



# MRD post-induction et greffe à conditionnement atténué font mauvais ménage dans la LAL.

Une maladie résiduelle post-induction prédit un risqué élevé de rechute après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques à conditionnement d'intensité atténuée : essai prospectif dans la LAL de l'adulte (UKALL14, ISRCTN 66541317).

*Post-induction mrd predicts high relapse risk following reduced intensity conditioned allogeneic stem cell transplantation: a prospective study of adult all (ukall14, isrctn 66541317).*

Okasha D. et al

## ■ Auteurs

Françoise HUGUET,  
Toulouse

Auréli  
CABANNES-HAMY,  
Paris

Audrey LAVENU,  
Rennes

## Contexte de l'étude

Quelle est aujourd'hui la place de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) dans la LAL ? En 2008, une large étude anglo-américaine (UKALL 12/ ECOG 2993) montre qu'elle ne bénéficie qu'aux patients de risque standard, ainsi définis par leur âge  $\leq 35$  ans et des critères classiques de caractérisation clinico-biologique au diagnostic, sa toxicité lui ôtant son intérêt chez les sujets plus âgés <sup>(1)</sup>. Toutefois, cette étude est d'emblée controversée, pour plusieurs raisons. En premier lieu, les critères de risque choisis n'apparaissent plus pertinents, la réponse au traitement, évaluée notamment par la détermination de la maladie résiduelle (MRD), étant alors reconnue comme un facteur pronostique <sup>(2)</sup> et prédictif de l'efficacité de la greffe <sup>(3)</sup> majeur. En second lieu, la chimiothérapie moderne, grâce aux protocoles d'inspiration pédiatrique et aux thérapies ciblées, vient concurrencer la greffe chez les sujets jeunes. A contrario, se pose la question chez les sujets plus

âgés d'alternatives mieux tolérées à la greffe géno ou phéno-identique à conditionnement myélo-ablatif (MAC), au premier rang desquelles la greffe à conditionnement atténué (*reduced intensity conditioning regimen* ou RIC). En l'absence d'étude contrôlée, et sur la base d'études de registres <sup>(4)</sup>, il n'y a pas de consensus sur le bénéfice réel de ce type de greffe, ni sur le profil des patients qui pourraient éventuellement en bénéficier. Cette communication présente une importante série de patients pour laquelle la greffe après RIC était une recommandation protocolaire, et identifie la MRD comme un facteur prédictif d'évolution post-greffe.

## Objectifs de l'étude

Cette communication rapporte certains résultats de l'essai UKALL 14. Celui-ci intègre la MRD déterminée à l'issue des 2 phases d'induction comme facteur de haut risque, à côté de l'âge > 40 ans, de l'hyperleucocytose et de données cytogénétiques (t(9 ; 22), t(4 ; 11), hypo/near-triploïdie, caryotype

complexe). Les patients de haut risque reçoivent en consolidation une greffe allogénique géno ou phéno-identique, après MAC si < 40 ans, RIC (fludara-bine, melphalan, alemtuzumab) si > 40 ans, suivie de l'infusion de lymphocytes allogéniques en cas de MRD persistante ou absence de chimérisme complet.

## Résultats de l'étude

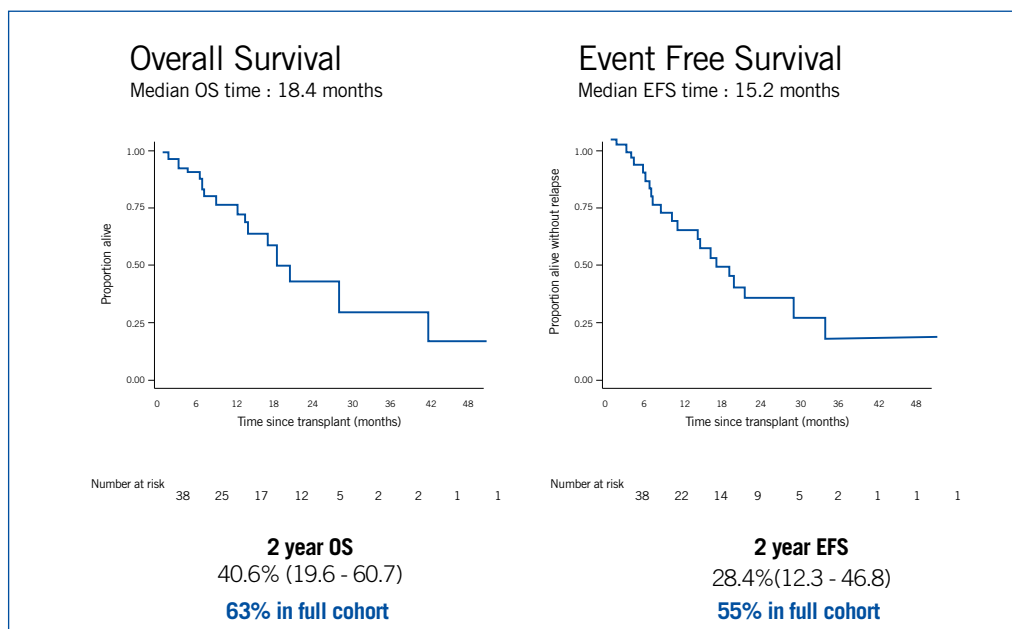
Sur 184 patients d'âge > 40 ans inclus dans l'essai, 115 ont une MRD pouvant être définie par PCR de BCR-ABL1 ou Ig/TCR comme négative (soit indétectable, soit  $< 10^{-4}$ , par un test de sensibilité de  $1 \times 10^{-4}$ ) ou positive ( $> 10^{-4}$ ). Pour 69 patients, la MRD est indétectable, mais par un test de sensibilité  $< 5 \times 10^{-4}$  (POQR, positive outside quantitative range). L'âge médian est de 49 ans (30-65). Un tiers des patients est de risque standard. Un tiers a une t(9 ;22). Un tiers reçoit une greffe géno-identique, les autres une greffe phéno-identique. Si l'on compare les

38 patients MRD+ et la cohorte totale de 115 patients, la distribution des autres critères de risque conventionnels est identique. L'incidence de GVH aiguë de grade 3 est de 4%, de GVH chronique extensive de 16%. Le taux de rechute à 2 ans est de 31.5% (CI 22-43.5). L'âge, le genre, l'immunophénotype, la cytogénétique et le type de donneur n'influencent pas l'évolution. La MRD post-induction est le seul facteur pronostique identifié par les analyses univariée et multivariée : survie globale à 2 ans de 40.6% (CI 19.6-60.7) si MRD+ vs 63% (CI 51-73) pour la cohorte globale ; survie sans événement de 28.4% (12.3- 46.8) vs 55% (CI 44-65) (**figure 1**). Le taux de rechute à 2 ans est en effet très différent entre patients MRD+ et MRD- (**figure 2**).

**Figure 1 :** survie globale et survie sans événement des patients MRD+ post-induction traités par RIC. D'après Okasha D et al. Abstract S476, EHA 2017.

## Quels impacts sur les connaissances et les pratiques cliniques ?

Cette étude montre un résultat global intéressant de 63% de survie à 2 ans



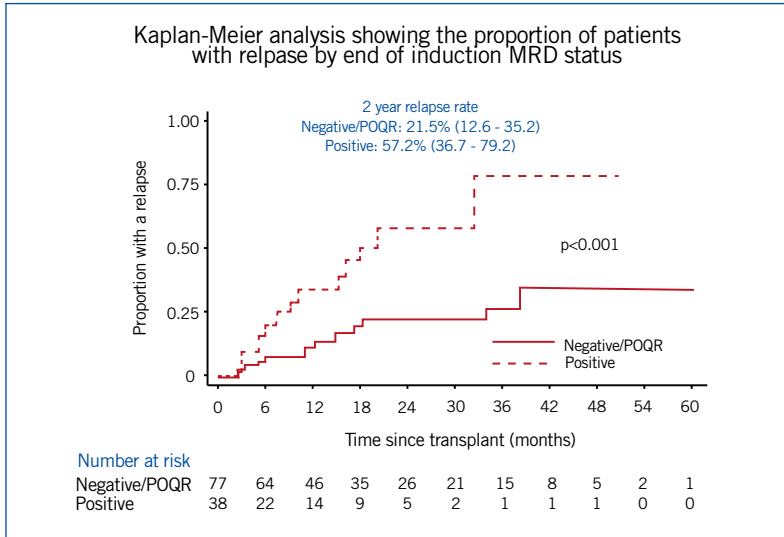


Figure 2 : incidence de rechute après RIC selon le niveau de MRD post-induction. D'après Okasha D et al. Abstract S476, EHA 2017.

pour des patients de plus de 41 à 65 ans et de haut risque. Toutefois, un tiers environ des patients ont une MRD post-induction > 10<sup>-4</sup>. Avec un taux de rechute supérieur à 50% et de survie à 2 ans inférieur à 30%, ce sous-groupe ne semble pas bénéficier d'une stratégie incluant une greffe allogénique

après RIC. Les autres facteurs de risque n'ayant pas d'influence sur le devenir postgreffe, ces résultats suggèrent que le traitement pré-greffe doit viser la négativation de la MRD et donc inclure de nouveaux agents. Le blinatumomab par exemple a été testé dans ce contexte avec des résultats prometteurs <sup>(5)</sup>.

	Points forts	Points faibles
Cliniques	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Amélioration des résultats par rapport au contrôle historique représenté par les patients de haut risque d'âge &gt; 35 ans de l'essai UKALL 12 / ECOG 2993.</li> <li>• Confirmation de l'objectif de négativation de la MRD avant greffe</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Population hétérogène de patients Philadelphie-positifs et négatifs.</li> <li>• Nombre élevé de patients pour lesquels le niveau de MRD ne peut pas être précisé.</li> </ul>
Statistiques	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Les courbes de Kaplan Meier complétées par les taux de rechute à 2 ans.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• L'analyse multivariée ajustée sur un trop grand nombre de facteurs « non significatifs » ; une sélection de variables aurait été nécessaire.</li> </ul>

## ■ Critique méthodologique

Près de 38% des patients ont été exclus pour MRD indétectable, ce qui réduit considérablement la cohorte. Il aurait été intéressant de vérifier les caractéristiques de ces 38% pour s'assurer de la représentativité de la population étudiée.

Les *hazard ratios* sont sans doute estimés par un modèle de Cox (le plus courant en multivarié). La MRD à la fin de la phase 2 passe d'un HR=3.82, IC 95%=[1.59 ;9.16], p-valeur=0.0013 en univarié, à un HR=4.14, IC 95%=[1.61 ;10.65], p-valeur=0.003 en multivarié. Un ajustement sur autant de variables (9 facteurs suspectés pronostiques) qui n'ont ici pas d'effet, fait perdre en précision. Sans doute aurait-il été intéressant d'ajuster sur un nombre plus restreint de facteurs. La MRD à la fin de l'induction est pronostique de la rechute, les courbes de Kaplan Meier sont montrées avec une p-valeur, complétées par le taux de rechute à 2 ans avec des intervalles de confiance qui ne se recoupent pas.

## ■ Références

1. Goldstone AH et al, *In adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia, the greatest benefit is achieved from a matched sibling allogeneic transplantation in first complete remission, and an autologous transplantation is less effective than conventional consolidation/maintenance chemotherapy in all patients: final results of the International ALL Trial (MRC UKALL XII/ECOG E2993)*. *Blood* 2008 111:1827-1833.
2. Brüggemann M et al, *Clinical significance of minimal residual disease quantification in adult patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia*. *Blood* 2006 107:1116-1123.
3. Dhedin N & Huynh A et al, *Role of allogeneic stem cell transplantation in adult patients with Ph-negative acute lymphoblastic leukemia*. *Blood* 2015 125:2486-2496.
4. Rosko AE et al, *Reduced intensity conditioned allograft yields favorable survival for older adults with B-cell acute lymphoblastic leukemia*. *Am J Hematol*. 2017 Jan;92(1):42-49.
5. Topp M et al, *Long-term follow-up of hematologic relapse-free survival in a phase 2 study of blinatumomab in patients with MRD in B-lineage ALL*. *Blood* 2012; 120(26):5185-5187.

Retrouvez tous  
les articles sur  
notre site :  
[www.intercomsante.com](http://www.intercomsante.com)

# QUESTIONS À UN EXPERT



## Pr Hervé Dombret

Hématologue, PU-PH. Chef de service.

Hôpital Saint-Louis  
1 avenue Claude Vellefaux  
75010 PARIS (France)

**Aurélié Cabannes-Hamy** : *quel développement envisagez-vous dans l'avenir pour le blinatumomab ?*

**Hervé Dombret** : le blinatumomab est un médicament révolutionnaire, enregistré pour les LAL de la lignée B CD19+ en situation de maladie en rechute ou réfractaire (R/R). Il présente un profil de toxicité acceptable, avec au premier plan le syndrome de relargage de cytokines (SRC) et la neurotoxicité, qui sont gérables dans la majorité des études sans mortalité ni morbidité notables. Le blinatumomab est probablement plus efficace en situation de leucémie résiduelle ou après traitement de « *debulking* », afin de diminuer la masse tumorale. Les essais actuels tendent à le replacer en première ligne thérapeutique, en consolidation, ou en « *bridge-to-transplant* », dans les situations de persistance d'une MRD élevée; ou en association avec un inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) dans les LAL à chromosome Philadelphie (LAL-Ph+).

**A C-H** : *quel développement envisagez-vous dans l'avenir pour l'ilotuzumab ozogamicin ?*

**HD** : l'ilotuzumab ozogamicin (IO) est le petit frère du Mylotarg® (gemtuzumab ozogamicin), enregistré en Europe pour les LAL de la lignée B CD22+ en situation R/R. Il présente une toxicité hépatique certaine, probablement dépendante de la dose cumulée, avec un risque de maladie veno-occlusive (MVO) de près de 40% en post-greffe. L'IO devrait néanmoins trouver sa place dans son indication ou en première ligne chez les sujets plus âgés. Son association avec les ITK reste à explorer prudemment dans les LAL Ph+ en raison du risque de toxicité cumulative.

**A C-H** : *quel développement envisagez-vous dans l'avenir pour les CAR-T cells ?*

**HD** : Les cellules T à récepteur antigénique chimérique (CAR-T cells) constituent un médicament de thérapie innovante douée d'une activité exceptionnelle dans les LAL CD19+. Ils ne sont pas encore enregistrés en Europe, mais cela ne devrait pas tarder. Leur profil de toxicité est relativement important, de nature semblable à celui du blinatumomab (SRC, neurotoxicité), et leur positionnement va dépendre du type de CAR-T, gouvernant leur expansion et surtout leur persistance à distance de la réinjection. La question de la place des CAR-T dans le traitement des LAL-B se posera en tant que « *bridge-to-transplant* » en cas de non persistance, ou « à la place de l'allogreffe » en cas de persistance. Le développement des CAR-T cells autologues nécessite d'optimiser les procédures de production et d'améliorer la faisabilité individuelle, en raison notamment des délais et des coûts de production élevés. Les CAR-T cells allogéniques (« *off-the-shell* ») sont déjà en cours de développement, mais leur persistance doit être évaluée.

Pour chacune de ces 3 molécules d'immunothérapie, il existe un risque réel de rechute « *target-négative* », posant la question de l'intérêt de cibler en même temps plusieurs antigènes.