

Leucémie Aigue Lymphoblastique du Sujet Agé

DIU du 06/05/2010

Généralités (1)

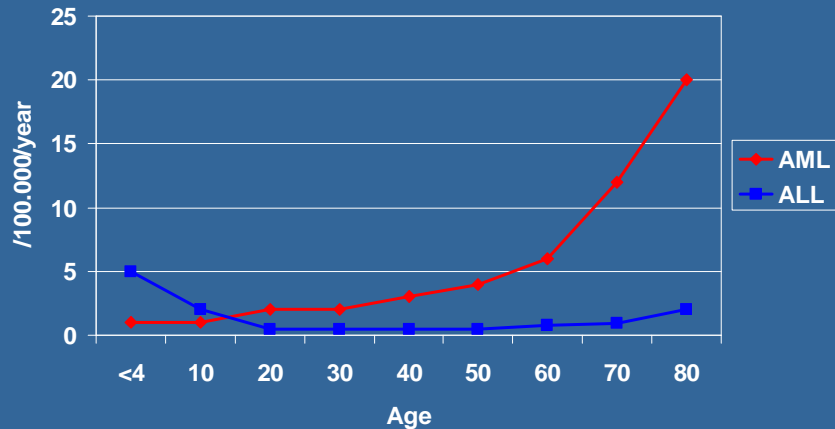
- LAL
 - Cancer le plus fréquent chez l'enfant
 - Peu fréquent chez l'adulte
 - Incidence annuelle: 1.4/100.000 homme
0.9/100.000 femme
 - **Sujets >60 ans: 0.9/100.000**
 - 35-40 ans: 0.39/100.000
 - **>85 ans : 2.1/100.000**
- LAM:**
35-40: 0.9/100.000
>85: 19.9/100.000

AD1

Age-specific incidence of AML and of ALL

Taylor Blood 1992

LAL du sujet âgé: 30% des LAL de l'adulte



30-40 ans

0.5 LAL /100 000 hab

> 80 ans

2.3 LAL /100 000 hab

Maladie rare et grave

- 30 études
- Une étude de population Taylor Blood 2002
- Série monocentrique Thomas 2001, Legrand 97,
- Quelques séries prospectives Kantarjian 94, Bassan 96, Delannoy 97 et 2002, Offidani 13
- Souvent biaisées:
 - Malades protocolaires = Donc très sélectionnés
 - 4 à 15% inclus après 60 ans (Chessels Leukemia 1997)
 - Etat général suffisant pour entrée dans l'étude
 - Décès précoces (pré-inclusion) occultés

Diapositive 3

AD1 Note a slight increase of the incidence of ALL in the elderly.
(From N. Gökbuget, personal communication)
André Delannoy; 28/04/2002

Caractéristiques des LAL du Sujet Agé

- *Méta-analyse Européenne: 1251 malades Annino L Hematol J 2002 3; 219*
- Tranche d'âge: 65-69 ans

	Jeunes	Agés (65-69)
M/F	1.43	0.95
LAL T Burkitt	22% 2%	11.5% 8%
Ph1 [t(9,22)] = Bcr-Abl	19%	30%
GB >30x10 ⁹ /l	38%	24%
SNC envahi	7%	6.7%
Décès précoces	7%	24.6%

Immunophénotype des LAL du Sujet Agé

N=	B (en %)	T (en %)	Ag Myeloïde
309 Pts(15-59ans)	66	29	11
69 pts (60-89ans)	89	8	19
LALA (Thomas 2001)	0.0004	0.0007	
GMALL			
2463 Pts (15-54ans)	59	14	
342 Pts (55-65ans)	75	3	
	0.001		

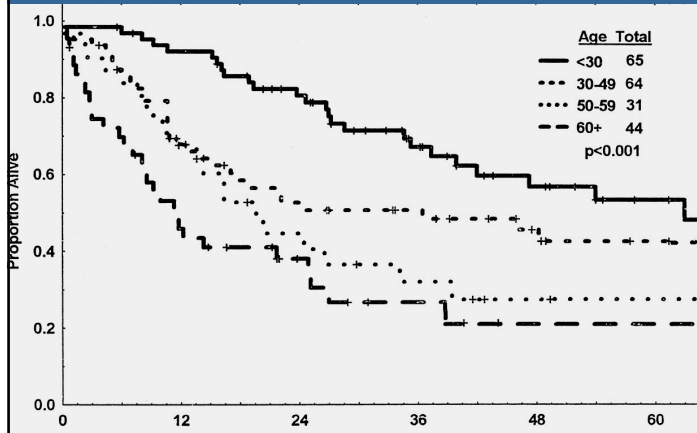
Lignée B > Lignée T Expression Ag myéloïdes plus fréquente (lien Ph1?)

Malades âgés: données publiées

références	N=	Age (médián)	Décès précoces (%)	RC (%)	Survie médiane (mo)
Larson CALGB Blood 1998	41	>59	17	77	12
Nagura Nippon Ronen 1999	20	68	?	55	7
Goekbuget Blood 2000 abst	63	69	22	46	11
Onciu Blood 2000 abst	33	65	?	81	?
Mele Hematol J 2000 abst	36	69	22	66.5	8
HyperCVAD Kantarjian JCO 2000	44	>59	16	79.5	12
Goekbuget Hematol.J 2001abst	342	>55<66	24	59	9
Delannoy Hematol J 2002	58	65	12	58	9.5
Thomas Am J hem 2001	69	68	26.5	67	7
Brandwein leuk res 2005	45	67	27	56	9
Robak Ann Hematol 2004	75	66	14	45	5

Q1 Le moment est-il venu de reconsidérer les traitements "lourds" au moins chez certains malades âgés?

Survival of 204 patients receiving Hyper-CVAD therapy, by age.



N = 44 (> 60 ans)
 80% RC
 16% DC précoce
 Médiane survie
 12 mois
 20% survie à 3 ans

Kantarjian, H JCO 18:547 2000

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

daunoxome

n	Age (médian)	Décès précoces (%)	RC (%)	Survie médiane (mois)
15	69	20	73	21

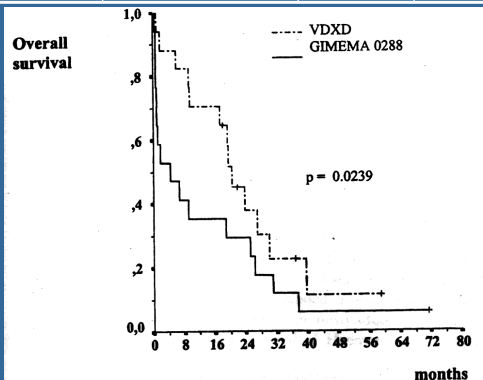
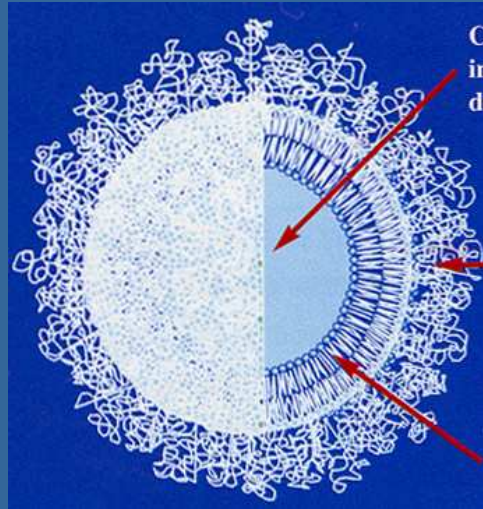


Figure 4. Overall survival of elderly patients treated with GIMEMA 0288 compared with those treated with the VDXD regimen

GOELAL/GRALL SA1 Ph1 négatif

- Caelyx : doxorubicine encapsulée et pégylée
- Augmente demi-vie et AUC
 - diminue toxicité cardiaque ?
Médullaire ?
 - Augmente efficacité ?
 - Diminue action du MDR



PRÉPHASE prednisone 7 j+ IT Mtx

Bras A : VAD

J1- 4 doxo 12 mg/m²/j CI
J1-4 Vcr 0,4 mg/j CI
DXM 40mg/j x 12 GCSF

Bras B :VAD DoxLiPEG

J1 Caelyx 40mg/m² 60 min
J1 Vcr 2 mg IVI
DXM 40 mg/j x 12 GCSF

Cycle 2 J28 idem + J1 cyclophosphamide 1g/m²

Évaluation J57

CONSOLIDATION, A1, B1, A2, B2

A1 A J1 à J3 doxo 12 mg/m²/j CI
J1,8,15 Vcr 2 mg IVI
J1-14 DXM 10 mg/m²/j

A1 B J1 caelyx 30 mg/m² 30 min
J1,8,15 Vcr 2 mg IVI
J1-14 DXM 10 mg/m²/j

B1 J29 CPM 650 mg/m²/j
J32-35, 39-42 araC 75 mg/m²/j SC
J30 à J43 6MP 60 mg/m²/j per os

A2 A J1 à J3 doxo 12 mg/m²/j CI
J1,8,15 Vcr 2 mg IVI
J1-14 DXM 10 mg/m²/j

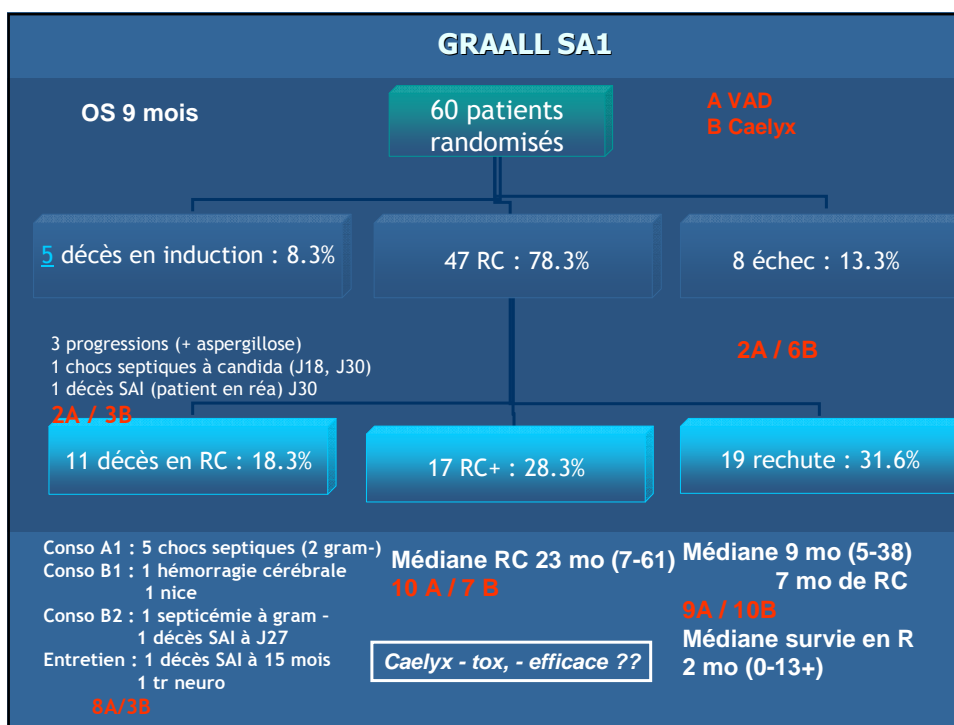
A2 B J1 caelyx 30 mg/m² 30 min
J1,8,15 Vcr 2 mg IVI
J1-14 DXM 10 mg/m²/j

B2 J29 CPM 650 mg/m²/j
J32-35, 39-42 araC 75 mg/m²/j SC
J30 à J43 6MP 60 mg/m²/j per os

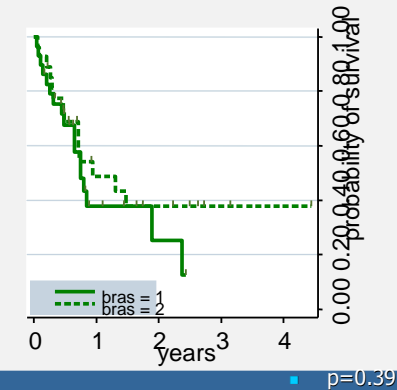
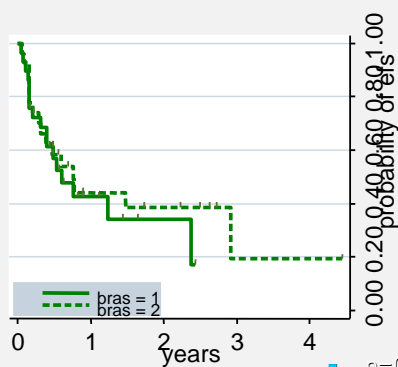
Maintenance 2 ans 6MP + MTX +Radiothérapie céphalique

Caractéristiques de la population GRAALLSA1 (56 patients)

- Age médian : 66 ans (55-80)
- PS(0-3) : 27/22/11/2
- B : 44 (83%) Non déterminé: 3
- T : 8 (15%) BAL: 1
- GB : 5.2 (1-454)
- GB > 30 000/mm³ : 10/54
- Maladie extra-médullaire
 - Sd tumoral : 25 non:28 nd:3
 - SNC+ : 2 non 43 nd : 9
- Caryotype 20 dossiers revus
 - 3 complexes (>5 anomalies)
 - 1 t(4;11)
 - 1 monosomie 7, 1 trisomie 8
 - 1 iso(7q)
 - t(7p;21q)
 - 6 caryotypes normaux

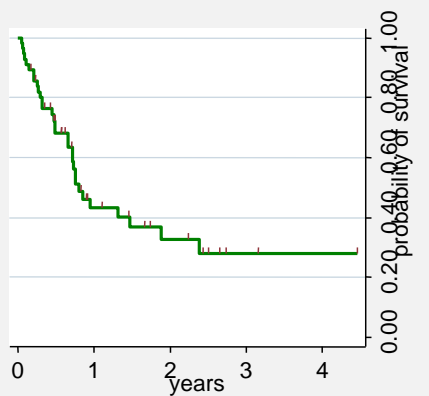
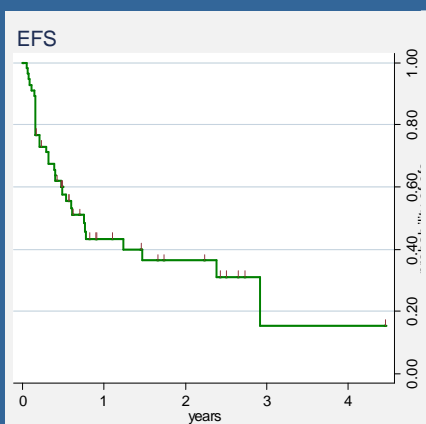


	Total N=56	Bras A N=29	Bras B N=27	p
■ RC	44 (79%)	25 (86%)	19 (70%)	0.20
■ Echec	7 (12%)	2	5	0.24
■ Décès	5 (9%)	2	3	0.66
■ Décès J100	10 (18%)	4	6	0.74



Evaluation des 56 premiers patients

- EFS Médiane : 9.2 mois
- Estimation à 18 mois : 36% (22-51)
- OS Médiane : 9.7 mois
- Estimation à 18 mois : 37% (22-52)



■ Pethema ALL-96 – 33 patients

- Polychimiothérapie: Vincristine-Daunorubicine-prednisone-+/- Asparaginase- Cyclophosphamide
- Age Median: 65 ans (56-77)
- Remission Complète = 57.6%
- Décès précoce= 36.4%
- Survie à 2 ans = 39%
- Survie Groupe + = 20% Groupe - =52%
- Diminution Intensité = Moins de décès Toxiques et Permet meilleur délivrance du projet

Eur J Haematol, 2007 by Sancho J

Diminution des succès thérapeutiques : Causes?

- **Diminution des doses ?**
 - *Préventive* (cardiopathie et anthracyclines)
 - *Sur Toxicités*
- Augmentation **intervalle entre cures**
 - *Pour Toxicités+++*
 - Amélioration? → Soins de Support

Soins de support (1)

- G-CSF
 - Etude NCI (ASCO,1994)
 - G-CSF (Neupogen^o) 5µg/kg/j J1→ Reconstitution neutrophiles. Randomisé avec ou sans
 - Gain 6 jours durée neutropénie (groupe G-CSF)
 - Gain 6 jours durée hospitalisation(groupe G-CSF)
 - Sujets les plus âgés (>60 ans):
 - Décès toxique 5% (G-CSF+) vs 31% (G-CSF-)
 - G-CSF: Gain survie population âgée et durée hospitalisation

Soins de support (2)

- Erythropoïétine:
 - Non évaluée
 - Bénéfice ??

Thérapeutique LAL Adultes

- Bénéfice = Intensif+++
 - Schémas dérivés schémas pédiatriques: Induction, Consolidation, Intensification, Tt entretien long → jusqu'à 60 ans
 - "Guéri" entre 50 et 60% des patients
 - Allogreffe chez Haut risque ?
- Sujets âgés ???
 - Beaucoup de questions

- Chimiothérapie « intensive » adaptée ou chimiothérapie « palliative »
- Choix ???:
 - Toxicités+++ en balance avec Taux RC et rechutes
- Nouvelles stratégies
 - Molécules **ciblées sur événements oncogéniques**
 - Molécules **ciblant la cellule tumorale (Ac Monoclonaux: Anti-CD20,....**

LAL à PH1

pred
7 j

STI 800 mg/j jusqu'à tox 3-4 ou rechute

Pred 40 mg/m²/j J1-45

23% arrêt STI transitoire en induction

N = 30 median age 69 (61-83)

RC hémato 100%

Median survie 20 mo

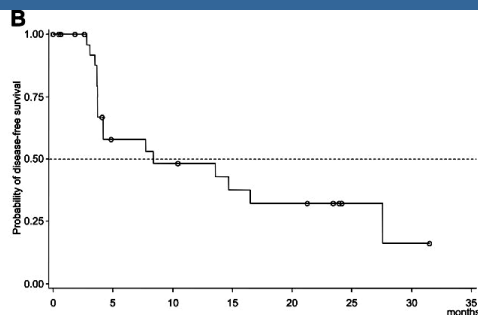
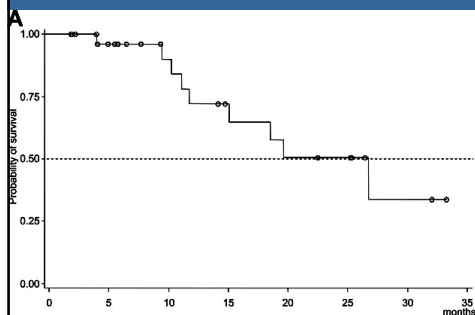
Durée médiane de réponse 8 mo

14 rechute (médiane 4 mo)

2 DC en RC (5 et 15 mo)

13 RC+

Valeur pronostique de la qualité
de la réponse moléculaire



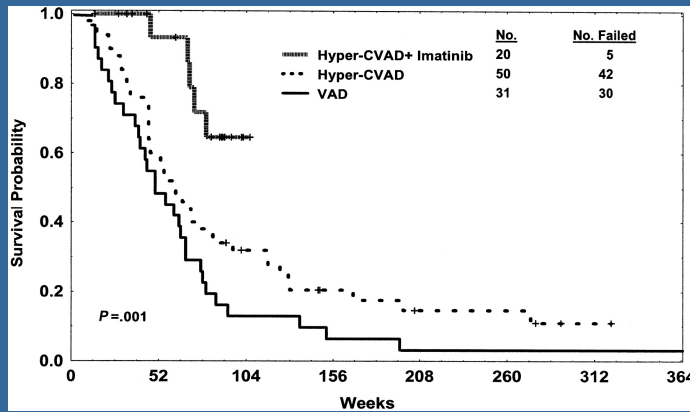
Vignetti M Blood 1er Mai 2007

Association Chimiothérapie + STI faisable chez le sujet âgé

20 pts 15/15 RC 10 Allo 1 Rechute
10 pas allo 1 rechute à 1 an, 5 RC+

4 patients > 60 ans

66 ans	RC+ 23 mo	refus allo
60 ans	RC+ 20 mo	refus allo
75 ans	RC 15 mo	DC infectieux
60 ans	RC+ 3 mo	



HyperCVAD avec

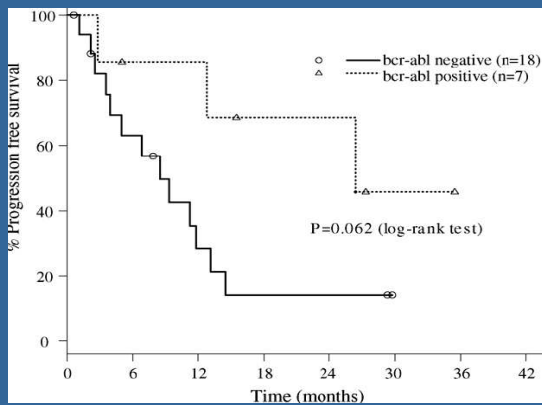
Arac 1 g/m² x 2/j J2-3
Metho 1g/m² J1

Thomas D Blood
2004



Après 2000 10 Ph1+ 9 STI + chimio (DFCI), 1 allo RIC
17 Ph1-
2 y OS 40% vs 20%
médiane OS 18 mo vs 4 mo

Bcr-Abl
facteur de bon pronostic
dans la lal du sujet âgé

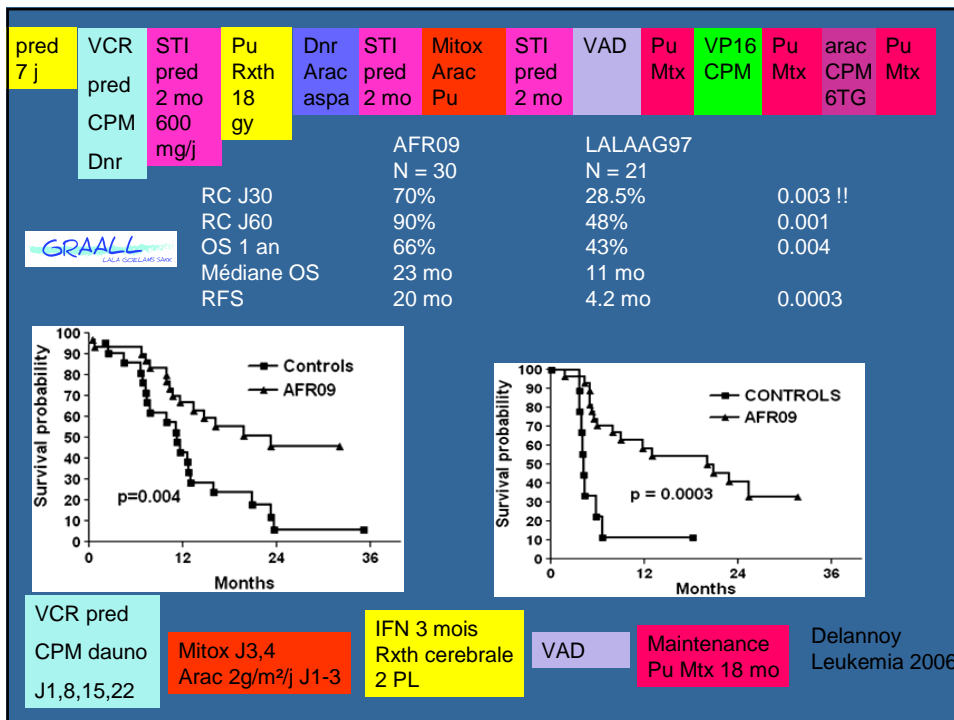
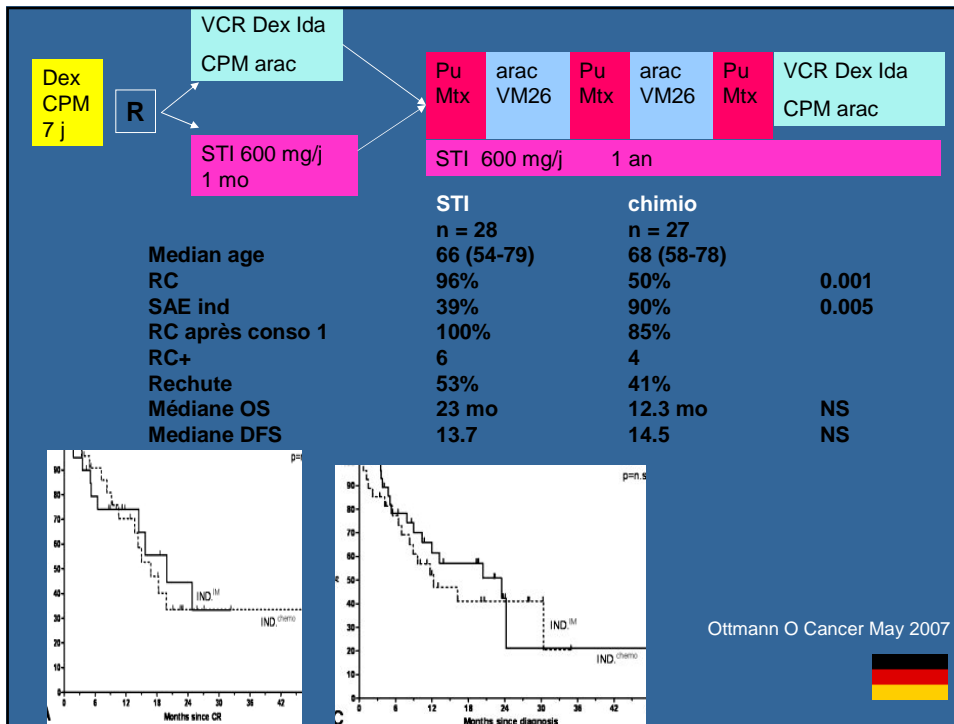


4 long survivants
1 allo RIC
2 STI +
1 arret STI après 8 mois

3 long survivants 2 entretien, 1 HD

Brandwein Leuk Res 2005

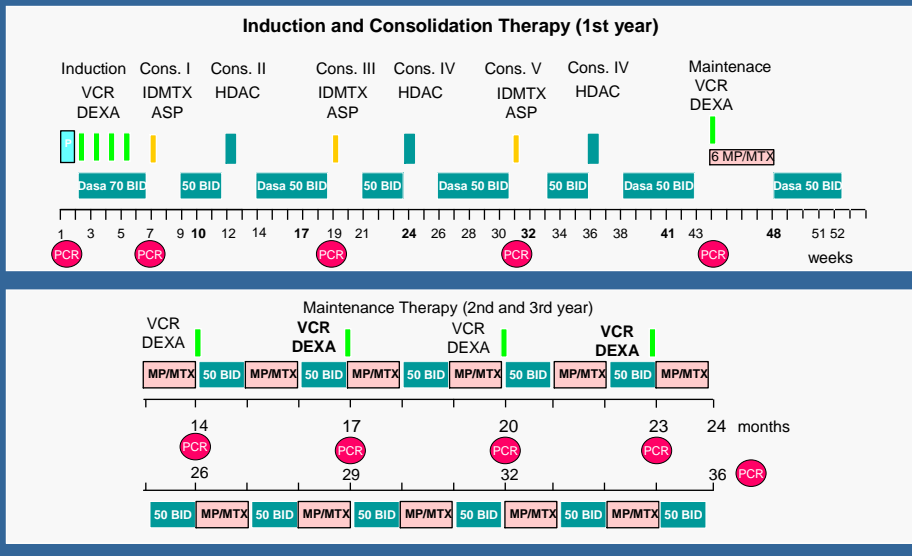




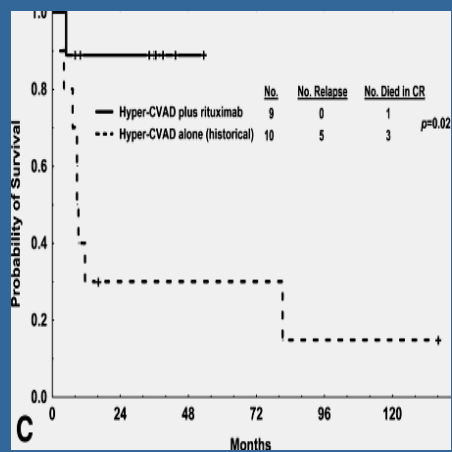
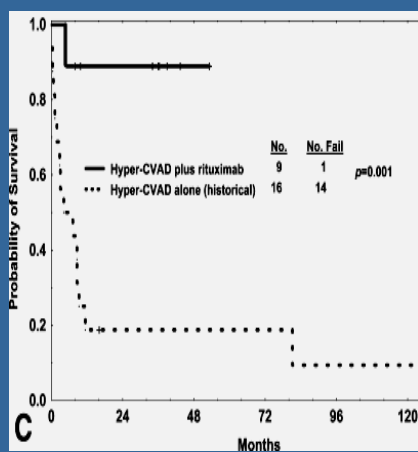
European Common Protocol Proposal for Elderly Patients (55y and over) with *de novo* Ph-positive ALL

Cooperative Study by GMALL, GIMEMA, GRAALL, NILG, PETHEMA and PALG

OVERVIEW



LAL3 chez le sujet âgés > 60 ans apport du rituximab



Thomas D Cancer 2006

Nouvelles Molécules

Les nouveaux médicaments?

- Médicaments encapsulés
 - daunorubicine,
 - Vincristine Marqibo
 - asparaginase pegylée
- Anticorps monoclonaux
 - Rituximab
 - Alemtuzumab
 - Gemtuzumab ozogamicin
 - Anticorps + isotope
- Rapamycine
- Antimétabolites
 - Clofarabine
 - Nelarabine
 - Forodesine
- Depocyte

	Clofarabine	Nelarabine	Forodesine
Active form	Nucleoside Triphosphate	Nucleoside Triphosphate	Nucleoside
Incorporates into DNA/RNA	Yes	Yes	No
Mechanism of action	Chain termination and apoptosis	Incorporation into DNA and Inhibition of DNA synthesis	Highly selective PNP Inhibition
MTD	40 mg/m ² in leukemia	40 mg/kg/d in adults J1,3,5 J1=J21	>270 mg/m ² IV MTD not reached
Disease indication	Relapsed or refractory ALL in children 61 pts 30% réponse durée 8 semaine JCO 2006	T-cell leukemia who failed at least two therapies 39 pts 31% RC, 10%RP Blood 2007	T-cell leukemia (phase II trials) 4 abstract ASH
Toxicity	Myelosuppression Hepatotoxicity	Neurotoxicity and Myelosuppression	Not established any consistent toxicity Per os

CAS CLINIQUE

Exemple 1

- Femme 78 ans
- PS = 1
- LAL CD20+ révélée par Pancytopénie.
- Stéroïdes / Vindésine / Mabthéra x4
 - G-CSF +++
 - Erythropoïétine +++
 - Ambulatoire essentiellement
- RC
- Tt entretien per os: 6 MP / MTX
 - + Reinduction mensuelle VDS/ Mabthera - EDX/
Mabthera x6
- A 3 ans, RAS

Exemple 2

- Homme 83 ans
- PS = 1-2
- LAL CD20+ révélée par Pancytopénie.
- Stéroïdes / Vindésine / Mabthéra x4
 - G-CSF +++
 - Erythropoïétine +++
- Sd Occlusif -> Hospitalisation +++
- RC mais PS = 3 – 4
- Non poursuite Schéma prévu
- Rechute à 2 mois – DC à 4 mois.

CONCLUSIONS

- LAL sujets âgés:
 - Caractéristiques clinico-biologiques différentes des LAL des sujets plus jeunes
 - Pronostic sombre
 - Intérêt des soins de support (G-CSF / Epo)
 - Des Etudes à faire, mais effectif ?
 - INCLUSION DS PROTOCOLES
 - Apports+++ des molécules ciblées (Glivec^o /Mabthera^o et autres à venir)