

Etude du profil épidémiologique et évolutif des leucémies myéloïdes chroniques en phase accélérée

Dr Ghédira H

Au nom du groupe d'étude de la LMC

Congrès Maghrébin – Alger 2016

Introduction

- La LMC en phase accélérée pose deux problèmes:
 - La définition

Introduction

- La LMC en phase accélérée

International Bone Marrow Transplant Registry (IBMTR) Criteria

- Taux de GB incontrôlable sous traitement
- Doublement rapide du taux de GB <math> < 5 </math>]

- Taux de blastose périphérique ou médullaire $> 10\%$
- Taux de blastose périphérique + promyélocytes $\geq 20\%$
- Taux de basophiles + éosinophiles $\geq 20\%$

Anémie ou thrombopénie ne répondant pas au traitement

ACA

SMG ↑ rapidement de volume

Apparition de myélofibrose

Critères de l'ELN

- Taux de blastose périphérique ou médullaire entre 15 et 29%
- Taux de blastose périphérique + promyélocytes $\geq 30\%$
- Taux de basophiles $\geq 20\%$
- Thrombopénie $< 100000 / \text{mm}^3$

ACA

Critères du WHO (World Health Organisation)

- Taux de blastose périphérique ou médullaire entre 10 et 19%
- Taux de basophiles $\geq 20\%$
- Thrombopénie $< 100000 / \text{mm}^3$ qui n'est pas en rapport avec le traitement

Thrombocytose $> 1000000 / \text{mm}^3$ ne répondant pas au traitement

ACA

Introduction

- La LMC en phase accélérée pose deux problèmes:
 - La définition
 - Prise en charge thérapeutique (résistance primaire et progression)

Objectifs

- **Déterminer le profil des LMC en PA**
- **Evaluer la réponse aux ITK des LMC en phase accélérée (PA).**
- **Comment améliorer la prise en charge ?**

Patients et méthodes

- étude rétrospective multicentrique
- entre octobre 2002 et décembre 2014:
→ 31 LMC en PA selon les critères de l'ELN.

Accelerated phase

Definition

ELN criteria

Blasts in blood or marrow 15-29%, or blasts plus promyelocytes in blood or marrow >30%, with blasts <30%

Basophils in blood $\geq 20\%$

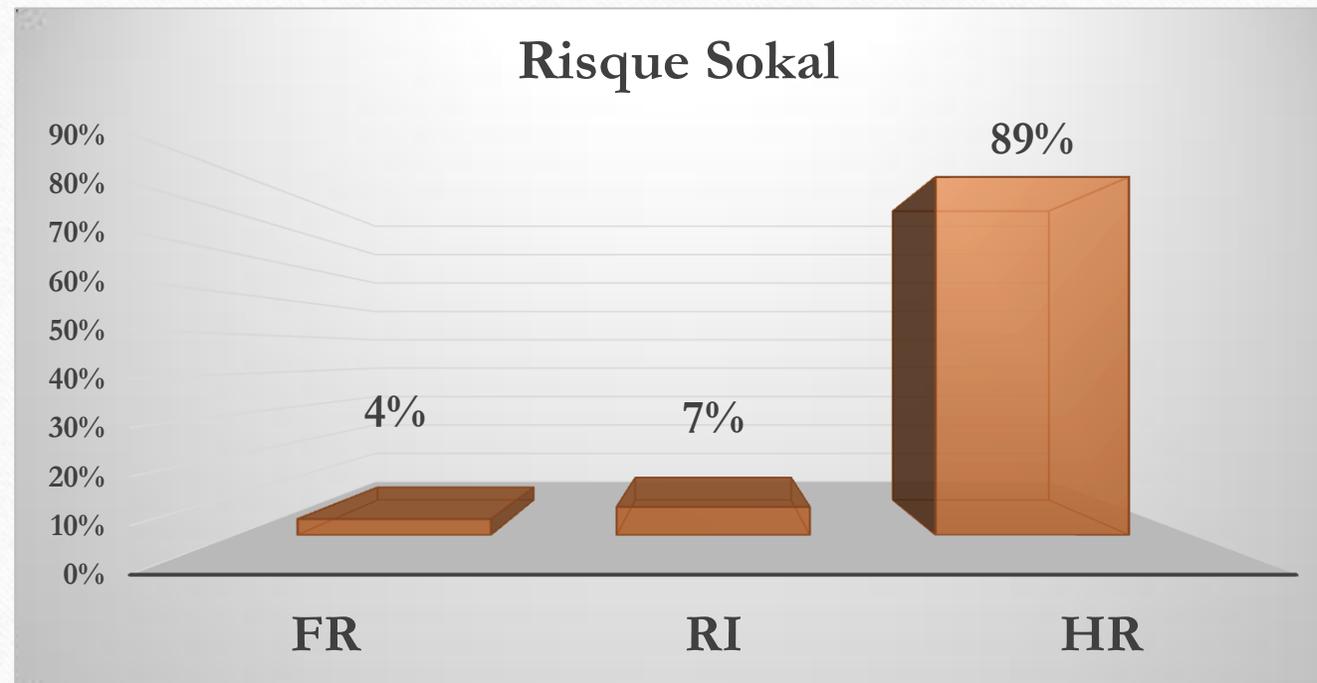
Persistent thrombocytopenia ($< 100 \times 10^9/L$) unrelated to therapy

Clonal chromosome abnormalities in Ph+ cells (CCA/Ph+), major route, on treatment

Profil des patients en phase accélérée/ phase chronique

	PHASE CHRONIQUE	PHASE ACCÉLÉRÉE	P
AGE MEDIAN	45 ans [3-85]	50 ans [12-78]	0,78
SEXE (M/F)	191/188	19/12	0,24
SMG	77,5%	96,8%	0,01
DEBORD COSTAL	12 cm [1- 35]	15 cm [2- 29]	0,001
TAUX MEDIAN DE GB	152 000/mm ³ [5 930-860 000]	135 000/mm ³ [41 000-475 000]	0,8
TAUX MEDIAN D'HB	11,6 g/dl [3,1- 22]	9,6 g/dl [5-14,4]	0,02
TAUX MEDIAN DE PLQ	345 000/mm ³ [52 800-6 310 000]	374 000/mm ³ [88 900-1 649 000]	0,27

Profil des patients en phase accélérée



Profil des patients en phase accélérée

- Les ACA étaient présentes dans 10,3% des cas
- Le taux de blastes circulants était le critère le plus fréquent pour l'accélération.

Blastose périphérique médiane = 10% [2-21]

Résultats thérapeutiques

→ 2 patients: DASATINIB en première intention 140mg/J

→ 29 patients: IMATINIB en première intention

Délai médian = 1,5 mois [0-5]

Toxicité hématologique et extra-hématologique

32%

	N (%)
Neutropénie	4 (14%)
anémie	2 (7%)
Thrombopénie	6 (21%)
<hr/>	
Pleurésie	1 (4%)
Oedème	1 (4%)
Atteinte digestive	2 (7%)

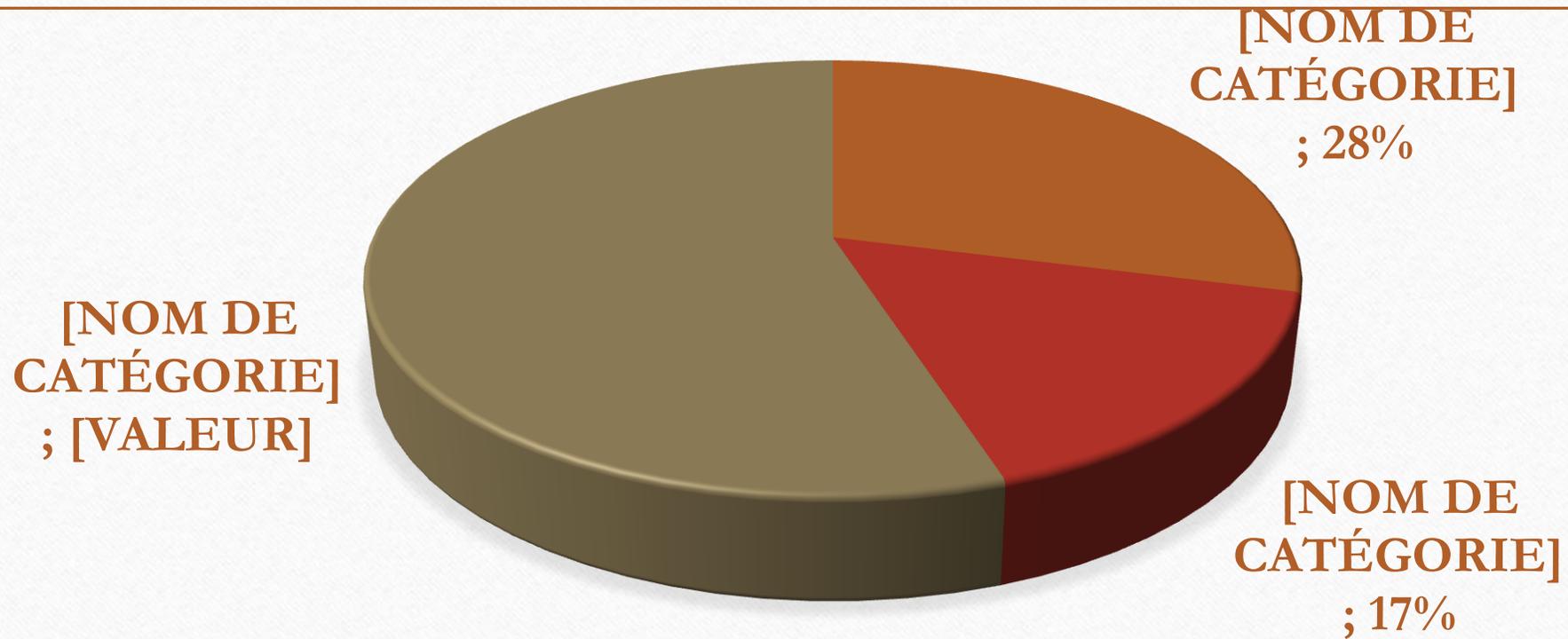
Réponse thérapeutique

	Nbre de patients évaluables	% de réponse
RHC (3M)	31	74%
RCyC (6M)	27	37%
RCyC (12M)	26	35%
RMM	23	26%

Réponse cumulée

	Nbre de patients évaluables	% de réponse	Délai médian [extrêmes]
RCyC	30	47%	6 mois [3-18]
RMM	26	46%	12 mois [3-36]
RM 4Log+	23	30%	21 mois [12-65]

Réponse selon l'ELN



Les facteurs prédictifs de réponse optimale

Etude univariée

RCyC (6M)

RCyC (12M)

RMM (18M)

Caractéristiques et évolution des patients en échec

- Dix-sept patients en échec: 65% âgés de plus de 50 ans
- 2 d'entre eux avaient une mutation T315I et H396R
- 9 patients (53%) ont présenté un évènement dans un délai médian de 12 mois [1-22]: -8 progressions en phase blastique
 - 1 rechute hématologique

→ 8 décédés

1 seul patient allogreffé → vivant

ITK2 en 2^{ème} intention

- 15 patients
- 6 sous Nilotinib et 9 sous Dasatinib
- Les indications: -2 patients pour une intolérance
 - 11 patients en échec
 - 2 patients en réponse suboptimale

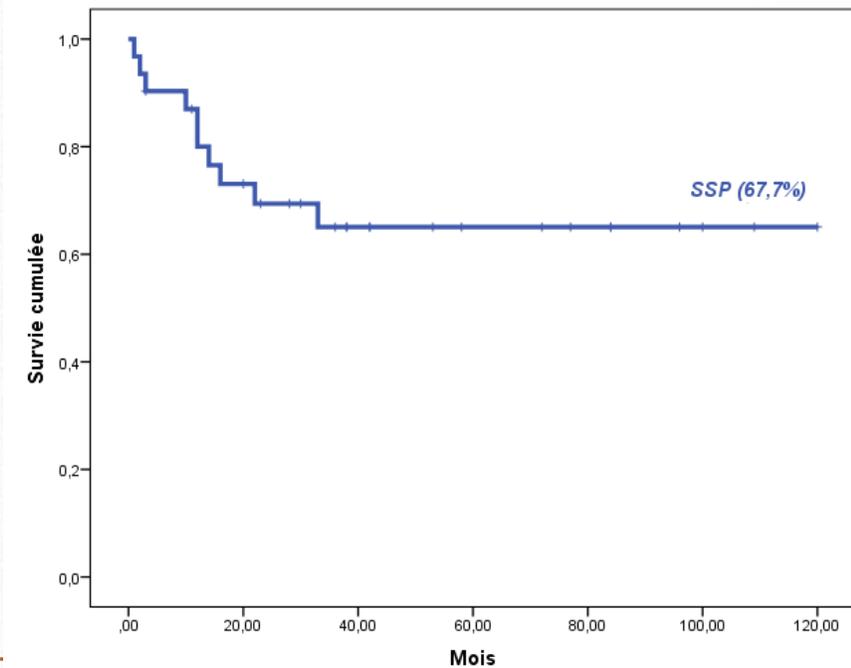
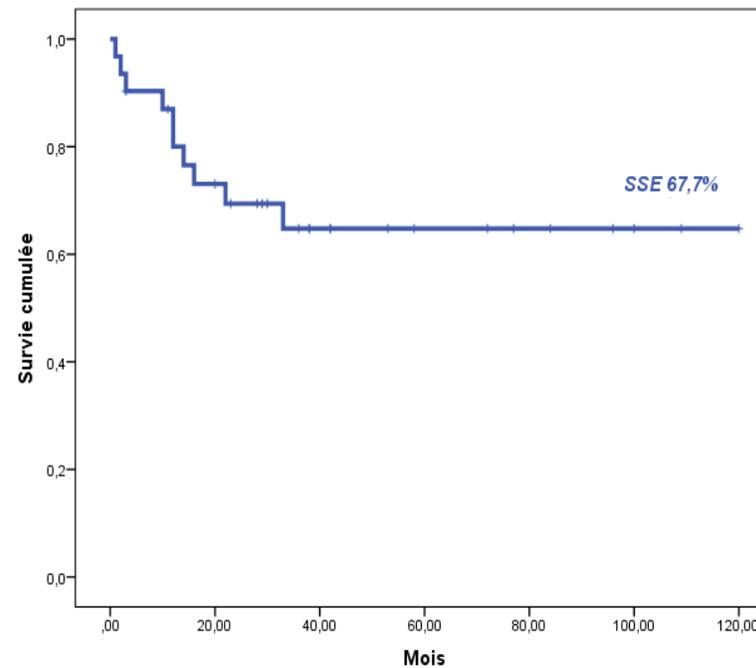
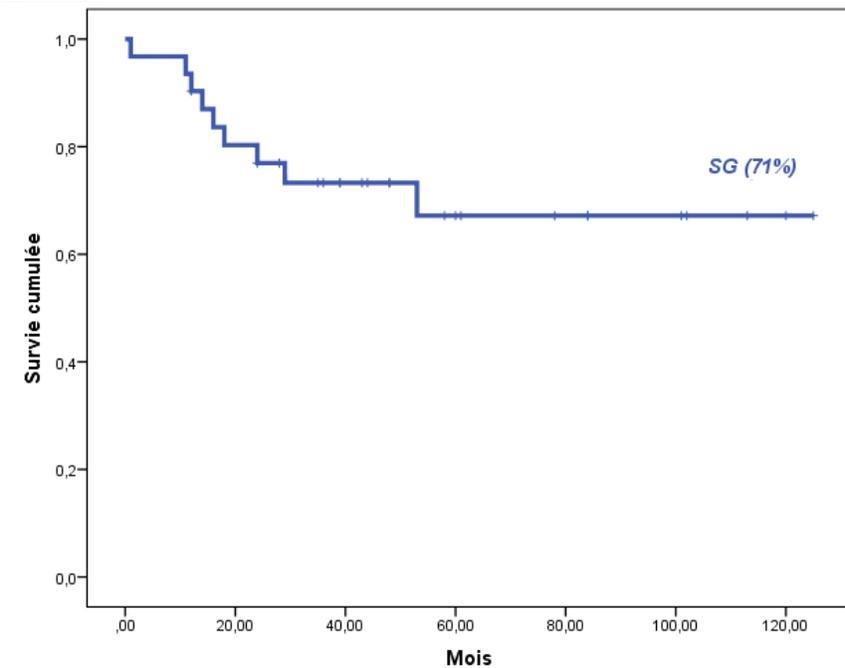
Réponse aux ITK2 en 2^{ème} intention

	Nbre de patients évaluables	RCC	RMM+	Echec	Intolérance
DASATINIB	9	0	4	2	3
NILOTINIB	6	1	2	2	1

- Quatre patients seulement ont pu recevoir une ITK2 en 3^{ème} intention:
 - 3 pour intolérance et 1 patient pour échec
- 3 patients en RMM+

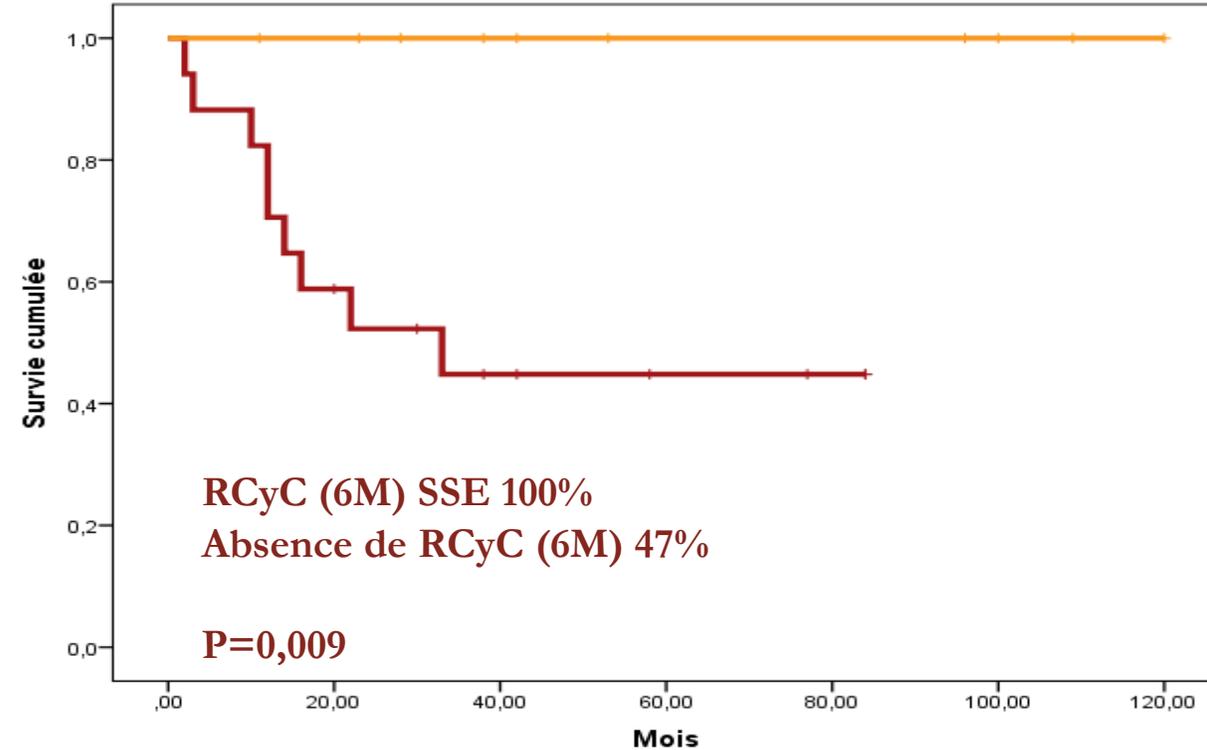
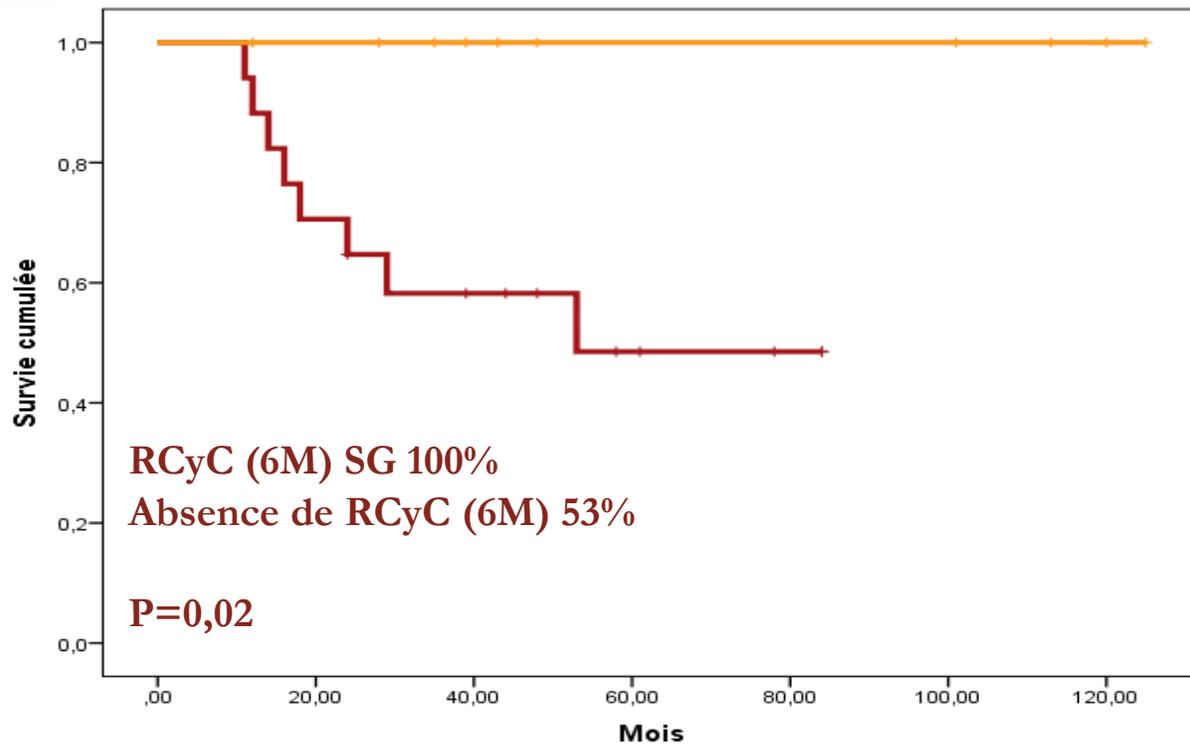
Etude des survies

- Le recul médian est de 72 mois [12-128]



Facteur prédictif de survie

- Absence de RCyC (6M)



Commentaires et conclusion

- La prise en charge des LMC en phase accélérée n'est pas optimale:
55% d'échec (Imatinib) → 53% ont eu une progression dans un délai médian de un an et n'ont pas pu être rattrapé
- La majorité des patients n'ont pas pu être allogreffé: - âge > 50ans
- progression rapide

Commentaires et conclusion

- L'allogreffe de CSH reste un atout majeur dans l'arsenal thérapeutique des phases accélérées résistantes à l'Imatinib 800mg ou aux ITK2.

Table 8. Treatment strategy recommendations for CML in AP or BP

AP and BP in newly diagnosed, TKI-naïve patients	Imatinib 400 mg twice daily or dasatinib 70 mg twice daily or 140 mg once daily Stem cell donor search. Then, alloSCT is recommended for all BP patients and for the AP patients who do not achieve an optimal response. Chemotherapy may be required before alloSCT, to control the disease.
--	--

European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013

Michele Baccarani,¹ Michael W. Deininger,² Gianantonio Rosti,³ Andreas Hochhaus,⁴ Simona Soverini,³ Jane F. Apperley,⁵ Francisco Cervantes,⁶ Richard E. Clark,⁷ Jorge E. Cortes,⁸ François Guilhot,⁹ Henrik Hjorth-Hansen,¹⁰ Timothy P. Hughes,¹¹ Hagop M. Kantarjian,⁸ Dong-Wook Kim,¹² Richard A. Larson,¹³ Jeffrey H. Lipton,¹⁴ François-Xavier Mahon,¹⁵ Giovanni Martinelli,³ Jiri Mayer,¹⁶ Martin C. Müller,¹⁷ Dietger Niederwieser,¹⁸ Fabrizio Pane,¹⁹ Jerald P. Radich,²⁰ Philippe Rousselot,²¹ Giuseppe Saglio,²² Susanne Saußebe,¹⁷ Charles Schiffer,²³ Richard Silver,²⁴ Bengt Simonsson,²⁵ Juan-Luis Steegmann,²⁶ John M. Goldman,²⁷ and Rüdiger Hehlmann¹⁷

MERCI

Groupe d'étude de la LMC:

R Ben Lakhal

S Menif

H Bellaaj

Y Ben Youssef

A Lakhal

Z Medini Manai

H Ghedira

Pr B Zouari