

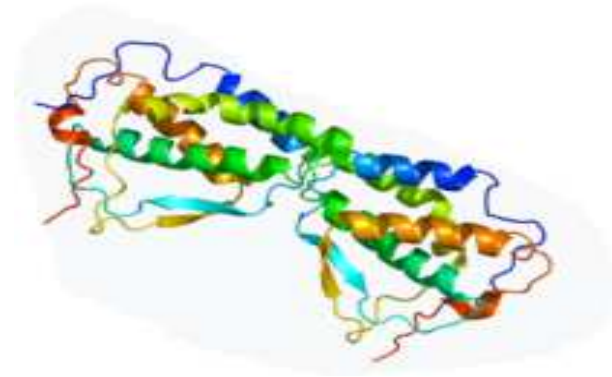
***Cytokines,
FLT3L et réponse thérapeutique dans les LAM***

***Session scientifique FILO LAM
6es Journées du FILO
LAM et LLC-MW***

**NANCY
8 & 9 octobre 2020**

*Pierre Peterlin
Service d'hématologie clinique
CHU de Nantes*

Fms-like tyrosine kinase 3 ligand (FLT3L)



FLT3L

- Cytokine, rôle clé dans l'hématopoïese ¹
- Expression protéique surtout dans les cellules T, la moelle et les fibroblastes du thymus ^{1,2,3}
- Détectable dans le plasma en homeostasie
- Augmentation :
 - en réponse à une aplasie chimio ou radio induite ^{4,5}
 - en cas d'hypoplasie congénitale ^{6,7}

(1) *Int J Mol Sci* 2017; **18**.

(2) *Blood* 1996; **88**: 3371–3382.

(3) *Leukemia* 1996; **10**: 1012–1018.

(4) *Int J Radiat Biol* 2001; **77**: 703–712.

(5) *Eur Cytokine Netw* 2001; **12**: 231–238

(6) *Blood*. 1995;86(11):4091-4096

(7) *Blood*. 2014;123(6):863-874

FLT3L et LAM

- Stimule la prolifération des blastes LAM¹⁻⁷
- Inhibition de l'apoptose (inhibe BAX)⁸⁻¹¹
- Un rôle dans la résistance aux FLT3 inhibiteurs¹²⁻¹³

(1) *Leukemia* 1996; **10**: 261–270

(2) *Leukemia* 1995; **9**: 1368–1372

(3) *Leukemia* 1995; **9**: 1212–1218

(4) *Leukemia* 1996; **10**: 588–599.

(5) *Blood* 2004; **103**: 267–274

(6) *Ann Hematol* 2009; **88**: 203–211.

(7) *Blood* 1998; **92**: 2003–2011

(8) *Haematologica* 2003; **88**: 416–428

(9) *Blood* 1996; **88**: 3987–3997

(10) *Leuk Lymphoma* 1999; **32**: 577–581

(11) *Haematologica* 2019; **104**: 669–677

(12) *Br J Haematol* 2014; **164**: 61–72

(13) *Blood* 2011; **117**: 3286–3293

2015

THE LANCET
Haematology

Volume 2, Issue 3, March 2015, Pages e108-e117



Articles

^{90}Y -labelled anti-CD22 epratuzumab tetraxetan
in adults with refractory or relapsed CD22-
positive B-cell acute lymphoblastic leukaemia: a
phase 1 dose-escalation study

- FLT3L évalué chez 10 patients
- Non détectable à la baseline
- Augmentation précoce chez les répondeurs

2016

FLAM FLAL study

- **Objectif principal:**
impact pronostic de la cinétique d'évolution du FLT3L plasmatique / chimiothérapie intensive /leucémie aigue (L ou M); 1ere ligne
 - En fonction du caractère R/R
 - Pour l'analyse univariée: LFS et OS
 - Pour l'analyse multivariée: âge <>60 ans; % de blastes; ELN2010, GB <>20G/L
- **Début Mai 2016 et pendant 18 mois**
- **Durant :**
 - L'induction : **J1/8/15/22**
 - Les consolidations : **J1/8/15**
 - L'allogreffe : **BPG/J0/M1/M3**

www.ClinicalTrials.gov NCT02693899

FLAM FLAL study

Résultats:

- **62 LAM / 17 LAL**
- **577 échantillons plasmatiques analysés (ELISA)**

FLAM FLAL study

- Pas d'impact de l'évolution du FLT3L dans les LAL ni dans les consolidations de LAM ⁽¹⁾
- Pas d'impact sur le devenir post allogreffe ⁽²⁾

⁽¹⁾*Blood* (2018) 132 (Supplement 1): 1484

⁽²⁾*Cytokine*. 2019 Aug;120:85-87

FLAM FLAL study

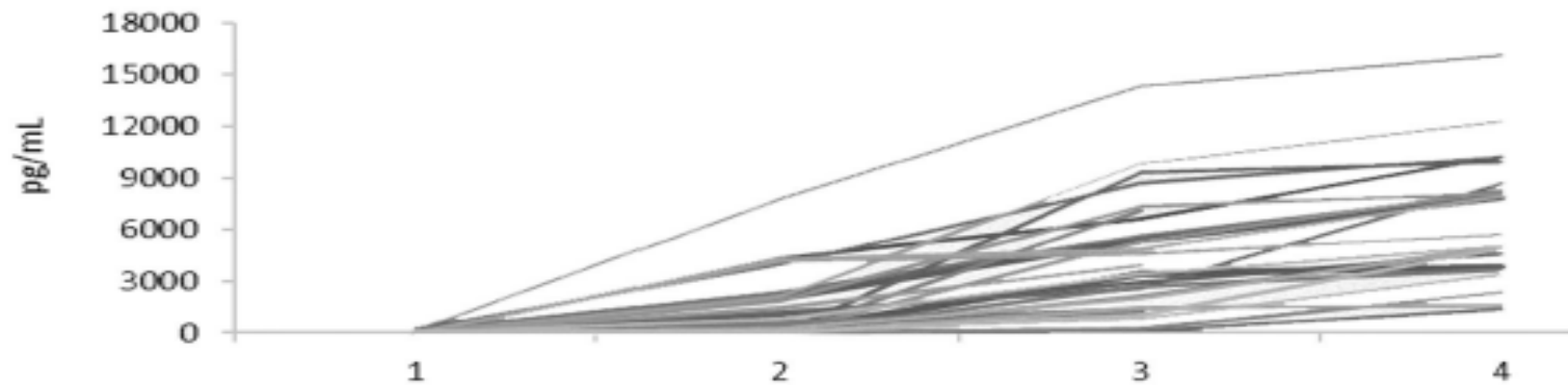
Dans les **inductions** de LAM ?

- 62 patients
- LAM2006CBF /BIG /LAMSA2002
- Age médian : 59 ans (29-71, <60 ans n =33)

=> 3 profils d'évolution du FLT3L on été mis en évidence:

FLI = augmentation du J1 au J22

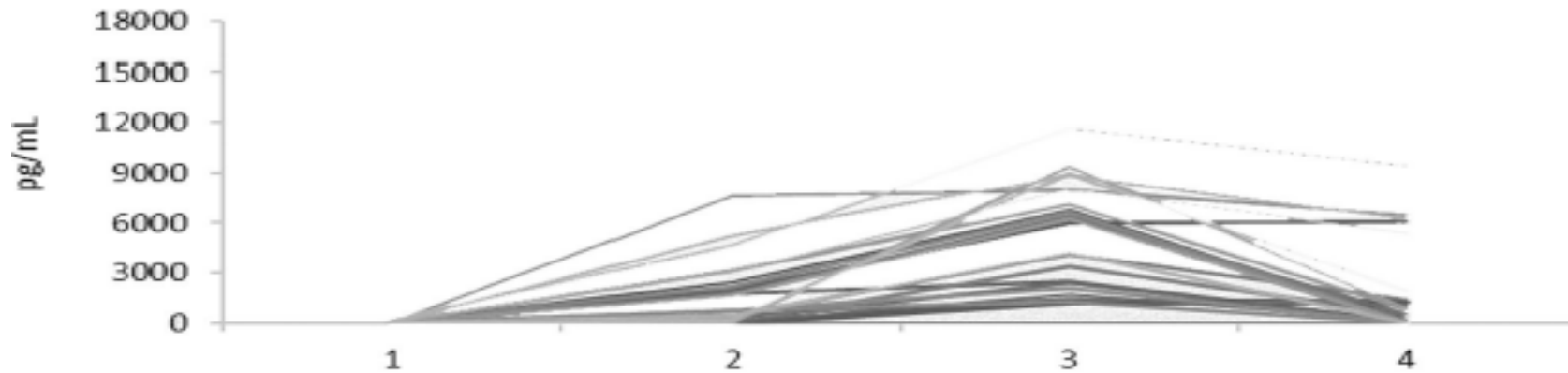
FLI: Sustained increase of sFLC from day 1 to day 22 of induction (n=26).



n=26; soit 42%

FLD = augmentation du J1 au J15 puis
baisse jusqu'au J22

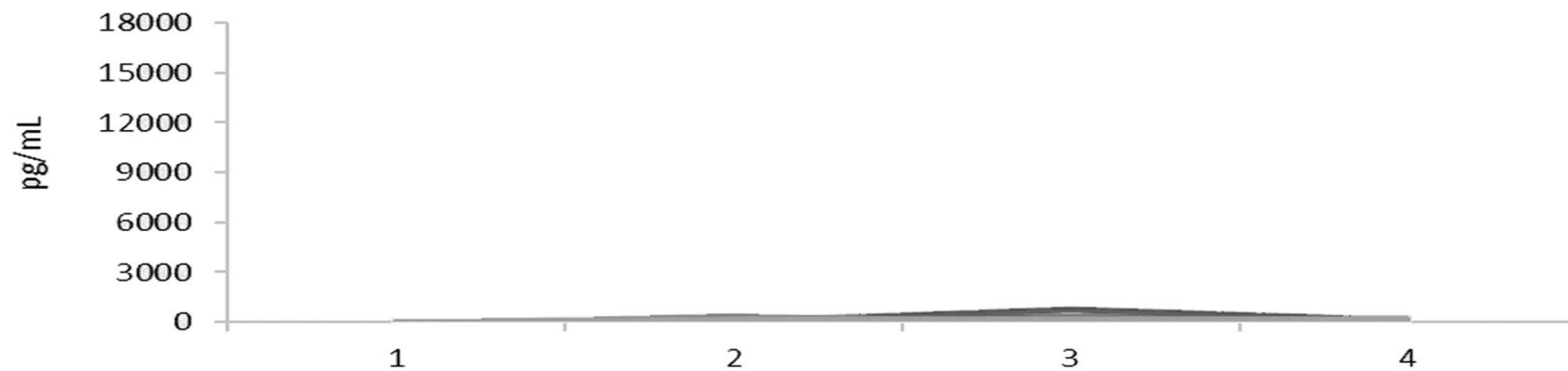
FLD: Increase of sFLC between days 1 and 15, then decrease until day 22 of induction (n=22).



n=22; soit 35%

FLL = niveau bas du J1 au J22

FLL: Stable low levels of sFLC (<1000 pg/mL) between day 1 and day 22 of induction (n=14).



n=14; soit 23%

FLAM FLAL

- **6 patients réfractaires:**
5 dans le groupe FLL, 1 FLD, $p=0,0007$
- **Rechutes:**

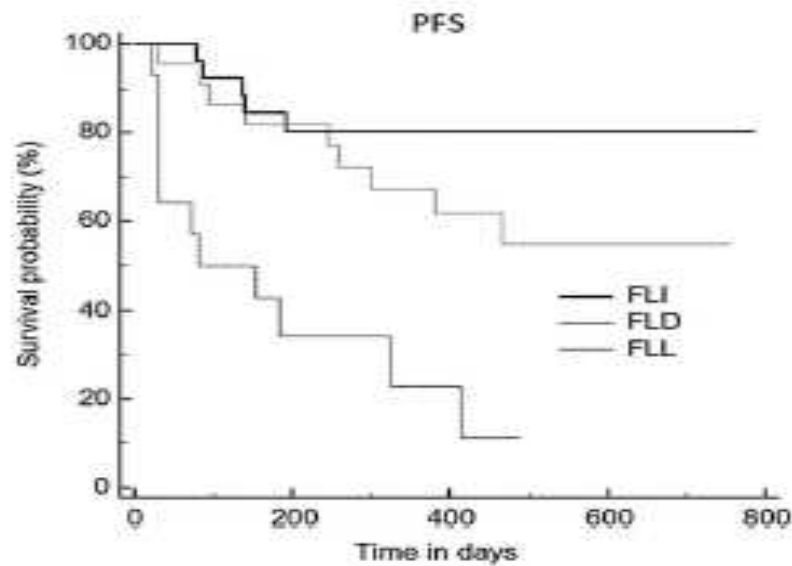
FLI	FLD	FLL
10%	33%	63%

$p=0.0009$

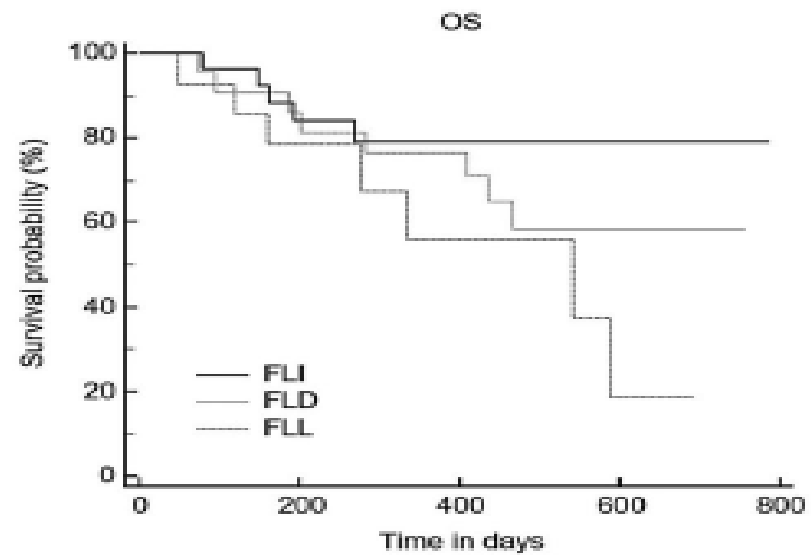
FLAM FLAL

Analyse univariée: Avantage pour le groupe FLI :

	FLI	FLD	FLL
PFS à 2 ans	79.1%	54,9%	11,4%
OS à 2 ans	80.4%	58,6%	18,6%



$p < 0.0001$



$p = 0,009$

FLAM FLAL

Analyse multivariée:

Age, l'ELN2010, FLT3L aux J15 et J22 et le profile FLI/FLD/FLL

Le profile FLI/FLD/FLL:

- Facteur le plus fortement associé à la **PFS**:

HR: 3.62; 95%CI: 1,65-7,94, **p=0,001**

- **Le seul significativement associé à l'OS:**

HR: 2.60; 95%CI: 1.12-6,07, **p=0.02**

Juin 2019

FLAM FLAL conclusion

**La cinétique d'évolution du FLT3L pendant
l'induction d'une LAM apparaît comme un nouvel
outil pronostic simple et précoce**



[Haematologica](#). 2019 Jun; 104(6): e240–e243.
doi: [10.3324/haematol.2018.209460](https://doi.org/10.3324/haematol.2018.209460)

PMCID: [PMC6545831](#)
PMID: [30630980](#)

FLT3 ligand plasma levels in acute myeloid leukemia

Octobre 2019

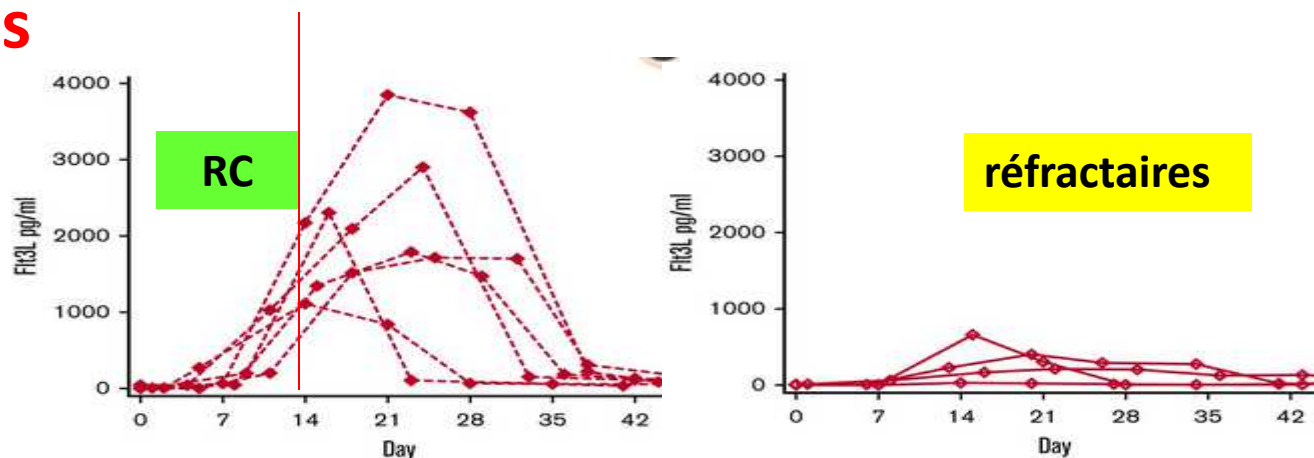


[Blood Adv.](#) 2019 Oct 22; 3(20): 3052–3061.

PMCID:

Serum Flt3 ligand is a biomarker of progenitor cell mass and prognosis in acute myeloid leukemia

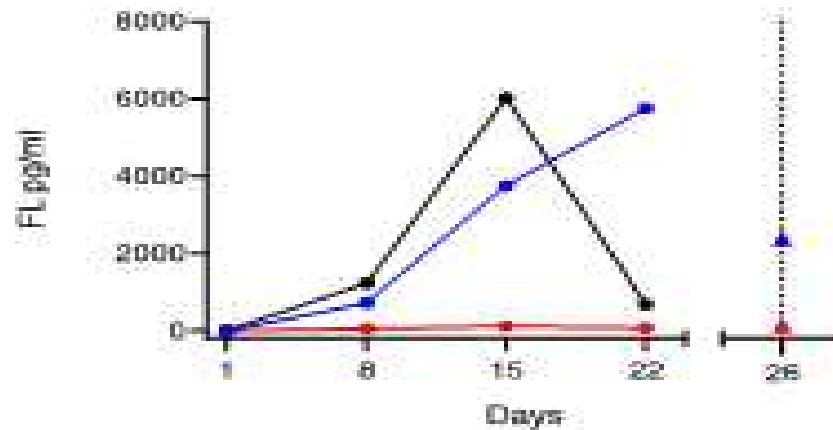
- Etude rétrospective, patients LAM FLT3 ITD
- Retrouve :
 - **Les 3 profils**



- **l'impact du FLT3L durant l'induction :**
 si élevé à J26 (n=140): plus de RC, meilleure survie

2020

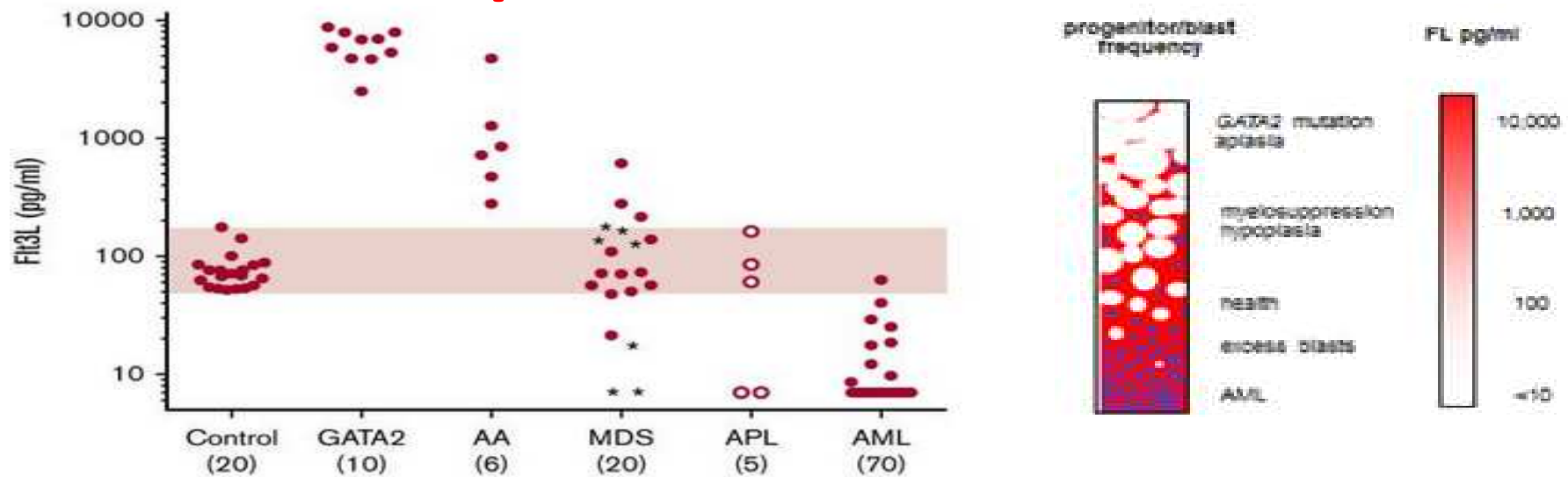
“FLT3 ligand in AML: a simple test with deep implications”



Group (n)	2 yr OS (%)	p
FL increasing (26)	80.4	0.009
FL Decreasing (22)	58.6	
FL Low (14)	11.6	
AML17 \geq 1185 pg/ml (19)	86.5	0.019
AML17 \leq 1185 pg/ml (121)	54.6	



Comment expliquer l'impact pronostic de FLT3L?

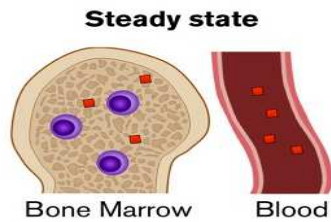


Blood Adv. 2019 Oct 22;3(20):3052-3061

Leukemia and Lymphoma, in Press, 2020

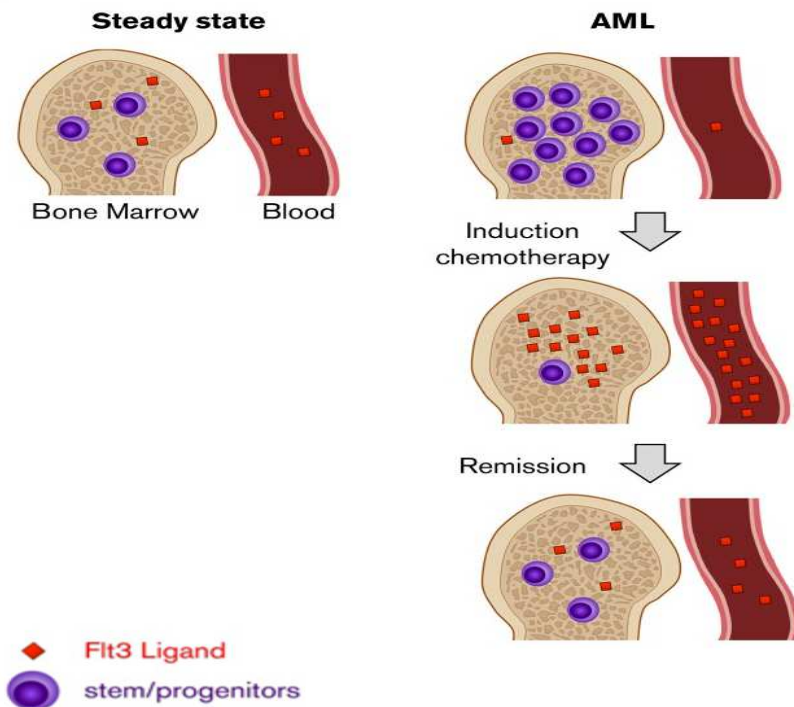
- FLT3L est inversement corrélé à l'intensité d'expression de son récepteur
- **FLT3L = indicateur de masse de cellules progénitrices**

Comment expliquer l'impact pronostic de FLT3L?

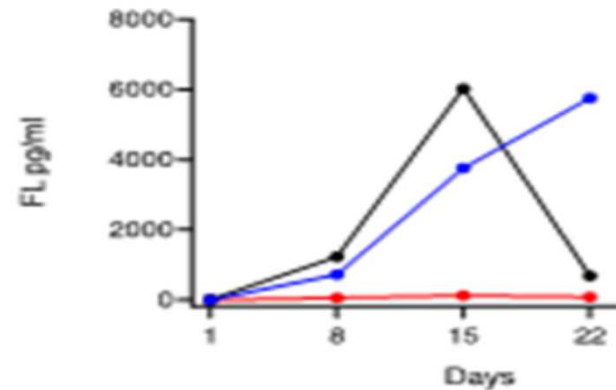


D'après Blood Adv. 2019 Oct 22;3(20):3052-3061

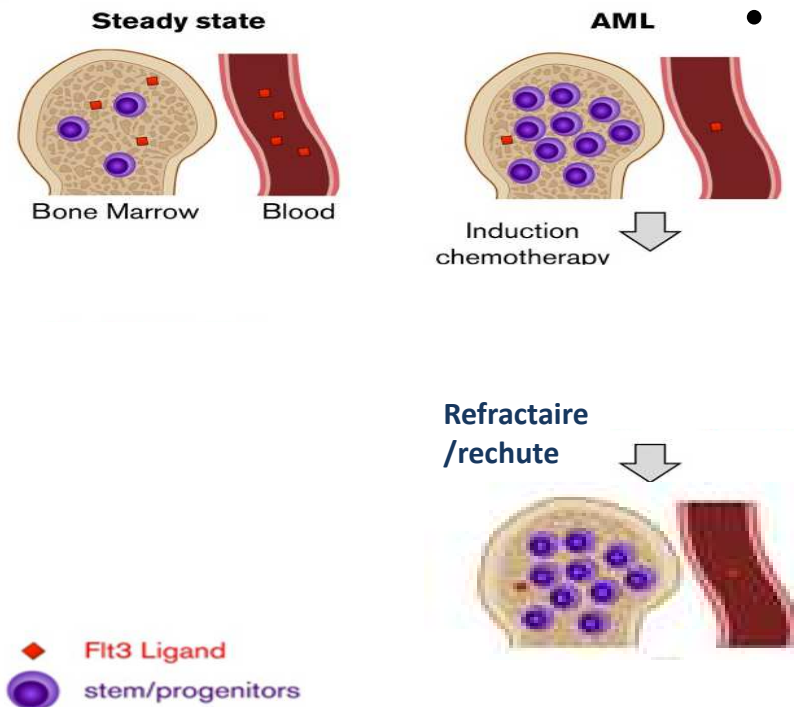
Comment expliquer l'impact pronostic de FLT3L?



- Dans le groupe FLI/FLD = l'augmentation de FLT3L reflète la réaction normale de restauration d'une hématopoïèse normale



Comment expliquer l'impact pronostic de FLT3L?

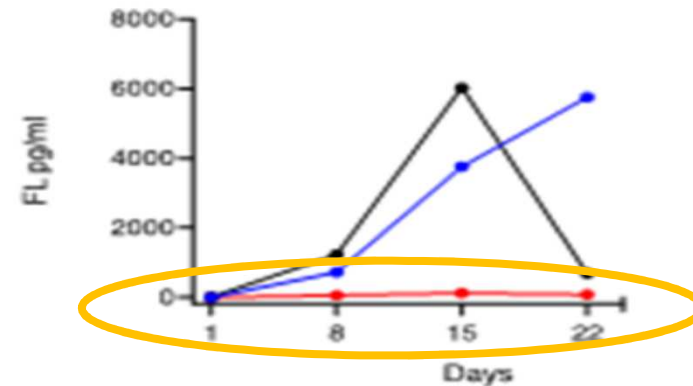


- Dans le groupe FLL =

- consommation du FLT3L par les blastes persistants

et/ou

- Incapacité du microenvironnement à produire du FLT3L/restauration hematopoiese normale



Et les autres cytokines ?

- Peu de mutations dans les LAM par rapport aux autres cancers¹
- Mais fréquentes et hétérogènes²
- Mécanismes communs participants à l'initiation et à la progression de la LAM
- Rôle d'une **stimulation chronique du système immunitaire** (infections/maladies auto-immunes)^{3,4}

(1) N. Engl. J. Med., 368 (22) (2013), pp. 2059-2074

(2) N. Engl. J. Med., 366 (12) (2012), pp. 1079-1089

(3) J. Clin. Oncol., 29 (21) (2011), pp. 2897-2903

(4) Haematologica, 97 (6) (2012), pp. 805-817

Cytokines =

Production:

microenvironnement, le système immunitaire, cellules tumorales

Cytokines et hématopoïese:

IL-1;TNF-alpha;IL-6¹⁻³

Favorise la pousse des blastes LAM in vitro:

IL-1alpha, IL-1Beta, GM-CSF, IL-3, TNF-alpha⁴

Pronostic favorable	Pronostic défavorable
IL-10 ⁶	IL-1Beta ⁵ ; IL-6 ⁶

- (1) Trends Immunol., 32 (2) (2011), pp. 57-65
- (2) Nat. Rev. Immunol., 11 (10) (2011), pp. 685-692
- (3) Exp. Cell Res., 329 (2) (2014), pp. 248-254
- (4) Cell Rep., 18 (13) (2017), pp. 3204-3218
- (5) Leuk. Res., 19 (1) (1995), pp. 35-41
- (6) Cytokine . 2013 Mar;61(3):885-91

2020

CYKLA study

Cytokines étudiées:

- Survie
- Chimio-resistance
- Modulation de l'immunité
innée et/ou adaptative

=> **FLT3L + 6 autres cytokines:**

IL-1b

IL-6

IL-10

GM-CSF

TNFa

SCF

Cell Rep 2017, 18, 3204-3218

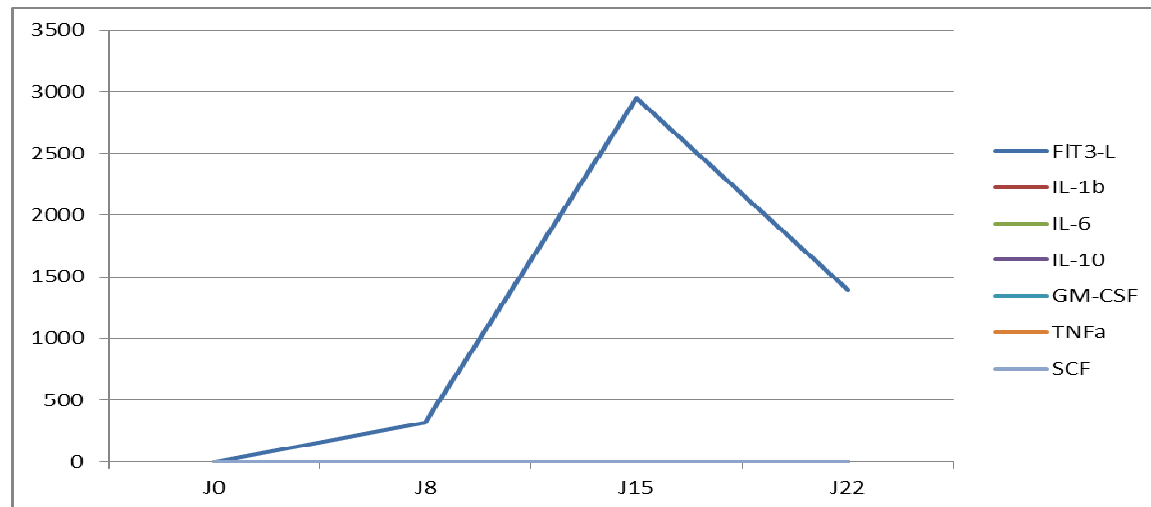
Cytokine 2013, 61, 885-891

Blood 2010, 116, 4251-4261

CYKLA study

- 62 patients LAM de FLAM FLAL study
- Plasma J1 8 15 22
- 434 échantillons analysés
- Suivi médian allongé (18 => 28 mois)
- ELN2010 => ELN2017

CYKLA study résultats



**Profile des 7 cytokines durant l'induction LAM
pour toute la cohorte (n=62)**

=> Pas de profils particuliers pour les 6 autres cytokines

CYKLA study résultats

FLT3L

RECHUTE/ RÉFRAC TAIRE	FLL	FLD	FLI
	85,7%	32%	19,2%

Blood (2019) 134 (Supplement_1): 1412.

CYKLA study résultats

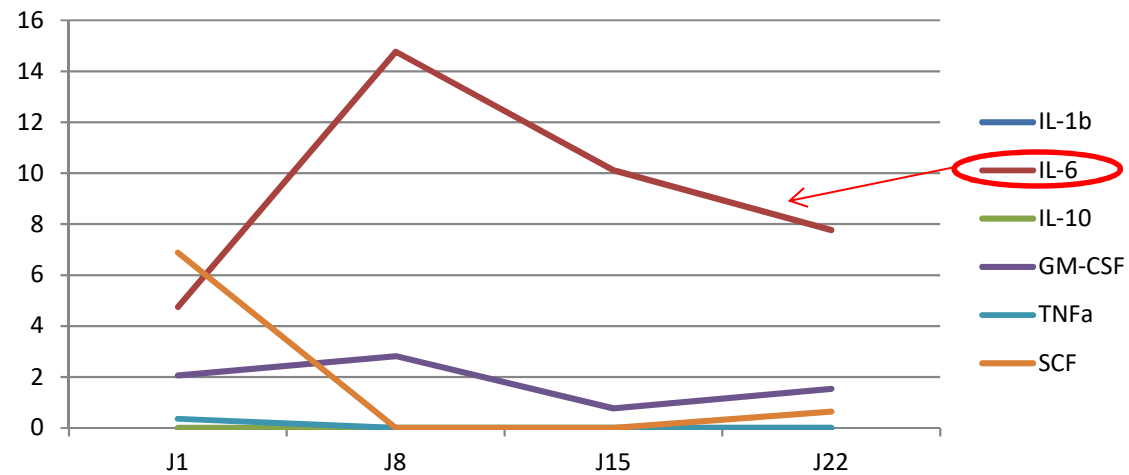
FLT3L

LFS et OS deviennent identiques pour le groupe FLI et le groupe FLD

	FLI + FLD (n=48)	FLL (n=14)
LFS à 2 ans	61,1%	7,1%
OS à 2 ans	66,6%	36,7% (p=0,11)

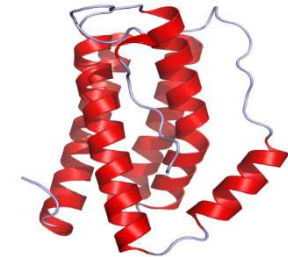
=> On passe à 2 groupes: FLI+FLD versus FLL

CYKLA study résultats



**Profile des 6 cytokines durant l'induction LAM
chez les patients FLI+FLD (n=48)**

IL-6



- Pro-inflammatoire / inflammation et cancer++
- Production :
 - induite par TNF-alpha
 - par macrophages, monocytes, parfois par le blaste lui meme ^{1,2}
- Effet variable sur la pousse des blastes leucémiques ^{3,4}
- IL-6 /R IL-6 **active la voie JAK/STAT3**, associée à la chimio-resistance et à une moins bonne survie dans différents cancers

¹J Cell Physiol 1991;148:353–61

²Leuk Lymphoma 1996;21:49–52

³Cancer 2008;113:1605–13

⁴Ann Hematol 1999;78:173–9.

⁵Cytokine. 2014;70:11–20

CYKLA study résultats

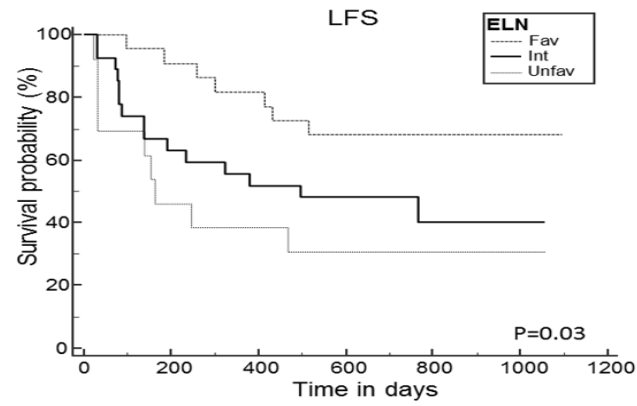
Parmi les 48 patients du groupe FLI/FLD:

- Comparaison des médianes des 6 cytokines entre les patients R/R + décédés versus les autres (ROC):
- **Patients avec meilleures survies = IL-6 bas à J22** (<15,5pg/mL, médiane)

	FLI/FLD et IL-6 < 15,5	FLI/FLD et IL-6 > 15,5
LFS à 2 ans	74,2%	38,4% (p=0,005)
OS à 2 ans	77,1%	38,4% (p=0,009)

CYKLA study:

ELN2017



FLT3L IL-6

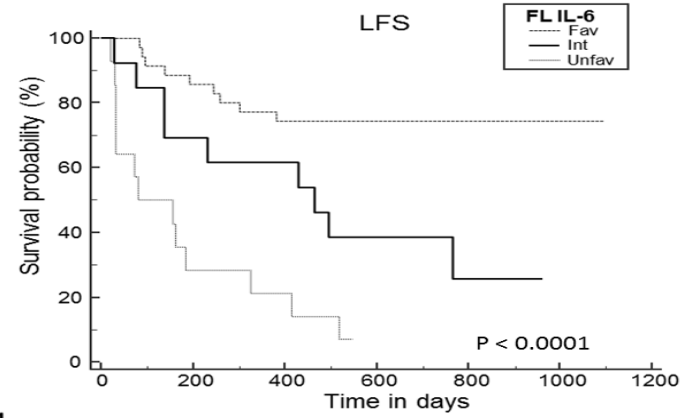
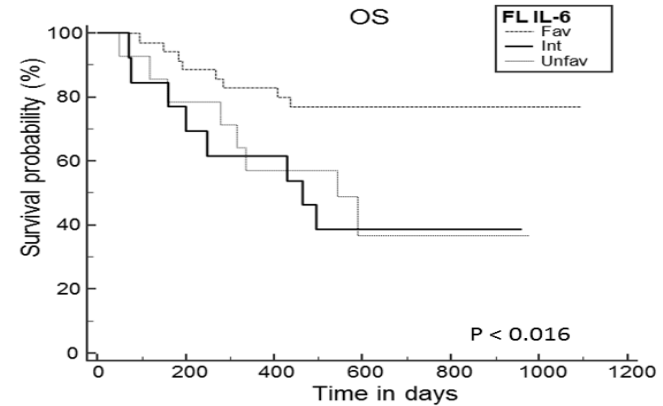
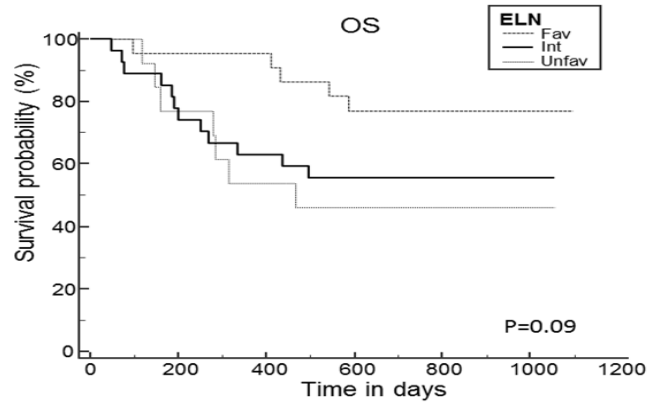


Figure 1



CYKLA study résultats

En analyse multivariée

- **L'ELN 2017** uniquement associée à l'OS (HR: 1.86; 95%CI: 1.03-3.36, p=0.03)
- **Nouvelle classification cytokines** était la seule associée:
 - à **l'OS HR: 3.66**; 95%CI: 1.36-9.83, p=0.009
 - et à **LFS HR: 3.34**; 95%CI: 1.30-8.54, p=0.01

CYKLA study

Conclusions :

Avec un suivi plus long:

- On distingue 2 profils d'évolution du FLT3L
- augmentation à partir du J1 (FLI/FLD)
- faible tout au long de l'induction (FLL)

Un taux d'IL6 élevé en fin d'induction (J22) confère un moins bon pronostic au groupe FLI/FLD

3 groupes au pronostic différent :

**FLI/FLD IL6 bas = FAVORABLE
FLI/FLD IL6 haut = INTERMEDIAIRE
FLL = DEFAVORABLE**

2020, 2021...

À suivre

FLAMVAL = cohorte de validation du score pronostic FLT3L-IL6 (n=201 patient)

FLAM-MDS : Evaluation en cours du profile d'évolution du FLT3L dans les SMD de haut risque (GFM-CPX-MDS) (NCT04273802)

TOCILAM = ajout du TOCILIZUMAB à une induction 3+7

Essai de phase 1

LAM R/R et de novo mauvais pronostic

ANSM OK, soumis au CPP

Remerciements

Professeur Patrice Chevallier, Service d'hématologie clinique du CHU de Nantes

Tous les co-investigateurs, IDE et ARCs du centre

Joelle Gaschet, *CRCINA, INSERM, CNRS, Université de Nantes*

Professeur Marie-Christine Béné, Laboratoire d'hématologie du CHU de Nantes

Financements:

DHU oncogreffe de Nantes

L'HEMA <https://www.lhema.fr/>

Centre de Ressources Biologiques, CHU de Nantes

Les patients !

