UNIVERSITE PARIS DESCARTES
(PARIS 5)

Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2011 N°

THESE

Pour le

DOCTORAT en MEDECINE

DIPLÔME d'ÉTAT

Par

Raphaël ITZYKSON

Né le 19/02/1980 à Boulogne-Billancourt (92)

Présentée et soutenue publiquement le 30 Mai 2011

TRAITEMENT DE POST-REMISSION DES LAM *DE NOVO* DES SUJETS AGES ENTRE 65 ET 70 ANS : COMPARAISON DE DEUX ETUDES RANDOMISEES DU GROUPE ALFA

Jury :

Président du Jury : Monsieur le Professeur Hervé DOMBRET
Directeur de Thèse : Monsieur le Professeur Nicolas BOISSEL
Membres du Jury : Madame le Professeur Sylvie CASTAIGNE
Monsieur le Professeur Pierre FENAUX
Monsieur le Docteur Claude GARDIN

UNIVERSITE PARIS DESCARTES
(PARIS 5)

Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2011 N°

THESE

Pour le

DOCTORAT en MEDECINE

DIPLÔME d'ÉTAT

Par

Raphaël ITZYKSON

Né le 19/02/1980 à Boulogne-Billancourt (92)

Présentée et soutenue publiquement le 30 Mai 2011

TRAITEMENT DE POST-REMISSION DES LAM *DE NOVO* DES SUJETS AGES ENTRE 65 ET 70 ANS : COMPARAISON DE DEUX ETUDES RANDOMISEES DU GROUPE ALFA

Jury :
Président du Jury : Monsieur le Professeur Hervé DOMBRET
Directeur de Thèse : Monsieur le Professeur Nicolas BOISSEL
Membres du Jury : Madame le Professeur Sylvie CASTAIGNE
Monsieur le Professeur Pierre FENAUX
Monsieur le Docteur Claude GARDIN

Cadre réservé à l'Administration

Paris le
Vu et permis d'imprimer
Pour le Président de l'Université et par délégation

Je tiens à remercier le Professeur Hervé Dombret, qui m'a confié ce sujet de thèse et qui m'a fait l'honneur d'en accepter la présidence. Je souhaite lui témoigner ma gratitude pour le soutien qu'il m'apporte en cette fin d'internat.

Je souhaite remercier le Professeur Nicolas Boissel, qui m'a guidé tout au long de ce travail, mais également dans mes premiers pas de jeune interne.

J'adresse tous mes remerciements au Professeur Castaigne qui a accepté de faire partie de ce jury.

Le Professeur Fenaux et le Docteur Gardin ont également accepté de faire partie du jury. Ils ont pris une grande part à ma formation à l'hématologie et à la recherche clinique : qu'ils en soient vivement remerciés.

Ce travail n'aurait pu être conduit sans l'aval du conseil scientifique du groupe ALFA à qui je témoigne toute ma gratitude.

Je tiens ici à remercier toutes celles et ceux qui m'ont fait découvrir et choisir l'exercice de l'hématologie clinique, les joies et déconvenues de la recherche en hématologie, mais aussi ceux qui m'ont fait douter de façon salutaire.

Le Professeur François Sigaux, qui le premier, m'a fait découvrir l'existence de la discipline.

Le Docteur Emmanuel Raffoux, que j'ai vu à la paillasse et au lit du malade, et qui a achevé de me convaincre.

Les Professeurs Nicolas Boissel et Hervé Dombret, qui m'ont soutenu dans mes premiers pas d'interne, et bien au-delà.

Le Professeur Véronique Leblond, qui m'a confié mon premier travail de recherche clinique.

Le Professeur Gérard Socié, qui m'a un jour fait justement remarquer qu'il fallait avoir au moins une fois regretté d'avoir choisi cette spécialité pour s'y épanouir.

Le Professeur Fenaux et les Docteurs Adès et Gardin, qui m'ont tant appris, tant soutenu et qui continuent de le faire.

Le Professeur Solary, qui a accepté d'encadrer une deuxième thèse, de sciences cette fois, alors que la première n'était pas achevée.

Les co-internes et les copains de l'Association des Internes en Hématologie, notamment Sylvain, Stéphanie, Etienne, David, Thomas, et Géraldine.

Un immense merci à ceux qui avec toute l'ambigüité de cet anglicisme, me supportent au quotidien :

Tiphaine, bien sûr, à qui je dois tant, mais dont je n'ai pas oublié qu'elle fut de ceux qui m'ont convaincu de ne pas abandonner la médecine.

Ma mère qui a pris sa part en cela, et m'a tant aidé, ma famille.

Tous mes amis, notamment Fabrice, Julien, Benjamin et Aurélien, qui, lorsque je répondais à leurs appels téléphoniques depuis l'hôpital, m'ont invariablement demandé : « Rien de grave ? ». Merci de votre fidélité.

Les ami(e)s de la fac : Aurélie, Raky, Alice, Anne-Claire, Julien, Gaël, Myriam, Ghassan : qu'ils sachent qu'il m'a fallu plusieurs années d'hématologie pour dissiper le mystère du « stade C » de Binet.

J'adresse mon amical souvenir à Madame L., professeur de biologie au Lycée Janson de Sailly, qui, au décours d'une réunion d'orientation avait glissé : « je vois Raphaël faire n'importe quoi, sauf médecine ». Elle avait alors sans doute raison. J'espère qu'elle aurait tort aujourd'hui.

Je veux enfin saluer la mémoire de mon père, qui, découvrant dans mon enfance les limites de mes facultés arithmétiques, m'avait destiné à la boulange, puis, plus tard, malade, m'avait fait comme seule recommandation de me tenir à distance des maths appliquées.
Je laisse le soin à chacun, sur cet axe entre la vertu de la boulange et le vice des maths appliquées, de situer l'exercice de l'hématologie.

SOMMAIRE

ABREVIATIONS 7
INTRODUCTION 9
I) Epidémiologie 9
II) Classification 9
III) Pronostic 11
1. Facteurs pronostiques propres à la LAM 12
1.1 Formes de LAM secondaires 12
1.2 Facteurs pronostiques cytologiques 14
1.3 Facteurs pronostiques cytogénétiques 15
1.4 Anomalies moléculaires 16
1.5 Phénotype « Multi Drug Resistance » 18
1.6 Deux types biologiques de LAM du sujet âgé 18
2. Facteurs pronostiques propres au patient 19
IV) Traitement 20
1. Stratégie curative ou palliative 20
2. Difficultés méthodologiques spécifiques aux essais cliniques de LAM du sujet âgé 22
3. Identifier les patients candidats à un traitement intensif 24
4. Alternatives aux traitements intensifs 26
4.1 Aracytine à faible dose 27
4.2 Nouveaux agents cytotoxiques : clofarabine et sulfonylhydrazines 27
4.3 Thérapie « épigénétique : agents hypométhylants et inhibiteurs d'histone déacétylase 28
4.4 Anticorps monoclonaux : le gemtuzumab 29
4.5 Petites molécules inhibitrices : inhibiteurs de farnésyl-transférases et de FLT3 30
5. Modalités de la chimiothérapie d'induction 30
5.1 Dose intensité 31
5.2 Anthracycline 31
5.3 Aracytine 33
5.4 Facteurs de croissance granulocytaires 34
5.5 Troisième drogue cytotoxique 35
5.6 Agent différenciant 35
5.7 Modulation du phénotype MDR 36
6. Traitements de post-rémission chez le sujet âgé 37
6.1 Chimiothérapie de consolidation 37
6.2 Autogreffe de cellules souches hématopoïétiques 39
6.3 Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques à condition atténué 40
6.4 Traitements d'entretien 41
7. Recommandations européennes 45
IV) Les essais cliniques du groupe ALFA 45
1. Essai ALFA 9801 46
1.1 Bases de l'essai 9801 46
1.2 Schéma de l'essai 9801 46
1.3 Résultats de l'essai 9801 47
2. Essai ALFA 9803 47
2.1 Bases de l'essai 9803 47
2.2 Schéma de l'essai 9803 48
2.3 Résultats de l'essai 9803 48
3. Quel traitement pour les patients âgés de 65 à 70 ans atteints de LAM *de novo* ? 49

PATIENTS ET METHODES 51
1. Patients et critères d'éligibilité 51
2. Traitements : 52
3. Cytogénétique 53
4. Index de Décision 53
5. Critères de réponse 54
6. Critères de jugement et méthodes statistiques 54
RESULTATS 55
1. Caractéristiques des patients 55
2. Réponse au traitement d'induction et survie globale 57
3. Influence du protocole 58
4. Influence de la stratégie de consolidation sur le devenir après rémission complète 61
5. Influence de l'anthracycline 62
DISCUSSION 65
CONCLUSION 69
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES 70
ANNEXE: ARTICLE 85

ABREVIATIONS

AHA : Anomalie hématologique antérieure

AREB-t : Anémie réfractaire avec excès de blastes en transformation

AraC : Aracytine

ATRA : Acide tout-*trans* rétinoïque

CCI : *Charlson Comorbidity Index*

CEBPA : *CCAAT/enhancer binding protein alpha*

CSH : Cellule souche hématopoïétique

CSP : Cellule souche périphérique

DFS : Survie sans maladie (*Disease-free survival*)

DML : Dysplasie multi-lignée

DNR : Daunorubicine

EBMT : *European Bone Marrow Transplantation*

ELN : European LeukemiaNet

EU : Etats Unis d'Amérique

FAB : *French-American-British*

FLT3 : *Fms-like tyrosine kinase 3*

FLT3-ITD : *Fms-like tyrosine kinase 3 internal tandem duplication*

G-CSF : *Granulocyte colony stimulating factor*

GM-CSF : *Granulocyte/monocyte colony stimulating factor*

GO : Gemtuzumab ozogamycine

GVL : *Graft versus leukemia*

HR : *Hazard Ratio*

HLA : *Human Leukocyte Antigen*

IC 95% : Intervalle de confiance à 95%

IDA : Idarubicine

IFNα : Interféron alpha

IL-2 : Interleukine 2

LA : Leucémie aiguë

LAM : Leucémie aiguë myéloïde

LAM-CBF : Leucémie aiguë myéloïde à *Core Binding Factor*

LAM-CM : Leucémie aiguë myéloïde à caractéristiques myélodysplasiques

LAM-CN : Leucémie aiguë myéloïde à cytogénétique normale

LAM-t : Leucémie aiguë myéloïde induite par les traitements cytotoxiques

LAP : Leucémie aiguë promyélocytaire

LDH : Lactate Déshydrogénase

MDR : *Multidrug resistance*

miARN : micro-acides ribonucléiques

MLL : *Mixed lineage leukemia*

MLL-PTD : *Mixed lineage leukemia partial tandem duplication*

MN1 : *Meningioma1*

MTZ : Mitoxantrone

OMS : Organisation mondiale de la santé

OS : Survie globale (*Overall survival*)

NK : *Natural Killer*

NPM1 : *Nucleophosmin1*

P-gp : P-glycoprotéine

PS : *Performance Status*

RC : Rémission complète

RCp : Rémission complète sans récupération plaquettaire

SMD : Syndromes myélodysplastiques

SMP : Syndrome myéloprolifératif

VP16 : Etoposide

Nota Bene : les acronymes de groupes collaboratifs et de schémas de chimiothérapie ne sont pas repris ici et figurent en toutes lettres dans le texte.

INTRODUCTION

I) Epidémiologie

On compte 31 500 nouveaux cas de leucémies aiguës (LA) par an aux Etats-Unis (EU), et bien qu'elles ne comptent que pour 3% des cancers, elles constituent la première cause de mortalité par cancer chez les sujets de moins de 40 ans [1]. Les leucémies aiguës myéloïdes (LAM) représentent 80% des LA de l'adulte et leur incidence a été estimée à 3,6 cas pour 100 000 habitants aux EU sur la période 2001-2005 [2]. Cette incidence est maximale aux EU, en Australie, et en Europe occidentale [3]. Elle est croissante avec l'âge puisqu'aux EU entre 2000 et 2003, l'incidence était de seulement 1,8 cas pour 100 000 avant l'âge de 65 ans, mais de 17 pour 100 000 au delà [2]. L'âge médian au diagnostic est donc estimé entre 65 et 69 ans aux EU [2], comme en Europe [4, 5]. Les LAM du sujet âgé représentent d'autant plus un problème de santé publique qu'une augmentation récente d'incidence a été observée [6], potentiellement du fait du vieillissement des populations occidentales et de l'accroissement de l'administration d'agents cytotoxiques leucémogènes dans le traitement des cancers.

II) Classification

La première classification internationale des LAM de l'adulte émanait d'un comité d'experts Franco-Américano-Britannique (classification FAB), et reposait exclusivement sur des critères cytologiques. Elle permettait de distinguer huit entités (LAM0 à 7) en regroupant les LAM selon la lignée d'origine de la population blastique, et le niveau de blocage de la maturation myéloïde résiduelle [7]. Cependant, la classification FAB n'a pas de caractère pronostique hormis dans le cas de ses entités les plus rares (LAM6, LAM7), de pronostic défavorable, et le pronostic devenu très favorable des leucémies aiguës promyélocytaires (LAM3 ou LAP), caractérisées par la présence d'une translocation t(15 ;17) aboutissant à un gène de fusion *PML-RARA* (ou d'exceptionnels variants impliquant d'autres partenaires que *PML*), et par une excellente réponse aux traitements associant chimiothérapie intensive et acide tout-*trans* rétinoïque (ATRA) [8].

A la fin des années 1990, un groupe d'experts sous l'égide de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a donc proposé de faire reposer la classification des LAM sur la présence ou non d'une anomalie cytogénétique récurrente, les entités du FAB ne servant plus qu'à dissocier les LAM sans anomalie cytogénétique récurrente [9]. Cette nouvelle classification (dite OMS 2001) intégrait également une anomalie cytologique non prise en compte dans le FAB, la dysplasie multilignée,

proposée comme distinguant des LAM proches des syndromes myélodysplasiques, et de pronostic inférieur aux autres LAM *de novo* (*cf. infra*). Enfin, plus récemment, les experts de l'OMS ont proposé une révision de la classification, qui tient compte des progrès de la caractérisation moléculaire des LAM, et regroupe sous la dénomination « LAM avec caractéristiques myélodysplasiques » (LAM-CM) les entités suivantes :

- LAM survenant au décours d'un syndrome myélodysplasique (SMD) connu
- LAM sans phase de SMD connue mais présentant une dysplasie multilignée (DML)
- LAM sans phase de SMD connue mais présentant une anomalie cytogénétique évocatrice de SMD.

La classification OMS 2008 qui en résulte est présentée dans le Tableau 1, et les anomalies cytogénétiques de type « myélodysplasique » dans le Tableau 2. La valeur pronostique des éléments biologiques pris en compte dans cette classification est analysée individuellement *infra*, mais la valeur pronostique péjorative de l'entité « LAM-CM » a récemment pu être validée sur une cohorte rétrospective [10].

Tableau 1 : Leucémies aiguës myéloïdes et pathologies apparentées selon la classification OMS 2008
*entités provisoires

LAM avec anomalies génétiques récurrentes
LAM avec t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1
LAM avec inv(16)(p13.1q22) ou t((16;16)(p13.1;q22); CBFB-MYH11
leucémie aiguë promyélocytaire avec t(15;17)(q22;q12); PML-RARA
LAM avec t(9;11)(p22;q23); MLLT3-MLL
LAM avec t(6;9)(p23;q34); DEK-NUP214
LAM avec inv(3)(q21q26.2) ou t(3;3)(q21;q26.2); RPN1-EVI1
LAM (megacaryoblastique) avec t(1;22)(p13;q13); RBM15-MKL1
LAM avec mutation NPM1*
LAM avec mutation CEBPA*
LAM avec caractéristiques myélodysplasiques
Hémopathies myéloïdes induites par une thérapeutique
LAM sans spécification
LAM avec différenciation minimale (LAM0)
LAM sans maturation (LAM1)
LAM avec maturation (LAM2)
Leucémie aiguë myélomonocytaire (LAM4)
Leucémie aiguë monoblastique/monocytaire (LAM5a et 5b)
Leucémie aiguë érythroblastique (LAM6)
Leucémie érythroblastique pure (LAM6a)
Erythroleucémie, érythroïde/myeloïde (LAM6b)
Leucémie aiguë mégacaryoblastique
Leucémie aiguë à basophiles
Panmyélose aiguë avec myélofibrose
Sarcome granulocytaire
Myéprolifération des trisomies 21 constitutionnelles
Myélopoïèse transitoirement anormale
LAM associée aux trisomies 21 constitutionnelles
Leucémie aiguë à cellules dendritiques plasmocytoïdes

Tableau 2 : Anomalies cytogénétiques de type myélodysplasique selon la classification OMS 2008

Anomalies déséquilibrées	Anomalies équilibrées
del(7q) ou -7	t(11;16)(q23;p13.3)
del(5q) ou -5	t(3;21)(q26.2;q22.1)
i(17q) ou t(17p)	t(1;3)(p36.3;q21.1)
del(13q) ou -13	t(2;11)(p21;q23)
del(11q)	inv(3)(q21q26.2)
del(12p) ou t(12p)	t(6;9)(p23;q34)
del(9q)	
idic(X)(q13)	
caryotype complexe (≥ 3 anomalies) impliquant au moins une des anomalies sus-mentionnées	

III) Pronostic

Le pronostic des LAM en général est défavorable, puisque l'estimation à 5 ans de la survie globale est de 21,9% entre 1996 et 2004 [2].

L'âge intervient comme facteur pronostique péjoratif de façon continue au-delà de l'âge de 5 ou 10 ans [11]. La plupart des groupes collaboratifs considèrent un patient atteint de LAM comme « âgé » au-delà de 60 ans (Tableau 3). Outre que cet âge correspond à la médiane de survenue des LAM, il pourrait s'agir d'un tournant dans la présentation biologique des LAM [12]. Cependant un seuil à 70-75 ans a parfois été retenu pour définir les sujets ne recevant pas de chimiothérapie intensive [13-17], notamment du fait de la mise au point de stratégies d'allogreffe à conditionnement atténué jusqu'à cet âge.

Chez le sujet âgé, le pronostic est particulièrement réservé, puisque, dans une étude de registre nord-américaine, la survie médiane était estimée à 2 mois, et que seuls 6% des patients étaient encore en vie à deux ans du diagnostic [18]. Ces résultats sont superposables à ceux obtenus dans le cadre d'essais cliniques [19] et ce bien que les patients âgés inclus dans ces essais ne puissent être tenus pour représentatifs de l'ensemble de la population des sujets âgés porteurs de LAM (*cf. infra*). Paradoxalement, bien que les essais cliniques n'aient pas mis en évidence de gain de survie chez le sujet âgé sur les dernières décennies [11], les études de population [4, 20-23] observent que le pronostic des sujets âgés s'est néanmoins légèrement amélioré, à l'exception des LAM secondaires aux SMD [4]. Ceci suggère, à défaut d'innovations thérapeutiques anti-leucémiques, un progrès dans l'accès aux soins intensifs [4, 20-24], et éventuellement dans les traitements de support (notamment les agents anti-infectieux).

L'influence du vieillissement sur le pronostic n'est pas constant lors de l'ensemble des phases du traitement ; il semble s'exercer essentiellement au cours de la première année de la maladie [11], voire ne pas influencer la survie post-rémission [25]. Au cours du vieillissement, on observe à la fois une diminution du taux et de la durée de rémission complète (RC), et une augmentation du risque de mort en induction, respectivement [26]. Ceci souligne l'importance de l'âge en terme à la fois de mortalité liée au traitement, mais également de résistance primaire ou de rechute précoce.

En effet, une chimiorésistance (définie comme la persistance de blastes dans le sang ou dans la moelle à plus de 7 jours du début de la chimiothérapie intensive [27]) est en cause dans le décès de 75% des sujets âgés atteints de LAM [11]. Le vieillissement modifie donc la biologique de la LAM et fragilise son hôte. La plupart des facteurs pronostiques cliniques et biologiques péjoratifs décrits dans les LAM sont ainsi intriqués chez le sujet âgé.

1. Facteurs pronostiques propres à la LAM

1.1 Formes de LAM secondaires

Environ 20% des LAM du sujet âgé sont considérées comme secondaires, par opposition aux formes *de novo* [19, 28-32]. L'incidence des LAM secondaires augmente avec l'âge. Dans deux essais concomitants du groupe britannique « Medical Research Council » (MRC), leur fréquence était estimée à 7% chez les sujets de moins de 56 ans [33] contre 24% au-delà [29]. Encore cette fréquence est-elle sans doute sous-estimée dans les essais cliniques, dont elles sont le plus souvent exclues [25]. Les LAM secondaires peuvent être l'évolution naturelle d'une hémopathie maligne chronique prouvée : SMD, ou plus rarement syndrome myéloprolifératif (SMP), soit être induites par un traitement par chimiothérapie ou radiothérapie (LAM-t) [34]. L'ensemble de ces LAM secondaires se distingue des formes *de novo* par leur présentation, et surtout leur pronostic, péjoratif [1, 34], au point de justifier désormais de sous-ensembles distincts dans les classifications OMS ([35, 36], Tableau 1).

i. LAM induites par les traitements

L'exposition à un agent toxique tel que le benzène [37], notamment lors de la consommation de tabac [38] augmente le risque de développer une LAM. Cependant, le terme de LAM-t est restreint aux formes induites par les radiations ionisantes [39], ou les agents de chimiothérapie, notamment alkylants et inhibiteurs de topo-isomérase II [40]. Parmi celles-ci, les formes induites par les alkylants

sont les plus fréquentes. Elles surviennent 5 à 10 ans après l'exposition, et se caractérisent par la fréquence des anomalies des chromosomes 5 et 7 (del5q/-5 ; del7q/-7). Celles induites par les inhibiteurs de topo-isomérase II (anthracyclines, etoposide) sont de survenue plus précoce (1 à 5 ans après l'exposition), et présentent le plus souvent des remaniements du bras long du chromosome 11 (11q), ou des translocations équilibrées (t(15 ;17), t(8 ;21)) [40]. Une perte de fonction du gène suppresseur de tumeur p53 est également retrouvée dans 30% des LAM-t [41], ce qui pourrait expliquer leur pronostic péjoratif, y compris par rapport aux LAM à cytogénétique identique survenant *de novo* [34, 40, 42, 43].

ii. Transformations de syndromes myéloprolifératifs (SMP)

Ces formes représentent un sous-ensemble minoritaire, dont la fréquence est difficile à établir, du fait de leur faible représentation dans les essais cliniques et du manque d'études de cohorte. Leur pronostic est particulièrement défavorable, la survie à un an étant estimée à 27% dans une série [44]. La cytogénétique est défavorable dans un cas sur deux. La contribution relative de la biologie du SMP sous-jacent et des traitements reçus pour le SMP (alkylants, phosphore radioactif) dans ce pronostic est débattu, mais il semble s'agir de deux contributions indépendantes [44]. Leur devenir avec les traitements conventionnels est mal connu. Dans une série récente, le taux de RC après chimiothérapie intensive a été estimé à 50% [44], chez des patients vraisemblablement sélectionnés pour leur présentation favorable (eg. cytogénétique normale).

iii. Transformations de syndromes myélodysplasiques

Les deux tiers des LAM secondaires du sujet âgé surviennent au décours d'un SMD prouvé [19, 30]. D'importantes différences d'incidence sont notées entre cohortes, mais le seuil de blastose médullaire définissant la transformation en LAM, fixé à 30% dans la classification FAB [7], a été abaissé à 20% dans les classifications OMS successives, qui incluent donc parmi les LAM les anciennes « anémies réfractaires avec excès de blastes en transformation » (AREB-t ; 20 à 30% de blastes) du FAB. La place des AREB-t entre SMD et LAM reste controversée [45, 46]. Les LAM post-SMD se caractérisent par une leucocytose et un pourcentage de blastes médullaires inférieurs au diagnostic, une fréquence accrue de cytogénétiques défavorables [47], et surtout un moins bon pronostic. Ceci tient à un taux de RC inférieur [29], du fait d'une fréquence accrue de chimiorésistance [29], voire d'un excès de morts en induction [19], qui pourrait être lié à l'ancienneté des cytopénies (risque fongique de la neutropénie chronique, complications transfusionnelles chroniques, notamment hémosidérose [48]). Par ailleurs, la durée de rémission, et donc les survies globale et sans rechute sont également raccourcies chez ces patients [19, 29].

iv. LAM secondaires à une « anomalie hématologique antérieure »

Certains auteurs ont proposé la notion d' « anomalie hématologique antérieure » (AHA) pour distinguer les situations où préexiste à la LAM une anomalie de l'hémogramme (en règle une ou plusieurs cytopénies) sans diagnostic prouvé par un myélogramme. Une AHA peut correspondre à un SMD non diagnostiqué, mais aussi à une cytopénie bénigne, notamment carentielle, fréquente chez le sujet âgé [49]. L'incidence d'une AHA avant développement d'une LAM chez le sujet âgé a été estimée à 56% dans une série sélectionnée [13] et semble porter une valeur pronostique péjorative indépendante de la cytogénétique [13, 50]. L'AHA en soi n'est pas retenu comme critère diagnostique par l'OMS.

1.2 Facteurs pronostiques cytologiques

i. leucocytose

La leucocytose est un facteur pronostic dans de nombreuses séries de LAM du sujet âgé [13, 51]. Pourtant, en moyenne, la leucocytose diminue avec l'âge ([26, 33] comparé à [29]). Cette observation pourrait cependant refléter un biais de sélection, les sujets âgés hyperleucocytaires pouvant être sous-représentés dans les essais cliniques [25]. Le pourcentage de blastes périphériques est également pronostique pour certains auteurs [52].

ii. dysplasie multilignée (DML)

La DML est définie sur le plan cytologique comme la présence d'une dysplasie sur plus de 50% des cellules d'au moins deux des trois lignées hématopoïétiques (granuleuse, érythroïde, et mégacaryocytaire). Une DML a été rapportée dans 64% des cas de LAM diagnostiquées après 55 ans [52-54]. La présence d'une DML est fortement associée à un âge élevé, à une cytogénétique défavorable, et *a fortiori* à l'existence d'une phase de SMD antérieure, bien qu'une DML puisse être observée dans des LAM *de novo*. Certains auteurs ayant retrouvé en analyse multivariée un rôle pronostic de la DML indépendant de ces facteurs (âge, cytogénétique, LAM post-SMD) [55, 56], cette notion a été prise en compte dans les classifications OMS [9]. Des séries de patients de plus grande taille ont été étudiées depuis, qui n'ont pas retrouvé de valeur pronostique indépendante de la DML, [57-60], peut-être parce que sa reproductibilité inter-observateur est limitée.

1.3 Facteurs pronostiques cytogénétiques

Dans l'ensemble des essais cliniques de LAM, notamment du sujet âgé, le facteur pronostique le plus constamment, et le plus fortement corrélé à la réponse au traitement et à la survie n'est pas l'âge, mais la cytogénétique [26, 61, 62]. Cette valeur pronostique s'exerce tout au long du traitement par chimiothérapie intensive, y compris au-delà de la RC [63].

La fréquence accrue des cytogénétiques défavorables avec le vieillissement [64], tient notamment à la recrudescence des caryotypes dit « complexes » [65]. Outre le nombre moyen d'anomalies, le type d'anomalies se modifie également avec l'âge. Les translocations équilibrées diminuent en fréquence relative, notamment celles de valeur pronostique favorable : translocation t(15 ;17) et variants rares des leucémies aiguës promyélocytaires, translocation t(8;21) et inversion du chromosome 16 inv(16)/t(16 ;16) des LAM à « Core Binding Factor » (LAM-CBF). A l'inverse, les anomalies déséquilibrées entraînant une perte ou un gain net de matériel chromosomique sont plus fréquentes [62, 65]. Les délétions, totales (monosomies) ou partielles sont plus fréquentes que les gains [64, 66]. Elles impliquent notamment les chromosomes 5, 7 et 17. Les délétions de ces chromosomes sont nettement associées au caractère complexe [64]. Il a été récemment suggéré que les monosomies portent une valeur pronostique plus forte que la complexité du caryotype [67]. Cette présentation cytogénétique particulière des LAM du sujet âgé est à rapprocher de celle observée dans les SMD [47, 68, 69], justifiant la récente catégorisation cytogénétique des LAM-CM par l'OMS (Tableau 2, [36]).

Différents groupes collaboratifs ont établi des stratifications pronostiques des cytogénétiques de LAM du sujet âgé sur la base de cohortes de patients uniformément traités dans le cadre d'essais cliniques [64, 70-72]. Elles sont récapitulées dans le Tableau 3. Les différences principales entre ces classifications portent sur la définition des caryotypes complexes et des anomalies cytogénétiques favorables.

Le caryotype complexe est défini par la coexistence de 3 ou plus anomalies de nombre ou de structure chromosomiques, y compris au sein de sous clones différents [73]. Certains auteurs [64, 70] ont rapporté qu'un seuil minimal de 5 aberrations puisse être porteur d'une valeur pronostique défavorable plus forte à la fois en taux de RC et en survie. Cette distinction entre 3 et 5 anomalies n'est pas retrouvée par toutes les études [17, 72]. De plus, la proportion de patients dont le caryotype est inclus dans la zone « indécise » de 3 ou 4 aberrations est faible (estimée à 4% dans [70]), et leur taux de RC est significativement abaissé par rapport aux caryotypes normaux [70]. Il semble donc licite de conserver le seuil classique de 3 anomalies pour définir le caryotype complexe comme critère de décision clinique.

Bien que les LAP ne soient pas représentées dans certaines classifications du fait de l'existence de protocoles propres à ce groupe, la valeur pronostique favorable des LAP même chez le sujet âgé n'est pas débattue [74]. Parmi les LAM-CBF, seule une classification, celle du groupe allemand *Acute Myeloid Leukemia Study Group* (AMLSG), considère les t(8;21) comme de pronostic intermédiaire et non favorable. Ce pronostic relativement inférieur des t(8 ;21) par rapport aux inv(16) est conforme à d'autres séries prospectives [62, 75], mais n'a pas été retrouvé dans la plus grande série de LAM-CBF du sujet âgé publiée à ce jour [76].

Les autres différences portent sur de petits effectifs de patients, et ne pourraient être départagées que par une méta-analyse, ou des cohortes de validation.

Tableau 3 : Classifications cytogénétiques proposées dans les LAM du sujet âgé

Groupe collaborateur	MRC	CALGB	AMLSG	HOVON
Nombre de patients	1055	635	361	260
Age	> 55 ans	> 60 ans	> 60 ans	> 60 ans
Méthodologie	univarié	arbre de régression	cox	univarié
Cohorte de validation	oui (MRC AML10)	non	non	non
Risque favorable	t(15;17), inv(16), t(8;21)	inv(16), t(8;21)	t(15;17), inv(16)	t(8;21), inv(16)
%	7%	5%	7%	2%
Risque intermédiaire	normal, + 8, anomalie 11q23, autre	autres	normal, t(8;21),an. 11q23, +8*, +11*	normal, del(7q), -Y
%	73%	75%	58%	67%
Risque défavorable	del(5q)/-5, -7, an. 3q, complexe (≥ 5)	"anomalies rares" [(t(6;9), an. 3q,…], complexe (≥ 5)	autres	an. 3q, -5/del5q, -7, +8, +11, 11q23, 12p-, an. 17, complexe (≥ 3)
%	20%	20%	35%	31%
Référence	[64]	[70]	[17]	[72]

*hors caryotypes complexes

1.4 Anomalies moléculaires

Au cours des dernières années, les progrès importants de la caractérisation moléculaire des LAM ont permis une meilleure connaissance de la biologie des LAM *de novo* [77], ainsi qu'une stratification pronostique des LAM à caryotype normal (LAM-CN) des sujets jeunes [78]. Cette stratification moléculaire est désormais utilisée comme critère de décision clinique, notamment pour délimiter les indications d'allogreffe en première rémission complète [79]. Enfin, des agents thérapeutiques ciblant ces anomalies moléculaires ont commencé à être évalués [80]. Parmi les anomalies moléculaires plus fréquentes, l'existence d'une duplication en tandem (*internal tandem*

duplication, ITD) du domaine juxta-membranaire du récepteur de tyrosine kinase *fms-like tyrosine kinase 3* (*FLT3-ITD*) confère une valeur pronostique relativement péjorative, de même que la duplication en tandem (*partial tandem duplication*) du gène *mixed lineage leukemia* (*MLL-PTD*) [77]. A l'inverse, les mutations ponctuelles du gène *nucleophosmin1* (*NPM1*), notamment en l'absence de duplication concomitante de *FLT3* (génotype NPM1+/FLT3-ITD-), ou les mutations du facteur de transcription *CCAAT/enhancer binding protein alpha* (*CEBPA*) sont de valeur pronostique favorable [81, 82].

L'épidémiologie moléculaire des LAM du sujet âgé reste à ce jour moins bien connue. La fréquence des anomalies moléculaires de pronostic défavorable dans le groupe des LAM à caryotype normal chez le sujet âgé, semble comparable à celle observée chez le sujet jeune : *MLL-PTD* 4-5% [83, 84] contre 5-11% chez le sujet jeune [78], *FLT3-ITD* 25-35% [83-85], contre environ 35% [78]. L'incidence des mutations de *RAS* et de *TP53* est 19% et 9%, respectivement [84]. Dans une étude incluant ces quatre anomalies, seules les mutations de *TP53* se voyaient attribuées une valeur pronostique péjorative en analyse univariée, probablement du fait de leur forte association aux cytogénétiques défavorables [84]. A l'inverse, la duplication de *FLT3* n'affecte pas le taux de RC, mais réduit la survie sans maladie (*disease-free survival*, DFS) et la survie globale (*overall survival*, OS) [84-86].

La fréquence des mutations de *NPM1* au sein des LAM-CN du sujet âgé est débattue : elle est inférieure à celle observée chez les adultes jeunes pour certains auteurs (42% après 60 ans contre 61% avant 60 ans dans une série allemande [12]), et superposable pour d'autres (58% avant comme après 60 ans dans deux essais de chimiothérapie intensive conduits par le *Cancer And Leukemia Group B*, CALGB [87]). Dans cette dernière étude, la présence d'une mutation de *NPM1* était associée à un taux de RC supérieur (plus de 80%), et à un bénéfice de survie globale et de survie sans maladie indépendant du statut *FLT3* [87]. Une autre étude a confirmé le taux de RC plus élevé chez les sujets de plus de 60 ans porteurs d'une mutation de *NPM1* de façon indépendante du statut *FLT3* [88]. Dans une grande série allemande portant sur 663 patients âgés de plus de 60ans, le statut *NPM1*, mais pas le statut *FLT3*, influençait de façon indépendante la survie globale [89]. A contrario, d'autres séries de sujets âgés n'ont pas retrouvé de pronostic favorable à long terme dans le sous-groupe *NPM1*+/*FLT3-ITD*- [90, 91], possiblement du fait de différences de traitement ou d'effectifs inférieurs dans ces études. Il a enfin été suggéré que la présence d'une mutation isolée de *NPM1* définisse un sous-groupe bénéficiant de l'adjonction d'ATRA à la chimiothérapie intensive [83], mais ces résultats n'ont pas été confirmés. Aucune valeur pronostique n'a été attribuée aux mutations de *CEBP*α chez le sujet âgé à ce jour [87]. Les mutations de *Wilms Tumor 1* (*WT1)*, de pronostic défavorable chez le sujet jeune, semblent être également péjoratives chez le sujet âgé, bien que leur fréquence soit rare (7% des LAM-CN) [92].

Ainsi, il est possible que la valeur pronostique du statut *FLT3* et *NPM1* chez le sujet âgé soit minorée par rapport aux sujets jeunes parce qu'elle est masquée par le poids des autres facteurs pronostiques, ou par l'intensité réduite des traitements dans cette population [93]. En effet, les profils d'expression génique et de micro acides ribonucléosidiques (miARN) des LAM-CN avec mutations de *NPM1* ne semblent pas varier avec l'âge [87].

1.5 Phénotype « Multi Drug Resistance »

D'autres caractéristiques intrinsèques des LAM affectent la réponse au traitement chez le sujet âgé. C'est notamment le cas du phénotype de résistance multi-drogue (*multidrug resistance*, MDR). Il correspond à l'expression à la surface des cellules leucémiques d'une P-glycoprotéine (P-gp) qui assure l'efflux de différents xénobiotiques, parmi lesquels un grand nombre de cytotoxiques : les anthracyclines, l'étoposide, mais également la chalichéamycine, molécule effectrice de la cytotoxicité du gemtuzumab ozogamycin (GO ; [94]). Le phénotype MDR est déterminé en cytométrie de flux par un test fonctionnel d'efflux, technique plus précise que la mesure, également en cytométrie de flux, de l'expression membranaire de la protéine P-gp. Les patients porteurs d'un phénotype MDR ont une probabilité accrue de chimiorésistance à une cure d'induction comportant une anthracycline [50, 95-100]. Chez le sujet âgé, la fréquence de ce phénotype est nettement accrue, pouvant atteindre 60% au delà de l'âge de 58 ans [50], contre 35% environ en deçà [101]. L'impact péjoratif du phénotype MDR sur l'obtention de la RC est indépendant de la cytogénétique et du type de LAM (*de novo* ou secondaire), mais il ne retentit pas sur la survie globale ou sans rechute [50]. Cet effet n'a pas été retrouvé avec d'autres transporteurs de la même famille que la P-gp [101].

1.6 Deux types biologiques de LAM du sujet âgé

L'ensemble des données cytogénétiques et moléculaires suggère la coexistence chez les sujets âgés de deux types de LAM *de novo*, différant par leur physiopathologie [102], et leur pronostic. La première forme est minoritaire, et comporte une anomalie moléculaire affectant un gène impliqué dans l'hématopoïèse normale, qui aboutit à un blocage de maturation (anomalie dite du groupe I [103]) : *CBF*, *CEPBA*). L'incidence de cette forme ne semble pas affectée par l'âge [9, 65]. Le second groupe, nettement majoritaire, se rapproche des SMD, et l'anomalie moléculaire conduisant à un blocage de maturation y reste méconnue à ce jour [104, 105]. L'apparition de cette forme de LAM pourrait se faire par la transformation d'une cellule plus immature [106, 107], ou par une instabilité génomique accrue des cellules hématopoïétiques chez le sujet âgé [108].

Elle pourrait se distinguer par une dépendance accrue aux signaux en provenance du microenvironnement, ou des mécanismes spécifiques de résistance à l'apoptose [104]. Les nouvelles techniques de génomique à haut débit, comme les analyses de profil d'expression génique, devraient éclaircir leur biologie. Ce second groupe de LAM du sujet âgé semble se caractériser par une perte d'expression du gène suppresseur de tumeur *cyclin-dependent kinase inhibitor 2A* (*CDKN2A*), les rendant plus susceptibles aux agressions oncogéniques [109]. Cette entité est peut-être à rapprocher de la notion plus clinique de LAM-CM.

2. Facteurs pronostiques propres au patient

Outre l'âge, d'autres variables affectent le risque de décès toxique, et reflètent soit le retentissement de la LAM sur l'organisme au diagnostic, soit les comorbidités du patient antérieures au diagnostic. Les paramètres pronostiques validés à ce jour sont essentiellement des paramètres cliniques simples et objectifs tels que l'état général (*performance status*, PS) du patient apprécié selon la grille de l'OMS [26, 52, 110], qui influence le pronostic malgré une interaction forte avec l'âge du patient [14, 26]. D'autres facteurs pronostiques ont été rapportés, soit cliniques : présence d'une infection [14], d'une hépatomégalie [52], soit biologiques : taux de créatinine [110], d'urée [52], de bilirubine [110], de lactate déshydrogénase (LDH) [111], d'albumine ou de β2-microglobuline [112].

Le rôle pronostique des comorbidités a été clairement démontré dans le cadre de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) [113]. Celles-ci peuvent être objectivées par des scores pondérés. Le score de Charlson (*Charlson Comorbidity Index*, CCI [114]**,** utilisé en gériatrie, a ainsi été adapté au contexte de l'allogreffe de CSH [113, 115]. Il semble que ce score modifié puisse s'appliquer également à la chimiothérapie intensive chez le sujet âgé atteint de LAM. Dans une étude monocentrique portant sur 133 patients âgés de plus de 70 ans, l'existence d'une ou plusieurs comorbidités affectait de façon indépendante le taux de RC, mais pas la survie globale [116]. Le même score a été validé par un autre centre, avec cette fois un impact sur la mortalité précoce, et la survie globale, mais les auteurs n'ont pas contrôlé l'indépendance de ce facteur par rapport aux autres critères pronostiques usuels [117]. Il a enfin été validé dans une étude du groupe ALFA, mais son impact significatif sur la survie globale des patients, bien qu'indépendant des autres variables usuelles, n'était du qu'au pronostic défavorable des patients au score très élevé (supérieur à 3) [14]. L'évaluation gériatrique globale (qui comprend l'évaluation de l'état général, des comorbidités, et du niveau d'autonomie dans les activités de la vie quotidienne) est un outil décisionnel chez le sujet âgé atteint de cancer [118] qui n'a jamais été évalué dans le contexte des LAM.

Enfin, malgré le nombre de paramètres liés à l'âge affectant le pronostic des LAM, il semble que l'âge demeure un facteur de risque indépendant de mauvais pronostic dans les analyses les plus récentes [119], ce qui suggère que d'autres déterminants biologiques, ou d'autres facteurs liés à l'hôte restent à découvrir. Il pourrait par exemple s'agir de différences de pharmacocinétique ou de pharmacodynamie des cytotoxiques [120].

IV) Traitement

Jusque dans les années 1980, quelques sujets âgés étaient inclus dans des essais cliniques de LAM chez l'adulte, sans considération d'âge, hormis parfois une adaptation des doses [121]. Par la suite, la reconnaissance des spécificités des LAM du sujet âgé, et surtout de son pronostic péjoratif ont conduit à remettre en question la stratégie thérapeutique conventionnelle reposant sur la chimiothérapie intensive dans cette population. Des essais cliniques propres aux sujets âgés ont donc été conduits afin d'évaluer le bénéfice de la chimiothérapie intensive par rapport à un traitement palliatif de suppléance transfusionnelle et de cytoréduction, d'en optimiser les modalités, puis d'évaluer des stratégies alternatives, plus adaptées à des patients âgés. Ces essais soulèvent, lors de leur mise en place ou de l'interprétation de leurs résultats, des difficultés méthodologiques propres. Doivent cependant en découler des règles de décision clinique visant à proposer la, ou les stratégies les plus appropriées à un patient donné. En effet, si le praticien ne propose le plus souvent qu'une seule option thérapeutique à son patient [122], celui-ci, qui est en règle plus optimiste sur son pronostic que son praticien [123], préfère s'en voir proposer plusieurs [1].

1. Stratégie curative ou palliative

Les résultats limités des stratégies de traitement conventionnel par chimiothérapie intensive chez le sujet âgé ont conduit à remettre en question leur pertinence dans cette population. Deux études conduites à la fin des années 1980 ont formé le socle justifiant le maintien d'une telle stratégie chez le sujet âgé.

Le groupe collaboratif de l'European Organization for Research on the Treatment of Cancer (EORTC) a conduit une étude chez le sujet âgé comparant de façon randomisée une chimiothérapie intensive conventionnelle de type « 3+7 » (daunorubicine [DNR] 30 mg/m²/jour J1-3 et aracytine [AraC] 200 mg/m²/jour J1-7) délivrée dès le diagnostic, dont l'objectif est d'obtenir une rémission complète, à un traitement cytoréducteur par hydroxyurée et aracytine à faible dose, visant à pallier les symptômes tumoraux, et débuté dès leur apparition. La population étudiée était en relativement

bon état général au diagnostic. Pourtant, les patients randomisés dans le bras « traitement cytoréducteur » ont du débuter un traitement rapidement, en moyenne au bout de 9 jours. Outre la différence attendue de taux de RC (58% contre 0%), une réduction significative de la mortalité à court terme était observée dans le groupe traité intensivement (3/31 décès dans le groupe « chimiothérapie intensive » contre 18/29 décès dans le groupe « traitement symptomatique »), qui se confirmait à long terme (survie globale à 2,5 ans de 17% contre 0% respectivement) [124]. C'est sur la base de cet essai qu'a été affirmé le principe du traitement précoce pour tous les sujets âgés. Cependant, du fait du petit nombre de patients inclus, cette étude ne permet pas de distinguer un sous-groupe de patients chez lesquels une attitude « attentiste » est possible, voire préférable. Surtout, parce que les deux bras de cet essai différeraient à la fois par l'intensité des traitements comparés, mais aussi par le délai d'administration, ces résultats ne permettent pas formellement de savoir si la réduction de la mortalité dans le bras « chimiothérapie intensive » est liée à l'administration précoce du traitement, ou à son caractère intensif. Cependant, le recours rapide aux cytoréducteurs dans le bras palliatif, ainsi que des travaux récents sur le délai d'introduction du traitement chez les sujets âgés [125] laissent présager de l'importance de l'effet « intensité » dans cet essai.

A contrario, un second essai conduit en France, et comparant l'AraC à faible dose (20mg/m²/jour pendant 21 jours), et une chimiothérapie conventionnelle de type « 3+7 », toutes deux délivrées précocement chez 87 patients, n'a pas retrouvé de différence de survie globale entre les deux groupes, le taux de RC supérieur du groupe traité par chimiothérapie conventionnelle étant contrebalancé par un excès de mortalité précoce [126] .

Il semble cependant que depuis les années 1990, la chimiothérapie conventionnelle ait été proposée à un nombre croissant de patients [21]. Pourtant, quelle que soit la période étudiée, 20% des patients ne reçoivent que des soins palliatifs [1]. Les facteurs prédictifs de cette décision semblent être la non-inclusion dans un protocole, l'âge, le sexe féminin, le caractère secondaire de la leucémie, et le fait de ne pas avoir d'enfant à charge [127]. Dans cette enquête, une importante variabilité en fonction des praticiens était observée, témoignant soit de recrutements différents, soit probablement de l'importance de convictions personnelles dans la décision de proposer ou non un traitement intensif : notamment dans la façon dont est mis en balance l'inconvénient d'une hospitalisation et d'une aplasie chimio-induite, contre la qualité de vie supposée en situation de rémission complète [128]. Et en effet, les patients perçoivent leur qualité de vie comme diminuée pendant l'induction pour retrouver sa valeur d'avant traitement à la sortie d'hospitalisation [122]. Vingt ans après la conduite de ces essais, le recours à la chimiothérapie intensive chez les sujets âgés reste débattu. D'une part des progrès importants ont été accomplis dans les soins de support (notamment agents anti-infectieux), conduisant à une réduction significative du taux de mortalité

précoce après chimiothérapie (de 30-40% à 10-20% des années 1980 à 2000 environ). D'autre part des alternatives thérapeutiques ambulatoires réputées moins cytotoxiques émergent, tels que les agents hypométhylants.

Il s'agit donc à ce jour moins d'abandonner définitivement la chimiothérapie intensive, que d'identifier au mieux les patients susceptibles d'en bénéficier, et d'en adapter les modalités aux sujets âgés.

2. Difficultés méthodologiques spécifiques aux essais cliniques de LAM du sujet âgé

L'identification des patients bénéficiant de la chimiothérapie intensive, et la détermination des modalités les plus adaptées de traitement intensif à partir des données de la littérature médicale confronte à un ensemble de difficultés méthodologiques. Idéalement, ces questions doivent être posées dans le cadre d' essais cliniques prospectifs, incluant une population de sujets âgés aussi large que possible, et allouant des bras de traitement d'intensité différente de façon strictement randomisée.

La conduite de telles études achoppe d'abord sur les importants biais d'inclusion dans les essais cliniques de LAM du sujet âgé [25, 129]. Ainsi, la proportion des patients âgés atteints de LAM inclus dans des essais semble plus faible que celle des adultes jeunes, qui est estimée à 45% aux EU [25]. « L'âge extrême » figure en effet, au même titre qu'un mauvais état général et le caractère secondaire d'une LAM, parmi les critères invoqués par les cliniciens pour ne pas inclure un patient dans un essai thérapeutique. Ceci conduit à une sous-représentation notoire de ces patients dans les essais cliniques [25]. Ainsi, l'âge médian dans les protocoles du groupe coopératif *Southwestern Oncology Group* (SWOG) est de 6 ans inférieur à celui de la population générale des LAM [26]. Sur la base du petit nombre d'études de population conduites dans les LAM du sujet âgé, il apparaît que les patients traités hors des essais cliniques le sont moins souvent intensivement [4, 18, 20-23, 130].

De plus, les sujets âgés inclus dans les essais cliniques ne sont pas représentatifs de l'ensemble de la population des LAM du sujet âgé, puisque ces essais excluent le plus souvent les LAM secondaires, et les patients porteurs de comorbidités sévères.

Enfin, ce type d'essai est limité par la réticence des praticiens à randomiser deux bras de traitement d'intensité différente. C'est ce qu'illustre l'effectif décevant inclus dans un essai récent de ce type en Grande-Bretagne : l'essai LRF14 proposait au praticien d'inclure chaque patient, selon sa propre

volonté et celle de son patient, soit dans une étude comportant un traitement exclusivement intensif (étude LRF14I), soit dans un bras reposant sur l'aracytine à faible dose (étude LRF14NI), soit enfin dans un bras dans lequel l'intensité du traitement était randomisée [51, 131]. Or, sur les 1400 premiers patients, seuls 8 furent inclus dans l'étude de comparaison d'intensité, qui ne put donc pas être menée à son terme.

Afin de contourner ces difficultés, il devient nécessaire de déduire quel patient bénéficie d'une approche intensive ou non intensive de modèles pronostiques issus de ces essais. Cette analyse soulève également des difficultés méthodologiques.

La première tient au fait que tout modèle pronostique ne peut s'appliquer qu'au contexte thérapeutique dans lequel il a été établi, le plus souvent celui de la chimiothérapie intensive conventionnelle (*cf. infra*). Seul un score clinique simple a été validé sur une population traitée non intensivement [51]. Il est possible que l'avènement de nouvelles stratégies thérapeutiques puisse modifier ces classifications, notamment eu égard aux marqueurs biologiques de pronostic, y compris cytogénétiques [132-134].

Ensuite, les modèles pronostiques disponibles dans la littérature reposent sur des modèles biostatistiques « linéaires » de survie. Ces modèles ne sont pas toujours à même de détecter le bénéfice de différentes stratégies thérapeutiques sur la fraction des patients « potentiellement guérissables » au sein de l'ensemble de la cohorte. Ceci réduit en apparence l'importance d'un facteur pronostique éventuel (notamment une intervention thérapeutique), au risque de le rendre non significatif sur le plan statistique. De nouveaux outils permettent de s'affranchir de ces difficultés en séparant les patients « potentiellement guérissables » des patients à risque de décès précoce (*cure fraction model*), et leur application a permis de faire surgir des facteurs pronostiques méconnus par une analyse de survie standard [135].

Enfin, la conversion d'un modèle pronostique en règle de décision clinique nécessite de tenir compte de limites logistiques (coût, disponibilité, délai d'examens biologiques), et statistiques des facteurs identifiés. Ainsi un facteur de pronostic très péjoratif mais d'occurrence rare dans la population sera de peu d'utilité en pratique clinique quotidienne, par exemple une mutation rare mais péjorative telle que celles de WT1, tandis qu'à l'inverse, un facteur pronostique fréquent mais de faible poids dans un modèle statistique peut générer de nombreux « faux positifs », par exemple la dysplasie multilignée.

3. Identifier les patients candidats à un traitement intensif

Dans une étude monocentrique, un taux de RC de 50% après chimiothérapie intensive a pu être observé chez des sujets de plus de 75 ans, associé à un allongement de la survie par la RC [136]. De tels résultats ne sont pas retrouvés par tous les auteurs [111, 136], ce qui souligne l'importance de critères de décision additionnels. Compte tenu des importantes variations entre les populations incluses dans les essais de LAM du sujet âgé, il apparaît nécessaire d'établir des critères objectifs et consensuels d'inéligibilité à la chimiothérapie intensive, afin de comparer au mieux les études publiées, mais également de gommer la part aléatoire liée à l'impression du clinicien lors de la décision thérapeutique.

Tous les modèles pronostiques accordant une place primordiale à la cytogénétique (*cf. supra*), celle-ci semble indispensable à la décision, ce d'autant que, chez le sujet âgé et contrairement aux sujets jeunes, le temps écoulé entre le diagnostic et l'initiation du traitement ne semble pas influencer le devenir des patients [125]. Il ne semble donc pas délétère d'attendre le résultat du caryotype pour prendre la décision thérapeutique.

Ces règles doivent en outre spécifier sur quel critère un patient sera jugé comme ne bénéficiant pas de la chimiothérapie intensive. Certains auteurs ont proposé que soient définis comme « non candidats à la chimiothérapie intensive » des patients dont la mortalité à 8 semaines prédite dépasse 50% [13]. D'autres ont utilisés comme seuil une survie globale attendue inférieure à 25% à 1 an, sur la base des résultats obtenus avec l'AraC à faible dose [14].

Le premier type de règle décisionnelle s'appuie sur un score pronostique pondéré issue d'une analyse de survie multivariée. Le MD Anderson Cancer Center a proposé un tel score, à partir de l'analyse d'une cohorte de 998 patients âgés de plus de 65 ans traités par chimiothérapie intensive de 1980 à 2004, et validé dans une cohorte indépendante [13, 116]. Les critères retenus sont résumés dans le Tableau 4. D'après ce modèle, 25-30% des patients ne tirent pas de bénéfice de la chimiothérapie intensive, et doivent soit recevoir un traitement palliatif, soit se voir proposer l'inclusion dans un essai clinique de phase précoce. Si l'analyse de ce modèle est restreinte aux sujets de plus de 70 ans, et non de plus de 65 ans, et en excluant les SMD avec excès de blastes inclus dans la première étude, ce sont désormais 72% des patients de plus de 70 ans qui ne semblent pas bénéficier de la chimiothérapie intensive, toujours sur le critère de la mortalité à 8 semaines [16].

Le groupe britannique a également développé un tel score sur la cohorte des patients traités uniformément dans le protocole AML11 (*cf. infra*). Le modèle a été construit pour séparer la population en trois tiers et s'appuie sur des facteurs pronostiques simples : PS, cytogénétique, type

de LAM et leucocytose. Il est à noter que ce modèle a pu être validé sur deux cohortes indépendantes, l'une également traitée intensivement, l'autre non intensivement par AraC à faible dose, dans le cadre de l'essai AML14 [51].

Un groupe allemand a développé, à partir de l'analyse d'une cohorte de 909 patients inclus dans un unique essai clinique, un score applicable aux patients à cytogénétique intermédiaire (selon la classification du MRC) afin d'en affiner le pronostic, qui nécessite néanmoins des résultats de biologie moléculaire, rendant son application en routine avant l'initiation du traitement difficile [89].

D'autres modèles ont été développés sur la base d'expériences monocentriques. L'équipe de Marseille a proposé un score prenant en compte : le caryotype, l'existence de comorbidités selon le score de Charlson modifié, l'expression de CD34 à la surface des blastes, et l'hyperleucocytose (seuil à 30 G/L) [116]. Une équipe taïwanaise a également proposé un score prenant en compte certaines comorbidités, mais les critères de définition de ces dernières n'étaient pas établis sur un standard international [137].

Le groupe ALFA a développé à partir de l'essai 9803 une règle de décision reposant non seulement sur le poids pronostique des facteurs pris en compte, mais également sur leur fréquence, et leur spécificité, afin de limiter le taux de faux positifs. Le score retenu repose sur des critères simples et objectifs (Tableau 4), et identifie un groupe de 24% de patients ne bénéficiant pas de la chimiothérapie intensive. Ce score ayant été développé sur une cohorte issue d'un essai clinique, puis validé sur une cohorte monocentrique indépendante, les critères d'éligibilité de cette étude sont également à prendre en compte [14].

Tableau 4 : Scores pronostiques proposés pour les LAM du sujet âgé

Groupe collaborateur ou centre		MD Anderson	ALFA	IPC Marseille	MRC	Taiwan	Study Alliance Leukemia
Nombre de patients		998	416	104	842	205	909
Age		28% > 75 ans	médiane 72 ans	médiane 73 ans	> 60 ans	médiane 74 ans	60% > 65 ans
Facteurs pronostiques	**Cytogénétique**	oui	oui	Oui	oui	oui	oui
	Leucocytose	non	≥ 50 G/L	≥ 30 G/L	oui	oui	> 20 G/L*
	Age	≥ 75 ans	≥ 75 ans	Non	oui	non	> 65 ans*
	PS	≥ 2	≥ 2	Non	oui	oui	non*
	hémopathie antérieure	AHA ou SMD ≥ 12 mois	non	Non	LAM secondaire	non	non*
	Comorbidités	non	non	Oui	non	oui	non*
	LDH	≥ 600 U/L	non	Non	non	oui	> 700 U/L*
	Autres	créatinine ≥ 1,3 mg/dL		blastes CD34+		thrombopénie	blastes CD34+*
		traitement hors flux laminaire					statut *NPM1**
Survie globale médiane (proportion de patients)	**groupe favorable**	18 mois (20%)	15 mois (76%)	28 mois (22%)	14 mois (28%)	7 mois (49%)	18 mois (4%)
	groupe intermédiaire	7 mois (50%)	-	12 mois (41%)	9 mois (34%)	-	favorable : 16 mois (29%) défavorable : 8 mois (47%)
	groupe défavorable	1 mois (30%)	6 mois (24%)	6 mois (37%)	4 mois (38%)	2 mois (51%)	6 mois (20%)
Référence		[13]	[14]	[116]	[51]	[137]	[89]

4. Alternatives aux traitements intensifs

Dans la plupart des essais évaluant des agents innovants, des critères de réponse moins stricts que la RC ont été utilisés, tels que la RC sans récupération plaquettaire complète (RCp, [138]), qui semble cependant apporter un bénéfice de survie par rapport à l'absence de réponse [139]. Parfois, des critères comme l'amélioration hématologique ou la réponse médullaire, employés dans les SMD [140] sont également évalués. L'impact de ce type de réponse sur la survie n'est cependant pas connu dans les LAM.

Outre l'AraC à faible dose, qui reste pour beaucoup d'auteurs le traitement de référence de la LAM chez les sujets âgés non éligibles pour une chimiothérapie intensive [141], de nouvelles molécules ont été développées, ou sont en cours d'évaluation dans cette indication. Il s'agit soit de

nouvelles molécules cytotoxiques au profil de toxicité réduit, soit d'agents ciblés (anticorps monoclonaux ou petites molécules inhibitrices).

4.1 Aracytine à faible dose

Cette option ancienne consiste à employer l'aracytine à des doses comprises entre 5 et 20 mg/m²/j par voie sous-cutanée en une ou deux injections quotidiennes pendant 10 à 21 jours par cycle répété mensuellement. La dose intensité peut être modulée, d'un simple traitement myélofreinateur, à une stratégie d'induction de rémission, au prix alors d'une myélotoxicité importante [126, 142]. Dans une étude conduite à dose maximale le taux de RC atteignait 30% dans une population de LAM du sujet âgé non sélectionnée [142]. Récemment, le groupe britannique MRC a comparé l'AraC à faible dose avec ou sans ATRA à un traitement symptomatique (transfusions et hydroxyurée) chez des patients âgés de plus de 60 ans considérés par leur praticien comme inéligibles pour une chimiothérapie intensive (sans règle de décision uniforme) [141]. Cet essai montre que l'AraC à faible dose ne permet d'obtenir que 18% de RC, mais allonge néanmoins la survie des patients présentant un caryotype intermédiaire ou favorable [141], même si ce gain demeure modeste (survie globale à un an de 25%), par rapport à un traitement symptomatique. Ces valeurs peuvent servir de standard pour l'évaluation de nouvelles approches thérapeutiques chez les patients inéligibles à une chimiothérapie [14], dans le cadre d'essais de phase II randomisés, voire de comparaisons historiques. L'AraC à faible dose peut également servir de socle à un essai d'association thérapeutique [143].

4.2 Nouveaux agents cytotoxiques : clofarabine et sulfonylhydrazines

La clofarabine est un nouvel analogue des purines, proche de la fludarabine et de la cladribine, mais conçu pour essayer d'en limiter la neurotoxicité. En monothérapie ou en combinaison avec l'AraC à faible dose, un taux de réponse de 50% a pu être obtenu, y compris chez des patients avec cytogénétique défavorable [144-146]. Le profil de toxicité hématologique de cette drogue, lorsqu'elle est employée à dose conventionnelle (30-40mg/m²/j pendant 5 jours par cycle), est proche de celui d'une chimiothérapie conventionnelle, avec des durées de neutropénie de 26-28 jours [147]. Elle représente donc plutôt à ce jour une alternative à la chimiothérapie conventionnelle chez des sujets aptes à un traitement intensif mais porteurs d'une cytogénétique défavorable. De nouveaux schémas à dose inférieure et/ou d'administration orale sont néanmoins en cours d'évaluation pour les patients non éligibles pour une chimiothérapie intensive.

Les sulfonylhydrazines sont des agents alkylants de nouvelle génération. Deux molécules de cette famille ont été évaluées dans les LAM du sujet âgé. La cloretazine, utilisée en première ligne chez des sujets âgés, ne permet d'obtenir qu'un taux de réponse de 32% (RC et RCp), mais sa toxicité est modérée [148]. La laromustine a été évaluée chez une population de sujets âgés présentant au moins un facteur défavorable (âge > 70 ans, PS >2, comorbidité, cytogénétique défavorable). Dans cette population à haut risque, un taux de réponse de 32% a néanmoins été observé, dont 23% de RC [149].

4.3 Thérapie « épigénétique : agents hypométhylants et inhibiteurs d'histone déacétylase

L'azacitidine et la décitabine sont deux analogues de la cytosine agissant à forte dose comme des cytotoxiques conventionnels, et à plus faible dose comme des agents inhibant le maintien de la méthylation de l'ADN lors de la division cellulaire. Les agents hypométhylants sont actifs dans les syndromes myélodysplasiques (SMD) de haut risque, avec des taux de RC faibles (15-20%) mais un allongement de la survie globale par rapport aux traitements conventionnels des SMD de haut risque, notamment l'AraC à faible dose [150-153]. Les données concernant l'activité de ces molécules à dose hypométhylante dans les LAM du sujet âgé sont moins nombreuses à ce jour.

Dans les études de phase II d'azacitidine conduites par le CALGB, qui incluaient une proportion variable (jusqu'à 50%) de LAM (au sens de l'OMS, ie. avec ≥20% blastes médullaires), le taux de RC observé pour les LAM n'était que de 5-12%, auquel s'ajoute une proportion variable (20-30%) de réduction des cytopénies (« amélioration hématologique » selon les critères consensuels d'évaluation des SMD [140]), dont la signification pronostique dans les LAM reste indéterminée [154]. Dans l'étude de phase III randomisée d'enregistrement de l'azacitidine dans les SMD de haut risque (étude AZA-001), le bras comparateur de l'azacitidine était les « soins conventionnels », choisi par l'investigateur pour chaque patient avant randomisation parmi les modalités suivantes : soins de support seuls, AraC à faible dose, ou chimiothérapie intensive. Les patients porteurs d'une LAM avec 20-30% de blastes médullaires (classés comme AREB-t selon la classification FAB) pouvaient être inclus dans cet essai et ont fait'objet d'une analyse séparée. Cette analyse portait sur 113 patients, dont 81% étaient considérés par leur hématologue comme « non candidats » à une chimiothérapie intensive. Chez les patients traités par azacitidine (n=55), le taux de RC de 18% n'était pas supérieur à celui des patients traités de façon conventionnelle (47% de soins de support seuls, 34% d'AraC à faible dose 34%, et 19% de chimiothérapie intensive) mais leur survie globale était significativement supérieure (24,5 contre 16 mois) [155]. Il faut cependant noter, comme l'indique la répartition des

traitements « conventionnels » dans cette série, que les cas de LAM inclus dans cette étude ne représentent pas la prise en charge des patients à cet âge, notamment du fait du faible recours à la chimiothérapie intensive. Dans une étude de registre portant sur 137 patients âgés (médiane : 74 ans) porteurs de LAM ≥ 20% de blastes médullaires recevant de l'azacitidine en première ligne, le taux de RC était de 14% et la médiane de survie globale de 9,4 mois. Le pourcentage de blastes médullaires n'avait pas d'influence significative sur la survie [156].

La décitabine, administrée selon un schéma ambulatoire (20 mg/m²/j pendant 5 jours par cycles toutes les 6 semaines), permet quant à elle d'obtenir 25% de RC, y compris chez des patients avec cytogénétique défavorable, et une survie médiane de 7,7 mois [157]. Des essais de phase III comparant la decitabine ou l'azacitidine aux options thérapeutiques conventionnelles (traitement symptomatique, Arac à faible dose, voire chimiothérapie intensive) sont en cours.

Les inhibiteurs d'histone déacétylase (HDAC) appartiennent à différentes classes pharmacologiques. *In vitro*, ces molécules agissent de façon synergique avec les agents hypométhylants pour induire la réexpression de gènes suppresseurs de tumeur [158]. Ces agents ont été étudiés en phase I-II dans les LAM du sujet âgé, seuls ou en association avec un agent hypométhylant, avec des taux de réponse pouvant atteindre 45% pour la combinaison azacitidine, acide valproïque et ATRA [159, 160]. Ces combinaisons font désormais l'objet d'études de phase II randomisées.

4.4 Anticorps monoclonaux : le gemtuzumab

Le gemtuzumab ozogamycin (GO) est une molécule composite, couplant un xénobiotique à activité cytotoxique, la calichéamycine, à un anticorps monoclonal ciblant l'antigène CD33, exprimé sur l'ensemble des lignées myéloides, mais également mégacaryocytaire. Quatre études l'ont étudié en monothérapie dans des LAM du sujet âgé en première ligne, avec des taux de RC de 15%-35% [161-164]. Sa place chez le sujet âgé est cependant limitée par sa toxicité hématologique, mais également par sa dépendance au phénotype MDR [94]. Dans une étude récente, le GO a été combiné à l'azacitidine et à l'hydroxyurée chez 20 patients âgés en moyenne de 76 ans, et un taux de rémissions (CR et CRp) de 70% a été observé [165]. La combinaison de GO à une chimiothérapie intensive (et dans une moindre mesure leur administration séquentielle en induction [162]) est toxique, et semble donc réservée au sujet jeune [166]. Chez le sujet âgé, une étude a rapporté un taux de RC de 57% en ajoutant de l'AraC à dose conventionnelle et du facteur de croissance granulocytaire (G-CSF) au GO [167]. Cependant, aucune des études notamment celles conduites chez

les sujets jeunes, n'ayant démontré de bénéfice significatif à l'adjonction de GO, l'Agence européenne du médicament a rendu un avis négatif pour l'enregistrement du GO en 2007.

4.5 Petites molécules inhibitrices : inhibiteurs de farnésyl-transférases et de FLT3

Les inhibiteurs de farnésyl-transférase inhibent l'addition post-traductionnelle de résidus lipidiques nécessaires à l'ancrage membraire de nombreuses molécules. Ces étapes de farnésylation sont notamment nécessaires à la fonctionnalité des oncogènes de la famille Ras [168]. Le tipifarnib, un des membres de cette famille, a été testé en monothérapie en première ligne dans des LAM du sujet âgé, essentiellement de haut risque (cytogénétique défavorable, LAM post-SMD), avec des résultats globalement négatifs : le taux de RC est de 14%, avec une durée médiane de 7 mois [169]. Bien que la réponse ne soit pas corrélée au statut mutationnel des gènes Ras, il semble que la drogue cible bien cette voie biologique [170]. Ces résultats n'ont pas été améliorés par la modulation de la dose ou du schéma d'administration [171]. Une étude randomisée comparant le tipifarnib aux soins de support (dont l'hydroxyurée) a été conduite chez 457 patients de plus de 70 ans, et n'a pas démontré de bénéfice de survie [172]. Des essais de combinaison avec la chimiothérapie sont néanmoins en cours [173].

Trois inhibiteurs de tyrosine kinase ciblant FLT3 sont en cours de développement : le PKC412 (midostaurin), le CEP-701 (lestaurtinib), et le MLN-518 (tanditinib). Leur tolérance semble acceptable en monothérapie, autorisant des essais en combinaison. Les activités *in vitro*, et les premiers résultats de tolérance et semblent comparables entre ces trois agents, mais leur efficacité semble modeste et transitoire en monothérapie [174]. Des agents de seconde génération plus prometteurs comme l'ACC220 sont actuellement évalués dans le cadre d'essais dephases cliniques précoces [175]. Enfin, des essais de combinaison avec la chimiothérapie intensive sont en cours.

5. Modalités de la chimiothérapie d'induction

Les combinaisons d'anthracycline et d'aracytine à dose conventionnelle (schéma de type « 3+7 ») apparaissent comme le socle de la chimiothérapie d'induction en général, y compris chez le sujet âgé. Pourtant, de nombreuses tentatives d'optimisation du schéma et de la dose de ces drogues ont été entreprises, ainsi que l'ajout de molécules additionnelles.

5.1 Dose intensité

Le groupe allemand AMLCG a exploré dès la fin des années 1970 des stratégies de double induction chez le sujet âgé. Dans une première étude qui employait des cures de daunorubicine (DNR), d'AraC et de thioguanine à dose standard (schéma TAD), la double induction TAD-TAD permettait d'obtenir un taux de RC de 51% chez le sujet âgé [121]. Ce groupe a par la suite comparé deux stratégies de double induction chez le sujet âgé de plus de 60 ans, l'une contenant une seule séquence d'AraC à forte dose (1 g/m²/12h) associée à la mitoxantrone (schéma HAM), et l'autre deux (TAD-HAM contre HAM-HAM). Le taux de RC global de cette étude chez le sujet âgé était de 53%, et la survie globale à 3 ans de 19%, sans différence significative entre les deux bras [176]. Il ne semble donc pas que la double induction, pourtant plus toxique [177], modifie de façon majeure le pronostic des LAM du sujet âgé. De façon générale, une étude rétrospective du groupe AMLSG portant sur plus de 1200 patients a récemment corroboré l'absence d'effet dose – réponse dans les LAM du sujet âgé [119].

Le MRC, qui avait utilisé des durées de traitement inférieures au « 3+7 » chez le sujet âgé (de type « 1+5 ») a pour sa part démontré que le retour à un schéma plus proche du « 3+7 » (daunorubicine 3 jours, AraC 10 jours, et thioguanine, schéma DAT) apportait un bénéfice de survie sans maladie aux répondeurs, sans augmenter le taux de RC [178]. En revanche, la substitution de la thioguanine par l'étoposide (régime ACE) n'apportait pas de bénéfice par rapport à ce schéma [29]. Ces arguments plaident donc pour le maintien du « 3+7 » comme architecture globale de la cure d'induction chez le sujet âgé.

5.2 Anthracycline

L'utilisation de la daunorubicine à la dose de 45 mg/m²/j a longtemps été considérée comme le standard de traitement par anthracycline dans le cadre des LAM. Chez le sujet jeune, un grand nombre d'alternatives, reposant sur des doses différentes, ou sur d'autres molécules, se sont révélées supérieures à ce schéma [179-183], mais un tel effet n'avait pas été observé chez le sujet âgé jusque récemment [19, 31, 184-187].

i. Dose

Deux essais conduits à la fin des années 1970 avaient retrouvé un avantage, de taux de RC dans l'une [188] et de survie globale dans l'autre [189], avec 30 plutôt que 45 mg/m²/j de DNR. Toutefois, les taux de mortalité précoce avoisinaient 30 – 40% dans ces études. Depuis, la mortalité précoce a

décru, passant ainsi pour un schéma identique de 41% en 1985 à 20% en 1995 [190], autorisant l'emploi de doses supérieures. Des publications ultérieures ont ainsi retrouvé un bénéfice de survie pour des schémas avoisinant 50 – 60 mg/m²/j pendant 3 jours, avec même une réduction de la mortalité précoce, probablement du fait de la réduction de la période de neutropénie des patients répondeurs [191]. Une grande étude britannique (essai AML14) n'a cependant pas retrouvé de différence de taux de RC, de survie globale ou sans maladie entre des patients traités à la dose de 35 ou de 50 mg/m²/j [131]. La dose cumulée de 180 mg/m² de DNR, répartie sur 3 ou 4 jours, était jusqu'à peu le maximum exploré chez le sujet âgé [19, 192].

Très récemment, deux essais ont évalué l'utilisation de fortes doses de DNR (90 mg/m²/j) en induction, dont un chez le sujet âgé [183, 187]. Cet essai comparait chez des sujets de plus de 60 ans (en médiane, 64 ans) une induction par DNR 45 mg/m²/j J1-3 ou DNR 90 mg/m²/j J1-3, en association avec l'AraC à la dose conventionnelle de 200 mg/m²/j J-7. Cette cure d'induction était suivie d'une deuxième cure d'araC à dose intermédiaire (1g/m²/j J1-6). Cette étude retrouvait un taux de RC supérieur avec les fortes doses de DNR (64% contre 54%) malgré un profil de tolérance comparable aux doses standards. Cela ne se traduisait pourtant pas par un bénéfice de survie globale ou sans événement sur l'ensemble de la cohorte. Cependant, une analyse restreinte aux sujets âgés de 60 à 65 ans a révélé de meilleures survie globale et sans événement dans le bras DNR 90 mg/m²/j [187].

ii. Mode d'administration

Seules deux études de phase II, menées par le groupe SWOG sur un total de 124 patients de plus de 56 ans, ont étudiés l'administration continue, et non en bolus, de la DNR à la dose de 45mg/m²/j, en association à l'AraC à dose conventionnelle, elle aussi en administration continue. Ce schéma visait, en réduisant la concentration sérique de DNR au pic, à améliorer le rapport efficacité/toxicité de la DNR. Cet objectif n'a pu être atteint, puisque ni le taux de décès en induction (16%), ni le taux de RC (41%) ou la survie globale (médiane de 6 mois) dans cet essai ne différeraient des résultats historiques obtenus par ce groupe avec la DNR en bolus [193].

iii. Autres anthracyclines

La difficulté d'interprétation des essais de comparaison d'anthracyclines tient à la connaissance imparfaite des équivalences de doses entre ces drogues. Il est donc difficile de rattacher les différences observées dans certains essais à un « effet drogue » ou à un « effet dose ». Cette question demeure importante compte tenu des différences de coût de ces agents.

L'adriamycine (30 mg/m^2) s'était avérée inférieure à la daunorubicine (45 mg/m^2) dans une étude ancienne [188], et n'a plus été étudiée depuis dans les LAM.

La mitoxantrone (MTZ) avait été suggérée comme plus efficace et moins cardiotoxique que la daunorubicine [194]. Dans un essai de l'EORTC, son utilisation augmentait de façon tendancielle le taux de RC en réduisant le taux de chimiorésistance, au prix d'un allongement modeste de la durée de neutropénie (3 jours), mais sans améliorer la survie globale ou sans maladie [31]. Il est à noter toutefois que le bras comparateur de cette étude reposait sur la DNR à la dose de 30 mg/m²/j seulement. Le MRC a retrouvé lui un taux de RC inférieur avec la MTZ, mais le bras comparateur comportait de la thioguanine et cinq jours de plus d'AraC que le bras MTZ [29]. Dans un essai du SWOG [195], le bras d'induction MTZ avait une survie inférieure au bras standard DNR AraC, mais la MTZ était associée à l'etoposide et non à l'AraC dans cette étude.

L'idarubicine (IDA) est également une alternative potentielle à la DNR chez le sujet âgé. En effet, l'un de ses métabolites, l'idarubicinol, est naturellement résistant à l'effet des pompes MDR [196]. Chez des sujets plus jeunes, un bénéfice en faveur de l'IDA a été suggéré [180]. Cet effet n'a pas été retrouvé chez le sujet âgé, notamment dans les essais de l'ALFA (*Acute Leukemia French Association*) 9801 et 9803, tous deux négatifs en survie globale et sans événement, ainsi qu'une méta-analyse conduite sur l'ensemble des essais de phase 3 chez les patients de plus de 60 ans [19, 186, 197]. Cependant, lorsque la survie à long terme des patients inclus dans ces deux études est analysée avec une méthodologie de « cure fraction model », permettant de focaliser l'étude sur les patients répondant à la chimiothérapie, un bénéfice en faveur du recours à l'idarubicine apparaît [135]. Une autre étude n'a pas retrouvé de différence entre l'utilisation d'idarubicine et de mitoxantrone [198].

Enfin, une étude de l'*Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) a comparé les trois agents, DNR (45 mg/m²/j), IDA (12 mg/m²/j) et MTZ (12 mg/m²/j), toutes administrées 3 jours avec le même schéma d'Arac ; cette n'a pas retrouvé de différence significative entre ces bras [199].

L'amsacrine est un inhibiteur de topoisomérase II voisin des anthracyclines, mais moins cardiotoxique que ces dernières [200]; elle pourrait donc représenter une alternative chez les patients présentant une contre-indication d'origine cardiaque aux anthracyclines [201]. Une autre alternative pourrait être le recours à une anthracycline liposomale [202].

5.3 Aracytine

L'aracytine est un agent particulièrement actif dans les LAM, et constitue le pivot de presque toutes les stratégies de chimiothérapie intensive. La plupart des essais l'ont employé à la dose conventionnelle de 100-200 mg/m²/jour en perfusion continue. Il ne semble d'ailleurs pas y avoir de différence entre 100 et 200 mg/m² [203], pas plus qu'entre 200 et 400 mg/m² [131]. L'utilisation des doses élevées (3 g/m²/12h en bolus) achoppe chez le sujet âgé sur la fréquence accrue de la toxicité cérébelleuse (31% dans [204]), et il n'y a pas à ce jour d'argument démontrant la supériorité de telles

doses par rapport à un schéma à 1g/m²/12h en bolus, qui sont mieux tolérées chez le sujet âgé [205]. Un essai suédois a administré des fortes doses d'aracytine en induction, mais de façon non contrôlée [206], en association à de la mitoxantrone et de l'etoposide. Si Le taux de rémission obtenu (65%) semble intéressant, la survie médiane de ces patients restait décevante (9-14 mois). De plus, cette étude portait sur un petit nombre de patients (n=110), vraisemblablement sélectionnés. Le groupe AMLCG a également employé une double induction systématique comportant une cure d'AraC à forte dose dans une population comportant des sujets âgés, probablement sélectionnés. Malgré un taux de RC de 60%, la médiane de survie globale dans cet essai restait de seulement dix mois [207].

Quelques essais ont étudiés des schémas d'induction sans AraC : un groupe finlandais a exploré un schéma oral associant idarubicine et etoposide et thioguanine (qui donne des résultats limités quand il est délivré à dose palliative [208]) à une combinaison daunorubicine, aracytine et thioguanine. Un avantage de survie a été retrouvé dans le bras traité par voie orale, mais il s'agissait de patients particulièrement graves [209], et ces résultats n'ont pas été confirmés dans une étude allemande [210].

5.4 Facteurs de croissance granulocytaires

L'administration de facteur de croissance granulocytaire (granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF) recombinant (soit glycosylé : lenogastrim, soit non-glycosylé : filgastrim) a été évalué au décours de (et parfois durant) la chimiothérapie d'induction dans un grand nombre d'essais randomisés [28, 29, 192, 211, 212].

L'ensemble de ces essais a observé une réduction de la durée de neutropénie de 5-6 jours, conduisant de façon inconstante à une réduction de la durée d'hospitalisation. Si l'incidence, ou la sévérité des infections contractées pendant l'induction semblait inférieure dans certains de ces essais, aucun n'a mis en évidence de bénéfice de survie globale, y compris à court terme.

Certains auteurs ont cependant observé un meilleur taux de RC chez les patients recevant du G-CSF pendant [211], voire après la chimiothérapie [192]. Ceci peut être attribué à un effet de « priming » (mise en cycle et/ou mobilisation des cellules leucémiques les rendant sensibles à la chimiothérapie), et à l'effet de support du G-CSF [213]. Même dans ces études, aucun effet sur la survie ou la rechute n'était constaté. Un essai a même étudié l'administration d'un facteur de croissance granulocytaire avant le début de la chimiothérapie et s'est avéré négatif [199].

Des résultats similaires ont été observés avec l'emploi de facteur de croissance granulo-monocytaire (granulocyte/monocyte colony-stimulating factor, GM-CSF) recombinant (sargastrim ou molgastrim). Là encore l'ensemble des études a retrouvé une diminution de la durée de neutropénie

de durée variable (2 à 5 jours) [185, 206, 214, 215]. Certains auteurs ont rapporté une réduction de l'incidence d'infections sévères (grade 4-5 ; [185]) ou de septicémies [206]. Aucun effet significatif sur le taux de RC ou la survie n'a été observé, hormis dans une étude, comportant des doses élevées d'AraC en consolidation, et dans laquelle le GM-CSF était administré au cours de chacune des cures intensives y compris en post-rémission [185]. Ce résultat n'a pu être reproduit dans les essais ultérieurs [32, 215], qui cependant comportaient des consolidations non intensives. Certains sous-types moléculaires de LAM de mauvais pronostic, notamment les LAM avec *FLT3-ITD* ou réarrangement de *MLL* pourraient, chez l'adulte jeune, bénéficier du GM-CSF, comme l'indique une analyse de sous-groupe de l'essai ALFA 9802 [216], mais ces sous-groupes n'ont pas fait l'objet d'analyses dédiées dans les études de sujets âgés.

5.5 Troisième drogue cytotoxique

La thioguanine est utilisée en induction par de nombreux groupes collaboratifs en appoint du « 3+7 » [29, 207]. Il n'y a pas d'étude contrôlée qui permette de juger de son importance.

L'ajout d'un agent alkylant, la lomustine a été évaluée de façon randomisée par le groupe GOELAMS chez le sujet âgé de plus de 60 ans, et aucun bénéfice de taux de RC ou de survie n'a été observé [217]. Cependant une étude récente du même groupe, rétrospective mais portant sur un plus grand nombre de patients a retrouvé des résultats inverses [218].

L'addition d'etoposide (VP16) a été évaluée de façon contrôlée, et ne semble pas apporter de bénéfice clinique, du fait d'une importante toxicité muqueuse chez le sujet âgé [219].

L'adjonction de fludarabine a été étudiée après la démonstration d'une synergie *in vivo* entre cet inhibiteur nucléosidique et l'AraC [220]. Chez le sujet âgé, l'administration de fludarabine avec des doses d'AraC atteignant 1,5 – 2 g/m²/j semble globalement tolérée [221]. Une étude du groupe néerlandais HOVON a évalué de façon contrôlée l'adjonction de fludarabine à une induction comportant de l'AraC à la dose de 2 g/m²/j pendant 5 jours et du G-CSF, et n'a pas retrouvé de bénéfice de RC ou de survie globale [222]. Des résultats négatifs ont également été obtenus avec un autre analogue nucléosidique, la troxacitabine [223].

5.6 Agent différenciant

L'acide tout-trans rétinoïque (ATRA) a été évalué dans un essai du groupe allemand AMLSG [210]. Les patients recevaient de façon randomisée de l'ATRA pendant une induction standard (IDA, AraC, VP16). Dans cet essai de taille limitée, le taux de RC dans le bras de référence était notoirement bas (39%), et l'ATRA permettait de l'augmenter significativement (52%). Le bras ATRA

avait également un avantage modeste de survie globale et de survie sans événement. Les auteurs ont tenté de définir un sous-groupe bénéficiant de l'adjonction de l'ATRA. Ils ont proposé que l'absence de surexpression de l'oncogène *meningioma1* (*MN1*) [224], voire que la présence d'une mutation *NPM1* [83] caractérisent ce groupe. Le bénéfice de l'adjonction de l'ATRA n'a toutefois pas été retrouvé dans un autre essai de sujets âgés (de pronostic certes plus défavorable [225]), ni dans un grand essai conduit chez le sujet jeune [226]. Ceci pourrait en partie être du à des différences de schéma d'administration.

5.7 Modulation du phénotype MDR

Plusieurs agents pharmacologiques, dont la ciclosporine utilisée en clinique pour son rôle immunosuppresseur, sont capables d'inhiber *in vitro* et *in vivo* l'action des pompes d'efflux responsables du phénotype MDR. Une étude pivot conduite par le SWOG a montré dans des cas de LAM de haut risque que l'ajout de ciclosporine, sans augmenter le taux de RC, améliorait la survie globale et sans rechute [227]. Une autre étude chez l'adulte jeune, utilisant cette fois la quinine comme modulateur du phénotype MDR, s'est avérée négative en RC comme en survie [228]. Les études suivantes ont été conduites chez le sujet jeune avec un inhibiteur plus spécifique, le valspodar, qui est moins néphro- et hémato- toxique et n'est pas immunosuppresseur. Ces études n'ont pas confirmé les résultats du SWOG [229]. Le valspodar, comme la ciclosporine, diminue également la clairance de la daunorubicine, et dans ces essais, une réduction de la dose d'anthracycline s'est avérée nécessaire, compte tenu d'un surcroît de toxicité muqueuse et hépatique [230, 231]. Chez le sujet âgé, un essai conjoint du MRC et du HOVON portant sur 419 patients n'a pas non plus retrouvé de bénéfice à l'adjonction de valspodar à une cure d'induction de type « 3+7 » (DNR réduite à 35 mg/m²) [232], tandis qu'une étude ultérieure du MRC retrouvait même un excès de morts à l'induction chez des patients recevant du valspodar avec de la DNR à 35 mg/m² [131]. Le zosuquidar est un inhibiteur plus spécifique encore, qui n'affecte pas la clairance de la DNR. Un essai a comparé de façon contrôlée l'adjonction de zosuquidar à une induction comportant cette fois de la DNR à la dose standard de 45 mg/m² chez le sujet âgé. Le groupe recevant le zosuquidar comportait plus de patients avec un *performance status* altéré, et il n'a pas été retrouvé de différence de survie dans cet essai [233]. Il est cependant possible que l'exploration de schémas d'administration séquentiels alternatifs du zosuquidar et de la DNR puisse modifier ces résultats.

6. Traitements de post-rémission chez le sujet âgé

Chez le sujet jeune, l'intérêt de poursuivre le traitement après l'obtention d'une rémission complète a été démontré par un essai publié par l'ECOG en 1988 [234]. Depuis lors, différentes modalités de traitement de post-rémission ont été proposées : cures de chimiothérapie de consolidation, traitement « d'entretien » plus prolongé, et en général ambulatoire. Chez le sujet âgé, la preuve formelle de l'intérêt d'un traitement de post-rémission n'a pas été apportée à ce jour. Ainsi, dans un essai conjoint des groupes EORTC et HOVON [31], 147 patients en première rémission complète après une cure d'induction ont été randomisés entre l'abstention thérapeutique et un traitement de consolidation comportant huit cycles d'AraC à faible dose. Cette étude n'avait pas retrouvé de différence de survie globale entre les deux bras, mais un gain modeste de survie sans maladie avait été mis en évidence dans le bras recevant le traitement de post-rémission (13% contre 7% à 5 ans).

Outre cet argument en faveur du recours à un traitement de post-rémission, l'expérience clinique constate que si la plupart des RC sont courtes chez le sujet âgé (durée médiane de 9 à 12 mois), les quelques patients bénéficient d'une rémission prolongée ont toujours reçu une forme de traitement de post-rémission [235].

6.1 Chimiothérapie de consolidation

Hormis l'étude mentionnée ci-dessus, l'ensemble des essais conduits chez le sujet âgé ont comparé différentes modalités de traitement de post-rémission, sans en remettre en cause le principe (Tableau 5). Compte tenu de la toxicité cumulative des anthracyclines, de l'altération de l'état général résultant des cures d'induction, la plupart des groupes collaborateurs ont exploré des cures de chimiothérapie moins intensives que celles employées en induction, en réduisant la dose d'AraC, et en diminuant, voire en supprimant les injections d'anthracyclines. Bien que leur intensité et leur mode de dispensation soient variables, nous les avons regroupées sous le terme de « cures ambulatoires ». Du fait de l'absence de standard, les options proposées sont hétérogènes d'un groupe coopérateur à un autre, et les comparaisons d'études limitées. Ainsi, nous présentons ces résultats par groupe collaborateur.

Le groupe britannique MRC avait retenu le schéma DAT (DNR AraC Thioguanine) comme cure de consolidation. Dans l'essai AML8 conduit entre 1978 et 1983, l'administration de six cures n'améliorait pas la survie globale par rapport au bras de référence, qui n'en comportait que deux [178]. Dans cet essai les patients en rémission recevaient un traitement d'entretien par AraC et

thioguanine, et à un an de rémission, une intensification retardée par 4 cures de COAP (cyclophosphamide, vincristine, aracytine, et prednisolone) était comparée à la poursuite de l'entretien. Le schéma COAP s'est avéré bien toléré et améliorait de façon marginale le pronostic. Il a donc servi de bras de référence à l'essai ultérieur du groupe (AML9, entre 1984 et 1990), qui l'a comparé à un schéma plus intensif de type MAZE (amsacarine, 5-azacytidine à dose cytotoxique, et etoposide) [191]. Dans le bras MAZE, qui s'est avéré très mal toléré au delà de 55 ans, une réduction du risque de rechute a été constatée, mais celle-ci était contrebalancée par un excès de mort en rémission. L'ajout d'un traitement d'entretien reposant essentiellement sur l'AraC n'apportait de bénéfice dans cette étude [191]. Dans l'essai MRC 10, l'évaluation de la rémission intervenait après 2 cures peu intensives, et cet essai n'a pas retrouvé de différence entre un schéma comportant au total 3 cures, et un schéma en comportant un total de 6 [29]. L'essai ultérieur MRC 14 n'a pas non plus retrouvé de bénéfice à l'ajout d'une quatrième cure intensive à un schéma en comportant déjà trois [131].

Le groupe nord-américain CALGB a comparé chez 169 patients en rémission complète un schéma peu intensif utilisant de l'AraC seule à dose conventionnelle (100 mg/m²/j IV J1-5) en 4 cures mensuelles à un schéma comportant deux cures intensives associant mitoxantrone et AraC (MTZ : 5 mg/m²/j J1-6 ; AraC 500 mg/m²/12h J1-6) espacées de 60 jours. Dans cet essai, où pourtant 75% des patients randomisés dans le bras intensif avaient pu recevoir l'intégralité du traitement prévu, les survies globale et sans maladie étaient comparables dans les deux groupes [236].

Le groupe français GOELAMS (Groupe Ouest-Est d'étude des Leucémies Aiguës et autres Maladies du Sang) a randomisé l'administration d'une cure unique de consolidation par amsacrine et aracytine avant un traitement d'entretien par mercaptopurine, lomustine et AraC sous-cutanée chez 68 patients âgés de plus de 65 ans. Aucune différence n'a été rapportée entre les deux bras [215].

Le groupe allemand AMLCG, qui a longtemps conduit des essais sur les LAM de l'adulte sans limite supérieure d'âge, a exploré les schémas les plus intensifs chez le sujet âgé, mais dans une population probablement sélectionnée de ce fait. Ces auteurs ont ainsi administré une double induction TAD-HAM, puis une cure intensive de consolidation aux patients en rémission, avant de comparer l'administration d'une seconde cure intensive à un traitement d'entretien ambulatoire reposant sur des cures d'AraC faible dose avec un deuxième agent (rotation entre DNR, thioguanine, et cyclophosphamide). Ce protocole particulièrement intensif a néanmoins inclus 36% de patients âgés de plus de 60 ans. Malgré un taux de RC dans le haut de la fourchette observée chez le sujet âgé (60%), la survie globale médiane des sujets de plus de 60 ans dans cette étude restait de 10 mois

seulement, sans avantage en faveur de l'administration d'une quatrième cure intensive ou un traitement d'entretien [207].

L'ensemble de ces études, de part l'hétérogénéité des patients inclus, des traitements administrés en induction et de la variété des régimes de post-rémission évalués, et du peu de résultats positifs qu'elles ont rapportées, ne permet pas de retenir un traitement standard de post-rémission chez le sujet âgé. Il permet tout au plus d'observer qu'aucune intensification du traitement n'a permis d'apporter de bénéfice, et qu'inversement, le recours à des stratégies ambulatoires permet de réduire la durée d'hospitalisation de ces patients sans amputer l'efficacité anti-leucémique potentielle du traitement de consolidation.

Le recours aux nouvelles molécules cytotoxiques, ou aux agents ciblés en traitement de consolidation est également en cours d'évaluation dans le cadre de nombreux programmes de recherche clinique, avec des premiers résultats limités. Les groupes HOVON, SAKK et AMLSG ont ainsi conduit un essai de phase III commun évaluant 3 cycles de GO en monothérapie à la dose intermédiaire de 6 mg/m² dans ce contexte. Ces auteurs ont considéré, du fait de l'absence de traitement de consolidation de référence chez le sujet âgé, que le GO devait être comparé à un bras ne comportant que des soins de support. Malgré ce comparateur favorable au GO, cet essai portant sur un total de 232 patients n'a pas retrouvé d'avantage au GO en termes de durée de rémission ou de survie globale [237]. Cependant, il est à noter que la moitié des patients n'ont pu recevoir la totalité des cures de consolidation, notamment du fait de la toxicité hématologique du GO (en particulier plaquettaire). Outre ce fait, le choix d'un agent soumis au phénotype MDR peut expliquer ces résultats.

6.2 Autogreffe de cellules souches hématopoïétiques

L'intérêt d'une intensification du traitement de post-rémission chez l'adulte jeune par une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques avait été suggéré dans plusieurs études, avec des résultats comparables à ceux de l'AraC à forte dose [238-240]. L'utilisation de cellules souches périphériques (CSP) prévaut par rapport au prélèvement de moelle totale, du fait notamment d'une réduction de la période de neutropénie [241]. L'autogreffe de CSP a donc été envisagée chez le sujet âgé [198]. Dans cette population, sa faisabilité est limitée à la fois par la toxicité des cures de chimiothérapie antérieures (induction et éventuellement consolidation), l'échec de recueil de CSP, mais aussi la précocité des rechutes. Ainsi, dans un essai européen dans lequel les patients âgés de 61 à 70 ans en RC et en bon état général (PS <2) après deux cures d'induction intensives et une cure

de consolidation moins intensive étaient candidats à une autogreffe, seuls 25% des patients en rémission persistante après les trois cures (12% de l'effectif initial) ont pu être autogreffés [242]. La réalisation de cette autogreffe ne modifiait pas de façon majeure le pronostic des patients, puisque la survie globale était en médiane de 19 mois dans le groupe de patients autogreffées, soit inférieure à celle observée dans des populations de LAM du sujet âgé sélectionnées tardivement et traitées non intensivement [243].

6.3 Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques à condition atténué

Du fait de sa toxicité à court et long terme, l'allogreffe de CSH à conditionnement standard n'est en général pas envisageable chez le sujet de plus de 50 ans. L'avènement de stratégies de conditionnement atténué reposant sur l'effet allogénique de la transplantation (effet greffon contre la leucémie), a conduit à reconsidérer la place de l'allogreffe chez le sujet âgé. Elle est alors le plus souvent réalisée à partir d'un donneur non apparenté, ce qui ne semble pas affecter l'efficacité de l'allogreffe du fait des progrès du typage HLA (*Human Leukocyte Antigens*) [244, 245].

Les essais de phase II ont montré que celle-ci était tolérée en première RC dans les LAM du sujet âgé [246], et permettait d'obtenir chez des patients sélectionnés des résultats de survie à trois ans de 45-74% [247-252], non atteints par la chimiothérapie intensive, et ce malgré une mortalité liée à la procédure qui demeure élevée (22 – 55%). Les conditionnements dits « atténués » sont d'intensité variable, et aucun n'a prouvé sa supériorité à ce jour. La question de l'application à grande échelle de ce type d'allogreffe peut être étudiée au moyen d'études dites de « randomisation génétique » comparant les patients ayant un donneur identifié, à ceux n'en ayant pas, proche d'une analyse en intention de traitement. Dans une étude rétrospective de ce type, les résultats de l'allogreffe semblaient supérieurs à ceux de la chimiothérapie de consolidation (incluant de l'AraC à forte dose dans une majorité des cas) jusqu'à 65 ans [253]. Cependant, une étude rétrospective de l'EBMT (*European Bone Marrow Transplantation*) n'a pas retrouvé de différence de survie entre les patients auto- et allogreffés en première rémission complète [254]. Enfin, la seule étude prospective conduite à ce jour souligne les difficultés d'application de cette stratégie chez les sujets plus âgés, puisque, dans une étude pourtant monocentrique, seuls 14% des patients de plus de 50 ans en rémission complète ont pu être conduits du diagnostic de LAM à l'allogreffe [255]. Outre la nécessité d'obtenir une RC [245], cette stratégie est également limitée par la précocité des rechutes par rapport au délai nécessaire pour la sélection du donneur et la réalisation de l'allogreffe. Elle est également limitée par la réticence de certains patients, mais également de cliniciens, rendant délicate l'étude prospective de cette stratégie [256], comme le prouvent les difficultés rencontrées par une étude européenne

prospective randomisée actuellement proposée par l'EBMT (identifiant clinicaltrials.gov : NCT00766779).

6.4 Traitements d'entretien

Le principe d'un traitement d'entretien peu toxique et donc administré de façon prolongée avait été suggéré par des études anciennes, n'incluant qu'une fraction de sujets âgés [121, 234]. Ces premières études utilisaient des faibles doses d'agents cytotoxiques d'administration parentérale. Par la suite, la mise au point de dérivés oraux de certains agents de chimiothérapie, notamment l'IDA a permis d'évaluer des schémas oraux. Ces schémas d'entretien sont souvent proposés au terme d'une ou plusieurs cures de consolidation : l'étude de tels schémas est alors limitée par les difficultés méthodologiques soulevées par la randomisation tardive dans une population de haut risque, laissant peu de patients évaluables pour ces questions.

i. Cytotoxiques

Du fait là encore de la diversité de type et d'intensité des stratégies dites d'entretien par chimiothérapie, il est difficile de placer une ligne de démarcation nette entre consolidation et entretien. Ces études sont donc présentées conjointement dans le Tableau 5.

Dans une première étude européenne randomisant un traitement d'entretien par AraC sous-cutanée pendant près d'un an, administré après deux cures intensives, un bénéfice modeste de survie sans maladie avait été observé, sans retentissement sur la survie globale [31]. Un essai concomitant du même groupe avait posé la même question, cette fois après trois cures intensives employant des doses supérieures d'AraC, et aucun effet sur la survie globale ou sans maladie n'avait été observé [32].

Le groupe allemand AMLSG, a comparé, également après trois cures intensives (dont une cure de consolidation comportant de l'AraC à dose intermédiaire), un entretien par IDA et VP16 oral pendant un an, à l'administration d'une quatrième intensive utilisant les mêmes drogues par voie intraveineuse [243]. Seul un petit nombre de patients (n=96 ; 29% de l'effectif initial) a pu être randomisé, et la survie globale de ce groupe, supérieure à 20 mois, témoigne de la sélection d'un groupe de patients particulièrement favorables. S'il a permis de constater un avantage significatif de survie globale et d'incidence cumulée de rechute dans le bras recevant une deuxième cure de consolidation intensive, cet essai illustre bien les difficultés méthodologiques des randomisations tardives.

Une étude européenne a comparé un schéma de deux cures relativement intensives (mini-ICE intraveineux : IDA, AraC, VP16) à un schéma oral utilisant les mêmes drogues à doses réduites chez 346 patients [257]. Les survies globales et sans maladie étaient comparables dans les deux groupes, avec cependant une toxicité réduite dans le bras traité par voie orale, conduisant à une diminution de moitié des durées d'hospitalisation.

Enfin, une analyse rétrospective récente d'essais consécutifs du CALGB conduits chez des sujets âgés n'a pas non plus permis de démontrer un bénéfice en survie globale à la répétition de cures de consolidation, y compris lorsqu'elles comportent de l'aracytine à dose standard en perfusion continue (équivalent au bras intensif du 9803) ou à dose intermédiaire en bolus (équivalent au bras très intensif du 9801), bien qu'un avantage modeste de survie sans leucémie de 2 mois et demi apparaisse lorsque l'on compare les patients ayant reçu plusieurs cures de consolidation par rapport n'en ayant reçu qu'une [258].

ii. Interféron alpha

L'administration d'interféron alpha (IFNα) en entretien avait été proposée sur la base de son efficacité dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique, selon des mécanismes mal connus [259]. Dans une étude britannique, 362 patients en rémission persistante après trois ou six cures ont été randomisés entre l'abstention et un entretien par IFN-α2a (3 injections hebdomadaires de $3x10^6$ UI) pendant un an. Ce traitement a été mal toléré, et un tiers des patients l'ont interrompu prématurément, notamment dans le groupe ayant reçu six cures intensives. Il n'apportait aucun bénéfice en terme de risque de rechute, de survie globale ou sans maladie [29].

iv. Interleukine-2

Il a été proposé que l'interleukine 2 (IL-2) puisse stimuler l'immunité anti-tumorale médiée par les lymphocytes « natural killer » (NK) [260]. Les résultats d'études de phase II concluaient à un profil de tolérance acceptable limité par la fatigue et la toxicité hématologique [261, 262], conduisant à des études de phase III.

Le CALGB a randomisé 163 patients en RC persistante après 2 cures de chimiothérapie intensive. Seuls 52% ont poursuivi l'entretien pendant les 90 jours programmés. L'entretien par IL-2 n'allongeait ni la survie globale ni la survie sans rechute, même chez les patients ayant reçu la totalité de l'entretien [263].

Dans l'étude ALFA 9801, 161 patients en rémission complète persistante après deux cures de consolidation intensive (soit 34% de l'effectif initial) ont été randomisés entre un entretien par IL-2 pendant un an, ou l'abstention thérapeutique. Seuls 27% des patients randomisés dans le bras IL-2

sont allés au terme de l'entretien. Aucune différence de survie globale ou sans événement n'a été constatée entre les deux bras [197].

A la suite de travaux *in vitro* et *in vivo* ayant mis en évidence une synergie entre l'histamine et l'IL-2 [264], une étude de phase III a étudiée de façon contrôlée l'intérêt d'un traitement d'entretien combinant IL-2 et histamine à l'absence de traitement d'entretien au décours de l'induction et des consolidations. Bien que les patients inclus dans cette étude, et les traitements d'induction et de consolidation qu'ils ont reçu avant randomisation (et qui n'étaient pas protocolaires) soient hétérogènes, un bénéfice de survie sans maladie, mais pas de survie globale, était observé pour les patients en 1ère RC qui avaient reçu le traitement d'entretien [265]. A la suite de cette étude pivot, le dihydrochloride d'histamine (Ceplene®, Epi-Cept) a obtenu une autorisation de mise sur le marché européen en association avec l'IL-2, dans l'indication du traitement d'entretien des LAM du sujet âgé de moins de 60 ans. Il s'agit à ce jour du seul médicament enregistré dans cette indication.

v. Androgènes

Le GOELAM a récemment évalué l'utilisation d'un androgène en traitement d'entretien. Les résultats préliminaires d'un essai portant sur 330 patients suggèrent que l'administration prolongée de norethandrolone, débutée dès la sortie d'aplasie et maintenue pendant deux ans, y compris pendant 6 cures de consolidation ambulatoires, peut améliorer la survie globale et sans maladie des patients [266].

Tableau 5 : études randomisées de traitements de post-rémission des LAM du sujet âgé

Groupe Collaborateur	**EORTC/HOVON**	**EORTC/HOVON**	**MRC**	**CALGB**	**AMLCG**	**EORTC-GIMEMA**	**AMLSG**
Période d'inclusion	1986-1993	1990-94	1990-98	1990-93	1992-99	1995 - 2001	1997-2003
Ages d'inclusion (ans)	> 60 ans	> 60 ans	> 55 ans	≥ 60 ans	60 - 82 ans	61-80 ans	> 60 ans
Age médian	68 ans	36% > 70 ans	66 ans	~35% > 70 ans	NC	68 ans	65
Nombre de patients*	147	88	371	169	163	346	96
traitement pré-randomisation	2 cures d'induction et une cure de consolidation	2 cures d'induction	2 cures d'induction	1 cure d'induction	2 cures d'induction (avec AraC fortes doses) et une cure de consolidation	1 cure d'induction	1 cure d'induction et 1 cure de consolidation
traitement randomisé	abstention ou 8 cures d'Arac faible dose	une cure intensive ± entretien par IDA Arac	1 DAT *versus* 2 DAT + 1 COAP	6 cures ambulatoires d'AraC seul 100 mg/m² IV *versus* 2 cures intensives (MTZ + AraC)	1 cure de conso intensive *versus* entretien 3 ans	mini ICE IV *versus* PO	1 cure intensive IDA VP16 IV *versus* entretien IDA VP16 PO 1 an
nb total de cures intensives***	3	3	3 ou 6	1 ou 3	3 ou 4	1 ou 3	2 ou 3
Résultats	bénéfice de DFS mais pas d'OS dans le bras AraC faible dose	DFS et OS =	DFS et OS =	DFS et OS =	DFS et OS = ; durée de RC allongée de 3 mois dans le bras ambulatoire	DFS et OS =	OS ↑ dans le bras intensif
Remarques			3ème randomisation pour entretien par IFNα			10% patients autogreffés	
survie globale médiane, estimation à 2 ans**	17 mois (40%)	18 mois (45%)	17 mois (35%)	19 mois (38%)	11 mois (NC)	18 mois (43%)	22 mois (55%)
survie sans maladie médiane, estimation à 2 ans**	12 mois (30%)	10 mois (20%)	10 mois (30%)	11 mois (26%)	26 mois (NC)	10 mois (27%)	NC
Référence	[31]	[32]	[29]	[236]	[207]	[257]	[243]

*pour l'étude de post-rémission

** dans le meilleur bras si différence significative

RR : risque de rechute

7. Recommandations européennes

La prise en charge des LAM chez les sujets âgés de plus de 60 ans a récemment fait l'objet de recommandations par un panel d'experts européens dans le cadre de l'*European Leukemia Net* (ELN) [15]. Ces experts segmentent cette population en patients âgés de 60 à 74 ans, chez lesquels la chimiothérapie intensive peut être réalisée, et patients plus âgés pour lesquels des alternatives doivent être envisagées.

Chez les patients âgés de 60 à 74 ans, l'ELN propose que la décision d'entreprendre une chimiothérapie intensive soit basée sur l'absence de cytogénétique défavorable, et rappelle que le schéma « 3+7 » reste le standard d'induction, avec des doses de DNR pouvant s'échelonner entre 60 et 90 mg/m²/jour. Prenant acte des limites d'interprétation de la littérature dont il a été fait mention *supra*, l'ELN recommande le recours à des cycles répétés de chimiothérapie à dose modérée comme traitement de post-rémission, suggérant que les patients au profil mutationnel favorable (NPM1+/FLT3-ITD-) pourraient bénéficier de doses plus intensives. Chez ces patients, la réalisation d'une allogreffe à condition atténuée doit s'effectuer selon l'ELN dans le cadre d'un essai thérapeutique.

Chez les sujets âgés de 75 ans ou plus, surtout lorsqu'ils sont porteurs de comorbidités ou que leur état général est précaire (PS>2) mais que leur cytogénétique n'est pas défavorable, l'ELN recommande de recourir à des traitements non intensifs, dont l'AraC à faible dose reste le standard.

IV) Les essais cliniques du groupe ALFA

Le groupe collaboratif francophone ALFA a conduit de 1990 à 1995 un essai clinique (ALFA9000) qui comparait trois stratégies d'induction chez l'adulte de moins de 65 ans : une induction de type « 3+7 » standard, une double induction (chimiothérapie de J1 à J7 puis de J20 à J22), et une induction séquentielle (fractionnement de la chimiothérapie de J1 à J3 puis de J8 à J10) [205]. Cet essai concluait à la supériorité de l'induction séquentielle chez les sujets âgés de moins de 50 ans, mais pas au-delà. Cependant, chez les sujets âgés de plus de 50 ans, le taux de RC obtenu avec l'induction standard était élevé (71%) potentiellement du fait de l'utilisation de doses élevées de DNR (80 mg/m²/j), qui n'avaient jusqu'alors jamais été employées chez le sujet âgé. Ces taux de RC sont comparables à ceux récemment rapportés par les groupes ECOG et HOVON à la dose de 90 mg/m² [183, 187].

Ces résultats ont donc conduit à distinguer trois populations de sujets adultes dans l'élaboration des essais cliniques ultérieurs du groupe : un groupe de sujets jeunes (âge < 50 ans) bénéficiant de l'induction séquentielle (essai 9802), un groupe d'âge intermédiaire (âge compris entre 50 et 65-70 ans), pouvant tirer parti de schémas standards du sujet adulte (doses élevées d'anthracyclines en induction, et fortes doses d'aracytine en consolidation ; essai 9801), et enfin une population de sujets âgés de plus de 65 ans non candidats à une intensification thérapeutique (essai 9803).

Une marge de 5 ans de recoupement entre les âges limites des deux essais 9801 et 9803 avait été délibérément mise en place pour les sujets âgés de 65 à 70 ans, afin que le clinicien et le patient puisse décider de la stratégie thérapeutique la plus adaptée non seulement à l'âge du patient, mais également aux autres facteurs pronostiques disponibles à l'inclusion, notamment état général et comorbidités.

1. Essai ALFA 9801

1.1 Bases de l'essai 9801

Lors de l'élaboration de cet essai ciblant les adultes d'âge intermédiaire, en 1998, quatre études suggéraient un avantage de l'idarubicine sur la daunorubicine chez l'adulte jeune en termes de taux de rémission complète [179, 180, 267, 268], dont certaines démontrant également un avantage de survie globale [179, 180]. L'une notamment incluait une majorité de patients âgés de plus de 50 ans [267].

A cette date, l'utilisation d'ArAC en bolus apparaissait comme le standard de traitement de consolidation, mais aucune étude n'avait comparé des doses « intermédiaires » (bolus de 1g/m²), à la dose maximale de 3 g/m², trop toxique chez le sujet âgé [204]. Enfin, les premières données de tolérance d'un entretien par IL-2 étaient disponibles [261].

1.2 Schéma de l'essai 9801

Le protocole 9801 a donc ciblé la population de patients âgés de plus de 50 ans atteint de LAM *de novo*, et pouvait inclure des patients jusqu'à l'âge de 70 ans, pour peu qu'ils satisfassent aux critères usuels d'éligibilité pour un essai de chimiothérapie intensive (Tableau 6). Il a comparé de façon randomisée à l'induction la DNR à la dose établie de 80 mg/m² pendant 3 jours à l'IDA 12 mg/m² pendant 3, ou 4 jours (ce dernier schéma sur la base d'études pilotes conduites dans les LAP : [269, 270]. Les patients en échec pouvaient recevoir une cure de rattrapage par MTZ et AraC à dose

intermédiaire. Les patients en RC recevaient ensuite deux cures de consolidation, utilisant l'anthracycline tirée au sort pour l'induction pendant un (cycle 1) ou deux jours (cycle 2), associée à des doses intermédiaires d'AraC en bolus (1g/m²/12h de J1 à J4). Enfin, un traitement d'entretien par IL-2 à faible dose ($5x10^6$ UI/m²/J en sous-cutané, 5 jours par mois pendant 12 mois) était randomisé contre l'arrêt des traitements. L'ensemble de ce schéma est résumé sur la Figure 1.

1.3 Résultats de l'essai 9801

L'essai a été conduit de janvier 2000 à octobre 2006 et a inclus 468 patients, dont l'âge médian était de 60 ans. Le taux de RC global était de 77%, avec un avantage en faveur du bras recevant trois jours d'idarubicine (DNR 3 jours : 70%, IDA 3 jours : 83%, IDA 4 jours : 78%, p=0,02), sans différence de toxicité. La survie globale et sans événement à 2 ans étaient estimées, pour l'ensemble de la population incluse, à 38% et 23,5% respectivement. Malgré le taux de RC supérieur dans le bras IDA 3 jours, la survie globale et sans événement étaient comparables dans les trois groupes (p=0,19 dans les deux cas). Cent soixante et un patients, soit 73% des patients en rémission après les deux cures de consolidation ont été randomisés pour l'entretien par IL-2, mais seuls 22 des 77 patients inclus dans le bras IL-2 ont terminé le traitement, ce qui suggère que ce dernier a mal été toléré. Aucun bénéfice de l'entretien n'a ainsi été observé.

2. Essai ALFA 9803

2.1 Bases de l'essai 9803

L'essai ALFA9803 a été élaboré concomitamment de l'essai précédent. Il visait une population de sujets âgés de plus de 65 ans éligibles pour une chimiothérapie intensive, selon des critères standards, identiques en tout point à ceux de l'essai 9801 (Tableau 6). Du fait de leur fréquence à cet âge, l'essai était ouvert aux LAM secondaires aux SMD (au contraire de l'essai 9801), et l'ensemble des randomisations de l'étude étaient stratifiées sur ce critère. Outre la question de l'anthracycline, la principale problématique chez le sujet âgé demeurait l'intensité souhaitable du traitement de post-rémission (*cf. supra*). A contrario, l'essai pouvait se reposer sur les résultats positifs de l'adjonction de lenogastrim (G-CSF) de J9 jusqu'à récupération neutrophile lors de l'induction sur le taux de rémission complète [192]. Outre le choix de l'anthracycline entre daunorubicine et idarubicine, cet essai posait surtout la question de la supériorité d'une cure de consolidation intensive par rapport à un schéma ambulatoire.

2.2 Schéma de l'essai 9803

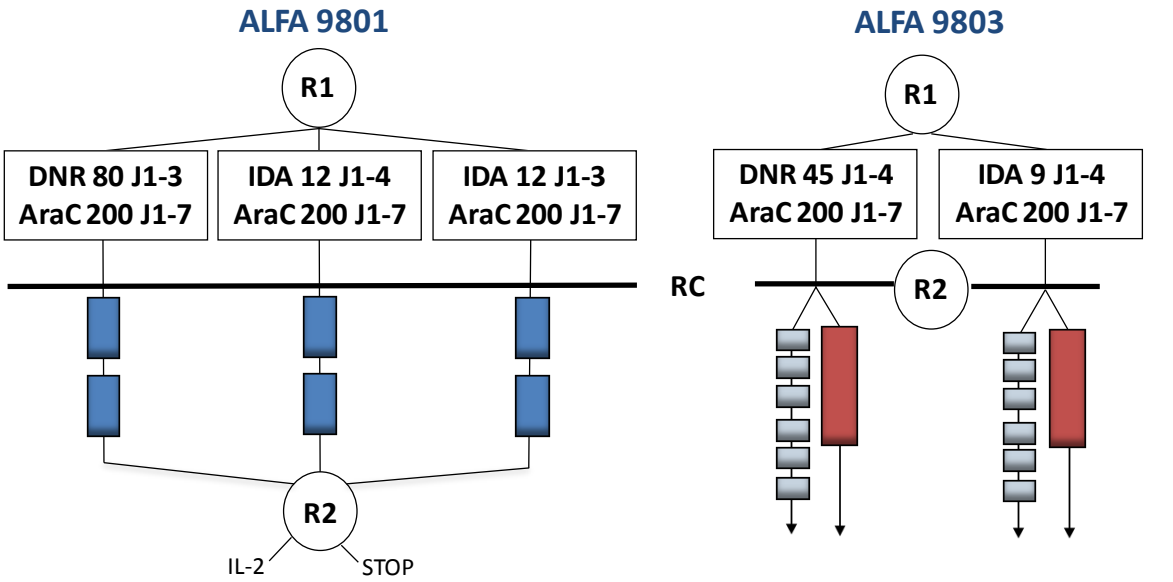
L'essai prévoyait une induction standard de type « 3 + 7 » randomisant la DNR (45 mg/m²/J de J1 à J4) et l'IDA (9 mg/m²/J de J1 à J4), soit des doses inférieures à celles proposées dans l'essai 9801. Du G-CSF était administré à tous les patients de J9 jusqu'à récupération neutrophile lors de l'induction. Une cure de rattrapage analogue à celle de l'essai 9801 pouvait être proposée aux patients en échec. Les patients en rémission complète étaient ensuite randomisés entre une cure de consolidation intensive, de schéma identique à la cure d'induction, ou 6 cures ambulatoires comportant une administration unique d'anthracycline (DNR ou IDA en fonction de la randomisation initiale) et cinq jours d'aracytine sous-cutané (schéma « 1+5 » ; Figure 1).

2.3 Résultats de l'essai 9803

L'essai a inclus 416 patients (dont 15% de LAM post-SMD) de décembre 1999 à mars 2006. L'âge médian des patients était de 72 ans. Le taux global de RC de 57%, était identique dans les deux bras d'induction. Le taux de rémission en une cure était significativement supérieur dans le bras IDA. Cent soixante quatre patients (soit 69% des patients en RC) ont pu être randomisés entre les deux bras de consolidation. Les patients n'ayant pu être randomisés étaient plus fréquemment âgés de plus 75 ans, et avaient soit acquis une comorbidité au décours de l'induction (23%), soit retiré leur consentement pour la deuxième randomisation (8%). Ces patients traités hors randomisation ont le plus souvent reçu le schéma de consolidation ambulatoire. En intention de traitement, la survie globale à partir de la RC (survie à 2 ans de RC : 56% contre 37%, p=0,03) et la survie sans maladie (à 2 ans : 28% contre 17%, p=0,04) étaient toutes deux significativement supérieures dans le bras ambulatoire par rapport au bras intensif. Ce bénéfice pouvait s'expliquer par un risque de rechute similaire dans les deux bras, mais une toxicité réduite du traitement ambulatoire, notamment infectieuse, entraînant également une diminution de la durée d'hospitalisation.

Au terme de cet essai, le schéma ambulatoire de type « 1+5 » apparaît donc comme le standard de traitement de consolidation chez le patient âgé de plus de 65 ans.

Figure 1 : Schémas thérapeutiques des essais ALFA 9801 et ALFA 9803



	Cures Très intensives		Cure Intensive		Cures Ambulatoires	
IDA	12 mg/m²	J1 (cycle1), J1-2 (cycle2)	9 mg/m²	J1-4	9 mg/m²	J1
DNR	80 mg/m²		45 mg/m²		45 mg/m²	
AraC	bolus 1g/m²/12h J1-4		IVC 200mg/m²/J J1-7		SC 60mg/m²/12h J1-5	

R1 et R2 : première et deuxième randomisations
Doses d'induction en mg/m²
IVC : intraveineux continu
SC : sous-cutané

3. Quel traitement pour les patients âgés de 65 à 70 ans atteints de LAM *de novo* ?

Les deux études, 9801 et 9803 ayant inclus de façon concomitante des patients âgés de 65 à 70 ans atteints de LAM *de novo*, une comparaison des stratégies employées dans ces deux études peut être entreprise dans cette population, dite de recoupement (Tableau 6). Cette comparaison a pour objectif d'éclaircir les points suivants : a) le bénéfice en termes de taux de RC en faveur de l'idarubicine observé dans l'étude 9801, mais pas de façon claire dans l'étude 9803 s'applique-t-il à la population âgée de 65 à 70 ans ? b) le schéma de consolidation ambulatoire est-il le meilleur traitement de post-rémission entre 65 et 70 ans, notamment s'il est comparé dans cette population à un schéma plus intensif qu'une simple cure de réinduction ? Enfin, au vue des différences importantes de survie globale des cohortes de patients traités dans le 9801 et le 9803, quelle est

globalement la meilleure stratégie de traitement dans la tranche d'âge d'intérêt ? Afin de répondre à ces interrogations, une étude de la population de recoupement, soit les patients âgés de 65 à 70 ans atteints de LAM de novo inclus dans les deux études, a été entreprise.

PATIENTS ET METHODES

1. Patients et critères d'éligibilité

L'étude porte sur les patients inclus dans les essais ALFA 9801 et ALFA 9803. Ces essais ont inclus respectivement 478 et 416 patients dans les mêmes 24 centres. Les périodes d'inclusion étaient de Janvier 2000 à Octobre 2006 pour l'essai ALFA 9801, et d'Octobre 1999 à Mars 2006 pour l'essai ALFA 9803.

Les critères d'inclusion propres à l'essai 9801 étaient 1) une leucémie aiguë myéloïde (selon les critères FAB: blastose médullaire > 30% [7]), 2) un âge compris entre 50 et 70 ans, 3) l'absence d'antécédent de syndrome myélodysplasique depuis plus de 3 mois.

Les critères d'inclusion propres à l'essai 9803 étaient 1) une leucémie aiguë myéloïde (selon les critères FAB : blastose médullaire > 30%), que celle-ci survienne *de novo* ou dans l'évolution d'un syndrome myélodysplasique, ou une AREB-t toujours selon les critères FAB [7, 271], 2) un âge de 65 ans ou plus.

Les deux essais cliniques comportaient des critères d'exclusion communs : 1) formes promyélocytaires, 2) antécédent de traitement par chimiothérapie ou radiothérapie pour un autre cancer, 3) formes secondaires à un SMP, 4) comorbité sévère (atteinte rénale, cardiaque ou hépatique, neuro-psychiatrique; atteinte myocardique symptomatique; infection de grade 3-4), 5) *performance status* > 3 selon l'échelle ECOG.

La présente étude est restreinte aux patients âgés de 65 ans à 70 révolus inclus dans les deux essais, après exclusion des patients porteurs d'une LAM secondaires à un syndrome myélodysplasique ou d'une AREB-t inclus dans l'essai ALFA 9803.

Tableau 6 : critères d'inclusion dans les essais ALFA 9801, 9803, et dans la population de recoupement

		ALFA 9801	ALFA 9803	Cohorte de recoupement
Age (ans)		50 – 70	≥ 65	65 – 70
Type de LAM	de novo	Oui	Oui	Oui
	AREB-t*	Non	Oui	Non
	post SMD	Non	Oui	Non
	post SMP	Non	Non	Non
	Induite	Non	Non	Non
	LAM3	Non	Non	Non
Performance Status		≤ 3	≤ 3	≤ 3
Comorbidité sévère**		Non	Non	Non
Traitement antérieur		Non	Non	Non

*selon la classification FAB (LAM selon l'OMS, avec 20-30% de blastes médullaires)
**infectieuse, cardiaque, hépatique, rénale, neuro-psychiatrique

2. Traitements :

Les schémas de traitement des deux essais sont résumés sur la Figure 1.

Dans les deux essais, les patients étaient randomisés à l'inclusion (première randomisation, R1) pour recevoir de la DNR ou de l'IDA comme anthracycline pendant toute la durée de l'étude, selon un ratio DNR/IDA 1:2 dans l'étude ALFA 9801, et 1:1 dans l'étude ALFA 9803.

Dans l'essai ALFA 9801, les patients étaient randomisés en trois bras (selon un ratio 1:1:1) pour recevoir de la DNR IV à la dose de 80 mg/m^2/j de J1 à J4 (bras DNR), de l'IDA IV à la dose de 12 mg/m^2/j de J1 à J3 (bras IDA3), ou de l'IDA IV également à la dose de 12 mg/m2/j de J1 à J4 (bras IDA4). Dans chaque bras, l'anthracycline était associée à l'AraC en perfusion IV continue à la dose de 200 mg/m^2/j pendant 7 jours de J1 à J7. Il n'y avait pas d'administration de G-CSF dans cet essai.

Dans l'essai ALFA9803, le traitement d'induction consistait en une administration d'anthracycline intraveineuse (IV) du Jour 1 (J1) au J4 à la dose de 45 mg/m² dans le bras DNR, et 9 mg/m² dans le bras IDA, associée à une perfusion intraveineuse continue d'aracytine (AraC) à la dose de 200 mg/m²/j de pendant 7 jours de J1 à J7. Du G-CSF (lenograstim) à la dose de 263 µg/jour IV était administré de J9 jusqu'à la récupération neutrophile (neutrophiles>1000/mm^3).

Dans les deux essais, une cure de rattrapage était prévue pour les patients en échec d'induction à J21 (persistance de blastes circulants ou blastose médullaire > 5%). Dans l'essai ALFA 9801, celle-ci reposait sur l'administration de doses intermédiaires d'AraC en bolus IV (1000 mg/m^2/12h, J1-4) suivie, quelle que soit l'anthracycline reçue, de mitoxantrone (MTZ) IV à la dose de 12 mg/m^2/j pendant 2 jours (J5-6).

Dans l'essai ALFA 9803, la cure de rattrapage comportait des bolus d'AraC à la dose de 500 mg/m^2/12h pendant 3 jours (J1-3), suivie de MTZ IV (12 mg/m^2/j) pendant 2 jours (J3-4).

Les patients en rémission complète selon les critères internationaux [27] recevaient des traitements de post-rémission protocolaires.

Dans l'essai ALFA 9801, les patients en RC recevaient deux cures intensives administrées en hospitalisation, comportant toutes deux des doses intermédiaires d'AraC en bolus (1000 mg/m^2/12h) pendant 4 jours de J1 à J4, combinée à une anthracycline (DNR 80 mg/m^2/j ou IDA 12 mg/m2, selon la randomisation initiale) administrée une fois à J1 lors du premier cycle de consolidation, puis deux fois (J1-2) lors du deuxième cycle. Une deuxième randomisation était proposée aux patients toujours en RC à l'issue de ces deux cures. Celle-ci répartissait les patients en 1:1 entre un traitement d'entretien par IL-2 recombinante (aldesleukin, 5x10^6 unités/m^2/j SC 5 jours par mois) pour une durée de douze mois, ou l'arrêt des traitements.

Dans l'essai ALFA 9803, les cures de consolidation faisaient l'objet d'une deuxième randomisation proposée à tous les patients en RC. Les patients étaient répartis (1:1) entre un bras de traitement ambulatoire et un bras de traitement intensif. Le traitement ambulatoire comportait 6 cures identiques : DNR 45 mg/m^2 ou IDA 9 mg/m^2 à J1 (selon la randomisation initiale) associée à des injections d'AraC SC (60 mg/m^2/12h pendant 5 jours (J1-5), sans prophylaxie par G-CSF. Le bras de traitement intensif correspondait à l'administration d'une cure unique similaire à la cure d'induction, avec prophylaxie par G-CSF. L'essai ALFA 9803 ne comportait pas de traitement d'entretien.

3. Cytogénétique

Les anomalies cytogénétiques ont été évaluées selon les critères de l'ISCN [272]. Les LAM à caryotype normal (LAM-CN) étaient définies sur l'étude d'au moins 15 mitoses. Les anomalies t(8;21) et inv(16) étaient considérées comme de risque favorable. Selon la classification cytogénétique de l'ALFA, le groupe de cytogénétique défavorable incluait les anomalies suivantes : del(5q)/-5, del(7q)/-7, anomalie 11q23 (à l'exception des t(9;11)), t(6;9), caryotypes complexes (définies comme la présence de 3 anomalies clonales ou plus), et les anomalies 3q26. Toutes les autres anomalies ainsi que les caryotypes normaux étaient considérés comme à risque intermédiaire.

4. Index de Décision

L'Index de Décision proposé par Malfuson et coll. [14] a été appliqué à l'ensemble des patients de la cohorte : un index défavorable était alloué aux patients porteurs d'une cytogénétique à haut risque, et / ou la présence de deux des facteurs suivants : PS ≥2, leucocytose ≥50 G/L (le critère d'âge

de plus de 75 ans proposé n'étant pas applicable à la cohorte de cette étude). En l'absence de ces facteurs, un index favorable était alloué aux patients

5. Critères de réponse

Les réponses ont été classées selon les recommandations de *l'International Working Group* [27]. Un décès en induction y est défini comme un décès survenant lors du traitement d'induction, avant évaluation de la réponse, et en l'absence de preuve d'une maladie résistante dans les 7 jours suivants la fin du traitement d'induction (soit J14 dans les deux essais). Une maladie résistante est définie comme la persistance de cellules blastiques dans le sang (> 1%) ou dans la moelle (> 5%).

6. Critères de jugement et méthodes statistiques

Les variables dichotomiques sont reportées sont formes de nombres et de pourcentages, et les variables continues sous forme de médiane et d'extrema.

Les critères de jugement principaux étaient la survie globale (OS) et la survie globale depuis la RC, définie comme le délai entre le début du traitement (ou la date de RC) et la date de décès (toutes causes confondues). Les patients en vie étaient censurés à la date de dernières nouvelles. Les tables de survie ont été établies selon la méthode de Kaplan-Meier [273]. Le suivi médian était établi selon la méthode de Korn et coll [274]. Les critères de jugement secondaires étaient la survie sans maladie (DFS), mesurée de la date de RC à la date du décès ou de la rechute (considérés comme des événements compétitifs), et la mortalité attribuable au traitement, définie comme l'incidence cumulée de décès en RC à un an du début du traitement. Compte tenu du déséquilibre de randomisation entre DNR et IDA dans les deux essais, toutes les analyses portant sur le protocole ou le type de traitement de post-rémission ont été stratifiées sur l'anthracycline reçue, en regroupant les bras DNR des deux essais (groupe DNR) d'une part, et les bras IDA du 9803, IDA3 et IDA4 du 9801 (groupe IDA). De façon analogue, le rôle de l'anthracycline a été étudiée en comparant ces deux groupes IDA et DNR après stratification sur le protocole.

Pour ce faire, une régression logistique bivariée était utilisée pour les variables dichotomiques, un test de log-rank stratifié pour les analyses de survie. Les incidences cumulées ont été comparées par un test de Gray. Toutes les analyses ont été effectuées avec les logiciels Statview (SAS, Cary, NC, USA) et R 2.10.1.

RESULTATS

1. Caractéristiques des patients

La population de recoupement des deux essais ALFA 9801 et ALFA 9803, définie comme les patients âgés de 65 à 70 ans et porteurs d'une LAM *de novo* (hors AREB-t) comportait 211 patients : 76 patients issus de l'essai ALFA 9801, et 135 issus de l'essai ALFA 9803. La population comportait 110 hommes et 101 femmes. L'âge médian de la population d'étude était de 68 ans. Cinquante et un patients (24%) avaient un PS de 2 ou plus. La leucocytose médiane à l'inclusion était de 6,0 G/L (extrema : 0,1 à 270 G/L). Le risque cytogénétique était favorable pour 9 patients (4%), intermédiaire pour 118 (56%), dont 88 (42%) LAM-CN, et défavorable pour 54 patients (26%). La cytogénétique était non faite ou un échec de caryotype métaphasique pour les 30 patients (14%) restants. L'index de décision était favorable chez 113 patients (54%), défavorable chez 66 patients (31%), et non évaluable chez 32 patients (15%) en raisons d'un échec de cytogénétique en l'absence des deux autres critères de gravité. Des données de biologie moléculaire (notamment statut de *FLT3* et *NPM1*) n'étaient disponibles que pour 41 (54%) et 48 (36%) des patients des essais 9801 et 9803 respectivement, ne permettant l'étude de sous-types moléculaires dans cette cohorte,

De façon attendue, l'âge médian des patients inclus dans l'essai ALFA 9801 était inférieur à celui des patients inclus dans l'essai ALFA 9803 (67 ans contre 68 ans; p<0,001). Cependant, les autres caractéristiques initiales étaient comparables entre les deux essais, notamment la leucocytose (médiane de 7,4 G/L dans l'essai ALFA 9801 et 5,5 G/L dans l'essai ALFA 9803, p=0,30) et la cytogénétique (défavorable chez 24% des patients dans l'essai ALFA 9801 et 27% dans l'essai ALFA 9803, p=0,49) (Tableau 7).

Les caractéristiques des patients du groupe DNR étaient globalement comparables à celles des patients recevant de l'IDA, hormis une légère différence de répartition en sous-catégories du FAB n'atteignant pas le seuil de significativité statistique, puisque 11% des patients recevant de l'IDA étaient atteints de LAM M0, M6, ou M7, contre seulement 5% dans le groupe DNR (p=0,07 ; Tableau 7).

Tableau 7 : Caractéristiques initiales des patients de la population de recoupement

	Total	Protocole			Anthracycline		
		ALFA 9801	ALFA 9803	p	DNR	IDA	p
Patients (N)	211	76	135		95	116	
Age (années), médiane	68	67	68	<0,001	68	67	0,75
Sexe (H/F), N	110/101	45/31	65/70	0,16	51/44	59/57	0,78
PS ≥ 2 (N, %)	51 (24)	15 (20)	36 (27)	0,29	23 (24)	28 (25)	0,92
Leucocytose (G/L), médiane [extr.]	6,0 [0,1 – 270]	7,4 [0,1 – 218]	5,5 [0,5 – 270]	0,3	5,5 [0,8-229]	6,6 [0,1-270]	0,72
FAB (N, %)				0,08			0,07
M0,6-7	18 (8)	12 (16)	6 (4)		5 (5)	13 (11)	
M1-2	121 (57)	41 (54)	80 (59)		52 (55)	69 (59)	
M4-5	59 (28)	19 (25)	40 (30)		33 (35)	28 (23)	
NE	13 (7)	4 (5)	9 (7)		5 (5)	8 (7)	
Risque cytogénétique (N, %)				0,49			0,92
Favorable	9 (4)	3 (4)	6 (4)		3 (3)	6 (5)	
Intermédiaire	118 (56)	50 (66)	68 (50)		53 (57)	65 (56)	
Défavorable	54 (26)	18 (24)	36 (27)		24 (25)	30 (26)	
NE	30 (14)	5 (6)	25 (19		15 (16)	15 (13)	
Index Décisionnel (N, %)				0,92			0,53
Favorable	113 (54)	42 (55)	71 (53)		53 (56)	60 (52)	
Défavorable	66 (31)	25 (33)	41 (30)		27 (28)	39 (34)	
NE	32 (15)	9 (12)	23 (17)		15 (16)	17 (14)	

H/F : hommes / femmes ; Extr. : extrema ; NE : non évaluables

2. Réponse au traitement d'induction et survie globale

Cent trente patients (62%) ont obtenus une RC, dont 123 (58%) au terme d'une seule cure d'induction. Respectivement 14 (50%) et 21 (35%) des 28 et 60 patients en échec de l'induction des essais 9801 et 9803 ont reçu le traitement de rattrapage. Cinq (36%) et 2 (10%) de ces patients ont obtenu une RC au terme du rattrapage. Quatre-vingt un patients n'ont pas obtenu de RC en raison d'un décès en induction dans 12 cas (5%), ou d'une maladie résistante dans les 69 cas restants (33%) (Tableau 8).

Tableau 8 : résultats du traitement d'induction dans la population de recoupement

	Total	Protocole			Anthracycline		
		ALFA 9801	ALFA 9803	p	IDA	DNR	P
N=	211	76	135		116	95	
Rémission Complète	130 (62%)	53 (70%)	77 (57%)	0,17	80 (60%)	50 (53%)	0,035
Rémission Complète en une cure	123 (58%)	48 (63%)	75 (56%)	0,46	74 (64%)	49 (52%)	0,11
Décès en Induction	12 (5%)	3 (4%)	9 (7%)	0,55	8 (7%)	20 (21%)	0,006
Maladie Résistante	69 (33%)	20 (26%)	47 (36%)	0,22	28 (24%)	25 (26%)	0,93

Avec un suivi médian de 34 mois, la survie globale de la cohorte estimée à 2 ans est de 33% [Intervalle de Confiance à 95% (IC 95%) : 26-40%]. En analyse univariée, seule la cytogénétique influence la survie globale avec un hazard ratio (HR) = 0,6 [IC 95% : 0,4-0,9] pour les LAM-CBF et LAM-CN (groupe CBF/CN) comparées aux autres cytogénétiques, mais pas l'âge, le FAB, la leucocytose > 50 G/L, ni le PS ≥ 2 (Tableau 9). L'Index Décisionnel proposé par le groupe ALFA est validé dans cette cohorte, avec une probabilité de survie globale à 2 ans estimée à 41% [IC 95% : 31-50%] chez les patients avec ID favorable, et 23% [IC 95%: 13-34%] chez les patients avec ID défavorable (p=0,004).

Tableau 9 : Analyse univariée des facteurs pronostiques de survie globale pour l'ensemble de la cohorte de recoupement (n=211), et pour les patients en RC (n=130)

	Survie globale (n=211)		Survie globale après RC (n=130)	
	p	HR [IC 95%]	P	HR [IC 95%]
Cytogénétique défavorable	0,003	1,8 [1,3 – 2,6]	0,23	
PS ≥ 2	0,11		0,86	
Leucocytose ≥ 50 G/L	0,12		0,95	
FAB M0, 6 ou 7	0,67		0,38	
Age	0 ,24*		0,28*	
Index Décisionnel défavorable	0,002	1,64 [1,17 – 2,30]	0,43	

*Reste non significatif après ajustement sur le protocole (p=0,17).

Parmi les 130 patients en RC, 88 ont rechuté et 79 sont décédés, dont 7 patients décédés en première rémission complète. Cinq de ces décès en RC sont survenus au cours de la première année de traitement, ce qui correspond à une mortalité imputable au traitement de 4% [IC 95% : 2-10%]. Aucun patient de la cohorte n'a reçu de greffe de cellules souches autologues ou allogéniques en première rémission complète. Chez ces 130 patients, la survie globale à 2 ans de RC était de 46% [IC 95%: 37%-56%], et la survie sans rechute de 23% à 2 ans [IC 95% : 14-30%]. En analyse univariée, ni la cytogénétique, ni l'âge, ni la leucocytose n'avait d'influence significative sur la survie globale après RC (Tableau 9).

3. Influence du protocole

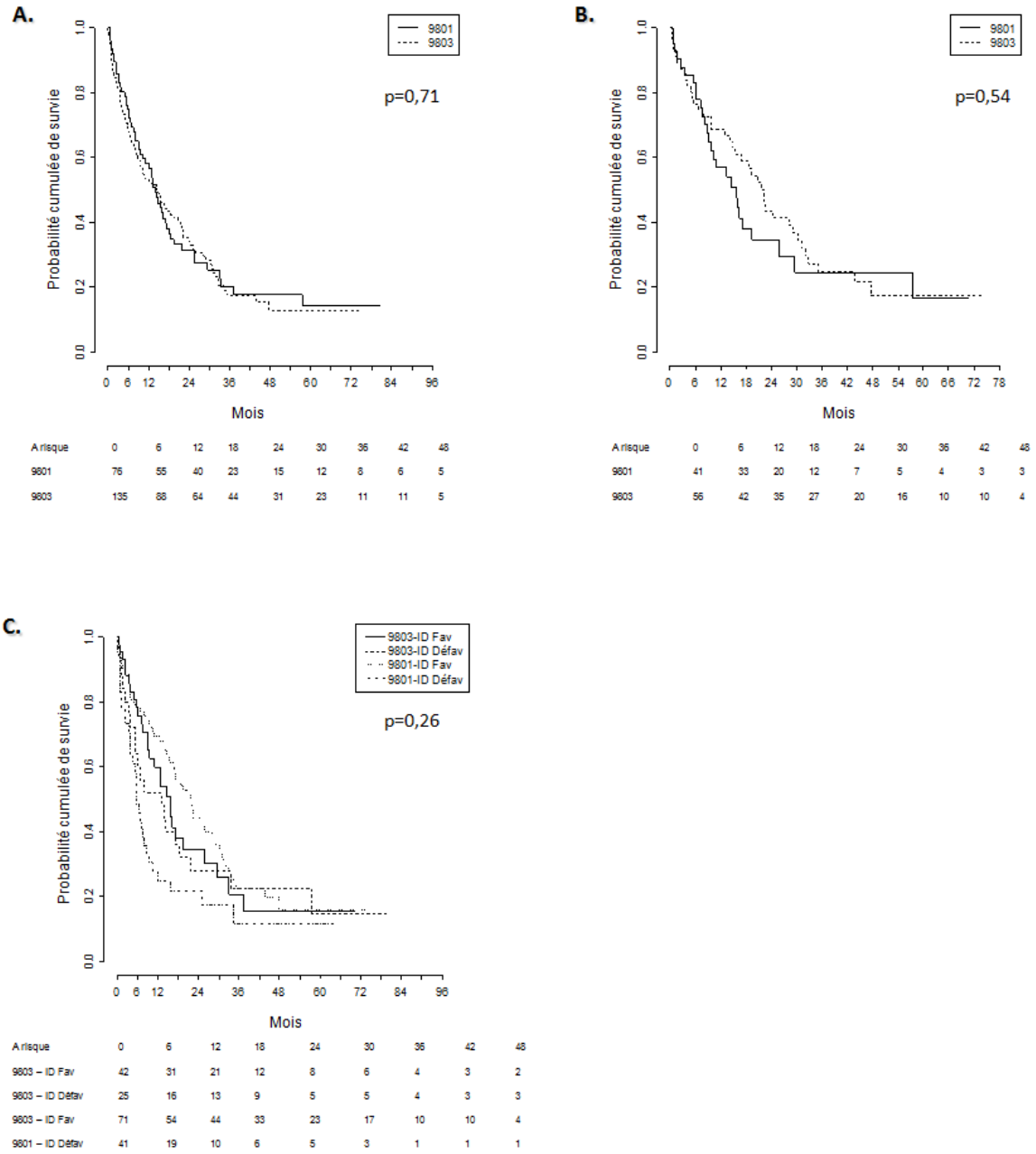
Aucune différence significative de taux de RC (ALFA 9801 : 70%, ALFA 9803 : 57%, p=0,17), de RC en une cure (ALFA 9801 : 63%, ALFA 9803 : 56%, p=0,46), de décès en induction (ALFA 9801 : 4%, ALFA 9803 : 7%, p=0,55), ou de maladie résistante (ALFA 9801 : 26%, ALFA 9803 : 36%, p=0,22) n'a été constaté entre les deux essais (Tableau 8).

Les survies à 2 ans sont estimées à 32% [95% CI: 20-43%] dans l'essai 9801 et 34% [95% CI: 26-43%] dans l'essai ALFA 9803 (p=0.71; Figure 2A). Dans le groupe des LAM-CBF/CN (n=97), la survie à 2 ans est de 40% [95% CI: 29-50%], et est comparable dans les deux essais (9801 : 35% [IC 95% : 19-51%] ; 9803 : 44% [IC 95%: 32-57%], p=0,54; Figure 2B). Il en va de même pour la survie des patients

avec cytogénétique anormale défavorable ou intermédiaire (n=84 ; 9801 : 27% [IC 95% : 9-42%] ; 9803 : 26% [IC 95%: 14-40%], p=0,53).

La survie globale à 2 ans des patients avec ID favorable était également comparable dans les deux essais (n=113 ; 9801 : 35% [IC 95% : 31-50%] ; 9803 : 44% [IC 95%: 31-50%], p=0,26, Figure 2C), de même que celle des patients avec ID défavorable (n=66 ; 9801 : 28% [IC 95% : 10-46%] ; 9803 : 22% [IC 95%: 9-35%], p=0,32).

Figure 2 : Survie globale en fonction du protocole ALFA 9801 ou 9803



A. Survie globale de la cohorte de recoupement (n=211).
B. Survie globale des patients avec LAM-CBF/CN (n=97).
C. Survie globale des patients avec ID favorable (Fav, n=113) ou défavorable (Défav, n=66).

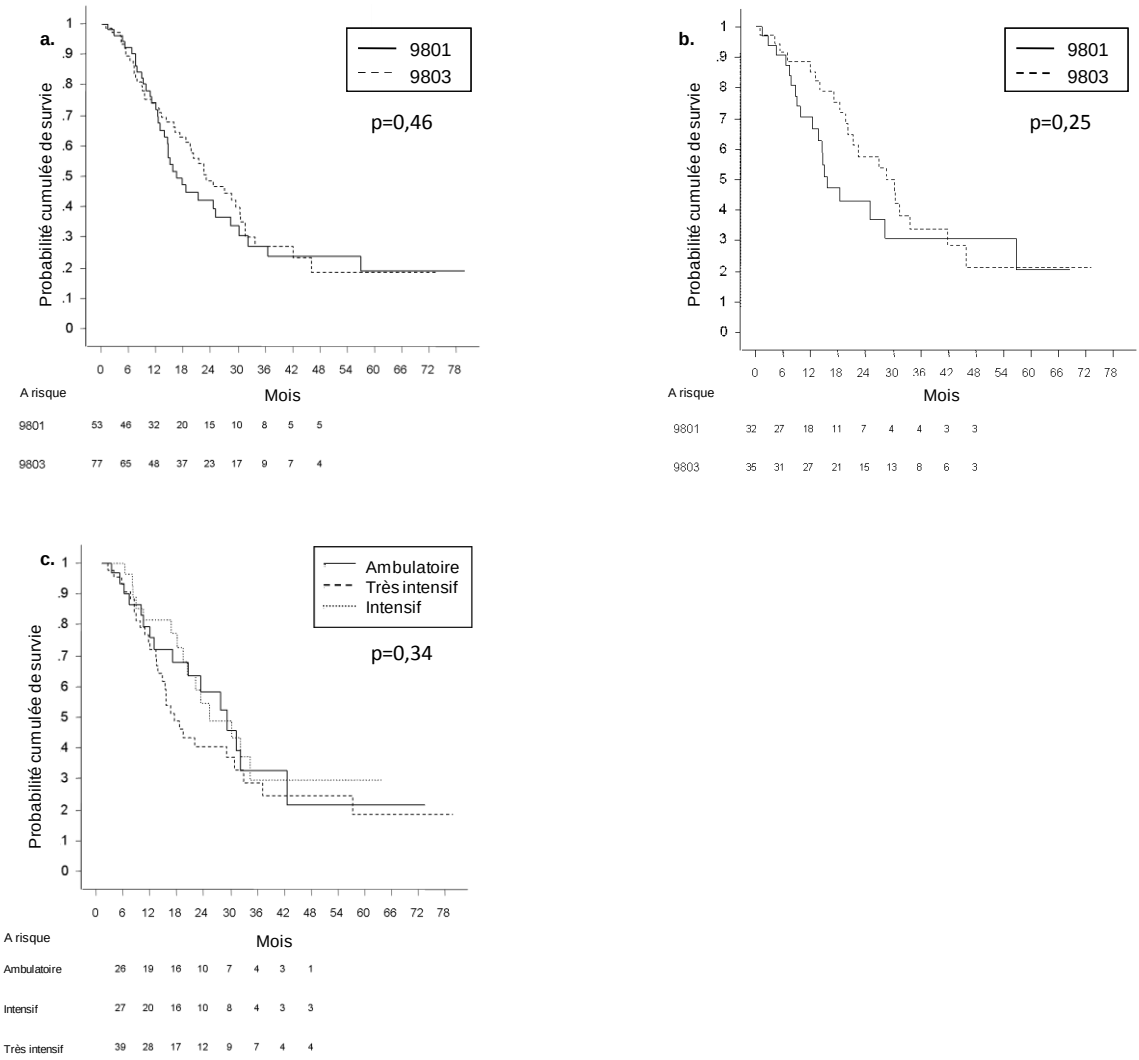
Parmi les cinq décès en RC, quatre sont survenus dans l'essai 9801 et un seul dans l'essai 9803, ce qui correspond à une mortalité imputable au traitement de 8% [IC 95% : 3-21%] dans l'essai 9801 et 1% [IC 95% : 0-9%] dans l'essai 9803 (p=0,12). Le protocole n'avait pas non plus d'influence

significative sur la survie sans rechute (à 2 ans : 19% [IC 95%: 7-30%] dans l'essai 9801 ; 25% [IC 95% : 14-36%] dans l'essai 9803, p=0,51), ou sur la survie globale à 2 ans de RC (9801 : 42% [IC 95%: 28-57%] ; 9803 : 49% [IC 95%: 36-61%], p=0,46; Figure 3A). Au sein des 67 patients avec LAM CBF/CN, les survies globales à 2 ans de RC étaient de 43% [IC 95%: 24-62%] dans l'essai 9801 et de 57% [IC 95%: 39-75%] dans l'essai 9801 (p=0,25 ; Figure 3B). Seuls 24 patients porteurs de cytogénétique défavorable ont obtenu une RC, et leurs survies globales à 2 ans de RC étaient également comparables dans les deux essais (9801 : 33% [IC 95%: 2-64%] ; 9803 : 24% [IC 95%: 1-49%], p=0,55). Enfin, chez les 79 patients avec ID favorable en RC, on observe une tendance en faveur de l'essai 9803, avec une survie à 2 ans de RC de 58% [IC 95%: 42-73%], contre 43% [95% CI: 24-61%] dans l'essai 9801 (p=0,14).

4. Influence de la stratégie de consolidation sur le devenir après rémission complète

Parmi les 130 patients en RC, 27 (21%) n'ont pas reçu le traitement de post-rémission protocolaire : 9 (17%) et 10 (13%) des patients présentaient une contre-indication clinique au traitement de consolidation prévu par les essais 9801 et 9803 respectivement, et 8 patients (10%) de l'essai 9803 ont refusé la randomisation (tous ont reçu le schéma ambulatoire). Cent trois patients étaient donc évaluables pour la comparaison des différentes stratégies de consolidation : 44 dans le bras très intensif du 9801, 28 dans le bras intensif du 9803 et 31 dans le bras ambulatoire du 9803. Les survies à 2 ans de la RC étaient estimées à 41% [IC 95% : 28-57%] dans le bras très intensif, 55% [IC 95% : 34-75%] dans le bras intensif, et 58% [IC 95% : 41-79%] dans le bras ambulatoire (Figure 3C; p=0,34). La survie sans rechute était également similaire dans les trois bras, avec à deux ans des estimations de 19% [IC 95% : 7-30%], 30% [IC 95% : 12-49%], et 28% [IC 95% : 10-46%], respectivement (p=0,37).

Figure 3 : Survie globale des patients en RC en fonction du protocole et du traitement de post-rémission



A. Survie globale depuis la RC de tous les patients en RC (n=130).

B. Survie globale depuis la RC des patients avec LAM-CBF/CN en RC (n=67).

Survie globale depuis la RC des patients débutant le traitement post-rémission protocolaire (n=103).

5. Influence de l'anthracycline

Sur l'ensemble de la cohorte, le taux de RC des patients du groupe IDA (n=116) est significativement supérieur à celui obtenu par les patients du groupe DNR (n=95 ; 60% contre 53% respectivement, p=0,035, Tableau 8). Le taux de RC après une seule cure tend également à être

supérieur chez les patients recevant de l'IDA (64% contre 52% pour les patients du groupe IDA, p=0,11).

Parmi les patients du groupe IDA, ni le nombre de jours d'administration (4 jours : 70% contre 3 jours : 65%, p=0,36), ni la dose journalière (12mg/m² : 71%, 9mg/m² : 67%, p=0,64) n'influence le taux de RC. Au sein des patients recevant de la DNR, on note une tendance à un taux supérieur de RC chez les patients recevant des doses élevées de DNR (67% à 80 mg/m² contre 33% à 45 mg/m², p=0,11), sans différence de décès en induction (21% quelle que soit la dose, p=0,99).

Sur l'ensemble de la cohorte, la survie globale des patients du groupe IDA est significativement supérieure à celle des patients recevant de la DNR (n=95) avec des estimations à 2 ans de 40% [IC 95% : 31-50%] dans le groupe IDA contre 25% [IC 95% : 16-34%] dans le groupe DNR (p=0,012 ; Figure 4A). En analyse multivariée (modèle de Cox) incluant outre le protocole, la catégorie FAB, l'anthracycline utilisée demeurait un facteur pronostique indépendant de survie globale (groupe DNR contre IDA : HR = 1,48 [IC 95% : 1,06-2,06], p=0,02). Parmi les patients recevant de l'IDA, ni le nombre de jours d'administration (p=0,32), ni la dose journalière (p=0,90) n'a d'influence sur la survie globale.

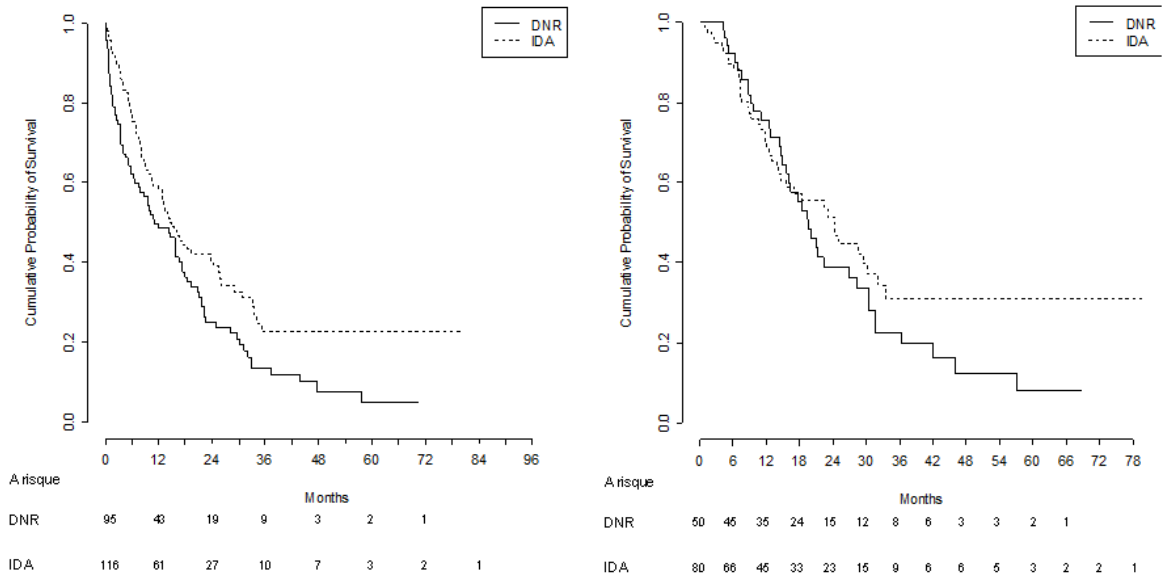
Au sein des sous-groupes cytogénétiques, il n'est pas observé d'influence de l'anthracycline sur la survie globale (LAM-CBF/CN : p=0,14 ; autres cytogénétiques : p=0,31), potentiellement du fait des effectifs limités considérés pour ces analyses. Il en va de même de l'analyse en sous-groupes d'Index Décisionnel (ID favorable : 0,09 ; ID défavorable : 0,14). Cependant, dans tous les sous-groupes analysés, la tendance, bien qu'elle n'atteigne pas le seuil de significativité statistique, est en faveur du groupe IDA.

En intention de traitement chez les 130 patients en RC, l'anthracycline utilisée en post-rémission n'avait pas d'influence significative sur le devenir au-delà de la rémission complète, que ce soit en survie globale après RC (survie à 2 ans de la RC dans les bras DNR : 39% [IC 95%: 25-53%] ; dans les bras IDA : 51% [IC 95%: 39-64%], p=0,25), ou en survie sans rechute, avec à 2 ans dans les bras DNR : 21% [IC 95%: 9-34%] et dans les bras IDA : 23% [IC 95%: 13-34%], p=0,63).

Chez les 103 patients en RC ayant reçu le traitement de post-rémission protocolaire, l'anthracycline utilisée en post-rémission (DNR : n=41 ; IDA : n=62) n'avait pas d'influence significative sur la survie sans rechute, avec à 2 ans dans les bras DNR : 20% [IC 95%: 7-33%] et dans les bras IDA : 29% [IC 95%: 17-42%], p=0,19). Cependant, une nette tendance en faveur de l'IDA était retrouvée en survie globale après RC (survie à 2 ans de la RC dans les bras DNR : 39% [IC 95%:

23-55%] ; dans les bras IDA : 58% [IC 95%: 45-71%], p=0,07 ; Figure 4B). Lorsque cette survie depuis la RC était étudiée par un modèle de Cox incorporant non seulement le protocole et l'anthracycline, mais aussi le type FAB, le bénéfice de survie du groupe IDA atteignait le seuil de significativité statistique (groupe DNR contre IDA : HR = 1,7 [IC 95% : 1,01 – 2,93], p=0,049).

Figure 4 : Survie globale de l'ensemble de la cohorte et des patients en RC en fonction de l'anthracycline utilisée



A. Survie globale de la cohorte de recoupement (n=211).
B. Survie globale depuis la RC de tous les patients en RC (n=130).

DISCUSSION

La prise en charge thérapeutique des LAM du sujet âgé est controversée. La chimiothérapie intensive, qui est le standard de traitement chez l'adulte jusqu'à 60 ou 65 ans, est débattue au-delà de l'âge de 70 ans [15], notamment du fait de l'émergence de nouvelles options thérapeutiques réputées moins toxiques [147, 155, 157].

Aucun traitement de consolidation ne fait référence pour les LAM du sujet âgé en première rémission complète après chimiothérapie intensive. Dans les études randomisées publiées, le devenir après RC est similaire quel que soit le type et l'intensité du traitement de post-rémission [29, 131, 236, 237, 243]. Une analyse rétrospective récente d'essais consécutifs du CALGB conduits chez des sujets âgés n'a pas non plus permis de démontrer un bénéfice à la répétition de cures de consolidation, y compris lorsqu'elles comportent de l'aracytine à dose standard en perfusion continue (équivalent au bras intensif du 9803) ou à dose intermédiaire en bolus (équivalent au bras très intensif du 9801) [258].

Le groupe ALFA a conduit de façon concomitante entre 2000 et 2006 deux essais : l'un conçu spécifiquement pour les sujets âgés de plus de 65 ans (essai 9803), l'autre destiné à des sujets de 50 à 70 ans mais correspondant à une stratégie conventionnelle de traitement des LAM de l'adulte (essai 9801). L'essai 9801 a retrouvé un taux supérieur de RC chez les patients recevant de l'IDA par rapport à de la DNR, sans bénéfice de survie globale ou sans leucémie [197]. L'essai 9803 a été le premier à démontrer la supériorité d'une stratégie de cures de consolidation ambulatoires répétées par rapport à l'administration d'une unique cure de consolidation intensive [19].

Nous avons étudié la population de recoupement de ces deux essais. Pour ce faire, nous avons sélectionné les sujets âgés de 65 à 70 ans, porteurs d'une LAM *de novo*, en excluant les LAM avec 20-30% de blastes (AREB-t selon la classification FAB en vigueur lors de la mise en place de ces essais) et les LAM post-SMD, qui pouvaient être incluses dans l'ALFA 9803 mais pas l'ALFA 9801. Les autres critères d'inclusion et d'exclusion étaient similaires dans les deux essais, notamment eu égard à l'état général et aux comorbidités des patients. Deux cent onze patients ont ainsi été identifiés.

La comparaison des caractères cliniques et biologiques des patients de cette population en fonction de leur essai d'origine ne révèle pas de différence significative de type FAB, de risque cytogénétique, de leucocytose, ou de *performance status*. Il existe certes une différence statistiquement significative d'âge entre les deux groupes, mais elle correspond à une différence en médiane d'un an, et en moyenne de 8 mois, ce qui n'est probablement pas une différence

cliniquement pertinente. Les caractéristiques initiales demeurent également similaires lorsque l'on compare les patients ayant reçu de la DNR et ceux ayant reçu de l'IDA. On note simplement une fréquence légèrement plus importante de LAM de FAB M0, M6 ou M7 dans le groupe IDA (11% *versus* 5%, p=0,07). Ces formes rares de LAM sont réputées de mauvais pronostic.

Du fait de l'existence du déséquilibre de randomisation de l'anthracycline entre les deux essais (IDA/DNR : 2/1 dans l'essai 9801 contre 1/1 dans l'essai 9803), ces deux paramètres sont statistiquement associés dans notre analyse (p=0,003). Aussi, les analyses portant sur l'influence du protocole ont été ajustés sur l'anthracycline utilisé, tandis que les analyses portant sur le rôle de l'anthracycline ont été ajustées sur le protocole. Une autre source de confusion tient à la concomitance des deux essais, qui ont inclus des patients sur des périodes de temps quasi similaires, et dans les mêmes centres. Cette concomitance temporelle et géographique limite certes un certain nombre de biais potentiels (variabilité temporelle et géographique du recrutement et des pratiques cliniques, notamment celles liées aux soins de support). Mais inversement, cette concomitance a pu générer un autre biais également important. Ainsi chaque patient de notre cohorte satisfaisant aux critères d'inclusion des deux essais, la proposition d'inclusion, puis le consentement à l'un ou l'autre des protocoles ont pu relever des préférences du clinicien, puis du patient. Bien que ce biais ne puisse être contrôlé *a posteriori*, on peut néanmoins émettre l'hypothèse que la préférence du clinicien soit allée à l'essai le plus intensif pour les patients aux caractéristiques favorables. Dans cette hypothèse, ce biais aurait dans notre étude favorisé l'essai 9801.

Enfin, nous avons pu valider la valeur pronostique en survie globale de l'Index Décisionnel issu de la population globale de l'essai 9803 [14] sur la cohorte de recoupement (p=0,004), y compris donc pour des patients issus de l'essai 9801 auquel cet index n'avait pas jusque alors été appliqué.

La comparaison des résultats du traitement d'induction (taux de RC : p=0,17, de décès en induction : p=0,55, et de maladie résistante : p=0,22) d'une part, et de survie globale (p=0,71) d'autre part, n'a pas révélé de différence statistique entre les deux essais. Il en va de même pour la survie globale des patients en rémission complète. Chez ces patients, bien que les effectifs soient relativement limités, il n'a pas été retrouvé de bénéfice de survie après rémission dans le bras de consolidation le plus intensif (n=44), qui comportait deux cycles d'AraC à dose intermédiaire.

Chez les sujets jeunes, les LAM avec génotype NPM1+/FLT3-ITD-, qui sont souvent des LAM-CN [275], partagent avec les LAM-CBF un pronostic favorable avec la chimiothérapie seule [79]. Les genotype NPM1+ ont également un pronostic favorable chez le sujet âgé [87]. Dans une grande étude rétrospective de sujets âgés porteurs de LAM-CBF, l'utilisation d'AraC à dose intermédiaire paraissait conférer un avantage de survie globale, par rapport à des consolidations moins intensives, au moins chez les patients porteurs d'une translocation t(8 ;21) [76]. Les données

moléculaires n'étaient pas disponibles pour notre cohorte de recoupement. Cependant, l'étude du sous-groupe des LAM CBF/CN, qui est enrichi en patients de pronostic relativement favorable, n'a pas retrouvé de bénéfice à l'intensification des traitements de consolidation, le sous-groupe des LAM-CBF étant trop petit pour être individualisé.

Bien que restreinte aux sujets de moins de 70 ans, notre population d'étude comporte une proportion importante de patients à index défavorable (31%), pour qui le bénéfice attendu de la chimiothérapie intensive est faible [14], et qui se verront probablement proposer des stratégies alternatives à l'avenir. En restreignant notre analyse aux patients avec DI favorable, il n'y avait là non plus pas de bénéfice à l'intensification thérapeutique, que ce soit en termes de stratégie globale, ou de type de consolidation, comme en atteste les comparaisons par essai des survies globales et survies globales après RC, respectivement.

Nous avons enfin analysé l'influence du type d'anthracycline dans notre cohorte de recoupement. Bien que les essais 9801 et 9803, dans leur globalité, n'aient pas retrouvé de bénéfice net à l'IDA ou à la DNR, l'importance de la dose-intensité d'anthracyclines dans la prise en charge des LAM du sujet âgé a été récemment confortée par les résultats d'une étude européenne retrouvant un bénéfice de survie avec des doses élevées de DNR (90 mg/m²/j J1-3), proches de celles employées dans l'ALFA 9801 (80 mg/m²/j J1-3), chez les sujets âgés de 60 à 65 ans [187]. De façon surprenante, nous avons retrouvé un taux de RC et une survie globale supérieurs chez les patients recevant de l'IDA par rapport à la DNR. Une tendance en faveur de l'IDA (p=0,07) est également observée lorsque l'analyse est restreinte au devenir après RC des 103 patients ayant reçu le traitement de post-rémission protocolaire, ce qui suggère que dans cette population, le bénéfice de l'IDA s'exerce au-delà de la RC. De façon intéressante, les courbes de survie des deux sous-groupes DNR et IDA semblent très proches au cours de la première année, avant de diverger à la phase de plateau (Figure 4A ; estimation de la survie à 5 ans dans le groupe IDA 39,0% [IC 95% : 19,6-58,4%] *versus* dans le groupe DNR : 17,9% [IC 95% : 6,8-28,9%]). Ceci suggère que le bénéfice de l'IDA se traduit par un taux plus élevé de « guérisons » et explique que seule une analyse statistique tenant compte d'une « fraction de patients guéris » fasse émerger le bénéfice de l'IDA par rapport à la DNR lorsque l'on analyse l'ensemble des deux essais [135]. Enfin, l'analyse par dose cumulée d'anthracycline n'a pas révélé de différence significative de taux de RC ou de survie globale.

Ces résultats suggèrent donc que dans la tranche d'âge 65-70 ans, l'IDA permet de guérir plus de patients que la DNR, et que ce bénéfice ne s'explique ni par un biais de protocole ni par un effet de cumul de dose. Pourquoi cette différence est-elle retrouvée dans ce sous-groupe, mais pas dans les études de sujets jeunes ou de sujets âgés ? Il est possible que, restreignant notre analyse à des sujets « peu âgés », soit démasquée un authentique bénéfice de l'IDA lié à la moindre dépendance

de l'idarubinol au phénotype MDR, différence susceptible de se traduire en bénéfice clinique dans une population assez âgé pour que la prévalence du phénotype MDR soit importante, mais pas au point de ne plus bénéficier d'une chimiothérapie intensive quelle qu'elle soit.

Outre l'intensité globalement inférieure dans l'essai 9803 par rapport au 9801, d'autres différences entre les deux protocoles auraient pu affecter nos conclusions. Ainsi le G-CSF, utilisé uniquement au cours de l'induction et de la consolidation intensive dans l'essai 9803, a démontré un bénéfice de taux de RC dans quelques études [192]. A contrario, il est peu probable que le traitement d'entretien par IL-2 de l'essai 9801 ait affecté le devenir des patients de la cohorte de recoupement, dont seuls 17 ont reçu de l'IL-2, puisque en outre ce traitement n'a pas montré de bénéfice dans l'essai 9801.

CONCLUSION

Au total, nos résultats suggèrent que, chez les sujets âgés porteurs d'une LAM, il n'y a pas de bénéfice apparent à l'intensification du schéma de chimiothérapie, notamment au-delà de la rémission, notamment en recourant à des doses intermédiaires d'aracytine. L'observation d'un bénéfice à l'emploi d'idarubicine par rapport à la daunorubicine dans notre cohorte rejoint les résultats récents d'études indépendantes pour suggérer que le choix de la molécule et de la dose d'anthracycline employée dans le traitement des LAM du sujet âgé est important. Si notre étude n'a pas permis d'identifier un sous-groupe cytogénétique ou moléculaire bénéficiant d'une intensification thérapeutique, une telle hypothèse ne peut être exclue, notamment pour les patients avec index décisionnel favorable, et porteurs d'une LAM avec CBF ou mutation isolée de *NPM1*. Enfin, les résultats globalement décevants des stratégies actuelles de chimiothérapie intensive, y compris chez les sujets âgés les plus à même d'en bénéficier, devraient encourager l'étude de thérapeutiques alternatives, reposant sur des molécules nouvelles ou l'allogreffe à conditionnement atténué, plutôt que par la modulation des schémas actuels de chimiothérapie intensive.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Deschler, B., et al., *Treatment decision-making for older patients with high-risk myelodysplastic syndrome or acute myeloid leukemia: problems and approaches.* Haematologica, 2006. **91**(11): p. 1513-22.
2. Ries, L.A.G., et al. *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2005*. 2008 [cited 2009 January].
3. Jemal, A., et al., *Cancer statistics, 2006.* CA Cancer J Clin, 2006. **56**(2): p. 106-30.
4. Derolf, A.R., et al., *Improved patient survival for acute myeloid leukemia: a population-based study of 9729 patients diagnosed in Sweden between 1973 and 2005.* Blood, 2009. **113**(16): p. 3666-72.
5. Forman, D., et al., *Cancer prevalence in the UK: results from the EUROPREVAL study.* Ann Oncol, 2003. **14**(4): p. 648-54.
6. Xie, Y., et al., *Trends in leukemia incidence and survival in the United States (1973-1998).* Cancer, 2003. **97**(9): p. 2229-35.
7. Bennett, J.M., et al., *Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group.* Br J Haematol, 1976. **33**(4): p. 451-8.
8. Tallman, M.S. and J.K. Altman, *How I treat acute promyelocytic leukemia.* Blood, 2009.
9. Head, D.R., *Revised classification of acute myeloid leukemia.* Leukemia, 1996. **10**(11): p. 1826-31.
10. Weinberg, O.K., et al., *Clinical characterization of acute myeloid leukemia with myelodysplasia-related changes as defined by the 2008 WHO classification system.* Blood, 2009. **113**(9): p. 1906-8.
11. Estey, E., *Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes in older patients.* J Clin Oncol, 2007. **25**(14): p. 1908-15.
12. Schneider, F., et al., *Age-Dependent Frequencies of NPM-1/FLT3-ITD Mutations in Patients with Normal Karyotype AML.* ASH Annual Meeting Abstracts, 2008. **112**(11): p. 2531-.
13. Kantarjian, H., et al., *Results of intensive chemotherapy in 998 patients age 65 years or older with acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome: predictive prognostic models for outcome.* Cancer, 2006. **106**(5): p. 1090-8.
14. Malfuson, J.V., et al., *Risk factors and decision criteria for intensive chemotherapy in older patients with acute myeloid leukemia.* Haematologica, 2008. **93**(12): p. 1806-13.
15. Dohner, H., et al., *Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel,on behalf of the European LeukemiaNet.* Blood, 2009.
16. Kantarjian, H., et al., *Intensive chemotherapy does not benefit most older patients (age 70 years or older) with acute myeloid leukemia.* Blood.
17. Frohling, S., et al., *Cytogenetics and age are major determinants of outcome in intensively treated acute myeloid leukemia patients older than 60 years: results from AMLSG trial AML HD98-B.* Blood, 2006. **108**(10): p. 3280-8.
18. Menzin, J., et al., *The outcomes and costs of acute myeloid leukemia among the elderly.* Arch Intern Med, 2002. **162**(14): p. 1597-603.
19. Gardin, C., et al., *Postremission treatment of elderly patients with acute myeloid leukemia in first complete remission after intensive induction chemotherapy: results of the multicenter randomized Acute Leukemia French Association (ALFA) 9803 trial.* Blood, 2007. **109**(12): p. 5129-35.
20. Bauduer, F., et al., *De novo and secondary acute myeloid leukemia in patients over the age of 65: a review of fifty-six successive and unselected cases from a general hospital.* Leuk Lymphoma, 1999. **35**(3-4): p. 289-96.

21. Juliusson, G., et al., *Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry.* Blood, 2009. **113**(18): p. 4179-87.
22. Taylor, P.R., et al., *De novo acute myeloid leukaemia in patients over 55-years-old: a population-based study of incidence, treatment and outcome. Northern Region Haematology Group.* Leukemia, 1995. **9**(2): p. 231-7.
23. Wahlin, A., P. Hornsten, and H. Jonsson, *Remission rate and survival in acute myeloid leukemia: impact of selection and chemotherapy.* Eur J Haematol, 1991. **46**(4): p. 240-7.
24. Juliusson, G., et al., *Attitude towards remission induction for elderly patients with acute myeloid leukemia influences survival.* Leukemia, 2006. **20**(1): p. 42-7.
25. Mengis, C., et al., *Assessment of differences in patient populations selected for excluded from participation in clinical phase III acute myelogenous leukemia trials.* J Clin Oncol, 2003. **21**(21): p. 3933-9.
26. Appelbaum, F.R., et al., *Age and acute myeloid leukemia.* Blood, 2006. **107**(9): p. 3481-5.
27. Cheson, B.D., et al., *Revised recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia.* J Clin Oncol, 2003. **21**(24): p. 4642-9.
28. Godwin, J.E., et al., *A double-blind placebo-controlled trial of granulocyte colony-stimulating factor in elderly patients with previously untreated acute myeloid leukemia: a Southwest oncology group study (9031).* Blood, 1998. **91**(10): p. 3607-15.
29. Goldstone, A.H., et al., *Attempts to improve treatment outcomes in acute myeloid leukemia (AML) in older patients: the results of the United Kingdom Medical Research Council AML11 trial.* Blood, 2001. **98**(5): p. 1302-11.
30. Leone, G., et al., *The incidence of secondary leukemias.* Haematologica, 1999. **84**(10): p. 937-45.
31. Lowenberg, B., et al., *Mitoxantrone versus daunorubicin in induction-consolidation chemotherapy--the value of low-dose cytarabine for maintenance of remission, and an assessment of prognostic factors in acute myeloid leukemia in the elderly: final report. European Organization for the Research and Treatment of Cancer and the Dutch-Belgian Hemato-Oncology Cooperative Hovon Group.* J Clin Oncol, 1998. **16**(3): p. 872-81.
32. Lowenberg, B., et al., *Use of recombinant GM-CSF during and after remission induction chemotherapy in patients aged 61 years and older with acute myeloid leukemia: final report of AML-11, a phase III randomized study of the Leukemia Cooperative Group of European Organisation for the Research and Treatment of Cancer and the Dutch Belgian Hemato-Oncology Cooperative Group.* Blood, 1997. **90**(8): p. 2952-61.
33. Hann, I.M., et al., *Randomized comparison of DAT versus ADE as induction chemotherapy in children and younger adults with acute myeloid leukemia. Results of the Medical Research Council's 10th AML trial (MRC AML10). Adult and Childhood Leukaemia Working Parties of the Medical Research Council.* Blood, 1997. **89**(7): p. 2311-8.
34. Hoyle, C.F., et al., *AML associated with previous cytotoxic therapy, MDS or myeloproliferative disorders: results from the MRC's 9th AML trial.* Br J Haematol, 1989. **72**(1): p. 45-53.
35. Vardiman, J.W., N.L. Harris, and R.D. Brunning, *The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms.* Blood, 2002. **100**(7): p. 2292-302.
36. Vardiman, J.W., et al., *The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes.* Blood, 2009. **114**(5): p. 937-51.
37. Travis, L.B., et al., *Hematopoietic malignancies and related disorders among benzene-exposed workers in China.* Leuk Lymphoma, 1994. **14**(1-2): p. 91-102.
38. Moorman, A.V., et al., *Smoking and the risk of acute myeloid leukaemia in cytogenetic subgroups.* Br J Cancer, 2002. **86**(1): p. 60-2.
39. Finch, S.C., *Radiation-induced leukemia: lessons from history.* Best Pract Res Clin Haematol, 2007. **20**(1): p. 109-18.

40. Smith, S.M., et al., *Clinical-cytogenetic associations in 306 patients with therapy-related myelodysplasia and myeloid leukemia: the University of Chicago series.* Blood, 2003. **102**(1): p. 43-52.
41. Christiansen, D.H., M.K. Andersen, and J. Pedersen-Bjergaard, *Mutations with loss of heterozygosity of p53 are common in therapy-related myelodysplasia and acute myeloid leukemia after exposure to alkylating agents and significantly associated with deletion or loss of 5q, a complex karyotype, and a poor prognosis.* J Clin Oncol, 2001. **19**(5): p. 1405-13.
42. Bloomfield, C.D., et al., *11q23 balanced chromosome aberrations in treatment-related myelodysplastic syndromes and acute leukemia: report from an international workshop.* Genes Chromosomes Cancer, 2002. **33**(4): p. 362-78.
43. Rowley, J.D. and H.J. Olney, *International workshop on the relationship of prior therapy to balanced chromosome aberrations in therapy-related myelodysplastic syndromes and acute leukemia: overview report.* Genes Chromosomes Cancer, 2002. **33**(4): p. 331-45.
44. Tam, C.S., et al., *The natural history and treatment outcome of blast phase BCR-ABL- myeloproliferative neoplasms.* Blood, 2008. **112**(5): p. 1628-37.
45. Albitar, M., et al., *Differences between refractory anemia with excess blasts in transformation and acute myeloid leukemia.* Blood, 2000. **96**(1): p. 372-3.
46. Breccia, M., et al., *Refractory anaemia with excess of blasts in transformation re-evaluated with the WHO criteria: identification of subgroups with different survival.* Acta Haematol, 2007. **117**(4): p. 221-5.
47. Rossi, G., et al., *Cytogenetic analogy between myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia of elderly patients.* Leukemia, 2000. **14**(4): p. 636-41.
48. Armand, P., et al., *Prognostic impact of elevated pretransplantation serum ferritin in patients undergoing myeloablative stem cell transplantation.* Blood, 2007. **109**(10): p. 4586-8.
49. Carmel, R., *Nutritional anemias and the elderly.* Semin Hematol, 2008. **45**(4): p. 225-34.
50. Leith, C.P., et al., *Acute myeloid leukemia in the elderly: assessment of multidrug resistance (MDR1) and cytogenetics distinguishes biologic subgroups with remarkably distinct responses to standard chemotherapy. A Southwest Oncology Group study.* Blood, 1997. **89**(9): p. 3323-9.
51. Wheatley, K., et al., *Prognostic factor analysis of the survival of elderly patients with AML in the MRC AML11 and LRF AML14 trials.* Br J Haematol, 2009. **145**(5): p. 598-605.
52. Johnson, P.R., L.P. Hunt, and J.A. Yin, *Prognostic factors in elderly patients with acute myeloid leukaemia: development of a model to predict survival.* Br J Haematol, 1993. **85**(2): p. 300-6.
53. Gahn, B., et al., *De novo AML with dysplastic hematopoiesis: cytogenetic and prognostic significance.* Leukemia, 1996. **10**(6): p. 946-51.
54. Goasguen, J.E., et al., *Evaluation of the dysmyelopoiesis in 336 patients with de novo acute myeloid leukemia: major importance of dysgranulopoiesis for remission and survival.* Leukemia, 1992. **6**(6): p. 520-5.
55. Arber, D.A., *Realistic pathologic classification of acute myeloid leukemias.* Am J Clin Pathol, 2001. **115**(4): p. 552-60.
56. Wakui, M., et al., *Diagnosis of acute myeloid leukemia according to the WHO classification in the Japan Adult Leukemia Study Group AML-97 protocol.* Int J Hematol, 2008. **87**(2): p. 144-51.
57. Haferlach, T., et al., *Morphologic dysplasia in de novo acute myeloid leukemia (AML) is related to unfavorable cytogenetics but has no independent prognostic relevance under the conditions of intensive induction therapy: results of a multiparameter analysis from the German AML Cooperative Group studies.* J Clin Oncol, 2003. **21**(2): p. 256-65.
58. Miesner, M., et al., *Multilineage dysplasia (MLD) in acute myeloid leukemia (AML) correlates with MDS-related cytogenetic abnormalities and a prior history of MDS or MDS/MPN but has no independent prognostic relevance: a comparison of 408 cases classified as "AML not otherwise specified" (AML-NOS) or "AML with myelodysplasia-related changes" (AML-MRC).* Blood. **116**(15): p. 2742-51.

59. Wandt, H., et al., *MLD according to the WHO classification in AML has no correlation with age and no independent prognostic relevance as analyzed in 1766 patients.* Blood, 2008. **111**(4): p. 1855-61.
60. Yanada, M., et al., *Long-term outcomes for unselected patients with acute myeloid leukemia categorized according to the World Health Organization classification: a single-center experience.* Eur J Haematol, 2005. **74**(5): p. 418-23.
61. Gupta, V., et al., *Disease biology rather than age is the most important determinant of survival of patients > or = 60 years with acute myeloid leukemia treated with uniform intensive therapy.* Cancer, 2005. **103**(10): p. 2082-90.
62. Schoch, C., et al., *The influence of age on prognosis of de novo acute myeloid leukemia differs according to cytogenetic subgroups.* Haematologica, 2004. **89**(9): p. 1082-90.
63. Slovak, M.L., et al., *Karyotypic analysis predicts outcome of preremission and postremission therapy in adult acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group Study.* Blood, 2000. **96**(13): p. 4075-83.
64. Grimwade, D., et al., *The predictive value of hierarchical cytogenetic classification in older adults with acute myeloid leukemia (AML): analysis of 1065 patients entered into the United Kingdom Medical Research Council AML11 trial.* Blood, 2001. **98**(5): p. 1312-20.
65. Bacher, U., et al., *Population-based age-specific incidences of cytogenetic subgroups of acute myeloid leukemia.* Haematologica, 2005. **90**(11): p. 1502-10.
66. Moorman, A.V., et al., *Karyotype and age in acute myeloid leukemia. Are they linked?* Cancer Genet Cytogenet, 2001. **126**(2): p. 155-61.
67. Breems, D.A., et al., *Monosomal karyotype in acute myeloid leukemia: a better indicator of poor prognosis than a complex karyotype.* J Clin Oncol, 2008. **26**(29): p. 4791-7.
68. Haase, D., et al., *New insights into the prognostic impact of the karyotype in MDS and correlation with subtypes: evidence from a core dataset of 2124 patients.* Blood, 2007. **110**(13): p. 4385-95.
69. Mauritzson, N., et al., *A single-center population-based consecutive series of 1500 cytogenetically investigated adult hematological malignancies: karyotypic features in relation to morphology, age and gender.* Eur J Haematol, 1999. **62**(2): p. 95-102.
70. Farag, S.S., et al., *Pretreatment cytogenetics add to other prognostic factors predicting complete remission and long-term outcome in patients 60 years of age or older with acute myeloid leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B 8461.* Blood, 2006. **108**(1): p. 63-73.
71. Frohling, S., et al., *Comparison of cytogenetic and molecular cytogenetic detection of chromosome abnormalities in 240 consecutive adult patients with acute myeloid leukemia.* J Clin Oncol, 2002. **20**(10): p. 2480-5.
72. van der Holt, B., et al., *Various distinctive cytogenetic abnormalities in patients with acute myeloid leukaemia aged 60 years and older express adverse prognostic value: results from a prospective clinical trial.* Br J Haematol, 2007. **136**(1): p. 96-105.
73. Cytogenetic, I.I.S.f.H. and Nomenclature). *Guidelines for cancer cytogenetics*, in *Supplement to an*
International System for Human Cytogenetic Nomenclature, M. F., Editor. 1991, Karger: Basel. p. 1-53.
74. Ades, L., et al., *Very long-term outcome of acute promyelocytic leukemia after treatment wtih all trans retinoic acid and chemotherapy: the European APL Group experience.* Blood, 2009.
75. Marcucci, G., et al., *Prognostic factors and outcome of core binding factor acute myeloid leukemia patients with t(8;21) differ from those of patients with inv(16): a Cancer and Leukemia Group B study.* J Clin Oncol, 2005. **23**(24): p. 5705-17.
76. Prebet, T., et al., *Acute myeloid leukemia with translocation (8;21) or inversion (16) in elderly patients treated with conventional chemotherapy: a collaborative study of the French CBF-AML intergroup.* J Clin Oncol, 2009. **27**(28): p. 4747-53.

77. Renneville, A., et al., *Cooperating gene mutations in acute myeloid leukemia: a review of the literature.* Leukemia, 2008. **22**(5): p. 915-31.
78. Mrozek, K., et al., *Clinical relevance of mutations and gene-expression changes in adult acute myeloid leukemia with normal cytogenetics: are we ready for a prognostically prioritized molecular classification?* Blood, 2007. **109**(2): p. 431-48.
79. Schlenk, R.F., et al., *Mutations and treatment outcome in cytogenetically normal acute myeloid leukemia.* N Engl J Med, 2008. **358**(18): p. 1909-18.
80. Knapper, S., *FLT3 inhibition in acute myeloid leukaemia.* Br J Haematol, 2007. **138**(6): p. 687-99.
81. Preudhomme, C., et al., *Favorable prognostic significance of CEBPA mutations in patients with de novo acute myeloid leukemia: a study from the Acute Leukemia French Association (ALFA).* Blood, 2002. **100**(8): p. 2717-23.
82. Renneville, A., et al., *The favorable impact of CEBPA mutations in patients with acute myeloid leukemia is only observed in the absence of associated cytogenetic abnormalities and FLT3 internal duplication.* Blood, 2009. **113**(21): p. 5090-3.
83. Schlenk, R.F., et al., *Gene mutations and response to treatment with all-trans retinoic acid in elderly patients with acute myeloid leukemia. Results from the AMLSG Trial AML HD98B*. 2009. p. 54-60.
84. Stirewalt, D.L., et al., *FLT3, RAS, and TP53 mutations in elderly patients with acute myeloid leukemia.* Blood, 2001. **97**(11): p. 3589-95.
85. Whitman, S.P., et al., *FLT3 internal tandem duplication associates with adverse outcome and gene- and microRNA-expression signatures in patients 60 years of age or older with primary cytogenetically normal acute myeloid leukemia: a Cancer and Leukemia Group B study.* Blood.
86. Beran, M., et al., *FLT3 mutation and response to intensive chemotherapy in young adult and elderly patients with normal karyotype.* Leuk Res, 2004. **28**(6): p. 547-50.
87. Becker, H., et al., *Favorable prognostic impact of NPM1 mutations in older patients with cytogenetically normal de novo acute myeloid leukemia and associated gene- and microRNA-expression signatures: a Cancer and Leukemia Group B study.* J Clin Oncol. **28**(4): p. 596-604.
88. Schneider, F., et al., *NPM1 but not FLT3-ITD mutations predict early blast cell clearance and CR rate in patients with normal karyotype AML (NK-AML) or high-risk myelodysplastic syndrome (MDS).* Blood, 2009. **113**(21): p. 5250-3.
89. Rollig, C., et al., *A novel prognostic model in elderly patients with acute myeloid leukemia: results of 909 patients entered into the prospective AML96 trial.* Blood. **116**(6): p. 971-8.
90. Etienne, A., et al., *Prognostic Impact of Mutations in the Nucleophosmin (NPM1) and of the FMS-Related Tyrosine Kinase 3 (FLT3) Genes in Elderly Patients with Acute Myeloid Leukemia (AML) Treated with Intensive Chemotherapy.* ASH Annual Meeting Abstracts, 2008. **112**(11): p. 2542-.
91. Scholl, S., et al., *Clinical impact of nucleophosmin mutations and Flt3 internal tandem duplications in patients older than 60 yr with acute myeloid leukaemia.* Eur J Haematol, 2008. **80**(3): p. 208-15.
92. Becker, H., et al., *Mutations of the Wilms tumor 1 gene (WT1) in older patients with primary cytogenetically normal acute myeloid leukemia: a Cancer and Leukemia Group B study.* Blood. **116**(5): p. 788-92.
93. Erba, H.P., *Prognostic factors in elderly patients with AML and the implications for treatment.* Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2007: p. 420-8.
94. Linenberger, M.L., et al., *Multidrug-resistance phenotype and clinical responses to gemtuzumab ozogamicin.* Blood, 2001. **98**(4): p. 988-94.
95. Pirker, R., et al., *MDR1 gene expression and treatment outcome in acute myeloid leukemia.* J Natl Cancer Inst, 1991. **83**(10): p. 708-12.
96. Campos, L., et al., *Clinical significance of multidrug resistance P-glycoprotein expression on acute nonlymphoblastic leukemia cells at diagnosis.* Blood, 1992. **79**(2): p. 473-6.

97. Guerci, A., et al., *Predictive value for treatment outcome in acute myeloid leukemia of cellular daunorubicin accumulation and P-glycoprotein expression simultaneously determined by flow cytometry.* Blood, 1995. **85**(8): p. 2147-53.
98. Musto, P., et al., *High risk of early resistant relapse for leukaemic patients with presence of multidrug resistance associated P-glycoprotein positive cells in complete remission.* Br J Haematol, 1991. **77**(1): p. 50-3.
99. Wood, P., et al., *P-glycoprotein expression on acute myeloid leukaemia blast cells at diagnosis predicts response to chemotherapy and survival.* Br J Haematol, 1994. **87**(3): p. 509-14.
100. Zochbauer, S., et al., *P-glycoprotein expression as unfavorable prognostic factor in acute myeloid leukemia.* Leukemia, 1994. **8**(6): p. 974-7.
101. Leith, C.P., et al., *Frequency and clinical significance of the expression of the multidrug resistance proteins MDR1/P-glycoprotein, MRP1, and LRP in acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group Study.* Blood, 1999. **94**(3): p. 1086-99.
102. Corey, S.J., et al., *Myelodysplastic syndromes: the complexity of stem-cell diseases.* Nat Rev Cancer, 2007. **7**(2): p. 118-29.
103. Gilliland, D.G., *Molecular genetics of human leukemias: new insights into therapy.* Semin Hematol, 2002. **39**(4 Suppl 3): p. 6-11.
104. Bernasconi, P., *Molecular pathways in myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia: relationships and distinctions-a review.* Br J Haematol, 2008. **142**(5): p. 695-708.
105. Olney, H.J. and M.M. Le Beau, *The cytogenetics of myelodysplastic syndromes.* Best Pract Res Clin Haematol, 2001. **14**(3): p. 479-95.
106. Fialkow, P.J., et al., *Clonal development, stem-cell differentiation, and clinical remissions in acute nonlymphocytic leukemia.* N Engl J Med, 1987. **317**(8): p. 468-73.
107. Pinto, A., V. Zagonel, and F. Ferrara, *Acute myeloid leukemia in the elderly: biology and therapeutic strategies.* Crit Rev Oncol Hematol, 2001. **39**(3): p. 275-87.
108. Rossi, D.J., C.H. Jamieson, and I.L. Weissman, *Stems cells and the pathways to aging and cancer.* Cell, 2008. **132**(4): p. 681-96.
109. de Jonge, H.J., et al., *AML at older age: age-related gene expression profiles reveal a paradoxical down-regulation of p16INK4A mRNA with prognostic significance.* Blood, 2009. **114**(14): p. 2869-77.
110. Estey, E., et al., *Prediction of survival during induction therapy in patients with newly diagnosed acute myeloblastic leukemia.* Leukemia, 1989. **3**(4): p. 257-63.
111. Knipp, S., et al., *Intensive chemotherapy is not recommended for patients aged >60 years who have myelodysplastic syndromes or acute myeloid leukemia with high-risk karyotypes.* Cancer, 2007. **110**(2): p. 345-52.
112. Tsimberidou, A.M., et al., *The prognostic significance of serum beta2 microglobulin levels in acute myeloid leukemia and prognostic scores predicting survival: analysis of 1,180 patients.* Clin Cancer Res, 2008. **14**(3): p. 721-30.
113. Sorror, M.L., et al., *Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT.* Blood, 2005. **106**(8): p. 2912-9.
114. Charlson, M.E., et al., *A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation.* J Chronic Dis, 1987. **40**(5): p. 373-83.
115. Sorror, M.L., et al., *Comorbidity and disease status based risk stratification of outcomes among patients with acute myeloid leukemia or myelodysplasia receiving allogeneic hematopoietic cell transplantation.* J Clin Oncol, 2007. **25**(27): p. 4246-54.
116. Etienne, A., et al., *Comorbidity is an independent predictor of complete remission in elderly patients receiving induction chemotherapy for acute myeloid leukemia.* Cancer, 2007. **109**(7): p. 1376-83.
117. Giles, F.J., et al., *The haematopoietic cell transplantation comorbidity index score is predictive of early death and survival in patients over 60 years of age receiving induction therapy for acute myeloid leukaemia.* Br J Haematol, 2007. **136**(4): p. 624-7.

118. Extermann, M. and A. Hurria, *Comprehensive geriatric assessment for older patients with cancer.* J Clin Oncol, 2007. **25**(14): p. 1824-31.
119. Buchner, T., et al., *Age-related risk profile and chemotherapy dose response in acute myeloid leukemia: a study by the German Acute Myeloid Leukemia Cooperative Group.* J Clin Oncol, 2009. **27**(1): p. 61-9.
120. Lichtman, S.M., *Chemotherapy in the elderly.* Semin Oncol, 2004. **31**(2): p. 160-74.
121. Buchner, T., et al., *Intensified induction and consolidation with or without maintenance chemotherapy for acute myeloid leukemia (AML): two multicenter studies of the German AML Cooperative Group.* J Clin Oncol, 1985. **3**(12): p. 1583-9.
122. Sekeres, M.A., et al., *Decision-making and quality of life in older adults with acute myeloid leukemia or advanced myelodysplastic syndrome.* Leukemia, 2004. **18**(4): p. 809-16.
123. Lee, S.J., et al., *Patient-Physician Communication about Hematologic Malignancies.* ASH Annual Meeting Abstracts, 2004. **104**(11): p. 230-.
124. Lowenberg, B., et al., *On the value of intensive remission-induction chemotherapy in elderly patients of 65+ years with acute myeloid leukemia: a randomized phase III study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Leukemia Group.* J Clin Oncol, 1989. **7**(9): p. 1268-74.
125. Sekeres, M.A., et al., *Time from diagnosis to treatment initiation predicts survival in younger, but not older, acute myeloid leukemia patients.* Blood, 2009. **113**(1): p. 28-36.
126. Tilly, H., et al., *Low-dose cytarabine versus intensive chemotherapy in the treatment of acute nonlymphocytic leukemia in the elderly.* J Clin Oncol, 1990. **8**(2): p. 272-9.
127. Neuss, M.N., et al., *A quantitative analysis of palliative care decisions in acute nonlymphocytic leukemia.* J Am Geriatr Soc, 1987. **35**(2): p. 125-31.
128. Schiffer, C.A., *"I Am Older, Not Elderly," Said the Patient With Acute Myeloid Leukemia.* J Clin Oncol, 2009.
129. Hutchins, L.F., et al., *Underrepresentation of patients 65 years of age or older in cancer-treatment trials.* N Engl J Med, 1999. **341**(27): p. 2061-7.
130. Pulsoni, A., et al., *Survival of elderly patients with acute myeloid leukemia.* Haematologica, 2004. **89**(3): p. 296-302.
131. Burnett, A.K., et al., *The impact of dose escalation and resistance modulation in older patients with acute myeloid leukaemia and high risk myelodysplastic syndrome: the results of the LRF AML14 trial.* Br J Haematol, 2009. **145**(3): p. 318-32.
132. Ades, L., et al., *Efficacy and safety of lenalidomide in intermediate-2-or high risk myelodysplastic syndromes (MDS) with 5q deletion: Results of a phase II study.* Blood, 2008.
133. Fehniger, T.A., et al., *Single-agent lenalidomide induces complete remission of acute myeloid leukemia in patients with isolated trisomy 13.* Blood, 2009. **113**(5): p. 1002-5.
134. Raj, K., et al., *CDKN2B methylation status and isolated chromosome 7 abnormalities predict responses to treatment with 5-azacytidine.* Leukemia, 2007. **21**(9): p. 1937-44.
135. Dombret, H., et al., *Long-Term Survival Analysis in Older Patients with AML Treated Intensively: Positive Impact of Idarubicin in a Cure Fraction Estimation Model*. 2008. p. 960-.
136. Vey, N., et al., *The benefit of induction chemotherapy in patients age > or = 75 years.* Cancer, 2004. **101**(2): p. 325-31.
137. Chen, C.C., et al., *Pretreatment prognostic factors and treatment outcome in elderly patients with de novo acute myeloid leukemia.* Ann Oncol, 2005. **16**(8): p. 1366-73.
138. Sievers, E.L., et al., *Efficacy and safety of gemtuzumab ozogamicin in patients with CD33-positive acute myeloid leukemia in first relapse.* J Clin Oncol, 2001. **19**(13): p. 3244-54.
139. Walter, R.B., et al., *Effect of complete remission and responses less than complete remission on survival in acute myeloid leukemia: a combined Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and M. D. Anderson Cancer Center Study.* J Clin Oncol. **28**(10): p. 1766-71.
140. Cheson, B.D., et al., *Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia.* Blood, 2006. **108**(2): p. 419-25.

141. Burnett, A.K., et al., *A comparison of low-dose cytarabine and hydroxyurea with or without all-trans retinoic acid for acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome in patients not considered fit for intensive treatment.* Cancer, 2007. **109**(6): p. 1114-24.
142. Cheson, B.D., et al., *A critical appraisal of low-dose cytosine arabinoside in patients with acute non-lymphocytic leukemia and myelodysplastic syndromes.* J Clin Oncol, 1986. **4**(12): p. 1857-64.
143. Roboz, G.J., et al., *Arsenic trioxide and low-dose cytarabine in older patients with untreated acute myeloid leukemia, excluding acute promyelocytic leukemia.* Cancer, 2008. **113**(9): p. 2504-11.
144. Faderl, S., et al., *A randomized study of clofarabine versus clofarabine plus low-dose cytarabine as front-line therapy for patients aged 60 years and older with acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome.* Blood, 2008. **112**(5): p. 1638-45.
145. Burnett, A.K., et al., *European development of clofarabine as treatment for older patients with acute myeloid leukemia considered unsuitable for intensive chemotherapy.* J Clin Oncol. **28**(14): p. 2389-95.
146. Faderl, S., et al., *Clofarabine and cytarabine combination as induction therapy for acute myeloid leukemia (AML) in patients 50 years of age or older.* Blood, 2006. **108**(1): p. 45-51.
147. Kantarjian, H.M., et al., *Phase II study of clofarabine monotherapy in previously untreated older adults with acute myeloid leukemia and unfavorable prognostic factors.* J Clin Oncol. **28**(4): p. 549-55.
148. Giles, F., et al., *Cloretazine (VNP40101M), a novel sulfonylhydrazine alkylating agent, in patients age 60 years or older with previously untreated acute myeloid leukemia.* J Clin Oncol, 2007. **25**(1): p. 25-31.
149. Schiller, G.J., et al., *Phase II multicenter study of arsenic trioxide in patients with myelodysplastic syndromes.* J Clin Oncol, 2006. **24**(16): p. 2456-64.
150. Fenaux, P., et al., *Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study.* Lancet Oncol, 2009. **10**(3): p. 223-32.
151. Silverman, L.R., et al., *Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome: a study of the cancer and leukemia group B.* J Clin Oncol, 2002. **20**(10): p. 2429-40.
152. Wijermans, P., et al., *Low-dose 5-aza-2'-deoxycytidine, a DNA hypomethylating agent, for the treatment of high-risk myelodysplastic syndrome: a multicenter phase II study in elderly patients.* J Clin Oncol, 2000. **18**(5): p. 956-62.
153. Fenaux, P., et al., *Prolonged survival with improved tolerability in higher-risk myelodysplastic syndromes: azacitidine compared with low dose ara-C.* Br J Haematol.
154. Silverman, L.R., et al., *Further analysis of trials with azacitidine in patients with myelodysplastic syndrome: studies 8421, 8921, and 9221 by the Cancer and Leukemia Group B.* J Clin Oncol, 2006. **24**(24): p. 3895-903.
155. Fenaux, P., et al., *Azacitidine prolongs overall survival compared with conventional care regimens in elderly patients with low bone marrow blast count acute myeloid leukemia.* J Clin Oncol, 2010. **28**(4): p. 562-9.
156. Thepot, S., et al., *Azacytidine (AZA) as First Line Therapy in AML: Results of the French ATU Program.* ASH Annual Meeting Abstracts, 2009. **114**(22): p. 843-.
157. Cashen, A.F., et al., *Multicenter, phase II study of decitabine for the first-line treatment of older patients with acute myeloid leukemia.* J Clin Oncol. **28**(4): p. 556-61.
158. Gore, S.D., et al., *Combined DNA methyltransferase and histone deacetylase inhibition in the treatment of myeloid neoplasms.* Cancer Res, 2006. **66**(12): p. 6361-9.
159. Raffoux, E., et al., *Epigenetic Therapy with 5-Azacitidine, Valproic Acid, and ATRA in Patients with High-Risk AML or MDS: Results of the French VIVEDEP Phase II Study.* ASH Annual Meeting Abstracts, 2008. **112**(11): p. 763-.

160. Soriano, A.O., et al., *Safety and clinical activity of the combination of 5-azacytidine, valproic acid, and all-trans retinoic acid in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome.* Blood, 2007. **110**(7): p. 2302-8.
161. Amadori, S., et al., *Gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg) as single-agent treatment for frail patients 61 years of age and older with acute myeloid leukemia: final results of AML-15B, a phase 2 study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer and Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto Leukemia Groups.* Leukemia, 2005. **19**(10): p. 1768-73.
162. Amadori, S., et al., *Sequential administration of gemtuzumab ozogamicin and conventional chemotherapy as first line therapy in elderly patients with acute myeloid leukemia: a phase II study (AML-15) of the EORTC and GIMEMA leukemia groups.* Haematologica, 2004. **89**(8): p. 950-6.
163. Estey, E.H., et al., *Gemtuzumab ozogamicin with or without interleukin 11 in patients 65 years of age or older with untreated acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome: comparison with idarubicin plus continuous-infusion, high-dose cytosine arabinoside.* Blood, 2002. **99**(12): p. 4343-9.
164. Amadori, S., et al., *Randomized trial of two schedules of low-dose gemtuzumab ozogamicin as induction monotherapy for newly diagnosed acute myeloid leukaemia in older patients not considered candidates for intensive chemotherapy. A phase II study of the EORTC and GIMEMA leukaemia groups (AML-19).* Br J Haematol. **149**(3): p. 376-82.
165. Nand, S., et al., *Hydroxyurea, azacitidine and gemtuzumab ozogamicin therapy in patients with previously untreated non-M3 acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndromes in the elderly: results from a pilot trial.* Leuk Lymphoma, 2008. **49**(11): p. 2141-7.
166. Kell, W.J., et al., *A feasibility study of simultaneous administration of gemtuzumab ozogamicin with intensive chemotherapy in induction and consolidation in younger patients with acute myeloid leukemia.* Blood, 2003. **102**(13): p. 4277-83.
167. Fianchi, L., et al., *Gemtuzumab ozogamicin, cytosine arabinoside, G-CSF combination (G-AraMy) in the treatment of elderly patients with poor-prognosis acute myeloid leukemia.* Ann Oncol, 2008. **19**(1): p. 128-34.
168. Braun, T. and P. Fenaux, *Farnesyltransferase inhibitors and their potential role in therapy for myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukaemia.* Br J Haematol, 2008. **141**(5): p. 576-86.
169. Lancet, J.E., et al., *A phase 2 study of the farnesyltransferase inhibitor tipifarnib in poor-risk and elderly patients with previously untreated acute myelogenous leukemia.* Blood, 2007. **109**(4): p. 1387-94.
170. Raponi, M., et al., *A 2-gene classifier for predicting response to the farnesyltransferase inhibitor tipifarnib in acute myeloid leukemia.* Blood, 2008. **111**(5): p. 2589-96.
171. Erba, H.P., et al., *Phase II Studies of Different Schedules and Doses of the Farnesyl Transferase Inhibitor Tipifarnib (R115777, Zarnestra, NSC-702818) for Patients of Age 70 or Older with Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia (AML): A North American Intergroup Study (S0432).* ASH Annual Meeting Abstracts, 2007. **110**(11): p. 440-.
172. Harousseau, J.L., et al., *A randomized phase 3 study of tipifarnib compared with best supportive care, including hydroxyurea, in the treatment of newly diagnosed acute myeloid leukemia in patients 70 years or older.* Blood, 2009. **114**(6): p. 1166-73.
173. Brandwein, J.M., et al., *A phase I study of tipifarnib combined with conventional induction and consolidation therapy for previously untreated patients with acute myeloid leukemia aged 60 years and over.* Leukemia, 2009. **23**(4): p. 631-4.
174. Tam, W.F. and D. Gary Gilliland, *Can FLT3 inhibitors overcome resistance in AML?* Best Pract Res Clin Haematol, 2008. **21**(1): p. 13-20.
175. Zarrinkar, P.P., et al., *AC220 Is a Uniquely Potent and Selective Second-Generation FLT3 Inhibitor.* ASH Annual Meeting Abstracts, 2008. **112**(11): p. 859-.

176. Buchner, T., et al., *Double induction containing either two courses or one course of high-dose cytarabine plus mitoxantrone and postremission therapy by either autologous stem-cell transplantation or by prolonged maintenance for acute myeloid leukemia.* J Clin Oncol, 2006. **24**(16): p. 2480-9.
177. Schaich, M., et al., *Intensified double induction therapy with high dose mitoxantrone, etoposide, m-amsacrine and high dose ara-C for elderly acute myeloid leukemia patients aged 61-65 years.* Haematologica, 2002. **87**(8): p. 808-15.
178. Rees, J.K., et al., *Principal results of the Medical Research Council's 8th acute myeloid leukaemia trial.* Lancet, 1986. **2**(8518): p. 1236-41.
179. Berman, E., et al., *Results of a randomized trial comparing idarubicin and cytosine arabinoside with daunorubicin and cytosine arabinoside in adult patients with newly diagnosed acute myelogenous leukemia.* Blood, 1991. **77**(8): p. 1666-74.
180. Wiernik, P.H., et al., *Cytarabine plus idarubicin or daunorubicin as induction and consolidation therapy for previously untreated adult patients with acute myeloid leukemia.* Blood, 1992. **79**(2): p. 313-9.
181. Berman, E., et al., *Comparative trial of cytarabine and thioguanine in combination with amsacrine or daunorubicin in patients with untreated acute nonlymphocytic leukemia: results of the L-16M protocol.* Leukemia, 1989. **3**(2): p. 115-21.
182. Arlin, Z., et al., *Randomized multicenter trial of cytosine arabinoside with mitoxantrone or daunorubicin in previously untreated adult patients with acute nonlymphocytic leukemia (ANLL). Lederle Cooperative Group.* Leukemia, 1990. **4**(3): p. 177-83.
183. Fernandez, H.F., et al., *Anthracycline dose intensification in acute myeloid leukemia.* N Engl J Med, 2009. **361**(13): p. 1249-59.
184. Mandelli, F., et al., *A randomised clinical trial comparing idarubicin and cytarabine to daunorubicin and cytarabine in the treatment of acute non-lymphoid leukaemia. A multicentric study from the Italian Co-operative Group GIMEMA.* Eur J Cancer, 1991. **27**(6): p. 750-5.
185. Rowe, J.M., et al., *A randomized placebo-controlled phase III study of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in adult patients (> 55 to 70 years of age) with acute myelogenous leukemia: a study of the Eastern Cooperative Oncology Group (E1490).* Blood, 1995. **86**(2): p. 457-62.
186. *A systematic collaborative overview of randomized trials comparing idarubicin with daunorubicin (or other anthracyclines) as induction therapy for acute myeloid leukaemia. AML Collaborative Group.* Br J Haematol, 1998. **103**(1): p. 100-9.
187. Lowenberg, B., et al., *High-dose daunorubicin in older patients with acute myeloid leukemia.* N Engl J Med, 2009. **361**(13): p. 1235-48.
188. Yates, J., et al., *Cytosine arabinoside with daunorubicin or adriamycin for therapy of acute myelocytic leukemia: a CALGB study.* Blood, 1982. **60**(2): p. 454-62.
189. Kahn, S.B., et al., *Full dose versus attenuated dose daunorubicin, cytosine arabinoside, and 6-thioguanine in the treatment of acute nonlymphocytic leukemia in the elderly.* J Clin Oncol, 1984. **2**(8): p. 865-70.
190. Hiddemann, W., et al., *Management of acute myeloid leukemia in elderly patients.* J Clin Oncol, 1999. **17**(11): p. 3569-76.
191. Rees, J.K., R.G. Gray, and K. Wheatley, *Dose intensification in acute myeloid leukaemia: greater effectiveness at lower cost. Principal report of the Medical Research Council's AML9 study. MRC Leukaemia in Adults Working Party.* Br J Haematol, 1996. **94**(1): p. 89-98.
192. Dombret, H., et al., *A controlled study of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in elderly patients after treatment for acute myelogenous leukemia. AML Cooperative Study Group.* N Engl J Med, 1995. **332**(25): p. 1678-83.
193. Chauncey, T.R., et al., *Sequential phase II Southwest Oncology Group studies (S0112 and S0301) of daunorubicin and cytarabine by continuous infusion, without and with ciclosporin,*

in older patients with previously untreated acute myeloid leukaemia. Br J Haematol. **148**(1): p. 48-58.
194. Liu Yin, J.A., et al., *Mitozantrone and cytosine arabinoside as first-line therapy in elderly patients with acute myeloid leukaemia.* Br J Haematol, 1991. **79**(3): p. 415-20.
195. Anderson, J.E., et al., *Outcome after induction chemotherapy for older patients with acute myeloid leukemia is not improved with mitoxantrone and etoposide compared to cytarabine and daunorubicin: a Southwest Oncology Group study.* Blood, 2002. **100**(12): p. 3869-76.
196. Borchmann, P., et al., *Idarubicin: a brief overview on pharmacology and clinical use.* Int J Clin Pharmacol Ther, 1997. **35**(2): p. 80-3.
197. Pautas, C., et al., *Randomized study of intensified anthracycline doses for induction and recombinant interleukin-2 for maintenance in patients with acute myeloid leukemia age 50 to 70 years: results of the ALFA-9801 study.* J Clin Oncol, 2010. **28**(5): p. 808-14.
198. Archimbaud, E., et al., *Multicenter randomized phase II trial of idarubicin vs mitoxantrone, combined with VP-16 and cytarabine for induction/consolidation therapy, followed by a feasibility study of autologous peripheral blood stem cell transplantation in elderly patients with acute myeloid leukemia.* Leukemia, 1999. **13**(6): p. 843-9.
199. Rowe, J.M., et al., *A phase 3 study of three induction regimens and of priming with GM-CSF in older adults with acute myeloid leukemia: a trial by the Eastern Cooperative Oncology Group.* Blood, 2004. **103**(2): p. 479-85.
200. Arlin, Z.A., et al., *Amsacrine is safe and effective therapy for patients with myocardial dysfunction and acute leukemia.* Cancer, 1991. **68**(6): p. 1198-200.
201. Kessler, T., et al., *Amsacrine containing induction therapy in elderly AML patients: comparison to standard induction regimens in a matched-pair analysis.* Leuk Res, 2008. **32**(3): p. 491-4.
202. Latagliata, R., et al., *Liposomal daunorubicin versus standard daunorubicin: long term follow-up of the GIMEMA GSI 103 AMLE randomized trial in patients older than 60 years with acute myelogenous leukaemia.* Br J Haematol, 2008. **143**(5): p. 681-9.
203. Dillman, R.O., et al., *A comparative study of two different doses of cytarabine for acute myeloid leukemia: a phase III trial of Cancer and Leukemia Group B.* Blood, 1991. **78**(10): p. 2520-6.
204. Mayer, R.J., et al., *Intensive postremission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. Cancer and Leukemia Group B.* N Engl J Med, 1994. **331**(14): p. 896-903.
205. Castaigne, S., et al., *Randomized comparison of double induction and timed-sequential induction to a "3 + 7" induction in adults with AML: long-term analysis of the Acute Leukemia French Association (ALFA) 9000 study.* Blood, 2004. **104**(8): p. 2467-74.
206. Lofgren, C., et al., *Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor to increase efficacy of mitoxantrone, etoposide and cytarabine in previously untreated elderly patients with acute myeloid leukaemia: a Swedish multicentre randomized trial.* Br J Haematol, 2004. **124**(4): p. 474-80.
207. Buchner, T., et al., *6-Thioguanine, cytarabine, and daunorubicin (TAD) and high-dose cytarabine and mitoxantrone (HAM) for induction, TAD for consolidation, and either prolonged maintenance by reduced monthly TAD or TAD-HAM-TAD and one course of intensive consolidation by sequential HAM in adult patients at all ages with de novo acute myeloid leukemia (AML): a randomized trial of the German AML Cooperative Group.* J Clin Oncol, 2003. **21**(24): p. 4496-504.
208. Fiegl, M., et al., *A phase I/II study of oral etoposide and idarubicin in elderly patients with high-risk acute myeloid leukemia unable to undergo intensive chemotherapy.* Ann Hematol, 2005. **84**(4): p. 227-31.
209. Ruutu, T., et al., *Oral induction and consolidation of acute myeloid leukemia with etoposide, 6-thioguanine, and idarubicin (ETI) in elderly patients: a randomized comparison with 5-day TAD. Finnish Leukemia Group.* Leukemia, 1994. **8**(1): p. 11-5.

210. Schlenk, R.F., et al., *Phase III study of all-trans retinoic acid in previously untreated patients 61 years or older with acute myeloid leukemia.* Leukemia, 2004. **18**(11): p. 1798-803.
211. Amadori, S., et al., *Use of glycosylated recombinant human G-CSF (lenograstim) during and/or after induction chemotherapy in patients 61 years of age and older with acute myeloid leukemia: final results of AML-13, a randomized phase-3 study.* Blood, 2005. **106**(1): p. 27-34.
212. von Lilienfeld-Toal, M., et al., *A randomized comparison of immediate versus delayed application of G-CSF in induction therapy for patients with acute myeloid leukemia unfit for intensive chemotherapy.* Haematologica, 2007. **92**(12): p. 1719-20.
213. Buchner, T., et al., *Hematopoietic growth factors in acute myeloid leukemia: supportive and priming effects.* Semin Oncol, 1997. **24**(1): p. 124-31.
214. Stone, R.M., et al., *Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor after initial chemotherapy for elderly patients with primary acute myelogenous leukemia. Cancer and Leukemia Group B.* N Engl J Med, 1995. **332**(25): p. 1671-7.
215. Witz, F., et al., *A placebo-controlled study of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor administered during and after induction treatment for de novo acute myelogenous leukemia in elderly patients. Groupe Ouest Est Leucemies Aigues Myeloblastiques (GOELAM).* Blood, 1998. **91**(8): p. 2722-30.
216. Thomas, X., et al., *Which AML subsets benefit from leukemic cell priming during chemotherapy ? Long term analysis of the ALFA-9802 GM-CSF study.* Cancer, 2010. **116**(7): p. 1725-32.
217. Pigneux, A., et al., *Adding lomustine to idarubicin and cytarabine for induction chemotherapy in older patients with acute myeloid leukemia: the BGMT 95 trial results.* Haematologica, 2007. **92**(10): p. 1327-34.
218. Pigneux, A., et al., *Addition of lomustine to idarubicin and cytarabine improves the outcome of elderly patients with de novo acute myeloid leukemia: a report from the GOELAMS.* J Clin Oncol. **28**(18): p. 3028-34.
219. Bishop, J.F., et al., *Etoposide in acute nonlymphocytic leukemia. Australian Leukemia Study Group.* Blood, 1990. **75**(1): p. 27-32.
220. Gandhi, V., et al., *Modulation of arabinosylcytosine metabolism by arabinosyl-2-fluoroadenine in lymphocytes from patients with chronic lymphocytic leukemia: implications for combination therapy.* Blood, 1989. **74**(6): p. 2070-5.
221. Estey, E., et al., *Use of granulocyte colony-stimulating factor before, during, and after fludarabine plus cytarabine induction therapy of newly diagnosed acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndromes: comparison with fludarabine plus cytarabine without granulocyte colony-stimulating factor.* J Clin Oncol, 1994. **12**(4): p. 671-8.
222. Ossenkoppele, G.J., et al., *The value of fludarabine in addition to ARA-C and G-CSF in the treatment of patients with high-risk myelodysplastic syndromes and AML in elderly patients.* Blood, 2004. **103**(8): p. 2908-13.
223. Giles, F.J., et al., *Adaptive randomized study of idarubicin and cytarabine versus troxacitabine and cytarabine versus troxacitabine and idarubicin in untreated patients 50 years or older with adverse karyotype acute myeloid leukemia.* J Clin Oncol, 2003. **21**(9): p. 1722-7.
224. Heuser, M., et al., *MN1 overexpression induces acute myeloid leukemia in mice and predicts ATRA resistance in patients with AML.* Blood, 2007. **110**(5): p. 1639-47.
225. Estey, E.H., et al., *Randomized phase II study of fludarabine + cytosine arabinoside + idarubicin +/- all-trans retinoic acid +/- granulocyte colony-stimulating factor in poor prognosis newly diagnosed acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome.* Blood, 1999. **93**(8): p. 2478-84.
226. Milligan, D.W., et al., *Fludarabine and cytosine are less effective than standard ADE chemotherapy in high-risk acute myeloid leukemia, and addition of G-CSF and ATRA are not beneficial: results of the MRC AML-HR randomized trial.* Blood, 2006. **107**(12): p. 4614-22.

227. List, A.F., et al., *Benefit of cyclosporine modulation of drug resistance in patients with poor-risk acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group study.* Blood, 2001. **98**(12): p. 3212-20.
228. Solary, E., et al., *Quinine as multidrug resistance inhibitor: a phase 3 multicentric randomized study in adult de novo acute myelogenous leukemia.* Blood, 2003. **102**(4): p. 1202-10.
229. Kolitz, J.E., et al., *Dose escalation studies of cytarabine, daunorubicin, and etoposide with and without multidrug resistance modulation with PSC-833 in untreated adults with acute myeloid leukemia younger than 60 years: final induction results of Cancer and Leukemia Group B Study 9621.* J Clin Oncol, 2004. **22**(21): p. 4290-301.
230. Greenberg, P.L., et al., *Mitoxantrone, etoposide, and cytarabine with or without valspodar in patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome: a phase III trial (E2995).* J Clin Oncol, 2004. **22**(6): p. 1078-86.
231. Lee, E.J., et al., *Parallel phase I studies of daunorubicin given with cytarabine and etoposide with or without the multidrug resistance modulator PSC-833 in previously untreated patients 60 years of age or older with acute myeloid leukemia: results of cancer and leukemia group B study 9420.* J Clin Oncol, 1999. **17**(9): p. 2831-9.
232. van der Holt, B., et al., *The value of the MDR1 reversal agent PSC-833 in addition to daunorubicin and cytarabine in the treatment of elderly patients with previously untreated acute myeloid leukemia (AML), in relation to MDR1 status at diagnosis.* Blood, 2005. **106**(8): p. 2646-54.
233. Cripe, L.D., et al., *Zosuquidar, a novel modulator of P-glycoprotein, does not improve the outcome of older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia: a randomized, placebo-controlled, trial of the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG 3999).* Blood.
234. Cassileth, P.A., et al., *Maintenance chemotherapy prolongs remission duration in adult acute nonlymphocytic leukemia.* J Clin Oncol, 1988. **6**(4): p. 583-7.
235. Rowe, J.M., *Treatment of acute myelogenous leukemia in older adults.* Leukemia, 2000. **14**(3): p. 480-7.
236. Stone, R.M., et al., *Postremission therapy in older patients with de novo acute myeloid leukemia: a randomized trial comparing mitoxantrone and intermediate-dose cytarabine with standard-dose cytarabine.* Blood, 2001. **98**(3): p. 548-53.
237. Lowenberg, B., et al., *Gemtuzumab ozogamicin as postremission treatment in AML at 60 years of age or more: results of a multicenter phase 3 study.* Blood. **115**(13): p. 2586-91.
238. Burnett, A.K., et al., *Randomised comparison of addition of autologous bone-marrow transplantation to intensive chemotherapy for acute myeloid leukaemia in first remission: results of MRC AML 10 trial. UK Medical Research Council Adult and Children's Leukaemia Working Parties.* Lancet, 1998. **351**(9104): p. 700-8.
239. Harousseau, J.L., et al., *Comparison of autologous bone marrow transplantation and intensive chemotherapy as postremission therapy in adult acute myeloid leukemia. The Groupe Ouest Est Leucemies Aigues Myeloblastiques (GOELAM).* Blood, 1997. **90**(8): p. 2978-86.
240. Zittoun, R.A., et al., *Autologous or allogeneic bone marrow transplantation compared with intensive chemotherapy in acute myelogenous leukemia. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) and the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto (GIMEMA) Leukemia Cooperative Groups.* N Engl J Med, 1995. **332**(4): p. 217-23.
241. To, L.B., et al., *Comparison of haematological recovery times and supportive care requirements of autologous recovery phase peripheral blood stem cell transplants, autologous bone marrow transplants and allogeneic bone marrow transplants.* Bone Marrow Transplant, 1992. **9**(4): p. 277-84.
242. Thomas, X., et al., *Autologous stem cell transplantation after complete remission and first consolidation in acute myeloid leukemia patients aged 61-70 years: results of the prospective EORTC-GIMEMA AML-13 study.* Haematologica, 2007. **92**(3): p. 389-96.

243. Schlenk, R.F., et al., *Intensive consolidation versus oral maintenance therapy in patients 61 years or older with acute myeloid leukemia in first remission: results of second randomization of the AML HD98-B treatment Trial.* Leukemia, 2006. **20**(4): p. 748-50.
244. Kroger, N., et al., *Reduced-toxicity conditioning with treosulfan, fludarabine and ATG as preparative regimen for allogeneic stem cell transplantation (alloSCT) in elderly patients with secondary acute myeloid leukemia (sAML) or myelodysplastic syndrome (MDS).* Bone Marrow Transplant, 2006. **37**(4): p. 339-44.
245. Schetelig, J., et al., *Matched unrelated or matched sibling donors result in comparable survival after allogeneic stem-cell transplantation in elderly patients with acute myeloid leukemia: a report from the cooperative German Transplant Study Group.* J Clin Oncol, 2008. **26**(32): p. 5183-91.
246. Feinstein, L.C., et al., *Non-myeloablative allografting from human leucocyte antigen-identical sibling donors for treatment of acute myeloid leukaemia in first complete remission.* Br J Haematol, 2003. **120**(2): p. 281-8.
247. Hegenbart, U., et al., *Treatment for acute myelogenous leukemia by low-dose, total-body, irradiation-based conditioning and hematopoietic cell transplantation from related and unrelated donors.* J Clin Oncol, 2006. **24**(3): p. 444-53.
248. Valcarcel, D., et al., *Sustained remissions of high-risk acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome after reduced-intensity conditioning allogeneic hematopoietic transplantation: chronic graft-versus-host disease is the strongest factor improving survival.* J Clin Oncol, 2008. **26**(4): p. 577-84.
249. Shimoni, A., et al., *Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in AML and MDS using myeloablative versus reduced-intensity conditioning: the role of dose intensity.* Leukemia, 2006. **20**(2): p. 322-8.
250. Sayer, H.G., et al., *Reduced intensity conditioning for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia: disease status by marrow blasts is the strongest prognostic factor.* Bone Marrow Transplant, 2003. **31**(12): p. 1089-95.
251. Wong, R., et al., *Reduced-intensity conditioning for unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation as treatment for myeloid malignancies in patients older than 55 years.* Blood, 2003. **102**(8): p. 3052-9.
252. Bertz, H., K. Potthoff, and J. Finke, *Allogeneic stem-cell transplantation from related and unrelated donors in older patients with myeloid leukemia.* J Clin Oncol, 2003. **21**(8): p. 1480-4.
253. Mohty, M., et al., *The role of reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia: a donor vs no donor comparison.* Leukemia, 2005. **19**(6): p. 916-20.
254. Herr, A.L., et al., *HLA-identical sibling allogeneic peripheral blood stem cell transplantation with reduced intensity conditioning compared to autologous peripheral blood stem cell transplantation for elderly patients with de novo acute myeloid leukemia.* Leukemia, 2007. **21**(1): p. 129-35.
255. Estey, E., et al., *Prospective feasibility analysis of reduced-intensity conditioning (RIC) regimens for hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in elderly patients with acute myeloid leukemia (AML) and high-risk myelodysplastic syndrome (MDS).* Blood, 2007. **109**(4): p. 1395-400.
256. Appelbaum, F.R., *Optimising the conditioning regimen for acute myeloid leukaemia.* Best Pract Res Clin Haematol, 2009. **22**(4): p. 543-50.
257. Jehn, U., et al., *Non-infusional vs intravenous consolidation chemotherapy in elderly patients with acute myeloid leukemia: final results of the EORTC-GIMEMA AML-13 randomized phase III trial.* Leukemia, 2006. **20**(10): p. 1723-30.
258. Baer, M.R., et al., *Treatment of older patients with de novo acute myeloid leukemia (AML) with one or more postremission chemotherapy courses: Analysis of four CALGB studies.* J Clin Oncol (Meeting Abstracts), 2010. **28**(15_suppl): p. 6531-.

259. Burchert, A. and A. Neubauer, *Interferon alpha and T-cell responses in chronic myeloid leukemia.* Leuk Lymphoma, 2005. **46**(2): p. 167-75.
260. Caligiuri, M.A., et al., *Functional consequences of interleukin 2 receptor expression on resting human lymphocytes. Identification of a novel natural killer cell subset with high affinity receptors.* J Exp Med, 1990. **171**(5): p. 1509-26.
261. Caligiuri, M.A., et al., *Extended continuous infusion low-dose recombinant interleukin-2 in advanced cancer: prolonged immunomodulation without significant toxicity.* J Clin Oncol, 1991. **9**(12): p. 2110-9.
262. Farag, S.S., et al., *Postremission therapy with low-dose interleukin 2 with or without intermediate pulse dose interleukin 2 therapy is well tolerated in elderly patients with acute myeloid leukemia: Cancer and Leukemia Group B study 9420.* Clin Cancer Res, 2002. **8**(9): p. 2812-9.
263. Baer, M.R., et al., *Low-dose interleukin-2 immunotherapy does not improve outcome of patients age 60 years and older with acute myeloid leukemia in first complete remission: Cancer and Leukemia Group B Study 9720.* J Clin Oncol, 2008. **26**(30): p. 4934-9.
264. Hellstrand, K., *Histamine in cancer immunotherapy: a preclinical background.* Semin Oncol, 2002. **29**(3 Suppl 7): p. 35-40.
265. Brune, M., et al., *Improved leukemia-free survival after postconsolidation immunotherapy with histamine dihydrochloride and interleukin-2 in acute myeloid leukemia: results of a randomized phase 3 trial.* Blood, 2006. **108**(1): p. 88-96.
266. Pigneux, A., et al., *Improved Outcome with Androgens as Maintenance Treatment in Elderly Patients with Acute Myeloid Leukemia after ICL Regimen as Induction Therapy: Results of the GOELAMS SA-2002 Multicenter Phase III Randomized Open Trial.* ASH Annual Meeting Abstracts, 2008. **112**(11): p. 556-.
267. Vogler, W.R., et al., *A phase III trial comparing idarubicin and daunorubicin in combination with cytarabine in acute myelogenous leukemia: a Southeastern Cancer Study Group Study.* J Clin Oncol, 1992. **10**(7): p. 1103-11.
268. Reiffers, J., et al., *A prospective randomized trial of idarubicin vs daunorubicin in combination chemotherapy for acute myelogenous leukemia of the age group 55 to 75.* Leukemia, 1996. **10**(3): p. 389-95.
269. Avvisati, G., et al., *AIDA (all-trans retinoic acid + idarubicin) in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: a Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto (GIMEMA) pilot study.* Blood, 1996. **88**(4): p. 1390-8.
270. Estey, E., et al., *Treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia without cytarabine.* J Clin Oncol, 1997. **15**(2): p. 483-90.
271. Bennett, J.M., et al., *Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes.* Br J Haematol, 1982. **51**(2): p. 189-99.
272. *An international system for human cytogenetic nomenclature (1978) ISCN (1978). Report of the Standing Commitee on Human Cytogenetic Nomenclature.* Cytogenet Cell Genet, 1978. **21**(6): p. 309-409.
273. Kaplan, E.L. and P. Meier, *Nonparametric estimation from incomplete observations.* J Am Stat Assoc., 1958. **53**: p. 457-81.
274. Korn, E.L., *Censoring distributions as a measure of follow-up in survival analysis.* Stat Med, 1986. **5**(3): p. 255-60.
275. Haferlach, C., et al., *AML with mutated NPM1 carrying a normal or aberrant karyotype show overlapping biologic, pathologic, immunophenotypic, and prognostic features.* Blood, 2009. **114**(14): p. 3024-32.

ANNEXE: ARTICLE

Impact of post-remission therapy in patients aged 65-70 years with *de novo* AML: a comparison of two concomitant randomized ALFA trials with overlapping age inclusion criteria.

Accepté pour publication dans *Haematologica* le 16 mars 2011

Impact of post-remission therapy in patients aged 65-70 years with *de novo* AML: a comparison of two concomitant randomized ALFA trials with overlapping age inclusion criteria.

Authors: Raphael Itzykson[1], Claude Gardin[2], Cécile Pautas[3], Xavier Thomas[4], Pascal Turlure[5], Emmanuel Raffoux[1], Christine Terré[6], Pierre Fenaux[2], Sylvie Castaigne[6], Hervé Dombret[1*], and Nicolas Boissel[1], for the Acute Leukemia French Association (ALFA).

[1] Department of Hematology, Hôpital Saint-Louis, AP-HP, EA-3518, University Paris 7, Paris, France; [2] Department of Hematology, Hôpital Avicenne, AP-HP, University Paris 13, Bobigny, France; [3] Department of Hematology, Hôpital Henri-Mondor, AP-HP, University Paris 12, Créteil, France; [4] Department of Hematology, Hôpital Edouard Herriot, Lyon, France; [5] Department of Hematology, Centre Hospitalier Universitaire, Limoges, France; [6] Department of Hematology, Hôpital Mignot, Versailles, France.

*Corresponding author: Hervé Dombret, MD
Department of Hematology
Hôpital Saint-Louis, AP-HP, EA-3518, University Paris 7, Paris
1, Avenue C. Vellefaux
75010 Paris, France
tel: +33 1 42 49 96 43
fax: +33 1 42 49 40 10
email: herve.dombret@sls.aphp.fr

Keywords: acute myeloid leukemia, post-remission therapy, older patients.
Running Title: Post-remission therapy in older AML patients
Results presented in part at the 50th American Society of Hematology Annual Meeting
Abstract: 224 words
Figures 3 ; Tables: 3
The authors declare no financial disclosure or conflict of interest.

Abstract:

Background: There is no standard post-remission therapy in older patients with acute myeloid leukemia.

Design and Methods: From 1999 to 2006, the Acute Leukemia French Assocation group ran two concurrent randomized trials with overlapping inclusion criteria for patients aged 65 to 70 with acute myeloid leukemia, with different post-remission strategies: two intensive courses in the 9801 trial, one intensive course or 6 ambulatory courses in the 9803 trial. We analyzed the outcome of these patients *per* protocol and *per* post-remission therapy.

Results: Two hundred and eleven patients aged 65 to 70 years with *de novo* acute myeloid leukemia were enrolled in trial 9801 (n=76) or 9803 (n=135) with comparable white blood cell counts (p=0.3), cytogenetics (p=0.49), and complete remission rates (70% and 57%, respectively; p=0.17).

Overall survival was identical in both trials (32% and 34% at 2 years, respectively; p=0.71). Overall survival after complete remission was identical in the 103/130 who received the planned post-remission courses (n=44 with two intensive courses, n=28 with one intensive course, n=31 with six ambulatory courses; 41%, 55%, and 58% at 2 years, respectively; p=0.34). Even in patients with favorable or normal karyotype (n=97), overall survival from complete remission was not improved by a more intensive post-remission therapy.

Conclusion: In patients aged 65 to 70 years with *de novo* acute myeloid leukemia in complete remission after standard intensive induction chemotherapy, there is no apparent benefit of an intensive post-remission therapy (ClinicalTrials.gov Identifiers: NCT00931138 and NCT00363025).

Introduction:

Acute myeloid leukemia (AML) frequently occurs in older patients, with a poor prognosis due to more resistant disease and increased patient frailty.[1] Patients likely to benefit from intensive chemotherapy combining standard doses of cytarabine arabinoside (AraC) with an anthracycline ("7+3" regimen) can be identified by various scores,[2-4] including a proposed decision index (DI) derived by our group.[5] Age, cytogenetics, white blood cell count (WBC), antecedent hematological disorders (AHD), performance status (PS), and comorbidities are the main factors which are taken in consideration for decision-making. In selected patients, standard intensive induction yield complete remission (CR) rates around 50%.[6] Induction dose escalation does not improve outcome after 65 years of age.[7] Once CR has been reached, there is no well-established standard for post-remission therapy in older AML patients. Randomized studies from the 1990s failed to demonstrate any benefit of intensification either by increasing the doses,[8] number of courses,[9] or number of chemotherapy agents,[10] except in highly selected patients.[10] Since the conduction of those studies, the prognosis of older AML patients treated intensively might have improved with progresses in supportive care,[11] warranting a reappraisal of the potential benefit associated with intensive post-remission therapy.

The Acute Leukemia French Association (ALFA) completed a trial in AML patients aged over 65 years with *de novo* or secondary AML (ALFA-9803)[12] that randomized patients in first CR between two post-remission strategies, an intensive regimen delivered in the hospital, and an ambulatory strategy consisting of six courses of single-dose anthracycline combined to subcutaneous AraC. Though this study was the first to demonstrate an overall survival advantage in favor of the ambulatory approach, this conclusion was hampered by the fact that the "intensive" arm consisted of a single "3+7" reinduction course, leaving the possibility that a more intensive post-remission strategy could have been more efficient, especially in younger patients close to 65 years of age. Concomitantly, the ALFA initiated another trial, referred to as ALFA-9801 and designed for patients aged 50 to 70 with *de novo* AML.[13] In this trial, patients in CR received a more intensive post-remission regimen with two courses of intermediate-dose AraC, combined to anthracyclins.[13] The 65-70 years age overlap in these two concomitant trials inclusion criteria provided the opportunity to compare different intensities of post-remission treatment in older patients with *de novo* AML in first CR.

Design and methods:

Patients and eligibility criteria

The ALFA-9801 and ALFA-9803 trials enrolled 478 and 416 patients from 01/2000 to 10/2006 and from 10/1999 to 03/2006, respectively, in the same 24 centers. Informed consent was obtained from all patients in accordance with the Declaration of Helsinki. The 9801 and 9803 trials were approved by the ethic committee of Saint-Louis and La Pitié-Salpétrière Hospitals respectively, and were registered at www.clinicaltrials.gov under identifiers NCT00931138 and NCT00363025 respectively. The eligibility criteria were age over 64 years and a previously untreated AML (marrow blasts ≥ 30%, *de novo* or secondary to myelodysplastic syndrome) for the 9803 trial,[12] and an age comprised between 50 and 70 years with a diagnosis of *de novo* AML (marrow blasts ≥ 30%) in the 9801 trial.[13] Exclusion criteria were otherwise similar in the two trials: a) acute promyelocytic leukemia, therapy-related AML; b) severe comorbidity (grade 3-4 infection, symptomatic myocardic, cardiac, hepatic, renal, neuro-psychiatric, or auto-immune condition); and c) performance status > 3. Only patients aged 65 to 70 years with *de novo* AML were analyzed in the present study. The CONSORT diagram of the study population is recapitulated in Figure 1.

Treatments

Both trial treatment schemes are summarized in Figure 2 and detailed in references 12 and 13. In both trials, patients were randomized front-line (first randomization: R1) to receive either daunorubicin (DNR) or idarubicin (IDA) throughout the study. In the 9803 trial, induction chemotherapy consisted of DNR 45 mg/m²/d intravenous (IV) or IDA 9 mg/m²/d IV for 4 days with AraC 200 mg/m²/d continuous IV for 7 days. Lenograstim 263 µg/d IV was administered from day 9 until neutrophil recovery. In the 9801 trial, induction consisted of DNR 80 mg/m²/d IV for 4 days or IDA 12 mg/m²/d IV for 3 days or IDA at the same daily dose for 4 days, with AraC 200 mg/m²/d continuous IV for 7 days. In this trial, patients did not receive G-CSF prophylaxis. In both trials, a salvage course was planned for patients with persistent leukemia on day 21. In the 9803 trial, salvage consisted of AraC 500 mg/m²/12h IV bolus (days 1-3) with mitoxantrone (MTZ) 12 mg/m²/d for 2 days (day 3 and 4), while in the 9801 trial salvage consisted of AraC 1000 mg/m²/12h IV bolus (days 1-4) with MTZ 12 mg/m²/d for 2 days (day 5 and 6).

As previously reported,[12] patients in CR in the 9803 trial were randomized between an ambulatory regimen of six monthly courses of DNR 45 mg/m² IV or IDA 9 mg/m² IV at day 1 with subcutaneous (SC) AraC 60 mg/m²/12 h for 5 days (days 1 to 5) without G-CSF prophylaxis, or an intensive in-patient regimen with a single post-remission course identical to the first induction course

including G-CSF prophylaxis. There was no maintenance therapy in this trial. As more recently reported,[13] patients in CR in the 9801 trial received a more intensive in-patient regimen based on two courses of intermediate-dose AraC: AraC 1000 mg/m^2/12h IV bolus for 4 days with DNR 80 mg/m^2 or IDA 12 mg/m^2 (according to R1), given at day 1 for the first course and days 1-2 for the second course. Patients in continuous CR after these two consolidation courses were randomized between a maintenance regimen with recombinant interleukin-2 (IL-2, aldesleukin) 5x10^6 units/m²/d SC 5 days/month, for 12 months, or no further treatment.

Decision Index

The Decision Index (DI) was defined according to ref. 5. As the age criterion ≥75 years taken in consideration by this DI was not relevant to the present cohort, only PS and WBC criteria were used to define patients with unfavorable index. Briefly, an unfavorable index was assigned to patients with high-risk cytogenetics and/or the two following factors: PS ≥2 and WBC ≥50 G/L, or a favorable index in the absence of these criteria.

Response criteria

Responses were classified according International Working Group criteria.[14] Induction death was defined as death occurring before response evaluation unless evidence of resistant disease (defined according to ref. 14) was provided at least 7 days after conclusion of the chemotherapy.

Cytogenetics

Cytogenetic abnormalities were evaluated according to ISCN criteria;[15] with at least 15 normal mitoses to define a cytogenetically normal AML (CN-AML); t(8;21), inv(16) or t(16;16) were considered as favorable risk. According to ALFA cytogenetic classification, the unfavorable-risk subset included del(5q)/-5, del(7q)/-7, 11q23 anomaly (except for t(9;11)), t(6;9), complex karyotype (≥ 3 abnormalities), and 3q26 abnormalities. All other aberrations as well as normal karyotypes were included in the intermediate-risk subset.

Endpoints and statistical methods

The primary endpoints were overall survival (OS) and OS from CR, using first day of induction therapy or date of complete remission as landmark, respectively. Patients were censored at the date of last contact if alive. Survival life-tables were estimated with the Kaplan-Meier method,[16] with median follow-up determined according to Korn et al.[17] Secondary endpoints were disease-free

survival (DFS) measured from CR date considering death and relapse as events, and post-remission treatment related mortality (TRM), measured as the cumulative incidence of death in first CR at one year of treatment onset, considering relapse as a competing risk. All analyses were stratified on front-line anthracycline randomization, regrouping the two 9801 IDA arms to form only two groups in total (DNR and IDA). For that purpose, bivariate logistic regression was used for dichotomic variables, and stratified log-rank tests for survival analysis. All tests were two-sided with an alpha value of 0.05. All analyses were carried on the Statview (SAS, Cary, NC, USA) and R 2.10.1 softwares.

Results

Patients characteristics

A total of 211 patients with *de novo* AML and aged 65 to 70 were identified as the overlap population, 76 patients from the ALFA-9801 trial and 135 from the ALFA-9803 trial (Figure 1). The median age was 68 years. Fifty-one patients (24%) had a performance status of 2 or higher. Median white blood cell (WBC) count was 6.0 G/L (0.1 to 270). Cytogenetic risk was favorable in 9 (4%), intermediate in 118 (56%, including 88 CN-AML, 42%), unfavorable in 54 (26%), and not available in the remaining 30 (14%) patients. The ALFA decision index (DI)[5] was favorable in 113 patients, unfavorable in 66 patients, and not evaluable in the remaining 32 patients. As expected, patients enrolled in the 9801 trial were younger than those enrolled in the 9803 trial (median, 67 *versus* 68 years; p<0.001), but WBC (median, 7.4 *versus* 5.5 G/L; p=0.30) and cytogenetics (unfavorable cytogenetics in 24% versus 27%; p=0.49) were similar between both trial subgroups (Table 1).

Response to induction therapy

Overall, one hundred and thirty patients (62%) achieved CR, including 8, 80, 24 and 18 patients, with favorable, intermediate, unfavorable and missing cytogenetics, respectively. One hundred and twenty-three of those patients reached CR after one cycle. Fourteen (50%) and 21 (35%) of the 28 and 60 patients resistant to the first induction cycle in the 9801 and 9803 trials respectively received salvage therapy. Respectively 5 and 2 of those patients achieved CR after salvage. Eighty-one patients failed to reach CR because of induction death in 12 (5%) and resistant disease in 69 (33%). There was no difference in CR, CR after one course, ID, or RD rates between both trial subgroups (Table 2).

Impact of trial on overall survival

The median follow-up of the 211 patients was 34 months. In univariate analysis, only karyotype impacted OS (hazard ratio = 1.8 [1.2-2.6] in high-risk cytogenetics *versus* others, p=0.002), but not age, WBC > 50 G/L, or PS ≥ 2 (Table 3). Similar results were obtained in a multivariable analysis (not shown). The ALFA decision index (DI) was validated in this cohort with a 2-year OS of 41% [95% CI: 31-50%] and 23% [95% CI: 13-34%] in patients with favorable and unfavorable DI, respectively (p=0.004). The overall 2-year OS was 33% [95% CI: 26-40%]. Two-year estimates were 32% [95% CI: 20-43%] in the 9801 trial (n=76) and 34% [95% CI: 26-43%] in the 9803 trial (n=135; p=0.71; Figure 3A). In the 97 patients with favorable (n=9) or normal (n=88) karyotype, 2-year OS was 40% [95% CI: 29-50%], and was similar in the two trials (35% in the 9801 [95% CI: 19-51%] and 44% in the 9803 [95% CI: 32-57%], p=0.54; Figure 3B). Analysis of the 88 patients with CN-AML brought similar

results (p=0.34). Overall survival of the 113 patients with a favorable DI was comparable in the 9801 and 9803 trials, with 2-year OS of 35% [95% CI: 31-50%] and 44% [95% CI: 31-50%], respectively (p=0.26; Figure 3C).

Among the 130 CR patients, 88 relapsed and 79 died, including 7 deaths in first CR. Five deaths in CR occurred during the first year of treatment, 4 in the 9801 trial, and one in the 9803 trial, resulting in a treatment related mortality of 8% [95% CI: 3-21%] and 1% [95% CI: 0-9%] respectively (p=0.12). In all 130 CR patients, regardless of post-remission therapy received, the 2-year DFS was 23% [95% CI: 14-30%], and was unaffected by trial (19% in the 9801 [95% CI: 7-30%] and 25% in the 9803 [95% CI: 14-36%], p=0.51). The estimated 2-year OS from CR was 46% [95% CI: 37%-56%] and similar in both trials, with estimates of 42% [95% CI: 28-57%] and 49% [95% CI: 36-61%] in the 9801 and 9803 trial, respectively (p=0.46; Figure 4A). In univariate analysis, cytogenetics, age, or WBC, had no significant impact on OS from CR (Table 3).

No difference was observed when focusing on the 67 CR patients with CBF-AML (n=8) or CN-AML (n=59) (2-year OS from CR estimates, 43% in the 9801 [95% CI: 24-62%] and 57% in the 9803 [95% CI: 39-75%]; p=0.25; Figure 4B). The OS after CR of CN-AML patients only was also similar in the two trials (p=0.32). Only 24 patients with unfavorable karyotype reached CR, with similar OS from CR in both trials (33% at 2 years in the 9801 [95% CI: 2-64%] and 24% in the 9803 [95% CI: 1-49%], p=0.55). Finally, in the 79 patients with favorable DI, there was a trend for an improved OS from CR in the less intensive 9803 trial (43% at 2 years in the 9801 [95% CI: 24-61%] and 58% in the 9803 [95% CI: 42-73%], p=0.14).

Impact of post-remission strategy on overall survival

No patient received allogeneic or autologous stem cell transplantation in first complete remission. Among the 130 CR patients, 27 (21%) patients did not receive the planned post-remission therapy: 9/53 (17%) and 10/77 (13%) patients were considered ineligible for the planned post-remission or second randomization in trial 9801 and 9803, respectively. An additional 8 (10%) patients refused the second randomization of the 9803 trial, and received the ambulatory scheme. We analyzed the outcome of the remaining 103 patients who started the planned post-remission therapy, whether or not they completed the full number of courses *per* protocol: 44 in the more intensive 9801 trial, 28 in the intensive 9803 arm and 31 in the ambulatory 9803 arm. These patients had favorable, intermediate, unfavorable, and missing cytogenetics in 7, 63, 21 and 12 cases, respectively. Estimated 2-year OS from CR in those three subsets were 41% [95% CI: 28-57%], 55% [95% CI: 34-75%], and 58% [95% CI: 41-79%], respectively (Figure 4C; p=0.34). Estimated 2-year

DFS was also comparable in the three subsets (19% [95% CI: 7-30%], 30% [95% CI: 12-49%], and 28% [95% CI: 10-46%], respectively; p=0.37).

Discussion

There is no validated standard post-remission therapy for older AML patients once they have reached CR after intensive induction chemotherapy. In previous randomized trials, the outcome of CR patients was similar whatever the intensity of post-remission treatment.[8-10, 18, 19] A retrospective analysis of consecutive CALGB trials led in older AML patients, also failed to show a benefit in overall survival of repeated consolidation courses, including use of cytarabine by continuous infusion or with intermittent high doses.[20] From 2000 to 2006, the ALFA ran two concomitant trials: one designed for older patients aged 65 years or more (9803 trial), and a more conventional AML strategy designed for patients aged 50-70 years (9801 trial). The 9803 trial was the first to demonstrate the superiority of an ambulatory post-remission regimen over a single intensive reinduction course. The present analysis of the overlap population of patients aged 65 to 70 with *de novo* AML (most of whom with intermediate-risk cytogenetics) concomitantly enrolled in the 9801 and 9803 trials suggests that there is no apparent benefit to intensify the post-remission treatment in this age range, using either one or two intensive consolidation courses.

In this comparison, patient and disease characteristics were comparable in the two trial subgroups, except for a statistically significant 1-year median age difference probably of no clinical relevance in the age interval considered. The rate of patients receiving IDA was higher in the 9801 trial, but, though there was a benefit in CR rates in favor of idarubicin arms in trial 9801,[21] anthracyclines had no effect on OS or DFS in the two trials.[12, 21] In addition, all analyses were stratified on the anthracyclin drug used for each patient. As both trials were run concurrently in most sites, some bias may have been present, with patients with poorer status being preferentially accrued to the less intensive 9803 trial. However, patients had comparable WBC, cytogenetics and performance status in the two trials (Table 1; all $p>0.20$). Furthermore, such a potential bias should have favored the more intensive 9801 trial, when our results show that outcomes were strictly superposable in the two trials.

A recent European study has shown that intensified anthracycline doses during induction may benefit to older AML patients, but only until 65 years of age.[7] Though carried on a limited number of patients, the present study failed to demonstrate any substantial benefit for intensifying the post-remission chemotherapy with two courses of intermediate-dose AraC, maybe due to a higher treatment-related mortality as compared to less intensive approaches. Conversely, we did not observe a significant benefit of ambulatory over intensive courses as seen in the global 9803 cohort [12]. This may be due to the smaller number of patients analyzed here, or to the selection of patients

with overall better-risk cytogenetics due to exclusion of secondary AML cases. In younger patients, *Nucleophosmin1 (NPM1)*-mutated AML without *fms-like tyrosine kinase 3 (FLT3)* internal tandem duplication (FLT3-ITD), that often carry a normal karyotype[22], share a favorable prognosis with CBF-AML after chemotherapy alone[23]. NPM1 mutations also have a favorable prognostic impact in older AML patients.[24] Molecular data was not available in our patient cohorts. However, the relatively small number of patients with CBF-AML or CN-AML leukemia as a whole did not seem to benefit from the intensification of post-remission treatments, the CBF-AML subgroup being too small to be individualized in this study. Restricting our analyses to CN-AML only did not affect these conclusions.

Even though restricted to patients under 70 years and including a majority of intermediate-risk cytogenetics, our study population included patients not likely to benefit from intensive therapy according to the decision index our group has proposed,[5] and should instead be candidates to investigational therapies. Restricting our analysis to patients with a favorable decision index, mostly by exclusing of patients with high-risk cytogenetics, there was still no benefit for a more intensive strategy neither in terms of global strategy, nor of post-remission therapy, as assessed by OS and OS from CR respectively.

Aside from overall lower dose intensity in trial 9803 compared to 9801, a number of differences between those two trials may have affected patient outcome. G-CSF, used only during the induction and reinduction courses of the 9803, has only been shown to improve CR rates in some studies.[25] A second difference between the three different post-remission schemes was the higher cumulative dose of anthracycline delivered in the less intensive 9803 ambulatory arm (Figure 2). It maybe that increasing the cumulative dose of anthracycline e prolongs remission duration, as suggested by the increased remission rate oberved in older AML with use of doubled dose of daunorubicin during induction.[7] Conversely, it is unlikely that the IL-2 maintenance of trial 9801 could have impacted outcome, as only 17 patients were randomized to receive maintenance, and interleukin-2 was not found to affect survival in several studies including our 9801 trial.[13, 26]

Overall, our findings suggest that in older patients with AML in complete remission, there is no apparent benefit to use an intensified post-remission treatment scheme derived from younger adult AML protocols. Whether this may also hold in the selected subgroups of patients with normal karyotype and favorable genotypes or with favorable karyotype remains to be determined. In a large retrospective analysis of older patients with CBF-AML, use of intermediate cytarabine, compared to less intensive consolidations appeared of possible survival benefit at least in those

carrying an AML1/ETO fusion gene.[27] Finally, the overall disappointing results of current intensive strategies in older AML patients should prompt investigation of alternative post-remission treatments in the majority of these patients, using novel agents and/or novel allogeneic stem cell transplantation procedures, rather than modulating dose intensity of conventional chemotherapy.

Authorship and disclosures

RI assembled the data, performed statistical analyses, and wrote the manuscript. CG, CP, XT, PT, ER, O_PF, CT and SC collected and assembled the data. NB and HD designed and supervised the study, and wrote the manuscript. All authors approved the final manuscript. All authors have no competing financial conflict of interest to disclose.

References

1. Estey E. Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes in older patients. J Clin Oncol. 2007;25(14):1908-15.
2. Kantarjian H, O'Brien S, Cortes J, Giles F, Faderl S, Jabbour E, et al. Results of intensive chemotherapy in 998 patients age 65 years or older with acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome: predictive prognostic models for outcome. Cancer. 2006;106(5):1090-8.
3. Rollig C, Thiede C, Gramatzki M, Aulitzky W, Bodenstein H, Bornhauser M, et al. A novel prognostic model in elderly patients with acute myeloid leukemia: results of 909 patients entered into the prospective AML96 trial. Blood. 116(6):971-8.
4. Wheatley K, Brookes CL, Howman AJ, Goldstone AH, Milligan DW, Prentice AG, et al. Prognostic factor analysis of the survival of elderly patients with AML in the MRC AML11 and LRF AML14 trials. Br J Haematol. 2009;145(5):598-605.
5. Malfuson JV, Etienne A, Turlure P, de Revel T, Thomas X, Contentin N, et al. Risk factors and decision criteria for intensive chemotherapy in older patients with acute myeloid leukemia. Haematologica. 2008;93(12):1806-13.
6. Dombret H, Raffoux E, Gardin C. Acute myeloid leukemia in the elderly. Semin Oncol. 2008;35(4):430-8.
7. Lowenberg B, Ossenkoppele GJ, van Putten W, Schouten HC, Graux C, Ferrant A, et al. High-dose daunorubicin in older patients with acute myeloid leukemia. N Engl J Med. 2009;361(13):1235-48.
8. Stone RM, Berg DT, George SL, Dodge RK, Paciucci PA, Schulman PP, et al. Postremission therapy in older patients with de novo acute myeloid leukemia: a randomized trial comparing mitoxantrone and intermediate-dose cytarabine with standard-dose cytarabine. Blood. 2001;98(3):548-53.
9. Goldstone AH, Burnett AK, Wheatley K, Smith AG, Hutchinson RM, Clark RE. Attempts to improve treatment outcomes in acute myeloid leukemia (AML) in older patients: the results of the United Kingdom Medical Research Council AML11 trial. Blood. 2001;98(5):1302-11.
10. Schlenk RF, Frohling S, Hartmann F, Fischer JT, Glasmacher A, Del Valle F, et al. Intensive consolidation versus oral maintenance therapy in patients 61 years or older with acute myeloid leukemia in first remission: results of second randomization of the AML HD98-B treatment Trial. Leukemia. 2006;20(4):748-50.
11. Derolf AR, Kristinsson SY, Andersson TM, Landgren O, Dickman PW, Bjorkholm M. Improved patient survival for acute myeloid leukemia: a population-based study of 9729 patients diagnosed in Sweden between 1973 and 2005. Blood. 2009;113(16):3666-72.
12. Gardin C, Turlure P, Fagot T, Thomas X, Terre C, Contentin N, et al. Postremission treatment of elderly patients with acute myeloid leukemia in first complete remission after intensive induction chemotherapy: results of the multicenter randomized Acute Leukemia French Association (ALFA) 9803 trial. Blood. 2007;109(12):5129-35.
13. Pautas C, Merabet F, Thomas X, Raffoux E, Gardin C, Corm S, et al. Randomized study of intensified anthracycline doses for induction and recombinant interleukin-2 for maintenance in patients with acute myeloid leukemia age 50 to 70 years: results of the ALFA-9801 study. J Clin Oncol. 2010;28(5):808-14.
14. Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KJ, Buchner T, Willman CL, Estey EH, et al. Revised recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia. J Clin Oncol. 2003;21(24):4642-9.
15. Cytogenetic IISfH, Nomenclature). Guidelines for cancer cytogenetics. In: F. M, ed. Supplement to an
International System for Human Cytogenetic Nomenclature. Basel: Karger, 1991:1-53.

16. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. J Am Stat Assoc. 1958;53:457-81.

17. Korn EL. Censoring distributions as a measure of follow-up in survival analysis. Stat Med. 1986;5(3):255-60.

18. Burnett AK, Milligan D, Goldstone A, Prentice A, McMullin MF, Dennis M, et al. The impact of dose escalation and resistance modulation in older patients with acute myeloid leukaemia and high risk myelodysplastic syndrome: the results of the LRF AML14 trial. Br J Haematol. 2009;145(3):318-32.

19. Lowenberg B, Beck J, Graux C, van Putten W, Schouten HC, Verdonck LF, et al. Gemtuzumab ozogamicin as postremission treatment in AML at 60 years of age or more: results of a multicenter phase 3 study. Blood. 115(13):2586-91.

20. Baer MR, George SL, Sanford BL, Stone RM, Marcucci G, Mayer RJ, et al. Treatment of older patients with de novo acute myeloid leukemia (AML) with one or more postremission chemotherapy courses: Analysis of four CALGB studies. J Clin Oncol (Meeting Abstracts). 2010;28(15_suppl):6531-.

21. Pautas C, Thomas X, Merabet F, Raffoux E, Bourhis JH, de Botton S, et al. Randomized Comparison of Standard Induction with Daunorubicin (DNR) for 3 Days vs Idarubicin (IDA) for 3 or 4 Days in AML pts Aged 50 to 70 and of Maintenance with Interleukin 2. Final Analysis of the ALFA 9801 Study. 2007:162-.

22. Haferlach C, Mecucci C, Schnittger S, Kohlmann A, Mancini M, Cuneo A, et al. AML with mutated NPM1 carrying a normal or aberrant karyotype show overlapping biologic, pathologic, immunophenotypic, and prognostic features. Blood. 2009;114(14):3024-32.

23. Schlenk RF, Dohner K, Krauter J, Frohling S, Corbacioglu A, Bullinger L, et al. Mutations and treatment outcome in cytogenetically normal acute myeloid leukemia. N Engl J Med. 2008;358(18):1909-18.

24. Becker H, Marcucci G, Maharry K, Radmacher MD, Mrozek K, Margeson D, et al. Favorable prognostic impact of NPM1 mutations in older patients with cytogenetically normal de novo acute myeloid leukemia and associated gene- and microRNA-expression signatures: a Cancer and Leukemia Group B study. J Clin Oncol. 28(4):596-604.

25. Dombret H, Chastang C, Fenaux P, Reiffers J, Bordessoule D, Bouabdallah R, et al. A controlled study of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in elderly patients after treatment for acute myelogenous leukemia. AML Cooperative Study Group. N Engl J Med. 1995;332(25):1678-83.

26. Baer MR, George SL, Caligiuri MA, Sanford BL, Bothun SM, Mrozek K, et al. Low-dose interleukin-2 immunotherapy does not improve outcome of patients age 60 years and older with acute myeloid leukemia in first complete remission: Cancer and Leukemia Group B Study 9720. J Clin Oncol. 2008;26(30):4934-9.

27. Prebet T, Boissel N, Reutenauer S, Thomas X, Delaunay J, Cahn JY, et al. Acute myeloid leukemia with translocation (8;21) or inversion (16) in elderly patients treated with conventional chemotherapy: a collaborative study of the French CBF-AML intergroup. J Clin Oncol. 2009;27(28):4747-53.

Table 1: patient characteristics.

	Total	ALFA-9801	ALFA-9803	p
Patients (N)	211	76	135	
Age (years), median	68	67	68	<.001
Gender (M/F), N	110/101	45/31	65/70	.16
PS ≥ 2 (N, %)	51 (24)	15 (20)	36 (27)	.29
WBC (G/L), median [range]	6.0 [0.1 – 270]	7.4 [0.1 – 218]	5.5 [0.5 – 270]	.30
FAB, N (%)				.08
M0,6-7	18 (8)	12 (16)	6 (4)	
M1-2	121 (57)	41 (54)	80 (59)	
M4-5	59 (28)	19 (25)	40 (30)	
NA	13 (7)	4 (5)	9 (7)	
Cytogenetic risk, N (%)				.49
Favorable	9 (4)	3 (4)	6 (4)	
Intermediate	118 (56)	50 (66)	68 (50)	
Unfavorable	54 (26)	18 (24)	36 (27)	
NA	30 (14)	5 (6)	25 (19)	
Decision Index (DI), N (%)				.92
Favorable	113 (54)	42 (55)	71 (53)	
Unfavorable	66 (31)	25 (33)	41 (30)	
NA	32 (15)	9 (12)	23 (17)	

Table 2: response to induction therapy.

	Total	ALFA-9801	ALFA-9803	p
Patients (N)	211	76	135	
Complete remission	130 (62%)	53 (70%)	77 (57%)	.17
Complete remission after one course	123 (58%)	48 (63%)	75 (56%)	.46
Induction death	12 (5%)	3 (4%)	9 (7%)	.55
Resistant disease	69 (33%)	20 (26%)	47 (36%)	.22

Table 3: Prognostic factors for OS and OS from CR

	Overall Survival (n=211)		Overall survival from CR (n=130)	
	P	HR [95% CI]	P	HR [95% CI]
Unfavorable cytogenetics	.002	1.8 [1.2 – 2.6]	.23	
PS ≥ 2	.11		.86	
WBC ≥ 50 G/L	.12		.95	
Age	.24*		.28*	
Trial 9801 vs 9803	.71		.46	
Unfavorable Decision Index	.004	1.64 [1.17 – 2.30]	.43	

*remains NS even after adjusting on trial (p=0.17); HR, hazard ratio; CI, confidence interval

Figure Legends

Figure 1: CONSORT diagram of the overlap study population.

CI: contraindication

Tx: treatment

Figure 2: Treatment plans for trials 9801 and 9803.

R1 & R2: first and second randomizations

Figure 3. Overall Survival according to ALFA 9801 and 9803 trials.

A . Overlap population (n=211).

B. CBF or CN-AML patients (n=97).

C. Patients with Favorable (n=113) or Unfavorable (n=66) DI.

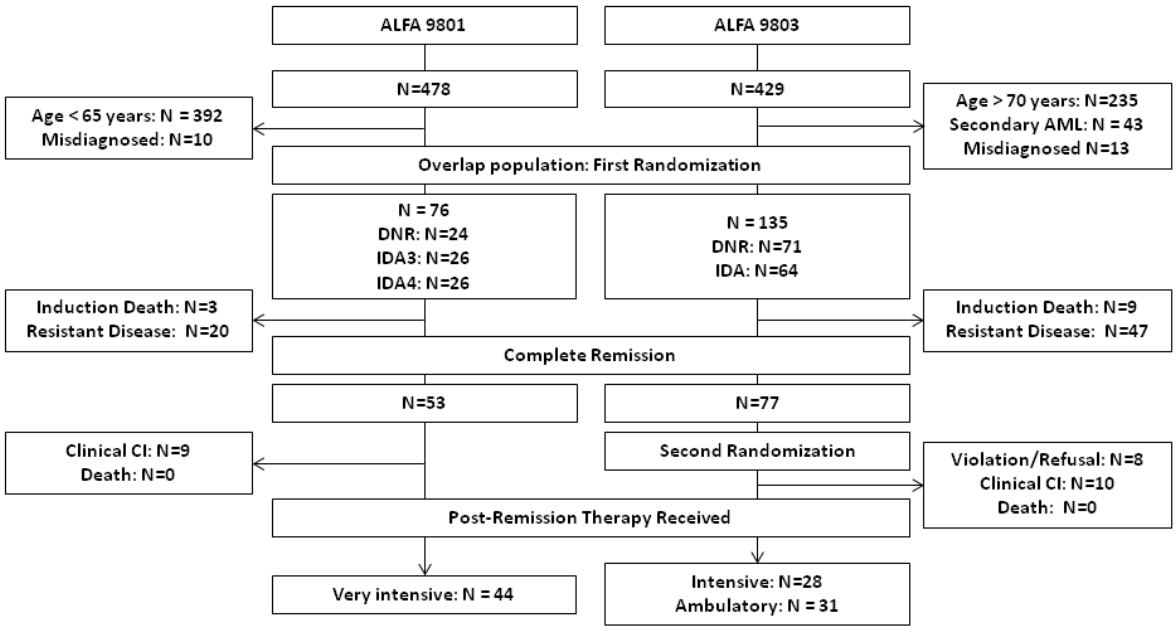
Figure 4. Outcome after CR according to trial or post-remission therapy.

A. OS from CR in all CR patients (n=130).

B. OS from CR in CBF or CN-AML patients (n=67).

C. OS from CR in patients starting planned post-remission Tx (n=103).

Figure 1: CONSORT diagram of the overlap study population.



ALFA[99]

Figure 2: Treatment plans for trials 9801 and 9803.

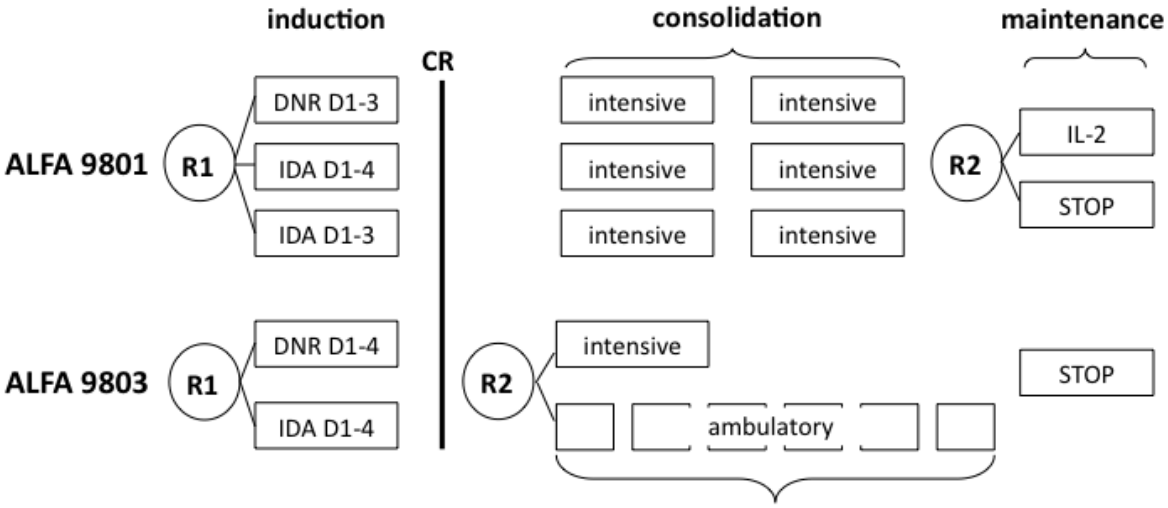
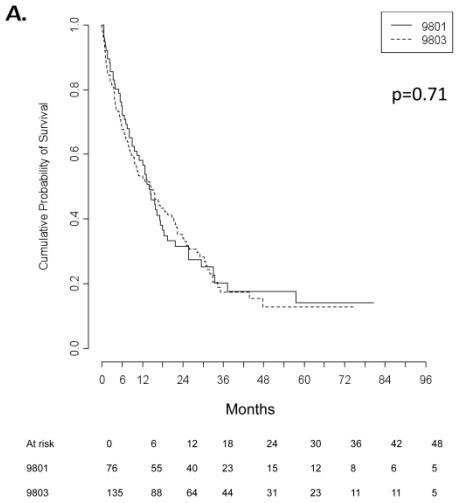
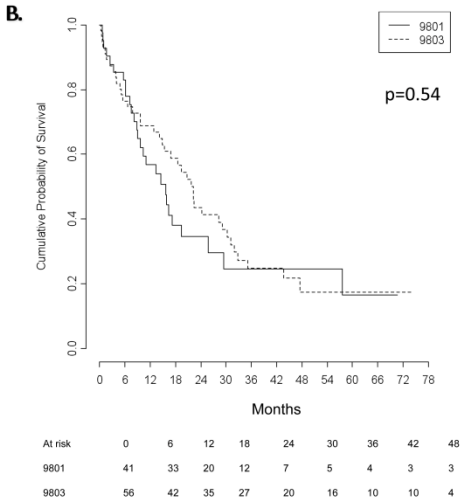


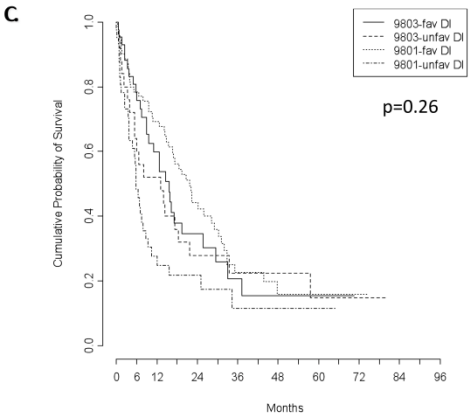
Figure 3. Overall Survival according to ALFA 9801 and 9803 trials.



At risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48
9801	76	55	40	23	15	12	8	6	5
9803	135	88	64	44	31	23	11	11	5

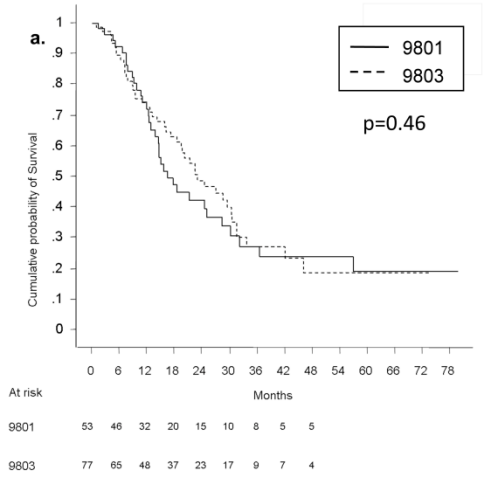


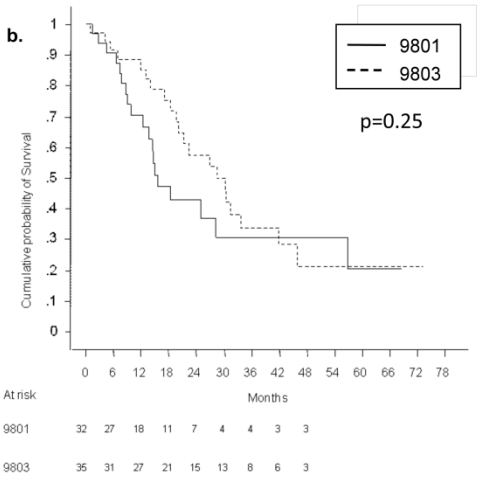
At risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48
9801	41	33	20	12	7	5	4	3	3
9803	56	42	35	27	20	16	10	10	4

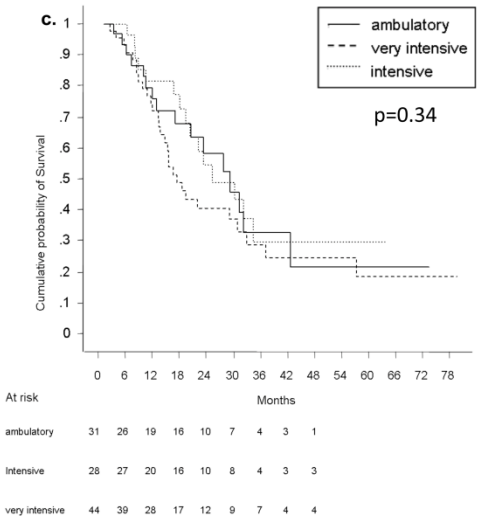


At risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48
9803 – Fav DI	42	31	21	12	8	6	4	3	2
9803 – Unfav DI	25	16	13	9	5	5	4	3	3
9803 – Fav DI	71	54	44	33	23	17	10	10	4
9801 – Unfav DI	41	19	10	6	5	3	1	1	1

Figure 4. Outcome after CR according to trial or post-remission therapy.







RESUME

Contexte : Il n'existe pas de traitement de consolidation de référence chez les sujets âgés atteints de leucémie aiguë myéloïde.
Patients et méthodes : De 1999 à 2006, le groupe ALFA (*Acute Leukemia French Association*) a conduit de façon concomitante deux essais cliniques chez les sujets adultes atteints de leucémie aiguë myéloïde, dont les critères d'inclusion se recoupaient pour les patients âgés de 65 à 70 ans. Ceux deux essais différaient quant au traitement de consolidation : celui-ci comportait deux cures intensives dans l'essai 9801, et dans l'essai 9803, reposait après randomisation sur une seule cure intensive ou six cures ambulatoires. Nous avons analysé le devenir de ces patients traités en fonction de l'essai clinique, puis du type de traitement de consolidation reçu.
Résultats : Deux cent onze patients âgés de 65 à 70 ans porteurs d'une leucémie aiguë myéloïde *de novo* ont été inclus dans l'essai 9801 (n=76) et dans l'essai 9803 (n=135). Les leucocytoses (p=0,3), les cytogénétiques (p=0,49) et le taux de rémission complète (70% et 57% respectivement, p=0,17) étaient comparables.
La survie globale était identique dans les deux essais (estimée à 32% et 34% à deux ans, respectivement, p= 0,71). Parmi les 130 patients en rémission complète ont reçu le traitement de consolidation protocolaire. La survie globale après rémission complète de ces 103 patients était identique dans les trois bras de consolidation (n=44 avec deux cures intensives, n=28 avec une cure intensive, n=31 avec six cures ambulatoires) : 41%, 55% et 58% à deux ans respectivement, p=0,34. Même chez les patients avec cytogénétique favorable ou normale (n=97), la survie globale après rémission complète n'était pas améliorée par un traitement de consolidation plus intensif.
Conclusion : Chez les patients âgés de 65 à 70 ans atteints de leucémie aiguë myéloïde *de novo* en rémission complète après une induction par chimiothérapie intensive de référence, l'intensification du traitement de consolidation n'apporte pas de bénéfice apparent.

ABSTRACT

Background: There is no standard post-remission therapy in older patients with acute myeloid leukemia.
Design and Methods: From 1999 to 2006, the Acute Leukemia French Assocation group ran two concurrent randomized trials with overlapping inclusion criteria for patients aged 65 to 70 with acute myeloid leukemia, with different post-remission strategies: two intensive courses in the 9801 trial, one intensive course or 6 ambulatory courses in the 9803 trial. We analyzed the outcome of these patients *per* protocol and *per* post-remission therapy.
Results: Two hundred and eleven patients aged 65 to 70 years with *de novo* acute myeloid leukemia were enrolled in trial 9801 (n=76) or 9803 (n=135) with comparable white blood cell counts (p=0.3), cytogenetics (p=0.49), and complete remission rates (70% and 57%, respectively; p=0.17).
Overall survival was identical in both trials (32% and 34% at 2 years, respectively; p=0.71). Overall survival after complete remission was identical in the 103/130 who received the planned post-remission courses (n=44 with two intensive courses, n=28 with one intensive course, n=31 with six ambulatory courses; 41%, 55%, and 58% at 2 years, respectively; p=0.34). Even in patients with favorable or normal karyotype (n=97), overall survival from complete remission was not improved by a more intensive post-remission therapy.
Conclusion: In patients aged 65 to 70 years with *de novo* acute myeloid leukemia in complete remission after standard intensive induction chemotherapy, there is no apparent benefit of an intensive post-remission therapy (ClinicalTrials.gov Identifiers: NCT00931138 and NCT00363025).

MOTS-CLES : LEUCEMIE AIGUE MYELOIDE, CHIMIOTHERAPIE INTENSIVE, TRAITEMENT DE CONSOLIDATION, SUJETS AGES

FACULTE DE MEDECINE PARIS 5 – 15 RUE DE L'ECOLE DE MEDECINE – 75270 PARIS CEDEX06