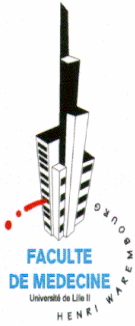




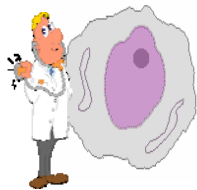
CENTRE HOSPITALIER REGIONAL  
UNIVERSITAIRE DE LILLE



# LAL Ph+ de l'adulte et inhibiteurs de tyrosines kinases

Jean-Baptiste MICOL

A  
I  
H



*Association des Internes en Hématologie*  
*Société Française d'Hématologie 2008*

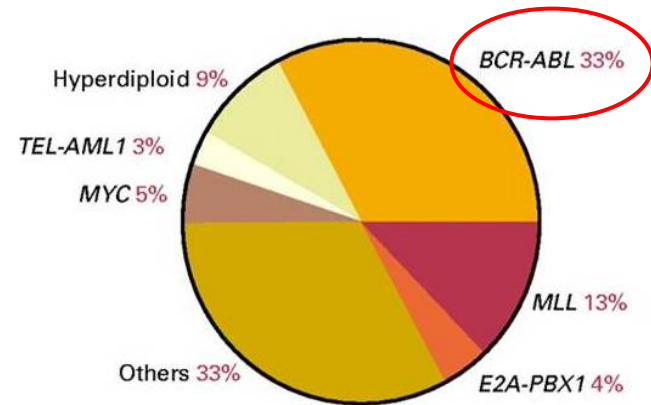
**sfh**

# Généralités

- Anomalie cytogénétique la plus fréquente des LAL de l'adulte : 20 à 30%
- Augmentation de l'incidence jusqu'à 50 ans (50%).

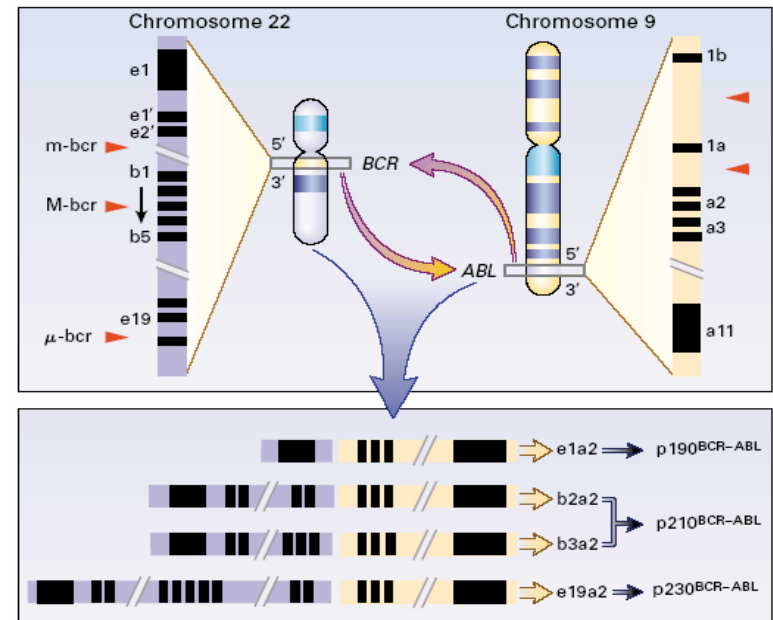
- Chromosome Philadelphie résulte d'une translocation réciproque entre les chr 9 et 22 [t(9;22)(q34;q11)].

- Conduisant à la formation d'oncoprotéines BCR-ABL de différents poids moléculaires :
  - p190 (70%)
  - p210 (30%)



**Early B-Cell Lineage**

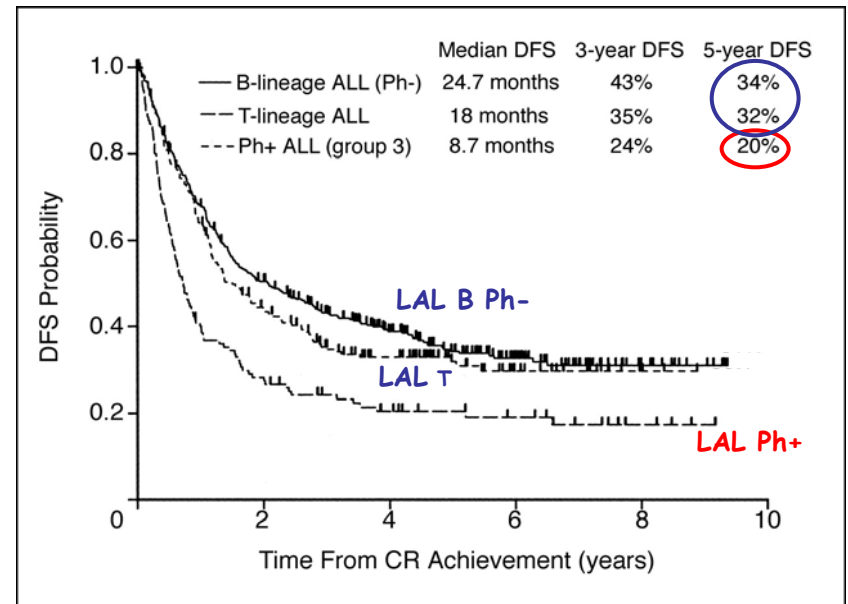
Armstrong, S. A. et al.  
*J Clin Oncol*; 23:6306-6315 2005



FADERL, S et al  
*N Engl J Med*. 1999 Jul 15;341(3):164-72

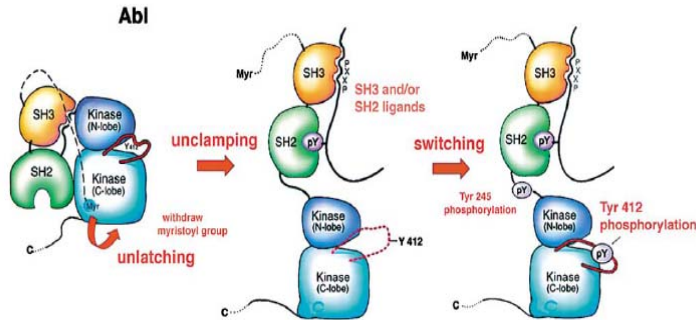
# Particularités

- Age médian et taux de globules blancs supérieurs aux autres LAL.
- Immunophénotype : LAL pré-B
  - CD10 (95%)
  - CD 13/33 (20 à 30%)
- Anomalies caryotypiques additionnelles dans 60 %
  - +der(22)t(9;22)(q34;q11) (20%),
  - Anomalies du bras court Chr 9 (20%)
  - Monosomie 7 (15%)
- Pronostic (avant ITK) moins bon que les autres LAL.



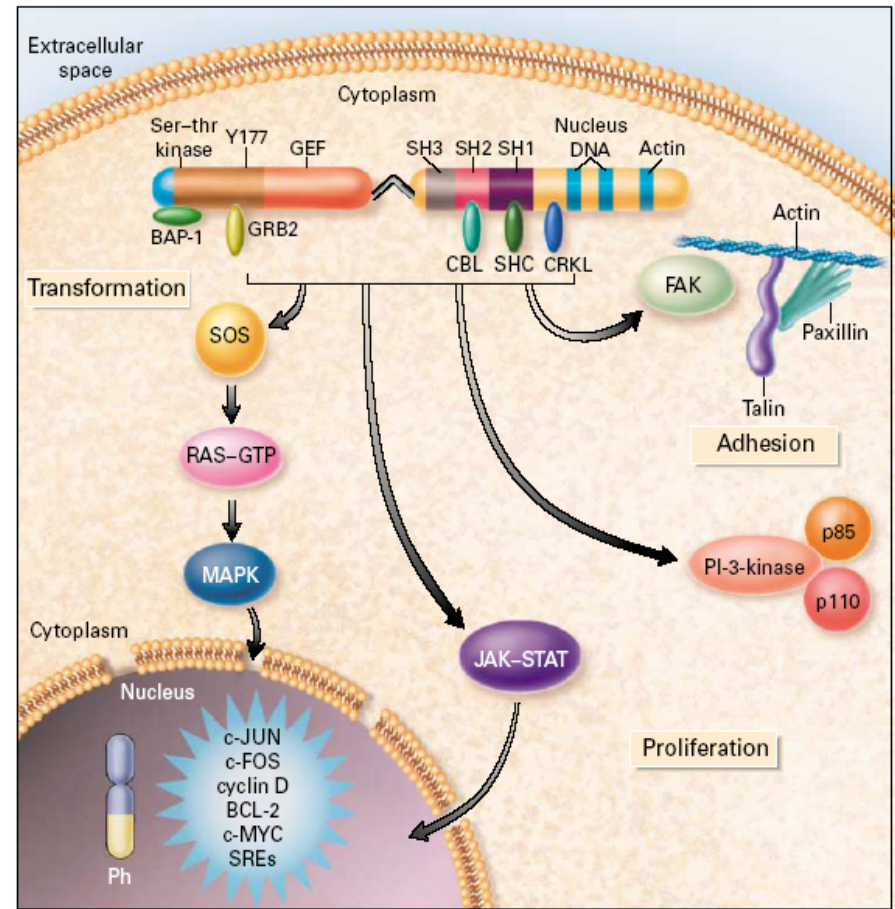
Thomas, X. et al. *J Clin Oncol*; 22:4075-4086 2004

# Physiopathologie



Stephen C. Harrison  
Cell, Vol. 112, 737-740, March 21, 2003

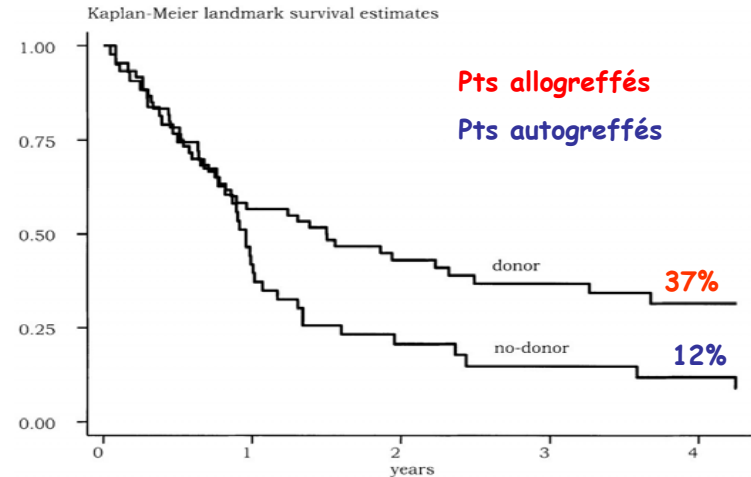
- Activation permanente de BCR-ABL :
  - Prolifération
  - Inhibition de l'apoptose
  - Altération des propriétés d'adhésion
  - Instabilité génomique



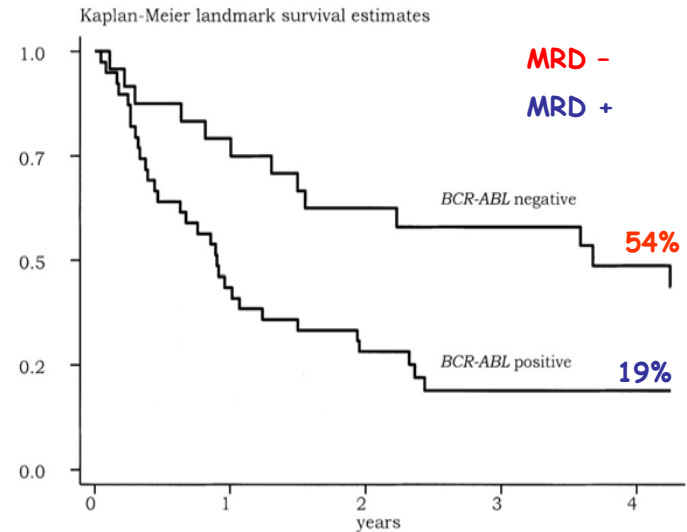
FADERL, S et al N Engl J Med. 1999 Jul 15;341(3):164-72

# Traitement avant Imatinib

- Chimiothérapie :
  - Sujet âgé :  
Taux de RC  $\approx$  58%  
Médiane de survie à 9 mois.
  - Sujet jeune (< 55 ans) :  
Taux de RC entre 60 à 80%  
Délai de RC court (8 à 16 mois).
- Allogreffe
  - Survie à long terme de 27 à 65%.
  - Influence âge, RC1, ICT, donneur familial.
- Importance du taux de maladie résiduelle.



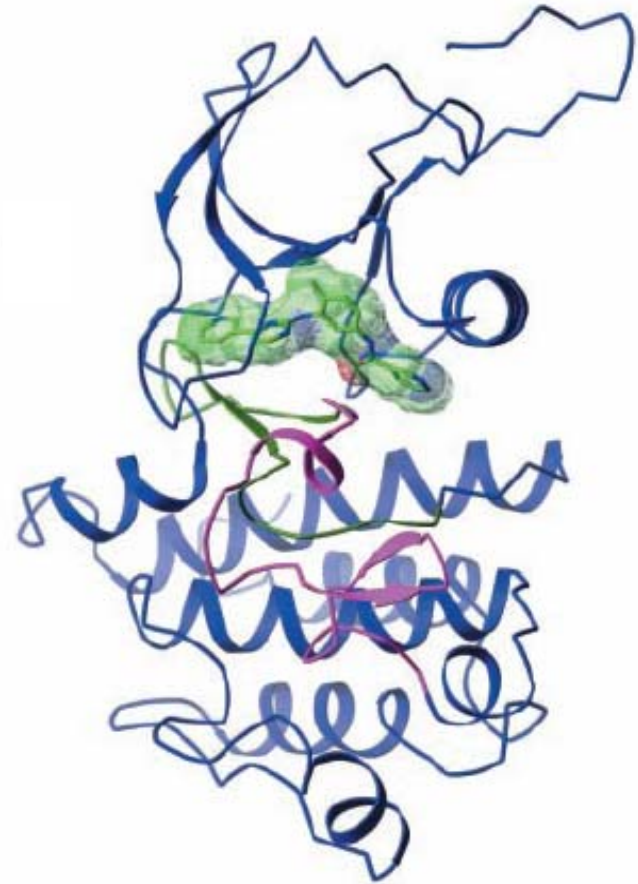
Dombret, H et al. Blood. 2002 Oct 1;100(7):2357-66



Dombret, H et al. Blood. 2002 Oct 1;100(7):2357-66

# Imatinib

- Classe des 2-phénylaminopyrimidines
- Inhibiteur oral de BCR-ABL, c-kit, PDGFR.
- Inhibition compétitive de l'ATP au niveau du site catalytique.
- Fixation en conformation inactive de la protéine.
- Stabilise la forme inactive de BCR-ABL.



*SCHINDLER, T et al.  
Science. 2000 Sep 15;289(5486):1938-42.*

# Imatinib en monothérapie

- Phase 1 :

Druker et al (N Engl J Med 2001)

70% de réponses dont 20% RCH mais rechute précoce (58 jours pour les répondeurs).

- Phase 2:

Otmann et al (Blood 2002)

60% de réponses dont 19% RCH mais progression à 2,2 mois.

Pfeifer et al (Clinical Cancer Research 2003)

Risque accru de rechute cérébrale.

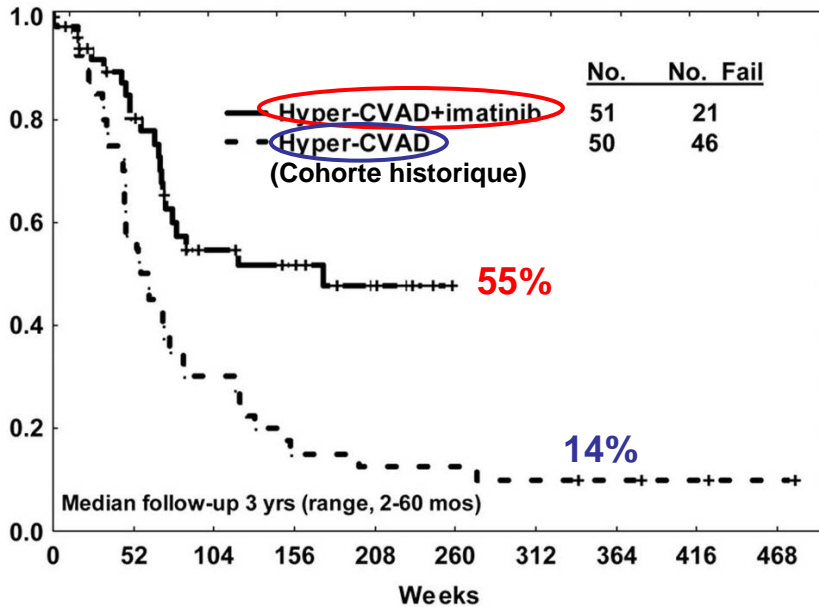
Toxicité acceptable, réponse courte chez patients en rechute ou réfractaires.

Résultats prometteurs permettant des essais en association avec chimiothérapie chez patients de novo.

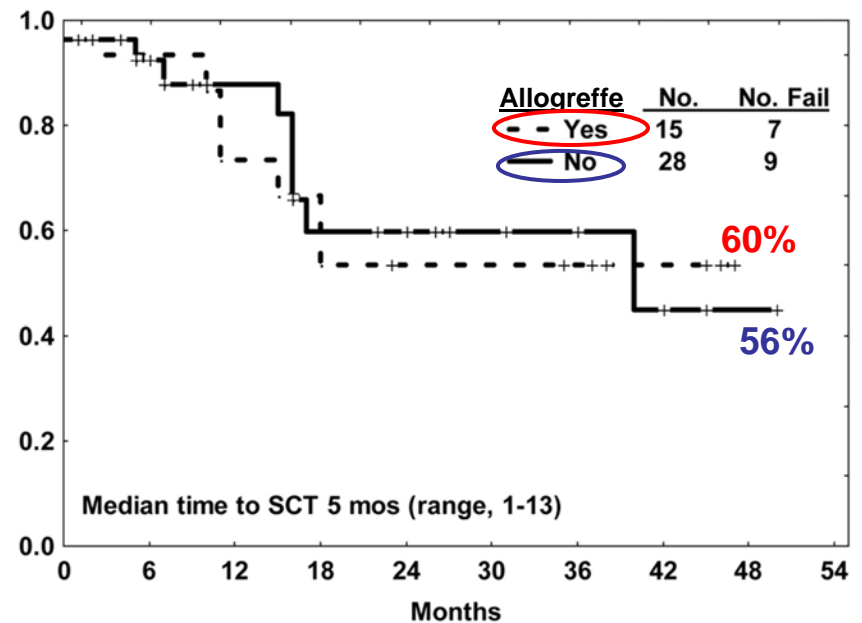
# Imatinib et chimiothérapie (<55ans)

	TT	IM	Nbre pts	Age	RC %	DFS % (mois)	OS % (mois)
Thomas et al <i>Blood 2004, ASH 2006</i>	Hyper CVAD	I/C/M	52	51	92	55(36)	58(36)

Pts traités avec ou sans IM (DFS)



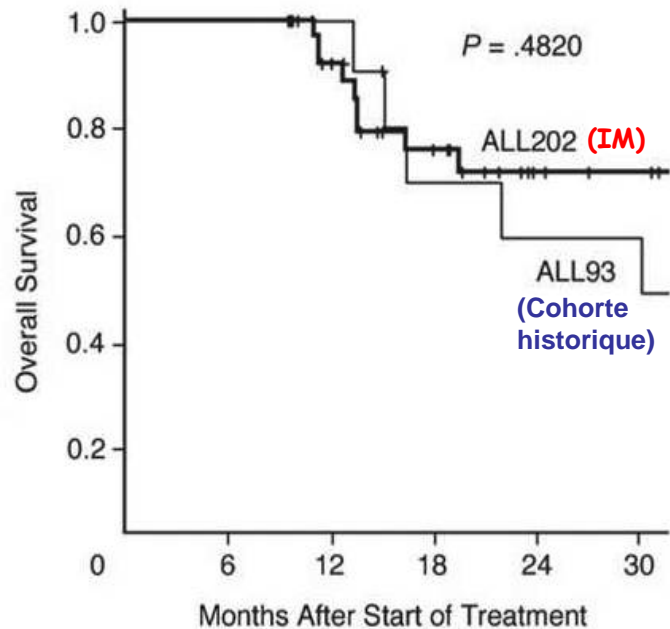
Pts greffés vs chimio avec IM (OS)



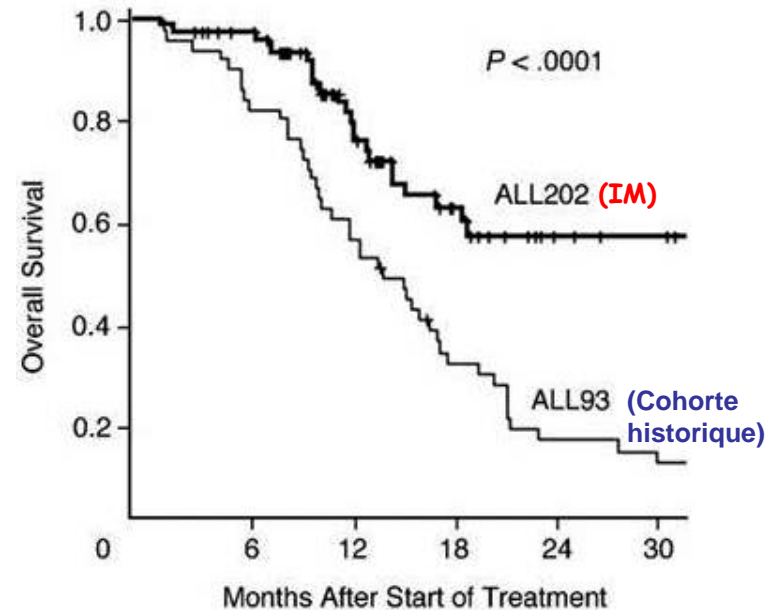
# Imatinib et chimiothérapie (<55ans)

	TT	IM	Nbre pts	Age	RC %	DFS % (mois)	OS % (mois)
Towatori et al <i>Blood 2004</i>	ALL202	I/C $\frac{1}{2}$ /M	80	48	96	49(24)	58(24)
Yanada et al <i>JCO 2006, ASH 2007</i>							

Patients greffés en RC1



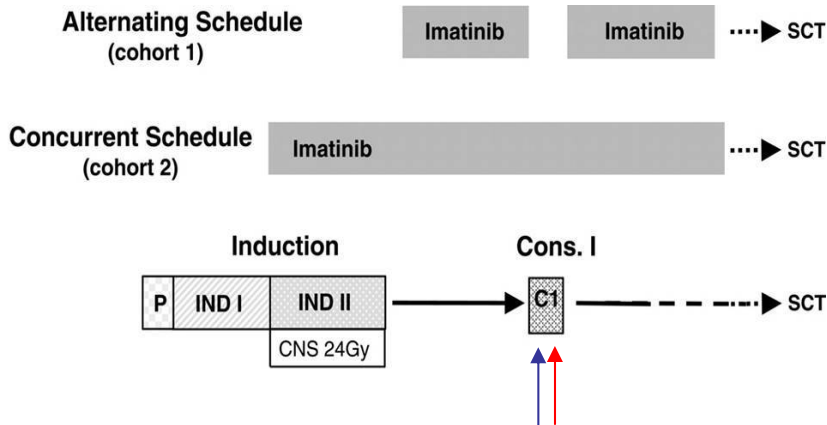
Patients non greffés



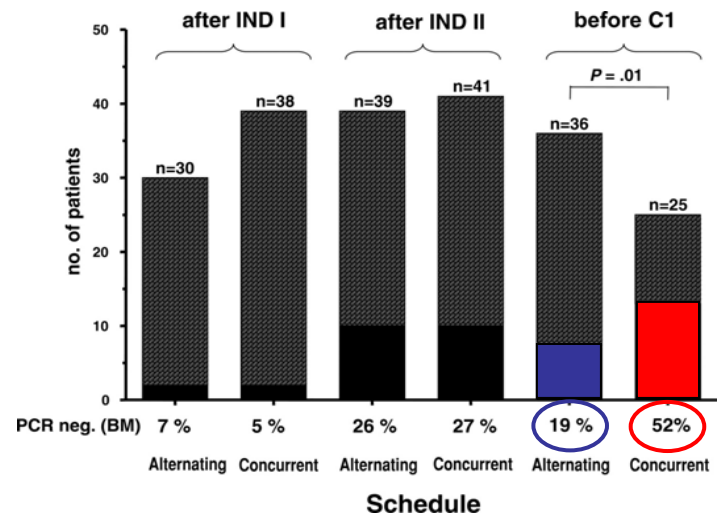
# Imatinib et chimiothérapie (<55ans)

	TT	IM	Nbre pts	Age	RC %	DFS % (mois)	OS % (mois)
<b>Wassmann et al</b> <i>Blood 2006</i>	GMALL	C	92				
		Alterne	47	46	100	ND	36(24)
		Continu	45	41	95	ND	43(24)

## Protocole



## % de pts avec MRD négative

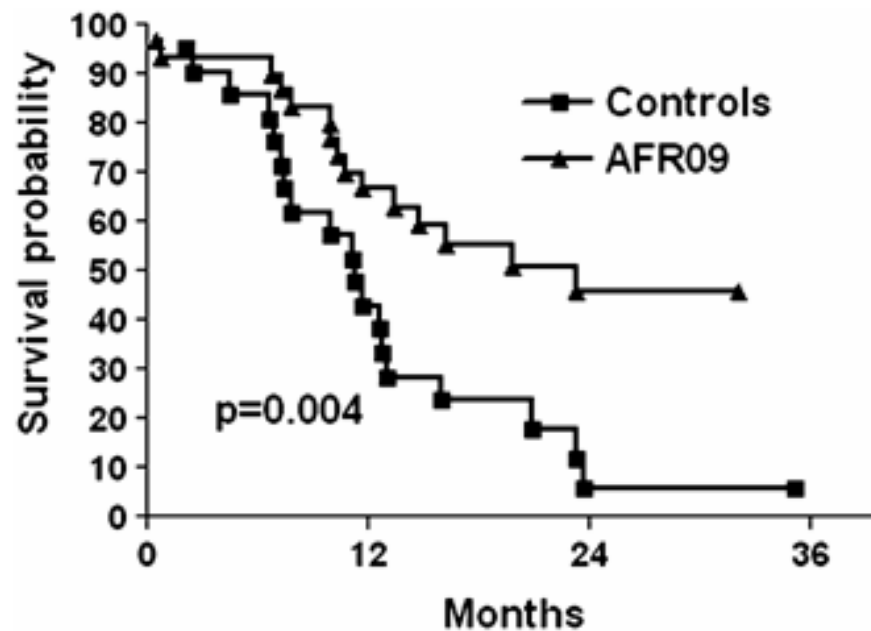


# Imatinib et chimiothérapie (<55ans)

- Au total 7 études (MDACC, JALSG, GMALL, Corée (2), PETHEMA, GRAAPH-2003) avec résultats similaires :
  - meilleure survie que les cohortes historiques,
  - meilleurs taux RC (hématologique et moléculaire).
- Faisabilité de l'administration d' IM en continu avec la chimiothérapie.
- Pas de différence pronostique
  - greffés / chimio + ITK (recul ?)
  - greffés avec ou sans IM en RC1 (mais plus de patients en RC1).

# Imatinib chez les plus de 55 ans

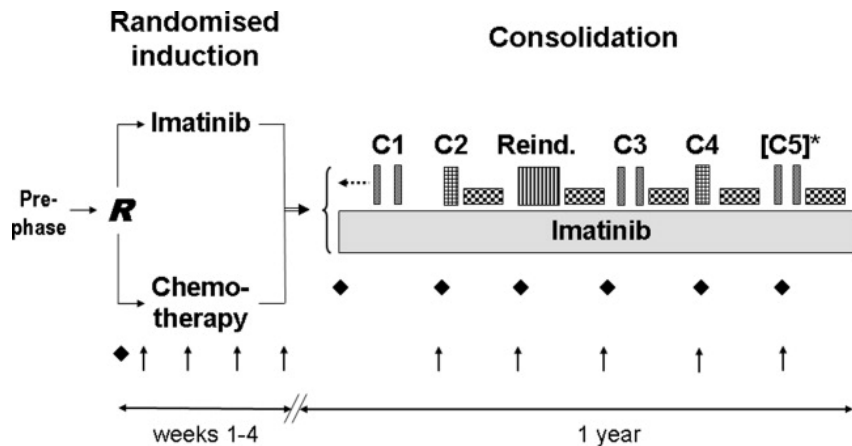
	TT	IM	Nbre pts	Age	RC %	DFS % (mois)	OS % (mois)
Delannoy et al <i>Leukemia 2006</i>	AFR09	C	30	66	72	58 (12)	66(12)



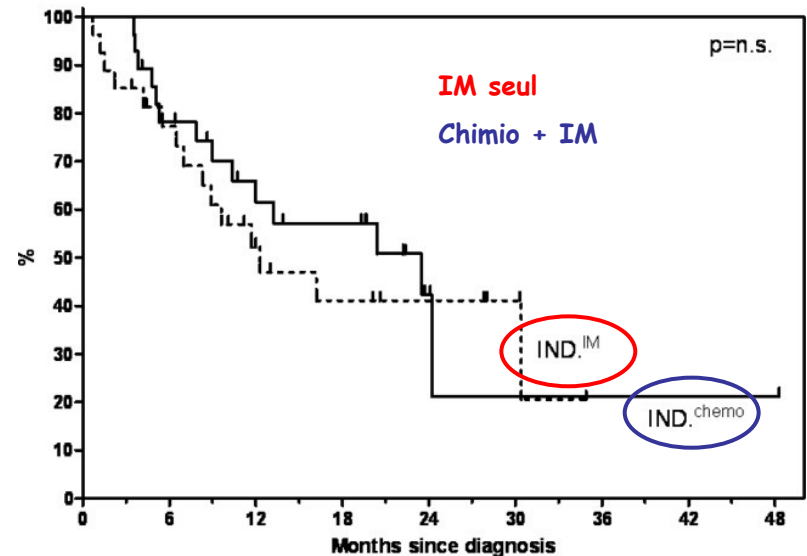
# Imatinib chez les plus de 55 ans

	TT	IM	Nbre pts	Age	RC %	DFS % (mois)	OS % (mois)
Ottmann et al <i>Cancer 2007</i>			55	68		31 (18)	49(18)
	IM	I/C/M	28	66	96	30 (18)	41(18)
	Chimio	C/M	27	68	50	35 (18)	57(18)

## Protocole



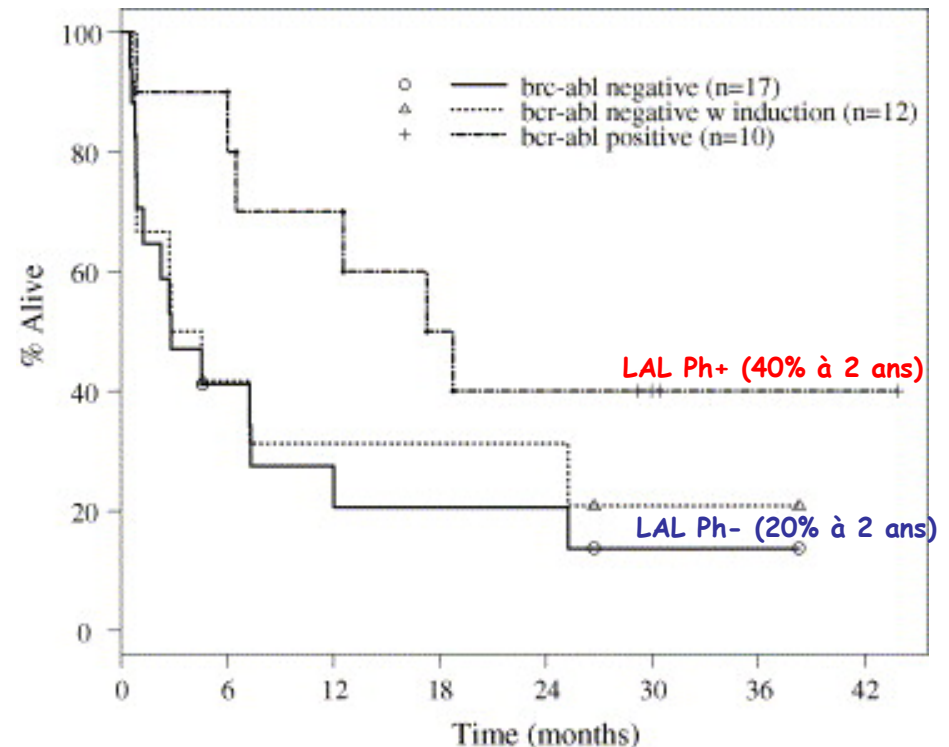
## Survie Globale



# Imatinib chez les plus de 55 ans

- Meilleure survie que les cohortes historiques.
- IM/prednisone alternative possible à la chimiothérapie. (Vignetti et al, Blood 2007)
- Impact de l'IM en consolidation.
- LAL Ph+ chez patients âgés de meilleur pronostic que les autres LAL ?

Survie Globale



(Onciu et al, Am J Clin Pathol 2002;  
Brandwein et al, leukemia res 2005)

# Résistance IM par mutations

Plus de **50 mutations** décrites

- Modification du **site de liaison** à IM  
→ T315I, F317L
- Modification de la **conformation**  
→ P-Loop  
→ boucle d'activation

Pfeifer et al (Blood 2007/ASH 2007)

**Rechute :**

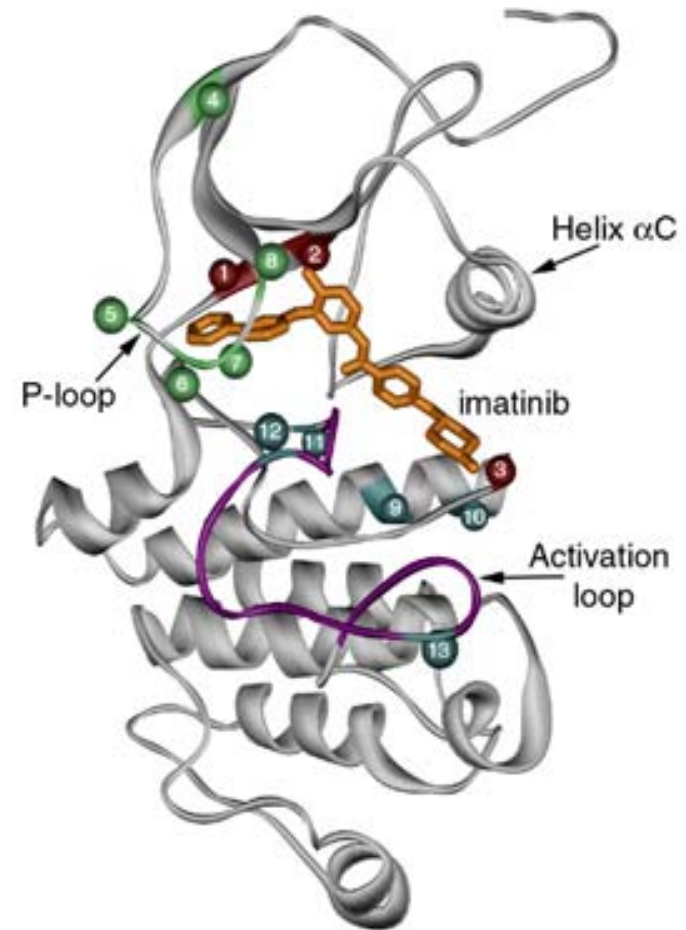
84% (57% P-Loop, 19% T315I)

**Diagnostic :**

37,5% (83% P-Loop, 17% T315I)

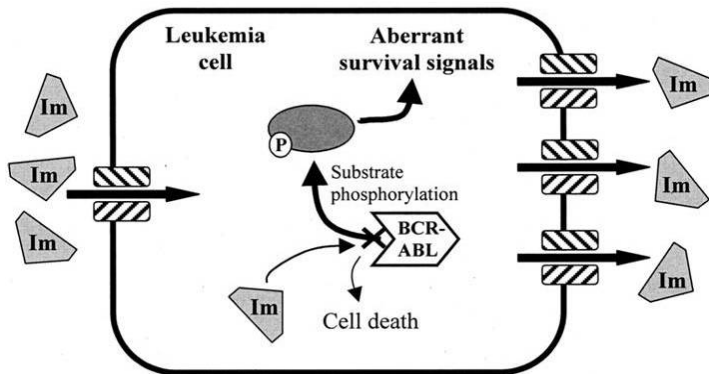
→ Mutation id. à la rechute (91% des pts)

→ Influence pronostique ?



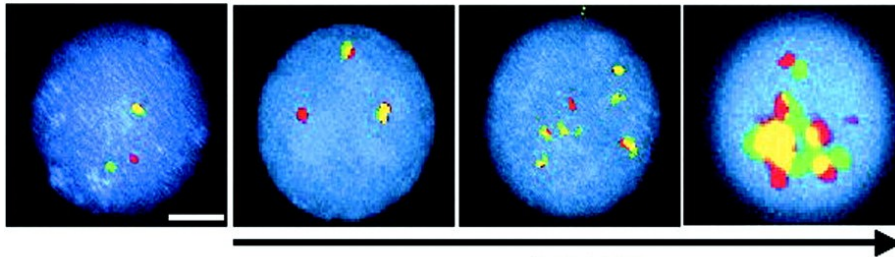
# Autres mécanismes de résistance

- Efflux



Thomas j et al. Blood. 2004;104:3739-3745

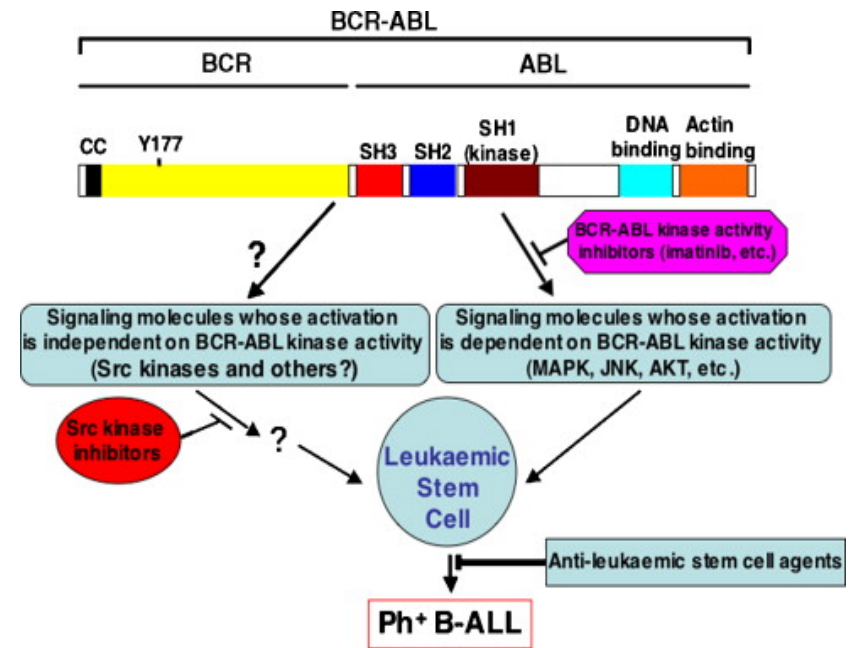
- Amplification du gène



STI-571

Mercedes E. Gorre, et al. Science 293;876 (2001)

- Activation des Src kinases



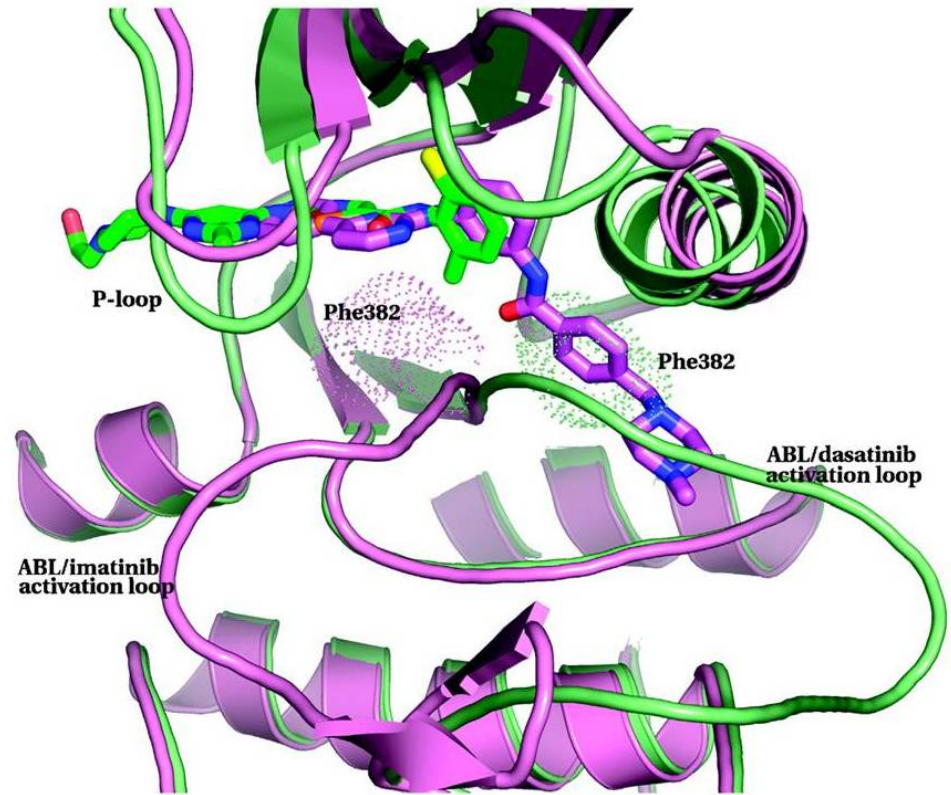
Shaoguang Li.

Int J Biochem Cell Biol. 2007 ; 39(7-8): 1483-1488.

- Résistance intrinsèque CSL

# Dasatinib

- Anti-tyrosine kinase de seconde génération.
- Inhibiteur des Src kinases et BCR-ABL (c-kit/PDGFR).
- Plus puissant que l'IM (30 à 50 fois in vivo).
- Fixation en forme inactive et active.
- Inactif sur mutation T315I et F317L.



Tokarski, J. S. et al. *Cancer Res* 2006;66:5790-5797

# Dasatinib : études cliniques

- Phase 1 :

Talpaz et al (N Engl J Med 2006)

10 patients

80% de réponses (70% RCH),

Mais rechute à 6 mois ++

- Phase 2:

Otmann et al (Blood 2007) / Porka et al (ASH 2007)

46 patients

41% de réponses dont 33% de RCH,

Survie médiane à 8 mois, 22% des patients sans maladie à 1 an.

Toxicité : cytopénies, pleurésie (10%).

Foa et al (ASH 2007)

23 patients (de novo)

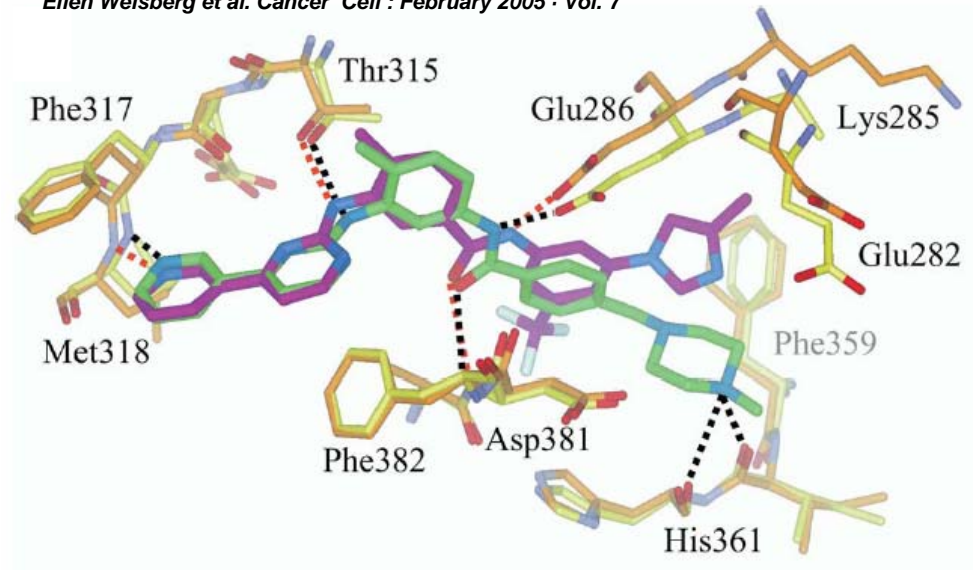
100% RCH à J22. 1 décès (maladie évolutive)

Suivi très court (4,5 mois).

# Nilotinib

- Dérivé de l'IM.
- Plus puissant que l'IM (20 à 50 fois in vivo).
- N'agit pas sur la mutation T315I.

*Ellen Weisberg et al. Cancer Cell : February 2005 · Vol. 7*



- Phase 1 :

Kantarjian et al (N Engl J Med 2006)

13 patients

10 rechutes hématologiques (1 réponse partielle)

3 rechutes moléculaires (1 réponse moléculaire complète).

- Phase 2:

Otmann et al (ASH 2007)

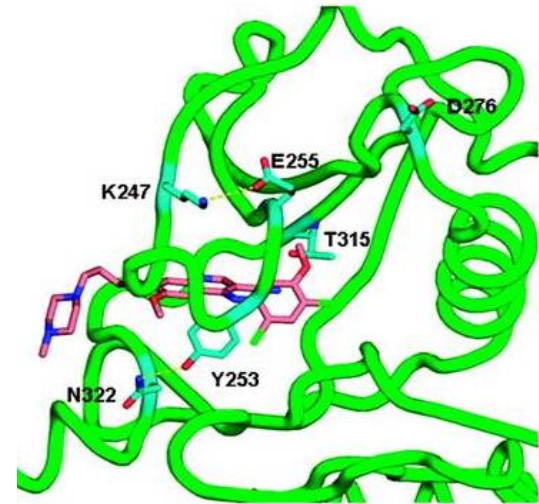
41 patients (rechute ou réfractaires), 10 RCH (24%).

Toxicité: cytopénies.

# Molécules en développement

## *BOSUTINIB*

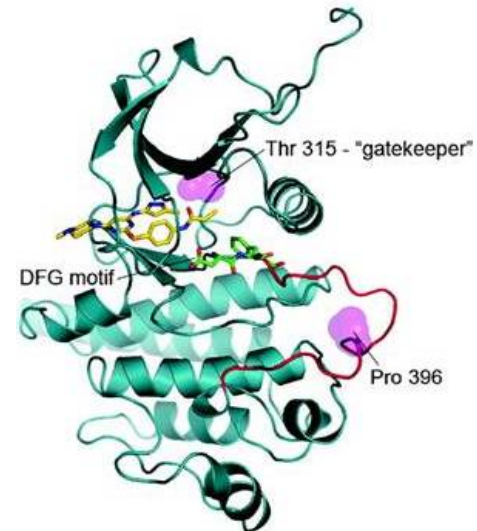
- Inhibiteur oral des Src kinases et BCR-ABL (mais pas c-kit et PDGFR).
- N'agit pas sur T315I.



Puttini, M. et al. *Cancer Res* 2006;66:11314-11322

## *MK-0457*

- Inhibiteur IV des Aurora kinases
- Inhibe l'activité de BCR-ABL y compris T315I (aussi JAK2, FLT3).



Young, M. A. et al. *Cancer Res* 2006;66:1007-1014

# Conclusion et perspectives

- Progrès thérapeutiques majeurs avec les inhibiteurs de tyrosines kinases
- Problématique actuelle:
  - Chimiothérapie intensive en association avec ITK ?
  - Inhibiteurs de seconde génération en 1ère ligne ?
  - Redéfinir les facteurs pronostiques :
    - Taux et cinétique de la MRD
    - Mutations (T315I)
  - Traitement d'entretien par ITK systématique ou fonction de la maladie résiduelle ?
- Avenir :
  - Association ITK (synergie in vitro)
  - ITK Src/BCR-ABL avec activité sur T315I : ON012380, PD166326.
  - Place de l'allogreffe ?

# Essais Cliniques en cours en France

## GRAAPH 2005 (<60 ans) :

- Étude randomisant en induction :
  - IM et chimiothérapie standard (HyperCVAD)
  - IM et chimiothérapie peu intensive (DIV)
- Objectif I<sup>aire</sup> : % de pts avec MRD <10<sup>-4</sup> après induction + consolidation.

## EWALL-PH-01 (>55 ans) :

- Essai de phase 2
- Dasatinib en association avec chimiothérapie (DIV)
- Objectif I<sup>aire</sup> : Survie sans rechute à 12 mois.