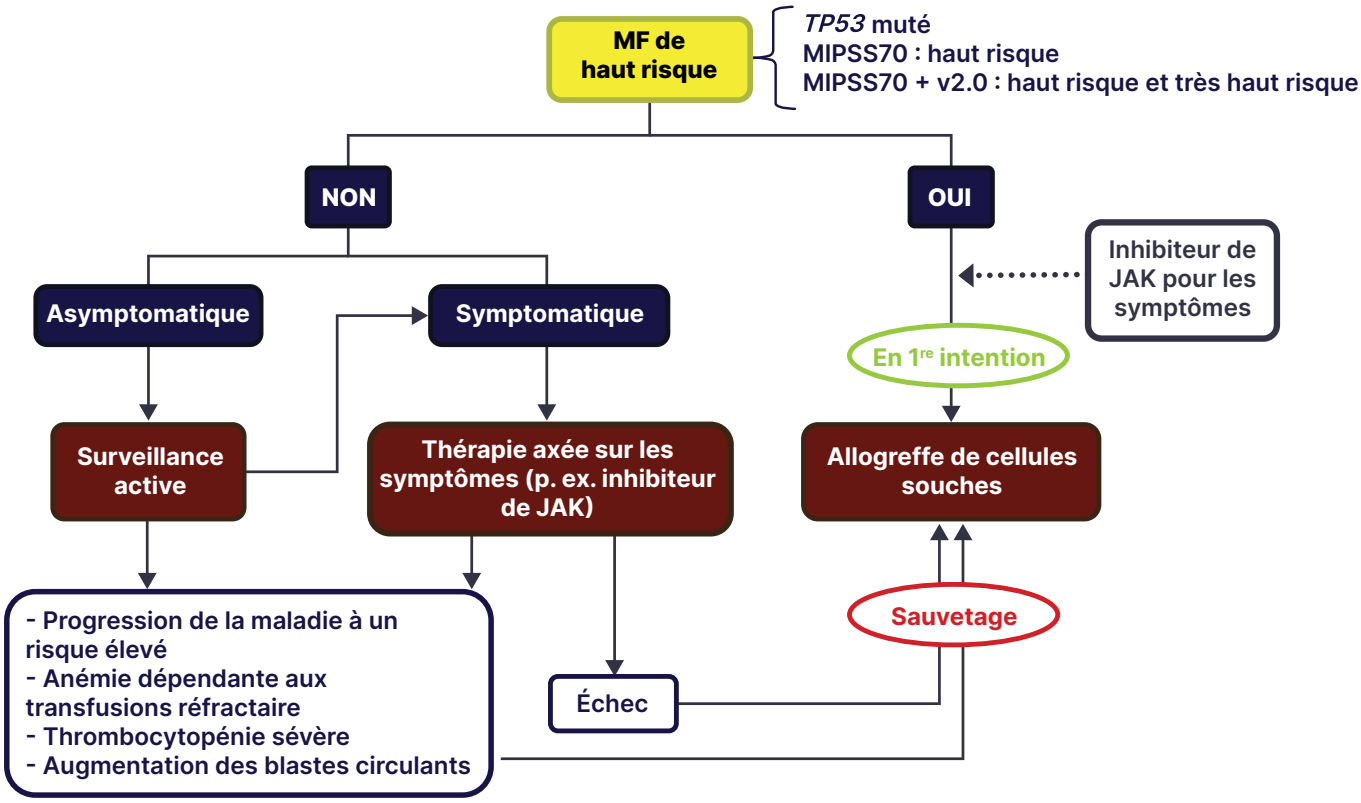


Figure 3. Algorithme de la prise en charge des patients atteints de MF en phase chronique admissibles à une greffe; *avec l'aimable autorisation de Davidson et Gupta, 2021*[58].

Stratification du risque

La prise en charge de la MF commence par la stratification du risque. Les modèles plus anciens de catégorisation des risques comprennent l'*International Prognostic Scoring System* (IPSS), le *Dynamic International Prognostic Scoring System* (DIPSS) et le DIPSS-plus[49-51]. Une meilleure compréhension de la génomique a conduit à l'incorporation des mutations génétiques dans la stratification du risque. Les mutations de *ASXL1, SRSF2, IDH1/2* et *EZH2* confèrent un pronostic défavorable[52]. Les données mutationnelles ont été intégrées dans les modèles de stratification du risque plus récents comme le *Mutation-enhanced* (M)IPSS70, le MIPSS70-plus et MIPSS70+ version 2.0[53,54]. Les mutations du gène *TP53* ne sont pas incluses dans ces systèmes de stratification du risque. Les travaux précurseurs de Grinfeld *et al.* ont montré que la MF qui arbore un *TP53* muté présente un risque élevé de transformation en leucémie et une survie globale médiane médiocre de 2,4 ans[48]. Ces modèles de catégorisation des risques ont été validés dans la myélofibrose primitive, mais pas dans la myélofibrose secondaire. En pratique clinique, ces modèles sont fréquemment utilisés dans la MF secondaire. Le *Myelofibrosis Secondary to PV and ET – Prognostic Model* (MYSEC-PM) est un modèle pronostique développé spécifiquement pour la MF secondaire[55].

Traitement de la myélofibrose

Les patients présentant un score DIPSS intermédiaire 2 ou élevé, un score MIPSS70 ou MIPSS70-plus version 2.0 de risque élevé, ou un score MYSEC-PM intermédiaire 2 ou plus, et une mutation *TP53* ont une survie médiane globale prédite de moins de 5 ans et doivent être évalués pour une greffe allogénique de cellules souches (**Figure 3**)[56]. La prise en charge entourant la greffe est axée sur les symptômes et la splénomégalie - un inhibiteur de JAK peut être envisagé comme traitement de transition. Le meilleur moment pour la greffe à l'ère des inhibiteurs de JAK est controversé et fait l'objet d'autres publications[57-59]. Pour les patients qui ne sont pas admissibles à

une greffe, qui n'ont pas de donneur compatible ou qui préfèrent un traitement sans greffe, les inhibiteurs de JAK sont le pilier de la thérapie pour la prise en charge des symptômes. Les patients qui ne sont pas à risque élevé selon les modèles ci-dessus peuvent être surveillés s'ils sont asymptomatiques, bénéficier d'une prise en charge axée sur les symptômes ou être orientés vers des essais cliniques, le cas échéant.

Le choix d'un inhibiteur de JAK

Il existe actuellement quatre inhibiteurs de Janus Kinase (JAK) approuvés par la FDA pour la myélofibrose : le ruxolitinib, le fédratinib, le pacritinib et le momélotinib, les deux premiers étant également approuvés par Santé Canada. Le ruxolitinib, un inhibiteur non sélectif des JAK1/JAK2, approuvé aux États-Unis en 2011 et au Canada en 2012, dispose du plus grand nombre de preuves. Dans les essais COMFORT-I et COMFORT-II comparant le ruxolitinib au placebo dans la première étude et au meilleur traitement disponible dans la seconde, le ruxolitinib a entraîné une réduction du volume de la rate d'au moins 35 % (RVR35) à 24 semaines (RVR35@24) chez 41,9 % et 32 % des patients, respectivement[60,61]. L'anémie et la thrombocytopénie sont les effets secondaires importants du ruxolitinib, qui conduisent à des réductions de la dose ou à des interruptions de traitement. À 3 ans, 50 % des patients avaient arrêté le ruxolitinib et ce taux est passé à 75 % à 5 ans[62].

Le fédratinib est un inhibiteur de JAK2-FLT3-BRD4 qui a été étudié dans 2 essais chez des patients n'ayant jamais été exposés au ruxolitinib (JAKARTA) ou précédemment exposés au ruxolitinib (JAKARTA-2). Pour être inclus dans ces essais, le nombre de plaquettes devait être ≥ 50 × 10^9/L. Le fédratinib a permis d'obtenir un taux de RVR35@24 chez 36 % et 55 % des patients, respectivement, avec une bonne réduction des symptômes[63-66]. C'est le ruxolitinib qui est le plus souvent utilisé dans la pratique clinique en 1re ligne, même si le fédratinib est efficace dans ce contexte de la maladie. L'approbation de Santé Canada pour le fédratinib concerne les patients atteints de MF présentant des symptômes liés à la maladie ou une splénomégalie, y compris ceux ayant déjà été exposés au ruxolitinib[67].

Le momélotinib est un inhibiteur des JAK1/JAK2 qui a des effets inhibiteurs supplémentaires sur le récepteur de l'activine A de type 1 (ACVR1). L'ACVR1 est impliqué dans la signalisation SMAD2/3, qui régule la production d'hepcidine. Le momélotinib a des effets bénéfiques significatifs sur l'anémie. Dans l'étude SIMPLIFY-1, le momélotinib s'est avéré non inférieur au ruxolitinib en termes de réduction du volume de la rate d'au moins 35 % à 24 mois, mais pas en termes de réduction du score des symptômes[68]. De plus, cette étude a montré que l'indépendance vis-à-vis des transfusions de globules rouges (GR) et la conversion à l'indépendance vis-à-vis des transfusions étaient meilleures avec le momélotinib[69]. Le momélotinib est une option intéressante pour le traitement de la MF symptomatique avec anémie. Nous prévoyons son approbation au Canada dans un avenir proche.

Le quatrième inhibiteur de JAK est le pacritinib, qui a été étudié dans les essais PERSIST-1 et PERSIST-2 qui incluaient des patients avec une numération plaquettaire < 50 × 10^9/L (à la fois naïfs et exposés aux inhibiteurs de JAK). Le pacritinib a permis d'obtenir une réduction du volume de la rate d'au moins 35 % à 24 mois chez 23,1 % des patients et un contrôle des symptômes chez 25 % des patients[70].

Thérapies d'association

Un certain nombre de nouveaux agents ont été associés au traitement par inhibiteur de Jak dans le cadre d'essais cliniques. Dans l'essai MANIFEST-2, des patients atteints de MF symptomatique n'ayant jamais reçu de traitement et présentant une splénomégalie (DIPSS intermédiaire-1 ou plus) ont été randomisés pour recevoir du ruxolitinib + pélabresib (inhibiteur de BET) ou du ruxolitinib + placebo[71]. Dans l'essai TRANSFORM-1, l'association ruxolitinib + navitoclax (inhibiteur de BCL-2) a été comparée à l'association ruxolitinib + placebo[72]. Les deux traitements associations ont permis de doubler le taux de RVR35@24 par rapport au ruxolitinib + placebo. Aucune de ces deux associations n'a cependant permis de réduire de manière significative la charge symptomatique par rapport à l'association ruxolitinib + placebo. Par conséquent, la place de ces combinaisons dans le traitement reste incertaine et des suivis plus longs sont attendus. Ces deux essais soulignent également la nécessité d'améliorer les critères d'évaluation des thérapies dans la MF.

Par exemple, l'association ruxolitinib + pélabresib a montré une amélioration de la fibrose dans la moelle osseuse[73]. Cela pourrait être la preuve d'une modification de la maladie avec l'usage d'un inhibiteur de BET. D'autres thérapies ayant le potentiel de modifier la maladie sont nécessaires comme options de traitement à l'avenir.

Agents visant à traiter l'anémie

La dépendance transfusionnelle est un symptôme important dans la MF. Elle est associée à une survie globale plus faible chez les patients atteints de MF[74,75]. Outre le momélotinib et le pacritinib, qui ont un effet positif sur l'anémie en raison de l'inhibition de l'ACVR1, d'autres traitements d'appoint sont utilisés chez les patients atteints de MF et d'anémie. La transfusion de globules rouges est la stratégie la plus couramment utilisée dans la pratique clinique. Les agents stimulant l'érythropoïèse peuvent être utilisés chez les patients dont le taux d'érythropoïétine est inférieur à 500 U/L, avec une réponse attendue comprise entre 40 et 60 %[76-78]. Les androgènes (danazol), les stéroïdes, les agents immunomodulateurs (lénalidomide, thalidomide) et la splénectomie sont d'autres stratégies qui peuvent être utilisées[79]. Récemment, l'étude de phase 2 en ouvert ACE-536-MF-001 a examiné le luspatercept chez des patients atteints de MF. Le luspatercept a permis d'améliorer l'anémie, soit le paramètre d'évaluation principal, chez les patients dépendants aux transfusions (9,5 %) et indépendants aux transfusions (13,6 %) et chez les patients sous ruxolitinib concomitant (26,3 % pour les dépendants aux transfusions et 14,3 % chez les indépendants aux transfusion)[80].

En résumé, la prise en charge de la MF débute par la stratification des risques. Les patients présentant une maladie de risque élevé doivent se voir proposer une greffe. Un inhibiteur de JAK peut être utilisé pour la prise en charge des symptômes en périgreffe. Chez les patients qui ne sont pas admissibles à une greffe ou qui refusent la greffe, la prise en charge est axée sur les symptômes en utilisant un inhibiteur de JAK. Le ruxolitinib est l'inhibiteur de JAK qui bénéficie de la plus vaste expérience clinique. Les nouveaux inhibiteurs de JAK, tels que le momélotinib et le pacritinib, ont un rôle à jouer dans le cadre d'une cytopénie coexistante. Des essais évaluent actuellement des agents qui modifient la biologie de la maladie et qui traitent également l'anémie.

Conclusions et orientations futures

Des changements majeurs ont pu être observés au cours des dix dernières années dans le diagnostic, la détermination du pronostic ainsi que dans la prise en charge des NMP. Le traitement de la PV et de la TE est axé sur la prévention de la thrombose et la surveillance de la progression de la maladie. De nouvelles données soutiennent l'utilisation de l'IFNα pour la cytoréduction, en particulier dans la PV, et semblent également entraîner une diminution durable de la charge allélique JAK2 chez une partie des patients. La prise en charge de la MF commence par une évaluation du risque. Les patients présentant une maladie de risque élevé doivent être envisagés pour une greffe. La prise en charge des symptômes de la MF a permis d'utiliser plusieurs inhibiteurs de Jak qui peuvent aider à traiter la cytopénie coexistante dans la MF. Avec la disponibilité de nombreux agents, la séquence optimale des thérapies deviendra de plus en plus importante à l'avenir. Plusieurs agents se concentrent sur le traitement de l'anémie dans la MF, qui reste un domaine où les besoins ne sont pas encore comblés. Les patients doivent se voir proposer de participer à des essais cliniques chaque fois que cela est possible.

Avertissement : au moment de la publication de cet article, il existe une pénurie mondiale de Pegasys, qui devrait durer jusqu'au second semestre de 2025.

Autrice correspondante

Dawn Maze, M.D., FRCPC, M.Sc.
Courriel : dawn.maze@uhn.ca

Divulgations des liens financiers

A.R. : Aucun à déclarer.
D.M. : Aucun à déclarer.

Références

1. Tefferi A. The history of myeloproliferative disorders: before and after Dameshek. Leukemia. 2008 Jan;22(1):3–13.
2. DAMESHEK W. Editorial: Some Speculations on the Myeloproliferative Syndromes. Blood. 1951 Apr 1;6(4):372–5.
3. Khoury JD, Solary E, Abla O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. Leukemia. 2022 Jul;36(7):1703–19.
4. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, Borowitz MJ, Calvo KR, Kvasnicka HM, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. Blood. 2022 Sep 15;140(11):1200–28.
5. Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ, East C, Fourouclas N, Swanton S, et al. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. Lancet Lond Engl. 2005 Mar 19;365(9464):1054–61.
6. Mejía-Ochoa M, Acevedo Toro PA, Cardona-Arias JA. Systematization of analytical studies of polycythemia vera, essential thrombocythemia and primary myelofibrosis, and a meta-analysis of the frequency of JAK2, CALR and MPL mutations: 2000-2018. BMC Cancer. 2019 Jun 17;19(1):590.
7. Scott LM, Tong W, Levine RL, Scott MA, Beer PA, Stratton MR, et al. JAK2 exon 12 mutations in polycythemia vera and idiopathic erythrocytosis. N Engl J Med. 2007 Feb 1;356(5):459–68.
8. Staerk J, Lacout C, Sato T, Smith SO, Vainchenker W, Constantinescu SN. An amphipathic motif at the transmembrane-cytoplasmic junction prevents autonomous activation of the thrombopoietin receptor. Blood. 2006 Mar 1;107(5):1864–71.
9. Klampfl T, Gisslinger H, Harutyunyan AS, Nivarthi H, Rumi E, Milosevic JD, et al. Somatic Mutations of Calreticulin in Myeloproliferative Neoplasms. N Engl J Med. 2013 Dec 19;369(25):2379–90.
10. Nangalia J, Massie CE, Baxter EJ, Nice FL, Gundem G, Wedge DC, et al. Somatic CALR Mutations in Myeloproliferative Neoplasms with Nonmutated JAK2. N Engl J Med. 2013 Dec 19;369(25):2391–405.
11. How J, Hobbs GS, Mullally A. Mutant calreticulin in myeloproliferative neoplasms. Blood. 2019 Dec 19;134(25):2242–8.
12. Lundberg P, Karow A, Nienhold R, Looser R, Hao-Shen H, Nissen I, et al. Clonal evolution and clinical correlates of somatic mutations in myeloproliferative neoplasms. Blood. 2014 Apr 3;123(14):2220–8.
13. Barbui T, Finazzi G, Falanga A. Myeloproliferative neoplasms and thrombosis. Blood. 2013 Sep 26;122(13):2176–84.
14. Campbell PJ, Scott LM, Buck G, Wheatley K, East CL, Marsden JT, et al. Definition of subtypes of essential thrombocythaemia and relation to polycythaemia vera based on JAK2 V617F mutation status: a prospective study. The Lancet. 2005 Dec 3;366(9501):1945–53.
15. Borowczyk M, Wojtaszewska M, Lewandowski K, Gil L, Lewandowska M, Lehmann-Kopydłowska A, et al. The JAK2 V617F mutational status and allele burden may be related with the risk of venous thromboembolic events in patients with Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms. Thromb Res. 2015 Feb;135(2):272–80.
16. Landolfi R, Marchioli R, Kutti J, Gisslinger H, Tognoni G, Patrono C, et al. Efficacy and Safety of Low-Dose Aspirin in Polycythemia Vera. N Engl J Med. 2004 Jan 8;350(2):114–24.
17. Barbui T, Passamonti F, Accorsi P, Pane F, Vannucchi AM, Velati C, et al. Evidence- and consensus-based recommendations for phlebotomy in polycythemia vera. Leukemia. 2018 Sep;32(9):2077–81.
18. Marchioli R, Finazzi G, Specchia G, Cacciola R, Cavazzina R, Cilloni D, et al. Cardiovascular Events and Intensity of Treatment in Polycythemia Vera. N Engl J Med. 2013 Jan 3;368(1):22–33.
19. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera: 2024 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol. 2023;98(9):1465–87.
20. Gisslinger H, Zagrijtschuk O, Buxhofer-Ausch V, Thaler J, Schloegl E, Gastl GA, et al. Ropeginterferon alfa-2b, a novel IFNα-2b, induces high response rates with low toxicity in patients with polycythemia vera. Blood. 2015 Oct 8;126(15):1762–9.
21. Mascarenhas J, Kosiorek HE, Prchal JT, Rambaldi A, Berenzon D, Yacoub A, et al. A randomized phase 3 trial of interferon-α vs hydroxyurea in polycythemia vera and essential thrombocythemia. Blood. 2022 May 12;139(19):2931–41.
22. Gisslinger H, Klade C, Georgiev P, Krochmalczyk D, Gercheva-Kyuchukova L, Egyed M, et al. Ropeginterferon alfa-2b versus standard therapy for polycythaemia vera (PROUD-PV and CONTINUATION-PV): a randomised, non-inferiority, phase 3 trial and its extension study. Lancet Haematol. 2020 Mar 1;7(3):e196–208.
23. Kiladjian JJ, Klade C, Georgiev P, Krochmalczyk D, Gercheva-Kyuchukova L, Egyed M, et al. Long-term outcomes of polycythemia vera patients treated with ropeginterferon Alfa-2b. Leukemia. 2022 May;36(5):1408–11.
24. Gisslinger H, Klade C, Georgiev P, Krochmalczyk D, Gercheva-Kyuchukova L, Egyed M, et al. Event-free survival in patients with polycythemia vera treated with ropeginterferon alfa-2b versus best available treatment. Leukemia. 2023 Oct;37(10):2129–32.
25. Mascarenhas J, Tashi T, El Chaer F, Priego V, Zagrijtschuk O, Qin A, et al. A Phase 3b, Randomized, Open-Label, Parallel Group, Multicenter Study to Assess Efficacy, Safety, and Tolerability of Two Dosing Regimens of Ropeginterferon Alfa-2b-Njft (P1101) in Adult Patients with Polycythemia Vera. Blood. 2023 Nov 2;142(Supplement 1):6444.
26. Barosi G, Birgegard G, Finazzi G, Griesshammer M, Harrison C, Hasselbalch H, et al. A unified definition of clinical resistance and intolerance to hydroxycarbamide in polycythaemia vera and primary myelofibrosis: results of a European LeukemiaNet (ELN) consensus process. Br J Haematol. 2010;148(6):961–3.
27. Barosi G, Besses C, Birgegard G, Briere J, Cervantes F, Finazzi G, et al. A unified definition of clinical resistance/intolerance to hydroxyurea in essential thrombocythemia: results of a consensus process by an international working group. Leukemia. 2007 Feb;21(2):277–80.
28. Yacoub A, Mascarenhas J, Kosiorek H, Prchal JT, Berenzon D, Baer MR, et al. Pegylated interferon alfa-2a for polycythemia vera or essential thrombocythemia resistant or intolerant to hydroxyurea. Blood. 2019 Oct 31;134(18):1498–509.

29. Vannucchi AM, Kiladjian JJ, Griesshammer M, Masszi T, Durrant S, Passamonti F, et al. Ruxolitinib versus Standard Therapy for the Treatment of Polycythemia Vera. N Engl J Med. 2015 Jan 29;372(5):426–35.
30. Passamonti F, Griesshammer M, Palandri F, Egyed M, Benevolo G, Devos T, et al. Ruxolitinib for the treatment of inadequately controlled polycythaemia vera without splenomegaly (RESPONSE-2): a randomised, open-label, phase 3b study. Lancet Oncol. 2017 Jan 1;18(1):88–99.
31. Harrison CN, Nangalia J, Boucher R, Jackson A, Yap C, O'Sullivan J, et al. Ruxolitinib Versus Best Available Therapy for Polycythemia Vera Intolerant or Resistant to Hydroxycarbamide in a Randomized Trial. J Clin Oncol. 2023 Jul;41(19):3534–44.
32. Barbui T, Vannucchi AM, De Stefano V, Carobbio A, Ghirardi A, Carioli G, et al. Ropeginterferon versus Standard Therapy for Low-Risk Patients with Polycythemia Vera. NEJM Evid. 2023 May 23;2(6):EVIDoa2200335.
33. Barbui T, Vannucchi AM, Stefano VD, Masciulli A, Carobbio A, Ferrari A, et al. Ropeginterferon alfa-2b versus phlebotomy in low-risk patients with polycythaemia vera (Low-PV study): a multicentre, randomised phase 2 trial. Lancet Haematol. 2021 Mar 1;8(3):e175–84.
34. Ganz T. Anemia of Inflammation. N Engl J Med. 2019 Sep 19;381(12):1148–57.
35. Kremyanskaya M, Kuykendall AT, Pemmaraju N, Ritchie EK, Gotlib J, Gerds A, et al. Rusfertide, a Hepcidin Mimetic, for Control of Erythrocytosis in Polycythemia Vera. N Engl J Med. 2024 Feb 21;390(8):723–35.
36. Bankar A, Pettit K, Shatzel J, Yacoub A, Pemmaraju N, Gill H, et al. VERIFY: A randomized controlled phase 3 study of the hepcidin mimetic rusfertide (PTG-300) in patients with polycythemia vera (PV). J Clin Oncol. 2024 Jun;42(16_suppl):TPS6592–TPS6592.
37. Barbui T. Appropriate management of Polycythemia Vera with cytoreductive drug therapy: European LeukemiaNet 2021 recommendations. Hematol Transfus Cell Ther. 2022 Oct 1;44:S3–4.
38. Barbui T, Barosi G, Birgegard G, Cervantes F, Finazzi G, Griesshammer M, et al. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2011 Feb 20;29(6):761–70.
39. Barbui T, Vannucchi AM, Buxhofer-Ausch V, De Stefano V, Betti S, Rambaldi A, et al. Practice-relevant revision of IPSET-thrombosis based on 1019 patients with WHO-defined essential thrombocythemia. Blood Cancer J. 2015 Nov;5(11):e369–e369.
40. Tefferi A, Vannucchi AM, Barbui T. Essential thrombocythemia: 2024 update on diagnosis, risk stratification, and management. Am J Hematol. 2024;99(4):697–718.
41. Alvarez-Larrán A, Pereira A, Guglielmelli P, Hernández-Boluda JC, Arellano-Rodrigo E, Ferrer-Marín F, et al. Antiplatelet therapy versus observation in low-risk essential thrombocythemia with a CALR mutation. Haematologica. 2016 Aug 1;101(8):926–31.
42. Alvarez-Larrán A, Cervantes F, Pereira A, Arellano-Rodrigo E, Pérez-Andreu V, Hernández-Boluda JC, et al. Observation versus antiplatelet therapy as primary prophylaxis for thrombosis in low-risk essential thrombocythemia. Blood. 2010 Aug 26;116(8):1205–10; quiz 1387.
43. Harrison CN, Campbell PJ, Buck G, Wheatley K, East CL, Bareford D, et al. Hydroxyurea Compared with Anagrelide in High-Risk Essential Thrombocythemia. N Engl J Med. 2005 Jul 7;353(1):33–45.
44. Harrison CN, Mead AJ, Panchal A, Fox S, Yap C, Gbandi E, et al. Ruxolitinib vs best available therapy for ET intolerant or resistant to hydroxycarbamide. Blood. 2017 Oct 26;130(17):1889–97.
45. Verstovsek S, Komatsu N, Gill H, Jin J, Lee SE, Hou HA, et al. SURPASS-ET: phase III study of ropeginterferon alfa-2b versus anagrelide as second-line therapy in essential thrombocythemia. Future Oncol Lond Engl. 2022 Sep;18(27):2999–3009.
46. Barbui T, Vannucchi AM, Buxhofer-Ausch V, De Stefano V, Betti S, Rambaldi A, et al. Practice-relevant revision of IPSET-thrombosis based on 1019 patients with WHO-defined essential thrombocythemia. Blood Cancer J. 2015;5(11):e369.
47. Gangat N, Tefferi A. Myelofibrosis biology and contemporary management. Br J Haematol. 2020;191(2):152–70.
48. Grinfeld J, Nangalia J, Baxter EJ, Wedge DC, Angelopoulos N, Cantrill R, et al. Classification and Personalized Prognosis in Myeloproliferative Neoplasms. N Engl J Med. 2018 Oct 11;379(15):1416–30.
49. Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, Passamonti F, Reilly JT, Morra E, et al. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. Blood. 2009 Mar 26;113(13):2895–901.
50. Passamonti F, Cervantes F, Vannucchi AM, Morra E, Rumi E, Pereira A, et al. A dynamic prognostic model to predict survival in primary myelofibrosis: a study by the IWG-MRT (International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment). Blood. 2010 Mar 4;115(9):1703–8.
51. Gangat N, Caramazza D, Vaidya R, George G, Begna K, Schwager S, et al. DIPSS plus: a refined Dynamic International Prognostic Scoring System for primary myelofibrosis that incorporates prognostic information from karyotype, platelet count, and transfusion status. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2011 Feb 1;29(4):392–7.
52. Vannucchi AM, Lasho TL, Guglielmelli P, Biamonte F, Pardanani A, Pereira A, et al. Mutations and prognosis in primary myelofibrosis. Leukemia. 2013 Sep;27(9):1861–9.
53. Tefferi A, Guglielmelli P, Lasho TL, Gangat N, Ketterling RP, Pardanani A, et al. MIPSS70+ Version 2.0: Mutation and Karyotype-Enhanced International Prognostic Scoring System for Primary Myelofibrosis. J Clin Oncol. 2018 Jun 10;36(17):1769–70.
54. Guglielmelli P, Lasho TL, Rotunno G, Mudireddy M, Mannarelli C, Nicolosi M, et al. MIPSS70: Mutation-Enhanced International Prognostic Score System for Transplantation-Age Patients With Primary Myelofibrosis. J Clin Oncol. 2018 Feb;36(4):310–8.
55. Passamonti F, Giorgino T, Mora B, Guglielmelli P, Rumi E, Maffioli M, et al. A clinical-molecular prognostic model to predict survival in patients with post polycythemia vera and post essential thrombocythemia myelofibrosis. Leukemia. 2017 Dec;31(12):2726–31.

56. Kröger N, Bacigalupo A, Barbui T, Ditschkowski M, Gagelmann N, Griesshammer M, et al. Indication and management of allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation in myelofibrosis: updated recommendations by the EBMT/ELN International Working Group. Lancet Haematol. 2024 Jan;11(1):e62–74.
57. Maze D, Arcasoy MO, Henrie R, Cerquozzi S, Kamble R, Al-Hadidi S, et al. Upfront allogeneic transplantation versus JAK inhibitor therapy for patients with myelofibrosis: a North American collaborative study. Bone Marrow Transplant. 2024 Feb;59(2):196–202.
58. Davidson MB, Gupta V. Application of Stem Cell Therapy in Myelofibrosis. Hematol Oncol Clin North Am. 2021 Apr;35(2):391–407.
59. Rajendra A, Gupta V. Advances in Stem Cell Transplantation for Myelofibrosis. Curr Hematol Malig Rep. 2024 Sep 6;
60. Harrison C, Kiladjian JJ, Al-Ali HK, Gisslinger H, Waltzman R, Stalbovskaya V, et al. JAK Inhibition with Ruxolitinib versus Best Available Therapy for Myelofibrosis. N Engl J Med. 2012 Mar 1;366(9):787–98.
61. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, Levy RS, Gupta V, DiPersio JF, et al. A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Ruxolitinib for Myelofibrosis. N Engl J Med. 2012 Mar 1;366(9):799–807.
62. Gupta V, Cerquozzi S, Foltz L, Hillis C, Devlin R, Elsawy M, et al. Patterns of Ruxolitinib Therapy Failure and Its Management in Myelofibrosis: Perspectives of the Canadian Myeloproliferative Neoplasm Group. JCO Oncol Pract. 2020 Jul;16(7):351–9.
63. Pardanani A, Harrison C, Cortes JE, Cervantes F, Mesa RA, Milligan D, et al. Safety and Efficacy of Fedratinib in Patients With Primary or Secondary Myelofibrosis: A Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2015 Aug 1;1(5):643–51.
64. Pardanani A, Tefferi A, Masszi T, Mishchenko E, Drummond M, Jourdan E, et al. Updated results of the placebo-controlled, phase III JAKARTA trial of fedratinib in patients with intermediate-2 or high-risk myelofibrosis. Br J Haematol. 2021 Oct;195(2):244–8.
65. Harrison CN, Schaap N, Vannucchi AM, Kiladjian JJ, Tiu RV, Zachee P, et al. Janus kinase-2 inhibitor fedratinib in patients with myelofibrosis previously treated with ruxolitinib (JAKARTA-2): a single-arm, open-label, non-randomised, phase 2, multicentre study. Lancet Haematol. 2017 Jul 1;4(7):e317–24.
66. Gupta V, Yacoub A, Verstovsek S, Mesa R, Harrison C, Vannucchi AM, et al. Safety and Efficacy of Fedratinib in Patients with Primary (P), Post-Polycythemia Vera (Post-PV), and Post-Essential Thrombocythemia (Post-ET) Myelofibrosis (MF) Previously Treated with Ruxolitinib: Primary Analysis of the FREEDOM Trial. Blood. 2022 Nov 15;140(Supplement 1):3935–7.
67. PRODUCT MONOGRAPH FEDRATINIB HEALTH CANADA [Internet]. [cited 2024 Oct 29]. Available from: https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00076169.PDF
68. Mesa RA, Kiladjian JJ, Catalano JV, Devos T, Egyed M, Hellmann A, et al. SIMPLIFY-1: A Phase III Randomized Trial of Momelotinib Versus Ruxolitinib in Janus Kinase Inhibitor–Naïve Patients With Myelofibrosis. J Clin Oncol. 2017 Dec;35(34):3844–50.
69. Mesa R, Oh ST, Gerds AT, Gupta V, Catalano J, Cervantes F, et al. Momelotinib reduces transfusion requirements in patients with myelofibrosis. Leuk Lymphoma. 2022 Jun 7;63(7):1718–22.
70. Mascarenhas J, Hoffman R, Talpaz M, Gerds AT, Stein B, Gupta V, et al. Pacritinib vs Best Available Therapy, Including Ruxolitinib, in Patients With Myelofibrosis: A Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2018 May 1;4(5):652–9.
71. Rampal RK, Grosicki S, Chraniuk D, Abruzzese E, Bose P, Gerds AT, et al. Pelabresib in Combination with Ruxolitinib for Janus Kinase Inhibitor Treatment-Naïve Patients with Myelofibrosis: Results of the MANIFEST-2 Randomized, Double-Blind, Phase 3 Study. Blood. 2023 Nov 2;142(Supplement 1):628.
72. Pemmaraju N, Mead AJ, Somervaille TC, McCloskey JK, Palandri F, Koschmieder S, et al. Transform-1: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, International Phase 3 Study of Navitoclax in Combination with Ruxolitinib Versus Ruxolitinib Plus Placebo in Patients with Untreated Myelofibrosis. Blood. 2023 Nov 2;142(Supplement 1):620.
73. Mascarenhas J, Kremyanskaya M, Patriarca A, Palandri F, Devos T, Passamonti F, et al. MANIFEST: Pelabresib in Combination With Ruxolitinib for Janus Kinase Inhibitor Treatment-Naïve Myelofibrosis. J Clin Oncol. 2023 Nov 10;41(32):4993–5004.
74. Elena C, Passamonti F, Rumi E, Malcovati L, Arcaini L, Boveri E, et al. Red blood cell transfusion-dependency implies a poor survival in primary myelofibrosis irrespective of IPSS and DIPSS. Haematologica. 2011 Jan;96(1):167–70.
75. Gupta V, Harrison C, Hexner EO, Al-Ali HK, Foltz L, Montgomery M, et al. The impact of anemia on overall survival in patients with myelofibrosis treated with ruxolitinib in the COMFORT studies. Haematologica. 2016 Dec 1;101(12):e482–4.
76. Cervantes F, Alvarez-Larrán A, Hernández-Boluda JC, Sureda A, Granell M, Vallansot R, et al. Darbepoetin-alpha for the anaemia of myelofibrosis with myeloid metaplasia. Br J Haematol. 2006 Jul;134(2):184–6.
77. Cervantes F, Alvarez-Larrán A, Hernández-Boluda JC, Sureda A, Torrebadell M, Montserrat E. Erythropoietin treatment of the anaemia of myelofibrosis with myeloid metaplasia: results in 20 patients and review of the literature. Br J Haematol. 2004 Nov;127(4):399–403.
78. Tsiara SN, Chaidos A, Bourantas LK, Kapsali HD, Bourantas KL. Recombinant human erythropoietin for the treatment of anaemia in patients with chronic idiopathic myelofibrosis. Acta Haematol. 2007;117(3):156–61.
79. Passamonti F, Harrison CN, Mesa RA, Kiladjian JJ, Vannucchi AM, Verstovsek S. Anemia in myelofibrosis: Current and emerging treatment options. Crit Rev Oncol Hematol. 2022 Dec 1;180:103862.
80. Gerds AT, Harrison C, Kiladjian JJ, Mesa R, Vannucchi AM, Komrokji R, et al. Safety and efficacy of luspatercept for the treatment of anemia in patients with myelofibrosis. Blood Adv. 2024 Aug 28;8(17):4511–22.

doi.org/10.58931/cht.2024.3358

À propos de l'autrice



Kelly Davison, M.D.

La Dre Kelly Davison est professeure adjointe au Département de médecine de l'Université McGill et hématologue à l'Hôpital Royal Victoria du Centre universitaire de santé McGill (CUSM). Elle a d'abord obtenu son diplôme de médecine à l'Université McGill après avoir terminé un doctorat dans le domaine de l'oncologie moléculaire. Elle a par la suite fait sa résidence en médecine interne et une surspécialité en hématologie à l'Université McGill. Elle a poursuivi sa formation par un stage postdoctoral (*fellowship*) de deux ans en lymphome et greffe autologue de cellules souches au *Princess Margaret Cancer Centre*. La Dre Davison s'est jointe à la division d'hématologie du CUSM en 2013, où elle poursuit ses intérêts cliniques et de recherche centrés sur la prise en charge du lymphome. Elle est membre du groupe de greffe de cellules souches et de thérapie par cellules effectrices immunitaires du CUSM et est responsable clinique de la thérapie CAR-T pour le lymphome. Elle est une membre active du sous-comité sur le lymphome du Groupe canadien d'essais sur le cancer (CCTG) et a été la présidente canadienne de l'essai HDC.1 qui vient de se terminer et qui évalue une nouvelle stratégie de traitement pour le lymphome de Hodgkin de stade avancé.

Affiliation de l'autrice : Département de médecine de l'Université McGill et Division d'hématologie du Centre universitaire de santé McGill.

Le traitement de première intention pour les patients âgés atteints du lymphome de Hodgkin

Kelly Davison, M.D.

Introduction

L'évolution du traitement du lymphome de Hodgkin classique (LHc) représente un grand succès en oncologie, avec une évolution de l'issue de la maladie qui est passée d'universellement fatale à largement guérissable. Toutefois, tous les patients ne bénéficient pas autant des thérapies modernes, qui comprennent des régimes adaptés à la réponse et l'ajout de nouveaux agents ciblés en première ligne de traitement. Bien que les patients âgés de plus de 60 ans représentent le dernier pic de la distribution bimodale de l'âge caractéristique du LHc et qu'ils représentent environ 20 à 25 % de tous les patients atteints de LHc, leurs résultats restent inférieurs à ceux des patients plus jeunes[1]. Une étude rétrospective portant sur 401 patients de plus de 60 ans traités en Colombie-Britannique entre 2000 et 2019 a révélé des taux modestes de survie sans progression (SSP) et de survie spécifique à la maladie de 50 % et 63 %, respectivement, après un suivi médian de neuf ans. Si ces résultats se sont améliorés par rapport aux cohortes traitées avant l'an 2000, ils sont néanmoins inférieurs à ceux des patients plus jeunes. De plus, l'écart entre les résultats des patients jeunes et ceux des patients plus âgés se détériore progressivement avec chaque décile d'âge, les patients de plus de 70 ans ayant un pronostic particulièrement mauvais[2]. Cet écart a été attribué en partie à des

facteurs spécifiques aux patients, tels que les comorbidités et la fragilité, qui peuvent limiter la tolérance au traitement, mais aussi à des différences dans la biologie de la maladie, avec des caractéristiques pronostiques négatives telles qu'un stade avancé de la maladie, une positivité au virus d'Epstein-Barr et une histologie à cellularité mixte, souvent présentes chez les personnes plus âgées[3]. Le fait que ce groupe de patients soit souvent sous-représenté dans les essais cliniques, ou carrément exclu, rend leur traitement optimal mal défini et ajoute à la difficulté de traiter les patients âgés.

Traitement des patients admissibles aux anthracyclines

Depuis plusieurs décennies, la polychimiothérapie ABVD (adriamycine, bléomycine, vinblastine et dacarbazine) représente la norme nord-américaine pour le traitement de première intention des patients atteints de LHc ayant un bon état de santé global (« *fit* »). L'ABVD est cependant plus toxique pour les patients plus âgés, avec des taux de toxicité pulmonaire induite par la bléomycine (TPB) atteignant 35 % dans cette sous-population. Le risque de TPB augmente avec l'âge, ce qui se traduit par un taux de mortalité avoisinant 30 %[4]. L'essai randomisé RATHL visait à minimiser la toxicité pulmonaire grâce à une approche guidée par la tomographie par émission de positons (TEP), dans laquelle la bléomycine était supprimée de l'ABVD après deux cycles chez les patients atteints d'une maladie de stade avancé obtenant une réponse métabolique complète précoce. Bien que cette étude ait fait état d'une diminution des événements pulmonaires (3,2 % au cours des cycles 3 à 6 pour l'ABVD contre 0,6 % pour l'AVD, respectivement) avec une SSP à 3 ans similaire pour les patients dont la TEP était négative après deux cycles (TEP2 négative), seulement 9 % des patients recrutés étaient âgés de plus de 60 ans, ce qui rend difficile l'extrapolation de ces résultats à la pratique clinique courante[5].

L'impact de l'omission de la bléomycine du traitement de référence ABVD a également été évalué dans la maladie de stade précoce. L'essai HD13 du *German Hodgkin Study Group* (GHSG) a randomisé des patients de risque favorable atteints d'une maladie de stade précoce à l'un des quatre groupes suivants : deux cycles d'ABVD avec ou sans bléomycine, dacarbazine ou les deux, avant une radiothérapie de consolidation. L'absence d'échec thérapeutique ne semblait pas inférieure chez les patients recevant l'AVD par rapport à l'ABVD (93,1 % contre 89,2 %), ce qui a permis aux chercheurs de conclure que l'ABVD restait le régime de préférence dans ce contexte de la maladie[6]. Dans cette étude, les patients âgés, pour lesquels une légère perte d'efficacité du traitement peut être compensée par une diminution de la toxicité et une amélioration de la mortalité liée au traitement, ne représentaient qu'une faible proportion de la population recrutée, soit de 13 %. Une analyse subséquente des patients de plus de 60 ans recrutés dans les essais du GHSG a été entreprise, tous étaient censés recevoir 2 à 4 cycles d'ABVD (essais HD10 et HD13) ou deux cycles d'AVD (HD13). Cette analyse groupée de 287 patients n'a pas montré d'augmentation significative de la TPB chez les patients recevant un ABVD par rapport à un AVD lorsque la chimiothérapie était limitée à deux cycles (1,5 % contre 0,0 %, respectivement), mais a montré une augmentation frappante (10 %, y compris trois cas mortels parmi les sept rapportés) lorsque l'ABVD a été prolongé à quatre cycles. Les résultats en termes de réponse et d'efficacité étaient similaires dans tous les groupes et ne différaient pas de l'analyse principale de HD13, qui incluait à la fois des patients jeunes et âgés[7]. Ces données suggèrent que la bléomycine peut être sûre et tolérable pour les patients âgés qui ont un bon état général, mais qu'elle doit être limitée à deux cycles, au-delà desquels le risque de TPB devient inacceptable. La décision d'inclure la bléomycine dans le traitement des patients plus âgés doit, en fin de compte, être individualisée, avec un examen attentif des facteurs de risque supplémentaires spécifiques au patient pour le développement de la TPB.

Plus récemment, le brentuximab védotine (BV), un conjugué anticorps-médicament dirigé contre le CD30, a offert une option thérapeutique supplémentaire pour le LHc. Outre son utilisation en rechute, le BV est homologué pour une utilisation en association avec l'AVD comme traitement de première intention chez les patients atteints d'une maladie de stade avancé aux États-Unis et chez les patients atteints d'une maladie de stade IV au Canada. Le régime BV-AVD a été évalué par rapport au régime de référence ABVD dans le cadre de l'essai randomisé ECHELON-1, auquel ont participé des patients nouvellement diagnostiqués, quel que soit leur âge. L'analyse globale a révélé un avantage de SSP modifiée et, avec un suivi plus

long, un avantage de survie globale (SG) faible, mais statistiquement significatif en faveur du BV-AVD. Ces avantages semblent toutefois limités aux patients jeunes. Dans une analyse de sous-groupes des patients âgés de plus de 60 ans, le BV-AVD a permis d'obtenir une tendance à l'amélioration de la SSP modifiée à 5 ans. Cette amélioration n'était toutefois pas statistiquement significative (67,1 % contre 61,6 % pour l'ABVD; p = 0,443)[8] et aucun avantage de SG n'a été observé (rapport des risques instantanés [RRI] pour le décès 0,83; IC à 95 % 0,47 à 1,47)[9]. Les taux d'effets indésirables survenus sous traitement étaient similaires chez les patients traités par ABVD et chez ceux traités par BV-AVD; la toxicité pulmonaire était toutefois moins fréquente en l'absence de bléomycine, comme on pouvait s'y attendre. En revanche, le traitement par BV-AVD a été associé à des taux plus élevés de neuropathie et de neutropénie fébrile, en particulier chez les patients âgés, ce qui a nécessité l'utilisation d'une prophylaxie avec un facteur de stimulation des colonies de granulocytes (G-CSF). Collectivement, ces données suggèrent que le BV-AVD peut être un traitement efficace pour certains patients âgés avec un bon état de santé général atteints de LHc de stade avancé, mais son utilisation nécessite des soins de soutien attentifs et une surveillance de la toxicité.

Une stratégie alternative ayant pour but d'améliorer la tolérabilité du BV a consisté à l'utiliser de manière séquentielle plutôt qu'en association avec l'AVD. Dans une étude de phase 2 portant sur des patients de > 60 ans atteints d'un LHc de stade II à IV, une phase initiale de deux cycles de BV en monothérapie a été suivie de six cycles d'AVD et de quatre cycles supplémentaires de BV en consolidation pour les patients répondants au traitement. De manière encourageante, les taux de neuropathie et de neutropénie sont apparus plus favorables que ceux rapportés dans l'étude ECHELON-1, suggérant une meilleure tolérance avec cette approche séquentielle de traitement. La SSP et la SG à 2 ans étaient excellentes, de 84 % et 93 %, respectivement[10].

Le schéma BEACOPP intensifié (bléomycine, étoposide, adriamycine, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine et prednisone), établi par le GHSG pour le traitement de première ligne du LHc de stade avancé, a longtemps été reconnu comme extrêmement toxique pour les personnes âgées, ce qui limite son utilisation aux personnes âgées de < 60 ans. Des efforts récents visant à réduire la toxicité aiguë et tardive de ce régime ont abouti à la mise au point du nouveau régime BrECADD (brentuximab védotine, étoposide, cyclophosphamide, doxorubicine, dacarbazine et dexaméthasone), qui incorpore le BV dans une version modifiée et moins toxique que le schéma BEACOPP intensifié. Lorsqu'utilisé de manière adaptée à la TEP pour le traitement de patients atteints d'une maladie de stade avancé, y compris ceux ayant une maladie de stade 2 avec des facteurs de risque, le BrECADD s'est avéré mieux toléré et non inférieur au BEACOPP intensifié en ce qui concerne la SSP; ce qui a conduit les chercheurs à le déclarer comme un nouveau standard de traitement[11]. Bien que l'étude HD21 n'ait pas inclus de patients âgés de plus de 60 ans, le profil de toxicité amélioré associé à BrECADD a conduit à son évaluation dans une cohorte de patients plus âgés, dont les résultats sont attendus prochainement.

Une autre approche prometteuse de la prise en charge des patients âgés atteints de LHc a émergé de l'étude du *US Intergroup* S1826, qui a évalué le rôle d'un inhibiteur de point de contrôle immunitaire du PD-1 (protéine 1 de la mort cellulaire programmée) en association avec la chimiothérapie en première ligne de traitement[12]. Cet essai randomisé de phase 3 a comparé six cycles de BV-AVD à six cycles de nivolumab-AVD (N-AVD). Les patients âgés de > 60 ans ne représentaient que 10 % des 994 patients recrutés, qui étaient tous à un stade avancé de la maladie. Une analyse préplanifiée des résultats chez les patients âgés a révélé une amélioration spectaculaire de la SSP en faveur du N-AVD. Avec un suivi médian de 12,1 mois, la SSP à un an était de 93 % pour le N-AVD, contre 64 % pour le BV-AVD (RRI : 0,35; IC à 95 % : 0,12 à 1,02; p = 0,022). Fait remarquable, la SSP observée dans cette étude reflétait celle observée dans la cohorte globale, dont l'âge médian était de 27 ans. Parmi les patients âgés, moins de décès ont été observés dans le groupe N-AVD, ce qui a conduit à une amélioration de la SG à 1 an, bien que cela n'ait pas été statistiquement significatif (95 % contre 83 %, RRI : 0,35; IC à 95 % : 0,07 à 1,75; p = 0,091). Les taux de neuropathie étaient significativement plus faibles en l'absence de BV, comme on pouvait s'y attendre. Les toxicités liées à l'immunité étaient similaires dans les deux groupes, à l'exception de l'hypothyroïdie (15 % contre 0,0 %) et des éruptions cutanées (16,0 % contre 2,0 %), qui étaient principalement de faible intensité[13]. Bien qu'un suivi plus long soit

attendu avec impatience et que les inhibiteurs de PD-1 ne soient pas encore approuvés en première ligne, les résultats très prometteurs de l'étude S1826 et d'autres essais intégrant ces médicaments dans le traitement de première ligne[14] ont conduit à l'adoption rapide du N-AVD comme traitement de choix aux États-Unis, pour les patients âgés ayant un bon état général et atteints d'un LHc de stade avancé.

Traitement des patients âgés non admissibles aux anthracyclines

Les personnes âgées inaptes à recevoir une chimiothérapie à base d'anthracycline représentent un groupe de patients difficile à traiter. Compte tenu de la contribution importante des anthracyclines dans une approche à visée curative avec les schémas de chimiothérapie conventionnels de première ligne, il est primordial de déterminer quels patients sont aptes à recevoir un traitement à base d'anthracycline. L'évaluation gériatrique est de plus en plus reconnue comme précieuse dans le bilan préthérapeutique des patients âgés atteints de LHc. Bien que peu d'essais aient intégré l'évaluation gériatrique de manière prospective, un nombre croissant de données rétrospectives souligne l'utilité d'outils standardisés pour prédire la réponse et les résultats aux traitements. Soulignons entre autres le score à l'échelle CIRS - gériatrique (CIRS-G), l'*Adult comorbidity evaluation* 27 (ACE-27), l'indice de comorbidité de Charleston, qui détectent les activités de la vie quotidienne atteintes et la présence de syndromes gériatriques. L'utilisation de l'évaluation gériatrique peut en fin de compte guider les décisions de traitement, en épargnant les patients peu susceptibles de bénéficier de thérapies plus intensives et plus toxiques, tout en leur offrant des alternatives avec des profils risque-bénéfice plus favorables[15,16].

Les résultats des traitements destinés aux patients âgés n'ayant pas un bon état de santé général (inapte ou « unfit ») sont largement influencés par des essais non randomisés portant sur un petit nombre de patients, ce qui fait que ce groupe démographique ne dispose pas d'un standard de traitement clairement défini. Le développement de nouvelles approches plus rationnelles pour ces patients suscite un grand intérêt puisque les polychimiothérapies de faible intensité, telles que le ChlVPP (chlorambucil, vinblastine, procarbazine et prednisone), ont donné des résultats médiocres avec des taux de survie sans événement (SSE) et de SG à 5 ans d'uniquement 24 % et 30 %, respectivement[17]. À cette fin, les agents ciblés, y compris le BV et les inhibiteurs de PD-1, ont été évalués en première ligne de traitement, en monothérapie et en bithérapie. Alors que le BV et le nivolumab (ou le pembrolizumab) ont donné des résultats décevants lorsqu'ils étaient administrés en monothérapie, les associations de BV ou d'inhibiteurs de PD-1 avec la chimiothérapie ou entre eux se sont révélées plus prometteuses. L'essai de phase 2 SGN-015 a évalué le BV dans des cohortes de patients âgés atteints de LHc, seul ou en association avec d'autres agents (dacarbazine, bendamustine ou nivolumab). Les résultats présentés récemment des cohortes combinant BV et dacarbazine (D) ou BV et nivolumab (N) ont montré qu'avec un suivi médian de plus de quatre ans, la SSP médiane était remarquable avec 47,2 mois pour BV + D, et encore non atteinte pour BV + N[18]. Ces résultats se comparent favorablement à ceux d'une cohorte recevant BV en monothérapie, dans laquelle seule une SSP médiane modeste de 10,5 mois a été observée, malgré un taux de réponse globale élevé de 92 %[19]. Les réponses à la bithérapie ont été plus durables, et la SG médiane n'a été atteinte dans aucun des deux groupes. De plus, pour les patients qui n'ont reçu aucun autre traitement après la fin de l'étude (une médiane de 12,5 cycles dans la cohorte dacarbazine et de 10 cycles dans la cohorte nivolumab), la SG à 5 ans était de 90 % dans la cohorte dacarbazine et de 78 % dans la cohorte nivolumab, ce qui laisse envisager la possibilité d'une guérison pour un sous-ensemble de patients traités avec ces schémas thérapeutiques. Les taux de neuropathie étaient toutefois élevés, ce qui souligne la nécessité de sélectionner et de surveiller attentivement les patients pour cet effet secondaire courant du BV. Ces données soutiennent l'utilisation de nouvelles bithérapies à base d'agent novateur pour le traitement des patients atteints de LHc qui ne sont pas aptes à recevoir un traitement plus intensif, ce qui mérite d'être davantage étudié.

Conclusion

Le traitement du LHc chez les patients âgés présente un ensemble unique de défis nécessitant une approche personnalisée qui tienne compte de l'état de santé général de l'individu, de ses comorbidités et de ses préférences en matière de traitement. Si les chimiothérapies traditionnelles

restent la base du traitement, l'incorporation de nouveaux agents en première ligne de traitement devrait permettre de redéfinir la prise en charge et d'améliorer les résultats et la tolérabilité. Les évaluations gériatriques deviendront probablement de plus en plus importantes pour définir quels patients sont aptes à recevoir un traitement standard par rapport à ceux qui ont besoin de nouvelles approches. Pour les patients qui ne sont pas aptes à recevoir des traitements conventionnels, les nouvelles bithérapies peuvent offrir un espoir de contrôle à long terme de la maladie. Ensemble, ces approches promettent d'améliorer les résultats pour cette population de patients vulnérables.

Autrice correspondante

Kelly Davison, M.D.
Courriel : kelly.davison@mcgill.ca

Divulgations des liens financiers

Consultation : Abbvie, AstraZeneca, BeiGene, BMS, Gilead/Kite, Incyte, Janssen, Roche, Pfizer, Sobi; **Financement à la recherche :** Novartis, Merck, Roche

Références

1. Carter J, David KA, Kritharis A, Evens AM. Current treatment options for older patients with Hodgkin Lymphoma. Curr Treat Options Oncol. 2020;21(5):42.
2. Cheng PTM, Villa D, Gerrie AS, Freeman CL, Slack GW, Gascoyne RD, et al. The outcome of older adults with classic Hodgkin Lymphoma in British Columbia. Blood Adv. 2022;6(22):5924-32.
3. Barrett A, Collins GP. Older patients with Hodgkin Lymphoma: Walking the tightrope of efficacy and toxicity. Front Oncol. 2022;12:1017787.
4. Zilioli VR, Muzi C, Pagani C, Ravano E, Meli E, Daffini R, et al. Current treatment options and the role of functional status assessment in classical Hodgkin Lymphoma in older adults: A review. Cancers (Basel). 2023;15(5).
5. Johnson P, Federico M, Kirkwood A, Fossa A, Berkahn L, Carella A, et al. Adapted treatment guided by interim PET-CT scan in advanced Hodgkin's Lymphoma. N Engl J Med. 2016;374(25):2419-29.
6. Behringer K, Goergen H, Hitz F, Zijlstra JM, Greil R, Markova J, et al. Omission of dacarbazine or bleomycin, or both, from the ABVD regimen in treatment of early-stage favourable Hodgkin's Lymphoma (GHSG HD13): An open-label, randomised, non-inferiority trial. Lancet. 2015;385(9976):1418-27.
7. Boll B, Goergen H, Behringer K, Brockelmann PJ, Hitz F, Kerkhoff A, et al. Bleomycin in older early-stage favorable Hodgkin Lymphoma patients: analysis of the German Hodgkin Study Group (GHSG) HD10 and HD13 trials. Blood. 2016;127(18):2189-92.
8. Evens AM, Connors JM, Younes A, Ansell SM, Kim WS, Radford J, et al. Older patients (aged >/=60 years) with previously untreated advanced-stage classical Hodgkin lymphoma: A detailed analysis from the phase III ECHELON-1 study. Haematologica. 2022;107(5):1086-94.
9. Ansell SM, Radford J, Connors JM, Dlugosz-Danecka M, Kim WS, Gallamini A, et al. Overall survival with brentuximab vedotin in stage III or IV Hodgkin's Lymphoma. N Engl J Med. 2022;387(4):310-20.
10. Evens AM, Advani RH, Helenowski IB, Fanale M, Smith SM, Jovanovic BD, et al. Multicenter phase II study of sequential brentuximab vedotin and doxorubicin, vinblastine, and dacarbazine chemotherapy for older patients with untreated classical Hodgkin Lymphoma. J Clin Oncol. 2018;36(30):3015-22.
11. Borchmann P, Ferdinandus J, Schneider G, Moccia A, Greil R, Hertzberg M, et al. Assessing the efficacy and tolerability of PET-guided BrECADD versus eBEACOPP in advanced-stage, classical Hodgkin Lymphoma (HD21): a randomised, multicentre, parallel, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2024;404(10450):341-52.
12. Herrera et al. Nivolumab + AVD in advanced-stage classic Hodkgin's lymphoma. NEJM. 2024;439
13. Rutherford SC, Li H, Herrera AF, Leblanc M, Ahmed S, Davison KL, et al. Nivolumab-AVD is better tolerated and improves progression-free survival compared to Bv-AVD in older patients (aged ≥60 years) with advanced stage Hodgkin Lymphoma enrolled on SWOG S1826. Blood. 2023;142(Supplement 1):181-.
14. Torka P, Feldman T, Savage K, Ganesan N, Hancock H, Davey T, et al. Phase 2 trial of nivolumab plus adriamycin, vinblastine, dacarbazine (N-AVD) as frontline therapy in older adults with Hodgkin Lymphoma. Hematological Oncology. 2023;41(S2):161-2.
15. Kumar AJ, Nelson J, Rodday AM, Evens AM, Friedberg JW, Wildes TM, et al. Development and validation of a prediction model for 1-year mortality among older adults with Hodgkin Lymphoma who receive dose-intense chemotherapy. J Geriatr Oncol. 2021;12(8):1233-9.
16. McKenna M, Ryu Tiger YK, Rutherford SC, Evens AM. The management of older patients with Hodgkin lymphoma: implications of S1826. Semin Hematol. 2024;61(4):236-44.
17. Weekes CD, Vose JM, Lynch JC, Weisenburger DD, Bierman PJ, Greiner T, et al. Hodgkin's disease in the elderly: improved treatment outcome with a doxorubicin-containing regimen. J Clin Oncol. 2002;20(4):1087-93.
18. Friedberg JW, Bordoni R, Patel-Donnelly D, Larson T, Goldschmidt J, Boccia R, et al. Brentuximab vedotin with dacarbazine or nivolumab as frontline cHL therapy for older patients ineligible for chemotherapy. Blood. 2024;143(9):786-95.
19. Forero-Torres A, Holkova B, Goldschmidt J, Chen R, Olsen G, Boccia RV, et al. Phase 2 study of frontline brentuximab vedotin monotherapy in Hodgkin Lymphoma patients aged 60 years and older. Blood. 2015;126(26):2798-804.

doi.org/10.58931/cht.2024.3359

À propos de l'auteur



Mark Bosch, M.D.

Le Dr Mark Bosch est hématologue greffeur et responsable des CAR-T à la *Saskatchewan Cancer Agency*. Il a suivi sa formation médicale à l'Université de la Saskatchewan, suivie de sa médecine interne à la *Royal University Hospital* de Saskatoon (Saskatchewan). Il a ensuite complété une surspécialisation en hématologie et en greffe de moelle osseuse à l'Université de Calgary. Le Dr Bosch participe activement à l'administration, à l'enseignement et à la recherche clinique dans les domaines de la leucémie, du lymphome et de la greffe de moelle osseuse.

Affiliation de l'auteur : professeur agrégé en oncologie et hématologie à l'Université de la Saskatchewan, Saskatoon, Sask.

Le paysage en évolution du traitement du LDGCB en 2024 : au-delà de la première ligne

Mark Bosch, M.D.

Introduction

Le paysage du traitement du lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) récidivant ou réfractaire (R/R) évolue rapidement en 2024, avec l'émergence de diverses options thérapeutiques. Par le passé, la chimiothérapie de sauvetage suivie d'une autogreffe de cellules souches (AGCS) était le traitement principal pour les patients jeunes et en bonne santé atteints de LDGCB R/R; et les options étaient limitées pour les patients non admissibles à une greffe. Toutefois, les recherches et les approbations réglementaires récentes concernant les thérapies cellulaires CAR-T (lymphocytes T à récepteurs antigéniques chimériques) et les anticorps bispécifiques ont considérablement amélioré notre aptitude à traiter des patients auparavant considérés comme étant en phase palliative de leur LDGCB R/R.

De plus, d'autres recherches ont démontré que ces thérapies de pointe ne sont pas seulement efficaces dans le cadre d'une greffe, mais aussi chez des personnes qui ne sont pas traditionnellement admissibles à l'AGCS et chez celles qui présentent des comorbidités. Un des développements attendus est l'approbation provinciale des anticorps (Ac) bispécifiques mobilisant les cellules T, tels que l'epcoritamab et le glofitamab, qui ciblent le CD20 et le CD3. La thérapie par Ac bispécifiques est prometteuse en tant qu'option de traitement prête à l'emploi (*off-the-shelf*), offrant potentiellement une plus grande disponibilité aux patients par rapport à la thérapie par cellules CAR-T ou même après un échec aux CAR-T[1,2].

Avec l'évolution des traitements, les médecins peuvent ne pas être entièrement familiers avec les profils d'innocuité et les toxicités potentielles de ces thérapies. Les traitements par cellules CAR-T et par anticorps bispécifiques ont

suscité des inquiétudes, notamment en ce qui concerne le risque de syndrome de relargage des cytokines (SRC) et de syndrome de neurotoxicité associé aux cellules immunitaires effectrices (ICANS). Malgré ces préoccupations, les habiletés à prendre en charge le SRC et l'ICANS s'améliorent avec l'expérience et les mises à jour des algorithmes de traitement[3,4].

En plus de la thérapie cellulaire CAR-T et les anticorps bispécifiques, des approches ciblées pour le traitement du LDGCB R/R ont été récemment approuvées pour les patients qui ne sont pas des candidats idéaux pour l'AGCS ou la thérapie cellulaire CAR-T. Il s'agit notamment d'associations telles que le tafasitamab (un anticorps monoclonal anti-CD19) avec la lénalidomide, ou le polatuzumab védotine (un anticorps monoclonal anti-CD79b conjugué) avec la bendamustine, le rituximab et le sélinexor (un inhibiteur de l'exportine 1 administré par voie orale). Malheureusement, il existe au Canada des disparités dans l'accès aux médicaments dans les différentes provinces. Par exemple, l'Institut national d'excellence en santé et services sociaux (INESSS) au Québec a approuvé le financement du tafasitamab, alors que l'Agence des médicaments du Canada (ACM) n'a pas recommandé son remboursement, et donc, le reste du pays n'y a pas accès. L'inverse est vrai pour le polatuzumab-rituximab-bendamustine. Le sélinexor n'est pas approuvé ni financé par Santé Canada pour cette indication.

Le **Tableau 1** présente plusieurs de ces dernières avancées dans le traitement du LDGCB R/R. Il est essentiel de souligner qu'actuellement trois grandes sociétés produisent des cellules CAR-T avec une autorisation réglementaire pour le traitement des patients en troisième intention, permettant une possible guérison. Ces produits comprennent le tisa-cel, l'axi-cel et le liso-cel, chacun ayant le potentiel d'influencer de manière significative l'avenir du traitement du LDGCB. Au Canada, le tisa-cel, l'axi-cel et le liso-cel sont approuvés pour le traitement de troisième ligne, tandis que seuls l'axi-cel et le liso-cel sont disponibles pour le traitement de deuxième ligne; le tisa-cel n'ayant pas démontré de bénéfices dans le cadre du traitement de deuxième ligne.

En ce qui concerne l'innocuité, on ne sait pas si les différences de toxicité sont liées à l'ingénierie du CAR-T, car leur structure n'a pas été étudié dans des essais cliniques comparatifs. La compréhension du diagnostic et de la prise en charge du SRC évoluaient encore lors des études pivots. Malgré cette limite, une étude rétrospective issue du registre français du monde réel DESCAR-T a comparé l'axi-cel et le tisa-cel en utilisant la méthode du score de propension. Cette étude a montré que l'axi-cel peut être plus efficace, mais plus toxique que le tisa-cel, en ce qui concerne l'incidence et la gravité du SRC, de l'ICANS et des cytopénies prolongées. Par conséquent, certains centres pourraient préférer le tisa-cel pour les patients en moins bonne santé, en 3e ligne de traitement[5].

La thérapie par anticorps bispécifiques progresse également rapidement, mais il reste encore à comprendre son potentiel thérapeutique. Les données actuelles n'indiquent pas de manière déterminante le potentiel curatif comparable à celui de la thérapie cellulaire CAR-T. Les recherches futures devraient explorer le potentiel de la thérapie par anticorps bispécifiques pour apporter des bénéfices à visée curative et déterminer les paramètres pour l'arrêt du traitement. Des recherches sur l'utilité d'une stratégie à durée fixe (glofitamab)[2] par rapport à une stratégie de traitement en continu (epcoritamab)[6] fourniront d'ailleurs des informations précieuses pour la pratique clinique et la prise en charge des patients.

Dans le cadre du traitement de deuxième intention, les données indiquent que l'axi-cel[7] et le liso-cel[8] sont d'excellentes options et présentent une supériorité par rapport à l'AGCS. En revanche, le tisa-cel[9] n'a pas démontré d'amélioration statistiquement significative en deuxième intention et ne devrait donc pas être commercialisé au Canada comme traitement de 2e ligne.

Les connaissances nous permettant de savoir quand et à qui administrer ces nouvelles thérapies évoluent rapidement. Au début des essais cliniques sur la thérapie cellulaire CAR-T, ceux-ci étaient soumis à des critères stricts et n'étaient proposés qu'aux personnes présentant un score de performance (SP) de 0 et 1 selon l'*Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) et avec une fonction organique normale clairement définie[10,11]. Au fur et à mesure que ces thérapies sont devenues plus courantes dans la pratique clinique, bon nombre de ces restrictions ont été levées et la plupart des centres considèrent aujourd'hui qu'une fonction organique adéquate permet à un plus grand nombre de patients de bénéficier de la thérapie. L'analyse des données du monde réel réalisée à partir des informations du *Center for International Blood and Marrow Transplant Research* (CIBMTR) a montré que l'axi-cel est

Médicament	Étude (n)	Administration	TRG	SSPm ou SSEm *(mois)*	Toxicité de grade ≥ 3 d'intérêt particulier
2L					
Axi-cel[7]	Zuma -7 (359)	IV - durée fixe	TRG 83 %, RC 65 %	SSE 8,3	SRC : 6 %, ICANS : 21 %
Axi-cel[14]	ALYCANTE (62)	IV - durée fixe	TRG 76 %, RC 60 %	SSE 12,3	SRC : 8 %, ICANS : 15 %
Liso-cel[8]	Transform (184)	IV - durée fixe	TRG 87 %, RC 74 %	SSE 10,1	SRC : 1 %, ICANS : 4 %
Liso-cel[13]	Pilot (74)	IV - durée fixe	TRG 80 %, RC 54 %	SSP 9,03	SRC : 1 %, ICANS : 4 %
Tisa-cel[9]	Belinda (322)	IV - durée fixe	TRG 46 %, RC 28 %	SSE 3,0	SRC : 5 %, ICANS : 2 %
≥ 2L					
Pola-BR[16]	NCT02257567 (152)	IV - durée fixe	TRG 42 %, RC 39 %	SSP 6,6	ND
Tafasitamab-lénalidomide[17]	L-MIND (81)	IV - en continu	TRG 58 %, RC 40 %	SSP 11,6	ND
≥ 3L					
Tisa-cel[10]	Juliet (165)	IV - durée fixe	TRG 52 %, RC 40 %	SSP 3,5	SRC : 22 %, ICANS : 12 %
Axi-cel[18]	Zuma -1 (111)	IV - durée fixe	TRG 82 %, RC 54 %	SSP 5,8	SRC : 13 %, ICANS : 28 %
Liso-cel[5]	Transcend (269)	IV - durée fixe	TRG 73 %, RC 53 %	SSP 6,8	SRC : 2 %, ICANS : 10 %
Glofitamab[2]	NP30179 (154)	IV - durée fixe	TRG 52 %, RC 39 %	SSP 4,9	SRC : 4 %, ICANS : 3 %
Epcoritamab[6]	EPCORE (157)	SC - en continu	TRG 63 %, RC 39 %	SSP 4,4	SRC : 2,5 %, ICANS : 0,6 %
Sélinexor[19]	SADAL (127)	PO	TRG 28 %, RC 12 %	SSP 3,5	ND

Tableau 1. Avancées thérapeutiques dans le LDGCB R/R; *avec l'aimable autorisation de Mark Bosch, M.D.*
Abréviations : 2L : deuxième ligne, **3L :** troisième ligne, **ICANS :** syndrome de neurotoxicité associé aux cellules effectrices immunitaires, **IV :** voie intraveineuse, **LDGCB :** lymphome diffus à grandes cellules B, **ND :** non disponible, **m :** médiane, **PO :** voie orale, **RC :** réponse complète, **RR :** récidivant/réfractaire, **SC :** sous-cutané, **SG :** survie globale, **SRC :** syndrome de relargage des cytokines, **SSE :** survie sans événement, **SSP :** survie sans progression, **TRG :** taux de réponse globale.

efficace chez les personnes âgées de plus de 65 ans. Par contre, les personnes dont le SP ECOG était ≥ 2 ont obtenu des résultats inférieurs et une incidence plus élevée d'ICANS[12].

La thérapie cellulaire CAR-T a été étudiée dans la population non admissible à une greffe dans deux essais cliniques : les essais Pilot[13] (liso-cel) et Alycante[14] (axi-cel). Ces 2 essais ont spécifiquement examiné l'utilisation de la thérapie cellulaire CAR-T dans des populations plus âgées et historiquement inadmissibles à une greffe en traitement de deuxième intention. Dans l'essai de phase II Alycante avec l'axi-cel, les patients pouvaient être inscrits s'ils avaient un score ECOG de 0 à 2 et étaient considérés comme inadmissibles à une greffe en raison d'un âge ≥ 65 ans, d'un indice de comorbidité spécifique à la greffe de cellules hématopoïétiques (HCT-CI) ≥ 3 ou d'une greffe antérieure. Dans l'étude Pilot portant sur le liso-cel, les patients devaient seulement disposer d'un accès vasculaire adéquat et remplir l'un des critères suivants pour être considérés comme non admissibles à la greffe : un âge ≥ 70 ans, un SP ECOG de 2, une capacité de diffusion pulmonaire du monoxyde de carbone (DLCO) < 60 %, une fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) ≤ 40 %, une clairance de la créatine (ClCr) située entre 30 et 60, et des tests de la fonction hépatique montrant une aspartate aminotransférase (AST) et une alanine aminotransférase (ALT) > 2 et ≤ 5 fois la limite supérieure de la normale. Malgré un âge plus avancé et des comorbidités augmentées, la toxicité et les résultats observés étaient comparables aux données obtenues dans les études portant sur des patients plus jeunes et en meilleure santé.

Le médecin doit tenir compte de la disponibilité et du remboursement des traitements les plus récents lorsqu'il détermine les meilleures options thérapeutiques pour les patients atteints d'un lymphome R/R. La thérapie cellulaire CAR-T est approuvée en traitement de deuxième intention et elle est actuellement remboursée en Colombie-Britannique, en Alberta, en Saskatchewan, en Ontario et au Québec. Des provinces supplémentaires devraient s'ajouter dans le futur.

Il conviendra de clarifier aussi, si nous aurons le même accès à la thérapie cellulaire CAR-T pour tous les lymphomes à grandes cellules B (LGCB). Par exemple, le LGCB issu de la transformation de Richter et le lymphome primaire du système nerveux central (SNC), ne disposent pas encore de données permettant de justifier un financement provincial. Par ailleurs, dans les essais de 2e ligne, tous les cas de rechutes n'étaient pas admissibles à la thérapie cellulaire CAR-T. Par exemple, les essais initiaux n'incluaient que les personnes ayant rechuté dans l'année suivant le traitement. Il faudra voir si cette définition stricte sera respectée par les provinces et si elle évoluera avec le temps.

Ci-dessous figure un exemple d'algorithme qui pourrait guider le traitement. (**Figure 1**)

Facteurs influençant le choix du traitement :

Plusieurs facteurs doivent être pris en compte pour déterminer l'approche thérapeutique optimale chez les patients atteints de LDGCB R/R afin d'obtenir les meilleurs résultats possibles. Ces facteurs englobent les spécificités de la maladie, l'état de santé global du patient et des considérations pratiques qui influencent le choix entre la thérapie cellulaire CAR-T, les anticorps bispécifiques et d'autres thérapies.

Caractéristiques de la maladie :

Les caractéristiques spécifiques de la maladie influencent considérablement le choix du traitement. Des facteurs tels que le stade de la maladie, les mutations génétiques, la charge tumorale et l'agressivité du lymphome jouent un rôle crucial dans la détermination de la stratégie de traitement la plus appropriée. À titre d'exemple, les patients présentant une charge tumorale élevée ou une maladie agressive peuvent bénéficier davantage de la réponse puissante et rapide offerte par des produits prêts à l'emploi (*off-the-shelf*) comme les anticorps bispécifiques au lieu d'attendre le long processus d'évaluation, de collecte, de fabrication et de perfusion des cellules CAR-T.

Dans le traitement de cette maladie, il est essentiel de tenir compte de la rapidité et du moment de la thérapie. Le fait de débuter la thérapie par cellules CAR-T plus tôt, par exemple en deuxième ligne au lieu d'attendre la troisième ligne, peut augmenter le nombre de patients bénéficiant d'une approche à visée curative. Traiter les patients avant que leur maladie ne devienne plus agressive peut également être crucial, car une maladie agressive peut faire perdre aux patients leur admissibilité à recevoir leur perfusion de cellules CAR-T.

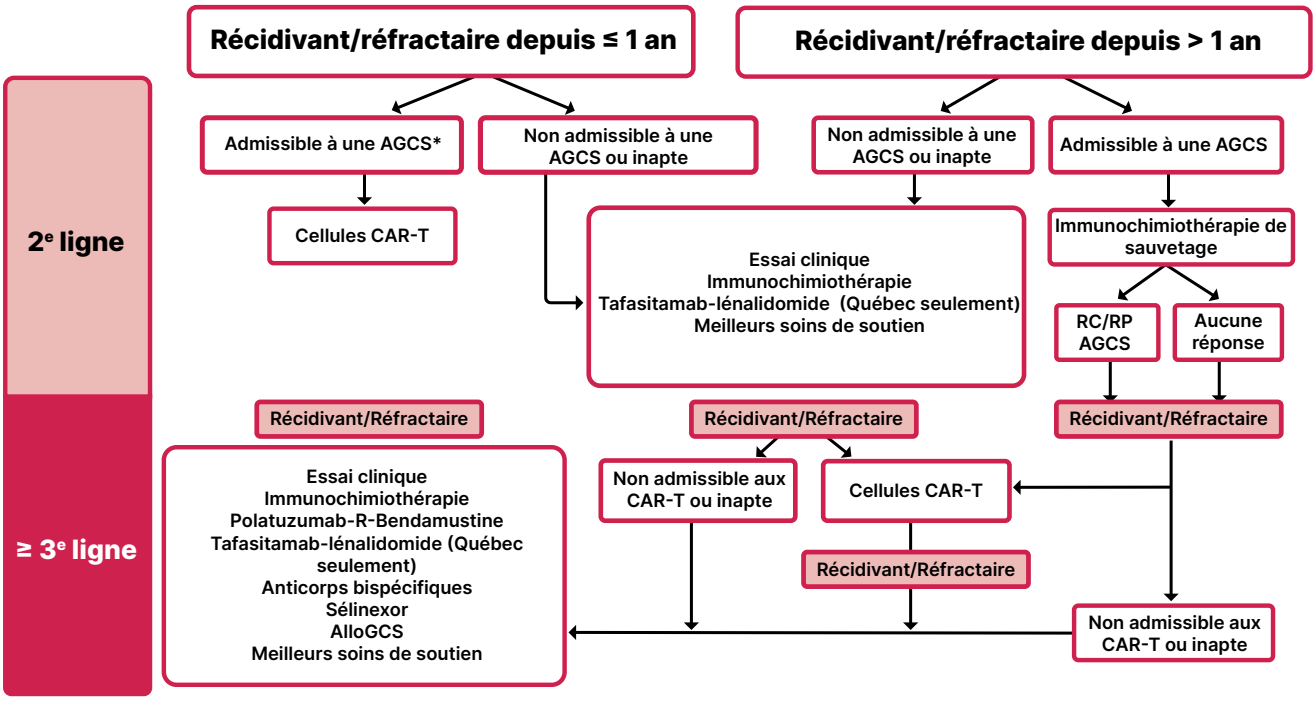


Figure 1. Algorithme de traitement pour le lymphome diffus à grandes cellules B récidivant/réfractaire; *adapté de Barca*[20].

*Au Canada, l'accès à la thérapie CAR-T en deuxième ligne est actuellement limité aux patients jugés « admissibles à une autogreffe », conformément à l'approbation de Santé Canada et au financement provincial. La définition de ce qui constitue une admissibilité à la greffe pour les patients est reconnue comme une question complexe.

Abréviations : AGCS : autogreffe de cellules souches, **alloGCS :** allogreffe de cellules souches, **CAR-T :** cellules T à récepteurs antigéniques chimériques, **RC :** réponse complète, **RP :** réponse partielle.

Caractéristiques du traitement :

Outre les caractéristiques de la maladie, les changements dans la manière dont les patients ont été traités par le passé ont de plus en plus d'impact sur les résultats, en particulier dans le contexte des immunothérapies. Par le passé, le nombre de cycles et de lignes de chimiothérapies utilisés pouvaient affecter la capacité à collecter des cellules souches du patient. Dans la pratique actuelle, on se préoccupe davantage de la nature de la chimiothérapie à laquelle le patient a été exposée avant sa thérapie cellulaire. La littérature récente indique que la bendamustine a un impact sur la qualité de fabrication des cellules CAR-T[15]. Ces données suggèrent en effet que l'utilisation de la bendamustine jusqu'à neuf mois avant la collecte entraîne un taux de réponse globale et une survie globale inférieurs à ceux du groupe n'ayant jamais reçu de bendamustine (TRG : 53 % contre 72 %; $p < 0,01$; et SG : 10,3 contre 23,5 mois; $p = 0,01$)[15].

Facteurs spécifiques au patient :

La prise en compte des caractéristiques du patient et de son état de santé global est cruciale dans le choix du traitement approprié. Des facteurs tels que l'âge biologique, le statut de performance, la présence de comorbidités et l'état de santé global jouent un rôle important dans la détermination de l'applicabilité d'une thérapie par cellules CAR-T ou par Ac bispécifiques. Les patients plus jeunes ayant un bon statut de performance et moins de comorbidités peuvent

être de meilleurs candidats pour l'approche potentiellement plus intensive et personnalisée de la thérapie cellulaire CAR-T. En revanche, les patients plus âgés ou ceux présentant des comorbidités importantes pourraient bénéficier davantage de la nature ciblée et potentiellement moins toxique des anticorps bispécifiques prêts à l'emploi. Des données supplémentaires seront nécessaires pour mieux délimiter ce point. Notre capacité à gérer les effets indésirables d'intérêt, tels que le SRC et l'ICANS, jouera un rôle important dans la sélection des personnes considérées comme pouvant bénéficier de ces thérapies. Les spécificités exactes restent inconnues, mais elles évolueront avec le temps.

Prioriser les objectifs du traitement et les préférences :

Lorsqu'il s'agit de choisir entre la thérapie cellulaire CAR-T, les anticorps bispécifiques ou d'autres thérapies, il est essentiel de comprendre les objectifs, les préférences et les attentes du patient en matière de traitement. Certains patients peuvent donner la priorité à une réponse rapide et profonde au traitement, même si cela implique un risque plus élevé d'effets secondaires; ce qui favorise la thérapie cellulaire CAR-T. D'autres peuvent privilégier une approche plus ciblée et potentiellement moins toxique; ce qui favorise les anticorps bispécifiques. De plus, certains patients qui vivent éloignés des grands centres peuvent préférer demeurer à la maison et opter pour des traitements qui peuvent ne pas être considérés comme la norme de soins; ce qui présente des défis uniques. Impliquer les patients dans une prise de décision partagée et tenir compte leurs préférences peut aider à personnaliser l'approche du traitement pour les aligner sur leurs objectifs et leurs valeurs.

Disponibilité et coût; éléments à prendre en compte :

Des aspects pratiques et financiers, tels que la disponibilité des cellules CAR-T ou des anticorps bispécifiques dans un établissement de santé donné, peuvent influencer le choix du traitement. Par exemple, la disponibilité de la thérapie cellulaire CAR-T peut être limitée dans certaines régions ou certains établissements de santé, ce qui oblige à explorer d'autres options comme les anticorps bispécifiques. Qui plus est, le coût du traitement, y compris le prix de la thérapie elle-même, des soins de soutien et de la surveillance, peut influencer la prise de décision, en particulier dans les contextes où le rapport coût-efficacité est une préoccupation importante.

Il est également essentiel de tenir compte du coût de ces thérapies dans un contexte clinique. L'ACMTS a déterminé par exemple que le ratio coût-utilité incrémental (RCUI) de l'axi-cel, une thérapie cellulaire CAR-T de deuxième ligne, est de 404 418 $ par année de vie pondérée par la qualité (QALY) par rapport à la norme de soins. De son côté, le RCUI du glofitamab (Ac bispécifique) est de 230 682 $ par QALY gagnée par rapport à une chimiothérapie de sauvetage. Il est clair que ces nouvelles thérapies s'accompagnent de coûts substantiels.

Conclusion

En conclusion, le processus de prise de décision concernant le choix d'une thérapie par cellules CAR-T ou par Ac bispécifique implique une évaluation complète qui prend en compte les caractéristiques de la maladie, les facteurs spécifiques au patient, les objectifs et les préférences en matière de traitement, ainsi que les considérations de disponibilité et de coût. Cette approche à multiples facettes vise à fournir aux patients le traitement le plus approprié et le plus efficace tout en tenant compte de leur situation spécifique. Avec des données plus significatives, plus d'autorisations réglementaires et de l'expérience accrue, un nouveau paradigme de traitement s'ouvrira pour les patients en rechute qui étaient autrefois difficiles à traiter et à guérir.

Auteur correspondant

Mark Bosch, M.D.
Courriel : Mark.Bosch@saskcancer.ca

Divulgations des liens financiers

Aucun à déclarer.

Références

1. Rentsch V, Seipel K, Banz Y, Wiedemann G, Porret N, Bacher U, et al. Glofitamab Treatment in Relapsed or Refractory DLBCL after CAR T-Cell Therapy. Cancers (Basel). 2022;14(10).
2. Dickinson MJ, Carlo-Stella C, Morschhauser F, Bachy E, Corradini P, Iacoboni G, et al. Glofitamab for Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. NEJM. 2022;387(24):2220-31.
3. Oluwole OO, Bouabdallah K, Munoz J, De Guibert S, Vose JM, Bartlett NL, et al. Prophylactic corticosteroid use in patients receiving axicabtagene ciloleucel for large B-cell lymphoma. Br J Haematol. 2021;194(4):690-700.
4. Hayden PJ, Roddie C, Bader P, Basak GW, Bonig H, Bonini C, et al. Management of adults and children receiving CAR T-cell therapy: 2021 best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE) and the European Haematology Association (EHA). Ann Oncol. 2022;33(3):259-75.
5. Bachy E, Le Gouill S, Di Blasi R, Sesques P, Manson G, Cartron G, et al. A real-world comparison of tisagenlecleucel and axicabtagene ciloleucel CAR T cells in relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma. Nat Med. 2022;28(10):2145-54.
6. Thieblemont C, Phillips T, Ghesquieres H, Cheah CY, Clausen MR, Cunningham D, et al. Epcoritamab, a Novel, Subcutaneous CD3xCD20 Bispecific T-Cell-Engaging Antibody, in Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma: Dose Expansion in a Phase I/II Trial. J Clin Oncol. 2023;41(12):2238-47.
7. 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. 2022;386(7):640-54.
8. Abramson JS, Solomon SR, Arnason J, Johnston PB, Glass B, Bachanova V, et al. Lisocabtagene maraleucel as second-line therapy for large B-cell lymphoma: primary analysis of the phase 3 TRANSFORM study. Blood. 2023;141(14):1675-84.
9. Bishop MR, Dickinson M, Purtill D, Barba P, Santoro A, Hamad N, et al. Second-Line Tisagenlecleucel or Standard Care in Aggressive B-Cell Lymphoma. NEJM. 2022;386(7):629-39.
10. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, Waller EK, Borchmann P, McGuirk JP, et al. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med. 2019;380(1):45-56.
11. Westin JR, Oluwole OO, Kersten MJ, Miklos DB, Perales MA, Ghobadi A, et al. Survival with Axicabtagene Ciloleucel in Large B-Cell Lymphoma. NEJM. 2023;389(2):148-57.
12. Jacobson CA, Locke FL, Ma L, Asubonteng J, Hu ZH, Siddiqi T, et al. Real-World Evidence of Axicabtagene Ciloleucel for the Treatment of Large B Cell Lymphoma in the United States. Transplant Cell Ther. 2022;28(9):581 e1- e8.
13. Sehgal A, Hoda D, Riedell PA, Ghosh N, Hamadani M, Hildebrandt GC, et al. Lisocabtagene maraleucel as second-line therapy in adults with relapsed or refractory large B-cell lymphoma who were not intended for haematopoietic stem cell transplantation (PILOT): an open-label, phase 2 study. Lancet Oncol. 2022;23(8):1066-77.
14. Houot R, Bachy E, Cartron G, Gros FX, Morschhauser F, Oberic L, et al. Axicabtagene ciloleucel as second-line therapy in large B cell lymphoma ineligible for autologous stem cell transplantation: a phase 2 trial. Nat Med. 2023;29(10):2593-601.
15. Iacoboni G, Navarro V, Martín-López AÁ, Rejeski K, Kwon M, Jalowiec KA, et al. Recent Bendamustine Treatment Before Apheresis Has a Negative Impact on Outcomes in Patients With Large B-Cell Lymphoma Receiving Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy. J Clin Oncol. 2024;42(2):205-17.
16. Sehn LH, Hertzberg M, Opat S, Herrera AF, Assouline S, Flowers CR, et al. Polatuzumab vedotin plus bendamustine and rituximab in relapsed/refractory DLBCL: survival update and new extension cohort data. Blood Adv. 2022;6(2):533-43.
17. Salles G, Duell J, Gonzalez Barca E, Tournilhac O, Jurczak W, Liberati AM, et al. Tafasitamab plus lenalidomide in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (L-MIND): a multicentre, prospective, single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol. 2020;21(7):978-88.
18. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, Lekakis LJ, Miklos DB, Jacobson CA, et al. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. NEJM. 2017;377(26):2531-44.
19. Kalakonda N, Maerevoet M, Cavallo F, Follows G, Goy A, Vermaat JSP, et al. Selinexor in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (SADAL): a single-arm, multinational, multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet Haematol. 2020;7(7):e511-e22.
20. Gonzalez Barca E. Developing New Strategies for Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. J Clin Med. 2023;12(23).

À propos des auteurs



Alfredo De la Torre, M.D.

Le Dr De la Torre est professeur adjoint à la Division d'hématologie du Département de médecine de l'Université Dalhousie et du *QEII Health Science Center* d'Halifax (Nouvelle-Écosse). Il se concentre sur le traitement des néoplasies des plasmocytes, y compris le myélome multiple et l'amyloïdose, et s'intéresse plus particulièrement aux thérapies par cellules immunitaires effectrices.

Affiliation de l'auteur : *QEII Health Science Center* d'Halifax (Nouvelle-Écosse)



Ana-Florencia Ramírez Ibarguen, M.D.

La Dre Ana Ramirez est boursière postdoctorale en lymphome au *Princess Margaret Cancer Centre*. Elle a complété sa formation en hématologie au Mexique. Ses domaines d'intérêt couvrent les syndromes lymphoprolifératifs et les thérapies cellulaires. Elle participe également à des groupes d'étude pour le développement de la recherche clinique dans le domaine du lymphome en Amérique latine.

Affiliation de l'autrice : *Princess Margaret Cancer Center*, Toronto, Ontario

doi.org/10.58931/cht.2024.3360

La maladie résiduelle minimale dans le myélome en 2024 : là où nous en sommes aujourd'hui

Alfredo De la Torre, M.D.
Ana-Florencia Ramírez Ibarguen, M.D.

Introduction

La maladie résiduelle minimale (MRM) représente la petite population de cellules cancéreuses qui persistent dans l'organisme après le traitement. Ces cellules, souvent indétectables à l'aide des méthodes de diagnostic traditionnelles, peuvent éventuellement provoquer une rechute chez des patients qui semblaient avoir obtenu une réponse complète (RC) au traitement. C'est pourquoi la MRM est devenue un paramètre essentiel dans l'évaluation de l'efficacité des thérapies anticancéreuses, en particulier dans les hémopathies malignes, telles que le myélome multiple (MM), et dans certaines tumeurs solides[1,2].

La détection de la MRM représente un défi, car il arrive que la maladie ne provoque pas de symptômes ou qu'elle ne soit pas détectée par les méthodes traditionnelles (c'est-à-dire visible au microscope). Néanmoins, ces cellules sont souvent responsables de la rechute de la maladie. C'est pourquoi la surveillance et la détection de la MRM sont de plus en plus reconnues comme essentielles pour les soins à long terme des patients et la planification des traitements[3,4].

L'importance de la détection de la MRM et de la surveillance

La détection et la surveillance de la MRM jouent un rôle essentiel pour :

1. **Évaluer la profondeur de la réponse au traitement :** en mesurant le taux de la maladie résiduelle après le traitement, les médecins peuvent évaluer l'efficacité réelle de la thérapie.
2. **Prédire la rechute :** les patients présentant une MRM positive sont plus à risque d'une rechute. La surveillance continue de la MRM peut aider à identifier les signes précoces d'une récidive, avant même que les symptômes cliniques ne se manifestent.
3. **Adapter les plans de traitement :** la détection de la MRM permet des approches thérapeutiques personnalisées, telles que l'intensification ou la désescalade du traitement en fonction du statut de la MRM du patient.

Dans le cas du MM, l'obtention d'un statut négatif de MRM - ce qui signifie qu'aucune maladie résiduelle n'est détectée - est de plus en plus considérée comme l'étalon-or de la réussite du traitement. Il existe une forte corrélation entre l'absence de MRM détectable (MRM -) et les bénéfices en matière de résultats, tels que la survie sans progression (SSP) et la survie globale (SG)[3-6].

Méthodes pour détecter la MRM

Plusieurs techniques avancées ont été mises au point pour détecter la MRM, chacune offrant des degrés variables de sensibilité et de spécificité :

1. **La RQ-PCR (de l'anglais, *real-time quantitative polymerase chain reaction*) ou PCR quantitative en temps réel :** cette méthode détecte la maladie résiduelle en mesurant des anomalies génétiques spécifiques, telles que des gènes de fusion, des gènes surexprimés ou des mutations, qui sont propres aux cellules cancéreuses. Bien que très sensible, elle est limitée par la nécessité de disposer d'amorces et de sondes spécifiques conçues pour cibler les caractéristiques individuelles des tumeurs[2,7,8].

2. **La MFC (de l'anglais *multiparametric flow cytometry*) ou cytométrie en flux multiparamétrique :** cette approche utilise des anticorps marqués par des marqueurs fluorescents pour identifier les cellules cancéreuses sur la base de leurs protéines de surface. Un faisceau laser analyse ces cellules, ce qui permet de détecter simultanément plusieurs marqueurs. La cytométrie en flux permet de détecter une cellule cancéreuse parmi 10 000 à 100 000 cellules normales (sensibilité de 10^{-4} à 10^{-5}), et une version plus avancée, la cytométrie en flux de nouvelle génération (NGF), offre une sensibilité encore plus élevée[2,4,9].

3. **Le séquençage de nouvelle génération (SNG) :** le SNG examine simultanément des milliers de gènes pour détecter la maladie résiduelle avec une sensibilité extrêmement élevée (10^{-6} à 10^{-7}). Cette méthode est hautement spécifique et elle est de plus en plus adoptée pour le suivi de la MRM dans divers cancers, y compris dans le MM[2,10].

La MRM dans le MM

Le MM est un cancer des plasmocytes qui affecte principalement la moelle osseuse. L'analyse de la MRM est devenue essentielle pour évaluer les résultats du traitement du MM, d'autant plus que les nouvelles thérapies entraînent des réponses plus profondes. Traditionnellement, les réponses au traitement du MM étaient mesurées en évaluant les niveaux de protéines monoclonales dans le sang et l'urine, ou en évaluant l'envahissement de la moelle osseuse par les plasmocytes. Cependant, l'introduction d'agents hautement efficaces tels que les inhibiteurs du protéasome, les agents immunomodulateurs et les anticorps monoclonaux ont permis d'augmenter la fréquence des RC, ce qui nécessite des méthodes plus sensibles pour suivre la MRM[1,2].

Les avancées thérapeutiques dans le MM et la MRM

Au cours des deux dernières décennies, le traitement du MM a considérablement progressé grâce à l'approbation de médicaments tels que :

- **Les inhibiteurs du protéasome** (p. ex. bortézomib, carfilzomib, ixazomib);
- **Les agents immunomodulateurs** (p. ex. lénalidomide, pomalidomide);
- **Les anticorps monoclonaux** (p. ex. daratumumab, isatuximab).

L'utilisation du daratumumab en association avec le carfilzomib, la lénalidomide et la dexaméthasone (Dara-KRd) a permis d'obtenir des réponses thérapeutiques plus profondes, avec des taux de RC atteignant 95 % chez les patients nouvellement diagnostiqués[11].

La profondeur croissante de la réponse induite par ces nouvelles thérapies a rendu les analyses de la MRM plus cruciales que jamais pour déterminer les résultats à long terme. Des études ont démontré que les patients ayant une MRM négative ont une SSP et une SG significativement plus longues que ceux qui obtiennent une MRM positive, même s'ils atteignent une RC selon les mesures conventionnelles[3,4].

Évaluation de la MRM : cytométrie en flux de nouvelle génération ou séquençage de nouvelle génération?

Dans le MM, une MRM négative est définie par l'absence de cellules cancéreuses détectables, généralement à l'aide de méthodes très sensibles telles que la cytométrie en flux de nouvelle génération (NGF en anglais) ou le SNG (**Tableau 1**).

1. **Cytométrie en flux de nouvelle génération (NGF) :** cette méthode permet de détecter la MRM avec une sensibilité de 10^{-6} et est de plus en plus utilisée dans la pratique clinique pour surveiller la maladie résiduelle chez les patients atteints de MM. Cette cytométrie en flux ne nécessite pas d'échantillon de référence, ce qui le rend particulièrement utile en milieu clinique.

	Cytométrie en flux de nouvelle génération *(NGF)*	Séquençage de nouvelle génération *(SNG)*
Reproductibilité entre les centres	Élevée	Limitée, centres spécifiques
Évaluation de référence	Non requise	Requise
Exigences dans les procédés	Échantillons frais < 36 heures	Échantillons frais ou entreposés
Standardisation	Consortium EuroFlow	Sociétés commerciales (Adaptative Biotechnologies)
Quantitative	Oui	Oui
Sensibilité	1 sur 10^{-5} à 10^{-6}	1 sur 10^{-5} à 10^{-6}
Temps pour exécuter	< 24 heures	1 à 2 semaines
Évaluation de l'évolution clonale	Non évaluable	Évaluable
Coût	300 $ US	700 à 1500 $ US

Tableau 1. Techniques d'évaluation de la maladie résiduelle minimale; *adapté de Pavia et al.*[24] *et de Mina et al.*[25]

2. **Séquençage de nouvelle génération (SNG) :** cette méthode utilise des amorces (primers) pour amplifier des segments du gène de l'immunoglobuline, ce qui permet de détecter les plasmocytes clonaux avec une grande sensibilité. Le SNG nécessite un échantillon de référence pour suivre le clone cancéreux, mais offre une sensibilité supérieure, détectant une cellule cancéreuse parmi un million de cellules normales (10^{-6} à 10^{-7}).

Des études ont montré une grande concordance entre la NGF et le SNG, les deux méthodes donnant des résultats similaires dans plus de 80 % des cas. Cependant, le SNG nécessite un échantillon de référence, ce qui n'est pas le cas pour la NGF, conférant à chaque méthode certains avantages en fonction du scénario clinique. Les deux méthodes de détection de la MRM s'avèrent très prédictives des résultats à long terme des patients, en particulier chez les patients dont le MM vient d'être diagnostiqué[9,10,12].

La MRM et le pronostic du patient

Le statut de la MRM est devenu un facteur clé dans la détermination du pronostic des patients atteints de MM. Par exemple, une méta-analyse récente d'essais cliniques a montré qu'un statut de MRM négatif était associé à :

- un rapport de risque (RR) de 0,33 pour la SSP, ce qui signifie que les patients avec une MRM négative ont un risque de progression de la maladie inférieur de 67 % à celui des patients avec une MRM positive[3].
- un rapport de risque (RR) de 0,45 pour la SG, ce qui signifie que les patients avec une MRM négative ont un risque de décès inférieur de 55 % à celui des patients avec une MRM positive[13].

Ces résultats s'appliquent à divers sous-groupes, y compris les patients présentant un MM à haut risque ou en rechute.

Défis et limites de l'évaluation de la MRM

Bien que les résultats de la MRM offrent une valeur pronostique significative, plusieurs limites et défis subsistent :

1. **Prélèvement de la moelle osseuse :** les analyses de la MRM nécessitent souvent une aspiration de moelle osseuse, ce qui peut être invasif et douloureux. Par ailleurs, l'atteinte de la moelle osseuse par le MM peut ne pas être uniforme, ce qui entraîne une variabilité des résultats de l'analyse de la MRM[14].

2. **Maladie extramédullaire :** l'analyse de la MRM se concentre principalement sur la moelle osseuse, mais le MM peut se présenter sous la forme d'une maladie extramédullaire (c'est-à-dire une maladie en dehors de la moelle osseuse). Par exemple, certains patients dont la moelle osseuse est négative pour la MRM présentent encore des signes de la maladie lors des études d'imagerie, comme la tomographie par émission de positons/tomodensitométrie (TEP/TDM). Cette disparité souligne l'importance d'utiliser plusieurs modalités de diagnostic pour évaluer pleinement le statut de la maladie[1,14].

3. **Prédiction de la rechute :** l'un des principaux avantages des résultats de la MRM est sa capacité à prédire la rechute avant l'apparition des symptômes cliniques. Les patients qui restent avec une MRM positive après le traitement courent un risque plus élevé de rechute, souvent plusieurs mois avant l'apparition des indicateurs biochimiques ou cliniques. Cela soulève la question de savoir si une intervention précoce au moment de la détection d'une MRM pourrait améliorer les résultats à long terme[15].

4. **Biopsies liquides :** une alternative moins invasive au prélèvement de moelle osseuse est l'utilisation des biopsies liquides pour détecter l'ADN tumoral circulant (ADNtc) ou les plasmocytes dans le sang périphérique. Bien que cette méthode soit moins invasive, sa sensibilité est actuellement inférieure à celle des tests basés sur la moelle osseuse[16,17].

5. **Spectrométrie de masse :** des technologies émergentes telles que la spectrométrie de masse sont également explorées en tant qu'outils potentiels de détection de la MRM. La spectrométrie de masse peut mesurer de faibles niveaux de protéines monoclonales dans le sang et s'est révélée être une technique très sensible pour identifier la maladie résiduelle chez les patients atteints de MM[18].

La MRM en tant que critère clinique et marqueur de substitution

Le statut de la MRM est de plus en plus utilisé comme outil pronostique dans les essais cliniques. De nombreux essais incluent désormais la MRM comme paramètre d'évaluation, et sa présence ou son absence peut aider à stratifier les patients en fonction de leur risque de rechute et de leur pronostic global[19,20]. Les lignes directrices de l'*International Myeloma Working Group* (IMWG) recommandent un seuil de sensibilité de 10^{-5} pour les analyses de MRM. Une négativité soutenue de la MRM, définie comme le maintien d'un statut de MRM négatif pendant au moins un an, est désormais considérée comme le critère d'évaluation optimal de l'efficacité à long terme d'un traitement[2].

Plusieurs essais en cours utilisent la MRM pour guider les décisions de traitement, avec différentes stratégies à l'étude :

1. **Intensification du traitement :** certains essais visent à déterminer si l'intensification du traitement peut améliorer les résultats pour les patients qui restent MRM + après le traitement initial. L'essai AURIGA, par exemple, évalue le rôle de l'ajout du daratumumab au traitement d'entretien par lénalidomide pour approfondir les réponses chez les patients qui avaient encore une MRM +[19,21].

2. **Désescalade du traitement :** d'autres essais étudient si les patients qui obtiennent une négativité durable de la MRM peuvent interrompre le traitement en toute sécurité. D'ailleurs, l'essai DRAMMATIC examine les patients ayant une négativité de la MRM pour déterminer s'ils peuvent arrêter le traitement d'entretien sans compromettre les résultats[22].



Avancez vos connaissances et impactez des vies. Inscrivez-vous dès maintenant à la plus importante conférence sur l'hématologie maligne au Canada. Accédez à catalytichealth.com/cht-bcell-2025 ou scannez le code QR pour en savoir plus.

3. **Traitement précoce de la récidive de la MRM :** certains essais, comme l'étude REMNANT, cherchent à déterminer si le traitement des patients au moment de la rechute de la MRM, soit avant la rechute biochimique ou clinique, peut améliorer les résultats à long terme. Cette approche vise à intervenir dès les premiers signes de récidive de la maladie, ce qui pourrait permettre d'éviter une rechute clinique complète[23].

Conclusion

La détection de la MRM est devenue un outil essentiel dans la gestion du MM et d'autres hémopathies malignes. Le développement de techniques sensibles, telles que le SNG et la NGF, a révolutionné notre capacité à mesurer le fardeau de la maladie en permettant la détection du plus petit nombre de cellules cancéreuses restantes. L'obtention d'une négativité de la MRM est associée à une amélioration significative des résultats dans le MM, y compris une plus longue SSP et SG.

Malgré les progrès remarquables réalisés dans le domaine de la détection de la MRM, plusieurs défis restent à relever, notamment en ce qui concerne la détection de la maladie extramédullaire et la mise au point de techniques de diagnostic moins invasives. Néanmoins, l'intégration continue de la détection de la MRM dans les essais cliniques et les stratégies de traitement fournit des informations essentielles sur la prise en charge de la maladie, ce qui permet d'adapter le traitement aux besoins individuels des patients et d'améliorer la survie à long terme.

Avec l'évolution de l'évaluation de la MRM, celle-ci jouera sûrement un rôle de plus en plus important dans la médecine personnalisée, en guidant les décisions de traitement et en aidant à prédire la rechute avant qu'elle ne se produise. L'objectif ultime est d'utiliser la MRM non seulement comme un outil de pronostic, mais aussi comme un guide pour modifier le traitement en temps réel, afin d'obtenir les meilleurs résultats possibles pour les patients atteints de MM.

Auteur correspondant :

Alfredo De la Torre, M.D.
Courriel : alfredo.delatorre@nsheatlh.ca

Divulgations des liens financiers :

A.D.T : Comités consultatifs : Janssen, Amgen, Forus Therapeutics, Sanofi, Apobiologix, BMS, Incyte, Pfizer
A.R.I : Aucun à déclarer.

Références

1. Paiva B, San-Miguel J, Avet-Loiseau H. MRD in multiple myeloma: does CR really matter? Blood. 2022 Dec 8;140(23):2423-2428. doi: 10.1182/blood.2022016170. PMID: 35560160.
2. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, Durie B, Landgren O, Moreau P, Munshi N, Lonial S, Bladé J, Mateos MV, Dimopoulos M, Kastritis E, Boccadoro M, Orlowski R, Goldschmidt H, Spencer A, Hou J, Chng WJ, Usmani SZ, Zamagni E, Shimizu K, Jagannath S, Johnsen HE, Terpos E, Reiman A, Kyle RA, Sonneveld P, Richardson PG, McCarthy P, Ludwig H, Chen W, Cavo M, Harousseau JL, Lentzsch S, Hillengass J, Palumbo A, Orfao A, Rajkumar SV, Miguel JS, Avet-Loiseau H. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. Lancet Oncol. 2016 Aug;17(8):e328-e346. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30206-6. PMID: 27511158.
3. Munshi NC, Avet-Loiseau H, Anderson KC, Neri P, Paiva B, Samur M, Dimopoulos M, Kulakova M, Lam A, Hashim M, He J, Heeg B, Ukropec J, Vermeulen J, Cote S, Bahlis N. A large meta-analysis establishes the role of MRD negativity in long-term survival outcomes in patients with multiple myeloma. Blood Adv. 2020 Dec 8;4(23):5988-5999. doi: 10.1182/bloodadvances.2020002827. PMID: 33284948; PMCID: PMC7724898.
4. Lahuerta JJ, Paiva B, Vidriales MB, Cordón L, Cedena MT, Puig N, Martinez-Lopez J, Rosiñol L, Gutierrez NC, Martín-Ramos ML, Oriol A, Teruel AI, Echeveste MA, de Paz R, de Arriba F, Hernandez MT, Palomera L, Martinez R, Martin A, Alegre A, De la Rubia J, Orfao A, Mateos MV, Blade J, San-Miguel JF; GEM (Grupo Español de Mieloma)/PETHEMA (Programa para el Estudio de la Terapéutica en Hemopatías Malignas) Cooperative Study Group. Depth of Response in Multiple Myeloma: A Pooled Analysis of Three PETHEMA/GEM Clinical Trials. J Clin Oncol. 2017 Sep 1;35(25):2900-2910. doi: 10.1200/JCO.2016.69.2517. Epub 2017 May 12. PMID: 28 498 784; PMCID: PMC5568033.

5. Avet-Loiseau H, San-Miguel J, Casneuf T, Iida S, Lonial S, Usmani SZ, Spencer A, Moreau P, Plesner T, Weisel K, Ukropec J, Chiu C, Trivedi S, Amin H, Krevvata M, Ramaswami P, Qin X, Qi M, Sun S, Qi M, Kobos R, Bahlis NJ. Evaluation of Sustained Minimal Residual Disease Negativity With Daratumumab-Combination Regimens in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma: Analysis of POLLUX and CASTOR. J Clin Oncol. 2021 Apr 1;39(10):1139-1149. doi: 10.1200/JCO.20.01814. Epub 2021 Jan 29. PMID: 33513030; PMCID: PMC8078259.
6. Diamond B, Korde N, Lesokhin AM, Smith EL, Shah U, Mailankody S, Hultcrantz M, Hassoun H, Lu SX, Tan C, Rustad EH, Maura F, Maclachlan K, Peterson T, Derkach A, Devlin S, Landau HJ, Scordo M, Chung DJ, Shah GL, Lahoud O, Thoren K, Murata K, Ramanathan L, Arcila ME, Ho C, Roshal M, Dogan A, Giralt SA, Landgren O. Dynamics of minimal residual disease in patients with multiple myeloma on continuous lenalidomide maintenance: a single-arm, single-centre, phase 2 trial. Lancet Haematol. 2021 Jun;8(6):e422-e432. doi: 10.1016/S2352-3026(21)00130-7. PMID: 34048681.
7. Puig N, Sarasquete ME, Balanzategui A, Martínez J, Paiva B, García H, Fumero S, Jiménez C, Alcoceba M, Chillón MC, Sebastián E, Marín L, Montalbán MA, Mateos MV, Oriol A, Palomera L, de la Rubia J, Vidriales MB, Bladé J, Lahuerta JJ, González M, Miguel JF, García-Sanz R. Critical evaluation of ASO RQ-PCR for minimal residual disease evaluation in multiple myeloma. A comparative analysis with flow cytometry. Leukemia. 2014 Feb;28(2):391-7. doi: 10.1038/leu.2013.217. Epub 2013 Jul 17. PMID: 23860448.
8. Bai Y, Orfao A, Chim CS. Molecular detection of minimal residual disease in multiple myeloma. Br J Haematol. 2018 Apr;181(1):11-26. doi: 10.1111/bjh.15075. Epub 2017 Dec 19. PMID: 29265356.
9. Paiva B, Puig N, Cedena MT, Rosiñol L, Cordón L, Vidriales MB, Burgos L, Flores-Montero J, Sanoja-Flores L, Lopez-Anglada L, Maldonado R, de la Cruz J, Gutierrez NC, Calasanz MJ, Martin-Ramos ML, Garcia-Sanz R, Martinez-Lopez J, Oriol A, Blanchard MJ, Rios R, Martin J, Martinez-Martinez R, Sureda A, Hernandez MT, de la Rubia J, Krsnik I, Moraleda JM, Palomera L, Bargay J, Van Dongen JJM, Orfao A, Mateos MV, Blade J, San-Miguel JF, Lahuerta JJ; GEM (Grupo Español de Mieloma)/PETHEMA (Programa Para el Estudio de la Terapéutica en Hemopatías Malignas) Cooperative Study Group. Measurable Residual Disease by Next-Generation Flow Cytometry in Multiple Myeloma. J Clin Oncol. 2020 Mar 10;38(8):784-792. doi: 10.1200/JCO.19.01231. Epub 2019 Nov 26. PMID: 31770060.
10. Maclachlan KH, Came N, Diamond B, Roshal M, Ho C, Thoren K, Mayerhoefer ME, Landgren O, Harrison S. Minimal residual disease in multiple myeloma: defining the role of next generation sequencing and flow cytometry in routine diagnostic use. Pathology. 2021 Apr;53(3):385-399. doi: 10.1016/j.pathol.2021.02.003. Epub 2021 Mar 3. PMID: 33674146.
11. Costa LJ, Chhabra S, Medvedova E, Dholaria BR, Schmidt TM, Godby KN, Silbermann R, Dhakal B, Bal S, Giri S, D'Souza A, Hall A, Hardwick P, Omel J, Cornell RF, Hari P, Callander NS. Daratumumab, Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone With Minimal Residual Disease Response-Adapted Therapy in Newly Diagnosed Multiple Myeloma. J Clin Oncol. 2022 Sep 1;40(25):2901-2912. doi: 10.1200/JCO.21.01935. Epub 2021 Dec 13. PMID: 34898239.
12. Flores-Montero J, Sanoja-Flores L, Paiva B, Puig N, García-Sánchez O, Böttcher S, van der Velden VHJ, Pérez-Morán JJ, Vidriales MB, García-Sanz R, Jimenez C, González M, Martínez-López J, Corral-Mateos A, Grigore GE, Fluxá R, Pontes R, Caetano J, Sedek L, Del Cañizo MC, Bladé J, Lahuerta JJ, Aguilar C, Bárez A, García-Mateo A, Labrador J, Leoz P, Aguilera-Sanz C, San-Miguel J, Mateos MV, Durie B, van Dongen JJM, Orfao A. Next Generation Flow for highly sensitive and standardized detection of minimal residual disease in multiple myeloma. Leukemia. 2017 Oct;31(10):2094-2103. doi: 10.1038/leu.2017.29. Epub 2017 Jan 20. PMID: 28104919; PMCID: PMC5629369.
13. Landgren O, Prior TJ, Masterson T, Heuck C, Bueno OF, Dash AB, Einsele H, Goldschmidt H, Knop S, Li C, Mellqvist UH, McFadden I, Oprea C, Ross JA, Talpes M, Hydren JR, Ahlstrom JM, Kazandjian D, Weinhold N, Zhang R, Stetler-Stevenson M, Marti G, Devlin SM. EVIDENCE meta-analysis: evaluating minimal residual disease as an intermediate clinical end point for multiple myeloma. Blood. 2024 Jul 25;144(4):359-367. doi: 10.1182/blood.2024024371. PMID: 38768337; PMCID: PMC11418064.
14. Bertamini L, D'Agostino M, Gay F. MRD Assessment in Multiple Myeloma: Progress and Challenges. Curr Hematol Malig Rep. 2021 Apr;16(2):162-171. doi: 10.1007/s11899-021-00633-5. Epub 2021 May 5. PMID: 33950462.
15. Medina-Herrera A, Sarasquete ME, Jiménez C, Puig N, García-Sanz R. Minimal Residual Disease in Multiple Myeloma: Past, Present, and Future. Cancers (Basel). 2023 Jul 20;15(14):3687. doi: 10.3390/cancers15143687. PMID: 37509348; PMCID: PMC10377959.
16. Kis O, Kaedbey R, Chow S, Danesh A, Dowar M, Li T, Li Z, Liu J, Mansour M, Masih-Khan E, Zhang T, Bratman SV, Oza AM, Kamel-Reid S, Trudel S, Pugh TJ. Circulating tumour DNA sequence analysis as an alternative to multiple myeloma bone marrow aspirates. Nat Commun. 2017 May 11;8:15086. doi: 10.1038/ncomms15086. PMID: 28492226; PMCID: PMC5437268.
17. Quivoron C, Michot JM, Danu A, Lecourt H, Saada V, Saleh K, Vergé V, Cotteret S, Bernard OA, Ribrag V. Sensitivity, specificity, and accuracy of molecular profiling on circulating cell-free DNA in refractory or relapsed multiple myeloma patients, results of MM-EP1 study. Leuk Lymphoma. 2024 Jun;65(6):789-799. doi: 10.1080/10428194.2024.2320258. Epub 2024 Mar 3. PMID: 38433500.

18. Noemi Puig, Cristina Agulló, Teresa Contreras Sanfeliciano, Bruno Paiva, María Teresa Cedena, Laura Rosinol Dachs, Ramón García-Sanz, Joaquín Martínez-López, Albert Oriol, María Jesús Blanchard, Rafael Rios, Jesus Martin, Anna Sureda, Miguel Hernández, Javier de la Rubia, Jose Maria Moraleda, Felipe De Arriba, Luis Palomera, Belén Iñigo, Joan Bargay, Joan Bladé Creixenti, Jesús San-Miguel, Juan Jose Lahuerta, María-Victoria Mateos; Clinical Impact of Next Generation Flow in Bone Marrow Vs Qip-Mass Spectrometry in Peripheral Blood to Assess Minimal Residual Disease in Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients Receiving Maintenance As Part of the GEM2014MAIN Trial. Blood 2022; 140 (Supplement 1): 2098–2100. doi: https://doi.org/10.1182/blood-2022-165441
19. Costa LJ, Chhabra S, Medvedova E, Dholaria BR, Schmidt TM, Godby KN, Silbermann R, Dhakal B, Bal S, Giri S, D'Souza A, Hall AC, Hardwick P, Omel J, Cornell RF, Hari P, Callander NS. Minimal residual disease response-adapted therapy in newly diagnosed multiple myeloma (MASTER): final report of the multicentre, single-arm, phase 2 trial. Lancet Haematol. 2023 Nov;10(11):e890-e901. doi: 10.1016/S2352-3026(23)00236-3. Epub 2023 Sep 27. PMID: 37776872; PMCID: PMC10836587.
20. Martinez-Lopez J, Alonso R, Wong SW, Rios R, Shah N, Ruiz-Heredia Y, Sanchez-Pina JM, Sanchez R, Bahri N, Zamanillo I, Poza M, Buenache N, Encinas C, Juarez L, Miras F, Collado L, Barrio S, Martin T, Cedena MT, Wolf J. Making clinical decisions based on measurable residual disease improves the outcome in multiple myeloma. J Hematol Oncol. 2021 Aug 17;14(1):126. doi: 10.1186/s13045-021-01135-w. PMID: 34404440; PMCID: PMC8369640.
21. Badros AZ, Foster L, Anderson LD Jr, Chaulagain CP, Pettijohn EM, Cowan AJ, Costello CL, Larson S, Sborov DW, Shain KH, Silbermann R, Shah N, Chung A, Krevvata M, Pei H, Patel S, Khare V, Cortoos A, Carson R, Lin T, Voorhees PM. Daratumumab with lenalidomide as maintenance after transplant in newly diagnosed multiple myeloma: the AURIGA study. Blood. 2024 Sep 27:blood.2024025746. doi: 10.1182/blood.2024025746. Epub ahead of print. PMID: 39331724.
22. Amrita Krishnan, Antje Hoering, Parameswaran Hari, Rachael Sexton, Robert Z. Orlowski; Phase III Study of Daratumumab/rhuph20 (nsc- 810307) + Lenalidomide or Lenalidomide As Post-Autologous Stem Cell Transplant Maintenance Therapyin Patients with Multiple Myeloma (mm) Using Minimal Residual Disease Todirect Therapy Duration (DRAMMATIC study): SWOG s1803. Blood 2020; 136 (Supplement 1): 21–22. doi: https://doi.org/10.1182/blood-2020-142913
23. Frida Bugge Askeland, Anne-Marie Rasmussen, Fredrik Schjesvold; Relapse from MRD Negativity As Indication for Treatment in Multiple Myeloma - the Remnant Study. Blood 2020; 136 (Supplement 1): 21–22. doi: https://doi.org/10.1182/blood-2020-139230
24. Paiva B, van Dongen JJ, Orfao A. New criteria for response assessment: role of minimal residual disease in multiple myeloma. Blood. 2015 May 14;125(20):3059-68. doi: 10.1182/blood-2014-11-568907. Epub 2015 Apr 2. PMID: 25838346; PMCID: PMC4513329.
25. Mina R, Oliva S, Boccadoro M. Minimal Residual Disease in Multiple Myeloma: State of the Art and Future Perspectives. J Clin Med. 2020 Jul 7;9(7):2142. doi: 10.3390/jcm9072142. Erratum in: J Clin Med. 2020 Aug 13;9(8):E2630. doi: 10.3390/jcm9082630. PMID: 32645952; PMCID: PMC7408660.

Canadian Hematology Today
Science pour le monde réel

canadianhematologytoday.com

Canadian Hematology Today est publiée trois fois par année en français et en anglais sous les termes de la licence Creative Commons Attribution - Pas d'Utilisation Commerciale - Pas de Modification 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) par Catalytic Health à Toronto, Ontario, Canada.

© 2024 Canadian Hematology Today.

VOL. 3
NUMÉRO 3
automne 2024

Inscrivez-vous aux prochains numéros numériques ou imprimés à catalytichealth.com/cht

En cherchez-vous plus? Tous les numéros de Actualité hématologique au Canada sont disponibles en ligne à canadianhematologytoday.com

© 2024 Actualité hématologique au Canada