

**RESULTATS DU PROTOCOLE
APL 93 DANS LE TRAITEMENT
DE 34 LAP
Expérience Tunisienne**

R. JEDDI Service d'hématologie H.A.O

AVANT 1997

- **Diagnostic de LAP : critères morphologiques**
- **Pas d'étude cytogénétique (ni moléculaire !)**
- **Pas d'étude immunophénotypique**
- **Traitement idem les autres LAM**
- **Aucune évaluation thérapeutique**

APRES 1997

1997 :

- Diagnostic LAP : morphologie + cytogénétique
- Introduction de l'ATRA → protocole APL 93 : Groupe B et C pour l'induction et groupe 3 pour l'entretien.

2000:

- Etude immunophénotypique systématique

2004 :

- Monitoring de la MRD : PML/RAR α
- Traitement LAP:protocole LPA 99(PETHEMA)

PRESENTATION DE L'ETUDE

- Etude rétrospective de 34 cas de LAP
- inclusion entre 1998 et 2004 (8,9% des LAM)
- Dg (+) : LAM3 (FAB) + t(15;17)
- Evaluation du protocole APL 93
 - Caractéristiques des patients
 - Analyse de la RC
 - Etude de la SSE
 - Etude des rechutes
 - Etude de la SG

PRESENTATION DE L'ETUDE

- Etude de la RC , de la SSE, et la SG en fonction de :
 - Age : < 20 ans vs > 20ans
 - Groupe de risque : RF,RI, HR
 - Cytogénétique : t(15;17) seule vs associée à des anomalies additionnelles
- Recherche d'une différence statistiquement significative au seuil de 0,05 par le test logrank.

PROTOCOLE APL 93 UTILISE

Groupe B (GB < 5000/mm³)

ATRA : 45mg/m²/J → RC
Dauno : 60mg/m²/J J3→J5
AraC : 200mg/m²/ J3→J9

Groupe C (GB > 5000/mm³)

ATRA : 45mg/m²/J → RC
Dauno : 60mg/m²/J J1→J3
AraC : 200mg/m²/ J1→J7

(20)



(14)

Dauno : 60mg/m²/J J1→J3
AraC : 200mg/m²/ J1→J7

Dauno : 45mg/m²/J J1→J3
AraC : 1000mg/m²/12h J1→J4

Entretien = Groupe 3

6 MP : 90mg/m²/J
ATRA : 45mg/m²/J 15 J/ 3 mois
MTX : 15mg/m²/sem

x 2 ans

CARACTERISTIQUES DE NOS PATIENTS

Nombre de patient **34 : 19 F et 15 H**

Age médian **28 ans (6-60 ans)**

Taux médian de GB **3000/mm³ (600-97000/mm³)**

Taux médian de Pq **24 000/mm³ (2000-127000/mm³)**

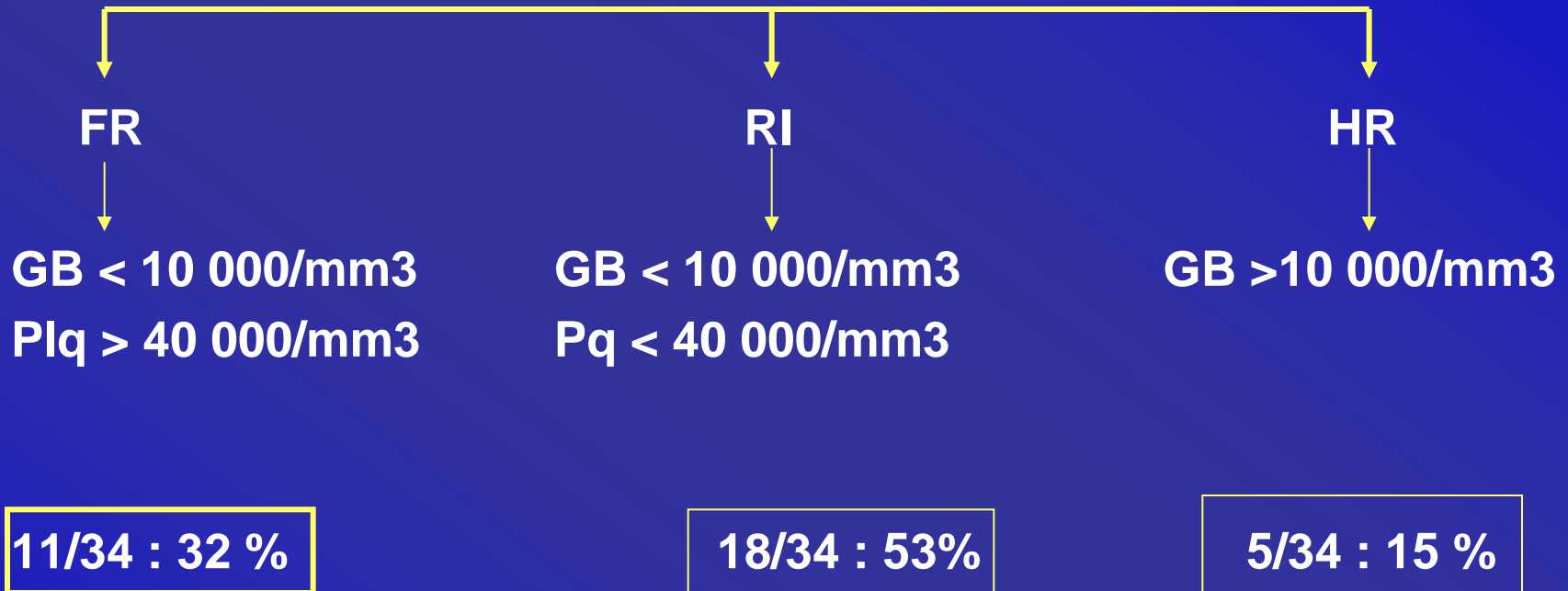
M3 hypergranulaire **33/34**

M3 variante **1/34**

ETUDE CYTOGENETIQUE

- **t(15,17) seule = 25/34**
- **t(15;17)+ anomalies additionnelles = 9/34** **26, 47%**
 - **Anomalies du 8 (3)**
 - . + 8
 - . Add 8p 23
 - **Anomalies du 9(2)**
 - . Add 9q
 - . Del 9 (q12;q21)
 - **Autres anomalies**
 - . i der 17q
 - . Add 15p 11 + add 5 (p 15)
 - . t (15;1;17)
 - . Chr marqueur

STRATIFICATION SELON LE MODELE PRONOSTIQUE GIMEMA/PETHEMA



ETUDE IMMUNOPHENOTYPIQUE

- Réalisée chez 11/34
- CD13,CD33,HLADR, CD34
- CD2 (*Guglielmi 1998*) et CD56 (*Ferrara 2000*) NF systématiquement
- Etude immunophénotypique 59 LAM vs 11 LAM 3

	LAM	LAM3	P
CD34	52,5 %	15 %	< 0,02
HLA DR	72 %	0 %	P < 0,001

REMISSION COMPLETE

	Notre série	APL93
RC	82%	92%
Décès	18%	7%
Résistance	0	< 1%

ANALYSE DE LA RC

		RC	Pas de RC	
Age	< 20 ans	8	1	P= NS
	> 20 ans	20	5	
Groupe de Risque	HR	8	3	P= NS
	RI	16	2	
	RF	4	1	
t (15,17)		21	4	P= NS
t (15,17)+		7	2	

F.PRONOSTIQUES DE LA RC

JALSG, MRC, GIMEMA, PETHEMA, APL 91 et 93

Age avancée.

Hyperleucocytose (> 10 000/mm³)

Notre série

- **Pas d'inclusion de malade > 60ans**
- **Effectif faible pour déceler une différence statistique significative entre les groupes de risque**

ABSENCE DE RC

6 décès et 0 maladie résistante

Age	38	37	18	36	36	42
Gr de risque	RI	FR	HR	HR	RI	HR
Cause	Choc septique	ATRA Σ	Hémorragie SNC	Hémorragie SNC	Coma Hyperosmo	ATRA Σ
J.	J10	J4	J5	J4	J27	J5

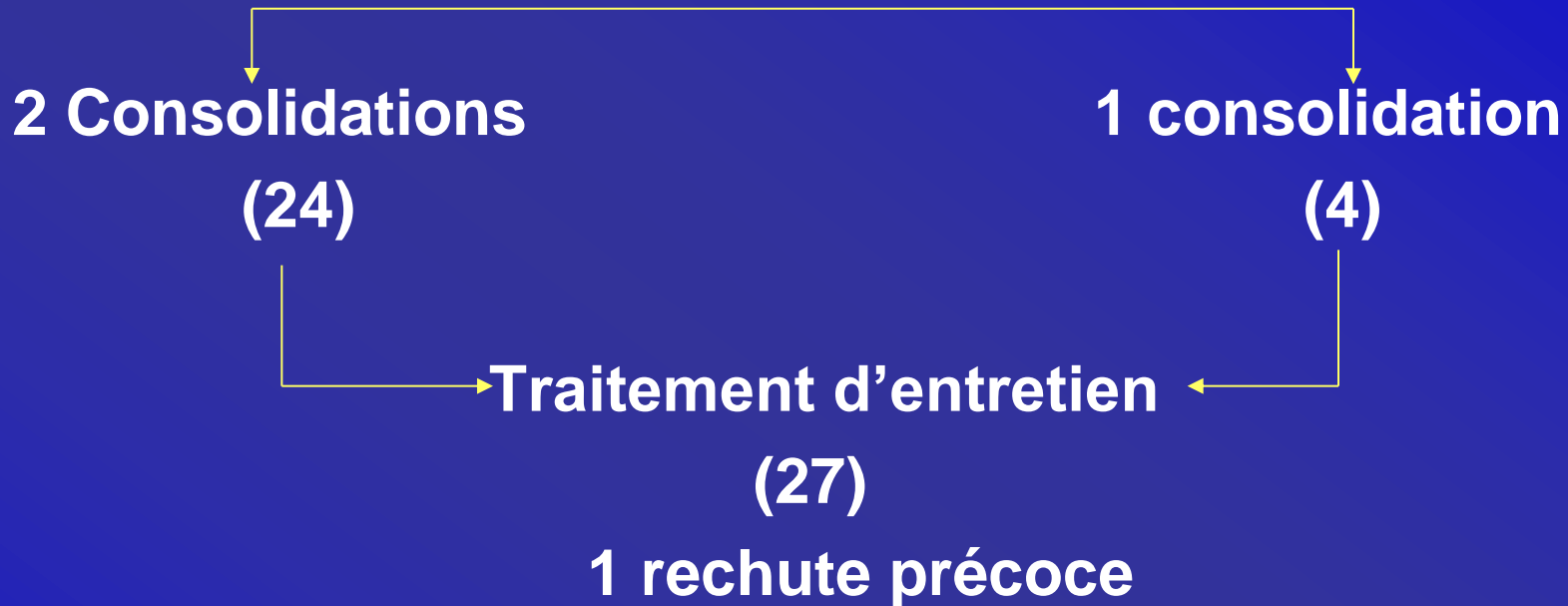
COMPLICATIONS LIEES A L'ATRA

- **ATRA $\Sigma = 3\text{cas} / 34 = 8,8\%$ \rightarrow 2 évolutions fatales.**
- **Autres complications :**
 - **Ulcérations scrotales (2) (*Levy 1998*)**
 - **Syndrome de Sweet (1) (*Arun 1998*)**
 - **Pseudotumeur cérébrale (1)**

ATRA Σ

- 1ère description Frankel 1992
- 2 études importantes : De Botton (1998)
Tallman (2000)
- Incidence : 6 à 27%
- Mortalité : 8 à 15 %
- Prévention : JALSG : CT si GB > 3000/mm³
APL 93 : CT si GB > 5000/mm³
- Traitement : US intergroup : DXM 10mg x 2/j x 3j ou +

TRAITEMENT POST INDUCTION

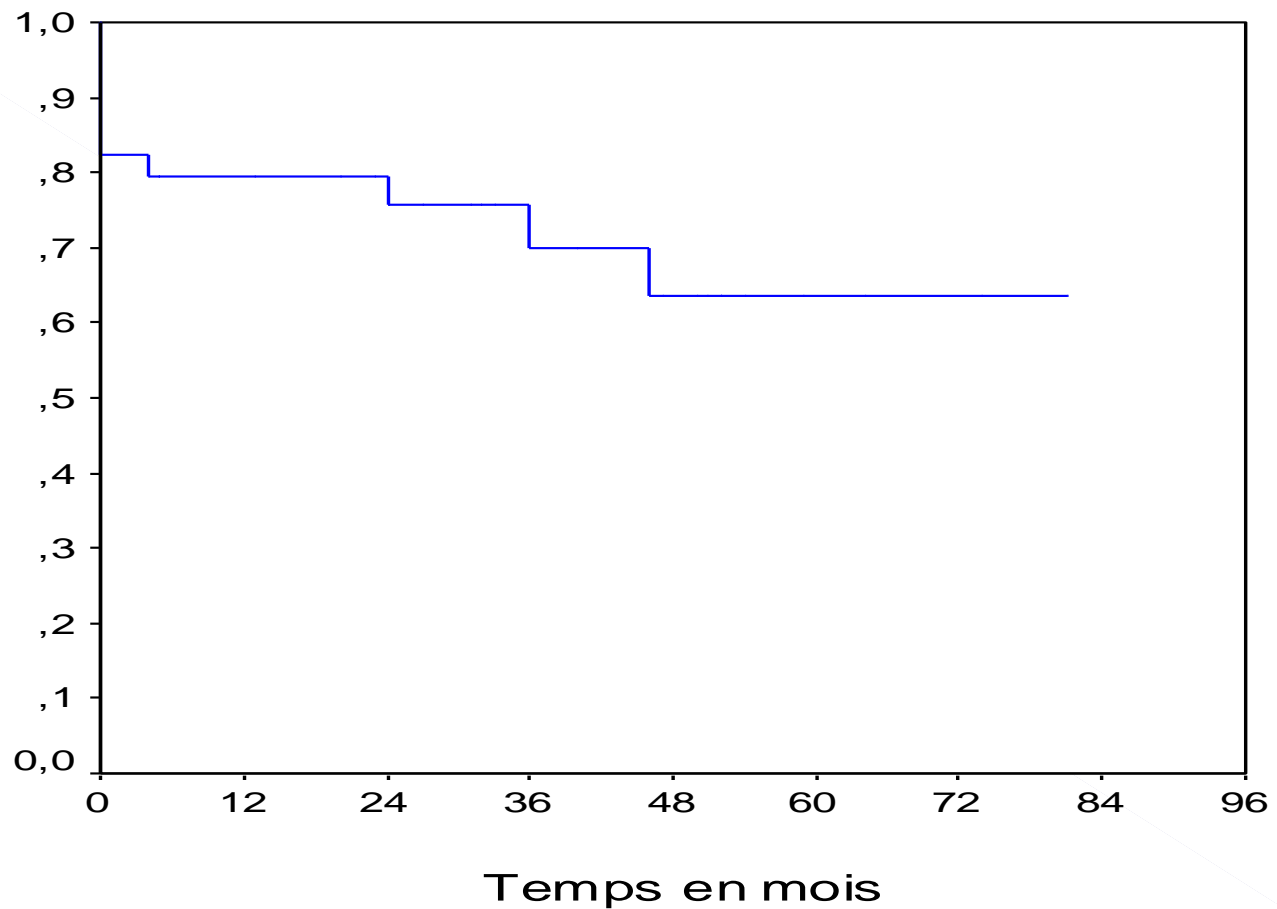


Pas de décès lors des conso dans notre série

vs

5 % dans le APL 93 (*Fenaux 1999*)

SURVIE SANS EVENEMENTS



SSE à 4 ans = 63,47 %

ANALYSE DE LA SSE

Age	> 20ans	64,65%	P = 0,69
	< 20 ans	64,81%	

Groupe de Risque	HR	47,73%	P = 0,16
	RI	67,72%	
	RF	80%	

Cytogénétique	t (15,17)	62,02%	p = 0,74
	t (15,17) +	66,67%	

VALEUR PRONOSTIQUE DE L'AGE

< 20 ans :

GIMEMA –AIEOP (Blood 2005)
RC = 96 % ; SSE = 76 % ; SG = 89 %

Traitement idem adulte

> 60 ans :

European APL Group (Leukemia 2005)

	< 60 ans	> 60 ans
RC	94 %	86 % p = 0,0014
Rechute	23,2 %	15,6 %
SG	78 %	57 % p < 0, 0001

CT moins intensive sujet > 60 ans

VALEUR PRONOSTIQUES DES ANOMALIES CYTOGENETIQUES ADDITIONNELLES

European APL Group (Br JH 2000)

Anomalies additionnelles = 26 % : + 8 = La plus fréquente

	t(15,17)	t(15,17) +	
RC	92%	95%	
EFS	76,1%	78%	p= NS
SG	79,9%	79,5%	

Aucun impact pronostique

ANALYSE DES RECHUTES

Taux de rechute = $4/28 = 14,25\%$

Age	13	25	22	26
Groupe de risque	HR	RI	RI	HR
Immunophénotypage	CD2 ⁻ CD56 ⁻	CD2 ⁻ CD56 ⁻	NF	NF
Délai	24m	46m	36m	4m
Siège	MO	MO	MO+SNC	MO
N°Conso	2	1	2	1
Rattrapage	oui	Oui	oui	oui
Suivi	Décès	Vivante	Décès	Décès

INCIDENCE DES RECHUTES

(LITTERATURE)

- 10 à 15 % (ATRA + CT)
- F. pronostique : **GB ↑** , **Statut PML/RAR α** (fin conso et suivi)
- Rechute extra médullaire :

Liso (1998)	GIMEMA	13/97
Fenaux (1999)	APL 93	3/75
Evans (1999)	MRC	3/28

TRAITEMENT INTENSIF DES RECHUTES

-Traitement des rechutes = non codifié.

-Aucune expérience avec l'Arsenic

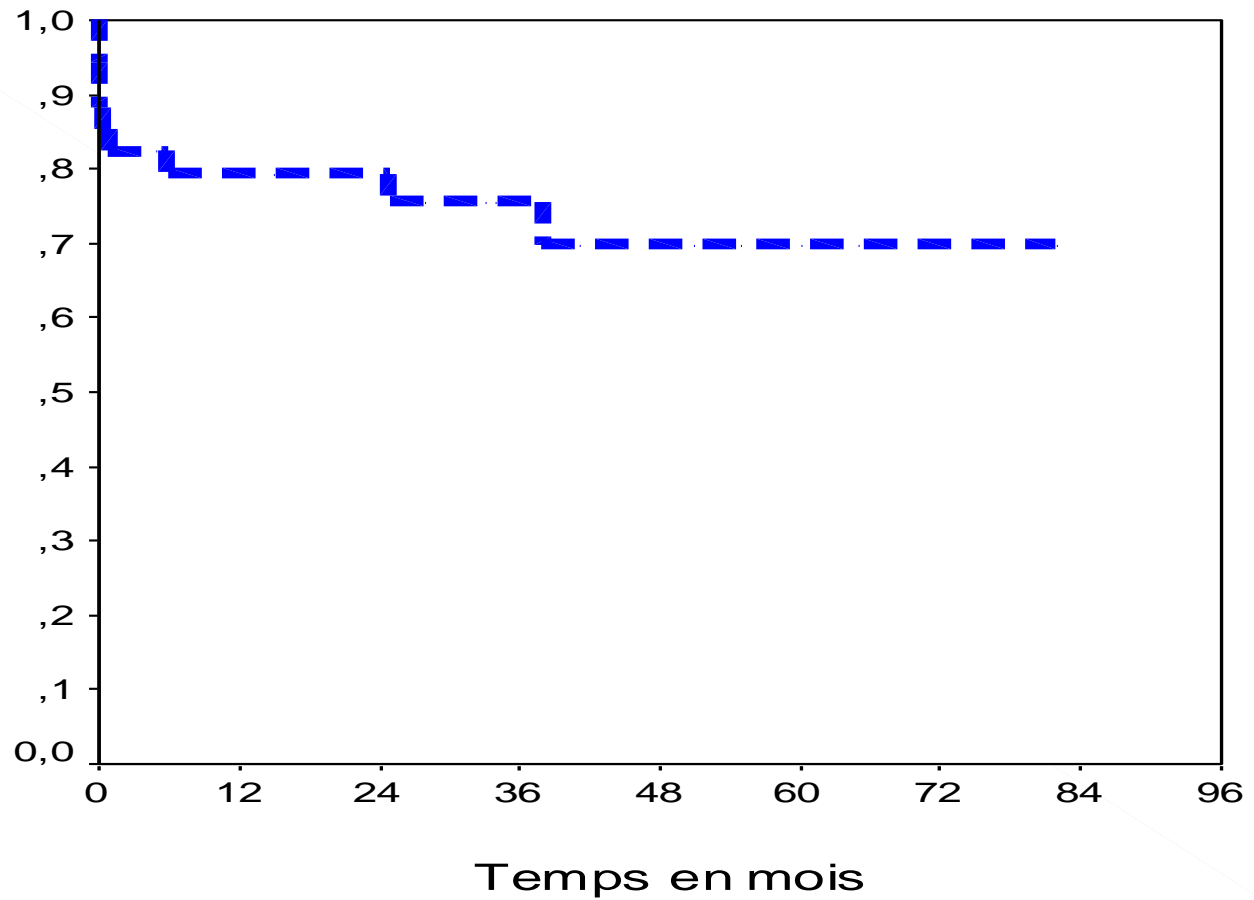
-Aucune Auto, ni Allo n'a été réalisée dans notre service

European APL groupe (JCO 2005).

	Auto	Allo	
RFS	79,4%	92,3%	p=0,19
EFS	60,6%	52,5%	p=0,11
SG	59,8%	51,8%	p= 0,04
TRM	6%	39%	

Autogreffe efficace si statut PML/RAR α - après rattrapage

SURVIE GLOBALE



SG a 4 ans = 69,72 %

ANALYSE DE LA SG

Age	> 20ans	72,73%	P = NS
-----	---------	--------	--------

< 20ans	64,81%
---------	--------

Groupe de Risque	HR	47,73%	P = NS
	RI	67,72%	
	RF	80%	

Cytogénétique	t (15,17)	62,02%	p = NS
	t (15,17) +	66,67%	

RESULTATS NOTRE SERIE VS APL 93

	Notre Série	APL93
RC	82%	92%
Mortalité Précoce	18%	7%
SSE (2 ans)	75,63%	84%
SG (2 ans)	79,3%	84%

CONCLUSIONS

Résultats assez satisfaisants cependant :

- Etude rétrospective
- Pas d'inclusion de sujet > 60ans

Depuis Août 2004 :

- Traitement selon le protocole LPA 99 (PETHEMA)
- Monitoring régulier de PML/RAR α
- 9 malades inclus = 3 en cours d'induction
2 en cours de conso
4 en cours d'entretien (100% RC).

LPA 99

INDUCTION

ATRA 45 mg/m² J1 max j90
Ida 12mg/m² j2 j4 j6 j8

CONSO 1

FR

ATRA 45 mg/m² j1- j15
Ida 5mg/m² j1-j4

RI et HR

ATRA 45 mg/m² j1- j15
Ida 7mg/m² j1 - j4

CONSO 2

ATRA 45 mg/m² j1 -j15
MTZ 10 mg /m² j1- j5

CONSO 3

ATRA 45 mg/m² j1- j15
Ida 12 mg/m² j1

ATRA 45 mg/m² j1- j15
Ida 12 mg/m² j1-j2

ENTRETIEN

6 MP 50 mg/m²/j
ATRA 45mg/m² j1 j15/3mois
MTX 15mg/m²/sem

QUESTIONS

- 1- Place de l'Ara C dans la conso de la LAP?
- 2- Place du traitement intensif par auto en RC1 pour les patients HR ?
- 3- Quel est le meilleur traitement de rattrapage ?
 - ATRA + CT
 - Trioxide d'arsenic
 - Autre
- 4- Quel est le meilleur traitement en cas de RC2 :
 - Auto vs Allo ?
- 5- Place de la prophylaxie du SNC dans la LAP ?
- 6- Suivi de la MRD : périodicité ? Traitement à la rechute moléculaire ?