



1^{ères} Rechutes des LAL Phi pédiatriques à l'ère des inhibiteurs de tyrosine kinase

Une étude rétrospective de la SFCE

Dr L. Aubert, Pr V. Gandemer
CHU Rennes

In Press

Therapeutic approach and outcome of children with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia at first relapse in the era of tyrosine kinase inhibitors: a SFCE* retrospective study

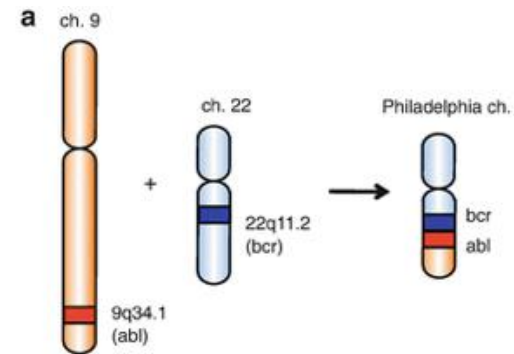
*SFCE : Société Française de lutte contre les Cancers et les leucémies de l'Enfant et de l'adolescent

Lucie Aubert, Arnaud Petit², Yves Bertrand³, Anne-France Ray-Lunven⁴, Marie Angoso⁵, Claire Pluchart⁶, Frédéric Millot⁷, Paul Saultier⁸, Nathalie Cheikh⁹, Isabelle Pellier¹⁰, Dominique Plantaz¹¹, Anne Sirvent¹², Sandrine Thouvenin-Doublet¹³, Julie Valduga¹⁴, Geneviève Plat¹⁵, Fanny Rialland¹⁶, Catherine Henry¹⁷, Maxime Esvan¹⁸ and Virginie Gandemer¹

LAL à chromosome Philadelphie

Fusion des gènes BCR et ABL1 → protéine de fusion BCR-ABL1 à activité tyrosine kinase (p190 ou p210 +rare)

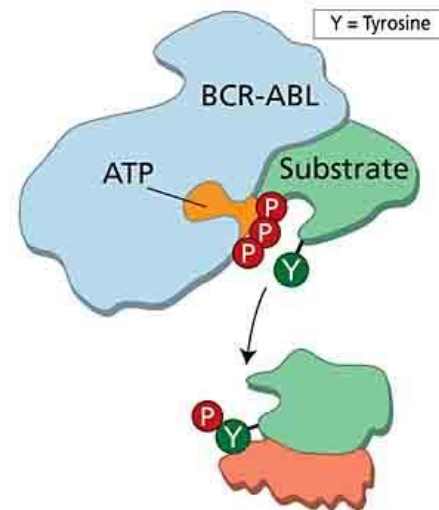
3-5% des LAL chez l'enfant



Activation constitutive du domaine tyrosine kinase de ABL

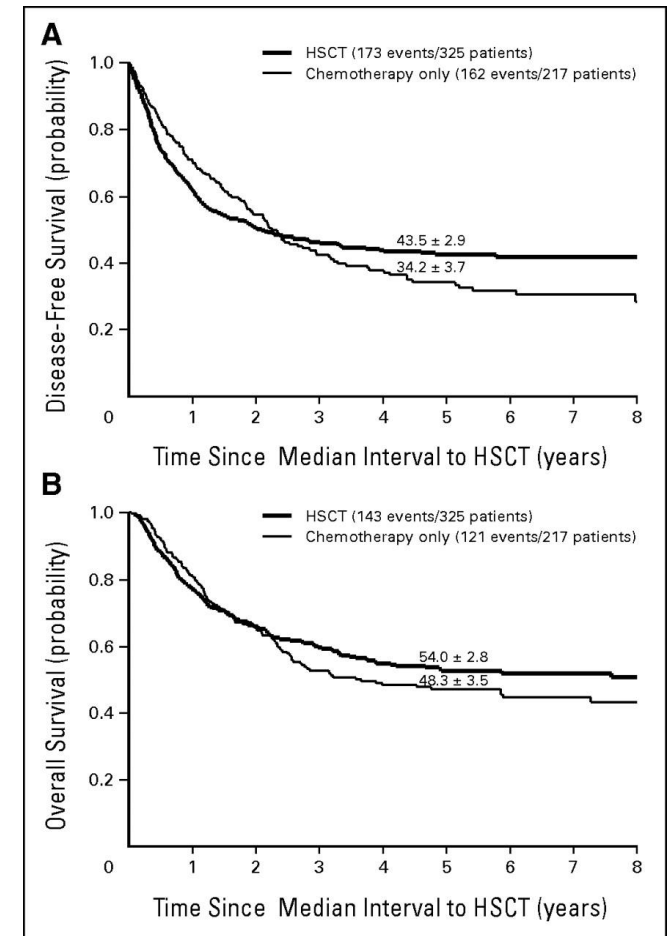
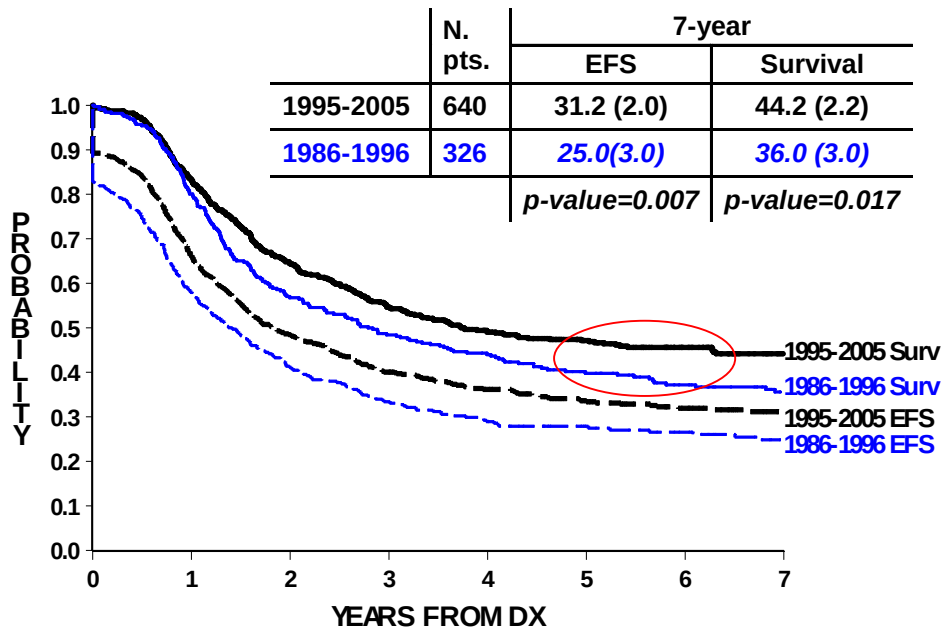


Activation des voies de la prolifération, la survie et bloque la différenciation



La LAL Phi avant l'ère de l' Imatinib

5 ans



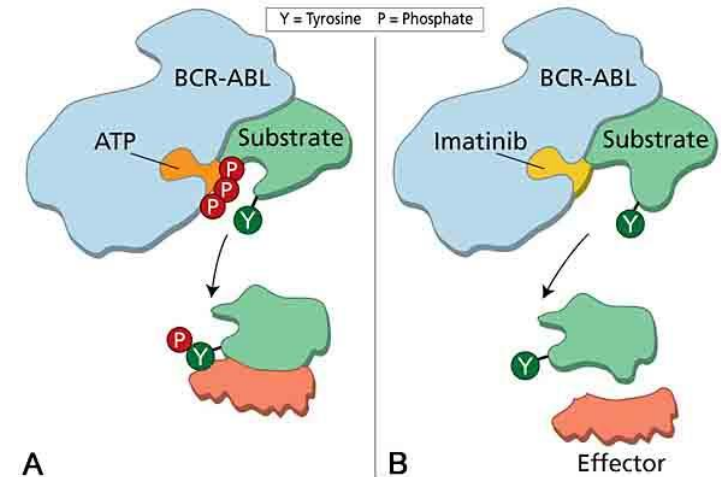
N=542 patients

International PdL
Childhood
ALL Study Group

Aricò M et al., JCO 2010

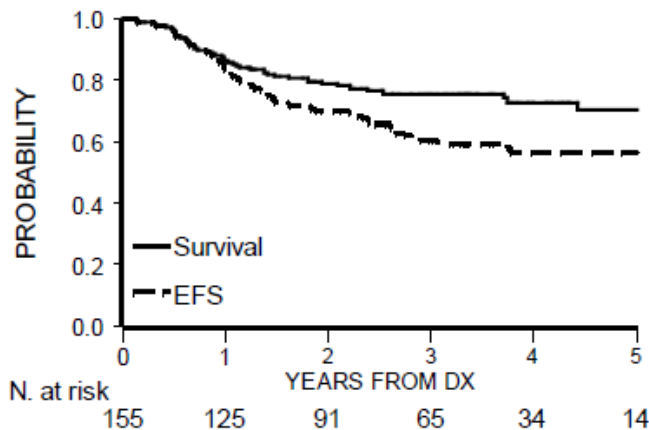
> 2004: Arrivée de l'Imatinib

- Inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) de 1^{ère} génération

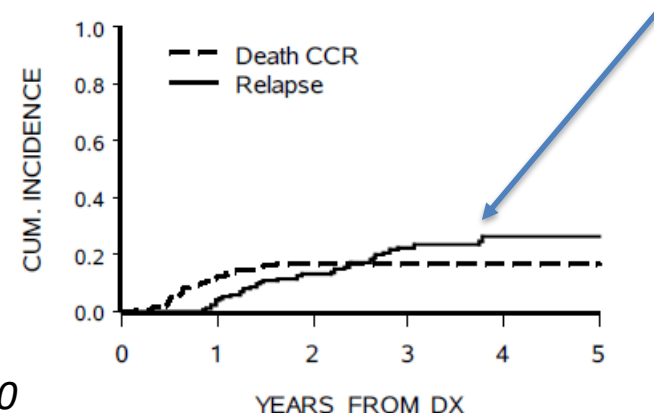


➔ Amélioration du pronostic avec moins de recours à l'allogreffe (20%)

Mais persiste des rechutes



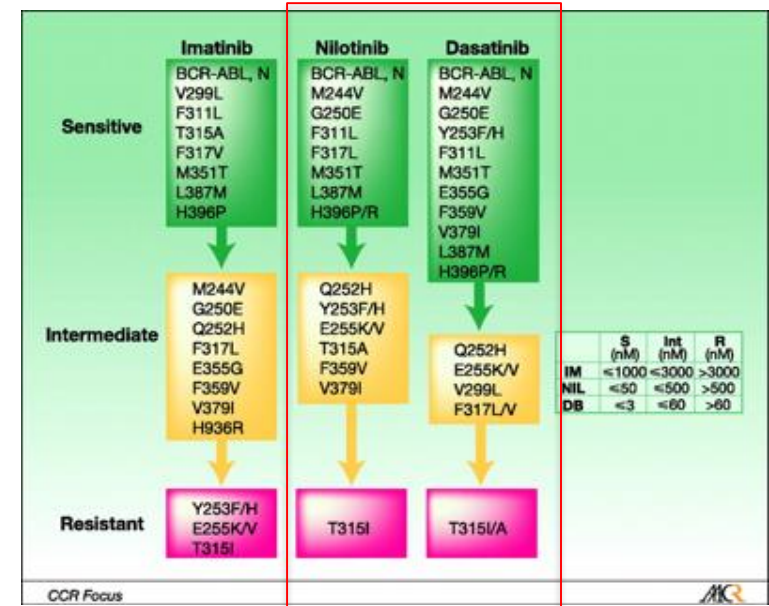
EsPhALL 2010



Traitement des rechutes

- Non standardisé
- Efficacité des ITK si déjà utilisés en 1ère ligne?
- Place de l'existence des mutations acquises dans le site de fixation en pédiatrie

Ponatinib, seul sensible à T315I



Objectifs

- **Objectif principal:** Décrire le devenir des enfants en première rechute d'une LAL Ph+ après traitement par ITK en première ligne : survie
- **Objectifs secondaires:**
 - Décrire les stratégies thérapeutiques utilisées
 - Décrire ITK de 2e ligne, intensité de la CT associée, place de l'allogreffe
 - Rechercher les facteurs prédisposant à un pronostic plus sévère

Résultats

- **Etude rétrospective française 2004-2019**
 - <18 ans
 - Traité par Imatinib en première ligne
 - **Rechute** : $\geq 5\%$ blastes MO ou LCR+ ou MRD IgH/TCR $\geq 5.10^{-4}$
- **27 patients (1 SNC+ au dg, tous p190)**
 - 12 traités dans EsPhALL 2010 (4HR et 8SR)
 - 14 autres chimiothérapies
 - 1 EsPHALL 2004
 - 24 mois d'imatinib [5-144]
 - 6 allogreffés en RC1 (22%)
 - Durée de RC1 : 31 mois [7;61]

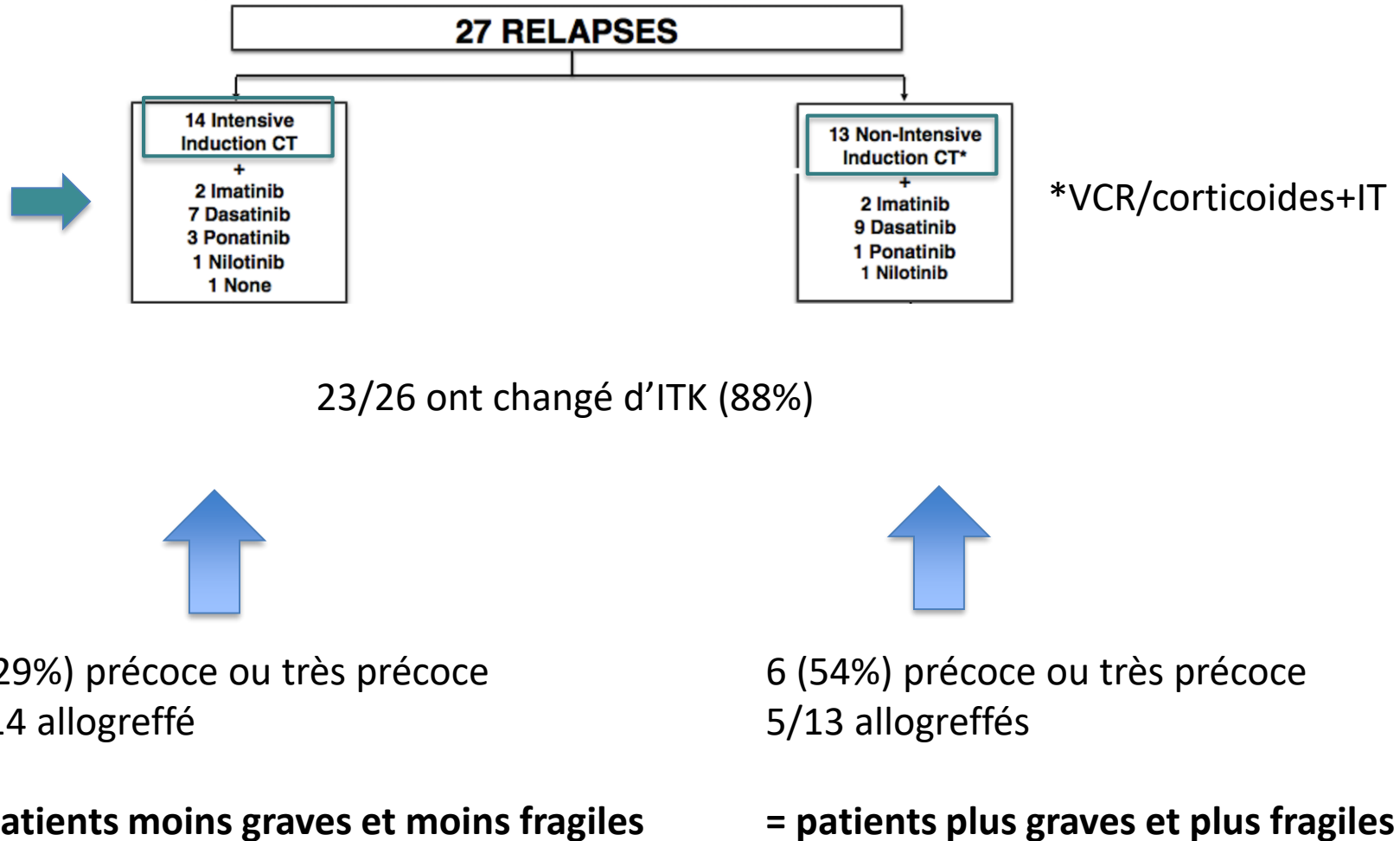
Caractéristiques à la rechute

10 mois [1; 38] (n=21)
entre arrêt ITK et rechute

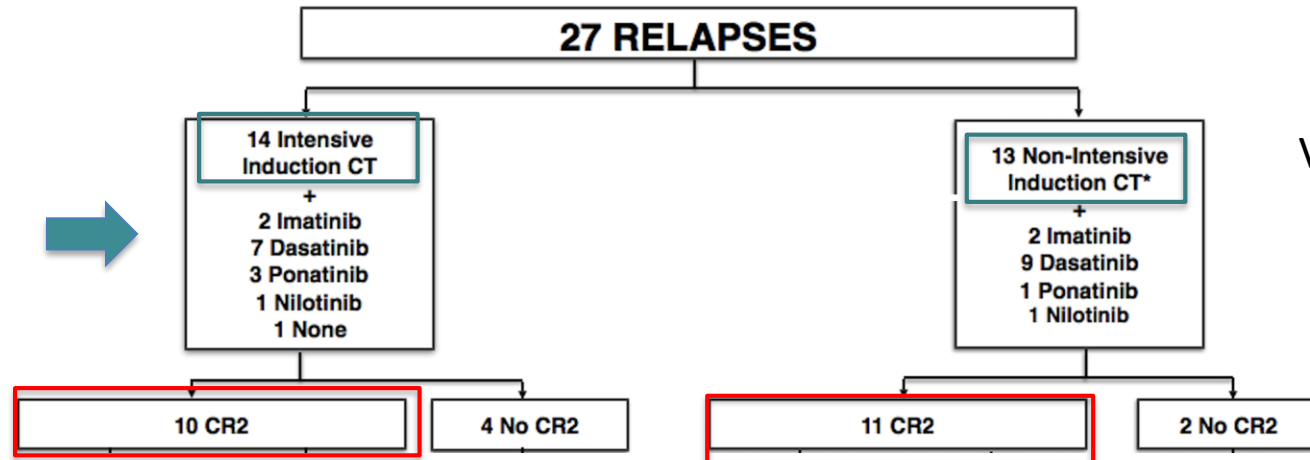
6 encore sous imatinib au
moment de la rechute

Characteristics	Patients n = 27
Median age [range], years	13.75 [4.22;19.01]
Male, no. (%)	16 (60)
Type of relapse (molecular/overt)	3 / 24
Molecular relapse presentation	3
Blood transcript assessment/Systematic BM control	1 / 2
Presentation of overt Relapse, no. (%)	24
Clinical symptoms*	17/24 (71)
Blood Count	5/24 (21)
Systematic BM control	2/24 (8)
Site of overt Relapse, no (%)	
Isolated BM	16/24 (67)
Isolated CNS	1/24 (4)
Combined (BM+CNS)**	7/24 (29)
Timing of relapse, no (%)	
Very early***	8 (30)
Early	3 (11)
Late	16 (59)
Cytogenetics (n = 20)	
Additional cytogenetic abnormalities, no (%)	14 (70)
IKZF1 abnormality, no. (%)	10 (50)
Emergence IKZF1 abnormality, no.	1
Median time between stopping TKI and relapse [range], months (n=21)	10 [1; 38]

Flow chart traitements



Flow chart traitements



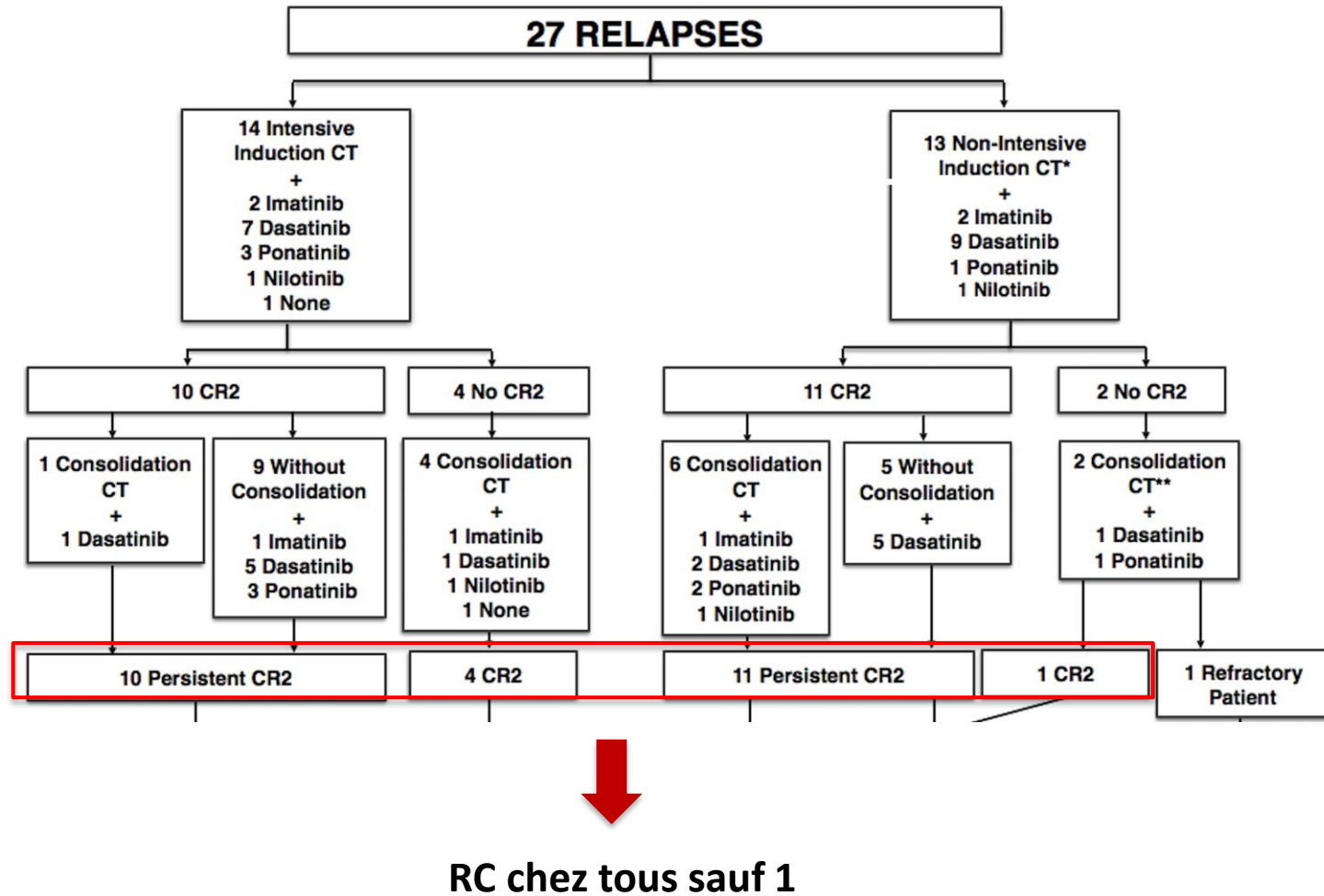
VCR/corticoides+IT

= patients moins graves et moins fragiles

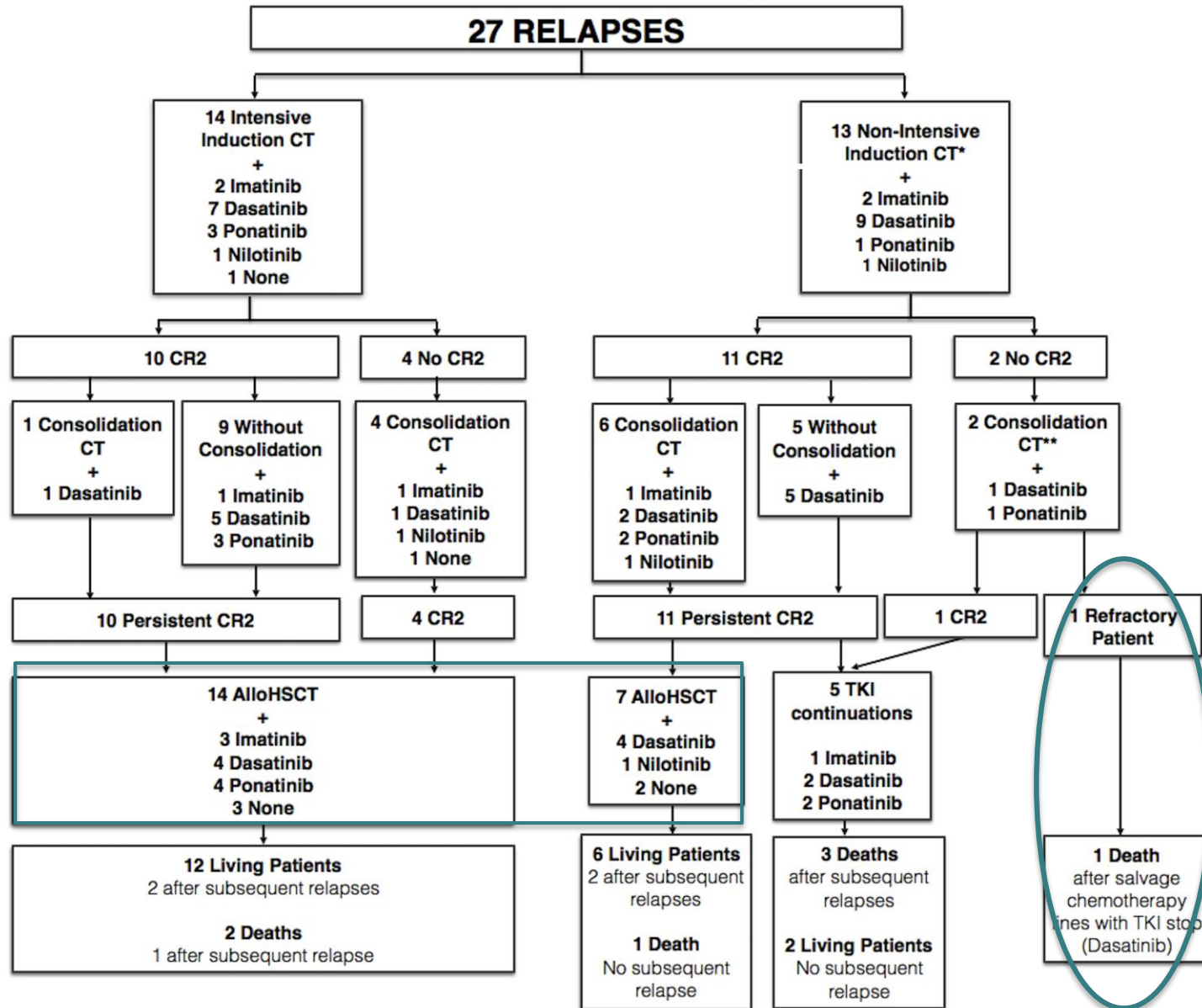
= patients plus graves et plus fragiles

Même taux de RC

Flow chart traitements



Flow chart traitements



21/27 (77%) seront allogreffés dont 1 seul avait été greffé en RC1



Délai : 4,5 mois
[2,3-6,2]

Traitements

Intensive chemotherapy Group (n = 14)		Non-Intensive chemotherapy Group (n = 13)	
VANDA ¹⁵ + TKI	3	AFR07 ²⁰	6
UKALL R3 ¹⁶ + TKI	3	GRAAPH 2014*	2
Hyper CVAD ^{17,18} + TKI	3	TKI ± Intrathecal injections	3
COOPRALL ¹⁹ + TKI	2	Dexamethasone + Vincristine + TKI ^α	1
Dexamethasone + High-dose Methotrexate + Anthracyclines + PEG-ASPARAGINASE + Vincristine + Intrathecal injections + TKI	1	Dexamethasone + CNS Xrays (24 Gy) + Intrathecal injections + TKI	1
VANDEVOL ¹⁵ + TKI	1		
INTREALL**	1		
Consolidation			
Post-induction CR2 (10/14)		Post-induction CR2 (11/13)	
Block R2 COOPRALL	1	DLI + TKI	1
TKI only	9	GRAAPH 2014*	1
No post-induction CR2 (4/14)		GRAAPH 2014* + Blinatumomab	1
High-dose methotrexate and Blinatumomab + TKI	1	Vincristine/Vindesine + Dexamethasone + 6 Mercaptopurine + TKI	1
Block R2 COOPRALL ¹⁹ with escalating TKI dose	1	ARAC + Asparaginase + Dexamethasone + TKI	1
Block R2 COOPRALL ¹⁹ + TKI	1	GRAAPH 2005/2014* (MTX HD/ARAC)	1
Blinatumomab	1	TKI only	5
		No post-induction CR2 (2/13)	
		DLI + TKI	1
		Vincristine + Dexamethasone + TKI + CAR-T cells	1

Détails ITK

TKI (n = 27)	Induction	Reason for TKI modification	Consolidation or Postinduction	Maintenance and Post Allogenic HSCT*	Reason for TKI modification
Imatinib	4	1 BCR ABL reascension with subsequent discovery of H396R mutation**	3	4	1 autoimmune haemolytic anaemia toxicity with dasatinib
Dasatinib	16	2 poor molecular response at the end of induction	15	10 [□]	
Ponatinib	4		6	6 [■]	1 from Nilotinib stopped with reintroduction of the TKI after alloHSCT
Nilotinib	2	1 T315I mutation	1	1	
None	1		2	5	3 from Dasatinib and 1 from ponatinib TKI not restarted post-transplant

Modifications pour causes diverses : toxicité ou mauvaise réponse

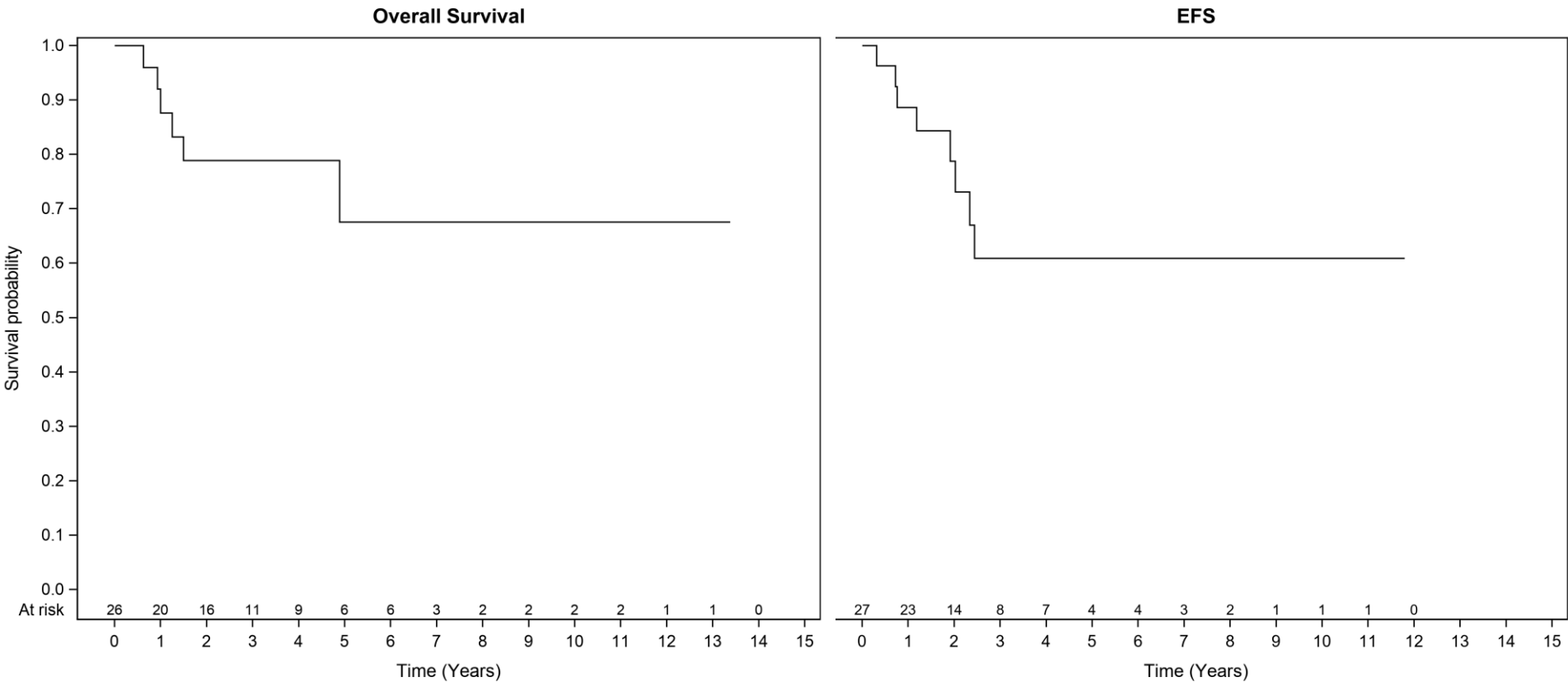
Mutations

TKI Mutation status at disease relapse (n = 17)

No mutation found	10 (59%)	}	7/17
T315I	4 (23%)		
Y253H	2 (12%)		
E459K	1 (6%)		

Devenir

OS et EFS globales



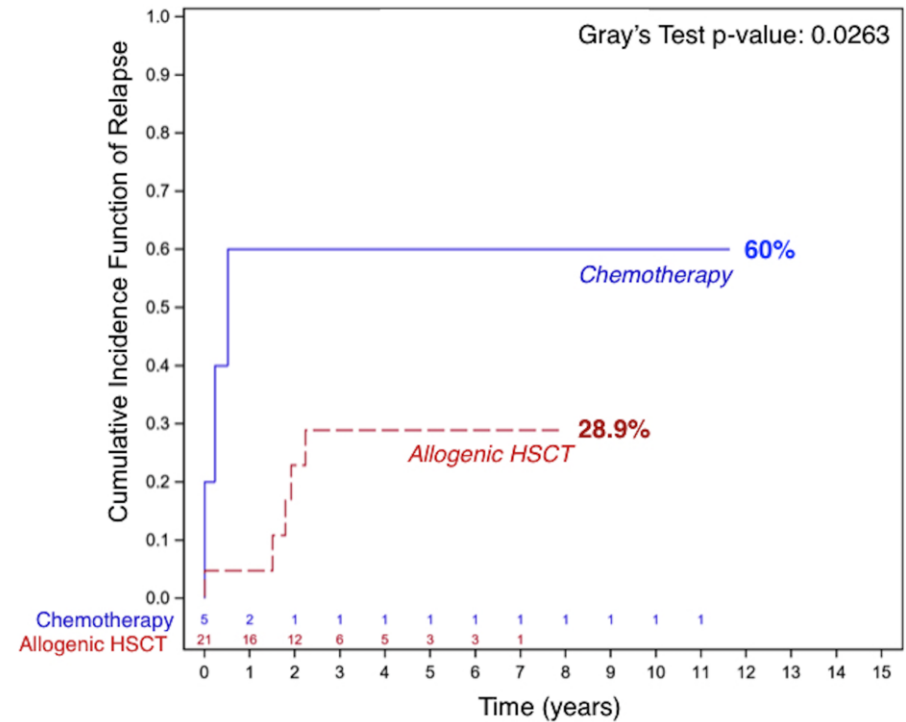
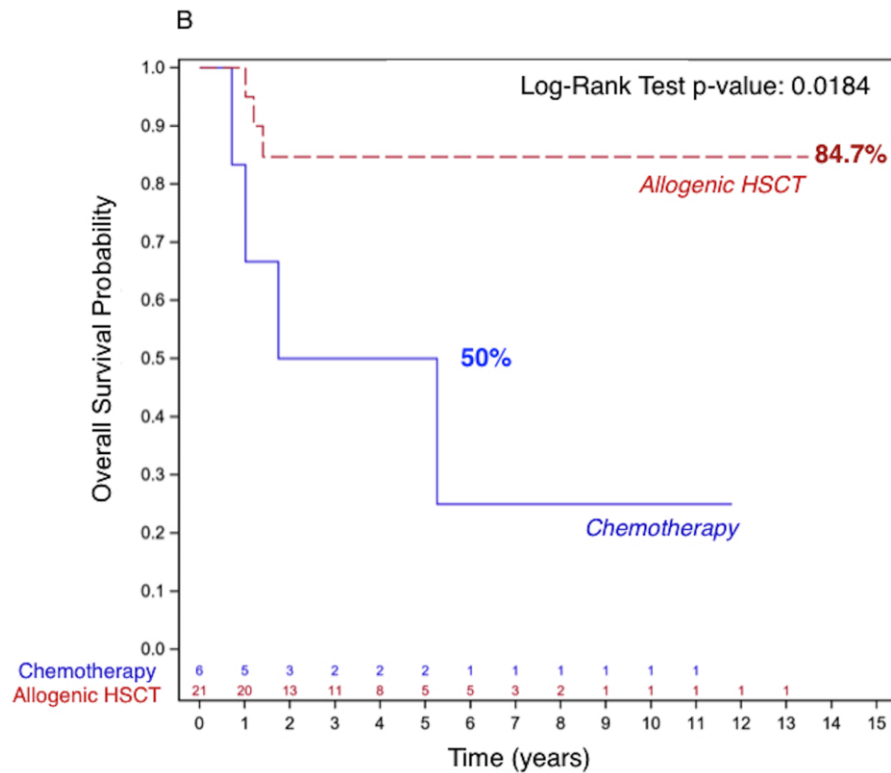
Survie à 4 ans : 76.1%

EFS à 4 ans : 60.9%

ICR à 5 ans : 35%

Devenir

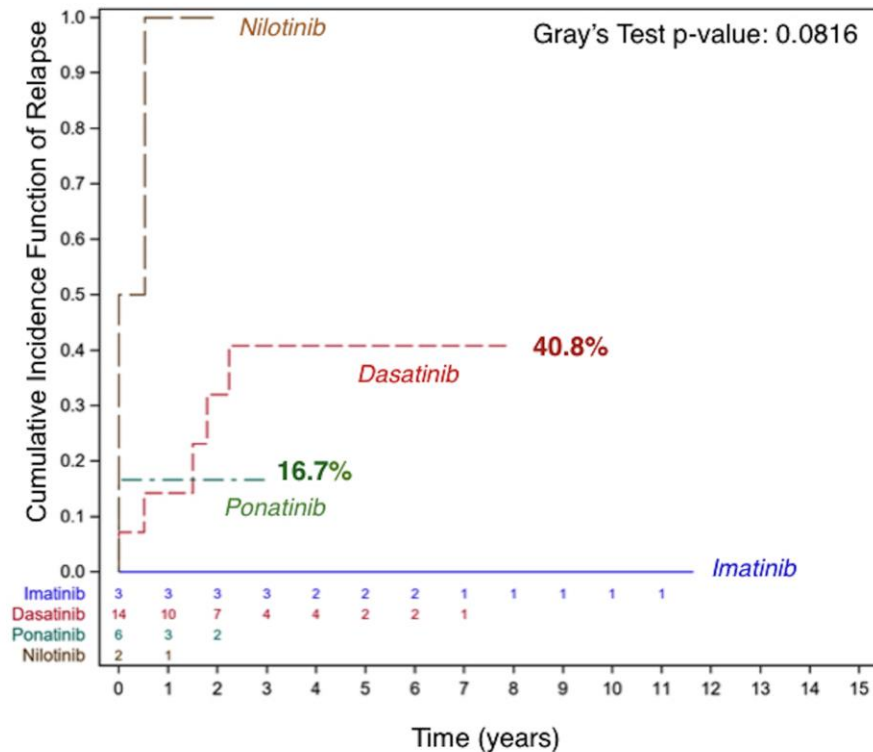
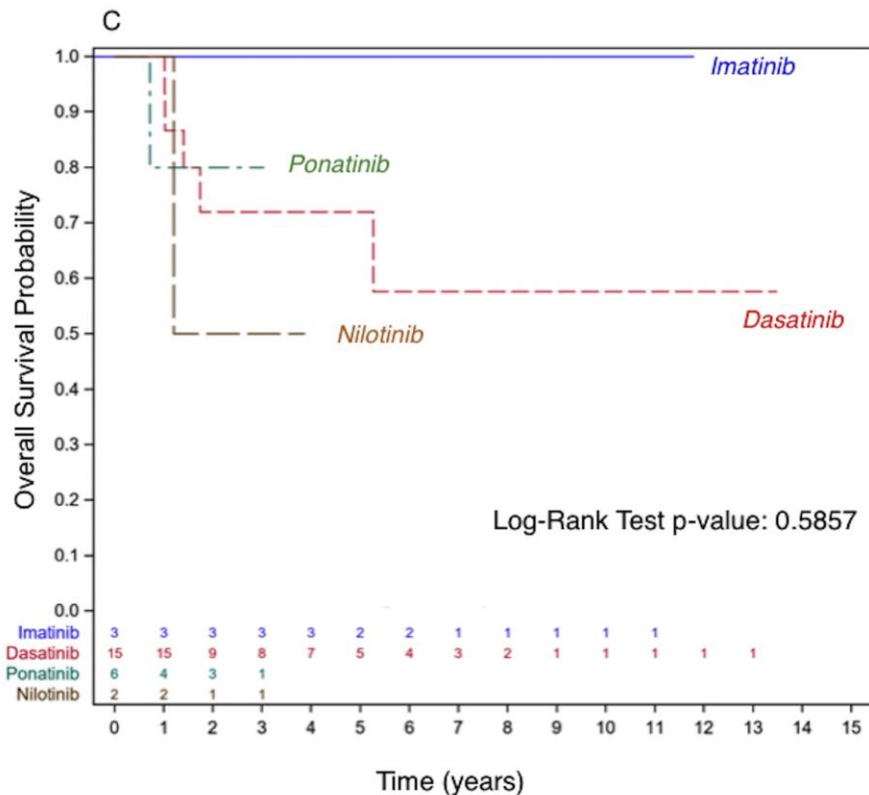
ICR et EFS selon chimio ou greffe



Tous évts <30 mois
+ précoces groupe chimio

Devenir

CIR et OS selon ITK en 2^{ème} ligne



Facteurs pronostiques

Table 4. Multivariate survival models for OS and DFS

Variable	Multivariate Model for OS		Multivariate Model for DFS	
	HR [IC95%]	p value	HR (95% CI)	p value
TKI Mutation	0.63 [0.07; 5.56]	0.679	0.19 [0.01; 4.00]	0.289
High risk versus Standard risk	0.19 [0.02; 2.00]	0.166	0.46 [0.04; 5.26]	0.536
Allogenic HSCT in CR1	8.33 [0.52; 100.00]	0.134	7.69 [0.45; 100.00]	0.16
Two-agent induction CT versus Intensive induction CT	0.36 [0.02; 5.00]	0.446	0.34 [0.04; 3.13]	0.336
Allogenic HSCT in CR2	8.33 [0.68; 100.00]	0.098	16.67 [1.34; 100.00]	0.028

Conclusion

- **Rechutes sont :**

- Tardives
- 33% avec SNC+
- Enrichissement en anomalies cytogénétiques additionnelles (70%) et évolutions clonales (25%) mais pas en IKZF1
- Mutations ABL peu fréquentes/adultes = dans 41% des 63% testés

- **Survie:**

- Mise en rémission avec ITK qq soit CT
- Allogreffe en RC2 (77,8%) = seul facteur pronostic favorable
- Haut taux de survie : EFS à 60,9%
 - > autres rechutes Ph-
 - = RC1 (avec seulement 20% recours greffe)

Limites

- Etude **rétrospective**
- Petite **taille** de la cohorte, même si la plus grosse série pédiatrique
- **Pas de possibilité de conclure sur ITK / mais**
présence T315 mutation doit rendre prudent sur le choix de l'ITK (Ponatinib)
- **Pas d'éléments dans cette étude pour discuter place de l'immunothérapie**



Merci de votre attention