

Syndromes myélodysplasiques et leucémies aiguës myéloïdes

Pierre FENAUX,
Hopital Avicenne, Université Paris 13 et GFM
Bamako, Novembre 2011



Syndromes myélodysplasiques

SMD: généralités

Hémopathie clonale des cellules souches médullaires caractérisées par:

- une hématopoïèse inefficace, avec des **cytopénies** contrastant avec une moelle riche
- **1/3 d' évolution en LAM**
- Maladie du sujet âgé (médiane d'âge 65-70 ans)

SMD: épidémiologie

- 4/100000 nouveaux cas/ an environ (2500 /an en France)
- Age moyen 65-70 ans, <10% des cas de moins de 50 ans
- Cause généralement inconnue, sauf:
 - Maladies constitutionnelles: trisomie 21, Fanconi, neurofibromatose, autres
 - Expositions : chimio (alkylants), radiothérapie, benzène
 - association à des pathologies immunologiques

GFM: registre français des SMD

SMD: physiopathologie

- **Stade précoce** (pas d'excès de blastes): apoptose excessive des précurseurs médullaires (d'où cytopénies)

Mécanismes:

- Activation des « récepteurs de mort » (FAS....)
- Activation mitochondriale (associée aux troubles de métabolisme du fer?)

SMD: physiopathologie

- **Stade tardif**: blocage de maturation progressif avec augmentation du % blastes, et aggravation des cytopénies

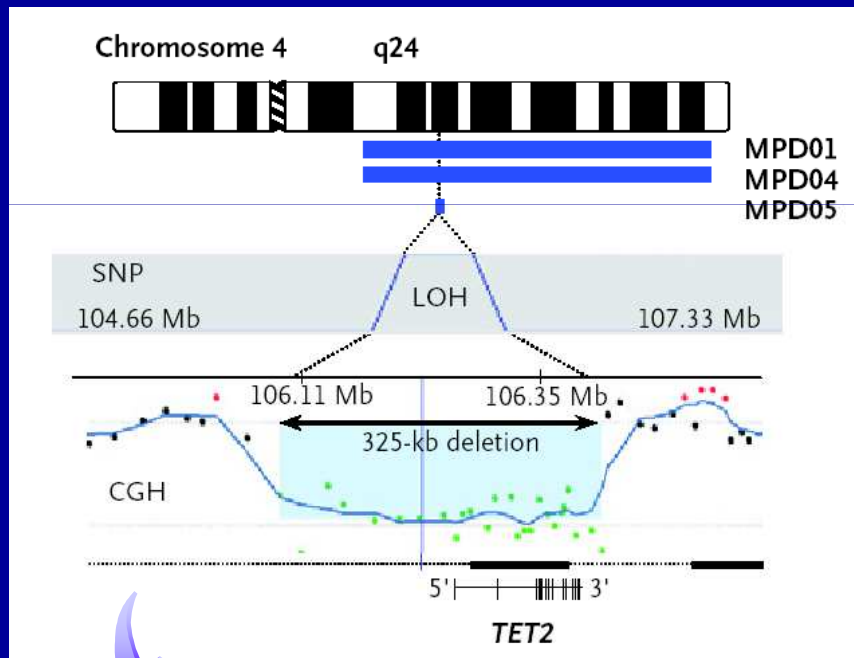
Mécanisme: activation d' oncogènes et inactivation de gènes suppresseurs de tumeur par:

- Anomalies chromosomiques (-7, +8)
- Mutations géniques
- Hyperméthylation génique (p15)

Analyse par SNP arrays

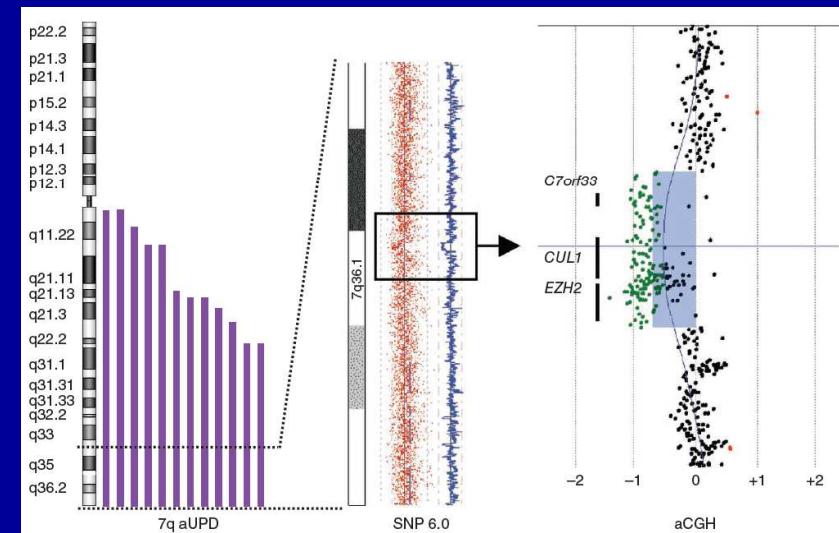
Exemples :

Microdeletions 4q24 or LOH



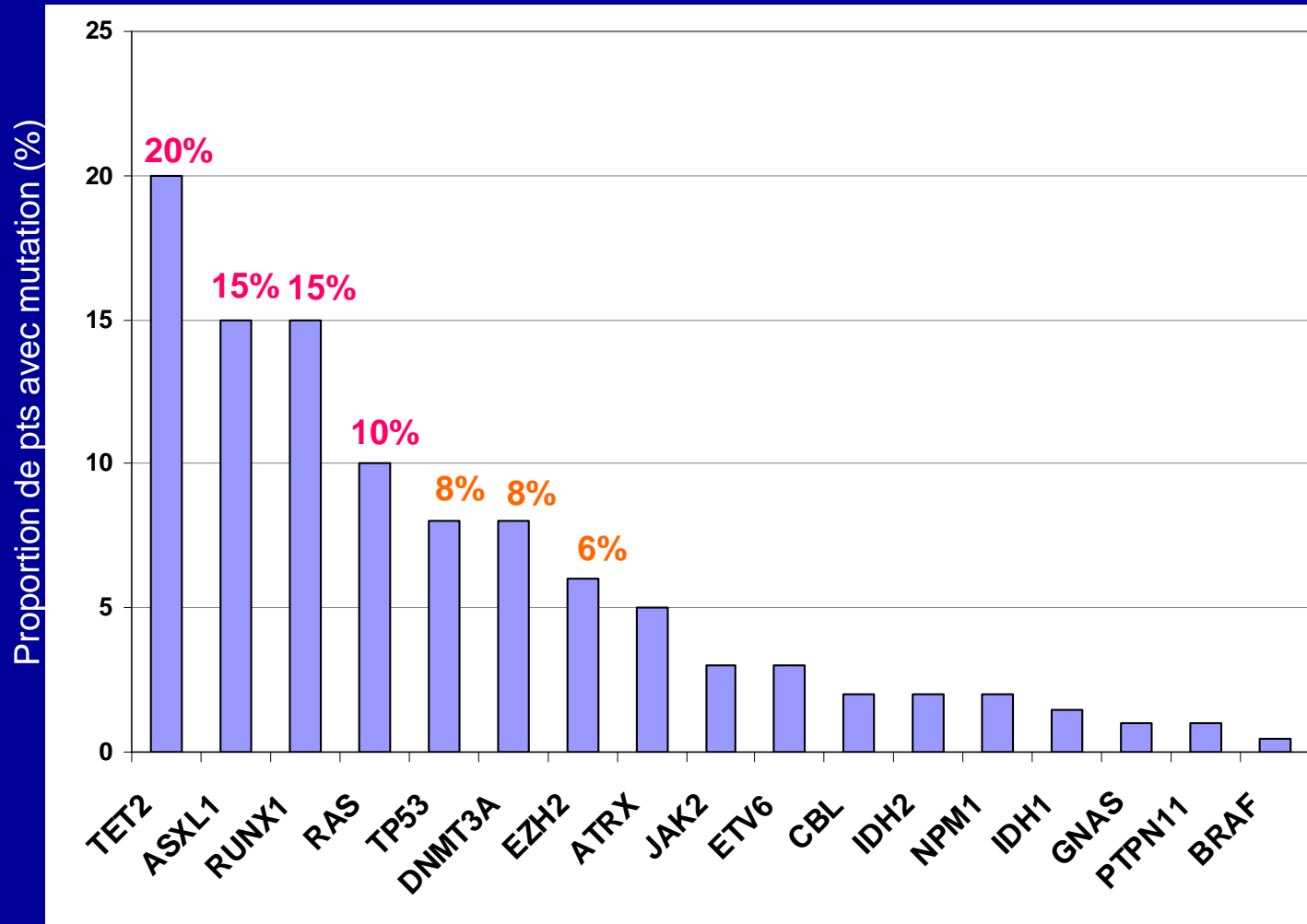
Mutations *TET2*

Microdélétions or UPD 7q



Mutations *EZH2*

mutations somatiques dans les SMD



Mutations somatiques

- Mutation des gènes impliqués dans l'épissage de l'ARN messenger
- **SF3B1** le plus fréquemment muté (ARSI)

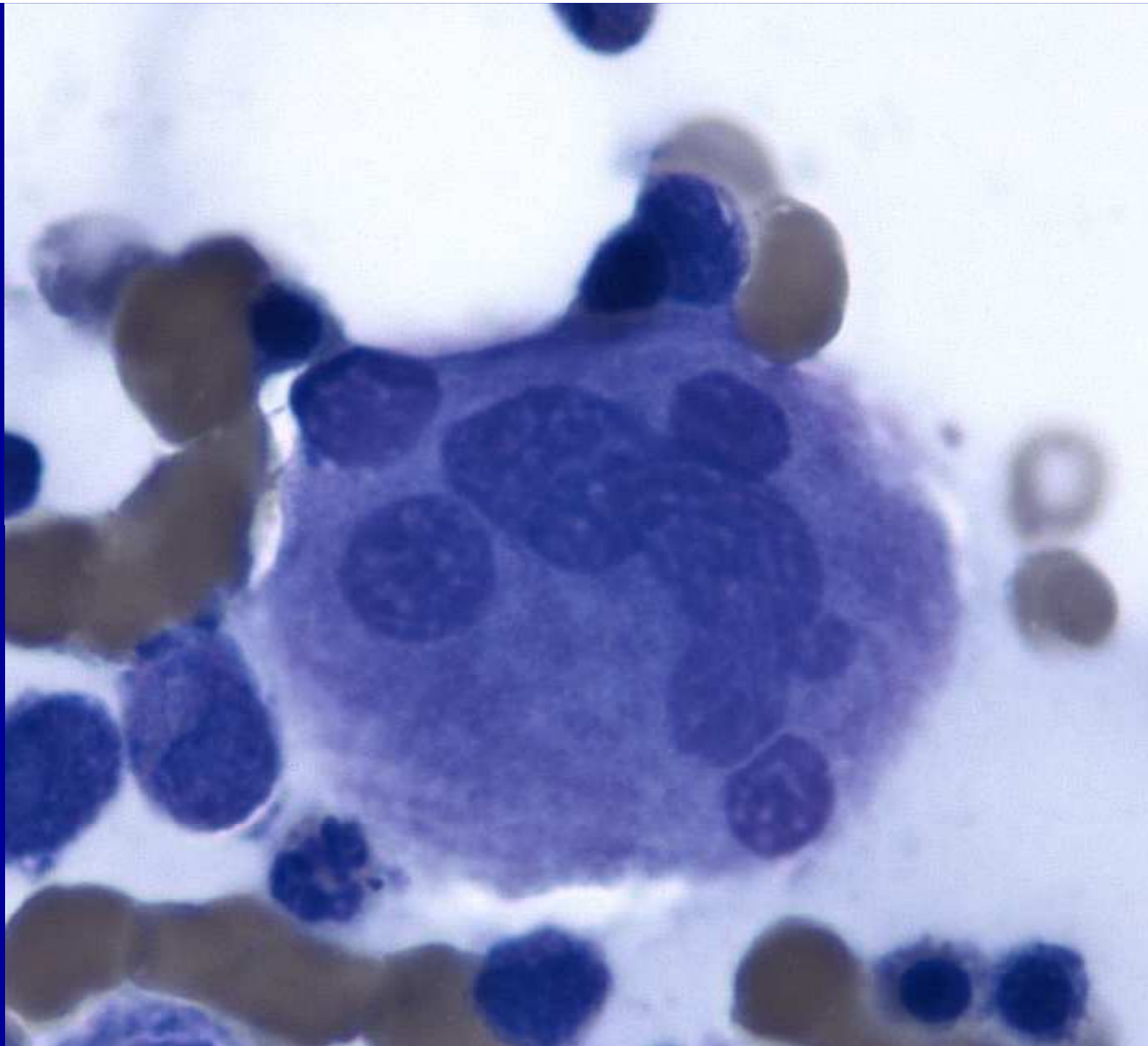
SMD:diagnostic positif

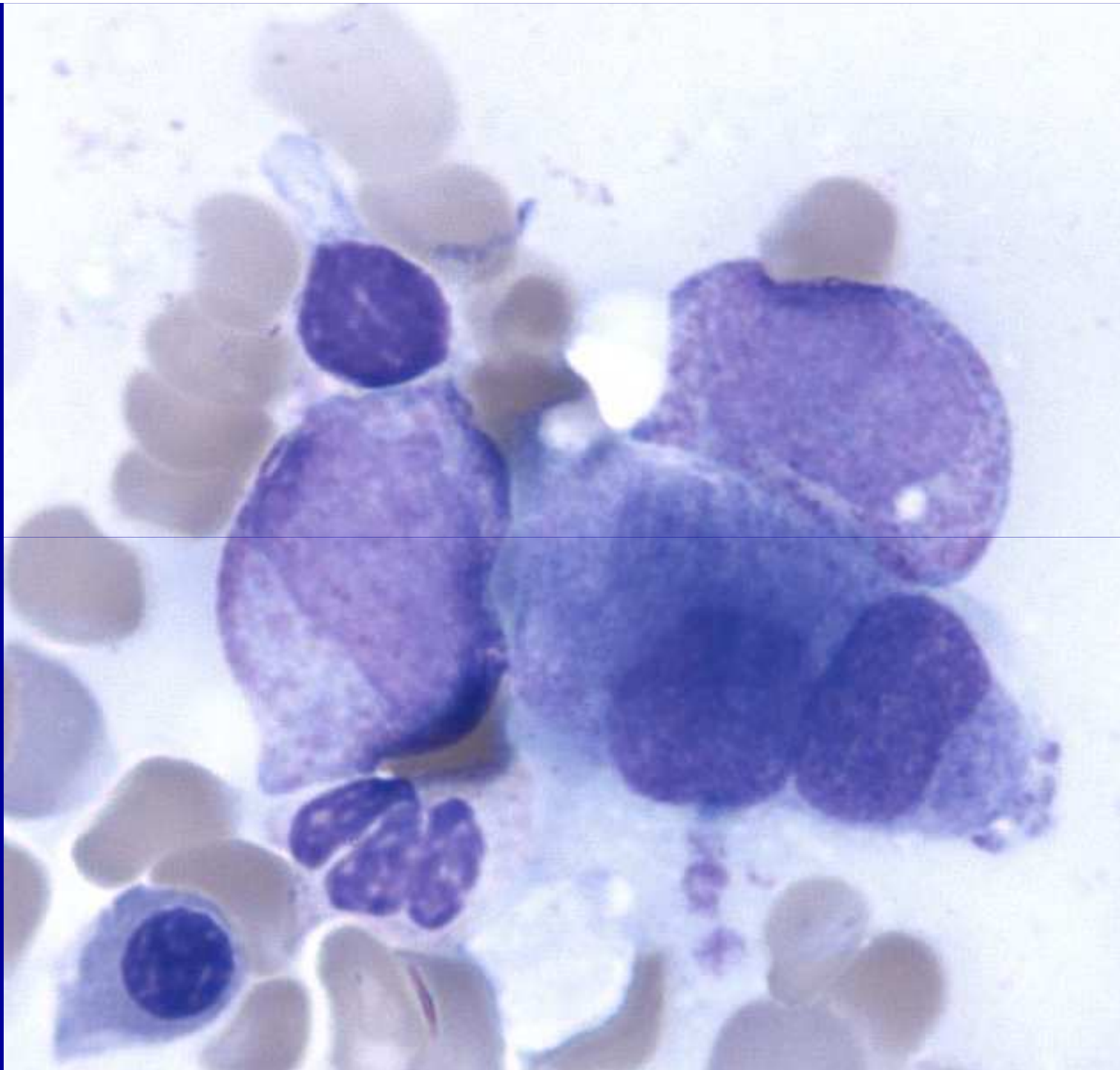
- Clinique: conséquence des cytopénies
- Hémogramme: cytopénies
 - Anémie (macrocytaire arégénérative)
 - Neutropénie
 - Thrombopénie
 - (blastes circulants, monocytose)
 - +++ dysmyélopoïèse

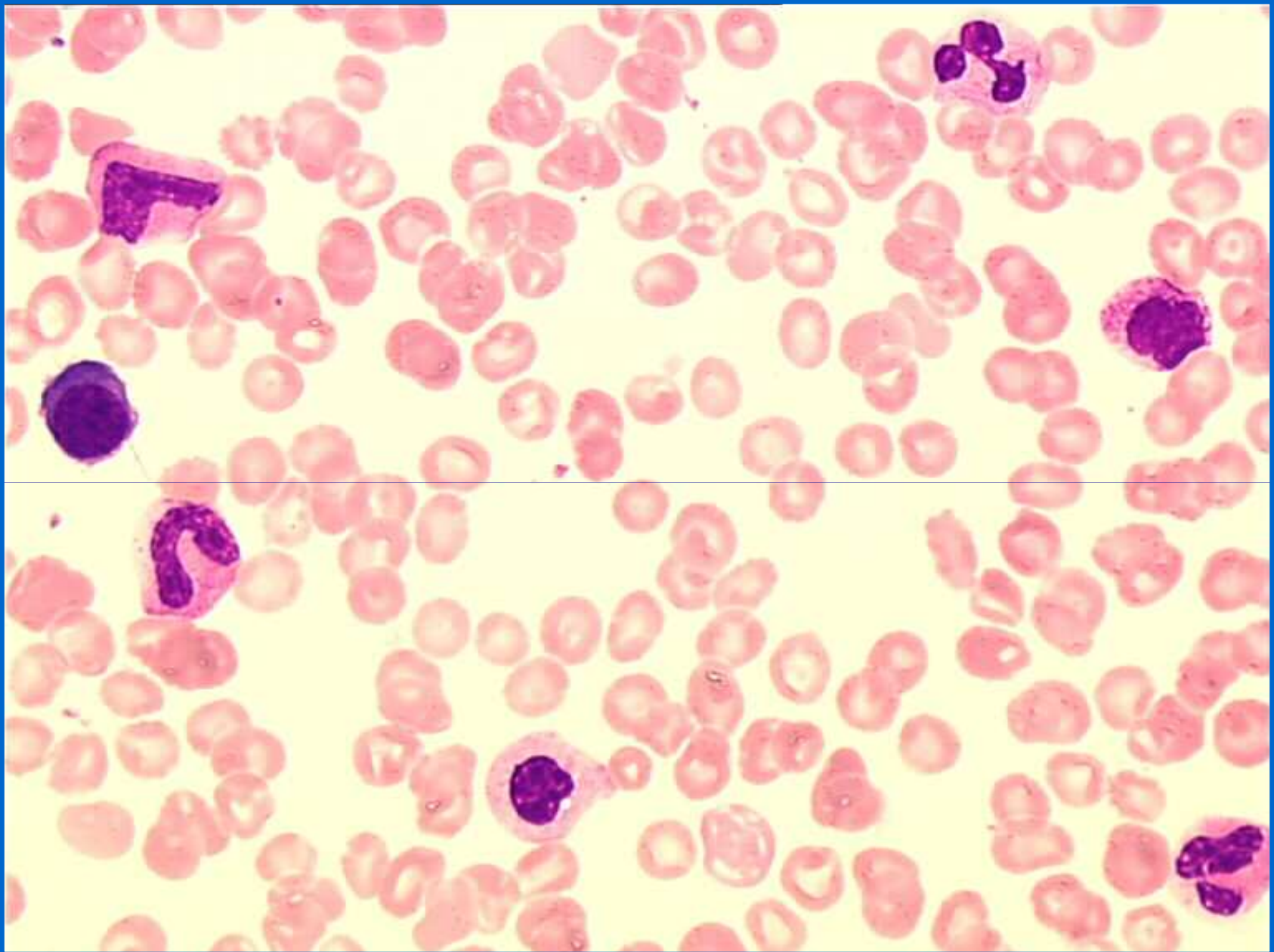
SMD diagnostic positif

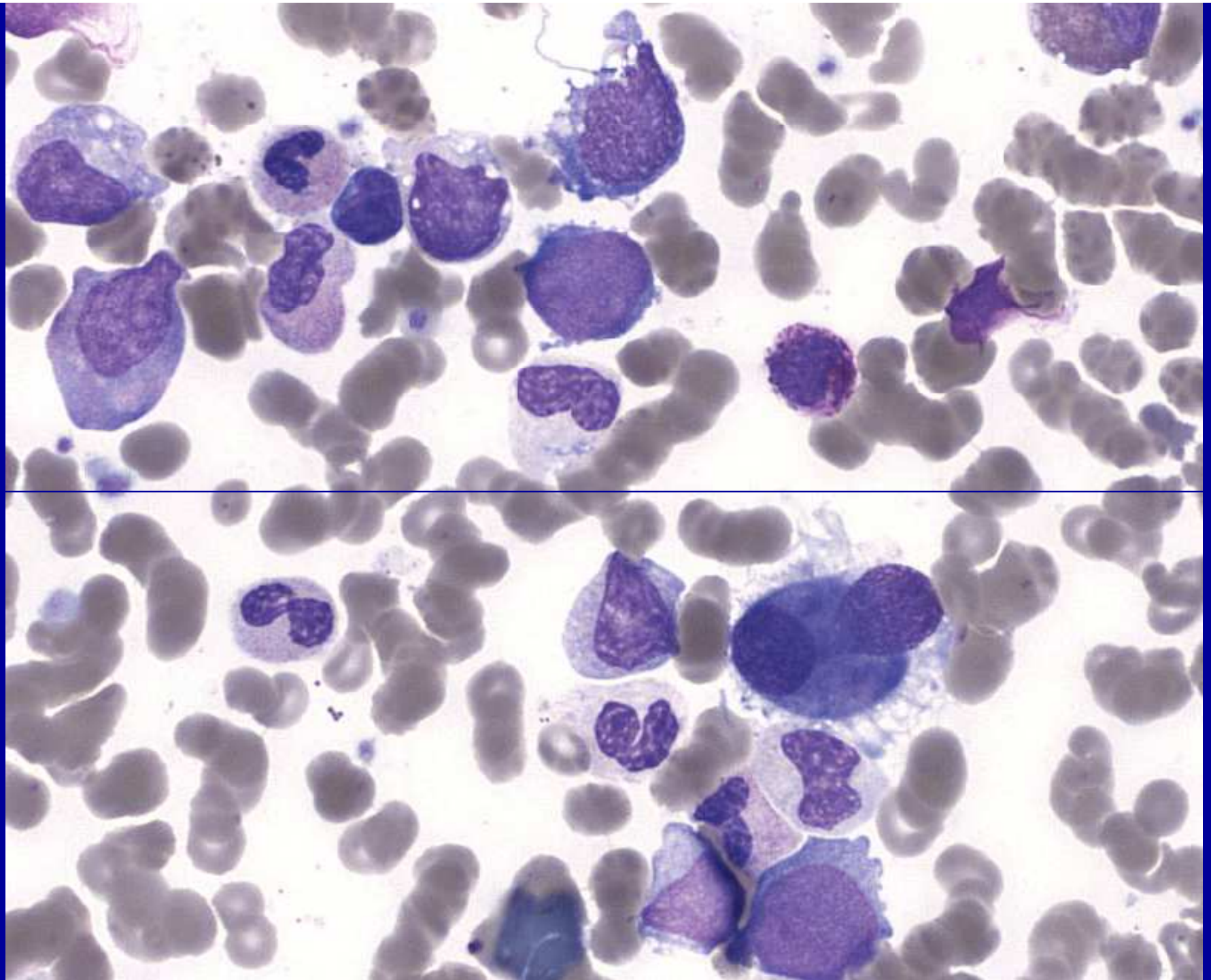
- Myélogramme
 - Richesse médullaire élevée
 - Dysmyélopoïèse sur un nombre variable de lignées
 - Évaluer % blastes (B1, B2, B3)
 - Evaluer % sidéroblastes en couronne
- Caryotype
 - Anormal 60% des cas
 - Del 5q, del 20q, -7, +8, complexe
 - Translocations équilibrées rares

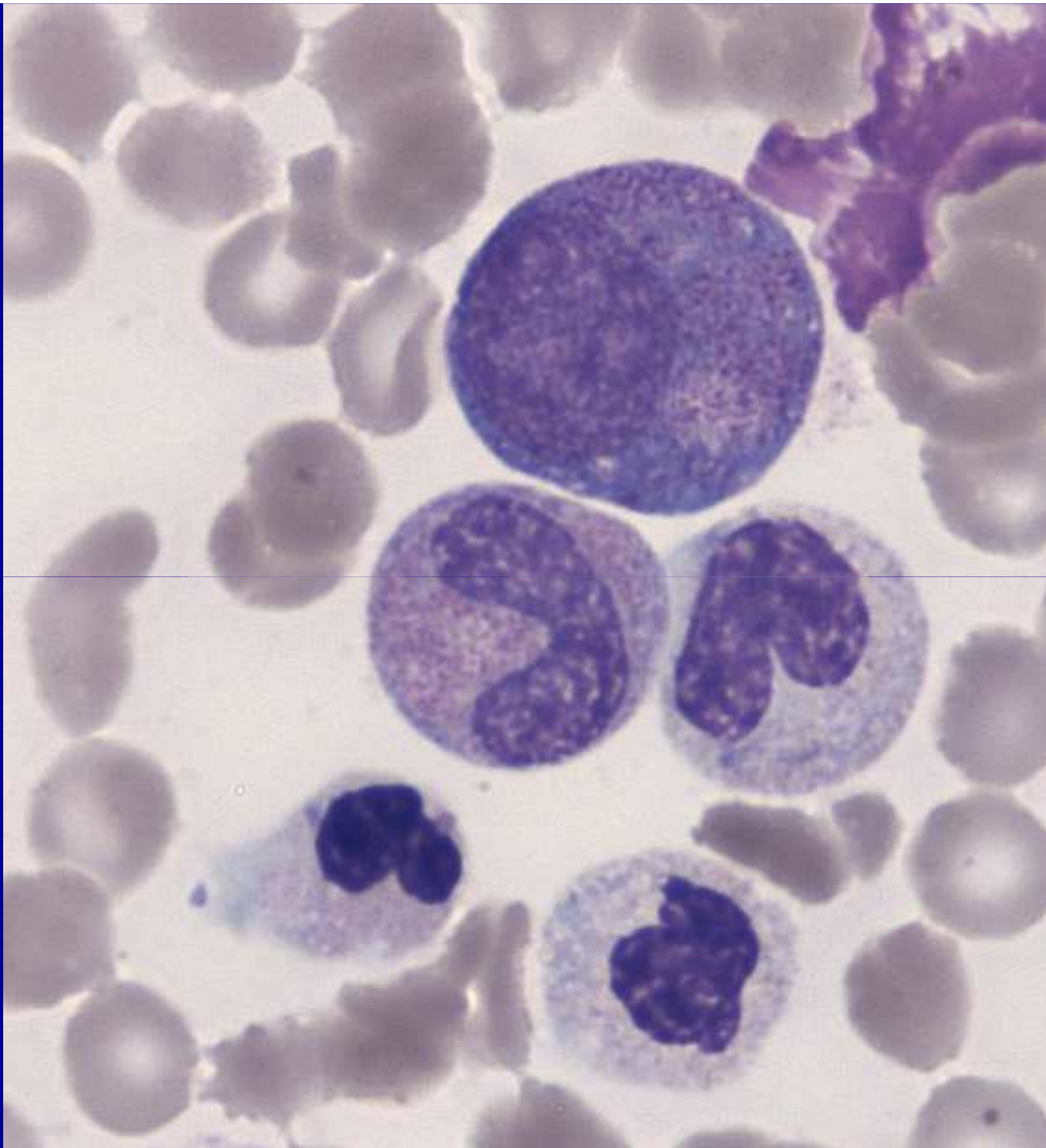


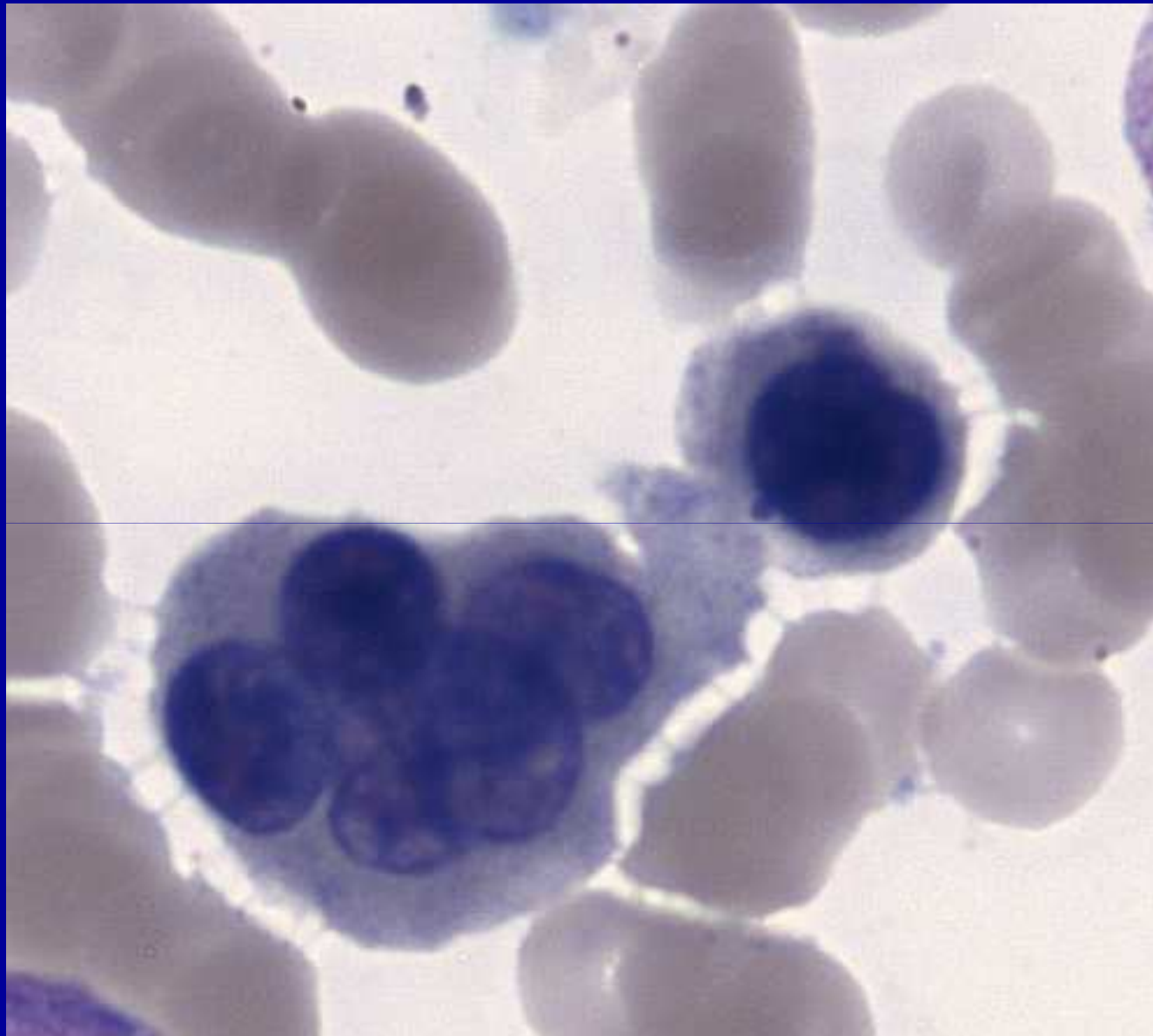


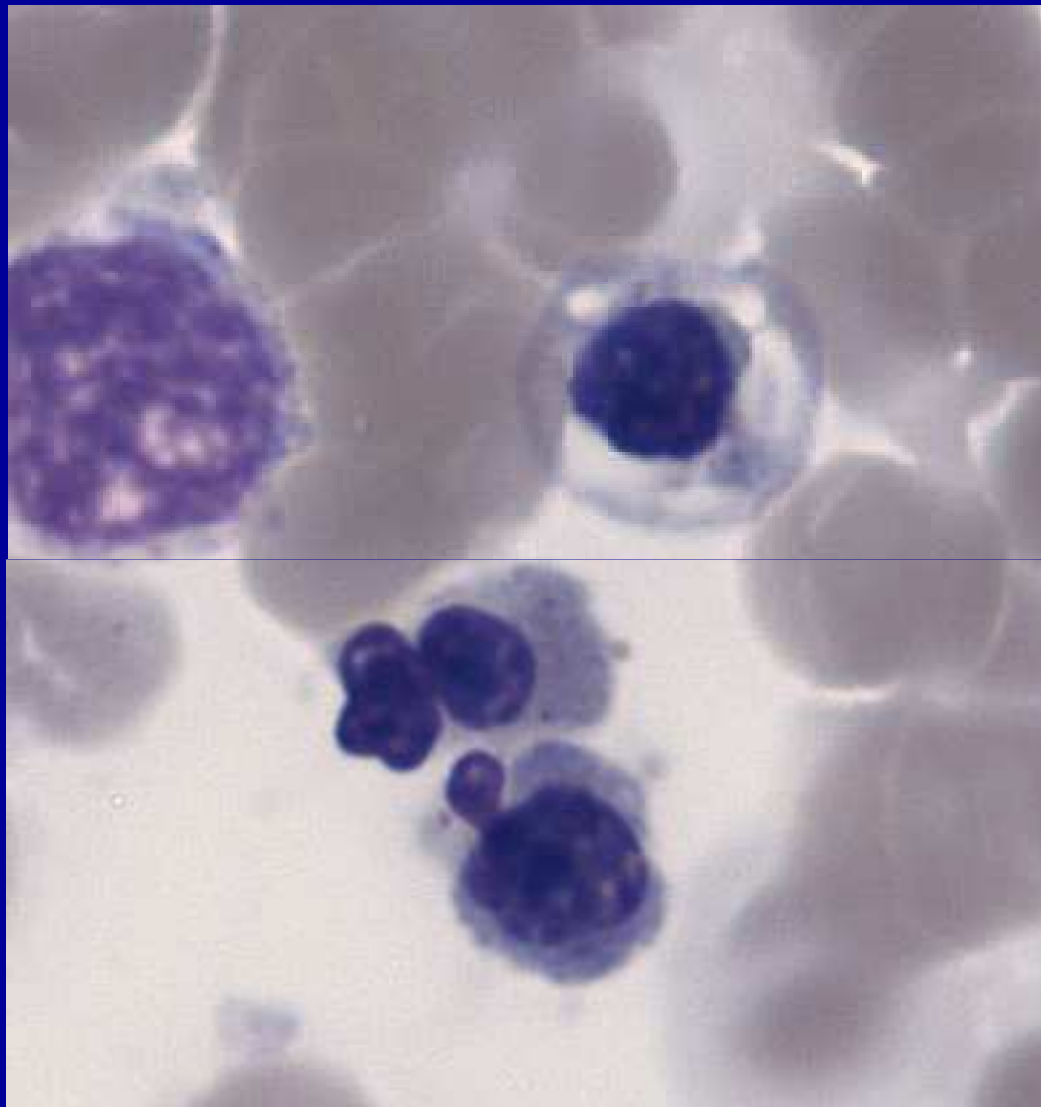






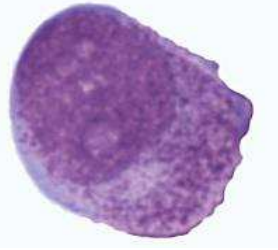




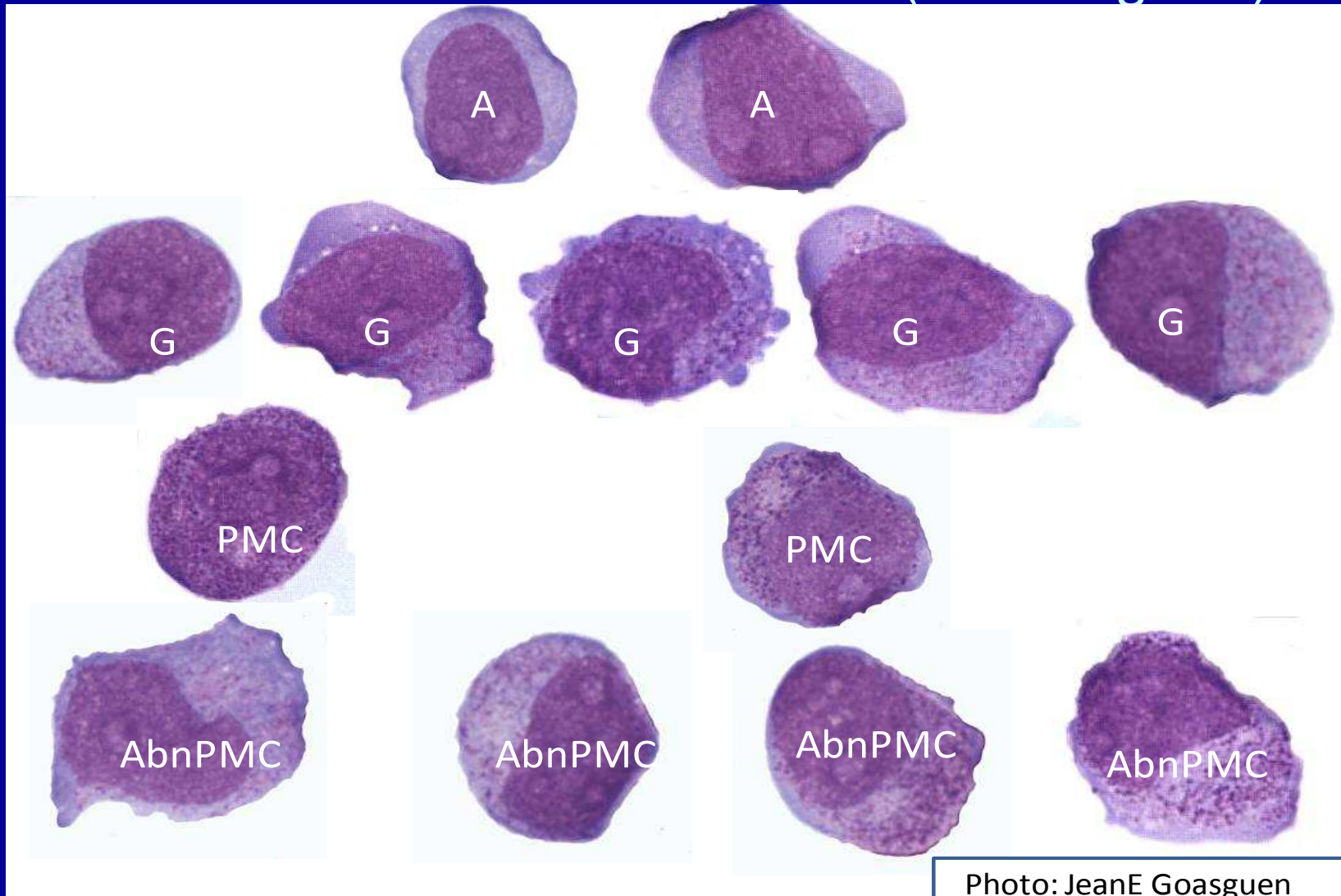




Blastes dans les SMD (J Goasguen)

G		and absence of Golgi zone
Promyelocyte		Azurophilic granulations and A clear visible Golgi zone characteristic in promyelocytes
Myelodysplastic promyelocyte		Promyelocyte with an irregular distribution of granulations and reduced number of granules

Blast cells in MDS (J Goasguen)



SMD: autres examens

- Biopsie médullaire (si moelle pauvre)
SMD hypocellulaire? SMD avec myélofibrose?
- Examens visant à éliminer d'autres diagnostics:
 - Autres causes d'anémie (B12, folates, thyroïde, rein,)
 - Autres causes de cytopénies (pathologies hépatiques et virales)
- taux sérique d'EPO,
évaluation surcharge en fer (ferritinémie)

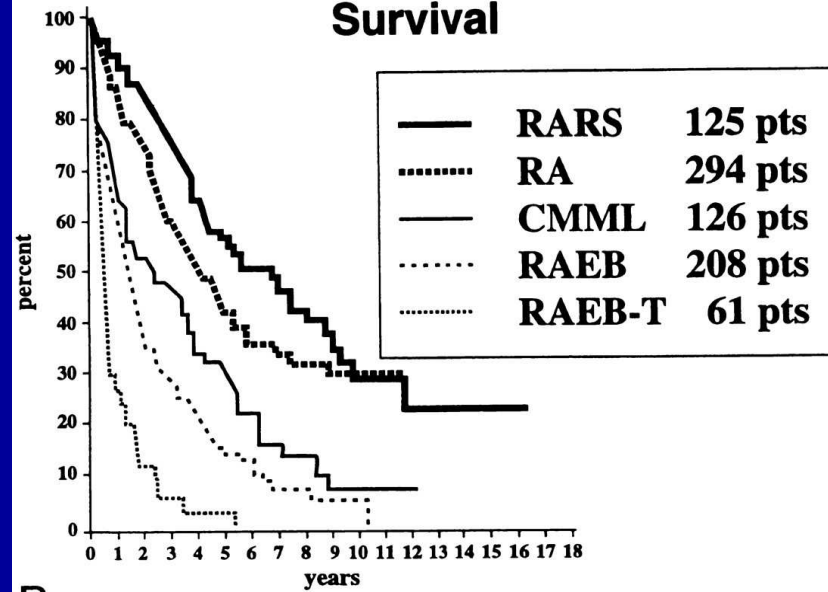
SMD: classification FAB

type	blastessg	BlastesMO	RingSiderobl	Mono sang
AR	<1%	<5%	<15%	<1000
ARSI	<1%	<5%	>15%	<1000
AREB	<5%	5-20%	V	<1000
AREB-T	v	20-30%	V	<1000
LMMC	v	v	v	>1000

FAB Classification

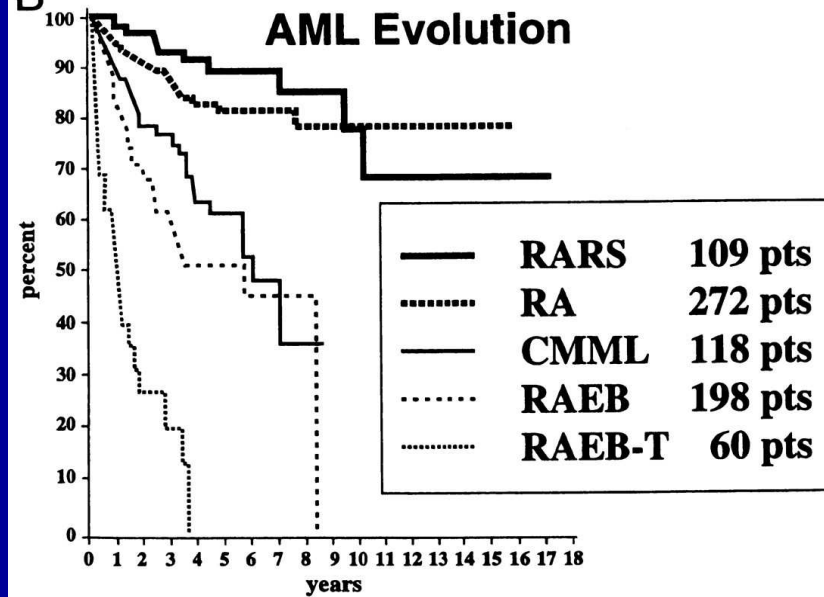
A

Survival



B

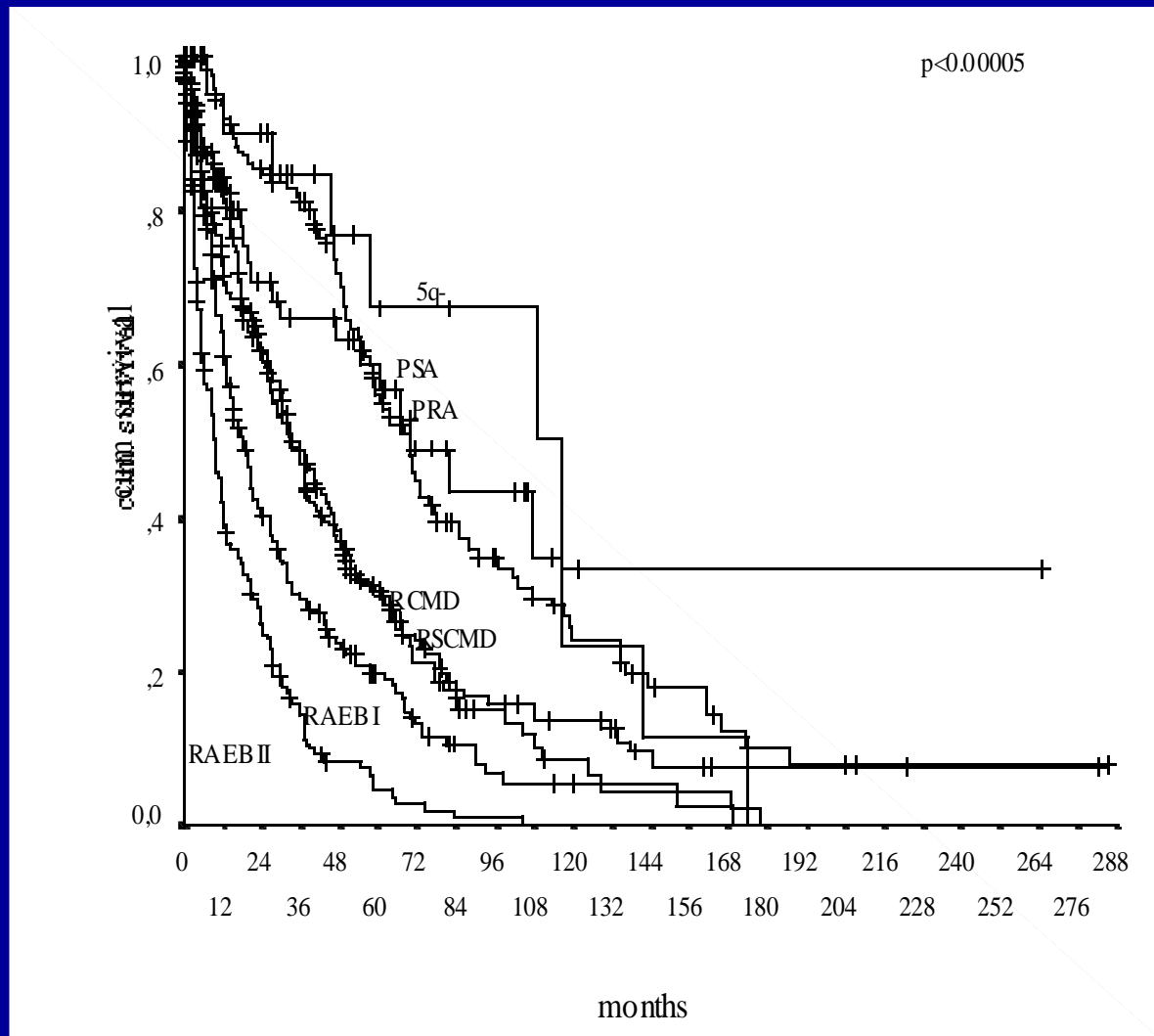
AML Evolution



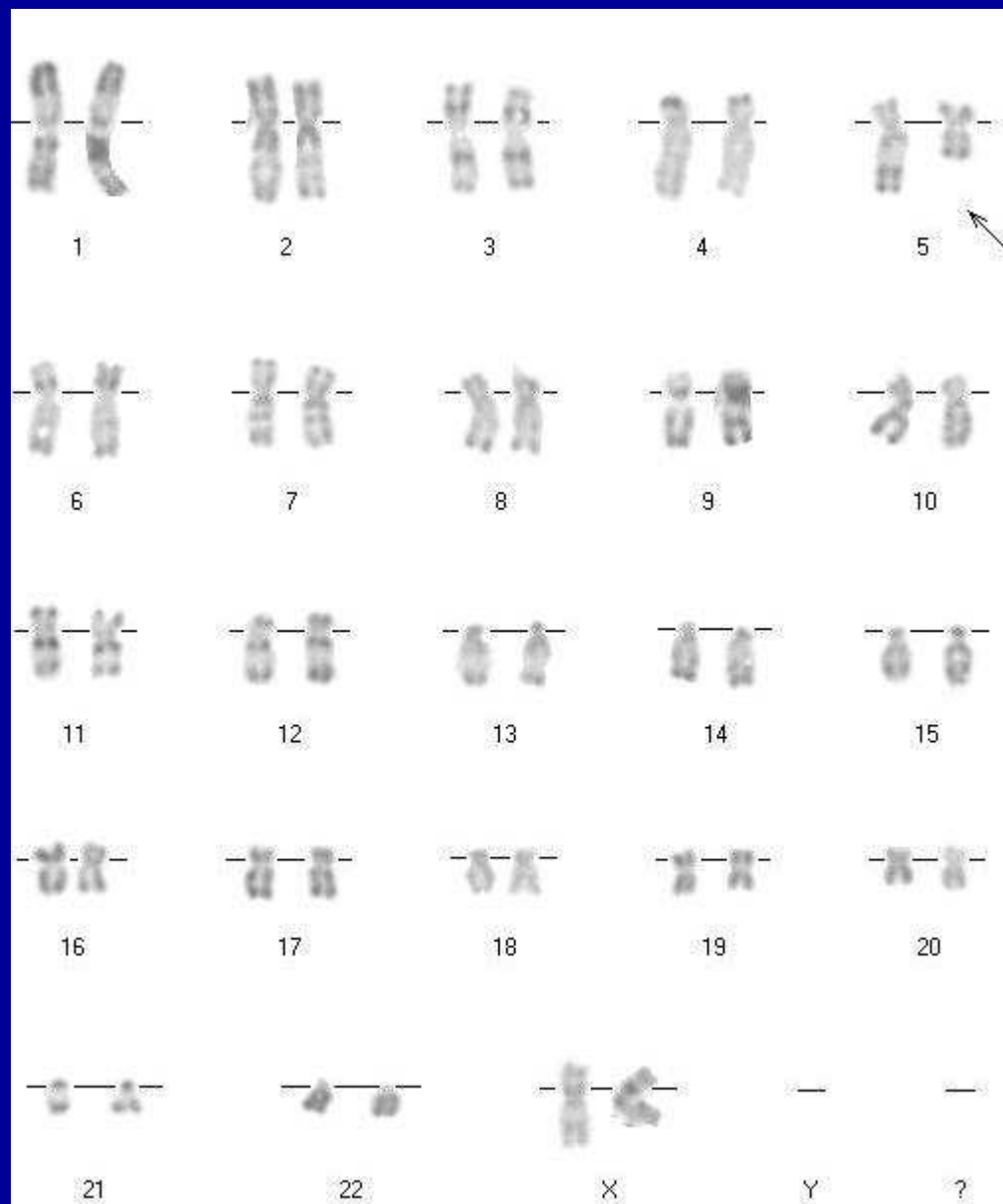
SMD: classification OMS

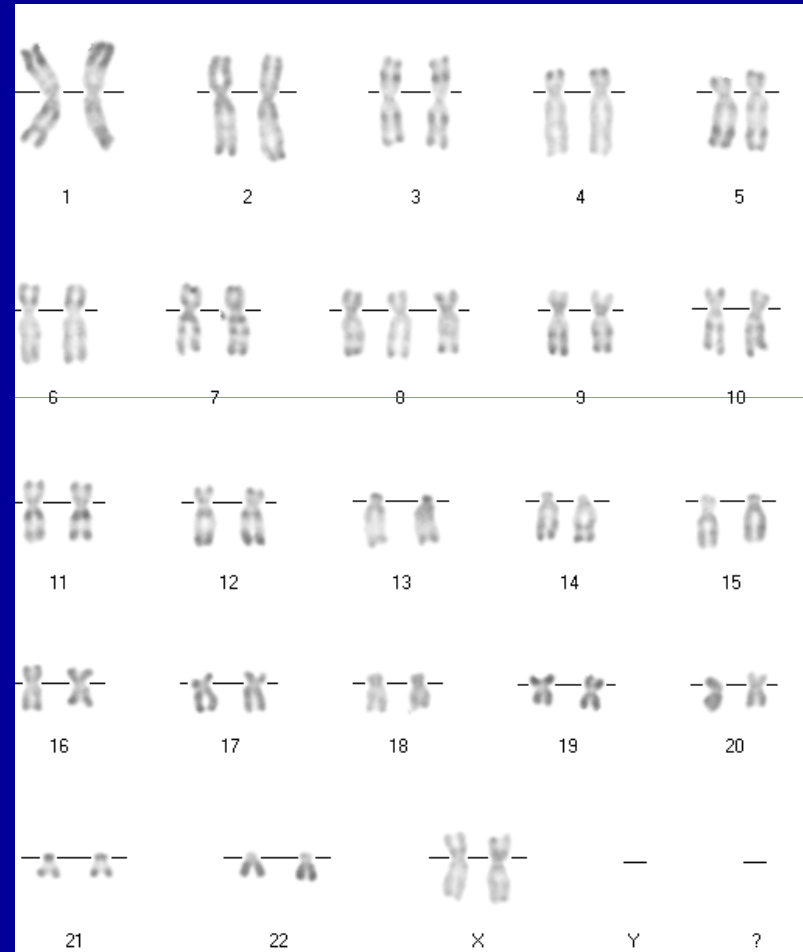
- AR et ARSI divisées en:
 - AR et ARS « pure »
 - CR avec dysplasie multilignée (CRDM) et CRDM –S
- AREB divisée en
 - AREB1(<10%blastés)
 - AREB 2(10- 20 % blastés)
- SMD avec del 5q individualisée
- AREB-T éliminée des SMD

Validation of the WHO Classification (Dusseldorf group)



Mme P at diagnosis 46,XX,del(5)(q13q33)[23]/46,XX[3] (2001)



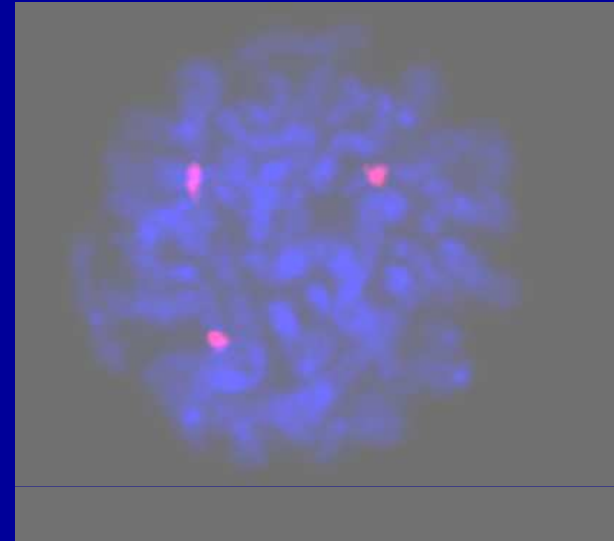
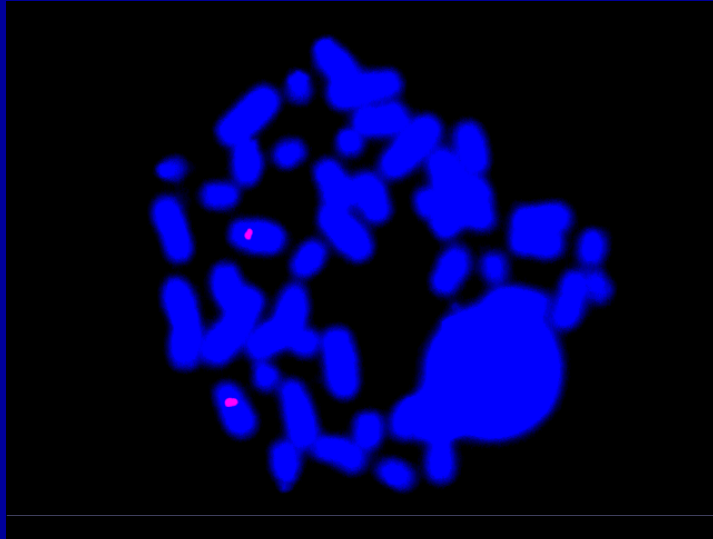


47,XX,+8

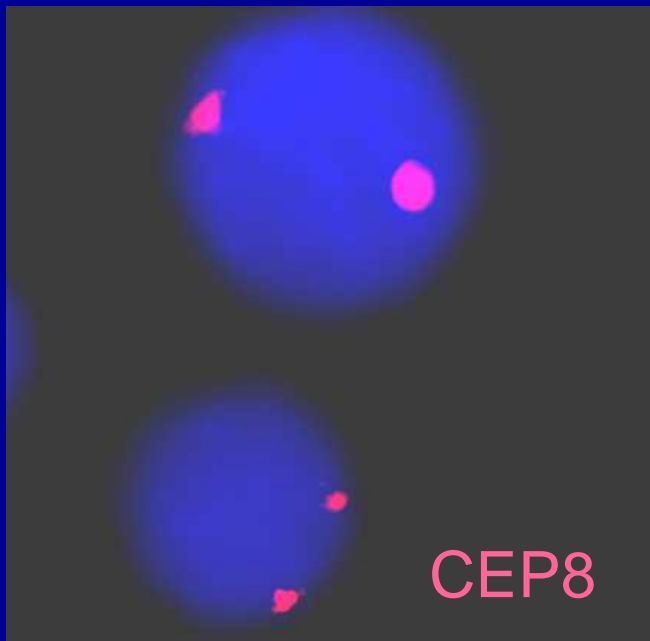
normal

FISH du chromosome 8

Trisomie 8



Mitose



Nucleus

CEP8

CEP8

SMD: facteurs pronostiques

Score IPSS associant:

- Pourcentage de blastes (B1+ B2) médullaire
- Nombre de cytopénies
- caryotype médullaire

International Prognostic Scoring System

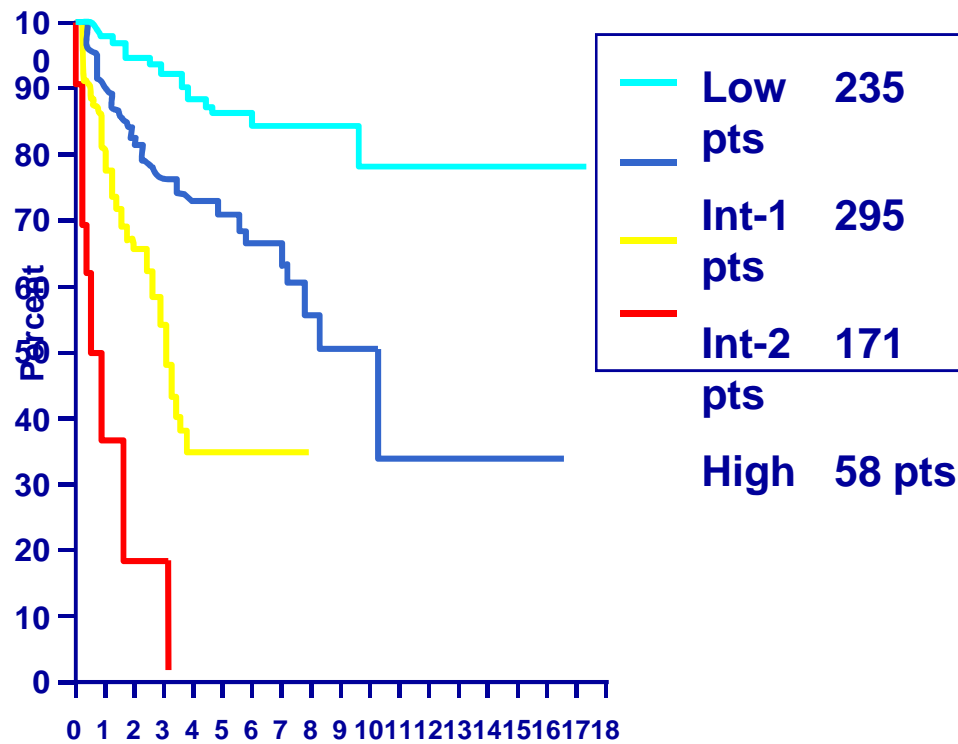
	Score Value				
Prognostic variable	0	0.5	1.0	1.5	2.0
blastes MO, %	<5	5–10	—	11–20	21–30
caryotype*	Good	Interm.	Poor		
Cytopenies	0/1	2/3	—		

Scores	
Low	0
Int-1	0.5–1.0
Int-2	1.5–2.0
High	≥2.5

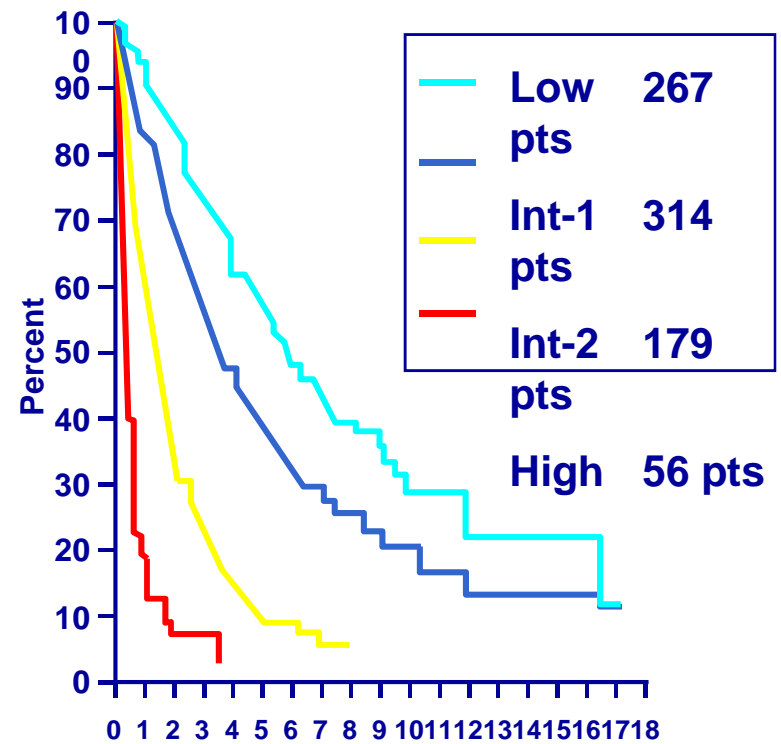
Cytogenetics	
	Normal
FAV	–y del(5q) del(20q)
DEFAV	Complex (≥3 abn)
	chrom 7 abn
INT	Other

International MDS Risk Classification

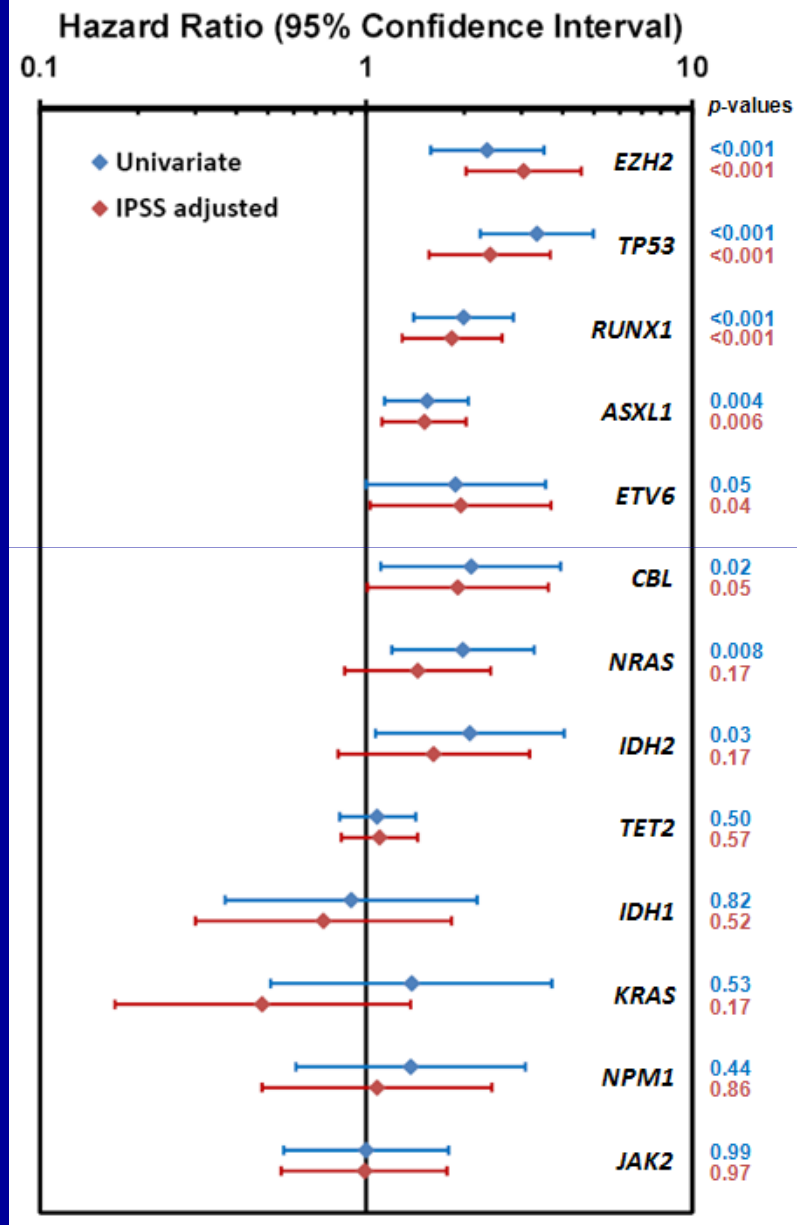
AML Evolution



Survival



IPSS adjusted survival (Bejar, 2011)



2 grands types de SMD

- **SMD de faible risque:**
 - IPSS faible ou int 1
 - Blastos médullaires <10%

- **SMD de risque élevé**
 - IPSS int 2 ou élevé
 - Blastos médullaires >10%

SMD:buts du traitement

- Éviter l' évolution en LAM
- Prolonger la survie
- Corriger les cytopénies
- Améliorer la qualité de vie

SMD: buts du traitement (haut risque)

- Éviter l' évolution en LAM
- Prolonger la survie
- Corriger les cytopénies
- Améliorer la qualité de vie

SMD:buts du traitement (faible risque)

- Éviter l' évolution en LAM
- Prolonger la survie
- Corriger les cytopénies
- Améliorer la qualité de vie

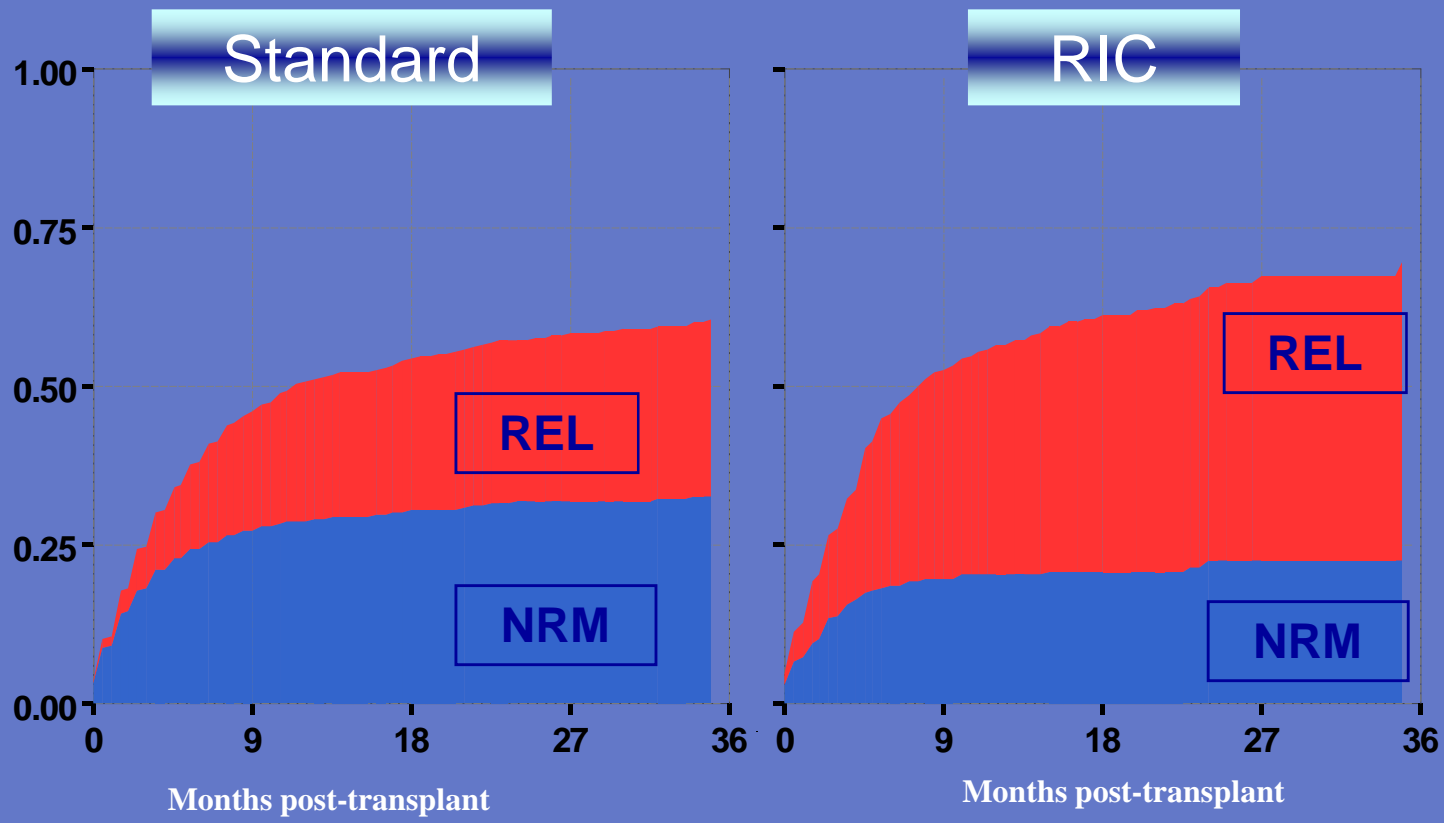
Traitement des SMD de haut risque

- Allogreffe de moelle
- Chimiothérapie
- Agents hypométhylants

Traitement des SMD de haut risque

- Allogreffe de moelle
- Chimiothérapie
- Agents hypométhylants

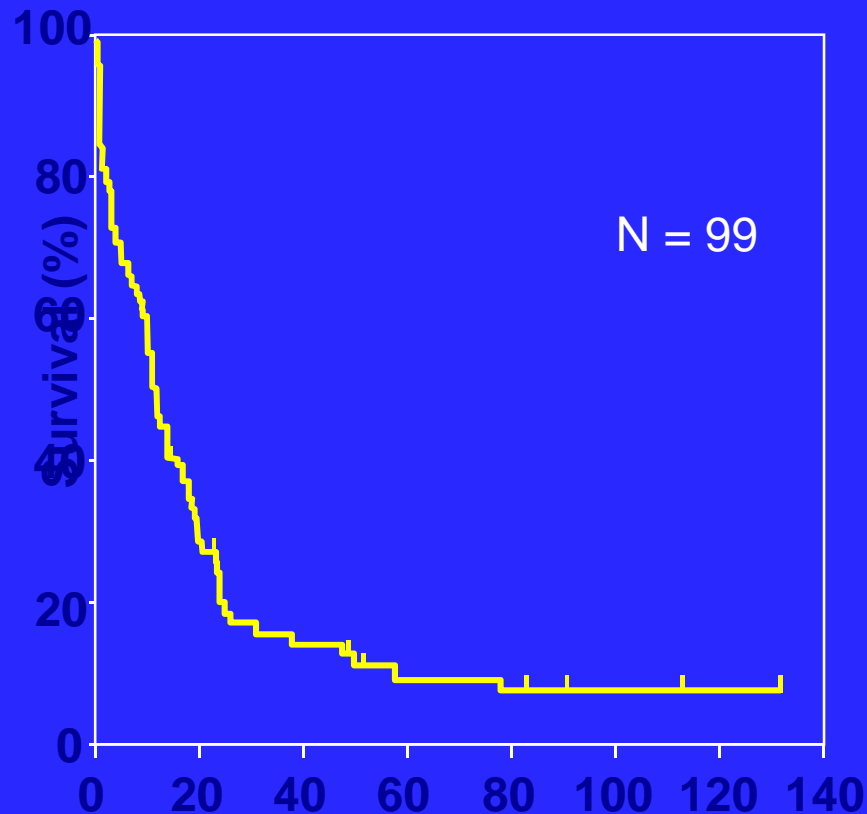
Figure 1



SMD: chimiothérapie intensive

- Proche de celle utilisée dans les LAM (anthracycline-Ara C)
- Mais résultats moins bons que dans les LAM (50% réponses « complètes », généralement courtes)
- Myélosuppression importante
- Pratiquement pas de patients guéris

Survival with Anthracycline-AraC Chemotherapy



Wattel E. et al.



Br J Haematology. 1997;98:983-991.

SMD: chimiothérapie à faible dose

- AraC à faibles doses : 20mg/m²/j
- 15%RC, 20%RP, 20% « HI »
- Myélosuppression importante
- Ne marche pas en cas de caryotype défavorable

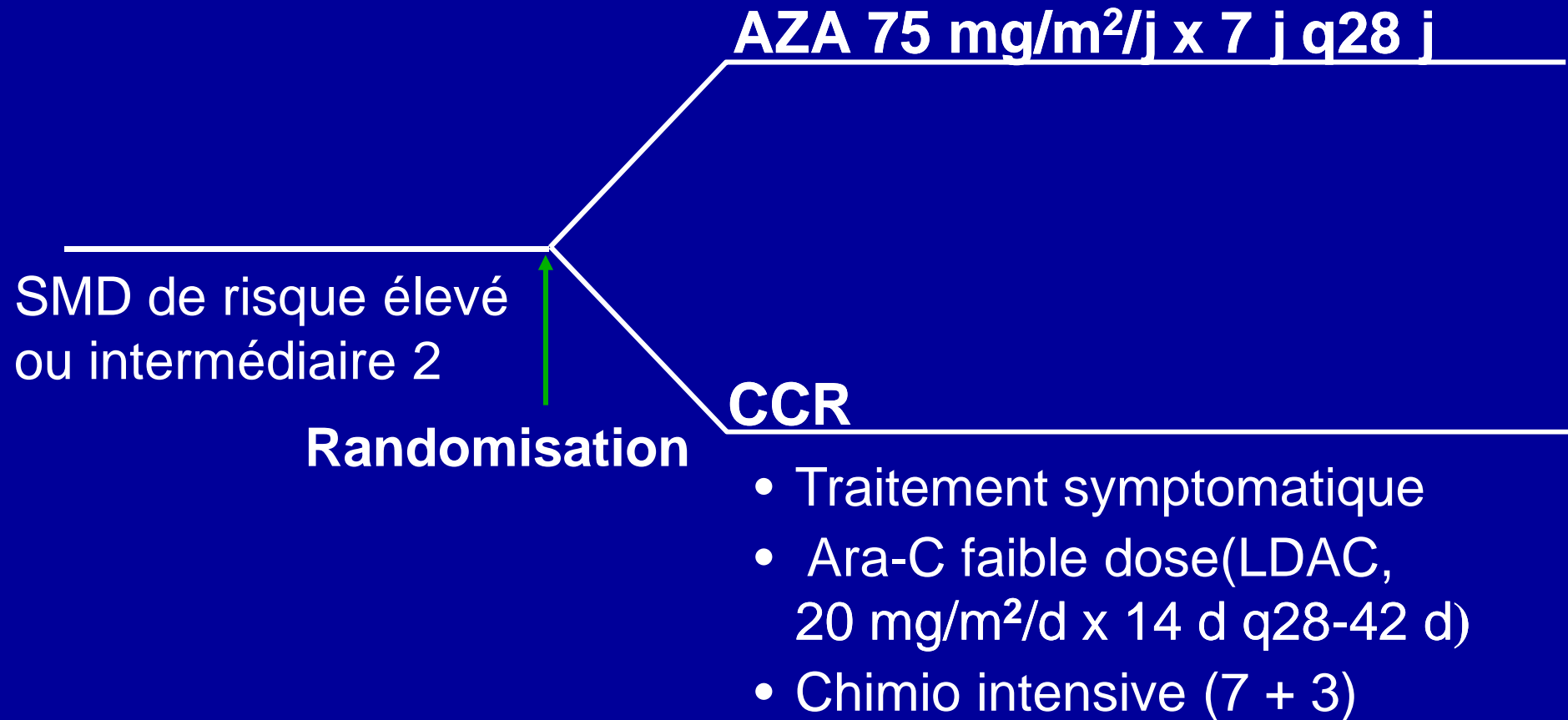
Traitement des SMD de haut risque

- Allogreffe de moelle
- Chimiothérapie
- Agents hypométhylants

Agents hypométhylants

- **Azacytidine et décitabine**
 - Agissent sur la « méthylation » qui inactive les gènes (donc « déblocage »),
- En Europe: **Autorisation de mise sur le marché pour l'azacytidine (Vidaza*)**

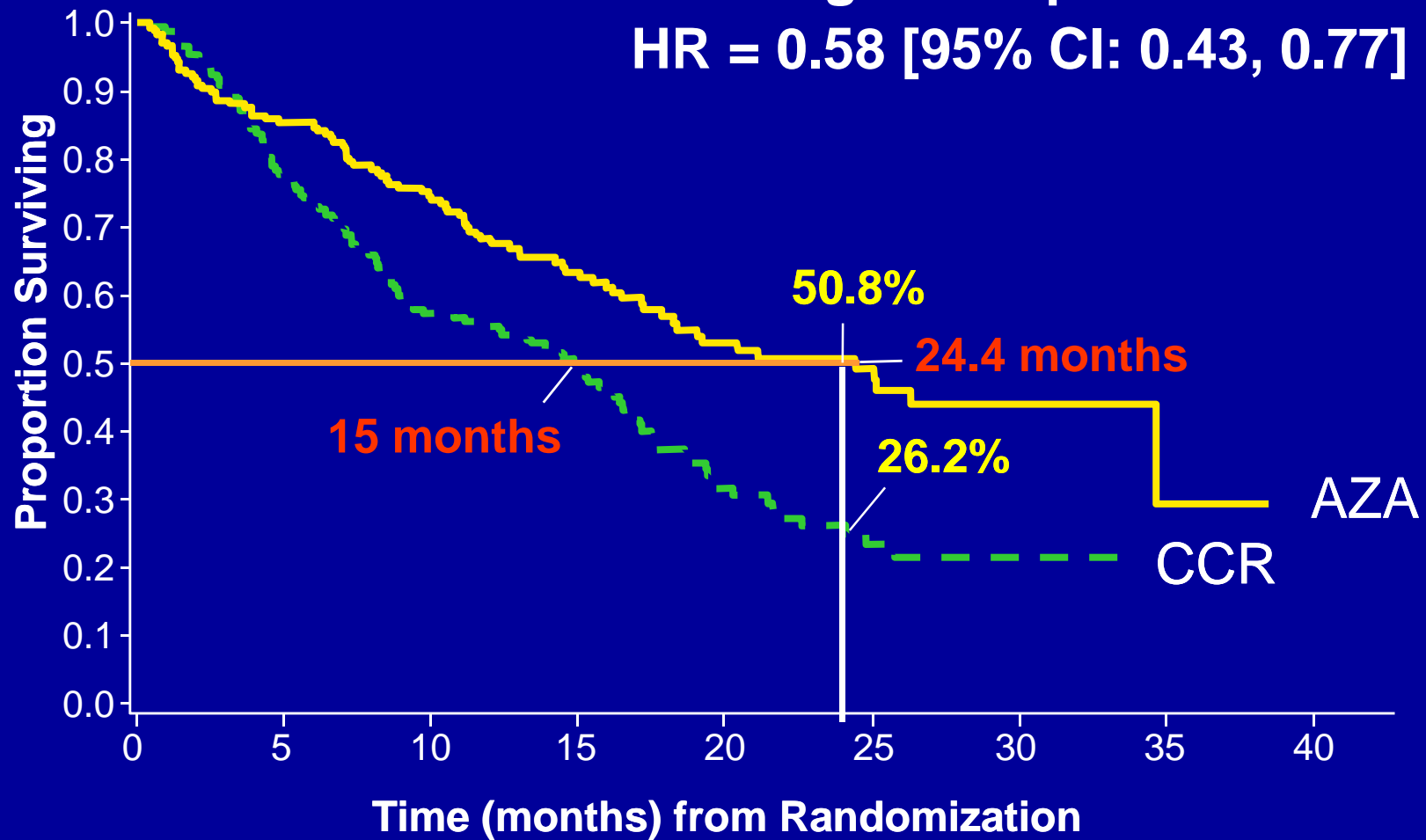
Azacitidine: étude AZA 001



Azacitidine contre autres traitements

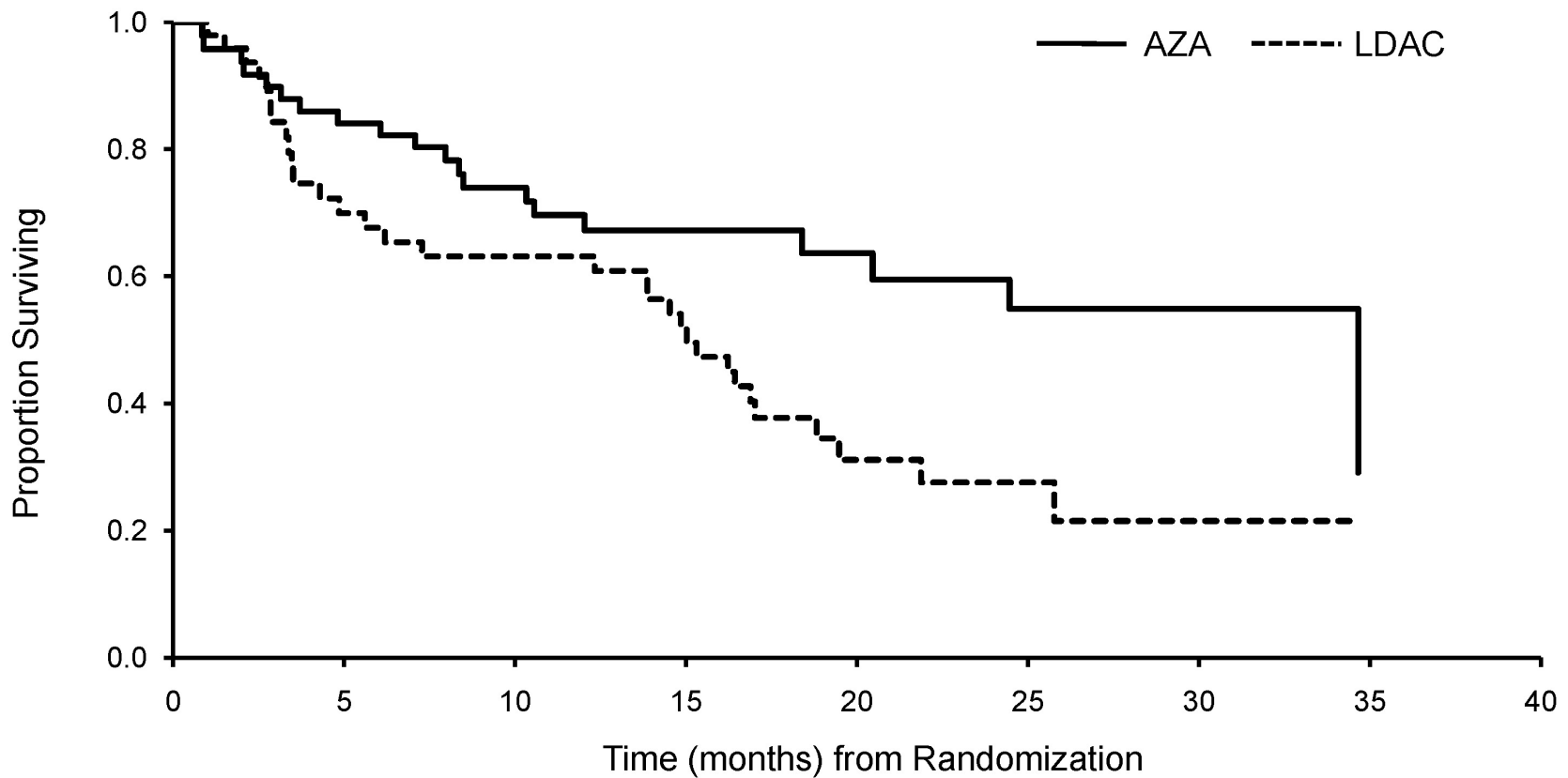
Log-Rank $p=0.0001$

HR = 0.58 [95% CI: 0.43, 0.77]



Treatment	Differences				
	K-M OS Time mos	K-M OS Time mos	Hazard Ratio	Log- rank P	
AZA (N=117) vs BSC (N=105)	21.1	11.5	9.6	0.56	0.002
AZA (N=45) vs LDAC (N=49)	24.5	15.3	9.2	0.58	0.015
AZA (N=17) vs Stand Chemo (N=25)	25.1	15.7	9.4	0.87	0.75

AZA-001: OS – azacitidine versus LDAC (Brit J Haematol, 2010)

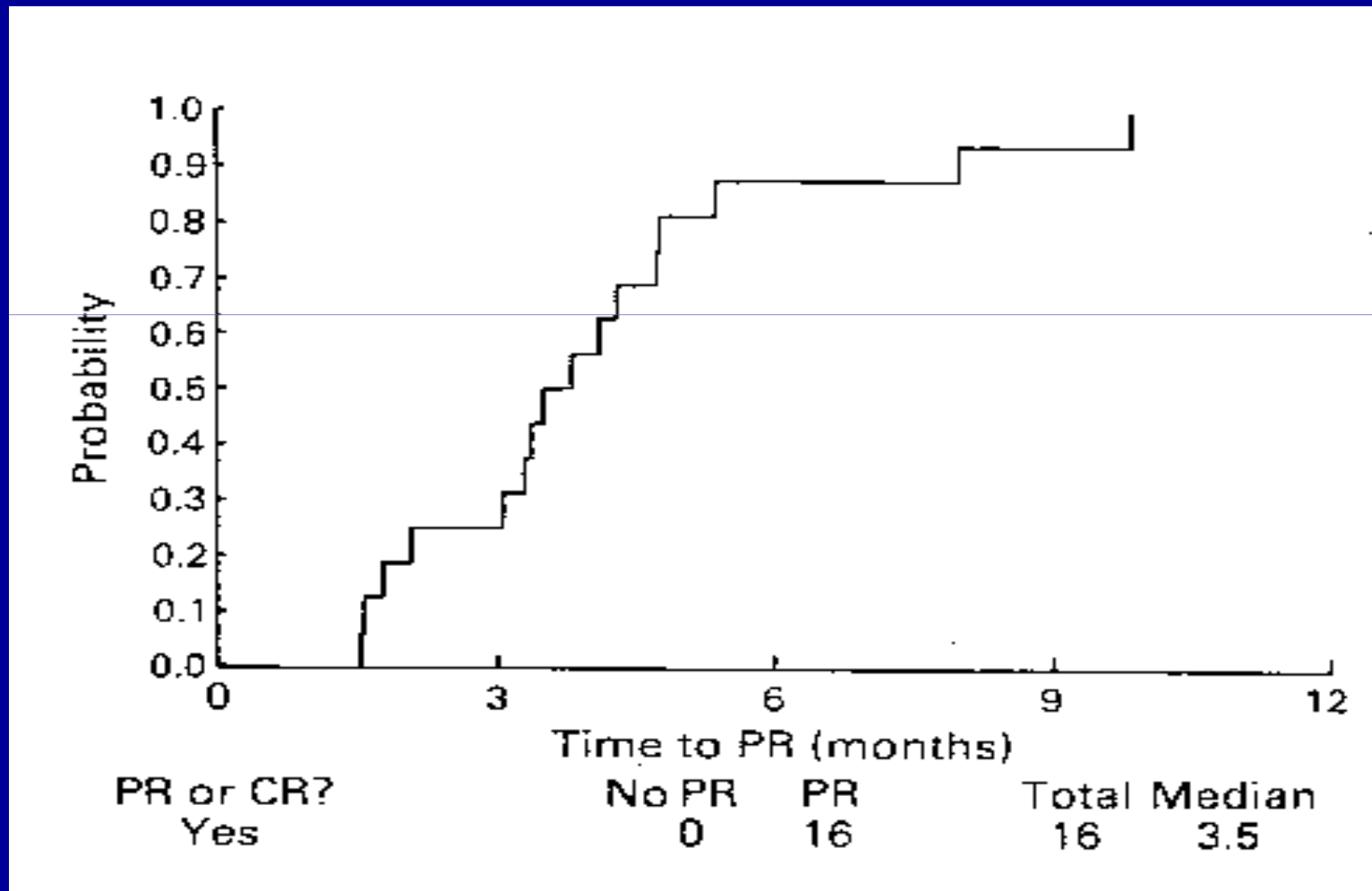


<u>No. of pts</u>									
AZA	45	37	31	20	12	6	2	0	0
LDAC	49	35	31	22	8	4	1	0	0

AZA 001 : azacitidine vs LD AraC (Brit J Haematol, 2010)

	AZA	LD araC	
n	45	49	
Median n° cycles	9	4.5	
Survie Mediane	24.5	15.3	P<0.001
survie fav caryotype	NR	19	HR=0.46
survie unfav caryo	24.5	2.9	HR=0.07
RC+RP	31%	12%	P=0.046
HI	53%	25%	P=0.006
Indep Transf	45%	13%	P=0.01
Severe infections/pt year	0.44	1	P=0.017
Median days in	18	27	P<10 ⁻⁴

Les agents hypométhylants agissent lentement !

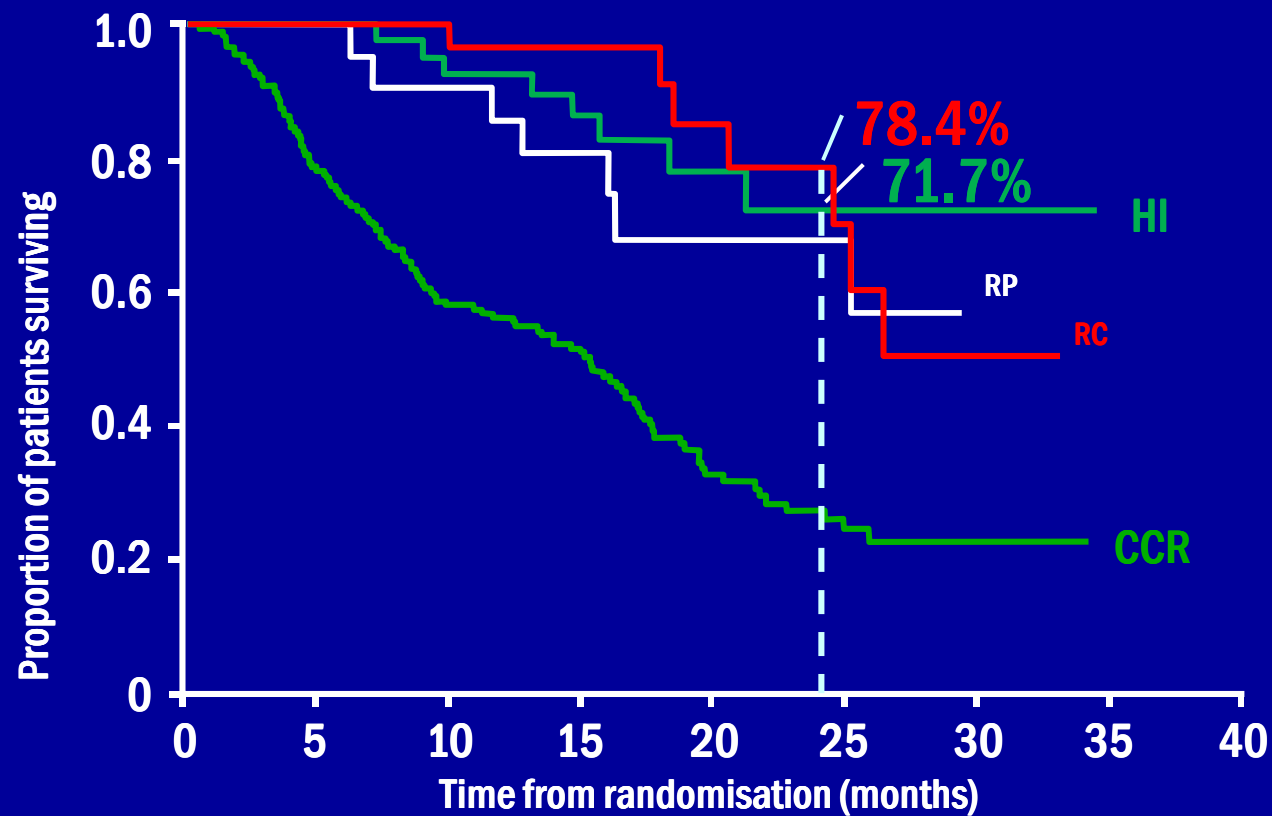


(Silverman et al. 1993)

AZA 001: réponses

	AZA n=179 (%)
RC+RP	29
RC	17
RP	12
HI	49
globules rouges	40
plaquettes	33
neutrophiles	19

AZA-001: survie à 2 ans selon la réponse



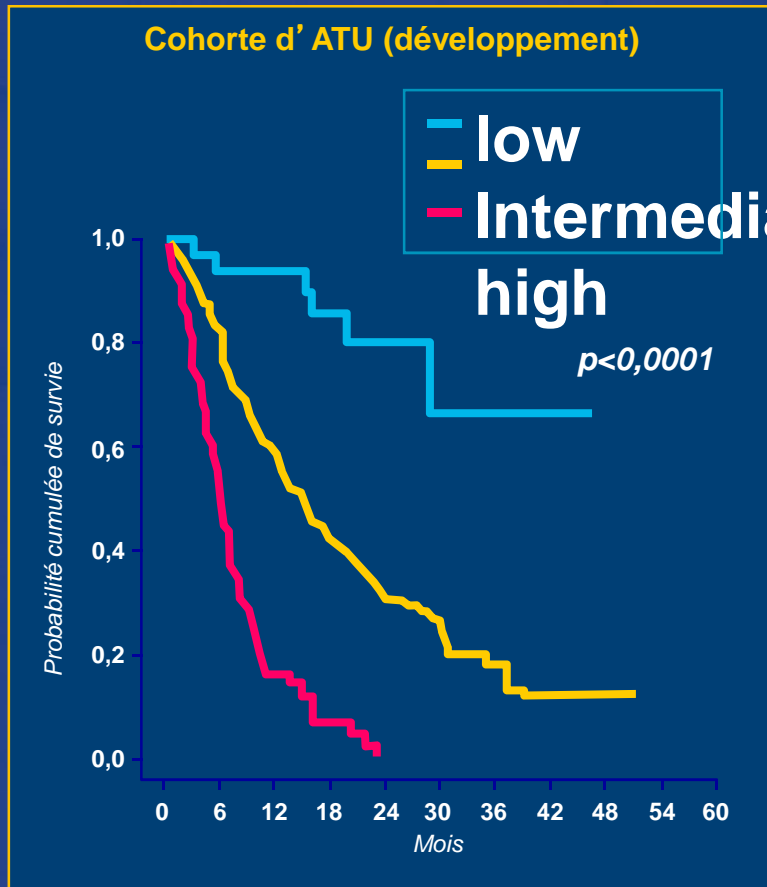
IWG = International Working Group; HI = haematological improvement
PR = partial response; CR = complete response

Adapted from List AF, et al. Oral presentation at
ASCO 2008, Chicago, IL [abstract 7006]

Facteurs pronostiques du traitement par AZA? (Itzykson, Blood, 2011)



- French ATU program 282 patients
-

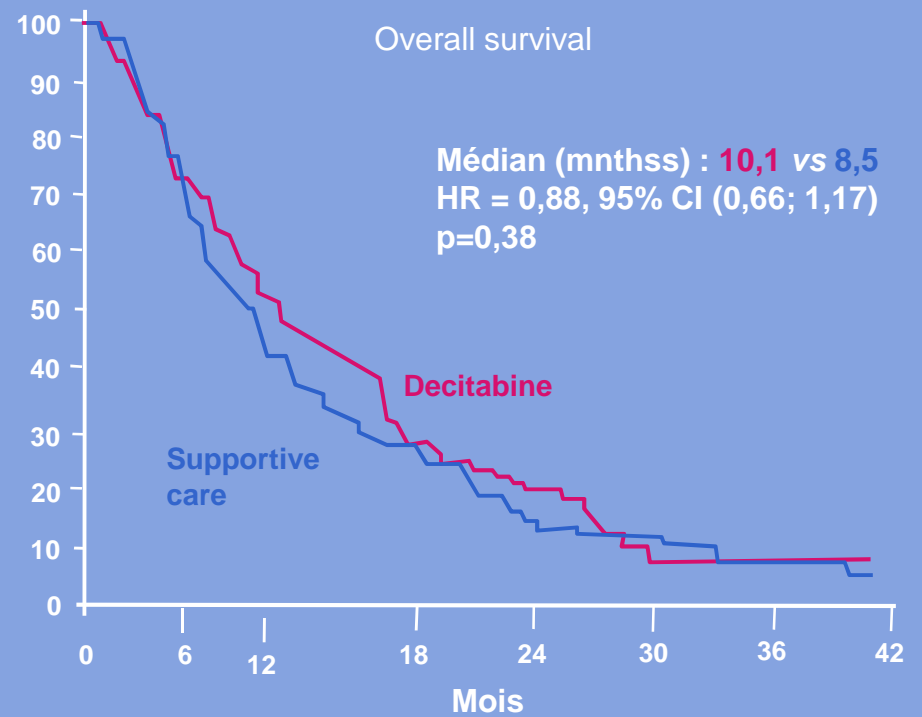


Multivariate Analysis	HR [95% CI]	p	point
Performance status	2,0 [1,4-2,9]	$<10^{-4}$	1
≥ 4 RBC units/ 8w	1,9 [1,4-2,6]	$<10^{-4}$	1
Presence of circulating blasts	2,0 [1,5-2,7]	$<10^{-4}$	1
Cytogenetics (IPSS)		$<10^{-4}$	
intermediate risk	1,4 [0,8-2,3]		1
unfavorable	3,0 [2,0-4,3]		2

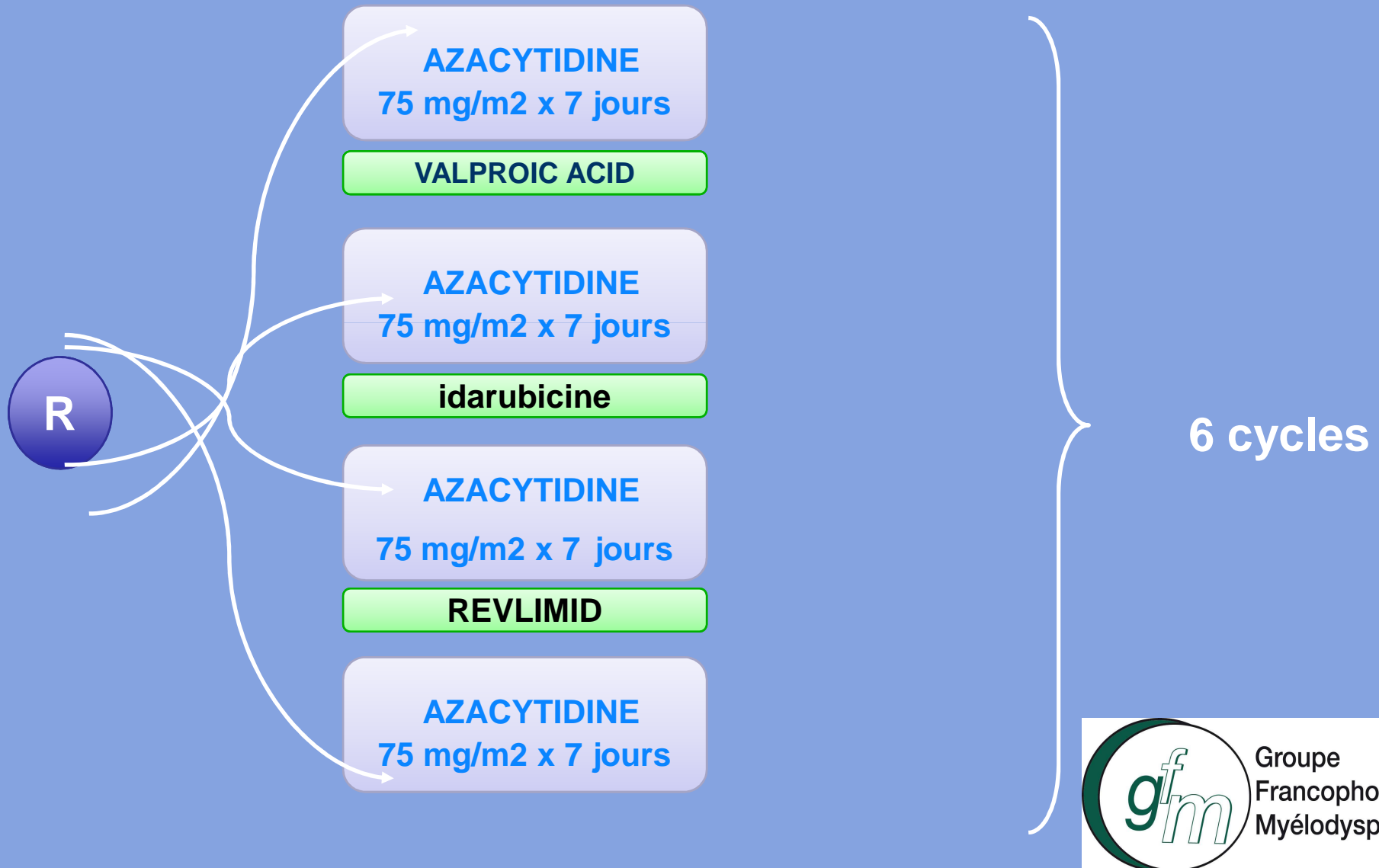
Grupo, de riesgo	Score	ATU (n=269)		AZA-001 (n=152)	
		(N,%)	Survie médiane globale (mois)	(N,%)	Survie médiane globale (mois)
low	0	30 (11%)	NR	23 (15%)	NR
Intermediate	1-3	191 (71%)	15,0	114 (75%)	21,4
high	4-5	48 (18%)	6,1	15 (10%)	9,3

R. Itzykson et al., Blood, 2011

Decitabine dans les SMD de haut risque: EORTC



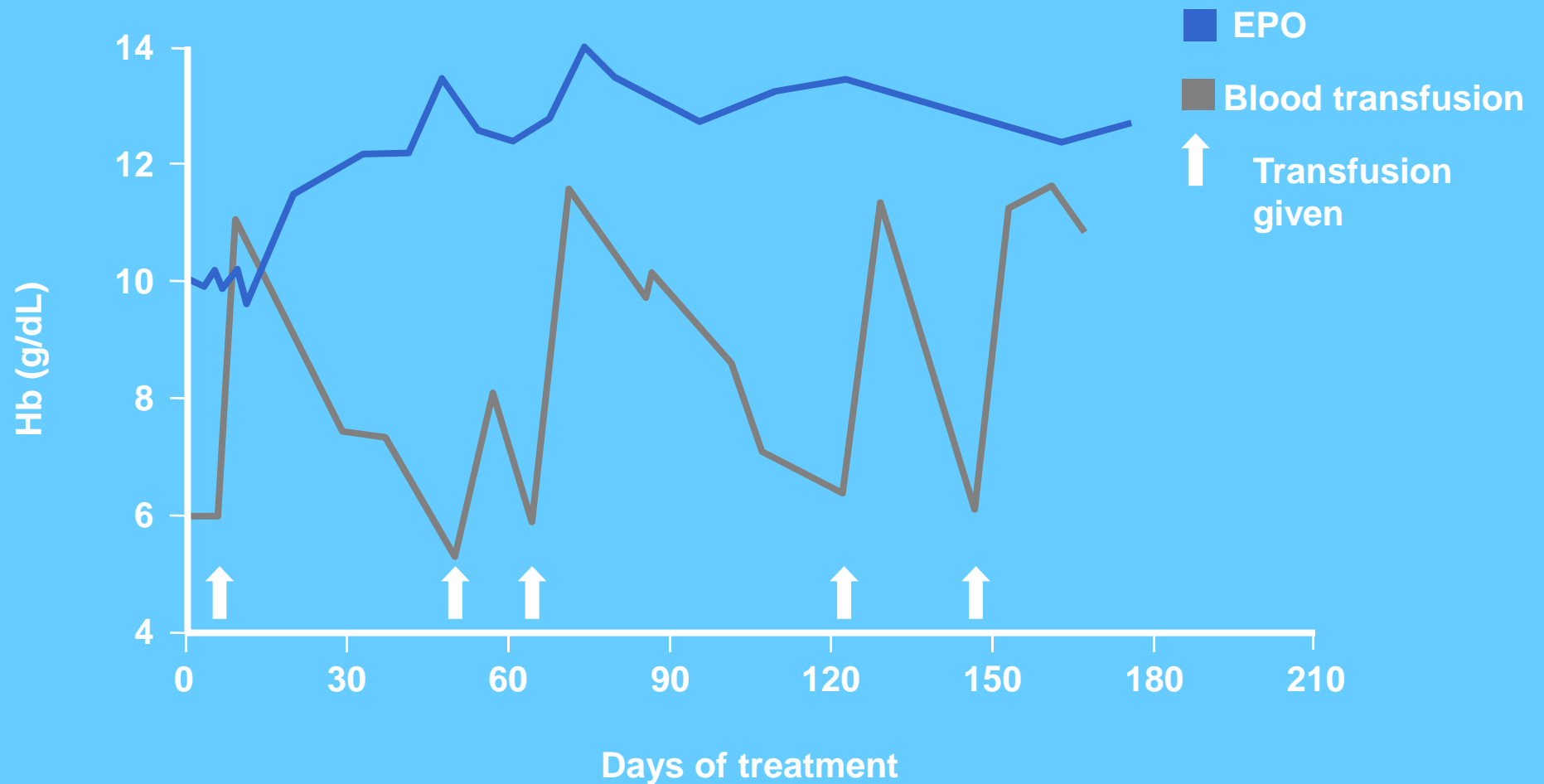
« choisir un gagnant » avec Azacytidine



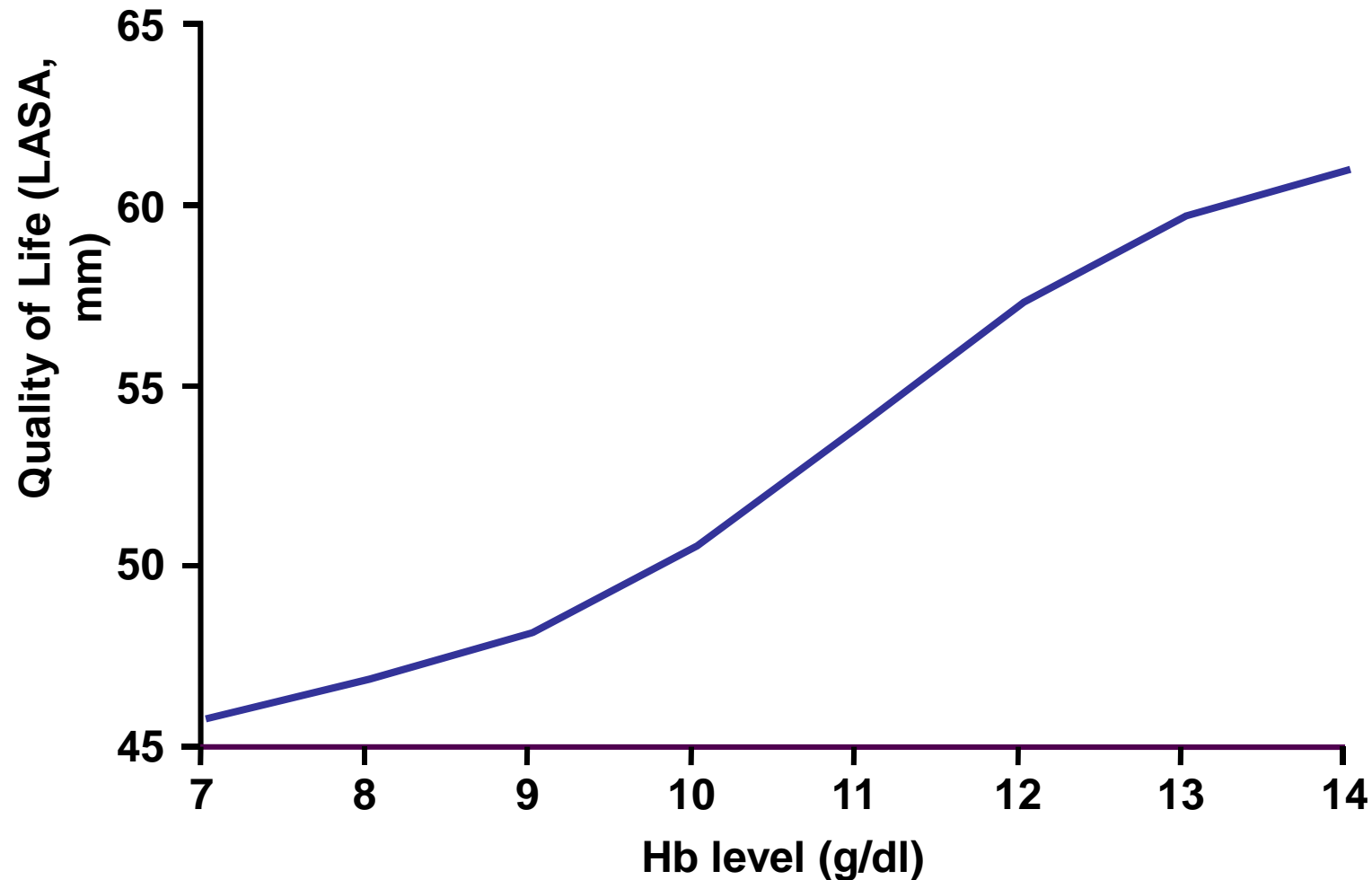
Traitement des SMD de faible risque

- Anémie
- Neutropénie
- Thrombopénie

Taux d'hémoglobine maintenu contre transfusions



La qualité de vie est corrélée au taux d'hémoglobine



LASA: Linear Analog Scale Assessment

Crawford et al. *Cancer* 2002; 95: 888–95

Traitement de l'anémie des SMD

- Première ligne
 - Erythropoïétine (Néorecormon, Eprex, Aranesp)
- Traitements de 2ème ligne
 - Lenalidomide (Revlimid)
 - Thalidomide
 - agents hypométhylants
 - Sérum anti lymphocytaire

Traitement de l'anémie des SMD

- Première ligne
 - Erythropoïétine (Néorecormon, Eprex, Aranesp)
- Traitements de 2ème ligne
 - Lenalidomide (Revlimid)
 - Thalidomide
 - agents hypométhylants
 - Sérum anti lymphocytaire

EPO +/- G-CSF dans les SMD

(Park , Kelaidi, Blood 2007)



Groupe
Français des
Myelodysplasies

- N= 403 pts ou EPO+/- G-CSF or Darbépoetine
- Hb<10g/dl (54% transfusés)
- 63% réponses (43% majeures, 20% mineures)
- durée médiane de réponse : 24 mois

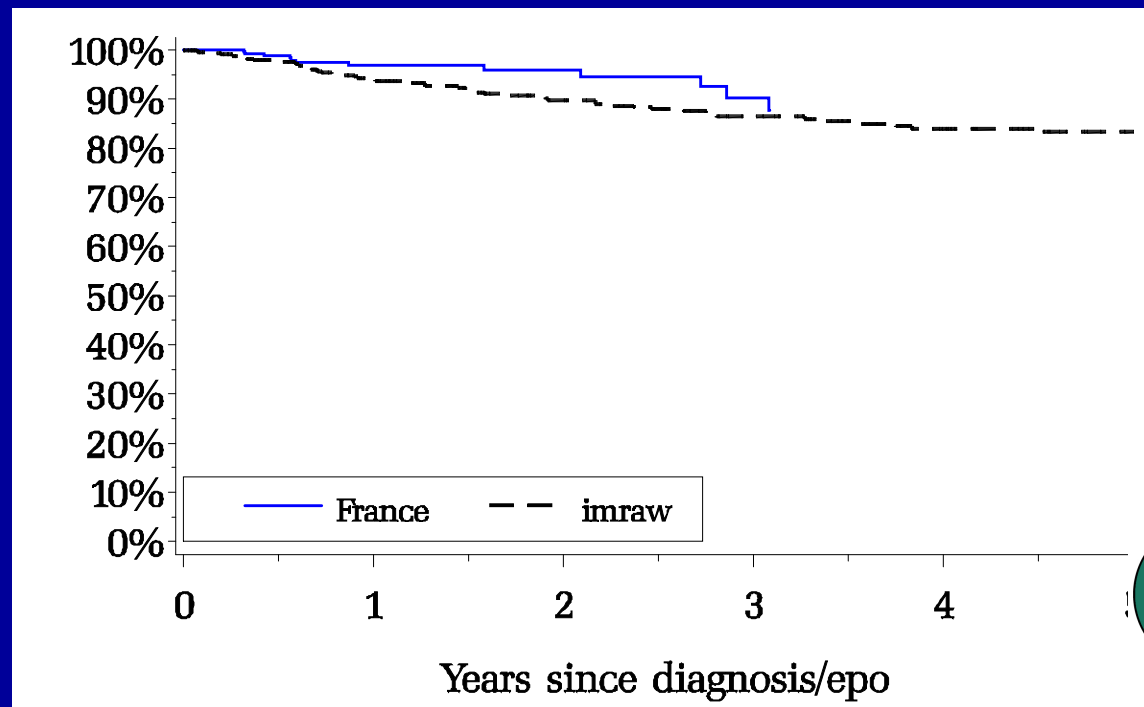
EPO +/- G-CSF facteurs de la réponse (Park , Kelaidi, Blood 2007)



taux de réponse plus élevé

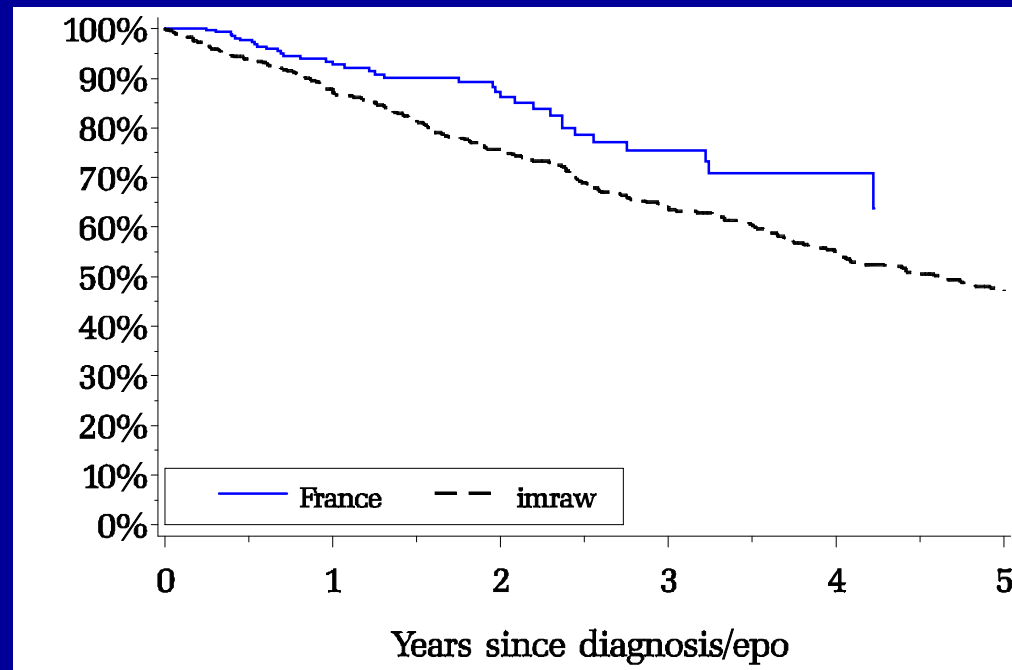
- EPO <500 U/l
- IPSS faible ou intermédiaire 1
- Transfusion < 2 concentrés /mois

EPO contre transfusion : évolution en LAM (Park ,Blood 2008)



Groupe
Français des
Myelodysplasies

EPO contre transfusions: survie (Park, Blood 2008)



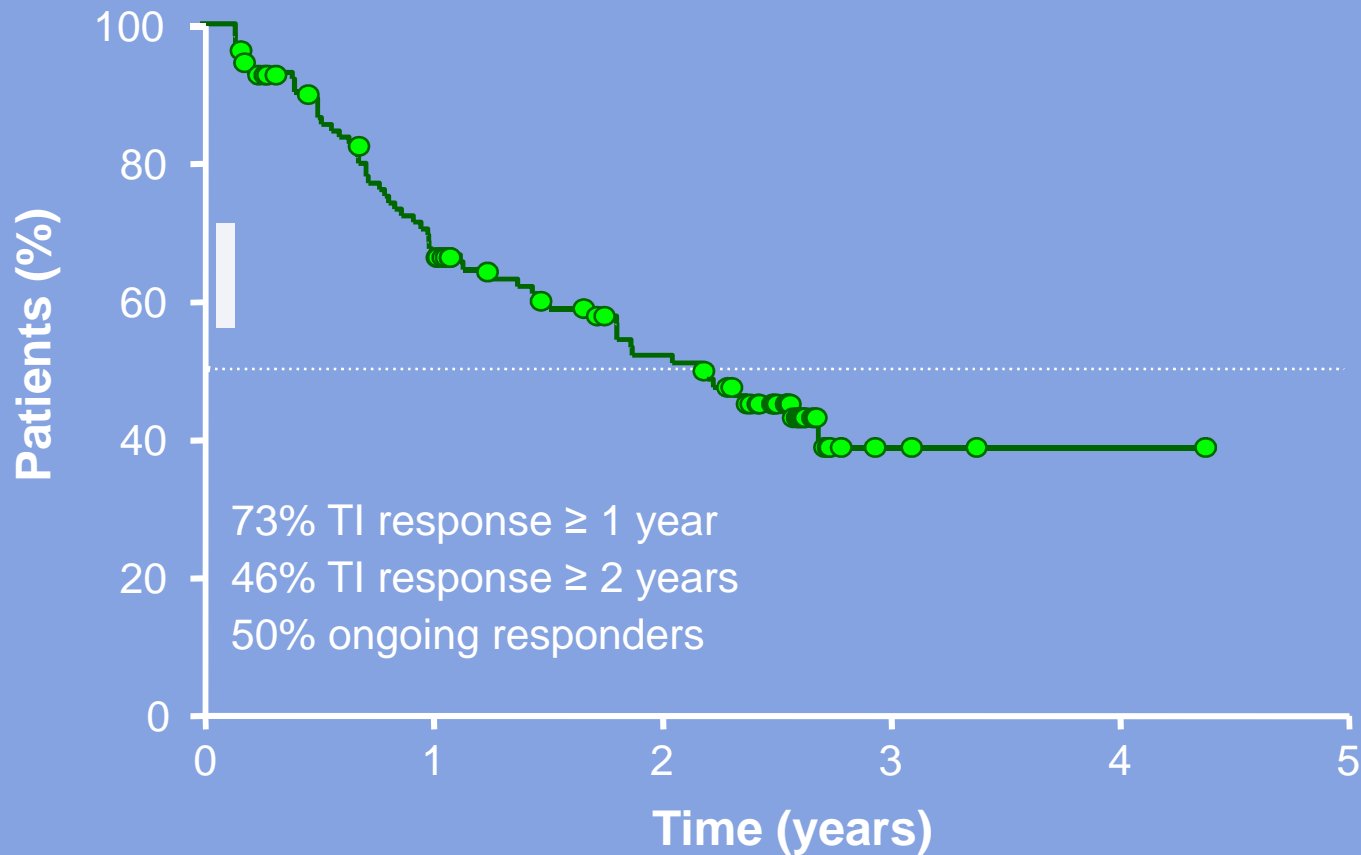
Traitement de l'anémie des SMD

- Première ligne
 - Erythropoïétine (Néorecormon, Eprex, Aranesp)
- Traitements de 2ème ligne
 - Lenalidomide (Revlimid)
 - Thalidomide
 - agents hypométhylants
 - Sérum anti lymphocytaire

Lenalidomide Réponse: Délétion 5q 5q

Nombre de Patients	148
Response	
-Indep Transf	99 (67%)
Mineure(>50%↓)	13 (9%)
TI +Minor	112 (76%)
Délai de Réponse	4.6 semaines (1- 49)

Durée de réponse: patients avec del 5q (N = 168)



- Censored patients who remain TI at time of data cutoff or at time of study discontinuation.

Effets secondaires

Effet secondaire	Tous Grades	≥Grade 3 (%)
Thrombopénie	58%	54%*
Neutropénie	57%	55%**
Prurit	32%	2%
Rash	28%	7%
Diarrhee	24%	2%
Fatigue	12%	3%

*

ATU de Lenalidomide dans les SMD de faible risque avec del 5q (F Le Bras, Leuk Res, 2011)

- 95 pts
- 2/3 réponses
- Mêmes effets secondaires

Traitement de l'anémie des SMD

- Première ligne
 - Erythropoïétine (Néorecormon, Eprex, Aranesp)
- Traitements de 2ème ligne
 - Lenalidomide (Revlimid)
 - Thalidomide
 - agents hypométhylants
 - Sérum anti lymphocytaire

Thalidomide dans les SMD de faible risque

(D Bouscary BJH 2005, F Tamburini Leuk Res 2009)

- > 130 patients
- 50 à 800 mg /j
- 35 % réponses
- Effets secondaires

Agents Hypomethylants et SMD de faible risque

- 30 to 40% réponses érythroïdes
 - Azacytidine (Silverman, 2002; Lyons, 2007)
 - Decitabine (Wijermans, 2005; Kantarjian, 2007)

Traitement Immunosuppresseur des SMD : sérum antilymphocytaire (Sloand, JCO, 2008)

129 patients

- 24% réponses avec SAL
- 48% réponses avec SAL + ciclosporine
- 8% response to CsA

Facteurs de la réponse :

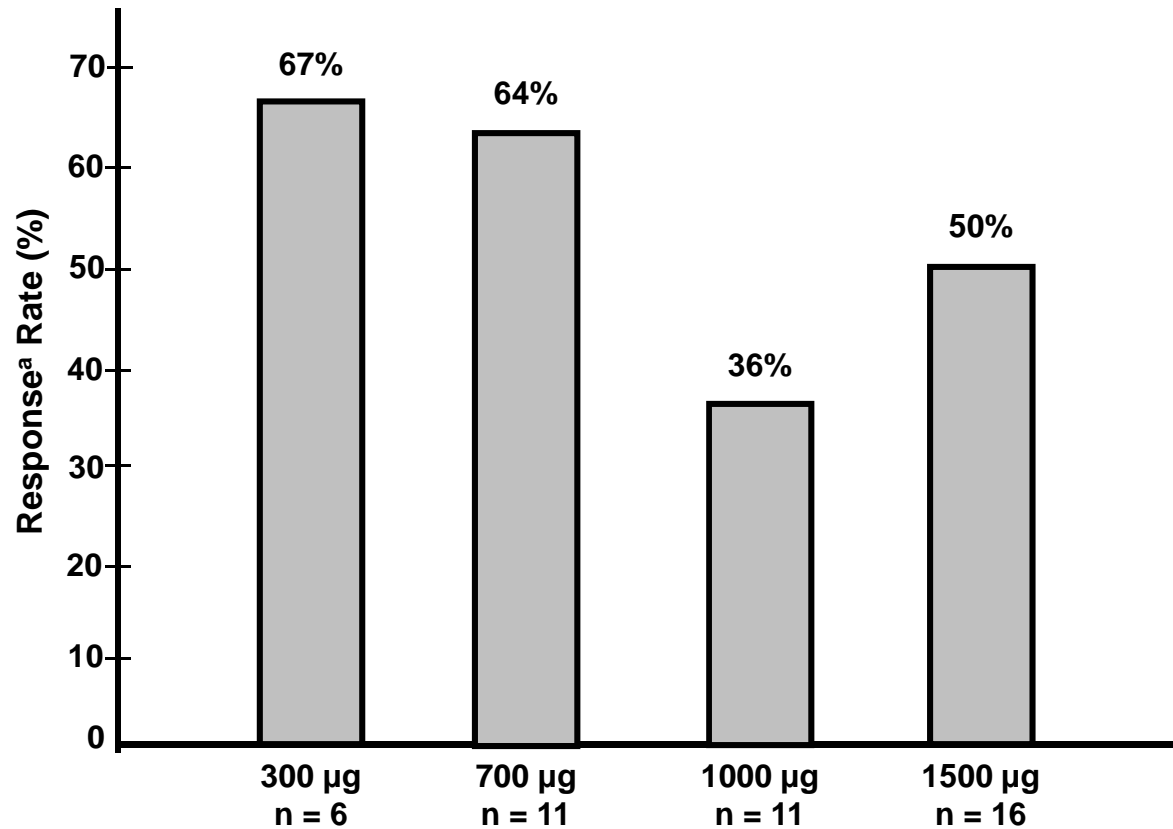
- age <60 ans
- HLA DR 15
- diagnostic assez récent

Traitement de la thrombopénie

- Androgènes (danatrol)
- Facteurs « thrombopoïétiques »
 - Romiplostin (N Plate) (Amgen)
 - Eltrombopag (GSK)

Romiplostin in lower risk MDS (Kantarjian, ASH 2007)

Platelet response achieved in 52% of patients overall.



Treatment de la neutropénie

- +++ traitement rapide des infections (Augmentin-Ciflox)
- G-CSF assez peu utilisé

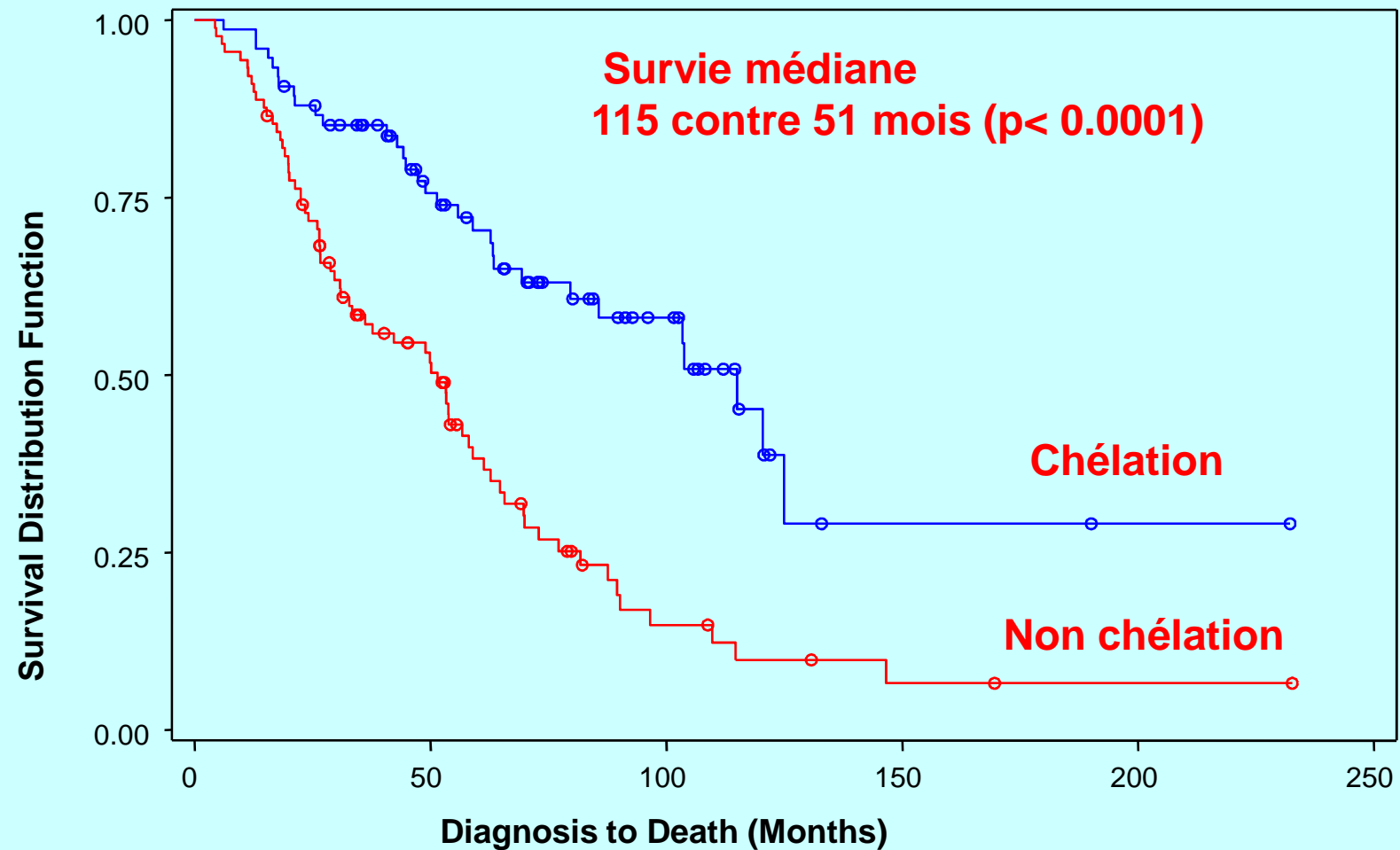
Traitement « chélateur » du fer

- Les transfusions répétées induisent une surcharge en fer
- Surcharge en fer évaluée par
 - Ferritinémie
 - IRM du foie et du cœur
- Médicaments pour réduire la surcharge en fer
 - Desféral
 - Exjade
 - ferriprox



GFM chelation contre non chelation dans les SMD (n= 170)

(Rose, Leuk Res, sous presse)



Leucémies aiguës myéloïdes

Prise en charge des LAP

Pierre Fenaux

(Hopital Avicenne, Paris 13 University,
France)

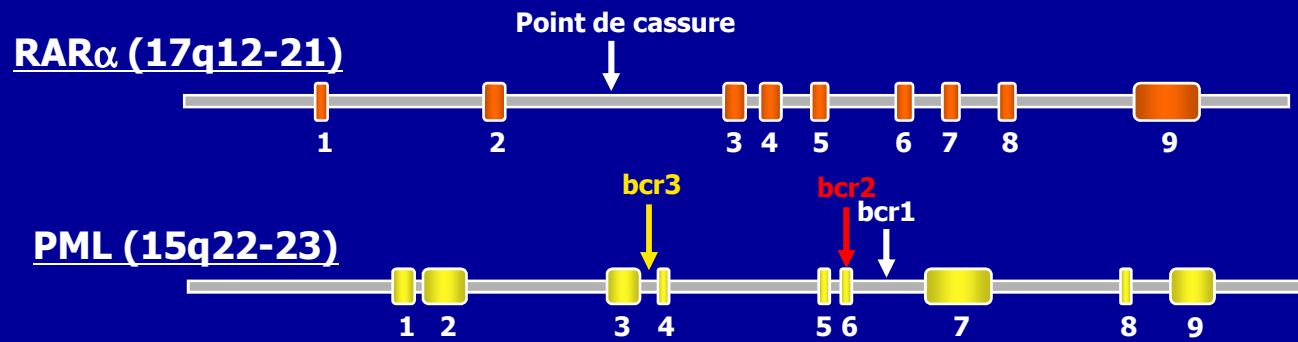
GT-LAP

Etiologie des LAP

- 10% des LAM
- Facteurs ethniques et environnements
- age médian 40 ans
- 15% secondaires à des chimio
 - Cancer du sein
 - Sclérose en plaques
 - *Mitoxantrone, anthracyclines*

Caractéristiques des LAP

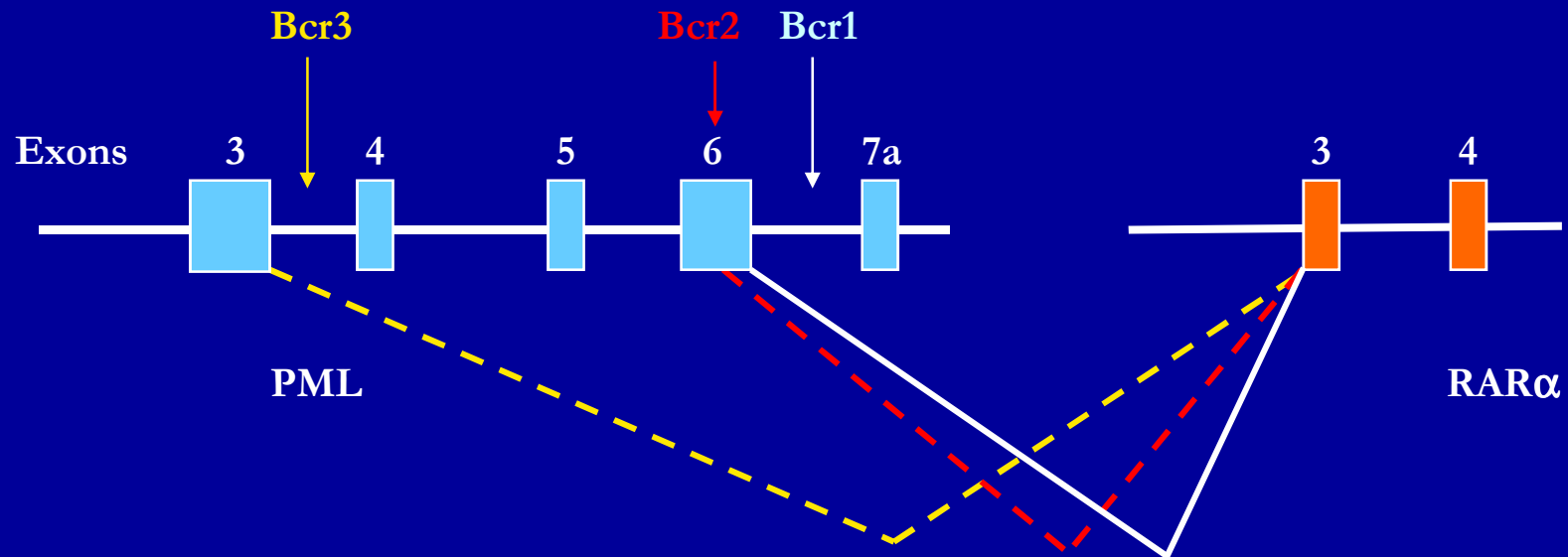
- Coagulopathie clinique et biologique (CIVD+ fibrinolyse)
- Généralement leucopénie
- Aspect des blastes (hypergranuleux avec corps d'Auer en fagots)
- t(15;17)
- Réarrangement PML-RAR alpha



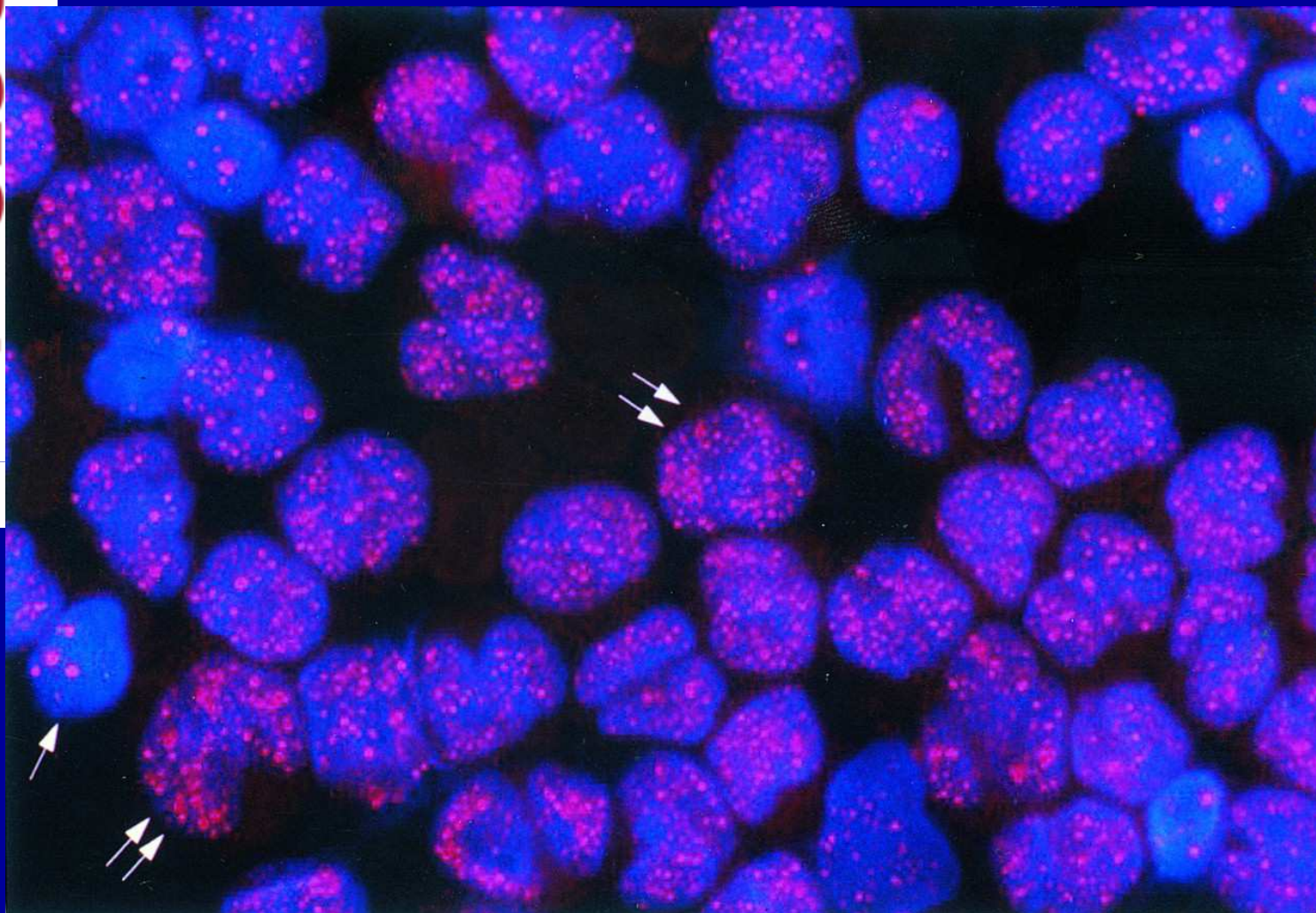
→ transcrit long
ou bcr1 (70%)

→ transcrit court
ou bcr3 (20%)

→ transcrit intermédiaire
ou bcr2 (10%)



APL, microgranular variant (M3V)

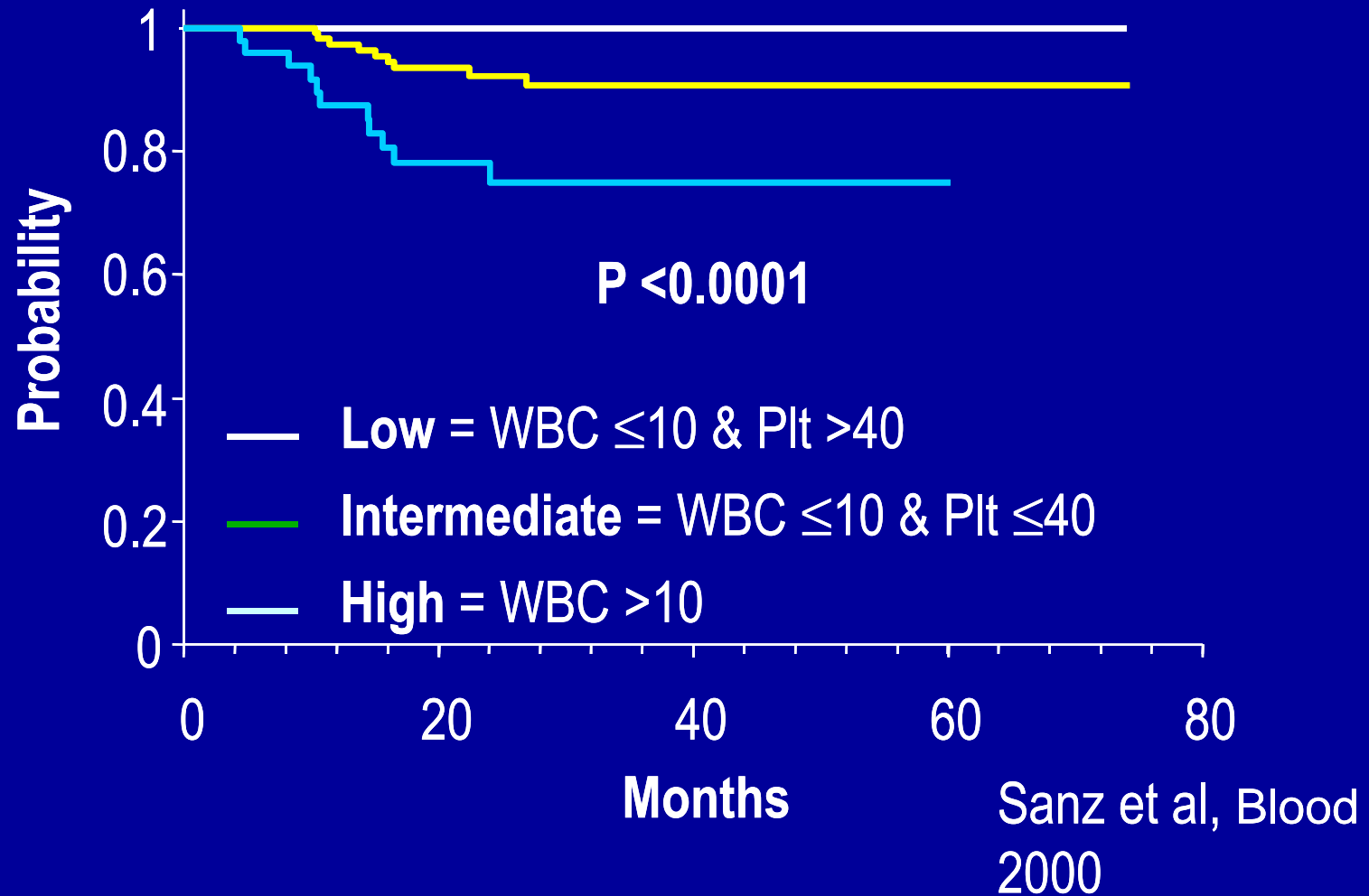


Falini B et al. Blood 1997;90:4046-4053

Facteurs pronostiques dans les LAP

- **GB $>10000/mm^3$** (et plaquettes $<40000/mm^3$) (score de Sanz)
- RT-PCR après consolidation
- Autres facteurs (M3v, point de cassure bcr, FLT3 ITD, CD 56....généralement corrélés avec GB)

Sanz's score for relapse



Traitement des LAP: médicaments actifs

- Chimiothérapie intensive (anthracyclines+/- AraC)
- Rétinoïdes (ATRA)
- Arsenic
- 6 mercaptopurine et méthotrexate (en entretien)

Traitement des LAP: chimiothérapie seule (<1990)

Anthracycline-AraC+ traitement CIVD:

- 80% RC
- 50% rechûtes
- 40 % guérison

ATRA suivi de chimiothérapie (APL 91 trial)

ATRA : 45 mg/m²/d until CR

chemotherapy : DNR 60 mg/m²/d d₁₋₃

AraC 200 mg/m²/d d₁₋₇

APL 91: CONSOLIDATION TREATMENT

AraC 200 mg/m²/d d₁₋₇

AraC 1g/m²/12h d₁₋₄

DNR 60 mg/m²/d d₁₋₃ →

DNR 45

mg/m²/d d₁₋₃ / patients ≤ 65 years

patients 66-75 years

ATRA suivi de chimiothérapie (APL 91 trial)

- 90 % RC
- 25% rechûtes
- 60- 65% guérisons

Essai APL 93 (L Ades, Blood, 2010)



ATRA : 45 mg/m²/d until CR

chemotherapy : daunorubicin (DNR) 60 mg/m²/d d₁₋₃

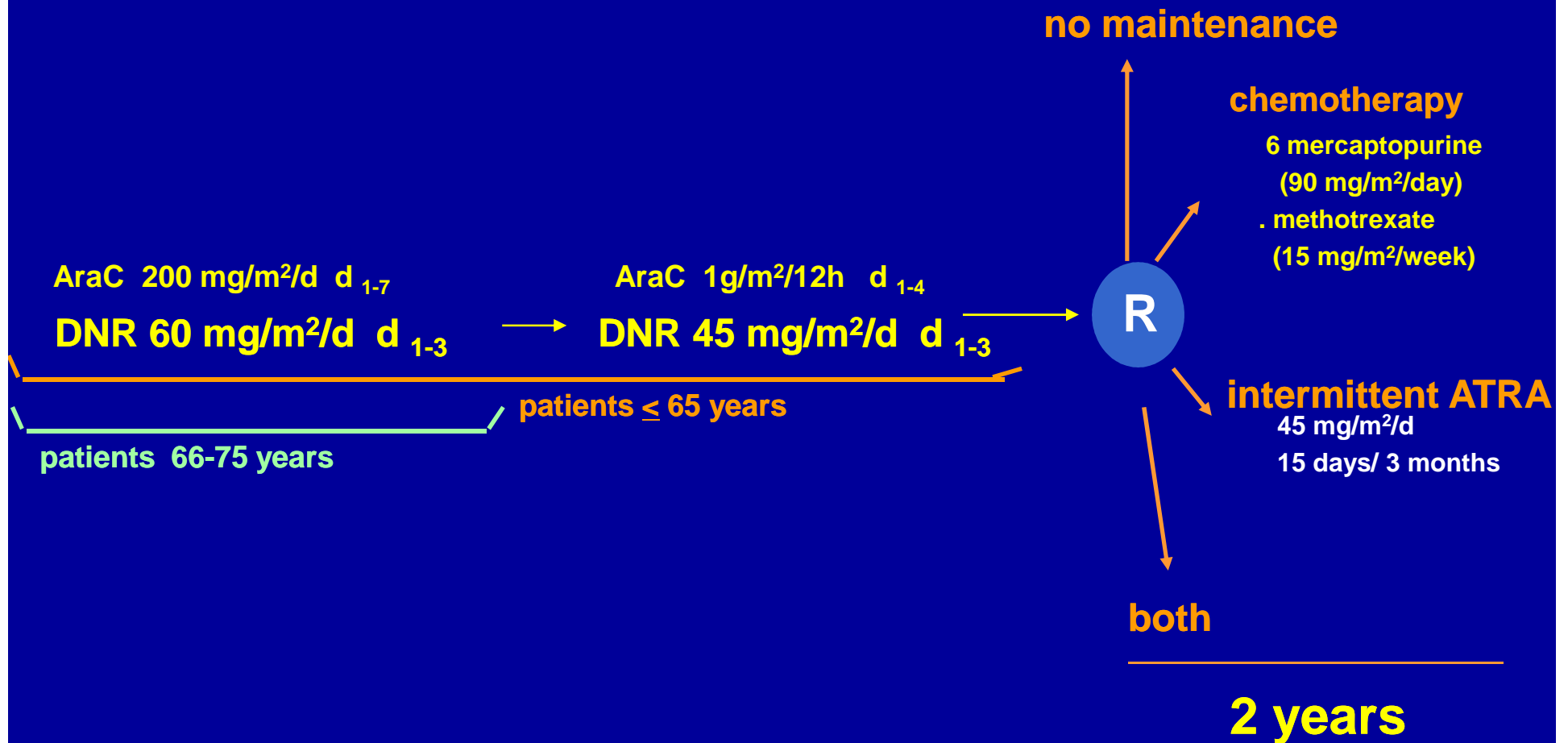
AraC

200 mg/m²/d d₁₋₇

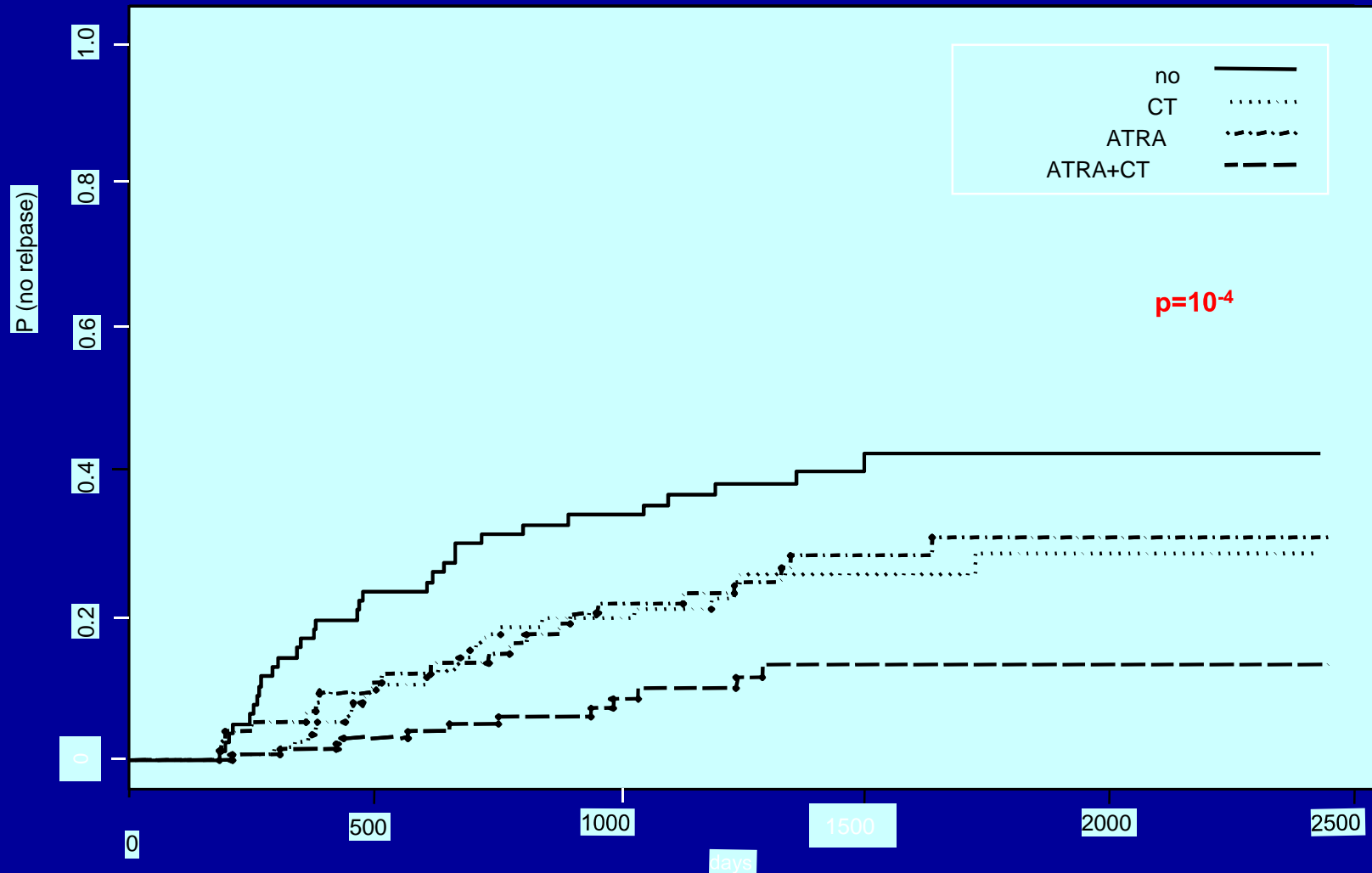
Patients randomized for induction (L Ades, Blood, 2010)

	ATRA→CT	ATRA+CT	p
n	122	185	
CR (%)	93	96	0.12
Relapse at 8 years (%)	22	13	0.087
EFS at 8 years (%)	64	76	0.019
Survival at 8 years (%)	82	85	0.23

CONSOLIDATION AND MAINTENANCE TREATMENT



Rechûte selon le traitement d'entretien



Essai APL 93

- Avec début précoce chimio (J1 ou J3) et traitement d'entretien par 6MP+ MTX continu et ATRA discontinu
- Résultats:
 - 93% RC
 - 10-15% rechûtes
 - 75- 80% guérisons
- Mais
 - Pas 100% RC
 - Rechûtes (formes hyperleucocytaires)
 - Décès toxiques (5-10%)

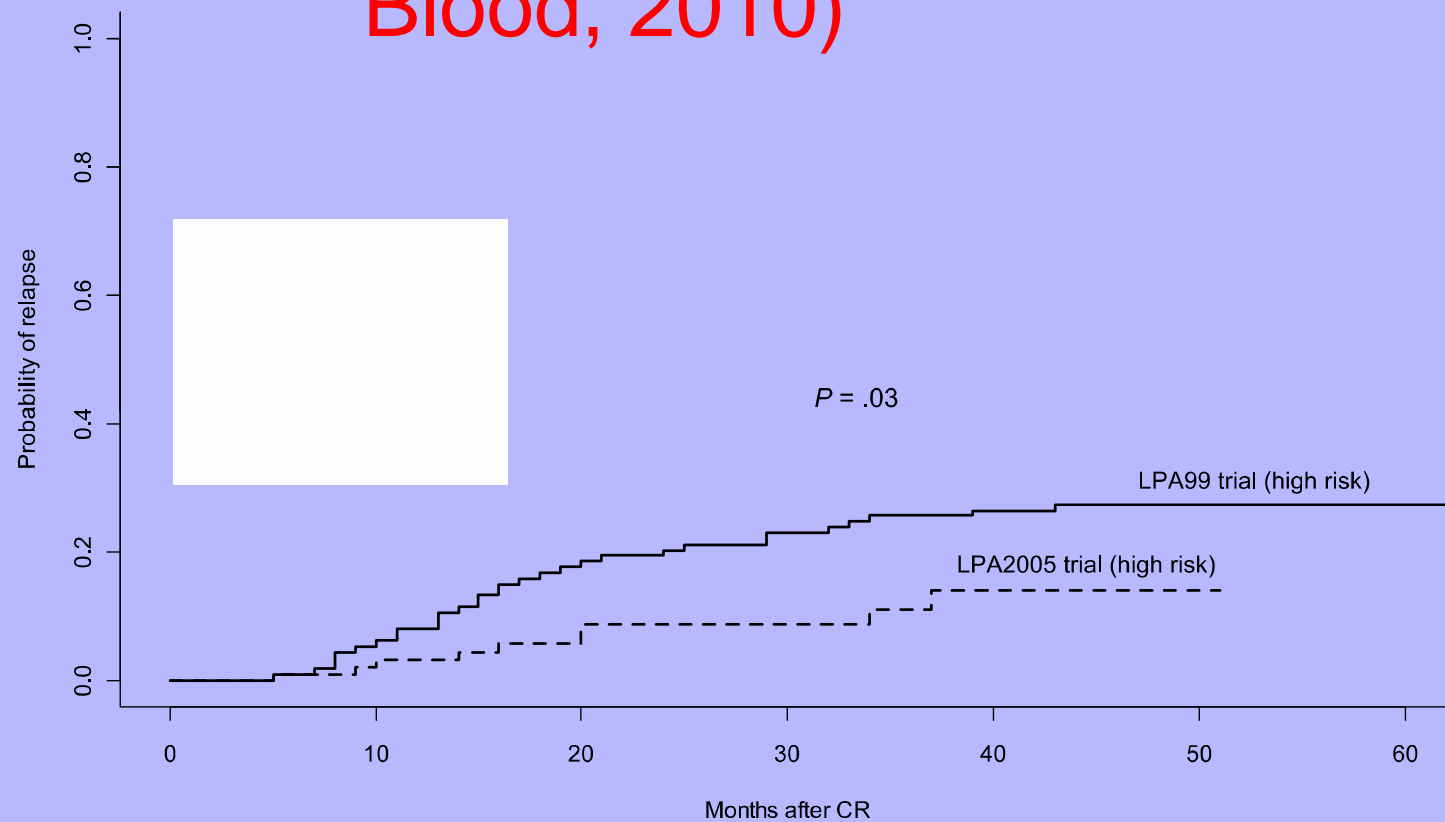
LAP: améliorer le traitement de la coagulopathie

- +++ début immédiat ATRA
- ++ Transfusions de plaquettes pour maintenir un taux $> 50\text{G/L}$
- Plasma frais congelé ? Fibrinogène ?
Antifibrinolytiques ?

LAP: réduire l'incidence des rechûtes (formes hyperleucocytaires)

- Ara C (notamment à fortes doses)
- +++ Arsenic

PETHEMA LPA 99 y 2005 (Sanz, Blood, 2010)



Number at risk

LPA99 trial (high risk)	106	90	86	80	78	71
LPA2005 trial (high risk)	79	55	39	20	1	0

USA intergroup APL trial (B Powell)

R
E
G
I
S
T
R
A
T
I
O
N

R
A
N
D
O
M
I
Z
E

ATRA 45 mg/m² PO d1 → CR
Ara-C 200 mg/m² IV d3-9
Daunorubicin IV d3-6
50 mg/m², age ≥ 3 yr
1.5 mg/kg CIVI, < 3 yr

ATRA 45 mg/m² PO d1 → CR
Ara-C 200 mg/m² IV d3-9
Daunorubicin IV d3-6
50 mg/m², age ≥ 3 yr
1.5 mg/kg CIVI, < 3 yr

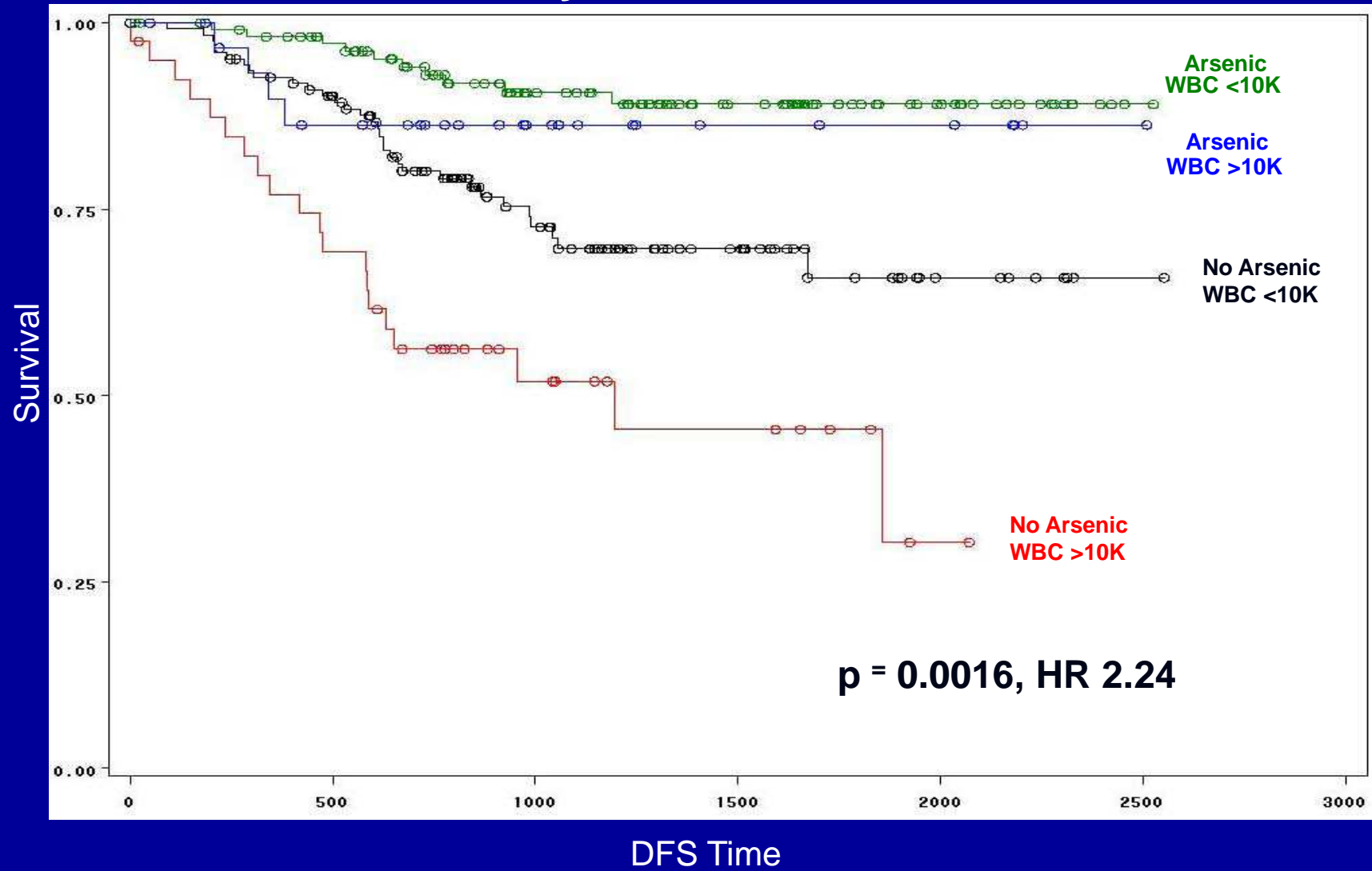
TWO CYCLES OF:
As₂O₃ 0.15 mg/kg/d
5 days/wk for 5 wks
Cycle 2 after 2 wk
rest

TWO CYCLES OF:
ATRA 45 mg/m²
PO d1-7
Daunorubicin
(same doses)
x 3 days, age ≥ 15 yr
x 2 days, age < 15 yr

Induction Therapy

Consolidation Therapy

DFS By Treatment and WBC



Traitement des LAP par ATO seule (Ghavamzabeh, Ann Oncol, 2006, 17, 131)

- ATO 0.15 mg/kg/j jusqu'à RC, puis consolidation de 28 jours
- 111 pts. 95 (85.6 %) RC
- Complications du traitement :
 - syndrome d'activation (10 cases, 4 fatal)
 - Anomalies hépatiques (19 cases)
- 24 rechûtes, DFS à 2 ans 63.7%
- 19 rechûtes « rattrapées » par ATO

Phase II Study of Single-Agent Arsenic Trioxide for the Front-Line Therapy of APL

A Ghavamzadeh (JCO, 2011)

- n= 197
- CR rate 85.8%.
- most common cause of remission failure was early death owing to APL differentiation syndrome (13.2%)
- most important prognostic factor for early mortality was a high WBC count
- 5-year DFS 66.7%.
- 5-year OS 64.4%.

Traitement des LAP par ATO seul (Mathews, Blood, 2006, 107, 2627)

- ATO 0.15 mg/kg/j jusqu'à RC, puis consolidation de 28 jours, puis 10j/mois pendant 6 mois
- 72 pts. 86% RC
- HY ajouté chez 53 pts, anthr chez 8 pts
- DFS à 3 ans 87 %

Single-Agent ATO in the Treatment of Newly
Diagnosed APL: Long-Term
Follow-Up Data

V Mathews, JCO, 2011

- 72 patients
- 62 (86.1%) RC,
- 13 rechûtes
- DFS à 5 ans 80%
- Survie à 5 ans 74.2%



Original Articles

Treatment of Acute Promyelocytic Leukemia with AIDA Based Regimen. Update of a Tunisian Single Center Study

Ramzi Jeddi¹, Hèla Ghédira¹, Ramzi Ben Amor¹, Yosr Ben Abdennebi¹, Kacem Karima¹, Zarrouk Mohamed¹, Hend Ben Neji¹, Lamia Aissaoui¹, Raihane Ben Lakhal¹, Naouel Ben Salah¹, Samia Menif², Zaher Belhadjali¹, Hela Ben Abid¹, Emna Gouider¹, Raouf Hafsia¹, Ali Saad³, Pierre Fenaux⁴ and Balkis Meddeb¹

¹Hematology Department, Aziza Othmana University Hospital, Tunis, Tunisia

²Department of molecular analysis, Pasteur Institute, Tunis, Tunisia

³Department of cytogenetic analysis, Farhat Hached Hospital, Sousse, Tunisia

⁴Hematology Department, Avicenne Hospital, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Paris 13 University, Paris, France

From 2004, 51 patients with APL were treated according to the PETHEMA LPA 99 trial.

- 43 patients achieved CR (86%).
- 7 patients had early death four caused by differentiation syndrome (DS) and three died from CNS hemorrhage.
- With a median follow-up of 50 months, 5 year cumulative incidence of relapse, event free and overall survival were 4.7%, 74% and 78%, respectively.

Essai APL 2000 (Ades, JCO, 2006)

Reference arm (APL 93):
ATRA+DNR+ AraC+ entretien (ARA
C+)

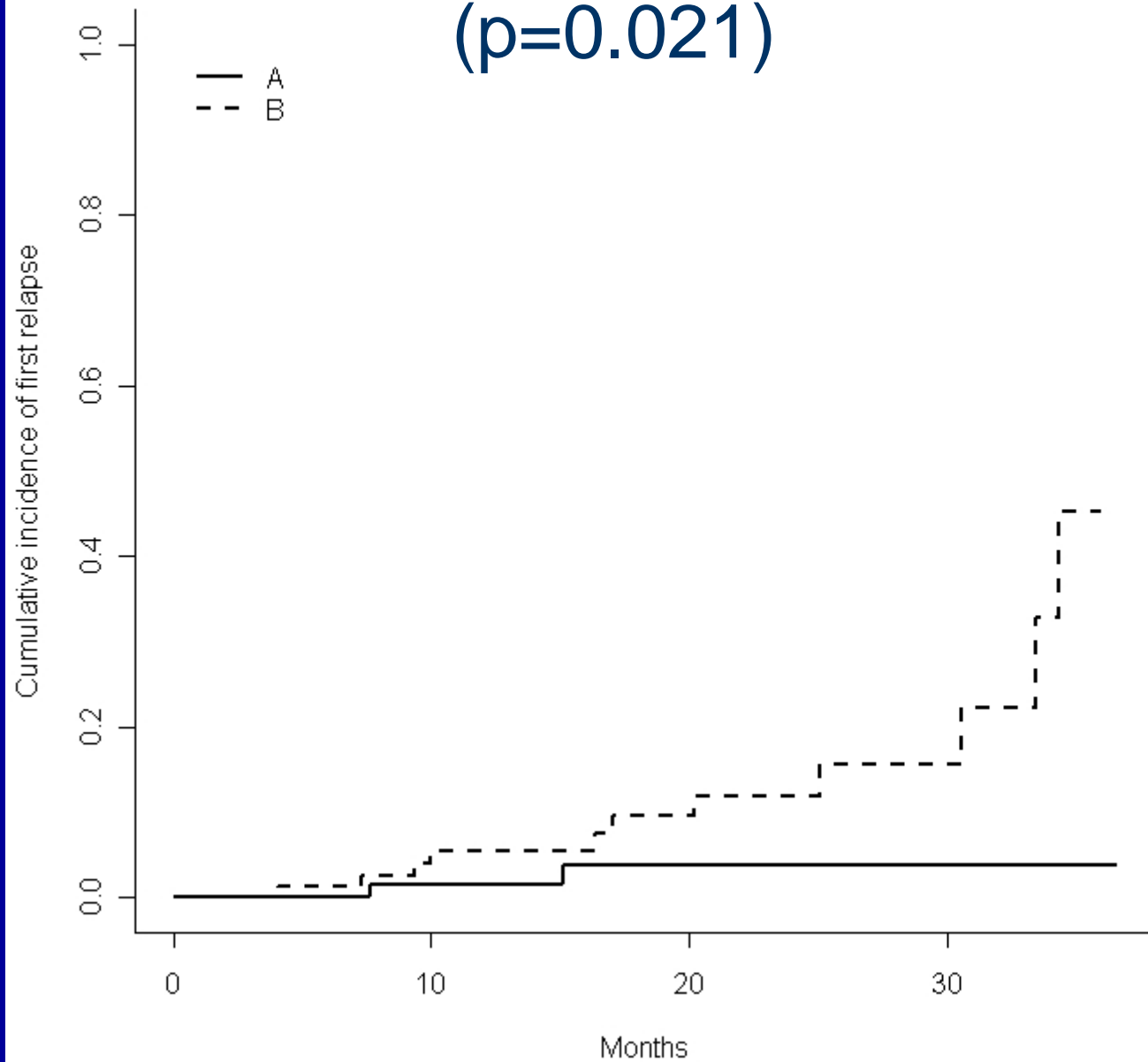
VS

idem sans AraC (ARA C-)

:AraC + vs AraC-

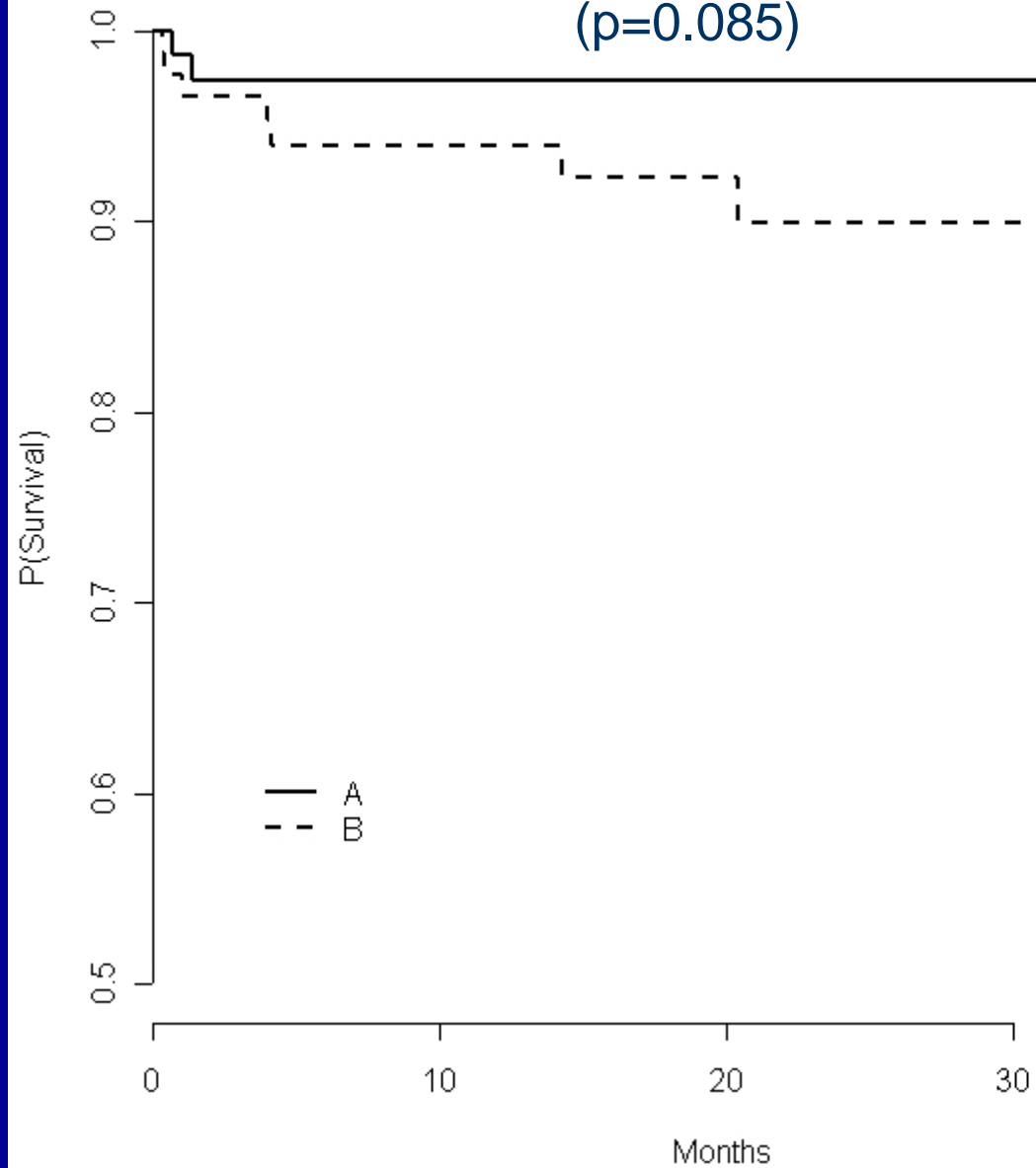
	n	CR rate	Leukemic resistance	2 yr cum relapse	2 yr EFS	2 yr OS
ARAC -	87	94%	2	11.9%	83.4%	89.9%
ARAC +	80	98%	0	3.8%	93.6%	97.4%
P value		NS		0.021	0.019	0.085

rechûtes AraC+ vs AraC- ($p=0.021$)



Survival AraC+ vs AraC-

($p=0.085$)



LAM autres que les LAP

Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet

Hartmut Dohner,¹ Elihu H. Estey,² Sergio Amadori,³ Frederick R. Appelbaum,⁴ Thomas Buchner,⁵ Alan K. Burnett,⁶ Herve´ Dombret,⁷ Pierre Fenaux,⁸ David Grimwade,⁹ Richard A. Larson,¹⁰ Francesco Lo-Coco,¹¹ Tomoki Naoe,¹² Dietger Niederwieser,¹³ Gert J. Ossenkoppele,¹⁴ Miguel A. Sanz,¹⁵ Jorge Sierra,¹⁶ Martin S. Tallman,¹⁷ Bob Lowenberg,¹⁸ and Clara D. Bloomfield¹⁹

Blood, 2010

LAM: Facteurs pronostiques

Liés au patient

- Age
- Performance status
- Comorbidités

Liés à la maladie

- LAM post SMD ou SMP
- LAM secondaire à chimio ou radiothérapie
- Taux de GB
- Atteinte extra médullaire (SNC...)
- Cytogénétique
- Biologie moléculaire
- Maladie résiduelle

LAM: traitement?

Intensif (à visée curative)

- Anthracycline+ AraC
- Allogreffe

peu intensif

- AraC FD
- Azacitidine ou décitabine

LAM: traitement?

Intensif (à visée curative)

- Anthracycline+ AraC
- Allogreffe

peu intensif

- AraC FD
- Azacitidine ou décitabine

Classification Cytogenetique des LAM

Risque Cytogenetique

FAVORABLE	t(15;17)(q22;q12-21) t(8;21)(q22;q22) inv(16)/ t(16;16)(p13q22)
INTERMEDIAIRE	Normal karyotype +8, +21 Other aberrations
DEFAVORABLE	-7/del7q, -5/del5q, add5q 3q26, 17p abnormalities 11q23 sauf t(9;11) t(6;9), t(9;22) Complexe karyotypes (>3)

Grimwade, Blood 1998

Facteurs pronostiques moléculaires dans les LAM

Prognostic impact	défavorable	Favorable	?
Gene mutations	<i>FLT3-ITD</i> <i>MLL-PTD</i> <i>IDH1/2</i> <i>KIT</i> <i>ASXL1</i>	<i>NPM1</i> <i>CEBPA</i>	
Overexpressions	<i>EVI1</i> <i>ERG</i> <i>BAALC</i> <i>MN1</i>	-	-

Genetic group

Subsets

Favorable

t(8;21)
inv(16)
caryotype normal et
NPM1 muté seul
CEBPA muté seul

Intermediate-I*

karyotype)

karyotype)

Mutated NPM1 and FLT3-ITD (normal karyotype)
Wild-type NPM1 and FLT3-ITD (normal
Wild-type NPM1 without FLT3-ITD (normal

Intermediate-II

favorable or adverse

t(9;11)(p22;q23); MLLT3-MLL
Cytogenetic abnormalities not classified as

Adverse

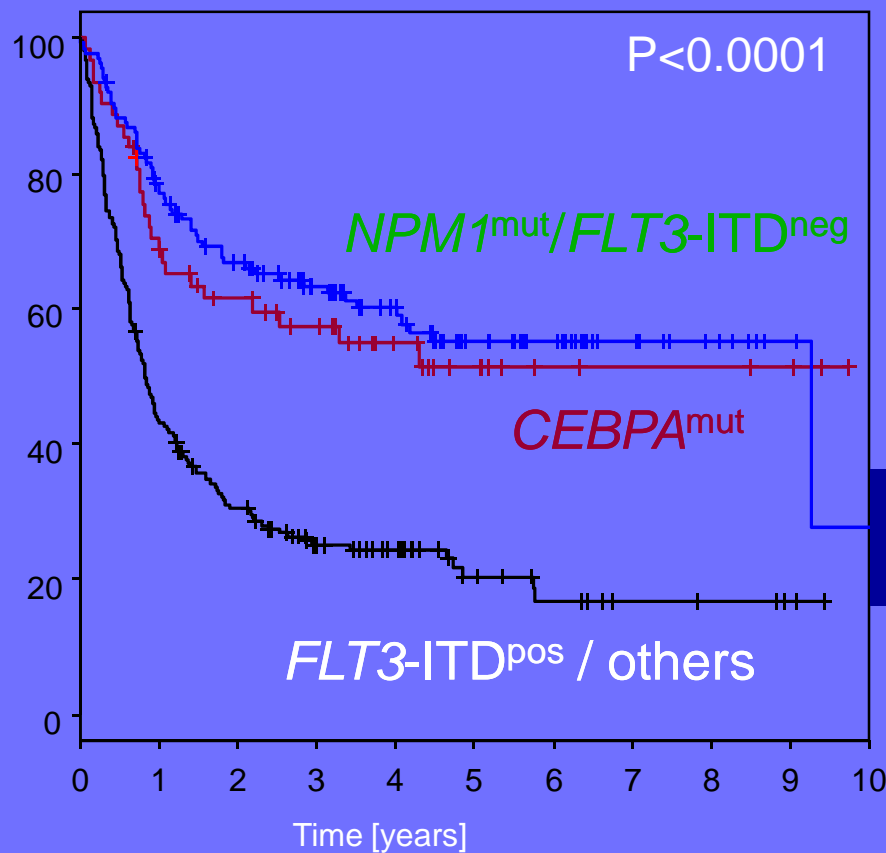
karyotype**

inv(3)(q21q26.2) or t(3;3)(q21;q26.2); RPN1-EV11
t(6;9)(p23;q34); DEK-NUP214
t(v;11)(v;q23); MLL rearranged
-5 or del(5q); -7; abnl(17p); complex

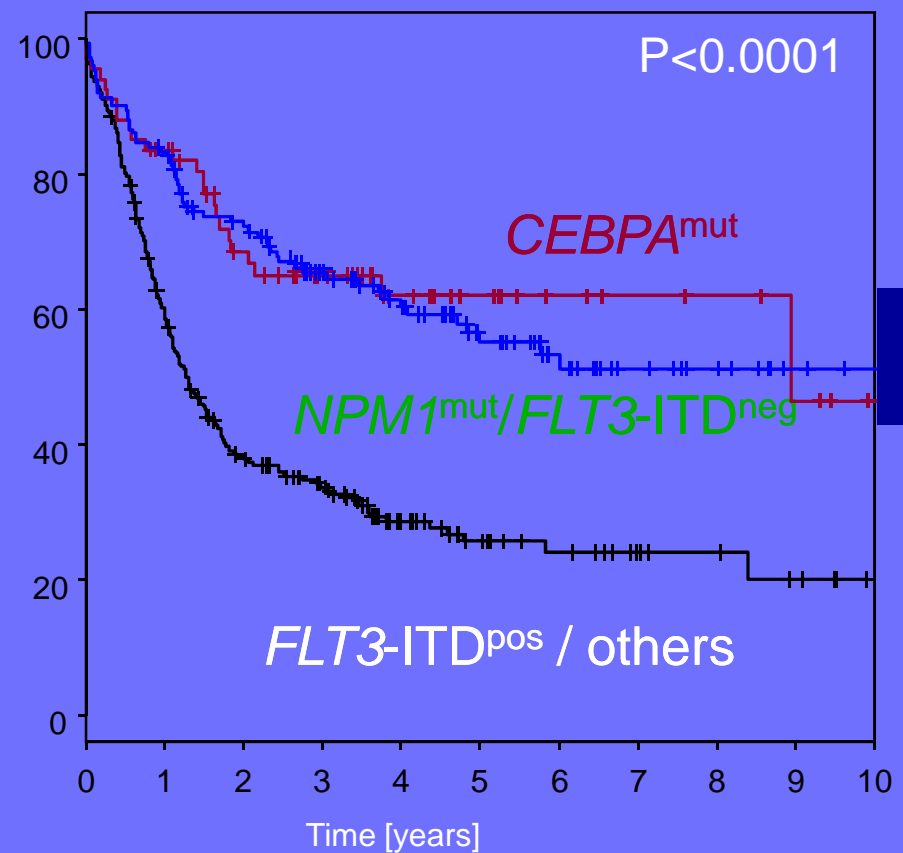
Some abnormalities in the absence of one of the WHO designated recurring

Impact du génotype dans les LAM de l'adulte jeune à caryotype normal

Relapse-Free Survival

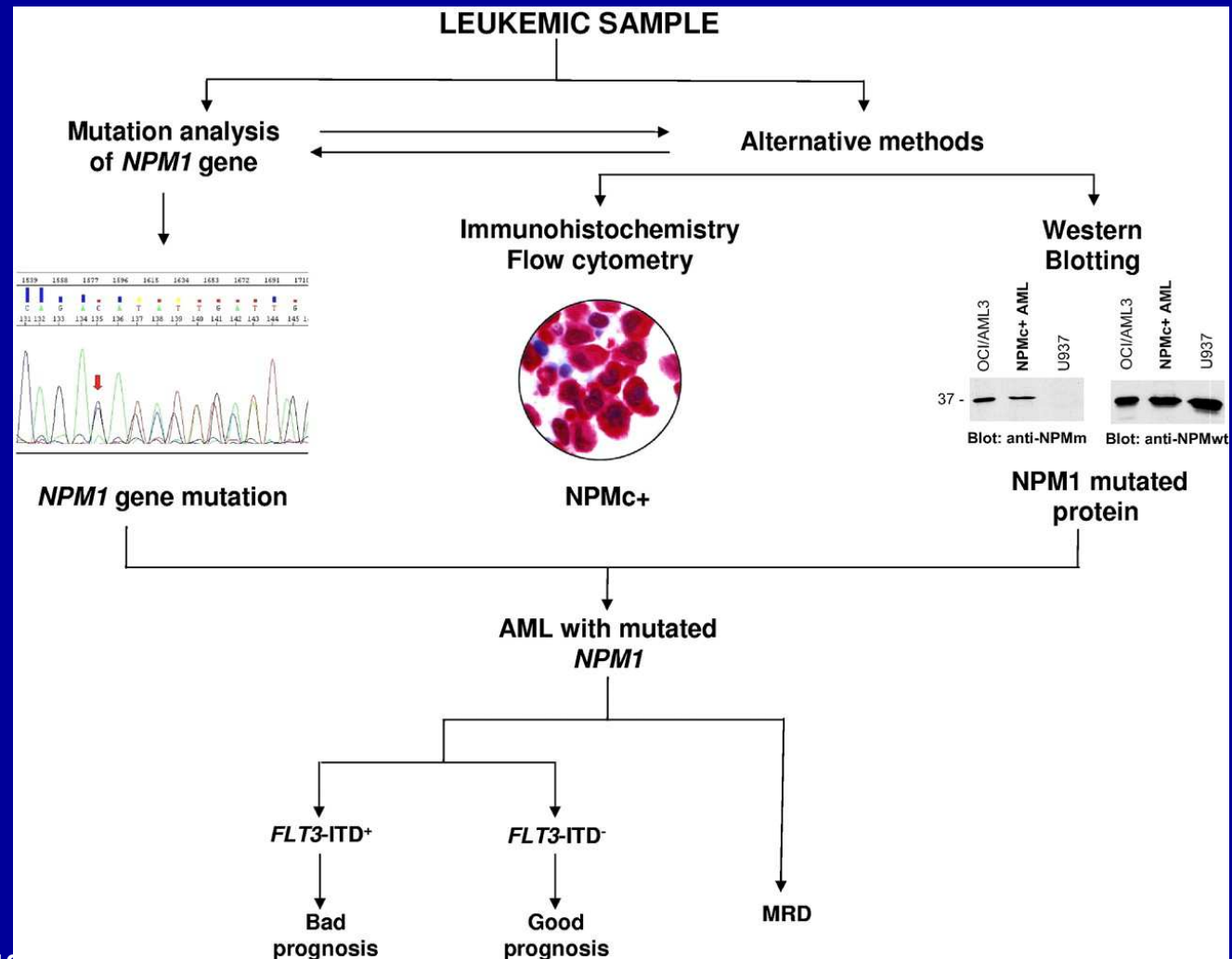


Overall Survival



Schlenk RF, Döhner K, et al. *N Engl J Med.* 2008;358:1909-1918.

Molecular and alternative methods for diagnosis of NPM1-mutated AML. AML with mutated NPM1 can be diagnosed either by mutational analysis or by alternative methods based on detection of aberrant cytoplasmic expression of nucleophosmin (immunohistochemistry ...



LAM: traitement?

Intensif (à visée curative)

- Anthracycline+ AraC
- Allogreffe

peu intensif

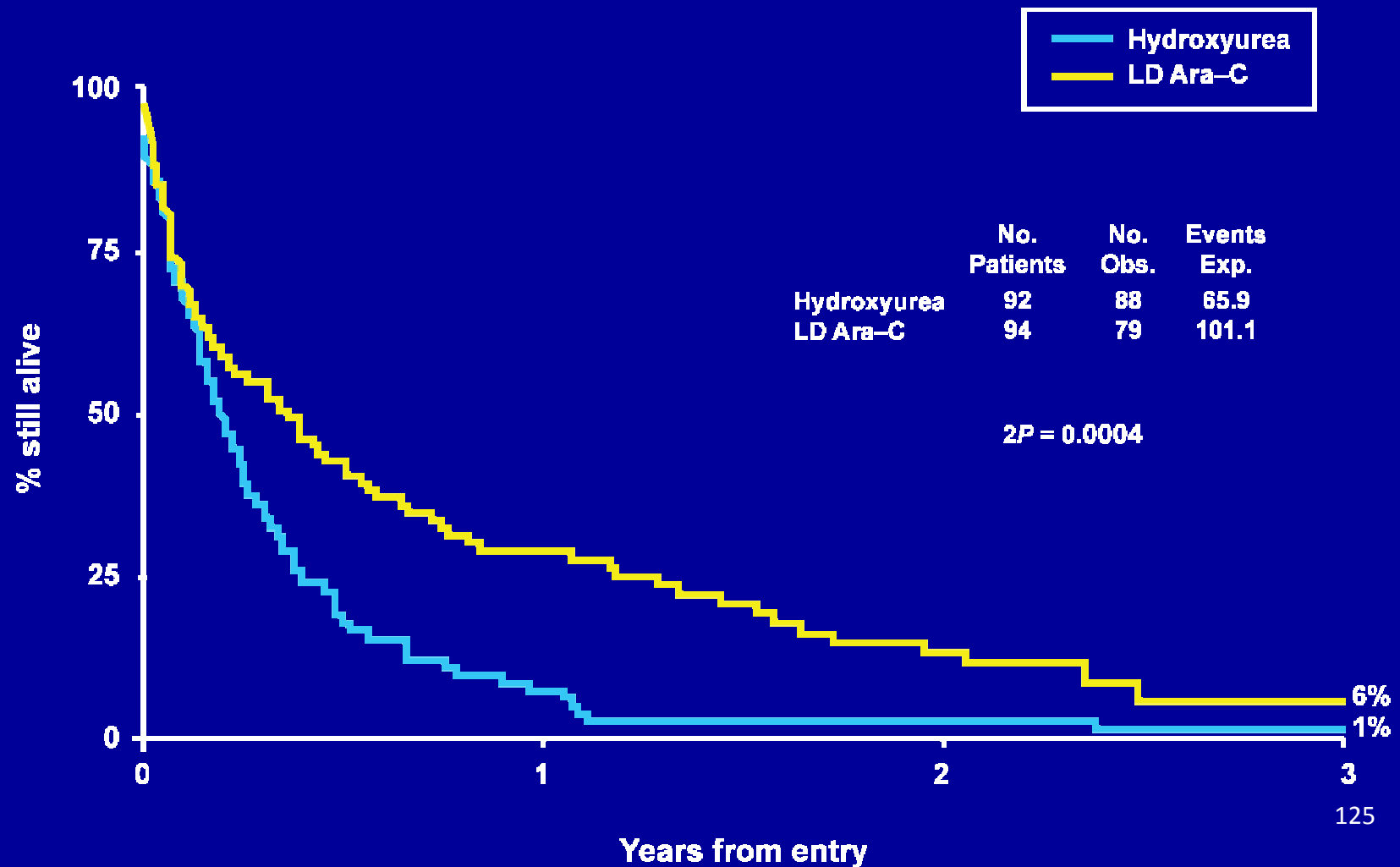
- AraC FD
- Azacitidine ou décitabine

AraC à faible dose dans les LAM du sujet âgé

(Detourmignies, Ann Hematol, 1993)

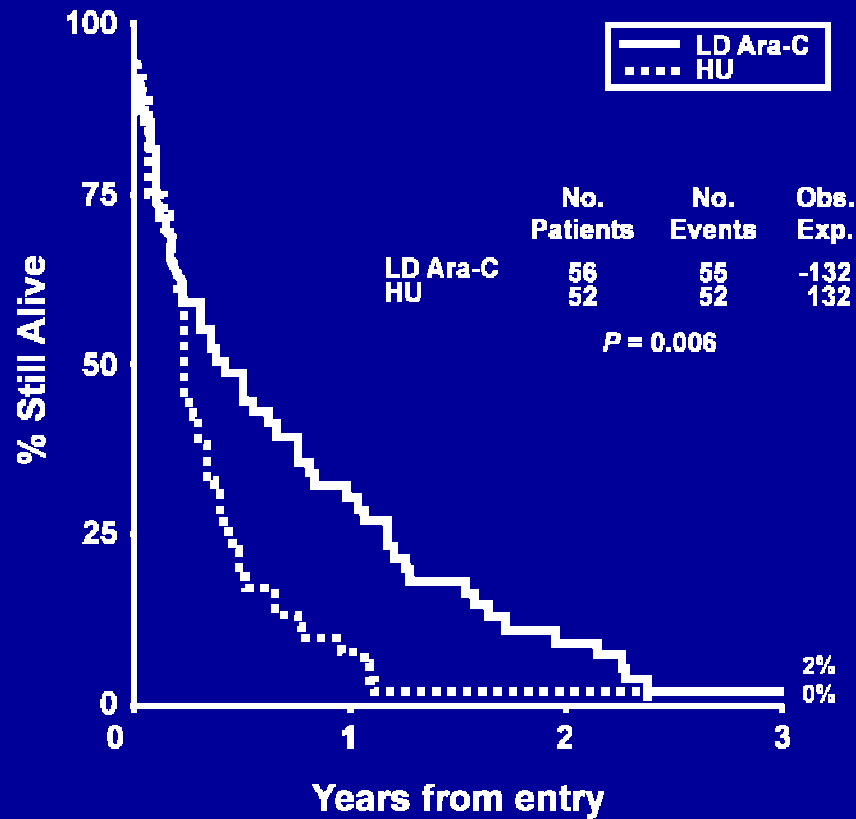
- 77 patients (age median 72)
- AraC 10 mg/m²/j pendant 21 jours
- 17% RC, 21% RP; duration médiane de RC 7 mois
- caryotype
 - Intermediaire: 68% CR+PR
 - Défavorable: 13% CR+PR

Low-dose AraC vs Hydroxyurea (NCRI AML14) – Overall Survival

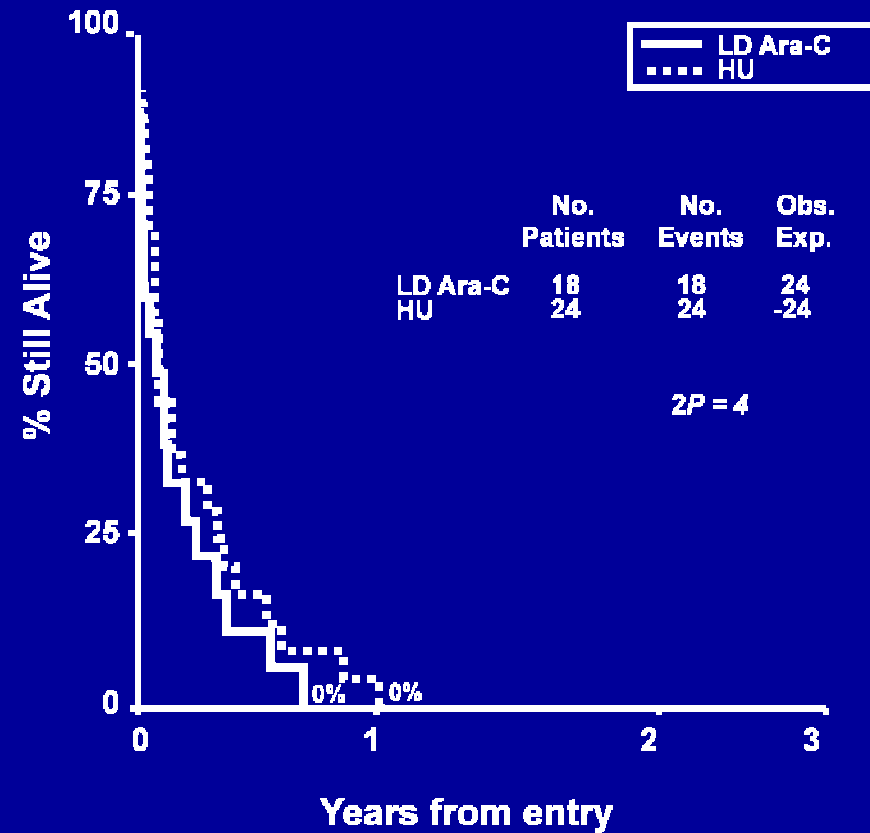


NCRI AML14 – Cytogenetics

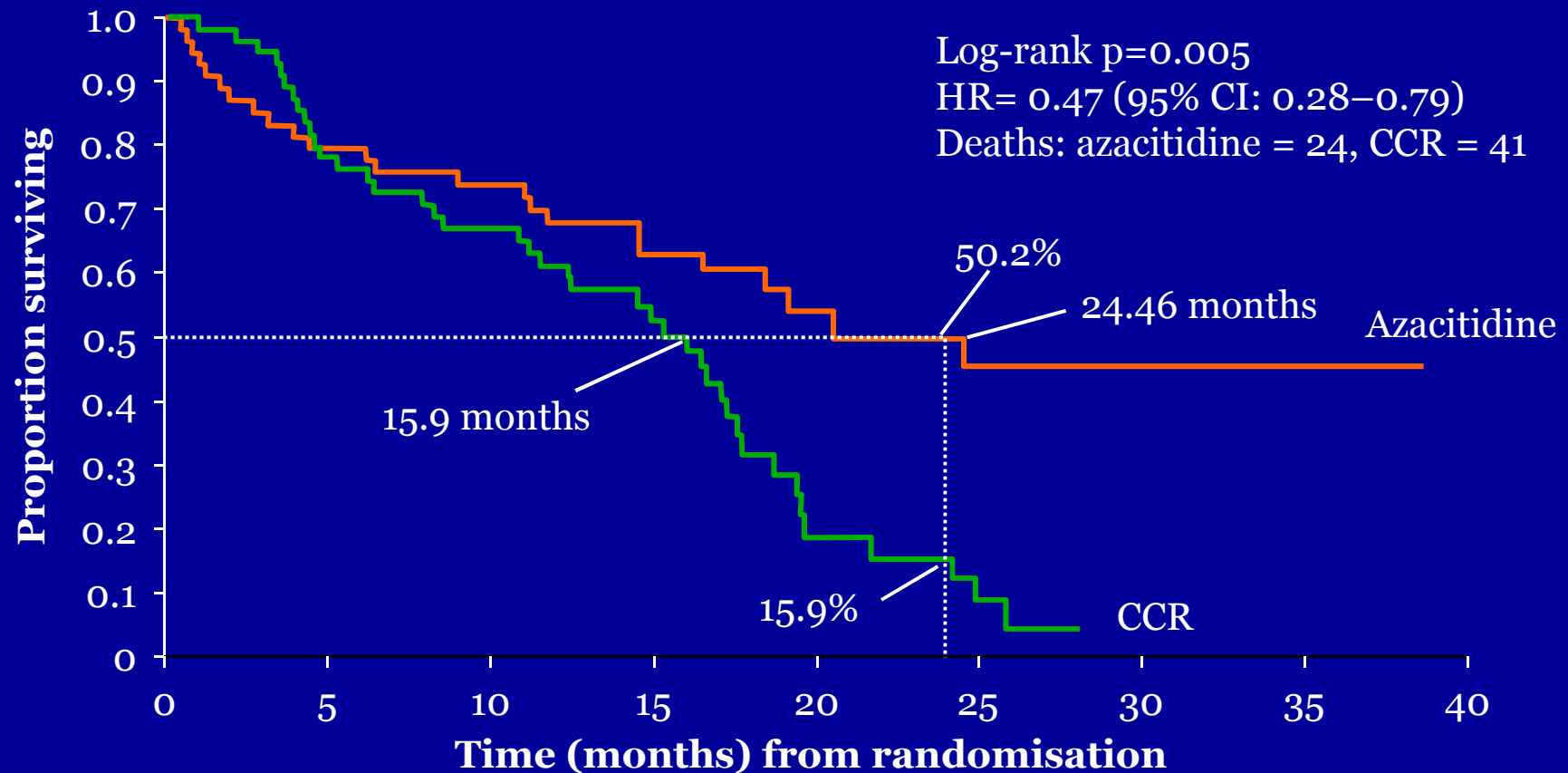
AML14 Non-Intensive-Overall Survival Intermediate



AML14 Non-Intensive-Overall Survival Adverse



AZA 001 trial: patients avec 20-30% blastes



Number at risk

AZA	55	43	38	26	15	10	4	1	0
CCR	58	43	36	22	6	3	0	0	0

AZA dans les LAM: programme français

ATU (Thépot, ASH 2010)

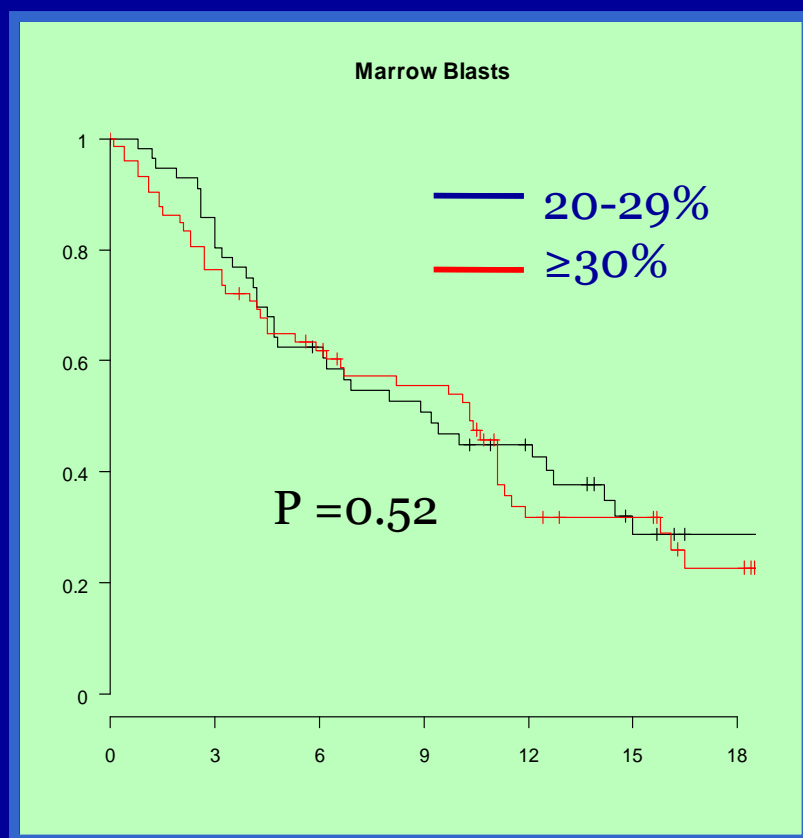
ALFA ▶▶



- 137 patients traités en première ligne
- Considéré comme non candidats à la chimio intensive (age, comorbidités, caryotype)
- 50 LAM de novo , 50 post SMD, 37 LAM induites

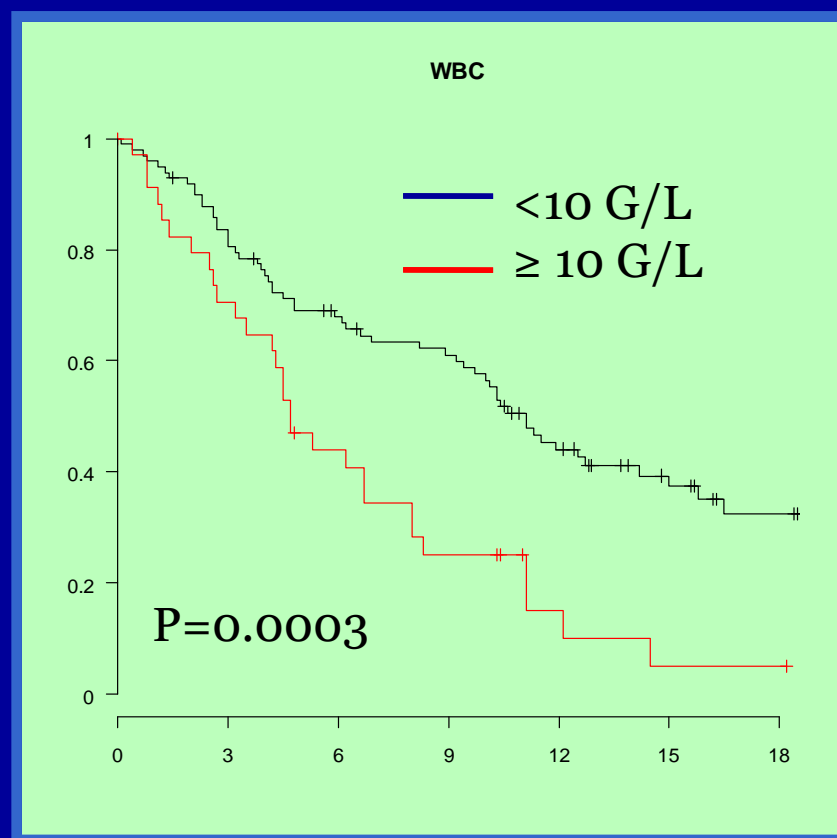
French ATU: Overall Survival (2)

OS according to % BM Blasts



NS, whatever cut off is chosen

OS according to WBC count



best cut-off for WBC, 10G/L

	HR [IC]	P value
GB	1.01 [1.01-1.02]	0.004
Performance status (≥ 2 vs 0-1)	2.09 [1.22-3.58]	0.0075
Cytogenetique (défav. vs int.)	3.52 [1.87-6.67]	0.0001

Multivariate analysis

Groupe francophone des myélodysplasies (GFM)



Groupe
Français des
Myélodysplasies

- Centres en France, Belgique, Suisse, Tunisie
- Activation d'essais cliniques
- Registre des SMD
- Liens avec les autorités de santé (HAS, CNAM)
- Liens avec les groupes internationaux
 - MDS Foundation
 - European Leukemia Net
- Liens avec CCM