



Centre Hospitalier Régional  
Universitaire de Lille



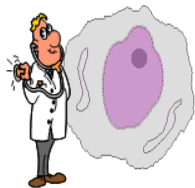
# Leucémies aiguës lymphoblastiques B Ph- de l'adulte

Florence PASQUIER

A

I

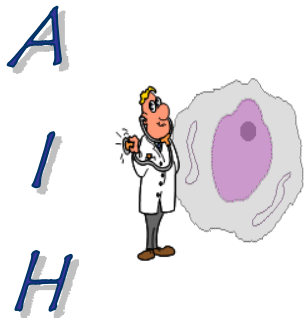
H



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

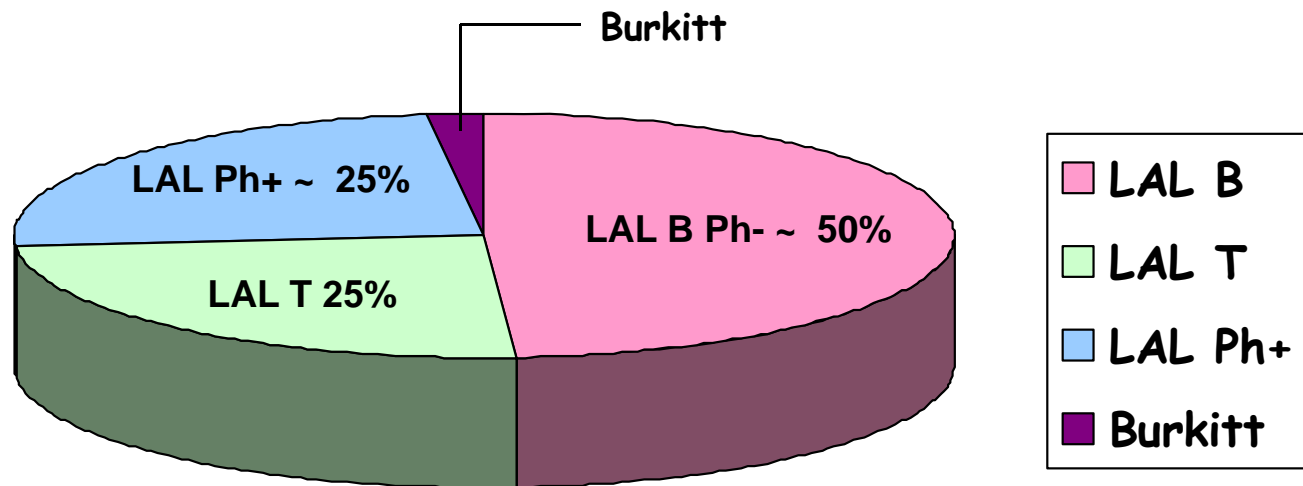
sfh

# Epidémiologie



sfh

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

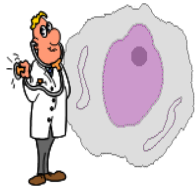


# Facteurs pronostiques

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

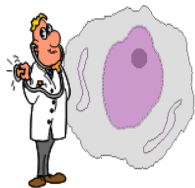


Plus bas niveau détectable par les techniques  
actuelles

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

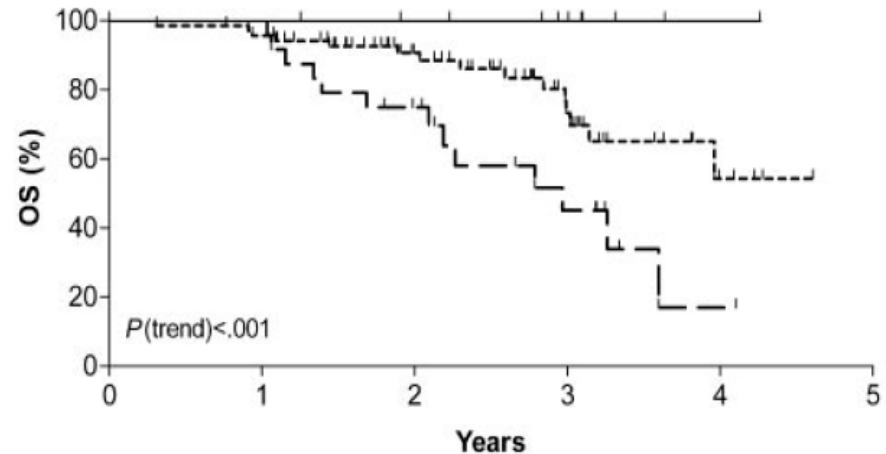
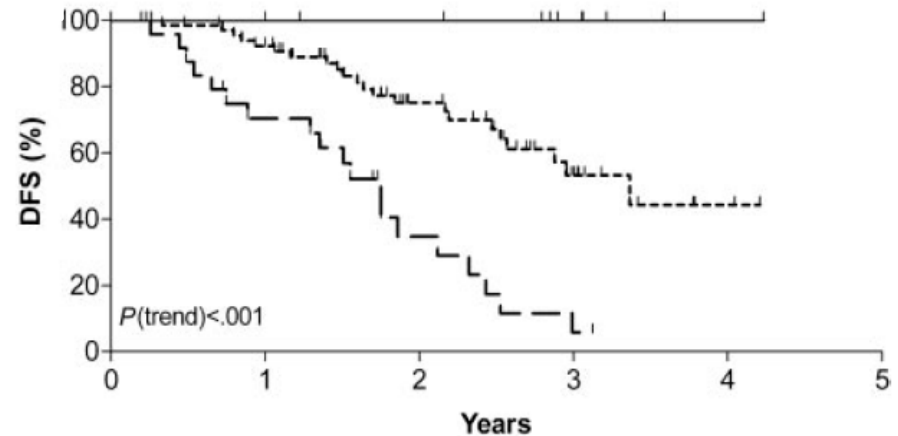
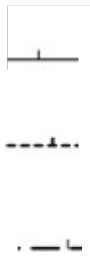
GMALL 07/93 et 06/99

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



Groupes pronostiques :

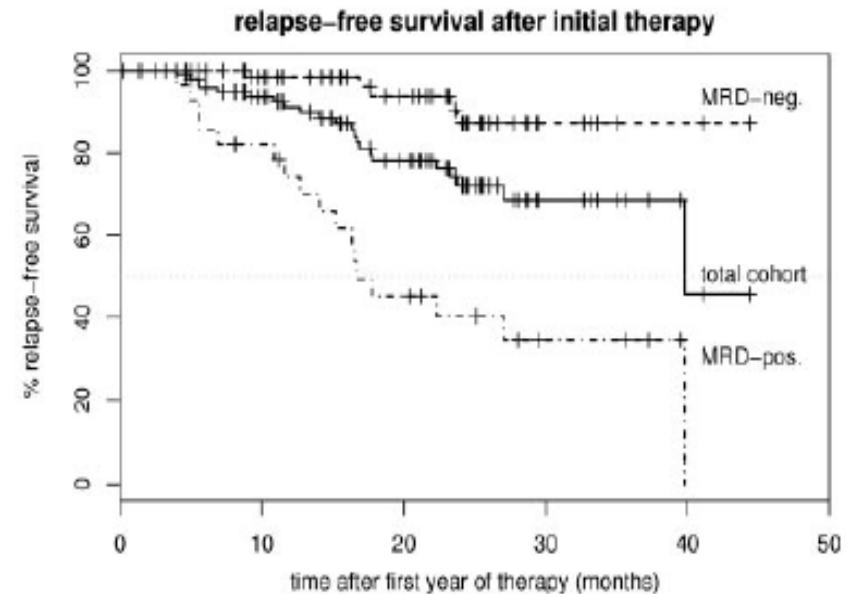
- Bon pronostic
- Pronostic intermédiaire
- Mauvais pronostic



# 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

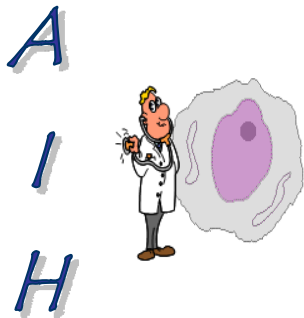
Mortuza, *JCO*, 2002

Raff, *Blood*, 2007

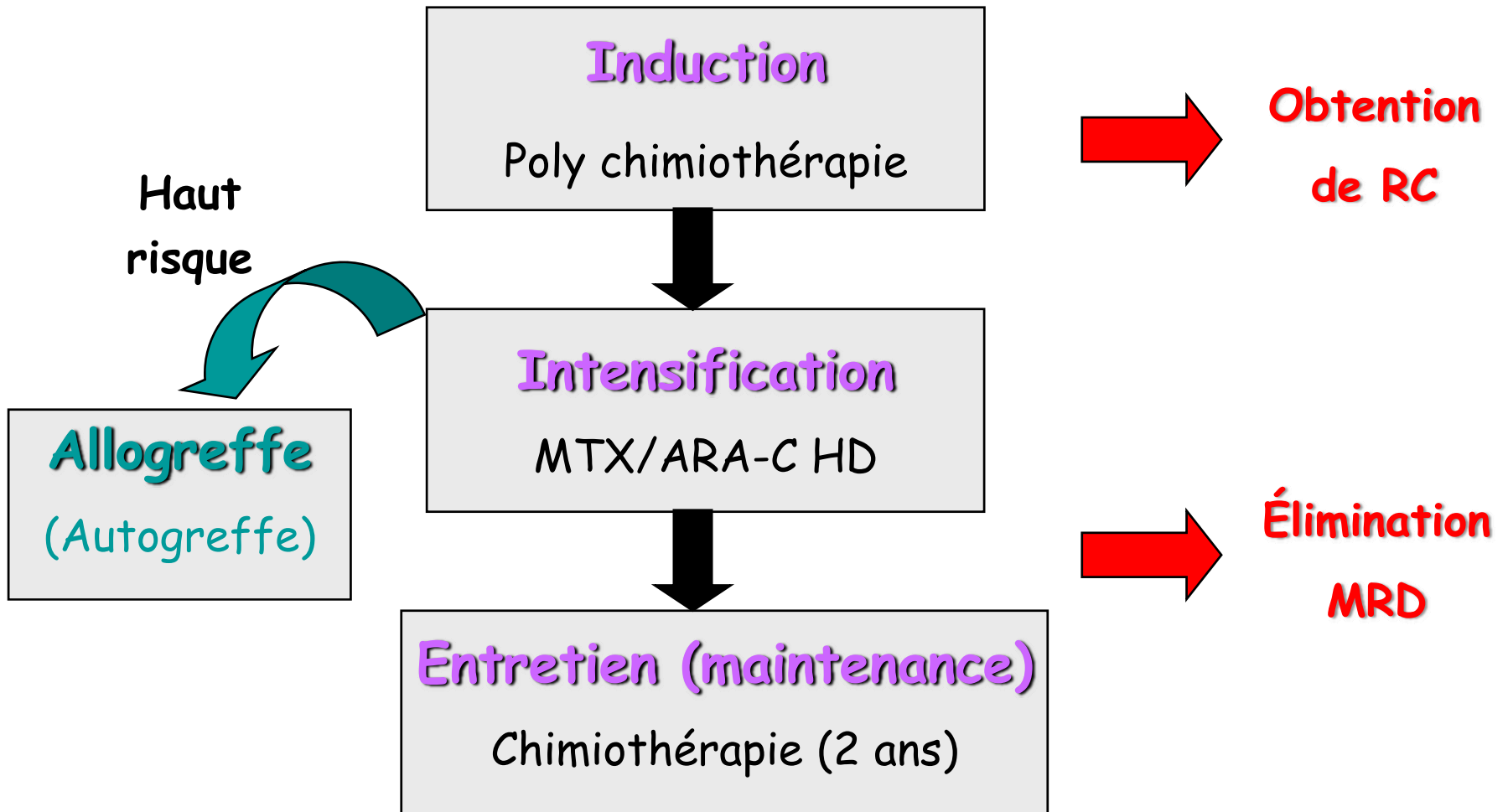
# Conclusion

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

# Traitement

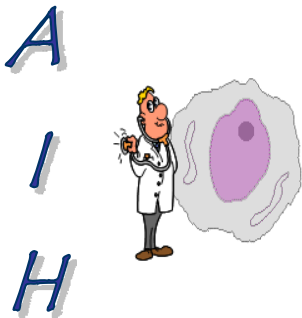


sfh



# Induction

$\geq 4$  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	<b>91%</b>
GRAALL2003	Huguet, <i>ASH</i> , 2006	Préphase, D,V,P,L,E	212	Tous	<b>93%</b>
PETHEMA ALL93	Ribera, <i>Haematologica</i> , 2005	D,V,P,L,E	222	HR	<b>82%</b>
Hyper-CVAD	Kantarjian, <i>Cancer</i> , 2004	Hyper-CVAD	288	Tous	<b>92%</b>
LALA94	Thomas, <i>JCO</i> , 2004	D/I,V,P,E	922	Tous	<b>86%</b>
GOELAL02	Hunault, <i>Blood</i> , 2004	Préphase, I,P,V,L	198	HR	<b>86%</b>
GIMEMA0288	Annino, <i>Blood</i> , 2002	Préphase, D,P,V,+/-E	778	Tous	<b>82%</b>
CALGB911	Larson, <i>Blood</i> , 1998	D,P,V,L,E	198	HR	<b>82%</b>

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%
<b>GIMEMA0288</b>	<b>Annino, <i>Blood</i>, 2002</b>	<b>Préphase</b> 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%
<b>LALA94</b>	Thomas, <i>JCO</i> , 2004	<b>D/I</b> ,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%
<b>GIMEMA0288</b>	<b>Annino, <i>Blood</i>, 2002</b>	Préphase, D,P,V, <b>+/-E</b>	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%
<b>Hyper-CVAD</b>	Kantarjian, <i>Cancer</i> , 2004	<b>Hyper-CVAD</b>	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

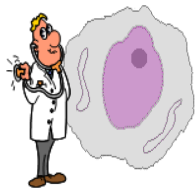
# Apport des protocoles pédiatriques

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

A

I

H



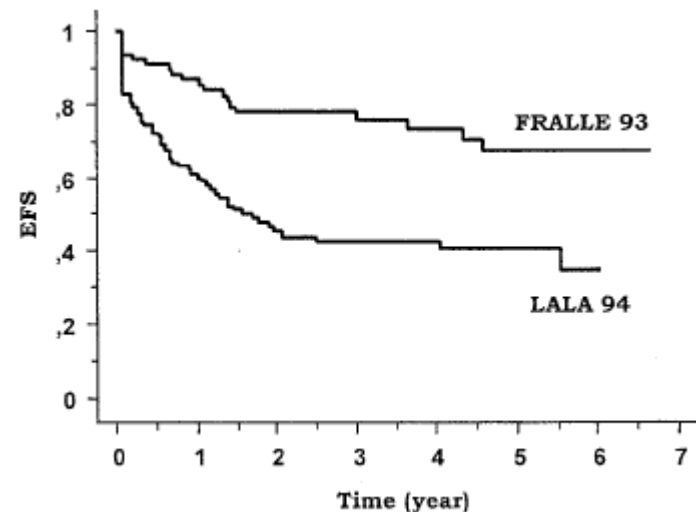
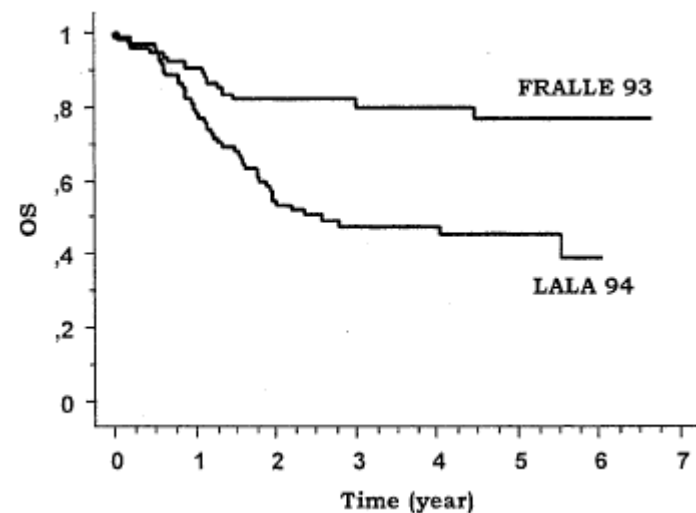
sfh

## Protocoles pédiatriques vs adultes

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

DeAngelo, *ASH*, 2005

## FRALLE93 vs LALA94



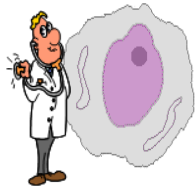
Boissel, *JCO*, 2003

# Intensification

A

I

H



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 »

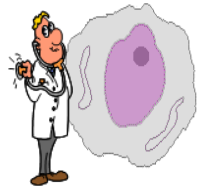
↔ - < 50-55 ans + donneur génocentrique : allogreffe  
- sinon : autogreffe / chimiothérapie

# Allogrefe

A

I

H



sfh

# DFS et OS :

## Patients à haut risque

	Donneur	Pas de donneur	p
<b>LALA-94 *</b>			
DFS 10 ans	45%	18%	.007
<b>GOELAL02 **</b>			
DFS 6 ans	75%	31%	.0004
OS 6 ans	75%	39%	.003
<b>MRC/ECOG E2993 ***</b>			
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
<b>LALA-94 *</b>			
DFS 10 ans	45%	18%	.007
<b>GOELAL02 **</b>			
DFS 6 ans	75%	31%	.0004
OS 6 ans	75%	39%	.003
<b>MRC/ECOG E2993 ***</b>			
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
<b>MRC/ECOG E2993 *</b>			
Risque Standard	24%	49%	< .00005
Haut Risque	37%	63%	< .00005
<b>LALA-94 **</b>			
Haut Risque	36%	62%	.001
<b>GOELAL02 ***</b>			
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 ?

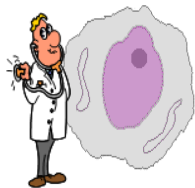


# Autogreffe (ASCT)

A

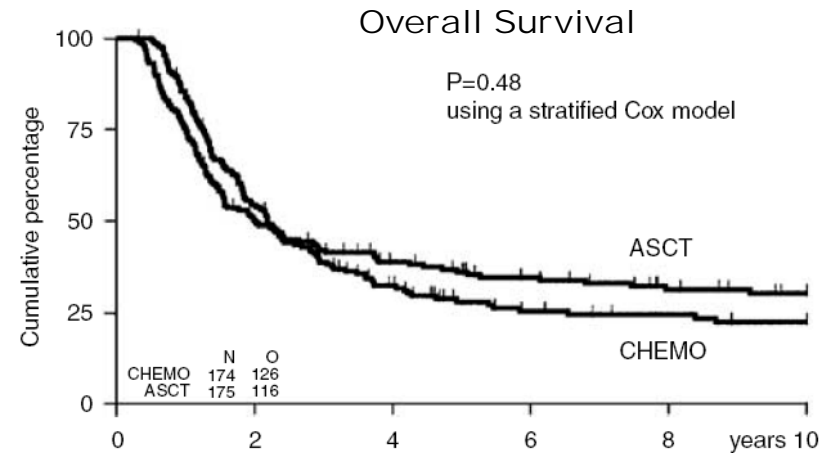
I

H

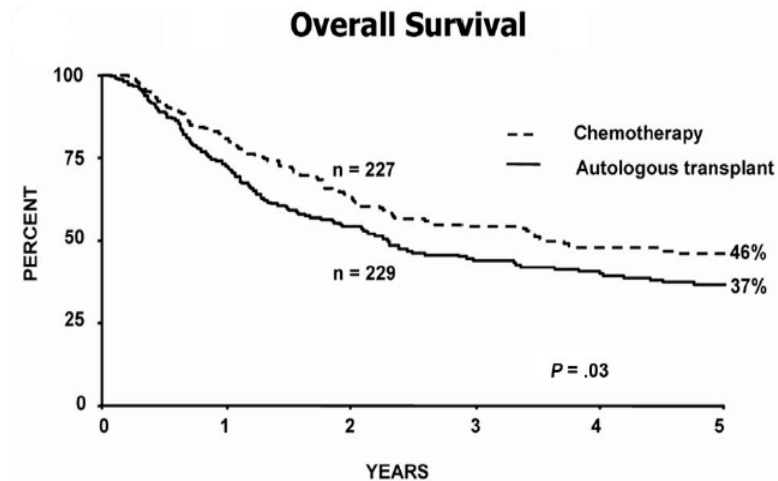


sfh

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



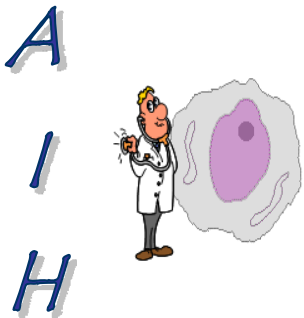
- **MRC/ECOG E2993:**  
avantage en faveur de la  
chimiothérapie (DFS, OS)  
(Goldstone, *Blood*, 2008)



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%**

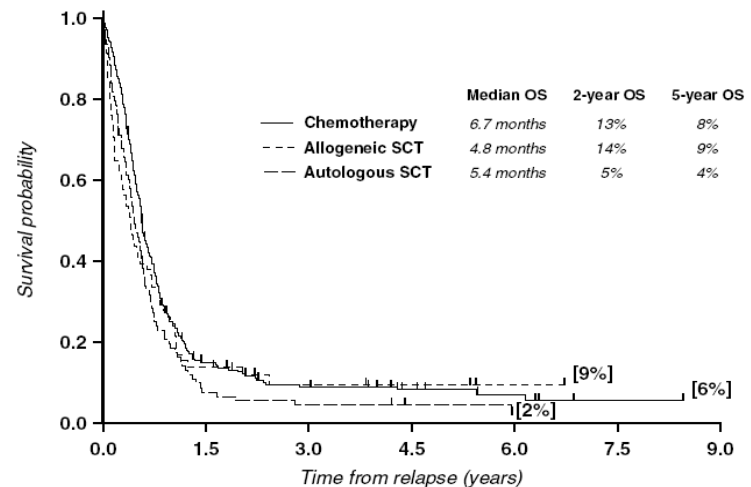
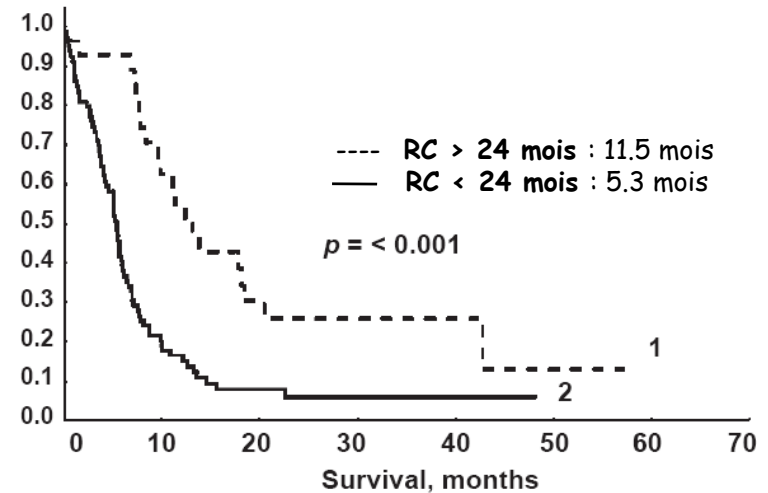
## GIMEMA ALL97

(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

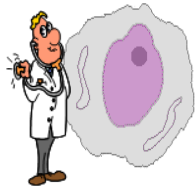
- Allogreffe génodentique
- Allogreffe phénoïdentique
- Allogreffe haploïdentique
- Allogreffe de cordon
- Chimiothérapie
- Nouvelles molécules

# Nouvelles thérapeutiques

A

I

H



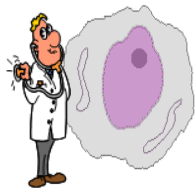
sfh

# 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 → Graspas
  - Objectif principal : dose optimale pour la déplétion en asparaginase

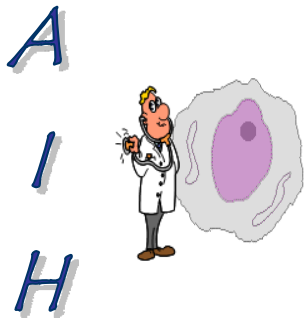
# Autres

- Aracytine liposomale (Dépocyte®)
- Anthracyclines pégyliées / 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/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup>/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**

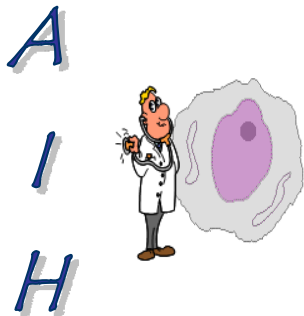
**Phase I :** EDX-clofarabine (Karp, *Blood*, 2007)

- 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<sup>ère</sup> 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**



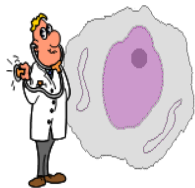
# Conclusion

- 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