

25/09/2010

CAS CLINIQUE

Nicolas BOISSEL
Hôpital Saint-Louis, Paris



Hôpital Saint-Louis
centre hospitalo-universitaire et de recherche

- Monsieur C., âgé de 35 ans et sans antécédent particulier est adressé aux urgences pour suspicion de leucose.
- Il est fatigué depuis plusieurs semaines et essoufflé depuis 3 jours. Il présente des céphalées et des troubles visuels depuis la veille au soir.
- L'examen clinique retrouve un syndrome hémorragique principalement ecchymotique cutané. La rate est palpable au ras du grill costal. Les aires ganglionnaires sont libres. Les gencives sont hypertrophiées et saignent au moment du brossage. L'examen neurologique est sans anomalie. Le patient est polypnéique (FR=20/mn). L'hémodynamique est conservée. La température est de 37,5°C

- La radiographie pulmonaire retrouve des infiltrats alvéolo-interstitiels non spécifiques.
- L'hémogramme aux urgences retrouve : leucocytes 237 G/L, blastes 58%, monocytes 22%, polynucléaires neutrophiles 12%, myélocytes 3%, lymphocytes 5%, hémoglobine 6,9 g/dL, plaquettes 23 G/L. Le myélogramme réalisé en urgence retrouve 60% de blastes, 15% de promonocytes et monocytes, 13% de granuleux, 7% d'érythroblastes, 5% de lymphocytes.
- Le diagnostic posé est celui de LAM-M4 dans la classification FAB.
- La biochimie sanguine, le bilan hépatique et l'hémostase sont conservés.

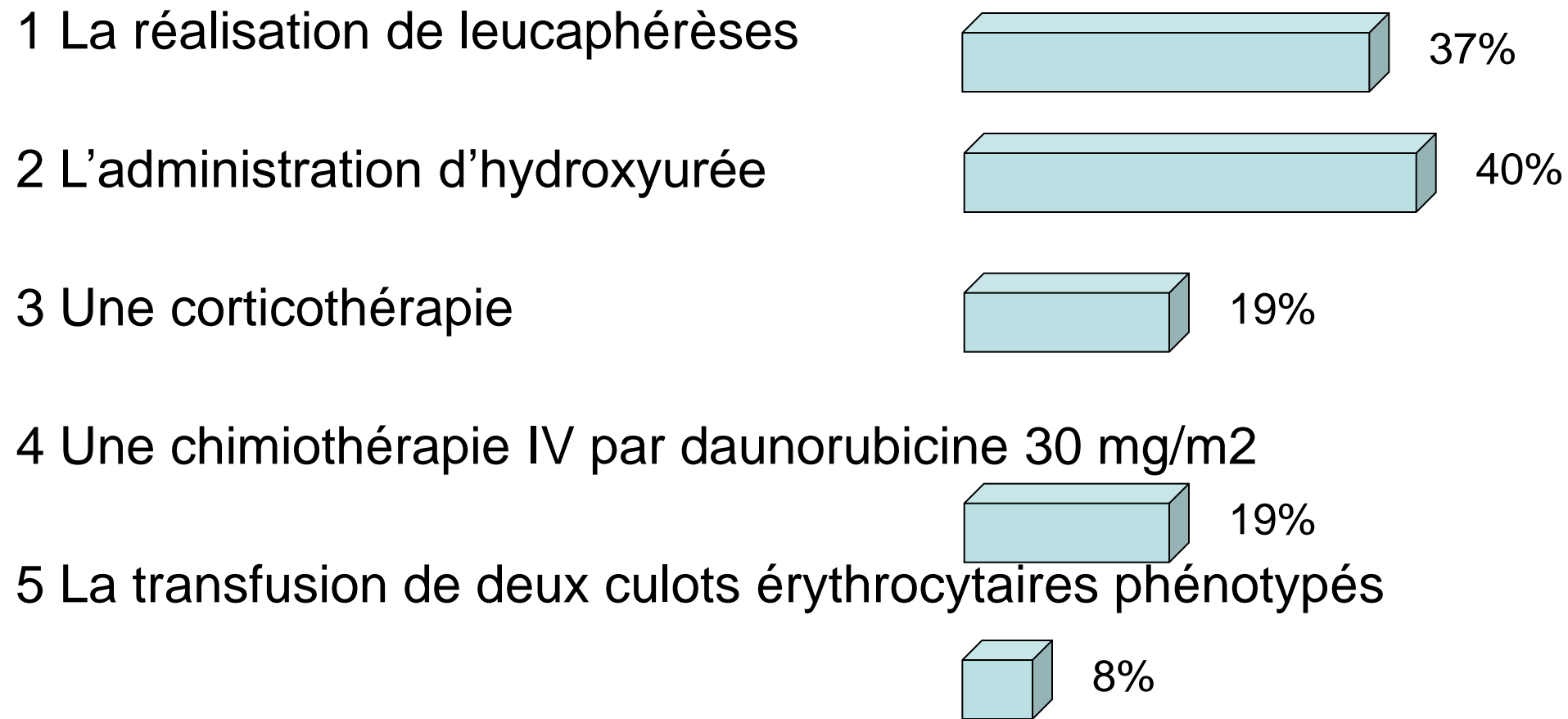
Q1. Votre prise en charge initiale repose sur :



52

- 1 La réalisation de leucaphérèses
- 2 L'administration d'hydroxyurée
- 3 Une corticothérapie
- 4 Une chimiothérapie IV par daunorubicine 30 mg/m²
- 5 La transfusion de deux culots érythrocytaires phénotypés

Q1. Votre prise en charge initiale repose sur :



Facteurs de risque de décès précoce

- Age
- Performans status
- Comorbidités
- Hyperleucocytose, croissance rapide

Hyperleucocytose

	Nb	Age	Median WBC	ED%	ED% due to leukostasis	Leukaph%
Berg	13	54	152	7	0	23
Hug	46	d.n.s.	145	13	100	50
Cuttner	22	43	166	13	100	100
Lester	43	48	154	25	90	81
Dutcher	41	45	175	20	57	26
Porcu	48	41	201	29	d.n.s.	100
Thiebaut	53	59	160	5	66	100
Lioure (LAM2001)	73	46	140	8	NA	0

ED= within first 7 days of treatment

D'après C. Recher

Leucaphérèses

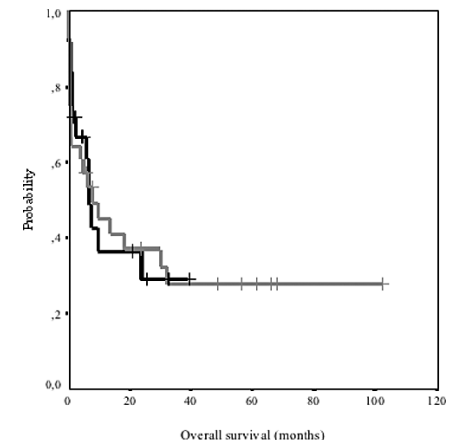
Etudes rétrospectives

- Etude du MD Anderson (rétrospective)
 - Diminution de la mortalité à 2 semaines
 - Tendance à augmenter la RC
 - Aucun impact sur la survie à long terme

Giles, Leukemia Lymphoma 2001

- Expérience allemande, Francfort (rétrospective)
 - Diminution de la mortalité à 3 semaine (16% vs 32%)
 - Moins de défaillance rénale/respiratoire
 - Aucun impact sur la survie à long terme

Bug, Transfusion 2007



Facteurs de risque de DC précoce

Patients hyperleucocytaires (1)

- Age
- Leucostase pulmonaire
- Hépatomégalie
- Hypofibrinogénémie
- Hyperbilirubinémie

Ventura, Am J Hematol 1988

Facteurs de risque de DC précoce

Patients hyperleucocytaires (2)

- Dyspnée
- Créatinine > 106 $\mu\text{mol/l}$
- LDH (UI/L)
- Date de la prise en charge
- ECOG
- TP $< 60\%$
- CRP

Analyse multivariée

Recommandations ELN

- L'hyperleucocytose avec signes de leucostase est une urgence thérapeutique
- Attitudes thérapeutiques
 - Leukaphérèse
 - Hydroxyurée (50-60 mg/kg/j) jusqu'à ce que que GB < 10-20 G/L (++)
- Pas de transfusion excessive (viscosité)
- Prise en charge du syndrome de lyse

Non évalués prospectivement...

- Leucaphérèse
- Quelle chimiothérapie ?
- Place des corticostéroïdes
- Hydréa

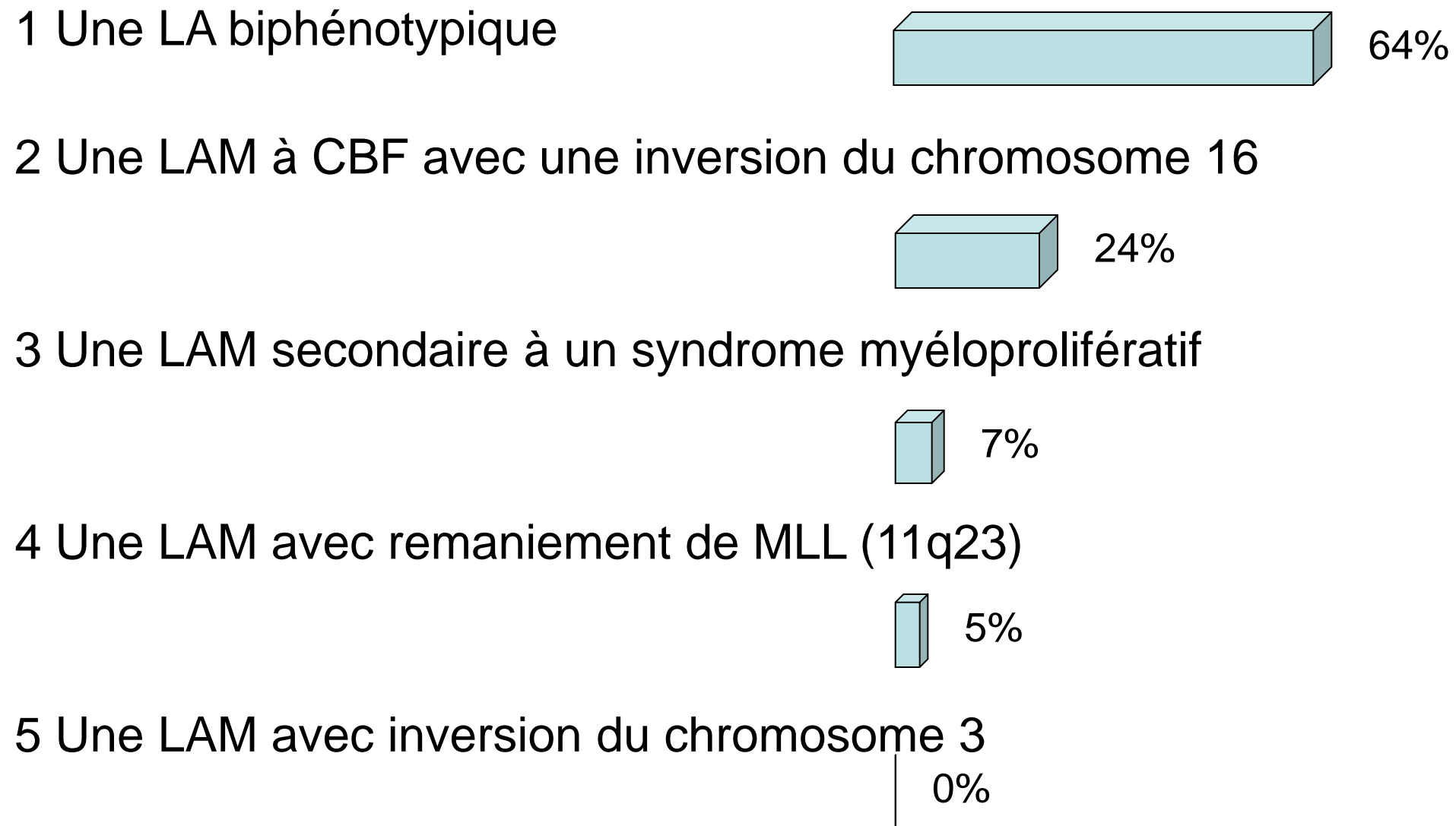
Q2. L'immunophénotypage retrouve des blastes CD14+, CD11b+, CD13+, CD33+, CD2+, TdT+, HLA-DR+. Le cytogénéticien retrouve dans des mitoses de très mauvaise qualité une trisomie 22. Vous évoquez :



42

- 1 Une LA biphénotypique
- 2 Une LAM à CBF avec une inversion du chromosome 16
- 3 Une LAM secondaire à un syndrome myéloprolifératif
- 4 Une LAM avec remaniement de MLL (11q23)
- 5 Une LAM avec inversion du chromosome 3

Q2. L'immunophénotypage retrouve des blastes CD14+, CD11b+, CD13+, CD33+, CD2+, TdT+, HLA-DR+. Le cytogénéticien retrouve dans des mitoses de très mauvaise qualité une trisomie 22. Vous évoquez :



Trisomie 22 et inv(16)

- Trisomy 22--a new abnormality found in acute leukemia characterized by eosinophilia and monocytoid blasts expressing immature differentiation antigens.

Najfeld V, Cancer Genet Cytogenet 1986

- Is trisomy 22 in acute myeloid leukemia a primary abnormality or only a secondary change associated with inversion 16?

Grois N, Cancer Genet Cytogenet 1989

- A study to determine whether trisomy 8, deleted 9q and trisomy 22 are markers of cryptic rearrangements of PML/RARalpha, AML1/ETO and CBFβ/MYH11 respectively in acute myeloid leukaemia. MRC Adult Leukaemia Working Party. Medical Research Council.

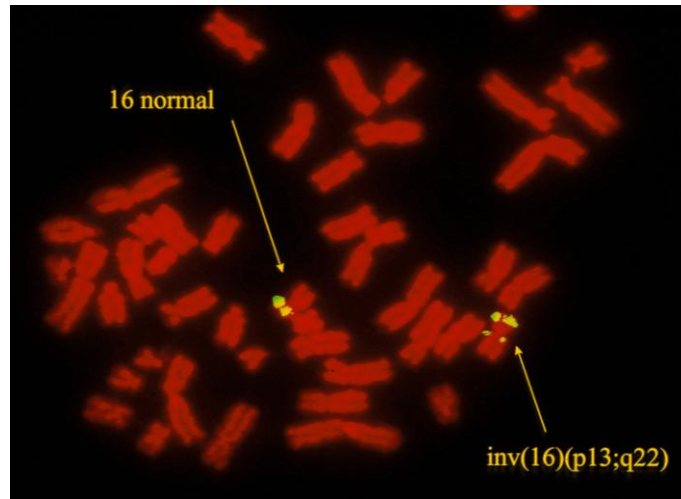
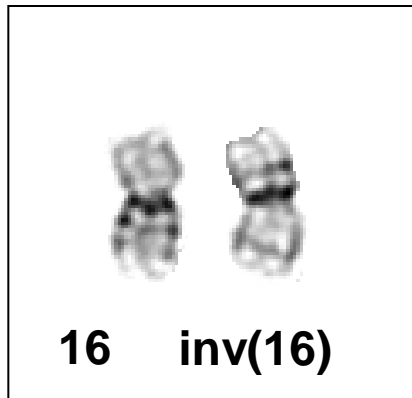
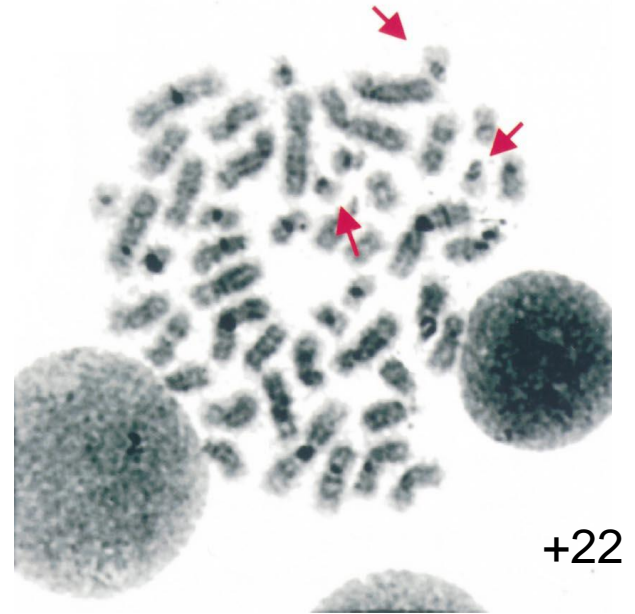
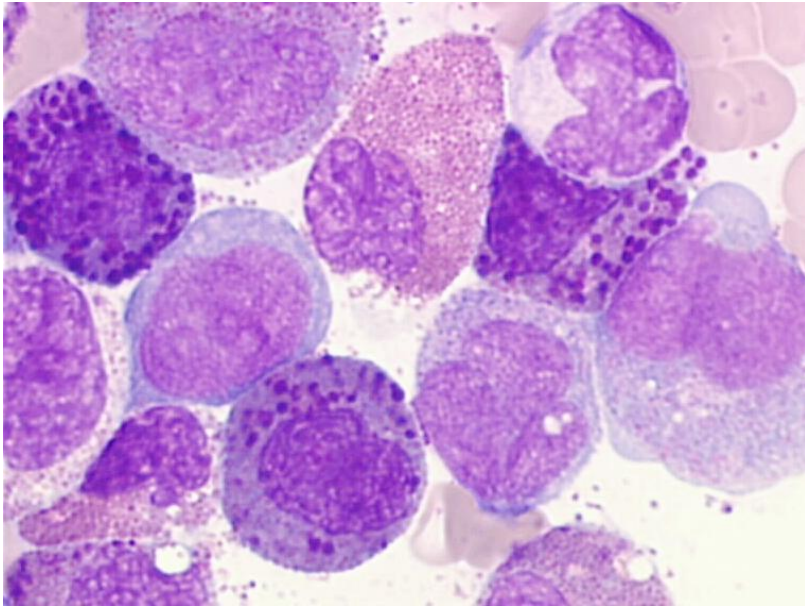
Langabeer SE, Br J Haematol 1998

- Trisomy 22 as the sole abnormality is an important marker for the diagnosis of acute myeloid leukemia with inversion 16.

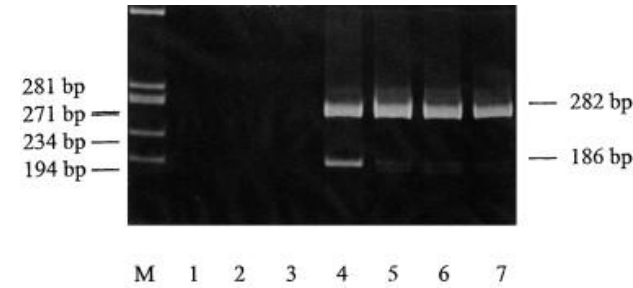
Xu W, Onkologie 2008

Trisomie 22 et inv(16)

- 19 LAM avec trisomie 22 isolée
 - Pas d'inv(16) visible en cytogénétique conventionnelle (bandes R)
 - FISH :
 - 11 cas d'inv(16) = 60%,
 - 1 cas de del(16)(q22)



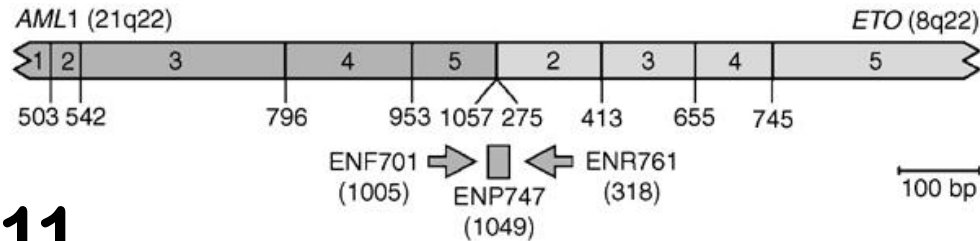
FISH



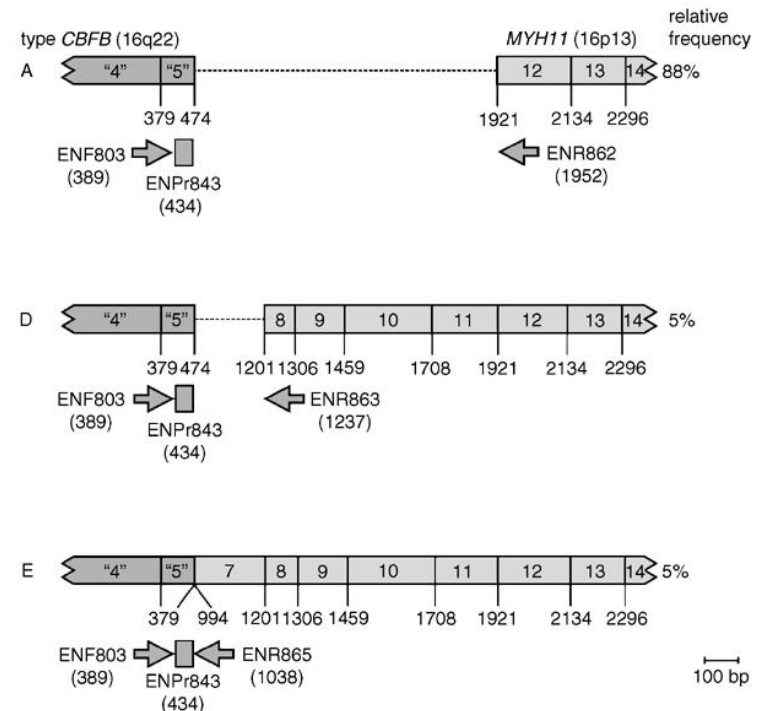
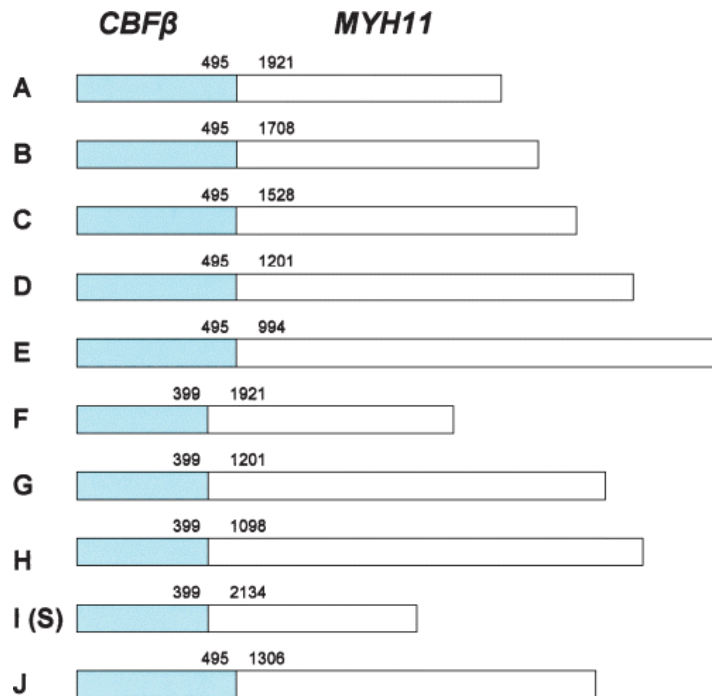
RT-PCR

CBF / Biologie moléculaire

AML1-ETO



CBFB-MYH11



CBF : Anomalies cytogénétiques additionnelles

	Overall (%)	t(8;21) (%)	inv (16) (%)	<i>P</i>
None	167 (46)	50 (29)	117 (60)	<0.0001
-Y	56 (27)	53 (55)	3 (3)	<0.0001
-X	29 (8)	28 (16)	1 (1)	<0.0001
del (9q)	25 (7)	25 (14)	0 (0)	<0.0001
+22	36 (10)	1 (1)	35 (18)	<0.0001
+21	13 (4)	2 (1)	11 (6)	0.023
+8	28 (8)	11 (6)	17 (9)	0.43
Complex	57 (15)	33 (19)	24 (12)	0.085

Phénotype des LAM-CBF

- LAM avec t(8;21)
 - Expression de CD19, CD56 et HLA-DR
- LAM avec inv(16)
 - Expression de CD2, TdT, HLA-DR

LA biphénotypique, score de l'EGIL

Définition (score >2)

Points	Lignée B	Lignée T	Lignée myéloïde
2	CD79a clgM cCD22	CD3 (cyt/m) TcR	MPO
1	CD19 CD10 CD20	CD2 CD5 CD8 CD10	CD13 CD33 CD65
0,5	TdT CD24	TdT CD7 CD1a	CD14 CD15 CD64 CD117

L'analyse en FISH confirme l'inversion du 16 et la biologie moléculaire retrouve un transcrit CBFB-MYH11 de type A. Après 5 jours d'hydroxyurée, un CECOS fructueux, une échographie cardiaque normale et la pose d'un cathéter central, le patient a maintenant une leucocytose à 22 G/L. Le syndrome de leucostase a régressé.

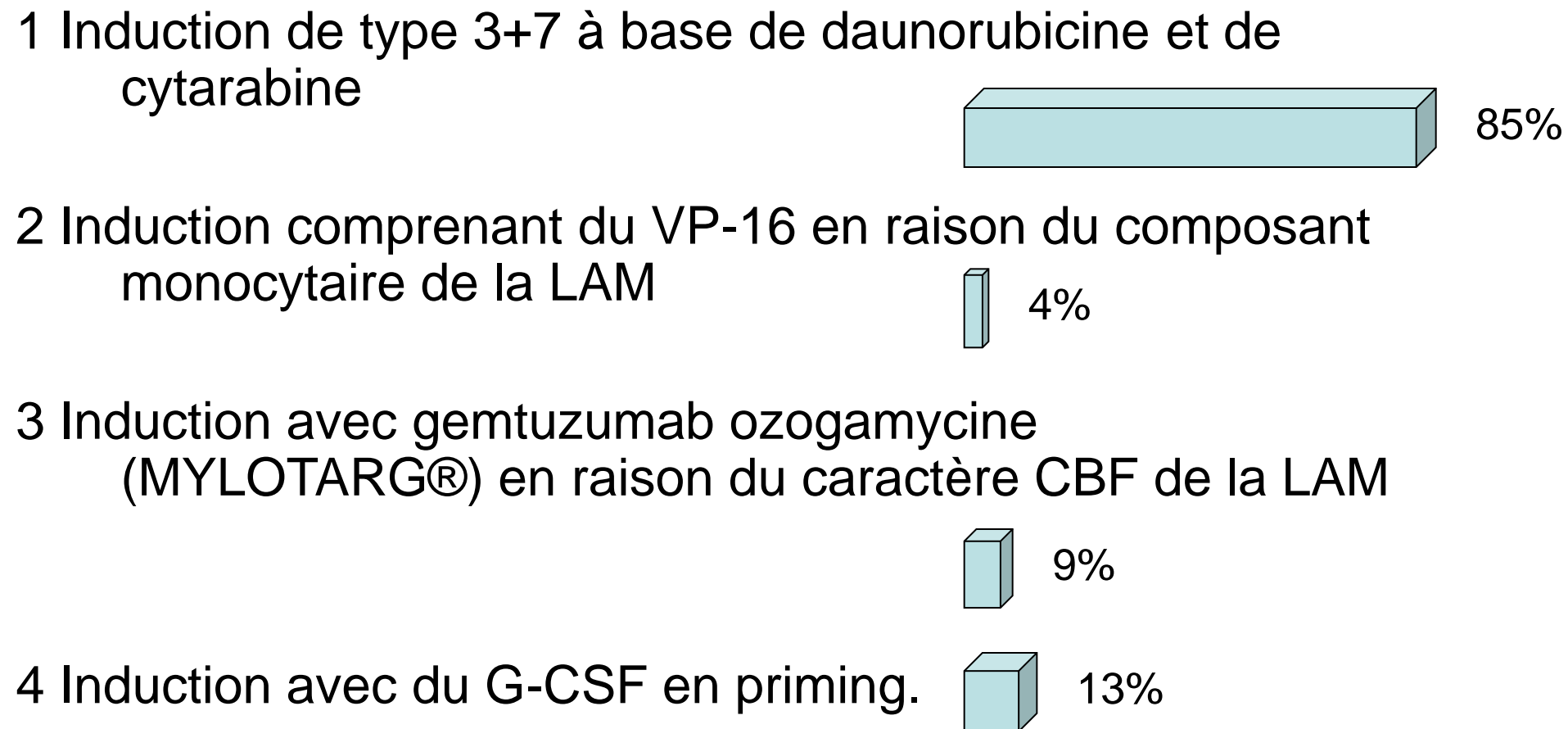
Q3 Quel type d'induction proposez-vous ?



46

- 1 Induction de type 3+7 à base de daunorubicine et de cytarabine
- 2 Induction comprenant du VP-16 en raison du composant monocytaire de la LAM
- 3 Induction avec gemtuzumab ozogamycine (MYLOTARG®) en raison du caractère CBF de la LAM
- 4 Induction avec du G-CSF en priming.

Q3 Quel type d'induction proposez-vous ?



LAM – chimiothérapie

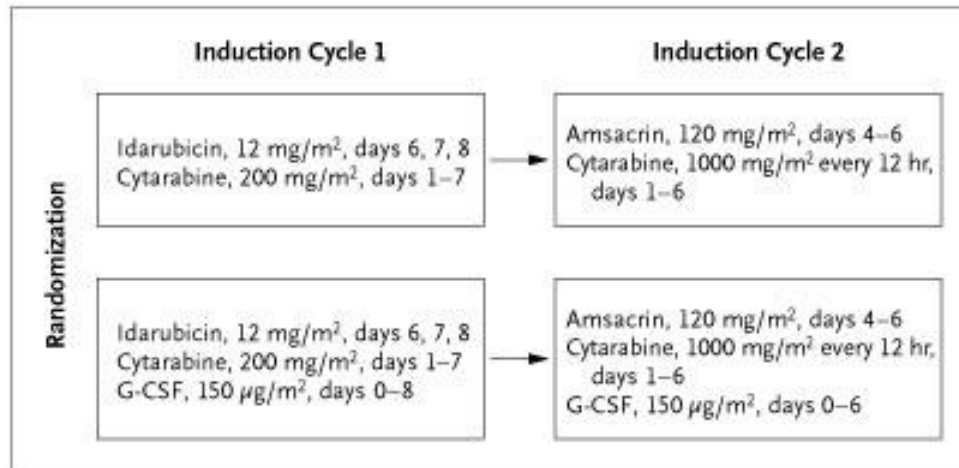
- Recommandations ELN
 - Anthracyclines : 3j
 - DNR 60-90 mg/m²/j
 - IDA 10-12 mg/m²/j
 - MTZ 10-12 mg/m²/j
 - Aracytine : 100-200 mg/j PC 7j

Etoposide

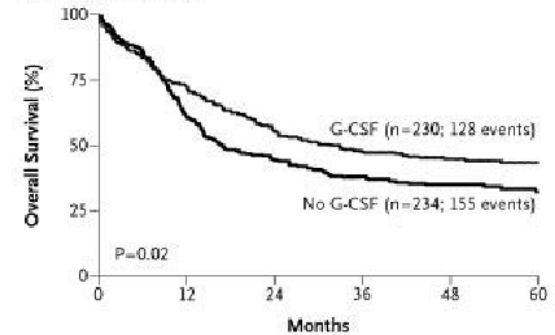
- Etude ALSG
 - ADE (7+3+7) *versus* AD (7+3)
 - Etoposide : 75 mg/m²/d
 - 264 patients randomisés (15-70 ans)
 - Taux de RC équivalents (59 vs 56%)
 - Durée de RC1 (18 vs 12 mois; p=.01)
 - Survie équivalente
 - Avantage de survie si âge < 55 ans, (17 mois vs 9 mois; p=.03)

Priming G-CSF

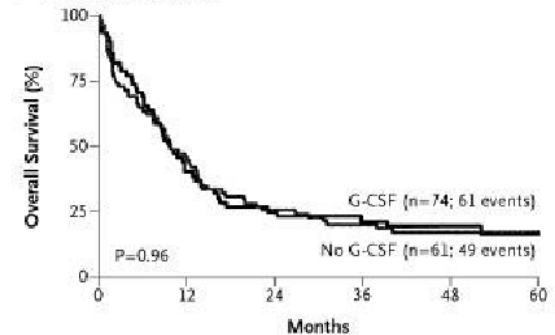
- Etude HOVON
– LAM 18-60 ans



A Standard-Risk AML



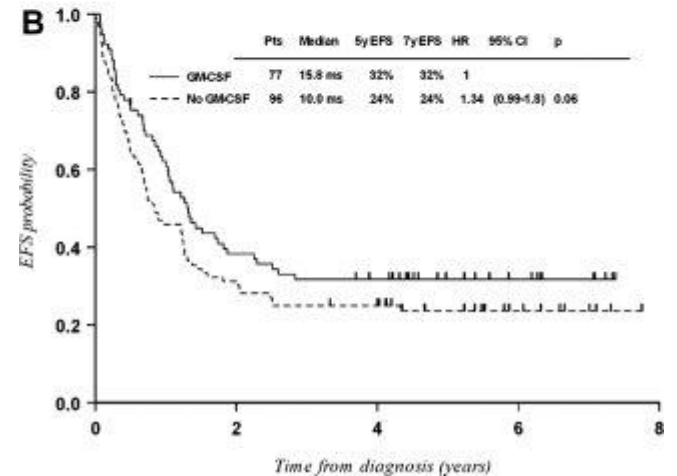
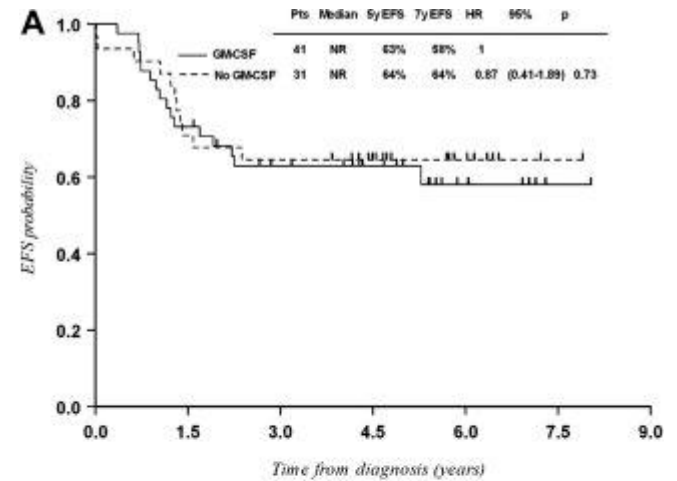
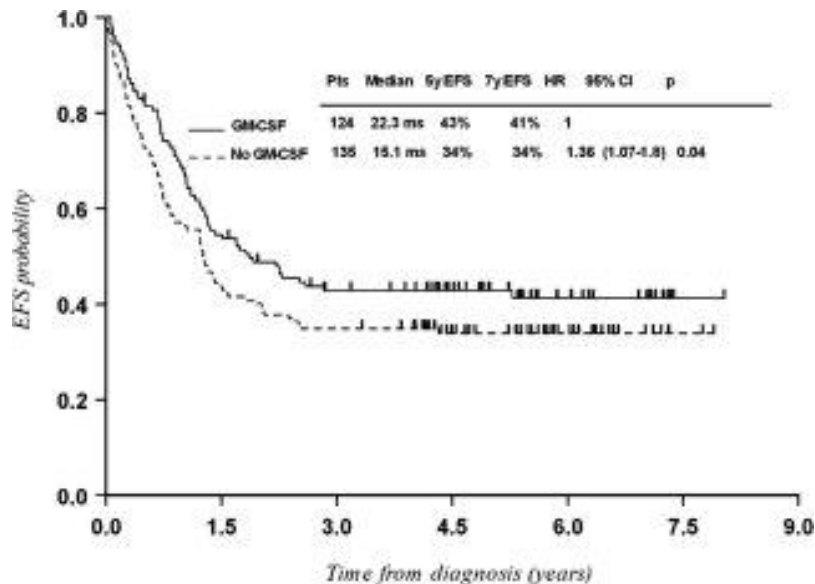
C Unfavorable-Risk AML



Aucun bénéfice pour les CBF

Priming GM-CSF

- Etude ALFA
 - LAM 18-50 ans



Place du Mylotarg

Etude UK MRC AML15: résultats en attente

A J26, le patient sort d'aplasie. Il a mal supporté l'hospitalisation, vous pressez pour rentrer chez lui et savoir si le traitement a fonctionné. Avant de le faire sortir, vous réalisez un bilan sanguin et médullaire. Hémogramme : leucocytes 1,2 G/L, PNN 0,6 G/L, monocytes 0,4 G/L, lymphocytes 0,2 G/L, hémoglobine 9,6 g/dL, plaquettes 67 G/L sans transfusion. Le myélogramme montre une moelle de richesse moyenne, granuleuse sans excès de blastes (2%). Dans le même temps vous prélevez une maladie résiduelle CBFB-MYH11 médullaire qui vous revient quelques jours plus tard à 0,7% contre 87% au diagnostic.

Q4. Vous reprenez ici comme facteur de mauvais pronostic :



46

1 L'hyperleucocytose

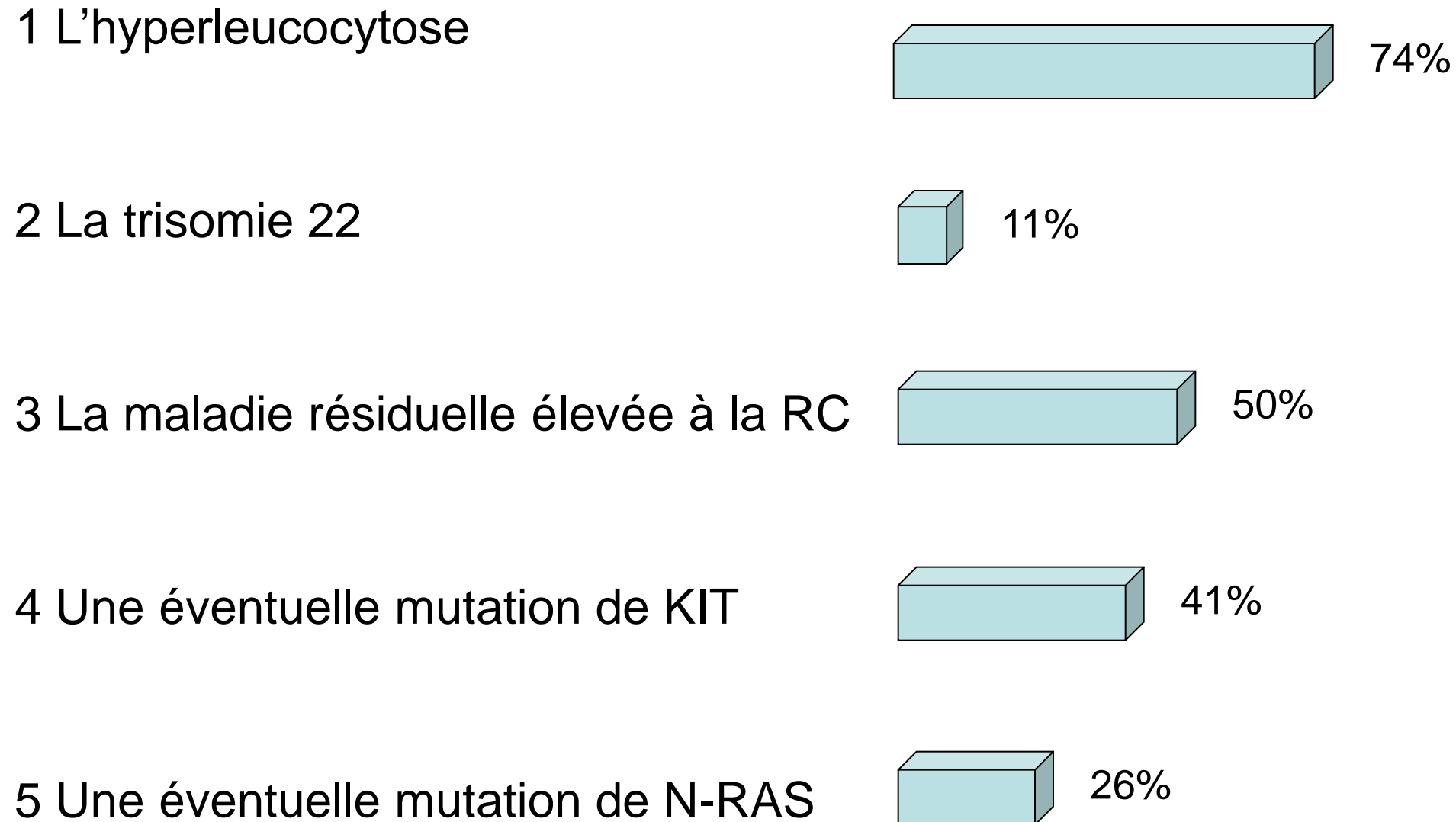
2 La trisomie 22

3 La maladie résiduelle élevée à la RC

4 Une éventuelle mutation de KIT

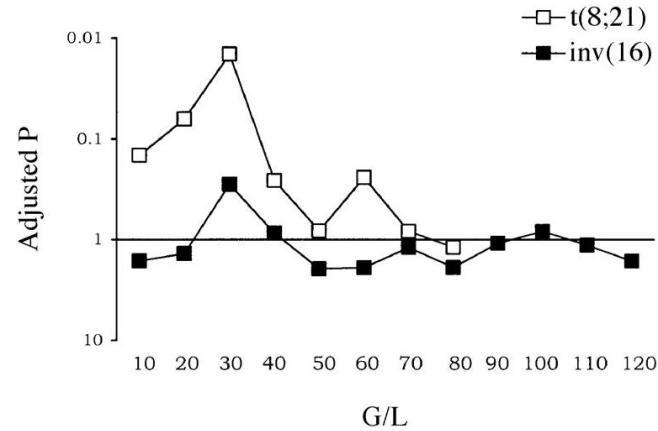
5 Une éventuelle mutation de N-RAS

Q4. Vous retenez ici comme facteur de mauvais pronostic :



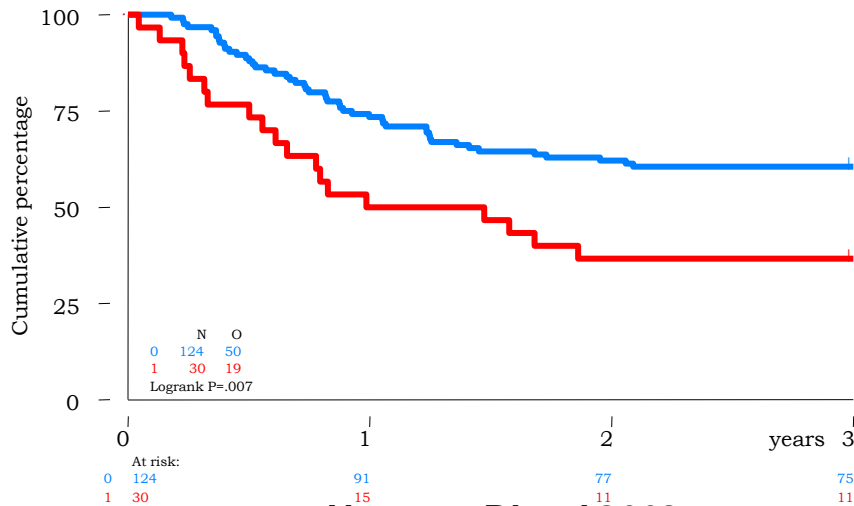
CBF / Facteurs pronostiques

Leucocytose



t(8;21)

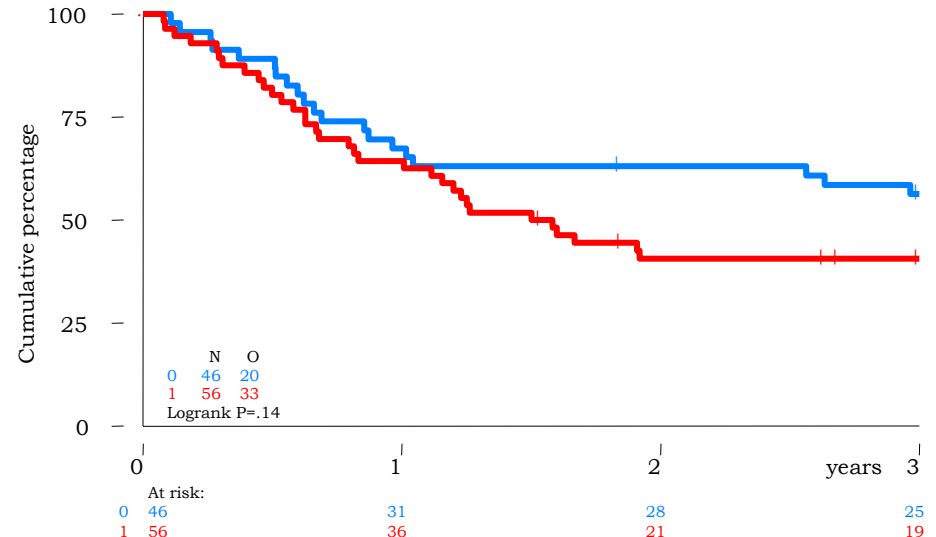
Disease free survival from CR
WBC30



Nguyen, Blood 2002

inv(16)

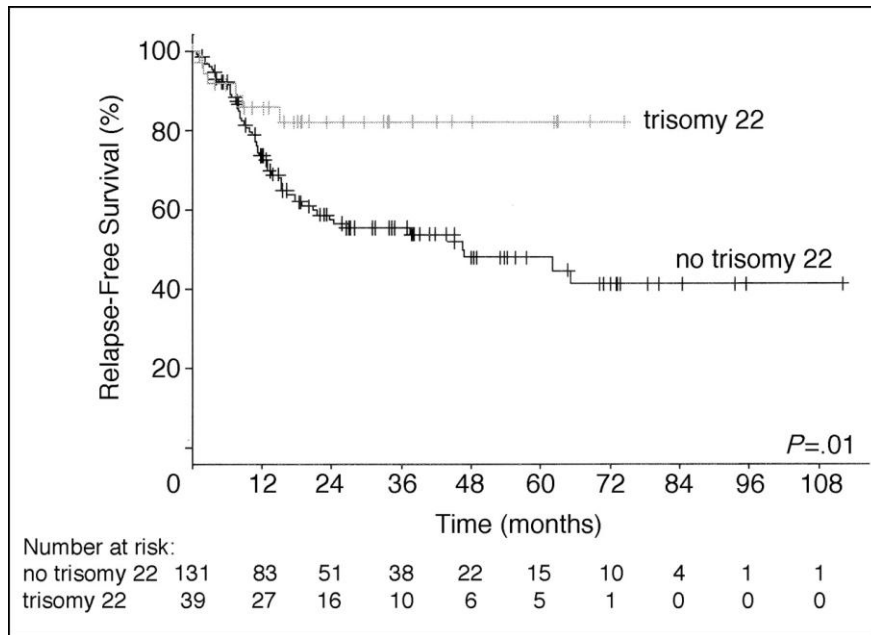
Disease free survival from CR
WBC30



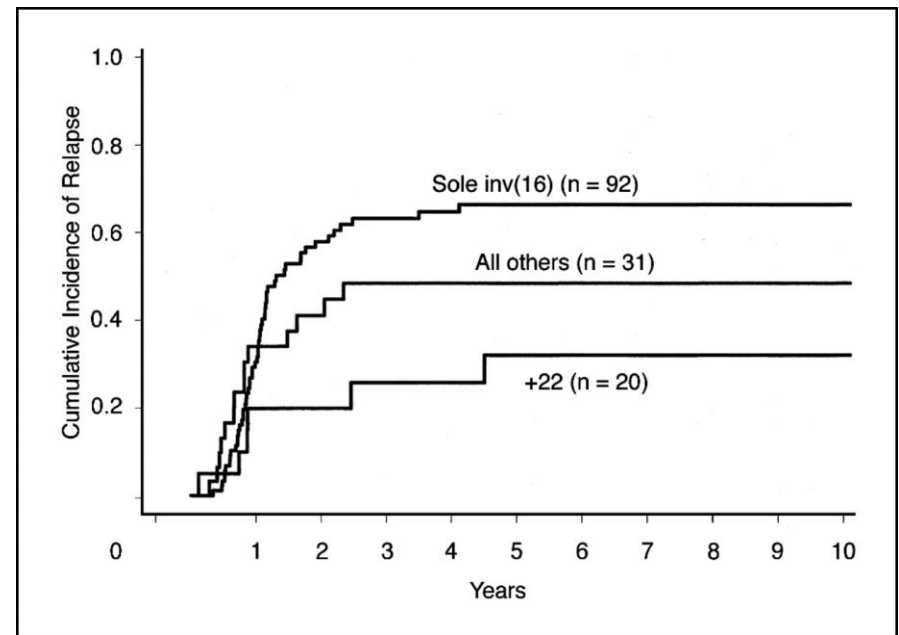
Delaunay, Blood 2002

CBF / Facteurs pronostiques

Cytogénétique



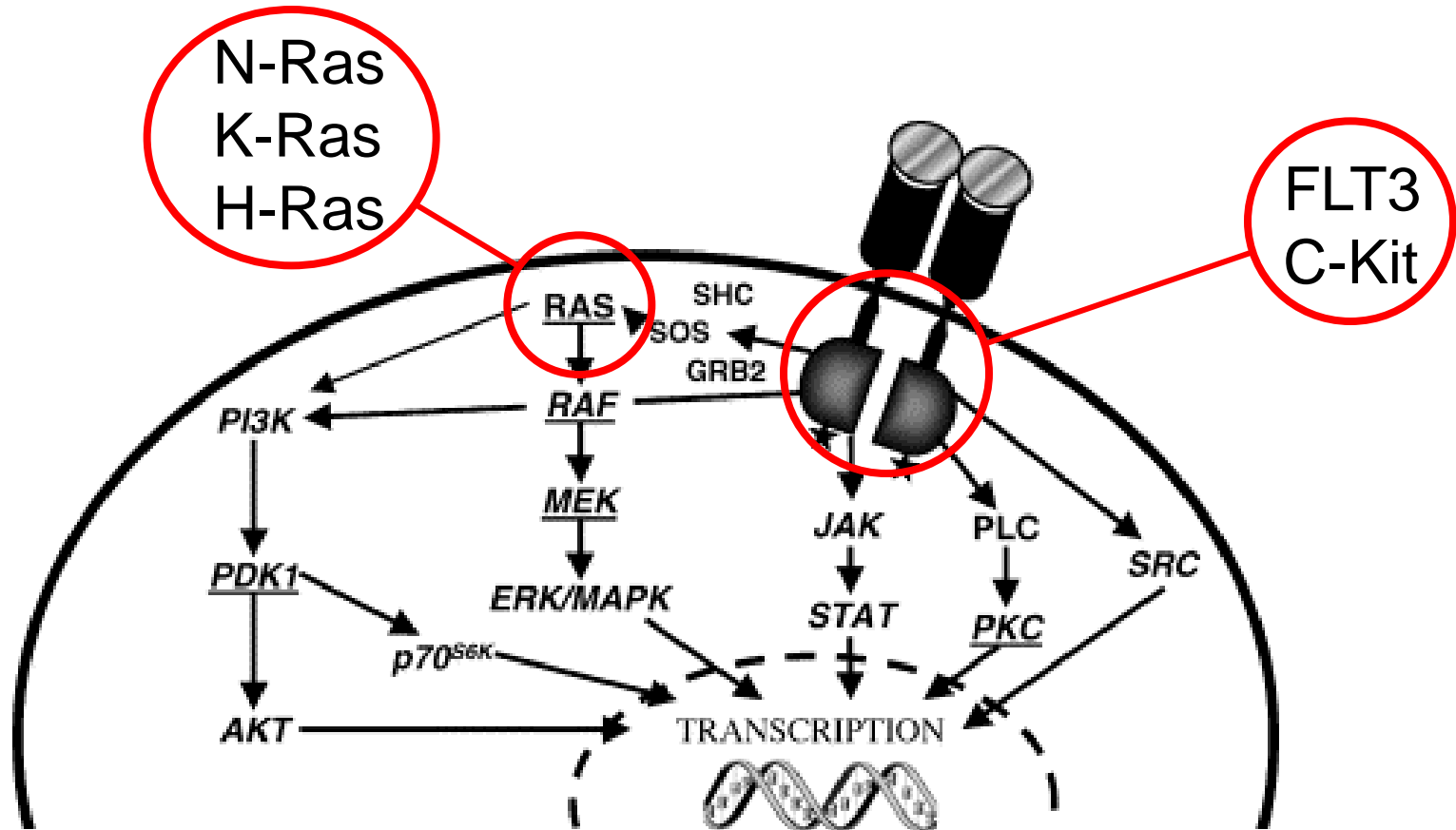
Schlenk, J Clin Oncol 2004



Marcucci, J Clin Oncol 2005

CBF / Facteurs pronostiques

Mutations géniques



t(8;21)

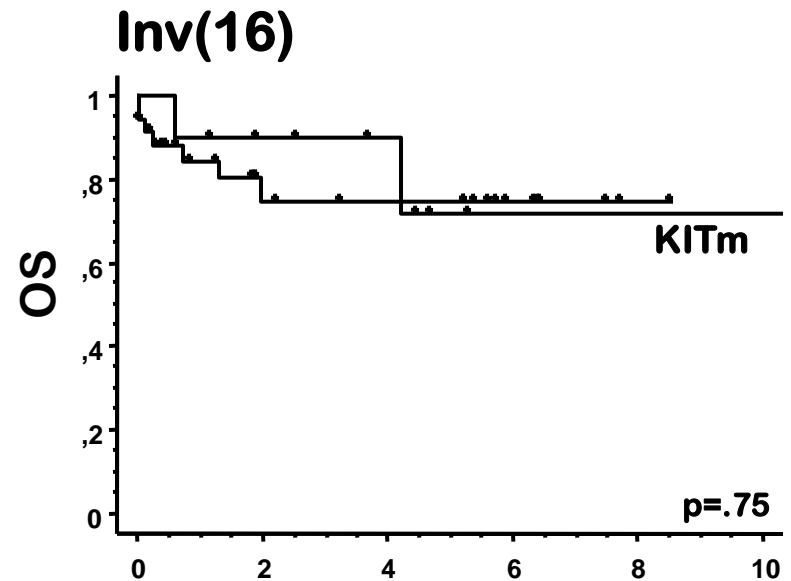
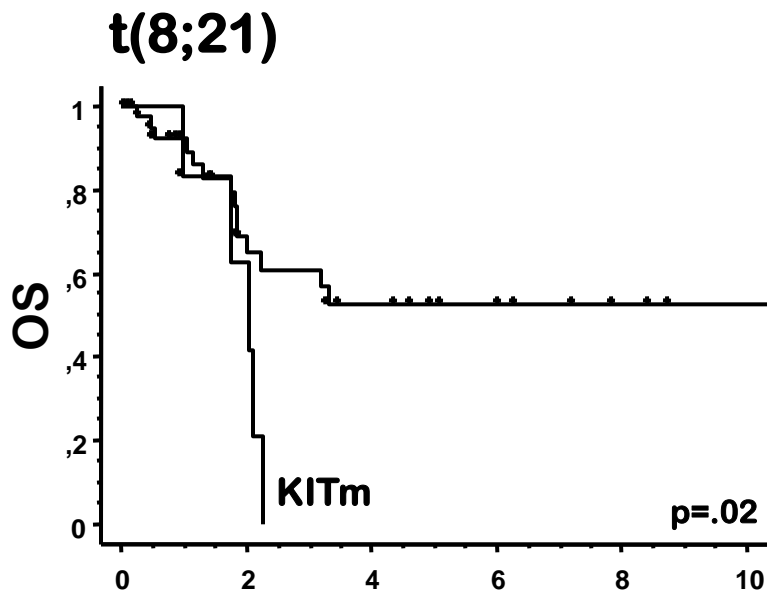
	KIT		FLT3		RAS	
	D816	Exon 8	ITD	D835	N-RAS	K-RAS
<i>Care, BJH, 2003</i>	11% (5/47)	2% (1/47)	4% (2/47)	2% (1/47)		
<i>Boissel, Leukemia 2006</i>	6% (3/48)	6% (3/48)	2% (1/56)	7% (4/54)	4% (2/48)	2% (1/48)
<i>Nanri, ASH 2004</i>	19% (7/37)	8% (3/37)	8% (3/37)		0% (0/37)	3% (1/37)
<i>Beghini, Haem. 2004</i>	47% (15/32)					
	11% (15/132)	5% (7/132)	4% (6/140)	5% (5/101)	2% (2/85)	2% (2/85)
	17(-47)%		9%		4%	

inv(16)

	KIT		FLT3		RAS	
	D816	Exon 8	ITD	D835	N-RAS	K-RAS
<i>Care, BJH 2003</i>	8% (5/63)	24% (15/63)	3% (2/63)	5% (3/63)		
<i>Boissel, Leukemia 2006</i>	4% (2/46)	17% (8/46)	0% (0/47)	6% (3/47)	32% (15/47)	6% (3/47)
<i>Beghini, Haem 2004</i>	45% (9/20)					
<i>Valk, Haem 2004</i>					26% (15/58)	9% (5/58)
	6% (7/109)	21% (23/109)	2% (2/110)	5% (6/110)	29% (30/105)	8% (7/105)
	27(-45)%		7%		37%	

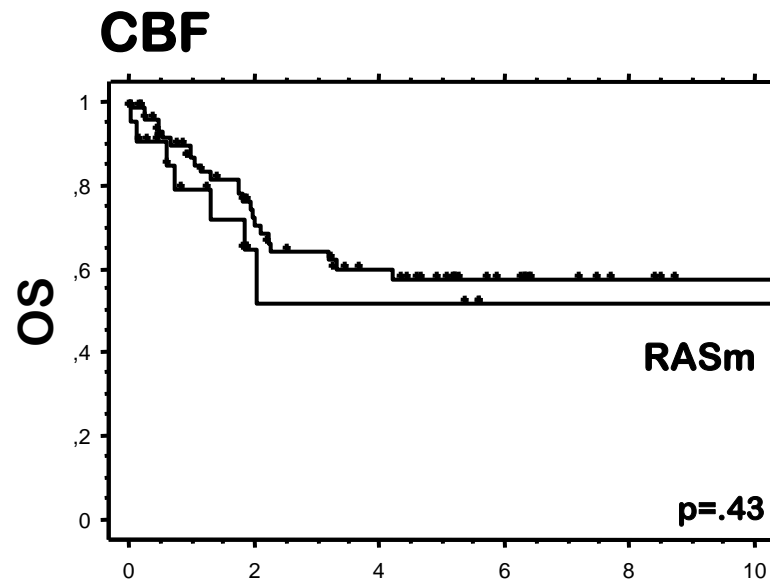
CBF / Facteurs pronostiques

Mutations géniques



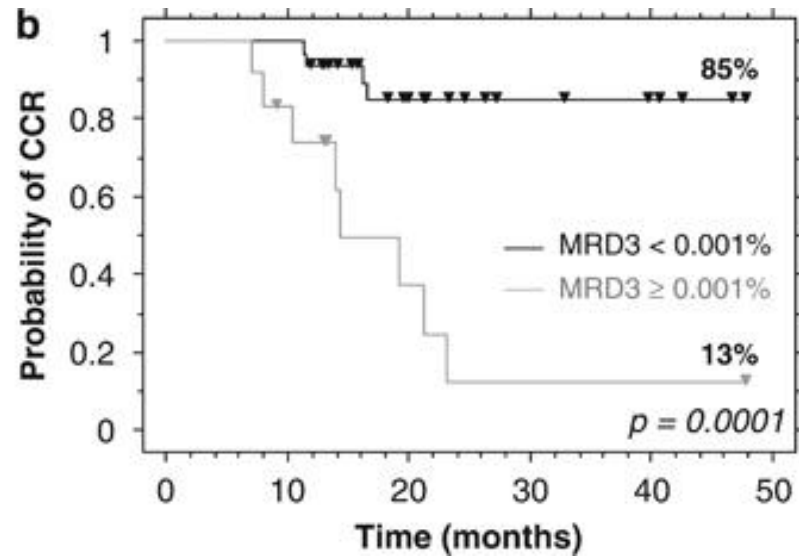
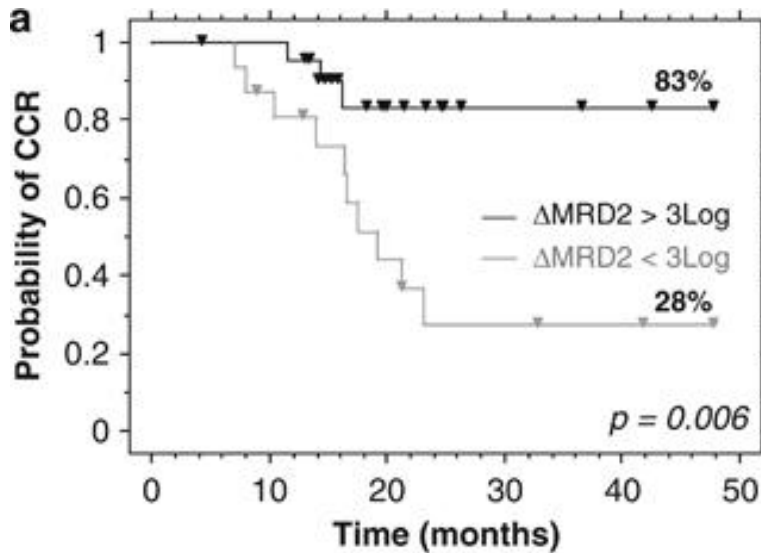
CBF / Facteurs pronostiques

Mutations géniques



CBF / Facteurs pronostiques

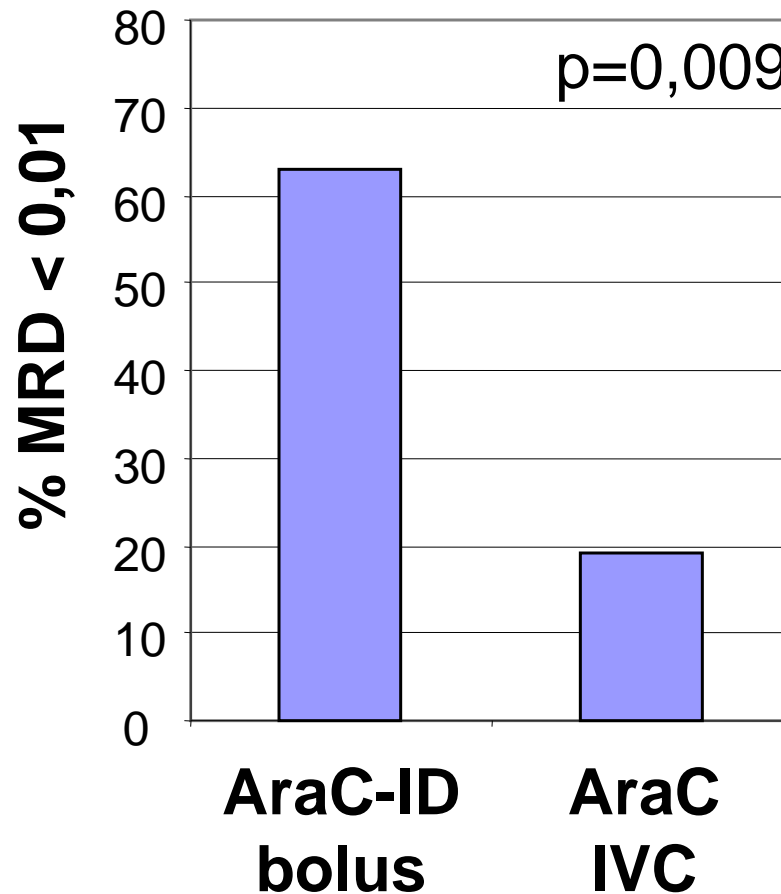
MRD



CBF / Facteurs pronostiques

MRD

ARAC induction et MRD post-consolidation n°1



MRD, commentaires

- Prélever à la RC !
- Prélèvement idéal = avant consolidation n°1
- MRD évaluée:
 - En valeur brute
 - En log-réduction / RC

Au moment de réhospitaliser le patient pour débuter la 1ère consolidation, le laboratoire HLA vous appelle pour vous indiquer que Monsieur C. est compatible avec sa sœur aînée et son plus jeune frère.

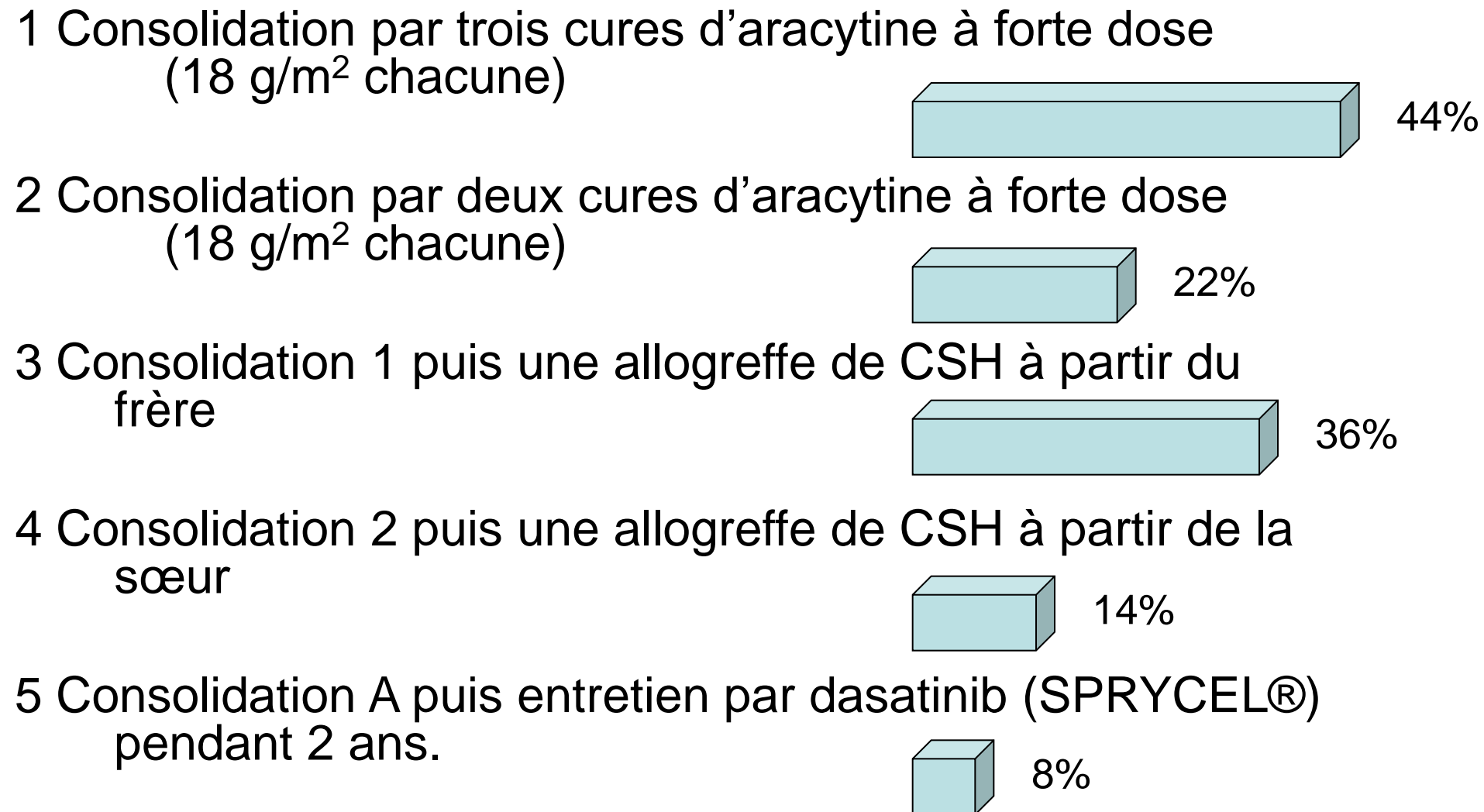
Q5. Vous planifiez le traitement de post-rémission de la façon suivante :



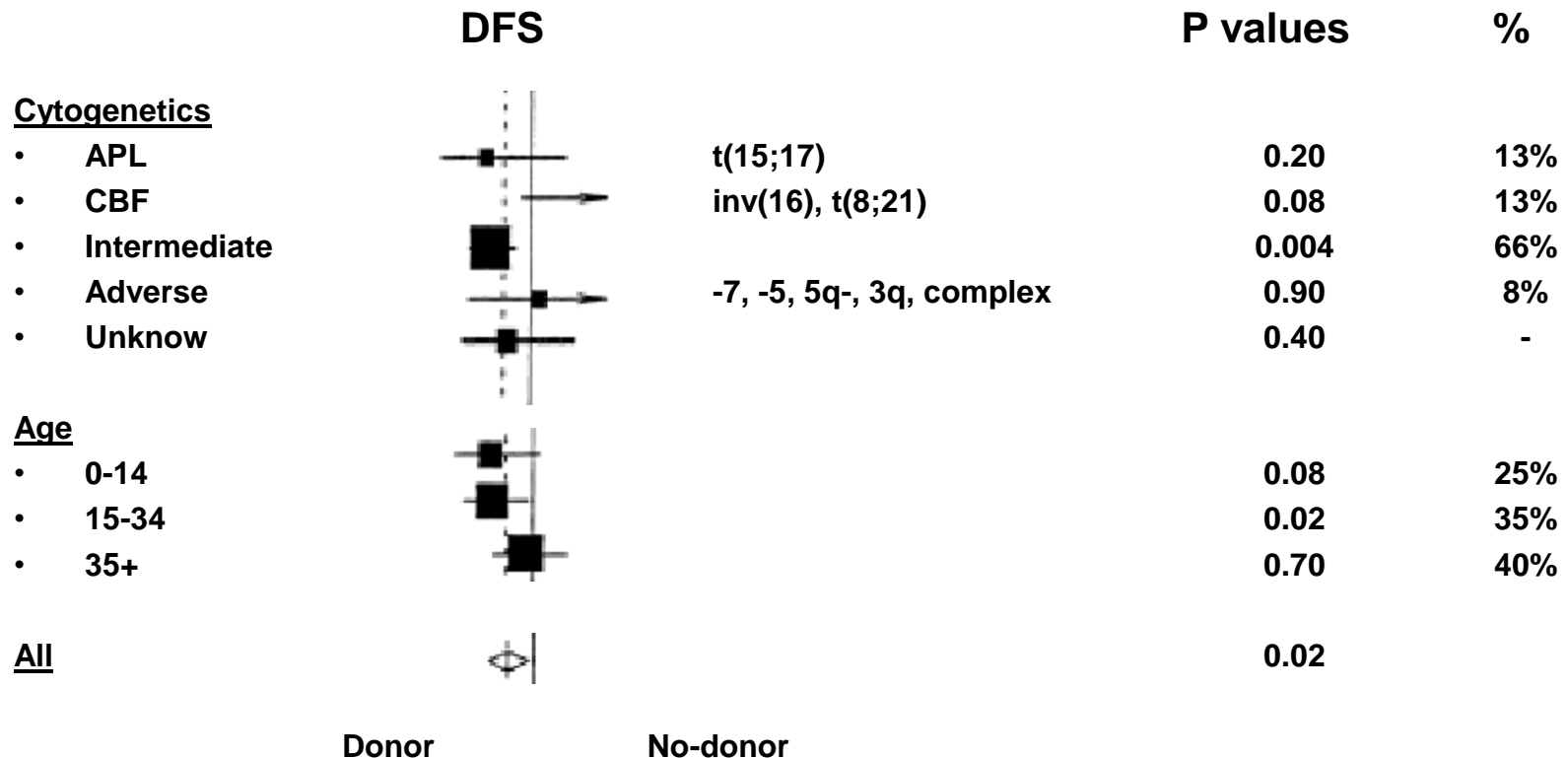
50

- 1 Consolidation par trois cures d'aracytine à forte dose (18 g/m² chacune)
- 2 Consolidation par deux cures d'aracytine à forte dose (18 g/m² chacune)
- 3 Consolidation 1 puis une allogreffe de CSH à partir du frère
- 4 Consolidation 2 puis une allogreffe de CSH à partir de la sœur
- 5 Consolidation A puis entretien par dasatinib (SPRYCEL®) pendant 2 ans.

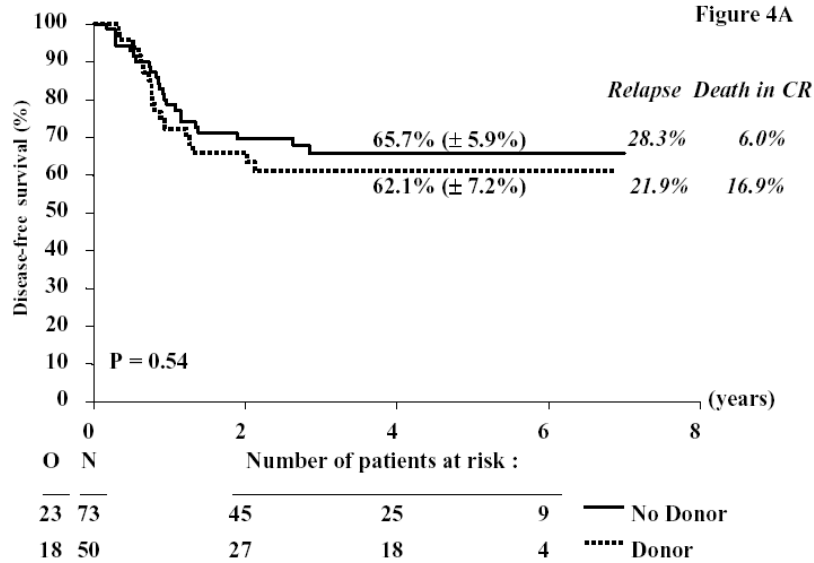
Q5. Vous planifiez le traitement de post-rémission de la façon suivante :



Place de la greffe allogénique en fonction du risque cytogénétique (UK MRC AML 10 trial)



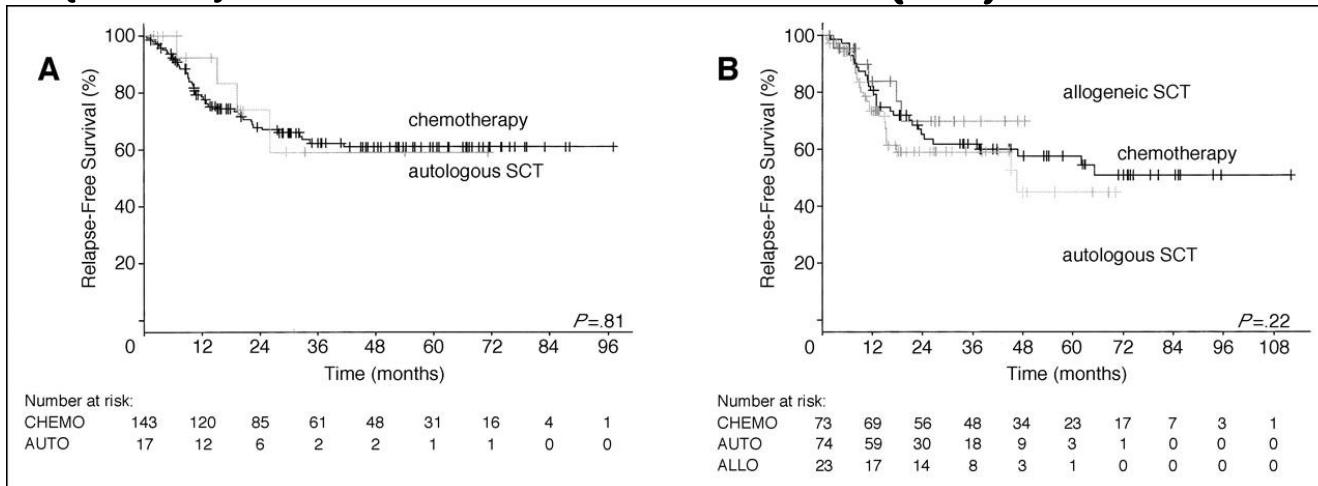
CBF



Suciu et al., Blood 2003

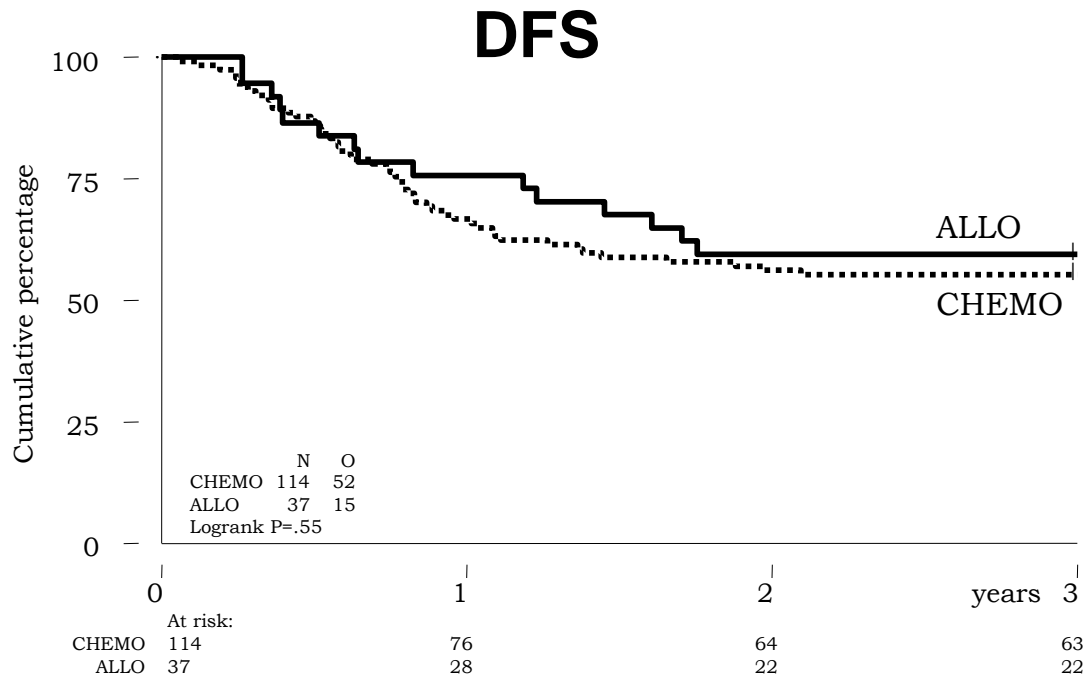
t(8;21)

inv(16)



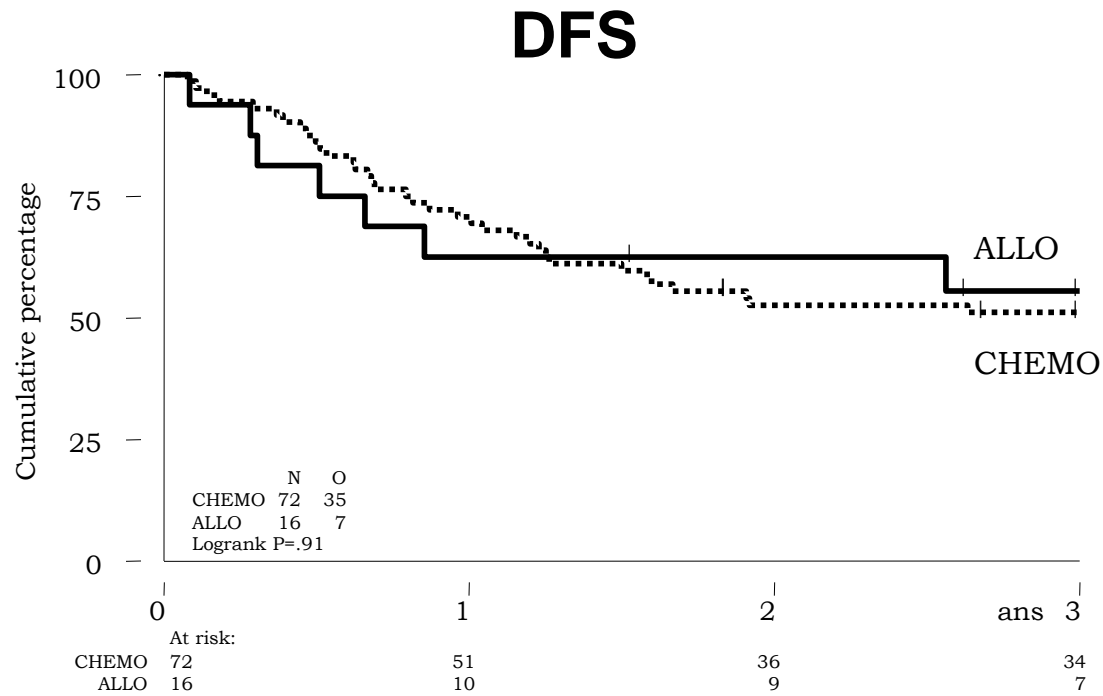
Schlenk, J Clin Oncol 2004

Allogreffe en RC1 t(8;21)



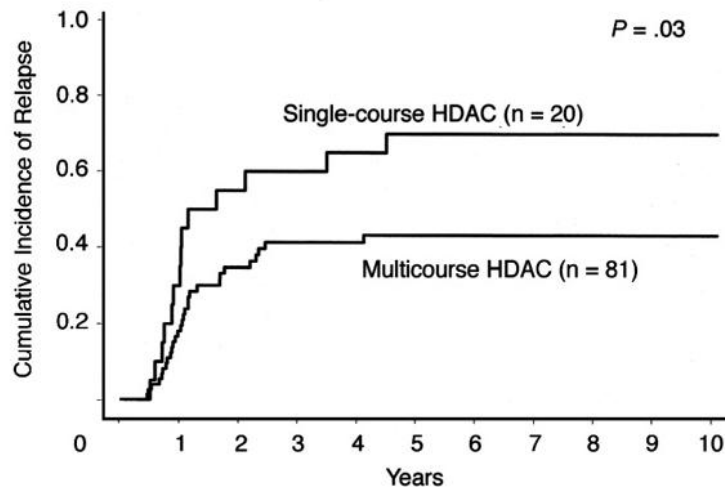
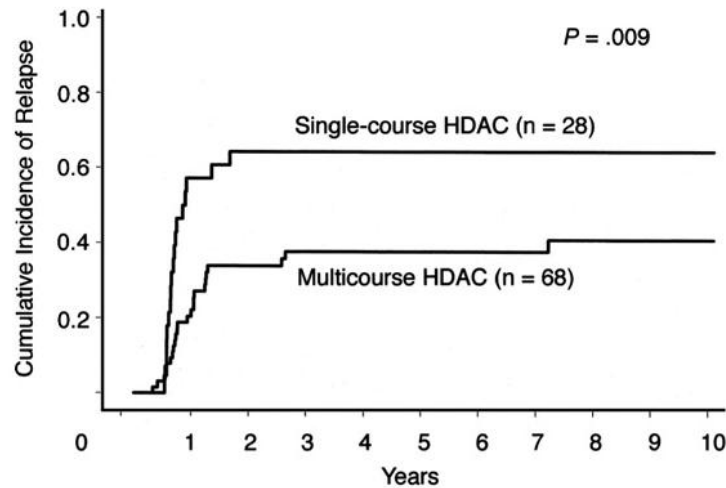
Nguyen, Blood 2002

Allogreffe en RC1 inv(16)



Delaunay, Blood 2002

Consolidations HDAC



Bloomfield, J Blood 1994

.....

Marcucci, J Clin Oncol 2005

WBC, cytogénétique, mutations

Bras GOELAMS

DNR 60 - AraC 200 (1-3)

Bras ALFA

DNR 60 - AraC 500 (1-3)
DNR 35 (8/9) - AraC 1g/12h (8-10)

+/-

DNR 35 (16/17) - AraC 1g/12h (16-18)

RC

MRD1

HDAC 1

AraC 3g/12h (J1/3/5)

MRD2

HDAC 2

AraC 3g/12h (J1/3/5)

MRD3

HDAC 3

AraC 3g/12h (J1/3/5)

MRD4

Dasatinib (phase II)

Si MRD2 > 3 log réduction
Et absence de donneur

Greffe allogénique

Si MRD2 > 3 log réduction

CBF2010 - Protocole idéal ?

- Biologie :
- Induction :
 - Anthracycline
 - Aracytine
 - Priming
 - Autre
- Consolidation :
 - Aracytine, nombre de cures
 - Greffe
 - Autre
- Entretien
- Si greffe, critères de greffe :