

Leucémie aiguë lymphoblastique de l'adolescent et du jeune adulte

Roux Clémence
Hématologie
CHU Archet 1, Nice, France

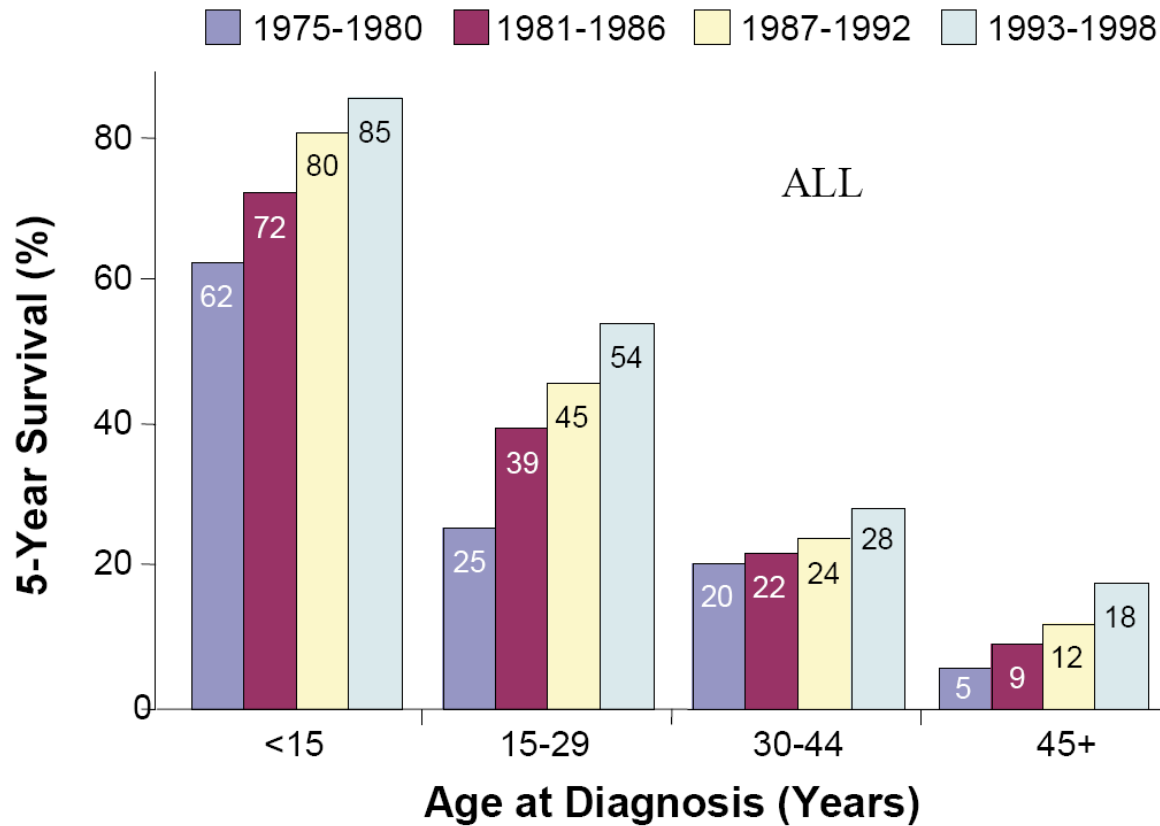
Congrès de la SFH, 2014



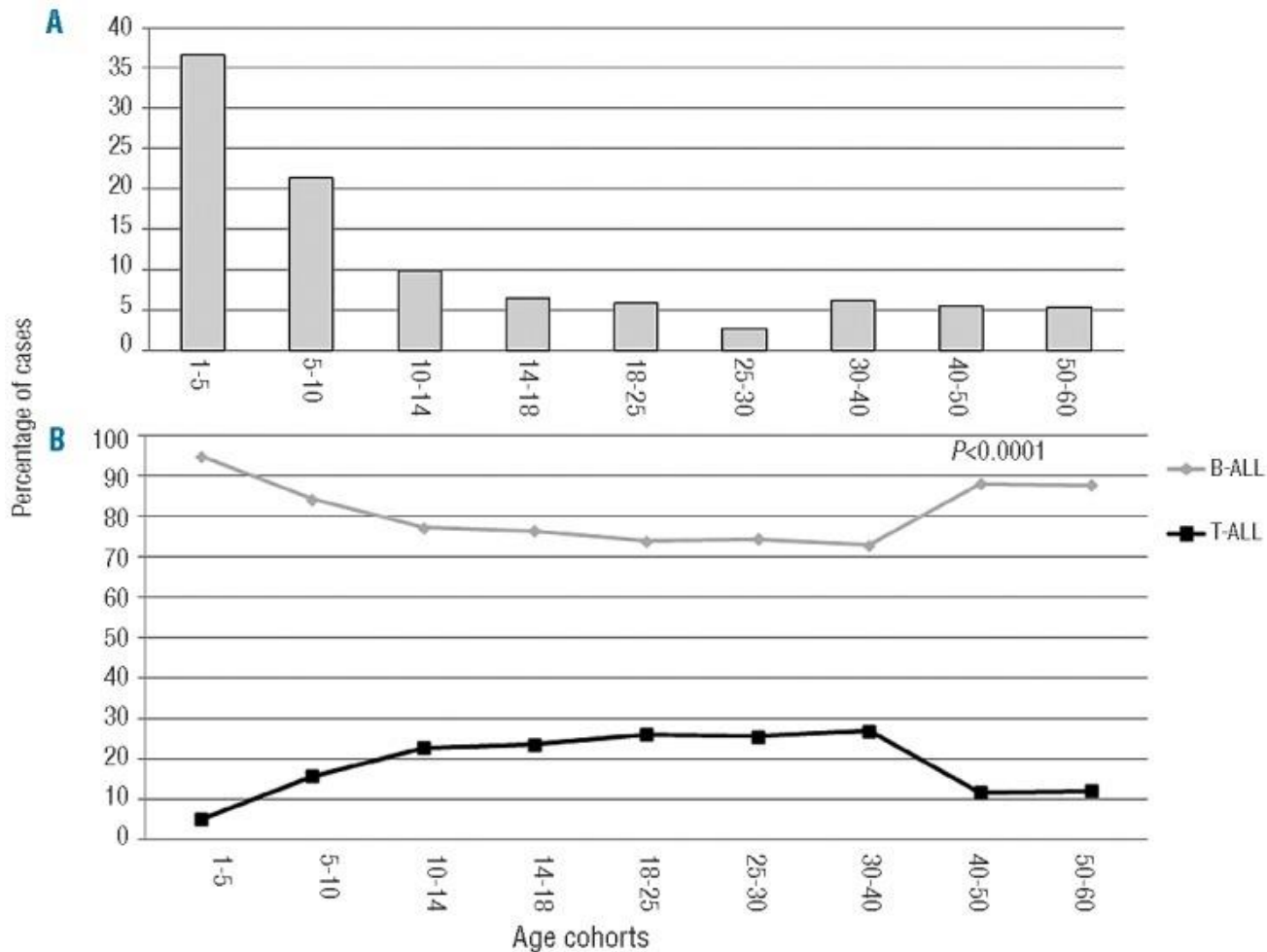
Propos

- ▶ Epidémiologie
- ▶ Particularités des LAL de l'AJA
 - a) Clinique
 - b) Génétique
 - c) Survie
- ▶ Attitudes thérapeutiques
 - a) Traitement LAL adolescent 15-19 ans
 - b) Traitement LAL jeune adulte
- ▶ Particularités de la prise en charge des AJA
- ▶ Conclusion et perspectives

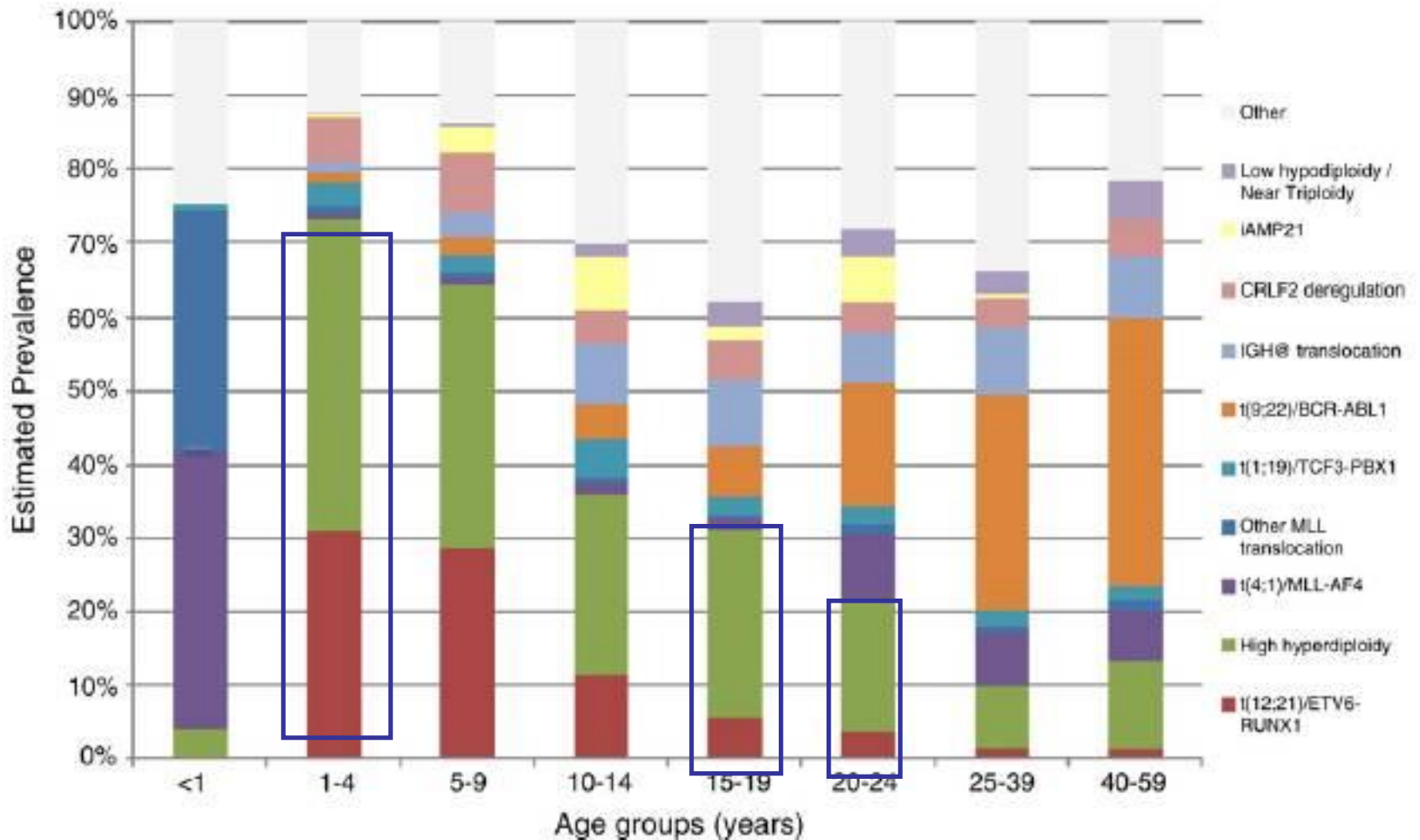
Evolution de la survie des patients en fonction de l'âge



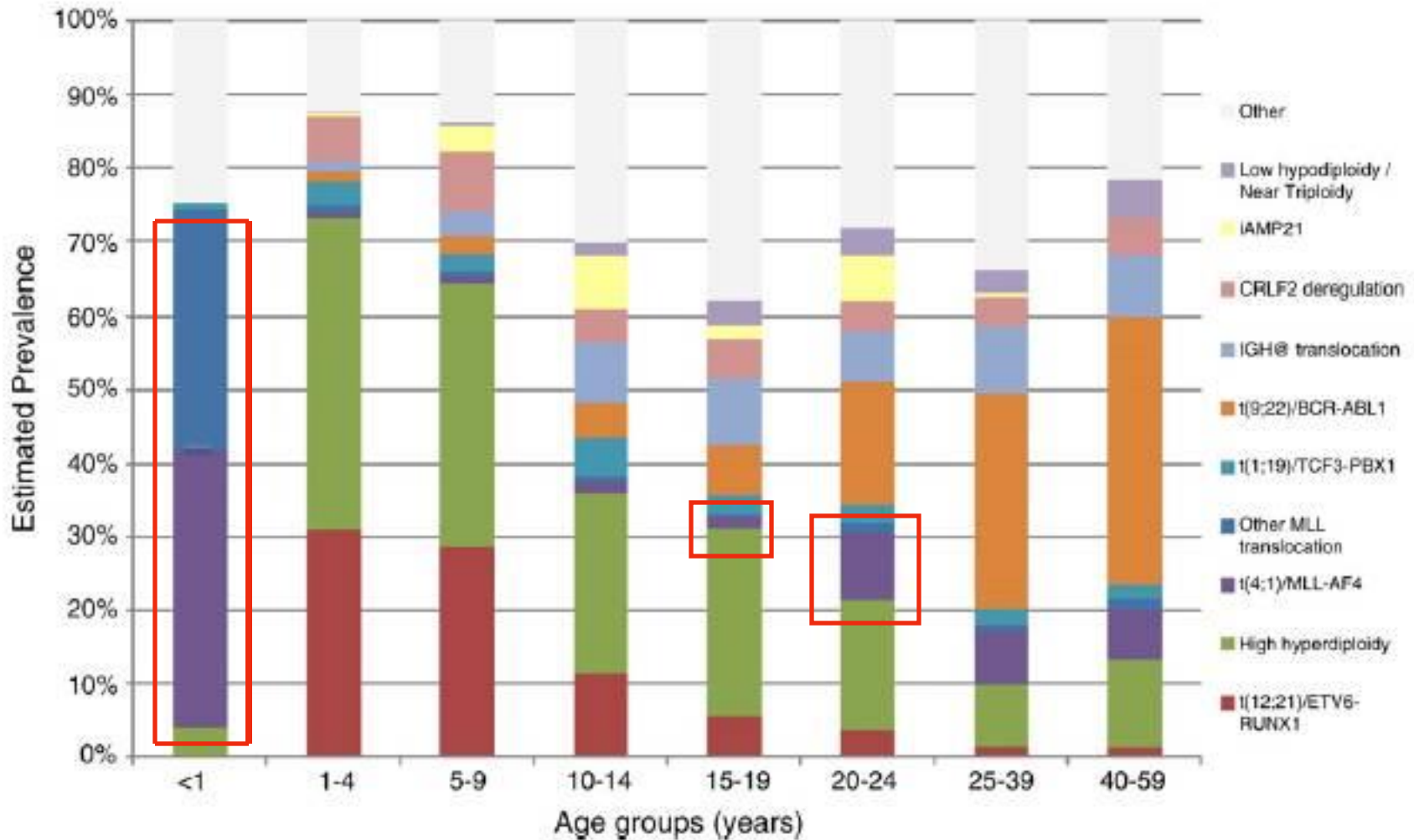
Caractéristiques phénotypiques en fonction de l'âge



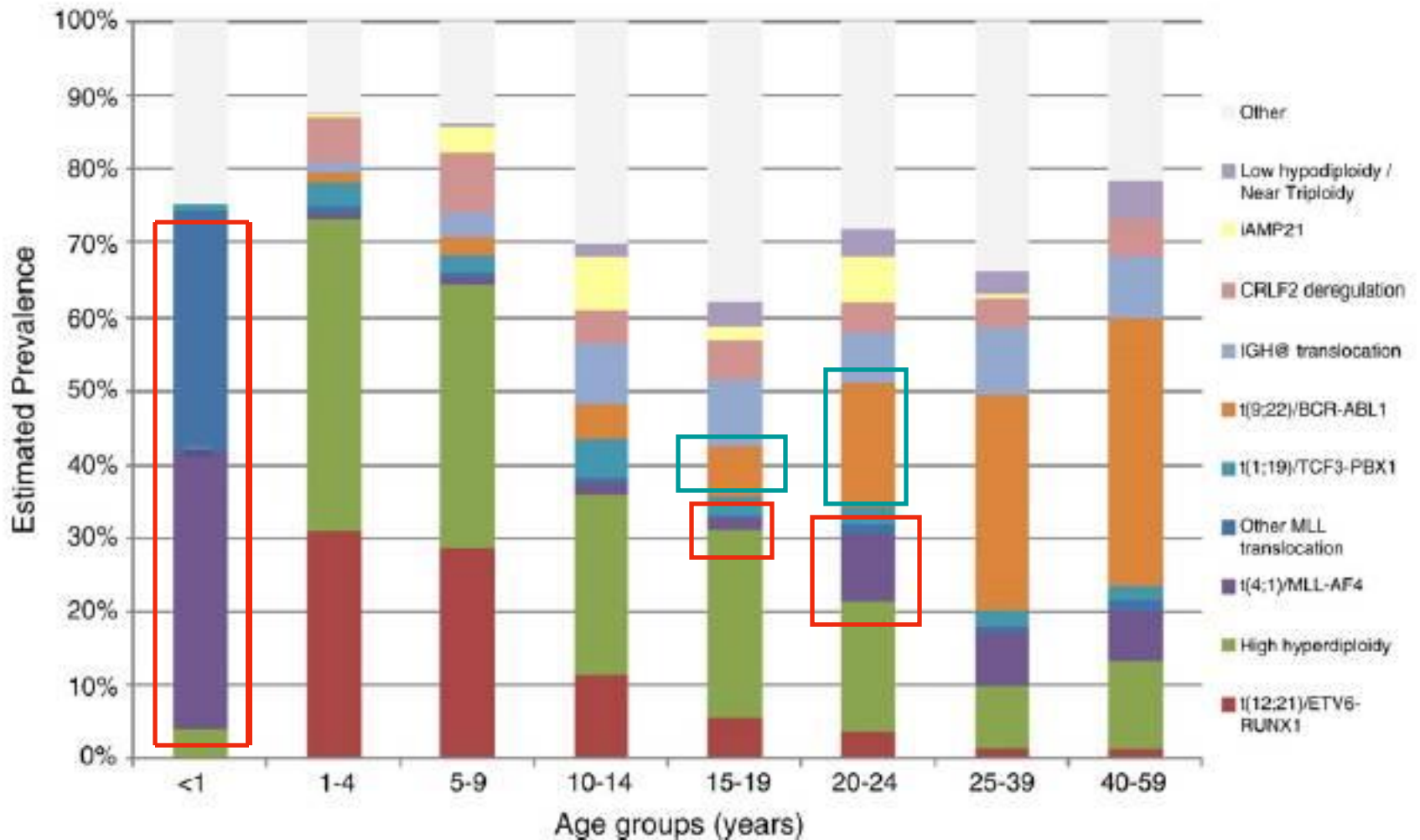
Caractéristiques génétiques en fonction de l'âge



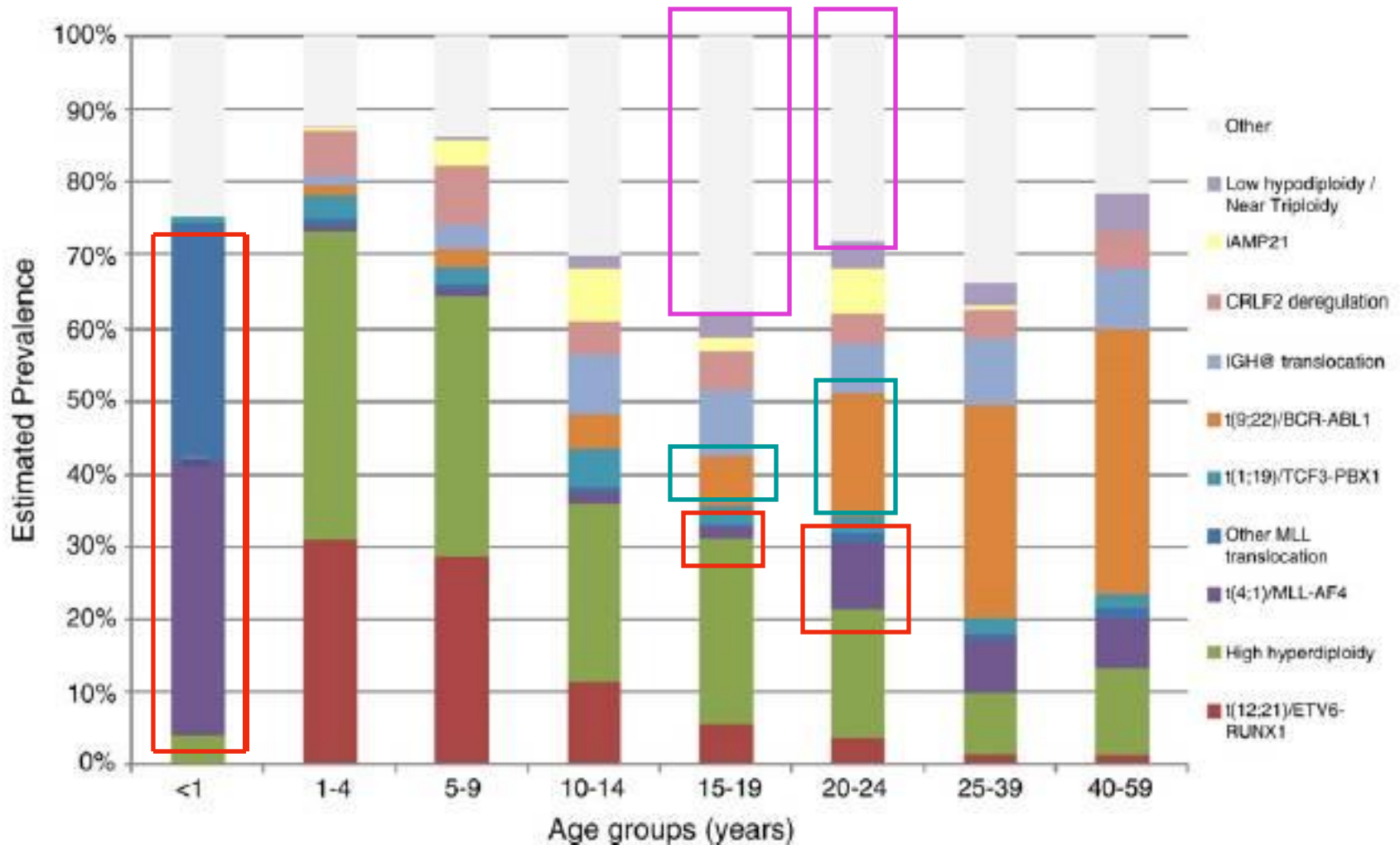
Caractéristiques génétiques en fonction de l'âge



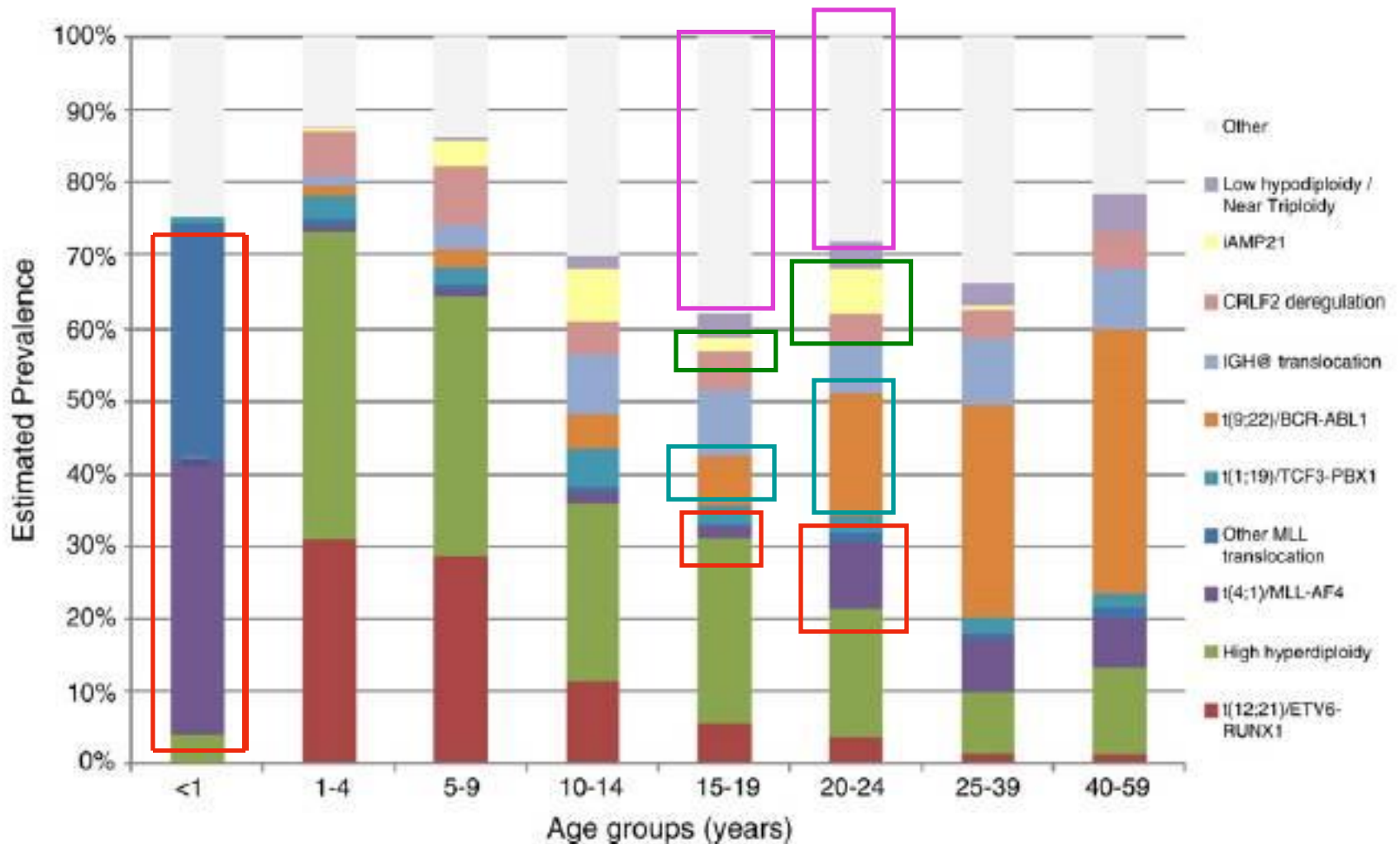
Caractéristiques génétiques en fonction de l'âge



Caractéristiques génétiques en fonction de l'âge



Caractéristiques génétiques en fonction de l'âge

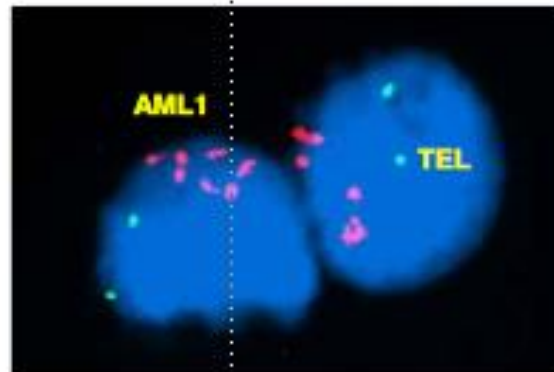
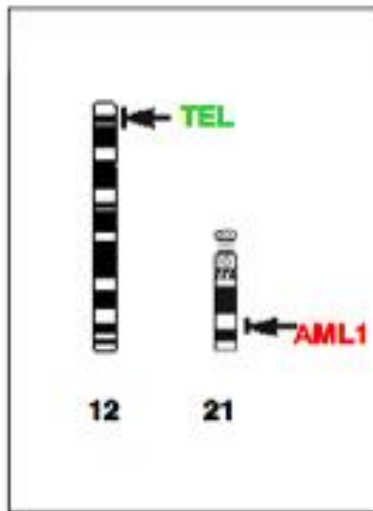


Caractéristiques génétiques en fonction de l'âge : iAMP21

Amplification en tandem de la région 21q22 ; iAMP21

Adolescents : âge médian 11ans
Pauciblastiques
Mauvais pronostic

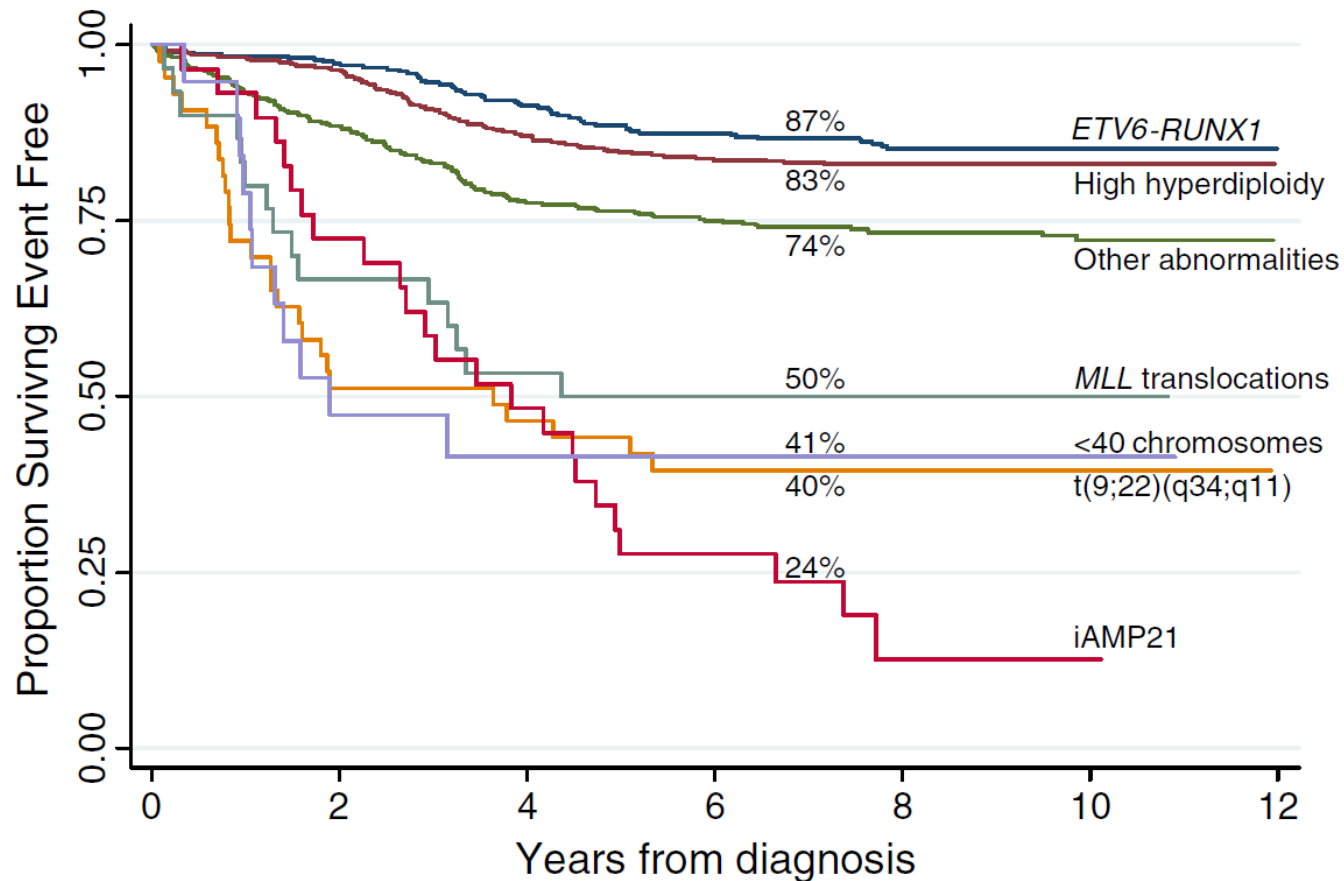
Détection:
- FISH (avec sonde AML1)
- CGH-array



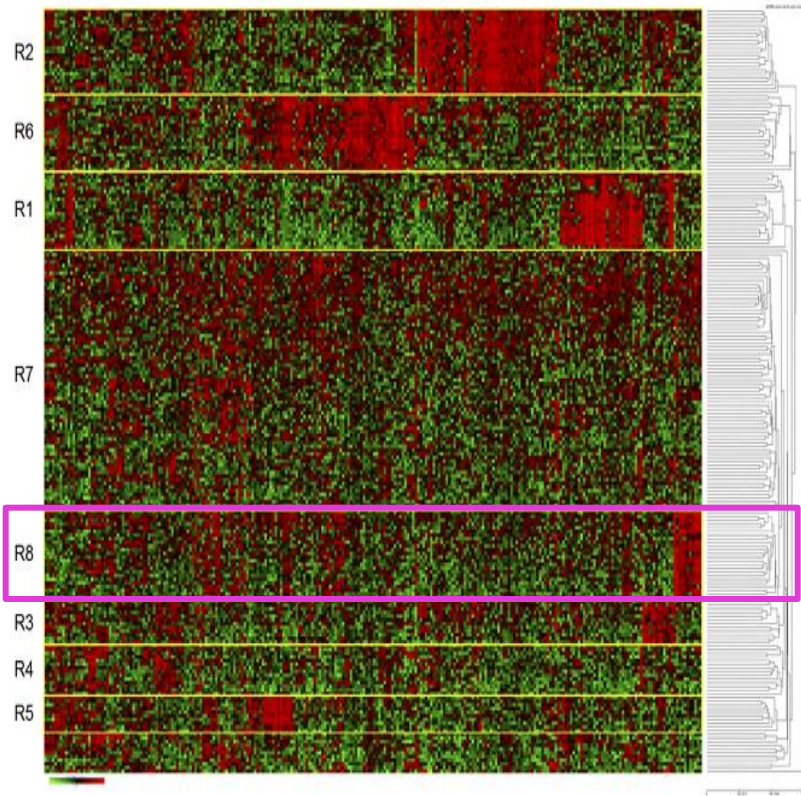
Soulier, Leukemia 2003
Harewood, Leukemia 2003

Caractéristiques génétiques en fonction de l'âge : iAMP21

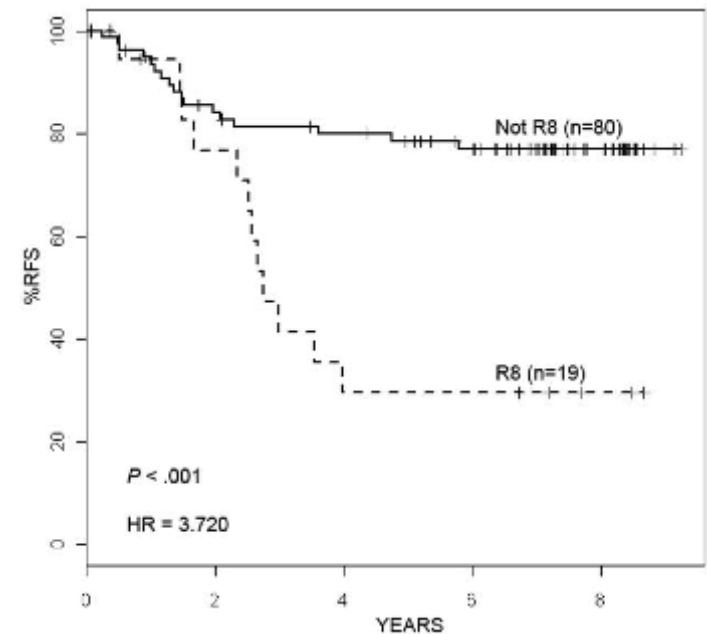
MRC ALL97
N=1630 enfants



Caractéristiques génétiques en fonction de l'âge : BCR-ABL like



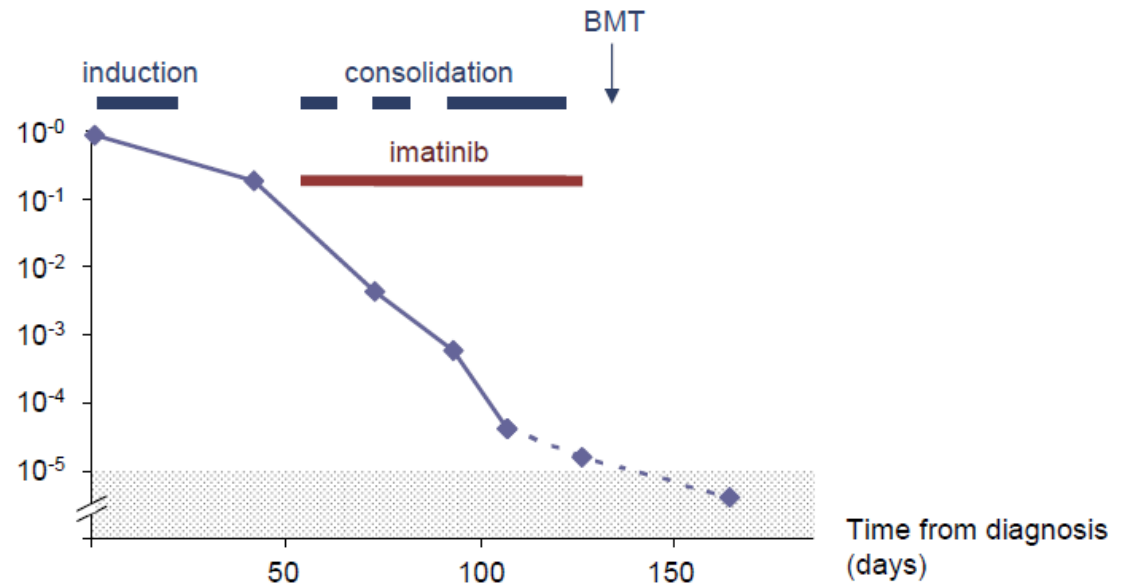
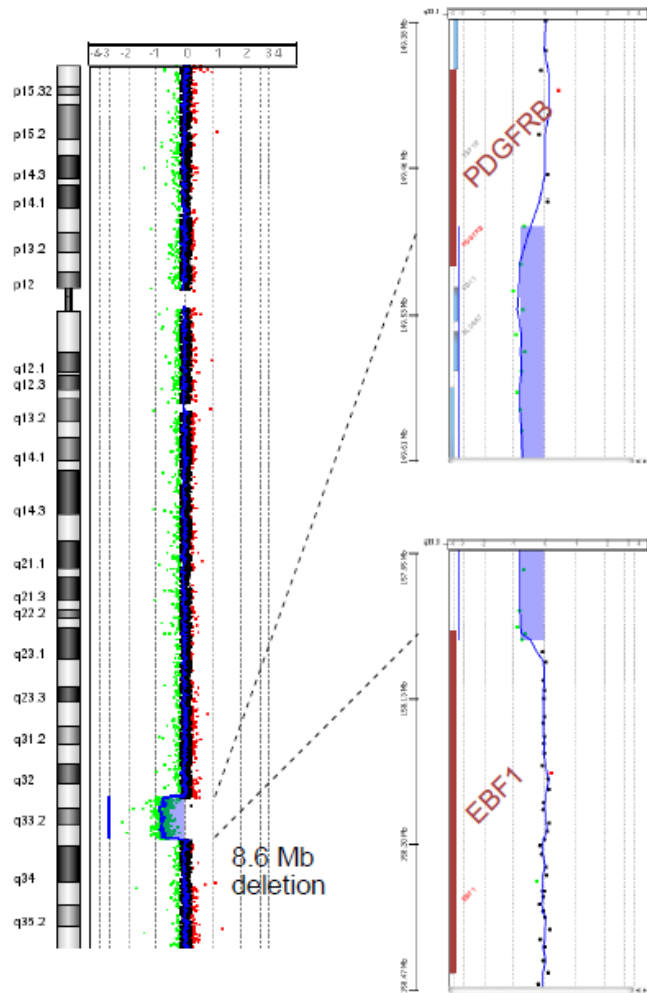
-COG P9906
-LAL groupe haut risque
-n=207



Les patients du cluster R8 sont caractérisés par l'association de:

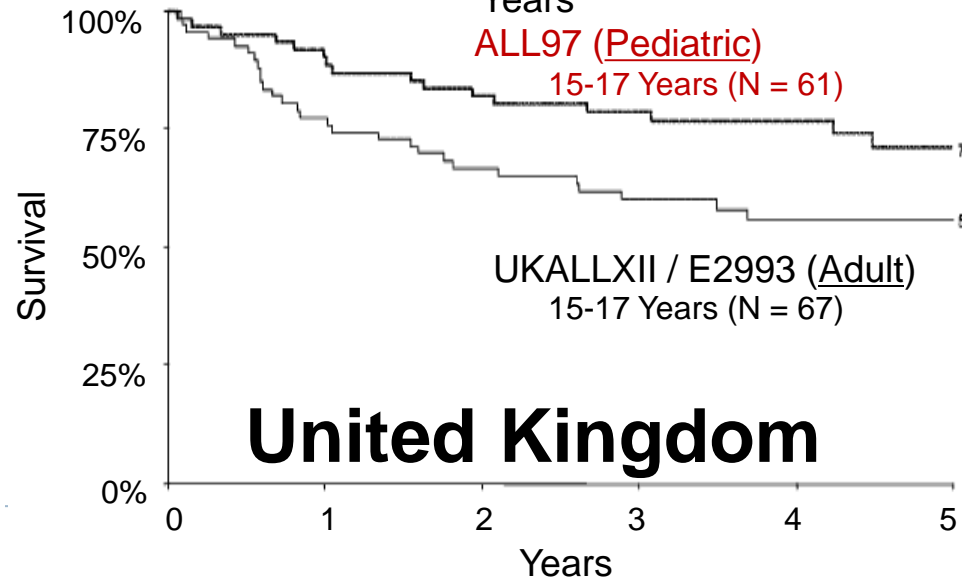
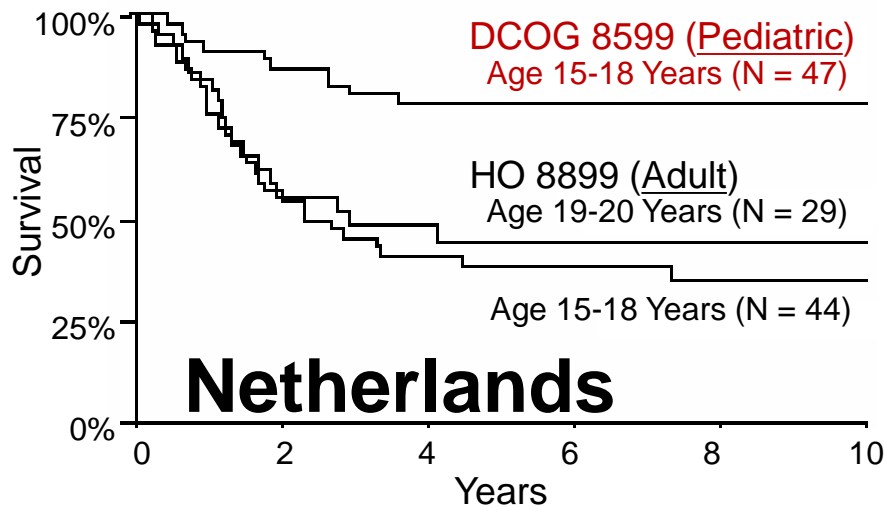
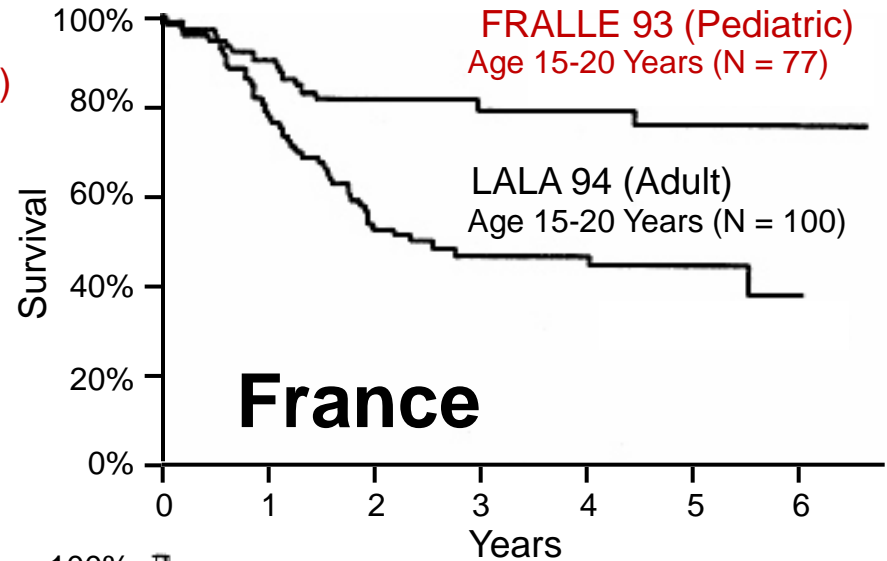
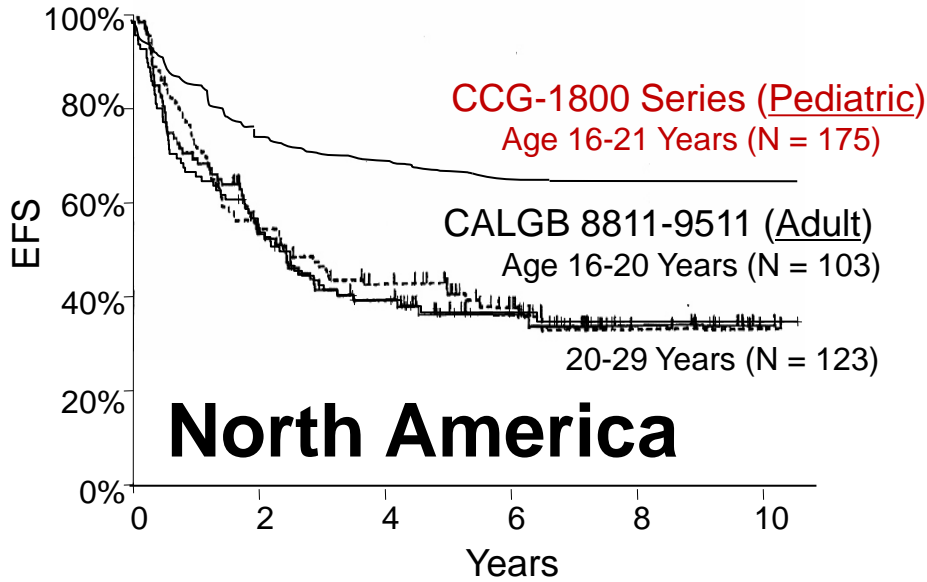
- délétions d'IKZF1
- réarrangements de CRLF2,
- mutations de JAK

Caractéristiques génétiques en fonction de l'âge : BCR-ABL like



**Traitement de la LAL
chez les adolescents
15-20 ans**

LAL de l'adolescent dans le monde...



Comparaisons des protocoles FRALLE 93 / LALA 94

▶ Induction

- ▶ Prednisone: 1260 mg/m² (FRALLE) vs 840 mg/m² (LALA)
- ▶ L- asparaginase: 6 x 10.000 UI/m² (FRALLE) vs 0

▶ Intensification retardée (2 vs 0)

▶ Dose / Intensité

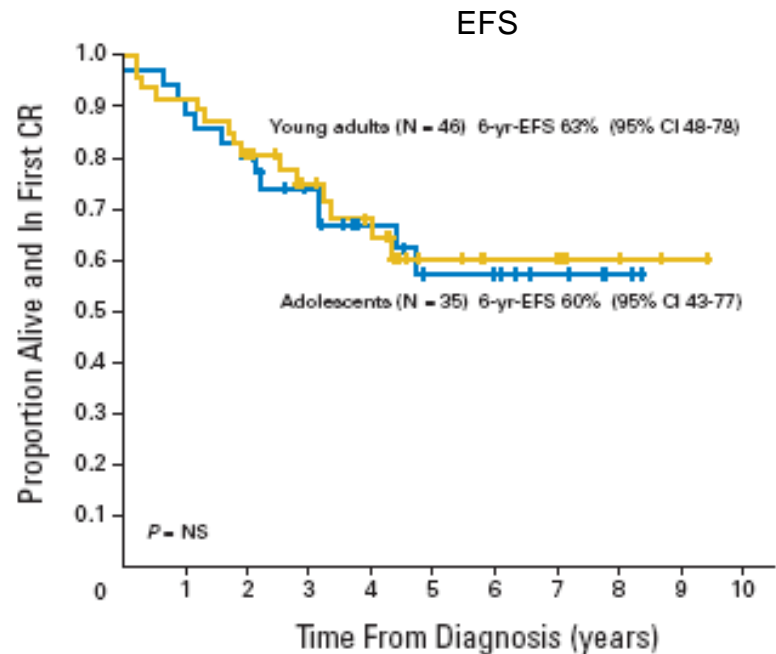
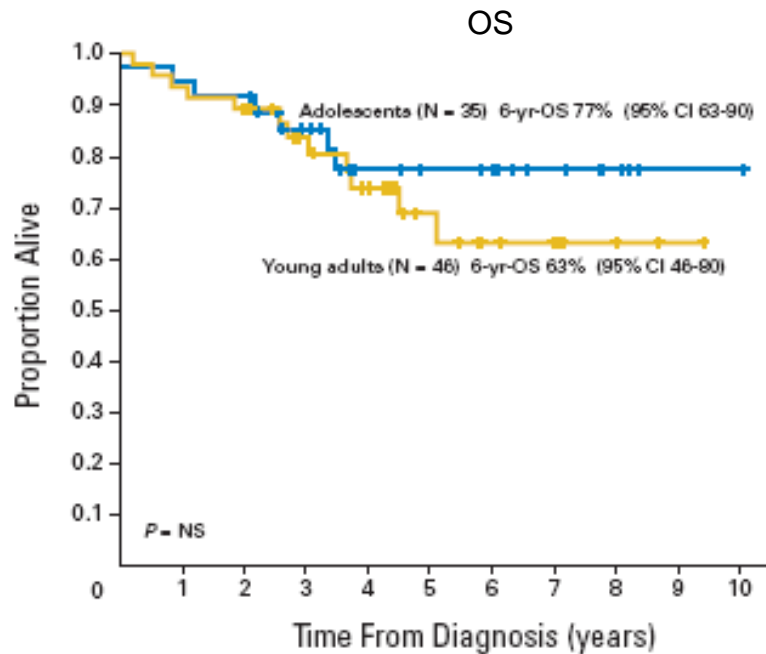
- ▶ Doses cumulées
- ▶ Délais dans les consolidations

	FRALLE-93-C1	LALA-94-SR
✓ VCR / VDS (#)	19	6
✓ Prednisone (mg/m ²)	4.340	840
✓ L-ASPA (UI/m ²)	180.000	9.000
	24 mois	30 mois

**Traitement de la LAL
chez les jeunes adultes
20-30, 35, 40 ans ?**

PETHEMA ALL-96

- AJA 15-18 ans vs 19-30ans
- LAL de risque standard, pas d'allogreffe en RC1
(GB \leq 30 G/L absence de t(9;22)/t(1;19)/11q23)



- *Approche pédiatrique*
 - Corticoïdes préphase
 - Augmentations des doses cumulées de PDN, ASPA, VCR
 - Consolidation dose-dense
 - Intensification retardée
 - Entretien de 2 ans
- *Approche adulte*
 - Séquence HyperC
 - Irradiation du SNC
 - Indication d'allogreffe chez les patients HR
 - G-CSF

GRAALL-2003 vs LALA-94 : Doses cumulées (/m²)

	LALA-94	GRAALL-2003	FRALLE 93
PDN (mg)	840	7,260	4,340
VCR (mg)	6	22	19
L-ASPA (IU.10 ³)	9	144	180
VP16 (mg)	0	450	1,200
CPM (g)	12.5	6 or 7*	0
Ara-C (g)	4,3 or 12**	24	0.96

* single dose or repeted bolus

** without or with intensive consolidation

Protocole pédiatrique chez l'adulte

FRALLE 2000B/T

- ▶ **Protocole pédiatrique FRALLE 2000 B/T** chez les AJAs de 15-29 ans dans 13 centres français et belges.
- ▶ **Entre 2001 and 2012**
- ▶ **Patients :**
 - ▶ N=103, median age 18,4 ans
 - ▶ N=44 agé de 15-17 ans
 - ▶ N=59 agé de 18-29 ans
- ▶ **Schéma**
 - ▶ Induction de type BFM
 - ▶ 2 intensifications retardées
 - ▶ Indications d'allogreffes essentiellement basées sur la réponse

Protocole pédiatrique chez l'adulte

FRALLE 2000B/T

Characteristics	N=103	15-17y N=44	18-29y N=59
Median age, yrs [range]	18.4 [14.7-29.5]	16.5 [14.7-17.9]	19.8 [18.1-29.5]
Median WBC, G/L [range]	7.6 [0.5-1000]	5.1 [.75-1000]	7.8 [.5-467]
Phenotype			
BCP-ALL	71 (69%)	29/44 (66%)	42/59 (71%)
T-ALL	32 (31%)	15/44 (34%)	17/59 (29%)
Cytogenetics			
t(4;11) or <i>MLL-AF4</i>	4/101 (4%)	1/44 (2%)	3/57 (5%)
t(1;19) or <i>E2A-PBX1</i>	5/101 (5%)	4/44 (10%)	1/55 (2%)
Hypodiploidy	6/101 (6%)	4/42 (10%)	2/59 (3%)

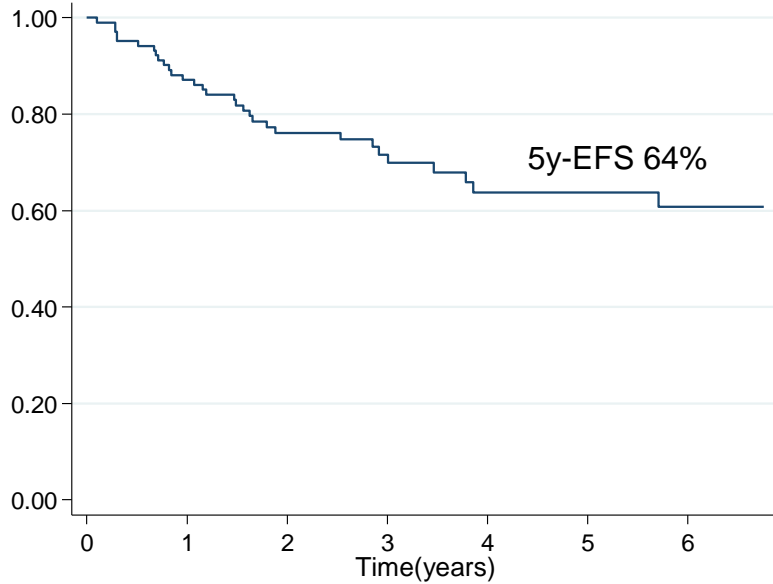
Protocole pédiatrique chez l'adulte

FRALLE 2000B/T

	All patients N=103	15-17y N=44	18-29y N=59	<i>p</i>
Corticorésistance	31/101 (31%)	9/43 (21%)	22/58 (38%)	.08
Chimiorésistance	14/99 (14%)	2/43 (5%)	12/56 (21%)	.02
Rémission complète (%)	102/103 (99%)	44/44 (100%)	58/59 (98%)	.99
AlloSCT en RC1 (%)	17/103 (17%)	5/44 (11%)	12/59 (20%)	.29
5-year NRM [95% CI]	3% [1-10]	0%	6% [2-16%]	.07
5-year EFS [95% CI]	64% [52-74]	60% [35-78]	65% [50-77]	.82
5-year OS [95% CI]	71% [59-80]	63% [39-79]	74% [59-84]	.12

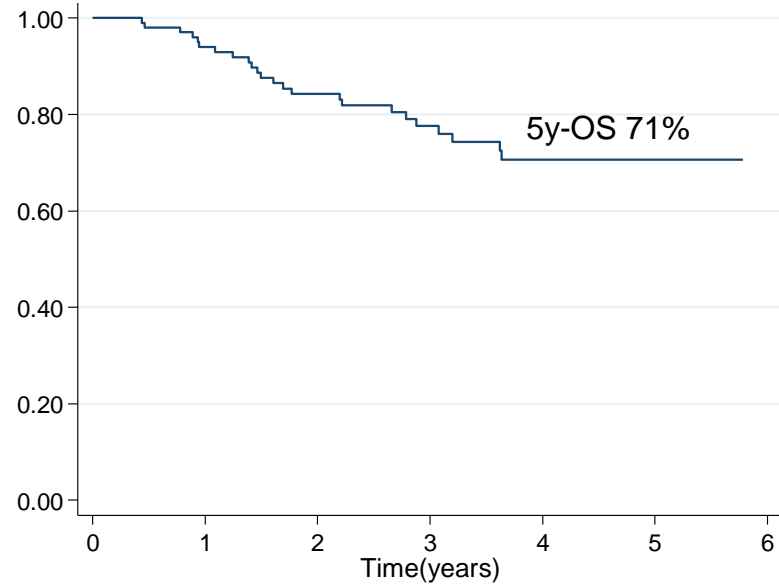
Protocole pédiatrique chez l'adulte

FRALLE 2000B/T



Number at risk

103 85 65 42 29 22 19



Number at risk

103 92 74 49 36 26 22

GRAALL-2014

Un protocole adapté à l'âge

■ Prochaine étape d'approche pédiatrique

- Augmentation dose de MTX si < 45 ans
- Changement d'asparaginase en présence d'anticorps
- Pas d'irradiation SNC chez SNC-1
- Indication d'allo-CSH basée sur la MRD

■ Diminution de la toxicité chez les sujets plus âgés

- Désescalade de dose (DNR, PDN) si > 45 ans
- Conditionnement d'intensité réduite si > 45 ans



**Quelles autres particularités
des AJAs ?**

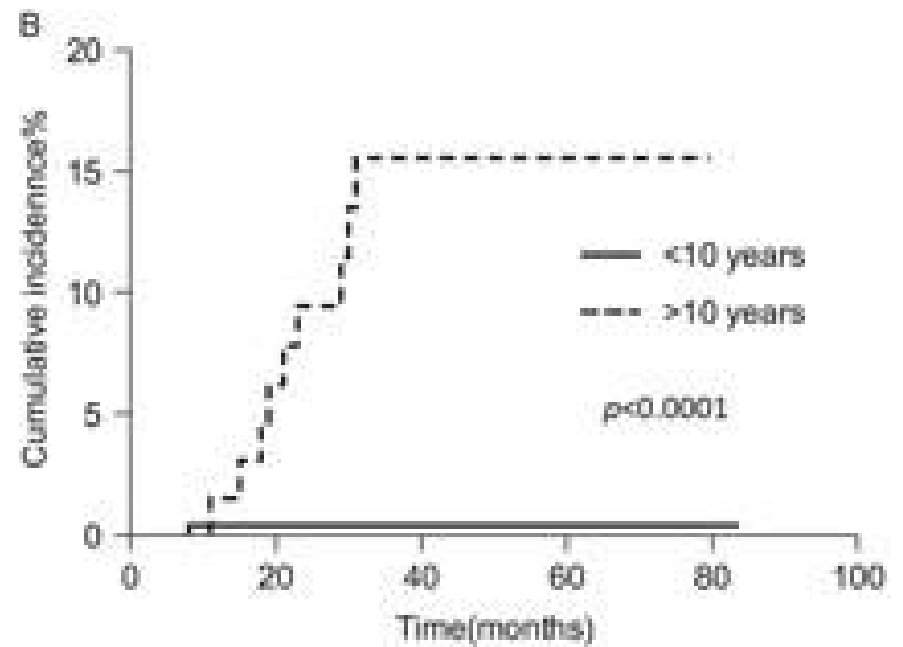
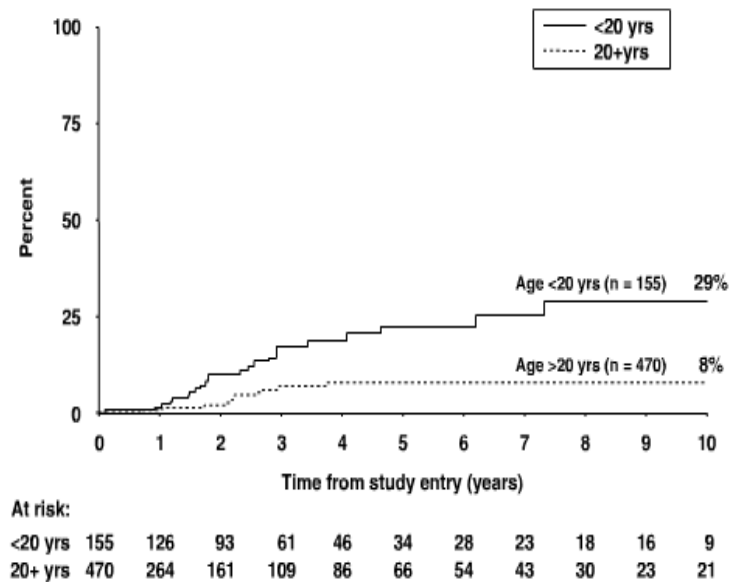
Particularités de la population AJA

- ▶ Difficultés psychosociales
 - ▶ Défaut de couverture sociale, retard au diagnostic
- ▶ Défaut d'adhésion au traitement
 - ▶ Impact d'une mauvaise observance en entretien
- ▶ Différences en terme de pharmacodynamique
 - ▶ Peu explorés à ce jour dans le cancer
- ▶ Séquelles au long cours
 - ▶ Ostéonécrose aseptique
 - ▶ Impact psychologique des corticoïdes
 - ▶²⁷ Stérilité notamment après allogreffe

Ostéonécrose aseptique



Ostéonécrose aseptique



Conclusions et perspectives (1)

- Les LAL de l'AJA sont composites des formes adultes et pédiatriques
- Attitudes thérapeutiques :
 - Les adolescents doivent être traités dans des protocoles pédiatriques
 - Les jeunes adultes bénéficient d'attitudes pédiatriques ou d'inspiration pédiatrique avec une toxicité acceptable mais corrélée à l'âge
 - Absence d'étude randomisée
- Des disparités en terme d'indication d'allogreffe persistent et doivent faire l'objet de réflexion communes adultes et pédiatriques



Conclusions et perspectives (2)

- Meilleure description des mécanismes de leucémogénèse et du risque de rechute associé
- Prévention/dépistage des séquelles au long cours :
 - Prise en charge de l'hypofertilité,
 - Mise en place de « cliniques du long cours » pour dépistage des complications métaboliques, osseuses, psychosociales...
- Programme d'évaluation et d'amélioration de l'observance

Une collaboration entre hématologues enfants/adultes est essentielle



Merci pour votre attention