

# Leucémies aigües du sujet âgé : comment les prendre en charge ?

Dr Pascal Chaïbi  
Service du Pr Piette, Charles Foix  
Service du Pr Dombret, Saint-Louis

## Qu'est-ce qu'un sujet âgé?

Point de vue des hématologues      faisabilité traitement optimal  
pour la LAM, > 55 - 60 ans

Définition OMS – Medicare      activité professionnelle

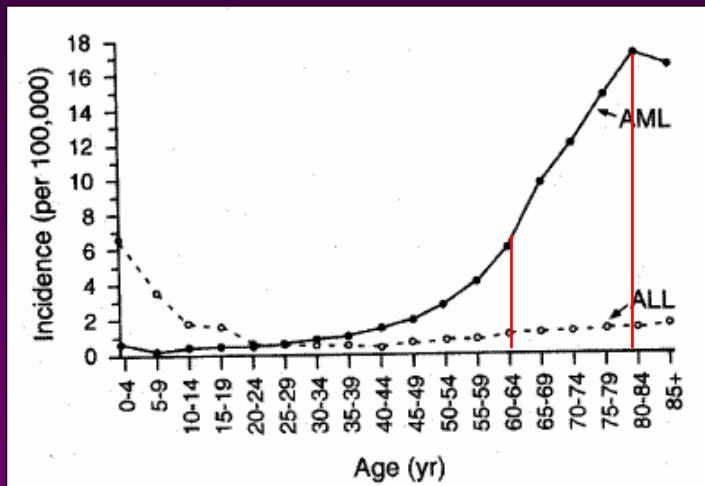
Point de vue des gériatres      Caractéristiques sujet âgé

- \* Modifications physiologiques liées au vieillissement -état de base / stress
- \* Polypathologie; autonomie
- \* Syndromes gériatriques
- \* Intrication médico-sociale

Evaluation gériatrique

## Epidémiologie des LA

FR Appelbaum, ASCO 2005



### LAM de l'adulte : maladie du sujet âgé.

#### Pourquoi ?

##### Facteurs de risque

Exposition benzène (x 2 à 10)

Exposition radiations (x 2 à 6)

##### Leucémie aigües secondaires

Moutardes azotées

Cisplatine, étoposide

Myélodysplasies +++

##### Hématopoïèse et vieillissement

Profils oligoclonaux, remaniements génétiques et épigénétiques

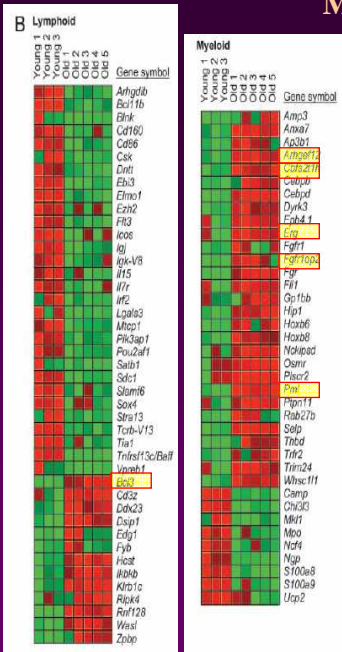
## Modifications des cellules souches

### Cellules souches en cycle (S/G2/M)

- \* Très faible pourcentage de manière physiologique
  - \* Proportion de cellules souches en cycle augmente avec l'âge
  - \* Il existe, *in vitro*, une corrélation inverse entre le pourcentage de cellules souches en cycle et la durée vie des cultures de CSH
  - \* Rôle éventuel dans la survenue de mutations oncogéniques ? (accidents du cycle cellulaire)
- Plus grande fréquence des anomalies cytogénétiques moelle osseuse des sujets âgés

## Modifications des cellules souches expression génique

PNAS | June 28, 2005 | vol. 102 | no. 26



5 % des gènes surexprimés dans les cellules souches des souris âgées sont des gènes impliqués dans la leucémogénèse

Myéloblastique : Aml, Erg, ETO, Egfr, Pml

Lymphoblastique : Bcl3, Pbx1, Maf

## **LAM du sujet âgé : difficulté de « l'evidence based medecine »**

**Patients > 65 ans : 40 à 50 % LAM  
< 10 % patients protocoles LAM**

### **Représentativité des patients inclus**

- Patients > 55 ans : < 45 % CTI
- Taux inclusion dans les protocoles
  - > 90 % patients jeunes (< 55 ans)
  - 55 % chez patients > 60 ans
- Age médian série LAM sujets âgés: 65ans, rarement > 70 ans

## **Caractéristiques des LAM du sujet âgé : une maladie biologiquement différente**

**Myélodysplasies préexistantes (30 %)**

**Atteinte de progéniteurs très immatures**

- Aspect trilineage MDS dans 30% LAM de novo sujet âgé  
Impact sur le pronostic ?

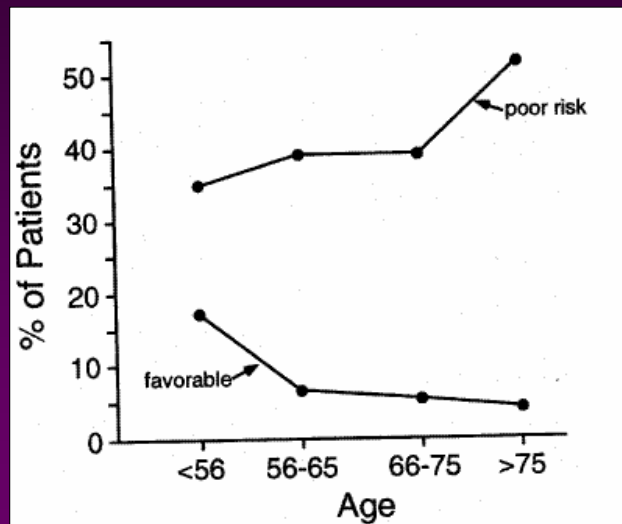
**Surexpression gène MDR1 codant pour la Pgp LAM**

**71 à 73 % patients > 55 ans  
37 % patients jeunes**

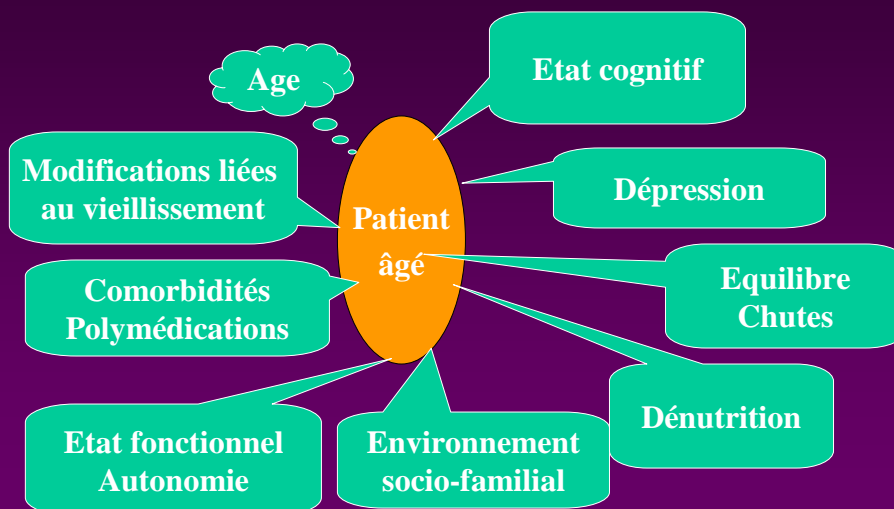
**Cytogénétique plus souvent défavorable**

## Cytogénétique des LAM du sujet âgé

FR Appelbaum, ASCO 2005

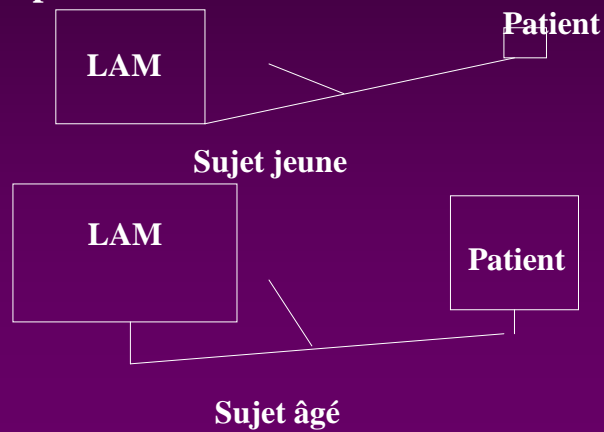


## Complexité des sujets âgés



## Spécificité du traitement des LAM des sujets âgés

### Complexité situation médicale



## Traitement par CTI LAM du sujet âgé

	S jeunes	S âgés (>55 ans)
RC	65 à 75 %	40 à 60 %
DFS (médiane)	3 à 5 ans	9 à 18 mois
OS (médiane)	3 à 5 ans	< 1 an
Mortalité précoce	5 à 10%	10 à 30 %
Chimiorésistance	10 à 20 %	15 à 30 %

Malgré une sélection des patients  
(CTI proposée à 75% des 60 - 70 ans et à moins de 10 % des plus de 80 ans)

## LAM selon l'âge

MA Sekeres ASH 2004

Characteristic	Older AML Patients <sup>A</sup>	Younger AML Patients <sup>A</sup>
Population incidence <sup>B</sup>	17.6	1.8
Favorable cytogenetics <sup>C</sup>		
t(8;21)	2%	9%
inv 16 or t(16;16)	1–3%	10%
t(15;17)	4%	6–12%
Unfavorable cytogenetics <sup>C</sup>		
-7	8–9%	3%
+8	6–10%	4%
Complex	18%	7%
MDR1 expression	71%	35%
Secondary AML	24–56%	8%
Treatment-related mortality <sup>D</sup>	25–30%	5–10%
Complete remission <sup>D</sup>	38–62%	65–73%
Long-term survival <sup>C</sup>	5–15%	30%

**Comment prendre la décision de chimiothérapie intensives des LAM des sujets âgés ?**

## LAM du sujet âgé : expérience du GIMEMA (Pulsoni A, Haematologica 2004)

43 centres hématologiques italiens  
Juillet 1992 – octobre 1998

Etude de pratique, mais des hématologues

1005 patients LAM de plus de 65 ans

Décision de traitement

CT intensive 621 patients (âge moyen 67,7 ans)

Palliatif 324 patients (âge moyen 73,7 ans)

## LAM du sujet âgé : éléments du choix thérapeutique (Pulsoni A, Haematologica 2004)

Risk factor	Aggressive	Age ≤ 70 years		p
		Aggressive	Non-aggressive	
PS 2-4	46.3%	60.4%	0.003	
Heart disease	13.5%	36.6%	<0.001	
Previous MDS	3.0%	13.2%	<0.001	
Liver disease	6.4%	16.9%	<0.001	
Renal disease	4.4%	10.5%	0.014	
Fever	33.3%	33.6%	0.958	
Infection	15.3%	18.8%	0.322	
Hemorrhage	15.8%	22.5%	0.080	

Risk factor	Aggressive	Age ≥ 71 years		p
		Aggressive	Non-aggressive	
PS 2-4	54.7%	65.0%	0.039	
Heart disease	25.0%	44.0%	<0.001	
Previous MDS	5.0%	8.7%	0.161	
Liver disease	10.7%	9.5%	0.725	
Renal disease	12.5%	6.9%	0.079	
Fever	37.3%	29.9%	0.123	
Infection	20.3%	16.7%	0.383	
Hemorrhage	25.0%	21.2%	0.412	

PS: performance status (WHO); MDS: myelodysplasia;  
AML in patients > 60 years: aggressive versus non-aggressive treatment



## LAM du sujet âgé : survie globale

(Pulsoni A, Haematologica 2004)

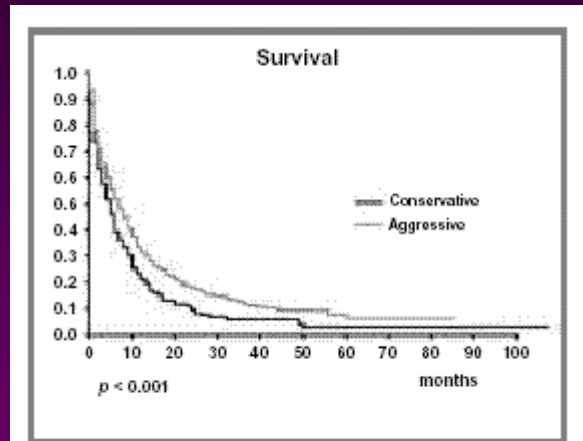


Figure 1. Crude overall survival estimate (Kaplan - Meier) on the whole population of patients treated aggressively or conservatively.

## LAM du sujet âgé : survie selon l'âge

(Pulsoni A, Haematologica 2004)

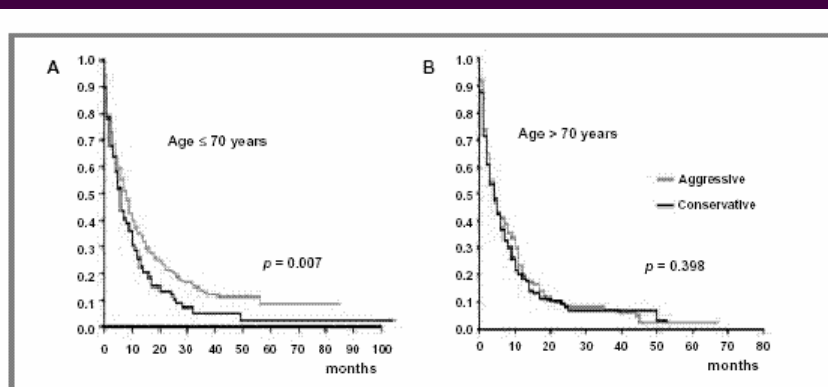


Figure 2. Crude overall survival estimate (Kaplan - Meier) analyzed separately in patients aged 60 - 70 years (A) and > 70 years (B).

## LAM > 80 ans Saint-Louis 1988-96 : caractéristiques des patients

39 patients

Sex ratio 25 F / 14 H

Age médian 83 ans (80 - 89 ans)

Albumine : 34,5 g/l (26 - 45)

Performance status > 2 : 17 / 39

Au moins une pathologie active 26/39

HTA	14
Coronaropathie	8
AC / FA	5
DNID	4

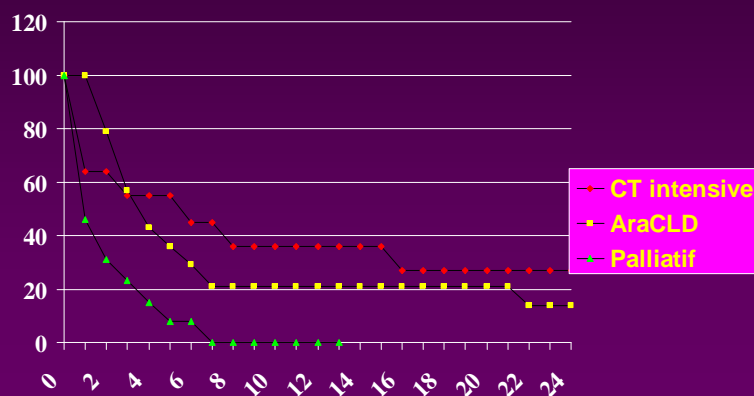
LAM de novo : 23 / 39

Hyperleucocytose > 10 000      16 / 39

## LAM > 80 ans Saint-Louis : critères de choix de l'attitude thérapeutique

	Chimiothérapie (n = 12)	Aracytine LD (n = 14)	Palliatif (n = 13)
Age	82 ans (80-87)	83 ans (80-89)	82 ans (80-89)
Pathologie associée	7 (58%)	12 (86%)	7 (54%)
PS > 2	4 (33%)	3 (21%)	10 (77%)
Albumine > 31 g/l	8 (66%)	12 (86%)	7 (54%)
≤ 31 g/l	4 (34%)	2 (14%)	6 (46%)
LAM secondaire	2 (16%)	6 (43%)	8 (61%)
HLeuco > 10 000	10 (83%)	2 (14%)	4 (30%)
> 50 000	6 (50%)	1 (7%)	2 (15%)
Tumoral	6 (50%)	0	4 (30%)
Infection non contrôlée	3 (25%)	2 (14%)	7 (54%)

## LAM > 80 ans Saint-Louis : courbes de survie



## LAM > 80 ans Saint-Louis : résultats des traitements curatifs ( 1 )

	Chimio	ALD
Taux RC	6 (50%)	3 (21%)
Hospitalisation	29 jours	32 jours
Vivant à 6 mois	5 (42%)	4 (29%)
Vivant à 1 an	4 (33%)	3 (21%)

## Les éléments de la décision de chimiothérapie

### Caractéristiques de la maladie

- \* Eléments +      cytogénétique favorable  
                                 formes hyperleucocytaires
- \* Eléments -      cytogénétique défavorable  
                                 LAM post MDS ou secondaires

### Caractéristiques du patient

- \* Eléments +      cardiopathie CI anthracyclines
- \* Eléments -      Mauvais PS  
                                 Pas de réelle évaluation gériatrique

L'offre de soins ?

## Modélisation de la décision de chimiothérapie

Kantarjian Cancer Mars 2006

998 patients; LAM ou AREB-2 de plus de 65 ans

Traités par chimiothérapie intensive de 1980 à 2004

Résultats habituels : 45 % RC; 29 % mortalité toxique

Analyse multivariée facteurs de mauvais pronostic

- \* Age  $\geq$  75 ans
- \* Hyperleucocytaire
- \* Mauvais état fonctionnel (ECOG > 2)
- \* Hémopathie préexistante
- \* Caryotype complexe
- \* Insuffisance rénale
- \* (Flux laminaire)

## Modélisation de la décision de chimiothérapie Kantarjian Cancer Mars 2006

**Multivariate Analysis of Prognostic Factors Associated with Complete Response**

Adverse factors for CR		P	Hazard risk		
Age $\geq$ 75 yrs		0.002	0.78		
Prior therapy for other cancer		0.001	0.46		
AFD $\geq$ 6 mos		< 0.001	0.59		
Treatment outside LAFR		< 0.001	0.42		
Unfavorable karyotype		< 0.001	0.40		
WBC $\geq$ 25 x 10 <sup>3</sup> /L		0.001	0.74		
Hemoglobin $\leq$ 8 g/dL		0.006	0.82		
Creatinine > 1.3 mg/dL		0.003	0.77		
Performance status > 2 (ECOG)		0.046	0.60		

No. adverse factors	No. patients	No. CR (%)	No. (%) 8-wk mortality	Survival	
				Median (mos)	1-yr %
0-1	218	160 (73)	29 (13)	12	49
2-3	527	247 (47)	150 (28)	6	31
$\geq$ 4	252	46 (18)	153 (61)	1	9

LAFR: laminar airflow room; CR: complete response; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group.

## Modélisation de la décision de chimiothérapie Kantarjian Cancer Mars 2006

**Results of Multivariate Analysis of Prognostic Factors for Survival**

Adverse factors		P	Hazard risk			
Age $\geq$ 75 yrs		< 0.001	1.2			
Unfavorable karyotype		< 0.001	1.7			
Treatment outside LAFR		< 0.001	1.6			
AFD $\geq$ 12 months		< 0.001	1.3			
Performance status > 2, ECO		< 0.001	2.1			
Lactic dehydrogenase > 600 u/L		< 0.001	1.4			
Creatinine > 1.3 mg/dl		0.001	1.2			

No. adverse factors	No. patients	Survival			No. (%) CR	No. (%) 8-wk mortality
		Median (mos)	1-yr %	2-yr %		
0	121	18	63	35	87 (72)	12 (10)
1-2	568	7	33	19	292 (51)	146 (26)
$\geq$ 3	301	1	9	3	71 (24)	171 (57)

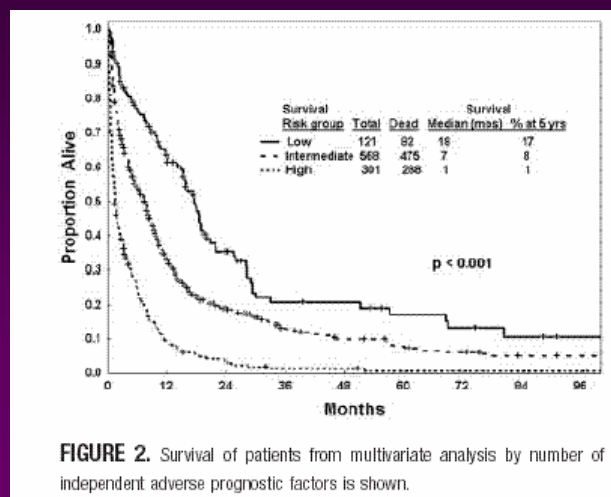
LAFR: laminar airflow room; CR: complete response; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group.

## Modélisation de la décision de chimiothérapie Kantarjian Cancer Mars 2006

### 3 groupes de patients

* Bon pronostic (0)	20 % patients RC 60 %; Mortalité toxique 10 % Survie à 1 an 50 %
* Pronostic moyen (1-2)	55 % patients RC 50 %; Mortalité toxique 30 % Survie à 1 an 30 %
* Mauvais pronostic (≥ 3)	35 % patients RC 20 %; Mortalité toxique 50 % Survie à 1 an 10 %

## Modélisation de la décision de chimiothérapie Kantarjian Cancer Mars 2006



## Smouldering acute myeloid leukemia LAM pauciblastique ?

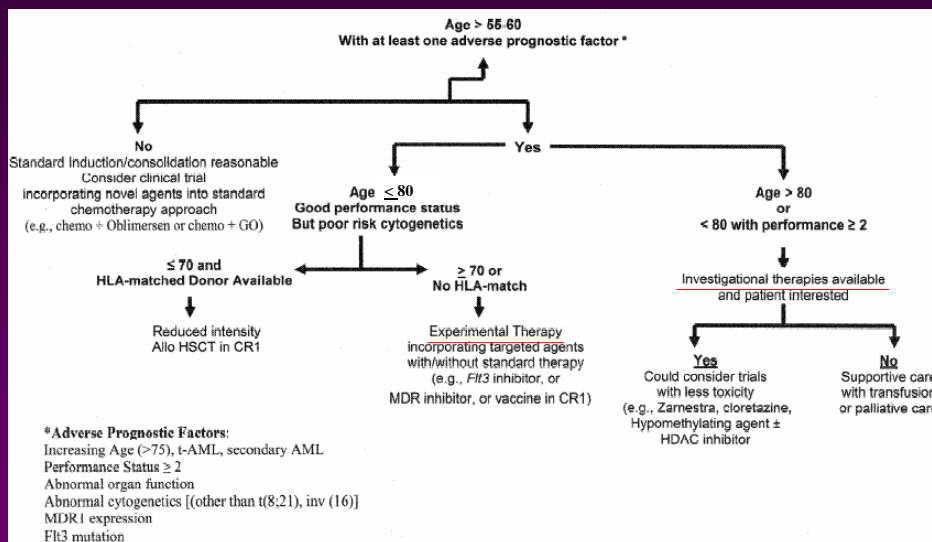
5 à 10 % des LAM du sujet âgé

Se caractérise par

- \* une blastose médullaire « faible » (20 à 40 %)
- \* l'absence (ou quasi absence) de blastose circulante
- \* Une mégacaryocytopoïèse conservée (plaquettes  $> 50 \times 10^9/l$ )
- \* FAB : plutôt LAM 2

Survie sans traitement prolongée, > 1 an

## LAM du sujet âgé : proposition d'algorithme décisionnel (Stock, ASH 2006)



## Un rôle pour l' évaluation gériatrique globale ?

Paramètre évalué	Éléments d'évaluation
Comorbidité	Echelle de Charlson Echelle CIRS-G
Autonomie fonctionnelle	Performance status ADL, IADL
Marche et équilibre	Appui monopodal Get up and go test chronométré
Dépression	Echelle de dépression gériatrique
Troubles cognitifs	Epreuve de mémoire 5 mots Mini Mental Status de Folstein Consultation spécialisée
Etat Nutritionnel	Mini Nutritional Assessment (MNA)
Conditions socio-familiales	Soutien familial Aides au domicile Conditions de vie, ressources financières

## Impact des comorbidités

### Comorbidity Is an Independent Predictor of Complete Remission in Elderly Patients Receiving Induction Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia

Anne Etienne, MD<sup>1</sup>  
Benjamin Esterni, PhD<sup>2</sup>  
Aude Charbonnier, MD, PhD<sup>1</sup>  
Marie-Joëlle Mozziconacci, MD<sup>3</sup>  
Christine Arroulet, MD<sup>3</sup>  
Diane Coso, MD<sup>1</sup>  
Brigitte Puig, MD<sup>4</sup>  
Jean-Albert Gastaut, MD<sup>1</sup>  
Dominique Maraninchi, MD<sup>5</sup>  
Norbert Vey, MD<sup>1</sup>

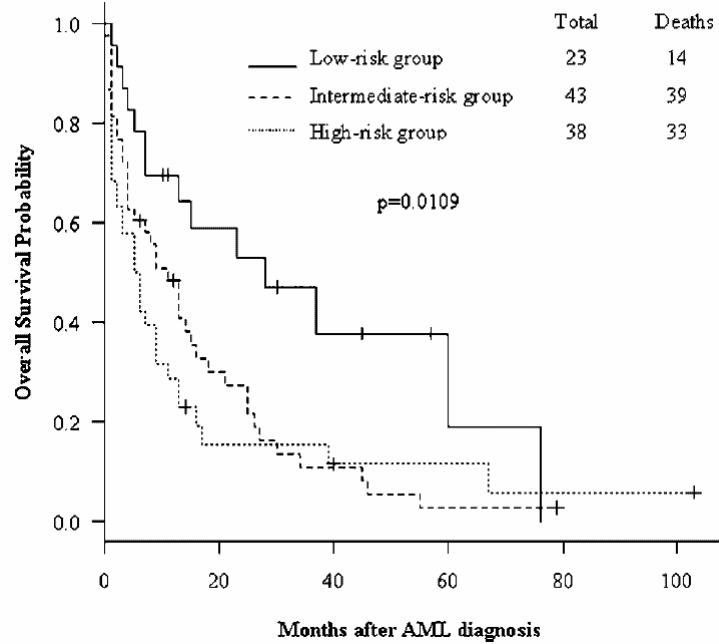
CANCER April 1, 2007 / Volume 109 / Number 7

**133 Lam > 70 ans traités par CTI**  
**Age moyen 73 ans (70 – 85)**  
**Facteurs pronostiques RC**



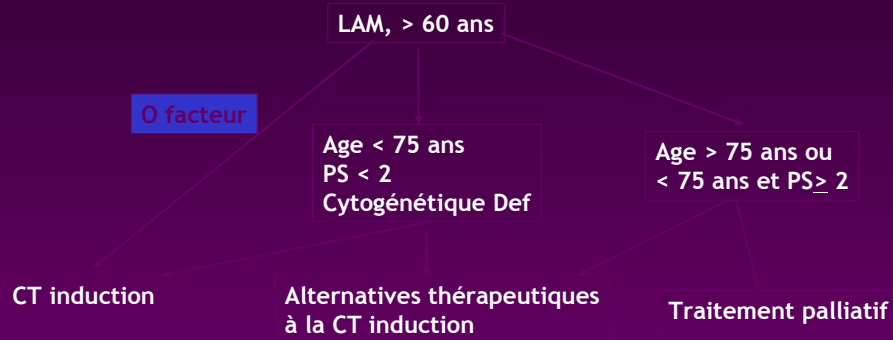
**TABLE 4**  
**Multivariate Analysis of Factors That Influenced Complete Remission**

Adverse factor	OR	P
Leukocytes, G/L		
<30	1	.03
≥30	0.368	
Karyotype		
Favorable	1	.03
Intermediate	0.324	
Unfavorable	0.105	
Expression of CD34		
Negative	1	.03
Positive	0.362	
Charlson comorbidity index		
0-1	1	.05
>1	0.299	



## LAM – myélodysplasies haut risque Modélisation de la décision de chimiothérapie

Kantarjian Cancer Mars 2006 Vey Cancer Avril 2007, Turlure ASH 2007



### Facteurs mauvais pronostic

Age > 75 ans      PS ≥ 2      Comorbidités  
Cytogénétique défavorable      LAM secondaires  
Hyperleucocytose  
Surexpression MDR1, mutation Flt3, CD34-

**Le traitement palliatif, mais quel  
traitement palliatif ?**

## **Devenir des patients en cas de traitement palliatif**

### Wait and see

Traitement palliatif vs CT classique

Médiane de survie 11 vs 21 semaines

Survie à 2 ans 0 vs 17 %

Pas de différence durée hospitalisation

### Place des nouvelles thérapies

Patients « unfit » pour la CT classique

Alternatives à la CT classique (cf résultats VIVEDEP)

Facteurs négatifs : formes prolifératives

PS > 2 ?

Cytogénétique ?

## **Le traitement palliatif**

Ce n'est pas :

- l'arrêt de toute mesure thérapeutique
- forcément moins coûteux
- ambulatoire

Ce ne doit pas être - l'abandon du patient

- et de sa famille

C'est

- la prise en charge de l'insuffisance médullaire
- le confort du patient

## Traitement palliatif : soutien transfusionnel

Soutien transfusionnel en culots globulaires :

- Prophylactique
- Culots phénotypés
- avec un seuil transfusionnel adapté au patient
- dans une structure adaptée au patient
  - proximité du domicile
  - Hdj ou hospitalisation selon état du patient

Intérêt faible (nul ?) de l'EPO

## Traitement palliatif : risque hémorragique

Arrêt des traitements à risque hémorragique

Soutien transfusionnel en plaquettes :

- prophylactique
- avec un seuil transfusionnel de 20 ou 10 000
- en vérifiant le rendement transfusionnel +++
- dans une structure adaptée au patient
  - proximité du domicile
  - Hdj ou hospitalisation selon état du patient

## Traitement palliatif : prise en charge des infections

### Prévention risque exogène

- Lavage et séchage des mains soignants
- Hygiène renforcée
- Respect aseptie pour toutes les interventions (prélèvements sanguins, KT, sonde urinaire...)
- Isolement respiratoire sans intérêt

### Prévention risque endogène

- Éviction foyers infectieux dentaires
- Décontamination orale (ATB non absorbés)

## Traitement palliatif : prise en charge des infections

### Antibiothérapie en cas de sepsis :

- voie orale de première intention Streptocoques
- voie IV en cas d'échec (précoce)
- Germes      gram +      Staph, Strepto  
                  gram -      Coli, Pyo, aspergillus

### Facteurs de croissance granulocytaire : innocuité

- Granulopoïèse persistante
- Infections mal contrôlées

## Traitement palliatif : chimiothérapie

Chimiothérapie orale cytoréductrice :

- visant à contrôler la blastose périphérique
- éventuellement le syndrome tumoral
- traitement symptomatique
- Produits : Purinéthol  
Hydréa

- Quid de l'aracytine à faibles doses : palliatif ou curatif ?

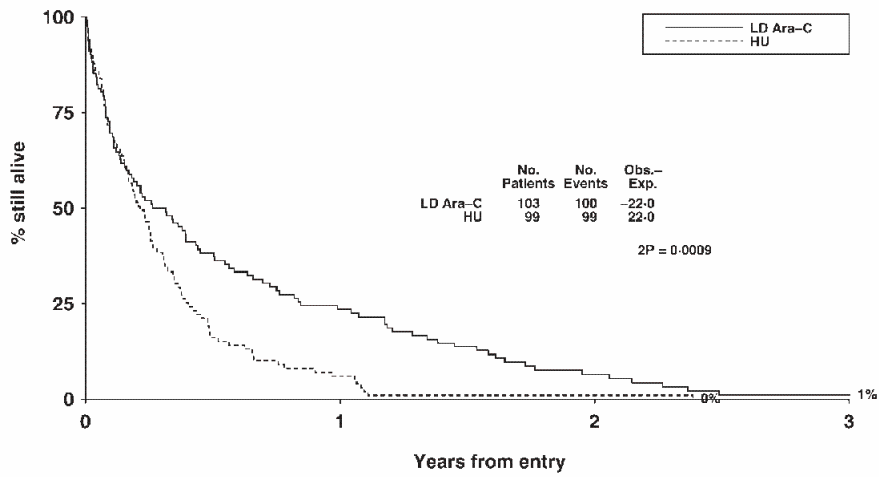
A Comparison of Low-Dose Cytarabine and Hydroxyurea With or Without All-trans Retinoic Acid for Acute Myeloid Leukemia and High-Risk Myelodysplastic Syndrome in Patients Not Considered Fit for Intensive Treatment

CANCER March 15, 2007 / Volume 109 / Number 6

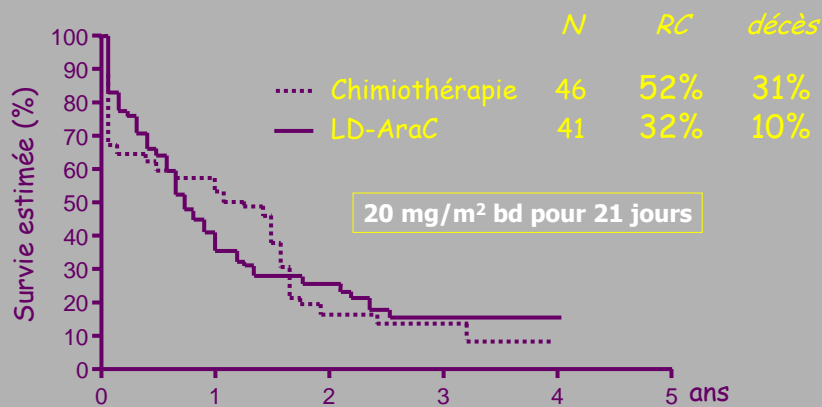
Characteristic	HU versus Ara-C	
	HU	Ara-C
No. of randomized patients	99	103
Age group, y		
<60	3	1
60-64	7	8
65-69	12	13
70-74	29	32
≥75	48	49
Sex		
Women	45	46
Men	54	57
Type of disease		
De novo AML	60	61
Secondary AML	25	28
MDS	14	14

**A Comparison of Low-Dose Cytarabine and Hydroxyurea With or Without All-trans Retinoic Acid for Acute Myeloid Leukemia and High-Risk Myelodysplastic Syndrome in Patients Not Considered Fit for Intensive Treatment**

CANCER March 15, 2007 / Volume 109 / Number 6



## LD-AraC



H. Tilly et al. J Clin Oncol, 1990

## LD-Arac

- **Facteurs prédictifs de réponse**
  - PS
  - taux de plaquettes
  - cytogénétique
- **Adjonction de FCH**
  - étude randomisée VLD-AraC ± Granocyte
- **Qualité de vie**

## Traitement palliatif : prise en charge des patients

Soutien du patient et de sa famille :

- effort pluridisciplinaire
- sans schéma préconçu
- en s'adaptant aux désirs du patient, qui peuvent varier
- en lien avec l'équipe hématologique initiale
- dans une structure adaptée au patient  
proximité du domicile



## Traitement palliatif : ce que cela nécessite

Des lieux pluridisciplinaires

Incluant une prise en charge gériatrique

Avec des moyens en rapport

Laboratoires

HdJ

Equipes soignantes

Budget de fonctionnement (coût médicaments et transfusions)

En lien avec le médecin de ville et les hématologues

## Devenir des patients en cas de traitement palliatif

54 patients âgés de 80 ans et plus

20 patients traitement palliatif seul

34 patients traitement palliatif + CT cytoréductrice

Médiane de survie 13 semaines

Mais 21 patients (39 %) survie > 6 mois

6 patients (11 %) survie > 1 an

Analyse univariée Leucocytose > 50 000

PS > 2

Pas de cytogénétique

## **Devenir des patients en cas de traitement palliatif**

Latagliata R Ann Oncol. 2006 Feb

**Etude rétrospective 1989 – 1998**

**244 patients de plus de 60 ans (M/F 143/101)**

**Ayant LAM et récusés pour CTI**

**Age médian 72 ans (60-90)**

**81 patients (36.5%) LAM secondaire myélodysplasie**

**53/ 192 (26.4%) leucémie pauciblastique**

**67 patients (27,5 %) traitement palliatif seul**

**177 patients traitement palliatif + CT cytoréductrice**

**Hydrea 127 patients**

**Cytarabine +/- Purinéthol 50 patients**

## **Devenir des patients en cas de traitement palliatif**

Latagliata R Ann Oncol. 2006 Feb

**Médiane survie 179 jours (1-3278)**

**50 patients (20.5%) survie >12 mois**

**Analyse multivariée, facteurs négatifs survie**

**Age >75 ans**

**PS >2**

**Plaquettes <50x10<sup>9</sup>/l**

**Blastose circulante >5x10<sup>9</sup>/l**

## **Exemple clinique 1 : Mr M.. Louis**

**Fevrier 2006, 77 ans; HTA, MCI**

**PS 2**

**Leucocytose 29 000**

**LAM 1, caryotype normal**

**Récusé pour CT 3 + 7**

**Idarubicine orale**

**Aplasie compliquée infections bactériennes**

**Hospitalisation 3 semaines**

**Echec mais PS conservé**

**prolifération contrôlée**

## **Exemple clinique 1 : Mr M.. Louis**

**Tentative AraC low doses**

**Mise en RC après 3 cycles**

**Entretien 9 mois (AraC faibles doses) puis purinéthol**

**Métho oral 6 mois**

**Rechute à 2 ans, autonomie conservée**

**MMS 25**

**Pas de comorbidité surajoutée**

**Cytopénie modérée, non prolifératif**

**Sensible AraC LD, 2° Réponse (RP)**

**Vivant autonome, en RC, sous araC LD, 1 semaine/6 semaines à 4 ans du diagnostic**

## **Exemple clinique 2 : Mme D..**

**92 ans; DSTA, cardiopathie mixte**

**PS 2 – 3**

**Anémie**

**LAM 2, plaquettes 90 000, pas de blastose circulante**

**Correction anémie sous EPO**

**A 5 mois, forme hyperleucocytaire 50 000**

**Tentative de contrôle leucocytose par AraC IV (2 bolus)**

**Syndrome de lyse, échec**

**Soins palliatifs au domicile, décès**

## **Exemple clinique 3 : Mme N..**

**85 ans; DSTA, cardiopathie mixte**

**LAM secondaire sur MDS caryotype 5 q - + autres anomalies**

**Tendance leucocytaire 10 à 20 000**

**Thrombopoïèse conservée (50 000)**

**Traitement palliatif soutien transfusionnel**

**Hydrée adaptée leucocytose**

**Maintien en ambulatoire 6 mois**

**Hospitalisation sepsis récurrent et perte autonomie**

**Fièvre sur tumeur colique non opérable**

**Décédée, en SSR, qualité de vie moyenne à 8 mois**

## **Exemple clinique 4 : Mme P..**

**Juillet 2008 80 ans; HTA équilibrée par monothérapie, sans retentissement rénal; totalement autonome**

**LAM découverte sur anémie dans cadre d'une pancytopénie**

**Caryotype normal, pas de complications infectieuses**

**PS 1**

**Traitement type VIVEDEP**

**Prise en charge initiale en SSR (soutien transfusionnel) 2 premiers mois**

**Indépendance transfusionnelle plaquettes à J 45**

**RAD au bout de 2 mois**

**En RC après 6 cures de VIVEDEP**

**Traitement de consolidation par Vidaza seul, 1 semaine tous les 2 mois pendant 1 an**

**Vivante en RC au domicile à 22 mois du diagnostic initial**

## **Pour finir sur une note optimiste**

**Des traitements nettement insatisfaisants**

**Mais une recherche clinique active**

**Prenant mieux en compte les sujets âgés**

**Améliorer l'efficacité des traitements curatifs**

**Diminuer leur toxicité**

**Les pistes**

**\* recours à l'évaluation gériatrique pour mieux identifier les patients pouvant bénéficier des CTI**

**\* les nouvelles thérapeutiques**