

Allogreffes de cellules souches hématopoïétiques dans les LAM à caryotype normal

Martin Carré, Interne DES d' Hématologie, Grenoble
Congrès de la SFH, 2012



INTRODUCTION

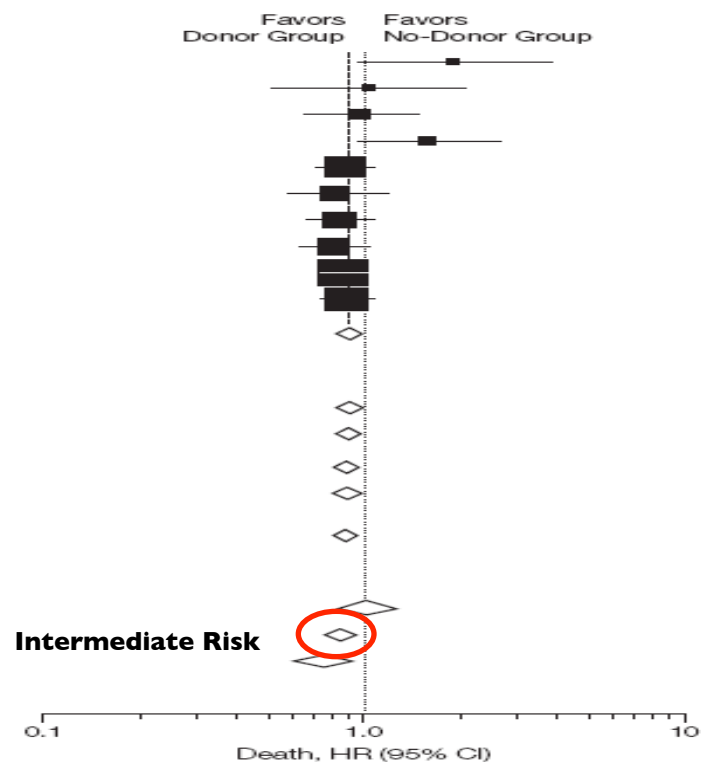
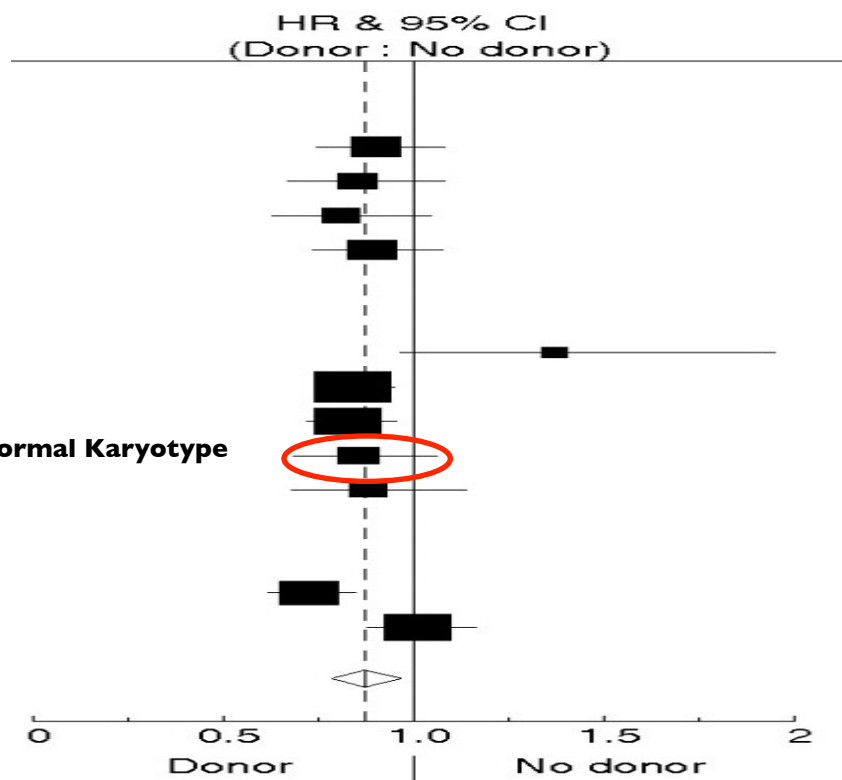
- Place de l'allogreffe dans la stratégie post-rémission des LAM
- Bénéfice de l'allogreffe dans les LAM à caryotype normal
- Définir des sous-groupes pronostiques de LAM à caryotype normal
- Patients en première rémission complète



BENEFICE DE L'ALLOGREFFE DANS LES LAM A CARYOTYPE NORMAL

➤ 2 Meta-analyses

OS en fonction de la présence d'un donneur familial



SOUS-GROUPE PRONOSTIQUE: CRITERES MOLECULAIRES

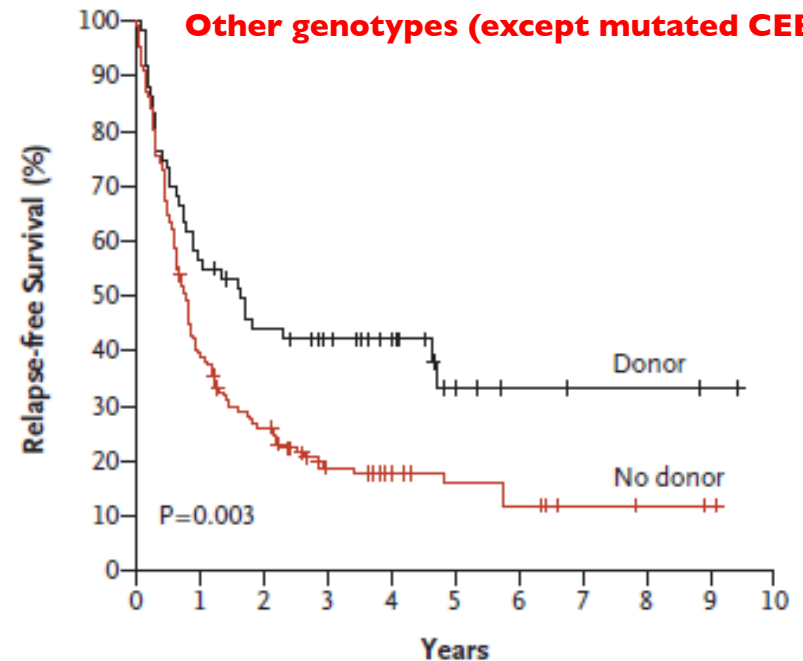
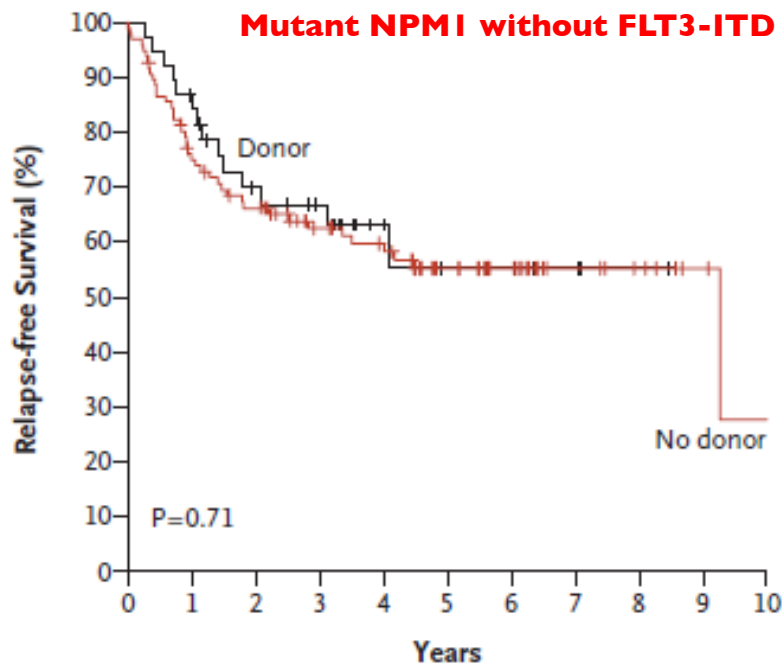
➤ Hétérogénéité moléculaire des LAM à caryotype normal

Gene	Incidence	Impact on clinical outcome
FLT3 ITD	28- 34% of CN-AML	Inferior outcome in terms of OS, RFS and EFS
FLT3 TKD	11-14 % of CN-AML	Meta-analysis suggesting negative prognostic impact
NMP1	45-62% of CN-AML	NPMmut/FLT 3 wt genotype associated with a favorable OS, RFS and CR
CEBP α	15-20% of CN-AML	Better CR, RFS and OS
MLL	5-11%	Shorter CR duration and inferior RFS and EFS
DNMT3 A	30% of CN-AML	Inferior OS
IDH1/ IDH2		Impact of outcome appear to confer higher risk, depends on associated mutations
WT1	10 % CN-AML	Negative prognostic impact but controversial

SOUS-GROUPE PRONOSTIQUE: CRITERES MOLECULAIRES

- Analyse de 4 essais prospectifs

RFS en fonction de la présence d'un donneur familial



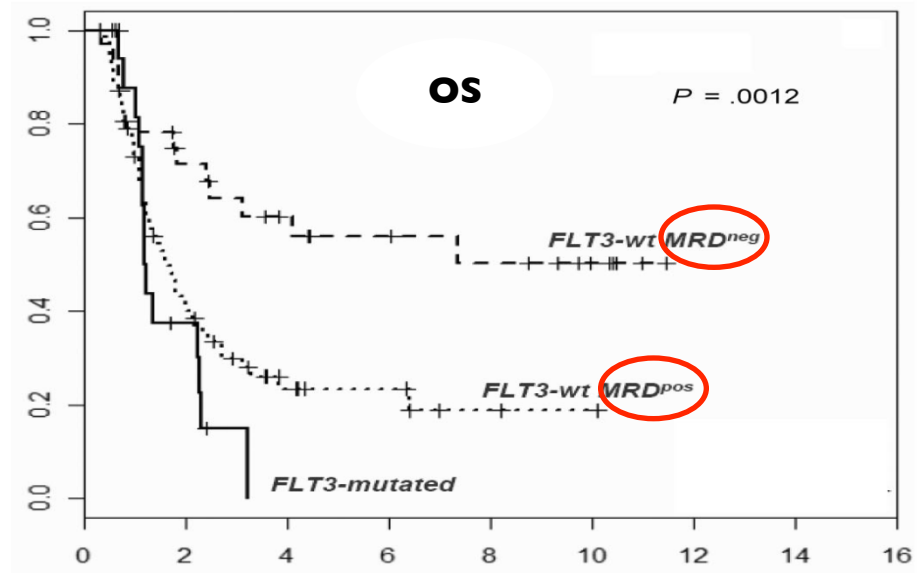
SOUS-GROUPE PRONOSTIQUE: MALADIE RESIDUELLE

- Malgré des caractéristiques moléculaires favorables, il existe une proportion non négligeable de rechute.
- Intégrer aux critères pré- traitements des critères de réponse au traitement
- Intérêt de la MRD post-consolidation
 - Prédicatif d'un risque accru de rechute
 - Validé dans les LAM promyélocytaires
 - En cours de validation dans les LAM à CBF
- Préciser la stratégie du traitement post-rémission et notamment la place de l'allogreffe en prenant en compte la MRD



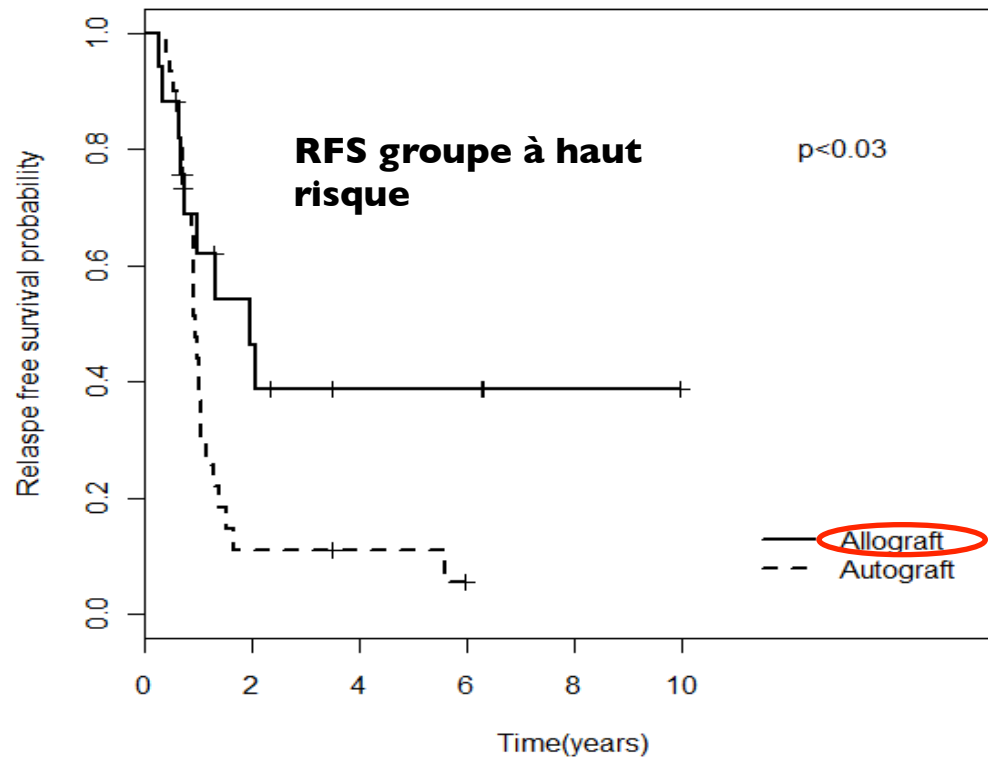
SOUS-GROUPE PRONOSTIQUE: MALADIE RESIDUELLE

- Score pronostique intégrant la MRD au caryotype et au statut FLT3
 - Bas-risque:
 - **Caryotype bon ou intermédiaire + FLT3 wt + MRD -**
 - Haut-risque
 - **Caryotype bon ou intermédiaire + FLT3 wt + MRD +**
 - Caryotype défavorable
 - FLT3-ITD+



SOUS-GROUPE PRONOSTIQUE: MALADIE RESIDUELLE

Bénéfice de l'allogreffe seulement dans le groupe à haut risque



CONDITIONNEMENT ATTENUÉ (RIC)

- Âge médian au diagnostic des LAM > 65 ans
- Allogreffe standard est réservée aux patients de moins de 50 ans car toxicité accrue
- Principes
 - Diminuer la toxicité liée au conditionnement
 - Privilégier l'effet graft-versus-leukemia
- Population cible
 - Âge > 50 ans
 - Sujets jeunes avec co-morbidités (HCT-CI)

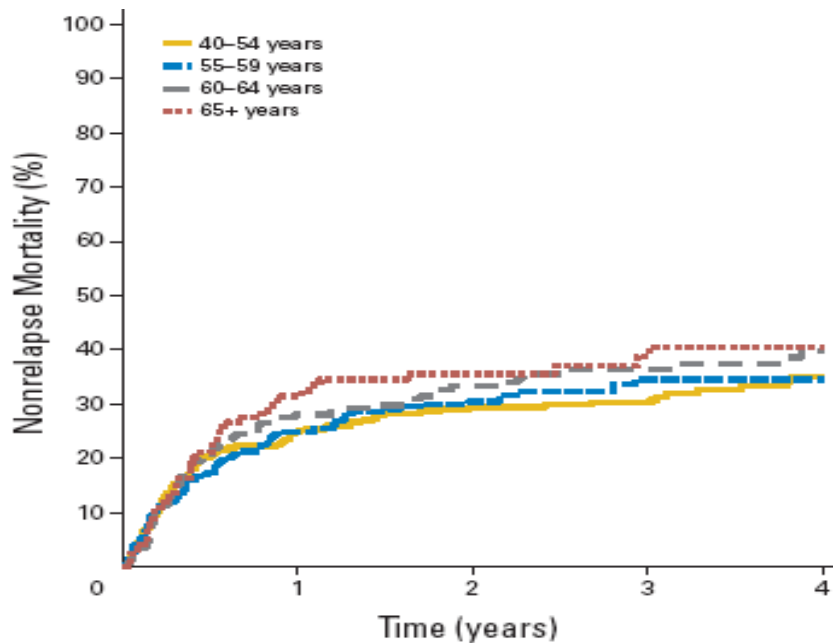


CONDITIONNEMENT ATTENUÉ (RIC)

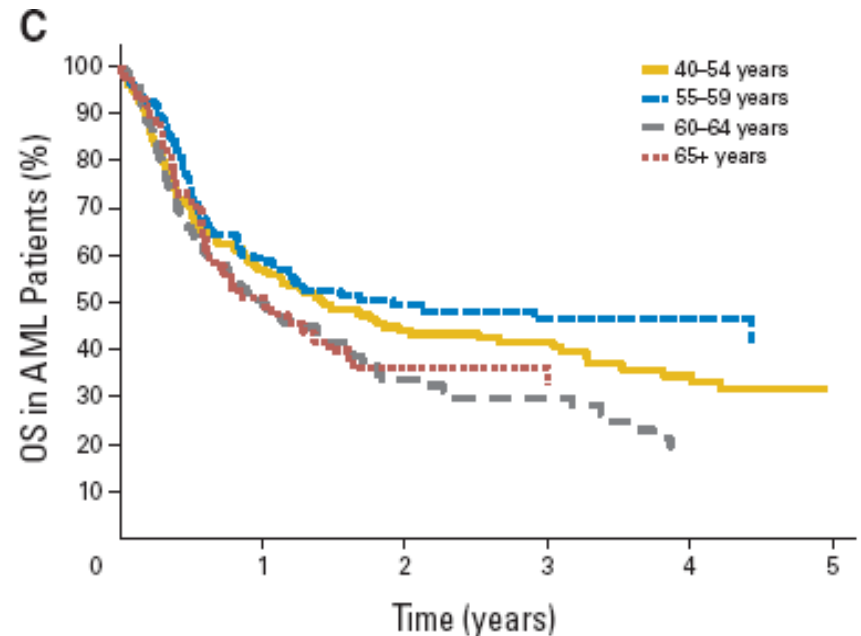
- Série du CIBMTR: 545 LAM, 70 % cytogénétique intermédiaire

Dans toutes les tranches d'âge

Pas de surmortalité

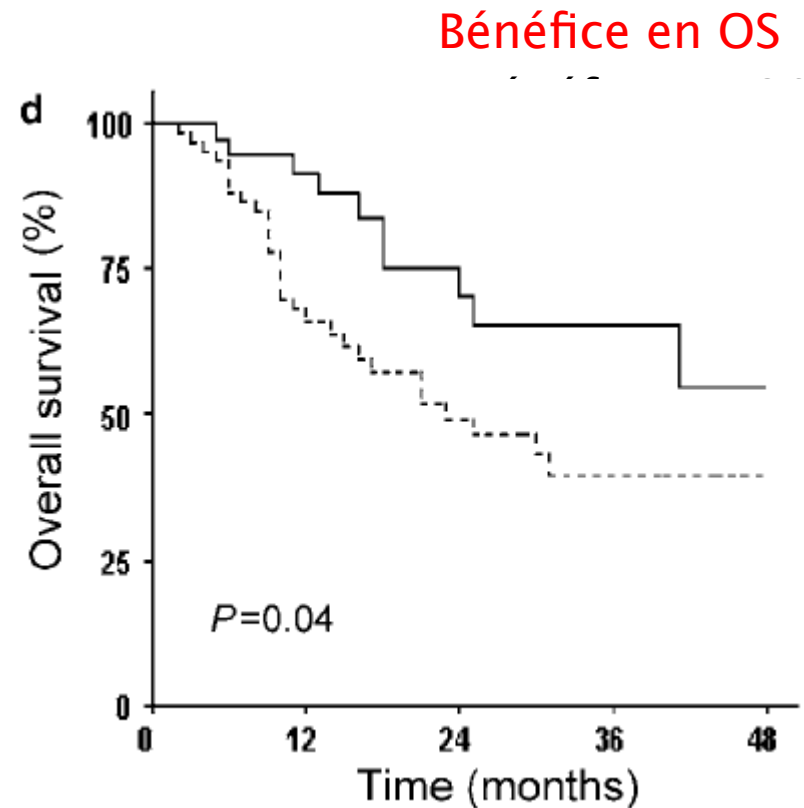
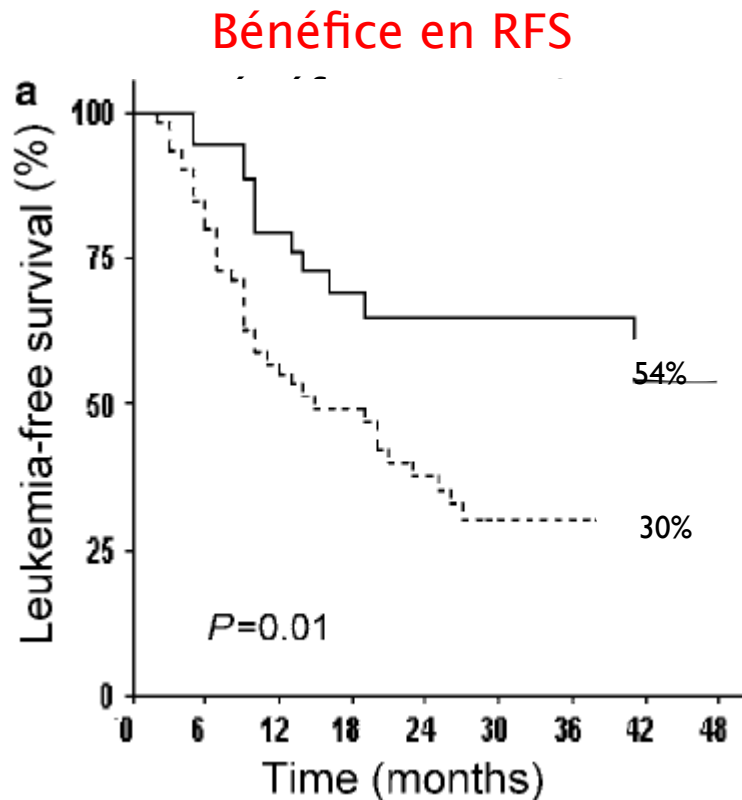


Taux de survie > 30 % à 2 ans



CONDITIONNEMENT ATTENUÉ (RIC)

- Série retrospective, monocentrique, 95 patients non éligibles pour une allogreffe standard, 80 % de cytogénétique intermédiaire

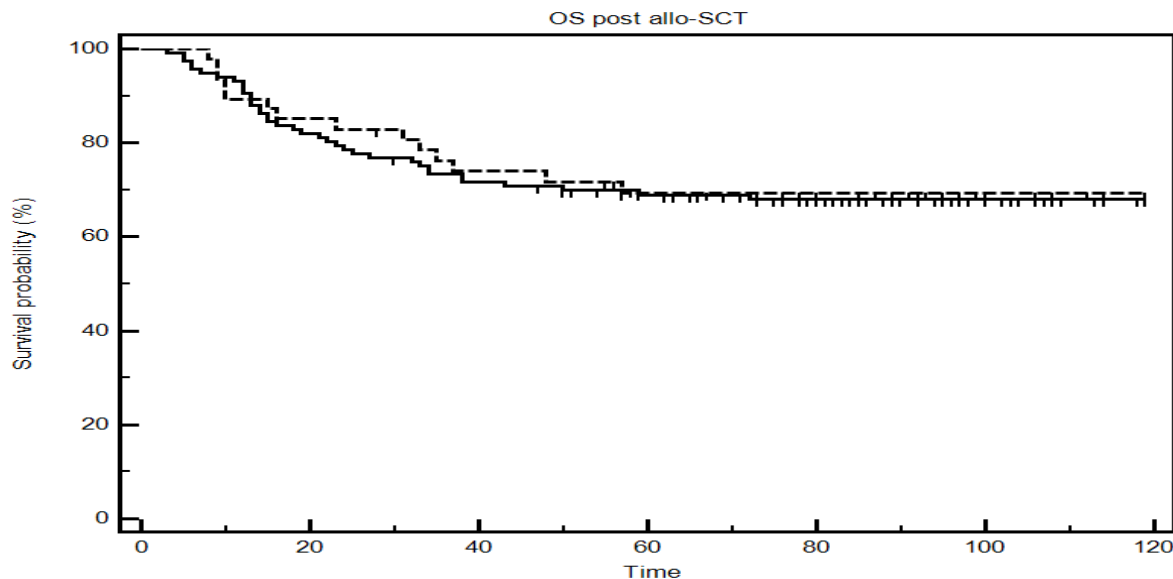


CONDITIONNEMENT ATTENUÉ (RIC)

blood

Early matched sibling hematopoietic-cell transplantation for adult AML in first remission using an age-adapted strategy: long-term results of a prospective GOELAMS study

RIC vs Allogreffe Standard: Survie globale à 10 ans identique



TYPE DE DONNEURS

- Historiquement, les études prospectives n'évaluaient que l'intérêt des donneurs familiaux
- Il n'y a pas de donneur familial dans 70 % des cas
- Diversification importante des cellules souches hématopoïétiques
 - Donneurs non apparentés
 - Sang placentaire

LAM D'EMBLEE REFRACTAIRE

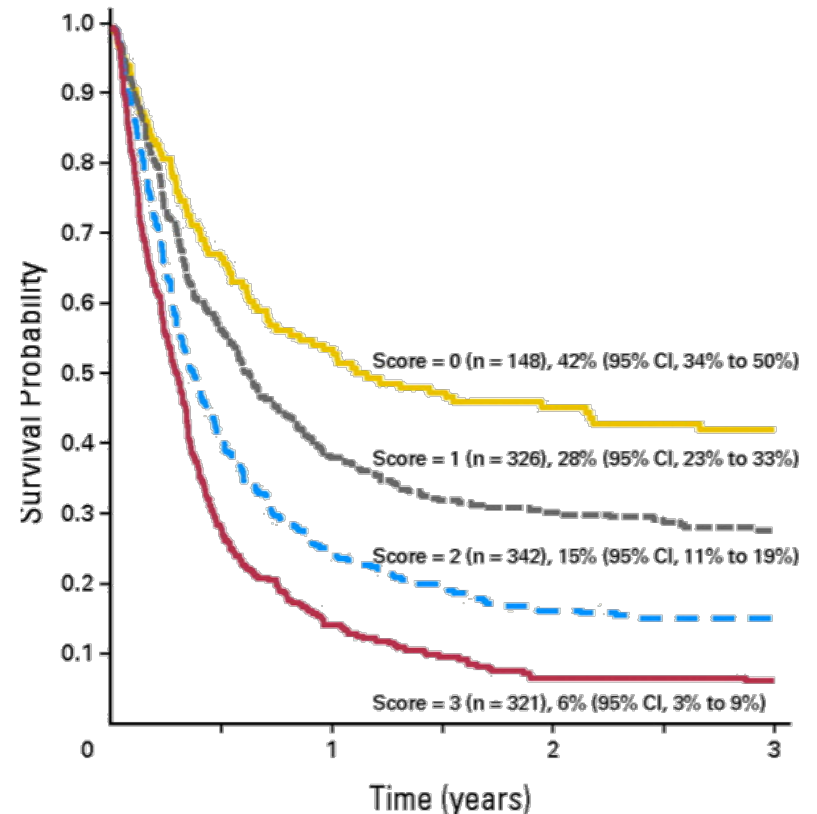
- 15 % des patients n'obtiendront pas de RC1
- Quelle définition?
 - Critères morphologiques de RC
 - Traitement reçu
- Séries rétrospectives
 - Cohortes anciennes
 - Groupes de patients très hétérogènes
- Quels patients éligibles ?
 - Risque de rechute majeure malgré l'allogreffe
 - Toxicité liée à la procédure importante
- Place du RIC (Schmid, Blood 2006) et du sang placentaire



LAM D'EMBLEE REFRACTAIRE

➤ Sur quels facteurs pronostiques s'appuyer?

Facteurs pronostiques	Score
Disease group -PIF ou first CR > 6M -First CR < 6M	0 1
Cytogenetics -Good/Intermediate -Poor	0 1
HLA match group -HLA identical sibling -Mismatched unrelated -Related other than identical sibling	0 1 2
Circulating blasts -Absent -Present	0 1
Karnofsky - > 90 - < 90	0 1



RECOMMANDATIONS ACTUELLES

GUIDELINES POUR LA STRATEGIE POST-REMISSION

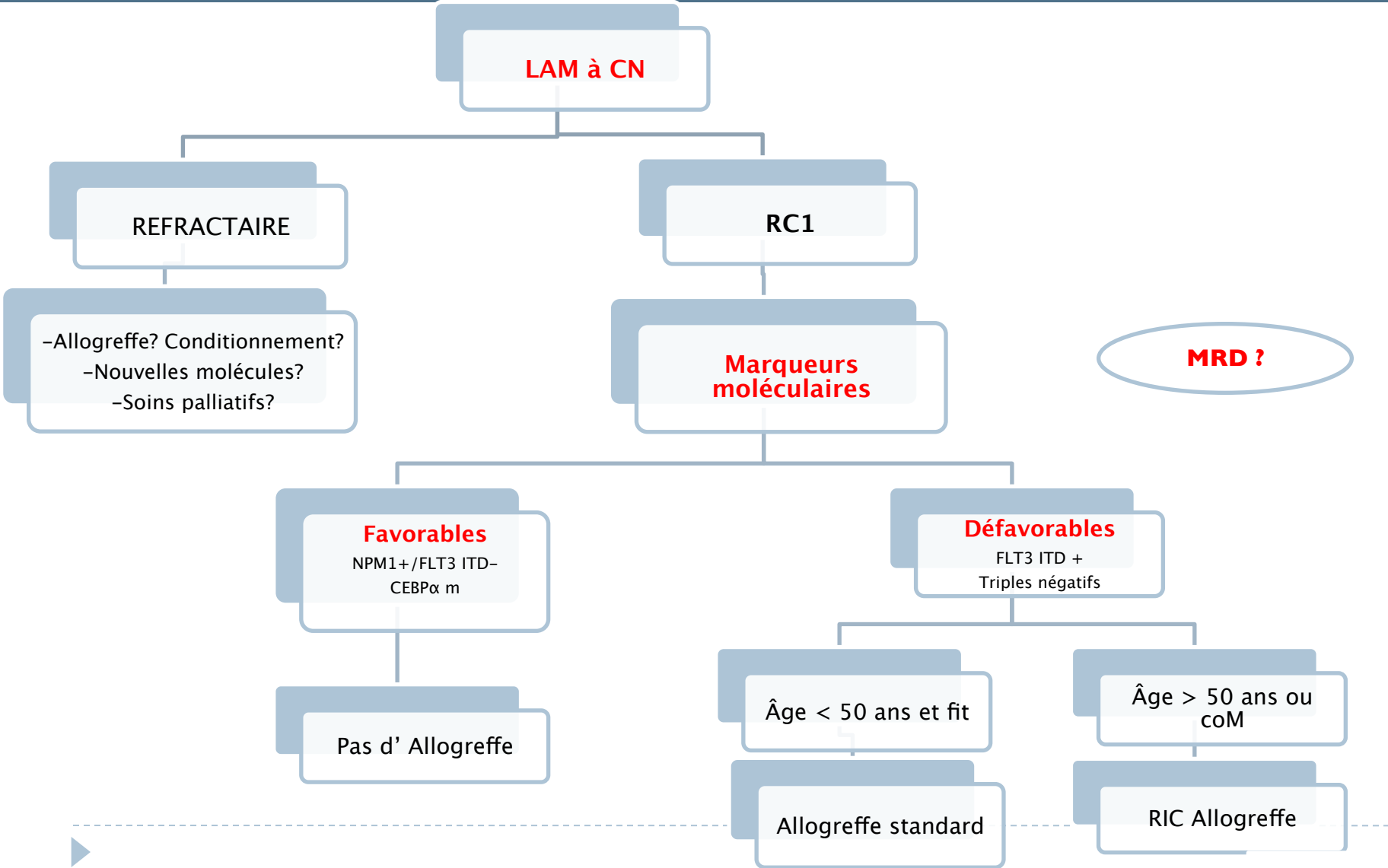
Patient characteristic	EBMT (2010)	ASBMT (2008)	BCSH (2006)	ESMO (2008)	NCCN (2010)
CR1	<ul style="list-style-type: none"> -Allo sibling SCT standard -Allo matched unrelated SCT (option) 	Allo SCT reasonable but not standard	Allo sibling SCT (clinical trial)	Allo sibling SCT	<ul style="list-style-type: none"> -Allo sibling SCT -Allo matched unrelated SCT -High AraC x2+Auto SCT -High Arac x 4 -Clinical trial

RECOMMANDATIONS ACTUELLES

GROUPES PRONOSTIQUES SELON L'EUROPEAN LEUKEMIA NET (ELN)

Genetic group	Subsets
FAVORABLE	t(8;21) inv(16) or t(16;16) Mutated NPM1 without FLT3 (CN) Mutated CEBP α (CN)
INTERMEDIATE I	Mutated NPM1 and FLT3-ITD (CN) Wild-type NPM1 and FLT3-ITD(CN) Wild-type NPM1 without FLT3-ITD (CN)
INTERMEDIATE II	t(9;11)(p22;q23) MLLT3-MLL Cytogenetics abnormalities not classified as favorable or adverse
ADVERSE	Inv(3)(q21q26.2) or t (3;3)(q21;q26.2); RPN1-EVI 1 T(6;9)(p23;q34); DEK-NUP 214 T(v;11)(v;q23); MLL rearranged -5 or del(5q); -7; abnormalities 17p Complex karyotype

PROPOSITION D'ALGORITHME DECISIONNEL

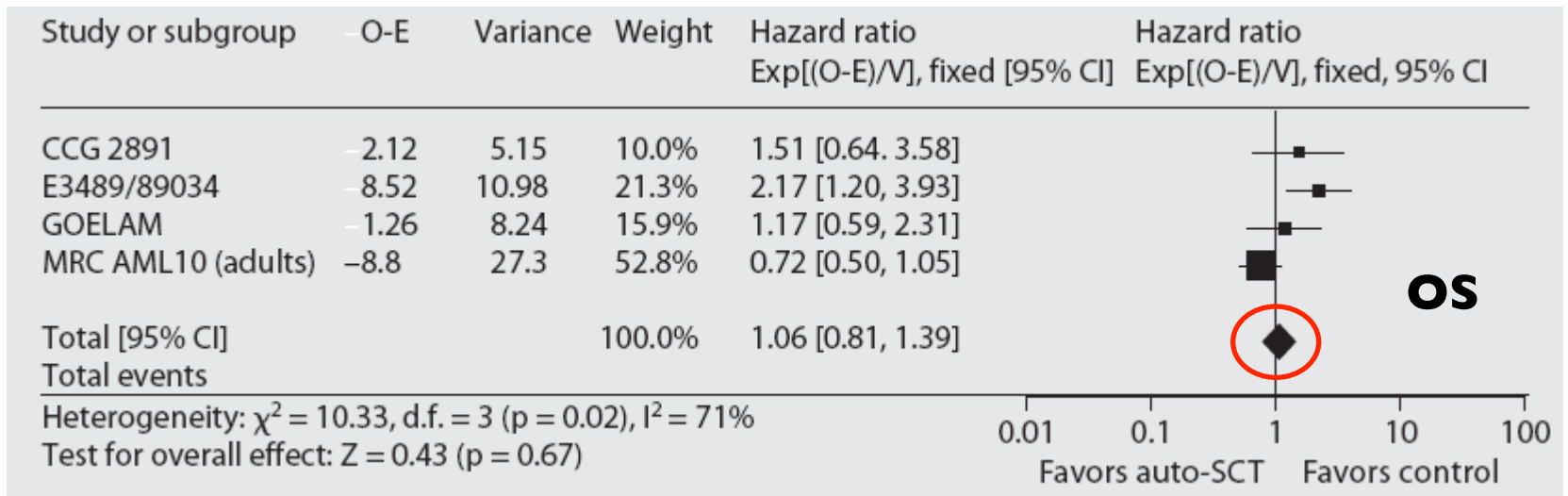


PLACE DE L'AUTOGREFFE DANS LES LAM A CARYOTYPE NORMAL

- Population cible
 - Pas d'indication d'allogreffe : groupe moléculaire favorable
 - Allogreffe non réalisable (unfit, pas de donneur)

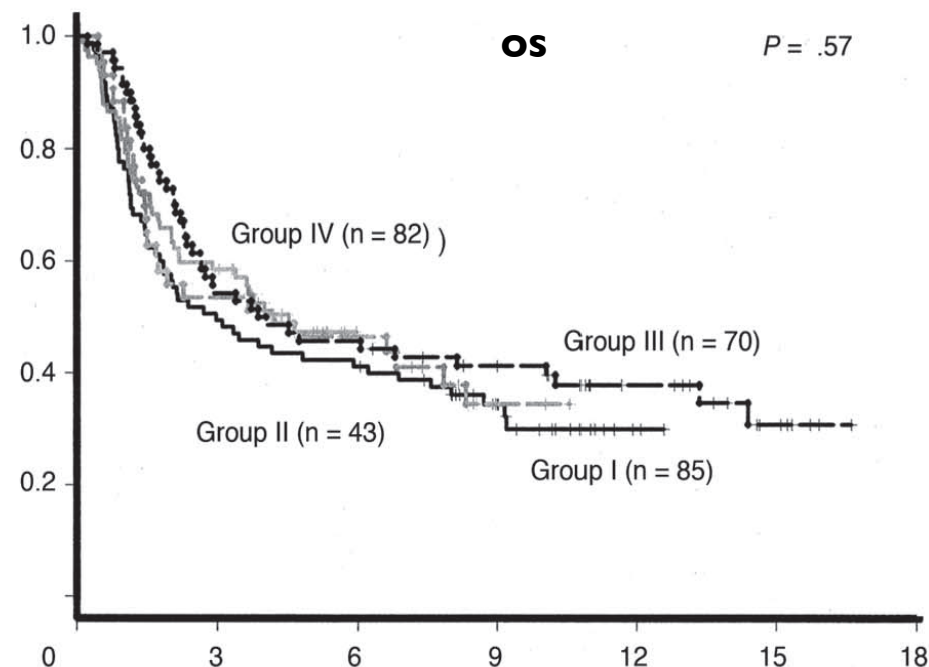
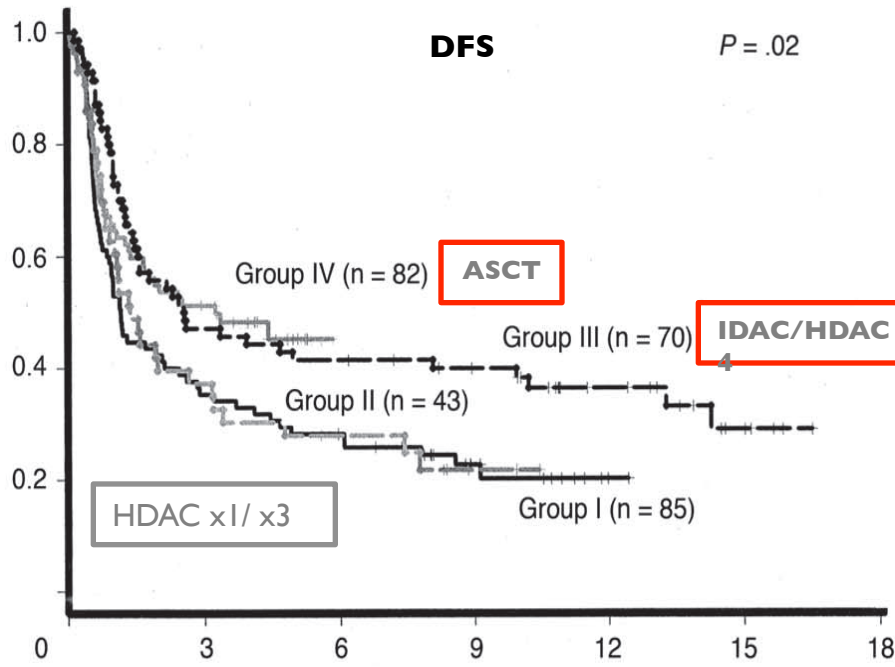
- Autogreffe versus Chimiothérapie de consolidation

Diminution du risque de rechute mais survie globale inchangée



PLACE DE L'AUTOGREFFE DANS LES LAM A CARYOTYPE NORMAL

Outcome of Induction and Postremission Therapy in Younger Adults With Acute Myeloid Leukemia With Normal Karyotype: A Cancer and Leukemia Group B Study



PLACE DE L'AUTOGREFFE DANS LES LAM A CARYOTYPE NORMAL

- Pas de supériorité démontrée de l'autogreffe par rapport aux chimiothérapies à base d'Aracytine.
- Limites
 - Cohortes anciennes
 - Emergence des prélèvements de CSP
 - Pas de prise en compte des caractéristiques moléculaires
- Perspectives
 - Etude LAM 2006 IR
 - Etude 2012 ALPHA-GOELAMS



CONCLUSIONS

- Les LAM à CN sont en réalité un groupe hétérogène masquant des disparités importantes en terme de risque de rechute
- Le choix de la stratégie post-rémission dépend directement du risque de rechute
- Celui-ci est actuellement évalué par:
 - Les marqueurs moléculaires (FLT3-ITD, NPM1, CEBP α)
 - L'analyse de la maladie résiduelle est en cours d'évaluation (reclassement en groupe défavorable de caryotypes normaux)
- En première rémission complète, le choix de l'allogreffe est guidé par:
 - Le risque de rechute
 - La faisabilité de la procédure aux vues de l'âge et des co-morbidités
 - L'âge n'étant pas une contre-indication en soi



CONCLUSIONS

➤ Problématiques

- Impact pronostique de nouveaux marqueurs moléculaires (DNMT3A, WT1...)
- Place du conditionnement atténué
- Type de donneurs
- Place des traitements ciblant les processus moléculaires en association avec l'allogreffe (Vaccination WT1, Anti-FLT3...)
- Place de l'Autogreffe
- LAM réfractaire

