

Leucémies aiguës de l'enfant et de l'adolescent

Avancées dans la prise en charge



Réseau de soins en cancérologie pédiatrique
en bretagne
15 décembre 2006

Incidence fréquente chez l'enfant

→ Leucémies = 30-35% des cancers de l'enfant

- 95-97% sont des leucémies **aigues** /chroniques
- 80-85% LA **lymphoblastiques** / myeloblastiques

→ 500- 600 LAL en France / an

- **En Bretagne** : LAL ~30% des cancers de l'enfant soit autour de **20 / an**
- pic de fréquence 2- 5ans (sauf pour LAL T)
- Fille = garçon
- **LAM**: toutes tranches d'âge



Rappel

- LA = Prolifération clonale développée à partir d'une cellule hématopoïétique bloquée à un stade précoce de sa différenciation
 - Cellules en général morphologiquement anormales et incapable de maturation in vivo
 - Aigue : allusion à l'évolution rapidement fatale

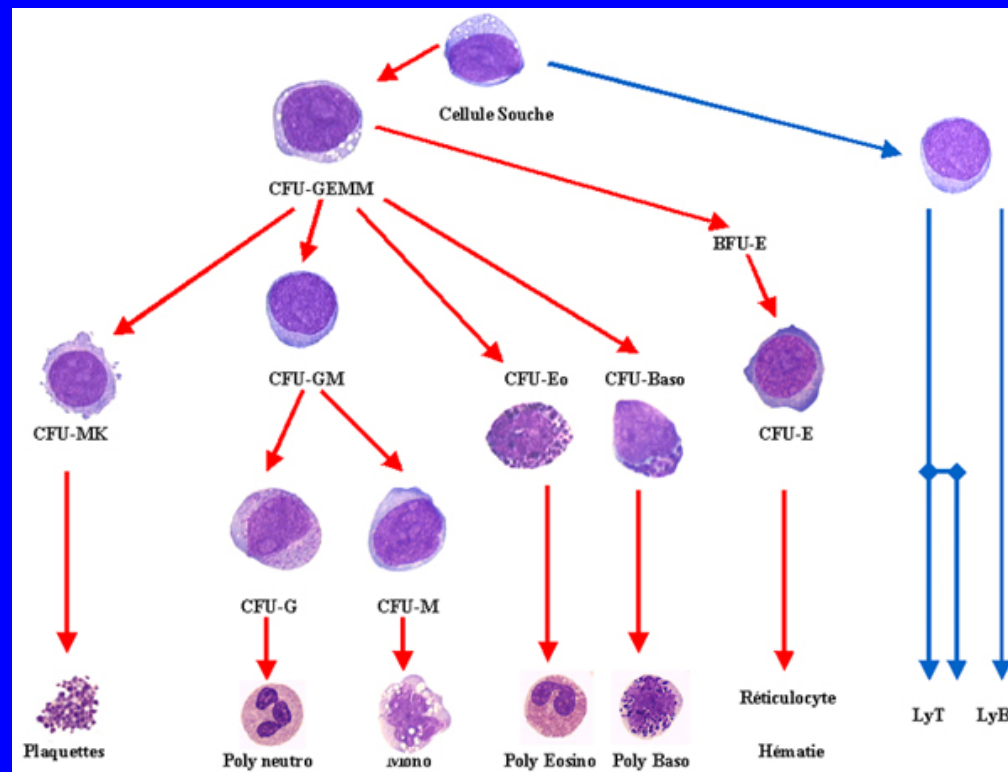


Tableau clinique

- Installation des **symptômes en quelques semaines**
- **AEG** : fièvre spécifique ou non, anorexie, asthénie
- **= résultats de l'envahissement médullaire**
 - ① infiltration blastique du système hématopoïétique
 - ② insuffisance médullaire secondaire



Diagnostic

- **Hémogramme**

- typiquement atteinte des 3 lignées

- anémie, thrombopénie, neutropénie

- parfois blastose circulante

- L'atteinte de 2 ou 3 lignées impose un myélogramme avant tout traitement

- **Myélogramme**

- LA = > 25-30% blastes sur MO riche

- **LCR au dg** car asymptomatique

- pas ponction de testis (dg clinique)

Analyse du myélogramme

permet de typer la LA et d'adapter le traitement

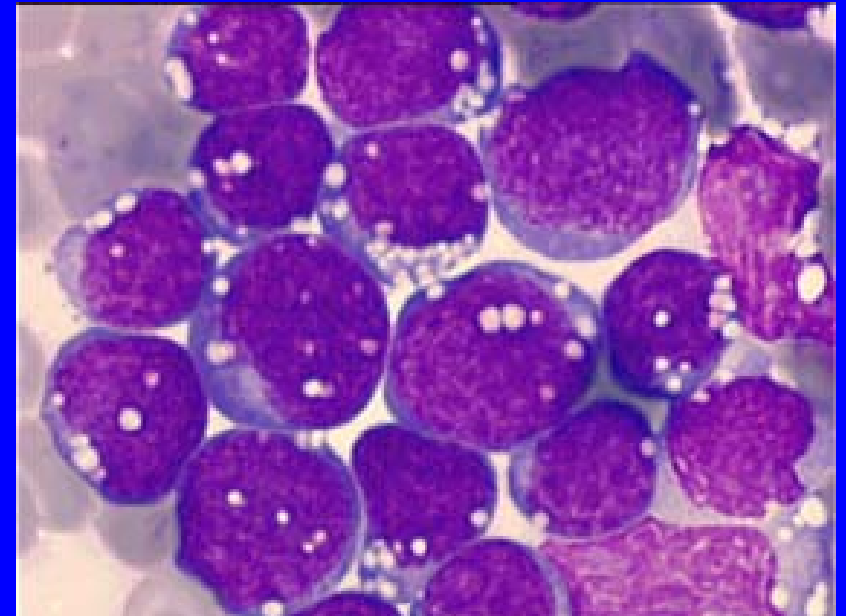
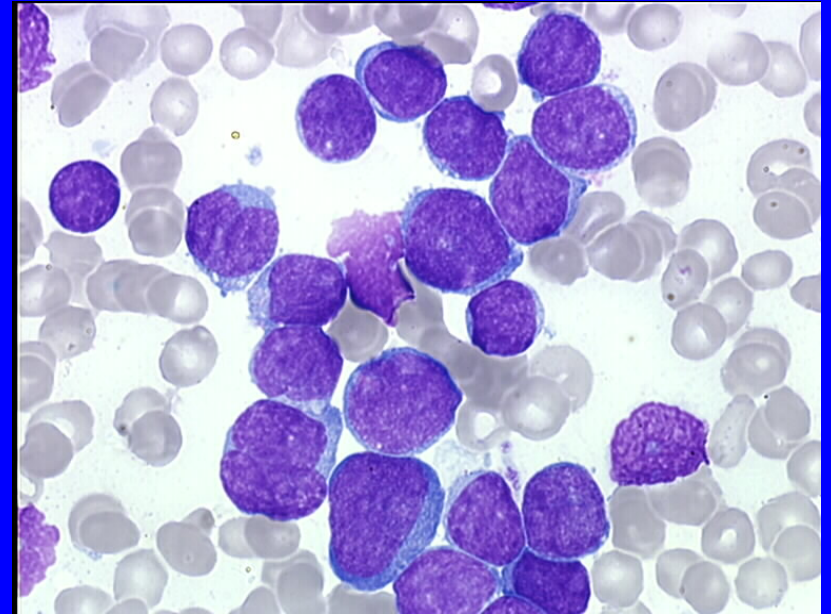
- cytologie

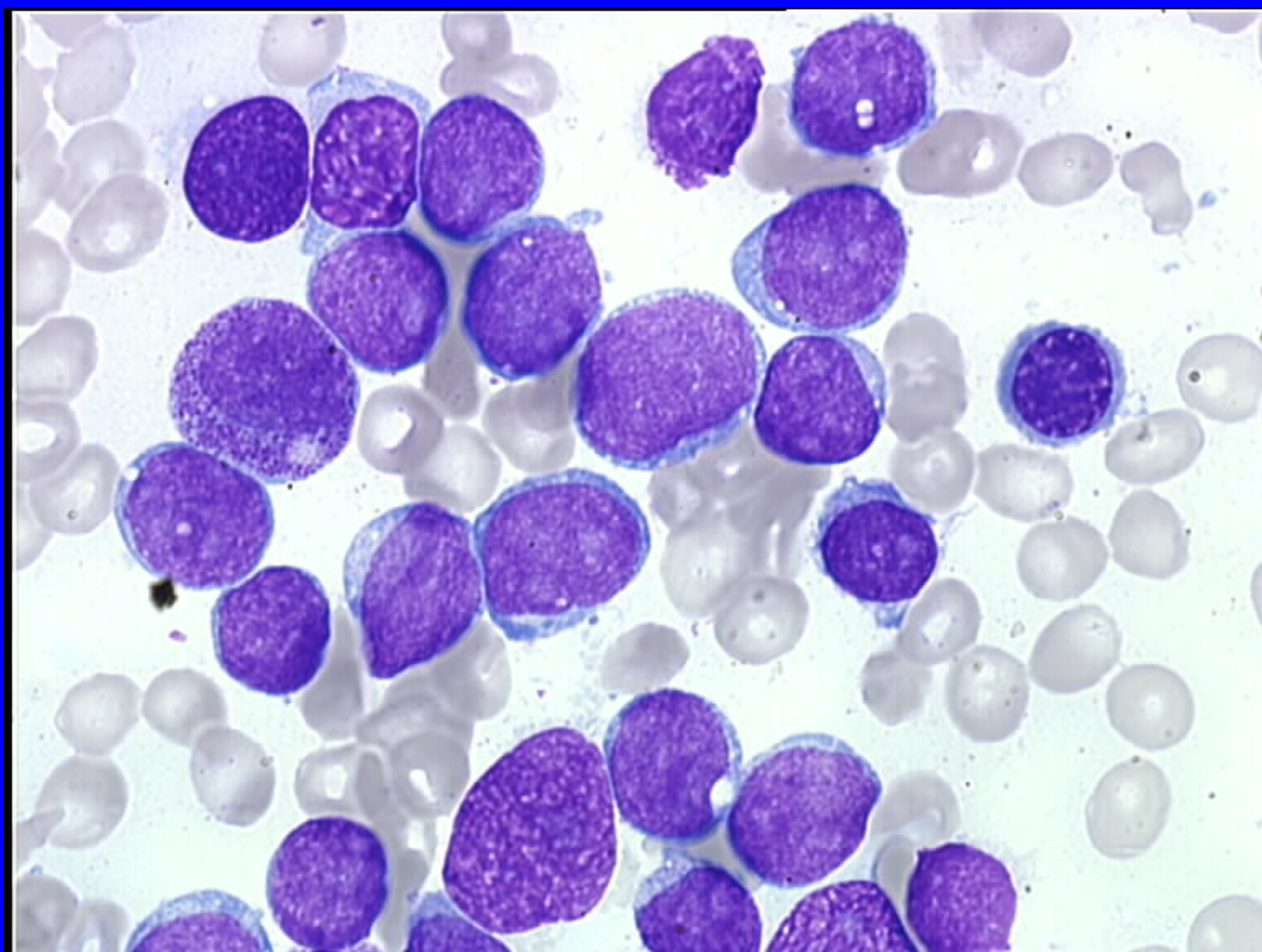
= classification FAB

LA Lymphoblastique

3 types en fonction taille et caractéristiques du noyau et du cytoplasme

- L1: homogène
- L2
- L3 (Burkitt) 1-2%





Analyse du myélogramme

permet de typer la LA et
d'adapter le traitement

- **cytologie**

= classification FAB

LA myéloblastique

- **LAM 0** : indifférenciée
- **LAM 1** : myéloblastique
>90% blastes, sans maturation granuleuse
- **LAM 2** : myéloblastique
30-90 % blastes, Granuleux >10%, corps d'Auers
- **LAM 3** : promyélocytaire
corps d'Auers

- **LAM 4** : myélomonocytaire

20-80% monocytes (+ dans sang)

M4 éosino : granulations éosinophiles dans le cytoplasme

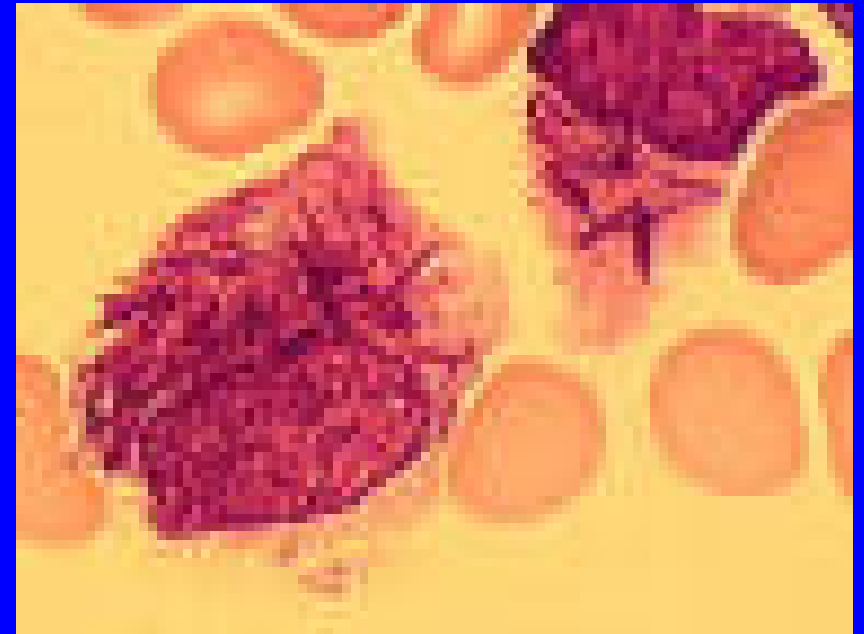
- **LAM 5** : monoblastique

a : peu différenciée (>80% monocytes = monoblastes)

b : différenciée

- **LAM 6** : érythroblastique

- **LAM 7** : mégacaryocytoblastique



Analyse du myélogramme

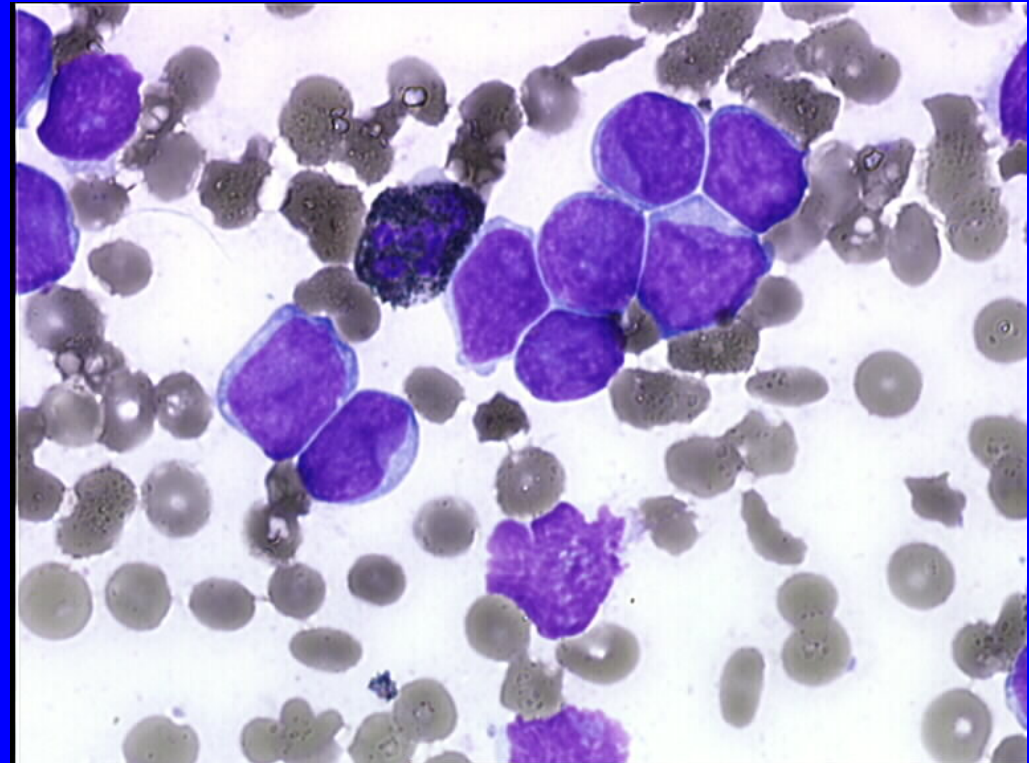
permet de typer la LA et
d'adapter le traitement au pronostic

- cytochimie

= myéloperoxydase

positive dans LAM 2,
LAM 3, LAM 4, $\pm$ LAM 5

Estérases (monoblastes
LAM 4-LAM 5 surtout
avec inhibition par FI
de Na)



Analyse de la moëlle osseuse

permet de typer la LA et
d'adapter le traitement au pronostic

- **immunophénotype**

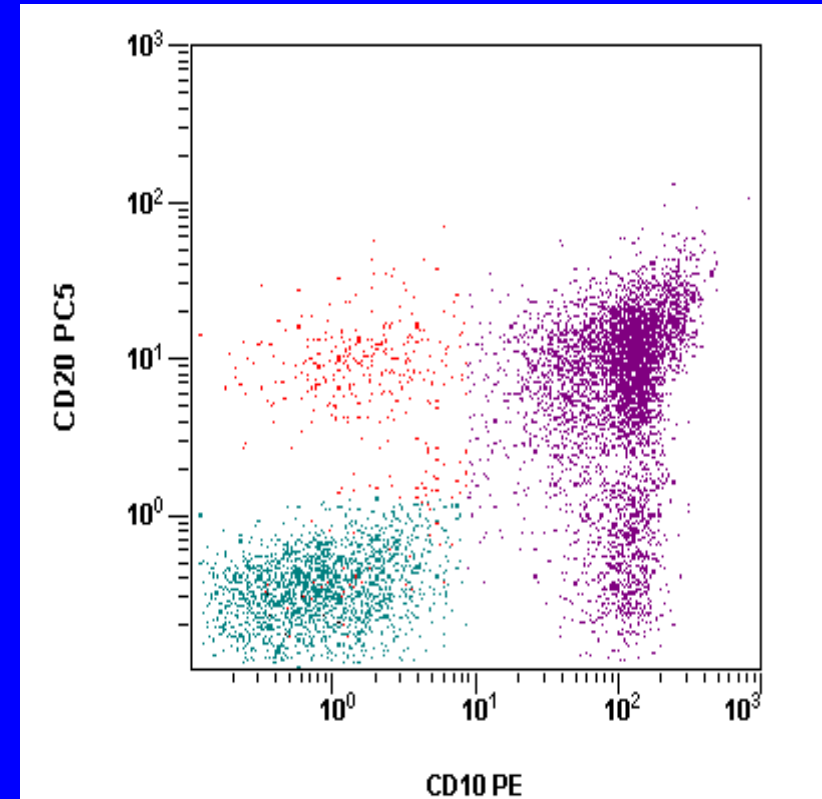
= expression d'antigènes
membranaires (CD) par les
blastes

- **lignée B (80-85% chez enfant)**
ou T dans les LAL

parmi B : 55% CD10+ CD19+
(LAL commune)

- **stade de différenciation pour LAL**

- **Panmyéloïdes CD33, CD13**
(aide au dg pour LAM)



Analyse de la moëlle osseuse

permet de typer la LA et
d'adapter le traitement au pronostic

- Classification EGIL

	CD19+/CD22+(s ou c)/cCD79+ (au moins deux)		
	CD10	c μ	S Ig κ ou λ
B- I (pro-B)	-	-	-
B- II (LAL commune)	+	-	-
B- III (Pré-B)	$\pm$	+	-
B- IV (B mature)= L3	$\pm$	$\pm$	+

Analyse de la moëlle osseuse

permet de typer la LA et
d'adapter le traitement au pronostic

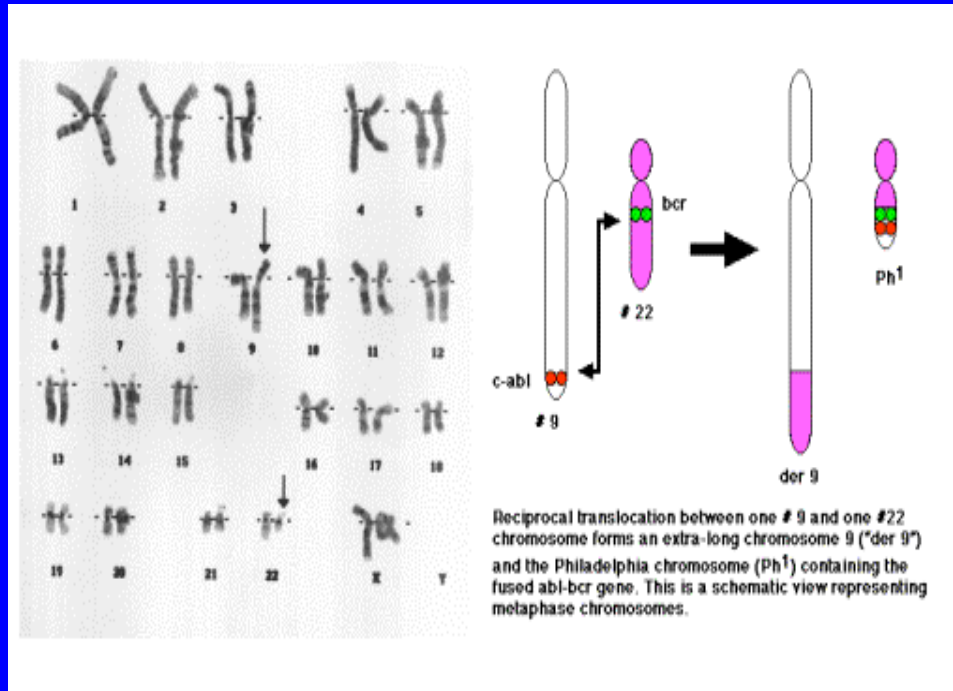
- cytogénétique

= anomalies de nombre ou de structure, clonale (acquise)

– valeur pc ++ dans les LAL

– typiques de certaines variétés:

- t(15,17) dans LAM 3
- t(8,21) dans LAM 2
- Inv16 dans LAM 4 (éosino)



Analyse de la moëlle osseuse

permet de typer la LA et
d'adapter le traitement au pronostic

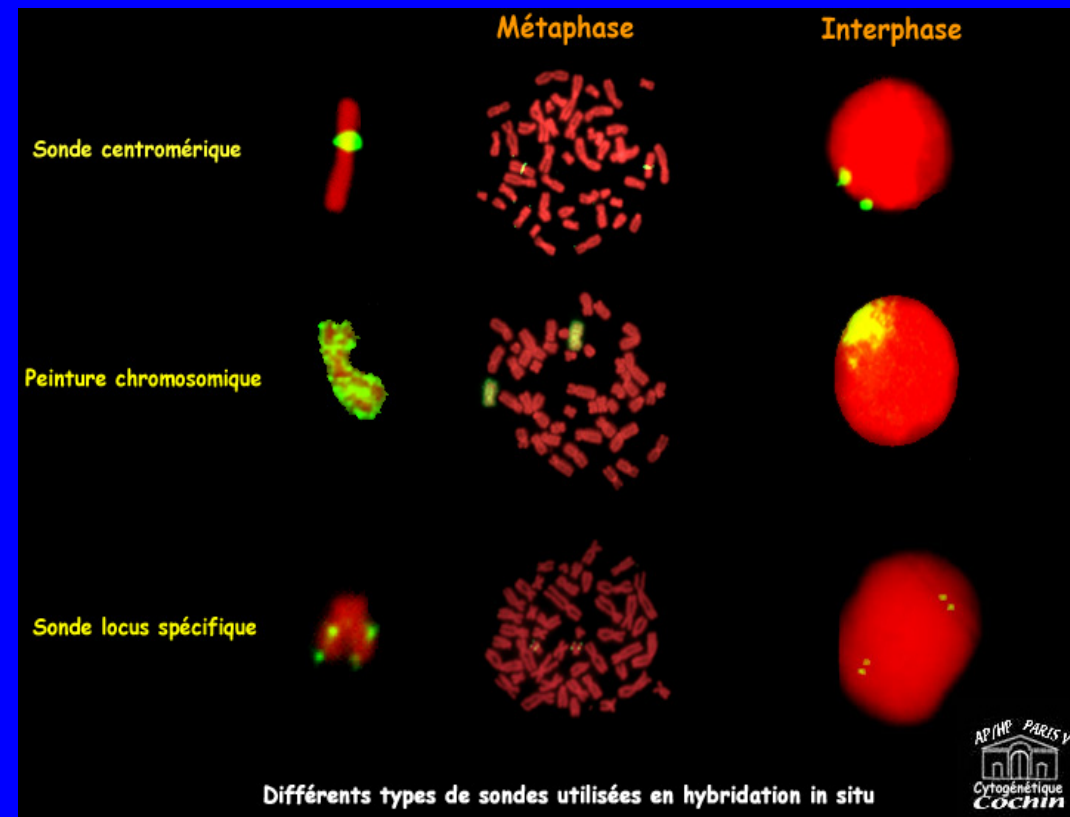
- **biologie moléculaire**

- Détection des remaniements génétiques + sensible/ caryotype standard ou FISH

- transcrits de fusion BCR-ABL pour t(9,22)
- TEL-AML1 pour t(12,21)
- PML-RAR, AML1-ETO ...

⇒ Diagnostic de la variété

⇒ Suivi du clone leucémique sous traitement



Avancées dans les LAL

- **Détermination du risque (de rechute)**

= But : thérapeutique donnant le plus haut taux de guérison sans toxicité excessive

- Basée actuellement sur

- Caractéristiques cliniques
- Caractéristiques des cellules leucémiques
- Parfois facteurs liés à l'hôte

- **Classification en 3 à 4 groupes**

- Risque standard
- Haut risque
- Très haut risque
- + pour le Children's Oncology Group : Risque faible

Avancées dans les LAL

Plan

- **Facteurs influençant la guérison**
 1. Type de traitement
 2. Caractéristiques cliniques
 3. Génétique des blastes
 - Anomalie primaires
 - Anomalies additionnelles
 4. Réponse précoce au traitement
 5. Pharmacocinétique et pharmacogénétique
 6. Génomique et profils d'expression génique
- **Facteurs influençant les effets secondaires du traitement**
- **Le traitement**
- **Futures directions**

Avancées dans les LAL

Facteurs influençant la guérison

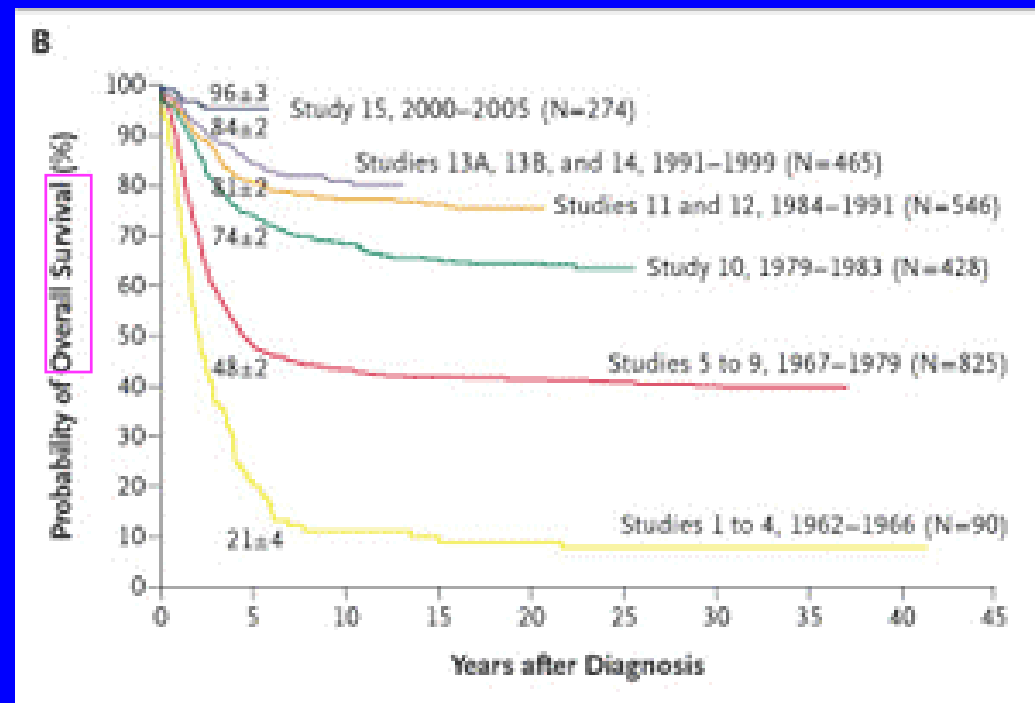
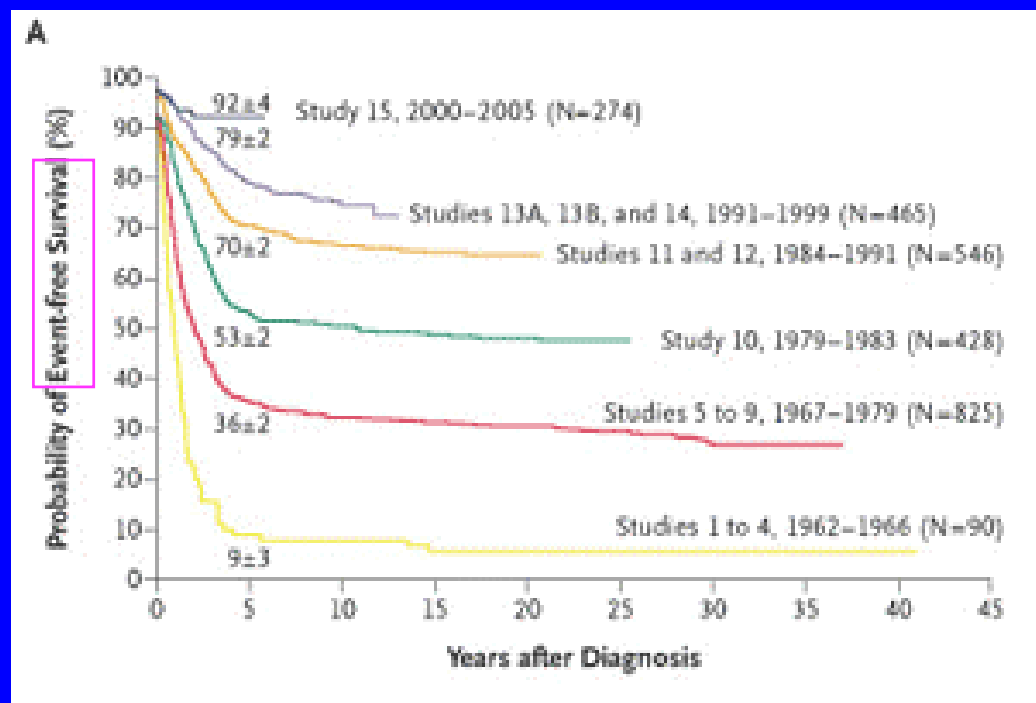
1. Le type de traitement

- Amélioration des traitements (OS~80%) a gommé un certain nombre de facteurs de risque :
 - Phénotype T et B mature
 - Race noire
 - Sexe masculin
 - Adolescent

Study Group	Years of Study	No. of Patients	Age Range (yr)	Ph+ (%)	T Cell (%)	White-Cell Count $\geq 100 \times 10^9/\text{Liter}$ (%)	Remission-Induction Therapy			5-yr Event-free Survival (%)	Data Source
							Complete Remission	Rate of Death	Resistant Disease		
							percent				
AIEOP-91	1991–1995	1194	0–15	1.6	12.1	12.1	96.5	1.4	2.1	70.8±1.3	Conter et al. ²
BFM-95	1995–1999	2012	0–18	—	11.0	13.0	99.0	0.8	0.2	79.0±1.0	Bürger et al. ³
CCG-1800	1989–1995	5121	0–21	2.3	13.0	11.7	—	—	—	75.0±1.0	Gaynon et al. ⁴
COALL-92	1992–1997	538	0–18	1.7	15.0	12.6	98.7	0.4	0.9	76.9±1.9	Harms et al. ⁵
DCLSG-ALL-8	1991–1996	467	0–18	—	12.0	10.0	98.7	0.9	0.4	73±2	Kamps et al. ⁶
DFCI-91-01	1991–1995	377	0–18	1.6	7.4	10.9	98.2	0.5	1.3	83±2	Silverman et al. ⁷
EORTC-CLG-58881	1989–1998	2065	0–18	3.1	14.5	14.3	97.8	0.9	1.3	70.9±1.1	Vilmer et al. ⁸
NOPHO ALL92	1992–1998	1143	0–15	1.0	9.3	10.4	98.4	—	—	77.6±1.4	Gustafsson et al.
SJCRH 13B	1994–1998	247	0–18	2.9	17.6	15.4	98.0	1.2	0.8	80.8±2.6	Pui et al. ¹⁰
UKALL XI	1990–1997	2090	1–15	1.5	10.7	12.1	99.3	0.3	0.4	63.1±2.2	Hill et al. ¹¹

Avancées dans les LAL

Facteurs influençant la guérison



Avancées dans les LAL

Facteurs influençant la guérison

ALL BFM 86 et 90

2. Caractéristiques cliniques

- Age
 - Leucocytes sanguins
- } LAL B

Risque standard {

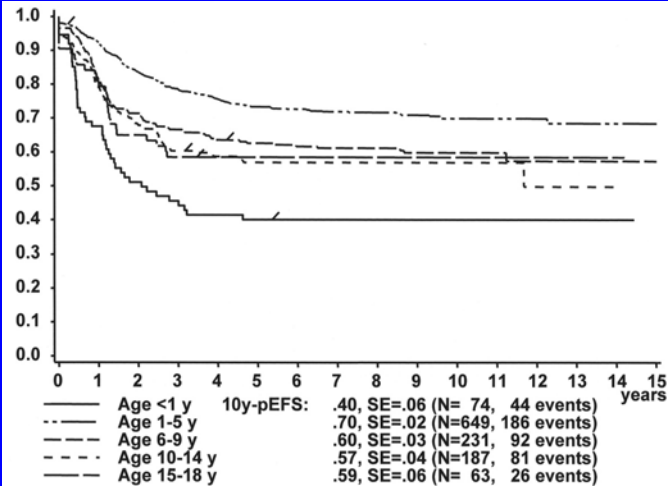
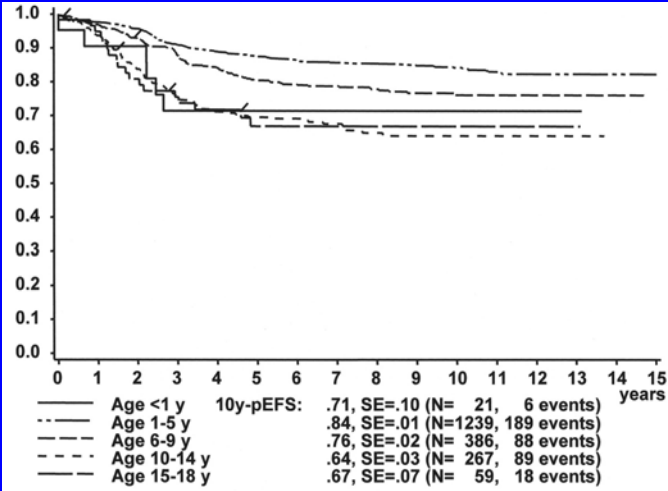
- 1-9 ans
- $< 50 \times 10^9/l$ GB

- Atteinte neuroméningée (blastes dans LCR)

GB $< 20 \times 10^9/l$

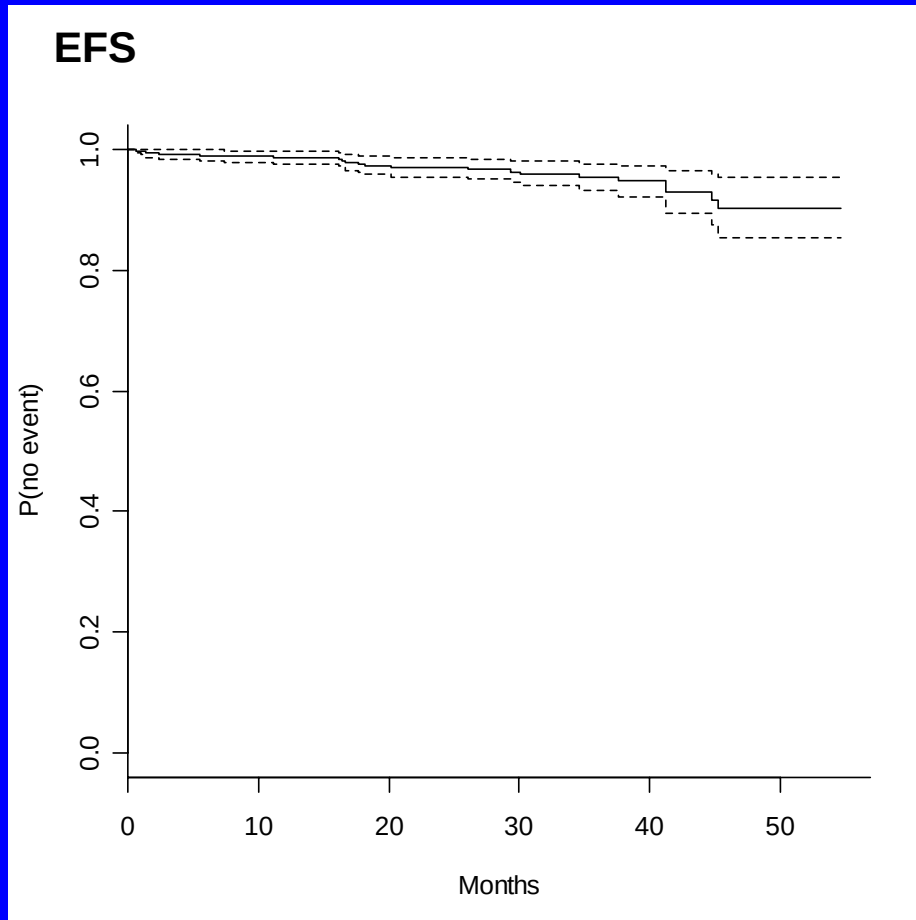
EFS

GB $\geq 20 \times 10^9/l$



Avancées dans les LAL

Facteurs influençant la guérison



EFS: 95.4% à 3 ans

LAL B

Risque standard
Du FRALLE 2000 A

Avancées dans les LAL

Facteurs influençant la guérison

3. Génétique des cellules blastiques

– Anomalies primaires : pronostic

Sous-type de LAL	Pronostic favorable	Pronostic péjoratif
LAL lignée B	Hyperdiploïdie (>50 chr)	Hypodiploïdie (<45 chr)
	[t(12;21) ou TEL/AML1]	t(4;11) ou MLL/AF4
	Tri 4, 10, 17 (± 18)	t(9;22) ou BCR/ABL
LAL lignée T	surexpression HOX11	± HOX11L2
	t(11;19) avec MLL/ENL	

NB : t(1;19) ou E2A/PBX1 des LAL-B n'est plus pronostic

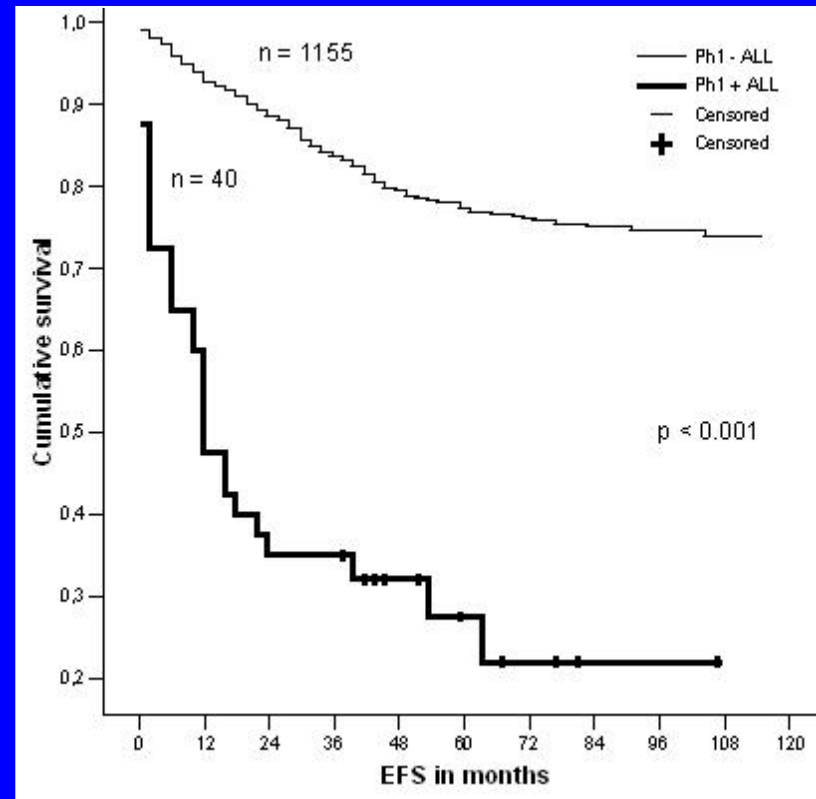
Avancées dans les LAL

Facteurs influençant la guérison

3. Génétique des cellules blastiques

– Anomalies primaires

EFS à 5 ans FRALLE 93
En fonction présence ou non
t(9;22)



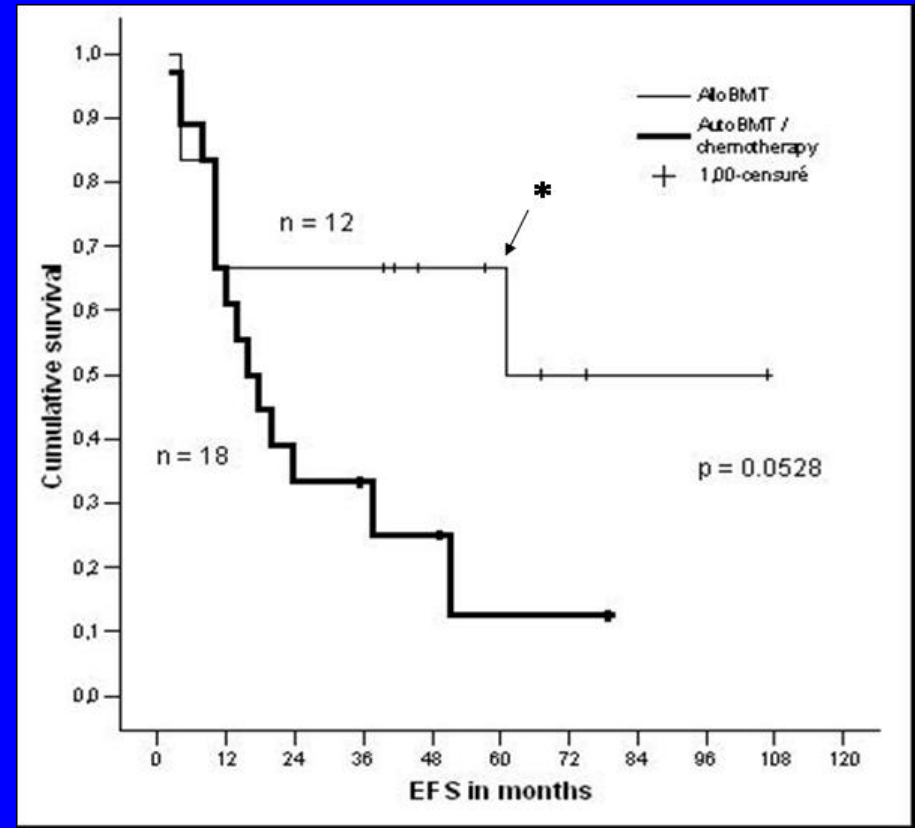
Avancées dans les LAL

Facteurs influençant la guérison

3. Génétique des cellules blastiques

- Anomalies primaires:
 - Ne règle pas tout !

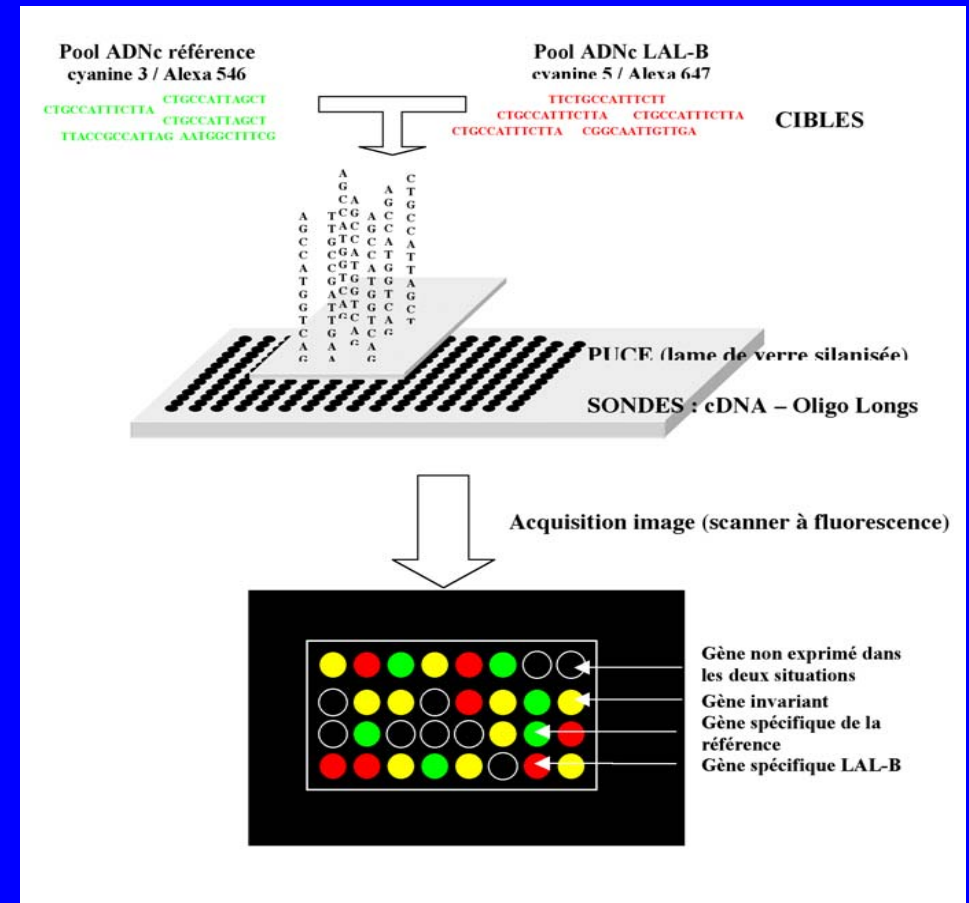
EFS à 5 ans FRALLE 93
En fonction traitement



Avancées dans les LAL

Facteurs influençant la guérison

- **Support solide** sur lequel sont disposés de manière ordonnée des milliers de gènes
 - lame verre/ fluorescence
- **Marquage de la cible** $\pm$ pop témoin avec 1 ou 2 fluorochromes
- **Hybridation des sondes sur le support avec cible marquée** (= l'ARN d'intérêt)
 - ratio d'intensité/pop témoin ou ref
- **Acquisition d'image** : signal proportionnel à conc ARNm, niveau exp de l'ARN du gène concerné
- **Analyse et visualisation avec outils biostatistiques**

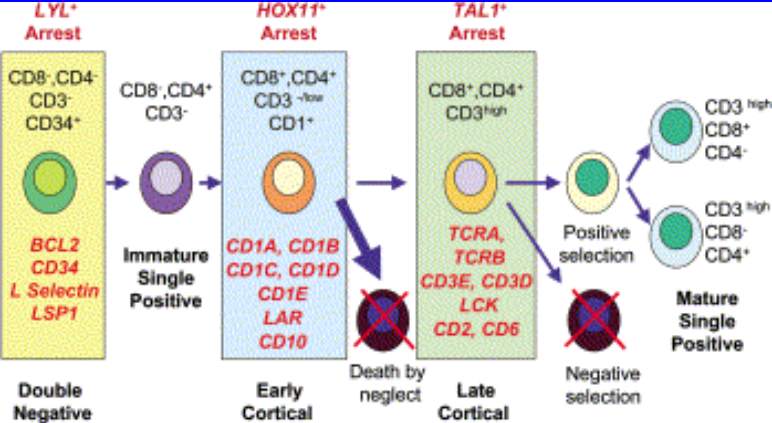


Avancées dans les LAL

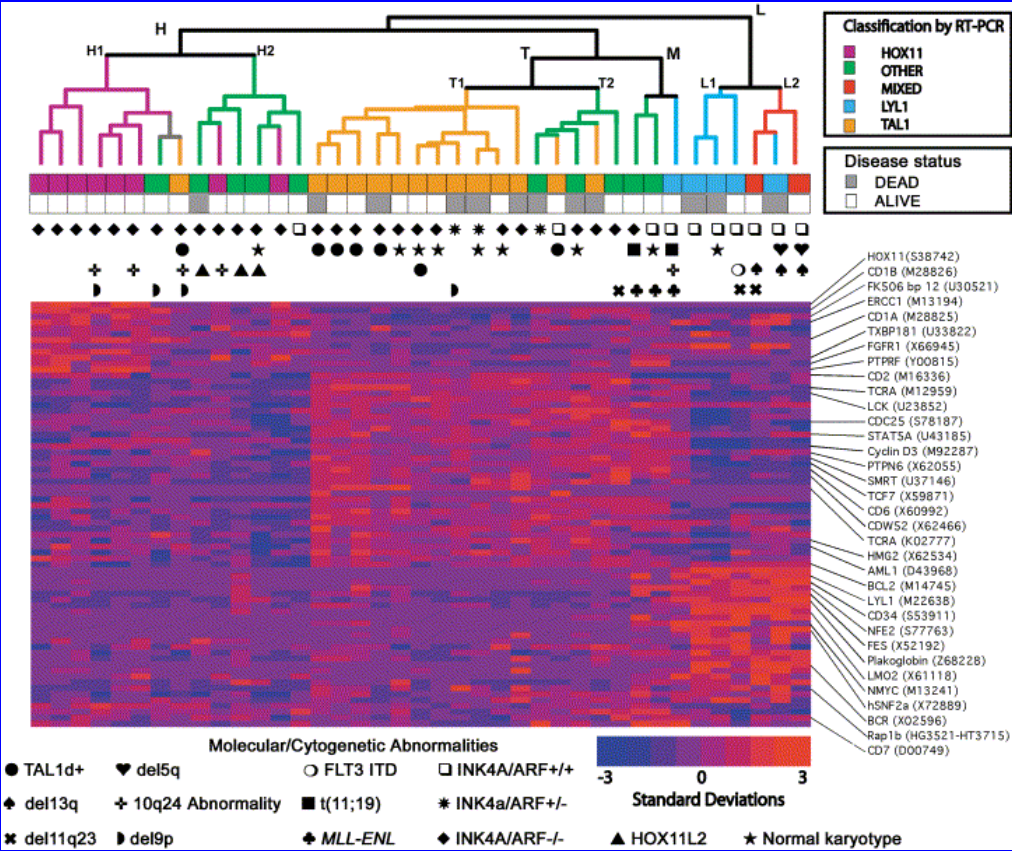
Facteurs influençant la guérison

- Génétique des cellules blastiques
 - Anomalies primaires : stade de maturation

LYL1-LMO2 : stade proT
HOX11 : stade thymocyte commun
TAL1-LMO1 ou 2 : stade thymocyte mature



Ferrando AA, Cancer Cell 2002



Avancées dans les LAL

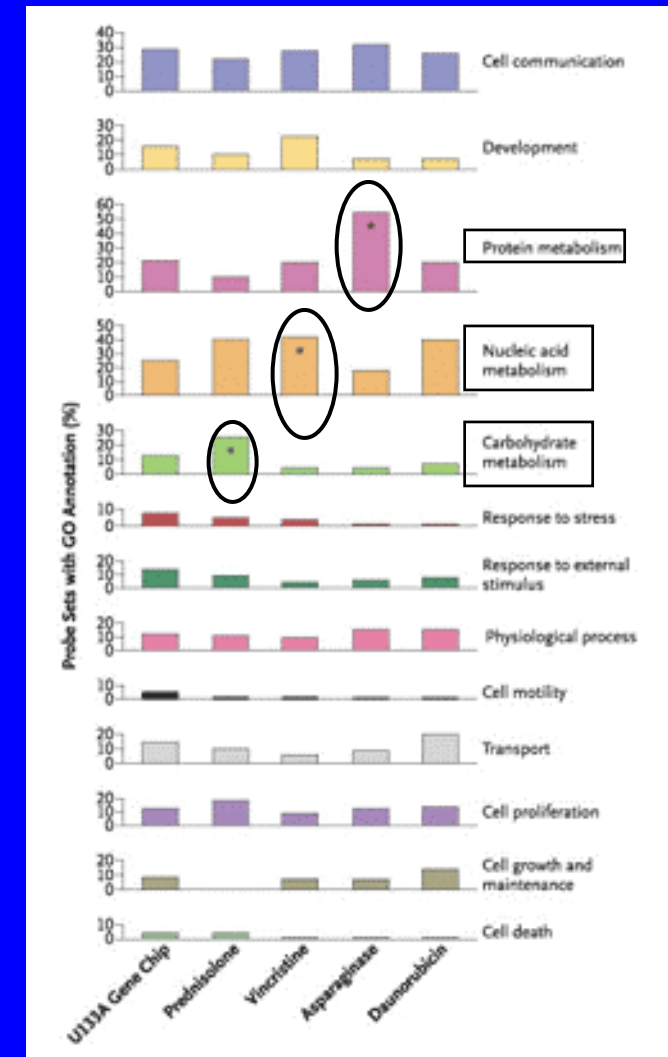
Facteurs influençant la guérison

3. Génétique des cellules blastiques

– Anomalies additionnelles

FLT-3 : fms-related tyrosine kinase 3 (class 3 receptor tyrosine kinase) joue un rôle important dans l'hématopoïèse. L'activation du gène contribue à une croissance anormale des cellules leucémiques

Gènes impliqués dans les voies métaboliques contrôlées par RB (p16, p14) et p53



Avancées dans les LAL

Facteurs influençant la guérison

4. Réponse précoce au traitement prédictive du risque de rechute

① Corticosenibilité

= Persistance de blastes dans le sang à J8 du traitement (PRED + IT MTX):
<1000 blastes/mm³

② Chimiosensibilité

= Persistance de blastes :
dans la MO à J14 ou J21

M1 : ≤ 5% de blastes
M2 : 6 -25% de blastes
M3 : > 25% de blastes

③ Rémission complète

= Hématopoïèse normale, Clinique normale, <5% blastes MO

Avancées dans les LAL

Facteurs influençant la guérison

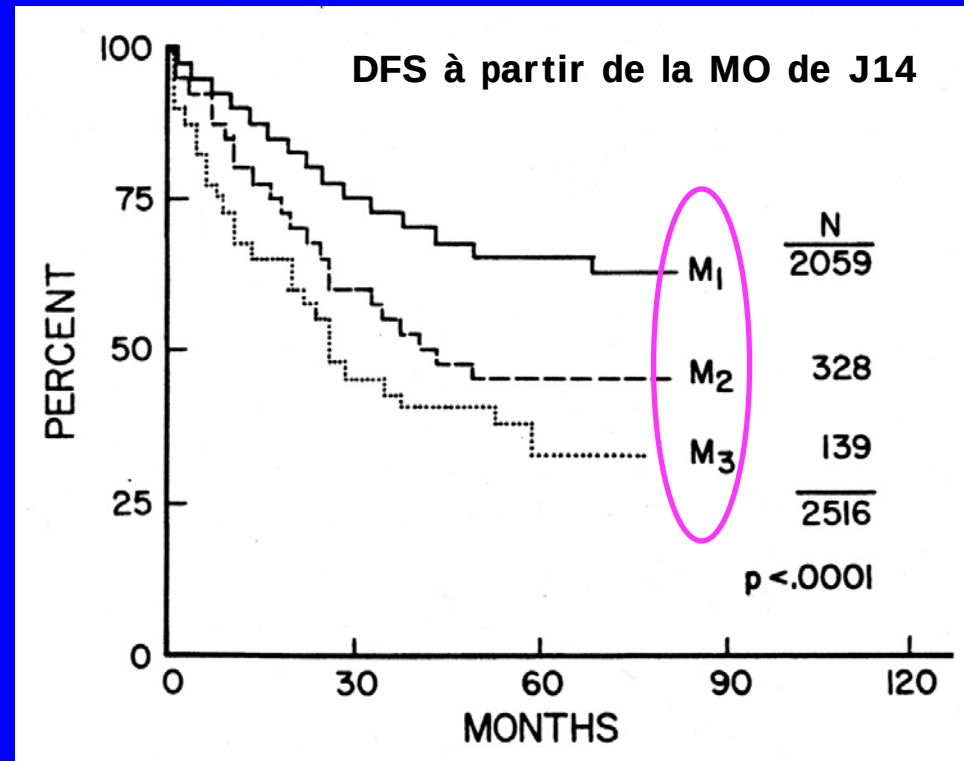
Cortico et chimioR non liés

	M1	M2/M3
CS	475 (90.8%)	22 (4.2%)
CR	20 (3.8%)	3 (0.5%)

Avancées dans les LAL

Facteurs influençant la guérison

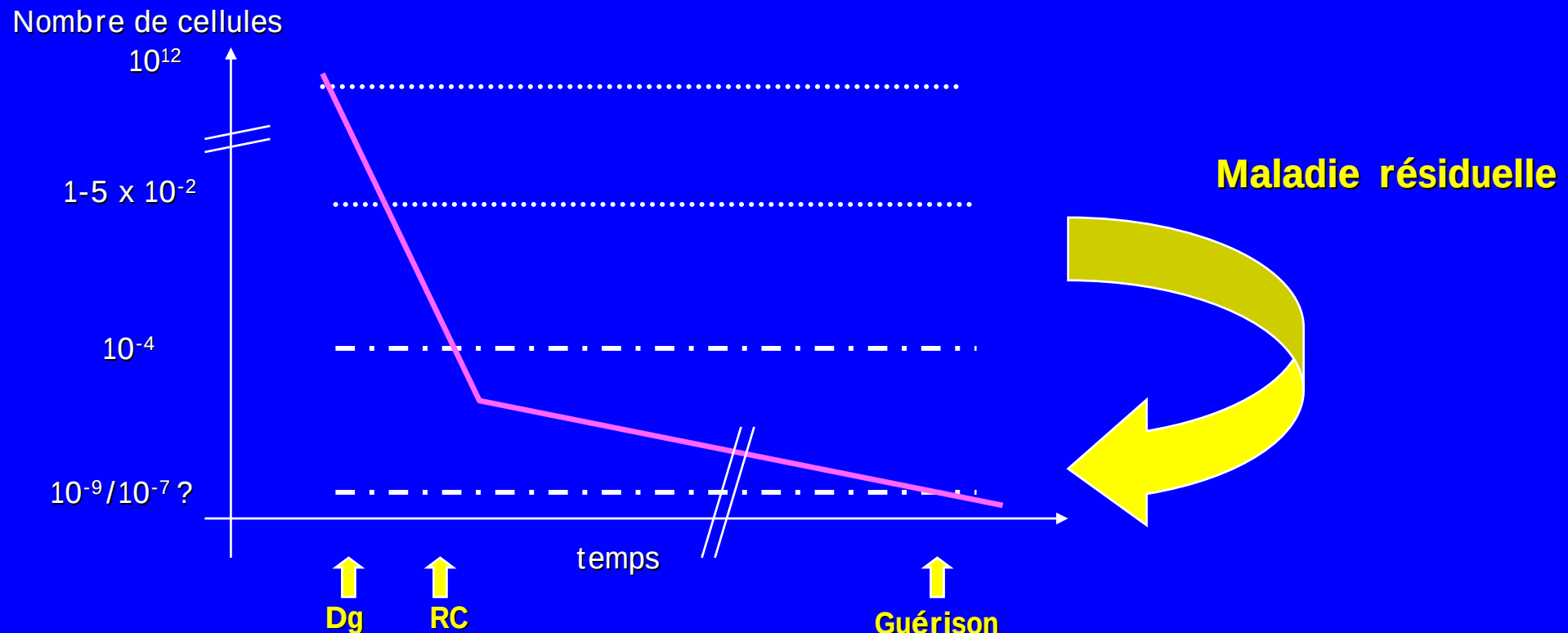
- ChimioRésistance



Avancées dans les LAL

Facteurs influençant la guérison

- Concept de maladie résiduelle = submicroscopique



Avancées dans les LAL

Facteurs influençant la guérison

- Réponse précoce au traitement = **Maladie Résiduelle**

- ❖ Deux étapes :

- Détection des marqueurs spécifiques du clone dans les blastes au diagnostic
- Évaluation du taux de blastes résiduels présents dans les échantillons médullaires de rémission (pas de corrélation MO/sang sauf pour LAL T)

- ❖ Étude quantitative avec sensibilité min nécessaire 10^{-4}

- PCR fluorescente compétitive (Genescan) ou RQ-PCR (nécessitant un séquençage préalable) des réarrangements IgH/TCR
- Cytométrie en flux ≥ 4 couleurs

→ **Résultat du prélèvement de RC disponible en 15-21 jours pour adaptation thérapie**

MRD = la maladie résiduelle

❖ Etude de la maladie résiduelle par PCR :

Détection des Réarrangements des gènes des récepteurs T delta et gamma (TCR) et des chaînes lourdes des immunoglobulines (IGH) (locus Igκ si pas IGH utilisable/MO globale)

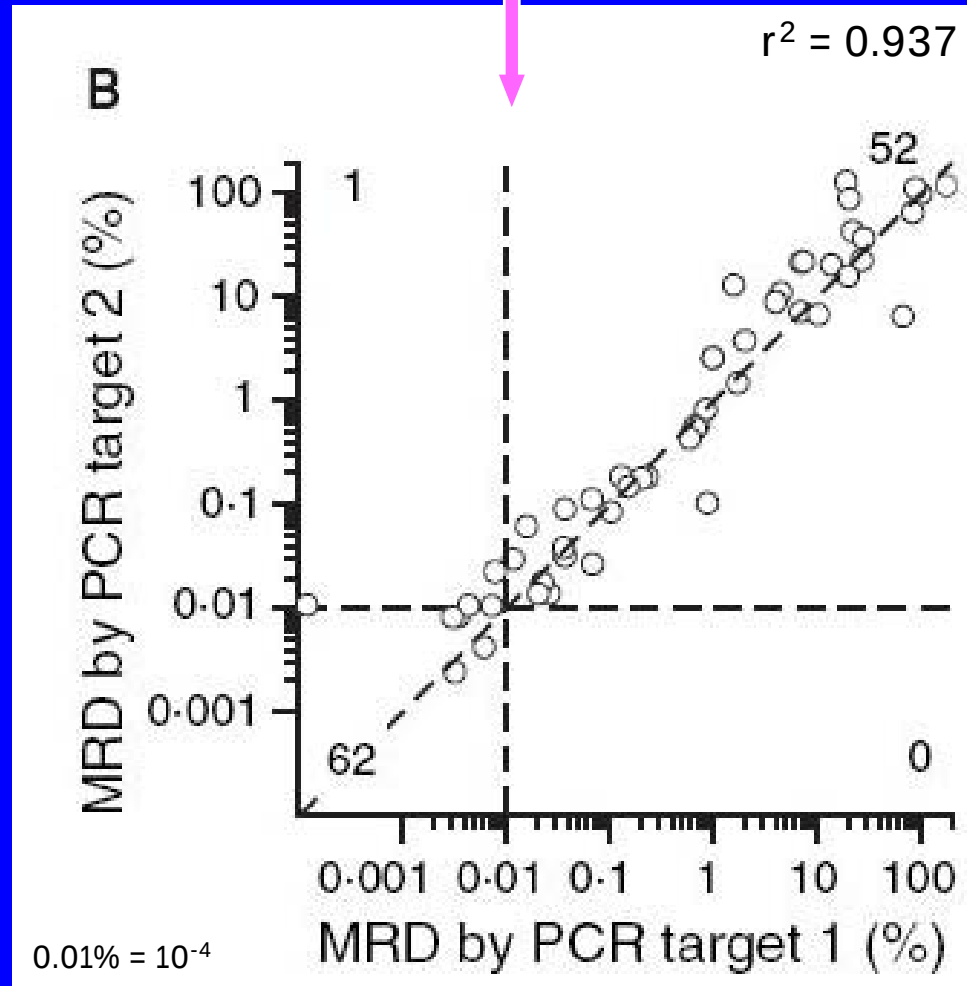
- **Hautement spécifique de chaque clone lymphocytaire** : 2-3 marqueurs/patient
- Présent chez la grande majorité des patients LAL
- Repérage :
 - par taille dans PCR fluorescente compétitive /échantillon étalonné de ref (genescan)
 - spécifique après séquençage dans PCR en temps réel (taqman)

❗ **Positivité de transcrit de fusion récurrent n'est pas toujours synonyme de persistance du clone blastique**

MRD = la maladie résiduelle

Kerst, BJH 2005

Bonne corrélation des marqueurs



Ex: IGH(V3-J6), IGH (V4-J6)

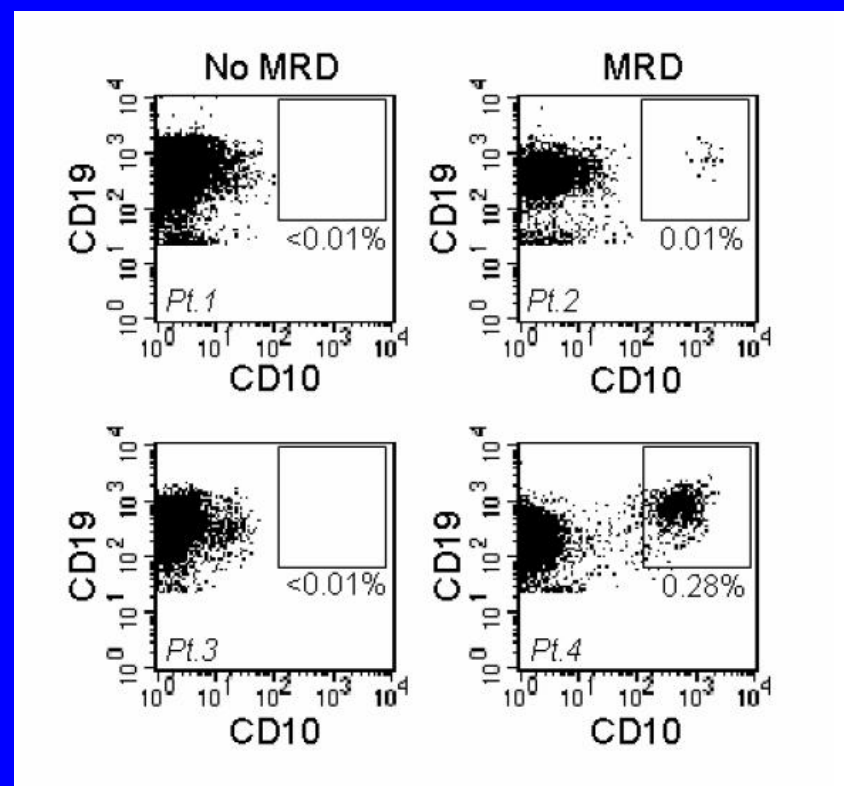
MRD = la maladie résiduelle

❖ Etude de la maladie résiduelle par FACS :

Expression aberrante (quantitatif ou qualitatif=illégitime) **d'Ag de surface** sur blastes repérée au dg/MO n^l et expansion n^{le} de précurseurs B (hématogones)

- 4 couleurs = quadruplet d'Ac : 1 marqueur
⇒ ≥ 2 marqueurs /patient

ex : CD45⁺ low /CD19 /CD10⁺ bright /CD22⁺ bright

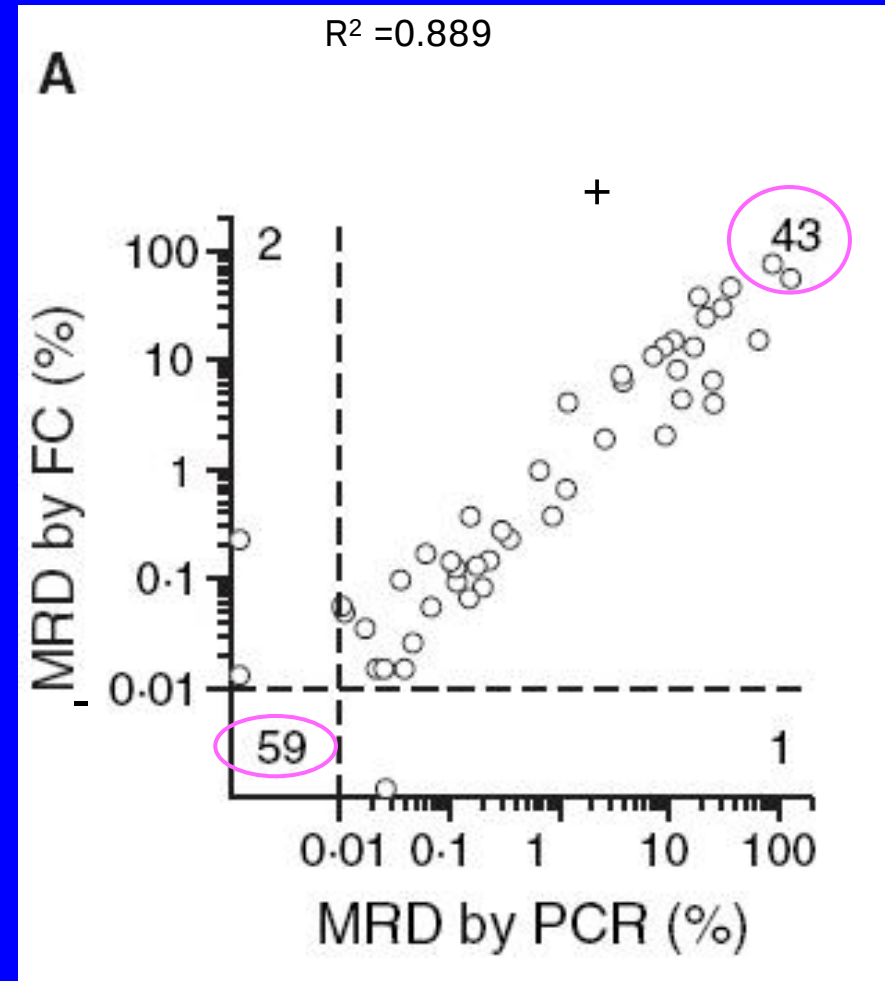


MRD = la maladie résiduelle

Bonne corrélation des marqueurs :

- FACS
- PCR IgH/TCR

Kerst, BJC 2005

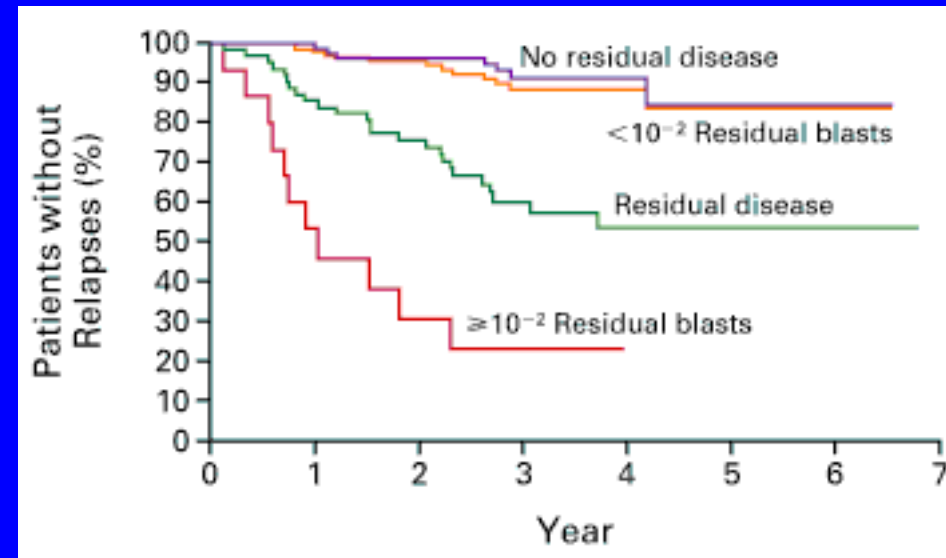


Avancées dans les LAL

Facteurs influençant la guérison

- Réponse précoce au traitement = Impact pronostique de la Maladie Résiduelle validée en PCR
 - Niveau de maladie résiduelle $< 10^{-4}$ (0,01%) en fin d'induction:
=Très bon pronostic
 - Niveau de maladie résiduelle $\geq 10^{-2}$ (1%) en fin d'induction ou $\geq 10^{-3}$ (0,1%) plus tardivement dans le traitement
=Très mauvais pronostic

si $MRD \geq 10^{-2}$: rechute x15

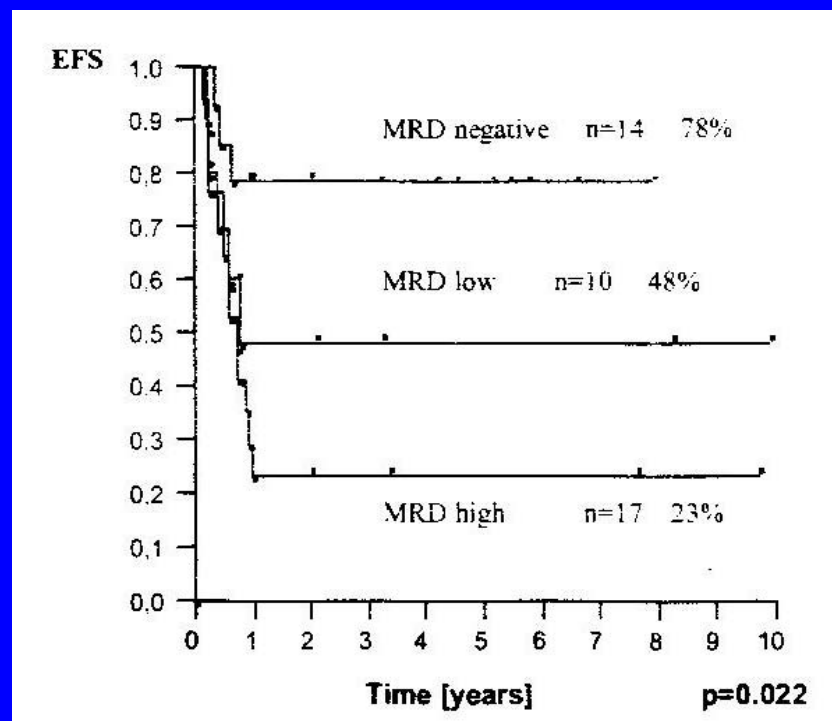


Avancées dans les LAL

Facteurs influençant la guérison

- Réponse précoce au traitement = Impact pronostique de la Maladie Résiduelle validée en PCR

Rechute de LAL



$<10^{-5}$

$\geq 10^{-3}$

Avancées dans les LAL

Facteurs influençant la guérison

5. Pharmacocinétique et pharmacogénétique

- Facteurs individuels peuvent influencer l'efficacité du traitement
 - Polymorphisme génétique des gènes codant pour métabolisme enzymatique, transporteurs, récepteurs et cibles des médicaments
 - Déficience homo ou hétérozygote en **thiopurine méthyltransférase** (inactive mercaptopurine): augmente toxicité mais aussi tendance à meilleure réponse
 - Génotype nul de **glutathion-S-transférases** (catalyse inactivation de nombreux cytotoxiques): diminue risque de rechute
 - Tandem-repeat dans le promoteur de la **Thymidylate synthétase** (cible du MTX) : augmente risque de rechute
 - Induction du CyP50: augmente clairance des cytotoxiques
(attention au gardénal, dihydral, tégréto)

Avancées dans les LAL

Facteurs influençant la guérison

5. Pharmacocinétique et pharmacogénétique

– Limites actuelles

- De multiples polymorphismes interagissent : modèle pharmacogénétique polygénique nécessaire
- Acquisition de mutations secondaires sous traitement diffèrent des résultats obtenus sur lignée cellulaire

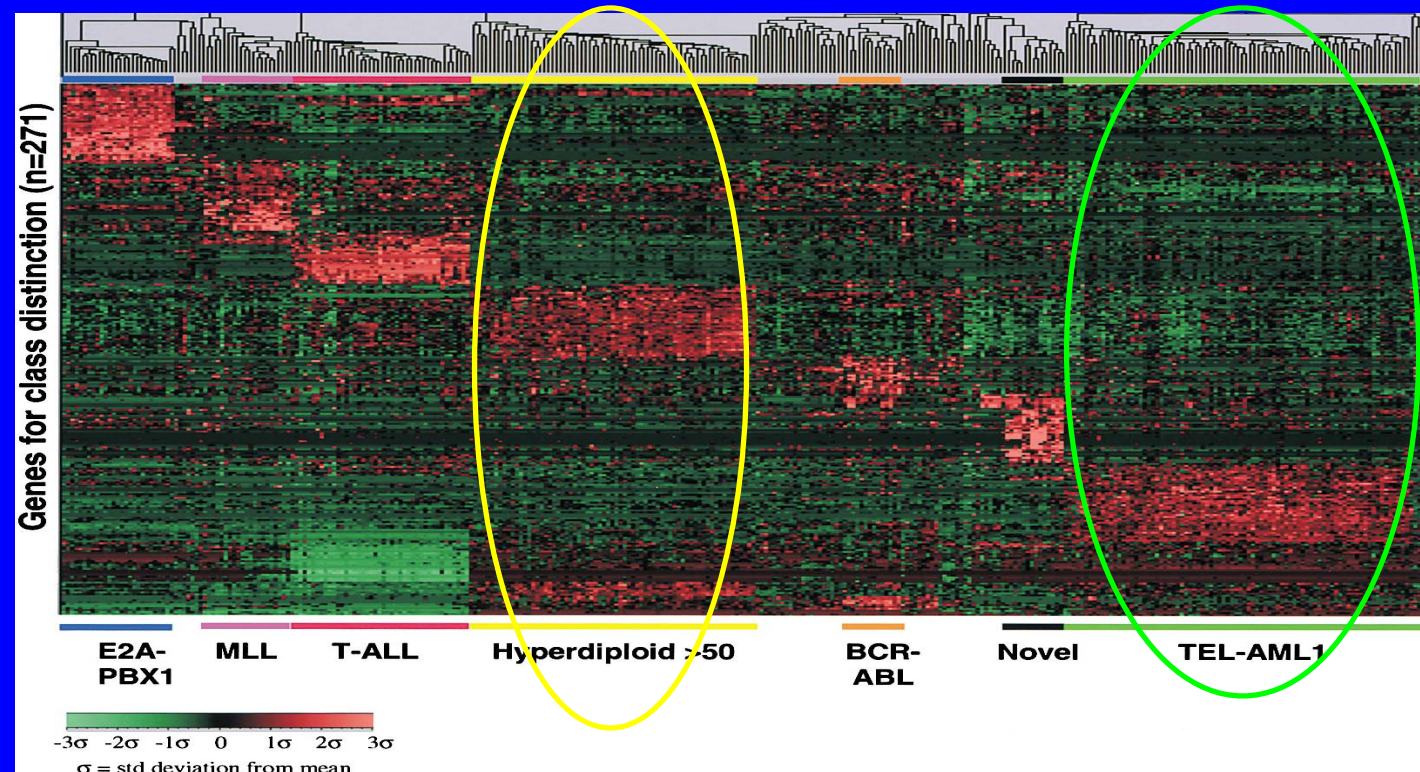
Avancées dans les LAL

Facteurs influençant la guérison

6. Etudes des profils d'expression génique

- Peuvent révéler de nouvelles voies pathogéniques
- Peuvent permettre d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques

Yeoh et al
Cancer cell 2002

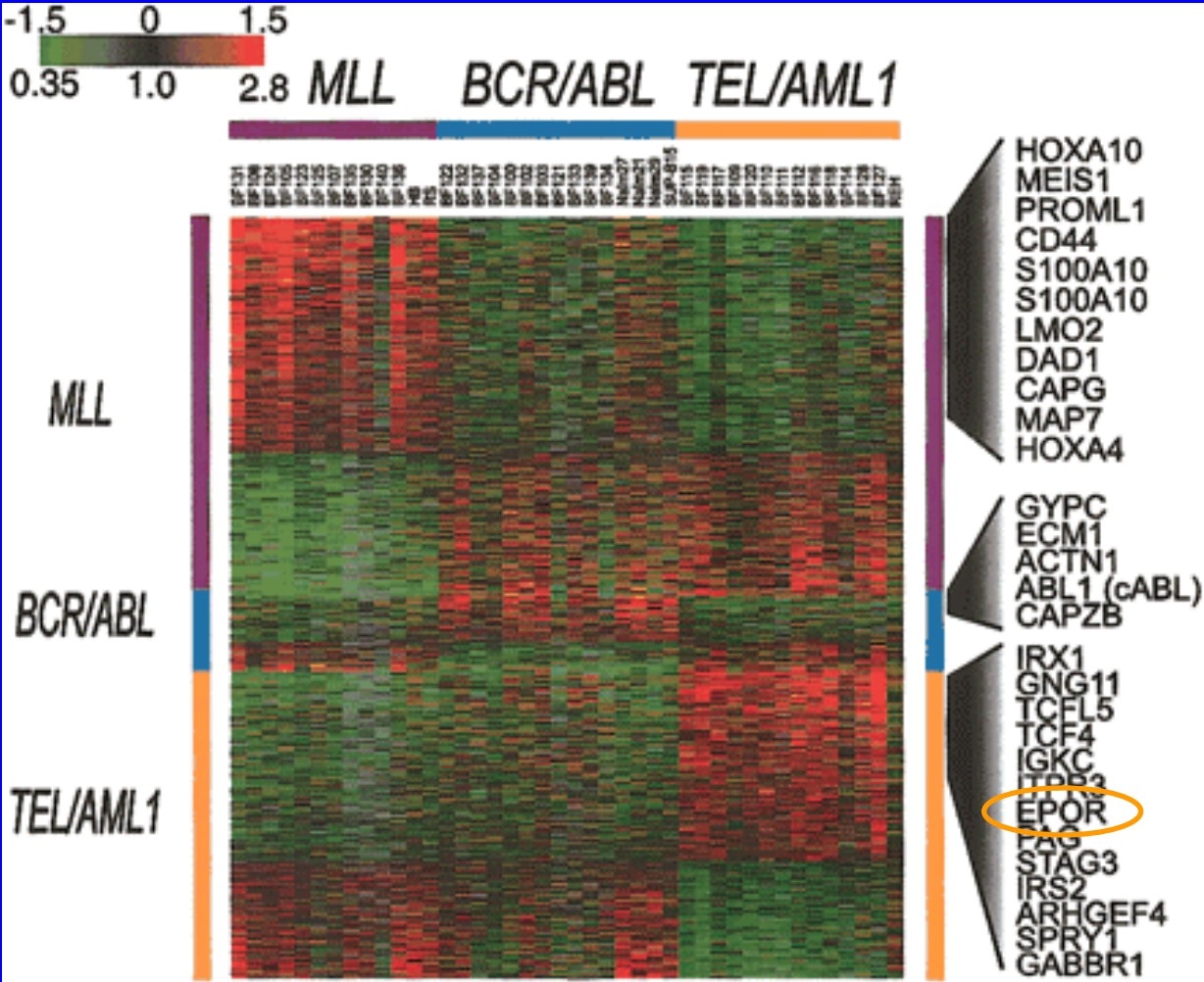


Avancées dans les LAL

Facteurs influençant la guérison

- Génomique

Fine et al
Blood 2004

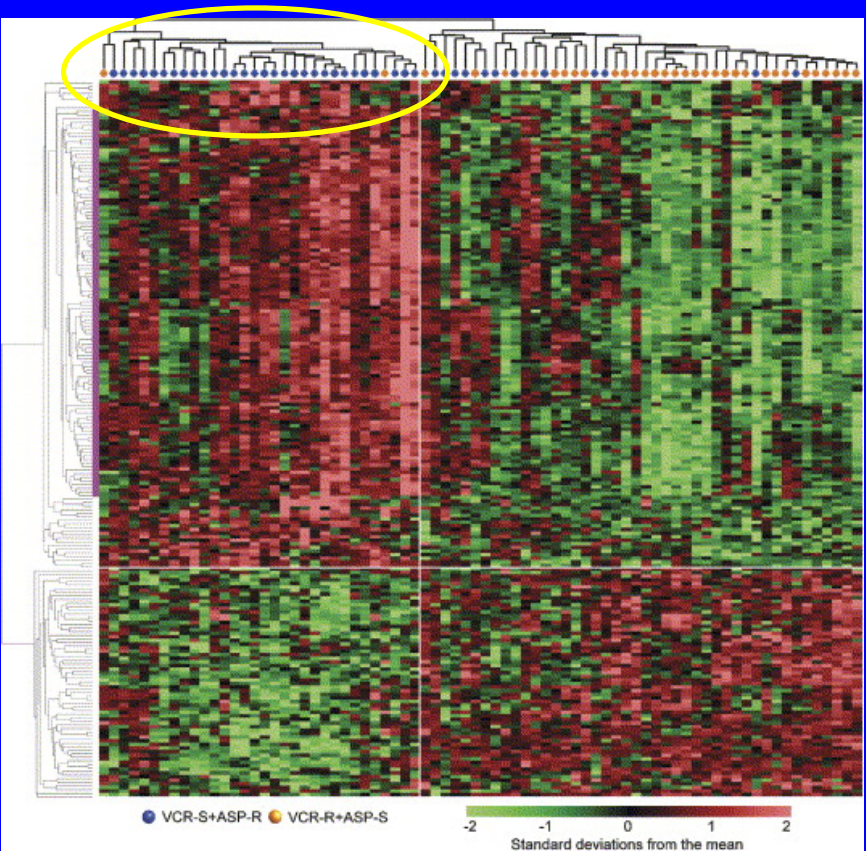
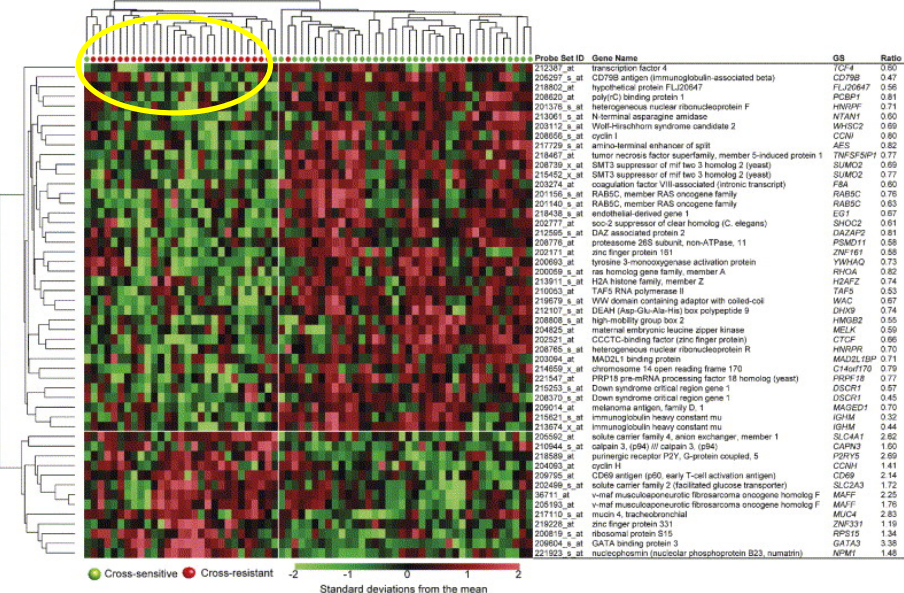


Avancées dans les LAL

Facteurs influençant la guérison

- **Génomique**
 - Caractéristiques des cellules / résistance aux cytotoxiques

Lugthart, cancer cell 2005

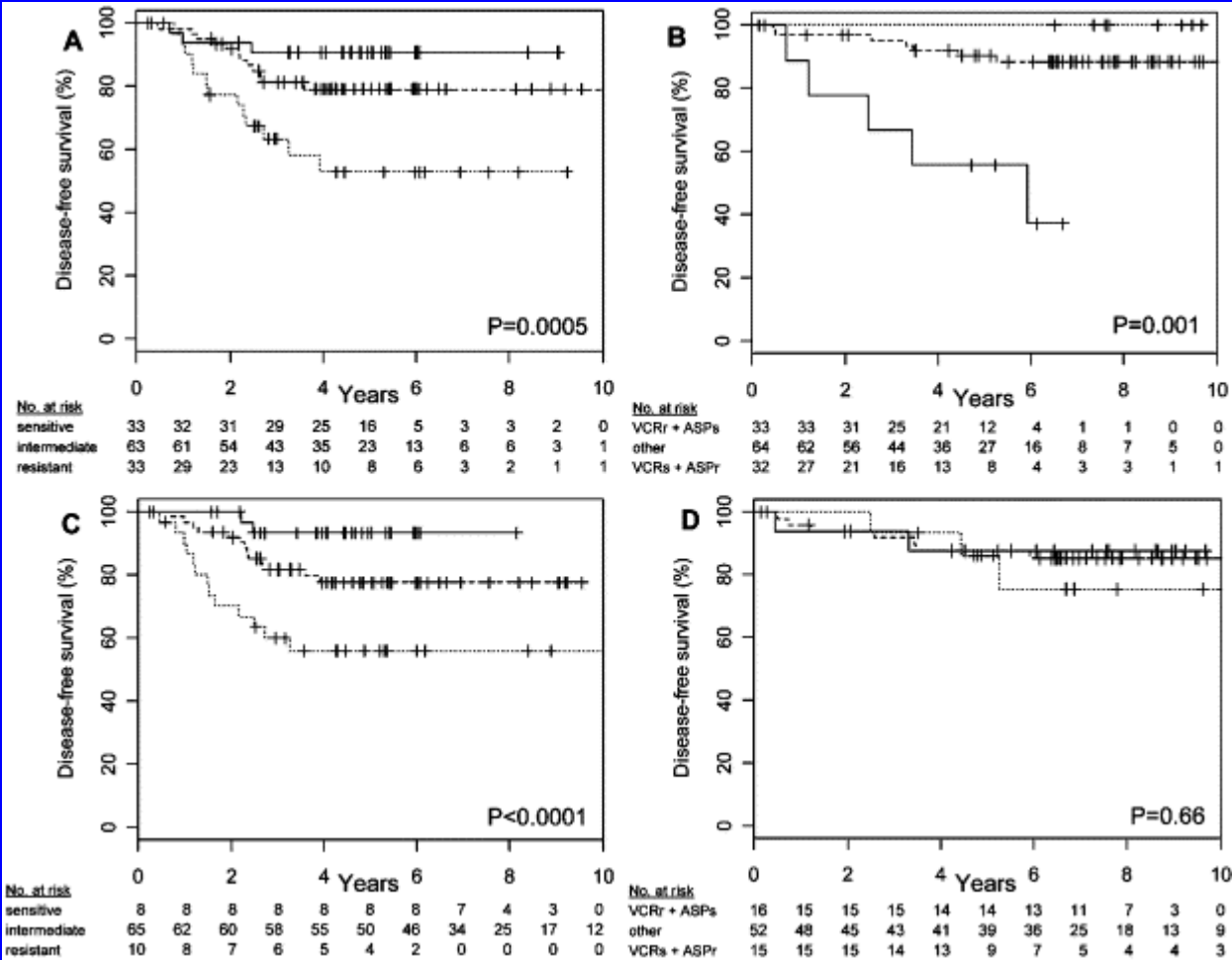


Avancées dans les LAL

Facteurs influençant la guérison

- Génomique

COALL/DCOG



ASP S/VCr R

St Jude

Avancées dans les LAL

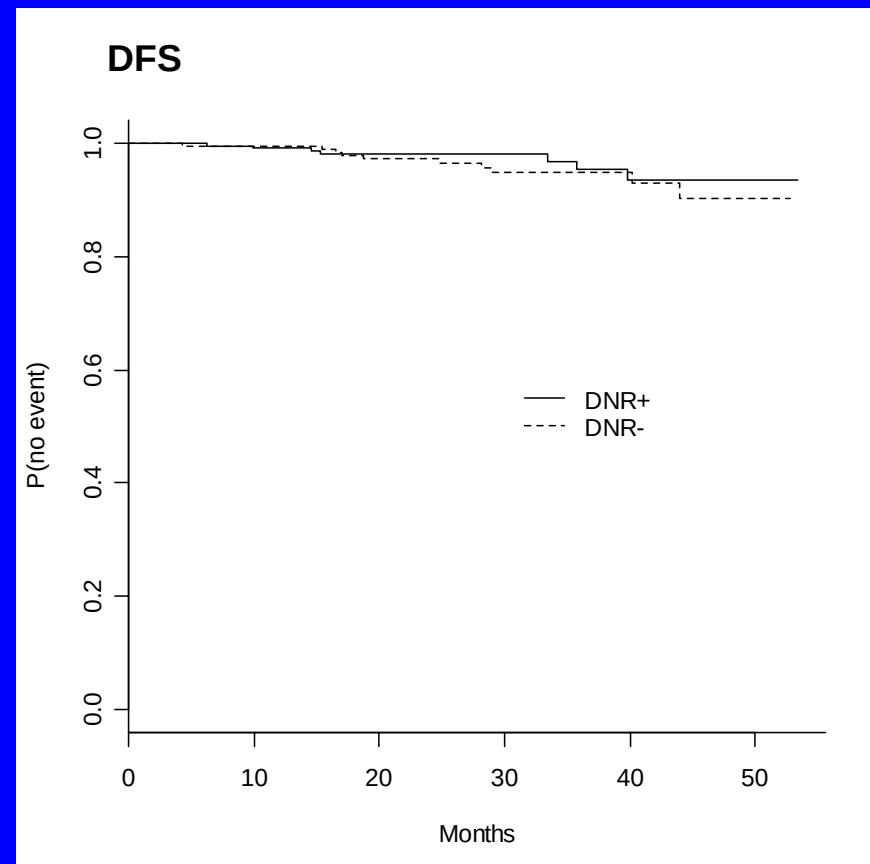
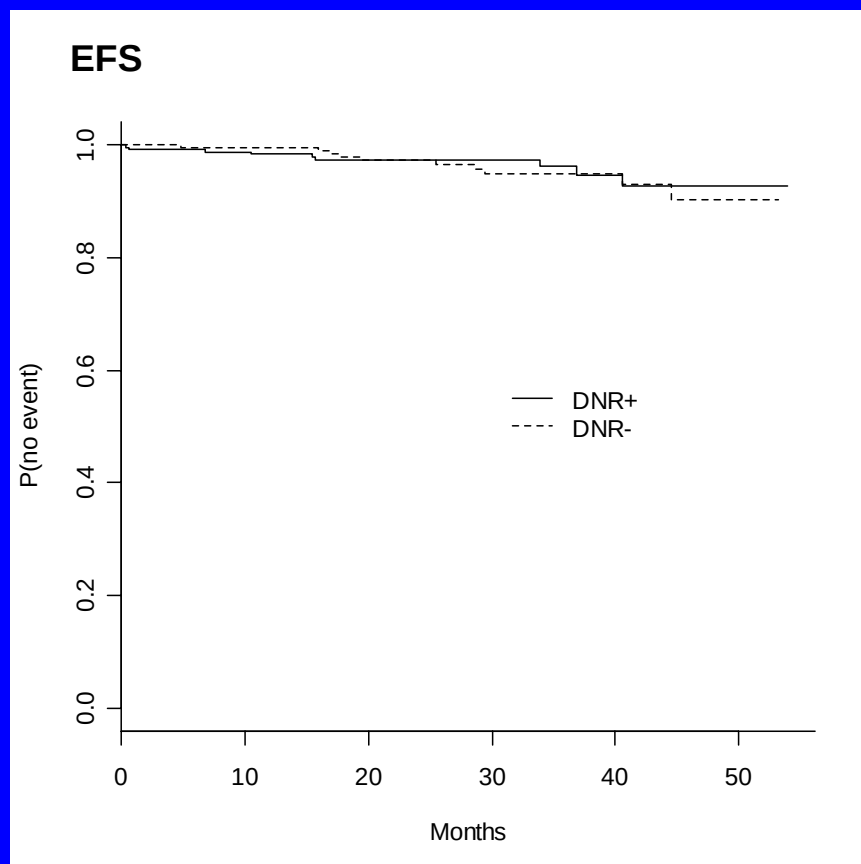
Facteurs influençant les effets secondaires du traitement

- L'amélioration de la survie des LAL de groupe standard a conduit à se préoccuper des effets indésirables à court et long terme
 - **Dexrazoxane** (Agent chélateur du fer) : diminue troponine cardiaque T sérique (= toxicité myocardique) sans diminution de la survie
 - Diminution de la **VCR** chez <1 an
 - Suppression **irradiation** chez les petits (< 5 ans)
 - Diminution **du MTX** chez les trisomiques 21
 - Diminution du **purinethol** chez les 10% d'enfants déficients en thiopurine méthyltransférase pour diminuer myélotoxicité et cancers secondaires
 - Surveiller de près les **adolescents** qui ont un risque d'ostéonécrose, d'hyperglycémie, de mucite et d'infections graves supérieures

Avancées dans les LAL

Facteurs influençant les effets secondaires du traitement

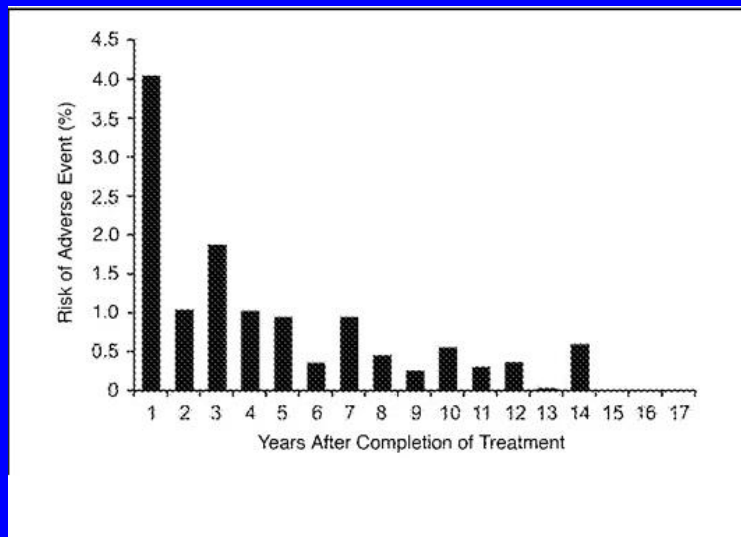
FRALLE 2000 A
À 36 mois



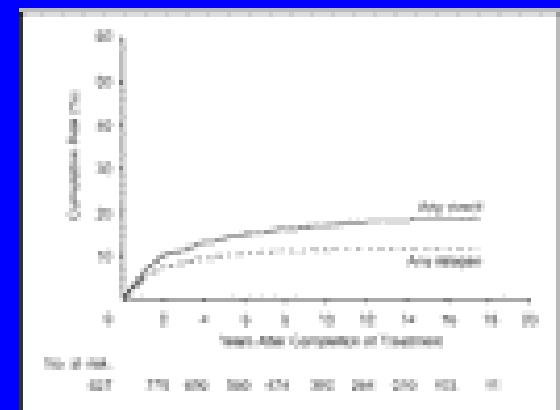
Avancées dans les LAL

Facteurs influençant les effets secondaires du traitement

Risque d'événements secondaires par année après la fin du traitement



Risque cumulé d'événements secondaires et rechutes



Pui, JCO 2005 : 827pts en RC

10 ans : 17%

(11,5 % rechutes ;

Med 3,6 ans

5% cancer)

Med 4,8 ans

Avancées dans les LAL

Le traitement

- Dans un **centre spécialisé** adapté à l'âge
- Avec mise en condition (KT central, entourage socio-psy, informations-doc, surveillance, éducation/ risque infectieux du KT...)
- **Protocole de polychimiothérapie multicentrique soumis à évaluation**
- **Stratification** en fonction des facteurs de risque
- **Adaptation :**
 - à la toxicité (nécessite une surveillance particulière)
 - à la réponse au traitement (cortico et chimio sensibilité, RC, maladie résiduelle)

Avancées dans les LAL

Le traitement

hors LAL3

- Induction**

But = mettre en rémission complète au terme de l'induction

VCR, corticoïdes , anthracyclines, asparaginase

Groupe	Période de l'étude	Nombre patients	Âge (années)	Ph+ (%)	LAL T (%)	RC (%)	EFS 5 ans (%)	Source
AIEOP-91	1991-1995	1194	0-15	1.6	12.1	96.5	70.8 ± 1.3	Contet <i>et al</i>
BFM-95	1995-1999	2012	0-18	-	11	99	79 ± 1	Bürger <i>et al</i>
CCG-1800	1989-1995	5121	0-21	2.3	13		75 ± 1	Gaynon <i>et al</i>
COALL-92	1992-1997	538	0-18	1.7	15	98.7	76.9 ± 1.9	Harms <i>et al</i>
DFCI-91-01	1991-1995	377	0-18	1.6	7.4	98.2	83 ± 2	Silverman <i>et al</i>
EORTC-CLG-58881	1989-1998	2065	0-18	3.1	14.5	97.8	70.9 ± 1.1	Vilmer <i>et al</i>
NOPHO ALL92	1992-1998	1143	0-15	1	9.3	98.4	77.6 ± 1.4	Gustafsson <i>et al</i>
SJCRH 13B	1994-1998	247	0-18	2.9	17.6	98	80.8 ± 2.6	Pui <i>et al</i>
UKALL XI	1990-1997	2090	1-15	1.5	10.7	99.3	63.1 ± 2.2	Hill <i>et al</i>

Avancées dans les LAL

Le traitement

- **Induction**

- Pas de bénéfice à intensifier l'induction dans les risques standard (augmentation de la morbidité et mortalité)
 - Sinon addition de cyclophosphamide , HD ARAC, HD anthracyclines
- **Evolutions :**
 - Dexamethasone : remplace la prednisone ou prednisolone
 - pénètre mieux dans SNC
 - demi-vie plus longue
 - Imatinib dans les LAL ph+ chez adulte

Avancées dans les LAL

Le traitement

- **Intensification ou consolidation**
 - **HD MTX et mercaptopurine:**
 - MTX HD important pour LALT, TEL/AML1 et E2A/PBX1: MTX polyglutamates (= métabolites actifs) s'accumulent moins dans ces blastes d'où un taux sérique de MTX sup nécessaire pour la même activité thérapeutique
 - **Asparaginase HD :**
 - mieux toléré ici car moins de corticoïdes (/thrombose et hyperglycémie)
 - Dose intensité et durée ttt importantes : problème des allergies ou Ac silencieux inactivant la molécule
 - **Réinduction ou intensification:**
 - = induction
 - « delayed » ou seconde réinduction semble utile pour les risques intermédiaires (études CCG et BFM)

Avancées dans les LAL

Le traitement

- **Place de l'allogreffe de CSH (en RC1)**
 - Ultime forme d'intensification
 - A permis d'augmenter la DFS chez les adultes de 30-40% à 45-70% (LALA-94 et GOELAMs)
 - **Bénéfice chez enfants pour formes de très haut risque:**
 - Ph1+
 - Mauvaise réponse précoce au traitement
 - **Pour MLL ?**
 - Touche les nourrissons fragiles
 - Toxicité +++
- **Traitement d'entretien**
 - Nécessaire
 - **Durée 24 mois** car on ne peut actuellement isoler ceux qui seraient guéris après 12 ou 18 mois (essais ont conduit à augmentation des rechutes)
 - MTX/sem et mercaptopurine/jour $\pm$ pulse de corticoïdes/mois

Avancées dans les LAL

Le traitement

- **Traitement du système nerveux central**
 - **Risque de rechute dans SNC augmentée si:**
 - Mauvais pronostic génétique
 - LAL T
 - Hyperleucocytose initiale
 - LCR + au diagnostic
 - **Stratégie :**
 - **Irradiation crâniale** (18gy en moyenne) mais risque de complications aiguës et tardives (second cancer, endocrinopathies, déficit neurocognitif)
 - **Intrathécales et chimiothérapie systémique à HD**

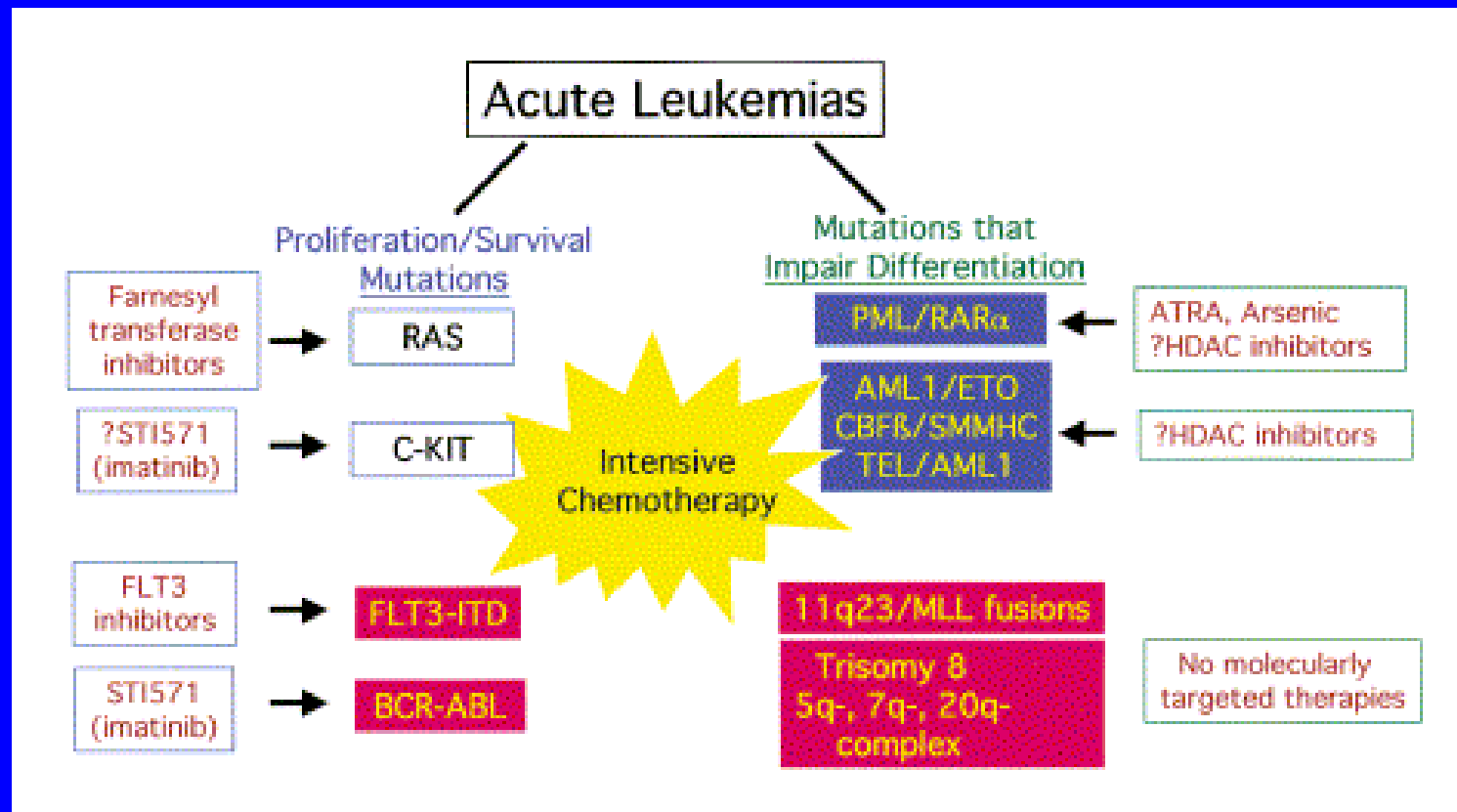
Avancées dans les LAL

Futures directions

- Définir les voies métaboliques impliquées pour comprendre la pathogénie des LAL
 - Elucider les facteurs pharmacocinétiques liés à l'hôte
- ⇒ Nouveaux gènes identifiés produisant des protéines alors cibles pour de nouveaux traitements :
- ABL kinases inhibiteurs
 - FLT3 inhibiteurs etc..
 - réactivateurs de gènes suppresseurs de tumeur
 - Inhibiteurs de protéasomes
 - ARNs intercalants ...
 - Analogues nucléosidiques
 - Ac monoclonaux contre Ag associés aux LAL

Avancées dans les LAL

Futures directions



Avancées dans les LAL

Futures directions

Agent	Mechanism of Action	Subtype of Leukemia Targeted
Imatinib mesylate	ABL kinase inhibition	BCR-ABL+
BMS-354825	ABL-SRC kinase inhibition	BCR-ABL+
AMN107	ABL kinase inhibition	BCR-ABL+
PKC412 MLN518 CEP701	FMS-like tyrosine kinase 3 inhibition	MLL-rearranged, hyperdiploid
Tipifarnib	Farnesyltransferase inhibition	All
MK0752	Gamma secretase inhibition (interference with NOTCH signaling)	T-cell
Decitabine	DNA demethylation	All
SAHA Valproic acid MS-275	Histone deacetylase inhibition	All
Bortezomib	Inhibition of ubiquitin proteasome pathway	All
Clofarabine	Deoxyadenosine analogue	All
Nelarabine	Deoxyguanosine analogue	T-cell
Rituximab	Anti-CD20 chimeric murine-human monoclonal antibody	CD20+
Gemtuzumab ozogamicin	Anti-CD33 monoclonal antibody conjugated with calicheamicin	CD33+
Alemtuzumab	Anti-CD52 humanized monoclonal antibody	CD52+
Epratuzumab	Anti-CD22 humanized monoclonal antibody	CD22+

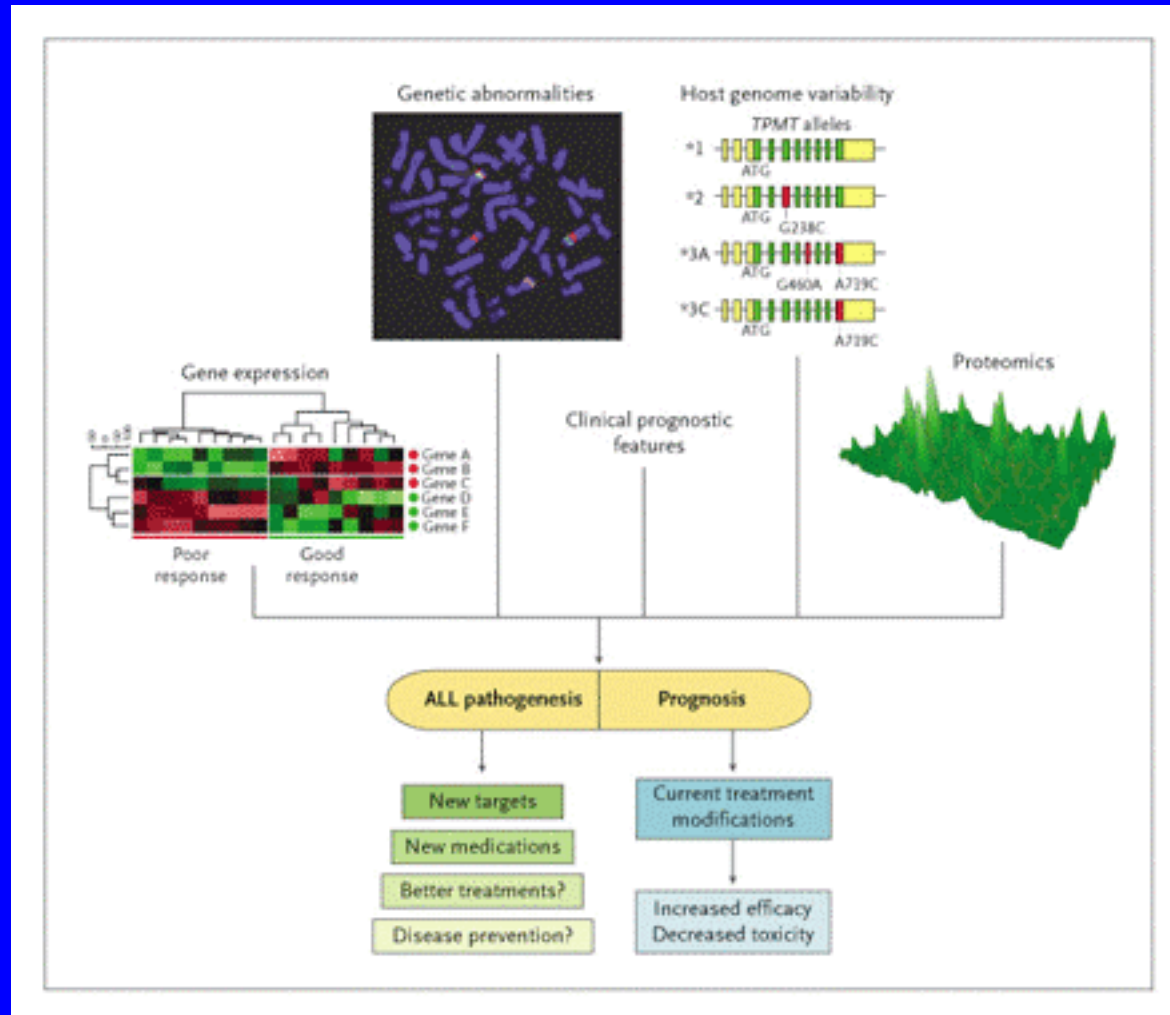
Avancées dans les LAL

Futures directions

- **Réaliser de nouvelles formulations des médicaments existant pour augmenter leur efficacité et diminuer leur toxicité:**
 - Asparaginase pégylée: $\nearrow$ durée de vie et $\searrow$ immunogénicité
 - Formulation liposomale de daunorubicine ou VCR pour $\searrow$ cardio et neurotoxicité
 - Cytarabine liposomale de demi-vie plus longue pour IT

Avancées dans les LAL

Futures directions



Avancées dans les LAM

Plan

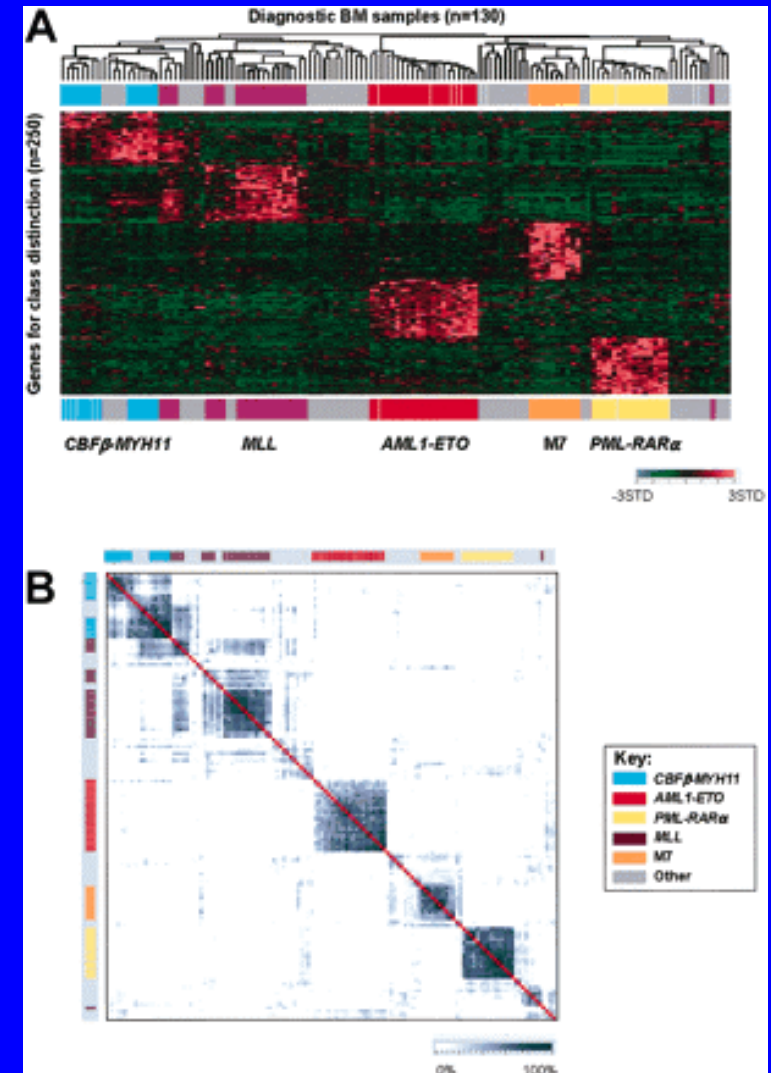
- **Biologie**
- **Classification**
- **Le traitement**
- **Facteurs pronostiques**
- **Rechutes**

Avancées dans les LAM

Biologie

- L'étude des LAM a permis de faire progresser les connaissances sur l'hématopoïèse et la leucémogénèse: communes adultes et enfants

Ross , blood 2004



Avancées dans les LAM

Classification

- Nouvelle classification basée sur morphologie et cytogénétique

Karyotype	Genetic Lesion	Predominant FAB type	Frequency (%)
t(8;21)(q22;q22)	AML1-ETO	M2, eosinophilia	12–15
11q23 abnormalities	MLL-several	M4, M5	10–15
t(9;11)(p21-22;q23)	MLL-AF9	M5	6–8
t(15;17)(q22;q12-21)	PML-RAR	M3, M3v	8–10
Inv16(p13q22)/t(16;16)(p13;q22)	CBFβ-MYH11	M4Eo	6–8
t(10;11)(p13;q21)	AF10-CALM	Diverse	2
t(6;9)(p23;q34)	DEK-CAN	M2, basophilia	1
t(8;16)(p11;p13)/inv(8)(p11q13)	MOZ-CBP/TIF2	M4, M5	1
t(1;22)(p13;q13)	RBM15-MKL1	M7	< 1
t(3;5)(q25;q34)	NPM-MFL1	M2	< 1
t(9;22)(q34;q11)	BCR-ABL	M1	< 1
t(11;20)(p15;q11)	NUP98-TOP1	–	< 1
Monosomy 7 or 7q deletions		Dysplasia	2
Trisomy 8*		Diverse	2
Trisomy 21		M7	2
Complex (3 abnormalities)		Diverse	10–15
Normal		Diverse	20–25

Avancées dans les LAM

Classification

- **LAM3 ou promyélocytaire**

- $t(15;17)(q22;q12-21) = PML-RAR\alpha$
- Acide *trans* rétinoïque **ATRA**
- suivi **MRD** sur quantification du transcrit
- **DFS 80%** (20% rechute, 5% DC précoces)
- Avenir:
 - Stratégie pour diminuer anthracyclines
 - Arsenic trioxide
 - antiCD33 (gemtuzumab ozogamicin)

- **LAM2 ou myéloblastique avec $t(8;21)$**

- AML1-ETO régule transcription de gènes impliqués dans leucémogénèse
- Mais ne suffit pas à conférer la maladie et sa persistance ne témoigne pas d'une rechute
- Importance **ARAC HD** pour excellent pronostic (MRC: EFS 5 ans à 80%)

Avancées dans les LAM

Classification

- **LAM avec inv(16)**
 - CBF β -MYH11 régule transcription de gènes impliqués dans leucémogénèse
 - suivi MRD sur quantification du transcrit
 - EFS controversée (rôle ARAC HD? VP6?) et DC précoces importants (10%)
- **LAM7 ou mégacaryocytoblastique**
 - Enfants < 3 ans
 - 50% des cas de LAM du trisomique 21
 - Dg difficile car MO très pauvre (aide immunophénotype)
 - t(1;22)(p13;q13) spécifique rare (RBM15-MKL1)
 - Mutation acquise de GATA-1 chez tri 21

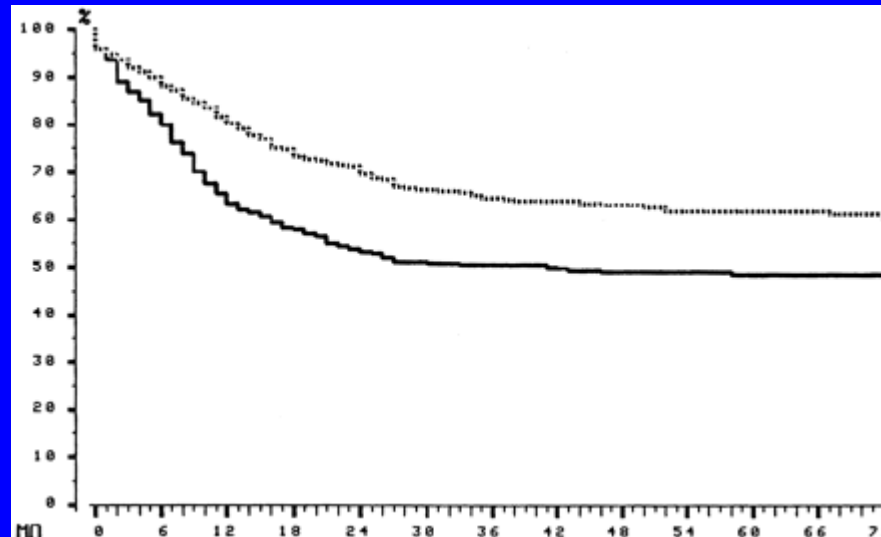
Avancées dans les LAM

Traitement

- **Traitement à la carte /types de LAM et non le même pour toutes**
 - ATRA dans LAM3
 - ARAC HD dans LAM t(8;21) **mais ne concerne que peu de cas!**
- **OS en plateau à 60% malgré ↗ dose-intensité**

Perel, JCO 2002

EFS/OS 6 ans du LAM89/91



Avancées dans les LAM

Traitement

- **Induction**

- Cytarabine et daunorubicine (ou ida ou mitoxantrone)
 - VP16 ou 6-thioguanine
- } 2 cures
- ⇒ 90% de RC
2% mortalité

- **Traitement post rémission : 2 à 3 cures**

- ARAC HD ou intermédiaire
- Amsacrine, mitoxantrone, VP16, L-asparaginase
- Ttt d'entretien sans doute sans intérêt voire délétère

- **Allogreffe CSH avec donneur familial id recommandée en RC1**

- Risque rechute inf mais OS id / mortalité aigue et ttt de rattrapage plus délicat
- Pas d'intérêt pour les formes curables par CT (t(8;21), promyélo, chez tri 21)
 - Discuté pour inv(16), t(9;11)
- Complications tardives
- Donneur de fichier ssi LAM de mauvais pronostic +++

Avancées dans les LAM

facteurs pronostiques

Favorable

AML with the t(15;17)(q22;q12-21)

AML with the inv(16)(p13q22) or t(16;16)(p13;q22)

AML with the t(8;21)(q22;q22)*

AML with the t(9;11)(p22;q23)*

AML in children with Down syndrome

AML in children under 1 year of age*

Intermediate or undefined

Acute megakaryoblastic leukemia

AML with other nonrandom chromosome abnormalities

AML with normal karyotype

FLT3 mutations/internal tandem duplications

MLL amplification

Expression of ATP-binding cassette (ABC) transporters

CCAAT/enhancer binding protein alpha gene mutations

Overexpression of ecotropic viral integration site-1 (EVI-1)

Unfavorable

AML with monosomy 7 or -7(q)

AML with the t(6;9)(p23;q34)

AML with complex karyotype

AML evolving from myelodysplastic syndrome

Persistent leukemia after 2 courses of intensive chemotherapy

Therapy-related AML

Selon Ribeiro, 2004

Avancées dans les LAM

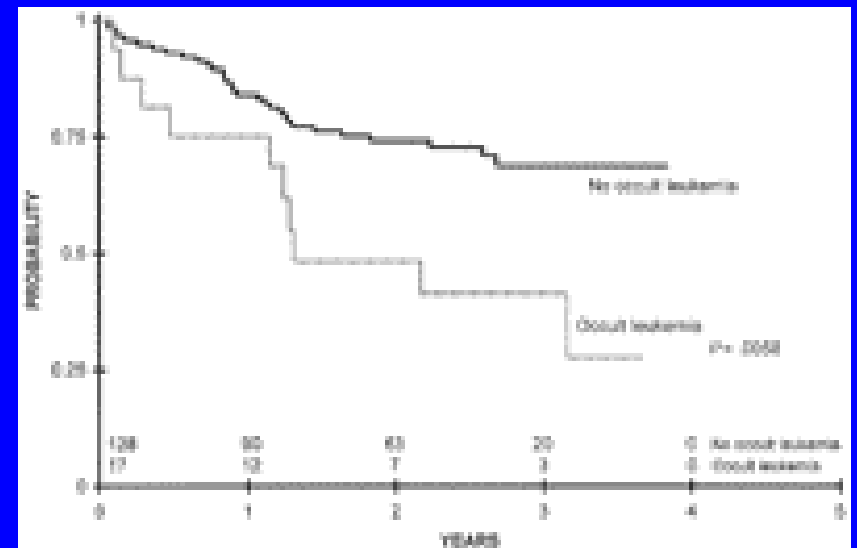
facteurs pronostiques

- Atteinte SNC

(hyperleucocytose ou LAM4-5, <1 an)
non péjoratif et traité par IT triple

- Maladie résiduelle par cytométrie de flux ou PCR
 - Seuil 0,1% possible dans 90% des LAM actuellement

Survie à 3 ans/>0.5% blastes MO avant intensification



Sievers EL, blood 2003
RR x 3

Avancées dans les LAM

Rechutes

- **Concerne 30%- 40% des LAM en RC1 initiale**
 - + 5% réfractaires initiales ($\geq 5\%$ blastes après 2 cures)
 - + 20% MRD entre 0,1% et 4%
- **Stratégie:**
 - Immunothérapie si greffe initiale (réinjection de lymphocytes du donneur)
 - Combinaison des mêmes drogues pour RC2 : 50-80%
 - Addition de Mylotarg® ou autres
 - Allogreffe (ou auto) habituelle : DFS 30-40%