

LEUCEMIES AIGUES LYMPHOBLASTIQUES DE L'ADULTE

(LAL)

A - DIAGNOSTIC

Le diagnostic de LAL nécessite l'évaluation morphologique de frottis sanguins et médullaires associée à des études cytochimiques (myéloperoxydase), immunophénotypiques, cytogénétiques et en biologie moléculaire. Les recommandations pour les investigations biologiques spécialisées, ainsi que pour la conservation du matériel, sont celles du référentiel RUBIH.

L'existence d'un chromosome de Philadelphie (Ph1) ou d'un transcrit de fusion BCR-ABL doit être connue dans les 10 premiers jours du diagnostic car elle oriente précocement la prise en charge.

Chez un patient pris en charge à visée curative, la recherche des transcrits de fusion MLL-AF4 et E2A-PBX1 doit être effectuée en biologie moléculaire en cas d'échec du caryotype ou de caryotype normal dans les LAL de la lignée B, les translocations t(4;11) et t(1;19) pouvant être cryptiques. Pour les LAL T, une étude cytogénétique par FISH ABL doit être effectuée pour ne pas méconnaître les formes avec transcrit NUP214-ABL pouvant éventuellement bénéficier de l'imatinib. Le suivi de la maladie résiduelle par immunophénotypage ou par biologie moléculaire en cours de traitement peut contribuer à définir les orientations thérapeutiques (allogreffe).

L'étude du LCR n'est effectuée qu'après réduction d'une éventuelle hyperleucocytose. Un typage HLA classe I et II est effectué chez les patients susceptibles de faire l'objet, en fonction des facteurs pronostiques, d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH).

L'état général du patient est défini en fonction du score de validité OMS et d'une évaluation des fonctions rénale, hépatique et cardiaque. Les sérologies VIH, HBV et HCV sont effectuées lors du diagnostic afin de pouvoir mettre en place les mesures prophylactiques requises. Néanmoins, leur positivité éventuelle, bien que souvent considérée comme critère d'exclusion dans les protocoles d'évaluation thérapeutique, ne justifie pas d'exclure ces malades des traitements conventionnels si leur état le permet.

B - PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

L'âge est un élément déterminant du pronostic des LAL, entre les enfants et les adultes mais aussi parmi les adultes. Cela tient d'une part à la différence de fréquence des formes à haut risque selon l'âge, et d'autre part à une tolérance de plus en plus médiocre de la chimiothérapie en fonction du vieillissement.

En l'absence de contre-indication à un traitement intensif, la prise en charge des LAL se fera au mieux dans des protocoles d'évaluation thérapeutique au sein d'unités dédiées, disposant d'une prise en charge multidisciplinaire adaptée à ces traitements intensifs.

Les lymphomes lymphoblastiques T (la grande majorité des lymphomes lymphoblastiques) doivent être traités comme des LAL T.

Dans la plupart des protocoles une corticothérapie initiale menée durant 7 à 10 jours permet de tester la corticosensibilité et d'attendre le résultat de la recherche du chromosome Ph1 ou du transcrit BCR/ABL. Un suivi de la maladie résiduelle peut être utile.

1. LAL des adolescents et adultes jeunes jusqu'à 20 ans

Il est recommandé de les traiter selon - et si possible de les inclure dans - des protocoles pédiatriques. En effet, plusieurs études font état d'un gain de survie de plus de 20 % lorsque ces patients reçoivent, dans un environnement adapté, un programme de type pédiatrique, par rapport à un programme de type adulte.

2. Traitement des adultes de 20 à 55/65 ans (selon l'âge physiologique)

a) LAL sans chromosome PH1

Schématiquement, l'obtention de la rémission complète (RC) au décours d'une cure d'induction, parfois complétée par une cure de rattrapage, est suivie de cures de consolidation. En fonction des critères pronostiques, la suite du traitement comporte une chimiothérapie d'entretien prolongée, ou une allogreffe de CSH, ou dans certains protocoles une intensification avec ou sans support de cellules souches autologues.

La prophylaxie des rechutes méningées comporte au moins 6 injections intrathécales (méthotrexate – aracytine – dépomédrol) effectuées durant l'induction et, chez les malades ne recevant pas d'irradiation corporelle totale dans le cadre d'une intensification, une radiothérapie de l'encéphale jusqu'en C2, généralement à la dose de 18 grays en 10 séances sur 2 semaines. Il n'y a pas lieu d'entreprendre de prophylaxie particulière de l'atteinte testiculaire, compte-tenu de la survenue exceptionnelle de celle-ci chez l'adulte.

Chimiothérapie d'induction : cette chimiothérapie comporte des corticoïdes, une anthracycline et de la vincristine, diversement associés à de la L-asparaginase et/ou du cyclophosphamide, en particulier dans les LAL T.

En cas d'échec du traitement d'induction, une chimiothérapie de rattrapage pouvant comporter de fortes doses d'aracytine doit être proposée en fonction de l'état du patient. L'utilisation d'un facteur de croissance granulocytaire durant cette période peut réduire la durée de neutropénie et d'hospitalisation.

La réalisation de ***cycles de consolidation séquentiels*** améliore la survie sans rechute. Ces cycles associent diversement de fortes doses de méthotrexate et d'aracytine qui ont l'avantage de traverser la barrière hémato-méningée, ainsi que de l'étoposide, en association avec certaines des drogues utilisées lors de l'induction.

Intensification avec greffe de CSH en fonction des critères pronostiques :

Du fait d'une toxicité intrinsèque de l'allogreffe de CSH, celle-ci, dans certains protocoles, n'a pas semblé apporter de gain de survie par rapport aux chimiothérapies de consolidation et de maintenance chez les malades sans facteurs péjoratifs. En revanche, chez les patients jeunes présentant un ou plusieurs facteurs de mauvais pronostic, la survie paraît améliorée par la réalisation d'une allogreffe de CSH à partir d'un germain géno-identique ou d'un donneur non apparenté HLA-identique sur 10 loci au niveau allélique.

Les facteurs de mauvais pronostic actuellement reconnus comprennent :

- hyperleucocytose initiale $>30\ 000/\text{mm}^3$ pour les LAL de la lignée B,
- atteinte méningée clinique ou cytologique,
- translocation t(4;11) ou transcrit MLL-AF4,
- translocation t(1;19) ou E2A-PBX 1,
- haploïdie ou near-triploïdie,
- RC obtenue après une cure de rattrapage (après échec de l'induction),
- compte-tenu de l'expérience pédiatrique, et par extension de celle-ci, la corticorésistance, définie par la persistance de plus de $1\ 000$ blastes/ mm^3 après 7 jours de corticoïdes, et la nécessité de la réalisation d'une injection intrathécale de méthotrexate pourront être également retenues comme facteurs de mauvais pronostic.

Le recours à un donneur phénoïdique 9/10 est acceptable en cas de très mauvais pronostic conféré par l'existence d'un échec lors de l'induction et/ou d'une translocation t(4;11).

En l'absence de donneur compatible, l'intensification avec autogreffe de CSH est une option thérapeutique à évaluer dans le cadre de protocoles prospectifs.

Le traitement d'entretien, à base de purinéthol et de méthotrexate, est administré pour une durée totale de 2 à 3 ans chez les patients non greffés. Ce traitement peut être associé pendant la première année à des réinductions par vincristine et corticoïdes.

Les protocoles actuels évaluent certaines modifications thérapeutiques ou stratégiques : ainsi le GRAALL 2005 teste l'intérêt d'une intensification précoce de l'induction par du cyclophosphamide et du rituximab chez les patients CD20+, ainsi que le bénéfice d'une réinduction tardive selon les modèles pédiatriques.

b) LAL avec chromosome Ph1

En raison du très mauvais pronostic, un typage HLA classe I et II est nécessaire dès le diagnostic avec recherche de donneurs intrafamiliaux ou interrogation précoce des fichiers de donneurs volontaires. Malgré un taux de RC de l'ordre de 60 %, la survie des patients présentant une LAL avec chromosome Ph1 de novo était très mauvaise, de l'ordre de 12 % chez les patients recevant une

polychimiothérapie suivie d'une intensification avec autogreffe de CSH, et de l'ordre de 37 % à 3 ans chez les patients recevant une allogreffe.

Ces données classiques ont cependant été remises en cause récemment par l'introduction de l'imatinib dans l'arsenal thérapeutique.

Les protocoles actuels évaluent l'efficacité et la tolérance de l'association simultanée ou successive d'imatinib et d'une chimiothérapie intensive. L'objectif est d'obtenir la meilleure réduction tumorale possible au moment de l'allogreffe. La toxicité du protocole hyper CVAD ne semble pas majorée par la prise de 400 mg d'imatinib de J1 à J14 de chaque cycle, et ce schéma peut être suivi d'une allogreffe ou d'une maintenance à 600 mg/j d'imatinib associée à des cures mensuelles de vincristine/prednisone.

L'imatinib peut également être utilisé séquentiellement à raison de 600mg/j au décours d'une cure d'induction par hyper CVAD et d'une consolidation par HAM avant allogreffe. L'imatinib peut rester actif lors de rechutes moléculaires après auto ou allogreffe et permettre un retour en rémission moléculaire chez près de la moitié des patients.

Le protocole GRAPH 2005 évalue prospectivement l'efficacité de l'imatinib associé à l'hyper CVAD ou à l'association vincristine/dexaméthasone. Les malades reçoivent ensuite soit une allogreffe, soit une autogreffe en cas de maladie résiduelle minime, soit un entretien à base d'hyper CVAD et d'imatinib.

D'autres inhibiteurs de tyrosine kinase sont actuellement en cours d'évaluation.

3. Traitement des sujets âgés de plus de 55/65 ans

a) LAL sans chromosome Ph1

Le pronostic des LAL du sujet âgé est mauvais, tant en ce qui concerne le taux de RC (60 %) que la durée de celle-ci, avec des médianes de survie sans rechute allant de 13 à 14 mois malgré des traitements à visée curative. L'utilisation de schémas thérapeutiques standard entraîne une mortalité importante de 25 % avec 15 % d'échecs, pouvant justifier des approches thérapeutiques adaptées à l'âge à doses réduites.

Le développement de nouvelles approches utilisant des drogues moins toxiques est nécessaire. Ainsi le protocole GRAALL-SA1 évalue prospectivement l'intérêt respectif de la doxorubicine liposomale et pégylée et celui de la perfusion continue d'anthracycline.

b) LAL avec chromosome Ph1

De façon paradoxale, l'efficacité de l'imatinib associé aux chimiothérapies conventionnelles adaptées à l'âge est telle que la survie sans rechute et la survie globale sont supérieures à celles des patients sans chromosome Ph1.

Les protocoles actuels testent pour l'induction l'association d'imatinib à raison de 600 mg/j et de chimiothérapies peu intensives, versus imatinib seul à 800mg/j. Dans tous les cas, les malades reçoivent ensuite une consolidation et un entretien par imatinib en continu.

4. LAL B matures (LAL 3 de type Burkitt)

Le diagnostic, fait sur la cytologie et l'immunophénotypage, est confirmé par la mise en évidence d'une surexpression de c-myc le plus souvent associée à la translocation t(8;14) ou à ses variantes impliquant les chromosomes 2 ou 22.

L'utilisation des chimiothérapies classiques des LAL donnait de très mauvais résultats en raison de rechutes précoces, en particulier méningées. Du fait de la rareté des LAL3 chez l'adulte, la prise en charge de cette pathologie a bénéficié des études effectuées chez l'enfant avec les protocoles LMB.

Le traitement actuel doit comporter :

- une préphase de chimiothérapie progressive, pour étaler dans le temps le syndrome de lyse tumorale,
- une chimiothérapie intensive répétée durant 6 à 8 mois sans maintenance. Ces cycles comportent de fortes doses de cyclophosphamide fractionnées, une anthracycline, de la vincristine, de fortes doses de méthotrexate et d'aracytine et de l'étoposide (l'utilisation du protocole hyper CVAD procure également des résultats satisfaisants),
- une prophylaxie méningée intensive incluant des injections intrathécales triples ainsi que le méthotrexate et l'aracytine à fortes doses par voie i.v. La toxicité neurologique de cette chimiothérapie associée à une radiothérapie cérébrale ne doit pas être sous estimée ; l'irradiation doit être réservée aux formes avec atteinte initiale du SNC.

Du fait d'un taux de survie à 2 ans de l'ordre de 70 %, l'intensification, par autogreffe ou allogreffe, n'est pas recommandée de principe en phase de première réponse.

L'hyper CVAD a été utilisé en association avec une thérapeutique anti rétrovirale active chez des patients HIV+ avec de bons résultats. Cela justifie de ne pas négliger la possibilité de traitements intensifs chez des patients HIV+ à l'état général conservé.

Le protocole LMBA02 de l'intergroupe GRAALL/GELA évalue le bénéfice de l'adjonction de rituximab à ce type de chimiothérapie intensives et séquentielle ; de même la place de l'intensification en cas de réponse précoce de moins de 20 % est étudiée.

5. Traitement des formes réfractaires ou des rechutes

La prise en charge des rechutes de LAL est extrêmement hétérogène. Près de 50 % des patients sont mis en deuxième rémission complète ; les médianes de survie sans rechute sont comprises entre 2 et 7 mois avec une survie à 3 ans inférieure à 10 %. Le pronostic est encore plus mauvais chez des patients rechutant moins de 18 mois après la RC1.

La recherche d'un donneur HLA identique doit être mise en œuvre rapidement chez les patients n'ayant pas reçu d'allogreffe de CSH en première intention. Le recours aux allogreffes à partir de donneurs non apparentés est justifiée par une survie comparable à celle observée après allogreffe géno-identique. De nombreux protocoles de phase 2 évaluent le bénéfice de nouvelles drogues après rechute.

6. Traitement des formes avec atteinte neurologique d'emblée

Le traitement de la LAL sera intensifié par la réalisation d'au moins 12 PL triples dont 8 lors des 4 premières semaines, associées à des cures de chimiothérapies aptes à passer la barrière méningée, et à une radiothérapie de l'encéphale jusqu'à C2 (24 grays en 12 séances sur 2 semaines). Cette irradiation de l'encéphale sera éventuellement réduite à 15 grays lorsqu'elle doit précéder une irradiation corporelle totale dans le cadre d'un conditionnement d'autogreffe ou d'allogreffe, souhaitables dans cette situation.

C - PREVENTION ET TRAITEMENT DU SYNDROME DE LYSE

Toutes les LAL hyper leucocytaires et/ou tumorales peuvent s'accompagner d'un syndrome de lyse ; celui-ci est quasi constant dans les LAL3. La prise en charge initiale doit alors comporter une hyperhydratation de 3 à 4 l/m²/24h comportant 1/3 de bicarbonate isotonique, sans apport de potassium.

La surveillance régulière de la diurèse et de l'ionogramme sanguin et urinaire, de la phosphorémie, de l'acide urique sanguin et urinaire permet d'adapter les modalités thérapeutiques avec l'utilisation de rasburicase et d'allopurinol, de furosémide, l'arrêt de l'alcalinisation dès l'augmentation de la phosphorémie, l'apport prudent de potassium en cas d'hypokaliémie significative. L'introduction progressive de la chimiothérapie permet d'étaler dans le temps et de réduire l'intensité de ce syndrome de lyse.

D - GUIDE DE JUSTE PRESCRIPTION RuBIH : LAL DE L'ENFANT ET DE L'ADULTE

	Indispensable / obligatoire			Recommandé / Protocolaire			En évaluation	
Thèques	LAL-B	LAL-T	Niveau	LAL-B	LAL-T	Niveau	LAL-B	LAL-T
	Evaluation à réaliser au diagnostic de LAL							
	Frottis, acides nucléiques, culot cytogénétique, Cryoconservation (CS/DMSO), plasma		A/B					
Cyto-morphologie	oui		A					
Immuno EGIL/ELN	oui		A					
Immuno autres				CD20	cTCRb (BF1)	B	CD52	
Caryotype Mo	oui		A					
Bcr-Abl	PCR ou FISH		A		FISH>>PCR ¹			
t(MLL)	FISH ²		A		FISH			
TEL-AML1				oui ³		B		
MLL-AF4				oui ⁴		B		
E2A-PBX				oui ⁵		B		
Index ADN				oui ⁴		B		
c-Myc FISH				oui ⁶		B		
FLT3 (ITD, Mut...)							oui	
SIL-TAL1					oui	B		
CALM-AF10					oui	B		
HOX11					oui	B		
HOX11L2					oui	B		
Nup214-Abl					oui	B		
Notch1								oui
Clonalité Ig/TCR				oui ⁴		B		
	Evaluation de la maladie résiduelle							
Suivi de la MRD	Morphologie / myélogramme ⁷		A	Ig/TCR ou ⁷ BCR-ABL		B	CMF/transcrits (non Bcr-Abl)	

Légende :

¹ NUP214-ABL

² sauf si Bcr-Abl/Phi1 +

³ < 25 ans

⁴ stratifiant adulte et enfant

⁵ stratifiant adulte

⁶ si LAL3 ou slg +

⁷ Les points décisionnels sont détaillés dans les protocoles

RÉFÉRENCES

Graux C, Cools J, Melotte C, et al: Fusion of NUP214 to ABL1 on amplified episomes in T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet* 2004;36:1084-9.

Asnafi V, Buzyn A, Thomas X, et al: Impact of TCR status and genotype on outcome in adult T-cell acute lymphoblastic leukemia: a LALA-94 study. *Blood* 2005;105:3072-8.

Boissel N, Auclerc MF, Lheritier V et al. Should adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia be treated as old children or young adults ? Comparison of the French FRALLE-93 and LALA-94 trials. *J Clin Oncol* 2003;21:774-780.

Stock W, Satjer H, Dodge R et al. Outcome of adolescents and young adults with ALL: a comparison of Children's Cancer Group (CCG) and Cancer and Leukemia Group B (CALGB) regimens. *Blood* 2000;96:467a.

De Angelo D. The treatment of Adolescents and Young Adults with Acute Lymphoblastic Leukemia, *Hematology* 2005:123-130.

Thomas X, Boiron JM, Huguet F, et al: Outcome of treatment in adults with acute lymphoblastic leukemia: analysis of the LALA-94 trial. *J Clin Oncol* 2004;22:4075-86.

Thomas X, Danaila C, Le QH, et al: Long-term follow-up of patients with newly diagnosed adult acute lymphoblastic leukemia: a single institution experience of 378 consecutive patients over a 21-year period. *Leukemia* 2001;15:1811-22.

Hunault M, Harousseau J, Delain M, et al: Better outcome of adult Acute Lymphoblastic Leukemia after early genoidentical allogeneic bone-marrow transplantation (BMT) than after late high-dose therapy and autologous BMT: a GOELAMS trial. *Blood* 2004;104:3028-3037.

Hoelzer D, Gokbuget N: Recent approaches in acute lymphoblastic leukemia in adults. *Crit Rev Oncol Hematol* 2000;6:49-58.

Linker C, Damon L, Ries C, et al: Intensified and shortened cyclical chemotherapy for adult acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2002;20:2464-71.

Larson RA: Recent clinical trials in acute lymphocytic leukemia by the Cancer and Leukemia Group B. *Hematol Oncol Clin North Am* 2000;14:1367-79.

Annino L, Vegna ML, Camera A, et al: Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): long-term follow-up of the GIMEMA ALL 0288 randomized study. *Blood* 2002;99:863-71.

Larson RA, Dodge RK, Linker CA, et al: A randomized controlled trial of filgrastim during remission induction and consolidation chemotherapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: CALGB study 9111. *Blood* 1998;92:1556-64.

Durrant IJ, Prentice HG, Richards SM: Intensification of treatment for adults with acute lymphoblastic leukaemia: results of U.K. Medical Research Council randomized trial UKALL XA. Medical Research Council Working Party on Leukaemia in Adults. *Br J Haematol* 1997;99:84-92.

Fiere D, Lepage E, Sebban C, et al: Adult acute lymphoblastic leukemia: a multicentric randomized trial testing bone marrow transplantation as postremission therapy. The French Group on Therapy for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol* 1993;11:1990-2001.

Dekker AW, van't Veer MB, Sizoo W, et al: Intensive postremission chemotherapy without maintenance therapy in adults with acute lymphoblastic leukemia. Dutch Hemato-Oncology Research Group. *J Clin Oncol* 1997;15:476-82.

Delannoy A, Sebban C, Cony-Makhoul P, et al: Age-adapted induction treatment of acute lymphoblastic leukemia in the elderly and assessment of maintenance with interferon combined with chemotherapy. A multicentric prospective study in forty patients. French Group for Treatment of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *Leukemia* 1997;11:1429-34.

Kantarjian HM, O'Brien S, Smith T, et al: Acute lymphocytic leukaemia in the elderly: characteristics and outcome with the vincristine-adriamycin-dexamethasone (VAD) regimen. *Br J Haematol* 1994;88:94-100

Dombret H, Gabert J, Boiron JM, et al: Outcome of treatment in adults with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia--results of the prospective multicenter LALA-94 trial. *Blood* 2002;100:2357-66.

Ottmann OG, Druker BJ, Sawyers CL, et al: A phase 2 study of imatinib in patients with relapsed or refractory Philadelphia chromosome-positive acute lymphoid leukemias. *Blood* 2002;100:1965-71.

Thomas DA, Faderl S, Cortes J, et al: Treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphocytic leukemia with hyper-CVAD and imatinib mesylate. *Blood* 2004;103:4396-407.

Lee S, Kim YJ, Min CK, et al: The effect of first-line imatinib interim therapy on the outcome of allogeneic stem cell transplantation in adults with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2005;105:3449-57.

Wassmann B, Pfeifer H, Stadler M, et al: Early molecular response to posttransplantation imatinib determines outcome in MRD+ Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL). *Blood* 2005;106:458-63.

Brandwein JM, Gupta V, Wells RA, et al: Treatment of elderly patients with acute lymphoblastic leukemia-Evidence for a benefit of imatinib in BCR-ABL positive patients. *Leuk Res* 2005;29:1381-6.

Hoelzer D, Ludwig WD, Thiel E, et al: Improved outcome in adult B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1996;87:495-508.

Patte C, Philip T, Rodary C, et al: High survival rate in advanced-stage B-cell lymphomas and leukemias without CNS involvement with a short intensive polychemotherapy: results from the French Pediatric Oncology Society of a randomized trial of 216 children. *J Clin Oncol* 1991;9:123-32.