

Leucémies aiguës lymphoblastiques du sujet âgé

Acute lymphoblastic leukemia in elderly people

M. Hunault-Berger*

RÉSUMÉ

Le pronostic des "sujets âgés" ayant une LAL s'est discrètement amélioré grâce à des schémas thérapeutiques adaptés, qui ne peuvent être identiques à ceux d'inspiration pédiatrique utilisés chez les adultes jeunes, du fait d'une moins bonne tolérance. L'utilisation des inhibiteurs de tyrosine kinases permet d'obtenir des rémissions de bonne qualité sans toxicité excessive chez les nombreux patients présentant un chromosome Philadelphie. La place des thérapeutiques innovantes telles que l'allogreffe à conditionnement atténué et les anticorps monoclonaux ou bispécifiques reste à définir.

Mots-clés : Tolérance – Comorbidité – Anticorps monoclonaux – Allogreffe – ITK.

SUMMARY

The prognostic of ALL in elderly has been improving with adapted pediatric-inspired protocols because of poor tolerance. Tyrosine kinase inhibitor-based protocols induce high-quality remission in Philadelphia-positive patients. Innovating strategies such as reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation, monoclonal or bispecific antibodies need to be evaluated in that population.

Keywords: Tolerance – Comorbidities – Monoclonal antibodies – Allograft – TKI.

En hématologie, la définition d'un "sujet âgé" est remarquablement imprécise. Ainsi, les résultats préliminaires du GRAALL-2005 montrent que les décès en induction (12,5 versus 5 % ; $p = 0,001$) comme en rémission complète (RC) augmentent après 45 ans, et ce, que les patients soient allogreffés (18 versus 27 % ; $p = 0,03$) ou non (3 versus 19 % ; $p = 0,0007$). En revanche, l'âge ne réduit ni le pourcentage de patients corticosensibles ni le taux de RC moléculaire à la fin de l'induction, témoins de la sensibilité de la maladie. Le seuil protocolaire lui-même est relativement arbitraire pour cette variable continue, fixé néanmoins dans la plupart des protocoles à 60 ans.

L'incidence des leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) passe de 0,4-0,6/100 000 entre 25 et 50 ans à 0,9-1,6/100 000 après 60 ans, âge à partir duquel la survie ne s'est améliorée que récemment. Dans le registre nord-américain SEER, pour les périodes allant de 1992 à 2001, puis de 2002 à 2011, la survie des patients de 60 à 69 ans passe de 33 à 49 % à 1 an et de 8 à 20 % à 5 ans, alors qu'au-delà de 70 ans, elle stagne à 29 % à 1 an et à 9 % à 5 ans, pour des survies médianes respectives de 11 et 4 mois (1). De même, dans le registre néerlandais, qui évalue la survie relative à 5 ans par rapport à la population générale de même

âge, le ratio passe de 13 % en 1995-2000 à 22 % en 2007-2012 pour les malades atteints de LAL dans la tranche d'âge 60-69 ans, mais stagne à 26 et 5 % à 1 et 5 ans après 70 ans (2).

L'âge, au-delà de la simple augmentation des comorbidités (3) et d'une réduction du sex-ratio, s'accompagne d'une modification significative du tableau qui retentit profondément sur le traitement et le pronostic de ces patients : on observe davantage de LAL-B, de coexpression d'antigènes myéloïdes, de t(4;11), de caryotypes complexes ou monosomiques, qui se substituent à des éléments de bon pronostic tels que des cytogénétiques normales ou hyperdiploïdes, et surtout une incidence plus élevée de chromosome Philadelphie (Ph1) qui peut atteindre 50 % (3). En revanche, la proportion de profils d'expression génique de type Ph-like n'augmente plus après 40 ans (4). L'utilisation des inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) a considérablement amélioré le pronostic des LAL à Ph1, au point que les études effectuées avant leur introduction ne servent désormais que de référence. Ainsi, le choix, non seulement de l'intensité, mais aussi des modalités mêmes du traitement de ces malades est véritablement conditionné d'emblée par l'existence ou non d'un Ph1, de comorbidités (5), et bien sûr d'altérations du *performance status* (PS).

* Service des maladies du sang, CHU d'Angers.

Prise en charge des patients sans Ph1

En dépit de la fréquence de cette situation, les études prospectives dans cette population sont peu nombreuses, avec des biais d'inclusion manifestes. Dans notre centre, seuls 3 des 20 patients de plus de 60 ans hospitalisés pour une LAL ont été inclus dans le GRAALL-SA1 durant la période de recrutement. Ce chiffre est proche des 10% relatés dans la littérature (6), inhabituellement bas pour notre discipline du fait de la fréquence des comorbidités, de l'altération du PS et du refus des patients d'être transférés à distance de leur domicile.

En l'absence de chimiothérapie intensive, la survie est catastrophique, avec une médiane de 1 mois en cas de situation palliative pure et de 2,6 mois lorsque le traitement par vincristine (VCR)-prednisone est suivi d'un entretien par mercaptopurine (6MP) et méthotrexate (MTX) [7]. L'utilisation de chimiothérapies d'inspiration pédiatrique – avec des doses plus importantes de corticoïdes, de VCR, d'asparaginase et un respect des intervalles d'administration augmentant la dose-intensité – se heurte aussi à une moins bonne tolérance des sujets âgés. L'application à 100 patients âgés de 55 à 65 ans du schéma thérapeutique relativement intensif de l'essai MRC UKALL XII/ECOG E2993, sans adaptation à l'âge, s'est accompagnée d'une mortalité accrue en induction (18 versus 4%), avec en particulier plus d'infections bactériennes, et d'une réduction du taux de RC (70 versus 81% ; $p = 0,05$) comme de la survie à 5 ans (21 versus 41% ; $p < 0,00001$) par rapport aux 1 814 patients plus jeunes (8). Des réductions de doses de chimiothérapie sont nécessaires chez 46% des patients âgés versus 28% chez les plus jeunes ($p = 0,00009$), surtout pour toxicité hépatique et intolérance à l'asparaginase. L'addition d'asparaginase, à cet âge, demeure en effet problématique. La suppression de ce médicament, ainsi que celle du cyclophosphamide

(CPM), dans l'induction du groupe espagnol PETHEMA a réduit la mortalité en induction, essentiellement par infections, de 70 à 22% (9). Une évaluation préthérapeutique fine de l'état général est donc indispensable après 55 ans, avec une attention particulière pour l'état cardiaque (doses d'anthracyclines), un diabète, une dénutrition ou une surcharge pondérale qui rendront la tolérance des corticoïdes et de l'asparaginase plus difficile. Dans cet esprit, au Royaume-Uni, les patients de plus de 60 ans sont actuellement enregistrés dans un essai non interventionnel comportant 4 régimes de chimiothérapie d'intensité décroissante en fonction de l'état général, des comorbidités et de la présence d'un Ph1 (10). Le groupe européen EWALL (European Working Group for Adult ALL) a mis au point dans cette tranche d'âge un socle commun de chimiothérapie, débutant par une préphase de prednisone et une injection intrathécale (i.t.) triple. L'induction espère la délivrance thérapeutique sur 6 à 8 semaines, de dexaméthasone (DXM), de VCR et d'idarubicine relayée par du CPM et de la cytarabine, les cycles de consolidation mensuels alternent MTX à dose intermédiaire avec asparaginase et cytarabine à fortes doses, tandis que le traitement d'entretien de 2 ans avec du 6MP et du MTX se voit ponctué par des bolus de VCR et de DXM (11). Les différents groupes européens ont plus ou moins modifié ce schéma, qui permet d'obtenir environ 70 à 80% de RC (au prix de 10 à 20% de mortalité en induction), une survie médiane d'environ 1 an et une survie à 3 ans entre 20 et 40% (tableau). La variation allemande sur ce thème a remplacé les 12 i.t. triples par 6 injections de cytarabine (Dépocyt[®]), a augmenté les doses de cytarabine et de MTX en consolidation à 1 g/m² et a réintroduit la L-asparaginase sous forme de 2 injections de 10 000 UI/m² à J2 et J16 des cycles de MTX, et d'un cycle de PEG-asparaginase 5 000 UI/m² après l'induction. Cela a fait disparaître la mortalité en induction, qui atteignait 18%, pour une survie globale à 5 ans de 23% (12). La mortalité en induction souligne l'importance des soins de support, de l'administration des facteurs de croissance granulocytaire, et de l'utilisation prophylactique de quinolone et de posaconazole durant les périodes de neutropénie, plus discutée en raison du risque de sélection bactérienne (notamment de *Clostridium difficile*) et d'interaction neurologique avec les poisons du fuseau, respectivement. L'asparaginase semble mieux tolérée en consolidation lorsqu'elle est administrée toutes les 4 semaines, comme dans le traitement proposé par l'EWALL (13). À ce jour, les essais ayant tenté de réduire la toxicité des traitements dans cette population avec de nouvelles formulations de molécules n'ont pas montré de bénéfice

Tableau. Résultats des chimiothérapies chez les sujets âgés sans chromosome Philadelphie.

	n	RC (%)	Échec (%)	Décès en induction	Survie
GRAALL-SA2 (15)	30	70	10	20	100 UI/kg : 15,8 mois, 23% à 2 ans 150 UI/kg : 9,7 mois, 36% à 2 ans
EWALL (13)	59	76	17	7	11,3 mois, 50% à 1 an, 24% à 3 ans
EWALL (11)	40	85	15	0	61% à 1 an
GRAALL-SA1 (14)	60	82	10	8	10 mois, 30% à 2 ans
UKALL XII (8)	100	73	9	18	21% à 5 ans (inclut 28 Ph1)
TORONTO (16)	35	71	9	20	40,5% à 5 ans
ALLOLDO7 (17)	56	74	13	13	12 mois, 12% à 5 ans
HOVON (18)	24	79	0	21	50% à 3 ans

Ph1 : chromosome Philadelphie.

évident. L'utilisation de doxorubicine liposomale et pégylée permet de réduire la toxicité hématologique, infectieuse et cardiaque par rapport à de la doxorubicine en perfusion continue mais au prix d'une réduction des taux de RC (72 versus 90 %) et d'une augmentation des rechutes (52 versus 32 %) [14]. L'encapsulation de l'asparaginase dans des érythrocytes (Graspa®) permet de prolonger la durée de l'activité asparaginase et la déplétion en asparagine avec une bonne tolérance à la dose de 100 UI/kg (dose inférieure aux 150 UI/kg recommandés chez les plus jeunes) [15] en association avec la chimiothérapie de l'EWALL, avec peut-être un bénéfice en survie (tableau).

Facteurs pronostiques

L'âge (3), le PS (12, 17) et le nombre de comorbidités (12) affectent la tolérance et la survie. Les LAL-B matures, présentes chez environ 15 % des sujets âgés, auraient un meilleur pronostic (17). L'administration mensuelle de 6 cycles intensifs alternant rituximab, VCR, CPM, doxorubicine, des doses intermédiaires de MTX, ainsi qu'un entretien pendant 2 ans de rituximab tous les 2 mois permet d'obtenir 70 % de RC, au prix de 15 % de décès en induction, avec une survie sans maladie à 5 ans de 56 % émaillée de 29 % de rechutes (17).

La valeur pronostique de certaines mutations telles que celles d'Ikaros ou de la maladie résiduelle (MRD) n'a que rarement été évaluée. Chez 33 patients traités selon le GMALL, la persistance d'une RC est de 68 % pour les RC moléculaires, mais elle n'est observée que dans 11 % des échecs moléculaires (12). Dans l'essai GRASPALL/GRAALL-SA2-2008, 44 % des patients atteignent une MRD1 inférieure à 10^{-3} : leur survie médiane passe de 9,3 à 40 mois (15).

Place de l'allogreffe

L'apparition des conditionnements à toxicité réduite a permis la réalisation d'une allogreffe chez 5 à 10 % des malades après 60 ans. Dans des études de registres – avec les limites du genre – les conditionnements intensifs ou d'intensité réduite ont été suivis de survies analogues de l'ordre de 30 %, la réduction de la mortalité due à la procédure étant contrebalancée par une augmentation du risque de rechute (5, 10, 19). Dans le registre néerlandais, l'allogreffe est bénéfique dans la tranche d'âge 40-69 ans, avec une survie à 5 ans de 41 %, alors qu'elle n'est que de 24 % au même âge après chimiothérapie seule (2). Cela justifie une évaluation

systématique de la faisabilité de la procédure chez tous les patients de moins de 65-70 ans en RC.

Perspectives thérapeutiques

Différentes molécules, utilisées en rechute ou en phase II, vont probablement améliorer le pronostic de ces patients. Chez des sujets en phase avancée, une monothérapie par VCR liposomale (Marqibo®), réputée moins neurotoxique, entraîne 35 % de réponse, dont 20 % de RC/RCi (20). De même, l'utilisation d'anticorps monoclonaux comme le rituximab – dont l'intérêt thérapeutique vient d'être démontré chez les plus jeunes – ou les anti-CD22 – dont la cible est exprimée par plus de 90 % des LAL-B – devrait améliorer le devenir de ces patients. Ainsi, l'épratuzumab, un anti-CD22, a permis, en association avec VCR/DXM, d'obtenir 20 % de RC/RCp et 20 % de réponse partielle (RP) chez 25 patients âgés de plus de 55 ans et souffrant d'une LAL en rechute ou réfractaire ; la survie sans maladie des répondeurs est de 3,8 mois (1-8), alors qu'aucun d'entre eux n'avait reçu d'allogreffe en consolidation (21). Une monothérapie par inotuzumab, un anti-CD22 couplé à la calichéamicine, a permis, chez 90 patients en rechute ou réfractaires, d'obtenir 58 % de réponse, dont 19 % de RC, 30 % de RCp et 9 % de réponse médullaire sans récupération hématopoïétique pour une survie médiane de 6 mois. Sa toxicité générale est acceptable, mais une vigilance hépatique est nécessaire, puisque 17 % des patients ultérieurement allogreffés ont eu une maladie veino-occlusive (MVO) [22]. En association à des doses réduites de CPM, de DXM, de MTX et de cytarabine, sans anthracycline, chez 34 patients non antérieurement traités, l'inotuzumab a permis d'obtenir 80 % de RC, 97 % de RC/RCp, 75 % de RC moléculaire et une survie à 2 ans de 64 %. La toxicité n'est pas négligeable, avec une thrombopénie prolongée chez 74 % des patients et 4 MVO, dont 1 seulement après allogreffe (23). Enfin, le blinatumomab, anticorps anti-CD19 lié à un anti-CD3, va probablement trouver sa place dans l'arsenal thérapeutique, en échec moléculaire ou cytologique, puisque l'obtention d'une réponse moléculaire ne semble pas dépendre de l'âge. Cependant, sa toxicité, comme celle des *CAR-T cells*, en termes de relargage de cytokines et de toxicité neurologique, devra être évaluée spécifiquement dans cette population.

LAL à chromosome Philadelphie

Comme dans la leucémie myéloïde chronique (LMC), les ITK ont transformé le pronostic de la LAL Phi+, y compris

chez les sujets les plus âgés. En 15 ans, le pronostic de ces patients est passé du pire au moins mauvais dans cette tranche d'âge. Si elle ne permet le plus souvent pas de réponse durable en monothérapie, l'addition d'imatinib à des corticoïdes sans chimiothérapie et à une prophylaxie i.t. permet une RC chez tous les patients, sans décès toxique dans une population dont l'âge médian est de 69 ans (24). La survie reste cependant nettement moins bonne que celle des sujets âgés de moins de 60 ans traités par chimiothérapie plus imatinib (600 mg/j durant les chimiothérapies, puis 800 mg/j en entretien), avec une médiane diminuant de 87 à 16 mois ($p = 0,006$), aucun des 14 patients âgés de plus de 60 ans n'ayant été transplanté (25). Avec une induction légère comportant de l'imatinib (400 mg/j), de la VCR et de la DXM, sans consolidation, et un entretien par imatinib pendant 3 ans, associée la première année à VCR et DXM, l'essai espagnol ALLOPH a obtenu 87 % de RC avec 11 % de décès en induction, une survie médiane sans maladie de 38 mois (28 % de rechute) et 41 % de survie à 5 ans (17). L'intensité des consolidations, qui associent des chimiothérapies diffusant dans le système nerveux central (SNC) et des ITK, est modulée selon les comorbidités et l'importance des réponses moléculaires.

M. Hunault-Berger
déclare ne pas avoir
de liens d'intérêts.

L'ITK "à utiliser préférentiellement" n'est pas encore défini. Le nilotinib associé aux stéroïdes et à la VCR a permis d'obtenir 97 % de RC chez 47 sujets âgés, dont 30 % de RC moléculaire, mais le suivi de cette cohorte n'était que de 211 jours lors de sa présentation (26). Le dasatinib permet probablement d'obtenir une réponse moléculaire de meilleure qualité (27) au prix d'une plus grande toxicité, notamment pleuro-péricardique. Dans l'essai EWALL01, l'association dasatinib, VCR et DXM a permis d'obtenir 96 % de RC parmi les 71 patients inclus, dont l'âge médian était de 69 ans (27). Une réduction de 3 log du transcrit BCR-ABL était obtenue chez 65 % des patients, prédictive d'une meilleure survie. Celle-ci atteint 36 % à 5 ans, et même 45 % si l'on exclut les décès non liés à la maladie ou aux traitements. Une mutation T315I est présente à la rechute chez 75 % des patients testés, son apparition précédant de peu la rechute, ce qui incite à la rechercher en cas d'augmentation de la MRD afin d'introduire précocement le ponatinib, qui demeure efficace dans cette situation. À ce jour, celui-ci n'est pas utilisé d'emblée, du fait du risque d'accidents thrombotiques artériels. La place de l'allogreffe chez ces patients, comme celle de l'utilisation d'anticorps bispécifiques, demeure mouvante. ■

RÉFÉRENCES

- Guru Murthy GS, Venkitachalam R, Mehta P. Trends in survival outcomes of B-lineage acute lymphoblastic leukemia in elderly patients: analysis of Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Leuk Lymphoma* 2015;56(8):2296-300.
- Dinmohamed AG, Szabo A, van der Mark M et al. Improved survival in adult patients with acute lymphoblastic leukemia in the Netherlands: a population-based study on treatment, trial participation and survival. *Leukemia* 2016;30(2):310-7.
- Gökbuget N. How I treat older patients with ALL. *Blood* 2013;122(8):1366-75.
- Herold T, Baldus CD, Gökbuget N. Ph-like acute lymphoblastic leukemia in older adults. *N Engl J Med* 2014;371(23):2235.
- Saillard C, Etienne A, Charbonnier A et al. Evaluation of comorbidity indexes in the outcome of elderly patients treated for acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2014;55(9):2211-2.
- Juliusson G, Karlsson K, Hallböök H. Population-based analyses in adult acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2010;116(6):1011.
- Pagano L, Mele L, Casorelli I et al. Acute lymphoblastic leukemia in the elderly. A twelve-year retrospective, single center study. *Haematologica* 2000;85(12):1327-9.
- Sive JJ, Buck G, Fielding A et al. Outcomes in older adults with acute lymphoblastic leukaemia (ALL): results from the international MRC UKALL XII/ECOG2993 trial. *Br J Haematol* 2012;157(4):463-71.
- Sancho JM, Ribera JM, Xicoy B et al. Results of the PETHEMA ALL-96 trial in elderly patients with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia. *Eur J Haematol* 2007;78(2):102-10.
- Marks DL. The challenges of managing older patients with acute lymphoblastic leukemia. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2015:e343-51.
- Goekbuget N, Leguay T, Hunault M et al. First European chemotherapy schedule for elderly patients with acute lymphoblastic leukemia: promising remission rate and feasible moderate dose intensity consolidation. *Blood* 2008;112(ASH annual meeting abstracts):304.
- Goekbuget N, Beck J, Brueggemann M et al. Moderate intensive chemotherapy including CNS-prophylaxis with liposomal cytarabine is feasible and effective in older patients with Ph-negative acute lymphoblastic leukemia (ALL): results of a prospective trial from the German Multicenter Study Group for Adult ALL (GMALL). 2012;120abstract 1493.
- Schwartz P H-BM, Chevallier P, Dreyfus F et al. French results with the EWALL chemotherapy backbone in older patients with Philadelphia chromosome negative acute lymphoblastic leukemia. A GRAALL report. *Haematologica* 2013.
- Hunault-Berger M, Leguay T, Thomas X et al. A randomized study of pegylated liposomal doxorubicin versus continuous-infusion doxorubicin in elderly patients with acute lymphoblastic leukemia: the GRAALL-SA1 study. *Haematologica* 2011;96(2):245-52.
- Hunault-Berger M, Leguay T, Huguet F et al. A Phase 2 study of L-asparaginase encapsulated in erythrocytes in elderly patients with Philadelphia chromosome negative acute lymphoblastic leukemia: The GRASPALL/GRAALL-SA2-2008 study. *Am J Hematol* 2015;90(9):811-8.
- Martell MP, Atenafu EG, Minden MD et al. Treatment of elderly patients with acute lymphoblastic leukaemia using a paediatric-based protocol. *Br J Haematol* 2013;163(4):458-64.
- Ribera JM, Garcia O, Oriol A et al. Feasibility and results of subtype-oriented protocols in older adults and fit elderly patients with acute lymphoblastic leukemia: Results of three prospective parallel trials from the PETHEMA group. *Leuk Res* 2016;41:12-20.
- Daenen S, van der Holt B, Dekker AW et al. Intensive chemotherapy to improve outcome in patients with acute lymphoblastic leukemia over the age of 40: a phase II study for efficacy and feasibility by HOVON. *Leukemia* 2012;26(7):1726-9.
- Mohy M, Labopin M, Volin L et al. Reduced-intensity versus conventional myeloablative conditioning allogeneic stem cell transplantation for patients with acute lymphoblastic leukemia: a retrospective study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood* 2010;116(22):4439-43.
- O'Brien S, Schiller G, Lister J et al. High-dose vincristine sulfate liposome injection for advanced, relapsed, and refractory adult Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2013;31(6):676-83.
- Chevallier P, Huguet F, Raffoux E et al. Vincristine, dexamethasone and epratuzumab for older relapsed/refractory CD22+ B-acute lymphoblastic leukemia patients: a phase II study. *Haematologica* 2015;100(4):e128-31.
- Kantarjian H, Thomas D, Jorgensen J et al. Results of inotuzumab ozogamicin, a CD22 monoclonal antibody, in refractory and relapsed acute lymphocytic leukemia. *Cancer* 2013;119(15):2728-36.
- Jabbour E, O'Brien S, Sasaki K et al. Frontline inotuzumab ozogamicin in combination with low-intensity chemotherapy (mini-hyper-CVD) for older patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Blood* 2015;126:83.
- Vignetti M, Fazi P, Cimino G et al. Imatinib plus steroids induces complete remissions and prolonged survival in elderly Philadelphia chromosome-positive patients with acute lymphoblastic leukemia without additional chemotherapy: results of the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto (GIMEMA) LAL0201-B protocol. *Blood* 2007;109(9):3676-8.
- Daver N, Thomas D, Ravandi F et al. Final report of a phase II study of imatinib mesylate with hyper-CVAD for the front-line treatment of adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2015;100(5):653-61.
- Ottmann OG, Pfeifer H, Cayuela J. Nilotinib (Tasigna) and chemotherapy for first line treatment in elderly patients with de novo Philadelphia chromosome/BCR/ABL1 positive acute lymphoblastic leukemia: a trial of the European Working Group for Adult ALL (EWALL-PH-02). *Blood* 2014;abstract 798.
- Rousselot P, Coudé MM, Gökbuget N et al. Dasatinib and low-intensity chemotherapy in elderly patients with Philadelphia chromosome-positive ALL. *Blood* 2016;128(6):774-82.