

FORTBILDUNG

La prise en charge des lymphomes

Nouvelles approches thérapeutiques

Dans les dernières années, on a assisté à une explosion du nombre de nouveaux agents thérapeutiques qui sont entrés dans des programmes d'évaluation clinique. Certains d'entre eux ont démontrés une activité clinique surprenante et pour cela ils ont été jugés susceptibles d'être utilisés pour le traitement des patients avec une maladie réfractaire ou récidivante (figure 1).

In den letzten Jahren hat es eine Explosion neuer Therapeutika gegeben, die in klinische Studienprogramme aufgenommen wurden. Einige von ihnen haben eine überraschende klinische Aktivität gezeigt, und daher wurden sie als geeignet für die Behandlung von Patienten mit refraktären oder rezidivierenden Erkrankung (Figur 1) beurteilt.

L'arrivée de ces nouvelles options thérapeutiques a créé une grande euphorie et l'espoir de pouvoir améliorer la survie chez la majorité des patients avec un lymphome. D'autre part, l'intégration de ces médicaments dans les schémas thérapeutiques existants, ainsi que l'identification des marqueurs moléculaires prédictifs de réponse, représentent actuellement un des plus grands défis dans le développement des schémas thérapeutiques futurs.

Cela est d'autant plus remarquable si l'on considère que le traitement de première ligne des patients atteints d'un lymphome est resté globalement inchangé pendant plus de 30 ans. Les seules exceptions sont l'anticorps monoclonal anti-CD20 rituximab (Mabthera®) pour les patients présentant des lymphomes non-Hodgkin (LNH) à cellules B et, plus récemment, l'agent chimiothérapeutique bendamustine dans le traitement du lymphome folliculaire (LF). (1, 2) Pour les patients atteints d'un lymphome réfractaire ou récidivant on utilise habituellement des schémas dits de sauvetage qui incluent, dans la majorité des cas, des dérivés de platine.

Pour ce qui concerne le lymphome de Hodgkin (LH), les traitements de première ligne sont aussi basés sur des schémas chimiothérapeutiques qui ont été développées dans les années '70, comme



Dr. med.
Anastasios Stathis
Bellinzona



Dr. med.
Alden A. Moccia
Bellinzona



PD Dr. med.
Emanuele Zucca
Bellinzona



Prof. Dr. med.
Michele Ghielmini
Bellinzona

par exemple l'ABVD (doxorubicine, bleomicine, vinblastine et dacarbazine) (3).

Les traitements que nous venons d'énoncer sont en général très efficaces pour une grande partie des lymphomes avec, dans la majorité des cas, la possibilité d'obtenir une guérison définitive. Cependant, on constate qu'une partie de ces patients présente une récurrence de la maladie. Pour améliorer les résultats thérapeutiques pour ce groupe de patients, il est indispensable d'identifier des nouvelles options thérapeutiques.

Dans cet article nous allons résumer les données principales concernant certaines de ces nouvelles options thérapeutiques.

FIG. 1 Molécules enregistrées par EMA/FDA pour le traitement des néoplasies hématologiques

- ▶ sur la figure thérapies moléculaires ciblées
- ▶ dans l'encadré agents cytostatiques.

Lymphoma drugs registered by EMA/FDA

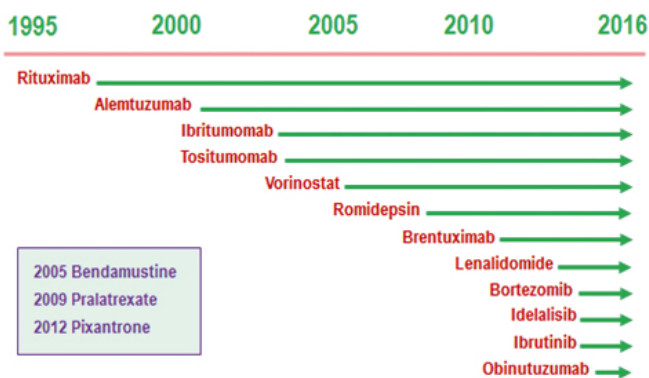
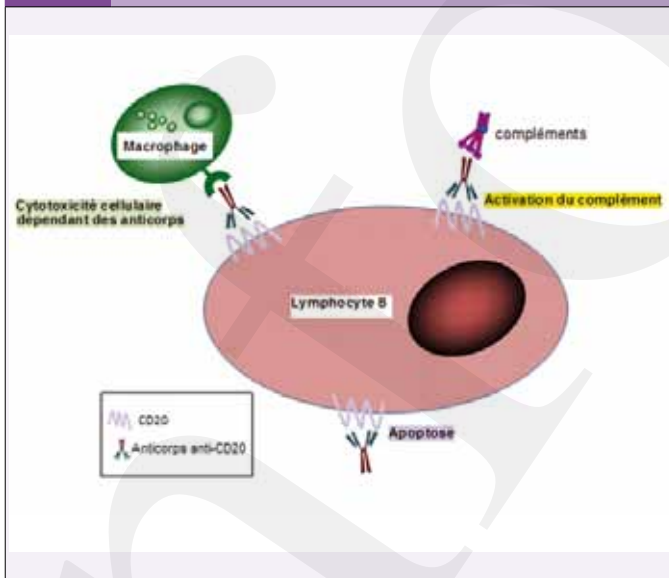


FIG. 2 Représentation schématique du mécanisme d'action des anticorps monoclonaux anti-CD20 dits « nus ».



Anticorps monoclonaux

Le changement le plus marquant dans le traitement des lymphomes lors de ces 20 dernières années est sans doute lié à l'anticorps monoclonal anti-CD20 rituximab. L'association du rituximab à la chimiothérapie a permis de prolonger la survie des patients présentant un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB), un LF et un lymphome du manteau (LCM) (4). L'obinutuzumab (Gazyvaro®) est un nouvel anticorps monoclonal anti-CD20 complètement humanisé, conçu pour avoir une haute affinité de liaison avec les cellules effectrices du système immunitaire, grâce à la structure glycosylée de certaines hydrates de carbone qui le composent. Les premières études cliniques ont démontré que l'obinutuzumab est en mesure d'induire une rémission chez des patients ayant échoué précédemment avec un traitement de rituximab. Des combinaisons de chimiothérapie avec l'obinutuzumab sont actuellement comparées à des combinaisons avec le rituximab dans différents types de lymphome. L'obinutuzumab est proposé en combinaison avec le chlorambucil en première ligne dans le traitement des leucémies lymphatiques chroniques (LLC) (5) et en combinaison avec la bendamustine pour les LF considérés réfractaires au rituximab, sur la base des données présentées de l'étude GADOLIN. Il faut cependant relever que sur la base de cet étude on ne peut pas conclure de manière définitive quant à la supériorité de obinutuzumab par rapport à rituximab dans le traitement de patient avec LF, par le fait que la combinaison était comparée à la chimiothérapie seule. Les résultats de l'étude GALLIUM (ClinicalTrials.gov Identifier:NCT01332968), où les 2 molécules en association à la chimiothérapie sont comparées directement, vont clarifier cet aspect.

Les anticorps monoclonaux dont on vient de parler sont fréquemment définis comme « nus », pour les distinguer des immun-conjugués, une nouvelle classe d'anticorps monoclonaux qui est caractérisée par la liaison avec une substance toxique ayant une action anti-tumorale sélective. Une fois lié à l'antigène de surface de la cellule tumorale, l'anticorps est absorbé et l'agent chimiothérapeutique libéré à l'intérieur de la cellule tumorale, entraînant ainsi la mort cellulaire. De cette façon, la chimiothérapie est adminis-

trée de manière sélective à l'intérieur de la cellule tumorale, limitant ainsi la toxicité sur les tissus sains (figure 2 et 3). Les résultats les plus impressionnants ont été obtenus avec le brentuximab vedotin (Adcetris®, BV), un anticorps monoclonal anti-CD30 conjugué à l'agent chimiothérapeutique monométhyl auristatin E (MMAE) (6). Le BV a été récemment proposé dans le traitement du LH et du lymphome anaplasique à grandes cellules (LAGC) en récurrence ou réfractaire. Le BV est aussi le seul médicament qui a été approuvé ces 30 dernières années dans le traitement du LH et est actuellement développé en association avec la chimiothérapie de première ligne dans les 2 types de lymphomes que nous venons de citer. Il est intéressant de noter que l'activité du BV ne semble pas être proportionnelle à la concentration de CD-30 présent sur la surface des cellules tumorales.

Nouvelles « petites molécules »

La compréhension des voies intracellulaires impliquées dans la croissance et la progression des lymphomes est à la base du développement de médicaments spécifiques qui ont pour cible des composants de ces réseaux intracellulaires. La liste des molécules avec une cible moléculaire spécifique s'est allongée progressivement au cours de ces 5 dernières années; les premiers résultats des études de phase I et II ont été globalement très prometteurs. L'ibrutinib (Imbruvica®) est un inhibiteur covalent de la kinase BTK (Bruton's tyrosine kinase), une composante centrale de la voie de signalisation du récepteur des lymphocytes B (B cell receptor, BCR). L'activation de manière constitutive du BCR est essentielle pour la survie et la prolifération des cellules B malignes et le blocage spécifique des molécules qui se trouvent en aval de la voie intracellulaire du BCR est en mesure d'entraîner l'arrêt de la croissance des cellules tumorales. L'ibrutinib s'est avéré être un médicament très actif et avec une toxicité acceptable ; il a été approuvé dans le traitement des patients avec une LLC avec délétion du chromosome 17p et des patients avec un LCM réfractaire ou récidivant (7).

Une autre famille de molécules ayant un rôle central dans la prolifération et la survie des cellules est représentée par la famille des phos-

FIG. 3

Représentation schématique du mécanisme d'action des anticorps immuno-conjugués

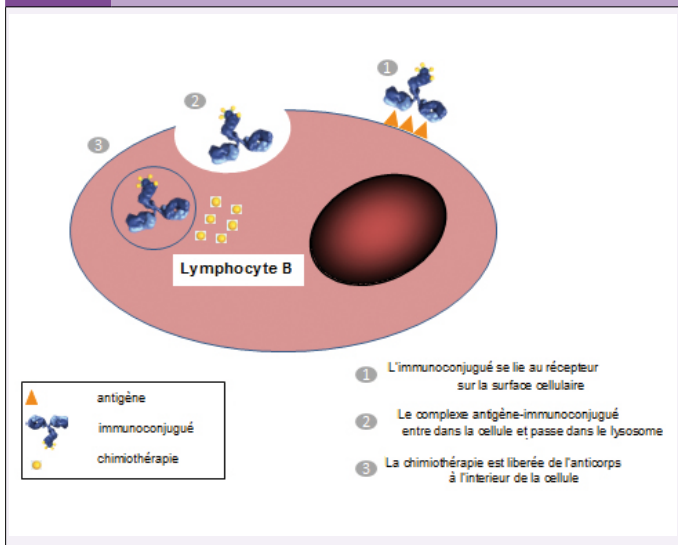
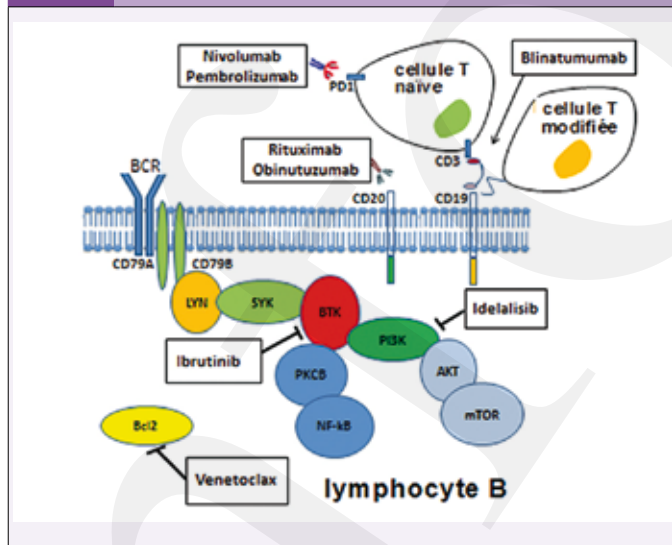


FIG. 4

Mécanisme d'action des thérapies moléculaires ciblées en développement pour les lymphomes à cellules B.



phatidylinositol-3-kinase (PI3K). La PI3K est une kinase lipidique présentant une unité catalytique avec 4 isoformes: α , β , γ et δ . L'activation de la PI3K engendre des messages secondaires au niveau de la membrane cellulaire qui vont attirer et activer toute une série d'autres enzymes intracellulaires. L'Idelalisib (Zydelig®), un puissant inhibiteur de la PI3K δ , a été approuvé dans le traitement des patients avec un LF en récurrence ou une LLC en récurrence (en combinaison avec le rituximab) et en monothérapie pour les patients avec une LLC avec délétion du chromosome 17p (8). Plus récemment, on a présenté des données préliminaires concernant la toxicité dans des études cliniques en cours, des combinaisons idelalisib-rituximab et idelalisib-chimiothérapie: il en ressort un excès de complications infectieuses dans les groupes expérimentaux, par rapport aux groupes des patients traités avec placebo. Actuellement, des analyses supplémentaires sont en cours et ont pour but de mieux caractériser les patients qui ont présenté ces complications. Pour l'instant, on recommande d'utiliser l'idelalisib avec un monitoring étroit des infections possibles (en particulier pour ce qui concerne la réactivation du cytomégalovirus), ainsi que l'utilisation d'une prophylaxie pour les infections à *Pneumocystis jirovecii*.

Un troisième groupe des thérapies moléculaires ciblées est représenté par les inhibiteurs de BCL-2 (B-cell lymphoma 2), une importante protéine ayant une action anti-apoptotique. Le gène qui codifie BCL-2 est considéré comme un important oncogène impliqué dans le développement de différentes néoplasies. L'expression dérégulée de BCL-2, en association avec l'altérations d'autres gènes critiques comme MYC, peut amener au développement de lymphomes qui ont des caractéristiques cliniques très agressives et un pronostic défavorable. D'autre part, dans le LF on observe, dans la majorité des cas, la translocation chromosomique t(14;18), qui amène le gène codifiant pour BCL-2 à côté du promoteur du gène des chaînes lourdes des immunoglobulines, causant ainsi une transcription excessive du gène et le blocage de l'apoptose cellulaire. Le venetoclax (Venclexta®) est un inhibiteur sélectif de BCL-2 qui a été récemment approuvé aux Etats Unis pour le traitement de la LLC en récurrence (9). Les études actuellement en cours ont pour but d'évaluer le rôle du venetoclax chez les patients présentant d'autres sous-types de lymphomes.

Nouveaux horizons de l'immunothérapie dans le traitement du lymphome

Lors des 5 dernières années, on a assisté à une révolution dans le traitement immunologique de différents types de néoplasies, avec la création d'anticorps monoclonaux qui agissent au niveau des cellules T, les induisant ainsi à reconnaître les cellules tumorales et les détruire. Ces anticorps monoclonaux se lient et bloquent l'activation de PD1 (programmed death-1) qui normalement se fait par ces ligands naturelles PD-L1 et PD-L2. Le blocage du récepteur PD1 amène à une activation des cellules T et à une réponse immunitaire dirigée contre les cellules tumorales.

Deux anticorps monoclonaux (nivolumab (Opdivo®) et pembrolizumab (Keytruda®)), spécifiquement dirigés contre le récepteur PD1, ont démontré une activité très prometteuse chez des patients présentant une récurrence d'un LH. À noter que la majorité de ces patients avait déjà été traitée préalablement avec une chimiothérapie à haute dose suivie d'une greffe autologue de cellules souches et ayant reçu un traitement avec l'immuno-conjugué brentuximab-vedotin (10).

Deux autres approches thérapeutiques basées sur l'immunothérapie ont démontré des résultats très prometteurs chez les patients présentant certaines formes de lymphome et de leucémie. Le premier est représenté par le blinatumumab (Blinicyto®), un anticorps monoclonal bispécifique anti-CD19/anti-CD3, qui reconnaît l'antigène CD3 sur la surface des lymphocytes T et le récepteur CD19 sur la surface des lymphocytes B néoplasiques. En se liant aux 2 récepteurs, le blinatumumab va rapprocher les lymphocytes B aux lymphocytes T cytotoxiques helper causant ainsi la mort des cellules B. Le blinatumumab a été approuvé dans le traitement de la leucémie lymphoblastique aiguë (LLA) à cellules B, Philadelphia négative en récurrence (11). La deuxième approche est représentée par la CAR T-cell therapy («chimeric antigen receptor T-cell»), qui consiste à utiliser les cellules lymphoïdes T autologues, prélevées au patient et modifiées, afin qu'elles puissent reconnaître et se lier aux récepteurs CD19. Ces cellules sont ensuite ré-infusées aux patients et induisent la mort des lymphocytes B en se liant au récepteur CD19. Les premiers résultats cliniques sont extrêmement prometteurs chez les patients présentant une LLA; cette nouvelle technique a été aussi étudiée

chez des patients avec d'autres types de néoplasies hématologiques, en particulier les LDGCB et certains lymphomes indolents.

Conclusion

Les progrès dans la recherche de base ont permis d'identifier des altérations moléculaires qui sont à la base de la genèse et de la progression des lymphomes. L'amélioration des connaissances de la biologie à la base des lymphomes a permis de développer toute une série de nouveaux médicaments qui ont démontré, dans des études cliniques de phase I et II, une activité clinique très encourageante dans différents sous-types de lymphomes. D'autre part, les nouvelles découvertes dans le domaine de l'immunothérapie ont ouvert des nouvelles possibilités de traitement pour une grande partie des patients (figure 4). Ces résultats ont engendré un grand optimisme et un espoir pour ce qui seront les futures approches thérapeutiques. Le défi sera de définir comment incorporer ces nouvelles approches thérapeutiques dans le traitement standard de première ligne.

Dr. med. Anastasios Stathis

Dr. med. Alden A. Moccia

PD Dr. med. Emanuele Zucca

Prof. Dr. med. Michele Ghilmini

Istituto Oncologico della Svizzera Italiana
Ospedale Regionale Bellinzona e Valli
6500 Bellinzona
anastasios.stathis@eoc.ch

✚ Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

Références:

1. Pfreundschuh M, Trumper L, Osterborg A, et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol.* 2006;7:379-391.
2. Rummel M, Niederle N, Maschmeyer G, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphoma: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet.* 2013;381:1203-1210.
3. Canellos GP, Rosenberg SA, Friedberg JW, Lister TA, Devita VT. Treatment of Hodgkin lymphoma: a 50-year perspective. *J Clin Oncol.* 2014;32:163-168.
4. Fisher RI, LeBlanc M, Press OW, Maloney DG, Unger JM, Miller TP. New treatment options have changed the survival of patients with follicular lymphoma. *J Clin Oncol.* 2005;23:8447-8452.
5. Goede V, Fischer K, Busch R, Engelke A, Eichhorst B, Wendtner CM, et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med.* 2014 Mar 20;370(12):1101-10.
6. Younes AI, Gopal AK, Smith SE, Ansell SM, Rosenblatt JD, Savage KJ, et al. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2012 Jun 20;30(18):2183-9.
7. Wang ML, Rule S, Martin P, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantlecell lymphoma. *N Engl J Med.* 2013;369:507-516.
8. Gopal AK, Kahl BS, de Vos S, et al. PI3K inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma. *N Engl J Med.* 2014;370:1008-1018.
9. Roberts AW, Davids MS, Pagel JM, Kahl BS, Puvvada SD, Gerecitano JF, et al. Targeting BCL2 with Venetoclax in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med.* 2016 Jan 28;374(4):311-22.
10. Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I, et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 2015;372:311-319.
11. Topp MS, Gökbuğet N, Stein AS, et al. Safety and activity of blinatumomab for adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia: a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2015 Jan;16(1):57-66.
12. Kochenderfer JN, Dudley ME, Kassim SH, et al. Chemotherapy-refractory diffuse large B-cell lymphoma and indolent B-cell malignancies can be effectively treated with autologous T cells expressing an anti-CD19 chimeric antigen receptor. *J Clin Oncol.* 2015 Feb 20;33(6):540-9.

Messages à retenir

- ◆ Durant ces dernières années, on a observé un grand développement de nouvelles molécules pour le traitement des différents types de lymphomes.
- ◆ Plusieurs de ces molécules ont démontré une efficacité clinique pour ce qui concerne les lymphomes en récurrence.
- ◆ Ces nouvelles molécules sont représentées par des nouveaux anticorps monoclonaux, des nouvelles « petites molécules » avec pour cible moléculaire, des composants des voies intracellulaires impliquées dans la croissance tumorale.
- ◆ Le défi pour le futur sera de définir comment incorporer ces nouvelles molécules dans les schémas thérapeutiques existants de première ligne.

Take-Home Message

- ◆ In den letzten Jahren wurde eine bedeutende Entwicklung neuer Moleküle für die Behandlung verschiedener Arten von Lymphomen beobachtet
- ◆ Einige dieser Moleküle haben eine klinische Wirksamkeit bei Lymphom-Rezidiven gezeigt
- ◆ Diese neuen Moleküle werden durch neue monoklonale Antikörper, neue "kleine Moleküle" dargestellt, die als molekulare Zielkomponenten von intrazellulären Wegen haben, die beim Tumorwachstum beteiligt sind.
- ◆ Die Herausforderung für die Zukunft wird sein, zu definieren, wie diese neuen Moleküle in bestehende Erstlinientherapien zu integrieren sind.