



Centre Hospitalier Régional
Universitaire de Lille



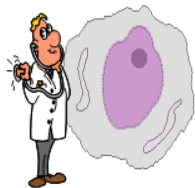
Leucémies aiguës lymphoblastiques B Ph- de l'adulte

Florence PASQUIER

A

I

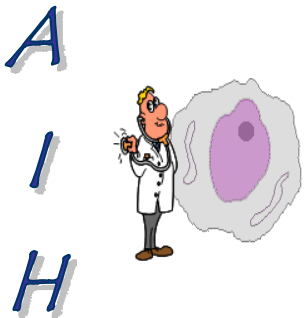
H



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

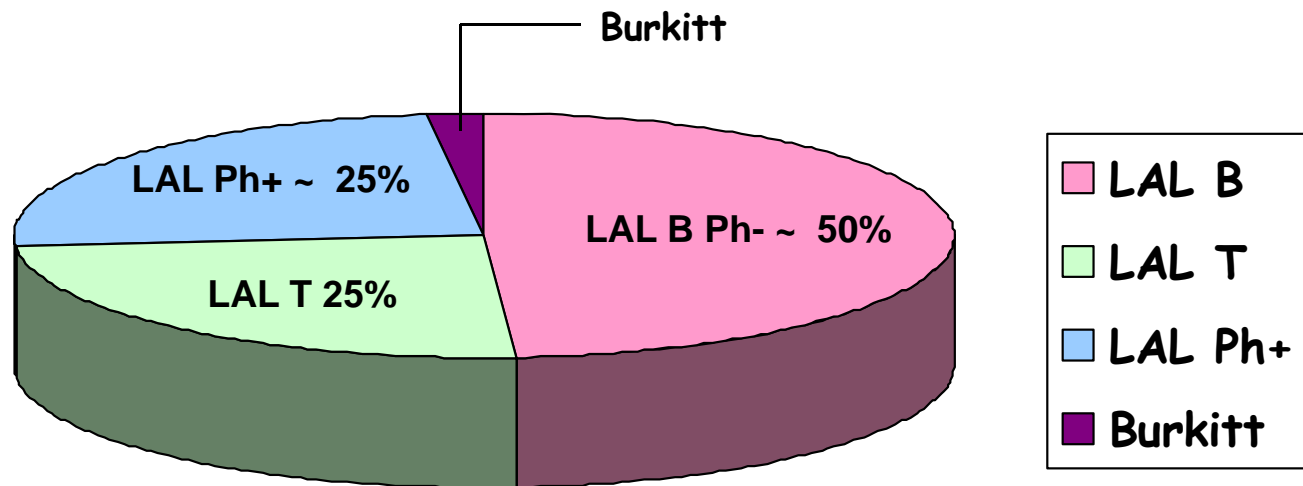
sfh

Epidémiologie



sfh

- Incidence annuelle : 1.5 pour 100 000 habitants
- Hommes > femmes
- LAL : 10 à 20% des leucémies aiguës de l'adulte

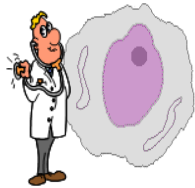


Facteurs pronostiques

A

I

H



sfh

Au diagnostic

- Âge > 35 ans
- Leucocytes > $30 \cdot 10^9/L$
- Atteinte du SNC (5 à 7%)
- LAL pro-B (CD10-)
- Cytogénétique, biologie moléculaire :
 - t(4;11) : MLL-AF4
 - t(1,19) : E2A-PBX1
 - Index d'ADN (haploïdie, near-triploïdie)

Réponse au traitement

- **Précoce :**
 - Corticorésistance (Annino, *Blood*, 2002)
 - Chimiorésistance (Thomas, *JCO*, 2004)
- **Post-induction :**
 - Absence de rémission complète hématologique
 - Maladie résiduelle post-induction $\geq 10^{-2}$

(Huguet, *ASH*, 2006)

- Patients à haut risque (75%)
- Patients à risque standard (25%)



Prise en charge thérapeutique

Maladie résiduelle (MRD)

Persistance de cellules leucémiques indétectables par
les techniques conventionnelles

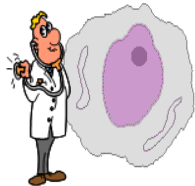


Plus bas niveau détectable par les techniques
actuelles

A

I

H



sfh

- RQ-PCR
- Transcrits spécifiques : 15 à 30%
- Réarrangements IgH/TCR : 70-90%
- Sensibilité minimale requise : 10^{-4}
- Valeur pronostique reconnue chez l'enfant



Qu'en est-il chez l'adulte ?

Valeur pronostique : OS et DFS

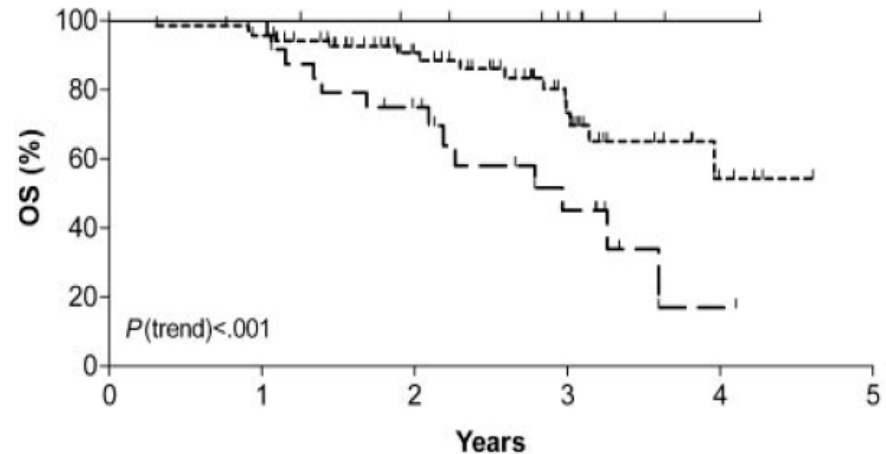
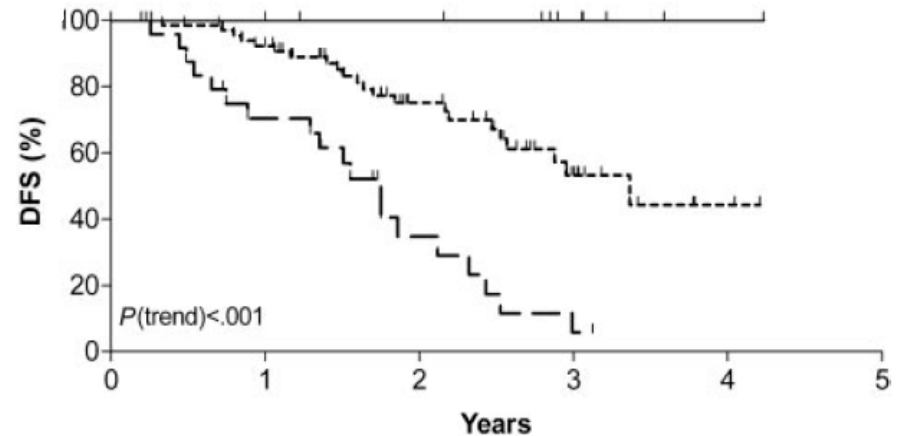
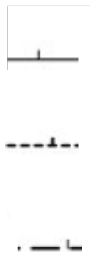
GMALL 07/93 et 06/99

Stratification en fonction de la MRD à J11, J24, S16 :



Groupes pronostiques :

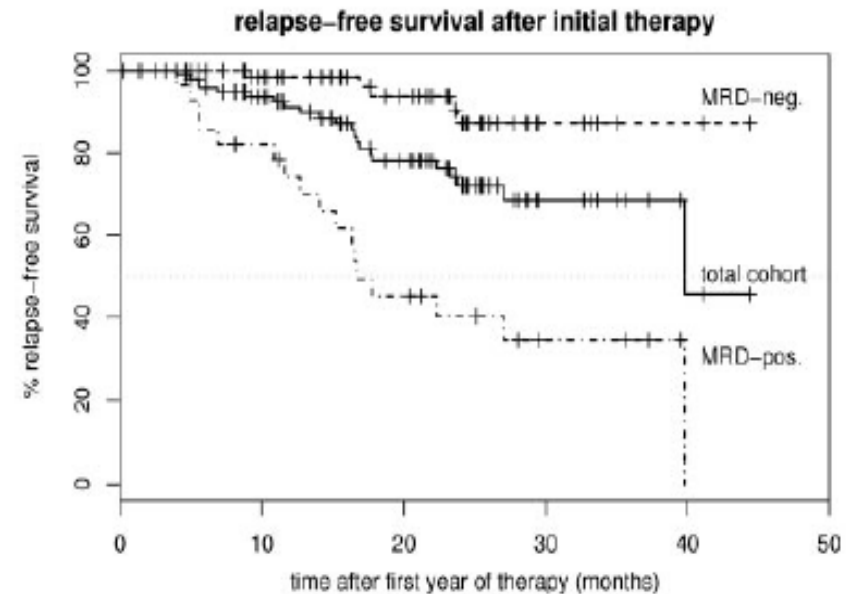
- Bon pronostic
- Pronostic intermédiaire
- Mauvais pronostic



Valeur pronostique : rechute

| Variable | No. of Cases (N = 66) | Observed/Expected Relapses* | Relative Risk of Relapse† | P (log rank)‡ for DFS |
|--------------------------------|-----------------------|-----------------------------|---------------------------|-----------------------|
| MRD test | | | | .016 |
| 0-2 months | | | | |
| MRD positive | 17 | 12/8.84 | 1.36 | < .0001 |
| MRD negative | 19 | 6/9.88 | 0.61 | |
| 3-5 months | | | | |
| MRD positive | 19 | 16/9.88 | 1.62 | < .0001 |
| MRD negative | 29 | 7/15 | 0.47 | |
| 6-9 months | | | | |
| MRD positive | 11 | 11/5.72 | 1.92 | .0019 |
| MRD negative | 16 | 3/8.32 | 0.36 | |
| 10-24 months | | | | |
| MRD positive | 6 | 5/3.12 | 1.6 | .53 (NS) |
| MRD negative | 20 | 5/10.4 | 0.48 | |
| Age at presentation | | | | |
| 15-24 years | 32 | 16/16.64 | 0.96 | .78 (NS) |
| 25-34 years | 19 | 10/9.88 | 1.01 | |
| 35-55 years | 15 | 8/7.8 | 1.02 | |
| WBC count at presentation | | | | |
| $\leq 10 \times 10^9/L$ | 35 | 21/18.2 | 1.15 | .78 (NS) |
| $> 10, \leq 100 \times 10^9/L$ | 18 | 6/9.36 | 0.64 | |
| $> 100 \times 10^9/L$ | 7 | 4/3.64 | 1.10 | |

GMALL 06/99 et 07/03



- Délai moyen entre conversion de la MRD et rechute : 4 mois

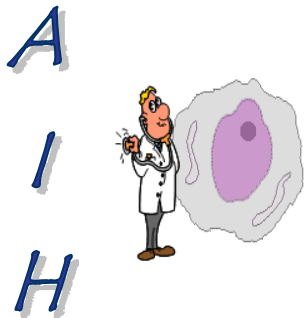
Mortuza, *JCO*, 2002

Raff, *Blood*, 2007

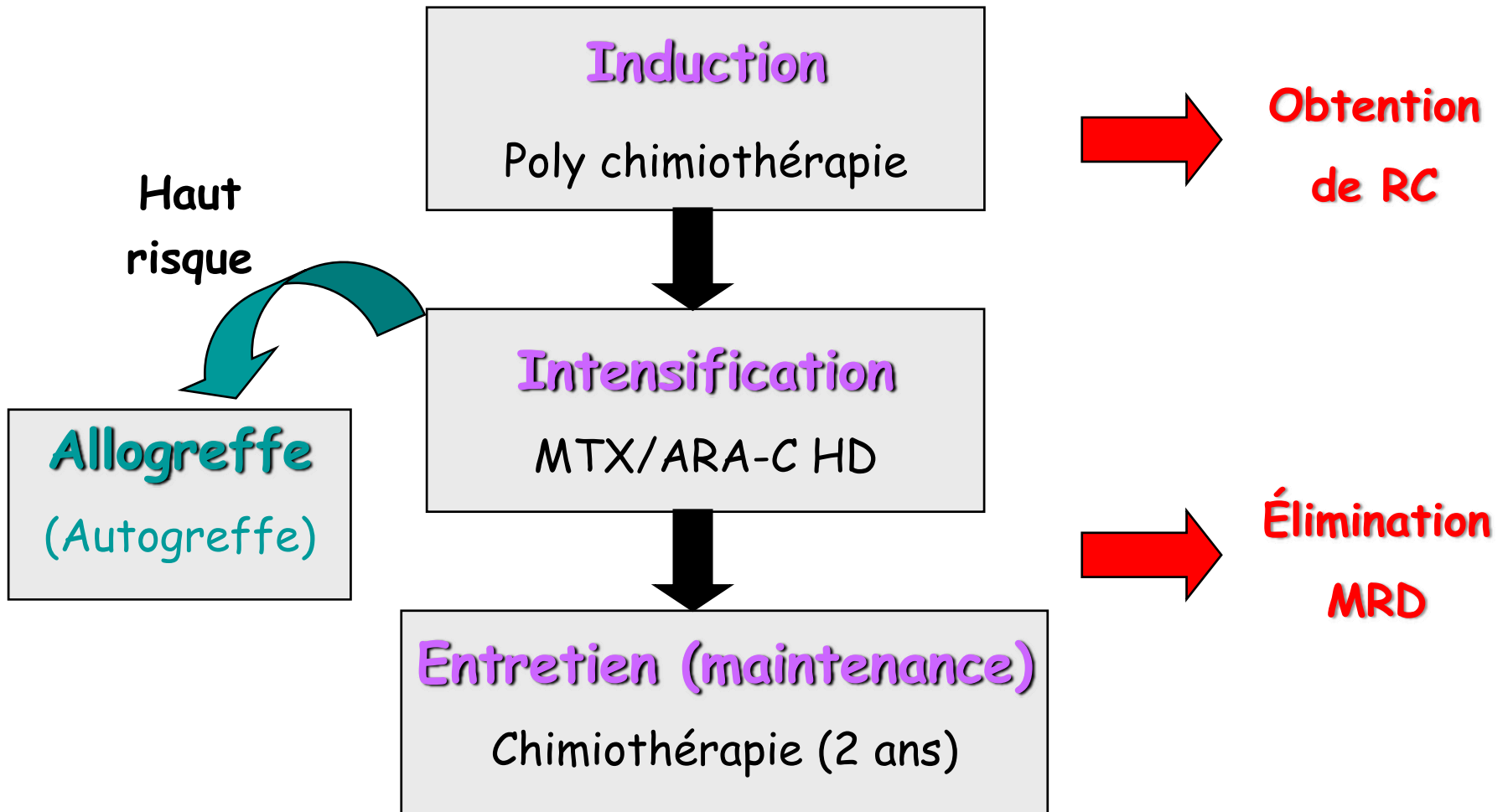
Conclusion

- Facteur pronostique (OS, DFS, rechute)
- Monitoring régulier et continu
- Évolution plus lente qu'en pédiatrie
- Indication d'allogreffe ?
- Traitement des rechutes moléculaires ?

Traitement

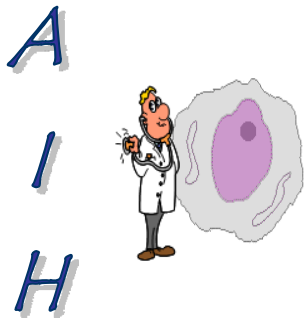


sfh



Induction

≥ 4 molécules



sfh

| Etude | Référence | Induction | n | Pts | RC |
|----------------|-------------------------------------|-------------------------|------|------|------------|
| MRC/ECOG E2993 | Rowe, <i>Blood</i> , 2006 | D,V,P,L,E,A, 6MP | 1521 | Tous | 91% |
| GRAALL2003 | Huguet, <i>ASH</i> , 2006 | Préphase, D,V,P,L,E | 212 | Tous | 93% |
| PETHEMA ALL93 | Ribera, <i>Haematologica</i> , 2005 | D,V,P,L,E | 222 | HR | 82% |
| Hyper-CVAD | Kantarjian, <i>Cancer</i> , 2004 | Hyper-CVAD | 288 | Tous | 92% |
| LALA94 | Thomas, <i>JCO</i> , 2004 | D/I,V,P,E | 922 | Tous | 86% |
| GOELAL02 | Hunault, <i>Blood</i> , 2004 | Préphase, I,P,V,L | 198 | HR | 86% |
| GIMEMA0288 | Annino, <i>Blood</i> , 2002 | Préphase, D,P,V,+/-E | 778 | Tous | 82% |
| CALGB911 | Larson, <i>Blood</i> , 1998 | D,P,V,L,E | 198 | HR | 82% |

P : prednisone, V : vincristine, L : L-asparaginase, D : daunorubicine, I : idarubicine, E : endoxan



Taux de RC > 90% dans les études les plus récentes

| Etude | Référence | Induction | n | Pts | RC |
|-------------------|-------------------------------------|-------------------------------|------|------|-----|
| MRC/ECOG E2993 | Rowe, <i>Blood</i> , 2006 | D,V,P,L,E,A, 6MP | 1521 | Tous | 91% |
| GRAALL2003 | Huguet, <i>ASH</i> , 2006 | Préphase, D,V,P,L,E | 212 | Tous | 93% |
| PETHEMA ALL93 | Ribera, <i>Haematologica</i> , 2005 | D,V,P,L,E | 222 | HR | 82% |
| Hyper-CVAD | Kantarjian, <i>Cancer</i> , 2004 | Hyper-CVAD | 288 | Tous | 92% |
| LALA94 | Thomas, <i>JCO</i> , 2004 | D/I,V,P,E | 922 | Tous | 86% |
| GOELAL02 | Hunault, <i>Blood</i> , 2004 | Préphase, I,P,V,L | 198 | HR | 86% |
| GIMEMAO288 | Annino, <i>Blood</i>, 2002 | Préphase D,P,V,+/-E | 778 | Tous | 82% |
| CALGB911 | Larson, <i>Blood</i> , 1998 | D,P,V,L,E | 198 | HR | 82% |

P : prednisone, V : vincristine, L : L-asparaginase, D : daunorubicine, I : idarubicine, E : endoxan

| Etude | Référence | Induction | n | Pts | RC |
|----------------|-------------------------------------|-------------------------|------|------|-----|
| MRC/ECOG E2993 | Rowe, <i>Blood</i> , 2006 | D,V,P,L,E,A, 6MP | 1521 | Tous | 91% |
| GRAALL2003 | Huguet, <i>ASH</i> , 2006 | Préphase, D,V,P,L,E | 212 | Tous | 93% |
| PETHEMA ALL93 | Ribera, <i>Haematologica</i> , 2005 | D,V,P,L,E | 222 | HR | 82% |
| Hyper-CVAD | Kantarjian, <i>Cancer</i> , 2004 | Hyper-CVAD | 288 | Tous | 92% |
| LALA94 | Thomas, <i>JCO</i> , 2004 | D/I ,V,P,E | 922 | Tous | 86% |
| GOELAL02 | Hunault, <i>Blood</i> , 2004 | Préphase, I,P,V,L | 198 | HR | 86% |
| GIMEMA0288 | Annino, <i>Blood</i> , 2002 | Préphase, D,P,V,+/-E | 778 | Tous | 82% |
| CALGB911 | Larson, <i>Blood</i> , 1998 | D,P,V,L,E | 198 | HR | 82% |

P : prednisone, V : vincristine, L : L-asparaginase, D : daunorubicine, I : idarubicine, E : endoxan

| Etude | Référence | Induction | n | Pts | RC |
|-------------------|-------------------------------------|---------------------------------|------|------|-----|
| MRC/ECOG E2993 | Rowe, <i>Blood</i> , 2006 | D,V,P,L,E,A, 6MP | 1521 | Tous | 91% |
| GRAALL2003 | Huguet, <i>ASH</i> , 2006 | Préphase, D,V,P,L,E | 212 | Tous | 93% |
| PETHEMA ALL93 | Ribera, <i>Haematologica</i> , 2005 | D,V,P,L,E | 222 | HR | 82% |
| Hyper-CVAD | Kantarjian, <i>Cancer</i> , 2004 | Hyper-CVAD | 288 | Tous | 92% |
| LALA94 | Thomas, <i>JCO</i> , 2004 | D/I,V,P,E | 922 | Tous | 86% |
| GOELAL02 | Hunault, <i>Blood</i> , 2004 | Préphase, I,P,V,L | 198 | HR | 86% |
| GIMEMA0288 | Annino, <i>Blood</i>, 2002 | Préphase, D,P,V, +/-E | 778 | Tous | 82% |
| CALGB911 | Larson, <i>Blood</i> , 1998 | D,P,V,L,E | 198 | HR | 82% |

P : prednisone, V : vincristine, L : L-asparaginase, D : daunorubicine, I : idarubicine, E : endoxan

| Etude | Référence | Induction | n | Pts | RC |
|-------------------|-------------------------------------|-------------------------|------|------|-----|
| MRC/ECOG E2993 | Rowe, <i>Blood</i> , 2006 | D,V,P,L,E,A, 6MP | 1521 | Tous | 91% |
| GRAALL2003 | Huguet, <i>ASH</i> , 2006 | Préphase, D,V,P,L,E | 212 | Tous | 93% |
| PETHEMA ALL93 | Ribera, <i>Haematologica</i> , 2005 | D,V,P,L,E | 222 | HR | 82% |
| Hyper-CVAD | Kantarjian, <i>Cancer</i> , 2004 | Hyper-CVAD | 288 | Tous | 92% |
| LALA94 | Thomas, <i>JCO</i> , 2004 | D/I,V,P,E | 922 | Tous | 86% |
| GOELAL02 | Hunault, <i>Blood</i> , 2004 | Préphase, I,P,V,L | 198 | HR | 86% |
| GIMEMA0288 | Annino, <i>Blood</i> , 2002 | Préphase, D,P,V,+/-E | 778 | Tous | 82% |
| CALGB911 | Larson, <i>Blood</i> , 1998 | D,P,V,L,E | 198 | HR | 82% |

P : prednisone, V : vincristine, L : L-asparaginase, D : daunorubicine, I : idarubicine, E : endoxan

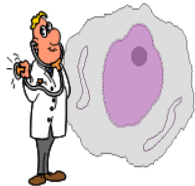
Apport des protocoles pédiatriques

- Augmentation de la dose cumulée des drogues (prednisone, vincristine, L-asparaginase)
- Délai entre RC1 et consolidation raccourci

A

I

H



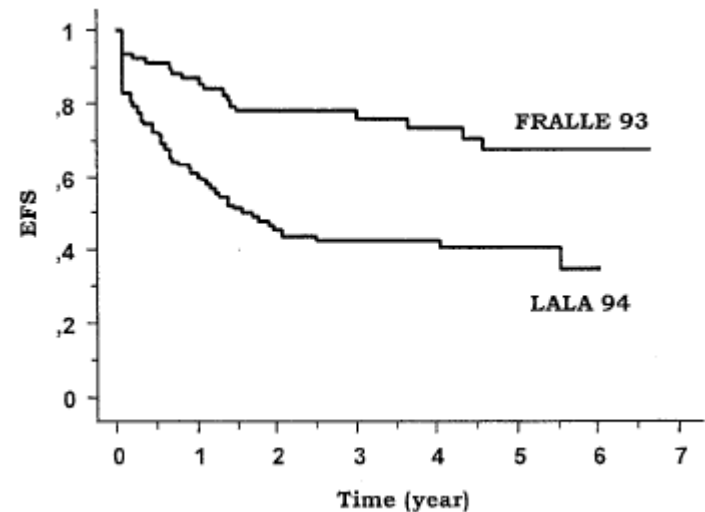
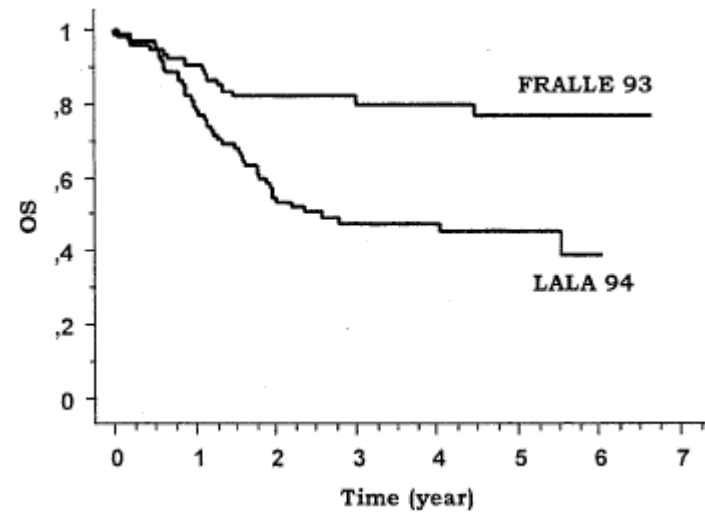
sfh

Protocoles pédiatriques vs adultes

| Cooperative Group/ Study Period | No. of Patients | CR (%), 5-year | EFS (%), 5-year |
|-------------------------------------|--------------------|-------------------|--------------------|
| North America 1988-1998 | | | |
| Age of patients (yrs): 16-21 | | | |
| CCG 1882 (peds) | 196 | 96 | 64* |
| CALGB 8811-9511 (adult) | 103 | 93 | 38* |
| French 1993-1994 | | | |
| Age of patients (yrs): 15-20 | | | |
| FRALLE-93 (peds) | 77 | 94 | 67 |
| LALA-94 (adult) | 100 | 83 | 41 |
| Dutch 1985-1999 | | | |
| Age of patients (yrs): 15-20 | | | |
| DCOG-ALL (peds) | | | |
| 15-18 yrs | 47 | 98 | 69 |
| HOVON (adult) | | | |
| 15-18 yrs | 44 | 91 | 34 |
| 19-20 yrs | 29 | 90 | 34 |
| Italian 1996-2000, | | | |
| Age of patients (yrs): 14-18 | | | |
| AIEOP (peds) | 153 | 94 | 83† |
| GIMEMA (adults) | 95 | 95 | 55† |

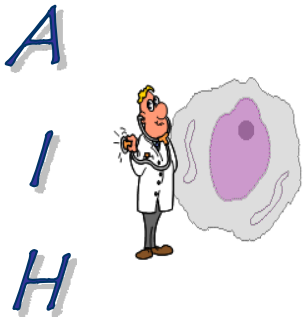
DeAngelo, *ASH*, 2005

FRALLE93 vs LALA94



Boissel, *JCO*, 2003

Intensification



sfh

| Etude | Réf. | n | RC | DFS 5ans | OS 5ans |
|----------------|-------------------------------------|------|-----|----------|---------|
| MRC/ECOG E2993 | Rowe, <i>Blood</i> , 2006 | 1521 | 91% | - | 41% |
| GRAALL2003 | Huguet, <i>ASH</i> , 2006 | 212 | 93% | 46% | - |
| PETHEMA ALL93 | Ribera, <i>Haematologica</i> , 2005 | 222 | 82% | 37% | 35% |
| Hyper-CVAD | Kantarjian, <i>Cancer</i> , 2004 | 288 | 92% | - | 39% |
| LALA94 | Thomas, <i>JCO</i> , 2004 | 922 | 86% | 34% | 33% |
| GOELAL02 | Hunault, <i>Blood</i> , 2004 | 198 | 86% | - | 41% |
| GIMEMA0288 | Annino, <i>Blood</i> , 2002 | 778 | 82% | 29% | - |
| CALGB911 | Larson, <i>Blood</i> , 1998 | 198 | 82% | 40% | 43% |

P : prednisone, V : vincristine, L : L-asparaginase, D : daunorubicine, I : idarubicine, E : endoxan.



Survie à long terme :

- ~ 40% chez les moins de 60 ans,
- < 10% chez les plus de 60 ans

Principes des études multicentriques

- Analyse en intention de traiter
- Randomisation « génétique »

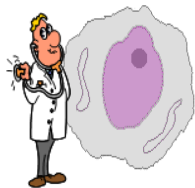
↔ - < 50-55 ans + donneur génocentique : allogreffe
- sinon : autogreffe / chimiothérapie

Allogrefe

A

I

H



sfh

DFS et OS : Patients à haut risque

| | Donneur | Pas de donneur | p |
|---------------------------|---------|-------------------|-------|
| LALA-94 * | | | |
| DFS 10 ans | 45% | 18% | .007 |
| GOELAL02 ** | | | |
| DFS 6 ans | 75% | 31% | .0004 |
| OS 6 ans | 75% | 39% | .003 |
| MRC/ECOG E2993 *** | | | |
| OS 5 ans | 41% | 35% | 2 |

* : Thomas, *JCO*, 2004; ** : Hunault, *Blood*, 2004, *** : Goldstone, *Blood*, 2008.

DFS et OS :

Patients à haut risque

| | Donneur | Pas de donneur | p |
|---------------------------|---------|----------------|-------|
| LALA-94 * | | | |
| DFS 10 ans | 45% | 18% | .007 |
| GOELAL02 ** | | | |
| DFS 6 ans | 75% | 31% | .0004 |
| OS 6 ans | 75% | 39% | .003 |
| MRC/ECOG E2993 *** | | | |
| OS 5 ans | 41% | 35% | 2 |

* : Thomas, *JCO*, 2004; ** : Hunault, *Blood*, 2004, *** : Goldstone, *Blood*, 2008.

! TRM 36% (donneur) vs 14% (pas de donneur)

OS : Patients à risque standard

MRC-ECOG E2993 : (Goldstone, *Blood*, 2008)

- ~ 2000 patients
- Inclusion des patients à risque standard
- OS 5 ans : 62% (donneur) vs 52% (pas donneur), p:.02

Taux de rechute

| | Donneur | Pas de donneur | p |
|-------------------------|---------|----------------|----------|
| MRC/ECOG E2993 * | | | |
| Risque Standard | 24% | 49% | < .00005 |
| Haut Risque | 37% | 63% | < .00005 |
| LALA-94 ** | | | |
| Haut Risque | 36% | 62% | .001 |
| GOELAL02 *** | | | |
| Haut Risque | 12% | 56% | .0001 |

* : Goldstone, *Blood*, 2008 : rechute à 10 ans; ** : Thomas, *JCO*, 2004 : rechute à 5 ans; *** : Hunault, *Blood*, 2004 : rechute à 5 ans



DFS et taux de rechute améliorés: effet GVL

Allogreffe phénoïdentique

- Pas d'essai randomisé
- MRC/ECOG E2993 (Goldstone, *Blood*, 2008) :
 - 33 patients HR en RC1
 - DFS : 50% à 3 ans
 - TRM : 30% à 3 ans



Indication pour les patients HR sans donneur génoidentique en RC1 ?

Avenir

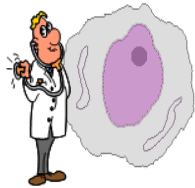
- Allogreffe génoidentique pour tous les patients en RC1?
- Place de l'allogreffe phénoïdentique ?
- Diminution de la TRM.
- Stratification par MRD ?

Autogreffe (ASCT)

A

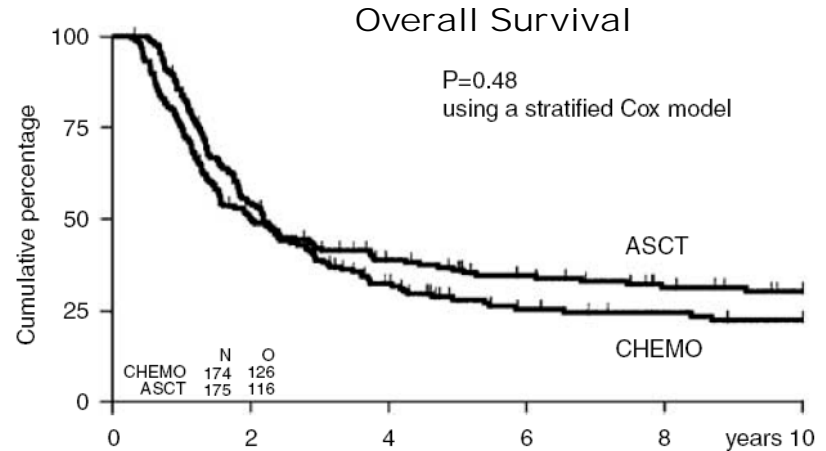
I

H

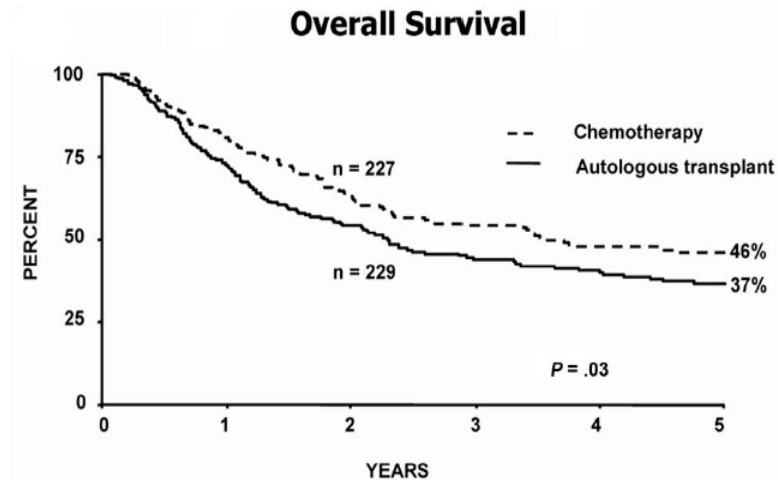


sfh

- **LALA94:**
Pas de différence
significative ASCT/CT
(Dhédin, *Leukemia*, 2006)



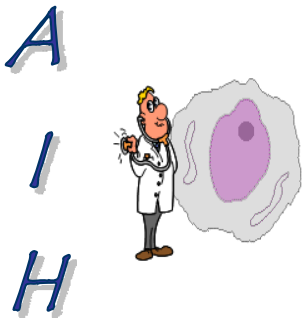
- **MRC/ECOG E2993:**
avantage en faveur de la
chimiothérapie (DFS, OS)
(Goldstone, *Blood*, 2008)



Pas d'indication d'ASCT en 1ère ligne

Rechutes

> 50% des patients



sfh

LALA-94

(Tavernier, *Leukemia*, 2007)

- 421/771
- Traitement variable
- **RC2 : 44%**
- **DFS 5 ans : 14%**
- **OS 5 ans : 7%**

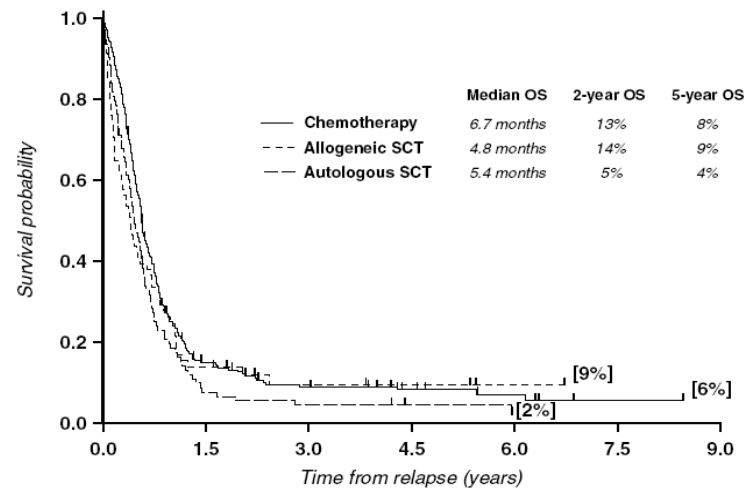
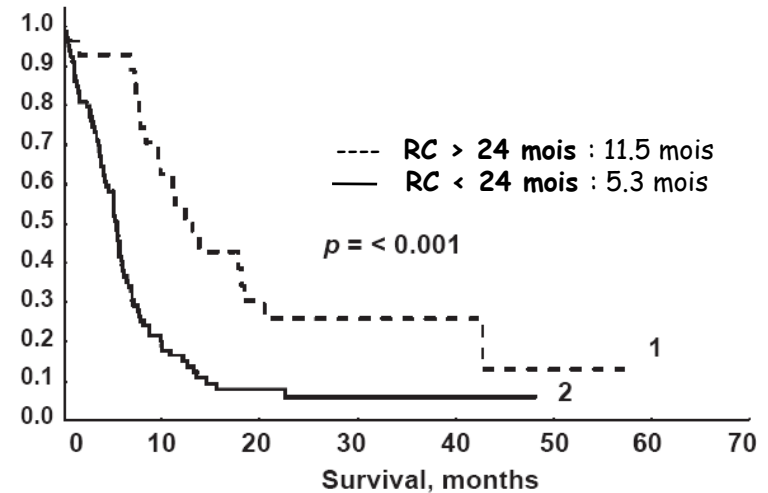
GIMEMA ALL97

(Camera, *Haematologica*, 2001)

- 135 patients dont 27 réfractaires
- Ara-C HD + IDA puis allogreffe
- **RC2 : 52%**
- **DFS 3 ans : 16%** (pts en RC2)
- **OS 3 ans : 10%** (tous)

Facteurs pronostiques

- Allogreffe en RC2
- Durée de RC1 longue
- 1ère ligne : non



Traitement de rechute



Pas de consensus

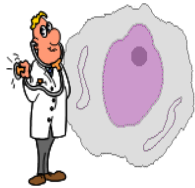
- Allogreffe génoidentique
- Allogreffe phénoïdentique
- Allogreffe haploïdentique
- Allogreffe de cordon
- Chimiothérapie
- Nouvelles molécules

Nouvelles thérapeutiques

A

I

H



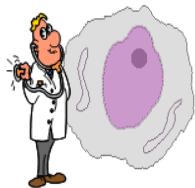
sfh

Nouvelles formulations de molécules actuellement utilisées

A

I

H



sfh

Asparaginase

- *E.Coli* (Kidrolase®)
- *Erwinia carotovora*
- **PEG-asparaginase (Oncaspar®) :**
 - Forme pégylée de *E.Coli*
 - Moins immunogène
 - Demi-vie plus longue (5 fois)
 - **En première ligne** (avant : patients allergiques)

GRASPA

- Asparaginase encapsulée dans des érythrocytes humains allogéniques
- **Phase I** : (Kravtsoff, Eur. J. Clin. Pharmacol., 1996)
 - 13 patients
 - Augmentation de la demi-vie (1.28j → 30j),
 - Aucune réaction immunoallergique
- **GRASPALL : étude de phase I/II**
 - Patients en 1ère rechute, de 1 à 55 ans
 - COOPRALL, Peg-aspa → Graspaspa
 - Objectif principal : dose optimale pour la déplétion en asparaginase

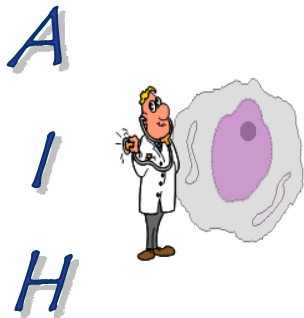
Autres

- Aracytine liposomale (Dépocyte®)
- Anthracyclines pégylées / liposomales
- Vincristine liposomale

➔ Amélioration de l'efficacité, diminution de la toxicité

Clofarabine

Analogue nucléosidique (désoxy adénosine)



sfh

Phase II : (Jeha, JCO, 2006)

- 61 patients de 1 à 20 ans
- 3 lignes de traitement antérieures (30% : allogreffés)
- 52mg/m²/j, 5/7 jours, toutes les 2 à 6 semaines
- RC : 12/61 (20%)
- Durée moyenne de réponse ~ 30 semaines
- Survie médiane : 67 semaines



Phase I : (Kantarjian, *JCO*, 2003)

- Schéma d'administration : 40mg/m²/j, 5/7j → RC : 2/13

Phase II : (Kantarjian, *Blood*, 2003)

- RC: 2/12
- Effets secondaires : hépatotoxicité, rash cutané, syndrome pieds-mains, myélosuppression (neutropénies fébriles), nausées-vomissements



Activité anti-leucémique chez LAL réfractaires / en rechute avec une toxicité acceptable

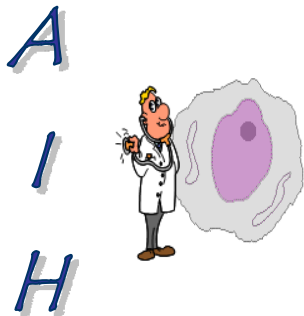
Phase I : EDX-clofarabine (Karp, *Blood*, 2007)

- RC après 1 cure : 4/6 (67%)
- Potentialisation l'effet cytotoxique de l'EDX

Rituximab (Mabthera®)

Anticorps monoclonal anti-CD20 humanisé

~ 40% des LAL B sont CD20+



sfh

R-hyperCVAD

- En 1^{ère} ligne
- **Thomas, *Blood*, 2003 :**
 - RC : 98 vs 91%,
 - DFS 2 ans : 73 vs 40% (p:.04)
- **Thomas, *Cancer*, 2006 :**
 - RC 100% (14/14),
 - OS 3 ans : 89%,
 - EFS 3 ans : 80%,
 - DFS 3 ans : 88%



GRAALL 2005-R

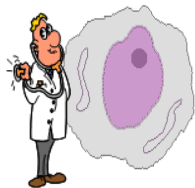
Conclusion

- Taux de RC1 satisfaisant (90%)
- mais demeure de mauvais pronostic
- Allogreffe
- Chimiothérapie
- Nouvelles molécules
- Maladie résiduelle décisionnelle ?

A

I

H



sfh

GRAALL-2005

- Randomisation induction standard/renforcée (séquences hyper-C)
- GRAALL 2005-R : randomisation des LAL B CD20+ (\pm R)
- Allogreffe (génénoïdétique ou phénoïdétique 10/10) pour les patients HR
- Évaluation non décisionnelle de la MRD