

## CR de la visioconférence IWMF du 16/05/2022

### Intervenant :

Dr. Shayna Sarosiek

Spécialiste de MW au sein de l'institut « Dana-Farber Cancer Institute », Boston (USA)

### Sujet :

Présentation des dernières actualités concernant les patients jeunes atteints de la MW ainsi que des essais cliniques en cours

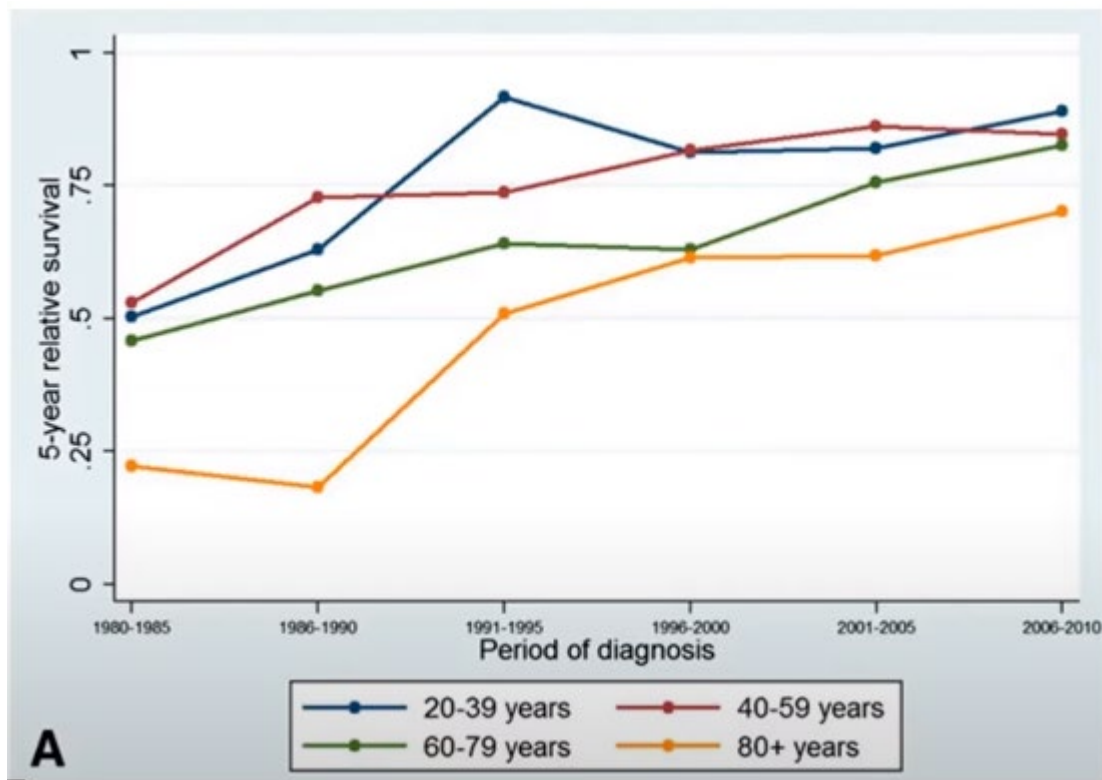
### MW diagnostique

- Age médian ~70 ans
- Patients < 50 ans représentent <10% des cas MW

En conclusion, MW reste une maladie très rare pour les patients dit « jeunes » bien qu'au sein de l'institut « Dana-Farber Cancer Institute » de Boston, on voit actuellement un pourcentage > 10%. Beaucoup de jeunes patients ont tendance à rechercher un second avis, à collecter beaucoup d'informations auprès d'autre professionnel de santé et donc d'utiliser toutes les ressources possibles pour comprendre MW.

### Espérance de vie : Etude de 6231 patients diagnostiqués MW entre 1980 et 2010 (Dr Castillo)

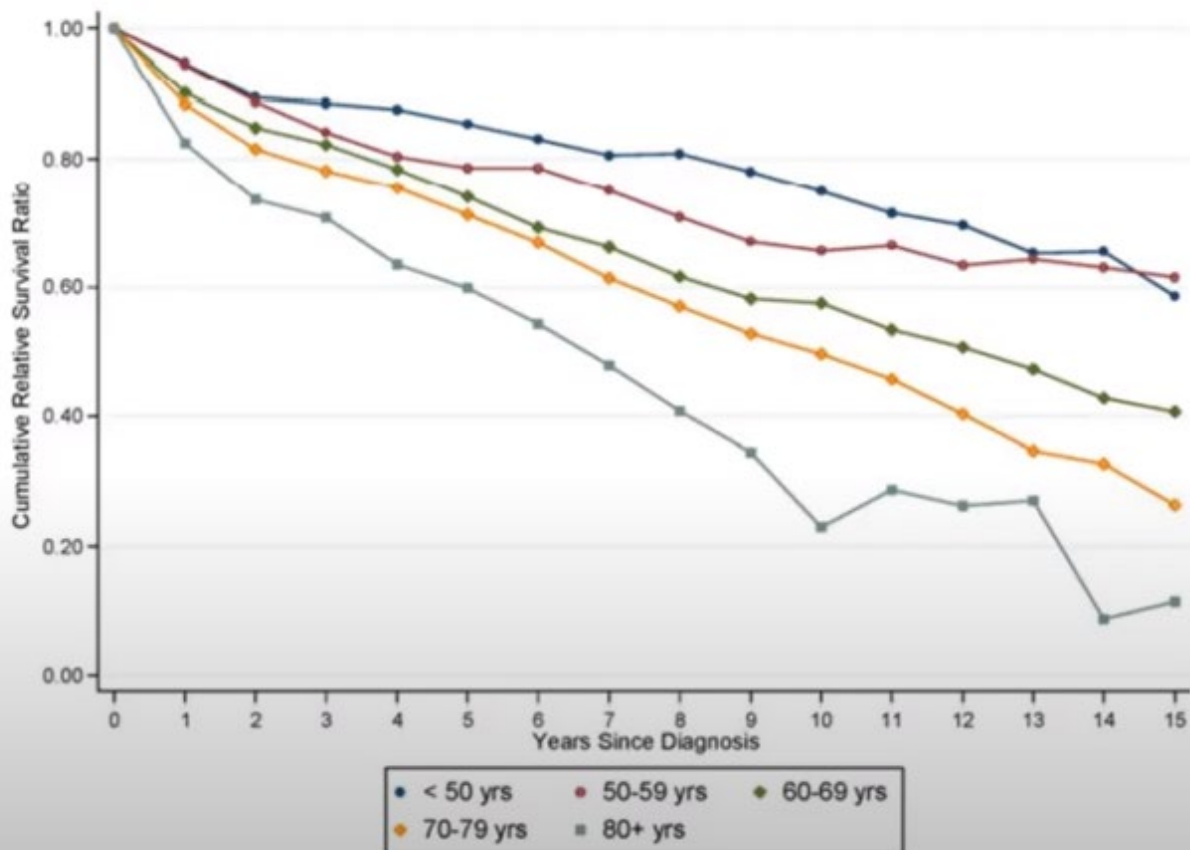
- **ATTENTION** : cette étude est relativement vieille maintenant mais il s'agit de l'étude la plus complète publiée. Ce tableau montre des patients diagnostiqués en 1980, 1990 et début 2000 donc on est finalement relativement éloigné en termes de temps et progrès de la médecine par rapport à des jeunes qui ont été diagnostiqués récemment ou il y a quelques années.
  - 73% des patients sont encore vivants 5 ans après le diagnostic MW
  - 57% des patients sont encore vivants 10 ans après le diagnostic MW
  - L'espérance de vie est meilleure pour les patients diagnostiqués « jeunes »
  - Comparaison des courbes bleue + rouge versus courbes verte + jaune : les patients les + jeunes sont ceux qui ont la meilleure espérance de vie.



- Comparaison des patients diagnostiqués entre 1980 et 2000 versus patients diagnostiqués entre 2001 et 2010 : la survie à 5 ans est meilleure pour les diagnostiqués les plus récents (78% vs 67%), tout comme la survie à 10 ans (66% vs 49%). Ces chiffres peuvent être expliqués par de meilleures thérapies, disponibles plus facilement et plus efficaces.
- Ce qu'il faut retenir de ce graphique, c'est que les patients les + jeunes sont ceux qui conservent la meilleure espérance de vie.

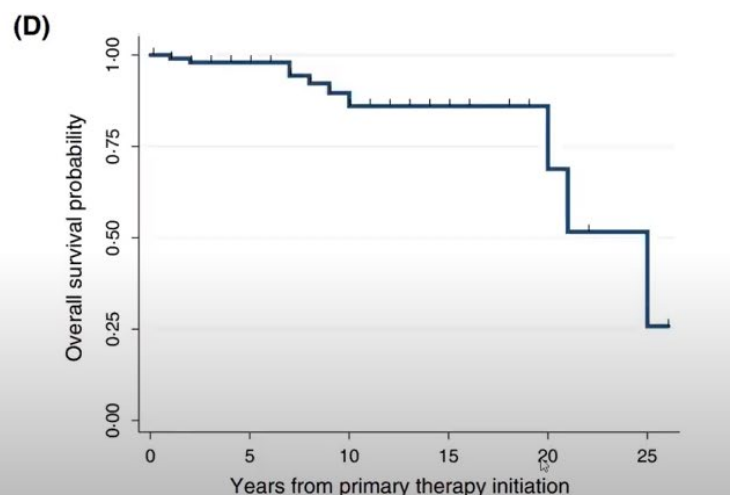
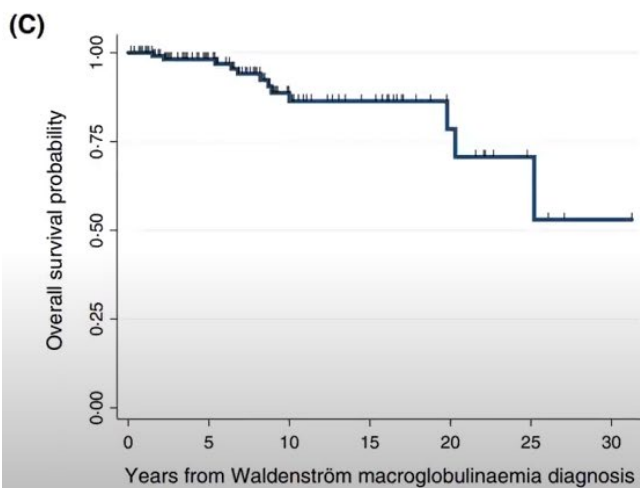
Espérance de vie : Etude Suédoise de 1555 patients diagnostiqués MW entre 1980 et 2005

- Le graphe est un peu similaire au précédent. La courbe en bleu montre que les patients les + jeunes ont la meilleure survie.
- Comparaison des patients diagnostiqués (quel que soit l'âge) entre 1980-1985 versus patients diagnostiqués entre 2001 et 2005 : la survie à 5 ans augmente de 57% à 78% suivant la date du diagnostic, sans prise en compte de l'âge du patient. C'est donc une très bonne nouvelle pour tous les nouveaux diagnostiqués puisque les données sur l'espérance de vie seront probablement encore meilleures dans le futur.



## Etude de patients MW < 45ans diagnostiqués entre 1983 – 2017

- 19 patients (15%) n'ont pas eu besoin de traitement sur une médiane à 5 ans
- 43 patients (35%) avaient besoin de bénéficier d'un traitement au moment du diagnostique
- 62 patients ont nécessité un traitement après une période de surveillance de 2 ans et demi.
- Traitements utilisés pour ces patients diagnostiqués entre 1983 et 2017 :
  - 28 % analogues nucléotidiques (ex : fludarabine)
  - 29 % agents alkylants (ex : bendamustine)
  - 17% inhibiteurs de protéase (ex : bortezomib)
  - 21% rituximab
  - 2% inhibiteurs BTK
  - 4% autres
- La majorité de ces patients traités entre 1983 et 2017 ont utilisés des thérapies dites « anciennes », qu'on n'utilise plus de manière systématique aujourd'hui. Malgré le fait que certaines de ces thérapies soient un peu « datées », la survie à 5 ans pour ces patients âgés de moins de 45 ans et déjà traités est très bonne puisqu'elle est de 98%. Et si on regarde la survie à 10 ans, ce chiffre est de 86%.  
Si on refaisait cette même étude pour des patients MW <45 ans diagnostiqués maintenant, pouvant bénéficier des inhibiteurs de BTK et du rituximab car davantage utilisés aujourd'hui, alors ce taux de 86% pour une survie à 10 ans pourrait être bien supérieur, et ce même à 20 ans.
- La survie médiane de ces patients après une 1ere lignée thérapeutique est de 25 ans, en ayant conscience que le rituximab et les inhibiteurs de BTK ont été peu exploités entre 1983-2017 par rapport à ce qui se fait depuis quelques années donc c'est très encourageant pour l'avenir.
- Sur le graphe de gauche ci-dessous, la ½ des patients diagnostiqués entre 1983-2017 sont encore en vie, 25 ans après le diagnostic MW
- Sur le graphe de droite ci-dessous, la ½ des patients diagnostiqués entre 1983-2017 sont encore en vie, 20 ans après une 1ere lignée thérapeutique.



## Etude de 160 jeunes patients MW (23-55 ans) diagnostiqués entre 2000 et 2019

- Etude la + récente sur le sujet datant de 2020
- Age médian de 49 ans sur ce panel
- 31% des patients ont nécessité un traitement au diagnostique
- 57% des patients ont nécessité un traitement après un suivi médian de 5.6 ans
  - 79% chimio + rituximab
  - 13% sans chimio
  - 8% chimio seulement
  - 19% ibrutinib
- Il existe un système international de pronostique de risque lié à MW, qui porte l'abréviation IPSSWM et qui utilise des paramètres cliniques et biologique simples pour stratifier les patients selon des risques distincts qui sont fortement corrélés à la survie globale. Il existe 2 types de scores IPSSWM pour MW, qui sont détaillés par la suite.
- Parmi cette étude de 160 patients, 92% présentaient un facteur de risque très faible à faible et 8%, un risque « moyen » : la totalité des 92% étaient encore en vie après 5 ans et 87.5% des 8% étaient également présents 5 ans après, en sachant que les patients de cette étude ont moins bénéficié de traitements modernes comme les inhibiteurs de BTK, ce qui ferait aujourd'hui une énorme différence pour ce groupe de patients.
- La survie générale des jeunes patients atteints de MW est à peu près comparable à celle de la population générale à date, pour une même catégorie d'âge et de sexe.
- En conclusion, cette étude démontre une excellente survie si le diagnostic est précoce, corrélée à une absence de facteur de risque important pour ces patients dit « jeunes » et grâce aux thérapies modernes efficaces.

« Système IPSSWM le plus ancien » pour déterminer les facteurs de risques selon une étude publiée en 2009

- ⇒ La plupart de ces patients ont été traité par chimiothérapie (4% uniquement avec rituximab et aucun patient avec inhibiteurs de BTK car non dispo lorsque l'étude a été publiée)
- ⇒ Erreur de typo dans le tableau : il faut lire Hémoglobine < 11.5g/dL et les facteurs de risque sont à prendre en compte quand un patient va être traité donc les données de « survie » ci-dessous sont celles de patients qui ont débuté un traitement.
- ⇒ Par conséquent, ces données ne s'appliquent plus si un patient a débuté un 1er traitement il y a 3 ou 5 ans ou qu'un patient vient juste d'être diagnostiqué MW et n'a pas encore commencé de traitement, ce système de facteur de risque n'est donc plus applicable auj. Il faut donc se reporter au système IPSSWM « révisé » détaillé ci-après.



## IPSSWM

### Risk Factors

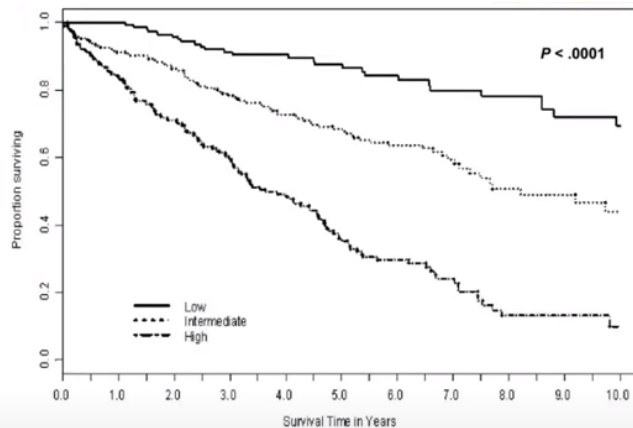
Age >65 years

Hemoglobin  $\geq 11.5$  g/dL

Platelets  $\leq 100 \times 10^9/L$

Beta-2-microglobulin >3 mg/L

IgM > 7000 mg/dL



Developed in patients *treated* with chemotherapy  
~4% received rituximab  
No BTK-I therapy

Very low or low: 0-1 risk factors  
Intermediate risk: age or 2 risk factors  
High risk:  $\geq 3$  risk factors

Facteur de risque le + important => âge (si on a + 75 ans au diagnostic, on compte 2 points et ce paramètre place le patient dans un risque dit « moyen ».)  
Par conséquent, rien qu'avec l'âge, les patients dit « jeunes » échappent donc directement à ce facteur de risque et donc bénéficient d'un pronostic plus favorable que les autres patients plus âgés)

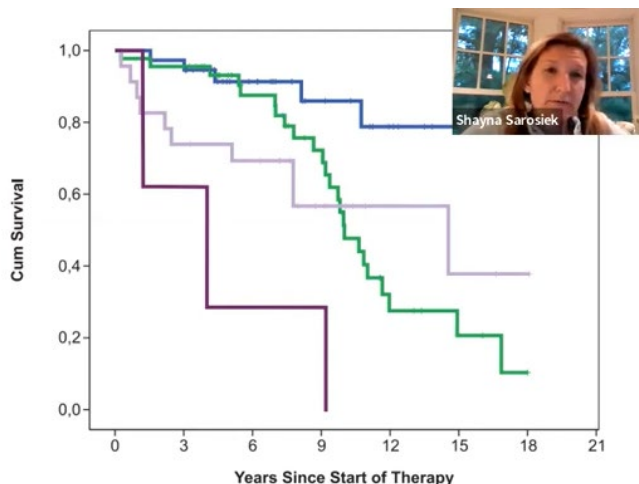


## Revised IPSSWM

Risk factors	Points
Age <65	0
Age 66-75	1
Age >75	2
B-2-microglobulin	1
LDH >250 IU/L	1
Albumin <3.5 g/dL	1

	0	3	6	9	12	15	18
<b>Very Low</b>	64	62	40	24	14	7	3
<b>Low</b>	77	74	53	36	10	5	2
<b>Intermediate</b>	40	29	26	12	5	3	2
<b>High</b>	3	2	1	1	0	0	0
<b>Very High</b>							

Used at the time of treatment initiation  
Patients not treated with BTK inhibitors



Very low: 0 points  
Low: 1 point  
Intermediate: 2 points  
High: 3 points  
Very high: 4-5 points

Avec le nouveau système, on voit bien l'impact de l'âge sur les facteurs de risques (courbe en bleue = facteur de risque =0 pour les patients < 65ans).

**Attention !!!!** Cette étude, bien que relativement récente, ne considère pas les patients traités avec inhibiteurs de BTK, ce qui est bien plus le cas aujourd'hui.

On peut donc espérer avoir des résultats encore bien meilleurs que ceux-ci et donc affirmer que même après 10 ans de thérapie, les patients se portent bien.

*Valeurs techniques influençant les facteurs de risque :*

- B-2 microglobuline est un attribut qui n'est pas recherché de façon systématique et c'est une donnée assez technique, peu mesurée sauf pour cas isolés
- LDH = donnée qui est normale chez bcp de patients wald mais qui peut être plus élevée chez des patients atteints de cancers additionnels ou d'hémolyse, c'est le « taux de renouvellement » des cellules tumorales
- Albumine = protéine la + courante dans le système sanguin et donne une idée sur l'état nutritionnel du patient, elle peut être basse si la maladie est très avancée par exemple

Comment lire le graphe ?

Le chiffre 64 indique que l'étude porte sur 64 patients avec un facteur de risque 0 et pour lesquels on a débuté un traitement.

Au bout de 3 ans après le début de ce traitement, l'étude se porte sur 62 patients.

**Attention !!!!** Bien relativiser entre la courbe verte et bleue claire qui se croisent, cela est dû au fait que des patients ont été perdu de vue, et pas forcément qu'ils soient décédés et donc ces chiffres sont à prendre avec précaution, le set de patients est vraiment petit pour faire des conclusions significatives.

## MW Patient calculateur :

Accessible via le lien internet : <https://www.awmrisk.com/>

- ⇒ Outil le plus précis à utiliser lorsqu'un MW ne nécessite pas encore de 1<sup>er</sup> traitement (patient asymptomatique)
- ⇒ Donne une idée du laps de temps avant d'avoir besoin d'un traitement dans le futur
- ⇒ Si patient nécessite un 1<sup>er</sup> traitement, alors se référer aux systèmes de score de facteur de risque précédents (revised IPSSWM)

**AWM Patient Risk Calculator** ⓘ  
Asymptomatic Waldenström Macroglobulinemia  
Developed by Dana-Farber Cancer Institute

Please complete all the fields below  
Note: This page does not collect or store patient data

**Bone Marrow Infiltration %**  
Field allows 0-100%

**IgM Protein Level**  
Field allows 0-8000 mg/dL (reference: 37-286 mg/dL)

**Beta2-Microglobulin Level**  
Field allows 0-10 mg/L (reference: 0.7-1.8 mg/L)

**Albumin Level**  
Field allows 0-10 g/dL (reference: 3.5-5.5 g/dL)

**Calculate Risk Score**

If you are a patient diagnosed with AWM, we encourage you to enter your lab data here and share these results with your oncologist or healthcare provider. The tool may help you discuss your risks and treatment strategies.

**Patient Results**

Patient's Risk Score ⓘ

Patient's Risk Group

- Low < 0.535
- Medium 0.536 - 1.802
- High >= 1.802

Median Time to Progression ⓘ years  
as determined by risk group

0 2 4 6 8  
Years

## Questions générales :

*Est-il plus commun de développer un 2<sup>nd</sup> cancer en étant atteint de Wald et en ayant été traité par bendamustine ?*

Bendamustine présente un petit risque d'endommager les cellules souches mais les médecins limitent ce risque dans le temps, en la donnant précautionneusement et en utilisant si possible de nouvelles thérapies.

Toutefois ce risque est faible et dépend des données considérées, certains disent entre 1% et d'autres 5% donc ça reste un risque faible et qui plus est, c'est un risque apparaissant davantage sur le long terme.

Pour un état de santé similaire entre un MW et un non MW, la survie d'un patient MW est assez comparable à celui d'un patient non MW du même âge. Le patient MW va donc vivre plusieurs décennies, au même titre qu'un non MW et donc avoir le même risque de subir une autre pathologie maligne. Ce n'est pas typique à MW mais statistiquement plus lié au fait d'avoir une espérance de vie plus longue. Il existe cependant quelques pathologies liées à la thyroïde, qui sont légèrement + spécifiques à MW mais les médecins ne sont pas très inquiets à ce sujet, ils recommandent une surveillance un peu plus particulière en plus des analyses de routine nécessaire aux jeunes patients, comme la coloscopie après 45 ans par exemple.

En conclusion, le fait de faire un 2<sup>nd</sup> cancer en étant MW est relativement faible, il n'y a pas d'analyse supplémentaire à faire en ce sens, vu les faibles probabilités.

*Que répondez-vous aux nouveaux patients diagnostiqués MW lorsqu'il pose la question de leur espérance de vie ?*

Les patients atteints de MW vont vivre des décennies, au moins 25 ans après leur 1ère thérapie...et ces chiffres sont basés sur des patients qui n'ont jamais bénéficié des inhibiteurs de BTK ou qui n'ont pas bénéficié de rituximab même en ce temps-là donc même si ces chiffres sont un peu datés, on sait qu'année après année, la médecine bénéficie de nouvelles thérapies. Sans pouvoir donner de chiffre exact, l'avenir ne peut que s'améliorer.

*Point sur les dernières thérapies :*

Combinaison de thérapies ciblées pour obtenir la plus forte réponse puisqu'il n'existe pas de traitement curatif pour MW actuellement

On s'éloigne de la greffe de cellules souches du fait de sa forte toxicité et parce que non curatif aussi, en plus d'avoir une action limitée dans le temps.

Au jour d'aujourd'hui, on essaie de s'éloigner de ces traitements très toxiques pour des traitements mieux tolérés, qui donnent de meilleures réponses.

En terme de nouveautés sur les lymphomes, la priorité pour le futur est donnée sur la technique des « car T cell » ainsi que la très nouvelle « bite thérapie » plutôt que la greffe, qui risque d'endommager les cellules souches sur le long terme et d'amener un risque de développer un 2<sup>nd</sup> cancer.

*Quels sont les conseils à donner pour de jeunes patients MW ?*

Rester en bonne santé d'un point de vue général (alimentation, sport...) afin de pouvoir bénéficier de traitement tout au long de votre vie, en sachant que ces traitements sont toxiques donc comme vous allez en bénéficier plusieurs fois dans votre vie, prenez soin de vous pour tolérer au mieux ces traitements en ayant une bonne hygiène de vie et éviter d'autres pathologies.

*Y a-t-il une mutation génétique ou marqueur génétique qui donnerait un facteur de risque plus important ?*

La délétion 17p ou tp53 ont un risque plus élevé de réponse plus limitée à une chimio que la mutation cxc4 alors que les thérapies ciblées ont une réponse bien adaptée à ce genre de mutation.

Les patients avec la mutation cxc4 ont une rechute plus rapide ou un taux de leur IGM qui remonte plus rapidement que les autres.

Toutefois, il y a certainement d'autres mutations qui seront découvertes dans le futur mais cxc4 est la mutation pour laquelle la recherche se penche le plus actuellement pour avoir des traitements plus adaptés.

*Quelles sont les nouvelles sur le traitement « maverick sephora » ?*

Il s'agit d'un médicament qui est donné en complément d'ibrutinib pour les patients atteints d'une seconde mutation cxc4 et pour lesquels plusieurs pays sont impliqués mais l'étude est tjrs en cours.

*Quel est le risque d'avoir des neuropathies plus tard ?*

A priori, ces symptômes apparaissent assez rapidement, généralement lors du diagnostic MW

En d'autres mots, si l'IGM a tendance à donner des neuropathies les 1ères fois avant traitement, ce symptôme reviendra. Par contre, si ça n'est pas le cas lors du traitement, alors le risque est faible d'en développer dans le futur.

30% des patients atteints de MW ont des neuropathies (anticorps qui s'attaquent à la myéline des nerfs), 60 à 80% des MW présentent une anémie et c'est la 1ère raison pour laquelle on commence une thérapie, 15% pour un taux d'IGM très élevé et donc une hyperviscosité du sang associée.