

LAM ADULTE (18-55 ans)

B. MEDDEB Hôpital Aziza Othmana Tunis

**Groupe LAM : B.MEDDEB , R. JEDDI , M.ELLOUMI,
T. BEN OTHMAN, H . EL OMRI**

Journées Tuniso-Italienne Mars 2005

Etude rétrospective multicentrique (1997-2001)

- 202 LAM 16-55 ans
- 64 % \leq 40 ans
- Etude cytogénétique : 77 % cas
 - RF : 17 %
 - RI : 66 %
 - HR : 17%
- Protocoles TT inhomogènes
 - Induction : 3+7 ou 3+10
 - conso : aucune uniformité
 - nombre de conso :

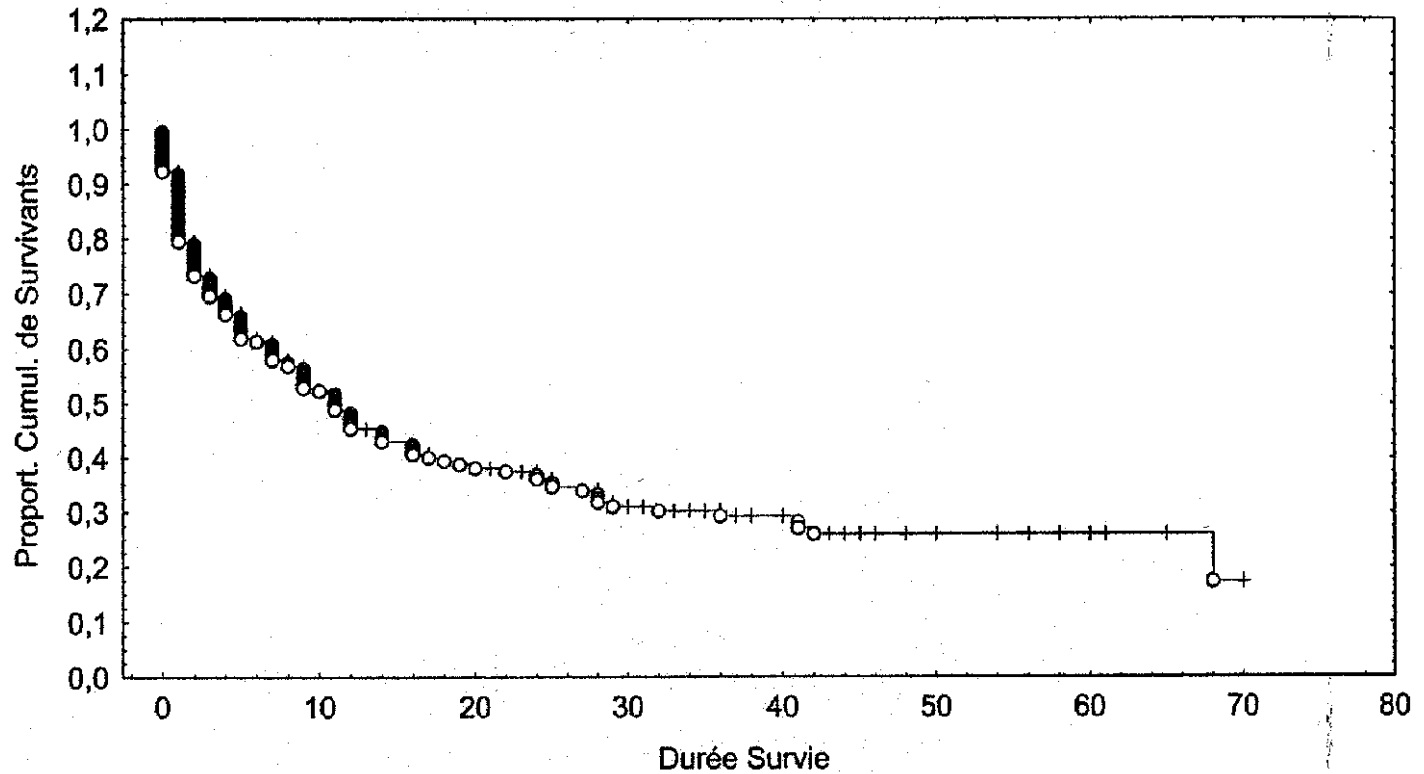
0 :	12 %	
1 :	31 %	→ 43 % \leq 1 conso
2 :	53 %	
3 :	4 %	→ 57 % $>$ 2 conso
 - Allo MO : 21 patients (15,6 %)
 - . 19 en RC1
 - . 2 en en RC2
 - Auto MO : 5 en RC1

RESULTATS

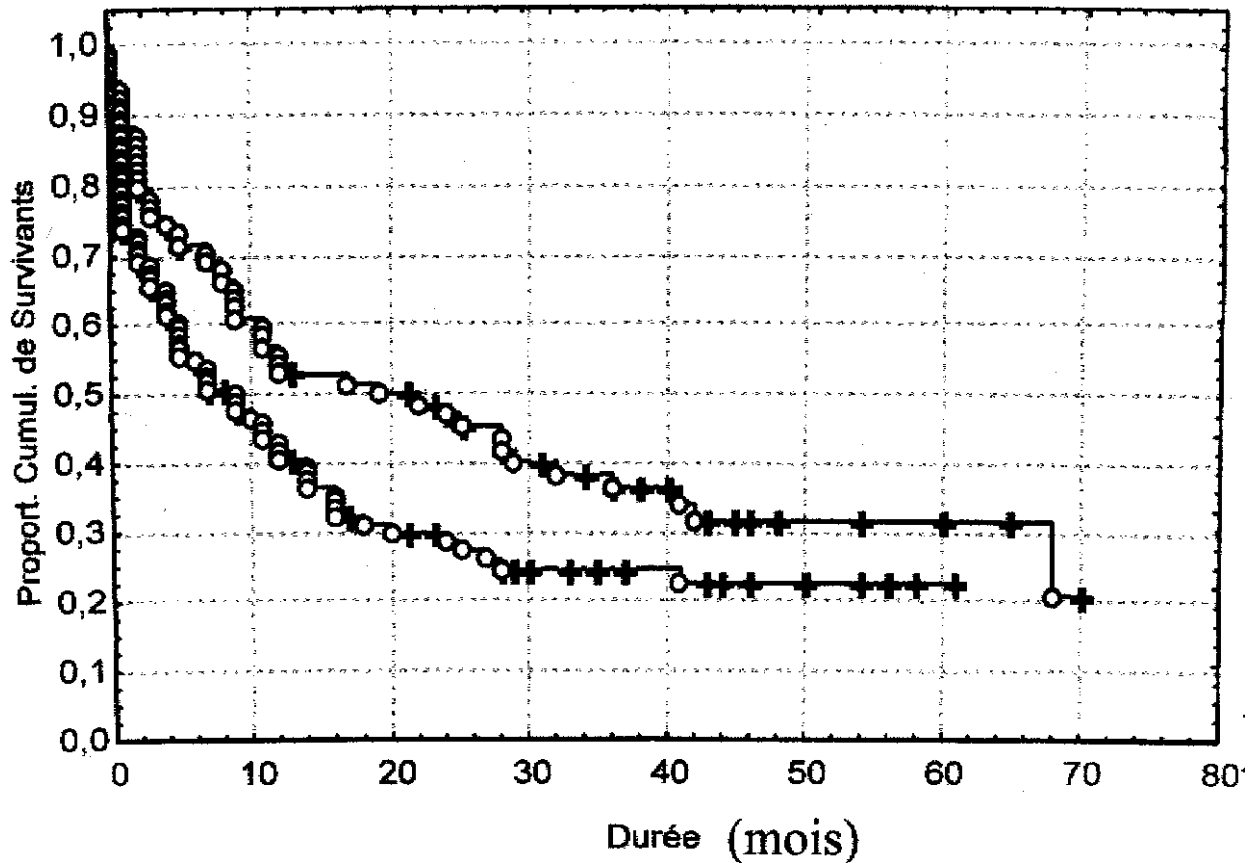
- **Taux RC : 68 %**
- **Echecs primaire : 11 %**
- **Décès induction : 21%**
- **Taux de rechutes : 55 %**
- **Délai moyen rechute : 11,7m (2m-50m)**
- **Survie globale :**
 - **Médiane SG : 11 mois**
 - **SG à 3,5 ans : 26 %**

Survie globale de tous les patients

SM = 11 mois, SG à 3,5 ans = 26%



Survie globale selon l'âge

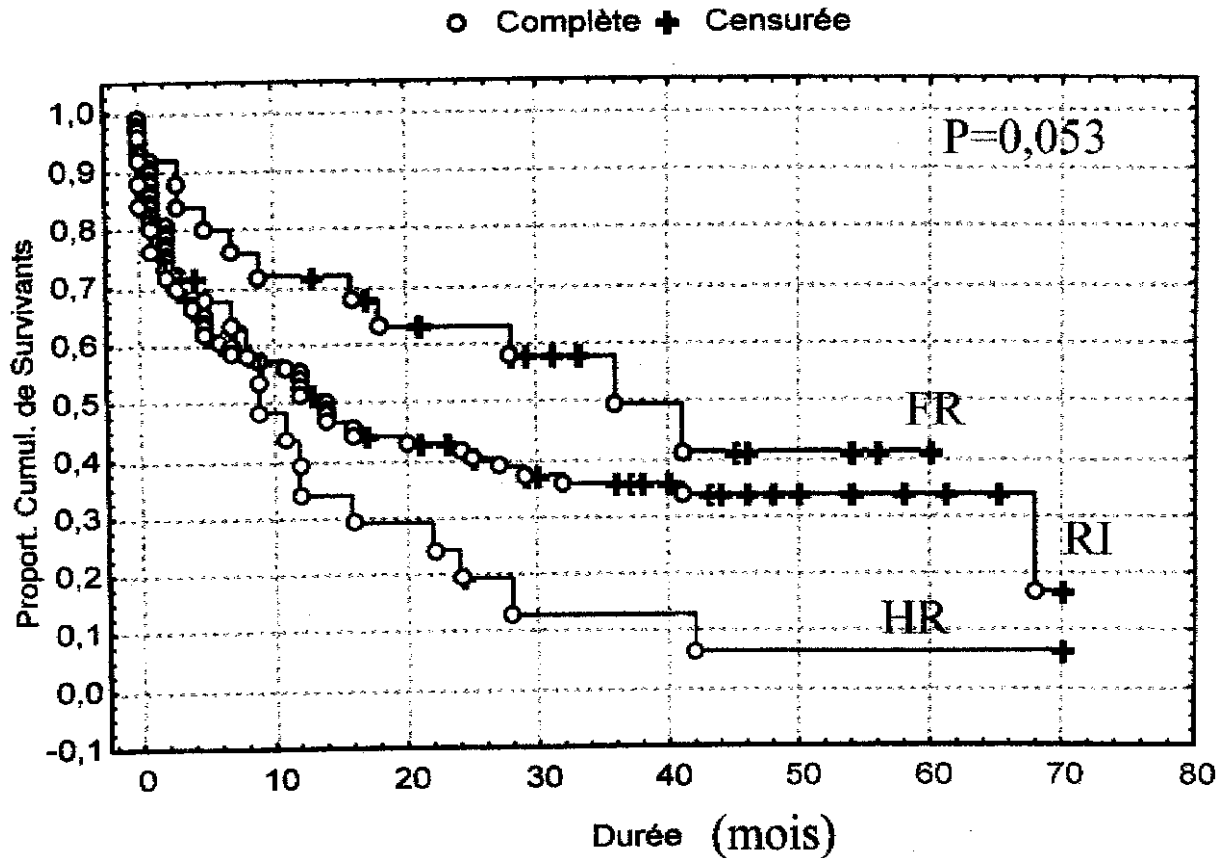


Age < 30 ans

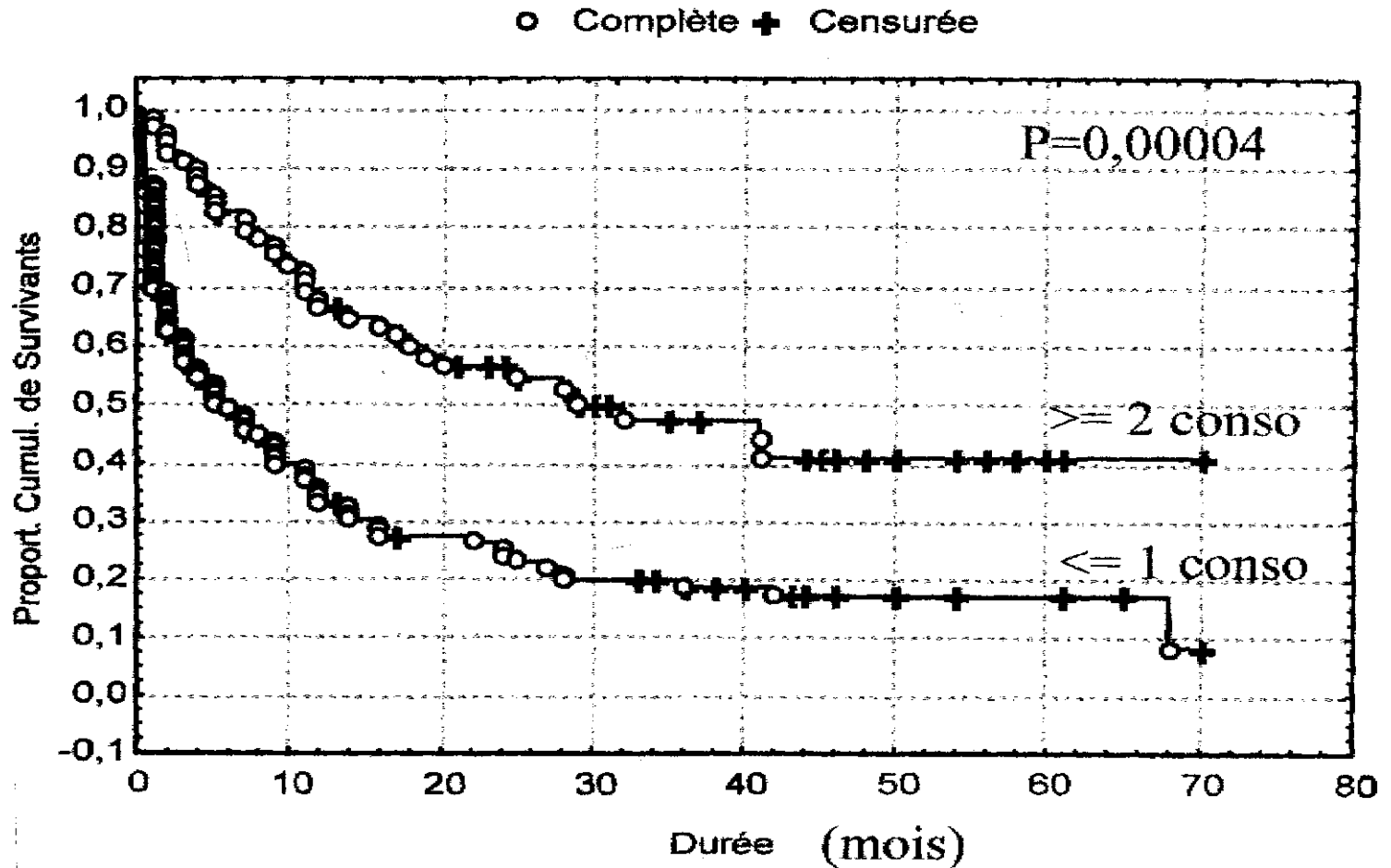
Age ≥ 30 ans

P = 0,01

Survie globale selon le caryotype



Survie globale selon le nombre de consolidation



CONCLUSION

- 1 – Améliorer le taux de RC (68 %)
- 2- Diminuer décès induction (21%)
- 3- Diminuer taux de rechute (55%)
- 4- Augmenter nombre d'allogreffes
- 5- Préciser la place de l'auto CSP
- 6- Mettre en place un protocole commun de prise en charge des LAM de l'adulte en Tunisie

- **Standardisation du bilan initial**
 - **Classification cytologique FAB**
 - **Caryotype médullaire : cytogénétique conventionnelle**
- **PRINCIPES DE BASE DU TT D'INDUCTION**
- **Chimiothérapie d' induction**
 - **Pas de double induction :**
 - . **↑ taux RC dans les protocoles J21 J22, pas d'↑DFS et SG**
 - . **↑ durée neutropénie**
 - **Pas d'AHD :**
 - . **↑ décès toxiques sans modifier taux RC**
 - **Pas d'adjonction de 3ème drogue**
 - . **N'↑ pas RC et SG ↑SSM**
 - . **Toxicité digestive diarrhée +++**
 - **Induction 3+7 :**
 - Idarubicine : 12mg/m² x 3j**
 - Aracytine : 200 mg/m² x 7j**

PRINCIPES DE BASE DU TRAITEMENT DE POST RC

La consolidation repose sur une stratification selon l'âge, la cytogénétique et l'obtention ou non de la RC après 1 cure

3 groupes à risque sont définis :

- Groupe 1 : t(8,21) avec ou sans autres anomalies ,

inv (16)/ t(16,16)/ , del (16q), t(15 ; 17) ,

et RC 1 induction

- Groupe 2 : RC 1 induction et cytogénétique intermédiaire :

Normal , +8 , 11q23, del(9q) , del(7q),+21 , +22.

- Groupe 3 : non RC 1 induction et /ou cytogénétique

défavorable : del(5q), -5,-7, anormal (3q), caryo-
complexe (> 5 anomalies)

PRINCIPES DE BASE DU TRAITEMENT DE POST RC

- **Allogreffe MO :**
 - Donneur HLA
 - Age \leq 40 ans
 - Groupe 2 et 3
- **Chimiothérapie :**
 - Groupe 1 : quelque soit l'âge
 - \leq 40 ans AHD 18g/m² x 3 cures
 - > 40 ans 3 conso MRC10
 - Groupe 2 et 3 > 40 ans et \leq 40 ans sans donneur HLA
- **Autogreffe : \pm Groupe 2**

TRAITEMENT DE POST RC (age \leq 40 ans)

GROUPE 1

AHD : 18g/m² (3g/m² toutes les 12h x 3 j) x 3 cures

(J1 J3 J5 intercalé ↓ toxicité neurologique)

Pas d'anthracycline associée

(CALGB 3-4 cures 18g/m²/ sans anthracycline → 60 % DFS)

TRAITEMENT DE POST RC (age \leq 40 ans)

GROUPE 2

Donneur HLA → allogreffe MO

- Cure de consolidation avant allogreffe MO
- Conso peu toxique et non délétère pour le post greffe
- **Pas d'A HD** car ne ↓ pas les rechutes

→ Consolidation idem induction plus courte (3-5)

avec changement d'anthracycline Dauno : 45mg/m²

(moins coûteuse)

TRAITEMENT DE POST RC

(age \leq 40 ans)

GRUPE 2 :

PAS DE DONNEUR HLA → protocole MRC10

→ DFS à 7 ans 40 %

- 3 cures de consolidation (7+3+5 , MACE , MidAC)

- Conso n°1 : Arac 100mg/m² x 2/j x 7j
Dauno 50mg/m² J1 J3 J5
VP16 : 100mg/m² J1 J2 J3 J4 J5
- Conso n°2 : Amsa 100mg/m²/j x 5j
Arac : 200 mg/m²/j x 5j
Etoposide : 100mg /m² x 5j
- Conso n°3 : Novantrone : 10mg/m² x 5 j
Arac : 1g/m²/ x2/j J1 J2 J3

TRAITEMENT DE POST RC

(age \leq 40 ans)

GROUPE 3 \leq 40 ans

2 situations :

- Situation 1 : Donneur HLA**
 - . Conso 3+5 puis allo**
- Situation 2 : pas de donneur HLA**
 - . 3 conso : MRC10**

GROUPE 3 $>$ 40 ans

- . 3 conso : MRC10**

LE TRAITEMENT MENINGE

- Indications du traitement méningé préventif

- . LAM4- M5 et LAM \geq 50.000GB

- . 6PL triples en 3 mois

Methotrexate : 12mg/m²

Aracytine : 20mg/m²

Depomédrol : 40mg

- . Irradiation du SNC jusqu'à C2 à 18Gys

-Traitement d'une localisation méningée initiale

- . PL tous les 2 js jusqu'à disparition de la blastose

méningée puis 6PL en 2 mois

- . Irradiation du SNC jusqu'à C2 24Gys

PLACE DU GCSF DANS LE TRAITEMENT DES LAM

GCSF diminuerait :

- durée neutropénie**
- N jours d'hospitalisation**

GCSF recommandé à chaque consolidation

5 μ g/kg/j \rightarrow PNN > 1000 2 jours de suite

TRAITEMENT DES RECHUTES

Allogreffe chez tous les sujets ≤ 35 ans ayant un donneur

1 / Donneur HLA :

- Rechute ≤ 18 mois RC

*** Induction : . AHD (si non utilisé auparavant)**

. Anthracycline \pm Fludarabine

RC : conso 3+5 et allogreffe

non RC : hors protocole

- Rechute $>$ à 18 mois

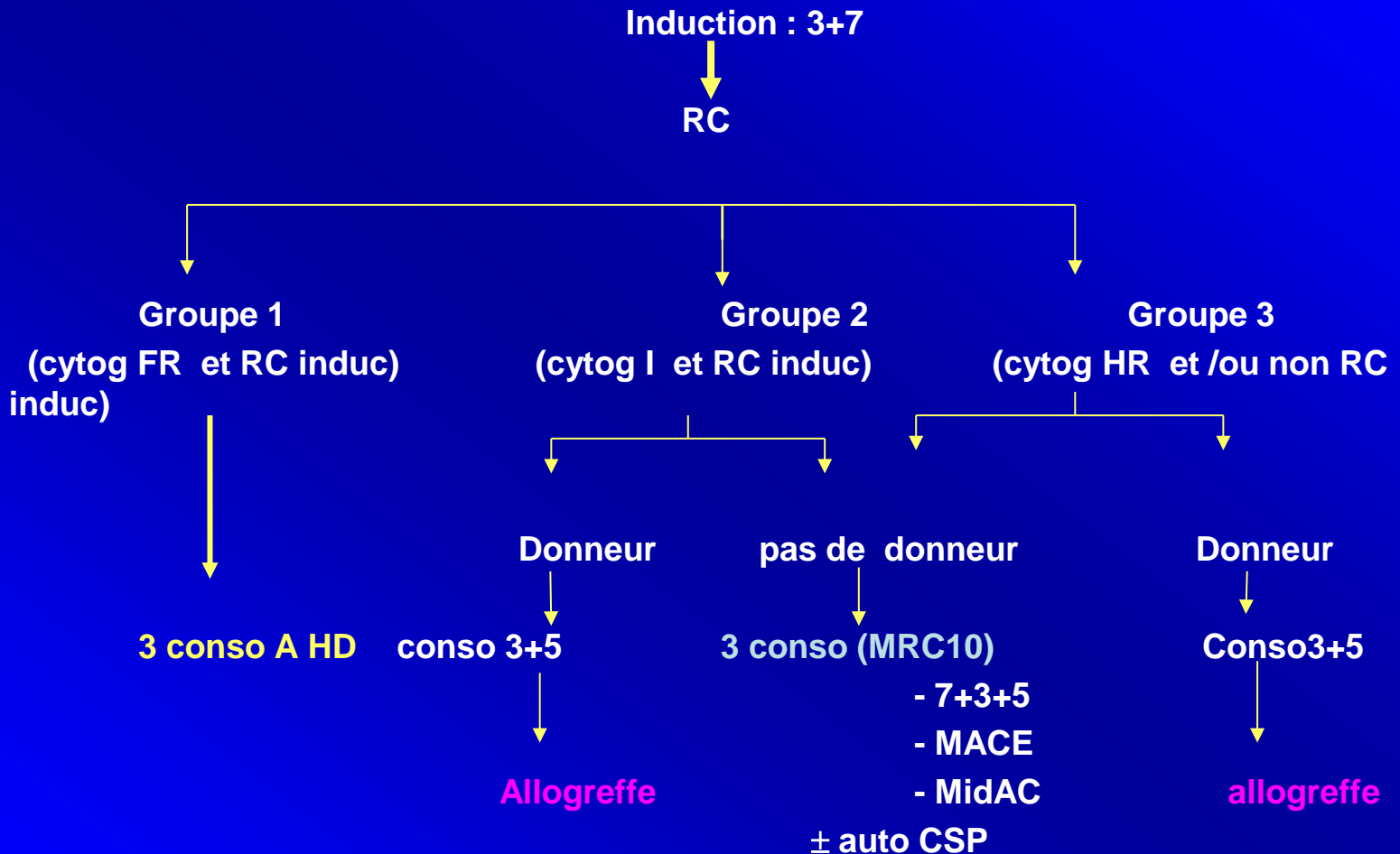
*** Induction : 3+7**

RC : conso 3+5 et allogreffe

Non RC : hors protocole

2/ Pas de donneur : hors protocole

LAM ≤ 40 ans



LAM > 40 ans et \leq 55 ans quelque soit le groupe de risque

Induction : 3+7



Rémission complète



- 3 conso (MRC10)
- 7+3+5
- MACE
- MidAC
- ± auto CSP

PAS D'AHD ET PAS D'ALLOGREFFE

FAISABILITE DU PROTOCOLE

23 PATIENTS Avril 2003 Janvier 2004

Phase d'induction

Décès toxiques : (10,5 %)

- Durée médiane aplasie : 16 js (10-31j)
- Nombre d'épisodes fébriles : 54 (2 épisodes /malade)

Phase du traitement de consolidation

- Durée neutropénie et Nb d'épisodes fébriles

Durée neutropénie	Nbre d'épisodes fébriles
ADE : 6 js (3-10j)	17 1/ m
MACE : 16js (12-21j)	13 1/ m
MIDAC : 27js (20-28j)	11 1/m

- Durée neutropénie cures AHD : 10 js , 10js ,11js

EVALUATION PRELIMINAIRE DE NOTRE STRATEGIE THERAPEUTIQUE

46 LAM (18-55 ans)

- Avril 2003 → Septembre 2004
- 22H/ 24 F
- Age médian : 40 ans (18-53 ans)
- 56 % (26/46) âge ≥ 40 ans
- Taux médian de GB au diagnostic : 13400 (1100-285 000/mm³)
- Classification FAB

LAM0	LAM1	LAM2	LAM4	LAM5	LAM6	LAM7	SMD Trans
1	13	16	3	7	3	0	3

M1 + M2 : 63 %

ETUDE CYTOGENETIQUE

- Informative : 42 patients
- Absence de pousse : 3 patients
- NF : 1 patient

FR	RI	HR
t(8;21)+ der 11 t(8;21) t(8;21) t(8,21) +add 16p13 t(8;21) t(8;21) Inv 16 t(8;21)	+8 , +22 5 p14p34 del 3q 23q 27 2 (trisomie 8) del 9q XXY 24 N	t(8 ; 11;16;21) ; +5 ; +8; 10 add 5q 34 ; +21 ; del 3p 32 ≥3 anomalies 5 ; 7
8 (19 %)	31 (73,8%)	3 (7 %)

- RI : 73,8 %
- Caryotype normal : 24/42 : 57,14 %
- t(8;21) : 7/42 : 16,67 %

RESULTATS THERAPEUTIQUES I

- Taux de rémission complète :
 - Après 1 induction : 33/46 : 71,73 %
 - Après 2 inductions : 36/46 : 78,26 %
- Absence de RC après 2 cures d'induction
 - 10 patients
 - 7 décès (15,21 %)
 - 3 échecs (6,5 %)

RESULTATS THERAPEUTIQUES II

- Décès à l'induction : 7 sepsis

6/7 âge \geq 40 ans

47 ans	46 ans	50 ans	31 ans	40ans	43 ans	48 ans
Choc septique E.Fecalis	SDRA Pn	Choc septique	Pneumopathie à Pseudomonas Résistant à l'Imipineme	SDRA Pn	Cellulite Perinée+ Choc septique pseudomonas Résistant Imipinème	Choc septique

- Décès conso : sepsis 13,8 %

RESULTATS THERAPEUTIQUES III

Allogreffe de moelle osseuse : prévue si sujet ≤ 40 ans

- 19 patients ≤ 40 ans candidats à une allo MO

Fait : 14/19 (74 %) \rightarrow donneur 10/14 : 71 %

- Typage HLA

NF : 5 (35-40 ans) allo discutée : 36 %

• 8 Allogreffes (19,5%) patients en RC

-7 en RC1 et 1 en RC2 t(8;21)

- 6 vivants en RC1 (1 avec 1 GVH chronique extensive)

- 2DCD (1 rechute + 1TRM)

AUTOGREFFE DE CSP

- Prévus dans le groupe RI
- Aucune auto CSP réalisée
- 10 candidats auto CSP



→ Pb de recueil CSP

Après 1 conso ? 2 conso ?

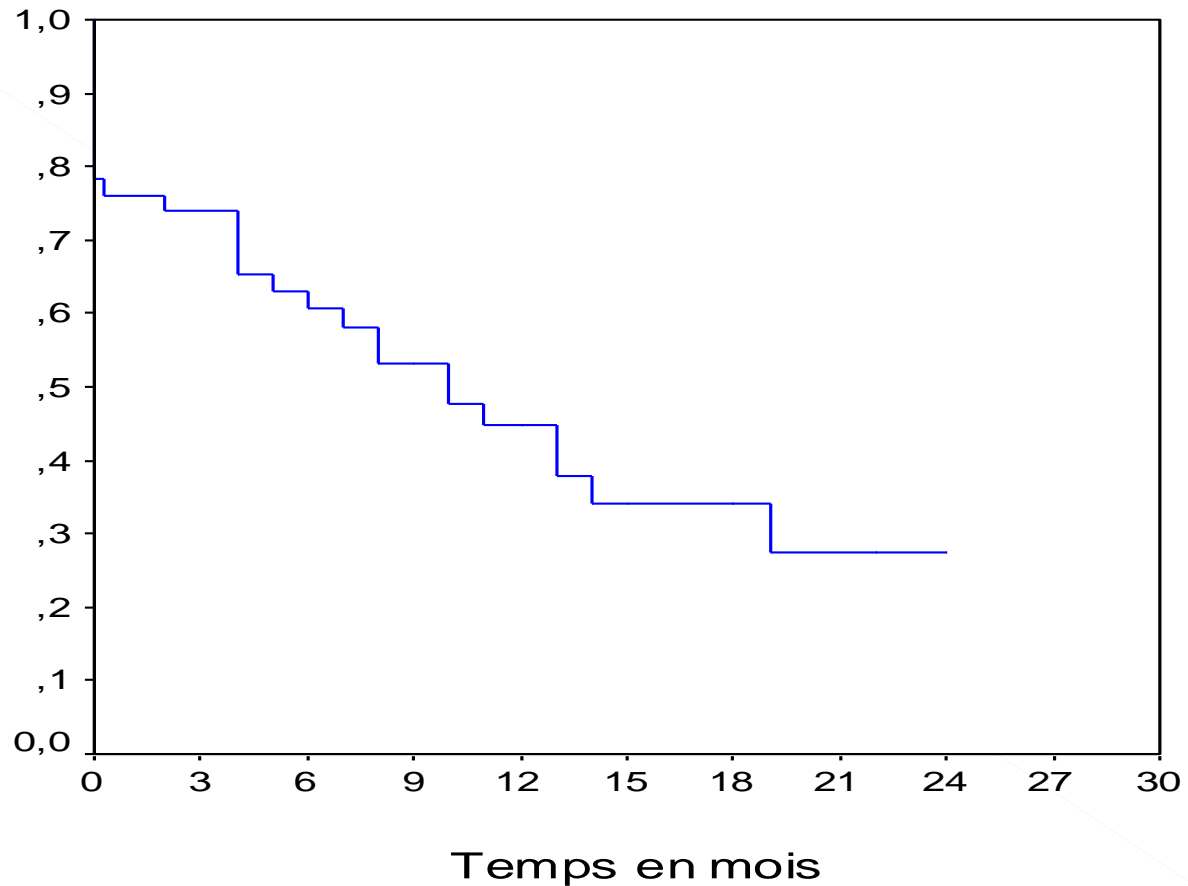
RESULTATS THERAPEUTIQUES IV

- Etude des rechutes :
 - Taux de rechutes : 30,55 % (11/36)
 - Délai médian 11m (4m-19 m)
 - Taux de rechutes en fonction du risque
 - . RF : 75 % (6/8) – 6/7 (t 8;21)
→ p : 0,04
 - . RI + HR : 17,85 % (5/28)
- Taux très élevé de rechutes dans LAM t(8;21) : 6/8
4/6 rechutes neurologiques

ETUDE DES RECHUTES

Age	Cytogenetique	Siège	Délai	Ratt	Donneur	DN
33	t(8;21)+der11	MO+ SNC	14m	Oui	+	DCD RC2
41	+8,+22	MO	7m	Non	NF	DCD
40	Echec de pousse	MO	8m	Non	NF	DCD
37	Normal	MO	6m	Non	Nf	DCD
39	N	MO	19m	Oui	+	Allo prévu
20	t(8,21)+add 16p13	MO	13m	Oui	-	Vivant RC2
43	t(8;21)	SNC+ MO	11m	Oui	NF	Vivant (rattra)
20	t(8,21)	MO+SNC	4m	Oui	-	DCD
43	N	MO	13m	Non	NF	DCD
48	t(8;21)	MO	13m	Oui	NF	Vivant RC2
30	t(8:21)	MO+SNC	10	Oui	NF	Vivant en échec

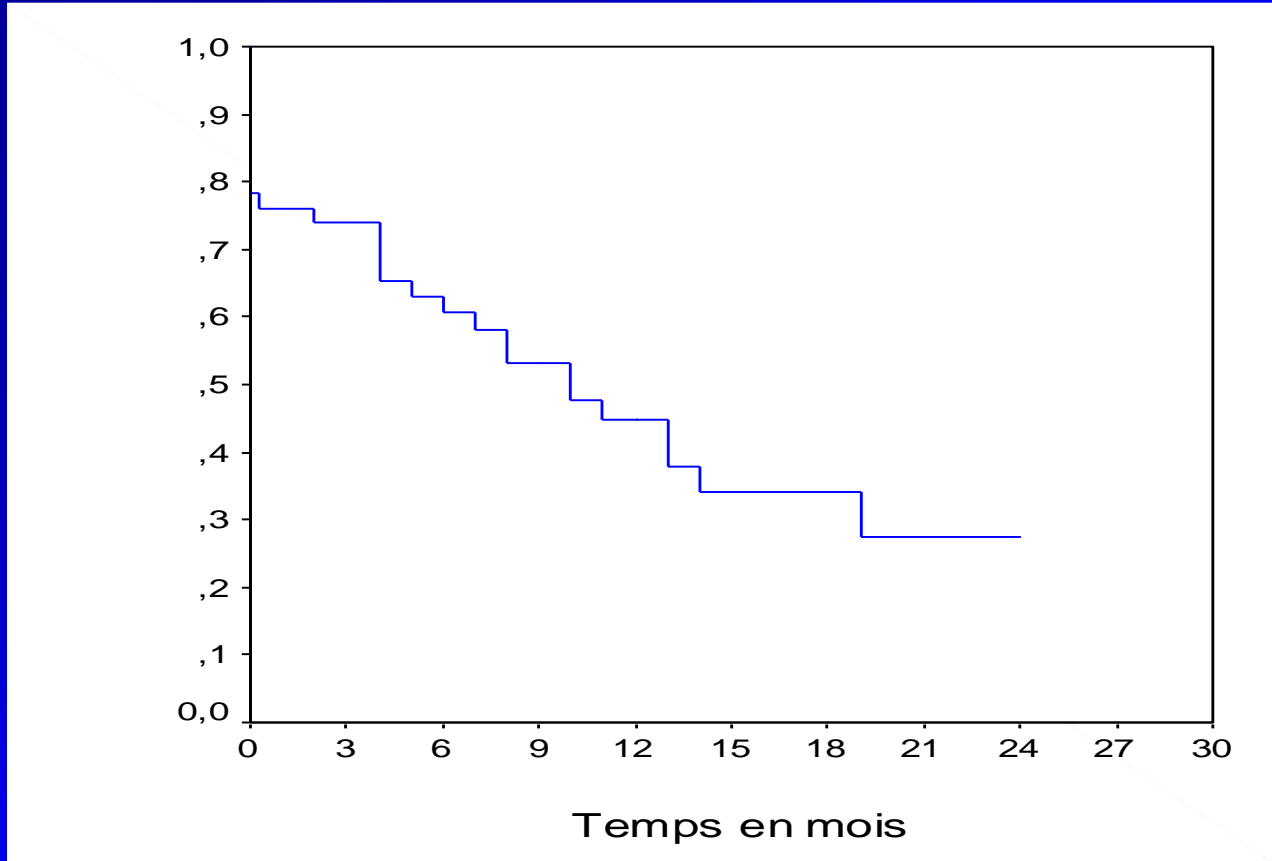
SURVIE GLOBALE



Survie globale à 12 m : 52,66%

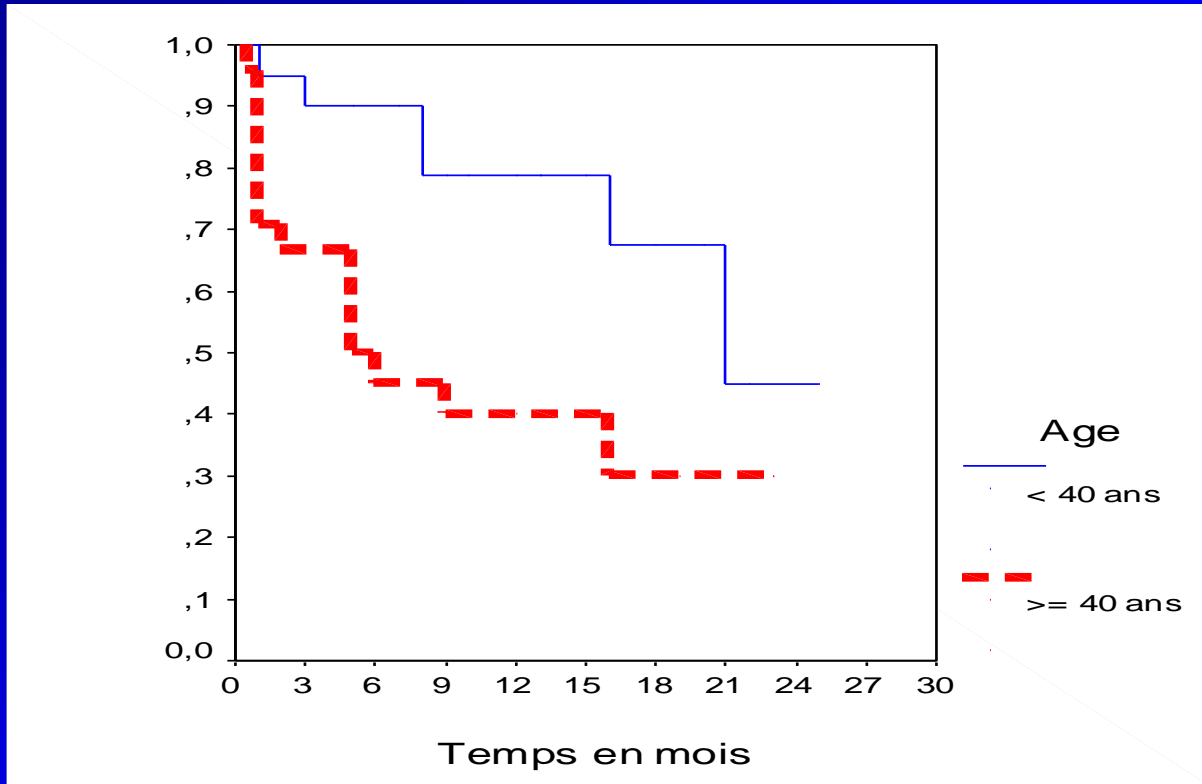
Médiane de survie globale : 16 mois

SURVIE SANS EVENEMENTS



Survie sans événements à 12 m : 44,88%
Médiane de survie sans événements : 10 mois

SG EN FONCTION DE L'AGE



	≥ 40 ans	< 40	P
SG 12 m	40 %	78,75%	0,01
SSE 12 m	30,33 %	67,27 %	0,11 NS

SG ET SSE SELON LES GROUPES DE RISQUE

	RF	RI	P
SG 12 m	83,33 %	40,64 %	0,06
SSE 12 m	52,50 %	39,41 %	0,6

- Pas de différence significative alors qu'il devrait y avoir Un avantage net en faveur F.R
- Nb élevé rechutes dans le groupe RF → mauvaise SSE

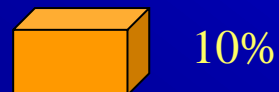
CONCLUSION (1)

- Résultats non satisfaisants malgré
 - ↑taux RC 68 % → 78 %
 - ↓Décès induction 21% → 15 %
- Taux très élevé de rechutes précoces dans le groupe FR
 - Rechutes neurologiques +++
 - 3 AHD 18 mg/m² pas suffisant ?
- Prophylaxie méningée systématique ?
- Changer protocole traitement pour groupe FR ?

TRAITEMENT POST RC1 POUR LE GROUPE1

Quel traitement post-RC1 pour ce groupe faible risque ?

1 - Allogreffe MO



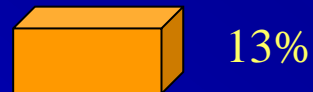
2 - Arac-HD 18 g/m² x 4



3 - Arac HD 18 g/m² + anthracycline x 2 ou plus



4 - MRC10



CONCLUSION (2)

- Pas d'évaluation du taux de rechutes tardives et de la SSE car pas assez de recul

20 % allo MO alors qu'il existe un donneur HLA :
dans 70 % de cas

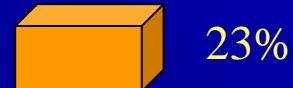
Tous les patients allo ont un âge ≤ 35 ans

- 56 % de nos patients âge ≥ 40 ans
→ ↑ nombre allo MO , ↑ limite âge

TRAITEMENT POST-RC1 POUR LES GROUPES 2-3

Quelle est la limite d'âge pour l'allogreffe génétique ?

1 - ≤ 35 ans

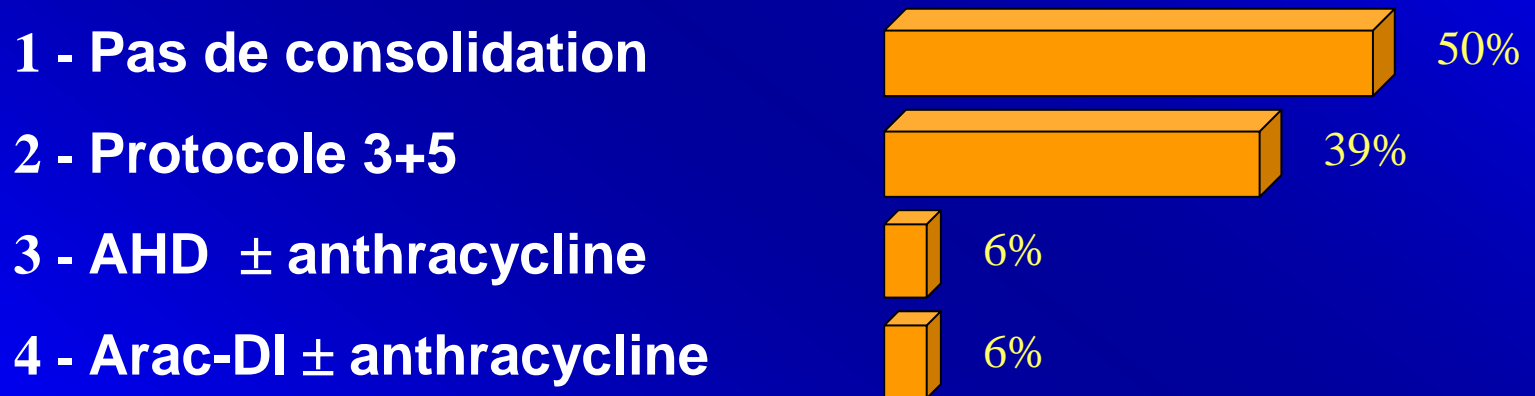


2 - ≤ 40 ans



TRAITEMENT POST-RC1 POUR LES GROUPES 2-3

Quelle consolidation effectuer avant l'allogreffe ?



CONCLUSION (3)

- **Aucune auto CSP réalisée**
 - **Indications restent discutées**
 - **Problème dans le recueil des CSP**

TRAITEMENT POST-RC1 POUR LES GROUPES 2-3

En l'absence de donneur géno-identique, faut-il faire une autogreffe de CSP ?

- HR : survie (13-19 % à 5 ans) quelque soit le traitement

- RI :

MRC10 : Auto ↑ la DFS mais survie idem

USI : CT > auto pour la survie

TRAITEMENT POST-RC1 POUR LES GROUPES 2-3

Combien de consolidations doit-on faire avant le prélèvement de CSP ?

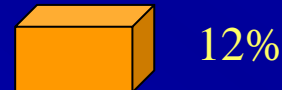
1 - Après 1 consolidation



2 - Après 2 consolidations



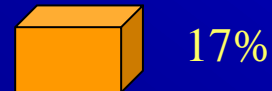
3 - Après 3 consolidations ou plus



LAM EN RECHUTE

Quelle chimiothérapie de rattrapage choisir pour les rechutes précoces (≤ 12 mois de RC) ?

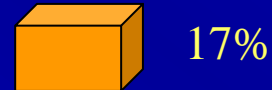
1 - Protocole 3+7



2 - AHD + anthracycline



3 - FLAG



LAM EN RECHUTE

Quelle chimiothérapie de rattrapage choisir pour les rechutes tardives (> 12 mois RC) ?



LAM EN RECHUTE

En l'absence de donneur géno-identique faut-il autogreffer les malades en RC2 ?

1 - oui pour les groupes 1 et 2



2 - oui pour les 3 groupes



3 - non pour les 3 groupes



